

# 头孢哌酮/舒巴坦致凝血功能异常的影响因素分析

石珊平<sup>1</sup> 吴雪<sup>1</sup> 农杰昌<sup>2</sup> 张磊姣<sup>1</sup> 王翠华<sup>1</sup>

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第924医院药剂科 广西桂林 541002; 2. 柳州市工人医院)

**摘要 目的:**探讨分析头孢哌酮/舒巴坦(2:1)致凝血功能异常的影响因素。**方法:**对2017年6月~2018年7月使用头孢哌酮/舒巴坦(2:1)治疗的患者134例进行回顾性分析,根据是否发生凝血功能异常分为正常组和异常组,使用Logistic回归模型分析引起头孢哌酮/舒巴坦致凝血功能异常的危险因素。**结果:**39例(29.1%)患者出现凝血功能异常。单因素分析显示,两组患者的头孢哌酮/舒巴坦给药剂量、血清白蛋白含量、胃肠道疾病、饮食情况以及营养情况分布的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析结果表明,头孢哌酮/舒巴坦给药剂量、患者营养情况、饮食情况为患者发生凝血功能异常的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论:**较高的用药剂量、营养中重度不良和禁食可增加头孢哌酮/舒巴坦引起凝血功能异常的风险,此类人群在应用头孢哌酮/舒巴坦时应密切监测凝血功能。

**关键词** 头孢哌酮/舒巴坦;凝血功能异常;影响因素;药物警戒

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)09-0578-04

## Influencing Factors of Coagulation Abnormalities Induced by Cefoperazone /Sulbactam

Shi Shanping<sup>1</sup>, Wu Xue<sup>1</sup>, Nong Jiechang<sup>2</sup>, Zhang Leijiao<sup>1</sup>, Wang Cuihua<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, the 924th Hospital of PLA Joint Service Support Force, Guilin 541002, Guangxi, China;

2. Liuzhou Worker's Hospital

**ABSTRACT Objective:** To explore the influencing factors of coagulation abnormalities induced by cefoperazone/sulbactam. **Methods:** A retrospective study among the 134 cases who treated by cefoperazone/sulbactam in the period from June 2017 to July 2018, and the patients were divided into two groups according to whether the occurrence of coagulation abnormalities. Influencing factors were screened with Logistic regression analysis. **Results:** Among the subjects, 39 cases (29.1%) developed coagulation abnormalities. The single factor analysis showed there were statistical significance between the two groups in the dosage of cefoperazone/sulbactam, albumin, abdominal disease, dietary condition and nutritional status ( $P < 0.05$ ). The Logistic analysis showed that dosage of cefoperazone/sulbactam, dietary condition and nutritional status were independent risk factors for coagulation abnormalities ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Higher dosage, fasting and malnutrition could increase the risk of coagulation abnormalities induced by cefoperazone/sulbactam. Coagulation function parameters should be closely monitored in this population when treated with cefoperazone/sulbactam.

**KEY WORDS** Cefoperazone/sulbactam; Coagulation abnormalities; Influencing factors; Pharmacovigilance

头孢哌酮/舒巴坦是第3代头孢菌素头孢哌酮和 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂舒巴坦组成的复方制剂。舒巴坦可保护头孢哌酮不被 $\beta$ -内酰胺酶水解,使头孢哌酮抗菌作用增强,抗菌谱扩大,对大部分 $G^+$ 球菌、 $G^-$ 杆菌以及厌氧菌有抗菌作用,尤其对铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等非发酵菌有良好抗菌作用。随着其临床的广泛应用,陆续有文献报道头孢哌酮/舒巴坦可导致患者凝血功能异常<sup>[1,2]</sup>。收集中国人民解放军联勤保障部队第924医院使用头孢哌酮/舒巴坦(2:1)的患者病历,分析头孢哌酮/舒巴坦对凝血功能影响的情况,探讨头孢哌酮/舒巴坦导致凝血功能异常的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用回顾性分析方法,收集该院2017年6月~2018年7月患者病历。调查对象的纳入标准:①规范使用头孢哌酮/舒巴坦(2:1)的;②用药前凝血功能正常且无出血症状;③具有完整的临床资料、用药前后血液生化检查指标以及凝血功能检查数据等。剔除标准:①患者临床资料不完整;②血液疾病患者;③在使用头孢哌酮/舒巴坦治疗前已出现凝血功能异常;④与肝素、香豆素和非甾体抗炎药等已明确对凝血功能有影响的药物合用的。

