

头孢哌酮舒巴坦钠致老年患者凝血功能障碍 1例临床分析

白雪*, 刘梦#, 梁康, 郝宪军, 王晓武

西安市长安医院神经内科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年7月1日; 录用日期: 2026年7月23日; 发布日期: 2026年8月5日

摘要

头孢哌酮舒巴坦钠是临床上常用的第三代头孢菌素合并增效剂。因其覆盖抗菌谱广、对肾功能损害小等特点, 广泛应用于临床, 因此不良反应的报道也逐渐增多。该药少见的不良反应为凝血系统异常, 如出现皮肤淤点、淤斑, 呕血、黑便等消化道出血表现, 血尿等血液系统异常表现, 实验室常常合并凝血功能异常。老年患者, 常常合并肾功能不全, 因此药物的不良反应发生率高, 如若发生凝血功能障碍, 可危及生命, 应引起临床医生的高度重视。我科收治1例典型病例, 结合临床资料进行了深入分析。现报告如下。

关键词

头孢哌酮舒巴坦钠, 凝血障碍, 危险因素

Clinical Analysis of a Case of Coagulation Dysfunction in an Elderly Patient Caused by Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sulbactam

Xue Bai*, Meng Liu#, Kang Liang, Xianjun Hao, Xiaowu Wang

Department of Neurology, Xi'an Chang'an District Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: July 1, 2026; accepted: July 23, 2026; published: August 5, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 白雪, 刘梦, 梁康, 郝宪军, 王晓武. 头孢哌酮舒巴坦钠致老年患者凝血功能障碍 1 例临床分析[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 20-27. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54220

Abstract

Cefoperazone sodium and sulbactam sodium is a commonly used third-generation cephalosporin combined with a synergist in clinical practice. It is widely used in clinic due to its broad antibacterial spectrum and mild renal impairment. Consequently, reports on its adverse reactions have been gradually increasing. Coagulation system abnormalities are rare adverse reactions of this drug, including skin petechiae and ecchymosis, gastrointestinal bleeding such as hematemesis and melena, hematuria and other hematological abnormalities, which are often accompanied by abnormal coagulation function in laboratory tests. Elderly patients are often complicated with renal insufficiency, leading to a high incidence of adverse drug reactions. Once coagulation dysfunction occurs, it may be life-threatening, which should attract great attention of clinicians. Our department admitted a typical case, and conducted an in-depth analysis combined with clinical data. The case is reported as follows.

Keywords

Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium, Coagulation Dysfunction, Risk Factor

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病历资料

1.1. 入院情况

患者，女，81岁，主因“四肢无力、言语不利4小时”入院。NIHSS评分13分(意识1分+意识水平指令2分+意识水平提问2分+凝视1分+面瘫1分+左上肢肌力4分+左下肢肌力2分)。急诊行颅脑CT提示多发腔梗，既往肾功能不全、高血压病、心房颤动病史。家属拒绝溶栓治疗及介入治疗。入院诊断：1) 急性脑梗死；2) 心房颤动；3) 高血压病3级(极高危)；4) 肾功能不全。

1.2. 治疗情况

入院后患者嗜睡，进食呛咳，给予留置胃管、尿管，入院后行血常规提示中性粒细胞百分比81.7%，C反应蛋白44.88 mg/L。凝血：PT 10.36 s，INR 0.89，PT% 115.28%，APTT 29.56 s。胸部CT提示两肺间质性改变。结合以上检查考虑患者合并感染，给予头孢噻肟抗感染。入院第5天患者发热，体温最高38.5℃，复查血常规提示中性粒细胞百分比83.1%，C反应蛋白77.11 mg/L。肾功：肌酐133.80 μmol/L，eGFR 31.99 ml/min/1.73m²，考虑头孢噻肟抗感染疗效不佳，于2024年2月11日给予升级抗生素，改为头孢哌酮舒巴坦3.0 g，每天2次。2024年2月16日复查凝血检验科报危急值PT 53.86 s，INR 4.93，PT% 12.50%，APTT 43.25 s。患者全身无淤血瘀斑，胃管回抽胃液清量，胃液潜血试验阴性，尿管引流尿液清亮，停用阿司匹林。次日复查凝血PT 87.26 s，PT% 6.48%。考虑可能为头孢哌酮舒巴坦钠引起的凝血异常，立即停用。复查凝血行抗体中和试验，提示APTT、PT可被正常血浆即刻纠正(见表1)，考虑凝血因子缺乏导致结果异常。2024年2月18日给予肌肉注射维生素K1 10 mg 每天2次。2024年2月19日复查凝血PT 12.53 s，INR 1.08，PT% 87.64%，APTT 34.04 s，结果正常(见表2和表3，图1)。

