

临床药师参与肠外营养相关性肝损害患者治疗的药学监护

魏 来*,赵春景(重庆医科大学附属第二医院药学部,重庆 400010)

中图分类号 R151.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2429-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.35

摘要 目的:探讨临床药师在肠外营养相关性肝损害(PNALD)患者的临床营养治疗中的作用,促进临床营养药物的合理应用。方法:临床药师参与1例PNALD患者的治疗过程,建议将原有的“全合一”营养液配方中的5%葡萄糖氯化钠注射液500 mL调整为0.9%氯化钠注射液500 mL,30%长链脂肪乳剂250 mL调整为20%中/长链脂肪乳剂250 mL,8.5%复方氨基酸注射液(18AA)1 000 mL调整为8%复方氨基酸注射液(15AA)750 mL,并加用20%丙氨酰谷氨酰胺注射液100 mL和10% ω -3鱼油脂肪乳注射液100 mL,其余配方不变。另加用保肝药物还原型谷胱甘肽、S-腺苷蛋氨酸进行保肝退黄治疗,并逐渐减少肠外营养(PN)的量,过渡到肠内营养(EN)。结果:医师采纳临床药师的调整建议,该患者的肝功能逐渐恢复正常。结论:PN使用时间,PN中脂质种类、摄入量,营养物过剩等是造成PNALD的主要因素。临床药师在患者的临床营养治疗中开展药学监护可确保营养药物安全、有效地利用,减少并发症及药物不良反应的发生。

关键词 临床药师;肠外营养相关性肝损害;临床营养治疗;药学监护

Clinical Pharmacists Participating in Pharmaceutical Care for Patients with Parenteral Nutrition-associated Liver Damage

WEI Lai, ZHAO Chunjing (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists in the clinical nutrition therapy for patients with parenteral nutrition-associated liver damage (PNALD), and to promote the rational use of nutrition drugs. METHODS: Clinical pharmacists participated in the treatment of a case of PNALD, and suggested adjusting 5% Glucose and sodium chloride injection 500 mL to 0.9% Sodium chloride injection 500 mL, 30% Long-chain triglycerides 250 mL to 20% Medium/long chain fatty emulsion 250 mL, 8.5% Compound amino acid injection (18 AA) 1 000 mL to 8% Compound amino acid injection (15 AA) 750 mL; additionally using 20% Alanine glutamine injection 100 mL and 10% ω -3 Fish oil fat emulsion injection 100 mL in “all in one” parenteral nutrition (PN) formula. The remaining recipes remain unchanged. Reduced glutathione and S-methionine were also adopted for protecting liver and receding jaundice, and the amount of PN was decreased gradually and replaced by enteral nutrition (EN). RESULTS: Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, and liver function of the patient recovered to normal. CONCLUSIONS: Main factors of PNALD include medication time of PN, types and intake of lipid, over nutrition. Clinical pharmacists provide pharmaceutical care in nutritional treatment for patients, which can assure effective and safe use of nutritional drugs, and reduce the occurrence of complication and ADR.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Parenteral nutrition-associated liver damage; Clinical nutrition therapy; Pharmaceutical care

肠外营养(PN)的实施,对提高胃肠道功能障碍患者的治愈率起到了积极作用^[1]。早期PN相关并发症以感染、代谢等为主,随着制药工艺和导管材料的改善,全合一营养液配制技术和营养支持小组的建立,感染、代谢并发症已显著减少,而PN相关性肝损害(PNALD)已成为其常见的并发症^[2]。由于接受PN的患者往往有较严重的原发疾病,一旦发生肝损害,不仅需要中断PN治疗,还将对原发病产生不良影响,严重者甚至危及生命。因此本文结合相关指南和文献,分析本例导致PNALD发生的原因并提出相关建议,仅供临床参考。

1 病例资料

患者,男性,62岁,身高170 cm,体质量60 kg,于2015年10月28日“因车祸伤后意识障碍8 h”入院。患

者8 h前因车祸伤就诊于当地县医院,予以输液治疗(具体不详),逐渐意识不清,伴恶心、干呕,急诊经磁共振(CT)检查后诊断为——多发伤:左侧额颞叶脑挫裂伤、颅底骨折、右侧锁骨骨折,转入我院重症监护病房(ICU)。入院查体——体温(T):36.5℃;脉搏(P):81次/min;呼吸(R)20次/min;血压(BP):107/51 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。检查不合作,意识谵妄。头颅五官无畸形,心肺肝脾肾无异常。患者既往体健,无家族史和食物、药物过敏史。肝功:白蛋白(ALB)40 g/L,总胆红素(TBIL)11 μ mol/L,直接胆红素(DBIL)5.9 μ mol/L,丙氨酸转氨酶(ALT)24 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)20 U/L,肾功正常。肝胆彩超未见异常。营养风险筛查(NRS2002)评分为3分,具有营养支持适应证。

