

病例报告

1 例输注阿昔洛韦引起尿液药物结晶的案例分析

李满桂¹ 金晓红¹ 李琰男¹ 陈骄华² (通信作者)

(1.青海红十字医院 青海西宁 810000; 2.湖北省阳新县人民医院 湖北阳新 435200)

【摘要】目的:通过报道此例尿液中发现大量阿昔洛韦药物结晶的案例,探讨该类结晶形态特点、临床意义,分析阿昔洛韦使用剂量和注意事项,提示临床早期预防患者肾功能损伤或肾功能衰竭等不良后果。结果:本例患者使用大剂量阿昔洛韦第7天后尿液中发现大量阿昔洛韦药物结晶,提示有肾损伤的风险。结论:提示临床使用大剂量阿昔洛韦时应严密监测尿液沉渣分析及肾功能,当发现阿昔洛韦药物结晶时,立即停药,以防造成肾功能损伤或肾功能衰竭。

【关键词】阿昔洛韦; 药物结晶; 尿液分析; 肾损伤

Case analysis of one case of urinary drug crystallization caused by infusion of acyclovir

Li Mangui¹ Jin Xiaohong¹ Li Yannan¹ Chen Jiaohua² (corresponding author)

(1. Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, Qinghai; 2. Yangxin County People's Hospital Hubei Yangxin 435200)

[Abstract] Objective: To investigate the morphological characteristics and clinical significance of large amounts of acyclovir drug crystals found in urine in this case, analyze the dosage and precautions of acyclovir use, and suggest early prevention of adverse consequences such as renal function injury or renal failure in patients. Result: After using high-dose acyclovir for 7 days, a large amount of acyclovir drug crystals were found in the urine of the patient, indicating a risk of kidney damage. Conclusion: It is recommended to closely monitor urine sediment analysis and renal function when using high-dose acyclovir in clinical practice. When acyclovir drug crystals are found, the medication should be stopped immediately to prevent renal function damage or failure.

[Key words] Acyclovir; Drug crystallization; Urinalysis; renal injury

尿液有形成分是指尿液中可以通过显微镜检查观察到的各种有形物质,这些成分对泌尿系统的疾病诊断具有重要价值。尿液有形成分分为有机成分和无机成分两大类,药物结晶属于无机成分,如阿莫西林结晶、阿昔洛韦结晶等。这些药物结晶比较罕见,但在临床中起重要作用,可提示药物用量、排泄、血尿、结石以及肾功能损伤问题,因此应引起注意。我院发现1例癫痫患者尿液中大量阿昔洛韦结晶的案例,通过报道此案例,探讨该类结晶形态特点、临床意义、药物不良反应、鉴别及注意事项等问题,使更多的检验人员及早发现并协助临床诊疗,减少或避免不良反应发生。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患者,女性,28岁,汉族,因“四肢疼痛、发热1周。加重伴四肢抽搐4次”为代诉,急诊以“四肢抽搐待查”于2023年12月11日收住神经内科。患者入院前1周,不慎受凉后出现阵发性四肢酸痛,偶感头痛,之后出现发热症状,无明显咳嗽、咳痰症状,无明显盗汗,无心慌、胸闷及心前区疼痛不适,感腹部疼痛不适,无慢性恶心、呕吐,无腹泻,

当时无意识不清、四肢抽搐及大、小便失禁情况,无肢体及言语功能障碍,患者曾在当地社区输液治疗(具体不详),患者未见好转,遂来我院就诊。患者曾在家出现过四肢抽搐情况,伴意识障碍,口吐白沫、牙关紧闭等症状,持续1-3分钟左右,上述症状发作3次,患者家属拨打120前来我院就诊,在就诊过程中再次出现2次四肢抽搐情况,急诊行相关检查后以“四肢抽搐待查”收住院。

1.2 查体

BP: 119/79mmHg, 体重62kg, 嗜睡, 精神差, 言语基本清晰, 精神状态略差, 颅神经、运动系统、感觉系统、反射检查等神经专科检查未见明显阳性体征。心、肺体格检查未见异常, 患者既往体健, 无高血压、糖尿病、心脏病病史。

