头孢哌酮舒巴坦致成人凝血功能异常危险因素的系统评价

脱鸣富[1*]，唐彩娥[1]，杨　鲲[1]，沈亚兵[1]，雷世鑫[2]，杨　亮[2#]（1.甘肃医学院附属医院药剂科，甘肃 平凉　744000；2.甘肃医学院基础医学院，甘肃 平凉　744000）

中图分类号　R978.1；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）04-0488-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.04.20

摘　要　目的　评价头孢哌酮舒巴坦致成人凝血功能异常的危险因素。**方法**　检索中国知网、维普网、中国生物医学数据库、万方数据、PubMed、Embase、Cochrane图书馆，收集头孢哌酮舒巴坦致成人凝血功能异常的随机对照试验（RCT）、病例对照研究或队列研究，检索时限为数据库建库至2023年4月30日。筛选文献、提取数据及评价其质量后，采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果**　共纳入13篇文献，其中病例对照研究11篇，队列研究2篇，共计18 387例患者。Meta分析结果显示，凝血功能异常患者中高龄[OR＝2.04，95%CI（1.14，3.64），P＝0.02]、肝功能不全[OR＝5.95，95%CI（4.21，8.40），P＜0.000 01]、肾功能不全[OR＝3.51，95%CI（3.04，4.05），P＜0.001]、低蛋白血症[OR＝1.90，95%CI（1.37，2.62），P＜0.001]、进食欠佳[OR＝7.25，95%CI（5.13，10.24），P＜0.000 01]、头孢哌酮舒巴坦日剂量≥9 g[OR＝3.95，95%CI（2.45，6.37），P＜0.001]、头孢哌酮舒巴坦用药疗程≥10 d[OR＝2.43，95%CI（1.81，3.28），P＜0.001]、联用抗凝药物[OR＝2.84，95%CI（2.03，3.97），P＜0.001]、合并恶性肿瘤[OR＝1.60，95%CI（1.20，2.15），P＜0.001]的构成比均显著高于凝血功能正常患者。**结论**　高龄、肝肾功能不全、合并恶性肿瘤、低蛋白血症、联用抗凝药物、进食欠佳、日剂量≥9 g和用药疗程≥10 d是头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的危险因素。

关键词　头孢哌酮舒巴坦；凝血功能异常；危险因素；系统评价

Study on the risk factors of cefoperazone/sulbactam-induced coagulation dysfunction in adult patients: a systematic review

TUO Mingfu[1], TANG Cai'e[1], YANG Kun[1], SHEN Yabing[1], LEI Shixin[2], YANG Liang[2] (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Gansu Pingliang 744000, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Gansu Medical College, Gansu Pingliang 744000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the risk factors for cefoperazone/sulbactam-induced coagulation dysfunction in adult patients. **METHODS** Retrieved from CNKI, VIP, CBM, Wanfang data, PubMed, Embase and Cochrane Library, randomized controlled trial (RCT), case-control study or cohort study about cefoperazone/sulbactam-induced coagulation dysfunction in adult patients were collected from the inception to Apr. 30th, 2023. After literature screening, data extraction and quality evaluation, meta-analysis was carried out by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 13 studies were included, among which 11 studies were case-control studies, and 2 studies were cohort studies, involving 18 387 patients in total. Meta-analysis showed that the proportion of advanced age [OR＝2.04, 95%CI (1.14, 3.64), P＝0.02], liver insufficiency [OR＝5.95, 95%CI (4.21, 8.40), P＜0.000 01], renal insufficiency [OR＝3.51, 95%CI (3.04, 4.05), P＜0.001], hypoproteinemia [OR＝1.90, 95%CI(1.37, 2.62), P＜0.001], poor diet [OR＝7.25, 95%CI (5.13, 10.24), P＜0.000 01], daily dose of cefoperazone/sulbactam ≥9 g [OR＝3.95, 95%CI (2.45,6.37), P＜0.001], medication duration of cefoperazone/sulbactam ≥10 d [OR＝2.43, 95%CI (1.81, 3.28), P＜0.001], combined use of anticoagulant drugs [OR＝2.84, 95%CI (2.03, 3.97), P＜0.001], combined with malignant tumor [OR＝1.60, 95%CI (1.20, 2.15), P＜0.001] in patients with abnormal coagulation function were significantly higher than those with normal coagulation function. **CONCLUSIONS** Advanced age, liver insufficiency, renal insufficiency, complicated with malignant tumors and hypoalbuminemia, combined use of anticoagulant drugs, poor diet, daily dose ≥9 g, and medication duration≥10 days are risk factors for coagulation dysfunction caused by cefoperazone/sulbactam.

