

- [23] BOUCHOUD L, FONZO-CHRISTE C, SADEGHIPOUR F, et al. Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using organic calcium and phosphate salts [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(5): 542-545.
- [24] 赵彬, 老东辉, 商永光, 等. 规范肠外营养液配制[J]. 中华临床营养杂志, 2018, 26(3): 136-148.
- [25] 朱扣柱, 王燕, 洪远, 等. 临床药师参与早产儿肠外营养中钙磷补充的药学实践[J]. 肠外与肠内营养, 2019, 26(5): 314-316.
- [26] 仰曙芬, 吴光驰. 维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(7): 781-782.
- [27] VIETH R. Vitamin D toxicity, policy, and science [J]. Journal of bone and mineral research, 2007, 22. doi: 10.1359/jbmr.07s221.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-08-14 修回日期:2020-10-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.004

• 论著 •

1 例药物性早产新生儿胆汁淤积性肝炎的分析

李三妮^{1,2}, 龚小慧¹, 尹雪冬¹, 胡文娟¹, 李志玲¹ (1. 上海市儿童医院, 上海交通大学医学院附属儿童医院, 上海 200062; 2. 河北省儿童医院, 石家庄 050031)

[摘要] 1 例胎龄 34⁺2 周早产儿, 生后因早产儿、低出生体重儿、胸腔积液、乳糜胸给予肠外营养+醋酸奥曲肽注射液治疗。静脉营养和奥曲肽注射液等主要治疗药物停止输注后, 即住院治疗 41 d 时, 肝功能检查示显著异常, 补充诊断为胆汁淤积性肝炎。在排除了遗传代谢等可能的原因后, 判定为药物相关性胆汁淤积, 高度怀疑为静脉营养的长时间应用引起。确诊后给予复方甘草酸苷片+熊去氧胆酸胶囊改善肝功能, 出院后定期复查。继续内科保肝治疗 45 d 后, 复查肝功能正常, 遂停药。

[关键词] 奥曲肽; 肠外营养; 胆汁淤积性肝炎; 早产儿

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)10-0014-04

A Case of Premature Infant with Cholestasis Induced by Drugs

Li Sanni^{1,2}, Gong Xiaohui¹, Yin Xuedong¹, Hu Wenjuan¹, Li Zhiling¹ (1. Shanghai Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200062, China; 2. Children's Hospital of Hebei, Shijiazhuang 050031, China)

[Abstract] Objective: A case of premature infant with gestational age of 34⁺2 weeks was given parenteral nutrition and octreotide acetate injection for the treatment of premature infant, low birth weight infant, pleural effusion and chylothorax. After the main therapeutic drugs such as intravenous nutrition and octreotide injection were discontinued, that is, 41 d after hospitalization, the liver function test showed significant abnormalities, and the supplementary diagnosis of cholestatic hepatitis was made. After excluding possible causes such as genetic metabolism, it was judged to be drug-related cholestasis, which was highly suspected to be induced by the prolonged application of parenteral nutrition. After diagnosis, compound glycyrrhizin tablets and ursodeoxycholic acid capsules were given to improve the liver function, and regular follow-up was performed after discharge. After 45 d of liver protection treatment, the liver function was normal, and the drug was discontinued.

[Keywords] octreotide; parenteral nutrition; cholestatic hepatitis; premature infants

肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 可以提供机体所需的营养物质, 促进患者康复, 改善患者预后, 有些患者甚至可以赖以生存。大约 50 年前, PN 被首次应用于新生儿, 较普遍应用于无法耐受肠内营养 (EN) 的早产儿。在应用过程中, 人们逐渐认识到 PN 的局限性和毒性, 应用 PN 时常出现一些严重并发症, 如胃肠道内容物改变、代谢异常、胆汁淤积、肝脏受损及血流感染等。随着新产品和新技术的问世, PN 的配方比和药品品种在不断更新变化, 使 PN 在使用中有更高的

