

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.16.022

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

凌 云,谭美春[△]

上海市宝山区中西医结合医院急诊科,上海 201999

摘 要:目的 探讨维生素 K1 注射液对重症监护室细菌性感染患者使用头孢哌酮舒巴坦凝血功能的影响。**方法** 选取 2017 年 7 月至 2018 年 12 月该院急诊科收入重症监护室住院的细菌性感染患者 75 例作为研究对象,根据治疗时维生素 K1 注射液使用情况分为预防使用维生素 K1 注射液组(A 组)、延迟使用维生素 K1 注射液组(B 组)和不使用维生素 K1 注射液组(C 组),3 组均使用头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗。观察比较各组凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、血小板计数(PLT)变化及有无新发出血,了解凝血功能紊乱情况。**结果** A、B 组患者治疗第 7 天、第 12 天出现凝血功能紊乱的比率低于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组均出现新发出血,主要表现为血尿(A 组 1 例)、皮肤新发瘀斑(B 组 1 例、C 组 2 例)及牙龈出血(C 组 1 例)。均未见危及生命的出血及严重过敏反应。**结论** 重症监护室使用头孢哌酮舒巴坦抗感染的患者补充维生素 K1 注射液可降低凝血功能紊乱的发生率。

关键词:维生素 K1 注射液; 头孢哌酮舒巴坦; 凝血功能

中图法分类号:R978.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)16-2347-03

Effects of vitamin K1 injection on coagulation function in bacterial infected patients with cefoperazone sulbactam in ICU

LING Yun, TAN Meichun[△]

Department of Emergency, Shanghai Baoshan District Combine Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shanghai 201999, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of vitamin K1 injection on coagulation function in bacterial infected patients with cefoperazone sulbactam in intensive care unit. **Methods** From July 2017 to December 2018, 75 bacterial infected patients admitted to the ICU from the emergency department of a hospital were selected as study subjects. According to the use of vitamin K1 injection during treatment, the patients were divided into three groups: preventive vitamin K1 injection group (group A), delayed vitamin K1 injection group (group B) and no vitamin K1 injection group (group C). Cefoperazone sulbactam were all given anti-infection treatment. The changes of prothrombin time (PT), international standard ratio (INR), platelet count (PLT) and newly emitted blood were observed and compared in each group to understand the disorder of coagulation function. **Results** The rate of coagulation dysfunction in group A and B was lower than that in group C on day 7 and 12 after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Newly emitted blood appeared in all groups, mainly manifested as hematuria (1 case in group A), new skin ecchymosis (1 case in group B, 2 cases in group C) and gingival bleeding (1 case in group C). No life-threatening bleeding or severe allergic reactions were observed. **Conclusion** Vitamin K1 injection can reduce the incidence of coagulation disorders in patients with cefoperazone sulbactam anti-infection in intensive care unit.

Key words: vitamin K1 injection; cefoperazone sulbactam; coagulation function

随着多重耐药菌逐渐增加,头孢哌酮舒巴坦在临床上被广泛应用。头孢哌酮是第三代头孢菌素类抗菌药物,具有广谱抗菌活性及高效杀菌的特点,但对多数 β -内酰胺酶的稳定性较差。舒巴坦为半合成 β -内酰胺酶抑制剂,能抑制细菌 β -内酰胺酶,避免药物的降解。两者在抗菌治疗中有协同作用。头孢哌酮舒巴坦是两者的复合制剂,对甲氧西林敏感葡萄球

菌、肠杆菌、铜绿假单胞菌及拟杆菌属、不动杆菌属等均具有良好的抗菌活性^[1]。临床上,特别是重症监护室内多重耐药菌感染患者逐渐增多,大量应用头孢哌酮舒巴坦,但其有诱发维生素 K 依赖性凝血因子缺乏而导致自发性出血等风险。临床上多使用维生素 K1 注射液预防头孢哌酮舒巴坦引起的凝血功能紊乱,但关于重症监护室患者预防性使用维生素 K1 注射液及

其最佳使用时间 的研究甚少。本研究旨在探讨维生素 K1 注射液对使用头孢哌酮舒巴坦重症监护室细菌性感染患者凝血功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 7 月至 2018 年 12 月本院急诊科收入重症监护室住院的细菌性感染患者 75 例作为研究对象,细菌性感染包括呼吸道感染、腹腔感染、泌尿道感染、血流感染。研究对象根据治疗时维生素 K1 注射液使用情况分为预防性使用维生素 K1 注射液组(A 组)27 例和延迟使用维生素 K1 注射液组(B 组)25 例及不使用维生素 K1 注射液组(C 组)23 例。3 组均使用头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗。A 组入院 8 h 内使用维生素 K1 注射液,使用剂量为 10 mg,肌肉注射或静脉注射;B 组入院 3 d 后使用维生素 K1 注射液,使用剂量为 10 mg,肌肉注射或静脉注射;C 组不使用维生素 K1 注射液。3 组患者共检出血病原体 84 株,分别为肺炎克雷伯菌 27 株、鲍曼不动杆菌 17 株、铜绿假单胞菌 13 株、金黄色葡萄球菌 12 株、大肠埃希菌 10 株,其他 5 株。排除标准:(1)年龄