KEYWORDS　cefoperazone/sulbactam; coagulation dysfunction; risk factors; systematic review

Δ **基金项目** 甘肃省高等学校创新基金项目（No.2022A-187）；甘肃医学院校级教学质量提高工程建设项目（No.GYJG2023Z0001）

＊**第一作者** 副主任药师，硕士。研究方向：临床药学、循证药学。E-mail：15120420253@139.com

通信作者 副教授，硕士。研究方向：病理学、卫生统计学。E-mail：1053774242@qq.com

头孢哌酮舒巴坦是临床应用较为广泛的抗菌药物之一，其抗菌谱广、抗菌活性强，已成为治疗重症感染及产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌感染的首选药物。但该药说明书指出，凝血功能异常、血小板减少是其常见不良反应。Wang等[1]对23 242例使用头孢哌酮舒巴坦的患者开展的回顾性研究显示，凝血功能异常、血小板降低和出血的发生率分别为9.2%、15.7%和4.2%。头孢哌酮舒巴坦诱发的凝血功能异常不但可使患者的住院时间延长、治疗费用增加，严重者还可引起泌尿系统、消化道、皮肤及口咽部等出血反应，甚至增加死亡的发生风险[2]。我国国家药品监督管理局于2019年发布公告，要求对头孢哌酮舒巴坦的说明书进行修订，在“注意事项”中加入有关凝血功能障碍及出血风险的警告项。头孢哌酮舒巴坦修订后的说明书指出，已有头孢哌酮舒巴坦有关的严重出血甚至致死的报告，用药时须密切监测凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、血小板计数等，一旦出现不明原因的持续性出血，应立即停药。同时，该药说明书指出，凝血功能异常及出血的独立危险因素包括合并有临床出血风险的病症、有近期出血史的消化性溃疡、凝血功能异常或有出血风险的肝脏疾病及正在使用影响止血的药物等。尽管该药说明书对临床安全用药起到了一定的指导作用，但仍缺乏全面性；加之虽然已有关于头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常危险因素的研究报道，但这些研究普遍存在纳入研究样本量和暴露因素较少、地域局限、研究结果不完全一致、代表性不够等问题。为此，本研究采用Meta分析的方法评价了成人使用头孢哌酮舒巴坦发生凝血功能异常的危险因素，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）、病例对照研究或队列研究；语种仅限于中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为：（1）年龄＞18岁；（2）有明确的头孢哌酮舒巴坦使用指征，感染部位不限；（3）无用药禁忌证；（4）无血液系统基础疾病；（5）凝血功能异常与头孢哌酮舒巴坦用药具有相关性。凝血功能异常诊断标准：用药前患者PT和活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）无明显异常，用药后PT或APTT较用药前分别延长＞3 s或＞10 s[3]。根据凝血功能是否发生异常，将患者分为试验组（凝血功能异常）和对照组（凝血功能正常）。

1.1.3 危险因素

本研究的危险因素包括：高龄、肝功能不全、肾功能不全、低蛋白血症、进食欠佳、联用抗凝药物、合并恶性肿瘤、头孢哌酮舒巴坦日剂量≥9 g（以下简称“日剂量≥9 g”）、头孢哌酮舒巴坦用药疗程≥10 d（以下简称“用药疗程≥10 d”）。

1.1.4 排除标准

本研究的排除标准包括：（1）重复发表的文献；（2）数据存在明显偏差且无法核实其准确性的文献；（3）无有效数据提取的文献。

1.2 文献检索策略

检索中国知网、维普网、中国生物医学数据库、万方数据、PubMed、Embase、Cochrane图书馆。中文检索词包括“头孢哌酮舒巴坦”“舒普深”“凝血功能异常”“凝血功能障碍”“危险因素”“影响因素”。英文检索词包括“cefoperazone/sulbactam”“coagulation disorder”“influencing factor”“risk factor”。检索时限为数据库建库至2023年4月30日。

