

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.043

◇ 药物与临床 ◇

## 头孢孟多致凝血功能异常 1 例

赵冰封<sup>a</sup>, 黄学桂<sup>a</sup>, 陈红波<sup>b</sup>作者单位: 安徽省妇幼保健院,<sup>a</sup>药学部,<sup>b</sup>产一科, 安徽 合肥 230001

通信作者: 黄学桂, 男, 副主任药师, 研究方向为临床药学, E-mail: 370889744@qq.com

**摘要:**目的 分析头孢孟多导致凝血功能异常的机制, 促进临床用药安全。方法 本研究报告 1 例使用头孢孟多[一种含有 N-甲基硫代四氮唑(NMTT)侧链的头孢菌素]后出现凝血功能异常的病例, 病人 2019 年 3 月 24 日入院, 2019 年 3 月 25 日行子宫下段剖宫产术, 因急性绒毛膜羊膜炎应用头孢孟多酯钠抗感染治疗后检测凝血功能指标异常, 予 VitK1 肌肉注射治疗, 2019 年 3 月 31 日基本情况良好予出院。通过对凝血功能异常原因分析并文献循证, 探讨其发生机制与防治措施。结果 根据病人凝血功能异常发生的时机与处理情况, 结合说明书和文献循证结果判断, 病人凝血功能异常与使用头孢孟多酯钠有关。具有 NMTT 侧链的头孢菌素引起凝血功能异常或出血的风险较高, 与其抑制维生素 K(VitK)环氧化物还原酶活性, 消耗 VitK 依赖性凝血因子有关, 其作用机制与华法林类似。结论 医护人员及临床药师要充分注意该类药物引起不良反应, 采取积极的预防与干预措施。

**关键词:** 头孢孟多/副作用; 血液凝固; N-甲基硫代四氮唑; 凝血功能异常

## Pharmacological analysis of a patient with cefamandole-induced coagulopathy

ZHAO Bingfeng<sup>a</sup>, HUANG Xuegui<sup>a</sup>, CHEN Hongbo<sup>b</sup>

Author Affiliation: <sup>a</sup>Department of Pharmacy, <sup>b</sup>Department of 1st Obstetrics, Anhui Women and Child Health Care Hospital, Hefei, Anhui 230001, China

**Abstract: Objective** To analyze the mechanism of cefamandole induced abnormal blood coagulation and promote the safety of clinical medication. **Methods** This article reported a case of coagulation abnormality after the use of cefamandole [a cephalosporin containing N-methylthiotetrazolium (NMTT) side chain]. The patient was admitted to the hospital on March 24, 2019. Lower uterine cesarean section was performed on March 25, 2019. Abnormal blood clotting function was detected after anti-infective treatment with cefamandole sodium for acute chorioamnionitis, and VitK1 intramuscular injection was given. The patient was discharged from hospital in well condition on March 31, 2019. Through literature-based evidence and causes analysis of abnormal coagulation function, the mechanism and prevention measures are discussed. **Results** According to the timing of the abnormal coagulation function, the patient's condition improved after treatment, the instructions and the evidence-based results of the literature judged that the abnormal coagulation function was related to the use of cefamandole sodium. Cephalosporins with NMTT side chains had higher risk of causing abnormal blood coagulation or bleeding, mainly caused by the depletion of vitamin K-dependent clotting factors via inhibition of the vitamin K epoxide reductase, and the mechanism of action was similar as warfarin. **Conclusion** Medical staff and clinical pharmacists should pay full attention to the adverse reactions caused by this type of antibiotics, and take active prevention and intervention measures.