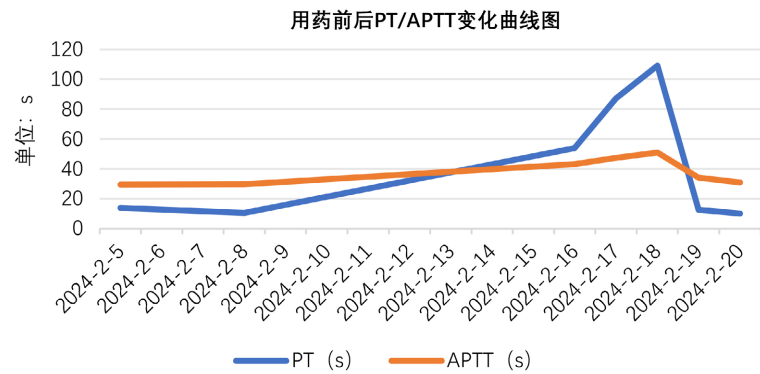


Figure 1. Curve of PT/APTT changes before and after medication
图 1. 用药前后 PT/APTT 变化曲线图

Table 1. Coagulation indexes before and after neutralization test
表 1. 中和试验前后凝血指标

血浆	APTT (s)	PT (s)
患者血浆	54.94	99.7
混合血浆	29.56	10.54
1:1 混合血浆	32.28	12.01
静置 2 小时患者血浆	68.11	
静置 2 小时混合血浆	33.10	
静置 2 小时 1:1 混合血浆	40.16	
参考值	21.2~34.8	9.2~13.9

Table 2. Changes in routine coagulation indicators before and after medication
表 2. 用药前后凝血常规指标发展情况

日期	PT (s)	PT% (%)	APTT (s)
2024 年 2 月 5 日	13.9	88	29.5
2024 年 2 月 8 日	10.36	115.28	29.56
2024 年 2 月 16 日	53.86	12.5	43.25
2024 年 2 月 17 日	87.26	6.48	47.47
2024 年 2 月 18 日	109.21	4.78	50.98
2024 年 2 月 19 日	12.53	87.64	34.04
2024 年 2 月 20 日	10.05	120.49	30.99

Table 3. Case timeline
表 3. 病例时间轴

时间节点	主要症状、检查、诊疗措施、病情变化
入院当日	NIHSS 评分 13 分，颅脑 CT 提示多发腔梗，家属拒绝溶栓及介入治疗
入院第 2 天	中性粒细胞百分比、C 反应蛋白明显升高，胸部 CT 提示两肺间质性改变，给予头孢噻肟抗感染治疗

续表

入院第 5 天 (2026-02-11)	发热，复查中性粒细胞百分比、C 反应蛋白进一步升高，升级抗生素， 改为头孢哌酮舒巴坦 3.0 g，每天 2 次
入院第 10 天 (2026-02-16)	检验科报危急值 PT 53.86 s，INR 4.93，PT% 12.50%，APTT 43.25 s，停用阿司匹林
入院第 11 天 (2026-02-17)	复查凝血 PT 87.26 s，PT% 6.48%，行抗体中和试验提示 APTT、PT 可被正常血浆即刻纠正， 停用头孢哌酮舒巴坦钠
启动针对性治疗 (2026-02-18)	肌肉注射维生素 K1 10 mg 每天 2 次
治疗后病情变化 (2026-02-19)	复查凝血 PT 12.53 s，PT% 87.64%，APTT 34.04 s
出院当日	复查凝血 PT 10.05 s，PT% 120.49%，APTT 30.99 s

2. 讨论

2.1. 关联性评价

头孢哌酮舒巴坦为广谱抗生素，国家药品监督管理局于 2019 年作出对头孢哌酮药品说明书进行修订的要求，要求在说明书中不良反应项下增加凝血障碍、出血等，注意事项下加入有关凝血障碍及出血风险的警告项[1]。患者使用该药物常规剂量的第 3~12 d 可有出血风险，表现为凝血指标异常、皮肤淤血点[1]、血尿等，少数患者可能出现腹腔及消化道出血，严重时危及生命[2]。

