

abscess in patients with or without diabetes: a retrospective study of 246 cases[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 144

4 黄洋,张伟辉. 细菌性肝脓肿的诊治进展[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(3):641-644

5 Qian Y, Wong CC, Lai S, et al. A retrospective study of pyogenic liver abscess focusing on Klebsiella pneumoniae as a primary pathogen in China from 1994 to 2015[J]. Sci Rep, 2016, 6:38587

6 洪佳莉,吴军华,邱海燕. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌相关危险因素及防治研究进展[J]. 中国现代医生,2018,56(8):161-164

7 崔红霞,于苏文. 125例替加环素不良反应回顾性分析[J]. 中国药物警戒,2018,15(8):489-492

8 黄梅娟,薛加玲,于维松. 替加环素相关凝血功能障碍文献概述[J]. 中国药师,2017,20(11):2046-2048,2095

9 Rossitto G, Piano S, Rosi S, et al. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014,26(6):681-684

10 潘涛,畅智慧,刘兆玉. 凝血功能障碍患者行经皮肝脓肿穿刺引流术的安全性探讨[J]. 介入放射学杂志,2015,24(7):602-604

(2019-03-05 收稿 2019-10-14 修回)

# 阿昔洛韦联合新癬片致急性肾损伤和白细胞减少 1 例

陈集志<sup>1</sup> 徐燕琴<sup>2</sup> 唐祯<sup>1</sup> 杨勇<sup>3</sup>

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院药学科 南昌 330002; 2. 中国人民解放军无锡联勤保障部队庐山康复疗养中心临床药理学室; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院感染性疾病科)

**关键词** 阿昔洛韦;新癬片;急性肾损伤;白细胞减少;连续肾脏替代疗法

**中图分类号:**R978.7 **文献标识码:**B  
**文章编号:**1005-0698(2019)12-0836-03

## 1 病例资料

患者,女,17岁,身高 158 cm,体质量 45 kg,因发热、皮疹 1d 于 2019 年 4 月 9 日入院。患者既往身体健康,无药物及食物过敏史。入院体检:T 37.6℃,P 104 次/min,R 18 次/min,BP 104/80 mmHg;咽红,轻度充血,双侧扁桃体轻度

肿大,全身皮肤可见散在 2 mm×2 mm 大小水疱,以颜面、躯干部为主,水泡透亮,背部少许疱液浑浊,无化脓,疹间皮肤正常,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,其余未见明显异常。实验室检查:WBC 6.6×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,N 55.1%,Plt 186×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,C 反应蛋白(CRP) 3.7 mg·L<sup>-1</sup>,SCr 88.8 μmol·L<sup>-1</sup>,BUN 1.8 mmol·L<sup>-1</sup>,尿酸(USA) 306.1 μmol·L<sup>-1</sup>,尿常规正常。临床诊断:水痘。入院后约 11:50 给予 5%葡萄糖注射液 250 ml+注射用阿昔洛韦(浙江亚太药业股份有限公司,批号:71812163)0.75 g,ivd,q8h;以及新癬片(厦门中药厂有限公司,批号:181203)0.64 g,po,tid,氯雷他定片 10 mg,po,qd;同时予阿昔洛韦乳膏外用治疗。入院第 2 天,患者无发热,诉腰痛、乏力、恶心、呕吐胃内容物 2 次,尿少。实验室检查:WBC 3.2×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,SCr 258.8 μmol·L<sup>-1</sup>,BUN 9.8 mmol·L<sup>-1</sup>,尿蛋白++。考虑急性肾功能不全。停用新癬片和氯雷他定,将阿昔洛韦用药剂量调整为 0.5 g q12h。请肾内科医师会诊,建议加用尿毒清颗粒,将阿昔洛韦用药方案调整为 0.5 g q24h,继续监测肾功能、电解质、血像,记录 24 h 尿量,必要时行血液透析治疗。入院第 3 天,体检:T 36.6℃,P 84 次/min;上眼睑轻度水肿,右球结膜少许片状出血,双侧扁桃体轻度肿大,两肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,未见新增皮疹;脑膜刺激征阴性,病理征阴性,其余无明显异常。实验室检查:SCr 420.0 μmol·L<sup>-1</sup>,BUN 13.6 mmol·L<sup>-1</sup>,USA 478.3 μmol·L<sup>-1</sup>,钾 5.52 mmol·L<sup>-1</sup>,降钙素原(PCT) 0.26 ng·ml<sup>-1</sup>,CRP 35.5 mg·L<sup>-1</sup>,乳酸脱氢酶 313.1 U·L<sup>-1</sup>,α-羟丁酸 246.3 U·L<sup>-1</sup>,肌红蛋白 115.67 μg·L<sup>-1</sup>,肌酸激酶 53.0 U·L<sup>-1</sup>,肌酸酶同功酶 12.87 U·L<sup>-1</sup>,心肌钙蛋白 I 0.001 ng·ml<sup>-1</sup>,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 48.500 0 ng·ml<sup>-1</sup>。当天 11:30 临床专家及临床药师会诊建议行血液透析,停用阿昔洛韦,给予炉甘石洗剂及莫匹罗星软膏外用治疗,加强营养支持治疗。13:57 右侧颈内深静脉置管后行连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy,CRRT)治疗。入院第 4 天,头胸部 CT 平扫提示:头颅 CT 平扫未见明显异常;两上肺斑片状影,考虑为炎性病变;右侧甲状腺低密度影;心脏彩超及腹部彩超检查均未见明显异常;心电图检查提示窦性心律,正常心电图,HR 78 次/min。入院第 6 天,生命体征平稳,上眼睑轻度水肿,右球结膜少许片状出血,无水肿,咽红,轻度充血,双侧扁桃体轻度肿大,无新发皮疹,全身皮肤可见散在 2 mm×2 mm 结痂皮疹,以颜面、躯干部为主,较前明显好转,无腹痛、腹泻,无腰痛,尿量约 1 000 ml。实验室检查:WBC 6.8×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,Hb 108 g·L<sup>-1</sup>,白蛋白 34.9 g·L<sup>-1</sup>,BUN 9.9 mmol·L<sup>-1</sup>,SCr 338.1 μmol·L<sup>-1</sup>,钾 4.62 mmol·L<sup>-1</sup>,钙 2.18 mmol·L<sup>-1</sup>,乳酸脱氢酶 262.9 U·L<sup>-1</sup>,α-羟丁酸 199.3 U·L<sup>-1</sup>,肌红蛋白 119.20 μg·L<sup>-1</sup>,超敏 CRP16 mg·L<sup>-1</sup>。入院第 7 天,继续行血液透析治疗,眼睑无水肿,右球结膜未见明显出血,双侧扁桃体轻度肿大,全身皮疹已

