

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.08.003

· 论 著 ·

临床药师全程参与 1 例胸腺神经内分泌瘤致异位促肾上腺皮质激素综合征患儿治疗的体会

余静洁, 张抗怀 (西安交通大学第二附属医院, 西安 710004)

[摘要]目的:探讨临床药师对罕见病胸腺神经内分泌瘤致异位促肾上腺皮质激素(ACTH)综合征(EAS)患儿开展药学服务的实践经验。方法:临床药师通过全程参与 1 例胸腺神经内分泌瘤致 EAS 患儿的治疗过程,提供个体化药学服务。结果:临床药师协助医师针对该患儿制订了合理的治疗方案,并提供了个体化用药监护。结论:临床药师以自身药学专业知识为切入点,深入临床,提供及时、合理的药学服务,发挥了在药物治疗方案制定中的作用,体现了临床药师的价值。

[关键词]异位促肾上腺皮质激素综合征;库欣综合征;临床药师;药学服务

[中图分类号]R725.8;R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)08-0010-04

Participation in the Treatment of a Child with Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome Induced by Thymic Neuroendocrine Tumor by Clinical Pharmacists

Yu Jingjie, Zhang Kanghuai (The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into clinical pharmacists' practical experience in providing pharmaceutical care for a child with ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) syndrome (EAS) induced by thymic neuroendocrine tumor. **Methods:** The clinical pharmacists participated into the treatment process of a child with EAS induced by thymic neuroendocrine tumor, and provided individualized pharmaceutical care. **Results:** The clinical pharmacists actively assisted the clinicians to formulated rational therapeutic scheme and provided individualized pharmaceutical care for the child. **Conclusion:** Clinical pharmacists take the professional knowledge of pharmacy as the breakthrough point, go deep into the clinic, provide timely and rational pharmaceutical care and play a role in the formulation of drug treatment plans, which reflect the value of clinical pharmacists.

[Keywords] ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome; Cushing's syndrome; clinical pharmacists; pharmaceutical care

异位促肾上腺皮质激素综合征(ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome, EAS)是库欣综合征的一种特殊类型,属于促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)依赖性库欣综合征,是由垂体以外的肿瘤组织分泌过量的、有生物活性的 ACTH 或者 ACTH 类似物,刺激肾上腺皮质增生,进而分泌过量的肾上腺皮质激素尤其是皮质醇所引起的一系列症状。成人患者中 EAS 占库欣综合征的 12%~17%,其中源自胸腺神经内分泌瘤者仅占 1%~2%^[1]。目前国内外相关文献仅为个案报道或小规模病例总结,儿童报道少见且以年长儿为主,罕见 10 岁以下患儿,因此尚缺乏诊治经验及临床治疗指南,临床诊治难度较大^[2-4]。本文回顾性总结了临床药师全程参与 1 例胸腺神经内分泌瘤致 EAS 患儿的治疗及药学监护过程,探讨儿科临床药师为儿童罕见疾病提供个体化治疗方案及药学监护的可行方法,为临床医师及药师提供参考。

1 病例资料

患儿,男,7岁,体质量 34.5 kg,既往体健,2019 年无明显诱因逐渐出现肥胖(主要表现在面部、腹部、背部),1 年内体质量增长约 13 kg,伴颈部、背部体毛增多,面部逐渐出现痤疮,皮肤变黑,尿量逐渐增多。2020 年 3 月

10 日夜间,患儿出现间断头痛、头晕,伴喷射状呕吐,3 月 11 日患儿午睡起床后无明显诱因于坐位时出现抽搐。于当地医院住院治疗,行颅脑、垂体核磁共振(MRI):脑白质内对称分布异常信号影,考虑高血压所致脑白质脱髓鞘;垂体偏左侧小斑点状强化区。肾上腺 MRI 增强扫描:双侧肾上腺增生。诊断:肾上腺皮质功能亢进;垂体微腺瘤。

