第 4 卷◆第 5 期◆版本 1.0◆2026 年
文章类型：论文 |刊号（ISSN）：2972-4457(P) / 2972-452X(O)

1 例注射用头孢哌酮舒巴坦钠致双下肢肿痛伴皮下瘀点严重不良反应的报告

吴海燕*
麻栗坡县人民医院药剂科
DOI:10.32629/ffcr.v4i5.22301

[摘　要] 目的：报告1例注射用头孢哌酮舒巴坦钠致双下肢肿痛伴皮下瘀点的严重不良反应,探讨其发生机制及临床防控策略。方法：回顾性分析1例62岁男性急性阑尾炎合并盲肠炎术后患者应用注射用头孢哌酮舒巴坦钠(2g+0.9%氯化钠注射液100mL,静脉滴注,每12小时1次)抗感染治疗的临床资料、实验室检查、不良反应发生过程及治疗转归,并结合文献进行鉴别诊断与机制分析。结果：患者用药第5天出现双膝关节以下对称性肿胀,膝、踝关节对称性皮下瘀点(直径0.2~0.3cm),伴凝血功能异常；排除感染、自身免疫性血管炎、原发性凝血障碍及过敏性紫癜,Naranjo评分6分(很可能)；停用头孢哌酮舒巴坦钠,换用左氧氟沙星,予马来酸氯苯那敏、地塞米松、呋塞米对症治疗,停药1d凝血功能恢复,3d肿痛缓解,10d康复出院。结论：头孢哌酮舒巴坦钠可致迟发型凝血功能障碍伴皮下瘀点,其N-甲基硫代四氮唑(NMTT)侧链抑制维生素K合成致维生素K依赖凝血因子(Ⅱ/Ⅶ/Ⅸ/Ⅹ)活化受阻,叠加迟发型过敏反应致血管内皮损伤、通透性增高为主要机制；临床用药期间应加强凝血功能监测与早期预警。
[关键词] 头孢哌酮舒巴坦钠；药品不良反应；皮下瘀点；凝血功能障碍；迟发型过敏反应
中图分类号：R97　**文献标识码**：A

Report of a Severe Adverse Reaction Caused by Cefoperazone Sulbactam Sodium Injection: Bilateral Lower Limb Swelling and Pain with Subcutaneous Petechiae

Haiyan Wu*
Pharmacy Department, Maliupu County People's Hospital

[Abstract] This report presents a case of a severe adverse reaction caused by Cefoperazone Sulbactam Sodium Injection, characterized by bilateral lower limb swelling and pain accompanied by subcutaneous petechiae. The mechanism of occurrence and clinical prevention strategies are discussed. Methods: The clinical data, laboratory tests, adverse reaction occurrence process, and treatment outcome of a 62-year-old male patient with acute appendicitis and appendicitis after surgery who received Cefoperazone Sulbactam Sodium Injection (2g + 0.9% Sodium Chloride Injection 100mL, intravenous drip, once every 12 hours) for anti-infection treatment were retrospectively analyzed. A differential diagnosis and mechanism analysis were conducted in combination with literature. Results: On the 5th day of medication, the patient developed symmetrical swelling below the knees and symmetrical subcutaneous petechiae (diameter 0.2 - 0.3cm) on the knees and ankles, accompanied by abnormal coagulation function; infection, autoimmune vasculitis, primary coagulation disorders, and allergic purpura were excluded. The Naranjo score was 6 points (very likely); Cefoperazone Sulbactam Sodium was discontinued, and Levofloxacin was used instead. Mecobalamin, Dexamethasone, and Furosemide were used for symptomatic treatment. The coagulation function recovered 1 day after discontinuation, the swelling and pain were relieved 3 days later, and the patient was discharged 10 days later. Conclusion: Cefoperazone Sulbactam Sodium can cause delayed coagulation dysfunction accompanied by subcutaneous petechiae. The N-Methylthiochromone (NMTT) side chain inhibits vitamin K synthesis, resulting in the activation of vitamin K-dependent coagulation factors (II/ VII/ IX/ X) being blocked. Combined with delayed allergic reaction, it

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

causes vascular endothelial injury and increased permeability as the main mechanism; during clinical medication, monitoring of coagulation function and early warning should be strengthened.

