

## · 药物与临床 ·

## 临床药师参与 1 例肝衰竭患者糖皮质激素治疗的分析与药学监护

范梦瑶<sup>1,2</sup>, 宋琳<sup>3</sup>, 田涇<sup>1</sup> (1. 第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433; 2. 南京医科大学附属无锡第二医院药学部, 江苏 无锡 214002; 3. 海军机关门诊部耳鼻喉科, 北京 100841)

**[摘要]** **目的** 探讨临床药师参与患者药物治疗方案的制订和药学监护的方法。**方法** 结合 1 例乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭患者的糖皮质激素治疗方案, 分析糖皮质激素治疗的机制、应用时机、剂量疗程, 并对相关不良反应进行药学监护。**结果** 临床药师的意见被采纳, 患者经治疗后病情趋于好转。**结论** 临床药师参与患者治疗及药学监护, 协助医生进行给药方案的调整, 有助于药物治疗的安全性和有效性。

**[关键词]** 肝衰竭; 糖皮质激素; 药学监护

**[中图分类号]** R575.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2018)05-0464-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.019

## Case study and clinical pharmacists participated pharmaceutical care in glucocorticoids treatment for a patient with liver failure

FAN Mengyao<sup>1,2</sup>, SONG Lin<sup>3</sup>, TIAN Jing<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China; 3. Department of ENT, Naval Authority Clinic, Beijing 100841, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore how clinical pharmacists participating in medication regimen design and carrying out pharmaceutical care. **Methods** The clinical pharmacist participated in the therapy for a patient with acute-to-chronic liver failure associated with hepatitis B and adjusted the glucocorticoid administration time and dosage based on the mechanism of glucocorticoid action. **Results** Physicians accepted clinical pharmacist's suggestion and the patient recovered well after the treatment. **Conclusion** The clinical pharmacist's participation in the treatment and the optimization of medication regimen improved the safety and efficacy of drug treatment.

**[Key words]** liver failure; glucocorticoids; pharmaceutical care

### 1 病例摘要

患者 56 岁, 中年男性, 体重 74 kg, 因乏力、纳差、肤目黄染 20 余天于 2017 年 8 月 11 日入院。患者 7 月 14 日大量饮酒 (4 两白酒), 7 月 20 日感乏力、纳差, 后逐渐出现皮肤巩膜黄染、尿黄、伴厌油。7 月 25 日就诊于外院, 查肝功能示总胆红素 (TBIL) 253.7 μmol/L、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 2 404 U/L、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 1 008 U/L、凝血酶原时间 (PT) 13.8 s, 乙肝标志物示小三阳, 乙肝病毒定量 (HBV DNA) 6.5 × 10<sup>6</sup> IU/ml, 予恩替卡韦抗病毒治疗, 但肝功能未见好转, 8 月 3 日肺部 CT 示右肺下叶纤维灶, 腹腔积

液, 胆囊炎, 8 月 8 日至 8 月 10 日静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 (甲强龙) 40 mg qd, 冲击治疗 3 d。为进一步治疗, 8 月 11 日赴第二军医大学附属长海医院以“慢性乙型肝炎重症、酒精性肝病”收入院, 自发病来, 患者精神状态一般, 体力情况一般, 食欲及食量一般, 睡眠情况良好, 体重无明显变化, 两便正常。患者有 20 余年饮酒史, 每月饮酒 15 次, 每次平均 2 两白酒。

### 2 临床检查与诊断

#### 2.1 入院查体

体温 36.5 °C, 心率 72 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 114/72 mmHg。肤目重度黄染, 未见肝掌及蜘蛛痣; 腹平坦, 无腹壁静脉曲张, 腹部柔软, 无压痛、反跳痛, 腹部无包块。肝脏肋下未触及, 脾脏肋下未触及, 墨菲征阴性, 肾区无叩击痛, 无移动性浊音。肠鸣音未见异常, 双下肢无浮肿。

