

头孢哌酮舒巴坦致血液系统不良反应的病例分析[△]

范丽萍^{1*}, 徐慧钰², 孔祥文¹, 颜耀东², 孙慧媛^{3#}(1. 北京中医药大学第三附属医院药学部, 北京 100029; 2. 北京市健宫医院药学部, 北京 100054; 3. 北京中医药大学第三附属医院互联网诊疗办公室, 北京 100029)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0235-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.024



摘要 目的: 总结头孢哌酮舒巴坦致血液系统不良反应的国内外文献特点, 分析其发生机制及影响因素, 为临床合理用药提供参考。方法: 对2023年北京中医药大学第三附属医院发生的1例以及国内外文献报道的头孢哌酮舒巴坦导致的包括血小板减少、低凝血酶原血症、凝血障碍、出血等血液系统不良反应患者的临床特点进行分析。结果: 137例患者(其中136例来自文献报道)的平均年龄为(66.09±18.07)岁; 以呼吸系统感染为主(102例, 占74.5%), 大多合并心脑血管疾病、肝肾功能不全、高血压、糖尿病等基础疾病; 13.9%的患者(19例)头孢哌酮舒巴坦日剂量为≥9 g; 19.7%的患者(27例)用药疗程>8 d。联合用药以抗血小板药(16例, 占11.7%)、抗凝血药(12例, 占8.8%)、活血类中成药(7例, 占5.1%)、其他抗菌药物(24例, 占17.5%)居多。出血症状以皮下瘀斑、血肿或出血(27例, 占19.7%), 消化道出血(43例, 占31.4%)以及血尿(16例, 占11.7%)为主; 40.1%(55例)患者的不良反应采用维生素K治疗。应用头孢哌酮舒巴坦前后, 患者活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、国际标准化比值、血小板计数水平的差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论: 现有的有限证据表明, 头孢哌酮舒巴坦致血液系统不良反应的影响因素可能涉及头孢哌酮舒巴坦的日剂量、疗程, 患者年龄、营养状况、肝肾功能以及联合应用干扰凝血的药物。用药过程中, 应注意监测患者的凝血功能指标及血小板计数。

关键词 头孢哌酮舒巴坦; 血液系统不良反应; 病例分析

Case Analysis of Hematological Adverse Reactions Induced by Cefoperazone and Sulbactam[△]

FAN Liping¹, XU Huiyu², KONG Xiangwen¹, YAN Yaodong², SUN Huiyuan³(1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Jiangong Hospital, Beijing 100054, China; 3. Internet Hospital Office, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To summarize the characteristics of domestic and foreign literature on hematological adverse reactions induced by cefoperazone and sulbactam, and analyze its mechanism and influencing factors, so as to provide reference for clinical rational drug use. **METHODS:** Clinical characteristics of one case of cefoperazone and sulbactam induced hematological adverse reactions in the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine in 2023 and cases from literature review including thrombocytopenia, hypoprothrombinemia, coagulation disorder and hemorrhage were analyzed. **RESULTS:** The average age of 137 patients (including 136 patients from literature reports) was (66.09±18.07) years. Most patients were respiratory system infection (102 cases, 74.5%), and most of them were complicated with cardiovascular and cerebrovascular diseases, liver and kidney injury, hypertension, diabetes and other basic diseases. The daily dose of cefoperazone and sulbactam was ≥9 g in 19 patients (13.9%), 19.7% of the patients (27 cases) took the drug for more than 8 d. Most of the drug combination were antiplatelet drugs (16 cases, 11.7%), anticoagulants (12 cases, 8.8%), traditional Chinese medicine for promoting blood circulation (7 cases, 5.1%) and other antibiotics (24 cases, 17.5%). The bleeding symptoms were mainly subcutaneous ecchymosis, hematoma or hemorrhage (27 cases, 19.7%), gastrointestinal hemorrhage (43 cases, 31.4%), and hematuria (16 cases, 11.7%). And 40.1% (55 cases) of adverse drug reactions were treated with vitamin K. There were statistically significant differences in activated partial thromboplastin time, prothrombin time, international standardized ratio and platelet count level before and after the application of cefoperazone and sulbactam ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Available limited evidence suggests that daily dose and