小于 18 岁;(2)既往存在头孢菌素及维生素 K1 过敏史;(3)存在肝硬化、活动性肝炎病史;(4)已使用或近期需使用华法林等抗凝药物;(5)预计患者存活时间小于 48 h;(6)各种肿瘤疾病;(7)怀孕;(8)接受免疫抑制剂治疗。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 患者凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、血小板计数(PLT)变化,以及观察患者有无新发出血如鼻衄、牙龈出血、咯血、黑便、血尿、皮肤瘀斑。安全终点:出现严重过敏反应或出现可危及生命的出血。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组基本资料比较 各组年龄、性别、入院时丙氨酸氨基转移酶水平及入院急性生理学及慢性健康状况评分(APPACH II)水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组基本资料比较

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别[n(%)]		入院丙氨酸氨基转移酶($\bar{x} \pm s$, U/L)	入院 APPACH II($\bar{x} \pm s$, 分)
			男性	女性		
A 组	27	66.74 $\pm$ 9.99	16(59.26)	11(40.74)	39.15 $\pm$ 20.69	21.74 $\pm$ 6.93
B 组	25	71.04 $\pm$ 8.30	14(56.00)	11(44.00)	43.36 $\pm$ 20.55	19.28 $\pm$ 6.10
C 组	23	71.13 $\pm$ 8.69	13(56.52)	10(43.48)	48.48 $\pm$ 22.98	18.26 $\pm$ 6.05

2.2 各组 PT、INR 水平及 PLT 比较 各组治疗第 1 天、第 3 天 PT、INR 及 PLT 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);A、B 组治疗第 7 天、第 12 天 PT、INR 水平高于 C 组,PLT 水平低于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);A、B 组治疗第 1 天、第 3 天、第 7 天及第 12 天 PT、INR 及 PLT 水平比较,差异均无统

计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 各组治疗过程中新发出血、严重不良反应观察 各组均出现新发出血,主要表现为血尿(A 组 1 例)、皮肤新发瘀斑(B 组 1 例、C 组 2 例)及牙龈出血(C 组 1 例)。各组均未见危及生命的出血及严重过敏反应。

表 2 各组不同治疗时间 PT、INR、PLT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PT(s)				INR			
	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 12 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 12 天
A 组	13.53 $\pm$ 1.81	14.31 $\pm$ 1.93	15.21 $\pm$ 2.10 ^a	15.96 $\pm$ 2.53 ^a	1.16 $\pm$ 0.26	1.24 $\pm$ 0.32	1.63 $\pm$ 0.40 ^a	1.68 $\pm$ 0.51 ^a
B 组	13.40 $\pm$ 1.75	14.76 $\pm$ 1.91	15.68 $\pm$ 2.00 ^a	16.11 $\pm$ 2.09 ^a	1.08 $\pm$ 0.24	1.37 $\pm$ 0.30	1.55 $\pm$ 0.35 ^a	1.59 $\pm$ 0.46 ^a
C 组	13.45 $\pm$ 1.95	15.20 $\pm$ 1.39	17.03 $\pm$ 2.17	18.39 $\pm$ 2.58	1.23 $\pm$ 0.22	1.20 $\pm$ 0.33	2.08 $\pm$ 0.54	2.24 $\pm$ 0.57

组别	PLT($\times 10^9$ /L)			
	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 12 天
A 组	209.59 $\pm$ 70.19	186.48 $\pm$ 74.06	184.70 $\pm$ 72.48 ^a	173.11 $\pm$ 53.27 ^a
B 组	206.64 $\pm$ 64.37	192.36 $\pm$ 69.78	175.72 $\pm$ 65.19 ^a	167.85 $\pm$ 57.49 ^a
C 组	192.52 $\pm$ 65.98	185.52 $\pm$ 64.24	138.30 $\pm$ 58.57	129.56 $\pm$ 60.77

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨 论

目前,关于使用头孢哌酮舒巴坦期间补充维生素 K1 注射液仍存在争议,入住重症监护室的严重感染患者多存在使用剂量大、疗程长、高龄、病情危重等高危险因素^[2]。重症监护室感染患者出现凝血功能障碍的发生率较高,造成这一现象主要与患者的炎性递质释放和白细胞黏附因子激活等因素造成的内皮细胞损伤,或与患者炎性反应相关。凝血功能障碍对重症患者的病情发展和预后的准确判断具有重要的作用,其中约有 30% 的急重症患者伴有凝血功能障碍,增加患者死亡风险^[3]。

