

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)20-0128-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.20.027



炎症指标升高的妊娠期并重度肝功能不全患者药学监护实践*

冯 琴¹, 王 栋¹, 何梦婕^{2△}

(1. 四川省什邡市妇幼保健院, 四川 德阳 618400; 2. 四川省妇女儿童医院·成都医学院附属妇女儿童医院, 四川 成都 610000)

摘要:目的 探讨妊娠期并重度肝功能不全患者炎症指标升高的药学监护策略。方法 回顾医院收治的1例妊娠期(孕30⁺4周)并重度肝功能不全患者炎症指标升高的诊疗经过。患者因肝功能指标明显异常,以慢性乙型病毒性肝炎(简称乙肝)急性期收入院。入院当日,临床医师经验性予富马酸替诺福韦二吡呋酯片抗乙肝病毒治疗,同时予复方甘草酸苷片、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸片降胆汁酸和转氨酶水平,并结合孕周予注射用倍他米松磷酸钠促胎肺成熟。入院第3日,辅助检查示血清炎症指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞(Neu)、降钙素原(PCT)]升高,凝血功能异常,肝功能指标严重异常,临床药师考虑该患者无细菌感染,建议暂不予抗菌药物治疗,并协助医师制订保肝治疗方案。入院第5日患者WBC、Neu基本恢复正常。入院第9日,患者PCT及肝功能指标逐步恢复正常。结果 医师采纳临床药师建议,并于入院第3日出于安全考虑行剖宫产手术终止妊娠。同时结合诺氏评估量表结果(7分)评价注射用倍他米松磷酸钠与该药品不良反应(ADR)“很可能相关”,PCT升高考虑与肝功能不全有关。停用注射用倍他米松磷酸钠2d后,患者WBC、Neu基本恢复正常。出院后持续抗病毒治疗,1个月后随访肝酶指标恢复正常。结论 临床药师积极参与患者的药学监护、ADR识别,协助临床医师制订治疗方案,可有效控制妊娠期并重度肝功能不全患者的病情,避免抗菌药物的不合理使用,使患者的治疗更安全、有效。

关键词:妊娠期;重度肝功能不全;药学监护;药品不良反应;慢性乙型病毒性肝炎

Pharmaceutical Care Practice for Elevated Inflammatory Indicators in Pregnant Patients with Severe Liver Dysfunction

FENG Qin¹, WANG Dong¹, HE Mengjie²

(1. Shifang Maternal and Child Health Hospital, Deyang, Sichuan, China 618400; 2. Sichuan Provincial Women's and Children's Hospital · The Affiliated Women's and Children's Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China 610000)

Abstract: Objective To investigate the pharmaceutical care strategy for elevated inflammatory indicators in pregnant patients with severe liver dysfunction. **Methods** The diagnosis and treatment process of elevated inflammatory indicators in a pregnant patient (gestational age was 30⁺4 weeks) with severe liver dysfunction and admitted to the hospital was reviewed. The patient was admitted to the hospital due to the obvious abnormality of liver function indicators, and acute phase of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. On the day of admission, clinicians empirically administered Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets for anti-HBV treatment, and simultaneously administered Compound Glycyrrhizin Tablets, Ademetionine Butanedisulfonate for Injection, and Ursodeoxycholic Acid Tablets to reduce the levels of bile acid and transaminase. Combined with the gestational age, Betamethasone Sodium Phosphate for Injection was given to promote fetal lung maturation. On the 3rd day after admission, auxiliary examinations showed elevated serum inflammatory indicators [white blood cell count (WBC), neutrophils (Neu), procalcitonin (PCT)], abnormal coagulation function, and severely abnormal liver function indicators. Clinical pharmacists considered that there was no bacterial infection in the patient, and suggested that antibiotics should not be used for treatment, and assisted physicians in formulating the liver protection treatment plan for the patient. On the 5th day after admission, the WBC and Neu of patient basically returned to normal. On the 9th day after admission, the PCT and liver function indicators of patient gradually returned to normal. **Results** The clinicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, and performed a cesarean section on the 3rd day after admission for safety reasons to terminate the pregnancy. Combined with the results of the Naranjo's assessment scale (7 points), the correlation between Betamethasone Sodium Phosphate for Injection and the adverse drug reaction (ADR) was evaluated as "probably related". The increase in PCT was considered to be related to liver dysfunction. 2 d after discontinuing Betamethasone Sodium Phosphate for Injection, the WBC and Neu of patient basically returned to normal. The patient continued antiviral treatment after discharge, and the liver enzyme indicators returned to normal during follow-up one month later. **Conclusion** Clinical pharmacists actively

*基金项目:四川省妇幼医学科技创新课题[FXYB10]。

第一作者:冯琴,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)804197947@qq.com。

△通信作者:何梦婕,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为妇产科临床药学,(电子信箱)49256310@qq.com。

participate in the pharmaceutical care and ADR identification of patients, and assist clinicians in formulating treatment plans, which can effectively control the condition of patients with severe liver dysfunction during pregnancy, avoid the irrational use of antibiotics drugs, and make the treatment of patients safer and more effective.

