

头孢曲松致梗阻性、肾性急性肾损伤的病例报道及其临床路径的建立^Δ

白荷荷^{1,2*}, 张迪^{2#}, 解立怡³, 聂晓静¹(1.西安市中心医院药剂科, 西安 710003; 2.西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061; 3.西安交通大学第一附属医院肾内科, 西安 710061)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2966-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.20

摘要 目的:探讨头孢曲松致梗阻性、肾性急性肾损伤(AKI)的临床表现及其临床路径的建立。方法:对西安交通大学第一附属医院(简称“我院”)发生的2例头孢曲松致AKI(1例梗阻性AKI, 1例肾性AKI)进行报道;检索PubMed、中国知网、万方数据及维普网等数据库1997年1月—2017年12月头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的相关文献并分析其发生时间及临床表现等;然后根据分析结果,建立头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床路径。结果:报道的梗阻性/肾性AKI患者因“咽喉疼痛”/“间断下腹疼痛”静脉滴注头孢曲松导致AKI,分别于我院治疗6周、6个月后肾功能恢复正常。共检索到270例相关病例,头孢曲松致梗阻性、肾性AKI多发生在用药7 d内,且男性多于女性;梗阻性AKI 252例(93.33%),临床表现为腰腹疼痛、少尿或无尿、肾积水或输尿管扩张,诊疗及时肾功能均可恢复正常,治愈率为100%;肾性AKI 18例(6.67%),临床表现为皮疹、血尿、蛋白尿及水肿,肾功能不易恢复,临床预后差,治愈率为27.78%。根据头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床表现、发生特点、临床转归等差异,初步建立其临床路径,即梗阻性AKI去除梗阻后肾功能便可恢复,肾性AKI无禁忌者应进行肾活检以明确病理类型,对症治疗后肾功能无缓解者,应考虑糖皮质激素治疗或联合免疫抑制剂治疗。结论:建立的头孢曲松致梗阻性、肾性AKI临床路径,可为临床医师快速鉴别与诊疗提供参考。

关键词 头孢曲松;急性肾损伤;病例报道;文献分析;临床路径

Case Reports of Ceftriaxone-induced Obstructive and Renal Acute Kidney Injury and Establishment of Its Clinical Pathway

BAI Hehe^{1,2*}, ZHANG Di^{2#}, XIE Liyi³, NIE Xiaojing¹ (1.Dept. of Pharmacy, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3.Dept. of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical manifestations and pathway of ceftriaxone-induced obstructive and renal acute kidney injury (AKI). METHODS: Two cases of ceftriaxone-induced AKI (one case of obstructive AKI and one case of renal AKI) in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (called “our hospital” for short) were reported. Retrieved from PubMed, CNKI, Wanfang database, VIP and other databases during Jan. 1997-Dec. 2017, related literatures about ceftriaxone-induced obstructive and renal AKI were collected; occurrence time and clinical manifestations of them were analyzed. Based on above results, clinical pathway was established for ceftriaxone-induced obstructive and renal AKI. RESULTS: Renal function of patients with obstructive and renal AKI, which were induced by intravenous drip of ceftriaxone for “throat pain”/“intermittent lower abdominal pain”, renal function returned to normal after treating 6 weeks and 6 months in our hospital respectively. A total of 270 cases were retrieved; ceftriaxone-induced obstructive and renal AKI mainly occurred within 7 d of treatment, and male was more than female. There were 252 cases of obstructive AKI (93.33%), mainly manifesting as lumbar abdominal pain, oliguria or urinuria, hydronephrosis or ureteral dilatation; renal function could return to normal if diagnosing and treating timely, with cure rate of 100%. There were 18 cases of renal AKI (6.67%), manifesting as rash, hematuria, proteinuria and edema; renal function was not easy to recover; clinical prognosis was poor with cure rate of 27.78%. According to the difference of clinical manifestations, occurrence characteristic, clinical outcome, the clinical pathway was established, that is, renal function can be restored after removal of obstructive AKI obstruction, renal biopsy should be performed in patients with no contraindication of renal AKI to determine the pathological type, and glucocorticoid therapy or combined immunosuppressive therapy should be considered in patients with no remission of renal function after symptomatic treatment. CONCLUSIONS: The

^Δ 基金项目:陕西省重点研发计划项目(No.2017SF-186)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。E-mail: baihehe2010@163.com

通信作者:主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。E-mail: li-lacn@163.com

clinical pathway for ceftriaxone-induced obstructive and renal AKI is preliminarily established so as to provide reference for rapid identification and diagnosis of clinicians.

