

2011—2018年鄂东医疗集团4家医院头孢菌素类药品致成人凝血功能异常的相关因素分析

肖晓林¹, 汪琴庆¹, 朱锦婷¹, 顾园^{2*}, 廖华²

1. 鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院 药学部, 湖北 黄石 435000

2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院) 药学部, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 分析头孢菌素类药品导致成人凝血功能异常的相关因素, 为临床预防和治疗不良反应(ADR)提供参考。**方法** 回顾分析2011—2018年黄石市中心医院、黄石市普爱医院、黄石市中医医院和黄石市妇幼保健院收集的271例头孢菌素类药物致成人凝血功能异常患者的临床资料、干预措施及预后情况, 调查患者性别、年龄、原患疾病、合并基础疾病、联合用药、头孢菌素类药物名称及累积用药时间等相关因素, 数据采用SPSS 20.0软件进行统计分析。**结果** 头孢菌素类药物致凝血功能异常例数占总ADR的例数的构成比呈上升趋势, 从16.06%上升至22.76%; 共涉及12种头孢菌素类药物, 排序前3位的药物分别为头孢哌酮舒巴坦、头孢美唑和头孢曲松。合并低蛋白血症、肾功能不全、联用影响凝血功能药物及累积用药>5 d是头孢菌素类药物致成人凝血功能异常的危险因素。所有患者经停药、对症干预等措施后凝血功能恢复正常, 未出现大出血及死亡病例。**结论** 对于合并出血危险因素的患者在使用头孢菌素类药物期间应严密监测凝血功能, 及时发现凝血功能异常与出血倾向, 预防致死性出血事件发生。

关键词: 头孢菌素类; 凝血功能异常; 危险因素; 药物不良反应

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)08-1622-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.027

Analysis of relative factors for coagulation abnormalities induced by cephalosporin in adults patients in four hospitals of Edong Medical Group from 2011 to 2018

XIAO Xiaolin¹, WANG Qinqing¹, ZHU Jintong¹, GU Yuan², LIAO Hua²

1. Department of Pharmacy, Maternal and Child Health Hospital of Huangshi City in Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

2. Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital in Edong Medical Group, Affiliated Hospital of Hubei Technology University, Huangshi 435000, China

Abstract: **Objective** To investigate relative factors of coagulation abnormalities induced by cephalosporin in adults patients in a hospital, and provide references for clinical prevention and treatment adverse drug reaction (ADR). **Methods** The clinical data, interventions and prognosis of 271 adults patients with coagulation abnormalities induced by cephalosporin in Huangshi Central Hospital, Huangshi Puai Hospital, Huangshi Traditional Chinese Medicine Hospital, Huangshi Maternal and Child Health Hospital from 2011 to 2018 were retrospectively analyzed. Investigate factors include gender, age, primary disease, underlying disease, combination, cephalosporin name and cumulative medication time. The data were analyzed by SPSS 20.0 software. **Results** From 2010 to 2018, the composition ratio of coagulation abnormalities induced by cephalosporin in adults patients accounting for the total number of ADR cases was increasing, and the composition ratio increased from 16.06% to 22.76%; A total of 12 cephalosporins were involved, and the top 3 drugs were Cefoperazone/sulbactam, Cefmetazole and Ceftriaxone. Combination of hypoproteinemia, renal insufficiency, combined coagulation drugs and medication >5 d were risk factors for coagulation abnormalities induced by cephalosporin in adults. After withdrawal of drugs and symptomatic intervention, the coagulation function of all patients returned to

收稿日期: 2019-03-26

第一作者: 肖晓林,男,本科,副主任药师,研究方向为药物不良反应监测、临床药学。Tel: 18064188508 E-mail: xiaoxiaolin168@163.com

*通信作者: 顾园,女,硕士,主治医师,研究方向为临床医学、卫生统计学。Tel: 15871203203 E-mail: guyuan79@163.com

normal, and no hemorrhage or death occurred. **Conclusion** For patients with risk factors for coagulation abnormalities should be closely monitored coagulation during the use of cephalosporins. Timely detection of coagulation abnormalities and bleeding tendency should be detected in time to prevent fatal bleeding.