**Key words:** Cefamandole/adverse effects; Blood coagulation; N-methylthiotetrazole(NMTT); Abnormal coagulation

头孢菌素是目前临床一线应用的抗菌药物, 因应用频率较高, 使用范围较大, 临床可检测到较多的不良反应, 如因  $\beta$ -内酰胺母核降解导致的超敏反应, 以及因导致维生素 K(VitK)依赖性凝血因子缺乏而出现的凝血功能异常与出血等<sup>[1-4]</sup>。头孢孟多(CMD)是第二代头孢菌素, 对多数革兰氏阴性细菌具有抗菌活性, 临床通常用于治疗腹膜内和泌尿道

感染。临床药师通过对一例 CMD 致凝血功能异常病人进行用药分析, 探讨该类药物不良反应发生机制及临床防治措施。

### 1 病例资料

女, 27 岁, 身高 160 cm, 体质量 60 kg, 病案号 2019xxx。因“孕 39<sup>+</sup>3 周, 不规则下腹痛 5h, 加重 3h”于 2019 年 3 月 24 日入院。查体: 体温 36.6℃,

脉搏 79 次/分,呼吸 20 次/分,血压 125/73 mmHg。产检:宫高 35 cm,腹围 110 cm,胎方位为左枕前位,胎心 140 次/分,宫缩频率为中下,每 5~6 分出现一次宫缩,每次持续 10~15 s。阴道检查:宫颈管 0.5 cm,质软,宫口未开,胎膜已破,见较多白色阴道分泌物。

入院诊断:39<sup>+3</sup>周,怀孕 1 次生产 0 次,左枕前位,胎膜早破,妊娠合并霉菌性阴道炎。病人入院后产程发动,2019 年 3 月 25 日产程中宫口开大 4 cm 时出现体温升高至 37.8 ℃,同时出现胎心持续大于 160 次/分,考虑“胎儿窘迫”,急诊在连续硬膜外麻醉下行子宫下段剖宫产术。剖宫产术中见子宫下段组织水肿,托儿头助娩一活男婴,予稀碘溶液冲洗宫腔。宫体注射缩宫素 20 U,静脉推注卡贝缩宫素 100 μg,术中出血 500 mL,胎盘送检病理。术后诊断:孕 39<sup>+4</sup>周,怀孕 1 次生产 1 次,左枕后位,胎膜早破,妊娠合并霉菌性阴道炎,急性绒毛膜羊膜炎,发热待查。

病人术后体温波动较大,2019 年 3 月 27 日出现最高体温 38.5 ℃,血象、降钙素原与 C-反应蛋白水平平均上升,送检胎盘病理报告提示:急性绒毛膜羊膜炎。选用头孢孟多酯钠注射液(3 月 24 日至 3 月 29 日,每次 2.5 g,每天两次,静脉滴注)与甲硝唑注射液(3 月 26 日至 3 月 29 日,每次 0.5 g/250 mL,每天两次,静脉滴注)抗感染治疗,并积极补液营养支持。

病人术后监测凝血功能指标,纤维蛋白-原降解产物与 D-二聚体指标升高,活化部分凝血活酶时间延长,考虑 VitK 缺乏可能。予 VitK<sub>1</sub> 针(3 月 27 日至 3 月 28 日,每次 10 mg,临时一次,肌肉注射)治疗。由于病人无出血体征,凝血功能指标异常与使用 CMD 之间考虑可能相关,且已予肌注 VitK<sub>1</sub> 对症处

理,主治医师在与临床药师沟通后,决定暂不更换抗菌药物,将 CMD 给药至病人感染指标基本正常方停用。2019 年 3 月 31 日病人基本情况良好予以出院,建议出院后血液内科就诊。病人入院前 4 天与住院期间部分实验室检查指标见表 1。

