

引用本文:左靖,王龙,孟珺.吉伯特综合征的诊疗与药学监护[J].安徽医药,2021,25(1):194-197.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.049.

◇医院药学◇



吉伯特综合征的诊疗与药学监护

左靖¹,王龙²,孟珺¹

作者单位:¹中国医学科学院肿瘤医院深圳医院(国家癌症中心、国家肿瘤临床药学研究中心、中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院)药学部,广东 深圳 518116;

²宿州市立医院麻醉科,安徽 宿州 234000

通信作者:孟珺,女,主任药师,研究方向为个体化药学,E-mail:qzjmj@163.com

基金项目:深圳市科技计划项目(JCYJ20170307112807219)

摘要: **目的** 分析吉伯特综合征的诊疗过程与药学监护重点,为药师参与临床合理用药提供参考依据。**方法** 分析1例吉伯特综合征病人的诊疗过程及药学监护过程,指出吉伯特综合征的诊疗标准以及尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)1A1基因多态性对药物的代谢的影响,讨论临床药师在该诊疗过程中的价值。**结果** 吉伯特综合征发病机制与UGT1A1基因突变相关,检测UGT1A1突变基因是吉伯特综合征诊断的金标准,药师应以基因检测方法为依托,参与到病人的诊断、治疗以及出院随访的全过程,体现药师在促进合理用药,避免药物的滥用方面的价值。**结论** 药师在帮助吉伯特综合征病人确诊及对病人进行药学监护的过程中,促进了合理用药。

关键词: 药学服务; 吉尔伯特病; 葡萄糖醛基转移酶; 基因突变

Diagnosis, treatment and pharmaceutical care of Gilbert syndrome

ZUO Jing¹, WANG Long², MENG Jun¹

Author Affiliations: ¹Department of Pharmacy, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen Center (National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer and Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical Sciences and Peking Union Medical College), Guangdong, Shenzhen 518116, China; ²Department of Anesthesiology, SuZhou Municipal Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: **Objective** Analyzing the diagnosis and treatment of Gilbert syndrome and the key points of pharmaceutical care so as to provide references for pharmacists to participate in rational drug use in clinical practice. **Methods** This study analyzed the diagnosis, treatment and pharmaceutical care of a patient with Gilbert's syndrome, and pointed out the diagnosis and treatment standards of Gilbert syndrome and the influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 gene polymorphism on the metabolism of related drugs, and discussed the value of clinical pharmacists in the diagnosis and treatment process. **Results** The pathogenesis of Gilbert syndrome is related to mutation of UGT1A1 gene. The detection of UGT1A1 mutation genes is the gold standard for the diagnosis of Gilbert syndrome. The clinical pharmacist should participate in the whole process of diagnosis, treatment, and discharge follow-up of this patient, based on genetic testing methods. This case reflected the value of clinical pharmacists in promoting rational drug use, and avoiding drug abuse. **Conclusion** The clinical pharmacists have promoted rational use of drugs in helping patients with Gilbert's syndrome to be diagnosed and monitored pharmacologically.

Key words: Pharmaceutical services; Gilbert disease; Glucuronosyltransferase; Gene mutation

吉伯特综合征(Gilbert syndrome, GS)是一种遗传性或获得性的肝细胞微粒体中胆红素葡萄糖醛酸转移酶活力减低或缺乏,导致肝脏摄取非结合胆红素障碍的非溶血性高非结合胆红素血症^[1],肝脏无器质性的病变,主要临床特点是血清总胆红素轻

度升高,且以非结合胆红素升高为主,多无明显临床症状及体征,可有长期间歇性轻度黄疸、肝大,也可有乏力、右上腹不适、恶心等,饮酒、饥饿、感染或妊娠时加重。吉伯特综合征人群发病率为3%~12%,其中非洲人中发病率最高(15%~25%),亚洲