Key words: cephalosporin; coagulation abnormalities; risk factors; adverse drug reaction (ADR)

头孢菌素类药物具有抗菌谱较广、抗菌活性较强及安全性较高等优点,现已成为临床应用最广泛的抗菌药之一,但是由于其分子结构中带有N-甲基硫四氮唑侧链基团,这种结构与谷氨酸相似,可直接干扰维生素K参与谷氨酸 γ -羧化反应,导致依赖维生素K的凝血因子II、VII、IX、X等的水平降低,引起血小板减少、凝血因子生成障碍,甚至出血性疾病等凝血功能异常等不良反应(ADR)逐渐增多^[1-2],其中以头孢哌酮舒巴坦、头孢曲松等最为常见。有文献报道,临床上使用头孢哌酮舒巴坦的患者出现凝血功能异常的发生率为25.8%^[3]。头孢菌素类致凝血功能异常的临床表现以皮肤黏膜出血(皮下瘀斑、紫癜),胃肠道和泌尿道出血等轻、中度ADR为主,但近年来也有引起严重出血障碍导致出血性死亡的报道^[4]。

黄石市中心医院、黄石市普爱医院、黄石市中医院和黄石市妇幼保健院是鄂东医疗集团下辖医院,其中黄石市中心医院为三级甲等综合医院,黄石市中医院和黄石市妇幼保健院分别为三级甲等中医医院和妇幼保健院,编制床位总数达3 200张,是鄂东南地区医疗中心,患者分布于黄石及周边地区,年门诊量超过160万,年住院量超过10万次,其用药特点在鄂东南地区具有一定代表性。因此,本文采用回顾性分析法,对2011年—2018年黄石市中心医院、黄石市普爱医院、黄石市中医院和黄石市妇幼保健院报告的头孢菌素类致成人凝血功能异常的271例患者的临床资料进行回顾性分析,旨在分析头孢菌素类致凝血功能异常的相关影响因素,提高其诊断水平及防治意识,总结治疗方法及疗效,为临床合理使用头孢菌素类药物及减少其致凝血功能异常的发生提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾分析2011年1月1日—2018年12月31日鄂东医疗集团下辖的黄石市中心医院、黄石市普爱医院、黄石市中医院和黄石市妇幼保健院的ADR监测系统报告的头孢菌素类抗菌药物致凝血功能异常患者的临床资料。

1.1.1 诊断及纳入标准^[5]

(1)凝血功能异常指凝

血酶原时间(TT)较正常上限延长3 s以上或活化部分凝血酶原时间(APTT)较正常上限延长10 s以上,同时具备两者或者两者之一确诊为凝血功能异常;(2)凝血功能异常系由头孢菌素类药物所致,关联性评价为“可能”“很可能”或“肯定”;(3)头孢菌素类药物用药前、后均监测凝血功能指标,且临床资料完整;(4)患者年龄 ≥ 18 岁。

1.1.2 排除标准 (1)关联性评价为“可能无关”“无法评价”或“待评价”的报告;(2)使用头孢菌素类前已存在凝血功能异常;(3)因药品质量或超剂量用药导致凝血功能异常;(4)同时罹患凝血功能障碍性基础疾病;(5)同时予以维生素K拮抗药等抗凝药物;(6)临床资料不完整。

1.2 资料收集

应用Excel软件设计表格,收集患者年龄、性别、原患疾病、合并基础疾病(糖尿病、高血压、恶性肿瘤、低蛋白血症、肝功能不全、肾功能不全、低血小板症)、合并致凝血功能异常药物、头孢菌素类药物(名称、疗程)及出血情况等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件,计数资料采用构成比(%)表示,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,差异性比较采用 χ^2 或 t 检验。组间计数资料采用行列中多个构成比的 χ^2 检验,采用相对危险度(RR)值反映发生率与相关危险因素的联系。RR=1,表示相关因素与发病无关;RR值 > 1 ,表示研究因素为危险因素;RR < 1 ,表示研究因素为保护因素,并对RR值进行统计学检验,均以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 头孢菌素类致凝血功能异常发生率的趋势

