doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.004

· 论著 ·

1 例儿童脐血移植后肝功能损伤病例分析

李墨奇[1,2],宁丽娟[1](1.中国科学技术大学附属第一医院,合肥 230000;2.安徽医科大学第一附属医院,合肥 230000)

[摘要]**目的**:探讨临床药师参与儿童脐血移植后肝功能损伤病例的思维模式及作用。**方法**:临床药师参与 1 例脐血移植后患儿的用药过程,对其出现肝功能损伤的情况进行分析并给出用药建议。**结果**:该患儿肝功能损伤情况好转,顺利出院。**结论**:临床药师在参与临床治疗的过程中,应积极发挥作用,从多角度思考问题,并给出合理的用药建议。

[关键词]药师;脐血移植;患儿;肝功能损伤
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)02-0015-04

Analysis of a Child with Liver Function Injury after Umbilical Cord Blood Transplantation

Li Moqi[1,2], Ning Lijuan[1](1. *The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei* 230000, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei* 230000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze a case of liver function injury in a child after umbilical cord blood transplantation by clinical pharmacists, so as to explore the thinking mode and solutions of clinical pharmacists in such cases. **Methods**: Pharmacists participated in the medication process of a child with umbilical cord blood transplantation, analyzed the situation of liver function injury, and made medication suggestions. **Results**: The liver function injury of the child was improved and discharged smoothly. **Conclusion**: Pharmacists should play an active role in the process of participating in the clinical treatment, think about problems from multiple perspectives and give their own opinions.

[**Keywords**] pharmacist; umbilical cord blood transplantation; children; liver function injury

造血干细胞移植是指对病人进行全身照射、化疗和免疫抑制预处理后,将正常供体或自体的造血细胞注入病人体内,使之重建正常的造血和免疫功能。脐血是一种重要的造血干细胞来源,具有易获得、对供体无害、供受体人类白细胞抗原(HLA)相合要求较低等优势。脐血移植越来越多地用于治疗儿童血液系统疾病[1]。本文就 1 例接受了脐血移植的患儿,在术后接受常规治疗时发生肝功能损伤的案例进行分析,分享临床药师参与临床治疗的经验。

1 病例资料

患儿,男,出生日期 2017 年 11 月 24 日。2019 年 9 月因“发热、咳嗽”至外院完善血常规检查,发现血液三系(红细胞、白细胞和血小板)异常,住院治疗无好转,遂转入中国科学技术大学附属第一医院(以下简称我院)儿科重症监护病房。给予头孢唑肟抗感染,并输注红细胞、血小板对症处理(外周血原始细胞 28%)。完善骨髓全套检查,提示急性淋巴细胞白血病(类型待定,髓系可能性大);免疫分型提示髓系表达;染色体正常,预后基因 *PI3KCA* 存在 1 处点突变,融合基因 *EVI1* 阳性,荧光原位杂交未见异常。给予 DAE 方案(柔红霉素+阿糖胞苷+依托泊苷)化疗,化疗第 11 天复查骨髓细胞学,提示骨髓增生明显减低,成熟淋巴细胞比例增高,未见巨核细胞,血小板少。后续完成第 2 次 DAE 方案化疗,化疗过程中合并感染(予抗感染治疗),化疗后复查骨髓细胞学提示微小残留白血病(MRD)水平偏高。2019 年 12 月 30 日行 HA 方案(地西他滨+高三尖杉酯碱+阿糖胞苷)化疗,入院后积极抗感染治疗(合并真菌感染继续口服伏立康唑),体温正常后出院。余既往史、个人史、家族史无特殊。

