

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.004

· 论著 ·

头孢曲松致儿童胆囊假性结石合并肝功能损伤 1 例并文献复习

朱彦, 李志玲, 孙华君 (上海市儿童医院, 上海交通大学医学院附属儿童医院, 上海 200062)

[摘要]目的:提高临床对头孢曲松致胆囊假性结石和肝功能损伤的认识,避免过度治疗。方法:对上海市儿童医院 1 例头孢曲松引起胆囊假性结石的案例进行分析并复习相关文献。结果:患儿在连续使用注射用头孢曲松钠 5 d 停药 3 d 后出现右上腹痛,腹部 B 超示胆囊结石,生化检查示肝酶明显升高,给予保肝药治疗后肝酶明显降低,患儿未再诉腹痛等不适症状;停药 38 d 后复查腹部 B 超胆囊结石消失,肝酶恢复正常。结论:头孢曲松致儿童胆囊假性结石的发生率较高,影响因素较多,大多数患儿无症状,因胆囊结石一般可自发消失,如无合并严重并发症不需要特殊处理。

[关键词]胆囊假性结石;头孢曲松;病例报道

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)07-0014-04

Biliary Pseudolithiasis Complicated with Liver Function Injury Induced by Ceftriaxone in a Child: a Case Report and Literature Review

Zhu Yan, Li Zhiling, Sun Huajun (Shanghai Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200062, China)

[Abstract]Objective: To improve the clinical understanding of biliary pseudolithiasis complicated with liver function injury induced by ceftriaxone, and avoid the excessive treatment. Methods: A case of biliary pseudolithiasis complicated with liver function injury induced by ceftriaxone in Shanghai Children's Hospital was analyzed and related literature were reviewed. Results: A child was hospitalized with right upper abdominal pain after continuous administration of ceftriaxone for 5 d and drug withdrawal for 3 d. Abdominal ultrasound scan showed gallstone and blood examination showed increased liver enzymes. After treatment with hepatoprotective drugs, the liver enzymes decreased significantly, and the child no longer complained with abdominal pain and other uncomfortable symptoms. After 38 d of treatment, the abdominal ultrasound scan showed that the gallstone disappeared, and the liver enzymes returned to the normal state. Conclusion: The incidence of biliary pseudolithiasis induced by ceftriaxone in children is relatively high, and there are a lot of influencing factors. Most children are asymptomatic, because gallstone generally disappear spontaneously, and no special treatment is required if there are no severe complications.

[Keywords] biliary pseudolithiasis; ceftriaxone; case report

1 病例资料

某患儿,男,3岁4个月,因“急性支气管炎于2019年12月13-15日口服阿奇霉素干混悬剂(140 mg/d)后呕吐腹泻3 d,反复咳嗽2周”于2019年12月18日入院。查体双肺呼吸音粗,未闻及明显啰音,心率128次/分,律齐,心音有力,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,无明显腹胀和压痛。辅助检查胸片:双肺纹理增多;大便常规:轮状病毒(+);血常规:WBC $4.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比72.1%(↑);生化检查:丙氨酸氨基转移酶(ALT)36.3 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)59.4 U/L(↑),尿素氮4.01 mmol/L,肌酐16 $\mu\text{mol/L}$,肌酸激酶152.3 U/L,肌酸激酶同工酶248.1 U/L(↑);心电图正常;腹部B超:肝胆胰脾肾、腹腔及右下腹未见明显占位病变。在院期间给予生理盐水100 mL+注射用头孢曲松钠(罗氏芬)1.0 g[70 mg/(kg·d)]静脉滴注,1次/日;注射用磷酸肌酸钠静脉滴注营养心肌;吸入用布地奈德混悬液和吸

入用异丙托溴铵溶液联合雾化治疗及孟鲁司特钠咀嚼片和氯雷他定糖浆口服。12月22日患儿咳嗽喘息和腹泻症状明显好转。WBC $4.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比51.0%,C反应蛋白(CRP)1.8 mg/L,ALT 17.5 U/L,AST 39.7 U/L,乳酸脱氢酶266.3 U/L,肌酸激酶75.3 U/L,肌酸激酶同工酶100 U/L。准予出院。

2019年12月25日患儿无明显诱因出现右上腹痛,阵发性加重,加重时持续约30 min,无发热,无呕吐,既往无类似腹痛病史,外院血常规示WBC $7.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比33.5%,淋巴细胞百分比58.9%,CRP 1 mg/L。腹部B超提示胆囊肿大(68 mm×29 mm),胆囊结石(15 mm)。上腹痛6 h后拟以“腹痛待查”收治入院。病程中患儿胃纳差,精神稍差,大小便正常。入院后生化检查:直接胆红素<1.7 $\mu\text{mol/L}$,总胆红素9.36 $\mu\text{mol/L}$,ALT 309 U/L(↑),AST 1161 U/L(↑), γ -谷氨酰转氨酶65 U/L(↑),脂肪酶26 U/L,淀粉酶27 U/L(↓);甘油三酯0.93 mmol/L,总胆固醇4.64 mmol/L,高