1.2 方法

1.2.1 凝血功能检测与分组 通过凝血因子检测判断凝血功能情况,凝血功能异常定义为应用头孢哌酮/舒巴坦治疗后血浆凝血酶原时间(PT)较治疗前延长3 s以上或活化部分凝血活酶时间(APTT)较治疗前延长10 s以上者<sup>[3]</sup>。使用头孢哌酮/舒巴坦后出现凝血功能异常者纳入异常组,未出现凝血功能异常者纳入正常组。

1.2.2 临床资料收集 记录患者性别、年龄、基础疾病、饮食情况、营养情况、头孢哌酮/舒巴坦使用剂量、血液生化检查指标[血清白蛋白含量、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血肌酐(SCr)]、凝血功能检查结果。其中营养状况的判定标准根据该院住院患者营养状况评估表,综合实际体重占理想体重百分比、体重指数、白蛋白、前白蛋白、总淋巴细胞数量等指标进行评估。

1.3 统计分析

使用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。单因素分析:计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料符合正态分布者比较采用 $t$ 检验,不符合正态分布者比较采用非参数检验。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的可疑因素作为协变量纳入进行Logistic回归分析,筛选出独立影响因素。检验采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

按纳入剔除标准共筛选到134例使用头孢哌酮/舒巴坦治疗的患者,其中男94例,女40例,平均年龄(56.99±18.54)岁。基础疾病:合并糖尿病的患者12例,胃肠道疾病患者19例,外伤24例;感染分布:肺部感染76例,泌尿系感染23例,胆道感染11例,上呼吸道感染8例,皮肤软组织感染8例,其他感染8例。头孢哌酮/舒巴坦(2:1)用量3.0 g·d<sup>-1</sup> 30例,6.0 g·d<sup>-1</sup> 84例,9.0 g·d<sup>-1</sup> 20例。纳入正常组的有95例,PT(11.9±1.4)s,APTT(31.5±5.5)s;纳入异常组的有39例,PT(21.7±11.7)s,APTT(44.3±16.1)s。

2.2 单因素分析

单因素分析结果显示,两组患者的头孢哌酮/舒巴坦给药剂量、胃肠道疾病、营养情况、用药期间、饮食情况和血清白蛋白含量比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组患者的性别、是否合并糖尿病、是否有外伤、总胆红素、ALT、SCr水平等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者的临床资料比较

[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

临床资料	正常组(n=95)	异常组(n=39)	P
年龄(岁)	55.6±17.3	60.4±21.1	0.211
男性比例	68(71.6)	26(66.7)	0.572
头孢哌酮/舒巴坦使用剂量(g·d <sup>-1</sup> )			0.004
3.0	24(25.3)	6(15.4)	
6.0	63(66.3)	21(53.8)	
9.0	8(8.4)	12(30.8)	
基础疾病			
合并糖尿病	8(8.4)	4(10.3)	0.735
合并胃肠道疾病	8(8.4)	11(28.2)	0.003
合并外伤	14(14.7)	10(25.6)	0.135
饮食情况			0.088
普食	56(58.9)	20(51.3)	
流食或半流食	27(28.4)	8(20.5)	
禁食	12(12.6)	11(28.2)	
营养情况			0.005
营养正常	60(63.2)	13(33.3)	
轻度营养不良	28(29.5)	15(38.5)	
中重度营养不良	7(7.4)	11(28.2)	
血清白蛋白(g·L <sup>-1</sup> )	36.9 (14.3,48.4)	34.2 (10.2,47.1)	0.018
总胆红素(μmol·L <sup>-1</sup> )	12.7 (2.1,153.7)	12.4 (1.8,329.2)	0.862
ALT(U·L <sup>-1</sup> )	31.0 (5,360)	28.0 (6,250)	0.808
SCr(μmol·L <sup>-1</sup> )	79.0 (29,1704)	86 (43,1086)	0.118
凝血功能(s)			
PT	11.9±1.4	21.7±11.7	<0.001
APTT	31.5±5.5	44.3±16.1	<0.001