2020 年 2 月 1 日胸片:双肺纹理增多、模糊,右肺见散在小斑片状高密度影,边界不清,提示双肺少许炎症;2 月 19 日胸部 CT:双肺见多发大小不等的结节状、团片状密度增高影,边界尚清,纵隔窗减影,较大者位于右肺下叶后基底段,直径约 15 mm,纵隔窗部分减影,提示双肺多发结节,请结合临床;2 月 20 日,以“急性非淋巴细胞白血病、肺部感染”收治住院。患儿入院年龄 2 岁 3 个月,身高 80 cm,体质量 11 kg,确诊急性髓细胞白血病 5 个月,因无合适全胞相合供者和单倍体供者,故拟行脐血移植术。近期体温正常,无咳嗽及吐泻,精神及饮食良好,大小便正常。

2 诊疗过程

入院第 1 天(2020 年 2 月 20 日,d1):患儿神清,精神反应一般,全身皮肤未见黄染、皮疹及新出血点,双肺听诊呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心律齐,未闻及杂音,腹软,肝脾肋下未及,肠鸣音正常,四肢活动良好,肌力、肌张力正常。予以“氟达拉滨+白消安+环磷酰胺+美司钠”方案预处理,并给予伏立康唑、头孢唑肟钠抗感染,前列地尔预防肝静脉闭塞病(VOD),肝素钠抗凝,还原

作者简介:李墨奇(1986.01-),男,大学本科,主管药师,主要从事医院药学与临床药学工作,E-mail:359986751@qq.com。
通讯作者:宁丽娟(1984.06-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:ninglijuan621@126.com。

型谷胱甘肽保肝，盐酸托烷司琼止吐，碳酸氢钠碱化。

d7 预处理结束，d8 开始使用环孢素注射液预防移植物抗宿主病（GVHD），d9 行脐血移植，回输过程顺利。

d16：患儿出现发热，未见新发皮疹，考虑粒细胞缺乏伴发热，经加用亚胺培南/西司他丁钠，体温降至正常。

d18：患儿出现面红、手足掌红色皮疹，给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠调节免疫，逐渐好转。

d31：患儿出现肠道菌群失调，口服去甲万古霉素治疗假膜性肠炎。

d42：患儿腹泻较严重，白蛋白 26.9 g/L。临床药师建议使用全肠外营养并制定方案：小儿复方氨基酸注射液 18AA-Ⅰ450 mL+10%葡萄糖注射液 50 mL+50%葡萄糖注射液 150 mL+多种油脂肪乳注射液 120 mL+氯化钾注射液 30 mL+浓氯化钠注射液 30 mL+脂溶性维生素注射液 10 mL+注射用水溶性维生素 1 支+多种微量元素注射液 10 mL+门冬氨酸钾镁注射液 20 mL+重组人胰岛素注射液 32 IU。患儿体质量 12.5 kg，总能量 633.32 kcal，能量体质量比 50.67 kcal/kg，其中糖 6.4 g/kg，脂肪 1.92 g/kg，蛋白质 2.43 g/kg，糖脂比 54/46，非蛋白热氮比 105.51。

d45：丙氨酸氨基转移酶（ALT）260 IU/L。临床药师建议将伏立康唑改为醋酸卡泊芬净。

d49：ALT 持续好转。临床药师调整肠外营养液处方（增加葡萄糖同时减少脂肪乳）：小儿复方氨基酸注射液 18AA-Ⅰ400 mL+50%葡萄糖注射液 200 mL+结构脂肪乳注射液 100 mL+浓氯化钠注射液 30 mL+氯化钾注射液 30 mL+门冬氨酸钾镁注射液 20 mL+脂溶性维生素注射液 10 mL+注射用水溶性维生素 1 支+多种微量元素注射液 10 mL+重组人胰岛素注射液 24 IU。患儿体质量 12 kg，总能量 647.84 kcal，能量体质量比 53.99 kcal/kg，其中糖 8.33 g/kg，脂肪 1.67 g/kg，蛋白质 2.25 g/kg，糖脂比 63/37。