2011—2018年研究的4家医院共发生1 395例头孢菌素类ADR,其中凝血功能异常为271例,占19.43%。动态趋势分析显示,头孢菌素类致凝血功能异常例数占ADR总例数的构成比呈上升趋势(2010年的16.06%上升至2017年的22.76%),见表1。

2.2 引起凝血功能异常的头孢菌素类药物

12种头孢菌素类药物用药期间发生凝血功能异常,其中排序前3位的药物分别为头孢哌酮钠舒

表1 2011—2018年头孢菌素类致凝血功能异常发生率的趋势分析

Table 1 Trend analysis of abnormal coagulation function caused by cephalosporins from 2011 to 2018

年份	ADR/例	凝血功能异常/例	构成比/%
2011年	193	31	16.06
2012年	211	38	18.01
2013年	186	33	17.74
2014年	183	34	18.58
2015年	172	35	20.35
2016年	163	35	21.47
2017年	145	33	22.76
2018年	142	32	22.54

巴坦(56例,占20.66%)、头孢美唑(47例,占17.34%)和头孢曲松(39例,占14.39%),可能与这些药物的用药基数较大有关。见表2。

表2 引起凝血功能异常的抗菌药品及构成比

Table 2 Antimicrobial agents causing abnormal coagulation function and constituent ratio

抗菌药品名称	n/例	构成比/%
头孢哌酮钠舒巴坦	56	20.66
头孢美唑	47	17.34
头孢曲松	39	14.39
头孢他啶	27	9.96
头孢唑林	22	8.12
头孢替安	21	7.75
拉氧头孢	18	6.64
头孢米诺	16	5.90
头孢孟多	13	4.80
头孢呋辛	9	3.32
头孢孟多	2	0.74
头孢噻肟	1	0.37
合计	271	100

2.3 性别、年龄与凝血功能异常的相关性

271例头孢菌素类致凝血功能异常的病例中,男143例(52.77%),女性128(47.23%),性别差异比较无统计学意义($RR=1.12$, $95\%CI=0.94\sim 1.32$, $P=0.20$)。按患者年龄分布进行分析,结果显示,年龄分布基本符合正态分布,见表3。按照年龄 ≥ 65 岁进行分组分析,年龄 < 65 岁的构成比显著大于 ≥ 65 岁的患者($RR=2.43$, $95\%CI=1.99\sim 2.97$, $P<0.01$)。

2.4 原患疾病与凝血功能异常相关性

排序前3位的原患疾病分别为肺部感染(76例,

表3 头孢菌素类致凝血功能异常患者年龄分布

Table 3 Age distribution of patients with coagulation dysfunction induced by cephalosporins

年龄分段	n/例	构成比/%
≤ 25 岁	30	11.07
26~34岁	35	12.92
35~44岁	39	14.39
45~54岁	44	16.24
55~64岁	44	16.24
65~74岁	42	15.50
≥ 75 岁	37	13.65

28.04%)、腹腔感染(52例,19.19%)和围手术期预防感染(41例,15.13%)。按照用药目的分为治疗感染和预防感染进行分组分析,结果显示治疗感染的构成比显著大于预防感染($RR=5.61$, $95\%CI=4.21\sim 7.47$, $P<0.01$)。见表4。

表4 头孢菌素类致凝血功能异常患者的原患疾病

Table 4 Primary diseases of patients with abnormal coagulation function caused by cephalosporins