2 治疗过程

入院后给予重症监护,中心吸氧,完善相关检查,给

*主管药师,硕士。研究方向:医院药学、临床营养学。电话:023-63693137。E-mail:501760092@qq.com

予卡络磺钠、血凝酶止血,丙戊酸钠预防癫痫,头孢唑肟钠、奥硝唑预防感染等治疗。10月30日加用脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液1 440 mL,qd,进行营养支持治疗。11月1日,停用注射液,改为“全合一”营养液行PN支持,配方见表1(表中,1 kcal=4.187 kJ)。

表1 “全合一”营养液配方

Tab 1 “All in one” nutrition solution formula					
营养成分	药品名称	剂量	总能量	糖脂比	热氮比
碳水化合物	50%葡萄糖注射液	500 mL			
	5%葡萄糖氯化钠注射液	500 mL			
氨基酸	8.5%复方氨基酸注射液(18AA)	1 000 mL			
脂肪乳	30%长链脂肪乳剂	250 mL			
电解质	10%葡萄糖酸钙注射液	20 mL			
	10%氯化钾注射液	40 mL			
	25%硫酸镁注射液	4 mL			
	甘油磷酸钠注射液	10 mL			
维生素	水溶性维生素注射剂	467.07 mg			
	脂溶性维生素注射剂	10 mL			
微量元素	多种微量元素注射液	10 mL			
合计		2 340 mL			
			1 800 kcal	6:4	132:1

将上述“全合一”营养液以24 h输注泵匀速输注,治疗10 d。11月2日停用预防感染药物,11月10日患者出现疲倦、巩膜黄染,查肝功示:ALB 37 g/L,TBIL 70 μmol/L,DBIL 40 μmol/L,ALT 80 U/L,AST 60 U/L,γ-谷氨酰转肽酶(γ-GGT)73 U/L,碱性磷酸酶(ALP)150 U/L;肾功正常;复查甲乙丙丁戊肝炎标志物均为阴性,自身免疫性肝病抗体阴性。排除自身疾病及其他药物因素后,临床药师会诊考虑为PNALD,建议调整“全合一”营养液的配方,将原配方中5%葡萄糖氯化钠注射液500 mL调整为0.9%氯化钠注射液500 mL,30%长链脂肪乳剂250 mL调整为20%中/长链脂肪乳剂250 mL,8.5%复方氨基酸注射液(18AA)1 000 mL调整为8%复方氨基酸注射液(15AA)750 mL,加用20%丙氨酰谷氨酰胺注射液100 mL和10%ω-3鱼油脂肪乳注射液100 mL,其余配方不变。另加用保肝药物还原型谷胱甘肽、S-腺苷蛋氨酸保肝退黄治疗,并逐渐减少PN的量,过渡到肠内营养(EN),治疗7 d。11月17日复查肝功,肝功能改善明显。11月18日起,停用PN,全力进行EN支持,并继续使用保肝药物。随着患者意识障碍缓解,11月20日逐渐过渡到正常饮食。11月24日复查肝功,肝功能进一步改善。12月5日临床药师随访肝功,肝功能基本恢复正常。治疗过程中患者肝功能指标变化情况见表2。

表2 治疗过程中患者肝功能指标变化情况

Tab 2 Changes of liver function indexes during treatment							
日期	ALB,g/L	TBIL,μmol/L	DBIL,μmol/L	ALT,U/L	AST,U/L	γ-GGT,U/L	ALP,U/L
10月28日	40	11.0	5.9	24	20	正常	正常
11月10日	37	70.0	40.0	80	60	73	150
11月17日	37	55.2	35.2	46	42	62	132
11月24日	40	29.4	17.3	36	32	57	121
12月5日	42	15.2	9.3	32	30	47	119

3 临床药师会诊分析发生肝损害的原因

3.1 PN制剂与患者肝损害的关联性评价

根据《药物性肝损伤诊治指南》(2015年版)^[3],药物性肝损害的诊断仍属排他性诊断,首先要确认存在肝损害,其次排除其他肝病,再通过因果关系评估来确定肝损害与可疑药物的相关程度。

