

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.012

· 论 著 ·

他克莫司致儿童急性胰腺炎 2 例

陈楷柠, 杜悦 (中国医科大学附属盛京医院, 沈阳 110000)

[摘要]目的:探讨他克莫司治疗儿童肾脏疾病导致急性胰腺炎的临床表现和病因,分析他克莫司与急性胰腺炎的相关性,为临床制定合理的诊疗方案提供参考。方法:回顾性分析中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏与风湿免疫科 2018-2020 年收治的 2 例应用他克莫司后出现急性胰腺炎患儿的临床资料。结果:2 例患儿在他克莫司应用过程中出现急性胰腺炎,包括典型上腹部疼痛、血淀粉酶和脂肪酶升高 3 倍以上,影像学符合胰腺炎改变。经停用他克莫司、禁食禁水、抑制胃酸分泌等对症支持治疗,症状、实验室检查、影像学均恢复正常。结论:对于肾脏风湿免疫系统疾病患儿,应用他克莫司应警惕急性胰腺炎,密切关注患儿症状与体征,及时完善血淀粉酶、脂肪酶、尿淀粉酶等实验室检查及胰腺影像学检查,早期诊断、治疗,防止病情进展导致全身性损害。

[关键词]他克莫司;药物性胰腺炎;胰腺损伤

[中图分类号]R725.7

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)03-0045-04

Two Cases of Acute Pancreatitis in Children Induced by Tacrolimus

Chen Kaining, Du Yue (Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical manifestations and etiology of acute pancreatitis in children with nephrosis after tacrolimus treatment, and to explore the correlation between tacrolimus and acute pancreatitis, so as to provide a reference for making reasonable diagnosis and treatment regimens in clinical practice. **Methods:** The medical records of 2 children with acute pancreatitis after tacrolimus treatment in the Pediatric Nephrology and Rheumatic Immunology Department of Shengjing Hospital of China Medical University from 2018 to 2020 were retrospectively analyzed. **Results:** Acute pancreatitis occurred in 2 children during tacrolimus treatment, including digestive system symptoms and signs, such as typical upper abdominal pain, blood amylase and lipase increased by more than 3 times, and imaging consistent with the change of pancreatitis. After discontinuation of tacrolimus, fasting for solids and liquids, inhibition of gastric acid secretion and other supportive treatments, the clinical symptoms, laboratory examination, and the imaging returned to normal. **Conclusion:** For children with renal rheumatic immune system diseases, we should be alert to the occurrence of acute pancreatitis when using tacrolimus, pay close attention to the symptoms and signs of children, timely improve the laboratory examination of blood amylase, lipase, urine amylase and pancreatic imaging examination, and realize early diagnosis and treatment, thus preventing systemic damage caused by disease progression.

[Keywords] tacrolimus; drug induced pancreatitis; pancreatic injury

1 病例资料

患儿 1,男,11 岁,2018 年 11 月于中国医科大学附属盛京医院确诊为紫癜性肾炎(血尿和蛋白尿型),给予醋酸泼尼松 50 mg 口服,qd,门诊随诊,激素逐渐减至停药,定期复查 24 h 尿蛋白定量为 0.20~0.45 g/d。2019 年 12 月 21 日出现大量蛋白尿(4.84 g/d)再次入院,更改诊疗方案为他克莫司(杭州中美华东制药有限公司,H20084514)2 mg 口服,bid[0.05 mg/(kg·d)],醋酸泼尼松 20 mg 口服,bid;2020 年 1 月 7 日他克莫司减至 1.5 mg,bid;2020 年 8 月 19 日他克莫司减至 1 mg,bid,期间尿蛋白持续阴性。2020 年 8 月 26 日以“确诊过敏性紫癜性肾炎 1 年余,腹痛伴发热 5 d”为主诉入院。查体:体质量 82 kg,体质量指数(BMI)30 kg/m²,神情状态可,上腹部有压痛,无反跳痛及肌紧张,肝、脾肋下未及。口服药物:他克莫司 1 mg,bid;骨化三醇 1 μg,qd;醋酸泼