△ 基金项目: 第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(No. 国中医药人教函[2022]76号)

* 主管药师。研究方向: 药事管理与临床药学。E-mail: fanliping28@126.com

通信作者: 副主任医师。研究方向: 中医药防治呼吸循环系统疾病的基础和临床研究。E-mail: doctorelegance@126.com

treatment course of cefoperazone and sulbactam, age, nutritional status, liver and kidney function and the combination of drugs that interfere with blood clotting may be risk factors of hematological adverse reactions of cefoperazone and sulbactam. In the course of medication, attention should be paid to monitoring the coagulation function indicator and platelet count of patients.

KEYWORDS Cefoperazone and sulbactam; Hematological adverse reactions; Case analysis

自 20 世纪 80 年代以来,头孢哌酮舒巴坦作为第 3 代头孢菌素被广泛应用于中重度感染的治疗,经过长期的市场应用,包括血小板减少、低凝血酶原血症、凝血障碍、出血等血液系统不良反应在内的大量用药信息被业内专家研究探讨^[1-2]。2019 年,国家药品监督管理局也发布了对含头孢哌酮舒巴坦药品说明书修订血液系统不良反应的通知,“不良反应”项下增加血小板减少、低凝血酶原血症、凝血障碍、出血内容,“注意事项”项下开头部分加入有关凝血障碍及出血风险的警告项^[3]。可见,头孢哌酮舒巴坦的血液系统不良反应已经到了不容忽视的程度。近年来,关于头孢哌酮舒巴坦引起血液系统不良反应的个案报道和影响因素分析较多,研究方法包括回顾性对照研究、队列研究、个案报道及文献分析,分析方法包括计量分析、Meta 分析、Logistic 回归分析等,但是各文章观点不尽相同,且缺乏大数据的前瞻性多中心随机对照研究和近期的大数据文献汇总分析。本研究通过收集国内外关于头孢哌酮舒巴坦致血液系统不良反应的病例报道,整理、分析不良反应相关信息,总结探讨该类不良反应的发生机制、特点、影响因素等,以期为临床安全使用头孢哌酮舒巴坦提供相关参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索 PubMed、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库以及维普数据库等,以“血小板减少/凝血障碍/出血”和“头孢哌酮/舒巴坦”为中文检索词,以“Bleeding/Thrombocytopenia/Coagulation”和“Cefoperazone”为英文检索词,检索建库至 2024 年 7 月 31 日国内外文献报道的头孢哌酮舒巴坦导致的包括血小板减少、凝血功能障碍、出血等血液系统不良反应的病例。同时,收集 2023 年北京中医药大学第三附属医院(以下简称“我院”)发生的静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠后出现血小板进行性下降病例 1 例。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准:(1)病历报告或案例分析,且病历内容应包括患者的基本信息、用药情况、不良反应症状描述、病情转归以及血液系统不良反应发生前后各项指标变化,如血小板计数(PLT)或凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)];(2)头孢哌酮舒巴坦给药方式为静脉输注;(3)必须是怀疑或明确由头孢哌酮舒巴坦引起的血液系统不良反应,包括血小板减少、凝血功能障碍、出血。

1.2.2 排除标准:重复发表的文献;病历描述简单,无 PLT 或

凝血功能指标等数据的文献;不能获取全文的文献。

1.3 方法

整理、统计与分析患者的基本情况、感染诊断、基础疾病、头孢哌酮舒巴坦的日剂量和疗程、联合用药、出血部位、用药前后凝血情况[活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)]、PLT、不良反应处理、凝血功能恢复时间及转归等。

1.4 数据处理

通过 SPSS 27.0 统计软件对纳入的文献数据进行分析 and 处理,凝血指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行组间比较,采用交叉表法进行不同年龄层间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

