

头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症的危险因素分析^Δ

郭晓明*, 王莹, 刘娜, 孟焕新, 王金荣, 崔朝勃[#] (衡水市人民医院重症医学科, 河北衡水 053000)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1273-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.028

摘要 目的:了解头孢哌酮钠舒巴坦钠致脓毒症患者继发血小板减少症的危险因素。方法:回顾性分析2017年1月至2021年5月衡水市人民医院使用头孢哌酮钠舒巴坦钠的脓毒症患者临床资料,利用单因素及多因素逐步 Logistic 回归分析头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少症的危险因素。结果:共纳入388例患者,72例发生血小板减少症,血小板减少症发生率为18.56%,其中30例患者(占7.73%)发生严重血小板减少症,11例患者(占2.84%)出现不同程度出血。与非血小板减少症患者比较,发生血小板减少症患者的年龄、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、白蛋白水平明显更高,头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间明显更长,体重指数、血小板计数和血清肌酐清除率明显更低,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。单因素及多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 70 岁($OR=1.709, 95\%CI=1.018\sim 2.887, P=0.038$)、体重指数 $\leq 18.5\text{ kg/m}^2$ ($OR=1.852, 95\%CI=1.089\sim 3.134, P=0.031$)、SOFA评分 ≥ 5 分($OR=2.189, 95\%CI=1.273\sim 3.778, P=0.044$)、血清肌酐清除率 $\leq 60\text{ ml/min}$ ($OR=2.088, 95\%CI=1.243\sim 3.495, P=0.025$)和头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间 $\geq 11\text{ d}$ ($OR=2.361, 95\%CI=1.402\sim 4.143, P=0.046$)是头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症的独立危险因素。重症血小板减少症患者的SOFA评分明显高于一般血小板减少症患者,血清肌酐清除率明显低于一般血小板减少症患者,差异均有统计学意义($P<0.01$)。结论:头孢哌酮钠舒巴坦钠致脓毒症患者继发血小板减少症的发生率较高,尤其是对于高龄、体重指数偏低、中重度肾功能不全、SOFA评分偏高和头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间较长的患者,应加强血小板计数等指标的监测,以减少严重药品不良反应的发生。

关键词 脓毒症; 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 血小板减少症; 危险因素

Analysis of Risk Factors for Thrombocytopenia Induced by Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium^Δ

GUO Xiaoming, WANG Ying, LIU Na, MENG Huanxin, WANG Jinrong, CUI Zhaobo (Dept. of Intensive Care Unit, Hengshui People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the risk factors for thrombocytopenia induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium in patients with sepsis. **METHODS:** Clinical data of patients with sepsis treated with cefoperazone sodium and sulbactam sodium in Hengshui People's Hospital from Jan. 2017 to May 2021 were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the risk factors of thrombocytopenia in patients with sepsis. **RESULTS:** A total of 388 patients with sepsis were enrolled, there were 72 patients with thrombocytopenia, with the incidence of 18.56%, including 30 patients(7.73%) with severe thrombocytopenia and 11 patients(2.84%) with varying degrees of bleeding. Compared with patients with non-thrombocytopenia, patients with thrombocytopenia had significantly higher age, sequential organ failure assessment(SOFA) scores and albumin levels, longer duration of cefoperazone sodium and sulbactam sodium, lower body mass index, platelet count and serum creatinine clearance rate, and the above differences were statistically significant($P<0.05$). Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed that patients with age ≥ 70 years ($OR=1.709, 95\%CI=1.018\sim 2.887, P=0.038$), body mass index $\leq 18.5\text{ kg/m}^2$ ($OR=1.852, 95\%CI=1.089\sim 3.134, P=0.031$), SOFA score ≥ 5 points ($OR=2.189, 95\%CI=1.273\sim 3.778, P=0.044$), creatinine clearance $\leq 60\text{ ml/min}$ ($OR=2.088, 95\%CI=1.243\sim 3.495, P=0.025$) and duration of cefoperazon/sulbactam $\geq 11\text{ d}$ ($OR=2.361, 95\%CI=1.402\sim 4.143, P=0.046$) were independent risk factors of thrombocytopenia induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium in patients with sepsis. The SOFA score of patients with severe thrombocytopenia was significantly higher than that of patients with

