

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.045

头孢哌酮钠舒巴坦钠对缺血性脑血管病患者 凝血功能的影响*

梁 河, 蒙光义, 钟丽球, 周丽娟, 韦风华, 庞家容

(广西壮族自治区玉林市第一人民医院, 广西 玉林 537000)

摘要:目的 探讨头孢哌酮钠舒巴坦钠对缺血性脑血管病患者凝血功能的影响。方法 选取医院神经内科收治的缺血性脑血管病合并肺炎患者 60 例, 根据抗感染治疗方案不同分为对照组(采用哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗)和观察组(采用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗), 各 30 例, 观察两组患者治疗前后的凝血功能[凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶时间(APTT)]及血小板计数(PLT)的变化。结果 与治疗前比较, 两组患者治疗后的 PT 和 APTT 均明显升高($P < 0.01$), 且观察组均显著高于对照组($P < 0.05$); 两组患者治疗前后的 TT 和 PLT 组内、组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗缺血性脑血管病合并肺炎, 可延长 PT 和 APTT, 对凝血功能有显著影响, 临床使用时需警惕出血风险。

关键词: 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 缺血性脑血管病; 凝血功能

中图分类号: R969.4; R973+.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)09-0148-03

Effect of Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium on the Coagulation Function in Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease

LIANG He, MENG Guangyi, ZHONG Liqiu, ZHOU Lijuan, WEI Fenghua, PANG Jiarong

(Yulin First People's Hospital, Yulin, Guangxi, China 537000)

Abstract: Objective To investigate the effect of cefoperazone sodium and sulbactam sodium on the coagulation function in patients with ischemic cerebrovascular disease. **Methods** A total of 60 patients with ischemic cerebrovascular disease complicated with pneumonia were selected and divided into the control group (treated with piperacillin sodium tazobactam sodium) and experimental group (treated with cefoperazone sodium and sulbactam sodium) based on different anti-infective regimens, 30 cases in each group. The changes in the coagulation functions (included platelet count (PLT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and thrombin time (TT)) were observed. **Results** Compared with before treatment, the PT and APTT increased significantly ($P < 0.01$) after treatment, and the experimental groups increased significantly more than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in TT and PLT between the groups at before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Cefoperazone sodium and sulbactam sodium in the treatment of ischemic cerebrovascular disease with pneumonia can prolong PT and APTT, have a significant effect on coagulation function, so we should be vigilant against bleeding risks during clinical use.

Key words: cefoperazone sodium and sulbactam sodium; ischemic cerebrovascular disease; coagulation function

随着我国人口老龄化进程的加快及人们生活方式、饮食习惯的改变, 脑血管病的发病率呈上升趋势, 其中急性缺血性脑卒中占全部脑卒中的 60% ~ 80%^[1]。抗血小板治疗能显著降低缺血性脑卒中患者严重血管事件发生的风险, 阿司匹林为临床治疗缺血性脑卒中的常用抗血小板药物, 但其对凝血功能有一定影响^[2]。卒中相关性肺炎是脑血管病常见并发症, 会导致病情恶化, 增加死亡率, 积极治疗卒中相关性肺炎对降低急性脑卒中病死率、改善脑卒中患者的预后有重要意义。头孢哌酮钠舒巴坦钠是第 3 代头孢菌素与酶抑制剂组成的复方制剂, 抗菌谱广, 抗菌性能好, 临床应用广泛, 亦常用于治疗卒中相关性肺炎, 但也可引起患者凝血功能异常^[3]。本研究中观察了头孢哌酮钠舒巴坦钠对使用阿司匹林

的缺血性脑血管病患者凝血功能的影响, 为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合 1995 年第四届全国脑血管病学术会议制订的缺血性脑血管病诊断标准, 并经头颅 CT 或 MRI 证实; 使用阿司匹林肠溶片抗血小板聚集; 合并肺炎; 临床资料完整。

排除标准: 恶性肿瘤; 血液系统疾病; 使用药物前即存在凝血功能障碍; 肝肾功能不全; 有相关药物过敏史。

病例选择与分组: 回顾性选取我院神经内科 2015 年至 2018 年收治的缺血性脑血管病患者 60 例, 根据抗感染治疗方案不同分为对照组和观察组, 各 30 例。两组患

*基金项目: 广西玉林市科学研究与技术开发计划项目[玉市科 20171606]。

第一作者: 梁河, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) lhlinahe@126.com。

者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 30$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	基础疾病(例)		
			高血压	糖尿病	高血脂
对照组	18/12	64.77 $\pm$ 11.35	19	12	17
观察组	19/11	66.14 $\pm$ 13.92	16	10	21
t/χ^2 值	0.071	0.539	0.617	0.287	1.148
P 值	0.791	0.590	0.432	0.592	0.284