d51：医师将肠外营养液改为隔日一次（qod）使用。

d56：患儿部分恢复饮食。临床药师再次调整肠外营养液为补充性肠外营养，适当缩减葡萄糖、氨基酸和脂肪乳的给药量。

d58：将 d48 开始使用的哌拉西林钠/他唑巴坦钠降阶梯为头孢地嗪。ALT 192 IU/L（从 d53 开始再次持续上升），加用甘草酸二铵注射液及双环醇片。

d63：注射用甲泼尼龙琥珀酸钠改为“10 mg，q12h”。

d64：ALT 95 IU/L（持续下降），停用甘草酸二铵、还原型谷胱甘肽及肠外营养液。

d70：胸部 CT 示双肺散在少许炎症，无新发皮疹，大小便正常，病毒载量逐渐下降，电解质正常，肝功能（ALT）基本恢复正常，病情稳定，办理出院。

患儿住院期间 ALT 变化情况见图 1，主要用药情况见表 1。

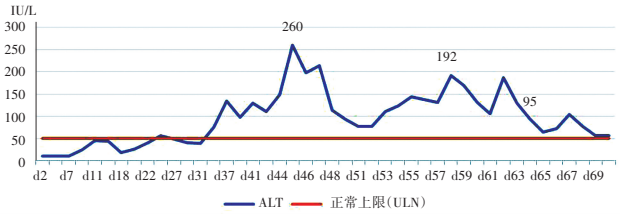


图 1　患儿住院期间 ALT 变化情况

表 1　患儿住院期间主要用药情况

用药目的	药品	用法	剂量	频次	使用时间
预防 VOD	注射用前列地尔干乳剂/前列地尔注射液	静脉滴注	5 μg	qd	d1-d50
抑制免疫	环孢素注射液	微泵维持	0.030 g→0.025 g	qd	d8-d35
	环孢素口服溶液	口服	0.05 g→0.02 g	q12h	d35-d70
	吗替麦考酚酯分散片	口服	0.250 g→0.125 g	qd	d9-d48
激素	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	静脉滴注	12 mg→4 mg	q12h	d18-d42
	地塞米松磷酸钠注射液	静脉滴注	7.5 mg→5.0 mg	qd	d36-d50
	地塞米松磷酸钠注射液	含漱	5 mg	qd	d67-d70
抗细菌感染	注射用头孢唑肟钠	静脉滴注	0.5 g	q8h	d1-d5，d21-d27
	注射用头孢地嗪钠	静脉滴注	0.3 g→0.5 g	q8h-q12h	d5-d15，d27-d48，d58-d64
	注射用亚胺培南/西司他丁钠	静脉滴注	0.4 g	q8h	d16-d21
	注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠	静脉滴注	1.4 g	q8h	d48-d58，d65-d70
	注射用盐酸去甲万古霉素	口服	0.2 g	qd	d31-d70
抗真菌感染	注射用伏立康唑	静脉滴注	0.08 g→0.05 g	q12h	d1-d45
	注射用醋酸卡泊芬净	静脉滴注	50 mg→25 mg	qd	d45-d70
	注射用两性霉素 B 脂质体	含漱	10 mg→5 mg	qd	d48-d70
抗病毒感染	注射用喷昔洛韦	静脉滴注	0.06 g	qd	d9-d10，d35-d50
	注射用阿昔洛韦	静脉滴注	0.05 g	bid	d10-d35
	注射用更昔洛韦	静脉滴注	60 mg	bid	d50-d70
	膦甲酸钠氯化钠注射液	静脉滴注	0.7 g	q8h	d49-d50
	注射用阿昔洛韦	含漱	0.25 g	qd	d48-d54，d64-d67
保肝	注射用还原型谷胱甘肽	静脉滴注	0.6 g	qd	d1-d64
	甘草酸二铵注射液	静脉滴注	100 mg	qd	d58-d64
	双环醇片	口服	25 mg	bid	d58-d70

患儿入院时 ALT 正常(<50 IU/L),d31 开始 ALT>50 IU/L,d45 达 260 IU/L,将伏立康唑改为卡泊芬净处理 7 d 后降至 78 IU/L,5 d 后再次升高达 192 IU/L,加用甘草酸二铵及双环醇片 7 d 后降至 95 IU/L,停用甘草酸二铵及还原型谷胱甘肽,ALT 逐渐恢复正常。