通过剔除重复文献,初步阅读标题和摘要,进一步逐篇阅读全文,最终纳入 107 篇文献(见图 1),涉及 136 例患者,合并我院 1 例患者,共纳入 137 例患者。其中男性患者 84 例,女性患者 52 例;年龄为 3~96 岁,平均年龄为(66.09±18.07)岁;感染诊断中,最多的为呼吸系统感染(102 例),其次为消化系统感染(22 例),其他包括泌尿系统感染、骨关节感染等;另外,大部分患者有基础疾病,其中冠心病、脑卒中等心脑血管疾病 55 例,高血压 38 例,糖尿病 22 例,肝肾功能不全 34 例,肿瘤病史 13 例,见表 1。

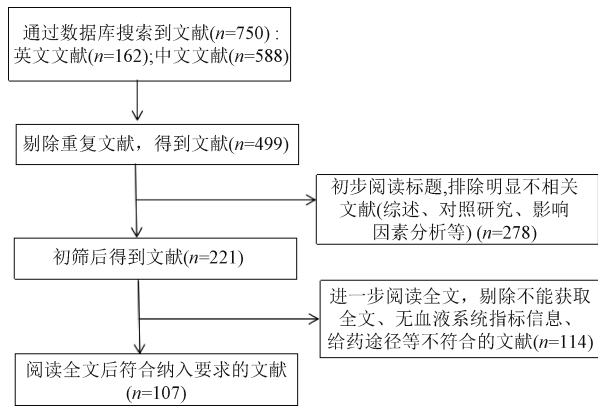


图 1 文献筛选流程

2.2 用药情况

137 例患者用药情况见表 2。(1)头孢哌酮舒巴坦日剂量:52 例患者的日剂量为 6 g,19 例患者的日剂量 ≥ 9 g。(2)头孢哌酮舒巴坦的用药疗程:27 例患者的疗程 > 8 d。(3)对与头孢哌酮舒巴坦联合应用的药物进行分析,发现有 16 例患者联合应用抗血小板药,12 例联合应用抗凝血药,7 例联合应用活血

表1 患者基本信息

项目	特征	病例数	占总病例数的比例/%
性别	男性	84	61.3
	女性	52	38.0
年龄/岁	未提及	1	0.7
	0~20	2	1.5
	>20~40	12	8.8
	>40~60	28	20.4
	>60~80	65	47.4
	>80	27	19.7
感染诊断	未提及	3	2.2
	呼吸道感染	102	74.5
	消化系统感染	22	16.1
	泌尿系统感染	8	5.8
	骨关节感染	3	2.2
	预防感染	1	0.7
合并症	未提及	1	0.7
	高血压	38	27.7
	糖尿病	22	16.1
	心脑血管疾病	55	40.1
	肝肾功能不全	34	24.8
	肿瘤	13	9.5

表2 患者用药情况

项目	特征	病例数	占总病例数的比例/%
头孢哌酮舒巴坦日剂量/g	<6	52	38.0
	6	52	38.0
	≥9	19	13.9
	未提及	14	10.2
疗程/d	≤8	104	75.9
	>8	27	19.7
	未提及	6	4.4
联合用药	阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药	16	11.7
	低分子肝素、华法林等抗凝血药	12	8.8
	丹红注射液、血栓通注射液、丹参酮ⅡA磺酸钠注射液	7	5.1
	伏立康唑、利奈唑胺、替加环素、左氧氟沙星、莫西沙星、甲硝唑等	24	17.5
出血症状	孟鲁司特	3	2.2
	皮下瘀斑、血肿、出血	27	19.7
	呕血、血便等消化道出血	43	31.4
	血尿	16	11.7
	阴道出血	2	1.5
	嘴唇、口腔黏膜、鼻黏膜出血	9	6.6
用药情况	颅内出血	2	1.5
	无症状	43	31.4
	仅停用头孢哌酮舒巴坦	33	24.1
	联合应用维生素K	55	40.1
	联合输注血小板、血浆等	41	29.9
	联合应用止血药	50	36.5
停药后各项指标或症状恢复正常时间/d	联合应用凝血因子	6	4.4
	2~8	88	64.2
	>8	16	11.7
	死亡或转到上级医院治疗	5	3.6
未提及	28	20.4	