1.2 方法

两组患者均予阿司匹林肠溶片(Bayer S. p. A, 国药准字 J20171021, 规格为每片 100 mg)200 mg/d 抗血小板治疗,同时给予其他药物进行调脂,稳定斑块及营养神经、清除氧自由基、改善脑循环等对症支持治疗。对照组患者予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(瑞阳制药有限公司,国药准字 H20073602,规格为每支 2.25 g)4.5 g,每 8 h 1 次,静脉滴注;观察组患者予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20020597,规格为每支 1.5 g)3 g,每 8 h 1 次,静脉滴注。

表2 两组患者治疗前后凝血指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 30$)

组别	PT(s)		APTT(s)		TT(s)		PLT($\times 10^9/L$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	11.52 $\pm$ 0.66	12.45 $\pm$ 0.98*	26.24 $\pm$ 3.85	29.35 $\pm$ 4.67*	17.81 $\pm$ 2.07	18.33 $\pm$ 1.64	244.20 $\pm$ 60.76	219.45 $\pm$ 64.05
观察组	12.08 $\pm$ 1.46	15.14 $\pm$ 2.55*	27.90 $\pm$ 5.67	33.25 $\pm$ 8.01*	16.97 $\pm$ 1.52	17.75 $\pm$ 1.60	243.13 $\pm$ 74.29	252.87 $\pm$ 73.22
t 值	1.914	5.393	1.327	2.304	1.792	1.387	0.061	1.882
P 值	0.060	0.000	0.190	0.025	0.078	0.171	0.952	0.065

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$ 。

3 讨论

卒中相关性肺炎在全部卒中相关感染中极普遍,发生率为 7% ~ 22%^[4],是脑卒中患者病情加重、住院时间延长及死亡的重要原因。常见致病菌多为革兰阴性杆菌,其次为球菌、厌氧菌。头孢哌酮钠舒巴坦钠对大肠埃希菌、克雷伯菌属等肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌有良好抗菌作用,对链球菌肺炎球菌、多数革兰阳性及阴性厌氧菌亦有抗菌活性。头孢哌酮钠舒巴坦钠对卒中相关性肺炎患者抗感染治疗疗效显著^[5-6]。随着该药在临床应用的增多,其引起凝血功能障碍的报道也逐渐增多,具体表现为 PT 和 APTT 延长,严重时可导致肉眼血尿、消化道出血、皮下出血等^[7]。阿司匹林溶栓作用主要表现为阻止前列腺素释放,有效抑制机体内血小板的聚集,通过延长 PT 和 APTT,有效改善凝血功能,从而改善疾病预后^[8]。

本研究结果显示,治疗后,观察组 PT 和 APTT 组间、组内比较均延长,差异有统计学意义($P < 0.05$),治

1.3 观察指标

两组患者均在抗感染治疗 7 d 后采用 SysmexCS-5100 型全自动凝血分析仪复查凝血指标,观察患者治疗前后的凝血指标,包括凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶时间(APTT),以及血小板计数(PLT)的变化。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析。组间计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与治疗前比较,对照组患者治疗后的 PT 增加 0.93 s ($P < 0.01$)、APTT 增加 3.11 s ($P < 0.01$),观察组患者 PT 增加 3.06 s ($P < 0.01$),APTT 增加 5.35 s ($P < 0.01$);观察组患者治疗后的 PT 较对照组增加 2.69 s ($P < 0.01$),APTT 增加 3.9 s ($P < 0.05$)。两组患者治疗后的 TT 和 PLT 与治疗前比均无显著差异($P > 0.05$)。观察组 TT 和 PLT 与对照组相比,无显著差异($P > 0.05$)。详见表 2。

疗前后,TT 和 PLT 组间、组内比较,均无显著差异($P > 0.05$)。蒋红等^[3]比较 90 例使用头孢哌酮钠舒巴坦钠患者的凝血指标,用药后 PT 延长 0.8 s,APTT 延长 3.4 s,与用药前相比,差异显著($P < 0.05$),其中 14 例(15.6%)有出血症状。与其相比,本研究结果 PT 和 APTT 延长时间更明显,表明头孢哌酮钠舒巴坦钠对使用阿司匹林的缺血性脑血管病患者凝血功能有显著影响,提示可能出现凝血功能异常或出血风险更高,需引起重视。

王宇等^[9]研究提示,抗生素影响凝血功能的因素大致包括维生素 K 在体内的合成受阻;维生素 K 的代谢循环受到阻碍,血小板减少,血小板功能受到抑制。头孢哌酮钠舒巴坦钠导致凝



血功能异常的机制可能是:1)头孢哌酮分子结构中的N甲基硫代四氮唑侧链在肝微粒体中竞争性结合谷氨酸 γ -羧化酶,使维生素K依赖性凝血因子生成障碍^[10]。该侧链还可抑制维生素K₁环氧化物还原酶,阻断体内维生素K循环,最终导致参与凝血因子活化的还原型维生素K缺乏^[11-12]。2)头孢哌酮大部分经胆汁排入肠道,肠道正常菌群受到抑制,导致维生素K的合成减少^[13]。

