

# 头孢哌酮-舒巴坦诱发维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症(附 1 例报道并文献复习)

邹桂娟<sup>1</sup>, 刘军<sup>2\*</sup>, 罗成<sup>1</sup>, 黄东亚<sup>3</sup>, 李强<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属苏州医院东区外科, <sup>2</sup>重症医学科, 江苏 苏州 215001; <sup>3</sup>南京医科大学第一附属医院普外科重症监护室, 江苏 南京 210029)

[关键词] 维生素 K 缺乏; 头孢哌酮-舒巴坦; 凝血因子缺乏症

[中图分类号] R554

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)03-402-03

doi:10.7655/NYDXBNS20140331

维生素 K(vitamin K, VK)依赖性凝血因子缺乏症是指 VK 缺乏或利用障碍导致凝血因子 II、VII、IX 和 X 减少, 代之以合成无  $\gamma$  羧基化的异常 VK 依赖性凝血因子。这些因子缺乏  $Ca^{2+}$  的结合位点, 不能通过  $Ca^{2+}$  与磷脂表面结合, 因而出现凝血功能障碍, 导致自发性出血<sup>[1]</sup>。VK 依赖性凝血因子缺乏症病因多样, 头孢哌酮-舒巴坦诱发 VK 凝血因子缺乏症临床少有报告, 近期南京医科大学附属苏州医院诊断 1 例, 现报道如下, 并进行文献复习。

## 1 临床资料

老年男性患者, 因“突发右侧肢体乏力 8 h”于 2013 年 2 月 23 日入院。急诊 CT 示: 左侧基底节脑出血破入脑室。既往有高血压病史 20 年, 无肝病、出血性疾病史。查体: 生命体征正常; 神志呈嗜睡状; 全身无瘀点、瘀斑; 心肺腹(-); 右侧 Babinski 征阳性。入院诊断: 脑出血、高血压病(极高危)。

入院后予监测生命体征、维持脑灌注、控制颅内压、止血等治疗。血常规及凝血功能正常。3 月 1 日, 患者出现发热伴咳嗽、呼吸困难。查体: 右肺可闻及干湿啰音。动脉血气示  $PaO_2$  51 mmHg,  $PaCO_2$  60 mmHg。胸片示右肺感染。诊断为右侧肺炎、急性呼吸衰竭。予气管插管、机械通气及哌拉西林、他唑巴坦抗感染, 同时留取痰培养。3 次痰培养均示泛耐药鲍曼不动杆菌生长。遵照指南<sup>[2]</sup>, 3 月 8 日予头孢

哌酮-舒巴坦(头孢哌酮/舒巴坦配比为 2:1, q 8 h)加强抗感染治疗。患者体温渐控制, 呼吸困难好转, 胸片示感染灶吸收。

3 月 20 日, 患者出现口腔黏膜出血。急查血小板  $146 \times 10^9/L$ , 凝血功能检查: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血激酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、D-二聚体、纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)。考虑头孢哌酮-舒巴坦所致凝血功能障碍, 予停用头孢哌酮-舒巴坦, 并静脉应用 VK1 及输血浆等。第 2 天口腔出血停止, 复查凝血功能(表 1)。1 周后凝血功能基本正常, 改为口服 VK4。

## 2 讨论

本例患者既往无血液系统病史及肝病史, 未服用抗凝剂等可引起凝血异常的药物。患者入院时血小板及凝血功能正常, 应用头孢哌酮-舒巴坦后出现凝血障碍, 停用头孢哌酮-舒巴坦及补充 VK 等 1 d 后凝血功能好转, 1 周恢复正常, 符合 VK 依赖性凝血因子缺乏症。

### 2.1 流行病学

由于地域、人群、诊断标准和临床检测方法不同, VK 依赖性凝血因子缺乏症发病率有所不同。研究显示, 中国、日本及东南亚国家 VK 依赖性凝血因子缺乏症发病率较其他国家高<sup>[3]</sup>。另外, 不同年龄发病率相差较大, 新生儿易好发 VK 依赖性凝血因子

[基金项目] 中国博士后科学基金资助项目(2013M542578); 江苏省博士后科研资助项目(1301005A); 苏州市科技局科技计划项目(SYS201251)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: liujunphd@sina.cn

表 1 凝血功能检测结果

日期	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	INR	Fbg(g/L)	D-二聚体(ng/ml)	FDP( $\mu$ g/ml)
3.20	不凝	83.3	10.5	无法计算	3.76	1 624	10.8
3.21	77.7	76.5	12.0	4.64	4.80	-	-
3.22	41.1	65.7	11.5	2.79	4.75	642	3.7
3.23	38.4	49.9	11.8	2.64	3.15	563	2.0
3.25	14.3	39.2	13.9	1.2	4.67	-	-
3.27	11.6	38.7	14.3	1.01	3.99	654	-

缺乏症<sup>[4]</sup>。1 项关于婴儿迟发性 VK 依赖性凝血因子缺乏症调查显示,西欧国家发病率在 5/10<sup>5</sup> 以下,日本 11/10<sup>5</sup>,泰国高达 72/10<sup>5</sup><sup>[5]</sup>。国内研究显示,成人 VK 依赖性凝血因子缺乏症临床并不罕见<sup>[6]</sup>。