原患疾病	n/例	构成比/%
肺部感染	76	28.04
腹腔感染	52	19.19
围手术期预防感染	41	15.13
泌尿道感染	38	14.02
血流感染	20	7.38
妇科感染	15	5.54
皮肤及附件感染	14	5.17
耳鼻喉感染	11	4.06
其他	4	1.48
合计	271	100

2.5 合并疾病与凝血功能异常相关性

合并高血压、糖尿病、肿瘤及免疫系统疾病、肝功能不全($ALT>120$ U/L)的 RR 值 <1 ,合并肾功能不全($CrCl\leq 30$ mL/min)和低蛋白血症($ALB<25$ g/L)的 RR 值 >1 ,其中低蛋白血症和肾功能不全的 RR 值比较有统计学差异($P<0.01$),提示合并低蛋白血症和肾功能不全是头孢菌素类致凝血功能异常的危险因素。见表5。

2.6 联用影响凝血功能药物

271例患者中,162例(59.78%)联用影响凝血功能药物;109例(40.22%)未联用影响凝血功能异常的药物。联用影响凝血功能的药物的发生率显著

表5 头孢菌素类致凝血功能异常患者合并疾病

Table 5 Combined diseases in patients with abnormal coagulation function caused by cephalosporins

原患疾病	n/例	构成比/%	RR(95%CI)	P值
高血压	115	42.44	0.74(0.62~0.88)	0.000
糖尿病	122	45.02	0.82(0.69~0.97)	0.023
脑血管疾病	71	26.20	0.35(0.29~0.44)	0.000
肿瘤及免疫系统疾病	83	30.63	0.44(0.36~0.54)	0.000
低蛋白血症	157	57.93	1.38(1.16~1.64)	0.000
肝功能不全	54	19.93	0.25(0.19~0.32)	0.000
肾功能不全	148	54.61	1.23(1.04~1.46)	0.018

大于非联用影响凝血功能的药物($RR=1.49, 95\%CI=1.25\sim 1.77, P<0.01$), 提示联用影响凝血功能药物是头孢菌素类致凝血功能异常的危险因素, 见表6。

表6 合并影响凝血功能异常药物例数及构成比

Table 6 Composition ratio of combined drugs associated with abnormal coagulation function

药品名称	n/例	构成比/%
质子泵抑制剂	40	24.69
氟喹诺酮类	33	20.37
甲硝唑	22	13.58
利奈唑胺	20	12.35
非甾体抗炎药	17	10.49
活血化瘀类中药制剂	13	8.02
糖皮质激素	10	6.17
更昔洛韦	5	3.09
其他	2	1.23
合计	162	100

2.7 头孢菌素类用药时间与凝血功能异常

患者头孢菌素类用药时间与凝血功能异常发生率见表7。按头孢菌素类累积用药时间 >5 d进行分组分析, 结果显示头孢菌素类累积用药时间 >5 d凝血功能异常发生率大于 ≤ 5 d的, 差异有统计学

表7 头孢菌素类用药时间与凝血功能异常

Table 7 Administration time with abnormal coagulation function of cephalosporins

用药时间	n/例	构成比/%
≤ 3 d	58	21.40
4~5 d	61	22.51
6~7 d	83	30.63
8~9 d	46	16.97
>10 d	23	8.49

意义($RR=1.30, 95\%CI=1.09\sim 1.54, P<0.01$), 提示头孢菌素类用药时间超过5 d是凝血功能异常的危险因素。

2.8 头孢菌素类致出血及治疗措施

271例患者中, 155例患者停用相关头孢菌素类药物后, 3~5 d后监测凝血功能各指标逐渐恢复正常。98例患者有皮肤及轻度消化道出血症状, 同时予以肌注维生素K1注射液10~30 mg/d, 5 d后凝血功能各指标逐渐恢复正常。18例患者有严重消化道出血症状, 主要症状为便血, 且量较大, 同时予以肌注维生素K1注射液10~30 mg/d和血凝酶注射液2~4 U/d, 个别患者同时予以人血白蛋白10 g/d, 静脉滴注。所有患者经对症干预后在7 d之内复查凝血功能恢复正常, 未出现大出血及死亡病例。