尼松 10 mg,隔日顿服,他克莫司血药浓度 2.7 ng/mL。血细胞分析显示白细胞 8.37×10⁹/L;C-反应蛋白(CRP)99.40 mg/L;24 h 尿蛋白定量 0.96 g/d。空腹血糖 8.44 mmol/L;血淀粉酶 207 U/L,脂肪酶 1 505 U/L,尿淀粉酶 2 856 U/L。肝胆脾胰超声提示脂肪肝,胰腺肿大;胰腺上腹部核磁共振(MR)和核磁共振胰胆管造影(MRCP)显示胰腺肿胀,实质信号欠均匀,胰周少许渗出,注意胰腺炎,左肾小囊肿,见图 1。诊断:(1)过敏性紫癜;(2)过敏性紫癜性肾炎;(3)急性胰腺炎。

患儿停用他克莫司及醋酸泼尼松,给予兰索拉唑、头孢派酮钠/舒巴坦钠、禁食禁水补液等治疗,生长抑素肌肉注射抑制胰酶分泌。治疗 7 d 后复查 CRP 6.14 mg/L,24 h 尿蛋白定量 0.26 g/d,血淀粉酶 103 U/L,脂肪酶 429.0 U/L,血糖(早餐后 2 h)8.89 mmol/L;胰腺超声结果未见异常,见图 1。患儿经抗感染、禁食禁水、抑制胰酶分泌等治疗后生命体征恢复正常,无发热腹痛症

作者简介:陈楷柠(1997.08-),女,硕士,主要从事儿科临床工作,E-mail:13309816626@163.com。

通讯作者:杜悦(1971.10-),女,博士,主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail:duy@sj-hospital.org。

状,实验室检查、影像学均恢复正常,出院后门诊随访。

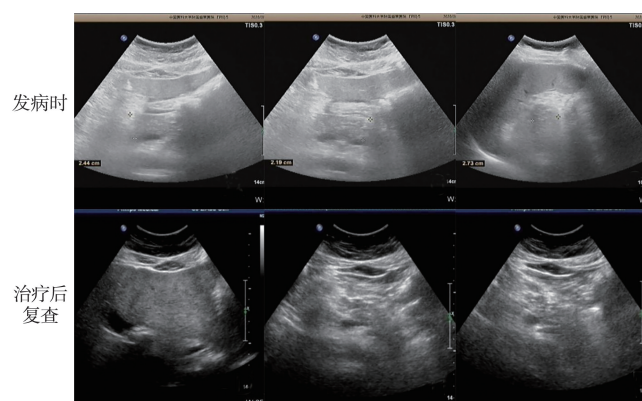


图1 患儿1腹部超声

患儿2,女,11岁,2017年9月于我院确诊狼疮性肾炎,肾脏活检结果回报提示狼疮性肾炎 IV-G(A),给予醋酸泼尼松片 20 mg 口服,tid;吗替麦考酚酯 0.5 g 口服,bid。此后随诊患儿尿蛋白仍间断反复,2018年9月28日,考虑患儿口服吗替麦考酚酯1年余,治疗效果欠佳,更改诊疗方案为他克莫司(杭州中美华东制药有限公司,H20084514)1 mg 口服,bid[0.05 mg/(kg·d)],醋酸泼尼松片早 12 mg、午 12 mg、晚 16 mg 口服。2018年10月24日患儿以“确诊系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎13个月、双下肢水肿伴呼吸困难2 d”为主诉再次入院。查体:体质量 48 kg,神志萎靡,一般状态较差,双眼睑略水肿,躯干腹软稍胀,全腹无压痛、反跳痛及肌紧张,肝、脾肋下未及,双下肢水肿,指压痕(+)。口服药物:他克莫司 1 mg,bid;醋酸泼尼松早 12 mg、午 12 mg、晚 16 mg;叶酸片 5 mg,tid;维生素 B₁₂ 片 25 μg,qd;多糖铁复合物胶囊 150 mg,qd;左卡尼汀口服溶液 10 mL,bid;盐酸贝尼地平片 4 mg,bid;碳酸钙 D₃ 600 mg,bid;骨化三醇 0.25 μg,qd;3 天吠塞米 20 mg,bid,4 天螺内酯 20 mg,tid,交替口服。检查结果显示他克莫司血药浓度 6.2 ng/mL,血常规显示白细胞 9.33×10⁹/L,CRP 24 mg/L;24 小时尿蛋白定量 1.48 g/d;血淀粉酶 888 U/L,脂肪酶 3 631.1 U/L,尿淀粉酶 402 U/L;血糖 27.8 mmol/L,指尖血糖 29.4 mmol/L,尿葡萄糖++++;血乳酸 5.4 mmol/L;pH 7.42,实际碳酸氢盐 27.9 mmol/L,标准碳酸氢盐 27.4 mmol/L,细胞外剩余碱 3.4 mmol/L,血液剩余碱 3.1 mmol/L。腹部 CT 回报:肝大,脂肪肝。十二指肠降部及水平部壁水肿增厚伴渗出;胰腺周围少许渗出,皮下散在渗出提示胰腺炎,见图 2。诊断:(1)系统性红斑狼疮(重型);(2)狼疮肾炎 IV-G;(3)狼疮脑病;(4)低血容量休克;(5)急性胰腺炎(高血糖);(6)代谢性酸中毒(代偿期)、高乳酸血症。