## 2.2 病因

VK 缺乏的原因包括:①VK 吸收减少:如不能进食、消化吸收障碍、阻塞性黄疸及某些抗生素使 VK 的肠道合成减少等;②肝病:肝病可引起肝储存 VK 减少,且肝病可引起多种凝血因子合成障碍;③VK 代谢受阻:如先天性缺乏 VK 环氧化物还原酶、香豆素类抗凝剂或某些抗鼠药中毒,抑制 VK 环氧化物还原酶,VK 不能还原。研究观察到,慢性杀鼠药中毒和华法林过量是成人 VK 依赖性凝血因子缺乏症最常见原因<sup>[6]</sup>。本例患者入院时凝血功能正常,不支持脑出血为 VK 缺乏所致,考虑为高血压病致脑出血。

鲍曼不动杆菌是重症医学科常见多耐药、泛耐药病原菌,泛耐药鲍曼不动杆菌感染大多数为呼吸道感染<sup>[7]</sup>。舒巴坦是一种不可逆  $\beta$  内酰胺酶抑制剂,对不动杆菌属细菌具有良好的抗菌作用,且对头孢哌酮产生明显增效作用。临床上无单纯舒巴坦制剂,故对不动杆菌感染常首先考虑含舒巴坦的复合制剂。对于一般鲍曼不动杆菌感染,舒巴坦的常用剂量不超过 4.0 g/d,而多耐药、泛耐药感染国外推荐 6.0 ~ 8.0 g/d。对于鲍曼不动杆菌所致肺炎治疗疗程缺乏明确的规范,应重点参考临床病情的改善,而非细菌学的清除,有推荐不小于 2 周<sup>[2]</sup>。该患者应用舒巴坦剂量为 3.0 g/d,疗程也在指南规定范围内。值得注意的是,本例治疗时头孢哌酮-舒巴坦配比为 2:1,而抗不动杆菌的活性主要来自于舒巴坦。鉴于头孢哌酮-舒巴坦致凝血功能异常主要为头孢哌酮所致<sup>[8]</sup>,推测头孢哌酮/舒巴坦 1:1 配比可能更适合于抗鲍曼不动杆菌治疗。

## 2.3 发病机制

天然 VK 为脂溶性维生素,包括 VK1 和 VK2,均为 2-甲基-1,4-萘醌的衍生物。VK1 主要存在于

绿叶植物中,在肠道经淋巴系统吸收,通常食物中 VK 是其主要来源。VK2 由肠道某些细菌合成,被动扩散吸收<sup>[3]</sup>。因 VK 广泛存在于动植物中,且肠道中细菌也可合成,生理状态下肝脏等有一定储存,一般不易缺乏,故成人严重 VK 依赖性凝血因子缺乏症少见<sup>[3]</sup>。

肝脏合成凝血因子的前体蛋白。VK 的主要生化功能作为  $\gamma$  谷氨酰羧化酶的辅因子,参与肝脏合成的 VK 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 等的  $\gamma$  谷氨酰羧化反应。通过  $\gamma$  谷氨酰羧化酶催化,将 N-末端富含谷氨酸残基侧链羧基化,进而通过“钙桥”与磷脂表面结合,发挥正常凝血功能<sup>[1]</sup>。

在  $\gamma$  谷氨酰羧化反应中,作为该反应辅因子的还原型 VK(氢琨型)被氧化为 2,3 环氧化物 VK,2,3 环氧化物 VK 需要在环氧化物还原酶作用下还原为氢琨型,才能发挥生物学活性,即还原型 VK 与 2,3 环氧化物 VK 之间在 VK 环氧化物还原酶作用下存在转化循环<sup>[9]</sup>。由于存在 VK 自身循环,通常 VK 需要量很小。当 VK 缺乏或者不能还原为氢琨型 VK,则合成无  $\gamma$  谷氨酰基羧化的异常 VK 依赖性反应因子,称为 VK 缺乏诱导蛋白。这种蛋白由于缺乏 Ca<sup>2+</sup> 的结合位点,Ca<sup>2+</sup> 不能与磷脂表面结合,故出现凝血功能障碍,导致自发性出血。

头孢哌酮分子中含有 N-甲基四氮唑侧链,该基团与谷氨酸分子结构相似,在肝脏微粒体中与 VK 竞争性结合  $\gamma$  谷氨酰羧化酶,使得依赖 VK 的凝血因子生成障碍,合成大量无活性的 VK 缺乏诱导蛋白<sup>[10]</sup>。也有认为,N-甲基硫四唑侧链可抑制环氧化物还原酶,阻断 VK 循环导致还原型 VK 缺乏<sup>[7]</sup>。另外,头孢哌酮主经胆道排出,抑制肠道中合成 VK 的菌群,也可造成 VK 缺乏。

## 2.4 临床表现

临床上呈各种出血表现,如血尿、鼻衄、皮下血肿及黑便等,亚临床型表现(凝血因子活性降低,但 PT、APTT 正常)更多见。由于机体有一定的 VK 储备,应用头孢菌素引起的 VK 缺乏多表现为迟发性

