

参考文献:

- [1] 黄诚, 陈野野, 李单青, 等. 胸部神经内分泌肿瘤所致异位促肾上腺皮质激素综合征诊疗及预后[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(2-3): 147-153.
- [2] LAWRENCE L, ZHANG P, CHOI H, et al. A unique case of ectopic Cushing's syndrome from a thymic neuroendocrine carcinoma [J]. Endocrinology, diabetes & metabolism, 2019; 19-0002. doi: 10.1530/EDM-19-0002.
- [3] DAVI M, COSARO E, PIACENTINI S, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study [J]. European journal of endocrinology, 2017, 176: 451-459.
- [4] GOLDBERG A S, STEIN R, MERRITT H N, et al. A pediatric patient with Cushing syndrome caused by ectopic ACTH syndrome and concomitant pituitary incidentalomas [J]. J Pediatr Endocr Met, 2014, 27(1-2): 123-128.
- [5] 陆迪菲, 袁戈恒, 郭晓蕙. 库欣综合征患者术后管理: 糖皮质激素替代治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(7): 611-614.
- [6] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 835-840.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011年)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 96.
- [8] ORTH D N, KOVAKS W J. The Adrenal Cortex. In Williams Textbook of Endocrinology [M]. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 517-664.
- [9] 徐烈雨, 廉建坡, 陈东宁, 等. 围手术期激素快速撤退疗法对肾上腺皮质腺瘤所致库欣综合征的临床治疗效果观察[J]. 现代泌尿外科杂志, 2015, 20(8): 536-540.
- [10] 郭旭东, 王翰博, 任祥斌, 等. 促肾上腺皮质激素非依赖性库欣综合征术后激素替代治疗的研究[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(8): 13-16.
- [11] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
- [12] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 699.
- [13] 余振球. 库欣综合征与高血压[J]. 中国社区医师, 2009, 25(2): 23-24.
- [14] 胡文娟, 齐建光. 2017年美国儿科学会《儿童青少年高血压筛查和管理的临床实践指南》解读及对我国全科医师的指导建议[J]. 中国全科医学, 2019, 24(22): 2897-2906.
- [15] AGNARSSON O, JOHANNSSON G. Cushing's syndrome: a structured shortand long-term management plan for patients in remission [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169(5): R139-R152.
- [16] FILIPSSON H, MONSON J P, KOLTOWSKA-HÄGGSTRÖM M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(10): 3954-3961.
- [17] 张洁, 郭立新. 库欣病的诊断及围手术期内分泌处理[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(10): 949-952.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-06-26 修回日期:2020-08-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.08.004

• 论著 •

基于基因多态性调整华法林治疗儿童脑静脉窦血栓形成 1 例

罗平, 张慧, 何玮雯, 屈强 (中南大学湘雅医院, 长沙 410008)

[摘要]目的:探讨临床药师在儿童脑静脉窦血栓形成治疗中的药学监护作用,为临床合理用药提供参考。方法:回顾性分析临床药师对 1 例儿童脑静脉窦血栓形成治疗中的药学监护过程。结果:临床药师通过分析患儿病情、华法林基因型和国际标准化比值,协助临床医师调整华法林用药方案,患儿康复出院。结论:临床药师基于基因多态性参与患儿华法林个体化抗凝方案的制定,有利于提高药物治疗水平,确保患儿用药安全、有效。

[关键词]儿童;脑静脉窦血栓;华法林;药学监护

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)08-0013-04

Treatment of Cerebral Venous Thrombosis in a Child with Warfarin Based on Gene Polymorphism

Luo Ping, Zhang Hui, He Weiwen, Qu Qiang (Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract]Objective: To probe into the role of clinical pharmacists in pharmaceutical care for the treatment of a child with cerebral venous thrombosis, so as to provide reference for the rational clinical drug use. **Methods:** Retrospective analysis was performed on the pharmaceutical care for a child with cerebral venous thrombosis by clinical pharmacists. **Results:** By analyzing the disease condition, genotype of warfarin and international normalized ratio of the child, the clinical pharmacists assisted the clinicians to adjust the dose of warfarin. The child recovered and was discharged from the hospital. **Conclusion:** Based on genetic polymorphism, clinical pharmacists

作者简介:罗平(1986.10-),女,博士,主管药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail:luoping1011@126.com。

participate into the formulation of anticoagulation regimens for children with warfarin, which promote the rational clinical drug use, and further ensure the safety of drug use in children.