停用他克莫司及醋酸泼尼松,给予患儿小剂量胰岛素控制血糖,连续性肾脏替代治疗(CRRT)清除炎症因子,同时辅以兰索拉唑、生长抑素、头孢曲松。患儿 CRP 水平进行性升高,达到 185 mg/L 后,抗菌药物由头孢曲松更换为头孢哌酮钠/舒巴坦钠联合利奈唑胺抗感染治

疗。治疗 10 d 后患儿未再次出现发热,意识状态逐渐好转,自诉无腹部疼痛,病情稳定,医师拟进一步对症治疗,家属拒绝,要求出院。

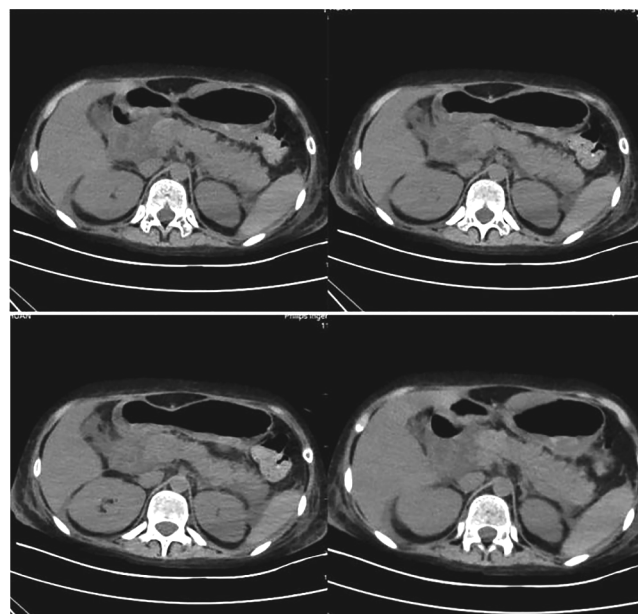


图2 患儿2腹部CT

2 讨论

2.1 儿童急性胰腺炎致病因素

儿童胰腺炎致病因素包括感染、胆道结构异常、全身疾病、药物、创伤、遗传和代谢等因素^[1]。近年来,由于多种新药问世,药物性胰腺炎的发病率呈上升趋势,占全部急性胰腺炎病例的 0.1%~2.0%^[2]。儿童是药物性胰腺炎的高危人群^[3],且药物是小儿急性胰腺炎首次发作最常见的病因^[4]。