作者简介:朱彦(1987.08-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: zyan070305@163.com。

通讯作者:孙华君(1966.05-),男,博士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: sunhj1@shchildren.com.cn。

密度脂蛋白胆固醇 1.32 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 2.76 mmol/L。入院后给予生理盐水 100 mL+复方甘草酸苷注射液(美能)30 mg 静脉滴注, 1 次/日; 熊去氧胆酸胶囊(优思弗)0.25 g 口服, 1 次/日。之后, 患儿未再诉腹痛等不适症状。发病后第 5 天复查腹部彩超: 胆囊大小正常, 胆囊底见强回声团, 直径约 13 mm, 伴后方声影。同时复查生化: ALT 146 U/L(↑), AST 38 U/L, γ -谷氨酰转氨酶 58 U/L。准予出院。出院后继续熊去氧胆酸胶囊口服。2020 年 1 月 29 日门诊随访复查腹部彩超提示未见结石(肝胆胰脾肾未见明显异常); 复查生化: ALT 10 U/L, AST 33 U/L, γ -谷氨酰转氨酶 15 U/L。

2 讨论

2.1 关联性评价

该患儿因急性支气管炎口服阿奇霉素 3 d, 停药 2 d 后又因反复呼吸道感染、呕吐、腹泻入院, 入院后静脉滴注头孢曲松钠 5 d, 停药 3 d 后无明显诱因出现右上腹痛, B 超示胆囊结石, 血液检查示肝酶明显升高。给予保肝药治疗后肝酶降低, 患儿症状也自发减轻。停药 38 d 后复查 B 超示胆囊结石消失。根据我国药品不良反应关联性评价方法: (1) 头孢曲松用药时间与胆囊结石和肝酶升高的出现有合理的时间关系; (2) 注射用头孢曲松钠说明书提示接受头孢曲松治疗, 尤其是每日 1 g 及以上剂量的患者超声扫描中曾观察到胆囊中有钙-头孢曲松沉淀物(儿童患者中出现这类沉淀物的概率较高), 且肝酶升高是头孢曲松钠常见不良反应, 本例不良反应符合该药已知的不良反应类型; (3) 停药后, 不良反应消失; (4) 患儿用药前 B 超未发现胆囊结石, 且原发病支气管炎和轮状病毒感染也不会引起胆囊结石, 该反应不可用患者的病情和其他治疗的影响来解释。因此, 判定该不良反应因果关系为“很可能”。

2.2 头孢曲松致胆囊假性结石概述

头孢曲松属于第三代头孢菌素, 对大多数革兰阳性菌和阴性菌都有强大的抗菌活性, 广泛用于敏感致病菌所致的下呼吸道、尿路、胆道、腹腔、盆腔、皮肤软组织感染。头孢曲松在人体内不被代谢, 40%~60% 自尿中排出, 11%~65% 自胆道排出^[1]。Zeng L 等^[2]为了确定头孢曲松在儿科患者中的安全性, 系统地评价头孢曲松在儿科患者中药物不良反应的类别和发生率, 发现消化道反应是头孢曲松在儿科患者中最常见的不良反应, 包括腹泻、恶心和呕吐等; 其次是肝胆毒性, 胆石症、胆汁淤积和肝功能损伤等是肝胆系统中最常见的不良反应; 胆石症和免疫性溶血性贫血是儿科患者最严重的不良反应和致头孢曲松停用最常见的原因。1988 年 Schaad U B 等^[3]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。头孢曲松致儿童胆囊假性结石的发生率为 25%, 但是只有小部分患者有症状^[4]。一般情况下, 假性结石发生在头孢曲松治疗的 4~22 d(平均 9 d), 并在停药后 3~63 d(平均 15 d) 自发消失^[5-7]。

