

头孢曲松钠致胆囊和泌尿系统假性结石的原因

司继刚*, 孙敏, 赵群(淄博市中心医院药学部, 山东淄博 255036)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)15-2158-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.48

摘要 目的:探讨头孢曲松钠致胆囊和泌尿系统假性结石的原因,以为临床安全合理使用头孢曲松钠提供参考。方法:收集近年来发表的头孢曲松钠致胆囊和泌尿系统假性结石的文献进行汇总分析,对发生的原因进行探讨,并总结头孢曲松钠致该类不良反应的规律和特点。结果:头孢曲松钠致胆囊和泌尿系统形成假性结石多发生于小儿患者,结石形成的主要机制为头孢曲松钠与钙螯合形成头孢曲松钙泥沙样结石。一旦发生,应立即停用相关药物,胆囊结石一般在停药后可自行消失;泌尿系统结石经解痉、碱化尿液治疗后多可恢复。结论:临床医师或药师应重视头孢曲松钠致胆囊和泌尿系统假性结石的不良反应,在高危人群中应避免使用头孢曲松钠。

关键词 头孢曲松钠;胆囊;泌尿系统;假性结石

头孢曲松(Ceftriaxone)为半合成的第三代头孢菌素类药物,通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥抗菌作用。主要用于敏感的革兰阴性杆菌和部分敏感的革兰阳性球菌所致的感染,因其抗菌作用强、半衰期长、疗效显著,广泛用于各种感染性疾病的治疗。头孢曲松钠在体内不经过生物转化,以原型排出体外,约2/3经肾脏随尿液排泄,1/3自胆道经肠道排出^[1]。头孢曲松钠可引起人体胆囊和泌尿系统假性结石,甚至可引起严重的不良后果,这一点往往被临床医师忽视。为此,本文综述了近些年来的相关文献,就头孢曲松钠致假性结石的成因、临床表现、诊断、影响因素及临床处理等文献进行综述,为临床减少和避免该类不良反应的发生提供参考。

1 头孢曲松钠致假性结石

1.1 头孢曲松钠致胆囊结石

1988年,Schaad UB等^[2]首次报道头孢曲松钠可诱发胆囊出现可逆性结石,称为假性结石症。头孢曲松钠引起的胆囊结石或泥沙样胆囊结石多发生于儿童,鲜有成人发病的报道。研究表明,使用头孢曲松钠后儿童胆道结石发生率高达

1.4%~7.8%,且年龄越低发生率越高,这可能与儿童胆道系统较成人细长、排泄能力偏弱、胆囊收缩素水平较低有关^[3]。

董浩等^[4]研究曾纳入55例14岁以下胆囊结石患儿,其中36例为大剂量使用头孢曲松钠致假性胆囊结石症患儿,36例患儿均于治疗前1~8 d静脉滴注头孢曲松钠,后经腹部彩超检查显示:胆汁强回声,胆囊泥沙样沉积物,后方无声影。停药1~6周后,36例假性结石患儿结石均自行消失。Binner B等^[5]报道,给予感染患儿不同剂量头孢曲松钠,每日用量分别为100、75、50 mg/kg,用药时间均为7 d。结果,患儿胆囊结石发生率分别为33.3%、14.2%、11.4%。可见,大剂量头孢曲松钠会增加结石生成的可能性。

郑方圆等^[6]曾报道1例肾病综合征患儿应用头孢曲松钠后引起假性胆囊结石,每日给药剂量为57.1 mg/kg,患儿用药5 d后出现右上腹痛伴恶心,腹部B超显示,胆囊腔内可见一强回声,大小约1.3 cm,提示胆囊结石。立即停药,2 d后腹痛消失,停药10 d后复查B超显示胆囊结石已消失。钟旭辉等^[7]给予3例患有肾脏疾病的患儿使用头孢曲松钠后,3例患儿均出现胆

区药学服务人才培养的体制、机制,不断提高人才培养质量,努力为基层培养更多的实用型药学服务人才。

参考文献

- [1] 秦红兵.药学服务实务[M].北京:人民卫生出版社,2013:1.
- [2] 陈晔,林俊榜,张晓丹,等.社区药学服务调查报告 I [J].中国现代应用药学,2015,32(1):114.
- [3] 池里群.我国当前社会药房社区药学服务的现状与发展[J].中国医药指南,2011,9(34):43.
- [4] 王晓军,袁波.基层医院开展药学服务的现状与对策[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(36):11.
- [5] 秦红兵.新医改视阈下高职高专药学专业教育的人才定位与教学改革探讨[J].中国职业技术教育,2014,22(23):57.