## 2 文献循证

人体自身无法合成 VitK,需通过食物摄取或经肠道中的菌群合成。VitK 缺乏主要表现为皮肤、黏膜或内脏出血。所有头孢菌素类抗菌药物都会抑制肠道菌群产生 VitK,均具有潜在出血风险<sup>[1]</sup>。具有 N-甲基硫代四氮唑(NMTT)侧链的头孢菌素所致的血液系统不良反应<sup>[5]</sup>,主要表现为致低凝血酶原血症、免疫溶血性贫血及血小板功能障碍三方面。有文献报道,具有 NMTT 侧链的头孢菌素可抑制 Vit K 环氧化物还原酶,进而引起 VitK 依赖性凝血因子缺乏,该类型头孢菌素不但对肠道合成 VitK 的细菌可能产生抑制或杀灭作用,还会作用于 Vit K 的循环,其机制与华法林(Warfarin)类似<sup>[6-7]</sup>。另有报道指出,同其他头孢菌素相比,具有 NMTT 侧链的头孢菌素的出血风险更高,其中头孢美唑为 2.9 倍,头孢哌酮/舒巴坦达到 4.6 倍<sup>[8]</sup>。其他出血相关的风险因素包括:病人具有使用抗凝血药、抗肝功能衰竭药物、抗慢性病毒性肝炎药物、抗血小板药、非甾体类抗炎药、治疗肾病药物及化疗药物等药物治疗史;具有曾经发生过出血事件、营养状况不佳、手术或侵入性外科操作、凝血功能障碍、高龄等临床史;其中较高的风险因素包括使用抗凝剂、肝功能衰竭、营养不良以及近 6 个月内曾发生过出血症状,其风险比值比分别为 2.08、1.69、1.41 和 2.57。

表 1 胎膜早破,妊娠合并霉菌性阴道炎,急性绒毛膜羊膜炎 1 例病人入院前 4 天与住院期间实验室检查指标

项目	3月20日	3月24日	3月25日	3月27日	3月29日	正常参考值
白细胞(WBC)/(×10 <sup>9</sup> /L)	11.35	11.52	22.95	13.1	11.32	4~10
中性粒细胞%(NEU%)/%	78.7	83.3	87	87.51	78.7	50~70
C-反应蛋白(CRP)/(mg/L)	5.5	5.2	58.9	124.5	80.8	0~10
降钙素原(PCT)/(ng/mL)	未检	未检	未检	0.39	0.15	<0.05
纤维蛋白-原降解产物(FDP)/(μg/mL)	3.56	4.48	未检	9.4	12.89	0~5
D-二聚体(D-D)/(μg/mL)	0.83	0.97	未检	2.6	>3	0~0.5
凝血酶原时间(PT)/s	11.7	11.6	未检	13	12.8	10~15
活化部分凝血活酶时间(APTT)/s	37.5	39.1	未检	46.3	48.1	25~45
凝血酶时间(TT)/s	16.4	19	未检	16	16.8	10~22
纤维蛋白原(FIB)/(g/L)	5.35	4.69	未检	5.66	5.64	2~4
国际标准化比值(INR)/%	0.86	0.86	未检	0.99	0.97	0.8~1.5
血小板(PLT)/(×10 <sup>9</sup> /L)	189	223	206	183	238	100~300

### 3 病人凝血功能异常原因分析

**3.1 排除病人疾病本身导致的可能性** 回顾病人既往史及孕程病史,并无相关血液系统疾病或出血史,无相关家族遗传病史;入院时凝血功能检查基本正常,因孕程中病理变化导致凝血功能异常的可能性较小。

**3.2 手术应激反应** 病人住院期间行剖宫产手术,术中出血 500 mL,是否与术后凝血功能异常有直接相关性尚无法明确。

**3.3 考虑为 CMD 引起凝血功能异常的不良反应** 其依据有:(1)有时间相关性,该病人凝血功能异常主要出现在 CMD 应用 3 天后。(2)CMD 说明书提示:少数病人大剂量应用时,可出现凝血功能障碍所致出血倾向,凝血酶原时间与出血时间延长,注射 VitK 后凝血功能可恢复正常。(3)文献循证结果支持。

根据凝血功能异常发生的时间、处理后好转,结合说明书和文献循证结果可判断:该病人凝血功能异常与使用 CMD 有关。

### 4 讨论

孕妇在会阴切开术及剖宫产术中可能的污染菌包括 B 组链球菌、革兰阴性杆菌、肠球菌属、厌氧菌等。通常革兰氏阴性菌是医院感染优势菌,革兰阳性菌中主要为表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌<sup>[9]</sup>。通常根据病人临床表现选择广谱抗菌药物,并根据细菌培养与药敏结果进行调整。头孢菌素类药物抗菌谱广,抗菌作用强,肾毒性小,可联合甲硝唑(MTR)行抗感染治疗<sup>[10-11]</sup>。