**[作者简介]** 范梦瑶, 本科, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Email: fyangyang\_ym@163.com

**[通讯作者]** 田涇, 博士, 主管药师, Email: 50956881@qq.com

## 2.2 辅助检查

乙肝标志物(2017-07-26,外院):乙肝病毒表面抗原(HBsAg) $>250$  IU/ml、乙肝病毒表面抗体(HBsAb) 34.83 IU/ml、乙肝病毒e抗原(HBeAg)一、乙肝病毒e抗体(HBeAb)+、HBV DNA  $6.5 \times 10^6$  IU/ml。

肝功能(2017-08-07,外院):TBIL 549.4  $\mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素(DBIL) 396.2  $\mu\text{mol/L}$ 、ALT 319 U/L、AST 213 U/L、白蛋白(ALB) 31.4 g/L;PT 15 s。

肝功能(2017-08-11,本院):TBIL 463.8  $\mu\text{mol/L}$ 、DBIL 378.5  $\mu\text{mol/L}$ 、ALT 201 U/L、AST 105 U/L、ALB 30.5 g/L;PT 13.2 s。

## 2.3 临床诊断

①慢性乙型肝炎,慢加急性肝功能衰竭;②肝肾综合征;③自发性细菌性腹膜炎;④酒精性肝损害。

## 3 治疗经过

患者入院后查HBV DNA  $4.39 \times 10^3$  IU/ml,继续恩替卡韦抗病毒治疗,同时辅以保肝、降酶、退黄、护胃、预防肝性脑病等综合治疗,临床医生认为该患者外院前期糖皮质激素用药剂量不足,予地塞米松10 mg qd静滴治疗。入院第8天复查肝功能示TBIL 660.1  $\mu\text{mol/L}$ 、ALT 307 U/L、AST 133 U/L;PT 13.4 s,查血白细胞计数(WBC)  $8.23 \times 10^9$  /L、中性粒细胞百分比(N%) 80.5%,查体与入院相同,临床药师建议将地塞米松剂量降为5 mg qd,医生接受建议并加用前列地尔改善肝肾循环。随后监测患者各项指标,提示病情进行性加重,第11天复查肝功能示TBIL 735.6  $\mu\text{mol/L}$ ,查血示WBC  $12.87 \times 10^9$  /L、N% 91.5%、血氨 86.6  $\mu\text{mol/L}$ ,遂将地塞米松静滴改为醋酸泼尼松片20 mg qd口服,给予加强门冬氨酸鸟氨酸预防肝性脑病治疗。第15天复查肝功能示TBIL 688.9  $\mu\text{mol/L}$ ,查血WBC  $16.23 \times 10^9$  /L、N% 93.5%、降钙素原(PCT) 2.680 ng/ml,同时血肌酐为142 mmol/L,较前明显升高,肾小球滤过率47.2 ml/min,较前降低,考虑并发肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS),将醋酸泼尼松片改为15 mg qd口服,加用特利加压素改善肾功能。考虑患者目前血象进行性升高,临床药师建议停用醋酸泼尼松片,及时加用抗感染药物,医生同意将醋酸泼尼松片停用,并加用头孢哌酮舒巴坦钠1.5 g q 12 h静滴抗感染。第20天B超提示腹水(4 cm)较前明

显增多,腹部有压痛,查腹水颜色较深、浑浊,诊断为自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP),将抗感染药物升级为亚胺培南西司他丁500 mg q 12 h静滴。但患者肾功能无明显改善,遂行血液透析治疗。第23天经上述综合治疗后患者复查血WBC  $9.45 \times 10^9$  /L、N% 83.5%,肝功能TBIL 643.9  $\mu\text{mol/L}$ 。继续以上方案治疗后,患者病情好转。

