

- two synergistically acting antiepileptic drugs; levetiracetam and lacosamide; application to pharmaceutical tablets and human urine [J]. Biomedical chromatography, 2019, 33(9): E4554.
- [9] European Medicines Agency. Vimpat (lacosamide) film-coated tablets. Summary of product characteristics [EB/OL]. [2017-11-13]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf.
- [10] FDA. Vimpat (lacosamide) prescribing information [Z/OL]. [2017-02-01]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022253s024,022254s018,022255s010lbl.pdf.
- [11] JULIA W, RIK S, ARMEL S. Modeling and simulation for the evaluation of dose adaptation rules of intravenous lacosamide in children [J]. Epilepsy research, 2019, 149: 13-16. doi: 10.1016/j.eplesyres.2018.10.011.
- [12] PHILIP N. Patsalos pediatric antiepileptic drug therapeutic drug monitoring [J]. Journal of pediatric pharmacy, 2016, 22(3): 12-17.
- [13] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F D, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies [J]. Epilepsia, 2008, 49(7): 1239-1276.
- [14] SHAH A, MICHELHAUGH S, MITTAL S. Therapeutic use of lacosamide does not alter its distribution between serum and cerebrospinal fluid [J]. Epilepsy Curr, 2014, 12: 11.
- [15] CHRISTIAN B, CHRISTIAN G B, RENATE H. Assessment of the correlations of lacosamide concentrations in saliva and serum in patients with epilepsy [J]. Epilepsia, 2018, 59(4): e34-e39.
- (编辑:刘雄志)
- (收稿日期:2021-08-31 修回日期:2021-09-10)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.003

• 论著 •

临床药师对 1 例超低出生体质量早产儿合并代谢性骨病的药学监护

马云霞^{1,2}, 朱琳¹, 杨蕾², 李智平¹ (1. 国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院, 上海 201102; 2. 玉溪市儿童医院, 云南玉溪 653100)

[摘要] 目的: 探讨临床药师参与 1 例超低出生体质量早产儿合并代谢性骨病的钙、磷补充及个体化肠外营养方案制定的切入点。方法: 临床药师参与 1 例超低出生体质量早产儿合并代谢性骨病患儿的治疗过程, 并对治疗方案与监测指标进行分析和总结。结果: 结合患儿病理生理特点和病情进展, 临床药师对患儿肠外营养钙、磷补充及维生素 D 添加提出药学建议, 参与肠外营养个体化用药方案制定, 促进疾病转归。结论: 临床药师从药学角度参与早产儿个体化药物治疗, 尤其是肠外营养方案的优化及加强代谢性骨病相关药学监护, 在促进临床合理用药、改善患儿预后方面发挥了积极作用。

[关键词] 超低出生体质量; 早产儿; 代谢性骨病; 药学监护

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)10-0010-05

Pharmaceutical Care for a Case of Extremely Low Birth Weight Preterm Infant with Metabolic Bone Disease by Clinical Pharmacists

Ma Yunxia^{1,2}, Zhu Lin¹, Yang Lei², Li Zhiping¹ (1. National Children's Medical Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Children's Hospital of Yuxi, Yunnan Yuxi 653100, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the entry points of clinical pharmacists to participate into the calcium and phosphorus supplementation and individualized parenteral nutrition programs for extremely low birth weight (ELBW) preterm infants with metabolic bone disease. **Methods:** Clinical pharmacists participated into the treatment process of an ELBW preterm infant with metabolic bone disease, the treatment regimen and monitoring indicators were analyzed and summarized. **Results:** Combined with the pathophysiological characteristics and disease progression of the infant, clinical pharmacists provided pharmaceutical suggestions for calcium, phosphorus and vitamin D supplementation of parenteral nutrition in children, participated into the formulation of individualized parenteral nutrition programs, and promoted the disease outcomes. **Conclusion:** Clinical pharmacists participate into the individualized drug treatment of preterm infant from the perspective of pharmacy, especially the optimization of parenteral nutrition programs and the strengthening of pharmaceutical care related to metabolic bone disease, which play an active role in promoting clinical rational drug use and improving the prognosis of children.