2020 年 3 月 23 日收入我院小儿内科治疗。主诉:肥胖 1 年,头痛伴抽搐 13 d。查体:体质量 34.5 kg,胸围 78 cm,腹围 81 cm,上臂围 24 cm,血压 140/102 mm Hg。满月脸,水牛背,体型肥胖,颈部、上臂、腋窝、腹部、大腿根部可见紫色皮纹,体毛多,腹部膨隆,全腹脂肪丰富,余未见明显阳性体征。生化检查:丙氨酸氨基转移酶 139 IU/L,总胆固醇 5.53 mmol/L,低密度脂蛋白 3.67 mmol/L,钙 2.37 mmol/L,磷 1.24 mmol/L,氯 110.6 mmol/L,钾 2.55 mmol/L,钠 145.5 mmol/L;24 h 尿液电解质:钠 73.95 mmol,氯 81.45 mmol,磷 10.26 mmol,钾、钙均正常;24 h 尿液激素:17-羟类固醇 18.5 mg,17-酮类固醇 4.9 mg,皮质醇 956.30 nmol/L(8:00)、1 110.00 nmol/L(16:00)、923.80 nmol/L(0:00),ACTH 219.00 pg/mL。甲状腺功能、性激素、肿瘤标志物[乳酸脱氢酶(LDH)、甲胎蛋白(AFP)、铁蛋白、人绒毛膜促性腺激素

作者简介:余静洁(1987.09-),女,硕士,主管药师,主要从事儿童临床药学工作,E-mail: yujingjie_0918@126.com。

通讯作者:张抗怀(1973.11-),男,博士,主任药师,主要从事医院药事管理与感染性疾病研究,E-mail: zhangkanghuai@163.com。

(hCG)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)]、双肾及肾上腺B超未见明显异常。诊断:库欣综合征。入院后收缩压(SBP)120~160 mm Hg,舒张压(DBP)70~120 mm Hg。加用氯化钾缓释片补钾治疗(0.5 g,bid,po)。3月25日患儿行地塞米松过夜抑制试验、经典地塞米松抑制试验。结果见表1。

表1 患儿地塞米松抑制试验结果

项目	地塞米松用法用量	皮质醇/(nmol/L)	ACTH/(pg/mL)
检测时间		8:00 16:00 24:00 8:00	
基础值		956.30 1 110.00 923.80 219.00	
地塞米松过夜抑制试验	1 mg	639.30(抑制33%) 755.00(抑制31%)	- 178.00
小剂量地塞米松抑制试验	20 µg,q6h,8次	694.00(抑制27%) 728.00(抑制34%)	- 128.00
大剂量地塞米松抑制试验	1 mg,q6h,8次	>1 750(未抑制) >1 750(未抑制)	- 416.00

3月28日胸部CT:两肺散在小斑片及小结节状高密度影;双侧胸膜下脂肪增多;脂肪肝。4月2日行垂体强化MRI:垂体后部异常强化结节,考虑微腺瘤。4月5日再次行大剂量地塞米松抑制试验仍为阴性。修正诊断:库欣综合征;垂体微腺瘤(ACTH腺病);左肺病变。4月9日行胸腺及纵膈CT:前上纵膈软组织肿块,考虑胸腺区占位病变;腹部CT未见明显异常。经神经内科、影像科、小儿内科及小儿外科多学科会诊后考虑该患儿为ACTH依赖性皮质醇增多症,胸腺瘤来源EAS可能。

4月16日转入小儿外科,4月21日全麻下行胸腔镜下纵膈病灶切除术,术中计划使用激素替代治疗,医师请临床药师会诊协助制定替代方案。药师经查阅文献资料结合患儿情况,与医师讨论后决定采取手术当日静脉输注氢化可的松“1.45 mg/kg,q6h”,术中再输注2.90 mg/kg的方案。术后第1~2天,氢化可的松每次1.16 mg/kg,q8h,第3~4天,q12h,第5天改为12 mg/(m²·d),每日分2次口服,随后逐渐减量。见表2。

