

# 1例妊娠期高脂血症相关性重症急性胰腺炎患者的药物治疗分析

陈清清<sup>1\*</sup>, 李莉霞<sup>2#</sup>(1.上海市同仁医院/上海交通大学医学院附属同仁医院药学部, 上海 200336; 2.上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2861-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.41

**摘要** 目的:探讨临床药师在高脂血症相关性重症急性胰腺炎(HL-SAP)患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例妊娠期HL-SAP患者剖宫产术后的治疗,通过分析患者的病情,根据临床指南和相关文献,协助医师优化用药方案。为了避免增加横纹肌溶解和肝损害的风险,临床药师建议将阿托伐他汀由20 mg, qd, 减量至10 mg, qd;在患者血象平稳且感染得到控制时,临床药师建议抗菌药物降阶梯治疗,以左氟氧沙星注射液0.5 g, ivgtt, qd+甲硝唑注射液0.5 g, ivgtt, q12 h替代美罗培南。结果:医师采纳临床药师建议,患者病情好转,于15 d后转入消化内科继续治疗。结论:临床药师对经剖宫产术的HL-SAP患者进行药学监护,协助医师制订用药方案,有效地降低了药品不良反应的发生率,确保了患者用药的安全、有效。

**关键词** 高脂血症;重症急性胰腺炎;药学监护;临床药师

## Analysis of Drug Therapy for a Case of Severe Acute Pancreatitis Induced by Hyperlipidemia during Pregnancy

CHEN Qingqing<sup>1</sup>, LI Lixia<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Shanghai Tongren Hospital/Tongren Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200336, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Xinhua Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the role of clinical pharmacists in the therapy for severe acute pancreatitis induced by hyperlipidemia (HL-SAP) patient. **METHODS:** Clinical pharmacists participated in the therapy for a pregnant patient with HL-SAP after cesarean section, assisted physicians to optimize therapy plan through analyzing the disease condition according clinical guide and relevant literatures. Clinical pharmacists suggested to decrease atorvastatin 20 mg, qd to 10 mg, qd in order to avoid the risk of rhabdomyolysis and liver injury. When patient's hemogram kept stable and infection had been controlled, clinical pharmacists suggested antibiotics de-escalation treatment: Levofloxacin injection 0.5 g, ivgtt, qd+Metronidazole injection 0.5 g, ivgtt, q12 h instead of meropenem. **RESULTS:** Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. The patient was recovered and transfer to gastroenterology department 15 d later. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacists provide pharmaceutical care for HL-SAP patient after cesarean section, and assist physicians to formulate therapy plan so as to reduce the incidence of ADR effectively and guarantee the safe and effective use of drugs.

**KEYWORDS** Hyperlipidemia; Severe acute pancreatitis; Pharmaceutical care; Clinical pharmacists

随着生活水平的提高和饮食结构的改变,急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)的病因也在发生变化。高脂血症(Hyperlipidemia, HL)目前已成为其主要病因之一,发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。妊娠期AP的发生率约占分娩者的0.3%<sup>[2]</sup>,该病病情凶

险,孕产妇和围生儿的病死率可达20%~50%<sup>[3]</sup>,且易反复发作,预后较差。关注并了解妊娠期HL相关性重症急性胰腺炎(Hyperlipidemia-severe acute pancreatitis, HL-SAP)的病因、发病机制、临床特点及其治疗具有十分重要的临床意义。为有

college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, doi: 10.1378/chest.11-2 297.

[14] 王吉耀. 内科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 583.

[15] 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议写作组, 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会老年医学分会, 等. 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议: 2015[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(7): 484.

[16] 李积凤, 杨媛华. 对《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防

\* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 021-52039999。E-mail: cq\_19861023@163.com

# 通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 021-25077154。E-mail: llxly88@sina.com

的中国专家建议》的解读[J]. *中国医刊*, 2016, 51(4): 24.

[17] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American heart association/American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(9): 1 633.

[18] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, doi: 10.1378/chest.11-2 295.