该患者既往无遗传病或代谢性肝病、职业或环境毒物接触史,可排除其他疾病及职业或环境引起的肝损害;患者无肝脏或胆道疾病史及嗜酒史,可排除胆道病变、酒精性肝损害;通过完善相关检查项目,可排除病毒性肝炎及自身免疫性肝炎。由此可见,患者出现的肝损害与原患疾病及其他病因相关性均不大。该患者本次入院初始治疗的药物卡络磺钠、血凝酶、丙戊酸钠、奥硝唑等对肝功能影响较小,头孢唑肟钠对肝功能的影响为一过性的,且于11月2日停药。使用上述药物时患者肝功能无异常表现,故可排除本次使用的药物对肝损害的影响。该患者使用PN制剂之前肝功正常,使用PN制剂12 d后出现疲倦、巩膜黄染,检查发现肝功能异常,经临床药师会诊后排除其他药物因素,考虑为PNALD。调整“全合一”营养液的配方后,患者肝功能异常指标得到明显改善,ALT、AST在7 d后基本恢复正常,TBIL 7 d内下降20%;继续减少PN制剂的量,逐渐过渡到EN,最后恢复正常饮食,患者胆红素峰值水平14 d下降50%,30 d肝功基本全部恢复正常。结合PNALD文献报道^[4],考虑该患者的本次肝损害与PN制剂的使用相关性大。

3.2 PNALD可能的发病机制

PNALD的病因较复杂,多认为与胆汁酸肝肠循环的破坏,细菌增殖、易位,缺乏肠道食物刺激,肝门脉血流减少,营养物质(如肉毒碱、胆碱、牛磺酸)缺乏以及患者剩余小肠长度等因素有关^[1]。就该患者而言,PN使用时间,PN中脂质种类、摄入量,营养物的过剩,过多的氨基酸、糖以及热量的摄入可能才是影响PNALD的重要因素。

3.2.1 PN使用时间 PNALD的基本病变为胆汁淤积,而胆汁淤积需要一定的过程和时间,一般在PN应用后约2周出现,主要表现为TBIL、γ-GGT、ALP、ALT、AST同时异常升高。PNALD的发生率与PN使用时间呈正相关,并且随着PN使用时间的延长,肝损害的程度越来越重^[5]。该患者在使用PN制剂12 d后出现肝损害,并且以胆汁淤积为主要表现,也证实了这一观点。

3.2.2 脂质种类与摄入量 目前已证实长期行PN患者胆汁淤积的发生与大豆油脂肪乳剂量呈正相关^[6],血清胆红素随着脂质用量减少而下降,这说明PN中脂质是PNALD发病的重要因素。一方面,脂质提供大量能量,高能量本身就是PNALD的危险因素之一。通常PN中脂质主要为大豆油脂肪乳,无论其中富含的ω-6多不饱和脂肪酸,还是其代谢促炎产物花生四烯酸都可能与PNALD的形成有关。另一方面,大豆油脂肪乳还含有一定量的植物甾醇,而植物甾醇可能干扰细胞膜上与胆酸分泌有关的重要转运蛋白的功能,从而使细胞内胆汁

酸浓度增加,最终导致胆汁淤积。

传统的长链脂肪乳剂需要肉毒碱的参与方能进入细胞线粒体参与三羧酸循环,故在血清中的清除速度及水解速度均较慢。中链脂肪乳剂不需要肉毒碱即可直接进入细胞线粒体进行代谢,其血浆清除率和利用率更高,因而可能更适用于应激状态下肉毒碱缺乏的患者。脂肪乳剂是否对肝功能产生损害的关键是用量,目前认为将PN配方中脂肪乳剂的量控制在 $1.0\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,可以避免或减少PNALD的发生^[7]。

因此,当该患者出现肝损害后,临床药师建议调整脂肪乳剂的品种,将长链脂肪乳剂调整为中/长链脂肪乳剂,调整方案后患者的肝功能得到了改善。

3.2.3 营养物过剩 除了过多的脂质摄入会增高PNALD的发生率,无论糖还是氨基酸营养物过剩也都会引起肝脏病理及生化改变,静脉能量过剩将引起转氨酶升高及肝脏脂肪变性。过多的能量摄入会增加胰岛素的释放,促进脂肪合成,抑制脂肪 β -氧化,形成脂质沉积。过量的碳水化合物摄入一方面会引起门脉胰岛素与糖原比升高,从而抑制肉毒碱脂酰转移酶,而后者是肝脏脂肪 β -氧化的限速酶;另一方面会增加肝脏乙酰辅酶A及诱导乙酰辅酶A羧化酶的表达,进而促进脂肪酸的合成^[8]。