[**Keywords**] children; cerebral venous thrombosis; warfarin; pharmaceutical care

脑静脉窦血栓形成(cerebral venous thrombosis, CVT)在儿童中较罕见,常表现为癫痫发作、意识水平改变、进展性头痛伴视乳头水肿、孤立性颅内高压或局灶性神经缺损。儿童 CVT 的重要危险因素包括蛋白 C 缺乏、抗凝血酶缺乏、蛋白 S 缺乏、同型半胱氨酸血症等遗传因素,以及感染、缺铁性贫血和脱水等后天因素。目前尚无针对儿童 CVT 治疗用药的随机对照临床研究,抗凝治疗是儿童 CVT 的主要治疗方案。指南建议新生儿期以后的儿童即使存在颅内出血,也应使用低分子肝素或普通肝素、华法林抗凝治疗 3~6 个月^[1]。本文报道 1 例临床药师基于基因多态性调整华法林剂量,参与治疗儿童脑静脉窦血栓形成的药学监护过程。

1 病例资料

患儿,男,13 岁,体重 79 kg,身高 170 cm,体质指数(BMI)27.34 kg/m²,因主诉“反复头痛头晕 20 余天,反复低热、呕吐 11 d”于 2020 年 3 月 13 日入院。入院前 20 余天无明显诱因出现头痛头晕,无发热、呕吐,无视物模糊、视物旋转、黑朦等症状,当时未予重视。11 d 前患儿无明显诱因出现呕吐,呈喷射状,呕吐物为胃内容物,3~6 次/天,无呕血及咖啡色样物,后出现发热,体温 37.8℃,稍感畏寒,无寒颤、乏力,无咳嗽、流涕,伴明显头痛。外院考虑“病毒性脑炎”,予以磺苄西林钠(2 g, ivgtt, qid, 10 d)、头孢曲松(2 g, ivgtt, qd, 10 d)抗感染,阿昔洛韦(0.5 g, ivgtt, q8h, 10 d)、阿糖腺苷(0.5 g, ivgtt, qd, 10 d)抗病毒以及补钾等对症支持治疗。患儿病情无明显好转,转至我院急诊就诊。血常规:白细胞 10.2×10⁹/L,中性粒细胞百分比 77.1%;肝肾功能、电解质、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、甲型和乙型肝炎抗原检测均正常。头部 CT 平扫、头部血管成像(CTA)示:多发小片状出血并周围水肿灶,血管畸形?不排除左额叶占位或感染性病变可能性,右侧枕部小脑幕上区硬膜下血肿,鼻窦炎。急诊以“1. 颅内出血;2. 颅内病变:脑血管畸形? 颅内占位性病变? 颅内感染? 3. 上呼吸道感染”收治入院。起病以来,患儿精神、食欲、睡眠欠佳,大小便正常,体重无明显变化。

患儿 2 月龄时因“右手多指”行手术切除术,12 岁时行“包皮切除术”,无食物药物过敏史,无传染病史,个人

史、家族史无特殊。

2 治疗与药学监护过程

患儿入院后仍诉头痛,呕吐 2 次胃内容物,无发热,静脉滴注头孢曲松 2 g, qd, 同时予以甘油果糖氯化钠 250 mL, q12h 降颅压,泮托拉唑 40 mg, qd 护胃。

入院第 4 天,患儿未发热,未诉头痛呕吐。脑脊液生化检测、脑脊液常规、寡克隆区带检测 5 项、新型隐球菌(墨汁染)检测、甲功五项、ANA 谱测定+狼疮全套、结核感染 T 细胞、免疫全套均正常。因患儿目前已无发热、感染征象,未再呕吐,临床药师建议停用头孢曲松、泮托拉唑,医师采纳。

入院第 7 天,股动脉插管全脑动脉造影介入术:上矢状窦显影模糊,右侧横窦、乙状窦及颈内静脉显影浅淡,考虑静脉梗阻性病变可能。右大脑前动脉未见显影,考虑发育异常。腰椎穿刺术示脑脊液压力 380 mm H₂O,血浆蛋白 C 活性测定低(26.6%),增加诊断“脑静脉窦血栓形成”,给予低分子肝素钠 6 400 U, q12h,皮下注射给药抗凝治疗。

