

- [8] JOENSUU H, KELLOKUMPU-LEHTINEN P L, HUOVINEN R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(12): 1145-1151.
- [9] SEIDMAN A D, BRUFSKY A, ANSARI R H, et al. Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel with planned crossover to the alternate single agent in metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5): 1094-1101.
- [10] VICI P, GIOTTA F, DI LAURO L, et al. A multicenter phase II randomized trial of docetaxel/gemcitabine versus docetaxel/capecitabine as first-line treatment for advanced breast cancer: A gruppo oncologico italia meridionale study [J]. *Oncology*, 2011, 81(3/4): 230-236.
- [11] LUCK H J, DU B A, LOIBL S, et al. Capecitabine plus paclitaxel versus epirubicin plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer: Efficacy and safety results of a randomized, phase III trial by the AGO Breast Cancer Study Group [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(3): 779-787.
- [12] ZHAO W Y, YE X B, CHEN D Y, et al. Comparison of two first-line chemotherapy regimens(docetaxel plus capecitabine versus docetaxel plus epirubicine) for patients with metastatic breast cancer [J]. *Chin Clin Oncol*(临床肿瘤学杂志), 2011, 16(8): 705-708.
- [13] 王军, 鲁俊. 多西他赛联合卡培他滨治疗转移性乳腺癌 25 例[J]. *中国药业*, 2013, 22(5): 103-104.
- [14] MAVROUDIS D, PAPAKOTOULAS P, ARDAVANIS A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 48-54.
- [15] BACHELOT T, BAJARD A, RAY-COQUARD I, et al. Final results of ERASME-4: A randomized trial of first-line docetaxel plus either capecitabine or epirubicin for metastatic breast cancer [J]. *Oncology*, 2011, 80(3/4): 262-268.
- [16] GAO L, ZHENG X H, ZHAO Z Y, et al. Meta-analysis of therapeutic efficacy and safety of capecitabine plus docetaxel and epirubicin plus docetaxel in treatment of metastatic breast cancer [J]. *China Pharm*(中国药业), 2015, 24(1): 11-15.

收稿日期: 2014-05-22

1 例妊娠甲状腺功能亢进综合征引起肝损伤的药学监护

陈梦嘉, 应景艳, 徐爱仁, 马卫成, 何文跃* (宁波市泌尿肾病医院药剂科, 浙江 宁波 315100)

摘要: 目的 探讨 1 例临床药师参与妊娠甲状腺功能亢进综合征引起肝功能损伤的药学监护。方法 跟踪 1 例妊娠甲状腺功能亢进和肝功能损伤的患者妊娠期间主要诊疗经过, 结合患者病史、妊娠期间的相关检查, 分析其甲状腺功能亢进及肝损的原因, 进而对临床用药提出合理化建议。结果 患者患有妊娠甲状腺功能亢进综合征, 进而引起肝功能损伤, 在未经药物干预下, 患者甲状腺功能随着妊娠周期延长明显好转。随着甲状腺功能亢进症状的好转, 通过 2 种治疗肝损伤药物的联合应用, 患者肝功能也逐步恢复正常。结论 临床药师参与妊娠甲状腺功能亢进综合征引起肝功能损伤患者的药物治疗, 可以促进临床合理用药, 提高妊娠期患者用药的安全性。

关键词: 妊娠; 甲亢; 肝损伤

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)04-0497-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.04.028

Pharmaceutical Care for a Case of Liver Injury Caused by Gestational Hyperthyroidism

CHEN Mengjia, YING Jingyan, XU Airen, MA Weicheng, HE Wenyue* (*Department of Pharmacy, Renopathy and Urology Hospital, Ningbo 315100, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore one case of clinical pharmacist participating in pharmaceutical care for patient with liver injury caused by gestational hyperthyroidism. **METHODS** Tracing the diagnosis and treatment process of one patient who had liver injury and gestational hyperthyroidism. According to the medical history and inspections during pregnancy to analyze the cause of liver injury and gestational hyperthyroidism, and then gave the rationalization suggestion for clinical medication. **RESULTS** Patient suffered from liver injury caused by gestational hyperthyroidism. As the pregnancy time went by, the patient's thyroid function was improved markedly without drug intervention. Through the combined use of two drugs in the treatment of liver injury, the liver function also gradually returned to normal with the improvement of hyperthyroidism. **CONCLUSION** Clinical pharmacist participating in drug treatment for patient with liver injury caused by gestational hyperthyroidism can promote rational use of drugs in the clinic, improve the safety use of drugs in pregnant women.

