

- [5] 鲍佳春, 袁凤来, 陆伟国. 包虫病治疗进展 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2010, 22(2):197-199.
- [6] Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, *et al.* Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(13):1448-1458.
- [7] 朱婕, 孙柯, 季洪健. 棘球蚴胸腔积液的诊断与治疗 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5):903-905.
- [8] 黄士波, 米圆圆, 刘爱琴, 等. 肝包虫病的诊断现状及进展 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(4):797-800.
- [9] 温浩, 徐明谦. 实用包虫病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2007:72.
- [10] WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings [J]. Acta Tropica, 2003, 85(2):253-261.
- [11] 李银侠, 郭佳. 10 例肝包虫病的超声误诊分析与鉴别诊断 [J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(2):66-69.
- [12] Tao S, Qin Z, Haitao L, *et al.* Evaluation of color Doppler ultrasonography in diagnosing hepatic alveolar echinococcosis [J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 38(2):183-189.
- [13] Balik A, Basoglu M, Celebi F, *et al.* Surgical treatment of hydatid disease of the liver: review of 304 cases [J]. Arch Surg, 1999, 134(2):166-169.
- [14] 唐胜滢, 旦增仁青, 吕校平, 等. 西藏班戈县地区居民肝包虫病的患病特点及分析 [J]. 现代医院, 2020, 20(4):582-585.
- [15] 茹仙古丽·艾尔西丁, 裴世宇, 严传波, 等. 基于深度学习的肝包虫疾病图像分类 [J]. 中国数字医学, 2020, 15(4):2-4, 21.
- (2020-07-13 收稿 2020-09-27 修回)
(本文编辑 揣征然)

万古霉素致失代偿期肝硬化患者重度血小板减少 1 例

吕 鹏, 苏海滨, 刘晓燕, 李 会, 史晨辉, 李 晨

[摘要] 万古霉素是一种糖肽类抗生素, 临床主要用于治疗包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌在内的侵袭性革兰阳性菌感染。该药常见不良反应为皮疹、肾毒性及耳毒性, 较少引起血小板减少。本文报道 1 例由万古霉素导致重度血小板减少的失代偿期肝硬化患者, 为此类不良反应的临床监测及治疗提供参考。

[关键词] 万古霉素; 肝硬化; 血小板减少; 病例报告

[中国图书资料分类号] R978.1; R558.2; R575.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2020)05-0469-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.021

Severe thrombocytopenia caused by vancomycin in one case with decompensated cirrhosis

LÜ Peng, SU Hai-bin, LIU Xiao-yan, LI Hui, SHI Chen-hui, LI Chen*

Department of Pharmacy, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: leo_lee666@126.com

[Abstract] Vancomycin is a glycopeptide antibiotic used for clinical treatment of invasive gram-positive bacterial infections, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Adverse effects of vancomycin include rash, nephrotoxicity and ototoxicity. But thrombocytopenia is rare. This study reports one patient with decompensated cirrhosis of severe thrombocytopenia caused by vancomycin, and provides a reference for the monitoring and treatment of clinical adverse reactions for vancomycin.

[Key words] vancomycin; cirrhosis; thrombocytopenia; case report

万古霉素是糖肽类抗生素, 临床应用近 60 年, 静脉给药治疗包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌在内的各种严重革兰阳性菌感染, 口服给药治疗艰难梭菌相关性腹泻。万古霉素最常见的不良反应为皮疹、肾毒性、耳毒性, 由其引起威胁生命的重度血小板减少症较为罕见。现报道中国人民解放军总医院第五医学中心收治的 1 例因使用万古霉素导致出现重度血小板减少, 危及生命的失代

偿期肝硬化患者, 为临床处理类似情况提供理论依据。

1 病例报告

患者, 男, 46 岁, 有长期大量饮酒史。因“肝硬化 1 年余, 腹胀 11 个月, 胸闷加重伴发热 9 d”入院。2018 年 5 月 26 日出现发热, 体温最高 39.0℃, 无畏寒、寒战、出汗, 当地医院化验血常规: 白细胞 $7.7 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 82.0%、血红蛋白 97 g/L、血小板 $85 \times 10^9/L$, 降钙素原 4.72 ng/ml, C 反应蛋白 68.9 mg/L。胸水常规提示感染 (具体不详), 予头孢三代抗生素 (具体不详) 抗感染

