

头孢曲松致尿路结晶及肾功能损害 1 例

白荷荷, 聂晓静, 马莉, 王金萍, 吕建华, 彭莉蓉*

(西安市中心医院 药剂科, 西安 710003)

【摘要】 目的: 探讨头孢曲松致尿路结晶及肾功能损害的临床特点, 为临床安全、合理用药提供参考。**方法:** 回顾性分析 1 例头孢曲松在治疗患儿急性支气管炎的过程中诱发尿路结晶和肾功能损害的临床表现、实验室检查及发生机制, 对患者用药安全进行药学监护。**结果:** 本文 1 例男性患儿使用头孢曲松后, 次日清晨排尿发现纸尿裤表面、阴囊及尿道口出现白色可见泥沙样结晶。实验室检查结果提示患儿尿素氮升高、血肌酐升高。考虑是头孢曲松与体内游离钙离子结合所致尿路结晶及肾功能损害, 停药对症处理后, 症状好转。**结论:** 头孢曲松临床应用广泛, 医师和药师不仅要关注疗效更需警惕不良反应, 避免药害事件的发生, 保证患者用药安全。

【关键词】 头孢曲松; 尿路结晶; 肾功能损害; 不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2017)10-0080-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.10.021

Urinary tract crystallization and renal function impairment caused by ceftriaxone: a case report

BAI He-he, NIE Xiao-jing, MA Li, WANG Jin-ping, LU Jian-hua, PENG Li-rong*

(Department of Pharmacy, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

【Abstract】 Objective: To explore the clinical characteristics of urinary tract crystallization and renal function impairment induced by ceftriaxone, so as to provide reference for safety and rational use of ceftriaxone. **Methods:** A boy with ceftriaxone-induced urinary tract crystallization and renal function impairment was reported in the treatment of acute bronchitis, and the clinical characteristics, laboratory examination and mechanism study were described. Pharmaceutical care was carried out for patient safety. **Results:** The boy was treated with ceftriaxone to anti infection because of acute bronchitis. Visible white sediment like crystallization were found on the diapers surface, scrotum and meatus urinarius in the second morning. Laboratory tests showed increasing blood urea nitrogen(BUN) and serum creatinine (Cr). It is considered that the urinary tract crystallization and renal function impairment caused by ceftriaxone crystal formed by the combination of ceftriaxone with free calcium ions in vivo. Symptomatic improved after symptomatic treatment and the withdrawal of ceftriaxone. **Conclusion:** Ceftriaxone is widely used in clinic. Physicians and pharmacists should not only pay attention to the curative effect, but also need to guard against their adverse reactions, avoid the occurrence of toxicity and ensure the safety use of ceftriaxone.

【Key words】 ceftriaxone; urinary tract crystallization; renal function impairment; adverse reaction

1 临床资料

患儿,男,5个月龄,5 d前无明显诱因出现咳嗽,伴发热,最高温度 37.8℃,近 1 d 咳嗽加重,有痰,伴流涕、打喷嚏、鼻塞,声音嘶哑,哭闹时偶闻及吸气性喉鸣,轻微喘息,2017年6月14日以“急性支气管炎”收住西安市中心医院。双肺叩诊音清、呼吸音粗,可闻及较多痰鸣及少许喘鸣,未闻及湿性啰音。实验室检查尿常规: pH 7.0,尿胆原正常、

胆红素阴性,尿蛋白、尿白细胞阴性,尿比重 1.015;肾功能: 尿素氮(BUN) 1.92 mmol·L⁻¹,血肌酐(Cr) 24 μmol·L⁻¹;胆红素正常;电解质正常。按患儿的体重(8.5kg)计算给予头孢曲松(皮试阴性)(上海罗氏制药,批号: SH6269) 0.6 g,静滴, qd;氨溴索注射液 15 mg,静滴, qd;复方异丙托溴铵溶液 1.25 mL+吸入用布地奈德混悬液 1.0 mg,雾化吸入, bid。患儿次日清晨排尿 1 次,纸尿裤表面、