Papadopoulou F 等^[6]研究表明, 25% 的儿童在大剂量头孢曲松给药(每天 100 mg/kg)的情况下发展为假性结石, 其中只有 4% 出现右上腹疼痛。但据报道^[8], 有头孢曲松诱发胆道假性结石的患者进行了腹腔镜下胆囊切除术。根据彩超表现, 头孢曲松钠相关胆结石可分为泥沙型(形态较松散, 随体位移动形态改变, 近似胆泥回声, 后方无声影)、碎片型(不规则的稍强回声, 后方伴或不伴弱声影, 随体位转动形态改变)、团块型(强回声团块, 后方有明显声影)和混合型(泥沙样与团块状均有, 呈混合回声)^[9]。头孢曲松所致胆囊假性结石并不少见, 由于大多无症状并能自发消失, 尚未对患者产生重要影响, 但是临床医师和放射科医师需要意识到这种潜在的不利影响, 避免不必要的检查。

2.3 头孢曲松致胆囊假性结石的发病机制

头孢曲松以原形经胆道排泄的比例较高, 胆汁浓度可达血清浓度的 20~150 倍。胆汁中头孢曲松以二价阴离子形式存在并与胆红素竞争性结合钙离子形成头孢曲松钙盐沉淀析出, 最终发展为头孢曲松诱导的假性结石^[10-11]。Bickford C L 等^[12]也发现, 头孢曲松相关假性结石主要由钙-头孢曲松复合物组成, 可伴有少量胆固醇水化物和胆红素钙。此外, 头孢曲松本身还会影响胆囊的收缩^[13]。另有报道^[14]通过化学分析显示, 头孢曲松所致胆囊淤积物中仅含少量胆固醇(1.7%)和胆色素(13.9%), 其主要成分是颗粒物质, 薄层扫描和高压液相分析表明颗粒物质的 96.4% 是头孢曲松钙盐, 其余 3.6% 由黏蛋白和其他蛋白组成。

2.4 头孢曲松致胆囊假性结石的高危因素

并不是所有使用头孢曲松的患者都会有假性结石形成, 这说明头孢曲松胆囊假性结石的形成存在个体差异或者有一定的危险因素。据报道^[11,15], 头孢曲松相关假性结石的主要危险因素是每日高剂量给药(每日超过 2 g)和长期给药。然而, 有些患者在较低剂量下也观察到了假性结石^[16]。Murata S 等^[17]也发现, 假性结石组和非假性结石组在头孢曲松使用剂量上没有显著差异。据 Schaad U B 等^[3]报道, 短时间输注头孢曲松, 相关假性结石的发生率为 55%; 然而, 当药物输注时间延长至 30 min 时, 相关假性结石的发生率下降 29%。所以头孢曲松的单次输注时间可能也是一个重要危险因素。Fevry J 等^[18]报道的 3 例头孢曲松诱导的假结石患者中, *UGT1A1* 基因多态性导致的尿苷二磷酸葡萄糖(UDPG)功能降低可能是诱导假性结石的原因。*UGT1A1* 基因编码的 UDPG 在一般阴离子的处理中, 特别是在胆红素的消除中起着重要的作用。此外, UDPG 还作用于葡萄糖醛酸化和胆盐的形成。该研究也发现只有部分头孢曲松治疗的患者会形成胆囊假性结石, 且受影响群体的特征和表型(年龄、性别等)差异无统计学意义, 表明确实有易感的个体存在。Fretzayas A 等^[19]认为这种易感性可能隐藏在患者的基因中。但是, 关于头孢曲松诱导的

胆囊假性结石患者 *UGT1A1* 基因多态性的报道较少,其相关性有待进一步验证。

文献[17]报道,与禁食和卧床有关的胆汁延迟排泄与头孢曲松的血液浓度相比,前者与假性结石形成的相关性更高。在这项研究中,头孢曲松给药后,禁食组和卧床组胆囊结石形成的频率明显增加。长期禁食和体质量减轻是胆石症的典型危险因素。当胆囊收缩力降低和胆汁排泄延迟时,胆囊内头孢曲松的浓度进一步升高,从而增加了假性结石的风险。同时该项研究还发现,假性结石可在相对较短的禁食(2~4 d)和1~5 d的卧床休息时间内形成,表明即使有短时间的禁食和卧床休息,也有形成假性结石的风险。

此外,有报道^[20]显示,低白蛋白血症(白蛋白<35 g/L)和肾功能损害(血清肌酐>1.25 mg/dL)可能导致假结石的发生,因为约90%的头孢曲松与血清白蛋白结合,约55%的药物由肾脏排出^[1]。也有报道^[21]显示,相比于治疗非胆道感染的患者,胆道假结石在头孢曲松治疗胆道感染的患者中更常见。最后,川崎病已被列为儿童胆石症的危险因素,因胆囊肿大及其伴随的胆汁排泄减少是川崎病的一种已知并发症,因此,在疑似川崎病患者中头孢曲松应谨慎使用^[17,22]。