药物性胰腺炎是与多种药物相关的不良反应,据报道,100 余种药物可引起胰腺炎^[5]。常见药物包括解热镇痛药物布洛芬,抗结核药物异烟肼,抗癫痫药丙戊酸,免疫抑制剂硫唑嘌呤、他克莫司,抗肿瘤药物门冬酰胺酶,抗菌药物复方磺胺甲噁唑,氨基水杨酸药物美沙拉秦以及利尿剂、糖皮质激素等。本研究中 2 例患儿,使用的可能导致胰腺炎的药物分别为糖皮质激素、利尿剂、他克莫司,其余药物目前尚未见报道可致胰腺炎的风险。有研究显示,利尿剂虽是导致胰腺炎的危险因素,但急性胰腺炎的发病与利尿剂使用并无直接相关性,且迅速缓解水肿症状对急性胰腺炎的治疗有辅助作用^[6]。本研究 2 例患儿激素均为常规剂量,但病情反复,用药时间久。有研究表明类固醇激素并不能导致急性胰腺炎发生或增加病死率,相反,类固醇激素治疗急性胰腺炎可能发挥了一定作用^[7]。且合理使用激素可显著改善疾病预后^[8]。

目前,国内外关于药物性胰腺炎的诊断标准尚无统一论。诺氏评估量表是 1981 年由加拿大药物学家 Naranjo C A 等^[9]首先提出,主要用于评价和确定药物使用与药物不良反应的相关性及紧密程度。根据诺氏评

估量表,患儿 1 及患儿 2 总评分均为 4 分(既往有类似报道+1 分,为使用可疑药物后发生+2 分,停药后缓解+1 分,存在其他原因引起的不良反应-1 分,存在客观证据证实该反应+1 分),属于“可能”范围。2014 年有研究^[10]提出了药物性胰腺炎的诊断标准:(1)符合急性胰腺炎诊断标准;(2)排除急性胰腺炎的其他常见原因;(3)怀疑药物给药史;(4)潜伏期与多数文献报道一致;(5)停药后胰腺炎临床症状得以改善,胰腺酶降低;(6)再挑战测试为阳性。本研究中患儿 1、患儿 2 均符合标准(1)(2)(3)(5)。

2.2 他克莫司与急性胰腺炎的相关性

有研究^[11]表明,免疫抑制剂与急性胰腺炎相关,但发病率并不高。十年来,免疫抑制剂用量增加导致免疫治疗相关性胰腺炎的发病率增加。其中他克莫司作为一种通过抑制钙调磷酸酶发挥作用的免疫抑制剂,可能与儿童急性胰腺炎相关。患儿 1 他克莫司血药浓度为 2.7 ng/mL,患儿 2 他克莫司血药浓度为 6.2 ng/mL,均达到有效浓度。在排除糖皮质激素和利尿剂情况下,本研究考虑他克莫司为导致 2 例患儿胰腺炎的主要原因。

他克莫司是从链霉菌属中分离出的发酵产物,也是一种大环内酯类抗生素,为一种强力的新型免疫抑制剂,作用与环孢素类似,但较环孢素强 100 倍。他克莫司作用机制为通过抑制白细胞介素(IL)-2 产生,对机体 T 淋巴细胞功能充分抑制,具有较强免疫抑制效用,是肝、肾移植的一线用药,在儿童肾脏疾病治疗中,他克莫司可有效调节机体免疫,减少肾小球损伤和蛋白尿,常与激素联用治疗儿童难治性肾病综合征。目前仅少数他克莫司引起胰腺炎的报道。Ogunsinde B A 等^[12]和马军等^[13]各报道 1 例肾移植术后可能由他克莫司导致胰腺炎的病例。既往较多研究报道了心脏移植术后^[14]、肝脏移植术后^[15]、同种异体脐带血移植术后^[16]应用他克莫司出现胰腺炎的病例。刘红霞等^[17]报道了肾病综合征患儿应用他克莫司致急性胰腺炎 1 例。

他克莫司致胰腺炎的机制尚不明确。有研究表明,他克莫司接种至正常小鼠后并未改变胰腺组织学结构^[18],但在由 L-精氨酸诱导发生胰腺炎的情况下,他克莫司可导致胰腺实质水肿、炎性浸润和萎缩加重。此外,他克莫司与高血糖发生率相关^[19],可能是胰腺病变的危险因素。本研究中 2 例患儿均出现了血糖升高,患儿 1 空腹血糖 8.44 mmol/L,患儿 2 空腹血糖 27.8 mmol/L,且出现了浅快呼吸,血气分析 pH 值正常,但实际碳酸氢盐及标准碳酸氢盐、剩余碱增高,血乳酸 5.4 mmol/L,出现了酸中毒症状,考虑可能与胰腺功能受损相关。Terada Y 等^[20]发现他克莫司可导致伤害感受器 TRPV1 受体激活,参与胰腺疼痛的信号传导,可能为临床出现上腹部疼痛的原因。

