

# 阿昔洛韦致急性肾功能衰竭 3例分析及文献复习

杜勇,贾金康,梁华,沈汉超(浙江大学医学院附属第二医院肾内科,杭州 310009)

**摘要:**目的 探讨阿昔洛韦致急性肾功能衰竭(ARF)的临床特征。方法 报道 3例阿昔洛韦诱导的 ARF的临床表现,实验室检查及肾组织活检结果,并对相关文献进行复习。结果 ①3例均为中年患者,平均年龄 51.6岁,2例患者在用药 24h内起病;②临床表现不典型,仅 1例以少尿为主要表现,2例伴有明显的腰痛,3例均无蛋白尿和镜下血尿;平均血肌酐水平  $385\mu\text{mol/L}$ ;③3例均行肾图检查,均提示 C段排泄延缓,1例肾组织活检提示部分肾小管扩张,肾小管内可见晶体样物质,伴肾间质明显水肿。④全部患者均予以利尿、护肾等常规对症处理,肾功能于 3~11d内完全缓解。结论 阿昔洛韦导致的 ARF以肾小管内梗阻为主要病理机制,腰痛是其突出的临床特征,患者多呈良性经过,预后佳,规范用药是预防的重要措施。

**关键词:**阿昔洛韦;急性肾功能衰竭;病例分析

中图分类号:R586.11.06

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2006)05-0428-03

## Clinical characteristics of patients with acyclovir-induced acute renal failure: a report of three cases and review of literatures

DU Yong, JIA Jin-Kang, LIANG Hua, SHEN Han-chao(*Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the clinical characteristics of acyclovir-induced acute renal failure (ARF). **METHODS** Three cases with acyclovir induced ARF were reported retrospectively and the related literatures were reviewed. **RESULTS** ① Three patients were middle-aged with a mean age of 51.6, and ARF developed within 24 hours of acyclovir administration. ② ARF was untypical, only 1 patient experienced oliguria, 2 patients accompanied significant flank or abdominal pains and all patients represented no proteinuria and microhematuria. ③ We performed renal ECT on all cases and found C stage showed significant excretion retarded. The renal biopsy of one patient showed expanded tubular, swelling interstitial and some crystalline lens in tubular, without the involvement of glomeruli. ④ All cases recovered completely with discontinuation of acyclovir therapy and volume resuscitation in 3-11 days. **CON-**

**CONCLUSION** Intratubular crystal deposition and tubular obstruction was the main mechanism of acyclovir-induced ARF. Flank or abdominal pains is its significant symptom. All case recovered soon and normative usage of acyclovir is the key to prevent ARF occurred.

**KEY WORDS:** acyclovir; acute renal failure( ARF); antiviral drugs

阿昔洛韦是鸟苷衍生物,在细胞内经胸腺嘧啶激活酶转化为三磷酸衍生物,能选择性抑制和灭活病毒 DNA多聚酶,阻断病毒 DNA合成,从而抑制病毒的复制。在临床上多用于单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒及非洲淋巴细胞瘤(EB)病毒的感染及乙型肝炎的治疗。近年来,阿昔洛韦导致的急性肾功能衰竭(ARF)已经引起了临床工作者的重视。笔者报道我院近期3例阿昔洛韦致ARF病例,并复习文献,对本病的临床特征、发病机制、治疗与预防进行讨论。