PT 和 PT%是反映凝血功能障碍的关键指标，本病例患者在用药第 4 天以后复查凝血时发现严重凝血异常，停用抗血小板聚集药仍持续异常，故停用头孢哌酮舒巴坦，给予肌肉注射维生素 K1 后复查凝血逐渐恢复正常。此外，也考虑可能与合并用药有关，患者在入院后及时给予抗血小板药物，入院前及入院后均未使用抗凝药，并且用药后第 3 天复查凝血 PT、APTT 均在正常范围，后续停用头孢哌酮舒巴坦后继续给予阿司匹林再复查凝血未出现上述严重凝血障碍。同时患者存在高龄、鼻饲、进食差、肾功能不全等其他因素，根据 Naranjo 不良反应评分表(见表 4)，本病例得分为 7 分(见表 5)，因此不良反应关联性评价为“很可能”。

Table 4. Naranjo scale for adverse drug reactions
表 4. Naranjo 不良反应评分表

相关问题	得分情况		
	是	否	未知
1) 该 ADR 先前是否有结论性报告	+1	0	0
2) 该 ADR 是否是在使用可以药物后发生的	+2	-1	0
3) 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解	+1	0	0
4) 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现	+2	-1	0
5) 是否存在其他原因能单独引起该 ADR	-1	+2	0
6) 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现	-1	+1	0
7) 药物在血液或其他体液中是否达毒性浓度	+1	0	0

续表

8) 该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解	+1	0	0
9) 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现类似反应	+1	0	0
10) 是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0
总分值			

Table 5. Naranjo scale of adverse drug reactions in this case

表 5. 本病例 Naranjo 不良反应评分表

相关问题	得分情况			评分理由
	是	否	未知	
问题 1	+1			已有头孢哌酮舒巴坦引起凝血异常的报道[4]
问题 2	+2			凝血异常是在使用头孢哌酮舒巴坦之后发生的
问题 3	+1			停用头孢哌酮舒巴坦后凝血功能改善
问题 4			0	未再重复使用
问题 5			0	无其他药物
问题 6		+1		在单独使用阿司匹林时未出现
问题 7			0	未监测
问题 8	+1			该反应随着头孢哌酮减量后逐渐缓解
问题 9			0	未知
问题 10	+1			患者凝血功能异常
总分				7 分

2.2. 头孢哌酮的药理毒理及药代动力学

头孢哌酮舒巴坦钠具有广谱抗菌活菌, 是第三代头孢类广谱抗生素, 头孢哌酮通过抑制敏感细菌细胞壁的生物合成而达到杀菌作用, 舒巴坦为不可逆的竞争性 β -内酰胺酶抑制剂, 对革兰阳性和阴性菌(除绿脓杆菌外)所产生的 β -内酰胺酶均有一直作用, 与酶发生不可逆的反应后使酶失活, 抑制剂清除后也不能使酶的活性得到恢复。舒巴坦可防止耐药菌对青霉素类和头孢菌素类药物抗生素的破坏, 并且舒巴坦与青霉素类和头孢菌素类药物具有明显的协同作用, 由于舒巴坦可与某些青霉素结合蛋白相结合, 因此敏感菌株通常对头孢哌酮舒巴坦钠复方制剂的敏感性较单用头孢哌酮时更强。头孢哌酮舒巴坦进入人体后经肝脏代谢, 其中大部分的舒巴坦(约 84%)和小部分(约 25%)的头孢哌酮经肾脏排泄, 其余的头孢哌酮大部分经胆汁排泄。舒巴坦的药物动力学参数与肾功能的损害程度高度相关[1]。本病例中患者既往肾功能不全病史, 肾功提示 eGFR 31.99 ml/min/1.73m², 肾小球低滤过率影响大部分舒巴坦排泄, 增加不良反应的发生。

2.3. 头孢哌酮舒巴坦致凝血障碍的发生率

朱愿超等人的研究[5]发现头孢哌酮舒巴坦钠引起凝血功能异常的总发生率为 4.17% (136/3259), 表现为以 INR 为主的凝血指标的异常和出血。凝血检验指标异常的总发生率为 3.3%(108/3259), 发生率依次为 INR 升高 > APTT 升高 > 纤维蛋白原降低; 出血的总发生率为 2.5%(83/3259)。国内一项大型回

回顾性研究总结头孢哌酮钠舒巴坦钠引起 PT 延长的发生率为 5.3%、凝血障碍的发生率为 9.2% [6]。国内多项小样本研究和病例报告显示,凝血功能异常的发生率在 7.7%~29%之间,考虑病例纳入标准不同且病例数较少导致结果差异较大[7]-[9]。