3 讨论

3.1 临床药师参与患儿肝功能损伤的识别

临床药师与医师一起,从患儿的疾病表现及用药情况出发,对患儿肝功能损伤情况进行分析。首先,急性移植物抗宿主病(aGVHD)通常出现于脐血移植术后 100 d 内,主要累及皮肤、消化道和肝脏,主要症状为皮肤红斑和斑丘疹、持续性厌食和(或)腹泻及肝功能异常[2]。该患儿于术后第 28~29 天出现 ALT、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)升高及全身皮疹、腹泻、食欲不振现象,可考虑为 aGVHD。aGVHD 预防用药可选用环孢素联合甲氨蝶呤,也可应用他克莫司、吗替麦考酚酯、抗胸腺细胞球蛋白等;对于重度 aGVHD 的治疗,首选药物为甲泼尼龙琥珀酸钠,二线药物为抗胸腺细胞球蛋白、抗 T 细胞或白细胞介素(IL)-2 受体的单克隆抗体、抗肿瘤坏死因子抗体、吗替麦考酚酯、他克莫司、西罗莫司等[2]。其次,该患儿为儿童急性白血病患者,行脐血移植,术后长期使用药物包括免疫抑制剂(环孢素、吗替麦考酚酯)、抗真菌药物(伏立康唑、卡泊芬净)、抗细菌药物(头孢地嗪)、激素(甲泼尼龙琥珀酸钠),具有发生药物性肝损伤(DILI)的高危因素[3]。临床药师判断该患儿 DILI 分型为肝细胞损伤型[4-5],结合 RUCAM 量表[6]及不良反应评判标准[7],判断该患儿 DILI 与使用伏立康唑的因果关系为“很可能”。此外,患儿长期使用全肠外营养,因此肠外营养相关性肝损害(PNALD)也需要考虑[8]。PNALD 又称肠衰竭相关性肝病,是由于长期使用肠外营养,导致肝功能损伤、胆汁淤积、肝细胞脂肪浸润、肝纤维化,进而发展成肝硬化。其可能机制包括脂质影响、内毒素血症、肠道损伤、营养物质失衡,在婴幼儿患者主要病理异常为小叶中心胆汁淤积。长期全肠外营养支持的儿童,肝功能异常发生率高达 40%~60%[9]。因此,该患儿肝功能损伤与疾病因素和药物因素都有关。

3.2 临床药师参与肠外营养方案的调整

PNALD 可能是由于脂质影响导致的,临床药师对肠外营养方案进行了调整,降低了脂肪乳剂的含量[8]。结构脂肪乳是将中链与长链甘油三酯在高温和催化剂的作用下水解后再重新酯化,使同一甘油分子的三个碳链上随机结合不同的中链和长链脂肪酸。这种脂肪乳在体内按等摩尔数水解出中链和长链脂肪酸,更符合机体的生理代谢特点,且对肝功能不全病人的临床结局优于物理混合和纯长链脂肪乳,适合肝功能不全或对其他脂肪乳耐受性差的患者。因此,临床药师也对脂肪乳剂的品种进行了更换。

3.3 临床药师参与保肝药物的选择

针对肝细胞损伤型 DILI 患者,我国指南[5]推荐药物为双环醇和甘草酸制剂。根据药品说明书,新生儿、婴幼儿的剂量和不良反应尚未确定。因本例患儿胃肠道功能未完全恢复,且肝损伤较严重,故临床药师协助医师确定保肝方案:先联合使用双环醇片和甘草酸二铵注射液,然后根据胃肠道及肝功能恢复情况调整或停用。还原型谷胱甘肽不属于指南推荐药物,但其是人类细胞中自然合成的一种肽,具有保护肝脏的合成、解毒、灭活激素等功能,并促进胆酸代谢,有利于消化道吸收脂肪及脂溶性维生素,适用于肝病,包括病毒性、药物毒性、酒精毒性(如酒精性脂肪肝、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、急性酒精性肝炎)及其他化学物质引起的肝脏损害。医师在治疗初始即使用还原性谷胱甘肽,临床药师建议继续配合使用,以提高治疗效果。