人最低(0%~5%),而白种人发病率为5%~10%^[2-4],发病率也与医疗水平不同导致检出率不同相关。病人多为18~30岁青壮年,男性多见,男女比例为10:1,呈家族遗传性,病人家族成员中有25%~50%概率患有此病^[5-7],但就诊率及诊断率不高,极易误诊,造成不必要的用药负担。诊断明确是合理用药的前提,本研究通过分析吉伯特综合征病人的诊疗过程,分析药师在其中的作用。

1 病例概况

男,22岁,体质指数22.72 kg/m²,因“发现肝功能不全2年”入院。2015年3月病人体检发现肝功能不全,未明确病因,长期服用还原型谷胱甘肽片、双环醇片护肝治疗,间断出现恶心,无特殊合并症,无特殊不适。2017年7月7日外院生化检查:总胆红素41.3 μmol/L,直接胆红素14.0 μmol/L,间接胆红素27.3 μmol/L,丙氨酸氨基转移酶52 U/L。为进一步诊治,以“肝功能不全”收入院。起病以来,病人精神、饮食、睡眠可,无特殊不适。既往史:双肾结石2年,阑尾炎手术史1年,否认肝炎、结核或其他传染病史。既往用药史:还原型谷胱甘肽片400 mg,一天3次,口服;双环醇25 mg,一天3次,口服。家族史:父亲乙肝,余无异常。

2 治疗经过与药学监护

2018年7月10日入院查体:体温36.6℃,脉搏72次/分,呼吸20次/分,血压125/78 mmHg。神志清楚,皮肤无黄染,无肝掌、蜘蛛痣,余无异常。入院诊断“肝功能不全”。

7月12日大生化示:直接胆红素10.0 μmol/L,总胆红素32.1 μmol/L,ALT、AST均正常。甲型肝炎、乙型肝炎、戊型肝炎以及艾滋病毒抗体无异常,超声及CT显示心肺肝胆胰脾均未见明显异常,初始治疗方案:茵栀黄注射液10 mL+10%葡萄糖注射液250 mL静脉点滴;还原型谷胱甘肽片400 mg,口服,一天3次。临床药师建议:茵栀黄注射液滴速不宜过快,需观察病人用药期间可能出现的不良反应。

7月14日,复查肝功能:直接胆红素13.0 μmol/L,总胆红素30.4 μmol/L,余无异常。临床药师建议:病人多次生化提示胆红素及非结合胆红素升高,临床检验排除黄疸、病毒性肝炎及自身免疫性肝病,普通保肝利胆药物效果不明显,建议暂停所有护肝药物,行基因测定,以排除遗传性肝异常可能,医生采纳。

7月18日基因检测:UGT1A1*6检测结果为GG(野生型),UGT1A1*28检测结果为[TA]7/[TA]7(突变纯合子),药师建议行饥饿实验及苯巴比妥治疗

试验进一步明确诊断。

7月19日病人自行出院。医生告知诊断重要性,建议明确诊断,病人未接受。临床药师嘱托病人,自行用药前要查阅药品说明书,确定药物代谢途径,尽量避免服用受UGT1A1代谢影响的药物,如伊立替康、对乙酰氨基酚、帕唑帕尼、茚地那韦、沙奎那韦等,病人接受建议。

2019年1月10日,药师电话随访病人,诉于外院行饥饿实验及苯巴比妥治疗试验,已经确诊为吉伯特综合征,因未影响正常生活,目前未予药物治疗。药师建议定期随访,监测肝功能变化。

3 讨论

该病例用药情况虽然简单,也无具体出院带药,但临床药师在该病人的诊断、治疗以及出院全过程中均有参与,且起到了重要的作用。该病人整体诊疗药学监护时间图如下(图1)。

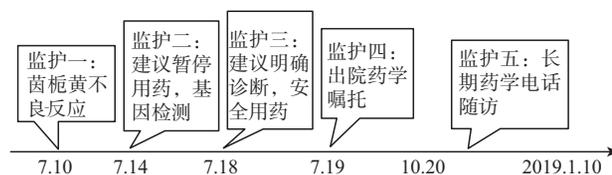


图1 病人诊疗全程药学监护时间图

3.1 临床药师工作要点一:协助诊断 UGT1A1基因突变导致尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)活性下降,影响体内间接胆红素向直接胆红素的转换,导致体内胆红素蓄积引起黄疸,该病征即为“吉伯特综合征”。