## 4 分析与讨论

### 4.1 糖皮质激素阻止肝衰竭发生与发展的机制

不同病因所致的肝衰竭的发病机制差异较大,但肝衰竭发生的根本病理基础是过强的免疫应答及炎症反应导致肝实质细胞广泛变性与坏死。其中内毒素、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )在乙型肝炎病毒(HBV)相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的发生与发展中起关键作用。糖皮质激素能够抑制体内的免疫应答与炎症反应,通过其受体(GR)的介导,抑制多种促炎性细胞因子基因的表达,并激活多种抗炎性细胞因子基因的表达,从而有效阻止炎症的发生与发展。同时糖皮质激素能够通过诱导免疫细胞凋亡,调节CD4<sup>+</sup>T细胞各亚群比例,抑制肝内细胞间黏附分子-1的表达来阻止原发性肝损伤;阻止内毒素/TNF $\alpha$ 等细胞因子介导的继发性肝损伤<sup>[1]</sup>。张欣对糖皮质激素治疗肝衰竭疗效及安全性的Meta分析<sup>[2]</sup>结果显示,与一般对症支持治疗相比,糖皮质激素可明显提高治疗有效率,降低TBIL,降低早期肝衰竭患者的病死率,但在降低ALT、感染、出血发生率方面无统计学差异。

### 4.2 糖皮质激素治疗的应用时机

中华医学会《肝衰竭诊治指南(2012版)》(简称《肝衰竭指南》)<sup>[3]</sup>中仅推荐在肝衰竭早期或前期可酌情使用,且推荐证据级别低。从理论上说,在肝衰竭的不同阶段,其病变特征存在一定的差异。在肝衰竭的前期与早期以肝细胞广泛浊肿变性为主,肝细胞坏死较轻,但到了肝衰竭的中后期则以肝实质细胞广泛坏死为主,而此时的肝细胞坏死是不可逆转的,因此只有在肝细胞广泛浊肿变性且肝组织坏死较轻时快速抑制过强免疫应答与肝组织炎症,才能阻止肝衰竭的发生与疾病进展<sup>[1]</sup>。《肝衰竭指南》中对肝衰竭早期的定义:①有极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;②黄疸进行性加深(血清TBIL  $\geq 171$   $\mu\text{mol/L}$ 或每日上升  $\geq 17.1$   $\mu\text{mol/L}$ );③有出血倾向,30% $<$ 凝血酶原活动度(PTA)  $\leq 40\%$ (或 $1.5 <$ 国际标准化比值

(INR) $\leq 1.9$ );④未出现肝性脑病或其他并发症。结合本例患者,在外院就诊时:①患者已有乏力、纳差等消化道症状;②查肝功能示TBIL 253.7  $\mu\text{mol/L}$  (2017年7月25日);③未出现肝性脑病或其他并发症,此时该患者病情发展迅速,因此临床药师认为在外院入院时已有应用糖皮质激素的指征,但在入院15 d后才予甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg qd静滴,显然已经错过抑制免疫应答及炎症反应的最佳时期。