KEYWORDS Ceftriaxone; Acute kidney injury; Case reports; Literature analysis; Clinical pathway

急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是由各种原因引起短期内肾功能快速下降而出现的临床综合征,主要表现为可逆性肌酐(Scr)、尿素氮(Bun)升高、水肿、电解质平衡紊乱、少尿及全身各系统并发症^[1]。根据病理类型不同AKI可分为肾前性、肾性和梗阻性(肾后性);引起AKI的易感因素包括药品不良反应、血容量不足、病毒或细菌感染、自身免疫性疾病及尿路梗阻等^[2]。我国流行病学调查显示,超过40%的AKI是由药品不良反应引起^[3],涉及药品有非甾体抗炎药、抗菌药、质子泵抑制剂、抗癌药及造影剂。头孢曲松为第三代半合成头孢菌素,因其抗菌谱广、杀菌作用强、半衰期长、不良反应少等特点,广泛应用于临床各种感染性疾病及术后感染的预防。近年来因诊疗不当,头孢曲松所致AKI可进展为终末期肾病,严重影响患者生活质量^[4]。因此,笔者就药学查房中发现的2例头孢曲松致梗阻性、肾性AKI进行报道,并结合文献进行分析,初步建立其临床路径,以期为临床医师早期鉴别及治疗AKI提供参考。

1 资料与方法

对西安交通大学第一附属医院(简称“我院”)肾内科收治的2例头孢曲松致梗阻性、肾性AKI进行报道,并以“头孢曲松”“急性肾损伤”“肾功能衰竭”“药物不良反应”“Ceftriaxone”“Acute kidney injury (AKI)”“Acute renal failure (ARF)”“Adverse drug reaction (ADR)”为主题词检索PubMed、中国知网、万方数据及维普网等国内外数据库,查阅1997年1月—2017年12月公开发表的文献,剔除病理类型不明确、重复报道及资料不完整的报道。根据患者的性别、年龄、用药情况、临床表现、AKI发生时间、病理类型、临床治疗及转归等进行统计分析。

2 结果

2.1 病例情况

病例1:患者男性,37岁,2017年3月1日因感“咽喉疼痛”于其他医院静脉滴注头孢曲松(2 g/d)。3月3日出现双侧腰痛及下腹痛,尿量急剧下降至50 mL/d,双下肢无水肿,肾功能指标[Scr 155.71 μmol/L(正常范围57.00~97.00 μmol/L)、Bun 9.34 mmol/L(正常范围3.1~8.0 mmol/L)]异常,立即停用头孢曲松,症状无减轻。3月4日复查肾功能指标(Scr 558.15 μmol/L、Bun 17.02 mmol/L)异常。3月5日患者以“腰痛、无尿2 d”的主诉于我院急诊科就诊,其体温、呼吸功能、血压、血常规未见异常,尿常规[尿蛋白+++ (尿液中蛋白质2.0~4.0 g/L)、隐血+++ (尿液离心后显微镜下有30个红细胞)]、肾功能指标(Scr 835.21 μmol/L、Bun 20.57 mmol/L)异常,经肾内科专家确诊为梗阻性AKI,进行输尿管镜引导下负压排石治疗,并采取双J管置入术,解除梗阻。3月9日复查尿量3 700 mL/d,尿色清亮,肾功能指标(Scr 68 μmol/L、Bun 3.76 mmol/L)恢复正常,6周后膀胱镜下拔除双J管,复查泌尿系B超未见结石复发。