(收稿日期: 2015-08-20 修回日期: 2016-05-18)

(编辑: 张元媛)

效降低药品不良反应的发生率、提高药物治疗效果,临床药师结合相关指南和文献参与1例妊娠期HL-SAP患者剖宫产术后的药物治疗过程,现就相关内容进行分析。

## 1 病例资料

患者,女性,29岁,孕周(34+6)周。因“中上腹痛1 d,加重10 h”于急诊就诊,查肝功能、血淀粉酶正常;严重血脂,血清总胆固醇(TC)21.49 mmol/L,三酰甘油(TG)36.38 mmol/L;血常规显示血象升高,白细胞计数(WBC)13.37×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞百分比(N%)89.5%,C反应蛋白(CRP)72 mg/L。急诊予以禁食、注射用泮托拉唑40 mg, ivgtt, qd抑酸;注射用头孢曲松钠2 g, ivgtt, qd抗感染;5%葡萄糖氯化钠注射液(GNS)500 ml, ivgtt, qd补液支持等对症治疗。次日晨起腹痛加剧,查血淀粉酶365 U/L、脂肪酶1 636.0 U/L,牛奶样脂血,TC 28.15 mmol/L, TG 42.80 mmol/L,肝功能、心肌酶谱正常,拟“孕周(34+6)周,首孕单胎(G1P0),妊娠合并AP”收治入院。入院后完善各项检查(血尿淀粉酶、电解质、血气等);加强母胎、心电监护。考虑到患者AP病情危重(血淀粉酶增高,血脂极高),入院当日患者于全身麻醉下行子宫下段横切口剖宫产术,单胎活产、早产,患者转外科重症监护室(SICU)继续治疗。入室查体:体温(T)38℃, WBC 18.45×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,血清钙<2 mmol/L,存在全身炎症反应综合征。虽然患者不存在超过48 h的持续器官衰竭状态,但根据美国AP指南AP严重程度分级和我国《重症急性胰腺炎内科治疗规范建议》<sup>[1]</sup>,患者急性生理与慢性健康(APACH) II评分为13分、Ranson评分为2分、急性胰腺炎严重程度床旁指数(BISAP)评分为3分、改良CT严重指数(MCTSI)评分为6分,该患者达到SAP的诊断标准。患者既往有孕期HL史,否认药物过敏史。入室诊断:(1)剖宫产后;(2)HL-SAP。

## 2 治疗过程

患者入室时血、尿淀粉酶分别为381、18 704 U/L,当日予以禁食,并给予注射用泮托拉唑80 mg, ivgtt, qd抑酸,注射用生长抑素3 mg, ivgtt, q12 h减少胰腺分泌,琥珀酰明胶注射液500 ml, ivgtt及人血白蛋白和新鲜血浆扩容。

降脂治疗方面,患者入室时TC 20.06 mmol/L, TG 33.47 mmol/L,肝功能正常[丙氨酸转氨酶(ALT)26.0 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)23.0 U/L,碱性磷酸酶(ALP)107 U/L]。入室第2天,给予非诺贝特片200 mg, po, qd+阿托伐他汀钙片20 mg, po, qd+低分子肝素钠注射液4 000 iu, 微泵, qd+胰岛素注射液4 u, ivgtt, qd辅助降血脂。为降低药品不良反应发生的几率,入室第3天,临床药师建议将阿托伐他汀钙片减量至10 mg, po, qd。入室第15天,患者TG降至4.44 mmol/L。

抗感染治疗方面,患者术中、术后均使用注射用头孢曲松钠2 g, ivgtt, qd抗感染。入室第1天,患者T 38℃, WBC 18.45×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, N% 94%, CRP 96 mg/L,肌酐(Cr)50.7 μmol/L。入室第2天,患者T 38℃, WBC 16.25×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, N% 93.9%, CRP>160 g/L,胸片显示双肺纹理增多,停用头孢曲松钠,改用注射用美罗培南1 g, ivgtt, q12 h+注射用乌司他丁20万U, iv, q8 h。入室第3天,患者上腹部CT增强扫描显示SAP,腹腔、胆囊积液,升结肠和右半横结肠壁偏厚。入室第10天,患者T 36.4℃, WBC 10.6×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, N% 81%,上腹部CT增强扫描显示腹腔积液较入室第3天有所吸收,临床药师建议停用美罗培南,改用左氧氟沙星注射液0.5 g, ivgtt, qd+甲硝唑注射液0.5 g, ivgtt, q12 h。

