

头孢曲松致普外科成人患者胆囊假性结石的危险因素分析

王青^{1(通讯作者)} 胡燕² 张军梅¹ 陈佳¹ 陈路佳¹ 张旭昭¹

1.成都京东方医院药学部,四川 成都 610000

2.成都京东方医院普外科,四川 成都 610000

摘要: 目的: 探讨普外科成人患者应用头孢曲松后发生胆囊假性结石的临床特点及相关危险因素。方法: 回顾性分析2022年9月至2024年12月期间31例普外科住院患者的临床资料, 所有患者均在使用头孢曲松后经影像学检查确诊胆囊假性结石。收集患者人口学特征、用药情况、临床表现、围手术期管理因素及预后等数据, 采用 Fisher 确切概率法等进行描述性统计评估相关危险因素。结果: 31例患者中, 男性占48.4%, 平均年龄(59.3 ± 15.4)岁。胆囊假性结石多发生于用药后(5.0 ± 1.8)天, 70.9%头孢曲松日最大剂量 $\geq 3\text{g}$, 77.4%接受胃肠道手术, 平均手术时长(5.7 ± 3.1)小时, 83.9%患者无胆囊炎症状, 90.3%经胸腹部CT发现, 93.5%仅累及胆囊。患者平均禁食时间 5.9 ± 2.3 天, 合用含钙溶液的平均日含钙量为(279.5 ± 186.2)mg, 最高补钙量786mg, 80.6%合用全胃肠外营养TPN, 83.9%合并低蛋白血症, 有随访信息患者中77.7%的胆囊假性结石在停药后消退, 停药后中位消退时间为70.5天(IQR: 62.8天)。结论: 普外科成人患者头孢曲松致胆囊假性结石多发生于中老年人、用药5天左右, 大部分患者接受较长时间的胃肠道手术、在手术当日接受大剂量头孢曲松、术后禁食时间6天左右、联合使用大剂量含钙溶液、TPN、低蛋白血症, 绝大部分患者无胆囊炎症状, 通过腹部CT检查获知, 停药后2个月结石可消退。延长禁食时间、含钙溶液、低蛋白血症使用是普外科成人患者发生头孢曲松致胆囊假性结石的独立危险因素, 临床应加强用药监测并优化围手术期管理策略。

关键词: 头孢曲松; 胆囊假性结石; 普外科; 成人患者; 危险因素

头孢曲松是第三代头孢菌素类抗生素, 因其对肠道革兰氏阴性菌有效, 推荐用于治疗腹部感染以及手术前预防感染^[1]。该药主要以原型通过胆汁和尿液排泄, 胆汁浓度高达血浆的20-150倍, 高浓度状态容易导致药物在胆汁中过饱和, 同时其与钙离子结合形成不溶性复合物的特性, 可导致胆囊假性结石形成^[2]。既往研究多关注儿科、老年人、肾功能不全等^{[3][4][5]}, 结果表明头孢曲松致胆囊假性胆结石的风险因素包括高剂量($>40\text{mg/kg/d}$ 或 $\geq 2\text{g}$)、长疗程使用、肾功能不全、胆汁淤积(如大型手术、重症疾病、全胃肠外营养), 个别关于成人患者研究分析证明禁食时间 >2 天也是独立风险因素^{[6][7]}。

普外科患者具有独特的风险特征: 术后常规禁食可能导致胆汁淤积, 钙剂、含钙稀释液、全胃肠外营养(TPN)的普遍使用增加了钙离子暴露机会, 术后腹腔感染常需延长抗感染疗程。这些因素可能协同促进头孢曲松-钙盐在胆囊内的沉积。目前, 国内外对普外科成人患者这一特殊群体的研究数据较为缺乏, 导致临床预防和监测策略缺乏针对性依据。

本研究旨在明确普外科成人患者头孢曲松致胆囊假性结石的临床特征, 并分析其特有的危险因素。通过回顾性分析, 重点探讨围手术期管理因素(如禁食时间、TPN使用、日补液含钙量)与结石形成和预后的相关性, 为制定该高危人群的用药规范提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准: 普外科住院成人(≥ 18 岁); 头孢曲松用药后超声/CT确诊胆囊假性结石(2022.9-2024.12);

