

## · 重点监测 ·

## 头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关肝损伤的自动监测研究

栗啸阳<sup>1</sup> 郭代红<sup>1</sup> 孔祥豪<sup>2</sup> 刘思源<sup>1</sup> 杨鸿溢<sup>2</sup> 姚聃<sup>1</sup>

(1. 解放军总医院医疗保障中心药剂科 北京 100853; 2. 重庆医科大学药学院)

**摘要 目的:** 高效获取大样本用药人群中头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关肝损伤的真实世界发生率等风险数据。**方法:** 借助“医疗机构 ADE 主动监测与智能评估警示系统”(ADE-ASAS), 回顾性自动监测我院 2013 年 7 月~2018 年 6 月使用注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠的住院患者, 双人评价系统报警病例, 获得头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关肝损伤的发生率与发生特征; 采用病例对照研究方法进行影响因素分析。**结果:** 22 573 例次用药患者中发生肝损伤 166 例, 发生率为 0.74%。关联性评价结果: 很可能 34 例, 可能 132 例; 肝损伤类型: 肝细胞损伤型 75 例, 胆汁淤积型 80 例, 混合型 11 例。高龄、低体重指数(BMI)患者发生胆汁淤积型肝损伤的比例更高。多因素 Logistic 回归分析显示, 用药时长为头孢哌酮钠/舒巴坦钠致肝损伤的影响因素, 病例组用药  $\geq 5$  d 患者比例(83.73%)与对照组(61.18%)比较, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。**结论:** 头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关肝损伤发生率属偶见。高龄、低 BMI 患者可能更易发生胆汁淤积型肝损伤, 用药时应重点监测 AKP 等相关指标、选择合适的保肝药物。合理控制用药时长, 并重点关注用药  $\geq 5$  d 患者肝功能状况, 减少肝损伤发生风险。

**关键词** 头孢哌酮钠/舒巴坦钠; 药品不良反应; 自动监测; 肝损伤; 影响因素

**中图分类号:** R978.1<sup>+</sup>1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-0698(2020)09-0606-04

**Automatic Surveillance of Liver Injury Related to Cefoperazone Sodium/Sulbactam Sodium**Li Xiaoyang<sup>1</sup>, Guo Daihong<sup>1</sup>, Kong Xianghao<sup>2</sup>, Liu Siyuan<sup>1</sup>, Yang Hongyi<sup>2</sup>, Yao Chong<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Medical Security Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China;
2. School of Pharmacy, Chongqing Medical University

**ABSTRACT Objective:** To obtain the real world incidence of liver injury related to cefoperazone sodium/sulbactam sodium in a large population. **Methods:** The incidence and characteristics of liver injury related to cefoperazone sodium/sulbactam sodium were obtained by retrospective automatic surveillance of inpatients who used cefoperazone sodium/sulbactam sodium for injection from July 2013 to June 2018 in our hospital with the aid of "ADE-ASAS" in medical institutions, and the influencing factors were studied by case-control study prime analysis. **Results:** There were 166 patients with liver injury among 22 573 patients, the incidence was 0.74%. Correlation evaluation results: 34 cases were likely, 132 cases were possible; types of liver injury: 75 cases of hepatocyte injury, 80 cases of cholestasis type, 11 cases of mixed type. Elderly, lower body mass index (BMI) patients had a higher rate of cholestatic liver injury. Multivariate Logistic regression analysis showed that the duration of medication was an influential factor for liver injury caused by cefoperazone sodium/sulbactam sodium. The proportion of patients with drug use  $\geq 5$  d in the case group (83.73%) was significantly higher than that in the control group (61.18%) ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** The incidence of liver injury related to cefoperazone sodium/sulbactam sodium is rare. The elderly and low BMI patients may be more prone to cholestatic type liver injury, so we should focus on monitoring AKP related indicators and selecting appropriate liver protection drugs. In order to reduce the risk of adverse drug reaction, we should reasonably control the duration of medication and focus on the liver function of patients who have achieved 5 days of medication.