营养支持方面,入室第2天开始给予复方氨基酸注射液(18AA-VIII)400 ml, ivgtt, qd+25%葡萄糖注射液60 ml, 微泵, qd+葡萄糖酸钙注射液10 ml, 微泵, qd+注射用12种复合维生

素2支, ivgtt, qd肠外营养支持。入室第10天,患者大便通畅,继续给予肠外营养,同时采取肠内营养鼻肠管给予5%葡萄糖氯化钠注射液100 ml, qd。入室第11天,肠内营养加量至250 ml, qd。入室第12天,患者肠鸣音正常,无腹胀腹痛等不适症状,鼻肠管给予肠内营养混悬液(短肽型)250 ml+5%葡萄糖注射液250 ml, qd, 肠外营养同第1天。入室第13天和第14天患者均无大便,肠外、肠内营养同第12天。入室第15天,患者大便通畅,停用肠外营养,肠内营养混悬液(短肽型)加量到500 ml, qd, 5%葡萄糖氯化钠注射液加量至500 ml, qd。入室第15天患者转消化内科继续治疗。转室诊断:(1)AP;(2)HL。

## 3 分析与讨论

妊娠可明显影响血脂及脂蛋白代谢,促使脂肪动员的激素(如糖皮质激素、胰高血糖素、生长激素等)分泌增加,使脂肪组织中激素敏感性脂肪活性增强,导致孕晚期有HL倾向<sup>[2]</sup>。再加之妊娠期血液常处于高凝状态,HL又可加重血液黏稠度,使胰腺处于缺血状态,从而诱发AP。另外,妊娠中晚期增大的子宫挤压、压迫胰腺导管导致其内压升高,同时又可压迫胃、十二指肠,使肠液反流入胰管,激活胰酶从而诱发AP<sup>[3]</sup>。该患者处于妊娠晚期,无HL家族史,孕期曾查出HL,但未予以治疗。发病前几日由于进食高脂饮食,导致其血脂代谢异常, TG、TC异常增高,引发AP。由HL引起的AP,其发生与TC水平无关,而与TG水平显著升高密切相关<sup>[4]</sup>,当TG>11.3 mmol/L时可直接诱发AP<sup>[5]</sup>,故又称为高TG血症性AP。该患者TC、TG、血/尿淀粉酶、脂肪酶均显著升高,牛奶样脂血,上腹部CT显示有多个积液区,明确诊断为HL-SAP。目前,国内外对该病的治疗原则之一是在妊娠晚期则应毫不犹豫终止妊娠<sup>[6]</sup>,本例患者就诊时处于妊娠晚期,所以终止妊娠是治疗的首要措施。

### 3.1 降血脂药物的合理使用

HL-SAP的治疗中最重要的是降脂治疗,降脂治疗的关键在于降低患者体内TG水平,若能降至5.65 mmol/L以下,则可防止AP的进一步发展<sup>[7]</sup>。临床上最有效的降TG药物为亚麻酸衍生物,其次为贝特类(代表药物有非诺贝特和吉非贝特等)。但也有文献报道,严重高TG血症选用贝特类降脂作用缓慢,可考虑联合他汀类协同降脂,但有可能增大导致肌痛的风险<sup>[8]</sup>,并且他汀类药物可能会诱导胰腺炎的发生<sup>[10]</sup>。在这种情况下,临床治疗该侧重降TG还是TC,或需两者兼顾,在治疗过程中临床药师应重点关注。本例患者高TG伴随高TC,临床医嘱是非诺贝特200 mg/d+阿托伐他汀20 mg/d。根据指南意见和相关文献,临床药师建议停用阿托伐他汀。但是临床医师考虑单用非诺贝特血脂水平下降缓慢,HL控制不佳延缓SAP病情的治疗,还是考虑联用阿托伐他汀。考虑患者联合用药会导致横纹肌溶解和增加肝损害的风险,故临床药师建议将阿托伐他汀减量为10 mg, qd,并密切关注患者肌酸激酶(CK)和肝酶水平,如有异常及时停用阿托伐他汀,临床医师采纳意见。入室第15天,患者TG降到4.44 mol/L,达到初始治疗目标,未出现肝损害和肌痛的症状,提示对于无基础疾病的患者,常规剂量的贝特类与他汀类药物联用2周,未见肌痛、横纹肌溶解及肝损害等不良反应的发生。HL-SAP降脂治疗中除了使用有效的降脂药物,也可采用小剂量低分子肝素和胰岛素。我国2014年AP诊治指南<sup>[11]</sup>指出,持续静脉滴注肝素和胰岛素可激活脂蛋白酯酶、加速乳糜微粒降解,显著降低血TG水平,是治疗HL-SAP的有效手段。Coskun A等<sup>[12]</sup>发现,12例HL-AP患者持续静脉滴注胰岛素2~3 d后,血TG水平从>11.3 mmol/L下降至<5.65 mmol/L。本案例显示,患者使用低分子肝素联合胰岛素治疗HL-SAP对辅助降低TG,降低血、