2.3 药物性胰腺炎的治疗

药物性胰腺炎在治疗上与普通急性胰腺炎的主要区别是需停用可疑药物,若在单一药物治疗期间出现急

性胰腺炎,应立即停药,若在药物联用过程中出现急性胰腺炎,应首先停用最可疑药物,观察患儿临床症状,若症状持续存在并加重,再停用其他药物,逐一排查,明确与急性胰腺炎发生相关的药物。对于儿童药物性胰腺炎的后续治疗,应与急性胰腺炎类似,给予对症支持治疗,包括禁食、补液、维持水电解质平衡、胃肠减压、胃酸抑制及抑制胰酶分泌等。

本研究 2 例患儿均为继发肾脏疾病,应用他克莫司治疗,随访过程中出现腹痛发热等临床表现,入院后确诊为急性胰腺炎,给予积极对症治疗后好转。提示应用他克莫司应警惕药物性胰腺炎的发生,密切关注患儿症状与体征,随访过程中需注意空腹血糖、血淀粉酶和脂肪酶监测,一旦发现异常,立刻按照急性胰腺炎诊疗常规治疗,并严格监测血药浓度,及时调整用药剂量,避免延误病情。

参考文献:

- [1] HUSAIN S Z, SRINATH A I. What's unique about acute pancreatitis in children; risk factors, diagnosis and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 366-372.
- [2] NITSCHKE C J, JAMIESON N, LERCH M M, et al. Drug induced pancreatitis [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(2): 143-155.
- [3] RASHIDI M, RØKKE O. Prospective evaluation of the cause of acute pancreatitis, with special attention to medicines [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(6): 2104-2110.
- [4] ABU-EL-HAJA M, HORNUNG L, LIN T K, et al. Drug induced pancreatitis is the leading known cause of first attack acute pancreatitis in children [J]. *Pancreatol*, 2020, 20(6): 1103-1108.
- [5] TENNER S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44): 16529-16534.
- [6] HAO S, WU Y, KANG Y, et al. A single-center analysis of primary nephrotic syndrome with acute pancreatitis in children [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(27): e21056.
- [7] DERK C T, DE HORATIUS R J. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis: a case series [J]. *Clin Rheumatol*, 2004, 23(2): 147-151.
- [8] YANG Y, YE Y, LIANG L, et al. Systemic-lupus-erythematosus-related acute pancreatitis: a cohort from south China [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 568564. doi: 10.1155/2012/5685.
- [9] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239.
- [10] 钱家鸣,王淑君. 药物性胰腺炎的诊断与治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(8): 722-725.
- [11] WEISSMAN S, AZIZ M, PERUMPAIL R B, et al. Ever-Increasing diversity of drug-induced pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(22): 2902-2915.
- [12] OGUNSEINDE B A, WIMMERS E, WASHINGTON B, et al. A case of tacrolimus (FK506)-induced pancreatitis and fatality 2 years postcadaveric renal transplant [J]. *Transplantation*, 2003, 76(2): 448.