^Δ 基金项目:河北省省级科技计划项目(No. 172777108D)

* 护师。研究方向:重症院内感染。E-mail:longxiang7060@sohu.com

[#] 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:重症疾病的治疗。E-mail:iamwjr306@163.com

general thrombocytopenia, and the serum creatinine clearance rate was significantly lower than that of patients with general thrombocytopenia, the differences were statistically significant ($P<0.01$). CONCLUSIONS: The incidence of secondary thrombocytopenia induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium in patients with sepsis is high, especially in patients with advanced age, low body mass index, moderate to severe renal insufficiency, high SOFA score and long duration of cefoperazone sodium and sulbactam sodium, monitoring of platelet count and other indicators should be strengthened to reduce the occurrence of severe adverse drug reactions.

KEYWORDS Sepsis; Cefoperazone sodium and sulbactam sodium; Thrombocytopenia; Risk factors

头孢哌酮钠舒巴坦钠为第3代头孢菌素头孢哌酮与 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦组成的复方制剂,具有抗菌谱广、抗菌活性强等优点,对绝大多数革兰阴性菌有效。研究结果显示,头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗重症感染的临床疗效与碳青霉烯类抗菌药物相当,是临床治疗重症感染的首选药物之一^[1]。随着头孢哌酮钠舒巴坦钠在临床应用范围的推广,关于其引起不良反应的报道也有所增多,其中以血小板减少症最为突出。文献报道,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症的发生率为9.68%^[2]。武东等^[3]对住院患者药源性血小板减少症进行分析,结果显示,头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症患者所占比例仅低于低分子量肝素和替罗非班。脓毒症是由感染引起的危重性疾病,具有病情发展迅速、死亡率高的特点。由于脓毒症患者体内失控的炎症反应,炎症激活凝血系统,使凝血酶急剧增加,血小板被强有力地激活、消耗和破坏,导致血小板计数降低,故血小板减少症也是脓毒症的常见并发症^[4]。血小板计数是判断患者有无出血倾向或者有无止血能力的依据,重症血小板减少可增加患者的出血风险和病死风险^[5]。Iba等^[6]经研究发现,低血小板计数是脓毒症患者28 d病死率的独立影响因素之一。研究结果显示,血小板计数降低幅度>40%是重症监护病房脓毒症患者死亡的独立危险因素^[7]。因此,相对于其他患者,头孢哌酮钠舒巴坦钠致脓毒症患者继发血小板减少症的风险更高,对抗感染治疗预后的影响更大。鉴于此,本研究旨在探讨头孢哌酮钠舒巴坦钠致脓毒症患者继发血小板减少症的相关危险因素,为早期认识血小板减少症、及时作出有效处理提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2017年1月至2021年5月入住衡水市人民医院重症医学科的脓毒症患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[8]和《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[9]中脓毒症诊断标准;(2)年龄>18岁;(3)接受头孢哌酮钠舒巴坦钠常规剂量治疗;(4)血小板减少与头孢哌酮钠舒巴坦钠具有明确相关性(使用头孢哌酮钠舒巴坦钠前,血小板计数正常;使用头孢哌酮钠舒巴坦钠后,血小板计数呈明显持续降低趋势;停用头孢哌酮钠舒巴坦钠后,血小板计数未再持续降低或逐渐恢复)。排除标准:(1)使用头孢哌酮钠舒巴坦钠前血小板计数< $100\times10^9/L$ 者;(2)存在自身免疫性疾病、血液系统疾病及获得性免疫缺陷综合征等疾病者;(3)缺乏使用头孢哌酮钠舒巴

坦钠后实验室复查结果者;(4)入院前2周内有关凝血药、抗血小板聚集药和活血化瘀类中药制剂等用药史者。

1.2 头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少症的定义

血小板减少症的定义为头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗期间,血小板计数 $\leq 50\times10^9/L$,且较基线值减少 $\geq 25\%$;其中,血小板计数较基线值减少 $\geq 50\%$ 定义为严重血小板减少症;当停用头孢哌酮钠舒巴坦钠后,血小板计数逐渐恢复^[10]。