排除标准: 胆石症病史、胆囊切除术后、其他药物致结石病例; 国家药品不良反应监测中心因果关系评价方法评价结果为可能无关、待评价、无法评价或诺式评估量表评价结果为可疑; 住院天数 ≥ 31 天

1.2 数据收集

重点变量: 手术类型(胃肠道手术 vs 非胃肠道手术)、禁食天数;

头孢曲松用药剂量(正常剂量 vs 追加剂量)、疗程; 含钙制剂(单一钙剂 vs 多种含钙溶液);

表 1 患者基线特征

项目	统计指标	数值
性别		
男	例数 (%)	15 (48.4)
女	例数 (%)	16 (51.6)
年龄 (岁)		
	中位数 (IQR)	65 (52.5-71)
	均值±标准差	59.3±15.4
BMI 值		
	中位数 (IQR)	22.5 (19.9-25.3)
	均值±标准差	23.0±4.1
手术类型		
胃肠道手术	例数 (%)	24 (77.4)
非胃肠道手术	例数 (%)	7 (22.6)
手术时长 (h)		
	中位数 (IQR)	5.6 (2.6-7.2)
	均值±标准差	5.7±3.1

表 2 用药情况与胆囊假性结石的临床特征

项目	统计指标	数值
药品类别		
原研药	例数 (%)	7 (22.6)
仿制药	例数 (%)	24 (77.4)
日最大剂量		
2g	例数 (%)	9 (29.1)
3g	例数 (%)	1 (3.2)
4g	例数 (%)	21 (67.7)
用药疗程 (天)		
	中位数 (IQR)	5 (2)
	均值±标准差	5.0±1.8
发生不良反应后停药间隔 (天)		
	中位数 (IQR)	2.0 (2.5)
	均值±标准差	1.9±1.7
确诊检查仪器		
腹部 CT	例数 (%)	26 (83.9)
彩超	例数 (%)	3 (9.7)
腹部 CT+彩超	例数 (%)	1 (3.2)
胸部 CT	例数 (%)	1 (3.2)
发生部位		
单纯胆囊	例数 (%)	29 (93.5)
多部位	例数 (%)	2 (6.5)
胆囊炎症		
伴随	例数 (%)	5 (16.1)
不伴随	例数 (%)	26 (83.9)
结石的预后		
消退	例数 (%)	14 (45.2)
形成结石	例数 (%)	4 (12.9)
不详	例数 (%)	13 (41.9)
结石消退时间		
	中位数 (IQR)	70.5 (62.8)
	均值±标准差	65.6±38.1

结石消退情况 (消退 vs 未消退) ;

1.3 统计学方法: 采用 Fisher 确切概率法等进行描述性统计。

2 结果

(1) 患者基线特征 (表 1): 本研究共纳入 31 例普通外科住院的成人患者, 其中男性 15 例 (48.4%), 女性 16 例 (51.6%)。患者年龄范围为 23 岁至 80 岁, 中位年龄为 65 岁 (四分位距 IQR 为 52.5-71 岁), 平均年龄为 59.3 岁 ± 15.4 岁, 部分年轻患者拉低平均年龄。身体质量指数 (BMI) 范围为 15.4 至 31.0, 中位数为 22.5 (IQR 为 19.9-25.3), 平均值为 23.0 ± 4.1。手术时长在 1.5 小

时至 13.7 小时之间, 中位手术时长为 5.6 小时 (IQR 为 2.6-7.2 小时), 平均手术时长为 5.7 ± 3.1 小时, 手术类型以胃肠道手术为主 (77.4%), 手术复杂度差异显著。