1.3 辅助检查

2023年12月11日于我院行头颅CT: 未见明显异常, 建议短期内复查。实验室检测结果, WBC: $6.0 (\times 10^9/L)$, HGB: 115 (g/L), N%: 71.9 (%), PLT: $391 (\times 10^9/L)$, AIB: 37.1 (g/L), ALT: 35 (U/L), AST: 37 (U/L), BUN: 3.52 (mmol/L), CR: 45 (umol/L), UA: 264 (umol/L), K: 3.65 (mmol/L), Na: 143.8 (mmol/L)。

1.4 治疗

2023 年 12 月 11 日至 2023 年 12 月 17 日每天使用药物如下：枸橼酸钾颗粒，一天一次，一次口服 2.9g；脾氨肽口服冻干粉，一天一次，一次口服 2mg；奥硝唑分散片，一天一次，一次口服 500mg；阿昔洛韦注射液，500mg/h 持续泵入；丙戊酸钠 4mL/h 持续泵入。

2 结果

临床医生结合患者病史及检验、检查结果，初步诊断为高血压、肺部感染、病毒性脑膜炎、视神经损伤。持续治疗七日后 2023 年 12 月 17 日尿液干化学检测结果：尿 WBC 1+、尿隐血 3+、尿蛋白 3+，尿液有形成分显微镜镜检可见大量红细胞，形态基本正常，可见大量针片状结晶，其形态学特点如图 1、图 2，查阅相关资料^[1-2]，结合临床患者 12 月 11-18 日大量泵入丙戊酸钠（500mg/q8h）治疗药物情况等，考虑此结晶为罕见的阿昔洛韦结晶可能。经与临床沟通，次日留取晨尿约 400mL 复查尿液分析检测，仍可见大量上述结晶，分装四支 10ml 玻璃管中进行试验，分别放置室温 24 小时后观察，放置 2-8℃冰箱半小时后观察，分别加入浓盐酸（浓

度 38%）、KOH（浓度 85%）、冰乙酸（17.5mol/L）后观察，加热 60℃后观察，结果见表 1。

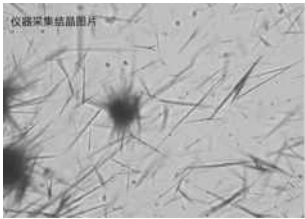


图 1 患者尿液仪器采集图片



图 2 患者尿液显微镜高倍视野图片

表 1 不同实验条件下的结果

实验条件	常温下	加入 KOH	加入 HCL	加入乙酸	2-8℃冰箱放置 0.5h	室温放置 24h	加热 60℃
结果	浑浊，可见白色颗粒	结晶溶解	结晶溶解	结晶溶解	析出大量结晶沉淀	析出大量结晶沉淀	结晶溶解

实验室与临床沟通后建议暂时停药，告知患者大量饮水，并进一步行双肾彩超检查，没有发现明显异常病变。临床停药后，患者尿液中结晶慢慢开始减少，12 月 18 日复查的尿液中偶见散在的结晶，12 月 19 日至 23 日连续监测尿液分析均正常，BUN、CR 均正常，随后出院。

3 讨论

阿昔洛韦的化学成分是 9-（2-羟乙氧甲基）鸟嘌呤，其分子式为 C₈H₁₁N₅O₃，分子量为 225.21。它是一种合成的嘌呤核苷类似物，具有抗病毒活性。主要用于治疗由单纯疱疹病毒（HSV）和水痘-带状疱疹病毒（VZV）引起的感染。它对 HSV-1（主要导致口腔周围疱疹）和 HSV-2（主要导致生殖器疱疹）均有效^[3]。此外，阿昔洛韦也用于治疗免疫功能正常或免疫功能受损患者的带状疱疹，以及免疫缺陷者的水痘。阿昔洛韦的作用机制是通过干扰病毒 DNA 的复制来抑制病毒的繁殖^[4]。它在病毒感染的细胞内被激活，并与病毒的 DNA 聚合酶结合，从而阻止病毒 DNA 链的延伸。阿昔洛韦的常见副作用包括恶心、呕吐、腹泻等消化系统反应，以及头痛、头晕等中枢神经系统反应。在某些情况下，