1.3 观察指标

通过医院电子病历系统对相关信息进行整理。(1)患者基本信息:包括年龄、性别、体重、吸烟史、合并基础疾病、急性生理学及慢性健康状况评分系统II(Acute physical and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、饮食情况、机械通气、头孢哌酮钠舒巴坦疗程和联合用药。(2)使用头孢哌酮钠舒巴坦前24 h内实验室检查指标,包括血小板计数、白细胞计数、血红蛋白、C反应蛋白、降钙素原、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、白蛋白、血清肌酐清除率、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间。(3)预后情况,包括脏器出血情况、输注血小板和(或)促血小板生成药以及院内死亡等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,正态分布且方差齐性资料组间比较采用 t 检验,非正态分布或方差不齐资料组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;选择 $P<0.05$ 的单因素进行非条件逐步Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症的发生率及预后

根据纳入与排除标准,共纳入使用头孢哌酮钠舒巴坦钠的脓毒症患者388例,72例发生血小板减少症,血小板减少症发生率为18.56%;其中30例患者发生严重血小板减少症,严重血小板减少症发生率为7.73%;11例患者(占2.84%)出现不同程度脏器出血,包括牙龈出血6例、皮肤瘀斑3例和消化道出血2例。72例发生血小板减少症的患者中,42例为轻度血小板减少症,在停用头孢哌酮钠舒巴坦钠3~4 d后,血小板计数逐渐恢复正常;30例为严重血小板减少症,均静脉滴注甲泼尼龙(40 mg, 1日1次)、肌肉注射重组人血小板生成素注射液(7 500 U, 1日1次),持续用药7~14 d后,血小板计数逐渐恢复正常;无患者因血小板水平过低而发生院内死亡。

2.2 头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症患者与非血小板减少症患者的临床资料比较

根据是否发生血小板减少症,将纳入患者分为血小板减少症组(72例)和非血小板减少症组(316例)。血小板减少症组患者的年龄、SOFA评分和白蛋白水平明显高于非血小板减少症组,头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间明显长于非血小板减少症组,体重指数、血小板计数和血清肌酐清除率明显低于血小板减少症组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症患者与非血小板减少症患者的临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data of patients with thrombocytopenia and non-thrombocytopenia induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium				
项目	血小板减少症组($n=72$)	非血小板减少症组($n=316$)	t/χ^2	P
男性/例(%)	38(52.78)	170(53.80)	0.134	0.714
年龄/ $(\bar{x}\pm s)$,岁	69.52 $\pm$ 8.63	61.42 $\pm$ 10.54	4.812	0.000
体重指数/ $(\bar{x}\pm s)$,kg/m ²	19.08 $\pm$ 4.27	21.68 $\pm$ 6.21	3.021	0.002
吸烟/例(%)	32(44.44)	117(37.03)	0.118	0.747
糖尿病/例(%)	43(59.72)	196(62.03)	0.151	0.695
高血压/例(%)	35(48.61)	139(43.99)	0.501	0.475
恶性肿瘤/例(%)	13(18.06)	44(13.92)	0.795	0.371
APACHE II评分/ $(\bar{x}\pm s)$,分	21.69 $\pm$ 5.12	20.12 $\pm$ 7.74	1.617	0.102
SOFA评分/ $(\bar{x}\pm s)$,分	4.81 $\pm$ 1.21	3.38 $\pm$ 1.95	4.927	0.000
机械通气/例(%)	37(51.39)	149(47.15)	0.418	0.517
白细胞计数/ $(\bar{x}\pm s)$, $\times 10^9/L$	12.63 $\pm$ 2.21	13.24 $\pm$ 1.83	1.421	0.173
血小板计数/ $(\bar{x}\pm s)$, $\times 10^9/L$	102.65 $\pm$ 31.47	113.24 $\pm$ 24.57	2.106	0.041
血红蛋白/ $(\bar{x}\pm s)$,g/L	114.72 $\pm$ 27.54	117.31 $\pm$ 31.83	0.589	0.556
白蛋白/ $(\bar{x}\pm s)$,g/L	26.12 $\pm$ 10.47	30.77 $\pm$ 10.54	2.712	0.015
丙氨酸转氨酶/ $(\bar{x}\pm s)$,U/L	61.18 $\pm$ 10.47	59.51 $\pm$ 10.22	1.638	0.102
天冬氨酸转氨酶/ $(\bar{x}\pm s)$,U/L	79.18 $\pm$ 22.35	74.45 $\pm$ 18.31	1.553	0.114
血清肌酐清除率/ $(\bar{x}\pm s)$,ml/min	65.82 $\pm$ 16.73	73.27 $\pm$ 13.58	3.049	0.002
降钙素原/ $(\bar{x}\pm s)$,ng/L	7.73 $\pm$ 2.26	8.12 $\pm$ 3.07	1.018	0.307
C反应蛋白/ $(\bar{x}\pm s)$,mg/L	47.82 $\pm$ 11.24	50.27 $\pm$ 14.67	1.309	0.188
凝血酶原时间/ $(\bar{x}\pm s)$,s	10.67 $\pm$ 4.27	11.73 $\pm$ 5.52	1.332	0.215
活化部分凝血活酶时间/ $(\bar{x}\pm s)$,s	31.65 $\pm$ 11.47	28.27 $\pm$ 14.16	1.478	0.206
头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间/ $(\bar{x}\pm s)$,d	10.88 $\pm$ 4.74	8.85 $\pm$ 3.62	2.812	0.005
联合应用左氧氟沙星/例(%)	28(38.89)	110(34.81)	0.440	0.502
联合应用利奈唑胺/例(%)	15(20.83)	51(16.14)	0.918	0.337
联合应用万古霉素/例(%)	45(62.50)	176(55.70)	1.012	0.318