Key words: pregnancy; severe liver dysfunction; pharmaceutical care; adverse drug reaction; chronic hepatitis B virus infection

妊娠期肝病是妇产科较常见的高危妊娠疾病,其既可由妊娠期特有疾病引起,也可由妊娠前已存在或发生的急性或慢性病症引起,主要包括妊娠期合并病毒性肝炎等肝病、妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)、药物性肝损伤、妊娠期高血压等^[1],进而引发肝功能不全。而肝功能不全导致的降钙素原(PCT)升高及药物因素导致的白细胞计数(WBC)和中性粒细胞(Neu)升高会干扰临床判断。同时,妊娠期并重度肝功能不全易引发胎儿宫内缺氧、羊水污染、早产、新生儿呼吸窘迫等不良妊娠结局,其中妊娠期并乙型病毒性肝炎(简称乙肝)若不及时干预,易增加乙肝病毒母婴传播的风险。在此,探讨临床药师参与1例妊娠期并重度肝功能不全炎性指标(WBC、Neu、PCT)升高的药学监护过程,以为该病的诊治提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,36岁,因“停经30⁺4周,发现肝酶异常半天”于2023年9月23日入院。患者乙肝病毒感染超20年,18岁诊断为乙肝大三阳,给予药物治疗(具体不详)后定期随访肝酶、乙肝DNA(HBV DNA)定量,结果正常。2022年5月因HBV DNA定量升高,开始口服恩替卡韦治疗,治疗至2022年8月改为富马酸替诺福韦二吡呋酯片300 mg口服(po)、每日1次(qd)治疗至2023年3月(孕1月余)自行停药。患者孕13⁺1周查HBV DNA 3.466 × 10³ IU/mL,未予特殊处理,患者孕18⁺2周查HBV DNA < 500 IU/mL,继续随访。患者孕25周查HBV DNA 8 × 10⁷ IU/mL ↑,肝功能指标未见明显异常,仍未予抗乙肝病毒治疗。患者自诉孕期无头痛、头晕、眼花、皮肤瘙痒、双下肢水肿、阴道流血流液等表现,血压波动正常。

患者此次入院当日体格检查示,体温36.5℃,脉搏90次/min,呼吸频率20次/min,血压110/70 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),宫高28 cm,腹围92 cm,胎头位,胎先露,未入盆,胎心率148次/min,宫口未开,胎膜未破,无宫缩。肝功能检查示,总胆红素(TBiL)68.4 μmol/L,直接胆红素(DBiL)41.4 μmol/L ↑,间接胆红素(IBiL)27.0 μmol/L ↑,且天门冬氨酸氨基转移酶(AST)大幅升高(见表1),丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆汁酸(TBA)异常,因肝功能指标明显异常收入院。患者无腹痛、腹胀及阴道流血、流液等不适,自觉胎动可。入院时于床旁询问患者,规律服用碳酸钙D₃片,未服用其他药

表1 患者炎性指标和肝功能指标变化情况

Tab. 1 Changes in bacterial inflammatory indicators and liver function indicators of the patient

入院 时间	炎性指标			肝功能指标		
	WBC (× 10 ⁹ /L)	Neu (× 10 ⁹ /L)	PCT (ng/mL)	TBA (μmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
当日	7.13	6.07		88.8	1 267	1 202
第3日	17.56	15.82	0.74	89.5	228	576
第5日	10.51	8.68	0.50	23.2	117	309
第9日	7.14	5.03	0.20	4.6	71	147
第12日	5.62	2.95	0.18	7.4	142	199

物及保健品。血常规无明显异常。自身免疫性肝病的免疫抗体检查,EB病毒及甲型、丙型、戊型肝炎病毒感染等相关检查结果均为阴性。

入院诊断:1)妊娠期并重度肝功能不全;2)慢性乙肝急性期;3)宫内孕头位单活胎30⁺4周。

2 治疗经过

入院当日,临床医师经验性予富马酸替诺福韦二吡呋酯片(用法同前)抗乙肝病毒治疗,同时予复方甘草酸苷片、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸片降胆汁酸、转氨酶水平,并结合孕周予注射用倍他米松磷酸钠促胎肺成熟。患者住院期间炎性指标及肝功能指标变化情况见表1。