**KEY WORDS** Cefoperazone sodium/sulbactam sodium; Adverse drug reactions; Automatic surveillance; Liver injury; Influence factor

头孢哌酮钠/舒巴坦钠由第三代头孢菌素头孢哌酮钠与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂舒巴坦钠以一定比例

组成, 临床应用广泛<sup>[1,2]</sup>; 相关的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)也屡见报道<sup>[3,4]</sup>。药源

性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)是一种常见 ADR 且易致严重后果。抗菌药物诱导的 DILI 严重威胁患者的用药安全,发生率远高于其他药品<sup>[5]</sup>。文献报道头孢菌素类药物 DILI 约占抗菌药物引起 DILI 总数的 1.8%<sup>[6]</sup>。本研究借助“医疗机构 ADE 主动监测与智能评估警示系统”(the adverse drug events active surveillance and assessment system, ADE-ASAS)<sup>[7]</sup>开展头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关肝损伤的自动监测研究,旨在获取大样本用药人群中的发生规律和特点,为促进临床安全使用该药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例纳入与排除标准

采用真实世界研究方法(real-world study, RWS)<sup>[8]</sup>,利用 ADE-ASAS 回顾性自动监测我院 2013 年 7 月 1 日~2018 年 6 月 30 日使用注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠所有住院患者的电子信息。样本排除条件包括:①下列疾病诊断患者:肝功能不全、肝功能衰竭、肝癌、肝转移;②指标缺失患者:用药前无肝生化指标检测值;③基值异常患者:用药前 ALT $\geq 200 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  或总胆红素(TBIL) $\geq 42 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。同一患者停止用药 48 h 以上再次使用,记为 2 个例次。

### 1.2 阳性病例筛选及相关标准

DILI 的判断标准依照国际不良反应协会(iSAEC)肝损伤生化学诊断标准<sup>[9]</sup>,用药后出现以下任一情况:① ALT $\geq 200 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ;② AKP $\geq 260 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;③ ALT $\geq 120 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  且 TBIL $\geq 42 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。ADE-ASAS 系统自动监测筛查出的报警病例,由两名研究者分别独立逐一进行关联性评价,评价标准基于 RUCAM 量表<sup>[10]</sup>,五级关联性评价结果中“极可能(>8 分)”、“很可能(6~8 分)”、“可能(3~5 分)”的认定为阳性病例;计算 R 值,公式:R = (ALT/ULN/AKP/ULN),式中 ULN 表示正常值上限。根据 R 值确定 DILI 类型,分为肝细胞损伤型(R $\geq 5.0$ )、胆汁淤积型(R $\leq 2.0$ )和混合型(2.0<R<5.0)。当评价结果不一致时,通过共同讨论解决,最终确定阳性病例,得到 DILI 发生率。

### 1.3 病例对照研究设置

采用病例对照研究方法分析头孢哌酮钠/舒巴坦钠致肝损伤的相关影响因素。根据纳排条件设置,系统最终纳入的病例资料为研究队列;其中,所有 DILI 阳性病例纳入病例组;因 DILI 可能与性别、

年龄存在一定相关性,所以对照组的选择采取成组设计原则,在未发生 DILI 的病例中,按照 1:2 的比例随机抽取组成对照组。分析比较头孢哌酮钠/舒巴坦钠致 DILI 的影响因素。

### 1.4 数据处理

利用 Microsoft Excel 2013 软件对数据进行整理,并做随机化抽样;利用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料比较,若满足正态分布则采用 *t* 检验,若不满足则采用秩和检验(Mann-Whitney *U* 检验);计数资料比较采用 $\chi^2$  检验。采用单因素 Logistic 回归分析、多因素 Logistic 回归分析相关影响因素,计算 *P* 值、比值比(OR)值及其 95% 置信区间(CI)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 监测概况