[Keywords] extremely low birth weight; preterm infants; metabolic bone disease; pharmaceutical care

作者简介: 马云霞 (1989.01-), 女, 大学本科, 主管药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: 1002846955@qq.com。

通讯作者: 李智平 (1979.11-), 女, 博士, 主任药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: zpili@fudan.edu.cn。

早产儿代谢性骨病 (metabolic bone disease, MBD) 是新生儿期常见的慢性疾病,是由于体内钙、磷代谢紊乱引起骨矿物质含量异常,从而导致骨小梁数量减少、骨皮质变薄等骨骼异常改变,严重时可出现佝偻病样表现,甚至骨折。低胎龄和低出生体质量为早产儿 MBD 的危险因素。据统计,MBD 在出生体质量<1 500 g 的极低出生体质量 (VLBW) 早产儿中达 23%,在出生体质量<1 000 g 的超低出生体质量 (ELBW) 早产儿中达 55%^[1]。早产儿 MBD 与胎儿期钙、磷储存不足,生后摄入不足以及生后几周骨骼迅速生长有关^[2]。约 80% 的钙、磷储备发生在胎龄 24~40 周^[3],胎龄越小,从母体中获得的钙、磷越少,MBD 发生率越高。早期识别并采取预防措施对阻止 MBD 进展和预后具有重要意义。因此,充分的营养支持及正确的钙、磷及维生素 D 补充显得尤为重要。本研究通过分析 1 例 ELBW 早产儿合并 MBD 病例,为临床多学科团队开展早产儿个体化肠外营养钙、磷、维生素 D 补充方案的制定提供参考。

1 病例资料

患儿系 G₁P₁,胎龄 28⁺₄ 周,因母亲“脐血流舒张末期间歇性返流、重度子痫前期、重度胎儿生长受限可能”剖宫产娩出。出生时羊水清,体质量 930 g,生后 1 min Apgar 评分 8 分,5 min Apgar 评分 9 分,10 min Apgar 评分 9 分。生后不久出现气促伴吸气三凹征,给予持续气道正压通气 (CPAP) 辅助通气,气管插管内滴入猪肺磷脂注射液 186 mg,并给予咖啡因负荷量兴奋呼吸,生后血糖 1.8 mmol/L,给予静脉注射葡萄糖及静脉补液维持治疗。患儿气促、吸气三凹征缓解,为进一步治疗转入复旦大学附属儿科医院。入院检查:C 反应蛋白<8 mg/L,血红蛋白 199 g/L,血小板 251×10⁹/L,白细胞 12.9×10⁹/L,碱性磷酸酶 (ALP) 285 U/L,丙氨酸氨基转移酶 3 U/L,天冬氨酸氨基转移酶 77 U/L,钙 2.06 mmol/L,钠 136 mmol/L,磷 1.96 mmol/L,总胆红素 53.70 μmol/L。X 线胸片提示右肺渗出,肠道动力性改变。入院诊断:新生儿呼吸窘迫综合征,新生儿呼吸衰竭,早产儿,ELBW。

患儿入院后给予呼吸机辅助通气,咖啡因兴奋呼吸中枢,布洛芬关闭动脉导管及肠外营养支持等治疗。(1)呼吸:先后给予无创经鼻间歇正压通气 (NIPPV)、CPAP、鼻导管吸氧辅助通气,枸橼酸咖啡因注射液 (5~10 mg/kg,qd,39 d) 预防呼吸暂停,至矫正胎龄 34 周。(2)循环:入院第 4 天,心脏彩超提示动脉导管未闭 (2.8 mm),随访心脏彩超;入院第 8 天,心脏彩超再次提示动脉导管未闭 (3.03 mm),给予限液、利尿、口服布洛芬 1 个疗程 [10 mg/(kg·d),qd,3 d] 后动脉导管闭合。(3)营养支持:患儿为 ELBW,营养筛查为高风险,入院第 1 天开始肠外营养支持,氨基酸 1.5 g/(kg·d),脂肪乳 0.5 g/(kg·d)。入院第 2 天,氨基酸和脂肪乳均逐渐加量至 3 g/(kg·d),并开始肠内微量喂养。患儿入院第 4 天建立中心静脉置管 (PICC),开始钙、磷补充,肠外营养中添加甘油磷酸钠 1 mL/kg (1 mmol/kg),葡萄糖酸

