

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.031

临床药师参与1例抗LGI1抗体相关性脑炎伴2型糖尿病患者药学监护实践*

张琳静, 王磊, 汤迎爽[△]

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院药剂科, 陕西 西安 710054)

摘要:目的 探讨临床药师在抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(LGI1)抗体相关性脑炎伴2型糖尿病患者药学监护中发挥的作用。方法 临床药师参与1例抗LGI1抗体相关性脑炎伴2型糖尿病患者临床治疗方案的制订,结合患者的体格检查、专科检查、辅助检查结果,以及自身临床药学实践经验和相关指南文献,评估患者病情,调整醋酸泼尼松给药方式、用药时间,以及胰岛素用药剂量,并给予利培酮片。结果 临床医师采纳临床药师建议,调整治疗方案后,患者的临床症状、焦虑抑郁情绪、药品不良反应得到明显改善。结论 临床药师参与调整抗LGI1抗体相关性脑炎治疗和降血糖方案,促进了合理用药。

关键词:自身免疫性脑炎;抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体相关性脑炎;2型糖尿病;临床药师;药学监护

中图分类号:R969.3 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)12-0123-04

Clinical Pharmacists' Participation in the Pharmaceutical Care of a Patient with Anti-LGI1 Antibody-Associated Encephalitis and Type 2 Diabetes Mellitus

ZHANG Linjing, WANG Lei, TANG Yingshuang

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China 710054)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of patients with anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI1) antibody-associated encephalitis and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Clinical pharmacists participated in the formulation of a clinical treatment plan for a patient with anti-LGI1 antibody-associated encephalitis and T2DM, they evaluated the patient's condition, adjusted the administration method and time of prednisone acetate and the dosage of insulin, and added Risperidone Tablets based on the results of the patient's physical examination, special examination and auxiliary examination, pharmacists' own clinical pharmaceutical practice experience and the relevant guidelines.

Results The patient's clinical symptoms, anxiety, depression and adverse drug reactions improved significantly after the clinicians adopted the clinical pharmacists' advice and adjusted the treatment plan. **Conclusion** Clinical pharmacists' participation in the adjustment of anti-LGI1 antibody associated-encephalitis treatment and hypoglycemic regimen can promote the rational drug use.

Key words: autoimmune encephalitis; anti-LGI1 antibody associated-encephalitis; type 2 diabetes mellitus; clinical pharmacist; pharmaceutical care

自身免疫性脑炎(AE)是由自身免疫机制介导的、针对中枢神经系统抗原产生免疫反应导致的脑炎^[1],临床表现为精神行为异常、认知功能障碍和急性或亚急性发作的癫痫等^[2]。目前,AE占脑炎的10%~20%,其中抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)脑炎约占AE的80%,其次为抗富含亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(LGI1)抗体相关性脑炎与抗1-氨基丁酸B型受体(GABA_BR)抗体相关性脑炎等^[3]。我院临床药师参与1例抗LGI1抗体相关性脑炎伴2型糖尿病患者用药方案的制订及药学监护,取得较好效果,为临床应对此类难治性病例提供了参考。现报道如下。

1 病例资料

患者自2个多月前发病以来,出现短暂意识丧失伴抽搐、精神差、食欲好、饮食增多,夜休欠佳,偶有小便失禁,大便如常,体质量无明显增减。于2020年6月20日转入我院。

体格检查:合作,体温36.1℃,脉搏79次/分,呼吸19次/分,血压70/50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体质量指数(BMI)22.72 kg/m²。发育未见异常,正常面容,表情自如,精神状态一般。余未见异常。

专科检查:意识清楚,语言流利,应答切题,自动体位。近记忆力降低,思维力、理解力、定向力及计算力均未见明显异常。右眼视力异常,指数/眼前,粗测左眼视

*基金项目:陕西省软科学研究计划项目[2016KRM057]。

第一作者:张琳静,女,大学本科,主管药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)1198376936@qq.com。