- [13] 马军, 寇建涛, 张欣雪, 等. 肾移植术后重症急性胰腺炎一例[J/OL]. 中华移植杂志(电子版), 2017, 11(4): 238-240.
- [14] NIETO Y, RUSS P, EVERSON G, et al. Acute pancreatitis during immunosuppression with tacrolimus following an allogeneic umbilical cord blood transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 26(1): 109-111.
- [15] MCDIARMID S V, KLINTMALM G, BUSUTTIL R W. FK 506 rescue therapy in liver transplantation: outcome and complications [J]. Transplant Proc, 1991, 23(6): 2996-2999.
- [16] IM M S, AHN H S, CHO H J, et al. Diabetic ketoacidosis associated with acute pancreatitis in a heart transplant recipient treated with tacrolimus [J]. Exp Clin Transplant, 2013, 11(1): 72-74.
- [17] 刘红霞, 姜志虎, 李志玲, 等. 他克莫司致儿童急性胰腺炎一例[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(8): 983-985.
- [18] MOREIRA M, MATIAS J E, SOUZA C J, et al. Action of tacrolimus in arginine induced experimental acute pancreatitis [J]. Rev Col Bras Cir, 2011, 38(4): 260-265.
- [19] TOSUR M, VIAU-COLINDRES J, ASTUDILLO M, et al. Medication-Induced hyperglycemia: pediatric perspective [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e000801. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000801.
- [20] TERADA Y, TSUBOTA M, SUGO H, et al. Tacrolimus triggers transient receptor potential vanilloid-1-dependent relapse of pancreatitis-related pain in mice [J]. Pharmacology, 2017, 99(5-6): 281-285.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-04-25 修回日期:2021-05-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.013

· 论 著 ·

静注人免疫球蛋白对新生儿乙肝核心抗体的影响

杨淋, 杨广, 邓涛 (攀枝花市妇幼保健院, 四川攀枝花 617000)

[摘要]目的:探讨新生儿使用静注人免疫球蛋白(IVIG)后乙肝核心抗体(HBcAb)的变化。方法:采用回顾性研究方法,收集我院2019-2020年使用IVIG的住院新生儿病历,分析使用IVIG前后患儿HBcAb的变化。结果:共收集43例患儿,其中5例使用IVIG前后HBcAb均呈阳性,10例使用IVIG前后HBcAb均呈阴性,18例使用IVIG后HBcAb由阴性转为阳性,10例使用IVIG后因未进行乙肝5项复测未知HBcAb的变化。结论:输注IVIG会引起新生儿HBcAb水平升高,提示对输注IVIG的患儿进行抗体被动转移的排除具有重要意义。

[关键词]静注人免疫球蛋白;乙肝核心抗体;抗体被动转移

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)03-0048-03

Effect of Intravenous Immunoglobulin on Hepatitis B Core Antibody in Neonates

Yang Lin, Yang Guang, Deng Tao (Panzhihua Maternal and Child Health Hospital, Sichuan Panzhihua 617000, China)

[Abstract]Objective: To investigate the changes of hepatitis B core antibody (HBcAb) in newborns after intravenous immunoglobulin (IVIG). Methods: Retrospective research method was conducted in this study to collect medical records of newborns who had IVIG in our hospital from 2019 to 2020, and the changes of HBcAb before and after using IVIG were compared. Results: Among 43 hospitalized children treated with IVIG, 5 children were HBcAb positive before IVIG treatment; HBcAb was still negative in 10 children after IVIG treatment; HBcAb was positive in 18 children after IVIG; 10 children were not retested for hepatitis B after IVIG, so the changes of HBcAb were unknown. Conclusion: Infusion of IVIG can increase the level of HBcAb in neonates, which suggests that it is of great significance to eliminate passive transfer of antibodies in neonates with IVIG.

[Keywords]intravenous immunoglobulin; hepatitis B core antibody; passive antibody transfer

静注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是由健康人血浆制备而成,含有广谱抗病毒、细菌或其他病原体的免疫球蛋白(IgG)抗体,经静脉输注后,能迅速提高受者血液中的IgG水平,增强机体的抗感染能力和免疫调节功能。国外报道了患者输注IVIG导致乙肝表面抗体(HBsAb)和乙肝核心抗体(HBcAb)升高

的现象,并认为是由于治疗过程中输注了含有抗体的血液制品,导致相应抗体水平升高而引起的“抗体被动转移”^[1],但我国类似报道罕见。随着研究的深入,近年来IVIG广泛用于新生儿。《慢性乙型肝炎基层诊疗指南》《内科学》等权威资料中,乙型肝炎病毒(HBV)血清学标志物的临床意义:HBcAb阳性提示感染过HBV^[2-3]。新

作者简介:杨淋(1991.09-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 862376190@qq.com。

通讯作者:邓涛(1989.09-),男,大学本科,主管药师,主要从事药品采购工作,E-mail: 602734373@qq.com。