### 1 病例资料

病例1 患者男性,57岁,因“发热,少尿,血肌酐进行性升高1周”入院。1周前患者受凉感冒后出现发热,体温最高达39.5℃,伴咽痛、干咳,院外按“感冒,风热症”予以“克林霉素0.1g以及阿昔洛韦1.0g静脉点滴治疗,用药后当天患者发现尿量减少,并逐渐出现恶心、呕吐胃内容物,查肾功能Bun 8.7 mmol/L、Scr 303 μmol/L,诊断为“急性肾功能衰竭”,予以相应治疗(具体不详),尿量无明显改善,Scr进行性增高至483 μmol/L,为进一步治疗,以“急性肾功能衰竭”收治。入院时T 36.8℃、P 80次/min、R 20次/min、BP 140/80 mmHg;一般情况良好,皮肤黏膜无黄染,无瘀点瘀斑,浅表淋巴结未扪及肿大,心肺无殊,腹软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,肝肾区无叩痛,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。入院后辅查:血WBC  $5.7 \times 10^9$  /L, RBC  $4.28 \times 10^9$  /L, HB 127 g/L,中性粒细胞72.9%,嗜酸性粒细胞0.4%;尿蛋白(-)、WBC 8-9/HP、RBC 4-5/HP、pH 5.00、比重1.025。肾功能Bun 14.5 mmol/L、Scr 425 μmol/L;尿肾功能检查α1微球蛋白31.46 mg/g Cr,尿NAG正常。双肾ECT示总GRF 59.7 mL/min,左肾29.2 mL/min,右肾30.5 mL/min;双肾功能曲线a段基本正常,b段上升缓慢,峰值降低,c段呈高水平线;余泌尿系超声、血ANCA、抗核抗体、肝功能常规检查等均无异常。入院诊断:急性肾功能衰竭,予以呋塞米(速尿)利尿,碳酸氢钠碱化尿液,护肾等对症处理,病情逐渐好转。肾组织活检病理报告:光镜下见10个肾小球,大部分基本正常,个别肾小球轻度细胞增生,肾小管内未见明显蛋白管型,部分肾小管扩张,内含黏液样物质,并溢出至肾间质,其间可见晶体样物质,伴周围少量淋巴细胞,单核细胞浸润,肾间质水肿明显,小叶间动脉无特殊。Masson染色未见嗜酸性复红物质沉积。PAS、PASM染色见肾小球系膜区小灶性增宽,免疫荧光:IgG、IgA、IgM、Clq、C3c、FN均阴性。患者治疗后尿量逐渐增加,第5天复查血肾功能Scr 88 μmol/L,痊愈出院。

病例2 患者男,51岁,因“左颜面部麻木9d,腰痛3d,发现肾功能异常1d”入院。9d前患者因颜面部麻木,在当地医院拟“三叉神经痛”予以左旋氟氧沙星(左克)0.2 iv qd及阿昔洛韦0.75g bid iv治疗,共6d,其间查尿常规,肾功能正常。出院后(即入院前3d)无明确诱因出现双侧腰部持续性

胀痛不适,能忍受,无发射,不伴尿频、尿急、尿痛、肉眼血尿及尿量异常,到当地医院查蛋白尿+1, Bun 12.85 mmol/L、Scr 418 μmol/L,为明确诊断来我院,以“急性肾功能不全”收治入院。既往有“高血压”病史4年,血压控制尚可。入院时T 37.0℃、P 74次/min、R 19次/min、BP 140/90 mmHg;一般情况良好,皮肤黏膜无黄染,无瘀点瘀斑,浅表淋巴结未扪及肿大,心肺无殊,腹软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,肾区叩痛(+),移动性浊音阴性,双下肢无水肿。入院后辅查:血WBC  $10.1 \times 10^9$  /L, RBC  $4.66 \times 10^9$  /L, HB 134 g/L,中性粒细胞78.9%,嗜酸性粒细胞0.5%;尿蛋白(-)、WBC(-)、RBC(-)、pH 5.00、比重1.012。肾功能Bun 14.4 mmol/L、Scr 413 μmol/L;尿肾功能检查:α1微球蛋白31.5 mg/g Cr,微量白蛋白47.8 mg/g Cr,尿NAG正常。24h尿蛋白定量163.8 mg/24h,双肾ECT:总GRF 67.3 mL/min,左肾32.2 mL/min,右肾35.1 mL/min;双肾功能曲线a段基本正常,b段峰时稍延后,c段呈下降缓慢;余常规检查均无异常。入院诊断:急性肾功能衰竭,予以呋塞米(速尿)利尿,护肾等对症处理,病情逐渐好转。入院后第5d Scr为245 μmol/L,第8d尿肾功能恢复正常,第11d Scr 101 μmol/L,肾功能恢复正常,痊愈出院。