病例2:患者女性,43岁,2017年10月9日因“间断

下腹疼痛”于当地诊所静脉滴注头孢曲松(2 g/d),用药期间出现严重恶心、呕吐、腹泻等症状,立即停用头孢曲松。10月10日晨起出现血尿1次,后无尿且伴有胸闷气短,后于其他医院检查发现,肾功能指标(Scr 225.15 μmol/L、Bun 11.73 mmol/L)异常、尿蛋白(+++)升高,医院采取腹股沟临时置管血液透析治疗。10月17日查肾功能指标(Scr 744.62 μmol/L、Bun 24.23 mmol/L)、血浆白蛋白(35.10 g/L)、嗜酸性粒细胞数(1.02×10^9 个/L)异常,尿量增加(500 mL/d),继续给予血液透析治疗。10月21日复查肾功能指标(Scr 576.63 μmol/L、Bun 17.06 mmol/L)依旧异常,尿量逐渐恢复至1 000 mL/d。10月23日患者以“恶心、呕吐伴肾功能异常2周”的主诉于我院就诊,其肾功能指标(Scr 455 μmol/L、Bun 16 mmol/L)异常,尿常规正常,肾脏超声显示双肾未见异常,双肾实质光点稍增多增强,肾盂及双侧输尿管未见扩张、结石,经肾内科专家诊断为肾性AKI;给予百令胶囊保肾、尿毒清颗粒清除毒素、泼尼松片促进AKI恢复、碳酸钙D₃及骨化三醇预防糖皮质激素所致骨质疏松。10月28日复查尿量(2 300 mL/d)、肾功能指标(Scr 368.75 μmol/L、Bun 15.14 mmol/L)开始恢复,拔除腹股沟置管,停止透析治疗。11月1日患者要求出院,其肾功能指标(Scr 213.57 μmol/L、Bun 10.20 mmol/L)未恢复正常,故嘱其服用泼尼松片并定期门诊复查。1个月后复查肾功能指标(Scr 167.76 μmol/L、Bun 8.64 mmol/L)趋于正常,遂减少患者泼尼松片用量,6个月后复查肾功能恢复正常,停止用药。

2.2 文献检索结果

共检索到国内外头孢曲松致AKI的文献86篇,剔除病理类型不明确、重复报道及资料不完整的文献,最终有效文献79篇,共收集270例。

2.2.1 性别和年龄分布 收集头孢曲松致AKI共270例,梗阻性AKI共252例(占93.33%),男性(169例,67.06%)多于女性(83例,32.94%),且多见于儿童(122例,48.41%);肾性AKI共18例(占6.67%),女性(12例,66.67%)多于男性(6例,33.33%)。头孢曲松致AKI患者性别和年龄分布见表1。

表1 头孢曲松致AKI患者性别和年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of patient's sex and age of ceftriaxone-induced obstructive and renal AKI(case)

年龄/岁	梗阻性AKI				肾性AKI			
	男性	女性	合计	构成比,%	男性	女性	合计	构成比,%
≤14	89	33	122	48.41	3	4	7	38.89
15~30	24	11	35	13.89	1	2	3	16.67
31~40	25	17	42	16.67	0	1	1	5.56
41~50	17	14	31	12.30	1	1	2	11.11
51~60	9	5	14	5.56	1	1	2	11.11
≥61	5	3	8	3.17	0	3	3	16.67
总计	169	83	252	100	6	12	18	100

2.2.2 头孢曲松致AKI的发生时间 头孢曲松致梗阻性AKI的发生时间在<1 d的占6.35%,1~3 d的占

38.10%，4~7 d的占27.38%；头孢曲松致肾性AKI的发生时间在<1 d的占16.67%，1~3 d的占22.22%，4~7 d的占27.78%。头孢曲松致梗阻性、肾性AKI发生时间分布见表2。

表2 头孢曲松致梗阻性、肾性AKI发生时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ceftriaxone-induced obstructive and renal AKI

发生时间	梗阻性AKI		肾性AKI	
	例数	构成比,%	例数	构成比,%
<1 d	16	6.35	3	16.67
1~3 d	96	38.10	4	22.22
4~7 d	69	27.38	5	27.78
8~14 d	52	20.63	4	22.22
15~30 d	16	6.35	1	5.56
31~46 d	3	1.19	1	5.56

2.2.3 患者用药情况 收集的272例(包括本文报道的2例)病例中,患者均有头孢曲松用药史,且用药前皮试阴性,经药物不良反应关联性评价^[5]判定为头孢曲松致AKI。70.59%(192/272)患者使用头孢曲松的疗程为1~7 d;8.82%(24/272)患者存在联合用药,主要联合左氧氟沙星、环丙沙星、阿奇霉素及阿昔洛韦等;除2.21%(6/272)无适应证用药、4.78%(13/272)给药剂量超过常规日剂量外,其余均在规范用法用量范围内出现AKI,且多发生在用药7 d内。

2.2.4 头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床表现 头孢曲松致梗阻性、肾性AKI均呈现出短期内Scr、Bun升高的现象。头孢曲松致梗阻性AKI主要表现为腰腹疼痛、少尿或无尿、肾积水或输尿管扩张等;肾性AKI主要表现为皮疹、血尿、蛋白尿及水肿等。头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床表现见表3。