[△]通信作者:汤迎爽,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学及药物研发,(电子信箱)tyshuang2010@163.com。

力未见异常,粗测视野无缺损,眼底检查未窥入;Rinne试验,气导>骨导,Weber试验居中,Schwabach试验未见异常;指鼻试验、指指试验、轮替试验及跟膝胫试验均协调准确,Romberg征检查不能配合;躯干及四肢深浅感觉均未见异常;双侧肱二头肌反射、肱三头肌反射、桡骨膜反射、膝腱反射及跟腱反射均正常对称,腹壁反射、提睾反射均正常存在,无髌阵挛及踝阵挛,双侧Hoffmann征、Babinski征、Chaddock征、Oppenheim征、Gordon征、Puusepp征均阴性;颈软、无抵抗,颈胸距2横指,Kernig征、Brudzinski征阴性。

辅助检查:头颅核磁共振(MRI,2020年6月6日,本院)示双侧海马信号异常,右侧更显著;双侧脑室周围、半卵圆中心及双侧额顶叶皮层下脑白质脱髓鞘改变,双侧基底节区及右侧丘脑区陈旧性小面积腔隙性梗死,上述改变大致同前(2016年3月13日,外院);扩散加权成像(DWI)序列未见异常高信号;右侧颈内动脉未见显影,右侧大脑中动脉分支稀疏。脑动脉硬化改变。垂体MRI(2020年6月8日,本院)平扫示垂体体积略小,信号未见明确异常;双侧脑室周围、半卵圆中心及双侧额顶叶皮层下脱髓鞘改变。脑脊液(2020年6月8日,本院)示微量白蛋白373.000 mg/L,脑脊液免疫球蛋白G 46.200 mg/L,蛋白质0.49 g/L,葡萄糖3.55 mmol/L,氯101.80 mmol/L,脑脊液常规及细胞学检查未见异常。本次入院时空腹血糖(FBG)6.72 mmol/L。急查离子五项示:Na⁺128.0 mmol/L(↓),Cl⁻90.8 mmol/L(↓),总Ca²⁺2.08 mmol/L(↓)。

入院诊断:可疑AE;低钠血症;动脉粥样硬化斑块形成;2型糖尿病。

2 治疗过程

追问病史,患者诉近日来出汗较多,当日晨服苯磺酸氨氯地平片(1片),考虑其血压低系血容量不足及降压药所致,立即监测心电图生命体征,并给予补液纠正电解质紊乱后,血压90/61 mmHg,继续给予补液对症治疗。患者系老年男性,隐匿起病,亚急性病程,以性格改变、记忆力减退等精神症状为主,伴有癫痫发作,脑脊液蛋白水平升高、细胞学检查未见明显异常,MRI可见明确双侧海马病灶,7个多月前患者劳累、感冒后有情绪低落及兴趣改变,与本次发病可疑相关;6月21日凝血功能全套示D-二聚体12.36 mg/L(↑),血浆纤维蛋白原降解产物30.15 μg/mL(↑);血脂6项+肌酶系列+离子6项+血糖+肝功能12项+肾功能4项示天门冬氨酸氨基转移酶(AST)12 IU/L(↓),总蛋白53.6 g/L(↓),白蛋白31.0 g/L(↓),三酰甘油1.82 mmol/L(↑),肌酐56 μmol/L(↓),葡萄糖6.72 mmol/L(↑),载脂蛋白A₁1.02 g/L(↓),钠

