

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.08.022

病例报告

儿童肾病综合征并发头孢曲松相关假性胆结石 1 例

郑方圆 邢燕 鲁珊 刘东明

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

患儿, 男, 4岁, 因发现眼睑浮肿、尿少11 d, 咳嗽3 d入院。体查: 眼睑、腹壁、阴囊及阴茎明显水肿、双下肢及足部可凹性水肿, 咽部充血, 双侧扁桃体Ⅱ度肿大, 充血明显, 腹部膨隆, 移动性浊音阳性, 心肺无异常。既往无胆道疾病。入院后血常规检查示白细胞 $12.02 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 73%。尿常规检查示尿蛋白 (3+), 尿白细胞 4~6/HP, 尿红细胞 1~2/HP; 24 h 尿蛋白 5036 mg (296 mg/kg·d); 血白蛋白降低 (10.8 g/L), 血总胆固醇升高 (15.05 mmol/L), 血钙降低 (1.78 mmol/L), 肝肾功能正常; 补体 C3、乙肝表面抗原、抗核抗体均正常, 尿液细菌培养阴性。腹部 B 超提示双肾弥漫性病变, 肝胆胰脾未见异常。诊断为“肾病综合征 (原发性、单纯型); 急性上呼吸道感染”。入院后给予口服足量泼尼松治疗, 醋酸钙、骨化三醇口服, 并给予抗凝、利尿等对症治疗。入院第2天因患儿存在急性上呼吸道感染给予静脉点滴头孢曲松治疗 (1 g, Qd, 57.1 mg/kg·d, 加入 5% 葡萄糖 100 mL 中)。第5天, 患儿咳嗽已缓解, 咽部充血消失, 但出现腹痛, 以右上腹为著, 无吐泻, 无皮肤黄染, 无纳差、厌油、恶心, 体查示 Murphy's 征阴性。腹部 B 超示: 胆囊 4.5 cm × 2.0 cm, 壁光滑, 无增厚, 腔内可见一强回声, 大小约 1.3 cm, 肝内外胆管无扩张 (图1), 提示胆囊结石。复查肝肾功能均正常。立即停用头孢曲松, 并嘱其多饮水、低脂少油腻饮食。停用头孢曲松 2 d 后患儿未再述腹痛。停用头孢曲松 10 d 后复查腹部超声提示: 胆囊壁光滑, 无增厚, 腔内未见异常回声, 肝内外胆管无扩张。患儿住院 15 d, 尿蛋白转阴, 全身水肿消失。随访腹部 B 超胆囊内未再出现结石。

讨论: 该患儿入院后诊断肾病综合征, 因同



图1 患儿使用头孢曲松 5 d 后腹部 B 超 箭头所指强回声, 提示胆囊结石。

时伴急性上呼吸道感染给予静脉点滴头孢曲松治疗, 用药后第5天出现右上腹痛, 腹部 B 超提示胆囊结石, 停用头孢曲松后 2 d 腹痛消失, 10 d 后复查腹部 B 超胆囊结石消失, 结合患儿入院前腹部 B 超提示无胆囊结石, 胆囊结石的出现、消失与头孢曲松的应用存在时间上的密切关联, 且患儿存在肾病综合征, 有发生头孢曲松相关假性胆结石的高危因素, 故可诊断头孢曲松相关假性胆结石。

头孢曲松钠为第三代头孢类抗菌药物, 在儿科抗感染中应用广泛。其副作用除有常见的胃肠道不适、血液学改变等, 还可引起胆囊结石、胆道淤泥^[1]或肾脏结石^[2]等。这是因为其在体内不经生物转化, 以原形排出体外, 大约 50%~60% 经尿液排出, 20%~40% 经胆汁排泄^[3]。这些胆囊结石或胆道淤泥常为可逆的, 停药后可自行恢复, 故称作为假性结石^[4]。

头孢曲松引起的胆囊结石或胆道淤泥罕有成人发病的报道, 常发生于儿童。这可能是由于儿童胆道系统较成人细长、排泄能力偏弱、缩胆囊素水平较低有关^[5]。Schaad 等^[6]1988 年首次报道在儿童患者中应用头孢曲松诱发可逆性胆结石。

[收稿日期] 2013-00-00; [修回日期] 2013-00-00

[作者简介] 郑方圆, 女, 研究生, 住院医师。

Biner 等^[7]对 156 名患有不同感染疾病的儿童进行前瞻性研究,在应用头孢曲松的第 3 天和第 7 天分别进行腹部 B 超检查,结果发现 17% (27 名) 儿童发现有胆囊异常声像,其中包括 10% (16 名) 胆囊结石,7% (11 名) 胆道淤泥。