1.3 文献筛选和数据提取

由2位研究人员依据纳入与排除标准独立筛选文献并进行交叉核对，遇到分歧时先协商解决，仍不能达成统一意见时，则由第三位研究人员裁决。提取数据包括：第一作者、发表时间、患者例数、危险因素[比值比（odds ratio，OR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）或有原始数据可转化为OR及95%CI]等。

1.4 纳入文献质量评价

采用纽卡斯尔渥太华量表（Newcastle-Ottawa scale，NOS）评价病例对照研究和队列研究的质量，包括队列选择（0～4分）、组间可比性（0～2分）和结果评估（0～3分），总分为9分，＞6分为高质量文献，≤6分为低质量文献[4]。采用文献[5]的方法评价RCT质量。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。分类变量采用OR及其95%CI表示；采用I^2检验分析纳入研究的统计学异质性，若$P>0.1$、$I^2<50\%$，表示各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型分析；反之，则采用随机效应模型分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究的基本信息

初检共得到291篇文献，通过阅读文献题目、摘要及全文后，最终纳入13篇文献[6－18]，其中11篇为病例对照研究[8－18]，2篇为队列研究[6－7]，未检索到RCT；共计

18 387例患者，其中试验组1 477例，对照组16 910例。结果见图1、表1。

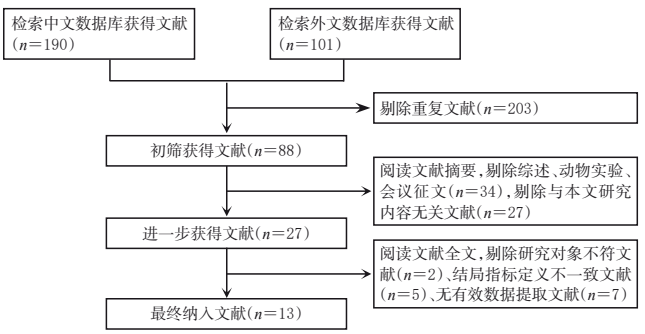


图1　文献筛选流程图

表1　纳入文献的基本信息

第一作者及发表年份	例数		年龄/岁		危险因素	NOS评分
	试验组	对照组	试验组	对照组		
Katukuri 2016[6]	41	133	81.39±15.47	60.29±18.36	①③④⑧⑨	8
Wang 2018[7]	928	15 646	未提及	未提及	①④⑥⑦	8
吴青松2022[8]	14	48	81(79～83)	74(64～82)	②③⑧	7
孔超敏2022[9]	30	71	89.77±5.56	89.59±4.88	②④⑤⑥⑦	8
张寒钰2019[10]	39	246	63.1±10.5	48.2±12.2	②③④⑤⑨	6
徐露2017[11]	45	103	62.68±12.22	47.87±11.56	①②④⑧	7
戴晓琴2013[12]	41	118	65.95±7.82	55.06±9.79	①②④⑦⑧	8
朱愿超2022[13]	136	136	未提及	未提及	①②③④⑦⑨	8
杜佳丽2016[14]	14	60	89.50±6.56	84.54±7.56	④⑤⑥	8
梁河2022[15]	43	59	71.88±14.09	69.96±10.70	④⑤⑨	7
王钰莹2020[16]	45	118	62.5±6.7	46.6±5.1	①②④	8
石珊平2019[17]	39	95	60.4±21.1	55.6±17.3	②⑤⑧	8
谭皓文2022[18]	62	77	71.58±16.47	60.27±13.69	②④⑧⑨	6

①：肝功能不全；②：进食欠佳；③：高龄；④：肾功能不全；⑤：低蛋白血症；⑥：联用抗凝药物；⑦：合并恶性肿瘤；⑧：日剂量≥9 g；⑨：用药疗程≥10 d。

2.2　纳入文献质量评价结果

8篇文献[6－7,9,12－14,16－17]为8分，3篇文献[8,11,15]为7分，2篇文献[10,18]为6分，均为高质量文献。结果见表1。

2.3　Meta分析结果

2.3.1　肝功能不全

6项研究报道了肝功能不全对凝血功能异常的影响[6－7,11－13,16]。各研究间无统计学异质性（P=0.46，I^2=0），采用固定效应模型进行分析（图2）。结果显示，试验组中肝功能不全患者的构成比显著高于对照组[OR=5.95，95%CI（4.21，8.40），P<0.000 01]，表明肝功能不全患者发生凝血功能异常的风险高于肝功能正常患者。