安全性、有效性和更少的药物不良反应。本文报道 1 例早产儿/乳糜胸的患儿, 在长期应用静脉营养和其他多种药物后出现胆汁淤积性肝炎, 考虑为药物引起的不良反应。

1 临床资料

2.1 病例资料

患儿, 女, 21 d, 早产儿, G₁P₁, 胎龄 34⁺2 周, 体质量 2 280 g, 因“胎盘早剥”剖宫产娩出, 出生体质量 2 185 g,

作者简介: 李三妮 (1985.12-), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事儿科临床药学及药理学研究, E-mail: sannidezhi@163.com。

通讯作者: 李志玲 (1982.07-), 女, 博士, 副主任药师, 主要从事儿科临床药学及药物基因组学研究, E-mail: lizhiling22@163.com。

血性羊水,脐带无殊,胎盘压迹 8 cm×8 cm, Apgar 评分 9 分,无抢救史。生后因“早产儿、低出生体重儿、胸腔积液、新生儿湿肺、新生儿呼吸衰竭、新生儿呼吸性酸中毒、乳糜胸”于当地医院治疗 21 d 后转至上海市儿童医院住院治疗。

2.2 药物治疗过程

生后予阿莫西林/克拉维酸钾预防感染 3 d,生后 8 d 因乳糜胸予禁食补液、白蛋白支持、PN(具体用药不详)。入我院前已禁食 2 周,入院诊断为乳糜胸、胸腔积液、早产儿(出生胎龄<37 周)、低出生体重儿。给予禁食、抗感染、奥曲肽抑制分泌、PN 等治疗。入院后药物治疗过程见表 1。

2.3 实验室检查结果

入院后肝功能主要检查结果见表 2。

表 1 入院后药物治疗过程

药物	剂量	给药方法	疗程
氨苄西林钠/舒巴坦钠	85 mg,q12h	静脉滴注	入院第 2~17 天
奥曲肽	0.07 mg	微泵输注	入院第 4~28 天
肠外营养		微泵输注	入院第 2~26 天
多种油脂脂肪注射液	9~38 mL		
脂溶性维生素 I	2.5 mL		
水溶性维生素	2.5 mL		
小儿复方氨基酸注射液(19AA-I)	53~171 mL		
多种微量元素 II	1 mL		
人血白蛋白	2.5 g	微泵输注	入院第 5~24 天
人免疫球蛋白	1.5 g	微泵输注	入院第 7~9 天
维生素 AD	1 800 U,qd	口服	入院第 7 天至出院
维生素 D	400 U,qd	口服	入院第 7 天至出院
复方甘草酸苷片	0.5 粒,qd	口服	入院第 31 天至出院
熊去氧胆酸	0.1 g,qd	口服	入院第 31 天至出院

表 2 肝功能检查结果

检测时间	结合胆红素/ (μmol/L)	总胆红素/ (μmol/L)	总胆汁酸/ (μmol/L)	ALT/ (U/L)	AST/ (U/L)	γ-谷氨酰基 转移酶/(U/L)	碱性磷酸酶/ (U/L)	血红蛋白/ (g/L)	甘油三酯/ (mmol/L)	总胆固醇/ (mmol/L)
入院 1 d	28.23	123.98	-	6.00	16.00	131.00	453.00	96.00	-	-
入院 8 d	-	-	-	-	55.00	-	-	-	0.26	-
入院 9 d	28.00	64.33	14.00	7.00	20.00	147.00	295.00	89.00	-	2.43
入院 15 d	17.40	37.21	17.00	12.00	32.00	103.00	284.00	84.00	-	2.91
入院 17 d	-	-	-	-	25.00	-	-	99.00	0.45	-
入院 23 d	21.20	42.42	24.00	18.00	58.00	119.00	351.00	-	0.78	2.62
入院 30 d	73.80	134.86	68.00	60.00	107.00	93.00	349.00	113.00	0.95	2.45
入院 36 d	34.20	74.69	81.00	94.00	150.00	62.00	259.00	-	-	-
出院 18 d	6.20	17.62	55.00	65.00	208.00	74.00	291.00	98.00	-	-
出院 45 d	2.40	6.81	-	33.00	51.00	33.00	271.00	110.00	-	-

注:正常参考范围,结合胆红素 0~6.8 μmol/L,总胆红素 3.4~17.1 μmol/L,总胆汁酸 0~10 μmol/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT) 5~40 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST) 8~40 U/L,γ-谷氨酰基转移酶 7~32 U/L,碱性磷酸酶 82~383 U/L,血红蛋白 110~160 g/L,甘油三酯 0~1.7 mmol/L,总胆固醇 0~5.72 mmol/L。