入院第3日,辅助检查示,血常规,WBC 17.56 × 10⁹/L ↑,Neu 15.82 × 10⁹/L ↑,PCT 0.74 ng/mL ↑,C反应蛋白(CRP)1 mg/L;凝血功能,凝血酶原时间(PT)15.6 s ↑;肝功能,AST 228 U/L ↑,ALT 576 U/L ↑,TBA 89.5 μmmol/L ↑,TBiL 68.4 μmol/L ↑,白蛋白(ALB)22.9 g/L ↓。因患者出现WBC、Neu、PCT升高,遂请临床药师会诊,临床药师分析WBC、Neu升高原因为使用注射用倍他米松磷酸钠所致药品不良反应(ADR,诺氏评估量表结果见表2),PCT升高考虑与肝功能不全有关,建议暂不予以抗菌药物治疗。临床医师采纳,但考虑患者转氨酶虽较入院有所下降,但TBA升高,ALB下降,凝血功能异常,继续妊娠威胁母婴安全,于当日行剖宫产手术,并停用注射用倍他米松磷酸钠。

入院第5日,患者WBC、Neu基本恢复正常。

入院第9日,患者PCT及肝功能指标(TBA、AST、ALT)逐步恢复正常。

入院第12日,考虑患者炎性指标恢复正常,肝功能指标可控,自诉无明显不适,产后恢复较好,病情好转出

院,并由临床药师进行用药及饮食指导。出院后带药包括富马酸替诺福韦二吡呋酯片(用法不变)抗病毒治疗,嘱每月来院随访1次,随访1个月,转氨酶未见明显异常(AST 31 U/L,ALT 41 U/L)。患者入院后治疗用药见表3(im为肌肉注射,ivgtt为静脉滴注;q24 h为24 h 1次,qid为每日4次,tid为每日3次)。

表2 注射用倍他米松磷酸钠诺氏评估量表评估结果

相关问题	分值			得分及理由
	是	否	未知	
1. 该ADR先前是否有结论性报告	1	0	0	1:药品说明书明确指出
2. 该ADR是否在使用可疑药物后发生	2	-1	0	2:是
3. 该ADR是否在停药或应用拮抗剂后有缓解	1	0	0	1:是
4. 该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现	2	-1	0	0:未再次给药
5. 是否存在其他因素能单独引起该ADR	-1	2	0	2:否
6. 该ADR是否在使用安慰剂后重复出现	-1	1	0	0:未使用
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	1	0	0	0:未检测
8. 该ADR是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解	1	0	0	0:未调整剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并发现过类似反应	1	0	0	0:未曾暴露
10. 是否存在任何客观证据证实该反应	1	0	0	1:WBC、Neu证实

表3 患者入院后治疗用药

用药目的	药品名称	用法用量	起止时间
促胎肺成熟	注射用倍他米松磷酸钠	12 mg,im,q24 h	9月23日至9月24日
降胆汁酸	熊去氧胆酸片	250 mg,po,qid	9月23日至10月3日
	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸	1.0 g,ivgtt,qd	9月23日至10月4日
抗乙肝病毒	富马酸替诺福韦二吡呋酯片	300 mg,po,qd	9月23日至10月4日
降转氨酶	复方甘草酸苷片	2片,po,tid	9月23日至10月4日

3 讨论

3.1 炎性指标升高发生原因

WBC、Neu升高常提示细菌感染,此外血液与实体肿瘤、血管炎及肾上腺皮质激素的使用等多种非感染因素也可引起二者升高^[2]。临床药师结合患者症状体征排除患者存在细菌感染,分析肝病的基础疾病也不会导致WBC、Neu升高,虽然妊娠期WBC可能会轻度增加,但一般不超过 $15 \times 10^9 / L$ ^[3],且该患者入院时WBC正常,入院第3天升高明显考虑与生理性升高无关。因此考虑患者WBC、Neu升高为药物所致。患者入院后初始方案使用的除注射用倍他米松磷酸钠外其余4种药品的药品说明书中及相关报道均未见WBC、Neu升高的ADR,且患者住院期间停止使用注射用倍他米松磷酸钠后继续使用这些药品WBC、Neu恢复正常,因此考虑这些药品引起WBC和Neu升高的可能性小,予以排除。注射用倍他米松磷酸钠说明书提及对外周血常规的影响包括WBC、Neu升高,患者在9月23—24日使