因此,临床药师在调整营养方案时建议减少营养底物的摄入,调整葡萄糖和脂肪的供能比例,减少氨基酸的剂量。将总能量从 $1\ 800\text{ kcal}[30\text{ kcal}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 减少为 $1\ 500\text{ kcal}[25\text{ kcal}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$,其中葡萄糖供能比例从62%增加到67%,脂肪供能比例从38%减少到33%,供氮量从 $13.6\text{ g}[0.23\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 减少为 $12.8\text{ g}[0.21\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$,调整后患者肝功能恢复明显。

3.2.4 饮食 长期禁食的患者易发生PNALD,此时肠道内缺乏食物对肠黏膜的有效刺激,使肠蠕动减少,胃肠激素水平降低,导致胆汁淤积^[1]。另外,长期禁食患者小肠黏膜萎缩,使肠黏膜屏障功能障碍,导致细菌及内毒素增殖、易位;而感染本身也是形成PNALD的重要因素,同时也会进一步减弱肠道蠕动,形成恶性循环^[2]。因此,当胃肠道恢复一定功能时,应尽可能改用EN。

3.2.5 特殊营养素 目前有研究者证实添加谷氨酰胺、鱼油(富含 ω -3多不饱和脂肪酸)等的特殊营养素,可预防和改善长期静脉营养导致的肝损害^[9-10]。故临床药师在调整营养液配方时加入 ω -3鱼油脂肪乳注射液和丙氨酰谷氨酰胺注射液,对患者是有益的。

4 临床药师对预防PNALD的建议

对于需要接受长期PN(>2 周)的患者,临床药师建议在制订营养支持计划时注意以下几点^[11-13]:(1)降低营养底物的摄入量,成人的脂肪乳剂量应低于 $1.0\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,并采用中/长链脂肪乳为佳。当患者能通过胃肠道喂养时,营养底物的摄入量应进一步减少;并尽可能鼓励患者进食,以刺激胃肠激素的分泌,防止脂肪变性的发

生。(2)长期PN的患者应采用循环输注法,这样机体胰岛素浓度较低,可促进肝内脂肪分解,防止肝脂肪变性的发生;严格的导管护理对预防PN导管相关感染的发生十分重要。(3)如胃肠有一定功能,应尽可能使用EN,适量的EN或进食能有效防止肠黏膜萎缩,预防肠道细菌易位造成的肝功能损害;EN应添加膳食纤维,可防止肠道细菌增殖引起的全身性感染。(4)在PN中添加谷氨酰胺、鱼油对患者是有益的。

5 结语

临床营养药物的合理应用直接关系到重症患者的恢复和预后^[14]。从本研究可见,PNALD是应用PN的常见并发症,直接影响预后。而PN使用时间,PN中脂质种类、摄入量,营养物的过剩,过多的氨基酸、糖以及热量的摄入是造成PNALD的主要因素。这就要求在为患者制订营养支持方案时要合理制订营养方案,避免并发症的发生。临床药师作为临床治疗团队中的一员,应结合患者的具体情况从药师的角度协助医师制订更加安全、有效的个体化营养治疗方案^[15],做好用药监护,以利于营养药物安全、有效地利用,改善和调节患者营养状态,减少并发症及药物不良反应的发生,改善患者预后。

参考文献

- [1] Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012, 11(6): 586-596.
- [2] Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients[J]. *Nutr Clin Pract*, 2006, 21(3): 279-290.
- [3] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [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]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38(1): 70-85.
- [5] Zugasti MA, Petrini JE, Elizondo AJ. Parenteral nutrition-associated liver disease and lipid emulsions[J]. *Endocrinol Nutr*, 2015, 62(6): 285-289.
- [6] Cober MP, Killu G, Brattain A, et al. Intravenous fat emulsions reduction for patients with parenteral nutrition-associated liver disease[J]. *J Pediatr*, 2012, 160(3): 421-427.
- [7] 吴国豪. 实用临床营养学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2006: 141-149.
- [8] Nehra D, Fallon EM, Puder M. The prevention and treatment of intestinal failure-associated liver disease in neonates and children[J]. *Surg Clin North Am*, 2011, 91(3): 543-563.
- [9] Bharadwaj S, Gohel T, Deen OJ, et al. Fish oil-based lipid emulsion: current updates on a promising novel therapy for the management of parenteral nutrition-associated