和亚临床型,仅少数表现出血等<sup>[10]</sup>。本例患者应用头孢哌酮-舒巴坦引起显著凝血障碍,可能与多方面因素有关。如患者高龄,呈危重病高代谢状态,加上抗不动杆菌需要相对较高剂量的头孢哌酮-舒巴坦治疗等,使机体VK水平急剧降低,进而影响凝血因子活性。提示对于老年危重病患者应用大剂量头孢哌酮-舒巴坦,需密切注意患者的出血倾向。

实验室检查表现为PT和APTT延长,凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X减少,而TT、Fbg、血小板无明显变化。由于凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X不能羧化,在VK缺乏时这些不具有凝血活性的VK缺乏诱导蛋白水平升高。其中,VK缺乏诱导蛋白Ⅱ(protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ,PIVKA-Ⅱ)是非活化的凝血酶原前体蛋白,是反映VK缺乏的敏感指标,在出现症状和凝血功能异常前,即可出现PIVKA-Ⅱ升高<sup>[11]</sup>。国外通过检测血清VK和PIVKA-Ⅱ水平诊断VK缺乏症。目前国内尚不能对血中VK含量进行测定,主要通过检测PIVKA-Ⅱ或凝血功能间接反映是否缺乏VK。

## 2.5 诊断

国内有研究提出VK依赖性凝血因子缺乏症临床诊断标准(5项均符合):①临床有轻重不一出血表现;②PT、APTT、INR均显著延长,TT、Fbg正常;③大剂量VK治疗有效;④排除其他出血性疾病;⑤如患者检测凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和X,则上述因子活性均不同程度降低<sup>[6]</sup>。疑诊本病时注射VK止血有效及凝血功能改善,对本症亦具诊断价值。

由于实验条件所限,本例患者未行PIVKA-Ⅱ水平及血浆凝血因子水平检测,但患者在应用头孢哌酮-舒巴坦中,出现自发性出血及PT、APTT、INR显著延长,血小板、TT及Fbg正常,停用头孢哌酮-舒巴坦及补充VK后凝血功能迅速改善,故头孢哌酮-舒巴坦诱发VK依赖性凝血因子缺乏症诊断成立。

## 2.6 治疗

首先停止诱发因素。如停用头孢类抗生素、香豆素类抗凝剂及停止接触毒鼠剂等。研究观察到,应用华法林患者仅停用华法林,在1周内出血停止,凝血功能恢复正常<sup>[6]</sup>。其次,尽快补充VK,优先考虑静脉补充。患者静脉补充VK后1d出血即可停止<sup>[6]</sup>。静脉补充VK1.5h后血浆Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X因子活性即升高,5~8h升至正常的75%~100%,24~48h恢复至正常最高水平。补充VK疗程长短不一,取决于病因是否去除及体内VK储备库是否补

足。另外,严重凝血功能紊乱患者可酌情考虑输注新鲜血浆、凝血酶原复合物等。本例患者处理后第2天出血停止,凝血功能改善,1周恢复正常。

## 2.7 预防

研究表明,头孢哌酮-舒巴坦发生凝血功能障碍的高危因素有剂量过大(>6g/d)、疗程较长(>5d)、高龄、合并应用华法林等<sup>[6,10]</sup>。对老年危重病患者,应用头孢菌素类抗生素需密切监测凝血功能,必要时考虑对患者选择性地补充VK。

总之,在应用头孢哌酮-舒巴坦时密切监测凝血功能,尤对于老年重症患者。一旦出现严重凝血功能异常,应立即停用头孢哌酮-舒巴坦,补充VK,必要时输注新鲜血浆或凝血因子。

## [参考文献]

- [1] Burke CW. Vitamin k deficiency bleeding: overview and considerations [J]. *J Pediatr Health Care*, 2013, 27 (3): 215-221
- [2] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92 (2): 76-85
- [3] 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
- [4] Visser DY, Jansen NJ, Ijland MM, et al. Intracranial bleeding due to vitamin K deficiency: advantages of using a pediatric intensive care registry [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37 (6): 1014-1020
- [5] Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy [J]. *Blood Rev*, 2009, 23 (2): 49-59
- [6] 陈海飞,金玲娟,吴天勤,等. 获得性依赖维生素K凝血因子缺乏症患者42例临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50 (1): 68-69
- [7] 王政,刘丁,陈萍,等. 重症监护室产OXA-23碳青霉烯类酶的鲍曼不动杆菌的分子流行病学研究[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2011, 31 (9): 1316-1324
- [8] Ozen IO, Moralioglu S, Karabulut R, et al. Cefoperazone induced gastro-intestinal haemorrhage. A case report [J]. *Acta Chir Belg*, 2008, 108 (6): 777-778
- [9] Ansell J. Bleeding in very old patients on vitamin K antagonist therapy [J]. *Circulation*, 2011, 124 (7): 769-771
- [10] Wong RS, Cheng G, Chan NP, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81 (1): 76

[收稿日期] 2013-05-08