2.4. 头孢哌酮舒巴坦致凝血障碍的可能机制

目前头孢哌酮舒巴坦致凝血障碍的机制尚不明确。普遍认为可能原因为:一是头孢哌酮结构中含有 N-甲基硫代四氮唑,其与谷氨酸结构相似,与维生素 K 在肝微粒体中竞争性结合 γ -谷氨酸羧化酶,使维生素 K 依赖性凝血因子生成障碍[10],通过对维生素 K1 环氧化物还原酶的抑制,体内维生素 K 循环被阻断,最终使参与凝血因子活化的还原型维生素 K 缺乏[12]。Chen 等[13]研究发现含 N-甲基硫代四氮唑侧链的头孢菌素其出血风险比不含 N-甲基硫代四氮唑侧链的头孢菌素高 2.8~4.5 倍。二是肠杆菌科细菌多数是肠道合成维生素 K 的正常菌群,而肠杆菌科细菌对第 3 代头孢菌素类药物非常敏感,头孢哌酮大部分经胆汁排泄,肠杆菌科细菌受到抑制,可直接影响维生素 K 的合成,导致维生素 K 相关凝血因子生成减少[14]。维生素 K 是凝血因子 II, VII, IX, X 等合成时所必需的辅助因子,维生素 K 缺乏会导致维生素 K 依赖性凝血因子缺乏,出现 PT、APTT 延长而致出血。

此外,头孢哌酮舒巴坦钠还可引起血小板减少,扰乱凝血作用机制导致出血,其作用机制可能是: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聚集作用减弱[15];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;作为半抗原与体内载体结合成完全抗原,刺激机体产生抗体,药物致敏后再接触相同药物形成抗原-抗体复合物,并吸附于血小板膜上,可激活补体,迅速清除循环中的血小板[16]。

2.5. 头孢哌酮致凝血障碍的危险因素分析

2.5.1. 药物本身因素

朱愿超等人研究[5]发现头孢哌酮钠舒巴坦钠引起出血的独立危险因素,与其引起凝血功能异常的机制是一致的,大剂量(>9 g)、长疗程可加重抑制维生素 K 的合成,还首次发现剂量与体重比 $\geq 95 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为凝血功能异常的危险因素。本病例患者使用时为药物正常剂量,考虑与其他因素有关。

2.5.2. 年龄

董漪竹等人[4]在统计 46 例患者的年龄时发现,近 90% 的患者为 60 岁以上的老年人。老年人随着年龄的增长肝脏代谢功能逐渐衰老、功能衰退。

2.5.3. 进食

营养不良患者的凝血因子和纤维蛋白原合成缺乏,且长期少食或不进食是引起维生素 K 缺乏的常见因素之一;另一方面,长时间应用头孢哌酮钠舒巴坦钠,肠道正常菌群被抑制或者被杀死,从而影响维生素 K 的吸收和利用,导致维生素 K 依赖的凝血时间延长,间接抑制凝血[17]。本病例中,患者入院后留置胃管,鼻饲进食,肝功提示白蛋白降低,存在营养不良,且住院期间连续使用两种抗生素,影响肠道正常菌群,增加头孢哌酮钠舒巴坦钠引起凝血功能异常的风险。

2.5.4. 肝肾功能不全

不同程度肾功能障碍患者注射头孢哌酮/舒巴坦后,舒巴坦的药物总清除率与估计的肌酐清除率密切相关。在肾功能衰竭患者中,舒巴坦的半衰期明显延长(在两项研究中分别平均为 6.9 小时和 9.7 小时)。在伴有肾功能不全和肝功能受损的老年人群中进行了头孢哌酮/舒巴坦的药物动力学参数的研究,与健康受试者相比,在这些患者中舒巴坦和头孢哌酮均显示出半衰期延长,药物清除减少和表观分布容积