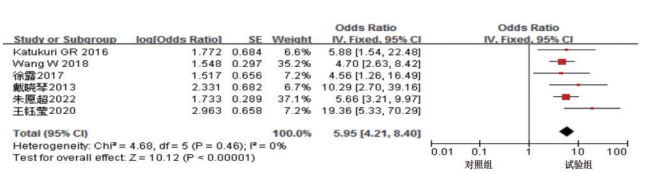


图2　肝功能不全对凝血功能异常影响的Meta分析森林图

2.3.2　进食欠佳

9项研究报道了进食欠佳对凝血功能异常的影响[8－13,16－18]。各研究间无统计学异质性（P=0.11，I^2=39%），采用固定效应模型进行分析（图3）。结果显示，试验组中进食欠佳患者的构成比显著高于对照组[OR=7.25，95%CI（5.13，10.24），P<0.000 01]，表明进食欠佳患者发生凝血功能异常的风险高于饮食正常患者。

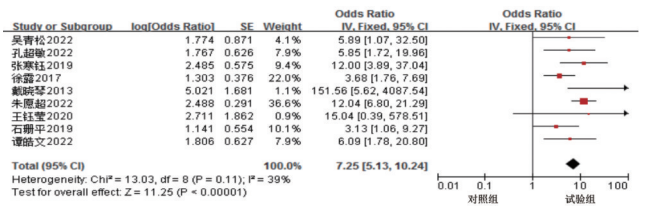


图3　进食欠佳对凝血功能异常影响的Meta分析森林图

2.3.3　其他危险因素

Meta分析结果显示，试验组中高龄、肾功能不全、低蛋白血症、联用抗凝药物、合并恶性肿瘤、日剂量≥9 g和用药疗程≥10 d患者的构成比均显著高于对照组（P<0.05）。结果见表2。

表2　其他危险因素的Meta分析结果

危险因素	纳入文献数	异质性		效应模型	合并效应值		P
		I^2/%	P		OR	95%CI	
高龄	4[6,8,10,13]	88	<0.001	随机效应模型	2.04	1.14～3.64	0.02
肾功能不全	11[6－7,9－16,18]	0	0.53	固定效应模型	3.51	3.04～4.05	<0.001
低蛋白血症	5[9－10,14－15,17]	34	0.20	固定效应模型	1.90	1.37～2.62	<0.001
联用抗凝药物	3[7,9,14]	42	0.18	固定效应模型	2.84	2.03～3.97	<0.001
合并恶性肿瘤	4[7,9,12－13]	0	0.77	固定效应模型	1.60	1.20～2.15	<0.001
日剂量≥9 g	6[6,8,11－12,17－18]	0	0.80	固定效应模型	3.95	2.45～6.37	<0.001
用药疗程≥10 d	5[6,10,13,15,18]	25	0.26	固定效应模型	2.43	1.81～3.28	<0.001

2.4　敏感性分析

由于分析了高龄的4篇文献存在统计学异质性，为确保Meta分析结果的稳定性，本研究以高龄为指标通过更换Meta分析模型进行敏感性分析。结果显示，采用固定效应模型分析后得到的结果为[OR=1.30，95%CI（1.16，1.46），P<0.05]，与采用随机效应模型分析得到的结果基本一致，表明本研究结果的稳定性较好。

2.5　发表偏倚分析

由于肾功能不全的纳入文献数>10篇，故本研究以肾功能不全为指标绘制倒漏斗图（图4），结果显示，各研究散点基本均匀分布于倒漏斗图中线附近，但所有的点均分布在纵轴1的右侧，表明本研究可能存在较大的发表偏倚。

3　讨论

目前关于头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的机制尚不完全清楚。有学者认为，可能与头孢哌酮结构中含