KEY WORDS: pregnancy; hyperthyroidism; liver injury

作者简介: 陈梦嘉, 女, 硕士, 药师 Tel: (0574)83039130
(0574)83038815 E-mail: hwy710331@sina.com

E-mail: mengjia0301@163.com

*通信作者: 何文跃, 男, 副主任药师 Tel:

根据流行病学调查显示,妊娠期甲状腺功能亢进发病率约为1%,妊娠期甲状腺功能亢进对孕妇和胎儿均会产生不良影响甚至是严重后果。有研究表明,妊娠期甲状腺功能亢进会使孕妇发生诸如早产、妊娠高血压、惊厥、甲状腺危象、心力衰竭等情况;易造成胎儿自然流产、宫内生长受限、早产、死产、胎儿甲状腺功能亢进或者甲状腺功能减退^[1]。妊娠期妇女肝功能异常较为常见,且引发肝功能异常的原因不一,多数妊娠期妇女由于内分泌变化引起的肝细胞损害较轻,仅表现为肝酶的暂时性升高,不会对肝脏造成重度损害,但也有出现肝功能持续未见好转的情况,这将使孕产妇出现早产、产后出血、胎儿宫内窘迫等症状,从而危及母子生命。本研究通过对1例妊娠期甲状腺功能亢进和肝功能损伤患者的药学监护,探讨临床药师在参与临床诊断及药物治疗中发挥的作用。

1 临床资料

患者周某,女,29岁。2014年2月26日,因妊娠来宁波市泌尿肾病医院诊疗,查甲状腺功能显示:三碘甲状腺原氨酸(T_3) $4.35\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,甲状腺素(T_4) $324.0\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3) $8.99\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$,游离甲状腺素(FT_4) $31.35\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$,促甲状腺激素(TSH) $0.01\text{ }\mu\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 。肝功能显示:谷丙转氨酶(ALT) $113\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,天门冬氨酸转移酶(AST) $48\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。2月28日,抗甲状腺抗体检查显示:抗甲状腺过氧化物酶抗体 $0.10\text{ IU}\cdot\text{mL}^{-1}$,抗甲状腺球蛋白抗体 $0.57\text{ IU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。3月2日再次复查甲状腺功能显示: $T_3\ 4.35\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $T_4>387.0\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $FT_3\ 10.14\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $FT_4\ 33.29\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, TSH $0.01\text{ }\mu\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 。肝功能显示:ALT $131\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, AST $46\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。为进一步诊治,于2014年3月3日收住入院。入院B超显示:甲状腺弥漫性病变伴血供增多,甲状腺右叶结节。发病以来患者神志清,食欲稍差,精神较好,睡眠

较好,体力稍差,体质量无明显变化,大小便正常;患者自妊娠以来恶心呕吐较明显,体质量与妊娠前相比无明显变化。

入院诊断:甲状腺功能亢进症,肝功能异常,甲状腺结节,孕3月。

2 诊疗经过

3月3日予完善检查,如三大常规、血生化、乙肝三系等,协助诊治;予多烯磷脂酰胆碱针护肝;因考虑妊娠暂不给予抗甲状腺功能亢进药物。3月6日复查甲状腺功能全套显示 $T_3\ 4.50\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $T_4\ 336.9\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $FT_3\ 10.35\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $FT_4\ 29.20\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, TSH $0.01\text{ }\mu\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$,表明甲状腺功能亢进较入院前好转,但患者肝功能仍旧异常,故临床药师建议暂不给予药物干预;复查肝功能显示肝功能有一定程度好转,按原定治疗方案治疗,继续密切观察。