增加。本病例中,患者肝功能正常,但肾功能不全,发生凝血障碍机率增加。

3. 小结

本病例中,患者入院时感染指标升高,考虑患者高龄,优先选择头孢噻肟抗感染治疗,因其抗菌谱广,组织穿透能力强,主要经过肝脏代谢、肾脏排泄,整体安全性良好,不良反应少,用药3天后出现发热,复查感染指标提示感染进一步加重,遂改为头孢哌酮舒巴坦,给予患者常规剂量头孢哌酮舒巴坦,在用药第4天时出现严重凝血障碍,停用该药连续2天给予维生素K1 20 mg 凝血恢复正常。患者凝血功能障碍主要表现为凝血酶原时间、部分活化凝血酶时间均延长,表明外源性和内源性凝血途径均有异常,凝血酶时间正常,排除病理性抗凝物质存在。患者行肝功检查正常,排除肝功能异常引起的凝血功能障碍;患者出现凝血障碍时无明显皮肤瘀点瘀斑,生命体征平稳,肝功、血小板计数均正常,停药后凝血恢复正常,排除弥散性血管内凝血引起的凝血功能障碍;未服用抗凝药物,服用阿司匹林后测凝血正常,排除药物引起的凝血障碍。患者高龄、鼻饲进食差,同时合并急性脑梗死、肾功能不全、心房颤动、高血压病等多种基础疾病,凝血障碍发生风险增高。本病例旨在指导临床医师在老年患者中使用抗生素时应结合患者自身状态,制定个体化抗菌方案。本病例也存在不足,在发现凝血指标异常后未及时进行维生素K 依赖的凝血因子II、VII、IX、X的检测,虽经补充维生素K 后凝血指标逐渐恢复正常,但如果能结合具体数值可进一步增强本病例论证的直接性。

声 明

该病例报道已获得患者家属的知情同意。

参考文献

- [1] 梁河, 蒙光义, 钟丽球, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍研究进展[J]. 中国药业, 2020, 29(1): 95-97.
- [2] 吴斌, 戴晓琴, 张春红, 等. 头孢哌酮/舒巴坦钠对凝血功能的影响及处理[J]. 中国急救医学, 2013, 33(3): 228-230.
- [3] 彭怡倩, 朱玉萍. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致3例凝血功能异常的病例分析[J]. 中国处方药, 2022, 20(12): 94-95.
- [4] 董漪竹, 蔡丽萍, 梁建敏, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致危重患者凝血功能障碍 46 例报告[J]. 中国药物应用与监测, 2025, 22(3): 558-562.
- [5] 朱愿超, 梁良, 沈娟, 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]. 中国药理学杂志, 2022, 57(9): 741-746.
- [6] Wang, W., Liu, Y., Yu, C., Tan, J., Xiong, W., Dong, D., et al. (2020) Cefoperazone-Sulbactam and Risk of Coagulation Disorders or Bleeding: A Retrospective Cohort Study. *Expert Opinion on Drug Safety*, **19**, 339-347. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1713090>
- [7] 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.
- [8] 杜雨末, 颢孙永勋, 高思远, 等. 头孢哌酮舒巴坦致肾功能不全患者维生素K缺乏性严重凝血障碍[J]. 岭南急诊医学杂志, 2021, 26(6): 610-613.
- [9] 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.
- [10] Wong, R.S.M., Cheng, G., Chan, N.P.H., Wong, W. and Ng, M.H.L. (2005) Use of Cefoperazone Still Needs a Caution for Bleeding from Induced Vitamin K Deficiency. *American Journal of Hematology*, **81**, 76. <https://doi.org/10.1002/ajh.20449>
- [11] Schäfer, H., Naber, K. and Adam, D. (1989) Hemostasis Disturbance Caused by Cephalosporins with an N-Methylthio-tetrazole Side Chain: A Randomized Pilot Study. *Arzneimittel-Forschung*, **39**, 1156-1162.
- [12] Shearer, M.J., Bechtold, H., Andrassy, K., Koderisch, J., McCarthy, P.T., Trenk, D., et al. (1988) Mechanism of Cephalosporin-induced Hypoprothrombinemia: Relation to Cephalosporin Side Chain, Vitamin K Metabolism, and Vitamin

-
- K Status. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **28**, 88-95.
<https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb03106.x>
- [13] Chen, L., Hsiao, F., Shen, L., Wu, F.L., Tsay, W., Hung, C., *et al.* (2016) Use of Hypoprothrombinemia-Inducing Cephalosporins and the Risk of Hemorrhagic Events: A Nationwide Nested Case-Control Study. *PLOS ONE*, **11**, e0158407.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158407>
- [14] Bhat, R.V. and Deshmukh, C.T. (2003) A Study of Vitamin K Status in Children on Prolonged Antibiotic Therapy. *Indian Pediatrics*, **40**, 36-40.
- [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] 庞立峰. 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] 张倩, 段露芬, 冯宗太, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致早产新生儿凝血障碍和出血的危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(16): 1716-1719.