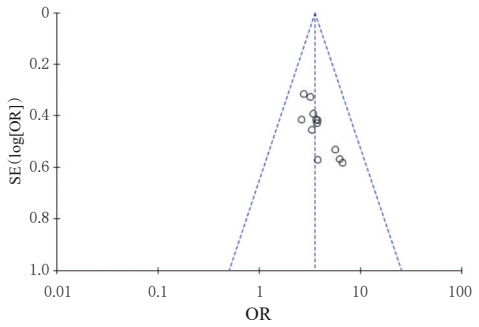


图 4　肾功能不全的倒漏斗图

有的*N*-甲基硫代四氮唑在肝脏中竞争性抑制维生素K的生成有关[2－3]。头孢哌酮舒巴坦说明书也指出，少数患者使用头孢哌酮舒巴坦后易出现维生素K缺乏。但Cai等[2]研究发现，头孢哌酮舒巴坦用药后能显著延长重症感染患者的PT和APTT，而头孢哌酮他唑巴坦对PT和APTT无显著影响，说明头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常可能与含酶抑制剂舒巴坦也有一定相关性。Wang等[7]的真实世界研究显示，头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的发生率为9.2%，明显高于头孢哌酮他唑巴坦和头孢他啶的4.7%和2.4%。朱愿超等[13]研究发现，头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的发生率为4.17%，严重程度以中重度为主，个别患者可能出现消化道大出血甚至失血性休克。张寒钰等[10]研究也发现，头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常患者中，有48.72%的患者发生出血事件，主要为皮肤瘀点瘀斑、消化道出血和咯血。文献报道，头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常多为迟发性，多发生在用药3～12 d后，早期无典型临床表现，主要表现为PT、APTT及国际标准化比值增加；若不及时予以停药或对症处理，患者可能出现皮肤瘀斑，少数患者可能出现上消化道出血、血尿等严重出血反应，甚至死亡[18]。因此，了解头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的危险因素，尽早干预，可有效避免严重出血反应的发生。

本研究中，患者进食欠佳、肝肾功能不全、联用抗凝药物、日剂量≥9 g和用药疗程≥10 d与头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的相关强度较高，其中进食欠佳和肝功能不全的OR分别为7.25和5.95，这意味着进食欠佳和肝功能不全患者使用头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的发生率分别是进食正常和肝功能正常患者的7.25倍和5.95倍。目前关于进食不佳的定义尚无统一标准，一般指患者基于各种原因无法正常进食或需要肠内/肠外营养支持治疗[14]。食物中富含大量维生素K，长期进食过少或不能进食可导致维生素K摄入不足；此外，进食欠佳还可导致患者营养不良，体内肠道菌群失调，影响维生素K的合成和吸收，从而增加凝血功能异常的发生风险[15]。王钰莹等[16]认为，患者进食＜1 200 mL/d是头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的高危因素。另有学者发现，患者进食＜1 000 mL/d时，头孢哌酮舒巴坦引起凝血功能异常的风险明显增加[8,12]，凝血功能异常发生率是进食≥1 000 mL/d患者的151.4倍[12]。综合上述证据可知，对于不能正常进食或需要肠内/肠外营养支持治疗的患者，凝血功能异常的发生风险均可能增加，且进食情况越差，凝血功能异常的发生风险越高。因此，在临床用药中，对于进食欠佳的患者应积极予以食物调整、药物调理及中医手段干预等，以增强患者食欲，改善其进食欠佳的情况。药动学研究显示，约25%的头孢哌酮和85%的舒巴坦经肝脏代谢后由肾脏排泄[1]。肝功能不全或肾功能不全的患者容易发生药物代谢和排泄减慢，致使体内蓄积的药物浓度增加，从而抑制维生素K的合成和吸收，进而导致凝血功能异常发生风险增加。梁河等[15]研究发现，患者肾功能不全的程度越重，凝血功能异常的发生率越高，其中血清肌酐清除率＞120 mL/min的患者使用头孢哌酮舒巴坦的凝血功能异常发生率是血清肌酐清除率≤120 mL/min患者的6.68倍。头孢哌酮舒巴坦用药剂量和疗程对凝血功能的影响均与药物体内蓄积、抑制维生素K的合成和吸收有关。头孢哌酮舒巴坦说明书推荐成人常规日剂量不超过9 g，对于多重耐药菌株（鲍曼不动杆菌等）所致的重症感染，专家共识推荐日剂量可达12～15 g，且需长疗程给药[19]。本研究结果显示，头孢哌酮舒巴坦日剂量≥9 g和用药疗程≥10 d是发生凝血功能异常的危险因素，提示临床使用头孢哌酮舒巴坦时应高度警惕大剂量、长疗程用药患者发生凝血功能异常的风险，必要时加用维生素K予以预防。静脉血栓是重症感染患者的常见并发症，临床早期多予以抗凝药物（肝素类、香豆素类等）来预防静脉血栓的发生，而凝血功能异常、出血反应等是抗凝药物最常见的不良反应，两种有凝血功能异常反应的药物联用可使患者凝血功能异常的发生风险和严重程度进一步增加。这提示，头孢哌酮舒巴坦与抗凝药物应谨慎联用，必须联用时宜选用凝血功能异常发生率低和严重程度较轻的抗凝药物，如小分子肝素（低分子肝素、依诺肝素钠等）或新型抗凝药物，并定期复查凝血功能。