表2 患儿围术期氢化可的松使用情况

给药时间	日剂量/mg	给药频次	给药途径
手术当日	200	q6h	静脉滴注
术后第1天	120	q8h	静脉滴注
术后第2天	120	q8h	静脉滴注
术后第3天	80	q12h	静脉滴注
术后第4天	80	q12h	静脉滴注
术后第5天	20	q12h	口服

患儿入院后血压较高,医师请临床药师会诊协助控制血压。根据相关指南推荐,结合患儿疾病情况,选用马来酸依那普利片,初始剂量每日0.3 mg/kg,分2次口服(每次

5 mg)。3月28日患儿心率92次/分,血压163/112 mm Hg,医师再次请临床药师会诊调整降压方案。药师建议马来酸依那普利片调整为最大剂量每日0.6 mg/kg,分2次口服继续治疗。4月2日再次评估降压效果,期间患儿SBP 140~156 mm Hg,DBP 60~104 mm Hg,药师建议联合苯磺酸氨氯地平5 mg,每日1次口服继续治疗。

2 用药分析

2.1 糖皮质激素在EAS围术期的应用

库欣综合征大多数可经外科手术治疗后缓解,但由于术后迅速矫正高皮质醇水平,患者需使用糖皮质激素缓冲替代治疗从而逐渐恢复对下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)的长期抑制,安全度过激素迅速变化对机体的影响期。药师经查阅文献发现,替代治疗大致可分为术后急性期、糖皮质激素减量期和远期随访期,以使用最小剂量激素避免出现肾上腺皮质功能不全和减少症状为原则^[5]。术后急性期是指手术当日及术后1~2周,该阶段激素水平骤降且为应激期,应尽量避免肾上腺皮质功能不全。2015年《中国库欣病诊治专家共识》推荐,术前、术中无需使用糖皮质激素,术后3d经评估决定是否启用激素^[6]。而中华医学会内分泌学分会2011年《库欣综合征专家共识》及国外教科书推荐,肾上腺性库欣综合征患者应在术中和术后5~7d静脉滴注氢化可的松^[7-8]。药师查阅文献^[9-10]发现,我国临床工作中以术中及术后使用激素较多见。本例患儿入院时ACTH升高明显且持续时间较长,为降低术后皮质醇水平迅速下降引起的急性肾上腺功能减退等风险,药师建议手术当日即开始糖皮质激素替代治疗。在激素的选择中,因氢化可的松为短效天然糖皮质激素,符合人体生理学特点,起效快,尤其适用于术后急性期。《库欣综合征专家共识》推荐,肾上腺性库欣综合征患者应在术中和术后5~7d静脉滴注氢化可的松100~200 mg/d。结合相关文献^[5]及第8版《诸福棠实用儿科学》中对于围术期糖皮质激素用药剂量及给药时机的描述,药师建议,本例患儿手术当日静脉输注氢化可的松200 mg,术中再输注100 mg;术后第1天200~300 mg,第2天100~200 mg,随后根据血清皮质醇水平逐渐减量(见表2)。国内外指南及专家共识均建议术后1周左右将激素改为口服序贯治疗,因而本例患儿从术后第5天起改为口服氢化可的松,进入激素减量期。术后复查ACTH、皮质醇水平明显下降,见图1。