- [6] 吴美珠,周本宏.药房工作任务和药学专业人员的知识与态度要求调研[J].中国药房,2011,22(36):3 371.
- [7] 吴美珠,周本宏,刘燕.基于工学结合模式的优良药房工作实务课程开发探索与实践[J].中国高等医学教育,2011,26(12):89.
- [8] 李玉婷,王文渊,骆航,等.基层药学服务能力本为的高职药学专业课程体系构建[J].中国药房,2014,25(44):4 222.
- [9] 包淑云,年四辉,张艳华,等.人文教育在生药学课程教学中的渗透[J].中国高等医学教育,2010,25(3):116.
- [10] 秦红兵.药理学教学中实施医学人文教育的探讨[J].中国医学伦理学,2013,26(2):224.

(收稿日期:2015-10-15 修回日期:2016-01-26)

(编辑:刘柳)

*副主任药师。研究方向:药事管理和临床药学。电话:0533-2360358。E-mail:sgj1019@163.com

囊结石病,临床表现为急性胆管炎症状。而3例患儿出现胆管结石时头孢曲松钠给药剂量较低、结石出现早、临床表现相对严重,这可能与肾脏疾病患儿同时存在血液浓缩、高凝状态、肾功能不全或补充钙剂等高危因素有关。

头孢曲松钠相关性胆管结石常无明显临床症状,其机制为头孢曲松钠和钙离子螯合形成头孢曲松钙泥沙样结石^[8],用药早期不易发现,一般在用药后8~17 d内在超声下发现结石,而结石一般在停药1个月内自行消失。给药剂量、用药疗程、静脉滴注速度、饮食和脱水状态、胆汁淤积及胆管收缩功能等是头孢曲松钠致胆管假性结石症发生的主要影响因素。Becker CD等^[9]研究显示,头孢曲松钠较其他药物更易引起胆管结石的原因是其能增加胆汁内的沉淀物,胆汁在胆管内停留时间过长可增加不溶物形成的风险。因此,患者的胆汁淤积和胆管收缩功能对于结石的形成有一定的影响。

1.2 头孢曲松钠致泌尿系统结石

钙结晶堵塞肾小管和结晶黏附于肾小管细胞表面,在头孢曲松钠致泌尿系统结石的病理机制中可能起着主要作用^[10]。

李金涛等^[11]研究曾纳入68例头孢曲松钠致儿童泌尿系统损伤的患儿,其中男性57例、女性11例,平均年龄6岁,疗程1~6 d(平均3.7 d)。多数患儿表现为急性少尿与无尿,伴有恶心、呕吐与不同程度腰背部、腹部胀痛不适,结合症状、病史、泌尿系统彩超、X线检查均提示为泌尿系统结石。认为可能是因使用头孢曲松钠而形成结石,造成肾后性肾功能不全,治疗关键是解除梗阻,恢复肾功能,采用解痉、促排石、碱化尿液等措施,患儿平均经过2.9 d保守治疗后均出现排尿,同时肾功能逐渐恢复正常。上述研究中多数患儿每日给药剂量偏大(>50 mg/kg)。其中1例患儿每日给药剂量<50 mg/kg时仍出现肾功能不全,有可能与其原发病导致患儿体内脱水,输液时没有提前补充生理需求量,导致药物在体内浓缩有关。此类结石直径一般较小或呈泥沙样,形态多不规则,因沉淀物形成结石时间较短,亲和力差,因此结石内部结构松散,腹部X线平片不能显示^[12]。

头孢曲松钠诱发泌尿系统结石的危险因素包括头孢曲松钠剂量较高、治疗时间较长、脱水、尿路畸形、高钙尿等^[13]。头孢曲松钠的不合理使用成为诱发结石的首要原因,鉴于头孢曲松钠的配伍禁忌药物较多,故建议单独给药^[14]。

2 头孢曲松钠相关性结石的诊断

2.1 头孢曲松钠致胆管结石的诊断

腹部超声是诊断胆管结石最常用的手段。王群梅^[15]观察了24例静脉滴注头孢曲松钠后引起胆管假性结石的超声诊断特点:胆管不大,无相关胆管结石的腹痛症状,多数为泥沙样胆管结石;结石较疏松,后方声影较浅,随体位改变光团常出现松散改变,且移动较慢。停用头孢曲松钠后不需作任何治

