

临床药师对1例丙肝肝硬化患者脾切除术后腹腔感染的药学监护

徐丽婷*, 杜慧, 孙爱军, 张汝学, 贾正平(兰州军区兰州总医院药剂科, 兰州 730050)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1719-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.31

摘要 目的:为临床药师参与丙肝肝硬化脾切除术后出现腹腔感染患者的药学监护提供参考。方法:描述临床药师对1例实行脾切除术丙肝肝硬化患者,术后出现胃漏导致腹腔感染的药物治疗实施药学监护的全过程。临床药师参与该患者救治,对该患者实施药学监护,先后选择了哌拉西林/他唑巴坦钠、亚胺培南/西司他丁、头孢哌酮/舒巴坦钠抗革兰阴性菌;据药敏试验,选择万古霉素抗肠球菌;头孢他啶联合米诺环素抗多药耐药的嗜麦芽寡食单胞菌。药师结合患者肝功能变化和病情,先后选择了3种保肝药,即还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁、丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合使用,还原型谷胱甘肽解毒、抗氧化,异甘草酸镁抗炎、降酶,丁二磺酸腺苷蛋氨酸降胆红素。结果:临床医师采纳,治疗达到预期效果。结论:对于丙肝肝硬化脾切除术后出现腹腔感染的患者,临床药师要重点关注抗感染药物、保肝药物以及治疗原发病药物的合理使用,以便达到治疗目的,同时尽量减轻患者的肝脏负担。

关键词 丙肝肝硬化;脾切除术;腹腔感染;药学监护

Pharmaceutical Care for Abdominal Infection in a Hepatitis C Cirrhosis Patient after Splenectomy

XU Li-ting, DU Hui, SUN Ai-jun, ZHANG Ru-xue, JIA Zheng-ping (Dept. of Pharmacy, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for clinical pharmacists participating in pharmaceutical care for abdominal infection in a hepatitis cirrhosis C patient after splenectomy. **METHODS:** The process of pharmaceutical care for a hepatitis C cirrhosis patient with gastric perforation-induced abdominal infection after splenectomy was described in details. Clinical pharmacists participated in the treatment and provided pharmaceutical care, chose anti-Gram-negative bacteria therapy of piperacillin/tazobactam sodium, imipenem/cilastatin, cefoperazone/sulbactam sodium. According to drug sensitivity test, vancomycin was used for enterococcus. For multidrug-resistance *Stenotrophomonas maltophilia*, ceftazidime combined with minocycline were used. According to hepatic function and disease condition, 3 kinds of hepatoprotective agents were used, as reduced glutathione for clearing away toxic material and antioxidant, magnesium isoglycyrrhizinate for anti-inflammatory and lowering transaminase, ademetionine1, 4-Butanedisulfonate for lowering bilirubin. **RESULTS:** Those suggestions were adopted by clinicians to achieve expected results. **CONCLUSIONS:** In order to choose the most suitable one for treatment and reduce the burden of liver, clinical pharmacists should pay more attention to rational use of anti-infective agent, liver protection drugs and drugs for primary disease.

KEYWORDS Hepatitis C cirrhosis; Splenectomy; Abdominal infection; Pharmaceutical care

脾切除术是肝硬化失代偿期脾功能亢进常见的治疗方法,但此类患者肝脏合成白蛋白功能差、各种免疫功能机制遭受破坏、存在各种基础并发症、接受多种侵袭性操作、既往补充白蛋白或血液制品前常常使用激素预防输液反应等,众多原因导致患者抗感染能力下降;加之肝硬化患者失代偿后胃肠道瘀血、水肿、出血、肠壁通透性增加、腹水、门静脉高压、门体分流、细菌移位,术后容易引起严重的腹腔、肺部各种细菌及真菌感染^[1]。而肺部感染除与患者机体免疫力低下有关外,还可能与腹水时横膈抬高、肺叶受压、肺循环功能发生异常有关。此类患者基础病严重,肝细胞坏死丧失功能的同时,免疫功能受损,而继发感染又加重了肝功能的进一步衰竭,使感染难以控制,形成一种恶性循环。

肝硬化晚期患者病情进展复杂,临床用药种类繁多,后期治疗常需包括临床药学在内的多学科参与。本文通过临床药

师参与1例丙肝肝硬化患者脾切除术后合并腹腔感染的治疗过程,旨在从临床药学的角度对晚期肝硬化患者的治疗及用药进行分析,以期给丙肝肝硬化患者脾切除术后腹腔感染患者的治疗提供药学参考。