[作者单位] 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心药学部 (吕鹏), 肝衰竭诊疗与研究中心 (苏海滨、刘晓燕、李会、史晨辉、李晨)

[通信作者] 李晨, E-mail: leo_lee666@126.com

治疗1 d后,体温无下降;5月27日加用吗啉硝唑氯化钠联合抗感染治疗效果不佳,仍有发热,体温最高波动在38.4℃左右,考虑胸水存在革兰阴性菌混合革兰阳性菌感染;5月31日升级抗生素为美罗培南(1 g, 1次/8 h, 静脉滴注)联合万古霉素(1 g, 1次/12 h, 静脉滴注)进行抗感染治疗。

6月4日患者来我中心进一步治疗,入院体温38.5℃,化验血常规:白细胞 $4.98 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比64.0%、血红蛋白93 g/L、血小板 $121 \times 10^9/L$;凝血:凝血酶原活动度56.3%、国际标准化比值1.25;生化:天冬氨酸氨基转移酶36 U/L、丙氨酸氨基转移酶19 U/L、碱性磷酸酶154 U/L、总胆红素37.3 $\mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素23.0 $\mu\text{mol/L}$ 、白蛋白32 g/L、肌酐72 $\mu\text{mol/L}$;降钙素原0.192 ng/ml;胸水常规:颜色浅黄、李瓦它试验阴性、白细胞 $183 \times 10^6/L$ 、分类中性粒细胞0.05、分类淋巴细胞0.92、分类间皮细胞0.03;胸水生化:总蛋白9 g/L、白蛋白5 g/L、乳酸脱氢酶36 U/L。入院诊断:酒精性肝硬化失代偿期合并腹水、胸水、低蛋白血症、胸水感染。

患者入院后继续予美罗培南(1 g, 1次/8 h, 静脉滴注)联合万古霉素(1 g, 1次/12 h, 静脉滴注)抗感染治疗。6月5日复查白细胞 $3.08 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比61.7%、血小板 $93 \times 10^9/L$ 。6月8日复查白细胞 $2.58 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比55.0%、血小板 $19 \times 10^9/L$ 、网织血小板4.1%,当日复查血小板 $15 \times 10^9/L$,患者四肢及躯干出现多处紫癜及瘀斑,诊断为重度血小板减少症。行骨髓穿刺术,骨髓细胞学检查结果显示,骨髓增生活跃:①三系均可见,粒系呈反应性改变;②红系呈增生性贫血表现;③巨核细胞产板型未见,血小板散在可见。考虑万古霉素致血小板减少症(vancomycin-induced thrombocytopenia, VIT)可能

性较大,予重组人血小板生成素注射液15 000 U皮下注射,输注血小板等对症治疗,停用万古霉素,因抗感染疗程不足,更换为替考拉宁抗感染治疗。6月12日复查白细胞 $3.71 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比53.1%、血小板 $29 \times 10^9/L$,6月13日停用美罗培南和替考拉宁,6月14日复查血小板 $44 \times 10^9/L$ 、网织血小板6.9%,之后血小板逐渐上升。6月17日复查白细胞 $3.17 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比70.3%、血小板 $56 \times 10^9/L$ 。6月18日体温38.1℃,伴胸痛、咳嗽。胸水常规:颜色浅桔红、透明度为浑浊、李瓦它试验弱阳性、细胞总数 $3330 \times 10^6/L$ 、白细胞 $330 \times 10^6/L$ 、分类中性粒细胞0.12、分类淋巴细胞0.79、分类间皮细胞0.09。诊断胸腔感染,因无革兰阳性菌感染证据,使用美罗培南单药治疗后感染得到控制,6月25日停用美罗培南。7月4日复查血小板 $112 \times 10^9/L$ 。主要治疗药物见表1,血小板变化见图1。