表3 头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少症的多因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Multivariate Logistic regression analysis of thrombocytopenia induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium						
相关因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄 ≥ 70 岁	1.136	0.482	4.225	0.038	1.709	1.018~2.887
体重指数 ≤ 18.5 kg/m ²	1.155	0.421	4.772	0.031	1.852	1.089~3.134
SOFA评分 ≥ 5 分	1.027	0.389	3.965	0.044	2.189	1.273~3.778
白蛋白水平 ≤ 25 g/L	1.346	0.572	2.987	0.089	1.567	0.943~2.226
血清肌酐清除率 ≤ 60 ml/min	1.177	0.372	4.996	0.025	2.088	1.243~3.495
头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间 ≥ 11 d	1.062	0.521	4.018	0.046	2.361	1.402~4.143

SOFA评分明显高于一般组,血清肌酐清除率明显低于一般组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表4。

3 讨论

栗啸阳等^[11]对17569例使用头孢哌酮钠舒巴坦钠的患者进行自动检测研究,结果显示,血小板减少症发生率为2.73%,严重血小板减少症发生率为0.38%,无器官出血现象。

2.3 头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少症的单因素分析

将表1中有差异统计学意义的临床资料按照血小板减少症组患者的均值进行定量单因素分析,结果显示,患者年龄(≥ 70 岁)、体重指数(≤ 18.5 kg/m²)、SOFA评分(≥ 7 分)、白蛋白水平(≤ 25 g/L)、血清肌酐清除率(≤ 60 ml/min)和头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间(≥ 11 d)可能与头孢哌酮钠舒巴坦钠致脓毒症患者继发血小板减少相关,见表2。

表2 头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少症的单因素分析
Tab 2 Univariate analysis of thrombocytopenia induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium

危险因素	项目	血小板减少症组($n=72$)	非血小板减少症组($n=316$)	χ^2	P
年龄(≥ 70 岁)	是	41(56.94)	127(40.19)	6.708	0.010
	否	31(43.06)	189(59.81)		
体重指数(≤ 18.5 kg/m ²)	是	30(41.67)	88(27.85)	5.289	0.023
	否	42(58.33)	228(72.15)		
SOFA评分(≥ 5 分)	是	26(36.11)	69(21.84)	6.456	0.011
	否	46(63.89)	247(78.16)		
白蛋白水平(≤ 25 g/L)	是	37(51.39)	122(38.61)	4.289	0.039
	否	35(48.61)	194(61.39)		
血小板计数($\leq 100 \times 10^9/L$)	是	38(52.78)	139(43.99)	1.832	0.168
	否	34(47.22)	177(56.01)		
血清肌酐清除率(≤ 60 ml/min)	是	40(55.56)	129(40.82)	6.186	0.014
	否	32(44.44)	187(59.18)		
头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间(≥ 11 d)	是	43(59.72)	144(45.57)	4.703	0.028
	否	29(40.28)	172(54.43)		