1 病例资料

患者,男性,54岁,既往有丙肝病史23年,间断使用“干扰素”抗病毒治疗2次,每次半年,后未再复查。糖尿病病史12年,近2年使用胰岛素控制血糖,血糖控制尚可。2月前无明显诱因感恶心,遂呕暗红色血液约1 000 ml,伴头晕,无发热、腹痛、腹胀等其他不适。至我院急诊科,行腹部彩超提示肝弥漫性病变、脾大(脾脏大小约25 cm×15 cm),就诊于我院消化科诊断为“丙肝肝硬化失代偿期、食管胃底静脉曲张破裂出血”。于2012年11月17日经予以内镜下胃底静脉曲张硬化术,术后好转出院。1个月前再次呕鲜红色血液约200 ml,感

观察[J].现代中西医结合杂志,2004,13(19):2 562.

[21] 郭守真,马春香.喜炎平注射液治疗小儿支气管肺炎100例[J].医药报道,2003,22(11):776.

* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:0931-8994714。E-mail: xuliting2006@126.com

[22] 古力娜尔·努.喜炎平治疗小儿呼吸道感染45例疗效分析[J].西北药学杂志,2004,19(5):223.

[23] 朱曼,孙燕,郭代红,等.临床药师开展以药物相互作用为切入点的药学服务实践[J].中国药房,2009,20(11):877.

(收稿日期:2013-06-25 修回日期:2013-07-27)

头晕,无腹痛、腹泻等其他不适,就诊于我院急诊科,以“肝硬化失代偿期、上消化道出血”收住消化科。12月31日再次行胃底曲张静脉内镜下硬化治疗,并给予止血、营养支持。为进一步治疗于2013年1月23日转入肝胆外科,查体:体温36.4℃,心率78次/min,呼吸16次/min,血压120/80 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。皮肤黏膜:全身皮肤黏膜无黄染、出血点、蜘蛛痣及皮疹,未见皮下出血点,未见皮疹、无肝掌。心肺听诊无异常。腹部平坦,腹壁静脉不明显,未见肠形及蠕动波,无疤痕,未见异常搏动。腹软,无压痛反跳痛,无液波震颤,肝肋下未触及,左侧肋缘下约4 cm可触及肿大脾脏,质韧,无压痛。肝-颈静脉回流征阴性,胆囊未触及明显异常,墨菲征(-),移动性浊音(+),肝上界位于右锁骨中线上平第6肋间,肝区叩击痛(-)双侧肾区叩击痛(-)。血常规:白细胞(WBC)2.13×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)60.1%,血红蛋白(HGB)93 g/L,血小板(PLT)27×10⁹ L⁻¹;血生化:天冬氨酸氨基转移酶(AST)31 U/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)25 U/L,总胆红素(TBIL)19.1 μmol/L,直接胆红素(DBIL)5.7 μmol/L,间接胆红素(IBIL)13.4 μmol/L,葡萄糖(GLU)5.4 mmol/L,肌酐(CRE)59 μmol/L,尿素(UREA)4.2 μmol/L。凝血:凝血活酶时间(TT)18.8 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)35.2 s,凝血酶原时间(PT)16.3 s,纤维蛋白原(FIB)1.218 g/L,国际标准化比值(INR)1.358。肝脏储备功能:吲哚菁绿(ICG)15 min 滞留率19.2%(正常值<10%)入院后腹部B超(1月23日)示:肝硬化、门静脉高压、肝病胆囊、脾大、腹水。CT示:肝脏前缘呈波浪状,各叶比例失常,肝裂增宽。门静脉增宽迂曲,直径约1.6 cm。肝脾外缘见液性低密度影(腹水)。脾脏增大,超过7个肋单元。Child-Pugh评分:B级。