入院第 18 天复查国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为 1.06,医嘱给予华法林起始剂量 2.5 mg, qd 治疗,后增加华法林剂量至 2.5 mg, q12h, INR 仍维持<2。患儿 13 岁,体重 79 kg,儿童急性血栓形成时华法林的推荐起始剂量为 0.08 mg/kg,即 6.32 mg,但患儿体重超重,推荐剂量参考意义有限,临床药师建议检测患儿华法林代谢基因型,医师采纳。后再次请临床药师会诊,根据患儿基因型调整华法林剂量,临床药师根据 FDA 批准的华法林药品说明书,结合患儿华法林代谢基因型 VKORC-1639 GA(+), CYP2C9 *1 *1 (*2CC/*3AA)(+),以及患儿年龄、体重和 INR,建议华法林剂量调整为早 3.125 mg(1 片+1/4 片)、晚 2.500 mg,每 3~4 天复查凝血常规,若 INR<2,则加量至早 3.750 mg(1 片+1/2 片),晚 2.500 mg,以此类推,每次加量 0.625 mg(1/4 片),直至 INR≥2。患儿 INR 及华法林剂量调整见表 1。患儿增加华法林剂量 4 d 后再次监测 INR 为 2.09,已达目标范围,停用低分子肝素,后续治疗根据 INR 进行调整,患儿病程中未见出血倾向,未发生药物不良反应。

表 1 患儿 INR 及华法林剂量调整

项目	3 月 30 日	4 月 2 日	4 月 5 日	4 月 11 日	4 月 16 日	4 月 20 日	4 月 25 日	4 月 30 日	5 月 5 日	5 月 10 日	5 月 17 日	5 月 22 日	5 月 26 日
INR	1.06	0.93	1.46	1.91	1.86	1.84	2.09	2.03	1.73	1.74	2.55	2.51	3.42
华法林剂量/mg	2.500	5.000	5.000	5.000	5.625	6.250	5.625	5.625	6.250	6.250	5.625	6.250	6.250

3 讨论

儿童 CVT 临床表现及体征缺乏特异性,常见的症状是头痛、呕吐,也可表现为脑神经麻痹、偏瘫等,并可伴

发热等原发病症状,容易造成漏诊及误诊,影响预后。感染是儿童 CVT 的常见因素^[2],患儿以头痛、呕吐、低热起病,血常规白细胞升高(10.87×10⁹/L)、中性粒细胞百分比升高(81.3%),D-二聚体升高(1.01 mg/L),头部

CT 提示鼻窦炎。患儿起病前有发热、鼻窦炎,感染可能是该患儿发生 CVT 的危险因素。其次,患儿血浆蛋白 C 活性测定一直偏低(最低值 23.4%)。血浆蛋白 C 是一种由肝脏合成的双链糖蛋白,是维生素 K 依赖性抗凝蛋白,主要作用是抑制血液凝固。血浆蛋白 C 活性降低多为先天性,易出现静脉血栓^[3]。患儿全外显子检查提示:*PROC* 基因复合杂合突变[NM-000312.3;C.-106A>G;NM-000312.3;exon7:C.565C>T(p. arg189Trp)],染色体、拷贝数阴性。蛋白 C 缺乏杂合突变患儿虽有部分无明显临床症状,但仍具有较高的罹患血栓性静脉炎、深静脉血栓甚至肺栓塞的风险。儿童 CVT 的治疗主要为积极治疗原发病,同时予抗凝药物治疗。在急性期抗凝药物以低分子肝素及肝素为主,后期以华法林进行长期规范抗凝(3~6 个月)为首选方案。患儿为 *PROC* 基因复合杂合突变,这一基因结果虽不影响初始治疗方案,但对后续治疗方案具有参考价值。患儿 *PROC* 基因突变,血栓复发风险较高,因此临床药师建议延长抗凝时间。

华法林是临床广泛应用的双香豆素类口服抗凝药物,是一种维生素 K 拮抗剂,通过抑制肝细胞合成凝血因子 II、VII、IX、X 以及抑制蛋白 C 和蛋白 S 的羧化作用而起效^[4]。华法林血药浓度与疗效存在明显个体差异,并有药物安全剂量范围窄、药物相互作用较多等特点。儿童使用华法林的剂量参考资料有限,取决于年龄、体质、基础疾病、联合用药、饮食、吸收和遗传因素等,常用方法是根据年龄、体质计算首次给药剂量^[5],年龄小的患儿每千克体重需要的剂量比年长儿和成年人高,然后根据 INR 调整,不同临床情况可能有差异。川崎病并发冠状动脉瘤的治疗方案为无负荷剂量,起始剂量根据年龄、体质计算:<2 岁 0.1 mg/kg,2~12 岁 0.09 mg/kg,>12 岁 0.08 mg/kg,之后根据 INR 调整;在急性血栓治疗中儿童华法林起始剂量:2~12 岁 0.09 mg/kg,>12 岁 0.08 mg/kg,必要时剂量需要四舍五入以适合药片规格,由于华法林对血液中已存在的凝血因子 II、VII、IX、X 并无作用,通常联合低分子肝素使用 3~5 d,在第 5 天时监测 INR,如果 INR 达到目标范围,可停用低分子肝素,如 INR 低于目标范围,则继续联用低分子肝素,并根据表 2 调整华法林的剂量,直到 INR 达到目标范围,通过监测患儿的 INR 调整华法林剂量,将 INR 控制在理想的抗凝强度范围内(通常为 2.0~3.5),从而达到抗血栓且不增加出血风险的目的^[6]。