136.6 mmol/L(↓),超氧化物歧化酶10⁹ U/mL(↓)。故在入院诊断基础上新增低血压、高血压病2级(极高危组)的诊断,暂予纠正电解质紊乱、降糖、调脂、稳斑、抗凝、改善循环、营养神经等对症支持治疗。给予氯化钠注射液500 mL、复方醋酸纳林格注射液250 mL、葡萄糖氯化钠注射液250 mL、羟乙基淀粉注射液500 mL补液升压,纠正电解质紊乱;予口服阿卡波糖片(每次50 mg,每天3次)调整血糖;给予吡拉西坦氯化钠注射液、银杏内酯注射液静脉滴注改善循环、营养神经;予口服阿托伐他汀钙片20 mg(每晚1次)、阿司匹林肠溶片100 mg(每天1次),调脂、稳斑、抗凝。

6月22日至23日,AE抗体回报LGI1抗体1:32阳性。脑敏感加权成像(SWI,3.0+)、脑功能成像(FLATR,3.0)示FLALR序列右侧海马异常信号较前(2020年6月6日)略减低,左侧海马异常信号基本同前,双侧脑室周围、半卵圆中心及双侧额顶叶皮层下脑白质脱髓鞘改变,双侧基底节区及右侧丘脑区陈旧性小腔隙;SWI序列示右侧基底节区扩张小静脉,余未见异常。肝胆胰脾平扫、下腹平扫,全腹CT平扫均未见异常;扫描所示双肺下叶少许渗出,双侧胸膜略增厚。腹部立位平片示双膈下未见游离气体;腹部肠管内积气,腹部见几个不典型小气液平面。患者间断腹痛,伴有停止排便排气。给予口服乳果糖口服溶液(每次10 mL,每天3次),治疗便秘腹胀,调整阿卡波糖片单次用量为75 mg(次数不多),控制血糖。

6月24日至28日,患者视频脑电图提示清醒期各导联可见多量阵发性长程2.5~4 Hz α、θ波活动及节律(头前部导联显著),并清醒及睡眠期左侧额、中央、中线额导偶见少量单发尖波、尖慢复合波;AE抗体LGI1抗体1:32阳性,抗LGI1抗体相关脑炎诊断明确。给予静注人免疫球蛋白pH4(IVIg)22.5 g,分5 d静脉滴注治疗后,症状好转。

6月29日至7月3日,患者一般情况好,家属诉急躁易怒较前明显好转。使用IVIg 5 d后,给予口服醋酸泼尼松片(每次30 mg,每天1次)继续治疗。使用激素过程中予口服雷贝拉唑钠肠溶胶囊(每次20 mg,每天1次),口服,钙尔奇D 600片(每次600 mg,每天1次),氧化钾缓释片(每次1.0 g,每天2次),以补钙、补钾、保护胃黏膜。在使用激素期间,患者血糖波动明显,6月29日早晨7:00 FBG 6.6 mmol/L,予口服醋酸泼尼松片(每次30 mg,每天1次),午餐前血糖(FGBL)、午餐后2 h血糖(2 hPGAL)、晚餐前血糖(PGBD)、晚餐后2 h血糖(2 hPGAD)、睡前血糖(BTPG)分别为8.7,27.2,21.7,24.4,19.8 mmol/L。临床药师会诊分析,患者服用泼尼松片后未及时调整降糖药的品种及剂量,导致血糖大