它可能引起肾功能损害，尤其是对于脱水或已有肾功能不全的患者。此药物在尿液中溶解度较低，静脉给药时如果滴速太快或输入过量均可引起肾小管内结晶沉淀，导致肾小管堵塞，严重时可引起急性肾功能衰竭。

影响尿液形成病理性结晶的因素主要有，代谢因素：包括遗传性疾病、代谢紊乱和药物影响。例如，某些遗传性疾病（如胱氨酸尿症、原发性高草酸尿症）或代谢紊乱（如痛风）会影响尿液中溶质的浓度，从而促进结晶的形成；饮食因素：饮食习惯对尿液结晶的形成有显著影响。高盐、高蛋白饮食可能会增加尿液中钙和草酸的排泄，从而增加结晶的风险；脱水：水分摄入不足会导致尿液浓缩，增加溶质的饱和度，从而促进结晶的形成；尿液 pH 值：尿液的酸碱度对结晶的形成有重要影响；尿路感染：某些细菌（如产脲酶细菌）感染会增加尿液中镁、铵和磷酸盐的浓度，促进感染性结石（如磷酸铵镁结石）的形成；解剖异常：尿路结构异常（如肾盂积水、输尿管狭窄）可能导致尿液流动受阻，增加尿液在局部的滞留时间，从而促进结晶的形成；气候和地理因素：气候炎热和干旱地区的居民可能因为脱水而更容易形成尿液结晶；身体活动：缺乏运动可能会减少肾脏的血流量，影响尿液的生成和流动，从而增加结晶的风险；药物使

用:某些药物(如磺胺类药物、抗酸药)可能会在尿液中形成结晶,导致结晶尿或结石;年龄、性别和种族:不同年龄、性别和种族的人群可能因为生理和遗传因素的差异而有不同的结晶风险。传统上尿结晶按尿液酸碱性质进行分类,分为酸性尿和碱性尿。阿昔洛韦结晶有折光性,呈针状、窄板状,无色,并可能伴有白细胞,有时白细胞会吞没晶体。也可聚集成束、成堆分布,有折光性,在偏振光显微镜下可显示为红绿双色折射现象,当大量出现时,尿外观可呈乳白色和丝滑样改变。

本文发现1例大剂量使用阿昔洛韦治疗癫痫患者尿液中有大量针状结晶,通过形态特征、临床用药史及实验室鉴别最终判断为阿昔洛韦结晶,立即与临床沟通停止使用阿昔洛韦药物,避免了阿昔洛韦药物导致患者肾毒性副作用发生。多例文献报道过类似我院此例报道的尿液结晶形态,均并经分光光度检查证实^[5]。

尿液中其他药物结晶,例如酪氨酸结晶、尿酸钠结晶、放射用的造影剂结晶、阿莫西林结晶等形态也类似针状,根据形态很难鉴别。本文报道的此病例患者并未使用过阿莫西林,没有做放射检查,因此可以排除放射用的造影剂结晶或阿莫西林结晶;尿酸钠结晶呈无色或淡黄色,它们可以呈现为杆状或细棱柱状,大小不一,可以单独出现,也可以成束或交叉排列,在光学显微镜下,尿酸钠结晶可展现出金属样光泽,一般在强酸性尿液中更易观察到。尿酸钠结晶加热到60℃时可以溶解,并且在盐酸中可以转化为尿酸形式。在实际的临床检验中,尿酸钠结晶可能与其他类型的结晶如酪氨酸结晶或磷酸钙结晶混淆,因此需要通过仔细观察形态特征、考虑尿液的pH值以及进行溶解性测试等方法来鉴别。例如,酪氨酸结晶在显微镜下为略带黑色的细针状,而磷酸钙结晶则为无色至灰白色的长针状,排列成星状或束状。酪氨酸结晶通常呈现无色至黄棕色,也呈细针状,或呈现羽毛状或花环状,可以单独出现,也可以成团、成束或成羽毛状排列。酪氨酸结晶的出现可能提示氨基酸代谢受损,常见于酪氨酸血症和某些肝脏疾病。酪氨酸结晶不溶于乙酸,但可