3.4 临床药师参与药物用法用量的确定

儿童用药剂量具有特殊性,确定剂量需谨慎。临床药师通过查阅资料,参与了药物用法用量的确定。张鸿飞等[10]报道,双环醇片剂量(根据年龄和体质量调整)为 4~6 岁每日 25 mg,7~10 岁每日 50 mg,分 2 次服用;11~16 岁每日 75 mg,分 3 次服用。刘艳红等[11]报道,双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒感染性肝炎能够在一定程度上降低 ALT、ALP、TBIL、胆汁酸水平,减轻肝细胞损伤,保护肝细胞,促进肝细胞恢复;双环醇用法用量为“3 mg/kg, bid”。王云花等[12]报道,应用双环醇联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗儿童 EB 病毒感染所致肝损害可加速病情康复,缩短病程;双环醇用法为“10 mg, bid”。因此,临床药师协助医师将双环醇片的用法用量定为每日 25 mg,分 2 次服用。根据国家处方集[13],临床药师建议注射用还原型谷胱甘肽用于儿童可按“0.6 g, qd”进行,而甘草酸二铵注射液未找到相关剂量依据,临床药师与医师讨论后,根据成人剂量换算,定为“100 mg, qd”,并做好用药监护,密切关注不良反应情况。需要注意的是,《儿童急性髓细胞白血病诊疗规范》指出,保肝药作用不明确,不推荐常规使用,只有在发生严重肝功能异常时给予相应保护肝细胞药物治疗,故注射用还原型谷胱甘肽的应用并无明确依据,临床药师认为初始启动时间不合理。

肝功能损伤在临床治疗过程中较常见,当出现肝功能损伤时,临床药师需对其进行分析,确定是疾病因素还是药物因素,再选择相应的治疗措施。若为疾病因素,则需对原发病进行治疗;若为药物因素,则需确定药物品种,考虑是否更换,并根据分型选择治疗药物。药物的选用与治疗,一定要根据相关人群的特点进行。不建议为了预防 DILI 的发生,而在治疗初始即选用保肝药。本案例中,临床药师在患儿出现肝功能损伤之后,与医师沟通,分析原因,及时建议医师调整药物治疗方案,选用对肝功能影响较小的药物,发挥了积极作用。此外,临床药师对移植后患者进行系统评估,并给出营养治疗建议,促进了患儿康复。建议在可能的情况下,可以联合医师开设营养门诊[14],以充分发挥临床药师的作用。

参考文献：

[1] 王利, 张超, 刘承军, 等. 脐血移植在血液系统疾病中的临床应用研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 1049-1053.
[2] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 638.
[3] 马军. 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(6): 441-452.
[4] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury [J]. Journal of hepatology, 2019, 70(6): 1222-1261.
[5] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274.
[6] 于乐成, 陈成伟. 在药物性肝损伤诊断中 RUCAM 为何具有持久的生命力? [J]. 肝脏, 2018, 23(5): 371-375.
[7] 国家药品不良反应监测中心. WHO 药品不良反应术语集[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 72-182.
[8] 张有成, 马玉靖, 耿婕. 肠外营养相关性肝损害及其防治[J/OL]. 中华普通外科学文献(电子版), 2015, 9(6): 424-427.
[9] PEDEN V H, WITZLEBEN C L, SKELTON M A. Total parenteral nutrition [J]. J Pediatr, 1971, 78(1): 180.
[10] 张鸿飞, 杨晓晋, 朱世殊, 等. 双环醇治疗儿童慢性乙、丙型肝炎的疗效和安全性[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2005(4): 380-382.
[11] 刘艳红, 贾美云, 梁桂娟, 等. 双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒感染性肝炎的临床效果[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(10): 1505-1507.
[12] 王云花, 马丹, 马利敏, 等. 双环醇治疗 EB 病毒肝炎儿童疗效分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 451-452.
[13]《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集-化学药品与生物制品卷(儿童版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 169.
[14] 曾娜, 陆敏, 沈立, 等. 临床药师对 1 例难治性肺炎支原体肺炎合并肺栓塞患儿的药学监护实践[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(10): 40-44.