### 4.3 应用糖皮质激素的种类选择及剂量疗程

目前,糖皮质激素在肝衰竭治疗中的种类选择及剂量疗程尚存在较大争议,主要方案有中剂量-中疗程或中剂量-长疗程治疗。黄燕等<sup>[4,5]</sup>治疗组使用糖皮质激素静滴,甲泼尼龙琥珀酸钠1 mg/(kg·d)或琥珀酸氢化考的松5 mg/(kg·d),待胆红素消退 $>1/3$ 时减量,每2~3 d减量10~20 mg甲泼尼龙琥珀酸钠或50~100 mg琥珀酸氢化考的松,减量至甲泼尼龙琥珀酸钠20 mg/d或琥珀酸氢化考的松100 mg/d后,改为强的松20 mg/d口服维持,并以每2~3 d减量5 mg的速度减至停药,静脉用药疗程控制在2周左右,总疗程控制在1个月左右;疗效应答标准:激素使用3 d TBIL下降 $>1/3$ ,则视为有效,继续治疗;3 d后TBIL仍呈进行性上升趋势或下降不明显,则视为无效,停用该方案。短疗程使用主要指中剂量、疗程控制在1周内的方案,Zhang等<sup>[6]</sup>采用短疗程糖皮质激素治疗方案(地塞米松10 mg/d,静脉注射5 d)干预慢加急性肝衰竭前期56例,结果显示能显著降低肝衰竭发生率,提高存活率。本例患者在外院时曾用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg/d治疗,但肝功能指标并没有显著降低,根据此前文献计算该患者使用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量应达到74 mg才能达到治疗效果,即便将甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg换算为地塞米松也只有7.5 mg,与推荐的短疗程糖皮质激素治疗方案相比,剂量显然不足,这给该患者的后期治疗带来不小的困难。入院后立即给予地塞米松10 mg/d,临床药师认为已错过激素使用最佳时机,但医生认为此时患者情况危急,应用激素仍能阻断免疫应答与肝组织炎症。药师提醒医生此时应把握好使用疗程及减量方案,否则糖皮质激素可能导致感染、消化道出血、水钠潴留、代谢紊乱等严重并发症。临床药师在第8天患者肝功能TBIL呈上升趋势时建议将地塞米松减量,在第15天血象进行性升高时建议尽早停用醋酸泼尼松片并进行抗感染治疗,结合患者实际情况在糖皮质激素的应用上积极调整方案得到医生认可,及时避免了相关不良反应的发生,使得患者的病情

恶化得到控制。

### 4.4 糖皮质激素相关的不良反应的药学监护

一般中剂量,中、长疗程的糖皮质激素与大剂量冲击疗法相比,能显著降低不良反应的发生。但对于肝衰竭患者而言,糖皮质激素长期应用仍可能增加感染的发生率,有发生上消化道出血的风险,此外可能加重腹水、肝性脑病、肝肾综合征等并发症的发生和发展。在临床实践中药师提倡使用质子泵抑制剂预防消化道出血,进行口腔护理,以防止细菌、真菌感染,对于乙肝患者使用合理的抗病毒药物。该患者入院使用地塞米松治疗后,相关肝功能指标提示肝脏损害并没有得到很好的控制,相继出现了HRS和SBP的并发症,在加强补液、加用特利加压素改善肾功能不明显的情况下,实施血透治疗给患者带来良好的预后。同时对于重症患者,尤其前期免疫抑制治疗者,积极寻找感染证据,早期足量使用抗菌药物,有效控制SBP的发展也能为患者赢得一线生机。

## 5 结论

根据相关指南和共识推荐<sup>[7,8]</sup>,在发生肝衰竭时,应用激素治疗需密切监测,以免延误肝移植治疗的机会。在国外指南<sup>[9,10]</sup>中,重症酒精性肝炎应用激素治疗也有较为充分的理据支持,但在国内肝衰竭患者中,以病毒性肝炎相关性肝衰竭占有比例最高,其中乙型肝炎最多,糖皮质激素用于治疗肝衰竭在我国已应用多年,但目前为止其使用仍旧充满争议。

笔者通过1例乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭患者的成功治疗,提示临床医生和药师:①对于起病急、进展快的患者,早期应用糖皮质激素有利于控制疾病进展;②糖皮质激素应用的剂量及时间应准确把握,避免其不良反应的产生;③一旦出现了相关并发症,尤其是有感染证据,应立即停用糖皮质激素,并且积极对症治疗。本例中医生坚持使用地塞米松进行治疗,临床药师配合医生严密观察患者体征及各项指标,把握用药疗程,提供激素减量方案,最终该患者病情得到有效控制。药师通过复习指南及文献,从糖皮质激素应用的有效性和安全性方面向临床提出建议,密切关注患者用药情况并做好药学监护,积极配合医生参与给药方案的制订和调整,为患者的合理安全用药保驾护航。