尿淀粉酶等效果显著。

### 3.2 抗感染治疗方案分析

2013年美国AP指南指出,SAP患者不推荐常规使用预防性抗菌药物。但对于胰外的感染,如胆管炎、导管感染、菌血症、尿路感染、肺炎等应给予抗菌药物<sup>[13]</sup>。SAP患者本身(特别是对于免疫力低下的患者)可能会发生肠源性的细菌易位,导致胰腺组织多种细菌混合感染<sup>[9]</sup>。首先,患者为剖宫产术后患者,免疫力较为低下,体温较高,故临床认为胰腺感染不能排除。引起胰腺感染的微生物中约2/3为革兰氏阴性菌,最常见为大肠杆菌、克雷伯菌等<sup>[4]</sup>。其次,患者入室第2天胸片显示双肺纹理增多,WBC  $16.25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,N% 93.9%,CRP > 160 mg/L,证实存在胰外肺部感染。患者入院前不存在咳嗽咳痰、发热等肺部感染指征,故临床认为肺部感染应考虑医院获得性感染,应以革兰氏阴性菌为主<sup>[13]</sup>。故对于该患者抗菌药物的使用应遵循以下原则:抗菌谱应以革兰氏阴性菌和厌氧菌为主,能有效抑制肺部感染及胰腺感染的常见致病菌;脂溶性强,能充分穿透组织;能通过血胰屏障,在局部达到有效浓度<sup>[14]</sup>。故选择了抗菌谱广、对革兰氏阴性菌和厌氧菌均有良好抗菌活性且脂溶性强的碳青霉烯类药物美罗培南,入室第4天患者血象明显下降。喹诺酮类抗菌药物在胰腺坏死组织中能达到稳定的药物浓度,对革兰氏阴性菌抗菌活性较好;甲硝唑或替硝唑能较好地透过血胰屏障,对厌氧菌有效且脂溶性大,可与喹诺酮类联合应用<sup>[14]</sup>。使用美罗培南9 d后,患者体温、血象平稳,临床药师建议抗菌药物降阶梯治疗,医师采纳药师建议,停用美罗培南,给予左氧氟沙星联合甲硝唑抗感染治疗。

### 3.3 营养支持

由于SAP患者处于高分解代谢和应激状态,体内蛋白质的分解多于合成,加上一系列并发症的出现,营养支持在SAP治疗中显得尤为重要。2012年胰腺炎营养治疗国际共识指南指出,SAP是早期营养支持的指征<sup>[15]</sup>,通常在发病48 h内开始给予肠内营养,若患者不能耐受,或者肠功能未恢复,则可在内环境紊乱纠正后,酌情进行肠外营养<sup>[14]</sup>。一旦胃肠功能恢复,应尽早给予肠内营养。对于HL-AP患者,发病72 h之内应避免脂肪乳剂的输注<sup>[16]</sup>。肠内营养实施宜从小剂量开始,循序渐进,选用合适的配方(先短肽型配方,后整蛋白配方)、浓度和速度一定要逐步增量(先增量后增浓度)<sup>[14]</sup>,同时严密观察患者的耐受反应,即有无腹泻、腹胀、恶心、呕吐等症状。

该患者入室第2天,在血流动力学和心肺功能稳定后开始肠外营养支持。早期患者无肠鸣音及大便,肠道功能尚未恢复,肠外给予复方氨基酸、葡萄糖、维生素等营养支持;入室第10天,患者大便通畅,采取肠外营养联合肠内营养,肠内营养从小剂量葡萄糖氯化钠开始,逐渐增量;在恢复肠鸣音后,肠内营养给予短肽型的肠内营养混悬液,患者能够耐受,逐渐增加剂量,并逐渐过渡为全肠内营养。本研究显示,医师制订的阶段性营养支持模式是合理且适用于该患者的。

