头孢曲松致早产儿药物性肝损伤诊治观察 1 例并文献复习

孟　瑶，王晓玲，齐宇洁*
（国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院药学部，北京 100045）

摘要：药物性肝损伤（drug-induced liver injury，DILI）是指药物或其代谢产物引发的不同程度的肝脏损害，是最主要的药物不良反应之一。在婴幼儿人群中，由于基础疾病较少，急性感染较多，抗菌药物使用频率较高，故应着重警惕抗菌药物相关 DILI，一旦发生应及时诊治。现回顾性分析 1 例早产儿发生 DILI 的临床资料并进行文献复习，患儿接受头孢曲松（ceftriaxone）抗感染治疗后，出现肝功能异常，考虑为头孢曲松不良反应导致 DILI，应用二联保肝药物，并停用头孢曲松，后患儿肝功能逐渐好转。根据我院不良反应主动监测系统的回顾性分析结果，在婴幼儿人群中，头孢曲松导致氨基转移酶升高的药物不良反应判定为很可能的发生率为 6.6%，高于成人数据 2 倍，检索 2012 年 6 月 12 日至 2017 年 6 月 12 日入院于新生儿中心住院的患儿，共 4 例符合 DILI 诊断。提示头孢曲松虽安全性较高，导致 DILI 的情况较罕见，但需根据患儿具体临床表现，予以重视，建议必要时停用并行保肝治疗，避免发生不可逆的肝脏损害。同时，针对低龄患儿应加强监测，包括使用药物不良反应主动监测系统。

关键词：头孢曲松；早产儿；不良反应；药物性肝损伤；主动监测系统
中图分类号：R969.3；R725.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）07-0917-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.018

Diagnosis and treatment of a case of drug-induced liver injury in the premature infant caused by ceftriaxone and literature review

MENG Yao, WANG Xiaoling, QI Yujie*
(*Department of Pharmacy, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China*)

Key words: ceftriaxone; premature infant; adverse reaction; drug-induced liver injury; active monitoring system

药物性肝损伤（drug-induced liver injury，DILI）是指药物或其代谢产物引发的不同程度的肝脏损害，是最主要的药物不良反应之一。常见导致 DILI 的药物包括解热镇痛药物、抗癫痫药物、抗肿瘤药物及抗菌药物等[1]。在婴幼儿人群中，由于基础疾病较少，急性感染较多，抗菌药物的使用频率相对较高，因此应着重警惕抗菌药物相关 DILI，一旦发生应及时诊治。

头孢曲松作为化脓性脑膜炎的一线治疗药物之一，在临床中应用广泛，临床曾有头孢曲松引发较严重急性重型肝炎的案例，主要表现为氨基转移酶升高，故头孢曲松应用于婴幼儿的安全性问题值得关注。目前，国内有患儿使用头孢曲松后出现肝损伤的报道，主要表现为氨基转移酶升高，尤其是谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）的升高[2-8]。报道病例以成人较多，亦有儿童病例，但未报道过 1 岁以下婴幼儿应用头孢曲松导致肝损伤的案例。患儿氨基转移酶升高程度远高于成人，且由于儿童存在肝肾功能发育不成熟的情况，更需要加强关注。本次报道患儿为早产儿，用药风险更高，报道如下。

1　病例资料

患儿，女，36^{+6} 周早产儿，因“呼吸困难、青紫，发现颈部肿物 5 d，发热 3 d”于 2017 年 4 月 23 日入院，

收稿日期：2022-04-21
作者简介：孟瑶，主管药师，研究方向：小儿用药、新生儿用药。
通信作者：齐宇洁，主任医师，研究方向：新生儿重症。

患儿查体可见鼻扇、三凹征及气促，结合急诊血气分析 pH 7.297，二氧化碳分压（PCO_2）89.2 mmHg，氧分压（PO_2）42.8 mmHg，血氧饱合度（SO_2）85.7%。患儿呼吸促，喉咙呼噜声，外院痰培养可见阴沟肠杆菌生长，胸部 CT 示：双肺广泛片状及大片状高密度影。急诊血常规白细胞、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）数较高。入院诊断：颈胸部肿物性质待查；新生儿肺炎（neonatal pneumonia）；呼吸衰竭（respiratory failure）；早产儿。查体：左侧颈部可触及约 2 cm×1.5 cm 包块，边界清，质韧，无红肿。心肺无异常体征；全腹平软，肝脾肋下未触及；神经系统无异常。辅助检查：氨基转移酶正常［谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）18U/L，ALT 13U/L，总胆红素（total bilirubin，TBil）13.88 μmol/L，直接胆红素（direct bilirubin，DBil）4.38 μmol/L，间接胆红素（indirect bilirubin，IBil）9.5 μmol/L］，余无明显异常。腹部常规超声提示，肝胆胰脾未见异常。