3月10日患者神志清,精神可,胃纳睡眠可,稍感恶心,伴呕吐,无纳亢多汗,无胸闷心悸等不适,同时复查相关指标。甲状腺功能检查显示 $T_3\ 4.59\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $T_4\ 258.2\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $FT_3\ 8.64\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $FT_4\ 22.25\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, TSH $0.01\text{ }\mu\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$,甲状腺功能亢进继续好转,不予药物干预;肝功能检查显示肝酶明显较前偏高,临床药师建议加用复方甘草酸苷片继续进行护肝降酶治疗。3月15日患者复查肝功能系列显示肝功能有所好转。甲状腺功能全套显示: $FT_3\ 7.12\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $FT_4\ 18.82\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, TSH $0.01\text{ }\mu\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 。患者病情稳定,3月16日给予出院,嘱其门诊定期随诊。

因甲状腺功能好转,肝功能仍存异常,药师建议出院带药仍不给予抗甲状腺功能亢进药物,肝酶偏高故出院带药为多烯磷脂酰胆碱胶囊 0.228 g , tid, po; 复方甘草酸苷片 50 mg , tid, po。患者护肝药物治疗过程及结果见表1。门诊复查甲状腺功能、肝功能均有所好转,详见表2和表3。

表1 护肝药物治疗过程及结果

Tab. 1 Process and results of liver protective drug therapy

药 品	用法用量	开始日期	停止日期	功能检查日期	肝功能检查结果/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$		
					AST	ALT	γ -GT
多烯磷脂酰胆碱注射液	697.5 mg , qd, ivgtt	3月3日	3月16日	3月6日	42	144	46
复方甘草酸苷片	50 mg , tid, po	3月10日	4月4日	3月10日	59	189	59
多烯磷脂酰胆碱胶囊	0.228 g , tid, po	3月16日	4月4日	3月15日	37	144	64

表 2 门诊复查肝功能结果

Tab. 2 Clinic reexamination of liver function

门诊复查时间	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	DBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	IBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	TBA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	AKP/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	$\gamma\text{-GT}/\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
3月24日	5.0	1.7	3.3	2.9	20	37	20	38
4月4日	4.7	0.6	4.1	4.2	17	29	17	41
4月20日	4.4	1.8	2.6	3.2	12	17	12	41

表 3 门诊复查甲状腺功能结果

Tab. 3 Results of thyroid function

门诊复查时间	$\text{T}_3/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{T}_4/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{FT}_3/\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{FT}_4/\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{TSH}/\mu\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$
3月24日	4.68	214.40	6.92	18.25	0.01
4月4日	3.22	184.80	5.43	15.06	0.01
4月20日	3.11	180.30	5.30	12.35	0.01
5月18日	2.83	149.50	4.45	11.99	0.03

3 临床药学监护

3.1 妊娠甲状腺功能亢进综合征引起肝功能损伤的明确诊断

妊娠期甲状腺功能亢进综合征(SGH)是一种短暂的甲状腺功能亢进症, SGH 发生在妊娠前半期, 呈一过性, 与人体绒毛膜促性腺激素(HCG)产生增多, 过度刺激甲状腺激素产生有关。临床特点是妊娠 8~10 周发病, 有心悸、焦虑、多汗等高代谢症状, 血清游离 FT_4 和 T_4 升高, TSH 降低($<0.1 \mu\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$)或者不能测及, 甲状腺自身抗体阴性^[2]; 甲状腺过氧化物酶抗体(TPO)和促甲状腺激素受体抗体(TRAb)阴性, 无 Graves 病明显症状(甲状腺肿大、眼突胫前黏液性水肿或指端粗厚等), 没有明显的产科并发症, 并在妊娠 16 周自行消退^[3]。SGH 与妊娠剧吐相关, 30%~60%妊娠剧吐者会发生 SGH。“Tan 等报告 39 例妊娠甲亢合并妊娠剧吐, 妊娠 8~9 周 FT_4 升高至 $40 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 妊娠 14~15 周 FT_4 恢复正常, 妊娠 19 周 TSH 仍处于被抑制状态”^[2]。本患者自妊娠以来呕吐较为明显, 孕 12 周检查发现甲状腺功能异常, 抗甲状腺抗体不高, 住院期间在未进行抗甲状腺功能亢进药物干预下, FT_4 渐渐恢复正常, 但 TSH 仍 $<0.1 \mu\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$, 符合 SGH 的特点, 故考虑其为 SGH。