2.3 多因素分析

以患者是否发生凝血功能异常为因变量,将单因素分析中 $P < 0.1$ 的可疑因素头孢哌酮/舒巴坦使用剂量、胃肠道疾病、营养情况、用药期间饮食情况和血清白蛋白含量作为协变量,纳入二分类Logistic回归分析。结果显示,头孢哌酮/舒巴坦致患者凝血功能异常的独立危险因素有头孢哌酮/舒巴坦使用剂量、营养情况和饮食情况( $P < 0.05$ ),即头孢哌酮/舒巴坦使用剂量越大、中重度营养不良、禁食可增加头孢哌酮/舒巴坦引起凝血功能异常的风险,见表2。

3 讨论

3.1 发生机制

头孢哌酮的第3位侧链上有N-甲硫四氮唑基团,该基团可在肝脏微粒体竞争性结合谷氨酸 $\gamma$ -羧化酶,导致维生素K依赖性凝血因子生成障碍,干扰凝血功能<sup>[1]</sup>。有研究表明,该基团可抑制维生素K氧化还原酶,阻断维生素K循环,导致参与凝血因子活化的还原型维生素K缺乏<sup>[2]</sup>。另外,头孢哌酮在胆汁中的含量较高,主要经胆道排泄,易使肠道正常菌丛受抑制,影响凝血因子的合成而引起凝血功能异常<sup>[4]</sup>。头孢哌酮为第3代头孢菌素,第3代

表 2 头孢哌酮/舒巴坦发生凝血功能异常影响因素的 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	S. E.	Wald $\chi^2$	P	OR(95% CI)
头孢哌酮/舒巴坦使用剂量( $g \cdot d^{-1}$ )					
3.0					1.000
6.0	0.301	0.595	0.257	0.612	1.352(0.421,4.336)
9.0	1.733	0.713	5.914	0.015	5.657(1.400,22.865)
患胃肠道疾病					
否					1.000
是	0.652	0.652	1.000	0.317	1.919(0.535,6.885)
营养情况					
营养正常					1.000
轻度营养不良	0.789	0.487	2.628	0.105	2.202(0.848,5.717)
中重度营养不良	1.691	0.662	6.516	0.011	5.422(1.481,19.856)
饮食情况					
普食					1.000
流食或半流食	-0.472	0.558	0.716	0.397	0.624(0.209,1.862)
禁食	1.141	0.554	4.245	0.039	3.129(1.057,9.263)
血清白蛋白( $g \cdot L^{-1}$ )	-0.020	0.036	0.303	0.582	0.980(0.914,1.052)

头孢菌素可能对外周血中的血小板或骨髓早期巨核细胞有直接破坏作用或成为免疫介导体及半抗原形式破坏血小板引起血小板数量减少和功能下降,头孢哌酮还可以削弱血小板的凝聚作用<sup>[5]</sup>,头孢哌酮/舒巴坦从而扰乱凝血机制。

### 3.2 影响的危险因素

头孢哌酮/舒巴坦引起凝血功能异常与用药剂量相关。本文纳入患者中头孢哌酮/舒巴坦使用剂量为  $9.0 g \cdot d^{-1}$  的有 20 例,其中 12 例(60%)出现凝血功能异常,多于凝血功能正常的患者。Logistic 回归分析结果显示,头孢哌酮/舒巴坦的日用药剂量被列为独立危险因素,用药剂量  $9.0 g \cdot d^{-1}$  的风险是  $3.0 g \cdot d^{-1}$  的 5.657 倍,提示较高剂量与较低剂量相比,明显增加头孢哌酮/舒巴坦引起凝血功能异常的风险,与文献报道的结果一致<sup>[6]</sup>。

Logistic 回归分析结果显示,营养不良会加大头孢哌酮/舒巴坦引起凝血功能异常的风险,使用头孢哌酮/舒巴坦治疗期间中重度营养不良的患者发生凝血功能障碍的风险是营养正常患者的 5.422 倍。营养不良在住院患者中广泛存在,研究表明,传统凝血功能指标正常的营养不良患者的血栓弹力描记图(TEG)检测指标与营养状况良好者相比存在明显的低凝状态,可能与营养不良患者的凝血因子和纤维蛋白原合成缺乏有关<sup>[7]</sup>。凝血因子发生改变,引起凝血功能异常的可能性会升高,此时使用头孢哌酮/舒巴坦会加剧这类患者的凝血功能发生障碍,严重的则合并出血症状。