2.4 头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少症的多因素 Logistic 回归分析

将单因素初次检验中差异有统计学意义的变量纳入二元 Logistic 回归分析,结果显示,患者年龄 ≥ 70 岁、体重指数 ≤ 18.5 kg/m²、SOFA评分 ≥ 5 分、血清肌酐清除率 ≤ 60 ml/min和头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间 ≥ 11 d是头孢哌酮钠舒巴坦钠致脓毒症患者继发血小板减少的独立危险因素,见表3。

2.5 头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少症一般组与严重组患者的临床资料比较

根据血小板降低的严重程度,将72例发生血小板减少症的患者分为一般组(42例)和严重组(30例),严重组患者的

本调查结果显示,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠的脓毒症患者血小板减少率为26.24%,严重血小板减少症发生率为9.05%,7例患者出现不同程度脏器出血,提示脓毒症患者使用头孢哌酮钠舒巴坦钠继发血小板减少症的发生率更高、危害性更大。因此,探讨脓毒症患者使用头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症的影响因素,并采取积极有效的防治措施,对实现合理用药

表 4 头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少症一般组与严重组患者的临床资料比较

项目	一般组 (n=42)	严重组 (n=30)	t	P
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	67.15±15.57	69.87±18.57	0.667	0.524
体重指数/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	20.76±4.31	19.03±3.27	1.411	0.142
APACHE II 评分/($\bar{x}\pm s$,分)	19.55±8.42	21.65±5.73	1.118	0.263
SOFA 评分/($\bar{x}\pm s$,分)	4.17±1.33	5.28±1.27	3.842	0.006
血小板计数/($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	110.29±29.75	103.54±26.64	0.995	0.327
白蛋白/($\bar{x}\pm s$,g/L)	27.35±9.95	25.85±7.33	0.648	0.512
血清肌酐清除率/($\bar{x}\pm s$,ml/min)	71.46±15.23	62.85±11.47	3.176	0.015
头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间/($\bar{x}\pm s$,d)	10.16±3.78	11.28±3.04	0.512	0.476

具有重要意义。

文献报道,头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症(凝血功能异常)的危险因素主要包括肝肾功能不全、用药剂量偏大、基础凝血功能异常、营养状况不良和 APACHE II 评分升高等^[12-14]。本研究结果显示,年龄(≥70 岁)、体重指数(≤18.5 kg/m²)、SOFA 评分(≥5 分)、血清肌酐清除率(≤60 ml/min)和头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间(≥11 d)是头孢哌酮钠舒巴坦钠致脓毒症患者继发血小板减少症的独立危险因素。同时,严重血小板减少症患者的 SOFA 评分显著高于一般血小板减少症患者,血清肌酐清除率显著低于一般血小板减少症患者,差异均有统计学意义($P<0.01$),提示器官功能衰竭和肾功能不全程度越重的患者更易发生严重血小板减少症,临床用药过程中应密切关注患者血小板计数变化并积极采取防治措施,尽量避免严重的不良反应发生。