患者入院就伴随肝功能损伤, 由于妊娠期妇女生理特异性, 起初医师和药师并不能确定患者是何种原因引起的肝功能损伤。妊娠期肝损伤表现为患者无自觉症状, 查体无阳性体征, 仅实验室检查转氨酶异常。由妊娠造成的肝损伤主要有以下几方面: ①妊娠期雌激素水平较高, 而雌激素主要在肝脏灭活, 雌激素可使 Na^+ 、 K^+ 、ATP 酶活性下降, 肝脏供能减少, 加重肝脏负担, 造

成肝脏损伤。②由于目前物质水平的极大丰富, 大部分的孕妇在妊娠期加大对营养物质的摄取, 而三大营养物质大部分在肝脏代谢, 这也会加重肝脏负荷。③妊娠期间由于胎儿生长发育的需要, 体内碳水化合物代谢增加, 而解毒作用主要由母体的肝脏完成, 因此肝脏负荷加重, 妊娠后期肝血流相对减少, 更会加重肝细胞的损害^[4]。妊娠肝损伤主要发生在妊娠中、后期, 有研究表明, 妊娠相关的肝酶异常发生在孕中期(20.00%)和孕晚期(17.89%), 相对多于孕早期(8.42%)^[5]。妊娠早期的肝酶异常主要与孕妇剧吐有关, 孕妇剧吐不能进食, 导致体内电解质紊乱、酸碱失衡, 引起肝酶异常。

本患者并无肝病史, 此次肝功能异常发生在孕早期, 恶心呕吐明显但不剧烈, 且在孕早期一过性甲状腺功能亢进好转, 保肝治疗后, 肝功能明显好转直至恢复正常, 在停止保肝药物治疗后, 肝功能也未见异常, 故考虑其为 SGH 引起的肝损伤, 而非妊娠原因引起的肝损伤。

3.2 保肝药物治疗方案的制定

妊娠期肝功能异常在临床上较为常见, 妊娠期间肝功能持续异常, 会对妊娠结局产生不可预估的影响。因此, 在妊娠期发现肝功能持续异常时, 对其进行药物干预很有必要。此患者 1 年前妊娠也出现肝功能异常, 后因胎心停搏终止妊娠, 故对患者的保肝治疗很有必要。患者肝功能检查主要显示为肝酶偏高, 故医师选用多烯磷脂酰胆碱针进行护肝, 多烯磷脂酰胆碱针含苯甲醇, 苯甲醇可穿过胎盘, 文献报道多烯磷脂酰胆碱针并未对孕妇和新生儿产生不良反应^[6], 故药师赞同医师使用多烯磷脂酰胆碱针对该患者肝功能进行干预。多烯磷脂酰胆碱针可提供高剂量容易吸收利用的高能多烯磷脂酰胆碱, 这些多烯磷脂酰胆碱在化学结构上与重要的内源性磷脂一致, 它们进入肝细胞, 并以完整的分子与肝细胞膜及细胞器膜相结合, 通过直接影响膜结构使受损的肝功能和酶活力恢复正常, 调节肝脏的能量平衡, 促进肝组织再生。3月10日复查显示, 患者肝功能未见明显好转,

肝酶仍旧偏高,临床药师建议加用复方甘草酸苷片,复方甘草酸苷可以促进肝细胞增殖,抑制由四氯化碳所致的肝细胞损伤,稳定肝细胞膜。有文献报道,多烯磷脂酰胆碱联合复方甘草酸苷治疗非酒精性脂肪肝疗效显著^[7],而此2种药物均可酌情用于妊娠期妇女,故药师建议两药联用。

3.3 抗甲亢药物治疗方案的制定

妊娠甲亢会限制胎儿生长,使胎儿早产、出生体质量偏轻的风险增高,并使妊高症发生率增加。有研究认为,当有症状的甲亢和 T_4 或 T_3 水平极度增高,或对症治疗1周以上而不能缓解呕吐时,应给予抗甲状腺药(ATD)治疗,如果孕中期剧吐缓解,ATD即可停用^[8]。几个案例报道和一些流行病学研究表明,孕妇在怀孕前3个月使用甲巯咪唑、卡比马唑,先天畸形风险会增加,包括外胚层的异常、闭锁、食道闭锁、脐突出,然而这种风险的绝对性却很小,且不能证实这种畸形是否真由药物引起或者母体本身的原因造成^[9]。到目前为止,还没有证据表明孩子出生前使用甲巯咪唑、卡比马唑和丙基硫氧嘧啶会使神经发育延迟的风险增加。本例患者并未见明显甲亢症状,甲状腺功能在入院后有一定好转,临床医师和药师初步判断其为SGH,且由于患者肝功能异常,故药师建议暂不进行抗甲状腺功能亢进治疗,同时遵医嘱加强患者血压、血糖、心率监测,尤其是安静时的脉率、脉压、多动表现、震颤、食欲及精神上的变化等,嘱其忌碘饮食,注意休息。