[Key words] Cefoperazone Sulbactam Sodium; Drug Adverse Reaction; Subcutaneous Petechiae; Coagulation Dysfunction; Delayed Allergic Reaction

引言

头孢哌酮舒巴坦钠是临床广泛使用的复方β-内酰胺类抗菌药物,由头孢哌酮与舒巴坦按照1:1配比组成,头孢哌酮对多数革兰阴性杆菌具有强大抗菌活性,舒巴坦可抑制β-内酰胺酶,保护头孢哌酮不被水解破坏,多用于腹腔感染、胆道感染、呼吸系统感染等中重度细菌感染,也是腹部外科术后抗感染的常用药物。随着临床应用范围不断扩大,其药品不良反应报道逐年增多,常见不良反应以胃肠道不适、轻度皮疹为主,而严重血液系统损害、血管炎性损伤虽发生率不高,但一旦发生,病情进展快,极易被原发疾病、术后炎症反应掩盖,造成漏诊、误诊。在腹部外科术后场景中,患者本身存在手术创伤、应激状态,凝血及炎症指标多存在生理性波动,当使用头孢哌酮舒巴坦钠后出现肢体肿胀、皮肤瘀点时,临床医师常优先考虑术后血栓、感染加重等外科并发症,容易忽略药物诱发的凝血异常与迟发型超敏反应。目前国内已有较多头孢哌酮舒巴坦钠诱发出血、凝血功能异常的个案报道,但多数病例以消化道出血、血肿为主要表现,以双下肢对称性肿痛、皮下瘀点作为首发症状的迟发性不良反应相对少见。本文报道1例急性阑尾炎合并盲肠炎术后使用注射用头孢哌酮舒巴坦钠,用药第5天出现双下肢肿痛伴对称性皮下瘀点的严重不良反应,对病例诊疗过程、实验室检查结果进行梳理,结合相关文献开展鉴别诊断与机制探讨,总结此类不良反应的识别要点与防控措施,为临床安全合理使用该药物提供参考。

1 病例资料

1.1一般资料

患者男性,62岁。因急性阑尾炎合并盲肠炎行手术治疗,术后为预防及控制感染,予注射用头孢哌酮舒巴坦钠(2g+0.9%氯化钠注射液100mL,静脉滴注,每12小时1次)抗感染治疗。患者既往史【既往体健,否认肝炎、结核、伤寒等传染病接触史,否认“高血压、糖尿病、心脏病”等慢性病史,否认重大外伤,否认输血史。】,药物过敏史【无】。

1.2主要化验指标

用药前凝血功能相关指标基线正常,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)均处于参考区间(具体数值【凝血酶原时间(PT)13.3秒,活化部分凝血活酶时间(APTT)31.6秒,国际标准化比值(INR)1.06】),纤维蛋白原及血小板计数稍升高(具体数值【纤维蛋白原测定9.410g/L↑,D-二聚体7.14mg/L ↑,*血小板365*10^9/L ↑】)。不良反应发生时复查示PT、APTT及INR正常,纤维蛋白原正常【凝血酶原时间(PT)12.6秒,活化部分凝血活酶时间(APTT)26秒,国际标准化比值(INR)1.06,纤维蛋白原测定 3.06g/L】,而D-二聚体、血小板计数升高,借此可基本排除血小板减少性出血(具体数值【D-二聚体23.24mg/L ↑,血小板462*10^9/L↑】)。本次复查血小板不降反升,提示不存在药物诱导血小板破坏减少,出血样瘀点并非血小板数量不足所导致,进一步缩小鉴别诊断范围。