本研究中剖宫产术后诊断为绒毛膜羊膜炎。头孢孟多酯钠(CMD)为第二代头孢菌素,对多数革兰阳性球菌和革兰阳性厌氧菌(厌氧球菌和梭状芽孢杆菌)有良好作用,对大肠埃希菌、奇异变形杆菌、肺炎克雷伯菌和流感嗜血杆菌的活性较强<sup>[12-13]</sup>。本研究病人选用 CMD 与 MTR 抗感染治疗。

VitK 是机体合成凝血因子 II、VII、IX、X 时所需的辅助因子。肝脏通过谷氨酸  $\gamma$ -羧化酶,羧基化凝血因子前体中的谷氨酸进而合成  $\gamma$ -羧基谷氨酸,通过结合钙离子启动凝血过程<sup>[14]</sup>。CMD 具有 NMTT 侧链,该基团结构与谷氨酸分子很接近,可抑制 VitK 环氧化物还原酶活性,与 VitK 竞争性结合谷氨酸  $\gamma$ -羧化酶,导致凝血酶原合成减少与 VitK 依赖性凝血因子生成障碍,其作用机制与 Warfarin 类似<sup>[15]</sup>。

临床常用的具有 NMTT 侧链的头孢菌素类别较广,包括二、三代头孢菌素、氧头孢烯类及头霉素类与其衍生物,详见表 2。

表 2 临床常用具有 NMTT 侧链的抗菌药物

药品类别	药品名称	药品缩写
氧头孢烯类	拉氧头孢	LMOX
第二代头孢菌素类	头孢孟多	CMD
第三代头孢菌素类	头孢哌酮	CPZ
	头孢甲肟	CMX
头霉素类与衍生物	头孢美唑	CMZ
	头孢米诺	CMNX
	头孢替坦	CTT

头孢菌素导致凝血功能异常的另一方面原因是引起血小板功能障碍,其原因是激活机体免疫系统,通过免疫介导破坏血小板;或竞争性结合血小板膜受体,降低血小板聚集功能<sup>[16-18]</sup>。本例病人实验室检查结果提示未发生血小板减少,但仍不排除 CMD 抑制血小板聚集的影响。

### 5 结论

同其他头孢菌素相比,具有 NMTT 侧链的头孢菌素的用药后出血风险更高,临床应用 CMD 等具有 NMTT 侧链的头孢菌素时,应当通过识别出血风险,监测凝血指标等方式对可能出现的血液系统不良反应进行预警管理。像管理 Warfarin 类药物一样,在病人用药后数天内进行凝血试验检测。当病人出现凝血功能异常或出血时,应停药并补充 VitK 10 ~ 20 mg/d 或输新鲜冷冻血浆等对症处理<sup>[19]</sup>。