本例患儿因支气管炎合并肠道感染,给予头孢曲松钠1.0 g/d,连续静脉滴注5 d,在停药后的第3天出现右上腹痛,B超示胆囊结石,血液检查示肝酶明显升高。患儿近期无补钙史。因患儿肠道感染,进食少,且呕吐腹泻3 d,导致胆囊收缩力降低和胆汁排泄延迟,胆囊内头孢曲松的浓度升高,从而增加了假性结石的风险。以往的研究^[23-25]报道了头孢曲松引起ALT、AST升高和肝炎的病例。药物性肝损伤一般发生在最后一次使用相关药物的5~90 d^[26]。肝功能损伤是头孢曲松相关结石形成的易感因素^[27],可能是因为肝损伤的患者胆汁排泄增加,同时肝损伤也会影响胆囊假性结石的排出。因此,当需要联用可能导致肝损伤的药物时,应特别注意。在给予头孢曲松治疗前,患儿口服阿奇霉素干混悬剂3 d,阿奇霉素的血清半衰期长,留存于体内的时间较长,而其代谢途径主要为肝脏代谢,故这可能也是引起肝酶升高的原因^[28]。在给予保肝药治疗后肝酶明显降低,患儿症状也自发减轻。停药38 d后复查B超示胆囊结石消失。

综上所述,虽然头孢曲松说明书中将胆囊症状性头孢曲松钙盐沉积标注为罕见不良反应,但是根据文献报道的情况,该不良反应在儿童中的发生率约25%。因此,在儿科应用头孢曲松时,医师应积极关注胆囊假性结石发生的临床症状,避免大剂量、长时间用药,同时注意延长单次输注时间,并保证足够的水化^[29-30]。鼓励患者进食并下床活动,同时避免联合使用其他可能导致肝损伤的药物和钙剂。用药期间医师应关注患儿白蛋白指标和肝肾功能。在疑似川崎病患者中应慎用头孢曲松。因头孢曲松致胆囊假性结石一般在停药后3~63 d(平均15 d)自发消失,如无合并严重并发症,可不予

特殊处理。

参考文献:

- [1] RICHARDS D M, HEEL R C, BROGDEN R N, et al. Ceftriaxone. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use [J]. *Drugs*, 1984, 27(6): 469-527.
- [2] ZENG L, WANG C, JIANG M, et al. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review [J]. *Arch Dis Child*, 2020. doi: 10.1136/archdischild-2019-317950.
- [3] SCHAAD U B, WEDGWOOD-KRUCKO J, TSCHAEPEPEL H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children [J]. *Lancet*, 1988, 2(8625): 1411-1413.
- [4] LEMBERG D, DAY A S, WYETH B. Biliary colic: is it gallstones? [J]. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41(5-6): 291-293.
- [5] GROPPER S, PIGRAU C, ARTAZA M A, et al. Reversible ceftriaxone associated biliary pseudolithiasis in adults [J]. *J Chemother*, 1990, 3: 268-270.
- [6] PAPADOPOULOU F, EFREMIDIS S, KARYDA S, et al. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis [J]. *Acta Paediatr*, 1999, 88(12): 1352-1355.
- [7] PALANDUZ A, YALCIN I, TONGUC E, et al. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children [J]. *J Clin Ultrasound*, 2000, 28(4): 166-168.
- [8] ALEMAYEHU H, DESAI A A, THOMAS P, et al. Ceftriaxone-induced pseudolithiasis in children treated for perforated appendicitis [J]. *Pediatr Surg Int*, 2014, 30(3): 323-326.
- [9] 田晖, 刘振通, 曹艳梅, 等. 头孢曲松钠相关小儿假性胆囊结石的超声表现 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(15): 1801-1803.
- [10] SHIMA A, SUEHIRO T, TAKII M, et al. Reversible ceftriaxone-induced pseudolithiasis in an adult patient with maintenance hemodialysis [J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2015, 5(3): 187-191.
- [11] SHIFFMAN M L, KEITH F B, MOORE E W. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility [J]. *Gastroenterology*, 1990, 99(6): 1772-1778.
- [12] BICKFORD C L, SPENCER A P. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature [J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(10): 1389-1395.
- [13] ARPACIK M, CERAN C, KAYA T. Effects of ceftriaxone sodium on in vitro gallbladder contractility in guinea pigs [J]. *J Surg Res*, 2004, 122(2): 157-161.
- [14] 毛亚莉, 张晓忠, 刘勇. 头孢曲松钠所致结石1例 [J]. *中国民康医学(下半月)*, 2006, 18(2): 155.
- [15] BİNER B, ONER N, CELTIK C, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children [J]. *J Clin Ultrasound*, 2006, 34(5): 217-222.
- [16] KIM Y S, KESTELL M F, LEE S P. Gall-bladder sludge: lessons from ceftriaxone [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1992, 7(6): 618-621.
- [17] MURATA S, AOMATSU T, YODEN A, et al. Fasting and bed rest, even for a relatively short period, are risk factors for ceftriaxone-associated pseudolithiasis [J]. *Pediatr Int*, 2015, 57