表 2 儿童体重>10 kg 根据 INR 调整华法林初始剂量及维持剂量策略^[6]

华法林起始剂量	华法林维持剂量
第 1 天(基线 INR<1.3):负荷剂量 0.2 mg/kg ×1,最大剂量 10 mg;合并肝脏疾病患儿 0.1 mg/kg。	INR 1.1~1.3,增加 20%; INR 1.4~1.9,增加 10%;
第 2~4 天;INR 1.1~1.3,重复初始剂量;INR 1.4~1.9,50%初始剂量;INR 2~3,50%初始剂量;INR 3.1~3.5,20%初始剂量;INR>3.5,停药,直至 INR<3.5,然后重新用原剂量的 50%开始治疗	INR 2~3,无变化;INR 3.1~3.5,减量 20%;INR>3.5,停药,直至 INR<3.5,然后重新用原剂量的 50%开始治疗

华法林的作用靶点是维生素 K 环氧化物还原酶复合体亚基 1(VKORC1),通过抑制 VKOR 活性、减少还原型维生素 K 生成,阻止凝血因子活化发挥抗凝作用。华法林的主要药效成分 S-异构体主要经 CYP2C9 代谢成无活性产物。*VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因多态性是影响儿童华法林剂量个体差异的主要遗传因素^[7],*VKORC1* 基因占华法林剂量变化的 26.6%,*CYP2C9* 基因占 12.8%。药物基因组学可用于预测华法林的初始剂量,但根据国际华法林药物遗传学联合会(IWPC)推荐公式计算可能会高估儿童所需华法林剂量。根据儿童药物代谢基因型的华法林剂量研究较缺乏,目前暂无基于中国儿童的数据模型指导基因导向的华法林用药剂量推荐。Hamberg A K 等提出年龄与儿童华法林个体剂量可能并非线性关系,并基于儿童的药动学/药效学(PK/PD),提供了根据年龄、体质、*VKORC1* 基因型、*CYP2C9* 基因型等因素查找华法林起始剂量的表格^[8]。患儿华法林代谢基因型为 VKORC-1639 GA(+),CYP2C9 *1 *1(*2CC/*3AA)(+),属于亚洲人较常见的基因型(快代谢型),华法林在体内会较快被代谢成无活性产物,因此需要相对较高剂量的华法林。上述文献推荐起始剂量为 6.290 mg,qd,该患儿初始剂量给予 2.500 mg,qd,剂量偏低,INR 未达到目标范围,临床药师会诊后,根据患儿年龄、体质、基因型、INR 推测患儿华法林剂量应增加,具体调整过程见表 1,后续再根据 INR 调整用药方案,连续监测 INR 均在目标值范围内,建议患儿院外继续监测 INR,2~3 周检测 1 次,以期获得稳定的华法林剂量和 INR。

患儿住院初期发现血尿酸高(739.8 μmol/L),追问发现患儿喜食高嘌呤食物如虾、贝壳类,给予碳酸氢钠片口服 1 个月后尿酸水平仍未明显下降,临床药师对患儿及家长进行高尿酸饮食教育,嘱低嘌呤饮食。如调整饮食后尿酸仍控制不佳再考虑降尿酸药物治疗,但应注意华法林与降尿酸药物有相互作用。苯溴马隆是 CYP2C9 的强效抑制剂,华法林 S 型异构体主要通过 CYP2C9 代谢失活,联用时可能会竞争性抑制华法林 S 型异构体的代谢,增强华法林的抗凝效果,导致 INR 升高,应尽量避免与苯溴马隆合用,或联用时减少华法林 30%~50%的剂量。别嘌醇经 CYP450 酶系统代谢,也会竞争华法林代谢^[9]。非布司他大部分在肝内经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)代谢,与华法林相互作用小,但非布司他可能增加心血管事件发生风险^[10],且在<18 岁人群中的安全性和有效性尚未明确,亦不宜使用。

因华法林药物代谢动力学及疗效受多种因素影响,且抗凝治疗的安全性、有效性与患者的认知程度和用药依从性密切相关,临床药师为该例患儿及其家长进行了华法林用药教育,包括服药注意事项、饮食注意事项、可能的药物相互作用等,患儿及家长依从性好、治疗效果良好,治疗及随访过程中未发生出血等不良反应。