类中成药,24例联合应用其他对血液系统不良反应有影响的抗菌药物,3例联合应用孟鲁司特。(4)应用头孢哌酮舒巴坦后,出现血液系统不良反应的症状表现:27例患者出现皮下瘀斑、皮下血肿或皮下出血症状,43例患者出现呕血、血便等消化道出血症状,16例患者出现血尿症状;另外,还有个别阴道出血,嘴唇、口腔黏膜、鼻黏膜出血的症状,严重者甚至出现了

颅内出血。(5)发现凝血指标异常或出血症状后,33例患者仅停用头孢哌酮舒巴坦,55例还采取维生素K联合治疗,41例同时输注血小板或血浆治疗,50例联合止血药治疗,6例联合凝血因子治疗。(6)停用头孢哌酮舒巴坦后凝血指标或症状恢复正常的时间:88例患者2~8d后恢复正常,16例患者>8d恢复正常,4例死亡,1例转院。

2.3 头孢哌酮舒巴坦治疗前后患者凝血功能指标比较

头孢哌酮舒巴坦治疗前后患者APTT、PT、INR、PLT等凝血功能指标水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 头孢哌酮舒巴坦治疗前后患者凝血功能指标比较

时间	PT/(t/s)	APTT/(t/s)	INR	PLT/($\times 10^9/L$)
治疗前	15.69±13.47	31.73±5.58	1.22±0.29	184.79±108.75
治疗后	60.05±37.67	65.55±28.65	6.59±3.47	55.67±57.00
<i>t</i>	9.370	9.094	9.630	7.716
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

头孢哌酮舒巴坦为第3代头孢菌素和 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂,二者复合具有良好的药动学同步性和增效作用,有研究分析了其不良反应,发现血液系统不良反应发生率仅次于皮肤及其附件不良反应(血液系统损害:23例,发生率为21.1%;皮肤及其附件损害:51例,发生率为46.79%),临床表现以血小板减少、凝血障碍为主^[4]。近年来的文献报道,头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的发生率为4.2%~22.58%^[2,5-6],与药品说明书“不良反应”项的凝血功能障碍分级(常见,1/100~<1/10)和血小板减少分级(很常见,≥1/10)基本一致^[7],较20世纪80年代头孢哌酮舒巴坦上市初期凝血酶原时间增加导致不良反应的发生概率有所降低^[8]。

3.1 头孢哌酮舒巴坦引起血液系统不良反应的机制

对于头孢哌酮舒巴坦引起血液系统凝血功能异常的机制目前尚未完全明确,但大部分报道支持的观点是头孢哌酮舒巴坦影响了维生素K的合成,进而导致维生素K依赖的凝血因子II、VII、IX、X缺乏,不能发挥正常的凝血作用。具体机制:(1)头孢哌酮舒巴坦经肝肾双通道代谢,部分药物通过胆汁进入肠道,抑制肠道正常菌群特别是大肠杆菌,导致大肠杆菌不能合成维生素K;(2)头孢哌酮的化学结构中含有N-甲基硫化四氮唑侧链(NMTT),这个侧链结构与谷氨酸类似,因此可干扰维生素K在肝脏中的羧化,导致维生素K合成不足;(3)头孢哌酮7位C原子取代基中有-COOH,具有抑制血小板凝聚的功能,进而使药物的出血倾向更加严重;(4)头孢哌酮在体内成为免疫介导体,引起免疫反应破坏血小板,使其数量急剧降低,导致出血^[9-11]。

但是,也有文献报道对上述机制提出质疑:(1)没有NMTT结构的头孢菌素类抗菌药物也会引起出血的不良反应;(2)临床试验中,健康志愿者体内产生NMTT的浓度高低与头孢哌酮、拉氧头孢、头孢替坦三者出现凝血异常不良反应的风险比例无明显相关性,没有NMTT浓度和效应的曲线关系图