入院诊断:(1)肝硬化失代偿期;(2)门脉高压征:①食管胃底静脉曲张,②脾大伴脾功能亢进;(3)慢性丙型肝炎;④糖尿病(2型)。

2 主要治疗经过

入院后经积极保肝、利尿、对症支持治疗后,腹水消退,于2013年1月28日在全麻下行脾切除术、门体静脉断流术、肝活检术,术后恢复良好,于2013年2月1日(术后4 d)进食。2月4日出现胃漏,经积极治疗后逐渐好转。2月10日即出现上消化道大出血,经积极抢救后大出血停止,一般情况逐渐好转。术后于2013年2月16日行上消化道碘油造影示胃底漏未愈合。留置空肠营养管,行胃肠营养。2013年2月19日患者出现发热、行胸腹部CT提示胸、腹腔积液,行超声引导下胸、腹腔穿刺引流术。术中穿刺出现腹部皮下血肿。术后患者再次出现消化道出血,出现低血容量性休克,经快速输血、补液、升压及对症支持治疗后病情逐渐稳定。继续给予止血、抗感染、抑酸等治疗。脾窝引流管内仍流出暗红色液体;血生化检查示肝功能衰竭及肾功能不全;心率较快,意识情况尚可,病情危重,转入重症监护病房(ICU)继续治疗。先后请西京医院消化病医院专家、解放军总医院肝胆外科及解放军第302医院传染科专家会诊,诊断为肝功能衰竭、肾功能不全、消化道出血、胃漏、腹腔感染。建议给予保肝、抗感染、抗炎、抑酸、营养支持等治疗。2013年2月23、27日及3月2、4、7、10、12、14、17、23、28日行人工肝血浆置换术。2013年3月1日请南京军区总医院专家会诊后考虑腹腔感染更换脾窝引流管为双套管,持续盐水冲洗及负压吸引,同时超声引导下肝上间隙积液穿刺引流。引流管留置2 d后因无引流液,超声下调整引流管后仍

无引流液,遂行拔除。2013年3月7日超声检查左侧肝上穿刺仍有积液,再次超声引导下左侧肝上穿刺置管引流,每日间断冲洗引流管。2013年3月11日行超声引导下左侧胸腔穿刺术。2013年3月14日行右侧肝上脓肿穿刺引流,同时经胆道镜调整脾窝引流管位置,引流管尖端置于胃漏口处。2013年3月15日拟行胃穿刺造瘘术,未成功。前期右侧膈下及脾窝引流管有少量淡黄色脓液流出,经冲洗引流后仅有少量血性液体引出。3月24日后肺部感染逐渐加重,为真菌感染。3月25日出现少尿,故于2013年3月26、28日行连续性肾脏替代治疗(CRRT)治疗,间断左侧肝上穿刺引流管冲洗,可见暗红色血性液体。持续脾窝冲洗。3月27日出现呼吸困难,给予气管插管呼吸机辅助呼吸。3月28日开始反复出现心房纤颤。3月29日开始出现血压降低,心率增快。2013年3月30日凌晨5:30,患者突然出现心跳骤停,经抢救患者心跳无法恢复,于6:05宣告死亡。

3 药物治疗经过及药学监护

患者住院共66 d,根据该患者住院期间的病情变化及治疗过程分为4个阶段,以下从药物治疗角度对各期重点药物治疗措施及药学监护情况进行分析。

3.1 第一阶段(2013年1月23日—2月4日):实施外科手术

该阶段主要病情变化为患者行脾全切除术、门体静脉断流术后7 d出现胃漏。这一阶段患者的主要治疗用药有:保肝(异甘草酸镁、肝水解肽、多烯磷脂酰胆碱)、抗感染(头孢曲松/他唑巴坦钠、奥硝唑、硫酸依替米星)、抑酸(兰索拉唑)、抑酶(醋酸奥曲肽)、止血(白眉蛇毒血凝酶)。

该阶段临床药师尚未参与到患者的治疗过程中,现回顾性分析患者第一阶段的诊疗过程及使用药物,临床药师认为存在术前评估不足、抑酸药的使用时间过短等问题。该患者入院时诊断为“丙肝肝硬化失代偿期,门静脉高压,食管静脉曲张”,本次入院前两次在消化内科接受过内镜下组织胶硬化术,该手术作为近年来新兴的一种治疗食管静脉曲张破裂出血的手段,疗效显著,但并非没有缺点。曲张静脉注射硬化剂后,1周左右见注射点轻度糜烂,曲张静脉呈白色,黏膜水肿;2周后见固化组织胶开始排出并形成溃疡;3个月组织胶完全排出,溃疡愈合。该患者此次入院距上次手术1个月左右,尚在固化组织胶开始排出并形成溃疡期,再加之患者肝功能差,糖尿病病史12年,机体的自我修复和再生功能远远差于健康成年人,使得该患者行脾全切除术、门体静脉断流术后发生胃漏的概率大大增加。此外入院后治疗中应使用抑酸及胃黏膜保护药,而该患者只使用了3 d的兰索拉唑和2 d的醋酸奥曲肽,疗程太短,难以达到理想的疗效,也成为了导致后期胃漏发生的众多因素之一。

3.2 第二阶段(2013年2月5—22日):术后两次消化道大出血

该阶段主要病情变化为患者分别于2月10、19日两次消化道大出血。该阶段临床药师尚未参与到患者的治疗过程中,现回顾性分析患者第二阶段的诊疗过程及使用的主要抗感染药物(见表1),临床药师认为存在以下问题:抗感染治疗方案欠妥,抗菌药物使用时机及品种不合理。患者2月4号出现胃漏后,应及时选用强效抗菌药物抗感染治疗,理由如下。