本研究结果显示，合并低蛋白血症、恶性肿瘤和高龄对头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的相关强度较小。头孢哌酮舒巴坦为高蛋白结合率药物（蛋白结合率＞95%），低蛋白血症能使蛋白结合率高的药物体内游离型药物浓度升高，进而影响维生素K的合成和吸入[20]；此外，低蛋白血症是重症感染患者的常见并发症之一，且

多伴有进食欠佳或禁食，这进一步增加了凝血功能异常的发生风险。研究发现，低蛋白血症可使头孢菌素引起的出血事件发生率增加40%[21]。目前低蛋白血症尚未有统一的评价标准，《抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识》指出，健康成人的血浆白蛋白水平为35～55 g/L，当血浆白蛋白＜25 g/L即为低蛋白血症[20]。建议低蛋白血症患者使用头孢哌酮舒巴坦时，应采用高蛋白饮食，必要时予以适量人血白蛋白纠正低蛋白血症状态，减少/减轻凝血功能异常发生风险和严重程度。恶性肿瘤为免疫功能障碍性疾病，随着病情的发展多伴有营养不良、进食欠佳和低蛋白血症等，而使维生素K合成和吸收减少，从而增加凝血功能异常发生风险。患者年龄越大，发生凝血功能异常的风险也越大，这可能与患者年龄越大，肝肾功能和进食量也下降越多，从而易出现低蛋白血症等有关，但关于年龄的临界值目前尚无统一标准。吴青松等[8]研究发现，头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的患者年龄阈值为75.5岁。因此，笔者建议头孢哌酮舒巴坦应谨慎用于年龄超过75岁的高龄患者。此外，本研究的试验组和对照组患者例数差别较大，主要与文献[8]采用真实世界数据有关，但该文献采用多因素Logistic回归分析对危险因素的混杂因素进行了校正，因此其对本研究结果不会造成较大的偏倚。

综上所述，高龄、肝肾功能不全、合并恶性肿瘤、低蛋白血症、联用抗凝药物、进食欠佳、日剂量≥9 g和用药疗程≥10 d是头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的危险因素。建议临床在使用该药时，对于长期进食欠佳、肝肾功能不全或同时具有上述2种以上危险因素的患者避免使用，必须使用时可经验性予以维生素K预防，或选用与头孢哌酮舒巴坦具有相同抗菌谱和抗菌活性，且凝血功能异常发生率较小、严重程度较轻的抗菌药物。本研究也存在一定的局限性，如本研究未检索到RCT，可能存在报道偏倚；本研究中个别文献纳入的危险因素未进行混杂因素校正等。故所得结论尚需前瞻性、高质量的RCT进一步证实。

参考文献

[1] 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.

[2] 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.

[3] 朱立华. 实验诊断学[M]. 北京：北京医科大学出版社，2002：144-152.
ZHU L H. Laboratory diagnostics[M]. Beijing: The Peking University Health Science Center Press, 2002: 144-152.

[4] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.

[5] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ Clin Res Ed, 2011, 343: d5928.

[6] KATUKURI G R, MADDALA R N, RAMAMOORTHI K, et al. Cefoperazone induced gastrointestinal bleeding [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(8): OD10-OD11.

[7] WANG W, SUN X. Risk of bleeding and coagulation disorders associated with cefoperazone/sulbactam: a real world study based on electronic medical records[J]. Value Health, 2018, 21: S62.