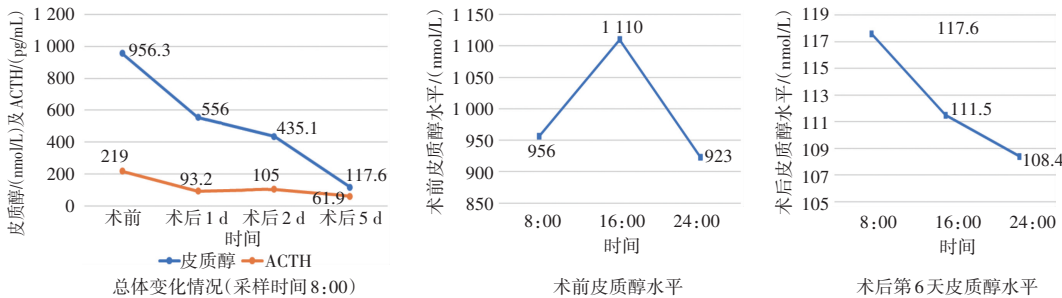


图1 患儿手术前后皮质醇及ACTH变化

病理结果示前上纵隔胸腺神经内分泌肿瘤(NET、G2)伴有分泌 ACTH 活性,局部呈高增值活性[KI76(+) 20%]。《中国库欣病诊治专家共识》提到,库欣综合征术后 1 周内应测定清晨血清皮质醇,低于 140 nmol/L 提示缓解,结合检查结果提示患儿术后病情明显缓解。

2.2 针对儿童高血压的用药分析

根据 2018 年《中国高血压防治指南》中对儿童高血压的定义^[11],结合本例患儿的年龄及身高,连续 3 个时间点 SBP $\geq$ 112 mm Hg 和(或) DBP $\geq$ 71 mm Hg 时可诊断为高血压,患儿入院时仅符合 2 个时点,疑为 2 级高血压。医师在积极寻找病因的同时,请临床药师会诊协助控制血压。根据指南推荐,儿童达到 2 级高血压或合并出现高血压的临床症状、糖尿病、继发性高血压、靶器官损害时,需启动药物治疗,治疗原则从小剂量、单一用药开始,同时兼顾个体化。本例患儿库欣综合征诊断明确,血压明显升高,考虑继发性 2 级高血压可能性大。库欣综合征心血管表现以高血压常见,与糖皮质激素潴钠排钾、激活肾素-血管紧张素系统(RASS 系统)、增强心血管系统对血管活性物质的加压反应、抑制血管舒张系统及激活盐皮质激素受体等因素有关^[12],而各种病因的库欣综合征中,以 EAS 的水盐代谢紊乱最严重^[13],且持续性高血压为库欣综合征病死率的独立预测因素。因此,结合患儿的病理生理特点,药师建议给予血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)降压治疗,针对 RASS 系统激活,扩张外周血管同时兼顾低血钾。目前我国药品说明书明确儿童推荐剂量的 ACEI 类药物为卡托普利,结合 2017 年美国儿科学会《儿童青少年高血压筛查和管理的临床实践指南》推荐^[14],药师建议选择马来酸依那普利片进行治疗(初始每日 0.3 mg/kg,分 2 次口服);为减少胃肠道反应并提高生物利用度,建议在进食时或餐后服药,并提示医师及患儿家属关注用药后是否出现干咳等不良反应。降压治疗 1 周后,患儿血压无明显下降。根据儿童降压治疗原则,应以单药治疗为主,如不能耐受或已达到最大剂量仍不能控制时,可联合用药^[14]。因此,药师建议将依那普利调整至最大剂量 0.6 mg/(kg·d)继续治疗。调整剂量 1 周后降压效果仍不理想,于是启动联合治疗。由于噻嗪类利尿剂有水钠潴留作用, β 受体阻滞剂不良反应较多,因此选择加用钙离子通道阻滞剂(CCB)苯磺酸氨氯地平“5 mg, qd”,每日晨起口服。第三次评估降压效果,期间最高血压 132/87 mm Hg,降压效果不理想考虑与原发病有关,积极治疗原发病,降压方案暂时不予调整。