病例3 患者女,47岁,因“腰痛4d,发现肾功能异常2d”入院。入院前4d,患者因“病毒性疱疹”在院外予以“阿昔洛韦1.0g + 5% GNS 500mL iv治疗,约滴注400mL时突发持续性腰部、下腹部酸痛不适,遂停药;但停药后上述症状无明显改善,并出现恶心、呕吐胃内容物,发热(T 37.8),不伴肉眼血尿、尿频、尿急、尿痛、尿量异常、皮疹等表现,查尿蛋白1+, Bun 7.7 mmol/L、Scr 200 μmol/L,以“急性肾功能衰竭”院外治疗,效果不佳,Scr增高至254 μmol/L,来我院。既往史、个人史无特殊。入院时T 37.0℃、P 68次/min、R 19次/min、BP 120/75 mmHg;一般情况良好,皮肤黏膜无黄染,无瘀点瘀斑,浅表淋巴结未扪及肿大,心肺无特殊,腹软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,肾区叩痛(++),移动性浊音阴性,双下肢无水肿。入院后辅查:血WBC  $6.4 \times 10^9$  /L, RBC  $4.02 \times 10^9$  /L, HB 118 g/L,中性粒细胞74.4%,嗜酸性粒细胞1.1%;尿常规:尿蛋白(-)、WBC 5-6/HP、RBC(-)、pH 5.00、比重1.007。肾功能Bun 10.4 mmol/L、Scr 214 μmol/L;尿肾功能检查尿免疫球蛋白7.85 mg/g Cr,微量白蛋白79.1 mg/g Cr,尿NAG正常。双肾ECT:总GRF 46.9 mL/min,左肾23.7 mL/min,右肾23.2 mL/min;双肾功能曲线a段,b段基本正常,c段呈下降缓慢;余常规检查均无异常。入院诊断:急性肾功能衰竭,予以速利尿,护肾等对症处理,病情逐渐好转。入院后第3d血肾功能恢复正常,Scr 98.5 μmol/L,痊愈出院。

### 2 讨论

阿昔洛韦是一种大分子化合物,主要经肾脏排泄,60%~90%由肾小管分泌,少量经肾小球滤过,约15%以代谢物的形式排出,其主要不良反应是肾毒性和神经毒性。有作者回顾性分析了国内39篇应用阿昔洛韦导致严重不良反应的文献报道,在56例不良反应中,27(48.2%)例为肾脏损害,17(33.9%)例为神经系统症状<sup>[1]</sup>。我们以“阿昔洛韦”,“急性肾功能衰竭”为关键词检索1990~2005年6月的《中国生物医学数据库》光盘,检索到相应文献18篇,共23例报道,说明阿昔洛韦导致的ARF在临床较为多见,应该引起足够的重视。

阿昔洛韦导致的ARF以静脉用药最为常见,尤其是在快速静脉滴注情况下,但口服也可导致ARF发生<sup>[2]</sup>。本组3例患者发病时间分别为输液中、输液后24h以及用药的6d,在复习23例文献报道中,我们发现13例(56.5%)患者ARF症状出现在输液过程中或输液后24~48h内,说明本品导致肾脏损害起病快,来势急骤。阿昔洛韦导致的ARF临床表现不典型,部分患者无尿量异常,但多数患者有明显的腰痛或和腹痛,本组3例患者,2例以腰痛为先驱症状,文献报道中20例(87.0%)具有明显的腰痛症状和肾区扣痛体征,2例甚至首诊为肾结石、肾绞痛,在进一步的检查中方确诊ARF。因此,在应用阿昔洛韦过程中,尤其是早期,患者出现腰痛症状和体征时,要高度怀疑肾损害的发生,及时停药。

大剂量静脉用药、血容量不足、老年患者或有潜在的肾脏损害是阿昔洛韦导致ARF的高危因素<sup>[3-4]</sup>。本组2例患者阿昔洛韦的剂量为1000mg,1例的累积剂量为9000mg,远大于本品的推荐剂量5~10mg/kg, tid。复习文献,阿昔洛韦导致ARF病例报道的应用剂量常常超过1000mg/d,说明不规范的大剂量静脉用药的确是导致ARF最重要的、常见的因素。老年患者是各种药物导致ARF的高危因素<sup>[5]</sup>,同样也是阿昔洛韦导致ARF的高危人群。但我们注意到文献报道的23例患者平均年龄仅为(38±2.3)岁,只有2例>55岁,本组资料中3例患者的年龄也在50岁左右,提示在任何年龄阶段的患者中应用这一药物,都应该重视ARF的发生,而不仅仅是老年患者。