2 诊疗经过

入院后，患儿曾接受阿莫西林舒巴坦（amoxicillin and sulbactam）联合拉氧头孢（latamoxef）抗感染。入院 D26，患儿经口喂养困难，全麻下予颈部肿物切除术，术后禁食予静脉营养。术后因炎症指标升高（CRP 17 mg/L、中性粒细胞百分比 71.1%），治疗升级为头孢曲松钠每次 50 mg/kg、一日 1 次静脉滴注抗感染。术后 D10，复查肝功能，氨基转移酶升高（AST 246.2 U/L、ALT 236.5 U/L、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）104 U/L、TBil 3.83 μmol/L、DBil 1.28 μmol/L），停静脉营养，给予配方奶鼻饲，加用还原型谷胱甘肽静脉滴注。术后 2 周，复查氨基转移酶持续升高。2017 年 5 月 11 日，氨基转移酶达高峰时 AST 539.7 U/L、ALT 1 039.2 U/L，凝血功能异常，加用复方甘草酸苷注射液静脉滴注，即简化用药，停用头孢曲松。停药 2 d 后，复查 AST 75.4 U/L，ALT 434.8 U/L。停药 5 d 后，复查 AST 47.3 U/L、ALT 131 U/L、TBil 1.53 μmol/L、DBil 5.72 μmol/L。停药 10 d 后，复查氨基转移酶正常（ALT 35.7 U/L），腹部常规超声提示肝胆胰脾未见异常，手术前后查肝炎相关抗原抗体均为阴性，停用脉保肝药物，共住院 28 d。

3 讨论

DILI 诊断需参考多种检验和检查指标共同判断，难以利用信息系统直接调取，但为了更好地主动监测我院新生儿人群中可能存在头孢曲松相关 DILI 的患儿，拟对所有使用头孢曲松后发生氨基转移酶升高的患儿进行分析。利用医疗机构药物不良反应事件主动监测与智能评估预警系统 - Ⅱ（active surveillance and assessment system- Ⅱ of adverse drug events，ADE-ASAS- Ⅱ），在我院新生儿中心收住的患儿中，对使用头孢曲松导致氨基转移酶升高的数据进行回顾性分析。检索 2012 年 6 月 12 日至 2017 年 6 月 12 日入院并于新生儿中心住院的患儿，其中应用头孢曲松患儿 519 例，由于新生儿 ALT 参考范围上限为 32 ～ 40 U/L[9]，故对不良反应主动监测条件为 ALT ＞ 40 U/L 的 69 例患儿系统给出警示，经人工筛选后，有 34 例头孢曲松导致氨基转移酶升高的药物不良反应相关性评价为“很可能”（药品不良反应相关性评价标准为：a. 不良反应发生时间与药物使用时间有合理时间关系；b. 反应符合该药已知不良反应类型；c. 停药或减量后不良反应均消失或减轻；d. 未涉及再次用药结果，不确定是否会发生类似不良反应；e. 不良反应不能用合用药物、病情进展、其他治疗影响来解释）。其发生率约为 6.6%，相较药品说明书中报道的成人发生率高出 1 倍左右。

针对所有存在不良反应的患儿进一步调取病例信息并分析，共 4 例患儿符合“DILI”诊断，除本病例外，其余 3 例患儿头孢曲松给药剂量为一日 100 mg/kg，无超剂量给药情况，并用药物涉及阿莫西林舒巴坦。3 例患儿及病例报道患儿信息汇总见表 1。

根据 2021 年亚太肝脏研究协会共识指南，DILI 诊断标准至少满足以下条件之一：① ALT ≥ 5×ULN）。② ALP ≥ 2×ULN［尤其在伴 γ- 谷氨酰氨基转移酶（γ-glutamyl transpeptidase，GGT）升高或在