2.4 胆汁淤积性肝炎与药物的因果判断

患儿住院的第 30 天(总病程的 51 d)因总胆红素、结合胆红素、总胆汁酸、ALT、AST 等肝功能相关指标均显著异常,全身皮肤未见明显黄染,大便黄色,经讨论补充诊断:胆汁淤积性肝炎。本例患儿为早产儿,遗传代谢相关检查未见明显异常,且否认有家族遗传性疾病,高度怀疑此次胆汁淤积为药物不良反应所致。患儿禁食时间长,奥曲肽和 PN 应用时间均较长,两类药物均列为怀疑药物。

怀疑药物具体信息:(1)醋酸奥曲肽注射液(0.1 mg/1 mL, Novartis Pharma Stein AG, Switzerland, 批号 STA45)。(2)多种油脂脂肪乳注射液(100 mL, Fresenius Kabi Austria GmbH, 批号 16NL5979)。

PN 中多种油脂脂肪乳 C₆₋₂₄、脂溶性维生素 I、水溶性维生素、多种微量元素 II 等说明书中均未直接提及胆汁淤积性肝炎相关的不良反应。但在新生儿群体长期应用 PN 的报道中,PN 相关的胆汁淤积性肝炎常有报道^[1],且发生的原因与 PN 组成中的多种药物均有关系,是多因素作用的结果,怀疑为 PN 药物引起的不良反应。

同时,奥曲肽说明书中提及胆汁淤积性肝炎为该药上市后列出的自发报告和文献,不能可靠地确定频率或与药物暴露的因果关系。根据已有的病例报道^[3],奥曲肽引起的肝胆系统损害主要发生在长时间应用的病例中,所以本病例奥曲肽为次怀疑药物。

3 治疗及转归

出现胆汁淤积性肝炎时已停用 PN 及奥曲肽,患儿已完全恢复为肠内营养。加用复方甘草酸苷片(0.5 粒, po,qd)+熊去氧胆酸胶囊(0.1 g, po,qd)改善肝功能,患儿共住院 40 d,病情好转,带药出院。复方甘草酸苷和熊去氧胆酸的用法用量与住院时相同,门诊定期复查肝功能和血常规,在出院 45 d 后肝功能恢复正常,予以停药。

4 讨论

多种疾病均可以表现为新生儿胆汁淤积症,并且由于缺乏特异性诊断试验,鉴别较困难。引起胆汁淤积的原因大多数可归因于少数几种疾病。对于足月儿^[2],新生儿胆汁淤积的最常见原因为胆道闭锁(25%~40%)和

一系列罕见遗传病(25%)。对于早产儿,胆汁淤积的原因更多为全肠外营养或脓毒血症。本患儿为早产、低出生体质量新生儿,出现胆汁淤积时,已经停用 PN 和奥曲肽 3~4 d,在无细菌感染指征、肝脏结构无异常、甲状腺功能无异常和暂时排除遗传代谢病的情况下,突然出现肝酶和胆汁酸的异常增高,排除性诊断胆汁淤积为药物引起。在治疗初期应用药物如氨苄西林钠/舒巴坦钠有胆汁淤积性肝炎的不良反应报道,但其停药时间较早,且停药后复查肝功能未见明显异常,暂不考虑。

现有文献报道^[3],奥曲肽不良反应多轻微,影响脏器的严重不良反应少见。但在新生儿群体中的不良反应资料极少,应用经验也相对有限。奥曲肽在已有的不良反应报道中“胆汁淤积性肝炎”属于偶发、严重的不良反应。本次不良反应与奥曲肽的关系属于“很可能”关系。因为合并长时间 PN 的应用,不能判定为“肯定”关系。提示奥曲肽在新生儿群体的用药安全性还需要更多、更长期的安全性观察。

导致肝胆系统损害中临床表现较多的胆囊肿大主要是由于奥曲肽降低内脏血流量,胆囊收缩下降,胆汁淤积所致。目前奥曲肽对肝胆系统的不良反应仍属于少发、偶发,在应用过程中仍需注意其在新生儿群体的安全性,预防为主,定期复查腹部肝胆影像学检查,及早发现异常。