疗,结石在短期内自行消失。黄芳^[16]通过B超观察了40例使用头孢曲松钠治疗的患者,其中19例患者超声异常,12例考虑为假性结石,7例为胆汁淤积,且19例患者中仅有3例出现临床症状如上腹不适、呕吐等。胆管异常均在停药后2~3周内自行消失。因此,针对临床使用头孢曲松钠的患者,如果治疗中出现腹痛、呕吐等症状,应及时考虑头孢曲松钠相关性假性结石的可能,即使没有临床症状,也要定期进行腹部超声检查,超声动态观察其声像图变化,具有较高的诊断价值。

2.2 头孢曲松钠致泌尿系统结石的诊断

头孢曲松钠引起的小儿泌尿系统结石主要表现为少尿或无尿,伴或不伴有阵发性哭闹、发热、恶心、呕吐、腹痛、腹胀等消化系统症状,患儿可出现尿液明显浑浊或在尿液中发现细小泥沙样颗粒状沉淀或结晶。超声检查具有较高的特异性和敏感性,可表现为肾实质的弥散性回声改变以及肾集合系统和/或输尿管内泥沙样沉积物的堆积,多伴有集合系统的轻度积水。影像学检查多表现为泌尿系统X线平片结石不显像。CT检查可以发现肾实质密度轻微增高,肾集合系统中可发现堆积的高密度结石影,但其对小儿泌尿系统结石的诊断无特有优势。尿常规检查可以发现尿液多偏酸性,实验室检查结果显示血尿酸、尿素氮和肌酐有不同程度的增高,结合头孢曲松用药史可对小儿泌尿系统结石做出明确诊断^[17]。

3 讨论

头孢曲松钠在儿科抗感染中应用广泛,其常见的副作用有胃肠道不适与血液系统的不良反应(如白细胞减少)等。头孢曲松钠在胆管中的浓度可为血清浓度的20~150倍,且为负二价离子。浓度较高时,可与钙离子结合生成沉淀,形成头孢曲松钙复合物,可伴有少量的胆固醇结晶和胆红素盐晶体。头孢曲松钠也可以钙络合的方式形成于肾脏集合系统^[18]。研究显示,胆管假性结石的发生与编码UDPG的UGT1A1基因的多态性有关^[19]。低蛋白血症、高温引起的体液丢失也可能是形成结石的危险因素^[20]。患有肾损害综合征时,如同时存在一些发生头孢曲松钠相关性假性胆管结石的高危因素,如低蛋白血症,可使游离状态的头孢曲松钠增多;血容量相对不足,血液处于高凝状态,可使头孢曲松钠的血浓度增加;患儿服用钙剂和维生素D制剂,可使游离状态的头孢曲松钠更容易与钙离子结合形成结石。

根据头孢曲松钠说明书,体外试验中成人血浆血钙浓度 ≥ 24 g/L,新生儿血浆钙浓度 ≥ 16 g/L时,可能会形成头孢曲松钙沉积物。因此在临床上,不宜在同一时间联合应用头孢曲松钠与钙剂,尤其是新生儿、婴幼儿、低蛋白血症、脱水的患儿,必须应用头孢曲松钠时,可以暂停钙剂;必须应用钙剂时,可改用其他头孢菌素。国家食品药品监督管理局于2007年特别提出警示,不能将头孢曲松钠加入哈特曼氏以及林格氏等含钙的溶液中使用,因其与含钙溶液或含钙产品合并用药有可