(编辑：刘雄志)
(收稿日期：2021-03-12　修回日期：2021-05-19)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.005

· 论著 ·

儿童多重耐药肺炎克雷伯菌感染危险因素分析

杨丽玲[1], 周湘君[2], 郑武娟[1], 邓艳娴[1], 李薇[1](1. 暨南大学附属东莞医院, 广东东莞　523808; 2. 广东医科大学, 广东东莞　523808)

[摘要]**目的**：探讨儿童多重耐药肺炎克雷伯菌(MR-KPN)感染的独立危险因素, 为其治疗及防控提供循证依据。**方法**：回顾性分析暨南大学附属东莞医院 2017-2020 年收治的 124 例肺炎克雷伯菌(KPN)感染患儿临床资料, 根据是否发生多重耐药分为 MR-KPN 组 43 例和 KPN 组 81 例。通过单因素分析筛选 MR-KPN 感染的危险因素, 二元 Logistic 回归分析独立危险因素。**结果**：两组标本来源均以痰液为主。患儿年龄、住院时间、预后、早产、低出生体质量、双胎、既往病史(肺炎、泌尿道感染、其他疾病)、培养前使用抗菌药物(β-内酰胺类复合制剂、第二代头孢菌素、第三代头孢菌素、碳青霉烯类)、院内感染、静脉用糖皮质激素、肠外营养液、免疫抑制剂、住院使用抗菌药物(碳青霉烯类、β-内酰胺类复合制剂、其他抗菌药物)、侵入性操作(胃管、导尿管、鼻饲管及其他操作)、抗菌药物使用时间和首次培养阳性前 C 反应蛋白(CRP)水平为 MR-KPN 感染发生的危险因素($P<0.05$); 早产、培养前使用 β-内酰胺类复合制剂和鼻饲置管为 MR-KPN 感染的独立危险因素($P<0.05$)。**结论**：早产、培养前使用 β-内酰胺类复合制剂和鼻饲置管是儿童发生 MR-KPN 感染的独立危险因素。

[关键词]儿童; 多重耐药肺炎克雷伯菌; 危险因素; Logistic 回归分析
[中图分类号]R446.5　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)02-0018-06

Related Risk Factors Analysis of Multidrug-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Infection in Children

Yang Liling[1], Zhou Xiangjun[2], Zheng Wujuan[1], Deng Yanxian[1], Li Wei[1](1. *Dongguan Affiliated Hospital of Jinan University*, *Guangdong Dongguan*　523808, *China*; 2. *Guangdong Medical University*, *Guangdong Dongguan*　523808, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To analyze the independent risk factors of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* (MR-KPN) infection in children, so as to provide scientific basis for preventing and controlling MR-KPN infection. **Methods**: The clinical data of 124 child patients infected with *Klebsiella pneumoniae* (KPN) treat in Dongguan Affiliated Hospital of Jinan University from 2017 to 2020 were retrospectively analyzed, and they were divided into two groups, MR-KPN group ($n=43$) and KPN group ($n=81$), based on the occurrence of multidrug resistance. The differences between two groups were analyzed by single-factor analysis and the independent risk factors of MR-KPN infection were analyzed by logistic regression analysis. **Results**: The samples of the two groups were mainly sputum. The single-factor analysis showed that the following aspects were the risk factors for MR-KPN infection in children: age, length of stay,

基金项目：广东省基础与应用基础研究基金项目, 编号 2019A1515110369; 东莞市社会科技发展(重点)项目, 编号 201950715025174。
作者简介：杨丽玲(1984.11-), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事抗感染药学研究, E-mail: yll138@126.com。