表3 头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床表现

Tab 3 Clinical manifestations of ceftriaxone-induced obstructive and renal AKI

临床表现	梗阻性AKI		肾性AKI	
	例数	发生率,%	例数	发生率,%
少尿或无尿	228	90.48	6	33.33
皮疹	0	0	5	27.78
血尿	32	12.70	8	44.44
蛋白尿	10	3.97	10	55.56
发热	32	12.70	4	22.22
恶心呕吐	154	61.11	5	27.78
肾积水或输尿管扩张	245	97.22	0	0
水肿	34	13.49	5	27.78
腰腹疼痛	173	68.65	3	16.67
Scr、Bun升高	252	100	18	100

2.2.5 肾活检情况 经统计,有11例患者进行肾活检,且全来自肾性AKI患者。肾活检病理为急性间质性肾炎4例(36.36%)、急性肾小管坏死3例(27.27%)、急性血管内溶血性肾损伤3例(27.27%)、急性肾小球肾炎1例(9.09%)。

2.2.6 头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床治疗及转归 252例头孢曲松致梗阻性AKI患者,经停药、碱化尿

液、解痉、透析或留置双J管等治疗后,肾功能均恢复正常,治愈率为100%;18例肾性AKI患者,经停药、透析、糖皮质激素或免疫抑制剂治疗后,5例患者肾功能恢复正常,7例患者进展为慢性肾脏病,其余6例患者进展为终末期肾脏病,并于2年内死亡,治愈率为27.78%。

2.2.7 建立头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床路径 根据头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床表现、发生特点、临床转归等差异,为县级或社区医院初步建立其临床路径,详见图1。

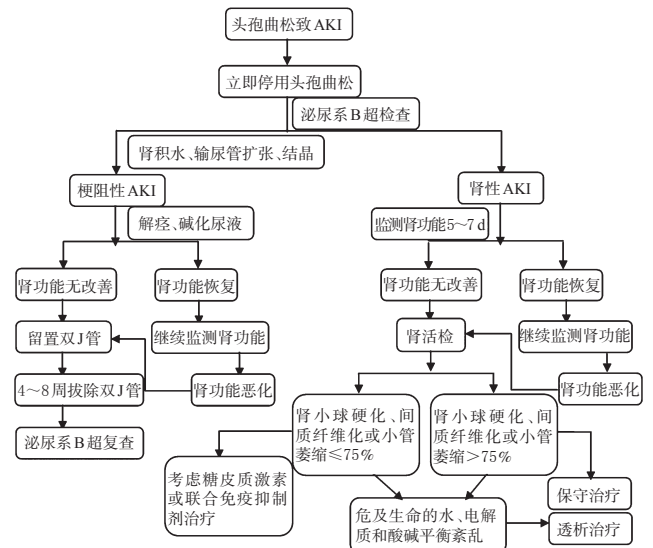


图1 头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床路径

Fig 1 Clinical pathway of ceftriaxone-induced obstructive and renal AKI

对于头孢曲松致梗阻性AKI,一般无需透析或糖皮质激素治疗,去除梗阻后肾功能可以完全恢复^[6];而肾性AKI在确诊后,无禁忌者应进行肾活检以明确病理类型,对症治疗肾功能无缓解者,应考虑糖皮质激素治疗或联合免疫抑制剂治疗^[7],处理及时肾功能可恢复。不管是梗阻性AKI还是肾性AKI,如出现危及生命的水、电解质和酸碱平衡紊乱,都应立即采取透析治疗。

3 讨论

AKI起病隐匿,在排除不明原因导致的AKI时,应考虑为药物不良反应致AKI^[8]。头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床表现、发生机制及防治对策也存在差异。

3.1 梗阻性AKI

头孢曲松致AKI的病理类型中93.33%为梗阻性AKI,早期研究已证实,头孢曲松与肾及胆道假性结石相关^[9-10],近年头孢曲松致梗阻性AKI也逐渐引起关注。头孢曲松引起梗阻性AKI的因素包括用药剂量过大、疗程过长、血容量不足、痛风或结石家族史、先天性泌尿系狭窄等^[11]。梗阻性AKI的临床表现有少尿或无尿、腰腹疼痛、肾积水或输尿管扩张,部分患者可伴恶心呕吐、尿液浑浊、红细胞和白细胞尿,多不伴发热、蛋白尿少见,一般在用药7 d内发生,男性多于女性,且好发于儿童;