3 术后治疗的药学监护

3.1 使用糖皮质激素期间的药学监护

患儿长期处于高糖皮质激素的环境内,术后高皮质醇水平骤然解除,不经激素替代治疗则可能出现严重的肾上腺皮质功能不全症状,包括恶心、呕吐、乏力、嗜睡、体位性低血压等表现,因此需经过 1~2 年的激素减量期。国际上推荐每 3~6 周氢化可的松减量 5 mg/d,与此

同时可暂停激素替代,行 ACTH 兴奋试验以评估下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴恢复情况,直到达到生理替代剂量 10~20 mg/d^[15],减量过程中需监测肾上腺皮质功能不全的症状、血钠、血钾及血 ACTH、皮质醇水平而调整减量速度。我国大多医院因缺乏相关制剂而无法进行 ACTH 兴奋试验评估 HPA 轴恢复情况,因此,在国内激素减量期大多参考症状、清晨血皮质醇和 ACTH 水平等评价 HPA 轴的恢复情况和停药指征。尽管给予一定剂量的激素替代治疗,仍有部分患者出现类似肾上腺皮质功能不全的症状,称为激素撤药综合征(SWS)。此时可通过查血、尿皮质醇水平与真正的肾上腺皮质功能不全相鉴别,避免给予过高剂量的激素,因剂量过高可能引起代谢指标异常、骨密度减低和生活质量受损等不良反应^[16]。SWS 症状轻微时无需补充激素,但如出现血压下降甚至休克等症状时,应及时补充糖皮质激素^[17]。

3.2 术后降压的药学监护

患儿术后第 1~2 天夜间血压增高,血压波动于 180~158/115~110 mm Hg,第 4~5 天血压最低至 122/83 mm Hg。术后第 1~2 天血压升高考虑除原发病因素外,可能与围术期交感神经系统激活、麻醉药物使用等有关。此后,患儿病情经手术缓解,血压下降较明显。为防止出现药物性低血压,药师建议根据血压下降情况逐步减少降压药剂量,4 月 27 日停用苯磺酸氨氯地平,同时监测患儿血压、心率等血流动力学相关指标。5 月 15 日评估患儿血压,期间血压波动于 120~113/95~82 mm Hg,马来酸依那普利片改为每日 0.3 mg/kg,分 2 次口服继续治疗。见图 2。

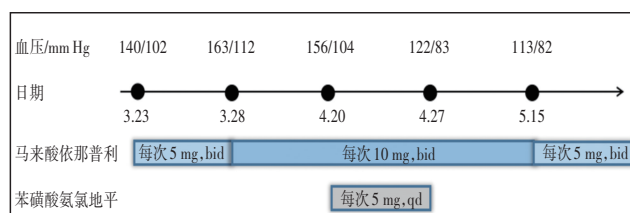


图 2 患儿入院期间降压治疗方案调整

4 总结

EAS 属于罕见疾病,儿童平均起病年龄为 10.1 岁^[6],本例患儿诊断时年仅 7 岁。目前国内外少有相关报道,因此相关治疗经验较少。针对 EAS,手术仍是首选治疗方案,且手术前后高血压的控制、电解质紊乱的纠正、术后糖皮质激素替代治疗以及激素治疗的跟踪随访等不容忽视。尤其对于儿童患者,需结合患儿自身生理病理特点从药物选择、给药途径、用药剂量等方面给予个体化治疗及监护。通过参与本病例的治疗过程,临床药师增加了自身的知识储备,并充分发挥了自身的专业特长,积极参与到药物治疗过程中,紧密结合临床协助医师制订了个体化的治疗方案,得到了医护人员和患儿家属的认可,为今后深入开展药学服务提供了良好的基础。

参考文献:

- [1] 黄诚, 陈野野, 李单青, 等. 胸部神经内分泌肿瘤所致异位促肾上腺皮质激素综合征诊疗及预后[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(2-3): 147-153.
- [2] LAWRENCE L, ZHANG P, CHOI H, et al. A unique case of ectopic Cushing's syndrome from a thymic neuroendocrine carcinoma [J]. Endocrinology, diabetes & metabolism, 2019; 19-0002. doi: 10.1530/EDM-19-0002.
- [3] DAVI M, COSARO E, PIACENTINI S, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study [J]. European journal of endocrinology, 2017, 176: 451-459.
- [4] GOLDBERG A S, STEIN R, MERRITT H N, et al. A pediatric patient with Cushing syndrome caused by ectopic ACTH syndrome and concomitant pituitary incidentalomas [J]. J Pediatr Endocr Met, 2014, 27(1-2): 123-128.
- [5] 陆迪菲, 袁戈恒, 郭晓蕙. 库欣综合征患者术后管理: 糖皮质激素替代治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(7): 611-614.
- [6] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 835-840.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011 年)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 96.
- [8] ORTH D N, KOVAKS W J. The Adrenal Cortex. In Williams Textbook of Endocrinology [M]. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 517-664.
- [9] 徐烈雨, 廉建坡, 陈东宁, 等. 围手术期激素快速撤退疗法对肾上腺皮质腺瘤所致库欣综合征的临床治疗效果观察[J]. 现代泌尿外科杂志, 2015, 20(8): 536-540.
- [10] 郭旭东, 王翰博, 任祥斌, 等. 促肾上腺皮质激素非依赖性库欣综合征术后激素替代治疗的研究[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(8): 13-16.
- [11] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
- [12] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 699.
- [13] 余振球. 库欣综合征与高血压[J]. 中国社区医师, 2009, 25(2): 23-24.
- [14] 胡文娟, 齐建光. 2017 年美国儿科学会《儿童青少年高血压筛查和管理的临床实践指南》解读及对我国全科医师的指导建议[J]. 中国全科医学, 2019, 24(22): 2897-2906.
- [15] AGNARSSON O, JOHANSSON G. Cushing's syndrome: a structured shortand long-term management plan for patients in remission [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169(5): R139-R152.
- [16] FILIPSSON H, MONSON J P, KOLTOWSKA-HÄGGSTRÖM M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(10): 3954-3961.
- [17] 张洁, 郭立新. 库欣病的诊断及围手术期内分泌处理[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(10): 949-952.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-06-26 修回日期:2020-08-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.08.004

• 论著 •

基于基因多态性调整华法林治疗儿童脑静脉窦血栓形成 1 例

罗平, 张慧, 何玮雯, 屈强 (中南大学湘雅医院, 长沙 410008)

[摘要]目的:探讨临床药师在儿童脑静脉窦血栓形成治疗中的药学监护作用,为临床合理用药提供参考。方法:回顾性分析临床药师对 1 例儿童脑静脉窦血栓形成治疗中的药学监护过程。结果:临床药师通过分析患儿病情、华法林基因型和国际标准化比值,协助临床医师调整华法林用药方案,患儿康复出院。结论:临床药师基于基因多态性参与患儿华法林个体化抗凝方案的制定,有利于提高药物治疗水平,确保患儿用药安全、有效。

[关键词]儿童;脑静脉窦血栓;华法林;药学监护

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)08-0013-04

Treatment of Cerebral Venous Thrombosis in a Child with Warfarin Based on Gene Polymorphism

Luo Ping, Zhang Hui, He Weiwen, Qu Qiang (Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract]Objective: To probe into the role of clinical pharmacists in pharmaceutical care for the treatment of a child with cerebral venous thrombosis, so as to provide reference for the rational clinical drug use. Methods: Retrospective analysis was performed on the pharmaceutical care for a child with cerebral venous thrombosis by clinical pharmacists. Results: By analyzing the disease condition, genotype of warfarin and international normalized ratio of the child, the clinical pharmacists assisted the clinicians to adjust the dose of warfarin. The child recovered and was discharged from the hospital. Conclusion: Based on genetic polymorphism, clinical pharmacists

作者简介:罗平(1986.10-),女,博士,主管药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail:luoping1011@126.com。