研究时间段使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠住院患者共 28 112 例/31 686 例次,排除 9 113 例次(其中诊断混杂 3 666 例,基值异常和指标缺失 5 477 例),最终纳入 20 533 例/22 573 例次(纳入率 71.24%)。患者平均年龄(61.25 $\pm$ 22.35)岁,男性 14 070 例次,女性 8 503 例次。系统报警 1 821 例次,经人工评价确定为头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关 DILI 的有 166 例,计算得到 ADE-ASAS 系统报警阳性率 9.12%,头孢哌酮钠/舒巴坦钠的 DILI 发生率为 0.74%。166 例 DILI 病例住院科室前 3 位分别为呼吸科、神经内科、血液科。见表 1。

表 1 166 例头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关 DILI 的住院科室分布

科室	例数 (n)	构成比 (%)	科室	例数 (n)	构成比 (%)
呼吸科	25	15.06	消化科	4	2.41
神经内科	21	12.65	小儿内科	4	2.41
血液科	17	10.24	心血管外科	3	1.81
造血干细胞移植病房	15	9.04	内分泌科	2	1.20
心血管内科	11	6.63	肝胆外科	1	0.60
风湿科	10	6.02	泌尿外科	1	0.60
肿瘤科	9	5.42	耳鼻喉科	1	0.60
骨科	8	4.82	皮肤科	1	0.60
神经外科	6	3.61	放射科	1	0.60
肾病科	6	3.61	中医内科	1	0.60
康复科	6	3.61	新生儿病区	1	0.60
急诊科	5	3.01	其他	3	1.81
普通外科	4	2.41			

### 2.2 阳性病例评价结果

166 例头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关 DILI 病例的关联性评价结果:很可能 34 例,可能 132 例,无

ADR 再暴露病例。依照 R 值分型,肝细胞损伤型 75 例,胆汁淤积型 80 例,混合型 11 例;相关影响因素分析结果显示,不同类型 DILI 患者的年龄、体重指数(BMI) 差异有统计学意义,见表 2。年龄因素方面,胆汁淤积型与肝细胞损伤型、混合型组间均有差异;BMI 因素方面,仅胆汁淤积型与肝细胞损伤型组间存在差异。

### 2.3 DILI 相关危险因素分析

病例对照研究中,病例组男 114 例,女 52 例,平均年龄(57.60±22.69)岁;对照组男 196 例,女 144

例,平均年龄(60.78±22.71)岁。对两组患者的性别、年龄、BMI、用药时长、饮酒史、吸烟史、过敏史进行单因素 Logistic 分析,结果显示两组患者年龄、吸烟史、过敏史的差异无统计学意义,见表 3。进一步对性别、BMI、用药时长、饮酒史进行多因素 Logistic 分析,结果显示用药时长是头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关 DILI 的影响因素,见表 4。以用药时间 5 d 为分界点,病例组(≥5 d 共 139 例,83.73%)与对照组(≥5 d 共 208 例,61.18%)进行  $\chi^2$  检验,结果显示两组差异有统计学意义( $P<0.001$ )。

表 2 166 例头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关 DILI 不同分型影响因素分析[ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]

影响因素	肝细胞损伤型(n=75)	胆汁淤积型(n=80)	混合型(n=11)	P
年龄(岁)	46.67±20.06	66.62±20.91	55.18±16.42	<0.001
男性比例	47(62.67)	59(73.75)	8(72.73)	0.130
BMI(kg·m <sup>-2</sup> )	23.88±3.98	22.36±3.77	24.34±3.44	0.031
用药时长(d)	10.28±6.17	11.00±7.49	8.00±3.35	0.453
饮酒史	23(30.67)	23(28.75)	5(45.45)	0.530
吸烟史	19(25.33)	25(31.25)	4(36.36)	0.613
过敏史	11(14.67)	19(23.75)	3(27.27)	0.300

表 3 头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关 DILI 的单因素 Logistic 分析