本研究结果显示,头孢哌酮钠舒巴坦钠主要影响凝血指标中的PT和APTT,引起PT和APTT延长。APTT和PT分别是内、外源性凝血系统较灵敏和最常用的筛选试验,APTT延长见于凝血因子Ⅱ,Ⅲ,Ⅴ,Ⅷ,Ⅸ,Ⅹ缺乏,PT延长见于先天性凝血因子Ⅰ,Ⅱ,Ⅴ,Ⅶ,Ⅹ缺乏及获得性凝血因子缺乏^[14]。头孢哌酮钠舒巴坦钠影响维生素K合成,从而引起维生素K依赖性凝血因子Ⅱ,Ⅲ,Ⅴ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ缺乏,最终导致凝血功能异常。

头孢哌酮钠舒巴坦钠可引起血小板减少而导致出血,其发生机制可能是:1)头孢哌酮与二磷酸腺苷竞争性地与血小板膜受体结合,使二磷酸腺苷激活血小板凝聚作用减弱^[15];2)头孢哌酮在体内成为免疫介导体,引起免疫反应而破坏血小板,使血小板计数急剧下降而引起出血;3)该药在体内形成抗原-抗体复合物,吸附于血小板膜上,激活补体,使循环中的血小板迅速被清除^[16]。本研究结果显示,治疗后的PLT组间比较,无显著差异($P>0.05$),提示头孢哌酮钠舒巴坦钠对血小板无明显影响。

肺炎疾病对凝血功能有影响,可延长APTT和PT^[17]。本研究中纳入患者均合并肺炎,两组患者治疗前的凝血指标比较无显著差异,观察组患者治疗后的APTT和PT明显延长。头孢哌酮钠舒巴坦钠所致凝血功能异常多出现在年龄大于60岁、消瘦体型、胃纳欠佳、肝肾功能异常的患者。本研究中纳入患者年龄大于60岁,部分患者胃纳欠佳,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠前肝肾功能正常,提示肝肾功能正常的患者合并有其他危险因素特别是合并使用其他影响凝血功能的药物时更需警惕出血风险,应监测凝血功能,及时发现出血倾向,预防致死性出血事件的发生,特别是缺血性脑血管病患者以老年人为主,而老年患者应用头孢哌酮钠舒巴坦钠发生凝血功能异常的风险更高^[18]。若在治疗过程中发现凝血指标异常,应及时停药,并给予维生素K治疗以改善凝血功能异常。

参考文献:

[1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管

病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.

[2] 涂隽,徐依成. 长期阿司匹林抗凝治疗脑梗死的凝血指标变化及出血风险[J]. 血栓与止血学,2016,22(6):671-673.

[3] 蒋红,陈井霞,权秦,等. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠对凝血功能的影响及处理[J]. 药学服务与研究,2016,16(4):300-303.

[4] 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识组. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2010,49(12):1075-1078.

[5] 张媛,何静春,井军虎,等. 头孢哌酮/舒巴坦对卒中患者相关性肺炎的疗效评价[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(2):352-354.

[6] 孙广信,赵美英,翟建霞. 头孢哌酮/舒巴坦治疗卒中相关性肺炎的临床观察[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(15):3347-3349.

[7] 杨树民,李鸣,杨继章. 药源性出血1139例分析[J]. 中国药房,2005,16(15):1173-1174.

[8] 侯广春,郭传智. 氯吡格雷联合阿司匹林对TIA患者凝血及纤溶指标的影响[J]. 山东医药,2011,51(3):46-47.

[9] 王宇,丁宁. 单用头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的临床分析及对策[J]. 临床医学杂志,2015,14(16):1397-1399.

[10] 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.

[11] 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.

[12] SHEARER MJ, BECHTOLD H, ANDRASSY K, et al. Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism, and vitamin K status[J]. J Clin Pharmacol, 1988, 28(1):88-95.

[13] BHAT RV, DESHMUKH CT. A study of Vitamin K status in children on prolonged antibiotic therapy[J]. Indian Pediatr, 2003, 40(1):36-40.

[14] 陈文彬,潘祥林. 诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:301-302.

[15] 杜慧,鲍永波. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致新生儿凝血功能异常36例分析[J]. 药物不良反应杂志,2013,15(3):148-151.

[16] 鹿立峰. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常1例[J]. 中国药物警戒,2018,15(5):312-313.

[17] 徐悦利,张阳,姜锋,等. 不同严重程度社区获得性肺炎患者凝血及纤溶相关指标的比较[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(24):1925-1929.

[18] 杜佳丽,焦红梅,孙丹,等. 头孢哌酮/舒巴坦致老年患者凝血功能异常的相关因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 24(32):2303-2306.

(收稿日期:2019-08-09)