以溶于盐酸和氢氧化钾。通过酪氨酸实验可以进一步确认其存在,即取尿沉渣少许,加入试剂(甲醛、浓硫酸、蒸馏水混合)后加热至沸腾,如果呈现绿色,则可确认为酪氨酸结晶阳性。中国国家药品监督管理局(NMPA)并没有直接指出阿昔洛韦可引起急性肾功能衰竭的具体规定内容。但是,从相关学术论文和临床资料中可以了解到,阿昔洛韦确实存在引起急性肾功能衰竭的风险。

综上所述,通过本文报道1例癫痫患者尿液中大量阿昔洛韦结晶的案例,探讨该类结晶形态特点、临床意义、药物不良反应、鉴别及注意事项。经过实验室与临床医生的有效沟通,提示临床在使用阿昔洛韦时,应遵循药品说明书的指导,精确控制用药方式和剂量。在通过静脉途径给药时,需注意避免输注速度过快或药物浓度过高,并防止与具有潜在肾脏毒性的药物同时使用。同时,应定期监测患者的肾功能,包括血尿素氮(BUN)和血清肌酐(SCr)水平的变化,同时进行尿液沉渣检查,以观察是否有血尿或结晶尿的迹象。在接受阿昔洛韦治疗的患者中,建议增加水的摄入量,以促进尿液的排放。实验室工作人员需要熟悉阿昔洛韦结晶的特征,以提高识别能力。对于接受阿昔洛韦治疗的患者,强调显微镜检查的重要性,密切关注患者的尿液沉渣和肾功能指标。偏振光显微镜可能是识别阿昔洛韦结晶的关键工具,因此实验室应配备此类设备。一旦发现此类结晶,实验室应立即与临床医生沟通,以了解药物使用情况和可能的药物不良反应。临床医生应重视阿昔洛韦的合理应用,以减少不良反应的风险,不超说明书范围使用;使用阿昔洛韦治疗应同时大量饮水,以利于尿液排出,检验人员应了解该结晶的形态特点,提高判断能力,针对阿昔洛韦治疗患者,应强调显微镜检查的重要性,同时密切关注患者的尿沉渣和肾功能变化,偏振光显微镜检查可能是鉴别阿昔洛韦结晶的重要方法,实验室应配置这种显微镜,实验室发现此类结晶时应及时与临床医师沟通,了解药物使用情况,查看药物不良反应,临床医师更应注意阿昔洛韦的合理使用,降低不良反应发生及导致出现肾损伤的风险,确保用药安全。

参考文献:

- [1]杨洪乐,杨丽妙,杜欢欢,等.《尿液检验有形成分名称与结果报告专家共识》解读[J].河北医科大学学报,2022,43(08):869-871,908.
- [2]中华医学会检验医学分会血液学与体液学学组.尿液检验有形成分名称与结果报告专家共识[J].中华医学杂志,2021,7(44):574-578.
- [3]张弥兰,赵丹阳,冯淑曼,等.阿昔洛韦耐药1型单纯疱疹病毒性脑炎二例[J].中华医学杂志,2018,98(5):383-384.
- [4]吴晓燕.阿昔洛韦致急性肾功能不全的临床治疗措施[J].北方药学,2023,20(3):117-119.
- [5]任丽,侯岱,申浩,等.尿液中检出阿昔洛韦药物结晶1例及文献复习[J].检验医学,2020,35(11):1112-1114.