①该患者为丙肝肝硬化患者,近年来的研究^[1]表明,肝硬化门脉高压患者小肠黏膜可出现水肿、红斑、毛细血管扩张等,导致肠黏膜的屏障功能障碍。肠黏膜屏障的变化在肝硬化患者的病情发展中起着“枢纽性”的作用,屏障功能的异常

表1 患者第二阶段使用的抗感染药物

Tab 1 Utilization of antimicrobials during the second therapeutic period

药物名称	开始时间	停止时间	疗程,d	给药方式
头孢曲松他唑巴坦钠	2月8日	2月11日	3.5	2 g, bid, ivgtt
甲硝唑	2月9日	2月17日	9	250 mg, qd, ivgtt
头孢曲松钠	2月11日	2月17日	6	2 g, bid, ivgtt
左氧氟沙星	2月18日	2月20日	3	0.3 g, bid, ivgtt

改变,可导致大量内毒素进入体循环,形成肠源性内毒素血症或者肠道细菌移位,加重炎症反应,如发生自发性细菌性腹膜炎、菌血症等。

②胃漏后胃液流入腹腔,胃液中含有的胃酸为强酸,流入腹腔后刺激肠道,可导致肠道黏膜水肿、通透性增加,极易造成肠道细菌移位,形成腹腔感染。

③2010年新版美国感染病学会(IDSA)的复杂腹腔感染指南中将复杂腹腔感染定义为感染自空腔脏器扩展至腹腔内,形成腹腔炎或者脓肿的一类疾病。该患者属于腹部手术后医院获得性复杂腹腔感染。其治疗措施为:除感染源控制措施(清创、引流等)外,还需合理使用抗菌药。新版指南提出恰当的初始经验治疗对病情预后非常重要,建议医院性感染经验性治疗要覆盖革兰阴性肠杆菌和革兰阳性球菌,并尽可能选择可以覆盖厌氧菌的抗菌药物^[2]。不推荐常规使用氨基糖苷类药物。且不推荐头孢曲松等第三代头孢菌素,因大量研究显示,头孢曲松对产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)的大肠杆菌/肺炎克雷伯菌无效。

3.3 第三阶段(2013年2月23日-3月23日):控制腹腔感染

由于患者为丙肝肝硬化失代偿期,肝功能基础差,凝血功能差;加之手术创伤,腹腔感染加剧,以及术后两次大出血的打击,导致患者肝功能进一步变差,出现肝衰竭,因此从肝胆外科转入重症监护室(ICU)继续接受治疗。针对患者的病情变化,医院抽调了相关科室的人员(ICU、肝胆外科、消化内科、内分泌、临床药学、营养科、B超室)组成专门的救治小组。从本阶段起,临床药师开始与临床通力协作,参与到该患者的救治中。

这一阶段治疗的重点在于控制腹腔感染。根据患者临床症状变化及细菌培养和药敏试验结果,先后采用了哌拉西林/他唑巴坦钠、亚胺培南/西司他丁、万古霉素、头孢哌酮/舒巴坦钠以及头孢他啶抗细菌感染;与此同时,加用卡泊芬净抗真菌治疗。本阶段腹腔感染基本得到控制,患者病情相对平稳。本阶段临床药师对患者的主要药学监护点如下。

3.3.1 病原菌分析:腹腔感染常见的病原菌包括肠道杆菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌、肠球菌、厌氧菌、真菌。在常见的致病菌中,需氧菌以大肠杆菌、克雷伯杆菌等肠杆菌科细菌为主,其次为肠球菌和假单胞菌;厌氧菌以脆弱类杆菌为主。肠球菌感染及耐药性呈上升趋势^[3]。肝功能衰竭患者单核吞噬细胞系统功能低下,肠道细菌过度繁殖以及移位,易引起肠道细菌的感染。

对该患者的引流液及穿刺的脓液的病原学检查中多次检出肠杆菌、肠球菌、念珠菌、嗜麦芽寡食单胞菌。它们是致病菌还是定植菌,是否需要抗菌治疗,临床药师结合患者的病情分析如下。