综上所述,临床药师协助医师基于基因多态性、借

助特定的剂量计算公式个体化预测和调整华法林治疗剂量,得到的初始剂量与依据 INR 调整后的实际剂量较接近,提示基于基因多态性的华法林抗凝治疗可以在一定程度上缩短药物调整周期、确保抗凝治疗的安全性和有效性。

参考文献:

- [1] SAPOSNIK G, BARINAGARREMENTERIA F, BROWN R D, 等. 美国卒中协会/美国心脏协会脑静脉窦血栓形成诊断和管理指南[J]. 中国脑血管病杂志, 2019, 16(8): 443-448.
- [2] JAVED I, SULTAN T, REHMAN Z U, et al. Clinical spectrum and outcome of cerebral venous sinus thrombosis in children [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2018, 28(5): 390-393.
- [3] 赵智刚, 张文凯, 李波, 等. *PROC* 基因突变与静脉血栓栓塞的相关性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 421-424.
- [4] WITT D M, CLARK N P, KAATZ S, et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1): 187-205.
- [5] 邓明影, 张蕾, 冯晓俊, 等. 临床药师参与 1 例下肢静脉血栓伴肺动脉血栓栓塞症患者华法林个体化抗凝治疗方案的病例分析[J]. 中国药房, 2019, 30(6): 836-839.
- [6] CONNIE L, LESLIE R. A guide to the use of anticoagulant drugs in children [J]. Paediatr Drug, 2015, 17(2): 105-114.
- [7] SHAW K, AMSTUTZ U, HILDEBRAND C, et al. *VKORC1* and *CYP2C9* genotypes are predictors of warfarin-related outcomes in children [J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(6): 1055-1062.
- [8] HAMBERG A K, WADELIUS M, FRIBERG L E, et al. Characterizing variability in warfarin dose requirements in children using modelling and simulation [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(1): 158-69.
- [9] 徐文秀, 莫亚蕊, 李海志, 等. 华法林与降尿酸药物相互作用的文献回顾分析[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(25): 176-177.
- [10] WHITE W B, SAAG K G, BECKER M A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout [J]. N Engl J Med, 2018, 378(13): 1200-1210.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-06-30 修回日期:2020-07-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.08.005

· 论著 ·

1 例新生儿先天性高胰岛素血症低血糖维持治疗的药学服务实践

袁勇, 王卫华, 金荣, 龚福永 (昆明市妇幼保健院, 昆明 650000)

[摘要]目的:探讨临床药师在新生儿先天性高胰岛素血症血糖维持治疗过程中的作用。方法:临床药师对 1 例先天性高胰岛素血症患儿血糖维持治疗、药物选择及药物不良反应进行关联性评价,为临床治疗方案提供建议。结果:患儿在使用药物治疗后血糖恢复平稳,对使用奥曲肽后可能诱发的不良反应进行及时处理,病情稳定后转入上级医院继续治疗。结论:临床药师对先天性高胰岛素血症患儿应进行用药监护,制订药物治疗方案并提出用药建议,及时识别药品不良反应,保证新生儿用药安全。

[关键词]先天性高胰岛素血症;奥曲肽;不良反应;药学服务

[中图分类号]R722.1;R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)08-0016-05

Pharmaceutical Care for a Neonate with Congenital Hyperinsulinism and Hypoglycemia Maintenance Therapy

Yuan Yong, Wang Weihua, Jin Rong, Gong Fuyong (Kunming City Maternal and Child Health Hospital, Kunming 650000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care for a neonate with congenital hyperinsulinism and hypoglycemia maintenance therapy. **Methods:** Clinical pharmacists evaluated the correlation between blood glucose maintenance therapy, drug selection and adverse drug reactions in a child with congenital hyperinsulinemia, and provided suggestions for clinical treatment. **Results:** After drug therapy, the blood glucose of the neonate was restored to a stable level, and the adverse drug reactions that might be induced by octreotide were treated in a timely manner. After the condition was stabilized, the neonate was transferred to the higher level hospital for the further treatment. **Conclusion:** Clinical pharmacists should monitor children with congenital hyperinsulinism, formulate drug therapy regimens and put forward drug recommendations, identify adverse drug reactions in a timely manner, and ensure the safety of medication for neonates.

[Keywords] congenital hyperinsulinism; octreotide; adverse drug reactions; pharmaceutical care

作者简介:袁勇(1987.09-),男,硕士,药师,主要从事临床药学工作,E-mail: drugsy2013@163.com。

通讯作者:龚福永(1987.05-),女,硕士,药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 815063194@qq.com。