表 1　DILI 患儿信息

Table 1　Information of DILI children

编号	入院日龄/d	并用药物	剂量	疗程/d	ALT（5～40 U/L）*	ALP（5～350 U/L）*	Tbil（3.42～20.50 μmol/L）*	DBil（0～3.42 μmol/L）*	诊断依据	ALT峰值	停药8 d内ALT下降幅度	停药30 d内ALT下降幅度	R值	分型	Roussel Uclaf因果关系评价法评分
1	15	阿莫西林舒巴坦	50 mg/kg，每12 h 1次	10	340.9	218.0	5.5	1.4	ALT≥5×ULN	同初始值	-	29%	13.68	肝细胞型	4分，可能
2	26	阿莫西林舒巴坦	50 mg/kg，每12 h 1次	18	228.5	215.0	21.8	4.7	ALT≥5×ULN	同初始值	38%	86%	9.30	肝细胞型	6分，很可能
3	2	-	100 mg/kg，一日1次	4	251.5	111.0	5.3	1.01	ALT≥5×ULN	同初始值	96%	降至正常	19.83	肝细胞型	8分，很可能
本例患儿	22	阿莫西林舒巴坦、拉氧头孢	50 mg/kg，一日1次	14	246.2	104	3.83	1.28	ALT≥5×ULN	1 039.2	91%	降至正常	20.71	肝细胞型	8分，很可能

注：*本表格所示参考区间为本院当时化验单参考区间；ULN：正常值上限

Note: *the reference interval shown in this table is the reference interval of the laboratory sheet of our hospital at that time; ULN: upper limit of nonmal

排除骨骼原发性病理改变时]。③ ALT ≥ 3×ULN 且 TBil > 2×ULN[10]。本例患儿肝功能异常以氨基转移酶升高为主，由于 ALT ≥ 5×ULN，可诊断 DILI，根据血清 ALT/ULN 与 ALP/ULN 的比值 R ≥ 5，提示为肝细胞型。应用 Roussel Uclaf 因果关系评价法（the Roussel Uclaf Causality Assessment Method，RUCAM）对患儿使用的每种药物单独进行评分，头孢曲松得分最高为 8 分，评价为“很可能”；阿莫西林舒巴坦或拉氧头孢评分均为 5 分，评价为“可能”。对患儿与用药时间相关性进行判断，高度怀疑为头孢曲松，该患儿氨基转移酶升高出现在首次应用头孢曲松 7 d 时，测试峰值在头孢曲松停药当天，停药 2 d 后复测 ALT 即下降超过 50%。由于患儿入院后前后两次腹部 B 超均提示肝部无异常改变，手术前后查肝炎相关抗原抗体均为阴性，故可排除其他病因导致的肝损伤。

目前，国内报道使用头孢曲松后出现肝损伤的案例以成人居多[3-6]，在患儿中亦有报道。赵玉芬等[6]报道了 1 例 14 岁患儿在应用头孢曲松钠抗感染 3 d 后，复查 ALT 1 040 U/L，AST 818 U/L，γ-GGT 97 U/L，即停用头孢曲松并保肝治疗 2 周，症状好转，复查 ALT 236 U/L，AST 62 U/L，γ-GGT 80 U/L。张宛夏等[7]报道了 1 例 4 岁患儿输注头孢曲松钠后出现头部、腹部不适，精神烦躁不安，躯干及外阴瘙痒，伴轻微寒战，体温上升达 39.1℃，偶发室性期前收缩，频发房性期前收缩。复查 ALT 1 179 U/L、AST 1 034 U/L 余生化正常。入院 D13 停用头孢曲松钠，其余治疗同前，当天上述症状全部消失，一般状况良好。3 d 后复查 ALT 565 U/L，AST 65 U/L；7 d 后复查肝功能正常，好转出院。如上报道的 2 例患儿均符合 DILI 诊断标准，即 ALT ≥ 5×ULN，由于缺少必要信息，无法评价其具体分型。

姜辰等[8]报道了 1 例 1 岁 3 个月的男性患儿，入院后使用头孢曲松后 4 d 复查肝功能示 AST 339 U/L，ALT 323 U/L，ALP 185 U/L，予水飞蓟素片口服联合甘草酸二铵保肝治疗。头孢曲松用药 7 d 后，感染控制情况较佳，考虑停药，6 d 后复查 AST 39 U/L，ALT 157 U/L，ALP 233 U/L，肝功能好转。本例患儿 RUCAM 量表计算 R 值为 3.1，考虑为混合型肝损伤，头孢曲松 RUCAM 得分为 6 分，因果关系判断为“很可能”，严重程度为“轻度”。