能够表明二者之间的具体关系,甚至有报道称抗菌药结构中是否含有 NMTT 结构与低凝血酶原血症或出血没有太多联系^[12-13]。更有研究者提出大胆假设,可能头孢哌酮舒巴坦产品中的某些杂质影响了患者的凝血功能^[12]。因此,对于应用头孢哌酮舒巴坦的过程中是否预防性给予维生素 K 尚有争议,部分研究建议预防性给予维生素 K^[14-16];也有研究建议对于同时具有 2 种或 2 种以上高危因素的患者预防性应用维生素 K^[17]。

3.2 头孢哌酮舒巴坦引起血液系统不良反应的影响因素

(1) 头孢哌酮舒巴坦的日剂量和疗程。刘云芳等^[18]发现,随着血浆中头孢哌酮浓度增加,PT 及 APTT 显著延长,说明大剂量头孢哌酮对凝血功能有影响。有研究将头孢哌酮舒巴坦致凝血异常的文献纳入 Meta 分析,结果显示,用药剂量为 9.0 g/d 患者的凝血功能异常风险较低剂量患者升高近 7.13 倍,进一步证明了与低剂量相比,高剂量头孢哌酮舒巴坦能明显增加凝血功能异常的风险^[19]。梁河等^[20]对 102 例经过头孢哌酮舒巴坦治疗出现凝血功能异常的患者进行分析,发现头孢哌酮舒巴坦应用时间是其致凝血功能异常的独立危险因素,应用时间 >10 d 的风险是 ≤10 d 的 3.525 倍。Miao 等^[21]的研究结果表明,头孢哌酮舒巴坦治疗时间 ≤5 d,总剂量 ≤48 g,血液系统不良反应的发生风险降低。

(2) 患者年龄和基础疾病。本研究中,患者平均年龄为 (66.09±18.07) 岁。有研究结果显示,年龄越大,凝血障碍发生率越高^[22]。分析原因,可能是由于老年人基础疾病多,免疫功能低下,发生感染及应用头孢哌酮舒巴坦的可能性更大;器官老化,胃肠功能下降,营养摄入不足,更容易出现维生素 K 摄入不足和低蛋白血症;尤其是肝肾功能逐渐降低,引起药物清除率降低,从而使药物在体内蓄积,发生一系列包括凝血功能异常在内的不良反应^[23]。但对于血液系统不良反应风险的年龄划分,不同研究的结论不同。Zeng 等^[2]对 821 例使用头孢哌酮舒巴坦的患者进行分析,发现年龄 (≥65 岁) 是头孢哌酮舒巴坦导致凝血功能异常的重要危险因素;朱愿超等^[17]对 3 259 例应用头孢哌酮舒巴坦的患者进行分析,发现凝血异常组与正常组患者的年龄具有明显差异 (≥75 岁);郭晓明等^[24]认为,≥70 岁的老年患者是发生凝血功能障碍的独立危险因素。另外,合并急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE-II) 高分、肝肾功能异常、无法正常进食、有出血史、低蛋白血症、合并恶性肿瘤等疾病均是头孢哌酮舒巴坦引起凝血功能异常的危险因素^[2,25-28]。

(3) 联合用药。多项研究结果提示,头孢哌酮舒巴坦应避免与尿激酶、肝素、华法林、阿司匹林等药物联合应用,会增加出血风险^[20,28-30]。从药理学角度解释,溶栓药、抗血小板药、抗凝血药和活血类中成药可通过抑制血小板聚集和释放、影响凝血因子组织凝血过程等机制增加出血风险。另外,利奈唑胺、替加环素也可能影响凝血功能或引起血小板减少,联合应用头孢哌酮舒巴坦可能进一步增加出血风险^[31-33]。也有文献报道,孟鲁司特与头孢哌酮舒巴坦联合应用引起血液系统不良反应^[34]。

3.3 头孢哌酮舒巴坦引起血液系统不良反应的特点

本研究结果显示,68.6% 的凝血障碍患者出现了出血症状,主要累及皮肤及其附件、消化系统和泌尿系统,主要表现为皮下瘀斑、皮下血肿、皮下出血、呕血、血便、血尿等出血症状,个别患者甚至出现了危及生命的出血,特别是脑出血^[10],与唐彩丽等^[35]的研究结果基本一致。有研究结果提示,61% 的头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常患者出现出血症状,主要表现为消化道出血和泌尿道出血^[17]。还有研究认为,出血部位最多的是尿道 (75% 以上是微观血尿),其次为皮肤系统,然后是鼻、嘴或咽部,最后是消化系统^[36]。