3.4 患者药物不良反应监测

多烯磷脂酰胆碱针含苯甲醇,极少数患者可能对苯甲醇过敏,在极罕见的情况下,可能会出现皮疹、荨麻疹、瘙痒。复方甘草酸苷常见的不良反应是低血钾症、血压上升、钠及体液潴留、浮肿、尿量减少、体质量增加等假性醛固酮增多的症状;另外,可出现乏力感、肌力低下、肌肉萎缩、四肢痉挛、麻痹等横纹肌溶解的症状。因此,在住院期间患者使用以上2种药物时,应加强不良反应监测,注意观察血钾值、肌酸磷酸激酶、血尿中肌红蛋白等的变化。出院后继续服用复方甘草酸苷,多烯磷脂酰胆碱针改为服用多烯磷脂酰胆碱胶囊。大剂量服用多烯磷脂酰胆碱胶囊偶尔会出现胃肠功能紊乱,如胃部不适、轻便、腹泻,患者自身应加强观察,如有上述反应及时到医院就医。

3.5 患者用药教育

告知患者如果对磷脂酰胆碱过敏则禁用多烯磷脂酰胆碱针。如果患者患有醛固酮症、肌病、低钾血症则不宜使用复方甘草酸苷。服用复方甘草酸苷应将片剂从铝箔包装中取出再服用,防止将铝箔包装一起服用导致食道黏膜损伤。出院后多烯磷脂酰胆碱针改为服用多烯磷脂酰胆碱胶囊,继续服用复方甘草酸苷。服用多烯磷脂酰胆碱胶囊时应禁酒;应按规定剂量服用,以防加重本品的不良反应;药品性状发生改变时应立即停用;如还需使用其他药品应在使用前询问医师或药师。

4 结论

对于妊娠期甲状腺功能亢进、肝功能异常或者两者兼有的患者,由于妊娠期甲亢和肝损均会对孕妇和胎儿造成不良的后果,临床药师应密切关注患者病情变化,根据妊娠期妇女的生理特点,明确妊娠期甲亢、肝损的病因;在抗甲状腺功能亢进和保肝药物的合理使用以及不良反应的监护等方面提出合理化建议;配合医师合理选用并及时调整药物剂量,制订并优化药物治疗方案;向患者及家属进行用药教育,提高患者用药安全性和依从性。

REFERENCES

- [1] LUEWAN S, CHAKKABUT P, TONGSONG T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study [J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(2): 243-247.
- [2] 中华医学会内分泌分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 354-371.
- [3] GOLDMAN A M, MESTMAN J H. Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy [J]. J Thyroid Res, 2011: 142413. Doi: 10.4061/2011/142413.
- [4] 张福琴, 杨丽荣, 孙文清. 151例妊娠晚期肝功能异常临床资料分析[J]. 中外医疗, 2009, 28(6): 15.
- [5] LIANG Q H, QIU X T, QIU Y Y, et al. Retrospective analysis of 95 cases of abnormal liver function in pregnancy [J]. Maternal Child Health Care China(中华妇幼保健), 2006, 21(16): 2217-2219.
- [6] 岳欣, 韩国荣, 白淑芬. 多烯磷脂酰胆碱注射液治疗妊娠合并肝功异常的疗效观察[J]. 南京医科大学学报, 2009, 29(8): 1175-1177.
- [7] SUN W J. Clinical efficacy study of polyene phosphatidylcholine combined with compound glycyrrhizin in treatment of non-alcoholic fatty liver [J]. Med J West China (西部医学), 2012, 24(11): 2172-2173.
- [8] 瞿晓娟, 应豪. 妊娠期甲状腺功能亢进综合症的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(6): 413-415.
- [9] CASSINA M, MONÀ M, DI G E, et al. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2012, 94(8): 612-619.

收稿日期: 2014-09-18