对于头孢曲松钠注射剂，检索其药品说明书，报道的常见不良反应（发生率 1% ～ 10%）包括嗜酸性粒细胞增多症、白细胞减少症、血小板减少症、腹泻、稀便、氨基转移酶升高及皮疹等。在 UpToDate 循证数据库中检索头孢曲松相关专论，在成年患者中应用头孢曲松，氨基转移酶升高发生率为 3%，患儿中发生率未见报道。儿童由于其肝肾功能发育尚不完全，较成人更易发生 DILI，可利用药物不良反应主动监测系统设置主动预警，及时停药或换药，或尽早开始保肝治疗，降低重度 DILI 发生风险。

患儿 DILI 以肝细胞型为主，而患儿肝细胞型 DILI 病程较短、病情较轻，停用损害肝脏的药物后患儿体征、肝脏酶学指标恢复较快。对 DILI 患儿治疗原则为停用有潜在肝脏损害风险的药物及对症治疗。具体可采取以下措施：①在不可逆转的肝损伤前及时停止使用有潜在肝脏损害风险的药物[10]。②对不能立即停药或更换药物的疾病，予以保肝、降酶及去除黄疸等治疗，儿童人群用法用量主要参考《中国国家处方集：化学药品与生物制品卷（儿童版）》[11]。本例患儿由于感染控制较好，停用抗感染药，并加用保肝药物，在氨基转移酶降低至接近正常值后，采取口服序贯保肝药物治疗，效果较好，未造成不可逆的肝脏损害。儿童常用保肝药物中，还原性谷胱甘肽对 DILI 效果较好，而复方甘草酸苷对炎症反应较重的 DILI 效果较好；在口服药物中，双环醇降低氨基转移酶效果较明显，可根据具体情况加以选择。需注意的是，保肝药物亦会给肝脏造成负担，故不宜联用超过 3 种。

国外针对成人患者的研究表明，高剂量（> 2 g/d）头孢曲松是成人患者发生 DILI 的危险因素[12-13]。

针对脑膜炎患儿，由于给药剂量更大，更需关注氨基转移酶升高的不良反应。另有研究显示，由于在重症监护病房的患儿可能涉及多器官功能障碍综合征更易出现抗菌药物相关不良反应，提示临床医生应密切关注新生儿及重症监护病房患儿的药物相关不良反应[14]。虽然头孢曲松给药频次较低，可较好地透过血脑屏障，在临床应用中效果较好，不应由于可能存在氨基转移酶升高的不良反应而限制其临床使用，建议临床医生针对性选用合适的抗菌药物。

综上所述，虽头孢曲松安全性较高，导致 DILI 的情况较罕见，但需根据患儿具体临床表现，予以重视，建议必要时停药并保肝治疗，避免发生不可逆的肝脏损害。同时，针对低龄儿童应加强监测，包括使用 ADE-ASAS- Ⅱ。

参考文献：

[1] 曾玲玲, 周桂琴. 药物性肝损害诊断标准及其临床应用[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1): 17-20.

[2] 刘军, 刘蕊. 注射用头孢曲松钠致药物热并肝损害1例[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(7): 445.

[3] 杨俊山. 头孢曲松钠致肝损害一例[J]. 临床误诊误治, 2008, 21(4): 81-82.

[4] 李勇. 头孢曲松钠致肝功能损害1例[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(18): 124.

[5] 张俊忠, 郭首兵. 头孢曲松致血管内溶血及肝肾功能损害[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(1): 47.

[6] 赵玉芬, 周淑玲, 王燕芬. 头孢曲松钠静脉滴注致患儿肝功能异常1例[J]. 中国药业, 2014, 23(22): 118.

[7] 张宛夏, 于战涛, 毕国宽. 头孢曲松钠致多脏器器官功能损害1例[J]. 儿科药学杂志, 2006, 12(1): 60.

[8] 姜辰, 翁小红, 赵凯, 等. 1例疑似头孢曲松致儿童药物性肝损伤的药学监护[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(6): 44-46.

[9] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(第5版/配增值)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 1078.

[10] Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, *et al*. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2): 258-282.

[11] 中国国家处方集编委会. 中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷(儿童版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 167-172.

[12] 李晓烨, 张均睿, 吴薇. 头孢曲松引起成年患者药物性肝脏损害分析[J]. 中国临床医学, 2018, 25(3): 451-454.

[13] Nakaharai K, Sakamoto Y, Yatai K, *et al*. Drug-induced liver injury associated with high-dose ceftriaxone: a rereospective cohort study adjusted for the propensity score[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(8): 1003-1011.

[14] Joshua L, Devi P, Guido S, *et al*. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009, 18(7): 639-645.

(编辑：虞　瑛)