指标	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
性别	-0.477	0.200	5.673	0.017	0.621	(0.419, 0.919)
年龄	-0.006	0.004	2.296	0.130	0.994	(0.986, 1.002)
BMI	0.050	0.025	4.158	0.041	1.052	(1.002, 1.104)
用药时长	0.061	0.014	18.516	<0.001	1.063	(1.034, 1.093)
饮酒史	0.449	0.213	4.442	0.035	1.567	(1.032, 2.379)
吸烟史	0.019	0.209	0.008	0.928	1.019	(0.676, 1.535)
过敏史	-0.132	0.234	0.315	0.574	0.877	(0.554, 1.388)

表 4 头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关 DILI 的多因素 Logistic 分析

指标	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
性别	-0.267	0.226	1.392	0.238	0.766	(0.492, 1.193)
BMI	0.040	0.026	2.424	0.119	1.041	(0.990, 1.095)
用药时长	0.061	0.015	17.892	<0.001	1.063	(1.034, 1.094)
饮酒史	0.323	0.244	1.746	0.186	1.381	(0.856, 2.229)

## 3 讨论

### 3.1 影响 DILI 发生率的 因素分析

孙涛等<sup>[11]</sup>观察 729 例住院患者静脉滴注头孢哌酮钠/舒巴坦钠,11 例出现肝功能异常,发生率为 1.51%。本课题组前期监测 607 例用药人群中 DILI 38 例,发生率为 6.26%<sup>[12]</sup>。本研究获得的发生率为 0.74%,分析主要是因为本研究采取了国际上应用较为广泛的国际严重不良事件共识委员会(iSAEC)的 DILI 判断标准;我国《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[9]</sup>指出 iSAEC 标准对临床决策更具参考意义;课题组对包括该标准在内的 3 个较常用标准进行大样本同一用药人群中 DILI 对比研究,亦推荐使用 iSAEC 标准<sup>[13]</sup>。另外,随着近年来临床医生药物警戒意识的

强化,用药期间出现肝功能异常后即给予对症措施,未再发展到 DILI 程度<sup>[14]</sup>。再者,本课题组前期相关研究的排除病例较多且样本量较少,也可能导致研究结果出现偏倚。用药后监测外发生异常的病例可能被判定为阴性,存在一定的假阴性率,但本类病例治疗中多无临床表现或症状较轻微、住院时间不长、例数相对较少,对研究结果影响较小。

### 3.2 DILI 的分型情况分析

临床使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠患者普遍感染较重、病情复杂,不能完全排除疾病及其他混杂因素影响,所以本研究 166 例阳性病例的关联性评价结果以可能为最多,占 79.52%。我国《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[9]</sup>提及胆汁淤积型 DILI 约占 DILI 总数的 30%;刘备等<sup>[15]</sup>研究显示头孢菌素类药物可致全

部3种类型的DILI。本研究阳性病例依照R值分型,胆汁淤积型(48.19%)与肝细胞损伤型(45.18%)为最多见。进一步进行组间比较,结果显示胆汁淤积型患者与其他两组患者的年龄、BMI存在差异。同时,有研究表明老年DILI患者的临床类型多以胆汁淤积型为主<sup>[16]</sup>;低BMI人群可能由于营养状况差、胆汁分泌减少而易致肝肠循环障碍。因此,高龄、低BMI患者可能更易发生胆汁淤积型DILI,该类用药患者可重点关注AKP相关指标,且发现肝酶升高趋势可选择熊去氧胆酸(UDCA)作为保肝药物<sup>[17]</sup>。