①肠球菌:肠球菌感染在腹腔感染中的临床意义仍有争议,单一的肠球菌腹腔感染致病性很局限。另外,肠球菌仅在

合并强致病性病原菌感染时,才能通过抑制对原发病原菌的吞噬和细胞内杀伤作用表达与病原菌协同的促炎症反应。但这些结果仅在外科患者或免疫功能正常的动物中得出。然而肝硬化患者存在局部和全身免疫应答缺陷,如T细胞活性降低、细胞因子释放障碍、网状内皮系统活性降低等。因此,肝硬化患者并自发性腹膜炎(SEP)就不可能与免疫功能正常的肠球菌腹腔感染患者具有相似的转归。研究发现,近期胃肠道出血史是SEP的一个危险因素。肝硬化患者胃肠道出血是细菌感染的常见危险因素,43%~53%的病原菌为革兰阳性菌,包括肠球菌。因此,对近期上消化道出血史的肝硬化患者并发腹膜炎时应该考虑到肠球菌可能为病原菌。另外,先前使用过广谱抗菌药物、留置中心静脉导管、腹部手术史和近期胆道感染史均为肠球菌感染的危险因素。据2010年IDSA《腹腔感染指南》中,腹腔感染患者,尤其是术后感染,若从医院获得性腹腔感染患者中分离得到肠球菌,应行抗肠球菌治疗;当肝硬化患者腹水中培养出肠球菌后应用抗肠球菌药物是合理的;即使腹水中无肠球菌生长,对危重或常规抗菌药物治疗失败的SEP患者也推荐应用抗肠球菌药物,尤其对近期胃肠道出血患者应怀疑肠球菌感染;对生命体征不稳定的患者,万古霉素可作为一线药物选择。

②真菌:胃肠道是念珠菌寄居的主要场所,是腹腔念珠菌感染疾病的入口,在空腔脏器穿孔或肠壁手术时,念珠菌可渗漏到腹腔。另外,由于新型抗感染药杀菌能力强、抗菌谱广,其将敏感菌株杀死或抑制后机体失去免疫屏障,长期应用还可能造成肝肾功能损伤;加之此类患者本身肝肾功能减退且大多存在菌群失调,容易使寄生在体内的真菌大量繁殖并且加重肝脏损害。目前,对腹腔分离出念珠菌的意义存在争议。但现有研究显示:念珠菌感染死亡率高达27%~77%,强力主张抗真菌的预防治疗及抢先治疗^[4]。导致腹腔念珠菌病发生发展的因素包括:广谱抗生素的过度使用、胃酸抑制疗法、中心静脉导管及静脉输注营养液、营养不良、糖尿病、类固醇等免疫抑制剂的应用。该患者手术后发生胃瘘,瘘口长时间不能愈合,上述腹腔念珠菌病发生的高危因素均存在,而多次引流液细菌培养均检出念珠菌,故认为念珠菌是其腹腔感染的主要致病菌之一。

③嗜麦芽寡食单胞菌:该菌对 β -内酰胺类包括碳青霉烯类抗菌药亚胺培南/西司他丁天然耐药,是被筛选出来的条件致病菌,引起抵抗力低下患者感染,在非发酵菌引起的感染中仅次于铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌。虽然其毒力较小,但耐药性很强,一旦感染,敏感药物少,治疗困难。

3.3.2 抗感染药物治疗决策:①充分认识感染在本次肝功能异常中的作用。一方面,感染能诱发肝脏的免疫损伤,细菌代谢产物作用于肝脏微环境中的模式识别受体,启动一系列炎症因子的表达并募集炎症细胞浸润,产生组织损伤。在脓毒症伴肝功能异常、部分慢加急性肝功能衰竭中,感染是主要诱因。另一方面,病原体对肝脏进行直接破坏,引起不同程度的肝功能异常。抗菌药物本身也会存在一定的肝损害。目前,国内外对常见的抗感染药所导致的肝损害均有临床报道,国内学者对47例药物性肝衰竭进行的分析显示抗感染药物作为病因排在第3位,所占比例为12.77%^[5]。在感染占主导地位的情况下,肝功能异常程度对抗感染药物的选择只能起次要参考作用,而使用针对性强的抗菌药物尽管有肝损伤风险,反而有益于缓解肝功能异常。

②有效抗菌药物的选择。肝硬化患者的感染谱已发生明显变化。对于没有其他危险因素社区获得性自发性腹膜炎,经验性使用第三代头孢菌素加氟喹诺酮类即可覆盖绝大多数病原菌。但院内感染肠杆菌产超广谱 β -内酰胺酶者占50%左右,头孢菌素已不能有效用于此类患者的经验性治疗。碳青霉烯类或 β -内酰胺类加 β -内酰胺酶抑制剂能覆盖70%以上的致病菌,应成为高耐药风险者经验性治疗的首选。因此,在该病例中,先后选择了哌拉西林/他唑巴坦钠、亚胺培南/西司他丁、头孢哌酮/舒巴坦钠抗革兰阴性菌;据药敏试验,选择万古霉素抗肠球菌;头孢他啶联合米诺环素抗多药耐药的嗜麦芽寡食单胞菌。