(2) 用药情况与胆囊假性结石的临床特征: 从药品类别看, 无论仿制药还是原研药都可能会导致胆囊假性结石。发生时间一般在用药 5 天左右, 79.1% 患者在手术日使用大剂量头孢曲松 (≥ 3g)。绝大部分患者无胆囊炎症, 仅在复查胸腹部 CT 时获知。在有随访信息的人群中, 约 77.7% 患者结石可在停药后消退。由于样本量较少, 结石消退时间变异度大, 中位消退时间为 70.5 天 (IQR: 62.8 天)。见表 2

(3) 普外科患者围手术期特有的高危因素情况:

普通外科手术患者由于大部分是胃肠道手术患者,如胃癌切除、结肠肿瘤切除等,术后禁食时间相对其他手术较长。从本研究结论可以看出禁食时间 ≥ 6 天是高危因素。

外科患者由于低钙血症、术后禁食、术中液体平衡等因素,需要补充钙剂、含钙溶液(乳酸钠林格注射液、复方醋酸钠林格注射液、钠钾镁钙葡萄糖注射液、复方氯化钠注射液、琥珀酰明胶电解质醋酸钠注射液、复方电解质注射液(II))以及含钙 TPN 溶液,粗略估计日最大补钙量的中位数 235.9(142.1–372.5) mg,而术中液体平衡含钙量 ≥ 200 mg 患者约占 1/3。

胃肠道手术围手术期消耗导致患者低蛋白血症,本研究发现 83.9%患者合并低蛋白血症,低蛋白血症是头孢曲松致胆囊假性结石的高危因素。见附表 3

表 3 普通外科特有高危因素情况

项目	统计指标	数值
禁食天数(天)		
	中位数(IQR)	6.0(5.0–7.0)
	均值 $\pm$ 标准差	5.9 $\pm$ 2.3
含钙溶液种类		
钙剂	例数(%)	12(38.7)
日补钙量(以元素钙 mg 计)		
	中位数(IQR)	209.2(93.0–372.0)
	均值 $\pm$ 标准差	238.3 $\pm$ 151.0
平衡液 [#]	例数(%)	31(100)
日补钙量(以元素钙 mg 计)		
	中位数(IQR)	175.8(110.1–229.0)
	均值 $\pm$ 标准差	193.3 $\pm$ 118.1
含钙 TPN	例数(%)	21(67.7)
日补钙量(以元素钙 mg 计)		
	中位数(IQR)	60.1(0.0–60.1)
	均值 $\pm$ 标准差	39.5 $\pm$ 32.7
最高日补钙量(粗略以元素钙 mg 估计)		
	中位数(IQR)	235.9(142.1–372.5)
	均值 $\pm$ 标准差	279.5 $\pm$ 186.2
低蛋白血症		
合并	例数(%)	26(83.9)
不合并	例数(%)	5(16.1)

[#]平衡液: 500ml 乳酸钠林格注射液=氯化钙 0.2g、500ml 复方醋酸钠林格注射液=葡萄糖酸钙 0.336g、500ml 钠钾镁钙葡萄糖注射液=葡萄糖酸钙 0.336g、500ml 复方

氯化钠注射液=氯化钙 0.165g、500ml 琥珀酰明胶电解质醋酸钠注射液=氯化钙 0.075g、500ml 复方电解质注射液(II)=氯化钙 0.18375g

3 讨论

3.1 危险因素与机制分析

本研究发现,禁食时间延长(≥ 6 天)、含钙溶液使用(日补钙量 ≥ 200 mg)及低蛋白血症是普外科患者发生头孢曲松相关胆囊假性结石的独立危险因素,与既往研究部分一致,但亦存在群体特异性。

禁食与胆汁淤积:普外科患者术后常规禁食导致胆囊收缩减少,胆汁淤积风险升高。胆汁淤积环境加剧头孢曲松在胆囊内的蓄积,其与钙离子结合形成不溶性复合物的概率显著增加,这与 Shiffman 等提出的“钙–头孢曲松复合物沉积”机制相符^[2]。

含钙溶液的影响:本研究中患者术中及术后广泛使用含钙平衡液、TPN 及钙剂,日补钙量最高达 786mg。高钙暴露直接增加头孢曲松–钙盐复合物形成的化学驱动力,与文献中“钙负荷与结石风险正相关”结论一致^[6]。