### 3.3 DILI的危险因素分析

孙涛等<sup>[11]</sup>研究显示头孢哌酮钠/舒巴坦钠致肝功能异常出现最多的人群是中年人,最常见的给药方案是每日较大剂量(3g bid)给药。也有文献报道高龄可能是DILI的重要易感因素<sup>[18]</sup>。有研究显示头孢菌素类药物发生DILI的机制多与过敏反应有关<sup>[19]</sup>。但本研究结果未显示出性别、年龄、BMI、饮酒史、吸烟史、过敏史等因素差异有统计学意义,只有用药时长是头孢哌酮钠/舒巴坦钠致DILI的危险因素,其中病例组用药时间 $\geq 5$  d的例数较对照组更多。而RUCAM量表<sup>[10]</sup>中也将用药至出现DILI的时间5~90 d计为2分,5 d以内计为1分。但实际上该药在临床使用疗程较长的多为感染较重的患者,为达到较高血药浓度其用药剂量往往较大,所以临床用药过程中应重点关注用药 $\geq 5$  d患者的肝功能状况,出现异常时还需根据患者具体病情综合评估用药风险。

### 3.4 信息化主动监测应用优势

利用ADE-ASAS开展基于真实世界证据的信息化主动监测与安全性评价研究,能够高效、快捷、低成本的获得目标药物目标ADR的准确发生率<sup>[14]</sup>。本研究在课题组前期607例次用药人群的探索性研究基础上,扩大到5年22 573例次用药人群,并采用了对临床决策更具参考意义的DILI判断标准。对头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关DILI进行的自动监测研究结果更具参考价值,而其真实世界发生率的降低趋势及相关影响因素分析结果也反映出临床用药过程中药物警戒意识的提升,体现了ADE-ASAS用于大样本真实世界用药评价研究的优势。

### 参 考 文 献

1 沈国萍. 头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗感染性疾病的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2017,15(4):108-109

- 2 温保堂. 头孢哌酮钠舒巴坦钠的临床应用效果分析[J]. 中国实用医药, 2016,11(14):131-132
- 3 刘宪军,付娜. 109例头孢哌酮钠舒巴坦钠不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(6):355-357
- 4 周晓石,温恩明,温文沛,等. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠临床应用效果及不良反应发生情况研究[J]. 中国现代药物应用, 2017,11(7):103-105
- 5 Bjornsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(6-7):617-623
- 6 周媛. 中国人群药物性肝损害的流行病学:系统分析患者21789例[D]. 重庆:第三军医大学硕士学位论文, 2013
- 7 王啸宇,郭代红,陈超,等. 基于电子医疗档案的ADR自动监测规范化操作流程[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(5):302-305
- 8 孙鑫,谭婧,王雯,等. 建立真实世界数据与研究技术规范,促进中国真实世界证据的生产与使用[J]. 中国循证医学杂志, 2019,19(7):755-762
- 9 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, 23(10):1752-1769
- 10 陈成伟. 认真回顾研究史重视RUCAM量表在药物性肝损伤诊断中的应用[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(11):801-803
- 11 孙涛,赵美,赵敏杰,等. 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠对住院患者肝功能影响的回顾性调查[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(12):35-38
- 12 郭代红,苏畅,王啸宇,等. 住院患者药源性肝损伤的信息化自动监测研究与实践[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017,17(8):16-18
- 13 Yang HY, Guo DH, Xu YJ, et al. Comparison of different liver test thresholds for drug-induced liver injury: Updated RUCAM versus other methods. [J]. Front Pharmacol, 2019, 10:1-8
- 14 庞宁,郭代红,寇炜,等. 奥美拉唑相关肝功能异常与肝损害的自动监测对比研究[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(4):33-36
- 15 刘备,马国. 抗菌药物致肝损伤的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9):778-784
- 16 姬琛华,张竹青,王晓媛,等. 老年药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2017,33(3):502-506
- 17 倪鑾达,谢青,李捍卫,等. 熊去氧胆酸治疗药物性肝损伤开放对照临床试验[J]. 肝脏, 2009,14(4):278-280
- 18 Stine JG, Lewis JH. Drug-induced liver injury: a summary of recent advances[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2011, 7(7):875-890
- 19 蒋少红,方洁. 抗菌药物致肝损伤并文献复习[J]. 中国医药, 2011, 6(3):331-332

(2020-03-20 收稿 2020-07-03 修回)