头孢曲松引起胆囊结石或胆道淤泥的可能机制为:其在胆囊中的浓度可为血清浓度的 20~150 倍,且为二价负离子,与钙结合可以生成沉淀,形成头孢曲松钠钙复合物,可伴有少量的胆固醇结晶和胆红素盐晶体^[1]。因此,在临床中,不宜在同一时间联合应用头孢曲松与钙剂,尤其是新生儿、婴幼儿、低蛋白血症、脱水的患儿,必需应用头孢曲松时,可以暂停钙剂;必需应用钙剂时,可改用其他头孢菌素。胆汁假结石病更常见于接受高剂量头孢曲松治疗的患儿中^[7]。有研究显示该病的发生与编码 UDPG 的 UGT 1A1 基因的多态性有关^[8]。低蛋白血症^[1]、高温引起的体液丢失^[9]也可能是胆道淤泥的危险因素。该患儿入院后诊断患有肾病综合征,且存在一些发生头孢曲松相关假性胆结石的高危因素,如低白蛋白血症,使得游离状态的头孢曲松增多;血容量相对不足,血液处于高凝状态,使头孢曲松的血浓度增加,而且患儿服用钙剂和维生素 D 制剂,可使游离状态的头孢曲松更容易与钙离子结合形成结石。曾有学者报道了 3 例肾脏疾病患儿发生了头孢曲松相关假性胆结石^[10]。

本例患儿发生胆囊结石后仅表现为右上腹疼痛,体查无异常,不伴有其他表现,这与文献报道一致。头孢曲松相关假性结石通常无症状^[11],少数病例可表现为右上腹疼痛、恶心、呕吐等症状,然而,也会出现胆绞痛、急性胆囊炎、急性胰腺炎等并发症^[1]。假性胆结石在超声表现为胆囊出现强回声光团或光点,结石声能穿透相对较好,边缘欠清晰,密度不均。CT 表现为结石密度较均匀、密度较高,多为泥沙样^[10]。其形成及消失时间, Bickford 等^[1]报道约为用药后的第 9 天 (范围 4~22 d)。国内学者彭婕^[12]报道头孢曲松相关假性胆结石最早发生于给药后的第 2 天,连续用药 2~7 d 的发生率较高。在终止头孢曲松治疗后,胆道淤泥是可以自行消失的^[13]。污泥消失发生在终止头孢曲松治疗的两周之内 (平均消失时间: 8.2 ± 3.4 d^[14])。本例患儿发生胆囊结石后立即停用头孢曲松,结石自行消失。理论上认为该病可以用熊去氧胆酸溶解胆固醇胆结石及胆囊收缩,但是否推荐用于常规临床使用,尤其是高危患者,仍未达成

一致意见。有报道若存在胆结石合并严重并发症发生,可采取腹腔镜或打开胆囊切除术等外科手术治疗^[1]。

总之,临床使用头孢曲松时,应避免高浓度、大剂量、长时间使用,特别对于存在头孢曲松相关假性结石发生高危因素者,如肾病综合征活动期、正在使用钙剂尤其是静脉钙剂,使用头孢曲松尤应慎重,尽量消除危险因素甚至尽量避免使用该药,如果必须使用,需警惕发生该药相关的胆囊结石的相应症状,必要时及时监测肝胆 B 超。

[参 考 文 献]

- [1] 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): 1389-1395.
- [2] Mohkam M, Karimi A, Gharib A, Daneshmand H, Khatami A, Ghojvand N. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(5): 690-694.
- [3] Rivera M, Garcia-Herrera AL, Burguera V, Sosa-Barrios H, Palomares JR, Quereda C. Ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis in a PD patient[J]. *Perit Dial Int*, 2011, 31(1): 97-99.
- [4] Rozmanic V, Banac S, Ivosevic D, Cace N. Biliary colic and sonographic evidence of pseudocholelithiasis 36 h after treatment with ceftriaxone[J]. *Paediatr Child Health*, 2006, 42(10): 658-659.
- [5] Meng D, Cao Y, Fu J, Chen R, Lu L, Tu Y. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in Chinese children[J]. *Int Med Res*, 2010, 38(6): 2004-2010.
- [6] Schaad UB, Wedgwood J, Tschaepeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children [J]. *Lancet*, 1988, 17: 1411-1413.
- [7] Biner B, Oner N, Celtik C, Bostancioglu M, Tuncbilek N, Guzel A, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children[J]. *Clin Ultrasound*, 2006, 34(5): 217-222.
- [8] Fretzayas A, Liapi O, Papadopoulou A, Nicolaidou P, Stamoulakatou A. Is ceftriaxone-induced biliary pseudolithiasis influenced by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms? [J]. *Case Report Med*, 2011, 2011: 730250.
- [9] Araz N, Okan V, Demirci M, Araz M. Pseudolithiasis due to ceftriaxone treatment for meningitis in children: report of 8 cases[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 211(3): 285-290.
- [10] 钟旭辉, 陈环, 姚勇, 卓秀伟, 黄建萍, 肖慧捷, 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] Ozturk A, Kaya M, Zeyrek D, Ozturk E, Kat N, Ziyilan SZ. Ultrasonographic findings in ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudolithiasis in children[J]. *Acta Radiol*, 2005, 46(1): 112-116.
- [12] 彭婕. 头孢曲松钠致胆结石 166 例文献分析 [J]. *医药导报*, 2011, 30(3): 217-220.
- [13] Ceran C, Oztoprak I, Cankorkmaz L, Gumus C, Yildiz T, Koyluoglu G. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in paediatric surgical patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25(3): 256-259.
- [14] Palanduz A, Yalcin I, Tonguc E, Guler N, Ones U, Salman N, et al. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children[J]. *Clin Ultrasound*, 2000, 28(4): 166-168.

(本文编辑: 邓芳明)