阿昔洛韦导致ARF的机制是多方面的,但主要原因还是微结晶导致的肾内梗阻<sup>[3,6]</sup>。本品在尿中相对不溶,生理条件下最大的溶解度仅2.5mg/mL,特别是在尿流速下降的远曲小管腔,容易引起肾小管内结晶沉淀。动物研究表明,阿昔洛韦50mg单剂腹腔内注射,30min内便可在集合管内产生结晶沉淀,导致肾单位阻塞,引起间质充血和出血,肾血流量减少,最终导致肾小球滤过率减少,ARF发生<sup>[7]</sup>。本组3例患者行肾脏ECT检查,结果均提示C段下降缓慢,1例肾组织活检在肾小管内见到大量结晶样物质,伴间质水肿,而肾小球基本正常,这些实验室证据均支持肾内梗阻学说。此外,由于阿昔洛韦导致ARF的剂量存在较大个体差异,亦

有低剂量静滴导致ARF的报道<sup>[8]</sup>,肾活检亦可呈急性间质性肾炎样改变,因此,部分学者认为ARF的发生与个体特异性或免疫因素有关,并不依赖于剂量。Becker等<sup>[9]</sup>则认为阿昔洛韦原形或代谢产物9-羟甲氧基甲基鸟嘌呤可直接损害肾小管上皮细胞,导致急性肾小管坏死,进而诱发ARF。

阿昔洛韦导致的ARF治疗无特殊,关键是及时停药。本组3例患者停药后,给予利尿、护肾、碱化尿液对症等治疗,肾功能在3~11d恢复正常。复习国内23例文献报道,仅8例需行血液透析治疗,余均以单纯对症处理,肾功能平均恢复时间最短3d,最长35d,平均(11.3±1.4)d,无1例患者向慢性肾功能衰竭发展,说明本品导致的ARF预后好。关键还是在于早期发现,及时停药。需注意的是本品不能够通过腹膜透过,因此腹膜透析不用于本品导致的ARF的治疗<sup>[3]</sup>。

如上所述,大剂量、快速滴注是阿昔洛韦导致ARF的主要因素,因此预防的关键在于规范用药。正确的用法是成人每次每公斤体重5~10mg,加入液体内静脉滴入, tid,每隔8h1次,每次滴注时间在1h以上,禁止静脉推注,1d最高剂量为30mg/kg。必要时在输注前补充血容量,使用袪利尿剂导高流速(100~150mL/h)以防止结晶沉淀及肾小管阻塞<sup>[3]</sup>。对肾功能不全患者,老年患者应合理调整剂量,同时避免与氨基苷类、环孢菌素等肾毒性药物合用。对用药后出现腰部不适的患者要及时行相关检查,明确诊断。

#### 参考文献

- [1] 王桂花,邓华.阿昔洛韦不良反应的循证医学评价[J].中国交通医学杂志,2005,19(3):246.
- [2] Eck P, Silver SM, Clark EC. Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir[J]. N Engl J Med, 1991, 325: 1178.
- [3] Izzedine H, Launay-Vacher V, Dery G. Antiviral Drug Induced Nephrotoxicity[J]. Am J of Kidney Dis, 2005, 45 (5): 804.
- [4] 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.
- [5] 李晓玫.药物引起的急性肾功能衰竭[J].中国实用内科杂志,2002,22:306.
- [6] Delluc A, Mocquard Y, Latour P, et al. Encephalopathy and acute renal failure during acyclovir treatment[J]. Rev Neurol (Paris), 2004, 160 (67): 704.
- [7] 郑方算.药物结晶引起的急性肾衰[J].国外医药·合成药,生化药制剂分册,2001,22(1):43.
- [8] Glustina A, Romanelli G, Cimino A, et al. 10w dose acyclovir and acute renal failure[J]. Ann Intern med, 1988, 108: 3121.
- [9] Becker BN, Fall P, Hall C, et al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature[J]. Am J Kidney Dis, 1993, 22: 611.

收稿日期:2006-02-08