③肝衰竭患者抗菌药物的合理使用。肝脏是药物代谢和清除的主要脏器之一,其药物代谢功能通过肝细胞内的各类酶系统来完成。其中细胞色素P₄₅₀系统起核心作用,它通过氧化反应将脂溶性药物复合物转化为水溶性复合物,进而在肝脏内其他酶的作用下转化为更容易经胆汁或肾脏排泄的成分。许多抗菌药物经过肝脏进行生物转化、解毒和清除,肝病时药物与蛋白质的亲和力降低,以及肝损害时清蛋白合成的减少均使药物游离部分增加,对抗菌药物而言,即具抗菌活性的游离部分增加。肝硬化大量腹水时,可使药物分布容积增大,一旦出现门脉高压;可引起胃肠道黏膜充血、水肿,从而影响口服药物的吸收。肝病时抗菌药物选用及其给药方案制订根据肝功能减退对该类药物的药动学影响和肝病时该类药物发生毒性反应的可能性决定。该患者为终末期肝病,治疗中的抗菌药物主要涉及抗革兰阴性肠杆菌药物、肠球菌及真菌。抗革兰阴性肠杆菌药物头孢哌酮/舒巴坦经肝肾两种途径清除,可自肝胆系统排除给药量的70%,给予减量使用。对耐药肠球菌敏感的噁唑烷酮类药物利奈唑胺由于长期应用可导致肝功能衰竭和乳酸酸中毒,在有严重基础性肝病的条件下应用,血小板减少症发生率增加,且是否进一步导致肝功能恶化尚不清楚,因此未选用其治疗。万古霉素主要经肾脏排泄,在肝病时不用调整剂量,且对腹腔感染效果较好,考虑其对肝脏有损害的报道,给予中等剂量。抗真菌药三唑类主要经肝或有相当量药物经肝清除,肝功能减退时清除减少,有毒性反应发生,因此未选用。棘白霉素类中的阿尼芬净、米卡芬净有特殊的代谢途径或药动学。阿尼芬净在胆汁中进行化学降解,不经任何药物代谢酶的作用,在严重肝功能不全时无需调整剂量;米卡芬净在肝硬化时药-时曲线下面积反而减少,因此肝硬化患者可能无需减量。而这两种药物均未在本院使用的抗菌药物品种范围内。卡泊芬净经肝肾两种途径清除,可自肝胆系统排出给药量的40%以上,因此给予负荷剂量之后,减半量。抗嗜麦芽寡食单胞菌药物临床上一般首选磺胺类,也可选头孢他啶、米诺环素。磺胺类可致肝损害,并可与胆红素竞争血浆蛋白与其结合,引起高胆红素血症,应避免使用;四环素类可致严重肝脂肪变性,肝病时应用尤其容易导致肝损害;米诺环素为半合成四环素类,尚未见肝毒性的报道,但在应用中需注意观察。由于检出的嗜麦芽寡食单胞菌对头孢他啶、米诺环素仅中介,采用两者常规量联合,有效地清除了嗜麦芽寡食单胞菌。

3.3.3 关注降钙素原(PCT)动态指标变化,评估感染与肝损伤程度:PCT是一种无激素性能的降钙素前体物质,由116个氨基酸组成,半衰期为25 h。在生理情况下,甲状腺的C细胞是PCT的主要细胞来源,但正常人血浆PCT水平较低,通常<

0.1 ng/ml。此外,在正常人的肝、肺、肾等组织中也有PCT mRNA表达。PCT是降钙素的前体物质,作为一种炎症介质,已用作鉴别细菌感染高度特异和敏感指标。

在病理状态下,肝脏、肺脏等多种组织均可能是PCT产生的组织来源。终末期肝病及肝移植患者术后PCT均可升高。有研究报告肝硬化患者血浆PCT水平显著高于正常,且随肝组织损伤程度的增加而逐渐升高,提示PCT是一种继发性炎症介质,可能用作肝硬化肝功能状态评价指标。肝硬化晚期患者,术后由于新缺血/再灌注损伤、新肝细胞损伤,都可能是引起患者PCT升高的原因。有研究表明^[6]:14例终末期肝病,其中肝癌4例,肝硬化10例。术前经血培养、腹水培养、X线胸片或CT扫描除外肺部感染、腹腔感染和菌血症患者,PCT为(1.20±0.44)ng/ml,明显高于正常人血浆PCT水平。