本研究结果显示,头孢哌酮舒巴坦治疗前后,患者凝血功能指标 APTT、PT、INR、PLT 水平的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),与 Zeng^[2] 和 Wu^[15] 的研究结果基本一致。发现血液系统不良反应后,应首先停用头孢哌酮舒巴坦及其他对凝血功能和血小板有影响的药物,对于出血患者可给予止血对症治疗,必要时给予维生素 K,凝血功能严重异常时可给予新鲜冰冻血浆/血小板、补充凝血因子或凝血酶原复合物,以免严重不良反应发生。

综上所述,根据收集的有限病例报告以及查阅的不良反应用相关作用机制、影响因素等文献,头孢哌酮舒巴坦引起血液系统不良反应的机制可能与维生素 K 相关,影响因素可能涉及头孢哌酮舒巴坦的日剂量、疗程,患者的肝肾功能、年龄、营养状况、胃肠功能以及联合应用干扰凝血的药物。因此,临床应用头孢哌酮舒巴坦时,应注意把握用药疗程和剂量,尤其对于有基础疾病的高龄患者,要密切监测凝血功能,排查联合用药,以降低血液系统不良反应风险。

参考文献

- [1] BAILEY R R, PEDDIE B, BLAKE E, et al. Cefoperazone in the treatment of severe or complicated infections[J]. *Drugs*, 1981, 22 Suppl 1: 76-86.
- [2] ZENG J, ZOU M Y, MIN M J, et al. Characteristics and influencing factors of coagulation dysfunction caused by cefoperazone/sulbactam[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30 (9): 274-278.
- [3] 国家药品监督管理局. 关于修订含头孢哌酮舒巴坦药品说明书的公告(2019 年第 13 号)[EB/OL]. (2019-03-07)[2024-09-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxsdgg/20190307161201711.html>.
- [4] 刘宪军,付娜. 109 例头孢哌酮舒巴坦不良反应报告分析[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(6): 355-357.
- [5] WANG W, LIU Y M, YU C, et al. Cefoperazone-sulbactam and risk of coagulation disorders or bleeding: a retrospective cohort study[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(3): 339-347.
- [6] 吴青松,邓清军. 头孢哌酮舒巴坦致凝血异常的危险因素[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 31(4): 277-281.
- [7] 辉瑞制药有限公司. 注射用头孢哌酮舒巴坦钠说明书[EB/OL]. (2024-04-25)[2024-09-09]. <https://www.pfizermedicalinformation.cn/products/package-insert/sulperazon-injection-1500>.