目前吉伯特综合征诊断标准为:①黄疸是此病的唯一临床表现,并常因劳累、饥饿、感染等加重;②多数无症状或仅有轻度消化道症状及乏力;③多次血检均显示非结合胆红素水平升高,肝酶学指标正常;④饥饿试验阳性;⑤检测UGT1A1突变基因为诊断金标准;⑥苯巴比妥药物治疗近期有效,需于1年到1年半内随访2~3次,无其他检查异常,排除其他疾病,即可诊断吉伯特综合征;⑦熊去氧胆酸等消炎利胆类药物无效^[6]。

UGT1A1基因常见突变位点为UGT1A1*6和UGT1A1*28,该病人UGT1A1*28位点出现[TA]7/[TA]7纯合突变。TA的插入影响了TATA结合蛋白的亲合力,使UGT1A1基因启动子活性减低,UGT酶活性减低,影响体内间接胆红素向直接胆红素的转换,导致体内胆红素蓄积引起黄疸及胆红素的水平异常^[7-9]。

另一方面,病人无临床症状,多次血检均显示非结合胆红素水平升高,而肝酶学指标正常,护肝

药物治疗无效。符合诊断标准的②③⑤⑦,且排除肝实质性炎症病变,于外院饥饿实验及苯巴比妥治疗试验进一步明确诊断,证实了药师的推测。药师建议行“基因检测”,为医生提供了新的诊疗思路。

3.2 临床药师工作要点二:安全用药 诊断的明确可以帮助病人更安全的用药。吉伯特综合征一般无须特殊治疗,重在去除诱因、注意休息和增加热量摄入,必要时可试用苯巴比妥诱导UGT活性,促进胆红素排泄。该病人在外院以及入院前期均按照“肝功能不全”治疗,相关指标并无改善,且病人应用护肝药物期间出现了恶心等。不必要的用药会增加机体肝肾等组织器官的负荷,产生相关不良反应甚至会引起毒性反应。

临床药师的主要职责之一就是保证用药安全合理有效,避免不必要的用药。

3.3 临床药师工作要点三:关注基因多态性对药物代谢的影响 物代谢酶的基因多态性直接影响药物的药效及不良反应,临床药师的职责之一就是根据病人代谢酶的具体情况,帮助病人个体化安全用药。UGT存在于大部分脊椎动物的肝微粒体中,催化脂溶性物质发生葡萄糖醛酸基结合反应,转化为亲水性物质排出,在清除内源性及外源性代谢产物中起重要作用,是最重要的Ⅱ相代谢酶之一,除内源性物质如胆红素、类固醇激素外,外源性物质如酚类毒物,NSAIDs类药物及麦考酚酸等也是UGT的底物。UGT 1A1基因表达异常会影响某些药物的代谢,如伊立替康^[10-12]、对乙酰氨基酚^[15-17]、茚地那韦、沙奎那韦等蛋白酶抑制剂^[13,18]、帕唑帕尼^[13,19]、麦考酚酯^[13-20]等,服用此类药物需进行剂量调整,个体化用药。

该病人UGT1A1*28位点纯合突变,临床药师的药学嘱托及后期用药随访都涉及用药交待,对该特殊病人应用相关药物时进行专业的个体化指导,保证用药安全有效。

3.4 临床药师工作要点四:全方面提升自己,与医护共建医药护协作团队 吉伯特综合征大多起病隐匿,无明显症状,临床上极易误诊漏诊,给病人造成不必要的精神负担和经济负担,如果服用代谢受相关基因影响的药物,极易引起毒性作用,因此该病人诊疗过程中药学人员的工作十分必要。