表1 患者住院期间主要治疗药物使用情况

Table 1 Main therapeutic drugs used during hospitalization of this patient

药物	用药日期
注射用盐酸万古霉素 1 g, 1次/12 h, 静脉滴注	5月31日—6月8日
注射用美罗培南 1 g, 1次/8 h, 静脉滴注	5月31日—6月13日 6月18日—6月25日
注射用替考拉宁 200 mg, 1次/d, 静脉滴注	6月8日—6月13日
重组人血小板生成素注射液 15 000 U 皮下注射	6月8日
注射用复合辅酶 200 U, 1次/d, 静脉滴注	6月4日—6月27日
苦黄注射液 30 ml, 1次/d, 静脉滴注	6月4日—6月27日
维生素K ₁ 注射液 10 mg, 1次/d, 静脉注射	6月4日—6月27日
人血白蛋白注射液 10 g, 1次/d, 静脉滴注	6月6日—6月27日
注射用前列地尔干乳剂 10 μg , 1次/d, 静脉滴注	6月8日—6月15日

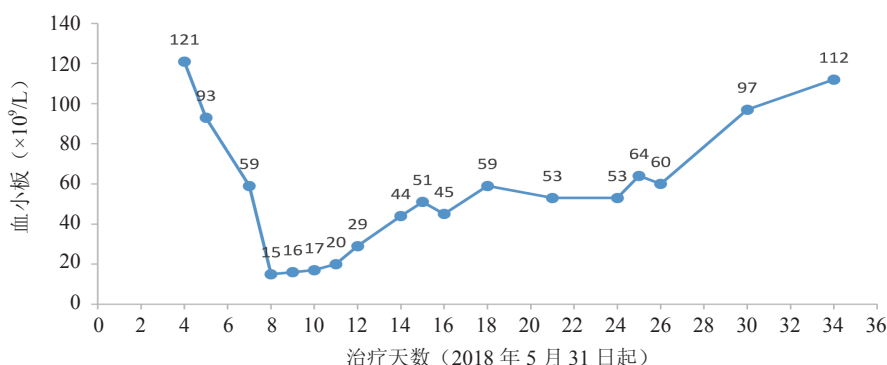


图1 患者治疗期间血小板变化趋势

Figure 1 Change of platelet counts during therapy of this patient

2 讨 论

万古霉素说明书中提及血液系统不良反应发生率为 0.1%~2.0%，VIT 多见于个案报道，最早报道于 1985 年^[1]，相关文献表明 VIT 的发生率仍不明确^[2-3]。美国两项替考拉宁与万古霉素的比较研究显示 VIT 发生率为 0.47%^[4-5]。然而，另外两项回顾性研究中报告的发生率均高于说明书所示^[6-7]。一项是对巴西某医院接受万古霉素治疗的患者进行的横断面回顾性研究，结果显示血小板减少症（判定标准为血小板 $<100\times10^9/L$ ）发生率为 7.1%。另一项是比较达托霉素和万古霉素治疗骨髓炎患者复发率的研究，34 名万古霉素治疗患者中有 2 例（5.9%）发生血小板减少症（判定标准为血小板 $<100\times10^9/L$ ，或较基线值降低 50%）。由于在回顾性研究中可能无法准确评估因果关系、血小板减少症定义不同以及样本量不高，因此导致这些研究结果可能与实际发生率相差较大。

患者在药物治疗过程中，出现血小板急剧下降，应考虑药源性血小板减少症（drug-induced thrombocytopenia, DITP）。DITP 可分为非免疫性和免疫性，分别通过抑制造血干细胞向血小板分化的过程、诱导产生特异性抗体导致血小板下降，多种药物能导致免疫性血小板减少症的发生^[8]。

免疫性 DITP 通常在开始接触药物后 5~10 d，或在重新接触偶尔服用一段时间的药物治疗后数小时内出现。通常血小板 $<20\times10^9/L$ ，血小板减少症的发作很快，并且经常出现出血症状^[8-9]。本例患者用药 5 d 后出现血小板减少，8 d 后血小板重度减少，排除疾病因素，怀疑是 DITP。共用的药品有万古霉素、美罗培南、注射用复合辅酶、苦黄注射液、维生素 K₁ 注射液、注射用前列地尔干乳剂、人血白蛋白注射液。美罗培南说明书中标明其所致的血小板减少发生率 $<0.1\%$ ，相关文献仅有少量个案报道^[10]，具体机制不详。本例患者在 6 月 18 日—25 日单独使用美罗培南，未出现血小板减少。注射用复合辅酶、苦黄注射液、维生素 K₁ 注射液、注射用前列地尔干乳剂、人血白蛋白注射液等说明书中均未见血小板减少说明，也未检索到致血小板减少的国内外相关文献，因此高度怀疑是万古霉素所致。