钙 4.5 mL/kg (1 mmol/kg),药师建议尽早添加维生素 D,医师考虑患儿肠道耐受不佳,暂未给予。入院第 8 天,血生化:ALP 910 U/L,钙 2.49 mmol/L,磷 0.73 mmol/L,提示钙、磷严重不足,药师建议增加钙、磷补充量,甘油磷酸钠增至 1.5 mL/kg (磷 1.5 mmol/kg),葡萄糖酸钙增至 6.75 mL/kg (钙 1.5 mmol/kg)。入院第 11 天,医师添加维生素 D 500 U/d,因患儿为 ELBW,药师建议维生素 D 剂量可增至 900 U/d。入院第 14 天,血生化:ALP 670 U/L,钙 2.19 mmol/L,磷 1.23 mmol/L,较前好转。血清 25 羟基维生素 D [25(OH)D] 水平偏低 (16.65 ng/mL),药师再次建议增加维生素 D 剂量至 1 300 U/d。入院第 22 天,患儿奶量达 130 mL/kg,血生化:ALP 507 U/L,钙 2.38 mmol/L,磷 2.44 mmol/L,停肠外营养,给予母乳及强化剂喂养。出院时患儿钙、磷、ALP、25(OH)D 水平均达标,体质量增长至 2 420 g,出院 1 个月门诊随访生长发育良好。

表 1 患儿治疗过程中骨代谢相关指标变化情况

日龄	钙/(mmol/L)	磷/(mmol/L)	ALP/(U/L)	25(OH)D/(ng/mL)
1 d	2.06	1.96	285	
8 d	2.49	0.73	910	
14 d	2.19	1.23	670	16.65
22 d	2.38	2.44	507	24.66
36 d	2.32	1.98	475	
43 d	2.17	1.78	441	
76 d	2.36	1.94	455	

2 讨论

早产儿 MBD 早期常无特异性临床表现,较多病例在影像学检查发现典型改变后才明确诊断,但此时骨内矿物质缺失可高达 20%~40%^[4]。治疗时机的延误可导致佝偻病样表现,甚至骨折。早产儿 MBD 主要以预防为主,包括提供充足的营养,补充钙、磷、维生素 D,对已出现 MBD 的早产儿,需加强钙、磷、维生素 D 等的补充。本例患儿早期开始进行肠外营养及钙、磷补充,但仍出现了血清磷进行性下降,在药师建议下加大了钙、磷、维生素 D 补充量,最终取得了较好的治疗效果。

2.1 MBD 相关骨代谢生化指标

目前,缺乏早期诊断 MBD 的特异性指标,通过动态关注血清磷、钙、ALP、甲状旁腺激素 (PTH)、25(OH)D 等指标有助于早期发现 MBD。

2.1.1 血清磷 血清磷在 MBD 识别上具有高度特异性,在生后 7~14 d 就会出现反应异常的骨代谢,但敏感性较低^[5]。当血清磷<1.8 mmol/L (5.56 mg/dL),即低于肾磷阈值,可被视为缺磷的标志,同时与 MBD 发生显著相关^[6]。

2.1.2 血清钙 血清钙水平在患者体内受骨代谢调控激素 PTH、降钙素等激素调控,即使骨钙流失血清钙仍可维持正常水平,低血清钙也可能与其他情况有关,MBD 晚期体内钙储存严重匮乏时才可能出现下降,故单纯血清钙水平不能作为早期 MBD 诊断指标。

2.1.3 ALP ALP 可直接反映骨细胞活性或功能状态,当骨骼矿化受阻时,血清 ALP 升高。然而 ALP 包含 4 种同工酶,早产儿 ALP 水平与出生体质量和胎龄呈负相关,且患 MBD 的早产儿多并发胆汁淤积,ALP 升高在 ELBW 早产儿中十分常见^[7],不宜单独作为早期预防 MBD 的依据。Viswanathan S 等^[8]发现,对于<30 周的 ELBW,ALP>500 IU/L 与 MBD 有关。Backström M C 等^[9]观察更大胎龄的 VLBW 发现 ALP>900 IU/L 和血清无机磷酸盐浓度<1.8 mmol/L,目前 MBD 诊断以此为依据。