经结痂部分脱落消退,24 h 尿量 1 880 ml。入院第 9 天,患者生命体征平稳。WBC  $6.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , Hb  $118 g \cdot L^{-1}$ , SCr  $94.6 \mu mol \cdot L^{-1}$ , BUN  $4.1 mmol \cdot L^{-1}$ , 超敏 CRP  $2.9 mg \cdot L^{-1}$ , PCT  $0.03 ng \cdot ml^{-1}$ , 尿蛋白阴性,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白测定正常; $K^+$   $4.21 mmol \cdot L^{-1}$ ,  $Na^+$   $145.6 mmol \cdot L^{-1}$ ;尿常规正常,尿蛋白阴性;游离三碘甲状腺原氨酸  $3.63 pmol \cdot L^{-1}$ ,游离甲状腺素  $19.42 pmol \cdot L^{-1}$ ,血清促甲状腺激素测定  $0.882 uIU \cdot ml^{-1}$ 。甲状腺彩超检查印象:①甲状腺多发囊性结节;②双侧颈部未见明显肿大淋巴结。入院第 10 天,患者一般情况明显好转,全身皮疹消退,痂皮已经脱落,无恶心、腹隐痛,无呕吐、腹剧痛、腹泻,食欲增加,睡眠好,精神可,大便正常,复查胸部 CT 示:两上肺斑片状影吸收。入院第 12 天,患者全身未出现新发皮疹,大小便正常,给予出院。

## 2 讨论

患者既往身体健康,入院时肾功能、尿常规均正常。入院后复查头胸部 CT 平扫提示头颅未见明显异常;两上肺斑片状影;右侧甲状腺低密度影;心脏彩超及腹部彩超检查均未见明显异常;心电图检查未见异常。结合该患者目前诊断,基本排除疾病诱发的心肌炎、脑炎等严重并发症,故可排除疾病所致。患者使用阿昔洛韦、新癬片 and 氯雷他定后出现血肌酐和尿素氮增高,白细胞减少,时间上有合理的关联性;血肌酐和尿素氮增高、白细胞减少符合阿昔洛韦和新癬片既往的不良不良反应报道。文献报道新癬片常见不良反应与吡喹啉美辛成分有关<sup>[1]</sup>。从实际用量看,每片新癬片含吡喹啉美辛 6.8 mg,故该患者每日总剂量为 30.8 mg,未超过吡喹啉美辛每天最大剂量 150 mg,但也不能排除;患者停用新癬片和氯雷他定,减量使用阿昔洛韦后,血肌酐和尿素氮仍快速上升。停用阿昔洛韦后行 5 次 CRRT 透析治疗后,血肌酐逐步恢复正常,尿量增多,病情缓解,故阿昔洛韦所致不良反应的可能性更大。从用药时间相关性及用药因果关系来看,该患者出现上述不良反应很可能为阿昔洛韦联合新癬片所致。