[收稿日期] 2017-07-21

[作者简介] 白荷荷,女,药师;研究方向:临床药学,不良反应监测;Tel: 13474524682;E-mail: baihehe2010@163.com

[通讯作者] *彭莉蓉,女,主任药师;研究方向:临床药学,临床合理用药;E-mail: 2725433862@qq.com

阴囊及尿道口可见白色泥沙样结晶。复查尿常规: pH 6.8, 尿胆原正常、胆红素阴性, 尿蛋白、尿白细胞阴性, 尿比重 1.015; 电解质正常; 肾功能: BUN $7.31 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, Cr $78 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 腹部及泌尿系 B 超未见异常。考虑与头孢曲松所致的尿路结晶及肾损害有关, 立即停药, 改用头孢噻肟抗感染治疗, 给予柠檬酸酸化尿液后, 未再见结晶尿。出院 1 周后复查肾功能: BUN $3.24 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; Cr $37 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2 讨论

2.1 关联性评价

本例患儿因急性支气管炎给予头孢曲松抗感染治疗, 用药第二天出现尿路结晶及肾功能损害, 停药后未再出现尿路结晶, 1 周后复查肾功能恢复正常。此不良事件的发生与头孢曲松的使用具有合理的时间关系, 停药经对症处理后症状逐渐减轻, 为避免类似事件发生未再使用, 考虑为头孢曲松所致的 III 型变态反应。头孢曲松作为外源性抗原诱导敏感机体产生相应抗体, 当再次接触时, 形成抗原抗体免疫复合物, 介导免疫应答, 激活补体反应, 导致细胞组织损伤^[1]。

2.2 发生机制

头孢曲松为第三代半合成头孢菌素类抗生素, 血浆半衰期长, 抗菌谱广, 临床应用广泛, 适用于呼吸道感染、生殖系统感染及泌尿系统感染, 可通过肝脏及肾脏排泄, 50%~60% 以原形分泌在尿液中, 而 40%~50% 以原形分泌于胆汁中, 主要不良反应包括胃肠道反应、皮肤反应、静脉炎、伪膜性肠炎、血象异常、肝肾功能异常等。2007 年 2 月 15 日国家食品药品监督管理局发布《关于修订头孢曲松说明书中警示语和注意事项的通知》, 警示头孢曲松与含钙制剂(如哈特曼氏、格林氏及葡萄糖酸钙溶液等)合并用药可能导致致死性的不良事件结局。另有文献报道, 头孢曲松与含钙输液合用时可形成头孢曲松钙盐沉积, 并快速富集在胆囊及肾脏形成药物相关性结石^[2]。本例患儿用药前后血钙正常, 纯母乳喂养, 无使用及接触含钙制剂史, 无泌尿系畸形史, 无家族结石病史, 实验室检查显示肾功能损害, 而尿路结晶很可能是头孢曲松与体内游离钙离子结合形成钙盐沉积^[3], 经柠檬酸酸化尿液后结晶消失, 与 Cong 等^[4]学者的研究报道相

符, 将结晶物质通过偏振光扫描仪和高效液相色谱仪检测提示含有头孢曲松成分^[5-6]。患者入院期间用药简单、用法用量均按照药品说明书严格执行, 可排除药物相互作用、给药剂量偏大、疗程偏长、静脉滴注过快等因素所致不良反应, 停药后症状逐渐缓解, 考虑本例患儿对头孢曲松高度敏感, 可能与头孢曲松特殊的化学结构有关, 其进入血液后快速介导免疫应答, 浓集于肾小球基底膜, 影响肾小球滤过率, 诱发补体反应, 导致组织损伤, 并以结晶形式从输尿管排出体外, 产生一过性的肾功能损害^[7]。

2.3 临床特点

本例患儿初次使用头孢曲松后出现尿路结晶及肾功能损害, 经停药给予对症处理后症状缓解, 如不及时干预可能延误病情甚至危及生命^[8]。为加强识别, 临床药师应关注头孢曲松类似不良事件的临床特点: ①好发于儿童, 因患儿肝功能和免疫系统发育尚未健全, 是该事件发生的高危人群; ②潜伏期不等, 事件可发生在患儿用药 1~7 d 后, 部分患儿潜伏期较长不易识别; ③临床表现: 可表现为少尿、无尿、血尿、肾功能损害、结晶尿、泌尿系结石等, 建议用药期间应定期监测肾功能, 以免延误病情; ④转归: 一旦确诊应立即停药, 大多数患儿经碱化尿液在数天或数周内症状可自行好转, 部分患儿出现肾损害进行性加重, 应行输尿管插管导尿或肾脏替代治疗。