头孢哌酮造成维生素 K 依赖性凝血因子缺乏的机制是头孢哌酮分子中含有 N-甲基硫四唑基团,该基团与谷氨酸分子结构相似,在肝脏微粒体中与维生素 K 竞争性结合谷氨酸 γ -羧化酶,导致依赖维生素 K 的凝血因子生长障碍^[4]。

临床上使用头孢哌酮舒巴坦患者出现凝血功能紊乱的发生率为 25.8%,大多数无临床出血征象且多出现在使用常规剂量药物的 3~12 d^[5]。出血在高龄、危重患者中更易出现,补充维生素 K1 能明显改善凝血功能^[6]。因此,重症监护室患者常使用维生素 K1 注射液预防维生素 K 依赖性凝血因子缺乏而导致自发性出血的情况。

维生素 K1 注射液为临床常用药物,通过对国家药品不良反应监测系统数据中维生素 K1 注射液严重不良反应病例进行分析,发现维生素 K1 注射液有过敏反应、消化系统、皮肤及附件损害等不良反应。维生素 K1 注射液导致过敏反应与患者性别、年龄、原发疾病、给药剂量无明显相关性,与给药途径和患者过敏史有明显相关性^[7]。由于维生素 K1 水溶性很弱,故在其注射剂用添加吐温-80 作为助溶剂。近年来临床上含吐温-80 的静脉制剂如鱼腥草注射剂引起类过敏反应已被临床上所重视^[8]。维生素 K1 为醌类化合物,具有氧化性、遇光易分解,无避光条件下储存较长时间,可能存在一定的安全隐患。维生素 K1 注射液与某些重症监护室常用具有还原性的临床药物存在配伍禁忌及相关作用,如与维生素 C 混合出现浑浊或与苯妥英钠混合后可出现颗粒浑浊的现象^[9]。因此,临床上需谨慎使用维生素 K1 注射液。而且本研究结果显示,延迟使用维生素 K1 注射液可有效预防头孢

哌酮造成维生素 K 依赖性凝血因子缺乏引起的凝血功能紊乱。

总之,对于入住重症监护室的细菌性感染患者使用头孢哌酮舒巴坦期间可考虑延迟补充维生素 K1 注射液,密切监测凝血功能,谨防维生素 K1 注射液的不良反应。但由于本研究属于单中心研究且样本量较小,观察时间较短,因此需更大样本量且适当延长观察时间进行多中心的深入研究,以更好指导临床用药。

参考文献

- [1] 李道荣,高伟波,朱继红. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常三例[J]. 中华急诊医学杂志,2018,27(5):555-557.
- [2] CHEN L J, HSIAO F Y, SHEN L J, et al. Use of hypoprotrombinemia-inducing cephalosporins and the risk of hemorrhagic events: a nationwide nested case-control study[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158407.
- [3] SHENKMAN B, BUDNIK I, EINAV Y, et al. Model of trauma-induced coagulopathy including hemodilution, fibrinolysis, acidosis and hypothermia: impact on blood coagulation and platelet function[J]. J Trauma Acute, 2016, 82(2): 287-289.
- [4] RAYMOND S M, WONG G, CHENG P H, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency[J]. American J Hematol, 2006, 81(1): 76-79.
- [5] 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.
- [6] ZHU Y, CAI W, YANG Y Y, et al. Cefoperazone/Sulbactam-induced abdominal wall hematoma and upper gastrointestinal bleeding: a case report and review of the literature[J]. Drug Safety, 2016, 3(1): 2-6.
- [7] 杨国辉,雷招宝. 维生素 K1 注射液致过敏性休克 45 例分析[J]. 临床合理用药杂志, 2009, 18(2): 47-48.
- [8] ESTHER A, COORS H, SEYBOLD H F, et al. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions[J]. Annals, 2005, 95(6): 593-599.
- [9] 张瑛,习丹,赖小平. 维生素 K1 与维生素 C 等药物配伍的稳定性研究[J]. 药品评价, 2005, 2(5): 369-370.

(收稿日期:2019-12-14 修回日期:2020-07-16)

(上接第 2346 页)

- [11] 费凤英,衣萍,林见敏. 血清淀粉样蛋白 A 与 C-反应蛋白联合检测的临床应用价值[J]. 检验医学, 2014, 29(10): 1031-1033.
- [12] 陈长强. 血清淀粉样蛋白 A 在疾病应用中的研究进展[J]. 检验医学, 2012, 27(9): 776-779.
- [13] 何梅. 晚期先兆流产孕妇血清 C-反应蛋白的相关分析

[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(18): 1851-1852.

- [14] ERLANDSEN E J, RANDERS E. Reference interval for serum C-reactive protein in healthy blood donors using the Dade Behring N Latex CRP mono assay[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2000, 60(1): 37-43.

(收稿日期:2019-12-10 修回日期:2020-03-02)