患儿在院外已禁食 2 周,PN 具体成分不详,入院后继续禁食给予 PN。Lauriti G 等^[4]发现,胆汁淤积多发生在应用 PN 2 周后,PN 应用 ≥ 2 个月胆汁淤积的发病率高达 60.9%。但此结论并未区分脂肪乳的种类差异。有研究^[5]表明,使用含有鱼油的脂肪乳剂对于逆转胆汁淤积是有效的,但不能预防长期 PN 新生儿胆汁淤积的发生。本患儿使用的脂肪乳为多种油脂脂肪乳注射液,该配方将大豆油、中链甘油三酯、橄榄油和鱼油按一定比例物理混合,既保证了必需脂肪酸的供给,又可以起到调节免疫的作用,在新生儿的应用前景好,但其在新生儿尤其是低体质量儿、早产儿的应用安全性监测时间尚短,确切不良反应发生率和严重程度罕见报道,因此关于该类脂肪乳配伍还需进一步研究,尚不能得出其是否可有效治疗和预防 PN 引起胆汁淤积性肝炎的结论^[6-9]。Bae H J 等^[10]发现采用 PN 间断输注的方法是降低 PN 相关性胆汁淤积风险的独立因素,暂停 1~2 h 的循环 PN 可以预防和改善早产儿的胆汁淤积风险,并且不会造成新生儿低血糖。

本患儿确诊淤积性肝炎后给予熊去氧胆酸+复方甘草酸苷片^[11]治疗 45 d 后,最终肝功能恢复正常,临床治愈。针对药物为主因引起的胆汁淤积性肝病,治疗关键是停用和防止重新给予引起肝损伤的药物,适当选用保肝药物。保肝药物应尽量简化,应用疗效确切的药物,可选择的药物包括熊去氧胆酸、甘草酸制剂、S-腺苷-L-蛋氨酸、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等。熊去氧胆酸可以促进内源性胆酸排泄,改变胆汁酸的组成,增

加亲水性胆酸的比例,保护肝细胞和胆管细胞免受有毒性胆酸的毒害,显著改善血清肝功能结果的同时可以改善肝组织学特征,阻止肝纤维化、肝硬化、食管静脉曲张的进一步发展。甘草酸制剂具有抗氧化、抗炎、保护肝细胞膜及细胞器等作用,临床应用可改善肝脏生物化学指标。本患儿采用熊去氧胆酸胶囊+复方甘草酸片二联给药,选药合理。两药疗效确切,均为口服给药,长期用药依从性高,用药期间应每 2~3 周复查一次肝功能。

早产儿、低体质量儿住院时间长,应用药物较复杂且用药时间长,发生新生儿胆汁淤积症除了患者本身遗传代谢相关因素外,PN 的长期应用是最可能的原因。多种油脂脂肪乳注射液的应用降低了部分新生儿人群胆汁淤积的发生率,但 PN 相关的胆汁淤积影响因素众多,并不能完全避免此类不良反应的发生,及时监测和提前预防此类药物相关的不良反应很有必要。

为预防不良反应的发生,在低体质量儿人群,临床对于估计会长时间应用 PN 的患儿需要及早预防与诊断,同时应尽早肠内喂养,缩短 PN 时间,积极预防控制感染,调整宏量营养素(糖、蛋白质和脂肪)比例,避免能量过剩。

参考文献:

- [1] 吕朦,刘秀香. 新生儿肠外营养相关性胆汁淤积的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(36): 46-49.
- [2] FAWAZ R, BAUMANN U, EKONG U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(1): 154.
- [3] 谢文静. 92 例奥曲肽不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(9): 551-554.
- [4] LAURITI G, ZANI A, AUFIERI R, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(1): 70-85.
- [5] PARK H W, LEE N M, KIM J H, et al. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis 1, 2 [J]. J Nutr, 2015, 145(2): 277-283.
- [6] ORSO G, MANDATO C, VEROPALUMBO C, et al. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment [J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(3): 215.
- [7] TOMSITS E, PATAKI M, TÖLGYESI A, et al. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 51(4): 514.
- [8] HOJSAK I, COLOMB V, BRAEGGER C, et al. ESPGHAN

- Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 62(5): 776.
- [9] REPA A, BINDER C, THANHAUSER M, et al. A mixed lipid emulsion for prevention of parenteral nutrition associated cholestasis in extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial [J]. J Pediatr, 2018, 194: 87.
- [10] BAE H J, SHIN S H, KIM E K, et al. Effects of cyclic parenteral nutrition on parenteral nutrition-associated cholestasis in newborns [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2019, 28(1): 42-48.
- [11] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 2015 年更新专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识: 2015 年更新[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1563-1574.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2020-07-07 修回日期:2020-10-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.005

• 论著 •

药事干预在儿童生长激素使用管理中的作用

曹忠强, 陈泽彬, 郭育鑫, 湛敏, 李学娟, 苏喆, 张洲, 吴越 (深圳市儿童医院, 广东深圳 518038)

[摘要]目的:探讨药事干预在儿童生长激素使用管理中发挥的作用,为构建专科药物管理新体系提供思路。**方法:**比较药事干预前后生长激素处方量、不合理处方数、患者投诉的情况,分析药事干预的效果。**结果:**药事干预前生长激素处方量剧增,医院控费压力巨大,患者投诉频繁,药事干预后生长激素处方量显著下降,不合理用药情况得到改善,针对生长激素的投诉降为零。**结论:**药事干预是规范药物相关医疗行为、控制药费增长的有效手段,可提高医院对专科药物的管理水平,增强患者的就医满意度。

[关键词]药事干预;生长激素;专科药物;合理用药;满意度

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)10-0017-03

Effects of Pharmaceutical Intervention on Growth Hormone Management in Children

Cao Zhongqiang, Chen Zebin, Guo Yuxin, Zhan Min, Li Xuejuan, Su Ze, Zhang Zhou, Wu Yue (Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China)

[Abstract]Objective: To probe into the role of pharmaceutical intervention in the growth hormone management in children, so as to provide ideas for establishing the new system of specialized drug management. **Methods:** The amount of growth hormone prescription, irrational prescription number and complaints of patients were compared before and after pharmaceutical intervention, and the effect of pharmaceutical intervention was analyzed. **Results:** The amount of growth hormone prescription increased sharply before pharmacological intervention. The hospital was under great pressure to control costs, and patients complained frequently. After the pharmacological intervention, the amount of growth hormone prescription decreased significantly, the situation of irrational drug use was improved, and the complaints against growth hormone decreased to zero. **Conclusion:** Pharmaceutical intervention is an effective means to regulate drug-related medical behaviors and control the growth of drug costs, which can improve the management level of specialized drugs in hospitals and enhance patients' satisfaction.

[Keywords]pharmaceutical intervention; growth hormone; specialized drugs; rational drug use; satisfaction

生长激素是垂体前叶分泌的肽类激素,对于儿童的生长发育至关重要。生长激素可直接作用于组织,但其大部分作用是通过刺激肝脏和其他组织来产生和释放胰岛素样生长因子介导,主要是胰岛素样生长因子-1^[1-2]。由于先天或后天原因所引起的生长激素缺乏症会导致生长停滞,以身材矮小、发育迟缓为主要表现。生长激素临床应用至今已有 30 余年,现有数据表明生长激素安全性较好,不良反应总体发生率低^[3-4]。自身生长激素分泌正常的儿童不宜注射生长激素,否则可能导致内分泌

系统紊乱等问题^[5],因此生长激素只允许用于治疗特定疾病,如矮小症等。生长激素的不合理使用,一方面会对儿童身体健康造成潜在的危害,增加患儿家庭的经济负担;一方面会让部分患儿的正常使用需求得不到保障,降低患者就医体验。本文以生长激素为切入点,分析药事干预在生长激素使用管理中的作用,探索搭建多科室协作下的专科药物管理新体系。

1 资料和方法

作者简介:曹忠强(1993.01-),男,硕士,药师,主要从事治疗药物监测和临床药学工作,E-mail: 641513303@qq.com。

通讯作者:陈泽彬(1970.09-),男,硕士,主任药师,主要从事药事管理工作,E-mail: 13602602625@126.com。