1.3不良反应发生过程

患者于用药第5天无明显诱因出现双膝关节以下对称性肿胀、疼痛;查体见膝、踝关节伸侧对称性皮下瘀点,直径0.2~0.3cm,无破溃及活动性渗血。患者全程无发热加重、腹痛复发等感染恶化表现,伤口愈合良好,腹部无压痛反跳痛,排除手术切口感染扩散诱发的全身炎症反应。头孢哌酮舒巴坦钠致血液系统不良反应已有较多报道[1],其凝血功能异常的发生与多种因素相关[2]。国家药品监督管理局已修订含头孢哌酮药品说明书[3]。主动监测对于早期发现凝血功能异常具有重要意义[4]。既往已有该药致凝血功能异常的病例报道[5],国家药品不良反应监测中心也曾发布信息通报警惕其严重不良反应[6]。

1.4治疗与转归

立即停用头孢哌酮舒巴坦钠,换用左氧氟沙星继续抗感染;同时给予马来酸氯苯那敏抗过敏、地塞米松抗炎、呋塞米消肿等对症治疗。停药后1d复查凝血功能恢复正常,3d双下肢肿痛明显缓解,10d康复出院。按Naranjo不良反应因果关系评分量表评分为6分,判定为“很可能”与该药相关。患者停用可疑药物后,在未使用大剂量止血药物干预的前提下,症状快速逐步好转,进一步支持该症状由药物诱发,而非其他慢性血管、凝血系统原发疾病。

2 结果

本例患者为老年阑尾炎术后抗感染病例,规律使用头孢哌酮舒巴坦钠治疗至第5天时,突发双膝关节以下对称性肿胀,双膝、双踝关节区域出现直径0.2~0.3cm的对称性皮下瘀点,同步伴随凝血功能指标异常。结合患者术后平稳恢复的临床特点、实验室指标变化及体征特征,系统排除术后感染加重、自身免疫性血管炎、原发性凝血缺陷、过敏性紫癜等各类致病因素。经Naranjo量表评分6分,证实该不良反应与头孢哌酮舒巴坦钠关联性极高。临床即刻停用可疑药物,更换左氧氟沙星完成抗感染疗程,并联合抗过敏、抗炎、消肿对症干预。患者停药1日后凝血功能完全恢复正常,治疗3日后下肢肿痛症状显著缓解,持续治疗10日后所有异常体征完全消退,患者顺利痊愈出院,整体预后良好。

3 讨论

3.1不良反应特点

头孢哌酮舒巴坦钠为临床常用的复方β-内酰胺类抗菌药物,其不良反应可累及血液系统,以凝血功能异常及出血最为多见,文献报道可致腹壁血肿及上消化道出血[7],其发生与高龄等

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

危险因素相关[8]；亦可引起喉头水肿、过敏性休克等速发型变态反应[9]，甚至诱发维生素K依赖性凝血因子缺乏症[10]，并见该药致出血的病例并文献分析报道[11]。本例发生于用药第5天，属迟发型反应，以双下肢对称性肿胀、疼痛伴膝、踝关节伸侧对称性皮下瘀点为突出表现，血小板计数正常而凝血指标异常，与上述以出血为主或以速发型过敏性休克为主要表现的既往报道存在差异，提示其临床表现具有多样性和迟发性，临床易被忽视。

3.2鉴别诊断要点与机制

本例需与多种病因逐一鉴别。患者虽为术后感染背景，但感染控制后仍出现对称性瘀点，且体温及感染相关指标变化与皮疹出现不平行，不支持单纯感染相关凝血异常。危重症患者血清谷浓度阈值与头孢哌酮相关凝血病的危险因素已有病例对照研究[12]，成人凝血功能异常危险因素的系统评价亦证实多种危险因素的叠加作用[13]，列线图预测模型可用于早期识别高危患者。本例血小板计数正常，可与该药致重度血小板减少相鉴别；其迟发性皮下瘀点伴关节痛，需与头孢菌素类所致迟发型超敏反应及罕见的DRESS综合征等严重皮肤不良反应相鉴别[14]。本例经停药及糖皮质激素治疗后迅速缓解，结合双下肢对称性瘀点的分布特点，更符合头孢哌酮舒巴坦所致过敏性（超敏性）血管炎，血管内皮损伤、通透性增高为其主要病理基础。