2.1.4 PTH PTH 是骨代谢调控激素,其分泌受多种激素调节,在早产儿中,PTH 升高是钙缺乏的敏感指标。有研究^[10]显示,PTH>180 ng/dL 时,诊断重度 MBD 灵敏度为 71%,特异度为 88%。

2.1.5 25(OH)D 25(OH)D 为体内活性维生素 D(骨化三醇)的中间代谢产物,其水平是评价维生素 D 状态和储备的最佳指标,也是维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病早期诊断的主要依据^[11]。有研究^[12]显示,动态监测早产儿血清 25(OH)D 与 ALP 对早期预警 MBD 具有重要的临床意义。目前,主要参考 2016 年《营养性佝偻病防治全球共识》^[11],根据血清 25(OH)D 水平将维生素 D 状况分为充足、不足、缺乏 3 个级别。血清 25(OH)D >20~100 ng/mL(>50~250 nmol/L)为充足;血清 25(OH)D 为 12~20 ng/mL(30~50 nmol/L)为不足;血清 25(OH)D <12 ng/mL(<30 nmol/L)为缺乏。

2.2 早产儿肠外营养钙磷补充剂量

早产儿钙、磷的肠外营养推荐剂量在不同指南中差异较大,钙推荐范围为 40~140 mg/(kg·d),相当于 1.0~3.5 mmol/(kg·d),磷推荐范围为 31~108 mg/(kg·d),相当于 1.0~3.5 mmol/(kg·d),见表 2。其中,欧洲小儿胃肠营养学会(ESPGHAN)推荐剂量最大,对于稳定生长期早产儿推荐钙 1.6~3.5 mmol/(kg·d),磷 1.6~3.5 mmol/(kg·d)^[13]。美国肠内肠外营养学会(ASPEN)推荐钙 1.0~3.0 mmol/(kg·d),磷 1.0~2.3 mmol/(kg·d)^[14]。而 2013 年《中国新生儿营养支持临床应用指南》钙推荐剂量偏低^[15]。本例患儿给予钙、磷各 1 mmol/(kg·d)进行补充,4 d 后复查血生化,血磷水平仍降至 0.73 mmol/L,ALP 升至 910 U/L,提示钙、磷补充严重不足。药师在循证指南证据支持下,建议可增加钙、磷补充剂量至两者均达 1.5 mmol/(kg·d),医师采纳建议。入院第 14 天,ALP 670 U/L,钙 2.19 mmol/L,磷 1.23 mmol/L,磷水平上升,ALP 下降,提示治疗有效。

表 2 不同指南肠外营养钙、磷推荐剂量

指南	钙/[mmol/(kg·d)] 或[mg/(kg·d)]	磷/[mmol/(kg·d)] 或[mg/(kg·d)]
ESPGHAN(2018 年) ^[13]	1.6~3.5(64~140)	1.6~3.5(50~108)
ASPEN(2013 年) ^[14]	1.0~3.0(40~120)	1.0~2.3(31~71)
中国指南(2013 年) ^[15]	0.6~0.8(24~32)	1.0~1.2(31.0~37.2)
UpToDate(2019 年) ^[16]	1.6~2.5(65~100)	1.6~2.6(50~80)

2.3 钙、磷补充比例

钙、磷在体内呈动态平衡,肠外营养补充钙、磷的比例可影响骨矿化,ASPEN 提示当肠外营养中钙磷比为 1.3:1(摩尔比)或 1.7:1(质量比)时才可达到最大程度钙磷保留^[17],可能接近孕晚期胎儿体内钙磷沉积的比例:钙 120 mg/(kg·d),磷 70 mg/(kg·d)^[18],钙磷沉积质量比为 1.7:1。Pelegano J F 等^[19]的研究也支持这一观点,相较于钙磷比(质量比)1.3:1 或 2:1,钙磷比 1.7:1(质量比)改善了钙磷保留情况。但也有学者推荐略低的钙磷比,范围从 1.1:1 到 1.5:1(质量比)不等^[20]。对于最佳钙磷比仍有待进一步研究加以证实。