推测其原因,可能与男性的生理尿道结构复杂及儿童输尿管壁薄弱、敏感有关^[12]。梗阻性AKI的发生机制尚不清楚,推测其发生机制可能与头孢曲松结晶形成有关,由于头孢曲松具有阻碍肾小管重吸收钙离子及直接促尿钙排泄的作用,使尿钙排泄增加,超过肾排泄阈值,析出结晶^[13-14];大量体液丢失使尿中头孢曲松浓度升高,增加结晶形成风险,结晶阻塞泌尿道,导致梗阻性AKI^[15]。有研究报道,对结晶进行偏振光及色谱分析后发现其中含有头孢曲松成分^[16]。

3.2 肾性AKI

头孢曲松致肾性AKI临床虽少见,但不容忽视,处理不当患者预后差,2年内病死率高^[4]。头孢曲松致肾性AKI的因素包括血容量不足、基础肾脏病、严重感染、用药剂量过大、疗程过长等^[2]。肾性AKI的临床表现有血尿、蛋白尿、过敏样前驱症状、少尿或无尿,少数患者表现为合并水肿及腰腹疼痛,部分患者表现为典型的“三联征”(发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多)等^[17]。头孢曲松致肾性AKI的发生机制可能与肾小管间质损伤或肾小球病变有关,头孢曲松能抑制或干扰肾小管细胞线粒体酶活性,导致能量代谢障碍,引起肾小管细胞坏死^[18];与红细胞结合形成复合免疫原性抗原表位,激活抗体、补体反应,导致血管内溶血,直接损伤肾脏;还可作为半抗原,形成循环免疫复合物,引起免疫炎症反应,导致急性间质性肾炎^[19]。部分患者治疗后可恢复正常,但若临床诊疗不及时可进展为慢性肾病甚至终末期肾病,危及患者生命^[18]。

头孢曲松致AKI逐渐引起医务人员的重视,诊疗不当严重影响患者预后,增加医疗成本。本文通过2例头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的病例报道及文献分析,初步建立了头孢曲松致梗阻性、肾性AKI的临床路径,以期为临床医师快速鉴别与诊疗AKI提供参考,进一步改善患者远期预后。

参考文献

[1] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): 179-184.

[2] 王海燕. 肾脏病临床概览[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 207-213.

[3] XU X, NIE S, LIU Z, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9): 1510-1518.

[4] KAPUR G, VALENTINI RP, MATTOO TK, et al. Ceftriaxone induced hemolysis complicated by acute renal failure[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(1): 139-142.

[5] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2011-05-04)[2018-06-14]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.

[6] SHEN X, LIU W, FANG X, et al. Acute kidney injury caused by ceftriaxone-induced urolithiasis in children: a single-institutional experience in diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(10): 1909-1914.

[7] MURIITHI AK, LEUNG N, VALERI AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(2): 458-464.

[8] MOLEDINA DG, PERAZELLA MA. Drug induced acute interstitial nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2046-2049.

[9] PRINCE JS, SENAEMO JR. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis in a child[J]. *Pediatr Radiol*, 2003, 33(9): 648-651.

[10] 钟旭辉, 陈环, 姚勇, 等. 肾脏疾病合并头孢曲松相关假性胆结石患儿的临床分析[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(3): 216-219.

[11] AKL KF, MASRI AT, HJAZEEN MM. Acute urine retention induced by ceftriaxone[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011, 22(6): 1226-1228.

[12] 李沪平, 范应中. 头孢曲松钠致小儿急性肾功能衰竭37例治疗体会[J]. *中国小儿急救医学*, 2013, 20(4): 408-409.

[13] CHUTIPONGTANATE S, THONGBOONKERD V. Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(3): 396-402.

[14] 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.

[15] 邓永继, 马耿, 朱小江. 阶梯序贯疗法治疗头孢曲松致儿童肾后性急性肾衰竭[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(5): 359-362.

[16] 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.

[17] AGRAWAL SR, RAJPUT A, JAIN AP, et al. Leukocytoclastic vasculitis and acute allergic interstitial nephritis following ceftriaxone exposure[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2014, 5(4): 268-270.

[18] 白红宇. 头孢菌素类抗生素致肾脏损伤[J]. *北方药学*, 2011, 8(8): 80-81.

[19] ZAGAR RA, GAMELIN LM. Pathogenic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure[J]. *Am J Physiol*, 1989, 256(3 Pt 2): F446-F455.

(收稿日期:2018-07-03 修回日期:2018-09-10)
(编辑:唐晓莲)