- [8] SCHENTAG J J, WELAGE L S, GASELA T H, et al. Determinants of antibiotic-associated hypoprothrombinemia [J]. *Pharmacotherapy*, 1987, 7(3): 80-86.
- [9] 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.
- [10] HU H R. Fatal vitamin K-dependent coagulopathy associated with cefoperazone/sulbactam: a case report [J]. *Drug Saf Case Rep*, 2019, 6(1): 6.
- [11] 谭喜莹, 徐善, 姚毅, 等. 抗菌药物引发出血相关不良反应的文献分析[J]. *药学与临床研究*, 2019, 27(5): 382-385.
- [12] CAI Z Y, YANG W, HE Y Y, et al. Cefoperazone/sulbactam-induced abdominal wall hematoma and upper gastrointestinal bleeding: a case report and review of the literature [J]. *Drug Saf Case Rep*, 2016, 3(1): 2.
- [13] SCHENTAG J J, WELAGE L S, WILLIAMS J S, et al. Kinetics and action of N-methylthiotetrazole in volunteers and patients. Population-based clinical comparisons of antibiotics with and without this moiety [J]. *Am J Surg*, 1988, 155(5A): 40-44.
- [14] SHAO X P, REN Y Y, XIE N, et al. Effect of cefoperazone/sulbactam on blood coagulation function in infected emergency department patients and the necessity of vitamin K1 (VK1) preventive intervention: a single-center, retrospective analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29: e939203.
- [15] WU S X, WU G, WU H B. A comparison of coagulation function in patients receiving aspirin and cefoperazone-sulbactam with and without vitamin K1: a retrospective, observational study [J]. *Clin Ther*, 2021, 43(12): e335-e345.
- [16] 凌云, 谭美春. 维生素 K₁ 注射液对使用头孢哌酮舒巴坦 ICU 细菌性感染患者凝血功能的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(16): 2347-2349.
- [17] 朱愿超, 梁良, 沈娟, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常的临床特征和相关因素分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(9): 741-746.
- [18] 刘云芳, 杨舒. β -内酰胺类抗生素对凝血功能影响的研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2008, 23(4): 118-119.
- [19] 郝玉佩, 于静, 刘琰, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常危险因素的 Meta 分析 [J]. *中国药业*, 2023, 32(13): 112-117.
- [20] 梁河, 蒙光义, 钟雨球, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠致缺血性脑血管病患者凝血功能异常的影响因素分析 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(1): 87-90.
- [21] MIAO W, GUO J L, CHENG H F, et al. Risk factors for cefoperazone/sulbactam-induced coagulation disorder [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 6277-6284.
- [22] 王钰莹, 于建海, 段京莉. 头孢哌酮舒巴坦引起凝血功能异常的影响因素分析研究 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(S1): 138-140.
- [23] 孔超敏, 吕彩霞, 姚丽霞, 等. 老年人静脉应用头孢哌酮舒巴坦钠引起凝血功能异常的危险因素分析 [J]. *实用老年医学*, 2022, 36(4): 402-404.
- [24] 郭晓明, 王莹, 刘娜, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠致血小板减少症的危险因素分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(10): 1273-1276, 1280.
- [25] 谭皓文. Logistic 回归分析联合 ROC 曲线对头孢哌酮-舒巴坦钠致凝血功能异常的预测分析 [J]. *抗感染药学*, 2022, 19(2): 300-304.
- [26] 段文琪, 陈明辉, 宋钦, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能障碍危险因素的 meta 分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(9): 67-74.
- [27] 韦玲云, 韦铁猛, 覃艳芬, 等. 头孢哌酮/舒巴坦致凝血功能障碍的相关因素研究进展 [J]. *吉林医药学院学报*, 2022, 43(2): 124-126.
- [28] 脱鸣富, 唐彩娥, 杨鲲, 等. 头孢哌酮舒巴坦致成人凝血功能异常危险因素的系統评价 [J]. *中国药房*, 2024, 35(4): 488-493.
- [29] 郭柳青, 罗敏, 徐琛, 等. 1 例头孢哌酮舒巴坦钠联用华法林诱发消化道出血分析 [J]. *中国药业*, 2021, 30(3): 88-91.

(下转第 243 页)

(上接第 234 页)

- [15] FEAGAN B G, RUTGEERTS P, SANDS B E, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 699-710.
- [16] COHEN R D, BHAYAT F, BLAKE A, et al. The safety profile of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease: 4 years of global post-marketing data [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(2): 192-204.
- [17] VERMEIRE S, COLOMBEL J F, FEAGAN B G, et al. OP26 Long-term safety of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease: final results from the GEMINI LTS study [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(S1): S018-S020.
- [18] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(11): 810-820.
- [19] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年·北京) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9): 796-813.
- [20] BJÖRNSSON H K, GUDBJORNSSON B, BJÖRNSSON E S. Infliximab-induced liver injury: clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(1): 86-92.
- [21] HOOFNAGLE J H, BJÖRNSSON E S. Drug-induced liver injury-types and phenotypes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 264-273.
- [22] FILIPPONE R T, SAHAKIAN L, APOSTOLOPOULOS V, et al. Eosinophils in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(7): 1140-1151.
- [23] DINY N L, ROSE N R, ČIHÁKOVÁ D. Eosinophils in autoimmune diseases [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 484.

(收稿日期:2024-08-20 修回日期:2024-09-20)