体重指数是衡量人体胖瘦程度的主要评价指标,体重指数<18.5 kg/m²提示体重过轻,体重过轻多伴有营养不良,体内血浆蛋白水平较低。头孢哌酮钠舒巴坦钠体内血浆蛋白结合率较高(87%),当患者体内血浆蛋白水平较低时,进入感染部位的药物浓度显著降低,而游离于血液中的药物浓度明显升高,从而增加血小板减少症发生风险。国外也有文献报道,体重指数偏低是利奈唑胺致血小板减少症的独立危险因素^[15]。SOFA 评分是判断呼吸衰竭的重要指标,评分越高,提示病情越重,死亡率越高^[16]。陆元兰等^[17]的研究结果显示,脓毒症患者的血小板计数越低、SOFA 评分越高,器官功能障碍累及数目也越多。本研究结果也显示,发生血小板减少症患者的 SOFA 评分显著高于非血小板减少症患者,其中最佳分割点为 SOFA 评分 5 分,提示在临床实践中,若患者 SOFA 评分≥5 分,应慎用头孢哌酮钠舒巴坦钠,否则会加重血小板减少程度,影响患者预后。头孢哌酮经肝肾双通道排泄,对轻度肾功能不全的患者无显著影响;但舒巴坦主要经肾脏排泄,肾功能不全时易致舒巴坦体内血药浓度过高,并影响药品不良反应的发生。齐慧敏等^[18]的研究结果显示,随着肾功能的减退,头孢哌酮钠舒巴坦钠的曲线下面积、半衰期有不同程度升高,且清除率降低,肾功能减退对舒巴坦药动学的影响更明显。患者肌酐清除率为 10~50 ml/min 时,头孢哌酮钠舒巴坦钠体内血药浓度是肾功能正常时的 2 倍^[19]。本研究结果显示,肌酐清除

率≤60 ml/min 时,头孢哌酮钠舒巴坦钠更易导致血小板减少症发生。本研究结果还显示,头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间≥11 d 是发生血小板减少症的独立危险因素。张寒钰等^[20]也报道,用药时间>10 d 是头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症的危险因素。这也可能与用药时间越长,体内蓄积药物浓度越高,从而易致血小板计数降低有关。提示临床,对于病情危重需较长时间进行抗感染治疗的患者,应尽量避免选用头孢哌酮钠舒巴坦钠,或在治疗过程中根据患者病情状况,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠一段时间后及时更换抗菌药物,以减少不良反应的发生。在联合用药方面,本研究仅纳入头孢哌酮钠舒巴坦钠与抗菌药物联合应用的病例,未对头孢哌酮钠舒巴坦钠与其他药物联合应用是否增加血小板减少症风险进行研究。但梁河等^[21]报道,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的凝血功能有显著影响,可能出现凝血功能异常或出血风险更高。

本研究也存在一定局限性:由于研究纳入的样本量较少,基础血小板计数、血浆白蛋白水平对血小板减少症的影响尚需进一步研究;未能进行头孢哌酮钠舒巴坦钠血药浓度检测,无法进一步评价不同体重指数、肾功能时头孢哌酮钠舒巴坦钠的血药浓度;采用单中心对照研究,不排除存在危险因素遗漏的可能。未来将着力于改进上述不足,以减少混杂因素干扰,更准确、深入地阐述头孢哌酮钠舒巴坦钠对脓毒症患者血小板计数的影响。

综上所述,头孢哌酮钠舒巴坦钠致脓毒症患者继发血小板减少症的发生率较高,尤其是对于高龄、体重指数过轻、中度肾功能不全、SOFA 评分偏高和头孢哌酮钠舒巴坦钠使用时间较长的患者,应加强血小板计数等指标的监测。对于发生血小板减少症的患者,应立即停用头孢哌酮钠舒巴坦钠,必要时静脉滴注糖皮质激素和促血小板生成素,以避免严重血小板减少症甚至严重出血的发生。

参考文献

- [1] 左蕾,杨晓秋,刘丹彦. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠治疗临床重症感染的 Meta 评价[J]. 中国老年学杂志,2017,37(7):1715-1717.
- [2] 李颖,胡永芳,彭芳辰. 头孢哌酮/舒巴坦引起血小板减少症的循证分析[J]. 中国药学杂志,2009,44(24):1938-1941.
- [3] 武东,汪晓娟,汪小五,等. 104 例住院患者药源性血小板减少症不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(17):1766-1771.
- [4] 王大伟,尹贻梅,姚咏明. 危重病相关的小血小板减少及功能障碍[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(11):1304-1307.
- [5] 王兵,韩鹦赢,李红洁,等. 危重患者血小板减少症发病危险因素及预后分析[J]. 中国急救医学,2008,28(12):1072-1076.
- [6] Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey[J]. BMJ Open,2017,7(9):e017046.
- [7] 廖秋霞,席修明. 脓毒症患者发生血小板减少的危险因素及其对临床结局的影响[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(4):310-314.

(下转第 1280 页)