肝硬化患者晚期常有高内毒素血症,手术创伤,术中血流动力学变化,肝缺血/再灌注损伤等均可导致细胞因子如白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)等释放。内毒素、TNF- α 等可诱导PCT合成增加,PCT水平随肝组织损伤程度的加重而增高^[7]。体外实验发现,TNF- α 、IL-6刺激肝组织可诱发PCT在肝组织内产生。内毒素可刺激外周单核细胞引起PCT mRNA表达增加。药师通过动态观察患者术后PCT指标变化(图1),如PCT持续升高,则提示有细菌感染,再结合患者体温、血常规、引流液培养结果,选择抗菌药物。如图1所示,2月28日至3月3日PCT升高,患者白细胞总数及中性粒细胞百分比明显升高;引流液培养示:大肠埃希菌、肠球菌、热带假丝酵母菌。给予亚胺培南/西司他丁、万古霉素、卡泊芬净治疗后,感染控制,PCT下降。3月12日引流液培养出嗜麦芽寡食单胞菌,PCT持续升高,药敏结果示:仅对头孢他啶和米诺环素中介,对其他药物均耐药。选择头孢他啶和米诺环素联合治疗后,体温、血象下降,感染控制,PCT降至1.65 ng/ml左右,仍高于正常人水平。

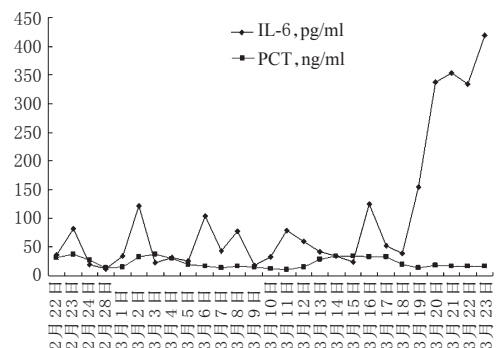


图1 感染监测组合(IL-6 & PCT)变化图

Fig 1 Fluctuation of IL-6 and PCT

3.3.4 控制血糖:患者有糖尿病史10年,血糖一直得到控制,加上手术、创伤、感染等应激均能引起胰岛素抵抗,导致应激性高血糖,进而导致感染率增加和感染不易控制。本例中主要根据血糖的监测,通过调节泵入胰岛素的量控制血糖升高;另外,通过合理的肠内营养液的配比,既保证患者营养,防止肠黏膜萎缩,又减少葡萄糖的负荷。

3.4 第四阶段(2013年3月24-29日):腹腔感染控制,肝功能衰竭持续恶化,患者死亡

该阶段主要病情变化为患者原发病及术后出血双重打击,导致肝功能衰竭持续恶化,凝血功能进一步变差。于3月25日上午消化道第三次大出血后,出现肺部感染并逐渐加重。出血合并感染导致患者先后出现肺功能衰竭、肾功能衰竭和

心力衰竭,最终导致患者于3月29日凌晨死亡。

患者最终死于原发病肝功能衰竭,回顾分析整个药物治疗过程,该病例带来一些启示:临床药师除积极治疗并发症腹腔感染外,尚需关注下几个方面。

①保肝药的合理使用。保肝药具有肝脏保护、促进肝细胞再生、增强肝脏解毒功能、提高机体免疫力等功效。其种类繁多,常用的保肝药大致可以分为抗炎类、抗氧化类、解毒类、促肝细胞再生类、促进能量代谢类、利胆类、中药复方制剂等。该病例中,药师结合患者肝功变化和病情,先后选择了3种保肝药,即还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁、丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合使用。还原型谷胱甘肽解毒、抗氧化,异甘草酸镁抗炎、降酶,丁二磺酸腺苷蛋氨酸降胆红素。

目前临床上保肝药尚缺乏合理的用药规范和足够的循证医学证据。保肝药物的使用也要个体化、有针对性,避免其使用泛化。保肝药也同一般药品一样,需经肝脏分解、转化、解毒,过多用保肝药无疑会增加肝脏负担,有时甚至诱发药物性肝损害。同时密切留意患者的病情发展与转归。保肝药使用过程中会出现“转氨酶下降假象”,如图2所示,这时并不是病情的好转,而是肝细胞进一步坏死的“酶胆分离”。说明患者虽腹腔感染基本控制,但肝功能持续恶化。该类患者病情复杂,同时使用抗菌药、保肝药、抗炎药、营养支持等药物,可能存在用药过多现象,导致肝脏负担加重,肝脏的损害加重。因此,对该类患者应尽量简化药物方案。