3 讨论

3.1 头孢菌素类致凝血功能异常发生率趋势及药物名称

尽管近年来由于药品制剂工艺的不断完善, 头孢菌素类致ADR发生率呈下降趋势, 但本研究显示, 头孢菌素类致凝血功能异常的发生率却呈上升趋势。主要由于头孢菌素类致凝血功能异常的早期临床表现不典型, 大多数无明显出血征象, 容易被忽视, 而一旦出现严重凝血功能障碍而导致出血时, 显著增加临床治疗难度和死亡风险^[6]。同时, 也提示在未来的临床实践中应重视其可能引起凝血功能异常的ADR。

本研究显示, 大部分头孢菌素类均可发生凝血功能异常, 其中以头孢哌酮舒巴坦、头孢曲松和头孢美唑较多, 这可能与这3种药物的用药基数较大有关。头孢哌酮舒巴坦和头孢曲松均为第3代头孢菌素类药物, 由于抗菌谱广、抗菌活性强及安全性好等优点, 现已成为我国临床治疗轻、中度社区及院内获得性感染的一线药物。此外, 李道荣等报道^[7], 头孢哌酮分子中N-甲基硫四唑基团与谷氨酸

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的凝血因子生成障碍,从而引起凝血功能障碍。头孢美唑由于对厌氧菌有活性,现已被《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》推荐用于腹腔手术围手术期预防用药^[8]。此外,文献报道,头孢哌酮/舒巴坦和头孢曲松主要经过胆道排泄进入肠道,使寄生于肠道内肠杆菌科细菌及脆弱拟杆菌等正常菌群受到抑制,导致维生素K合成减少有关^[9],从而增加凝血功能异常的风险。

3.2 头孢菌素类凝血功能异常相关因素分析

本文对头孢菌素类致凝血功能异常相关因素的分析中,由于单位年份内纳入病历数较少,无法进行有效统计学分析,临床指导意义有限,因此未对不同年份的头孢菌素类致凝血功能异常相关因素的趋势进行分析。近年来关于头孢菌素类致凝血功能异常的相关因素研究主要集中于头孢哌酮舒巴坦,其他头孢菌素类药物相对较少。戴晓群等^[10]报道,患者合并肝肾功能不全、进食减少、加大用药剂量等可增加头孢哌酮钠舒巴坦钠引起凝血功能异常的发生风险。杜佳丽等^[11]报道,急性生理与慢性健康状况评分II(APACHEII)评分>15分是头孢哌酮钠舒巴坦钠引起凝血功能异常的独立危险因素,且APACHEII评分越高,其发生凝血功能异常的风险越高。有研究显示剂量大于9 g/d、疗程超过>5 d、高龄、肝肾功能异常、营养状况不良等是头孢哌酮钠舒巴坦钠引起凝血功能异常的危险因素^[12]。

本研究结果显示头孢菌素类致凝血功能异常与患者性别、原患疾病等无关,但年龄<65岁、治疗感染的构成比显著大于≥65岁、预防用药。由于年龄<65岁和治疗用药的患者在我院选用头孢菌素类药物的基数较大;肾功能不全和低蛋白血症是头孢菌素类致凝血功能异常的危险因素。头孢菌素类药物大部分经过肾脏排泄,当患者肾功能不全时,使药物体内蓄积,药物剂量过大,从而增加凝血功能异常的风险。血浆白蛋白水平是评价患者营养状况的主要指标,一般来说血浆白蛋白水平越低,患者的营养状况越差、机体免疫力越低下,病情较重,更易发生肠道菌群紊乱等问题,加重了维生素K缺乏影响凝血功能^[11,13];头孢菌素类联用影响凝血功能药物是其发生凝血功能异常的危险因素,其中与质子泵抑制剂、氟喹诺酮类、甲硝唑等连用的ADR最多。头孢哌酮舒巴坦钠与华法林等合用