用注射用倍他米松磷酸钠促进胎肺成熟,9月25日查血常规发现,WBC、Neu升高,停用倍他米松2 d后WBC、Neu基本恢复正常。结合诺氏量表^[4],5种初始用药与该ADR的相关性评估结果除注射用倍他米松磷酸钠为“很可能相关”(7分,见表2)外,其余均为“可能相关”(3分)。

倍他米松为长效糖皮质激素,在产科中广泛用于孕34周内无保胎禁忌孕妇促胎肺成熟治疗。药理学剂量的糖皮质激素常导致WBC升高(主要为Neu升高引起)^[5]。外周血WBC是临床较常用的诊断细菌感染的指标, $> 10.0 \times 10^9 / L$ 常考虑存在细菌感染^[6]。但全身应用糖皮质激素后可导致粒细胞从骨髓储存池进入血液的数量增加及循环池中性粒细胞外流减少,从而使外周血Neu增多^[7],外周血WBC的数量主要受Neu影响,随着Neu的增加相应增加,因此不能将WBC和Neu作为应用糖皮质激素患者判断细菌感染的指标。倍他米松引起WBC、Neu的升高一般在用药后第1天开始,且WBC一般不超过 $20 \times 10^9 / L$,停药后3~5 d WBC及Neu恢复正常^[8]。本例患者的WBC及Neu在停药2 d后基本恢复正常。CRP为敏感的急性期反应物,在肝脏内合成,CRP水平升高常由于存在感染和慢性炎症^[9],在感染发生时CRP可在24 h内迅速上升至500 mg/L,CRP半衰期较短,炎症控制后可迅速下降,99%的健康人群小于10 mg/L^[10-11]。因CRP水平与炎症的严重程度及感染类型密切相关,通过CRP和外周血涂片对感染造成的WBC升高与糖皮质激素造成的WBC升高进行鉴别^[12]。本例患者WBC、Neu升高而CRP正常,也印证了患者WBC、Neu升高为倍他米松所致ADR,非细菌感染所致。

3.2 与肝功能不全相关性分析

患者入院后查PCT为0.74 ng/mL,明显升高。生理情况下,健康成人血清PCT水平通常很低,一般不超过0.05 ng/mL,细菌感染时,宿主炎性应答产生的促炎因子诱导甲状腺以外的组织(如肝脏、肺、肠道等)合成PCT,这些PCT以原形释放入血,导致血清浓度显著升高,PCT是细菌感染特异的炎性标志物^[13]。除感染因素外,严重肝硬化或急慢性病毒性肝炎也会导致PCT升高^[14],研究显示,肝功能不良患者血清PCT表达水平高于肝功能良好患者,PCT可作为定量指标与肝功能障碍程度有关^[15]。无感染灶的肝病患者血清PCT水平升高,一方面由于内毒素通过小肠和结肠直接释放到循环中导致大量PCT的合成;另一方面,肝损伤导致大量肝细胞死亡,释放损伤相关分子模式(DAMP),DAMP通过感受器和效应细胞释放白细胞介素(IL)-6、IL-8和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),诱导PCT表达,此外,PCT的升高会加速细胞损伤,导致恶性循环^[16]。

转氨酶可反映肝实质受损程度,AST和ALT是临床

常用的指标。由于肝内AST和ALT的活性分别是血清内活性的7 000倍和3 000倍,在肝细胞膜通透性增大时,细胞内转氨酶也由于巨大浓度梯度而渗溢入血中,因此血清转氨酶是肝细胞损害的敏感性指标^[17]。TBA则是胆固醇在肝脏分解产生的代谢产物,正常情况下TBA合成后随胆汁排泌入小肠,在肠道内细菌作用下被水解成游离型胆汁酸,有97%被肠道重新吸收后回到肝脏。正常情况下周围血液中血清胆汁酸含量较低,当肝细胞损害或肝内、外阻塞时,胆汁酸代谢就会出现异常,总胆汁酸就会升高,TBA是肝细胞损伤敏感的一项血清学指标^[18]。肝脏是机体内以代谢功能为主的器官,难以用单一的指标去评估其功能状态,临床常使用多个指标联合的肝功能评估及预后模型来评价肝功能状态,如应用Child - Pugh分级标准评估肝功能操作程度分为轻度(5~6分)、中度(7~9分)、重度(10~15分)^[19]。