低位直肠癌患者围术期药学监护及体会

叶绿萍*(广西中医药大学第一附属医院药剂科, 南宁 530023)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2432-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.36

摘要 目的:探讨临床药师在低位直肠癌(LRC)患者围术期药学监护中的工作重点。方法:临床药师参与1例LRC患者围术期的全程药物治疗和监护,协助医师从围术期用药的目的、个体化给药与评价用药合理性方面开展药学服务。结果:入院后对患者进行用药教育,术前做好肠道准备和麻醉前用药,术后给予补液、营养支持、止痛、祛痰、止血、抗感染和抗癌等药物治疗监护,患者顺利出院。结论:临床药师参与围术期药学监护,根据患者病情发展及时调整用药,减少了患者术后并发症及药物不良反应,保证了患者用药安全,促进了围术期合理用药。
关键词 低位直肠癌;围术期;药学监护

Perioperative Pharmaceutical Care for Low Rectal Cancer and Its Experience

YE Lüping (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists in perioperative pharmaceutical care for patients with low rectal cancer (LRC). METHODS: Clinical pharmacists participated in the perioperative drug therapy and pharmaceutical care for a LRC patient. They assisted physicians to develop pharmaceutical care from aspects of medication objective, individual medication, evaluation of medication rationality. RESULTS: Clinical pharmacists provided medication education for patients, bowel preparation and preanesthetic medication before surgery and offered drug therapy monitoring of fluid replacement, nutritional support, analgesia, expectorant, hemostasis, anti-infective agents and antitumor agents. The patient was discharged successfully. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in perioperative pharmaceutical care and adjust medication timely according to disease condition to reduce postoperative complications and ADR, guarantee the safety of drug use and promote rational drug use during perioperative period.
KEYWORDS Low rectal cancer; Perioperative period; Pharmaceutical care

直肠癌(RC)是消化道常见的恶性肿瘤,病灶位于乙状结肠、直肠交界处至齿状线之间。其发病原因不明,但高动物脂肪、高动物蛋白、低纤维素饮食、肥胖和缺少体力活动等多种生活因素,肠道腺瘤、慢性炎症等疾病因素以及遗传因素对RC起着促进作用^[1]。RC早期大多无特殊的临床表现,癌肿溃破形成溃疡或感染时症状比较明显,因此发现时多为Ⅱ~Ⅳ期。临床上将距齿状线5 cm以内RC的称为低位直肠癌(LCR),直肠指诊

时可触及。手术治疗是RC的首选治疗方式,术后放化疗可提高疗效。2015年4月,我院为1例LRC患者行腹腔镜下RC Miles手术(腹会阴联合切除加乙状结肠造口术),术后患者出现感染和手术切口愈合不良等并发症,临床药师参与了围术期药学监护。

1 病例资料

患者,女性,55岁,自述1月前无明显诱因下出现反复便血,色鲜红,伴大便干结,无黏液脓便,未予治疗。

liver disease[J]. *Gastroenterol Rep: Oxf*, 2015, 3(2): 110-114.

[10] Pichler J, Simchowit V, Macdonald S, et al. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(10): 1161-1167.

[11] 刘宁. 临床药师应在肠外肠内营养治疗中发挥作用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2010, 8(5): 52-55.

[12] 徐骏军, 宋恒文. 肠外营养相关肝损害机制及其防治研究进展[C]// 中华医学会临床药学分会2014年全国学术会议论文汇编. 成都: 中华医学会临床药学分会, 2014: 154-155.

[13] 赵滨红. 临床药师对全胃肠外营养应用中的指导作用[J]. *医药论坛杂志*, 2007, 28(8): 82-83.

[14] 卞晓洁, 葛卫红. 临床营养药师在全肠外营养支持中的职责和任务[C]// 中国药理学会药学监护专业委员会第四次学术研讨会论文汇编. 南京: 中国药理学会药学监护专业委员会, 2008: 132-133.

[15] 汤勃, 陈玉琪, 王慧芬. 肝衰竭和失代偿期肝硬化患者肠外营养新理念[J]. *传染病信息*, 2010, 23(2): 111-115.

* 副主任药师。研究方向: 临床药学及药剂学。电话: 0771-5840015。E-mail: 164589433@qq.com (收稿日期: 2016-08-01 修回日期: 2016-09-05) (编辑: 黄 欢)