幅波动。临床药师会诊建议方案为,餐时+基础胰岛素[三餐前门冬胰岛素注射液4U、6U、6U(短效)+睡前甘精胰岛素注射液14U(长效)],门冬胰岛素注射液(丹麦诺和诺德公司,国药准字S20153001,批号2020061792,规格为每支3 mL:300单位),甘精胰岛素注射液(赛诺菲<北京>制药有限公司,国药准字J20140052,规格为每支3 mL:300单位,批号ABJA022),继续监测血糖谱变化特点以调整胰岛素用量。6月29日晚10:00血糖监测后,开始使用胰岛素。胰岛素使用前后的血糖变化见表1。坚持严格的糖尿病饮食,继续监测血糖。针对该患者的急躁易怒,焦虑抑郁,予口服利培酮片(每次0.5 mg、每天2次)对症治疗。体格检查合作,神清语利,对答切题,计算力减低,右眼视力异常,指数/眼前,四肢肌力及肌张力正常,共济检查阴性,Romberg征阴性,深浅感觉均未见异常,双侧腱反射均正常、对称,双侧病理征、脑膜刺激征阴性。患者诊断明确,病情较前明显好转,医师检查后给予办理出院。出院后治疗方案,口服醋酸泼尼松片(每次30 mg、每天1次,每2周减5 mg);雷贝拉唑钠肠溶胶囊(每次20 mg、每天1次),钙尔奇D600片(每次1200 mg、每天1次),氧化钾缓释片(每次1.0 g、每天2次),此3种药均随激素停用;口服阿卡波糖片(每次75 mg、每天3次),利培酮片(每次0.5 mg、每天2次),盐酸二甲双胍片(每次250 mg、每天3次),门冬胰岛素注射液4 U、8 U、7 U(三餐前)皮下注射,甘精胰岛素注射液睡前16 U皮下注射;继续监测FBG、餐后血糖,在醋酸泼尼松片减停时定时复诊。抗LGI1抗体相关性脑炎伴2型糖尿病药物治疗剂量及疗程见表2。

表1 胰岛素使用前后的血糖变化(mmol/L)

Tab. 1 Changes of blood glucose before and after insulin use (mmol/L)

日期	FPG	2hPGAB	PGBL	2hPGAL	PGBD	2hPGAD	BTPG
6月25日	6.5	9.1			8.6	9.7	
6月28日	6.7	8.7			8.4	9.9	
6月29日	6.6	9.4	8.7	27.2	21.7	24.4	19.8
6月30日	11.2	9.8	10.8	14.6	10.1	12.5	10.1
7月1日	7.1	9.7	9.9	12.1	8.9	10.7	9.7
7月2日	6.5	10.0	8.7	11.2	8.1	10.1	9.2
7月3日	6.1	8.4	7.9	10.5	7.8	9.8	9.5

3 讨论

3.1 抗LGI1抗体相关脑炎的治疗方案

抗LGI1抗体相关脑炎多见于中老年患者,男性多于女性。《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》中一线免疫治疗包括糖皮质激素、IVIg和血浆交换。根据相关文献研究^[4]并结合患者实际情况,临床药师建议初步用药方案为IVIg+糖皮质激素,临床医师采纳,给予连续IVIg 22.5 g 静脉滴注5 d,患者症状好转,表明治疗有

表2 患者住院期间用药方案

Tab. 2 Medication plan during hospitalization

处方药物	用法用量	开始时间	停止时间
阿卡波糖片	每次50 mg、每天3次、随餐口服	2020-06-20	2020-06-22
阿卡波糖片	每次75 mg、每天3次、随餐口服	2020-06-22	2020-07-03
银杏内酯注射液+氯化钠注射液	每次10 mL+250 mL、每天1次、静脉滴注	2020-06-20	2020-07-02
阿司匹林肠溶片	每次100 mg、每天1次、口服	2020-06-20	2020-07-03
阿托伐他汀钙片	每次20 mg、每晚给药1次、口服	2020-06-20	2020-07-03
钙尔奇D600片	每次600 mg、每天1次、口服	2020-06-20	2020-07-03
氯化钠注射液	每次500 mL、每天1次、静脉滴注	2020-06-20	2020-06-22
复方醋酸纳林格注射液	每次250 mg、每天1次、静脉滴注	2020-06-20	2020-06-22
葡萄糖氯化钠注射液	每次250 mg、每天1次、静脉滴注	2020-06-20	2020-06-22
羟乙基淀粉130/0.4电解质注射液	每次500 mL、每天1次、静脉滴注	2020-06-20	2020-06-20
乳果糖口服溶液	每次10 mL、每天3次、口服	2020-06-22	2020-06-23
静注人免疫球蛋白(pH4)	每次22.5 g、每天1次、静脉滴注	2020-06-24	2020-06-28
醋酸泼尼松片	每次30 mg、每日早晨给药1次、口服	2020-06-29	2020-07-03
氯化钾缓释片	每次0.5 g、每天3次、口服	2020-06-29	2020-07-03
雷贝拉唑钠肠溶胶囊	每次20 mg、每天1次、口服	2020-06-29	2020-07-03
门冬胰岛素注射液	早餐前4U、午餐前6U、晚餐前6U、皮下注射	2020-06-30	2020-07-01
门冬胰岛素注射液	早餐前4U、午餐前8U、晚餐前7U、皮下注射	2020-07-01	2020-07-03
甘精胰岛素注射液	睡前14U、皮下注射	2020-06-29	2020-06-29
甘精胰岛素注射液	睡前15U、皮下注射	2020-06-30	2020-06-30
甘精胰岛素注射液	睡前16U、皮下注射	2020-07-01	2020-07-03
盐酸二甲双胍片	每次250 mg、每天3次、口服	2020-07-01	2020-07-03
利培酮片	每次0.5 mg、每天2次、口服	2020-07-01	2020-07-03