能导致致死性结局的不良事件^[21],主要的原因是能生成头孢曲松钙沉淀反应。

由于头孢曲松钠在临床上的广泛应用,其致相关性结石的报道不断增多,且关于其导致的急性胆囊炎、肝功能异常、黄疸及急性胰腺炎等并发症的报道也逐年增多。因此,临床使用头孢曲松钠时,首先应规范合理使用头孢曲松钠,避免高浓度、大剂量、长时间使用,特别是当存在头孢曲松钠相关假性结石发生的高危因素,如肾病综合征活动期、正在使用钙剂等,应尽量消除危险因素或避免使用头孢曲松钠。用药过程中应定期超声检查泌尿系统和胆道系统,一旦怀疑出现假性结石应及时停药。其次,因为头孢曲松钠在泌尿系统可与钙形成结石^[17],在使用头孢曲松钠期间,尤其是发热与腹泻脱水的患儿应用该药时,应多喝水以补充体内水分,多排尿以降低结石形成的几率,水化尿液也可促进结石排出。再次,在使用头孢曲松钠时应注意药动学变化,必要时需监测血药浓度,及时调整用量,儿童用药剂量单纯按照说明书计算有难度,尚需专业医师或药师根据小儿情况调整用量,肝功能和肾功能不全的患儿应减量使用,有黄疸倾向或黄疸的新生儿应慎用或避免使用。一般通过降低药物浓度、调整剂量、减慢滴速可降低不良反应的发生率。头孢曲松钠引起的小儿泌尿系统结石,男童患病率显著高于女童^[22],其原因可能与男童的生理尿道长于女童,且男性尿道有3个生理狭窄和2个生理弯曲,不利于结石的排出有关。

因此,一旦形成头孢曲松钠胆囊假性结石,及时停药后结石可逐渐消失。对于泌尿系统结石的患者,经解痉、碱化尿液后多可恢复。

参考文献

[1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:52.

[2] Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children [J]. *Lancet*, 1988, 2(8 625): 1411.

[3] Meng D, Cao Y, Fu J, et al. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in Chinese children[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(6):2 004.

[4] 董浩,马向明,付庆江,等.儿童胆囊结石发病原因及治疗策略[J].中华全科医师杂志,2013,12(6):470.

[5] Biner B, Oner N, Celtik C, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children[J]. *J Clin Ultrasound*, 2006, 34(5):217.

[6] 郑方圆,邢燕,鲁珊,等.儿童肾病综合征并发头孢曲松钠相关假性胆结石1例[J].中国当代儿科杂志,2013,15(8):696.

[7] 钟旭辉,陈环,姚勇,等.肾脏疾病合并头孢曲松钠相关假性胆结石患儿的临床分析[J].中华儿科杂志,2010,48(3):216.

[8] 梁小燕,钟毓杰,刘忠民.头孢曲松钠相关性胆囊结石的机制研究进展[J].医学综述,2014,20(6):1 080.

[9] Becker CD, Fischer RA. Acute cholecystitis caused by ceftriaxone stones in an adult[J]. *Case Rep Med*, 2009, 2009:132 452.

[10] Chutipongtanate S, Thongboonkerd V. Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(3):396.

[11] 李金涛,张会清,朱峰.头孢曲松钠导致儿童泌尿系统损伤临床分析[J].河南医学研究,2014,23(1):57.

[12] 丛小明,孙西钊.头孢曲松钠泌尿系统结石理化分析[J].中华泌尿外科杂志,2012,33(8):567.

[13] 陈锐,岳明,刘小勇,等.头孢曲松钠相关双侧输尿管结石[J].药物不良反应杂志,2013,15(4):221.

[14] 张爱梅,闫伟,王怀生.CdTe/Cds量子点-蛋白质与头孢曲松钠的相互作用[J].分析化学,2008,36(4):444.

[15] 王群梅.头孢曲松钠所致胆囊假性结石的超声诊断[J].中国现代医学杂志,2013,23(29):69.

[16] 黄芳.头孢曲松钠致假性胆囊结石的超声观察[J].广东医学院学报,2011,29(1):47.

[17] 李沪平,范应中.头孢曲松钠致急性肾功能衰竭37例治疗体会[J].中国小儿急救医学,2013,20(4):408.

[18] Bickford CL, Spencer AP. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature[J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(10):1 389.

[19] Fretzayas A, Liapi O, Papadopoulou A, et al. Is ceftriaxone-induced biliary pseudolithiasis influenced by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms?[J]. *Case Report Med*, 2011(2011):730 250.

[20] Araz N, Okan V, Demirci M, et al. Pseudolithiasis due to ceftriaxone treatment for meningitis in children: report of 8 cases[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 211(3):285.

[21] 国家食品药品监督管理局.关于修订头孢曲松钠说明书中警示语和注意事项的通知[S].2007.

[22] 米华,邓耀良.中国泌尿系统结石的流行病学特征[J].中华泌尿外科杂志,2003,24(10):715.

(收稿日期:2015-08-23 修回日期:2016-03-14)

(编辑:刘明伟)