药物是引起急性肾损伤的重要原因之一。常见主要有头孢菌素、万古霉素、非甾体抗炎药 (NSAIDs)、抗病毒药物等。新癬片是由人工牛黄、肿节风、猪胆汁膏、肖梵天花、珍珠层粉、水牛角浓缩粉、三七和吡喹啉美辛等药物组成中西药复方制剂,临床上广泛应用于热毒瘀血所致的咽喉肿痛、牙痛、痹痛、胁痛、黄疸、无名肿毒等疾病治疗,说明书中已知的不良反应有白细胞减少、肾功能不全等,NSAIDs 可引起急性肾功能不全,有研究表明吡喹啉美辛可以诱导肾细胞膜刷状缘结构和功能的受损<sup>[2]</sup>。阿昔洛韦是具有高度选择性和较低毒性的抗病毒药物,是临床治疗生殖器疱疹病毒感染、带状疱疹、免疫缺陷者水痘等疾病的一线药物<sup>[3]</sup>。其主要不良反应是急性肾功能衰竭,文献报道较多<sup>[4-8]</sup>,但发生情况不尽相同,绝大多数在用药 1~6 d 出现,以速发型为主。本例患者静脉大剂量使用阿昔洛韦 24h 内出现急性肾损伤合并白细胞减少,给予 CRRT 治疗后病情好转。推测原因可能与阿

昔洛韦结晶堵塞肾小管有关。阿昔洛韦用于免疫缺陷者合并水痘治疗时,用药剂量按体重计为每次  $10 mg \cdot kg^{-1}$ ,或按体表面积计算,每次  $500 mg \cdot m^{-2}$ ,q8h。该患者体质量 40 kg,体表面积  $1.39 m^2$ ,单次剂量使用 0.75 g 偏大,大剂量使用阿昔洛韦且药物浓度过高会增加其在肾组织中的浓度,而 62%~91% 的阿昔洛韦又由肾小管以原形分泌到尿中,且在尿中生理 pH 条件下相对不溶。极易在肾远曲小管腔形成功结晶<sup>[9]</sup>导致肾内梗阻,从而引起急性肾损伤;也可能与特异性或免疫因素有关<sup>[10,11]</sup>。具体发生机制还有待临床进一步探讨。

本病例提示临床阿昔洛韦和新癬片联用导致肾脏损害起病快,来势急骤,需引起临床重视。一旦发生应及时停药,结合临床行 CRRT,并辅以激素等对症治疗。为避免阿昔洛韦等药物引发急性肾损伤,预防是关键,临床要规范合理使用阿昔洛韦和新癬片,在严格掌握适应证的同时,应结合患者肾损伤情况选择合适的用量。静脉滴注阿昔洛韦时,应注意药物浓度、输注速度、分次给药及用药后水化治疗等问题<sup>[12,13]</sup>。一定要避免剂量过大,滴注速度过快,避免与其他肾毒性药物联合使用,尤其是老年人、孕妇及儿童。中成药的应用在普遍缺乏循证依据的前提下,应尽可能遵循既往研究结果,不宜盲目扩大适应证或随意联合用药,尤其应避免联用常用的解热镇痛药,以免因过量导致肾损伤;用药期间注意密切监测肾功能、血常规及尿量的变化,谨防药物的肾毒性。一旦发现异常应立即停药,并尽快明确诊断,及时给予对症治疗。必要时及时行血液透析治疗。

## 参 考 文 献

- 倪娜,曾训庭,杜文民. 新癬片 1 万例前瞻性合理用药及风险分析[J]. 上海医药,2011,32(10):481-483
- 李晓玫,苏涛. 解热镇痛药导致的肾损害[J] 医师进修杂志,2003,26(5):8
- 杨凯. 更昔洛韦、阿昔洛韦治疗水痘的临床疗效比较[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(18):139-141
- 马英玫. 肾损害是阿昔洛韦常见不良反应[J]. 首都医药,2006,11(1):23
- 祝冬梅,李胜前,杨思芸,等. 阿昔洛韦致急性肾衰竭 15 例临床分析[J]. 华西医学,2008,23(6):1047
- 王春婷. 阿昔洛韦致急性肾功能衰竭及不合理用药分[J]. 药物警戒,2007,4(5):268-272
- 李开龙,张建国,何娅妮,等. 阿昔洛韦致急性肾功能衰竭 1 例[J]. 重庆医学,2003,32(4):458
- 邓少玲. 大剂量阿昔洛韦致急性肾衰竭 1 例[J]. 中国临床药理学杂志,2002,11(3):182-183
- Sawyer MH, Webb DE, Balow JE. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology [J]. Am J Med, 1988, 84(6):1067-1071
- 谢星斌,谷欣荣,张锋,等. 阿昔洛韦致急性肾功能衰竭临床分析[J]. 吉林医学,2013,34(6):1197

- 11 王松,詹继红,谢恂,等.阿昔洛韦致急性肾衰竭 1 例及文献复习[J].贵阳中医学院学报,2012,34(6):231-232
- 12 张威,包瑾芳,王靖,等.阿昔洛韦致急性肾损伤行 CRRT 治疗 1 例[J].中国血液净化,2015,14(4):254
- 13 吴文林.阿昔洛韦致急性肾功能衰竭的救治体会[J].现代中西医结合杂志,2009,18(2):170

(2019-05-30 收稿 2019-10-14 修回)