## 【参考文献】

[1] 张辉艳,张绪清.糖皮质激素阻止肝衰竭发生与发展的机制

- [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(5): 481-484.
- [2] 张欣. 糖皮质激素治疗肝衰竭疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1): 73-77.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6): 321-327.
- [4] 黄燕, 罗二平, 黄小平, 等. 糖皮质激素对乙型肝炎重症化阻断作用的临床观察[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(3): 272-274.
- [5] 周超, 罗生强, 宫嫚, 等. 糖皮质激素在常见肝病治疗中的应用[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(1): 15-17.
- [6] ZHANG XQ, JIANG L, YOU JP, *et al.* Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure[J]. *Hepatology Res*, 2011, 41(1): 46-53.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 9-22.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(4): 971-1004.
- [9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝胆病杂志, 2010, 26(3): 229-232.
- [10] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2): 399-420.
- [收稿日期] 2018-01-30 [修回日期] 2018-04-13  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 429 页)

表 4 红旱莲目标成分含量测定结果

样品编号	芦丁 (mg/g)	金丝桃苷 (mg/g)
2	0.023	0.069
3	0.017	0.055
4	0.029	0.077
5	0.217	0.833
6	0.036	0.099
7	0.041	0.046
8	0.024	0.316
9	0.042	0.120
平均值	0.054	0.202

海棠主要区别为:茎圆柱形,无四棱线;花萼、花瓣有黑色腺点;花柱头 3,分离;蒴果小,3室。元宝草叶片基部合生在一起,茎贯穿其中<sup>[5]</sup>。

收集的样品中,1号和10号样品性状与正品有很大差异。1号样品表面红棕色;茎基部圆柱形,具多纵棱,叶皱缩,多破碎;种子球形,亮黑色。10号样品表面棕褐色;叶互生,基生叶具长柄而稍抱茎,叶长椭圆形;节明显膨大。

### 5.2 TLC 条件的选择

对供试品溶液制备、薄层板、展开系统进行了优化,对温度、湿度等影响因素进行了考察。采用不同取样量(1,2 g),不同提取溶剂(60%乙醇、乙醇、甲醇)和不同提取方式(回流 30 min、超声处理 30 min)试验,确立了供试品溶液的制备方法。

在 TLC 法的建立过程中,分别对不同薄层板(聚酰胺薄膜、自制青岛海洋硅胶 G 板、Merck 硅胶 G 板),不同展开系统[甲醇-冰醋酸-水(4:1:5)、

正丁醇-甲苯-冰醋酸-水(3:2:1:1)、乙酸乙酯-丁酮-甲酸-水(5:3:1:1)],不同点样量(1、2、3、4、5、6  $\mu$ l)和不同温度及湿度(温度:25  $^{\circ}$ C,相对湿度:20%、70%;温度:5  $^{\circ}$ C、30  $^{\circ}$ C,相对湿度:45%)等 TLC 条件进行了考察、比较和优化。结果表明,本实验建立的 TLC 条件重现性好,分离效果佳。另对供试品溶液稳定性进行了考察,结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

### 5.3 HPLC 条件的选择

以理论板数、分离度为主要考察指标,对色谱柱、柱温、流动相、检测波长优化,确立良好的色谱分析条件。同时考察了不同品牌的液相色谱仪、不同品牌及类型的色谱柱及柱温,数据稳定。

本实验由于受收集样品数量少的局限,加之产地、采收加工、储存等原因,质量上存在较大差异,不同样品之间含量测定数据离散度大,故未能明确限度范围,待收集更多样品进行深入研究。

### 【参考文献】

- [1] 南京中医药大学. 中药大辞典(上册)[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社, 2006:1396-1397.
- [2] 徐国钧, 徐璐珊. 常用中药材品种整理和质量研究(第二册)[M]. 福州:福建科学技术出版社, 1997:904-905.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)2015年版[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:309.
- [4] 李时珍. 本草纲目[M]. 第二册校点本. 北京:人民卫生出版社, 1977:1078-1079.
- [5] 江苏省植物研究所. 江苏植物志(下册)[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 1982:508-509.

[收稿日期] 2018-01-08 [修回日期] 2018-05-02  
[本文编辑] 李睿旻