### 参考文献

- NAKANO E, FUKUOKA T, TAKEUCHI N, et al. A case of alveolar bleeding from clotting abnormality by cefmetazole [J]. Case Rep Med, 2019, 2019: 3574064. DOI: 10.1155/2019/3574064.
- 王平. 619 例严重药品不良反应报告回顾性分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(8): 1693-1696.
- 尹文杰, 侯继秋, 王虹. 某院 3181 例药品不良反应报告分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(9): 1739-1743.
- 葛文超, 汪峰, 黄萍. 安徽省严重药品不良反应/事件报告回顾性分析[J]. 安徽医药, 2015, 19(7): 1419-1422.
- TAMILSELVI A, MUGESH G. Metallo- $\beta$ -lactamase-catalyzed hydrolysis of cephalosporins: some mechanistic insights into the effect of heterocyclic thiones on enzyme activity [J]. Inorg Chem, 2011, 50(3): 749-756.
- 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.
- PARK GH, KIM S, KIM MS, et al. The association between cephalosporin and hypoprothrombinemia: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(20): 3937.
- CHEN LJ, HSIAO FY, SHEN LJ, 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.DOI:10.1371/journal.pone.0158407.
- [9] 陈新宵,沈旭娜,赵静,等.产科医院感染临床特点与病原菌分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(8):1860-1862.
- [10] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则:2015年版[M].人民卫生出版社,2015:1-5,14.
- [11] CORSO E, HIND D, BEEVER D, et al. Enhanced recovery after elective caesarean: a rapid review of clinical protocols, and an umbrella review of systematic reviews [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17(1):91.
- [12] KACHIKIS A, ECKERT L O, WALKER C, et al. Chorioamnionitis: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. [J]. Vaccine, 2019, 37(52):7610-7622.
- [13] RANDIS TM, POLIN RA, SAADE G. Chorioamnionitis: time for a new approach [J]. Curr Opin Pediatr, 2017, 29(2):159-164.
- [14] SHEARER MJ, FU X, BOOTH SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research [J]. Adv Nutr, 2012, 3(2):182-195.
- [15] BAILLARGEON J, HOLMES HM, LIN YL, et al. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults [J]. Am J Med, 2012, 125(2):183-189.
- [16] 范铭. 头孢菌素类药物不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2):119-123.
- [17] BOHM NM, CROSBY B. Hemarthrosis in a patient on warfarin receiving ceftaroline: a case report and brief review of cephalosporin interactions with warfarin [J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(7/8):e19. DOI:10.1345/aph.1Q771.
- [18] CLARK TR, BURNS S. Elevated international normalized ratio values associated with concomitant use of warfarin and ceftriaxone [J]. Am J Health Syst Pharm, 2011, 68(17):1603-1605.
- [19] FARHAT NM, HUTCHINSON LS, PETERS M. Elevated international normalized ratio values in a patient receiving warfarin and ceftaroline [J]. Am J Health Syst Pharm, 2016, 73(2):56-59.

(收稿日期:2019-04-28,修回日期:2019-12-17)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.044

◇ 药物与临床 ◇

## 奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗治疗术后复发性大肠癌的疗效评价

周明利<sup>1</sup>, 王春明<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>无锡市第五人民医院普外科,江苏 无锡 214000;

<sup>2</sup>无锡市第二人民医院普外科,江苏 无锡 214000

**摘要:**目的 探讨奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗对术后复发性大肠癌合并腹腔转移病人的临床疗效。方法 将80例病人(无锡市第二人民医院2013年3月至2016年3月的复发性大肠癌病人)按随机数字表法分为对照组(奥沙利铂和伊立替康组)与观察组(奥沙利铂和伊立替康联合贝伐珠单抗组进行化疗),每组各40例,对比两组病人治疗前后血清肿瘤标志物的水平变化,观察并比较分析两组病人临床化疗效果、生存时间及不良反应发生情况。结果 观察组化疗前后测得血清肿瘤标志物水平差异明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。化疗后,观察组总有效率(RR)与疾病控制率(DCR)(60.00%, 90.00%)明显高于对照组(37.50%, 65.00%)( $P < 0.05$ )。观察组不良反应发病率稍高于对照组( $P > 0.05$ )。74例化疗后随访,观察组生存率及平均生存时间( $19.5 \pm 3.1$ )月明显长于对照组( $10.5 \pm 4.9$ )月( $P < 0.05$ )。结论 贝伐珠单抗联合奥沙利铂和伊立替康的化疗方案用于治疗术后复发性大肠癌,能够较好地缓解和控制病情,延长病人生存时间,且并未加重病人化疗的不良反应。

**关键词:**结直肠肿瘤/治疗; 奥沙利铂; 伊立替康; 复发; 治疗结果; 贝伐珠单抗

## Clinical evaluation of oxaliplatin and irinotecan combined with bevacizumab in the treatment of postoperative recurrent colorectal cancer

ZHOU Mingli<sup>1</sup>, WANG Chunming<sup>2</sup>

Author Affiliations: <sup>1</sup>Department of General Surgery, Wuxi Fifth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China;

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Wuxi Second People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of oxaliplatin and irinotecan combined with bevacizumab in the treatment of postoperative recurrent colorectal cancer with peritoneal metastasis. **Methods** Eighty patients with recurrent colorectal cancer in