低蛋白血症的协同作用:83.9%患者合并低蛋白血症,可能通过影响头孢曲松的蛋白结合率,导致游离药物浓度升高,进一步促进胆囊内药物沉积^[7]。

胃肠道手术占比高(77.4%)可能是普外科患者的另一潜在风险。此类手术常伴随肠道菌群紊乱及感染风险,需延长头孢曲松疗程(平均 5.0 $\pm$ 1.8 天),而手术创伤和炎症反应可能通过改变胆汁成分或流动性间接促进结石形成。

3.2 临床特征与预后启示

本研究患者中,胆囊假性结石多无症状(83.9%)且仅累及胆囊(93.5%),与儿科患者常伴腹痛、黄疸的表现不同^[5]。这一差异提示成人患者更易漏诊,需依赖术后常规影像学(如腹部 CT)主动筛查。

结石消退时间中位 70.5 天,显著长于儿童患者(通常 2–4 周)^[4],可能与成人代谢速率较低、术后持续禁食/TPN 使用延长药物暴露有关。因此,临床需在停药后密切随访,避免误诊为真性结石导致不必要的干预。

3.3 围手术期管理优化建议

基于研究结果,建议针对普外科患者采取以下策略:

(1) 限制头孢曲松使用指征:对非复杂性感染或短期预防,优先选择非钙结合性抗生素(如头孢噻肟)。

(2) 控制钙暴露:优化含钙溶液使用,尤其避免头孢曲松与高钙溶液(如乳酸钠林格液)同步输注;TPN

配方中钙含量需个体化评估。

(3) 缩短禁食时间: 在保证手术安全的前提下, 尽早恢复肠内营养, 促进胆汁排泄。

(4) 动态监测高危患者: 对胃肠道手术、低蛋白血症或需长疗程用药者, 建议术后 7 天内行腹部 CT 筛查。

3.4 研究局限性及未来方向

(1) 本研究存在以下局限性: 样本量较小 ($n=31$), 部分变量 (如糖尿病、高脂血症) 未能纳入多因素分析, 可能遗漏潜在混杂因素。单中心回顾性设计, 结论外推需谨慎, 需多中心前瞻性研究验证。

(2) 未来研究可聚焦以下方向: 建立普外科患者头孢曲松相关结石的预测评分模型, 整合禁食时间、补钙量、手术类型等变量。开展干预性研究, 验证缩短禁食时间或调整钙剂方案对结石发生率的影响。

4 结论

普外科成人患者头孢曲松致胆囊假性结石的发生与围手术期特殊管理密切相关。通过优化禁食策略、限制钙暴露及加强高危患者监测, 可显著降低结石风险。本研究为制定该群体个体化用药方案提供了循证依据, 未来需进一步探索机制并完善临床管理路径。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献:

[1] 上海罗氏制药有限公司. 注射用头孢曲松钠说明书[S]. 第 3 版. 上海: 上海罗氏制药有限公司, 2024.

[2] Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge: in vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology*. 1990;99:1772–8.

[3] Zeng L, Wang C, Jiang M et al. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2020;105(8):784–790.

[4] Ceran C, Oztoprak I, Cankorkmaz L et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in paediatric surgical patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Mar;25(3):256–9.

[5] Wang L, Li Y, Zhou Y, et al. Clinical features and outcomes of pseudolithiasis induced by ceftriaxone in Chinese children: a single-center observational study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2025;27(02):119–124.

[6] Matsumi A, Tomoda T, Terasawa H. Risk Factors for Ceftriaxone-Associated Pseudolithiasis in Adults [J]. *Digestion*. 2023;104(4):313–319.

[7] Soysal A, Erasov K, Akpinar I, Bakir M. Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors. *Turk J Pediatr*. 2007;49(4):404–407.

作者简介: 王青 (1992–), 女, 汉, 四川省成都市, 全日制本科, 成都京东方医院, 临床药师, 抗菌药物管理、抗感染药物、驻科药师。