[8] 吴青松，邓清军. 头孢哌酮舒巴坦致凝血异常的危险因素[J]. 中国临床药学杂志，2022，31(4)：277-281.
WU Q S, DENG Q J. Risk factors of abnormal coagulation induced by cefoperazone sulbactam[J]. Chin J Clin Pharm, 2022, 31(4): 277-281.

[9] 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.
KONG C M, LYU C X, YAO L X, et al. Analysis of risk factors of coagulation dysfunction caused by intravenous cefoperazone sulbactam sodium in the elderly[J]. Pract Geriatr, 2022, 36(4): 402-404.

[10] 张寒钰，吴迪，王国兴，等. 头孢哌酮/舒巴坦钠引起凝血功能异常的因素分析[J]. 中国病案，2019，20(6)：81-84.
ZHANG H Y, WU D, WANG G X, et al. Analysis of clinical factors for coagulation abnormalities induced by cefoperazone-sulbactam in clinical patients[J]. Chin Med Rec, 2019, 20(6): 81-84.

[11] 徐露. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的危险因素及护理[J]. 基因组学与应用生物学，2017，36(3)：1195-1198.
XU L. Risk factor analysis and nursing of coagulant function abnormality caused by cefoperazone sodium and sulbactam sodium[J]. Genom Appl Biol, 2017, 36(3): 1195-1198.

[12] 戴晓琴，马纯雪，蔡月，等. 头孢哌酮钠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

(9):59-61.
DAI X Q, MA C X, CAI Y, et al. Analysis of risk factors of coagulation dysfunction caused by cefoperazone sodium and sulbactam sodium and nursing care of them[J]. J Nurs, 2013, 20(9): 59-61.

[13] 朱愿超,梁良,沈姑,等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的临床特征和相关因素分析[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(9): 741-746.
ZHU Y C, LIANG L, SHEN J, et al. Clinical features and risk factors of coagulation disorders caused by cefoperazone sodium and sulbactam sodium[J]. Chin Pharm J, 2022, 57(9): 741-746.

[14] 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, 32(24): 2303-2306.
DU J L, JIAO H M, SUN D, et al. Analysis of relative factors for coagulation abnormalities induced by cefoperazone/sulbactam in elderly patients[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32(24): 2303-2306.

[15] 梁河,蒙光义,钟丽球,等. 头孢哌酮钠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.
LIANG H, MENG G Y, ZHONG L Q, et al. Influencing factors of coagulation abnormalities induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium in patients with ischemic cerebrovascular disease[J]. Chin J Pharmacovigil, 2022, 19(1): 87-90.

[16] 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(增刊1): 138-140.
WANG Y Y, YU J H, DUAN J L. Analysis of influencing factors of coagulation dysfunction caused by cefoperazone and sulbactam[J]. Chin Gen Pract, 2020, 23(Suppl 1): 138-140.

[17] 石姗平,吴雪,农杰昌,等. 头孢哌酮/舒巴坦致凝血功能异常的影响因素分析[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(9): 578-580, 590.
SHI S P, WU X, NONG J C, et al. Influencing factors of coagulation abnormalities induced by cefoperazone/sulbactam[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2019, 28(9): 578-580, 590.

[18] 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.
TAN H W. Prediction of coagulation disorders caused by cefoperazone/sulbactam with logistic regression analysis combined with ROC curve[J]. Anti Infect Pharm, 2022, 19(2): 300-304.

[19] 周华,李光辉,陈佰义,等. 中国产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847-1856.
ZHOU H, LI G H, CHEN B Y, et al. Expert consensus on coping strategies of extended-spectrum β-lactamases producing Enterobacteriaceae infection in China[J]. Natl Med J China, 2014, 94(24): 1847-1856.

[20] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
Chinese Medical Education Association Professional Committee of Infection Diseases. Expert consensus on clinical application of pharmacokinetic/pharmacodynamic theory of antibacterial drugs[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(6): 409-446.

[21] CHEN L J, HSIAO F Y, SHEN L J, et al. Use of hypoprothrombinemia-inducing cephalosporins and the risk of hemorrhagic events: a nationwide nested case-control study[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158407.

（收稿日期：2023-05-20　修回日期：2024-01-18）
（编辑：陈　宏）