2.4 钙磷沉淀及静脉营养配制问题

目前,肠外营养液中可供选用的钙、磷制剂包括氯化钙注射液、葡萄糖酸钙注射液、复合磷酸氢钾注射液和甘油磷酸钠注射液等。由于氯化钙较葡萄糖酸钙更易形成磷酸钙沉淀,因此,推荐优先使用葡萄糖酸钙^[21]。复合磷酸氢钾注射液为无机磷酸盐,而甘油磷酸钠注射液为有机磷酸盐,由于有机磷酸盐不会解离出磷酸根,不会产生磷酸钙沉淀^[22],因此肠外营养推荐选择甘油磷酸钠作为磷来源。如需使用无机磷酸盐,又无法保证钙磷配伍的相容性时,建议单独输注磷酸盐。本例患儿选择的钙磷制剂为葡萄糖酸钙注射液和甘油磷酸钠注射液。选用这两种制剂的同时补充钙磷乘积≤2 500 mmol²/L²是安全的,可通过同一管路输入患儿体内^[23]。

影响“全合一”营养液(total nutrient admixture, TNA)中脂肪乳稳定性的重要因素之一是阳离子浓度,其限度的研究受检测方法不同的限制,尚无统一结论,通常认为一价阳离子应<150 mmol/L,二价阳离子应<10 mmol/L^[24]。在配制 TNA 时,须注意未经稀释的浓电解质溶液不能直接加入脂肪乳中,且阳离子浓度不能超过规定要求^[25],在输注过程中应关注营养液的性状。对于需限制液体量的新生儿,较高的钙剂量可能会导致二价阳离子超过此限制,即使未超出,影响其稳定性的因素还涉及配制、保存、运送、输注等环节。目前,笔者所在医院是将脂肪乳与非脂肪乳的营养液分开滴注,但鉴于 TNA 具有一定优势,有必要针对具体的静脉营养制剂考察和研究 TNA 中添加钙的限量与使用要点,确保新生儿肠外营养的安全。

2.5 维生素 D 补充

早产儿因无法从母体获得足够维生素 D,导致体内维生素 D 水平较低,而维生素 D 对维持钙稳态和骨骼健康具有重要作用。2015 年《维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议》(以下简称《建议》)针对高危人群,如早产儿、低出生体质量儿、双胎儿,生后应口服维生素 D 800~1 000 U/d,连用 3 个月,后改为 400~800 U/d^[26]。新版(2015 年)《建议》中不再延续旧版(2008 年)中的生后 2 周开始补充维生素 D 用法,提出应于出生后即开始口服补充维生素 D,以降低维生素 D 缺乏及佝偻病的发生率。本例患儿开始肠外钙磷补充时,药师建议添加维生素 D,但医师考虑患儿胎龄较小,微量喂

养时有潴留发生,胃肠道恐难以耐受口服药物,故生后 11 d 才添加维生素 D 500 U/d,药师根据患儿为 ELBW,建议维生素 D 预防剂量可增至 900 U/d,医师采纳建议。

共识^[11]推荐,对于<3 个月的 MBD 婴儿,可先给予口服维生素 D 2 000 U/d 连用 6~12 周,后予 400 U/d 作为维持剂量,治疗 3 个月后进行评估。患儿生后第 14 天,25(OH)D 水平为 16.25 ng/mL,提示维生素 D 水平不足,药师建议可将维生素 D 剂量由 900 U/d 增至 1 300 U/d,医师采纳建议,1 个月后复查 25(OH)D 水平上升至 24.66 ng/mL。

维生素 D 过量可出现高钙血症,轻者或早期表现为低热、烦躁、厌食、恶心、呕吐、腹泻、便秘及无力等;重者或晚期可出现高热、多尿、少尿、脱水、嗜睡、昏迷及抽搐等症状,严重者可因高钙血症导致软组织钙沉着和肾功能衰竭而死。共识^[11]将血清 25(OH)D 为 100~150 ng/mL (250~375 nmol/L) 定义为维生素 D 过量,>150 ng/mL 为维生素 D 中毒,会出现临床症状。此外,有研究显示,长时间摄入维生素 D 10 000 U/d,几乎不会对普通人群造成不良影响^[27]。维生素 D 注射较口服更易引起中毒,目前推荐的维生素 D 补充均为口服,剂量相对安全。在临床用药过程中,仍需定期监测血清钙、磷及 25(OH)D 水平,以指导治疗方案的调整,保障患儿用药安全。