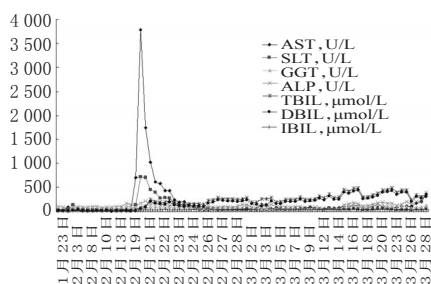


图2 肝功能指标变化图

Tab 2 Fluctuation of liver function index

②原发病的治疗。对代偿性肝硬化进行抗病毒治疗已基本达成共识。失代偿性肝硬化预后差,目前唯一有效的治疗方法是肝移植,对于是否需要进行抗病毒治疗以及其适应症、最佳治疗时间、治疗剂量和疗程尚不明确。由于肝脏储备功能较差,治疗相关不良反应严重,丙型肝炎失代偿性肝硬化患者的抗病毒治疗难度很大。但是对于肝功能在短期内可能进一步恶化者,通过清除丙肝病毒(HCV),可改善肝功能、减少肝脏失代偿、延缓疾病进展、延长生存期^[8]。有研究者对丙型肝炎肝硬化脾切除贲门周围血管离断术后采用干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗,HCV RNA转阴^[9]。而对于丙型肝炎肝硬化失代偿期同时合并脾功能亢进、腹腔积液、消化道出血等并发症的患者,如果仅仅对症处理各种并发症,则无法从根本上阻止或延缓疾病进展。

4 讨论

本案例中患者因肝硬化失代偿期、上消化道出血收住入院,全麻下行脾全切除术、门体静脉断流术、开腹肝活检术,术后7 d发生胃漏,术后第10天和第15天两次上消化道大出血,之后肝肾功能衰竭,转入ICU治疗,病情稳定40多天后再次上消化道大出血,多脏器功能衰竭,肺部感染,于入院66 d后死

亡。该案例具有以下几个特点。

(1)患者有丙肝病史23年,肝功能差,药物在体内的代谢、分布与健康成人不同,给临床治疗用药和剂量的选择带来了一定的难度。

(2)肝硬化失代偿期患者常伴有门静脉高压症,外科手术治疗后常伴有胃漏风险。患者术后胃漏为术后常见并发症之一,但其肝功能差,合并有12年的糖尿病史,导致机体自身的再生功能远远弱于健康成年人,因此,胃漏后漏口难以愈合,导致出现复杂性腹腔感染,且感染难以得到根本控制。

(3)该患者入院时间长,胃漏后出现的腹腔感染完全依赖于外科引流合并使用抗菌药物控制,对于要在长时间内将腹腔感染控制在一个较为理想的状态是一个不小的挑战。

(4)原发病治疗难度大。以上案例特点都给临床药师参与到治疗团队、发挥专业特长、提供药学服务提供了契机。本病例治疗的经验与教训提示我们:发现感染灶、有效的引流、合理的抗菌药物是控制感染的有效方法;治疗指南的掌握、药物的正确选择、适宜剂量、正确途径和疗程是有效药物治疗的关键;临床药师在参与临床救治过程中,要树立整体药物治疗观,关注抗感染的同时,要兼顾患者脏器功能。此类患者病情复杂、一般情况差、治疗矛盾突出,如何针对这类特殊人群实施药学监护,设计个体化给药方案,还需要临床资料进一步的收集和经验的积累。

参考文献

- [1] 苏海滨,王慧芬,林芳,等.肝衰竭合并细菌并真菌感染的回顾性研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2007,21(3):229.
- [2] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:133.
- [3] 包剑锋,张思泉,刘华锋.肝硬化患者自发性肠球菌性腹膜炎的相关因素分析及病原学特征[J].国际流行病学传染病学杂志,2011,38(6):371.
- [4] Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of Candida infections in blood: susceptibilities of Candida spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia[J]. *J Infect Chemother*, 2006, 12:132.
- [5] 刘晓燕,王慧芬,胡瑾华,等.47例药物性肝衰竭患者临床分析[J].肝脏,2008,13(5):368.
- [6] Nylon ES, Whang KT, Snider RH, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis[J]. *Crit Care Med*, 1998, 26:1 001.
- [7] 罗显荣,刘树人.肝移植患者术后降钙素原的变化[J].中国危重病急救医学,2010,22(12):758.
- [8] 张海阳,罗运权,唐勋,等.6例丙型肝炎病毒感染相关肝硬化患者脾切除后的抗病毒疗效[J].中华肝脏病杂志,2011,19(12):932.
- [9] 肖二辉,曹青,曹永革,等.丙型肝炎肝硬化脾切除贲门周围血管离断术后的抗病毒疗效观察[J].中华肝脏病杂志,2012,20(2):139.

(收稿日期:2013-06-14 修回日期:2013-09-13)