其主要机制与头孢哌酮结构中的N-甲基硫代四唑（NMTT）侧链有关：该侧链可抑制肠道正常菌群合成维生素K，使维生素K依赖凝血因子（Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）的γ-羧化活化受阻，导致低凝血酶原血症；本例同时叠加迟发型过敏反应所致血管内皮损伤、通透性增高，二者共同促成皮下瘀点及下肢肿痛。

3.3临床用药风险防控建议

结合本例及相关文献，建议临床用药期间加强凝血功能主动监测，尤其关注高龄、术后及危重症患者等高危人群，必要时预防性补充维生素K；可借助预测模型早期识别高危患者，对以非出血性关节肿痛为首发表现的迟发型反应应保持警惕，早期识别凝血指标变化等预警信号并及时停药干预。临床药师在药学监护工作中，应当对使用含NMTT侧链头孢类药物的患者开展用药宣教，提前告知相关风险，定期参与查房，协助医师甄别术后异常症状，发挥药事管理在药品不良反应早期识别中的作用。

4 小结

本例提示注射用头孢哌酮舒巴坦钠可致迟发型凝血功能障碍伴皮下瘀点及下肢肿痛，其NMTT侧链介导的维生素K依赖凝血因子（Ⅱ/Ⅶ/Ⅸ/Ⅹ）活化受阻，叠加迟发型过敏反应致血管内皮损伤、通透性增高，为主要机制。临床用药期间应加强凝血功能监测，重视老年患者及非出血性关节肿痛等早期预警信号，及时停药并予以对症处理，以保障用药安全。

[参考文献]

[1]范丽萍,徐慧钰,孔祥文,等.头孢哌酮舒巴坦致血液系统不良反应的病例分析[J].中国医院用药评价与分析,2025,25(2):235-239,243.

[2]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.

[3]国家药品监督管理局.关于修订含头孢哌酮药品说明书的公告(2019年第13号)[EB/OL].(2019-02-26)[2026-09-14].

[4]杨志国,王健,刘巾玮,等.主动监测头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的意义[J].中国药物与临床,2026,26(4):249-252.

[5]庞立峰.注射用头孢哌酮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.

[6]国家药品不良反应监测中心.药品不良反应信息通报(第21期):警惕注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、清开灵注射剂的严重不良反应[EB/OL].(2009-04)[2026-09-14].

[7]吴青松,邓清军.头孢哌酮舒巴坦致凝血异常的危险因素[J].中国临床药学杂志,2022,31(4):277-281.

[8]何云开,刘产明,曾晓辉.头孢哌酮钠/舒巴坦钠致喉头水肿及过敏性休克各1例[J].江苏药学与临床研究,2004,12(S1):76.

[9]杨玉萍,王鹏皓.头孢哌酮/舒巴坦诱发维生素K依赖性凝血因子缺乏症1例报告并文献复习[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(8):743-744.

[10]耿娜,王鹏,刘博宇,等.头孢哌酮钠舒巴坦钠致出血1例并文献分析[J].中国药业,2025,34(18):134-139.

[11]脱鸣富,唐彩娥,杨鲲,等.头孢哌酮舒巴坦致成人凝血功能异常危险因素的系统评价[J].中国药房,2024,35(4):488-493.

[12]周玕洁,黄晓婧,陈明月,等.注射用头孢哌酮舒巴坦钠致重度血小板减少2例分析[J].中国药物警戒,2025,22(8):941-943.

[13]林璐,赵安职,陈锦辉,等.注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠致迟发型超敏反应1例分析[J].中国药物警戒,2025,22(7):809-811.

[14]王樟根,竺嘉幸,周峰,等.头孢菌素类药物罕见不良反应DRESS综合征文献分析[J].中国医院药学杂志,2024,44(14):1663-1668.

*通讯作者：

吴海燕(1984--),女,汉族,云南保山人,本科,中药学副主任药师,研究方向：中成药的合理用药评价。

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.