首先,药师可以与医生护士建立“特殊疾病的医药护个体化治疗小组”。医生医务繁忙,精力有限,对于特殊病种往往无暇顾及,造成临床上的误诊、漏诊,药师需积极发挥特长,应用基因检测、血药浓度监测等精准医疗手段,对特殊病例建立长期

随访机制,保证合理安全用药的同时可以提升药师价值。本例病人在外院及我院住院初期按照“肝功能不全”治疗,服用保肝药物,未见好转。后期医生采纳药师建议,通过基因检测发现其UGT1A1*28基因突变,结合其他血检,可以归类为“疑似吉伯特综合征”,在临床药师后期宣教下,该病人在外院确诊为“吉伯特综合征”。因此对特殊病例的关注可以弥补医护人员诊疗过程中出现的差错。

其次,掌握沟通技巧,提高病人治疗依从性。药学人员与病人沟通少,而沟通技能是一种需要不断练习的技能,需要药师多参与临床的诊疗,在实践中不断提高自己的专业素养与沟通技能。本例病人治疗初期依从性不高,未能确诊即出院。出院后药师长期有效沟通过程中病人接受建议,明确了诊断,并接受药师用药建议,不仅对病人有益,药师实现了个人价值,医院也获得积极的社会效益。

长期药学监护、宣传药学知识是合理用药的前提。依据基因分析结果除可确定该病人轻度高胆红素血症的良性病程外,还可作为一种工具来预测合用药物的毒性作用,使得药物剂量个体化,以减少毒性作用的发生。药师对病人进行的用药宣教就显得格外重要,建立特殊人群档案,长期跟踪随访,做好用药交代,告知尽量避免应用受UGT1A1基因多态性影响的药物,保证用药安全,实在不可避免时,需进行药学监护,尽量减少不良反应发生,协助医护人员及时调整用药。

4 结论

吉伯特综合征一种常染色体遗传性疾病,在临床上易被误诊为隐性的、慢性进行性肝疾病,引起病人的焦虑及长期进行不必要的治疗。随着医疗水平的提高,吉伯特综合征检出率不断增加^[4],因此明确诊断至关重要。药师运用基因检测等精准医疗手段帮助医护人员明确诊断,共同建立个体化用药方案,同时与病人建立信任,提高病人依从性,保证其用药安全有效,必将产生一定的经济效益与社会效益。

参考文献

- [1] RADLOVIĆ N. Hereditary hyperbilirubinemia [J]. Srp Arh Celok Lek, 2014, 142(3/4): 257-260.
- [2] STRASSBURG CP. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? [J]. Drug Metab Rev, 2010, 42(1): 168-181.
- [3] STRASSBURG CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome [J]. Pharmacogenomics, 2008, 9(6): 703-715.
- [4] 周莹乔. Gilbert综合征及UGT1A1基因多态性研究进展 [J]. 东南