### 3.4 用药教育

患者住院期间需服用非诺贝特和阿托伐他汀,当TG或TC水平正常时,应遵医嘱调整治疗方案和剂量。自我监测有无肌肉疼痛症状,并定期复查肝功能、CK和血脂水平,若CK高于正常值,表示有肌炎的可能,若CK高于正常值的10倍,并且伴随尿色变深和肌红蛋白尿的出现,要警惕横纹肌溶解的发生,及时告知医师。考虑降脂药物都是哺乳期禁用的药物,故需终止哺乳。继续控制饮食,饮食方面宜清淡,低糖、低脂饮食,少吃动物脂肪和内脏、油炸食物、高淀粉食物等,进行适量运动,保持睡眠良好,心情愉悦。

## 4 结语

本例患者的治疗过程再次证实,对HL-SAP患者除常规的胰腺炎治疗措施外,尽快降低TG水平是治疗关键。本例患者常规剂量的非诺贝特和阿托伐他汀联用并未引起横纹肌溶解和肝损害的发生,但在后续治疗中,临床还是需对这些不良反应予以关注。

TG水平的高低与AP的病变程度相关。作为一种全身代谢紊乱的疾病,HL是诱发AP的重要因素,临床应加以关注。而在生活中,患者自身应高度重视HL,尤其妊娠期是HL的高发期,纠正HL、改善饮食结构、保持适当运动,可防止其胰腺进一步受到损害。

### 参考文献

- [1] 李宏亮,江元慧,魏媛,等.妊娠期及产后急性胰腺炎的临床分析[J].北京大学学报:药学版,2014,46(1):125.
- [2] Juneja SK, Gupta S, Virk SS, et al. Acute pancreatitis in pregnancy: a treatment paradigm based on our hospital experience[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2013,3(2):122.
- [3] 韩红梅,朴熙绪.妊娠合并高脂血症性胰腺炎治疗进展[J].世界华人消化杂志,2011,19(35):3 623.
- [4] 中华医学会消化病学分会胰腺病学组.重症急性胰腺炎内科规范治疗建议[J].中华消化杂志,2009,29(2):75.
- [5] Abel T, Blázovics A, Kemény M, et al. Hyperlipoproteinemia in pregnancy[J]. *Orv Hetil*, 2011, 152 (19) : 753 .
- [6] Chuang SC, Lee KT, Wang SN, et al. Hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis with chylous ascites in pregnancy[J]. *J Formos Med Assoc*, 2006, 105(7): 583.
- [7] 中华医学会消化病学分会胰腺病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会.中国急性胰腺炎诊治指南:2013年,上海[J].中国实用内科杂志,2013,33(7):530.
- [8] 陶珍,李浩,彭家桃.妊娠中晚期并发高脂血症性胰腺炎临床分析[J].医药前沿,2011,1(24):192.
- [9] Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis[J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2012, doi:10.1007/s11789-012-0042-x.
- [10] Prajapati S, Shah S, Desai C, et al. Atorvastatin-induced pancreatitis[J]. *Indian J Pharmacol*, 2010,42(5):324.
- [11] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南:2014[J].中国实用外科杂志,2015,35(1):4.
- [12] Coskun A, Erkan E, Yakan S, et al. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin[J]. *Prz Gastroenterol*, 2015,10(1):18.
- [13] 李培,施毅.医院获得性肺炎及呼吸机相关性肺炎诊治指南解读[J].中国循证医学杂志,2015,15(7):772.
- [14] 张文武.急性胰腺炎最新指南解读[C]//2014第十届全国中西医结合灾害医学学术大会江苏省中西医结合学会灾害医学、重症医学专业委员会成立大会暨健康产业成果展示洽谈会学术论文集.常州:中国中西医结合学会,中国中西医结合学会灾害医学专业委员会,江苏省中西医结合学会,2014:465.
- [15] Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012,36(3):284.
- [16] 王湘,刘晓红,叶文玲.治疗妊娠晚期合并高脂血症性重症胰腺炎1例[J].中华临床营养杂志,2011,19(4):273.  
(收稿日期:2015-08-04 修回日期:2016-05-16)  
(编辑:张元媛)