- (5): 942-946.
- [18] FEVERY J, BLANCKAERT N, HEIRWEGH K P, et al. Unconjugated bilirubin and an increased proportion of bilirubin monoconjugates in the bile of patients with Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar disease [J]. J Clin Invest, 1977, 60(5): 970-979.
- [19] FRETZAYAS A, LIAPI O, PAPADOPOULOU A, et al. Is Ceftriaxone-induced biliary pseudolithiasis influenced by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms? [J]. Case Rep Med, 2011; 730250. doi: 10.1155/2011/730250.
- [20] NAKAGAWA N, OCHI N, YAMANE H, et al. Ceftriaxone-associated pancreatitis captured on serial computed tomography scans [J]. Radiol Case Rep, 2018, 13(1): 43-46.
- [21] 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): 2004-2010.
- [22] FREDERICK J S. Disease of the gallbladder. Nelson text of pediatrics [M]. 19th. Elsevier Philadelphia, 2011; 1707-1709.
- [23] BELL M J, STOCKWELL D C, LUBAN N L, et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia and hepatitis in an adolescent with hemoglobin SC disease [J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(3): 363-366.
- [24] LONGO F, HASTIER P, BUCKLEY M J, et al. Acute hepatitis, autoimmune hemolytic anemia, and erythroblastocytopenia induced by ceftriaxone [J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(5): 836-837.
- [25] NADELMAN R B, ARLIN Z, WORMSER G P. Life-threatening complications of empiric ceftriaxone therapy for seronegative Lyme disease [J]. South Med J, 1991, 84(10): 1263-1265.
- [26] HUSSAINI S H, FARRINGTON E A. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview [J]. Expert Opin Drug Saf, 2007, 6(6): 673-684.
- [27] DU Y, WANG Y, XIE J, et al. Ceftriaxone associated biliary pseudolithiasis in a child: a case report and review of the literature [J]. Int J Clin Exp Med, 2018, 11(7): 7502-7509.
- [28] 胡雨竹, 罗健. 阿奇霉素在儿科疾病中的临床应用 [J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(5): 60-63.
- [29] FAN L, LAU P, KAPUR J, et al. Ceftriaxone-induced pseudolithiasis: not just a theoretical risk [J]. Singapore Med J, 2017, 58(11): 676-677.
- [30] MOHKAM M, KARIMI A, GHARIB A, et al. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children [J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(5): 690-694.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-04-15 修回日期:2020-06-18)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.005

• 论著 •

1 例儿童慢性肾衰竭伴反复泌尿道感染用药案例分析

郭新红 (石河子大学医学院第一附属医院,新疆石河子 832000)

[摘要]目的:探讨临床药师在慢性肾衰竭伴泌尿道感染患儿治疗中的作用。方法:临床药师参与 1 例慢性肾衰竭伴泌尿道感染患儿的治疗过程,从药物治疗入手,通过查阅国内外指南和文献,提出合理用药建议,协助医师制定个体化给药方案。结果:在临床药师积极配合下,临床医师逐步完善了治疗方案,最终使患儿受益。结论:临床药师参与临床治疗实践可以使临床用药更加规范、合理。

[关键词]慢性肾衰竭;泌尿系感染;儿童;用药分析

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)07-0017-04

Medication Analysis of a Child with Chronic Renal Failure Complicated with Recurrent Urinary Tract Infection

Guo Xinhong (The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832000, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the role of clinical pharmacists in the treatment of children with chronic renal failure complicated with urinary tract infection. **Methods:** Clinical pharmacists participated into the treatment of a child with chronic renal failure complicated with urinary tract infection. Starting with drug treatment, by reviewing domestic and foreign guidelines and literature, the clinical pharmacists proposed rational drug use recommendations and assisted clinicians in formulating individualized drug regimens. **Results:** With the active cooperation of clinical pharmacists, the clinicians gradually improved the treatment, and finally the patients achieved significant results. **Conclusion:** The participation of clinical pharmacists in clinical therapeutic practice can lead to more standardized and rational clinical drug use.

[Keywords] chronic renal failure; urinary tract infection; children; medication analysis

作者简介:郭新红(1991.04-),女,硕士,主管药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: gxj1137027690@163.com。