该患者无肝性脑病、腹水,TBiL 68.4 $\mu\text{mol/L}$ 、ALB 22.9 g/L、PT 15.6 s,Child - Pugh分级评分为10分,即重度肝功能不全,患者妊娠期并肝功能不全可能是导致PCT升高的原因。随着抗乙肝病毒治疗及抗炎保肝治疗后,患者肝功能指标逐渐恢复正常,PCT也逐渐下降,明确PCT升高为肝功能不全所致。

3.3 药学监护

倍他米松用药过程:糖皮质激素可刺激骨髓释放中性粒细胞并减少其外渗,致外周计数一过性升高,常于用药后1 d出现,停药3~5 d恢复^[8]。用药前检测血常规,排除感染及血液系统疾病;用药期间及停药后3~7 d监测变化趋势。患者Neu轻度升高($< 20 \times 10^9/\text{L}$),无发热且CRP正常,判断为ADR,同时开展母婴安全评估,认为单纯药物性Neu升高无显著不良影响。临床药师对患者进行用药教育,告知该反应常见且多可自行恢复,强调完成疗程可降低新生儿呼吸窘迫综合征风险。

抗病毒治疗:患者为妊娠期并重度肝功能不全,可能与乙肝病毒感染或妊娠期肝内胆汁淤积症相关。富马酸替诺福韦二吡呋酯可强效抑制病毒复制,耐药率低,妊娠安全性高。指南建议慢性HBV感染孕妇出现肝脏生物化学指标异常,排除其他因素后可启动该药抗病毒治疗,且产后需继续治疗及随访监测^[20]。临床药师建议患者产后继续使用该药并可母乳喂养,因乳儿经乳汁药物暴露剂量低于安全范围(5%~10%)^[21]。随访期患者肝功能稳定,乳儿未见明显不良反应。

3.4 小结

本研究中,临床药师参与妊娠期并重度肝功能不全患者治疗期间ADR的识别,排除细菌感染因素,分析导致炎性指标升高的原因,规避了不合理的抗菌药物使用;并参与乙肝母婴阻断、保肝治疗方案制订,最终

患者肝功能指标恢复正常。可见,临床药师参与患者的全程药学监护、ADR识别,协助临床医师制订治疗方案,可有效控制患者的病情,规避抗菌药物的不合理使用,使患者治疗更安全、有效。

参考文献

- [1] 吴智威,郑秀惠,郭建新,等. 妊娠期肝功能异常的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(8):653-656.
- [2] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2017,40(4):243-257.
- [3] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 九版. 北京:人民卫生出版社,2018:39.
- [4] 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药理学杂志,2012,47(8):650-652.
- [5] 中华医学会内分泌学会,中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2023,39(4):289-296.
- [6] PITERA A, SARKO J. Just say no: gastric aspiration and lavage rarely provide benefit[J]. Ann Emerg Med,2010,55(4):365-366.
- [7] RONCHETTI S, RICCI E, MIGLIORATI G, et al. How glucocorticoids affect the neutrophil life[J]. Int J Mol Sci,2018,19(12):4090.
- [8] VOON HY, LEONG MS, LI CW, et al. Corticosteroid-induced leukocytosis in pregnancy: A prospective observational study[J]. Med J Malaysia,2017,72(5):259-263.
- [9] BLATCHFORD O, MURRAY WR, BLATCHFORD M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage[J]. Lancet,2000,356(9238):1318-1321.
- [10] JAIRATH V, BARKUN AN. Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding[J]. Gut,2012,61(9):1246-1249.
- [11] PANG SH, CHING JY, LAU JY, et al. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage[J]. Gastrointest Endosc,2021,71(7):1134-1140.
- [12] 张彦红,王慧,胡轩,等. 糖皮质激素与感染造成外周血白细胞计数升高的鉴别[J]. 重庆医学,2015,44(8):1075-1076.
- [13] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 降钙素原指导抗菌药物临床合理应用专家共识[J]. 中华医学杂志,2020,100(36):2813-2821.
- [14] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(9):944-951.
- [15] 郭堃,农村立,韦秋芳. 慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清Copeptin和PCT表达水平及其临床价值研究[J]. 现代检验医学杂志,2023,38(2):112-117.
- [16] DONG R, WAN B, LIN S, et al. Procalcitonin and Liver Disease: A Literature Review[J]. J Clin Transl Hepatol,2019,7(1):51-55.
- [17] 中国医师协会感染科医师分会,中华医学会感染病学分