- 国防医药, 2018, 20(2): 181-184.
- [5] MOHAN M, P LS, REDDY PV. Pregnancy with gilbert syndrome - a case report [J/CD]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(6): OD01-02. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9327.4426.
- [6] 周洁. Gilbert 综合征 1 例临床分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 2046-2046.
- [7] RODRIGUES C, VIEIRA E, SANTOS R, et al. Impact of UGT1A1 gene variants on total bilirubin levels in Gilbert syndrome patients and in healthy subjects [J]. Blood Cells Mol Dis, 2012, 48(3): 166-172.
- [8] 孙梅, 谈国蕾, 王建芳, 等. 家族性胆红素异常患者 UGT1A1 基因检测及其基因多态性分析 [J]. 肝脏, 2017, 22(1): 15-19.
- [9] 宋华, 宋力. Gilbert 综合征及其分子遗传学基础 [J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(4): 422-424.
- [10] PALOMAKI GE, BRADLEY LA, DOUGLAS MP, et al. Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review [J]. Genet Med, 2009, 11(1): 21-34.
- [11] 马丽霞, 陈艳, 杨长良, 等. 尿苷二磷酸葡萄糖酰转移酶 1A1 基因多态性与伊立替康治疗广泛期小细胞肺癌不良反应的相关性 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 29-32.
- [12] 张勇, 苏丹, 郭晓川, 等. UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 基因多态性与伊立替康不良反应的关系 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(5): 489-492, 495.
- [13] 江小柯, 范竹萍. Gilbert 综合征与药物代谢 [J]. 国际消化病杂志, 2012, 32(6): 339-341.
- [14] SAI K, SAITO Y, SAKAMOTO H, et al. Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6 for irinotecan toxicities in Japanese cancer patients [J]. Cancer Lett, 2008, 261(2): 165-171.
- [15] ESTEBAN A, PÉREZ-MATEO M. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokin, 1999, 24(1): 9-13.
- [16] 郭栋. UGT1A6 及 UGT1A1 基因多态性对体内胆红素水平及对乙酰氨基酚代谢的影响 [D]. 湖南: 中南大学, 2006.
- [17] 郭栋. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A (UGT1A) 某些常见突变的临床遗传药理学研究 [D]. 湖南: 中南大学, 2010.
- [18] ROTGER M, TAFFE P, BLEIBER G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia [J]. J Infect Dis, 2005, 192(8): 1381-1386.
- [19] XU CF, RECK BH, XUE Z, et al. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism [J]. Br J Cancer, 2010, 102(9): 1371-1377.
- [20] LANKISCH TO, BEHRENS G, EHMER U, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy -- an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment [J]. J Hepatol, 2009, 50(5): 1010-1018.

(收稿日期: 2019-08-15, 修回日期: 2019-09-03)

引用本文: 张灵健, 党大胜, 张兴会, 等. 低血糖昏迷合并甲状腺功能亢进的药学监护 1 例 [J]. 安徽医药, 2021, 25(1): 197-200. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.050.

◇ 医院药学 ◇



低血糖昏迷合并甲状腺功能亢进的药学监护 1 例

张灵健¹, 党大胜², 张兴会¹, 贾敏¹, 徐莉莉³, 沈智文¹, 孙浩⁴, 高慧玲⁵, 王树月¹, 陈明珠¹, 宫建¹

作者单位: ¹沈阳药科大学临床药学教研室, 辽宁 沈阳 110016; ²北部战区总医院药学部, 辽宁 沈阳 110016;

³解放军联勤保障部队第 967 医院心血管内科, 辽宁 大连 116021; ⁴中国医科大学附属盛京

医院药学部, 辽宁 沈阳 110016; ⁵东北大学生命科学与健康学院神经科学研究所, 辽宁 沈阳 110089

通信作者: 宫建, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为临床药学、循证医学、卫生统计、数字医学、老年医学等, E-mail: fanxing1230@163.com

基金项目: 国家自然科学基金 (81301102)

摘要: **目的** 探讨临床药师在药物治疗管理中的作用及践行药学监护的过程。**方法** 对 1 例 2018 年入院的低血糖昏迷合并甲亢病人开展药学监护。**结果** 以病人为中心, 临床药师从药品选择、药品使用、药品监测方面, 配合医师的治疗过程, 为病人提供更安全、有效的药物治疗方案。**结论** 临床药师的药学监护可协助医生优化药物治疗方案, 提高药物治疗的有效性、安全性、经济性。

关键词: 药学服务; 糖尿病; 低血糖昏迷; 甲状腺功能亢进; 药剂师

Pharmaceutical care for a patient with hypoglycemic coma combined with hyperthyroidism

ZHANG Lingjian¹, DANG Dasheng², ZHANG Xinghui¹, JIA Min¹, XU Lili³, SHEN Zhiwen¹, SUN Hao⁴, GAO Huiling⁵, WANG Shuyue¹, CHEN Mingzhu¹, GONG Jian¹