Logistic 回归分析结果提示,禁食是发生凝血功能障碍的独立危险因素。使用头孢哌酮/舒巴坦治疗期间禁食的患者发生凝血功能障碍的风险是普食

患者的 3.129 倍。摄入不足,长期不能进食或少食是引起维生素 K 缺乏的常见病因之一<sup>[8]</sup>,其作用与头孢哌酮/舒巴坦作用相加,加大了头孢哌酮/舒巴坦引起凝血功能异常的风险。

有研究表明,胃炎、胃溃疡患者会使胃黏膜血液流变学发生改变,引起胃黏膜血液循环障碍<sup>[9]</sup>。胃部肿瘤细胞可以和血管内皮细胞、血小板等互相作用,破坏机体正常的凝血与抗凝之间的平衡,从而使血浆中的各种凝血物质发生不同的改变<sup>[10]</sup>。本次收集的患者中,19 例患胃肠道疾病(胃炎、十二指肠溃疡、直肠癌等),用药前凝血指标正常且无出血症状,有 11 例患者使用头孢哌酮/舒巴坦后凝血功能出现异常,其中 5 例还出现了出血症状,可见合并胃肠道疾病的患者存在较高的风险,应予以重视。单因素分析显示,两组患者合并胃肠道疾病的分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 Logistic 回归分析时该因素非独立危险因素,可能与胃肠道疾病患者往往并存营养不良或禁食有关。

部分文献报道高龄患者使用头孢哌酮/舒巴坦较易发生凝血功能异常,老年患者肝微粒体酶活性和肾功能随着年龄的增长而逐渐降低,引起药物的清除率相应降低,同时部分患者进食不佳,营养较差,容易发生药品不良反应<sup>[11,12]</sup>。但本文单因素分析两组患者年龄分布的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),可能与本文高龄患者样本量较小相关。

### 3.3 小结

头孢哌酮/舒巴坦因具有抗菌活性强、抗菌谱广及组织分布广、耐受性好等特点常用于各种感染疾病中,但其所致的不良反应也应重视。本文经收集

(上接第 580 页)

患者统计分析,头孢哌酮/舒巴坦导致凝血功能异常与患者的头孢哌酮/舒巴坦使用剂量、血清白蛋白含量、胃肠道疾病、用药期间饮食情况以及营养情况有关,其中高用药剂量、营养不良、用药期间禁食为独立的危险因素,明显增加用药期间发生凝血功能异常的风险。因此,临床使用应注意把握用药剂量,注意评估患者营养状况,及时纠正营养不良,减少禁食时间,用药时密切监测凝血功能,保护胃肠道,同时避免和其他影响凝血功能的药物联用,以降低不良反应风险。

### 参 考 文 献

- 1 Schäfer H, Naber K, Adam D. Hemostasis disturbance caused by cephalosporins with an *N*-methylthiotetrazole side chain: A randomized pilot study [J]. *Arzneimittelforschung*, 1989, 39 (9):1156-1162
- 2 Wong RS, Cheng G, Chan NP, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(1):76
- 3 朱立华. 实验诊断学 [M]. 北京:北京大学医学出版社, 2002:144-152
- 4 王婷, 孙渊. 头孢哌酮舒巴坦钠临床应用研究进展 [J]. 海

峡药学, 2010, 22(7):173-175

- 5 李颖, 胡永芳, 彭芳辰. 头孢哌酮/舒巴坦引起血小板减少症的循证分析 [J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(23):1938-1941
- 6 戴晓琴, 马纯雪, 蔡月, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常的危险因素分析及护理 [J]. *护理学报*, 2013, 20(5A):59-61
- 7 胥子玮, 李幼生, 王剑, 等. 血栓弹力图在早期诊断营养不良病人凝血功能障碍中的作用 [J]. *肠外与肠内营养*, 2012, 19(2):83-85
- 8 秦云. 31 例成人获得性维生素 K 缺乏症临床分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(4):260-261
- 9 刘海琴. 消化性溃疡并发出血的危险因素分析及干预对策 [J]. *医学综述*, 2013, 19(16):3054-3056
- 10 张琳, 唐沪强. 胃癌患者凝血指标变化及临床意义 [J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(2):166-168
- 11 李道荣, 高伟波, 朱继红. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常三例 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(5):555-557.
- 12 王宇, 丁宁. 单用头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常的临床分析及对策 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(16):1397-1399

(2019-02-22 收稿 2019-05-15 修回)