2.4 建议

为降低头孢曲松致尿路结晶及肾功能损害的发生率, 提出以下几点建议: ①在使用头孢曲松之前应询问是否有过敏史, 用药前需皮试, 过敏体质的患儿应禁止使用; ②警惕头孢曲松与含钙输液或含钙制剂联合应用, 避免与红霉素、间羟胺、苯妥英钠、氯丙嗪及维生素 C 等药物合用, 建议单独给药以防止药物相互作用; ③有黄疸或黄疸倾向的患儿应慎用或禁用, 肝肾功能不全者应减量使用, 用药定期监测肝肾功能, 发现异常及时停药; ④严格按照药品说明书用药, 用药过程中应严格控制滴速, 且避免大剂量长期使用。

3 小结

头孢曲松作为广谱抗生素, 临床应用广泛, 医师和药师不仅要关注疗效更需重视其不良反应, 根据患者病情变化, 及时调整给药方案, 以免延误病

情。本文类似不良事件发生率较低，一旦发生可能造成严重不良后果，提示临床在使用头孢曲松过程中应定期监测肝肾功能，警惕其不良反应，避免药害事件的发生。临床药师应充分发挥药学监护作用，为患者的用药安全保驾护航。

【参考文献】

- [1] 翟英慧, 郝咏刚. 头孢曲松致急性溶血性肾衰竭[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(2):143-144.
- [2] 张曼, 原永芳. 中西药合用对药动学与药效学影响的研究概况[J]. 医药综述, 2012, 18(24):4212-4215.
- [3] Kimata T, Kaneko K, Takahashi M, et al. Increased urinary calcium excretion caused by ceftriaxone: possible association with urolithiasis[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(4):605-609.
- [4] Cong X, Gu X, Sun X, et al. Possible function of urinary pH and citrate on the ceftriaxone-induced nephrolithiasis[J]. Urology, 2014, 83(1):63-67.
- [5] Chutipongtanate S, Thongboonkerd V. Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 406(3):396-402.
- [6] 李刚, 李爽, 王军, 等. 头孢曲松钠导致小儿泌尿系结石及急性肾功能衰竭9例诊治体会[J]. 临床小儿外科杂志, 2014, 13(3):219-220.
- [7] Zhang Y, Ning B, Zhu H, et al. Characterizing ceftriaxone-induced urolithiasis and its associated acute kidney injury: an animal study and Chinese clinical systematic review [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(7):1061-1069.
- [8] Li N, Zhou X, Yuan J, et al. Ceftriaxone and acute renal failure in children. Pediatrics[J]. 2014, 133(4):e917-e922.

欢迎订阅《临床药物治疗杂志》

中国科技核心期刊（中国科技论文统计源期刊）

《临床药物治疗杂志》关注治疗药物与药物治疗，以“共同追求最适宜的药物”为愿景，报道未来药物、创新药物、药物评价、临床研究与循证医学、循证药学等药物治疗相关的新理论、新观点、新成果、新进展，主要栏目设有述评、论著、综述、指南解读、药物与临床、药事管理等。

主管单位：北京市食品药品监督管理局

主办单位：北京药学会

发行范围：全国

刊 号：ISSN 1672-3384 CN 11-4989/R

邮发代号：82-110 国内订阅：全国各地邮局

国内定价：每期18元，全年216元

地 址：北京市朝阳区北三环中路2号(100120)

电 话：86(10)6417 8704-301/302

邮 箱：zazhi@vip.sina.com

网 址：www.lcywzlzz.com

批量订阅 8 折优惠

订 阅 人 姓 名		电 话	
单 位 名 称		邮 箱	
详 细 地 址		邮 编	
订 阅 起 止 日 期	份 数	金 额	

注：此单连同汇款单复印件寄回（传真）至本刊或扫描件发至本刊邮箱，复印有效

银行汇款 / 手机银行转账 / 支付宝转账：

户 名：《临床药物治疗杂志》社

开户行：北京银行关东店支行

帐 号：01090301600120105207746