有研究显示，VIT 主要由免疫机制介导，其机制是患者首次用万古霉素后，刺激机体产生特异性万古霉素依赖性抗血小板抗体，再次使用时，体内已存在的抗体被诱导并与相应抗原，即血小板膜上的 GP II b 和（或）III a 结合成免疫复合物，从而引起血小板合成障碍、结构破坏和功能丧失，

进而发生血小板的减少和血液系统的凝血功能障碍，严重时导致机体出血^[11]。本例患者骨髓穿刺细胞学结果显示骨髓增生活跃、三系均可见、巨核细胞产板型未见、血小板散在可见，提示该患者血小板减少并非骨髓抑制导致，且外周血网织血小板正常，更支持为万古霉素引发免疫机制介导所致。

目前仍缺乏用于诊断 VIT 的金标准。临床上首先应根据患者的用药史和病史，排除其他可能导致血小板减少的原因，如免疫性血小板减少症、弥散性血管内凝血、肝素诱导、联用其他药物以及患者自身疾病等。若患者在使用万古霉素后出现血小板减少症，停药后血小板逐渐恢复，再次使用后血小板再次减少，基本可以诊断为 VIT。特异性万古霉素依赖性抗血小板抗体的检测有助于诊断，国外研究也证实了流式细胞仪检测万古霉素依赖性抗血小板抗体的可靠性^[11-12]，但目前存在局限性主要有：①仪器应用不广泛；②检测的特异性尚不清楚；③抗体检测过程较为耗时。另外，通过某些不良反应系统评分（如 Naranjo 评估量表^[13]）或我国不良反应监测中心所采用的评价方法^[14]，可以有助于明确因果关系。本例患者根据我国不良反应关联性评价分级，评价万古霉素为很可能，Naranjo 评估量表评分显示为 5 分，万古霉素很可能有关，故考虑该不良反应是与万古霉素相关。

既往文献提示以中老年 VIT 患者占比较高，可能与该年龄段患者合并用药多、肾功能减退等因素相关^[2-3]。VIT 患者多在用药后 1~2 周发病，短者数小时即可影响血小板，长者数周甚至数月才发病，中位时间为 7 d^[3]。本例患者为中年男性，合并用药多，应用万古霉素 5 d 后出现血小板减少，与文献报道相符^[3]。万古霉素使用过程中出现血小板减少时，应立即停用万古霉素及影响血小板的药物，可考虑换用其他相同抗菌谱的抗感染药物如替考拉宁或去甲万古霉素。当血小板急剧下降，血小板 $<20\times10^9/L$ 时，可输注血小板治疗，但由于 VIT 免疫机制存在，可能疗效不明显^[2, 11]。也有研究指出有出血倾向时预防性应用血小板的阈值为血小板 $<10\times10^9/L$ ，这样既能降低出血风险，也能降低血小板输注所需的费用^[3]。出血严重者，停药同时给予输注血小板、糖皮质激素、免疫球蛋白或血液透析等治疗^[15]。既往文献显示，VIT 患者血小板的平均恢复时间为 5~6 d^[2-3]，本例患者 20 余天后才逐渐恢复，考虑与失代偿期肝硬化患者存在脾功能亢进、血小板基础值较低，以及重症感染等因素相关。

血小板减少是肝硬化患者常见的并发症，与患者肝病严重程度有关，一些治疗药物则可能加

重血小板减少。血小板减少症还是影响肝硬化患者预后的独立因素,对病情进展有预测作用^[16]。建议临床加强应用万古霉素患者的用药监护,特别是针对失代偿期肝硬化患者,应定期监测患者血小板及有无出血现象。出现血小板减少后,结合患者病情,判定是否与药物有关,及时停用万古霉素,鉴于有效的抗感染治疗对于肝硬化患者的预后具有重要意义^[17],建议选择其他抗感染药物替代治疗,出血严重者,同时采取输注血小板等其他治疗措施。如有检测条件,还可以进行万古霉素依赖性抗血小板抗体检测,为诊疗提供更为充分的依据。