可导致凝血功能障碍,增加出血风险;与氨基糖苷类药物、甲硝唑及氟喹诺酮类抑制肠道维生素K的合成,与非甾体抗炎药合用可抑制血小板功能,均应慎用。此外,有文献报道头孢菌素类与银杏叶提取物、丹参、血栓通等合用,更易发生凝血功能异常,甚至导致出血^[14-15]。

3.3 头孢菌素类凝血功能异常的治疗及预后

本文纳入的271例头孢菌素类致凝血功能异常的患者,经对症干预之后7 d之内复查凝血功能恢复正常,未出现大出血及死亡病例。对于轻、中度凝血功能异常患者,立刻停用头孢菌素类药物,避免出现严重凝血功能障碍而导致出血,同时更换其他对凝血功能影响较小的药品;对于严重凝血功能障碍的患者,可使用糖皮质激素、人免疫球蛋白、输注血小板,或血浆置换,出血量大时应给予输血^[16]。目前关于长期应用广谱抗菌药物时,为预防出血,是否可以预防性补充维生素K尚存在争议。有人认为导致凝血功能异常,甚至致命性出血,建议补充维生素K以预防出血;有专家则认为无出血风险的患者常规补充维生素K是没有依据的,且维生素K有潜在的严重过敏风险,故不推荐^[17]。

针对本研究结果,鄂东医疗集团4家医院均安排临床药师对临床医师合理使用头孢菌素类药物及常见ADR特点进行培训,对使用头孢哌酮钠、头孢哌酮钠舒巴坦、头孢美唑、头孢曲松等用药频率高、凝血功能异常风险高的头孢菌素类药物及合并低蛋白血症、肾功能不全、联合影响凝血功能药物和头孢菌素类用药时间>5 d的患者应在治疗期间严密监测凝血功能,及时发现凝血功能异常与出血倾向;对出现凝血功能异常的患者及时停药或补充维生素K等治疗。经过所有医护人员的共同努力,本集团所属4家医疗机构头孢菌素类合理使用明显改善,凝血功能异常等ADR发生率明显下降,未出现大出血等严重凝血功能障碍。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部医政司, 卫生部合理用药专家委员会. 国家抗菌生物治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 282.
- [2] Ozen I O, Moralioglu S, Karabulut R, et al. Cefoperazone induced gastrointestinal haemorrhage: a case report [J]. Acta Chirurgica Belgica, 2008, 108(6): 777-778.
- [3] 王宇, 丁宁. 单用头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的临床分析及对策 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, (16): 1397-1399.

- [4] Cai Z H, 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): 2-6.
- [5] 朱立华. 实验诊断学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2002: 144-152.
- [6] 杨舒, 高辉, 李海燕. β -内酰胺类抗生素对凝血功能的影响 [J]. *中华实用医学*, 2002, 4(28): 105-106.
- [7] Wong R S, Cheng G, Chan N P, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(1): 76-81.
- [8] 抗菌药物临床应用指导原则修订委员会. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 13-14.
- [9] 司继刚. 抗菌药物致凝血障碍原因分析与对策 [J]. *医药导报*, 2015, 34(6): 758-761.
- [10] 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(5): 59-61.
- [11] 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.
- [12] 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): 1109-1126.
- [13] Shearer M J, Fu X, Booth S L. Vitamin K nutrition, metabolism and requirements: current concepts and future research [J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(2): 182-195.
- [14] 杨莉, 刘桂英. 舒血宁注射液加重头孢曲松钠致凝血障碍1例 [J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(3): 188-189.
- [15] 刘可欣, 陈文颖, 劳海燕. 头孢哌酮舒巴坦钠致老年患者凝血功能异常 [J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(5): 377-378.
- [16] 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.
- [17] 李道荣, 高伟波, 朱继红. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常3例 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(5): 555-557.