3 小结

VLBW 和 ELBW 早产儿为 MBD 高发人群,优化全肠内营养及尽早达到全肠内喂养是预防 MBD 的关键,早期积极补充钙、磷及维生素 D,对预防远期并发症,如身材矮小、脆性骨折、骨骼发育畸形等具有重要意义。因此,对于有代谢性骨病风险人群,如胎龄较小的早产儿,尤其是 VLBW 和 ELBW,建议肠外营养中添加高剂量钙、磷成分,并尽早开始补充维生素 D。在本例患儿药物治疗过程中,临床药师结合患儿的临床特点及血清钙、磷、ALP、25(OH)D 水平变化情况,全程参与早产儿个体化给药方案制定及优化,从静脉营养钙、磷的补充剂量、比例、制剂选择、配制要求及维生素 D 用量方面提出药学建议,在保障患儿用药安全、改善患儿疾病转归方面发挥了积极作用。

参考文献:

- [1] NALLAGONDA S, NALLAGONDA M, DEORUKHKAR A. Metabolic bone disease of prematurity--an overview [J]. Paediatrics & child health, 2017, 27(1): 14-17.
- [2] RUSTICO S E, CALABRIA A C, GARBER S J. Metabolic bone disease of prematurity [J]. J Clin Transl Endocrinol, 2014, 1(3): 85-91.
- [3] LOTHE A, SINN J, STONE M. Metabolic bone disease of prematurity and secondary hyperparathyroidism [J]. Journal of paediatrics & child health, 2011, 47(8): 550-553.
- [4] 张荣娜,修文龙. 早产儿代谢性骨病[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(8): 624-627.
- [5] REHMAN M U, NARCHI H. Metabolic bone disease in the preterm infant: current state and future directions [J]. World J Methodol, 2015, 5(3): 115-121.
- [6] MATEJEK T, NAVRATILOVA M. Parathyroid hormone-reference values and association with other bone metabolism markers in very low birth weight infants--pilot study [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 32(17): 2860-2867.
- [7] CZECH-KOWALSKA J, CZEKUC-KRYSKIEWICZ E, PLUDOWSKI P, et al. The clinical and biochemical predictors of bone mass in preterm infants [J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0165727.
- [8] VISWANATHAN S, KHASAWNEH W, MCNELIS K, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(8): 982.
- [9] BACKSTRÖM M C, KOURI T, KUUSELA A L, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity [J]. Acta Paediatr, 2000, 89(7): 867-873.
- [10] MOREIRA A, SWISCHUK L, MALLOY M, et al. Parathyroid hormone as a marker for metabolic bone disease of prematurity [J]. Journal of perinatology, 2014, 34(10): 787-791.
- [11] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 781-796.
- [12] MUNNS C F, SHAW N, KIELY M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets [J]. Hormone research in paediatrics, 2016, 85: 83-106. doi: 10.1159/000443136.
- [13] VIOLA C. Comment on 2018 ESPGHAN/ESPE/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: calcium, phosphorus and magnesium [J]. Clinical nutrition, 2019, 38(3): 1475-1476.
- [14] NEHRA D, CARLSON S J, FALLON E M, et al. ASPEN. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease [J]. Journal of parenteral and enteral nutrition, 2013, 37(5): 570-598.
- [15] 蔡威,汤庆娅,王莹,等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(12): 1177-1182.
- [16] IAN J G, CHB M B. Parenteral nutrition in premature infants-UpToDate [EB/OL]. [2020-03-18]. <https://www.uptodate.cn/contents/parenteral-nutrition-in-premature-infants?>
- [17] BOULLATA J I, GILBERT K, SACKS G, et al. ASPEN clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing [J]. Journal of parenteral and enteral nutrition, 2014, 38(3): 334-377.
- [18] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 96.
- [19] PELEGANO J F, ROWE J C, CAREY D E, et al. Effect of calcium/phosphorus ratio on mineral retention in parenterally fed premature infants [J]. Journal of pediatric gastroenterology & nutrition, 1991, 12(3): 351-355.
- [20] SAMULI R. Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines [M]. Karger A G Basel, CH, 2014.
- [21] MCKINNON B. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition [J]. Nutrition in clinical practice, 1996, 11(2): 59-65.
- [22] ROCHERA-OMS C L, ALLWOOD M C, HARDY G. Organic phosphates in parenteral nutrition: pouring fresh water into an old bucket [J]. Nutrition, 1996, 12(5): 388-389.

- [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。