【参考文献】

- [1] Walker RW, Heaton A. Thrombocytopenia due to vancomycin [J]. *Lancet*, 1985, 1(8434):932. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91710-6.
- [2] Mohammadi M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, et al. Vancomycin-Induced thrombocytopenia: a narrative review [J]. *Drug Saf*, 2017, 40(1):49-59.
- [3] 张金红, 房德敏, 侯微. 万古霉素致血小板减少症的国内外文献系统回顾性分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(21):1953-1960.
- [4] Wilson AP, Gruneberg RN, Davey P. Teicoplanin, the first decade [M]. Abingdon: The Medicine Group (Education), 1997:126-128, 139.
- [5] Wood MJ. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin [J]. *J Chemother*, 2000, 12(Suppl 5):S21-S25.
- [6] Marinho DS, Huf G, Ferreira BL, et al. The study of vancomycin use and its adverse reactions associated to patients of a Brazilian university hospital [J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4:236. DOI: 10.1186/1756-0500-4-236.
- [7] Moenster RP, Linneman TW, Finnegan PM, et al. Daptomycin compared to vancomycin for the treatment of osteomyelitis: a single-center, retrospective cohort study [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(7):1521-1527.
- [8] 秦伟, 王晓雪, 杜雯雯, 等. 药源性血小板减少症的研究进展 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(5):577-580.
- [9] Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia [J]. *Transfus Med Rev*, 2013, 27(3):137-145.
- [10] 李红霞, 代小兰, 周陶然. 1 例美罗培南致血小板减少 [J]. *上海医药*, 2017, 38(23):52-54.
- [11] Von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW, et al. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(9):904-910.
- [12] Yamanouchi J, Hato T, Shiraishi S, et al. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia proven by the detection of vancomycin-dependent anti-platelet antibody with flow cytometry [J]. *Intern Med*, 2016, 55(20):3035-3038.
- [13] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2):239-245.
- [14] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 《药品不良反应报告和监测管理办法》培训教材 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012:47-49.
- [15] 王学彬, 王卓, 胡晋红. 万古霉素致免疫性血小板减少症的研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2008, 29(3):121-124.
- [16] 赵西平. 慢性肝病患者血小板减少发生机制及治疗 [J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(1):11-15.
- [17] 谢杨新, 涂波, 秦恩强, 等. 肝硬化细菌感染的研究进展 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(1):75-79.

(2019-02-03 收稿 2019-07-24 修回)

(本文编辑 赵雅琳)

· 经验交流 ·

新型冠状病毒肺炎疫情下 肝癌患者外科诊疗的思考与建议

雷光林, 李媛媛, 李 智, 胡雄伟, 洪智贤

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)对人民的生命健康造成了巨大的威胁。在新冠肺炎疫情下,如何应对肝胆外科肝癌患者的门诊筛查、病房管理以及安全地实施肝癌手术,都是对肝胆外科医师提出的新挑战。我们认为,该病的临床处置应在筛查新冠肺炎的前提下,遵循正规操作流程,做好充分防护。对于需要急诊治疗但无法排除新冠肺炎的肝癌患者,须综合考虑患者的病情严重程度、手术方式及手术室条件,慎重制定个体化治疗方案。整个诊疗过程必须遵从既保证患者的安全及疗效,又要降低医护人员感染风险的原则。

【关键词】 新型冠状病毒;肺炎;肝癌

【中国图书资料分类号】 R735.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-8134(2020)05-0472-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.022

【作者单位】 100039 北京,中国人民解放军总医院第五医学中心肝胆外科一中心(雷光林、胡雄伟、洪智贤),肝硬化内科诊疗中心(李媛媛); 100853 北京,中国人民解放军总医院第一医学中心肝胆外科一科(李智)

【通信作者】 洪智贤, E-mail: zqyhzz@sina.com