效,经临床药师对病情再评估,后续给予激素治疗。依据《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》中^[5]规定的激素给药剂量:中等剂量(按醋酸泼尼松计算)0.5~1.0 mg/(kg·d),该患者体质量65 kg,醋酸泼尼松剂量应为32.5~65.0 mg/d;考虑该患者同时伴2型糖尿病,临床药师建议口服醋酸泼尼松片30 mg/d维持治疗,在使用激素过程中给予雷贝拉唑钠肠溶胶囊、钙尔奇D600片、氧化钾缓释片,进行补钙、补钾,保护胃黏膜,临床医师采纳。综上,本例抗LGI1抗体相关脑炎的药物治疗方案合理,患者治疗有效,症状较前明显改善。

3.2 泼尼松致高血糖的降糖方案

糖尿病患者服用糖皮质激素后可加重胰岛素抵抗效应,导致高血糖。由于口服降糖药的降糖效果有限,起效慢,治疗糖皮质激素诱导的高血糖有效性有限,该患者使用糖皮质激素后血糖>11.1 mmol/L,胰岛素是首选药物^[6],国内外指南均建议口服降糖药和起始胰岛素的联合治疗^[7-8]。对于应用糖皮质激素的糖尿病患者,相关胰岛素治疗方案和使用剂量的研究较少,临床

药师查阅文献^[9-10]并结合患者的血糖变化情况,建议新诊断2型糖尿病伴明显高血糖患者采用餐时+基础胰岛素。《非重症监护环境中住院患者的高血糖管理:内分泌学会临床实践指南》^[11]、《成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)》^[9]推荐,住院患者糖皮质激素诱导的高血糖胰岛素起始剂量为0.3~0.5 U/(kg·d)。有文献报道,应用泼尼松的糖尿病患者血糖升高比非糖尿病人群更严重,峰值以午餐后最高,晚餐后次之^[12],该患者的血糖变化与文献报道相符。临床药师建议起始胰岛素给予门冬胰岛素和甘精胰岛素,并根据血糖水平调整,甘精胰岛素注射液先调整为15 U,再调整为16 U,门冬胰岛素注射液剂量早餐前不变,午餐前、晚餐前分别调为8,7 U皮下注射,后加服盐酸二甲双胍片(每次250 mg、每天3次;因二甲双胍、阿卡波糖的应用有利于减少胰岛素用量与血糖波动^[13]),临床医师采纳建议。根据指南应用糖皮质激素的糖尿病患者,一般血糖控制的目标为餐前血糖<7.0 mmol/L,餐后血糖<10 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c})<7%,该患者血糖已能达标。

3.3 伴焦虑抑郁的治疗方案

该患者住院期间急躁易怒,焦虑抑郁,可能加重糖尿病病情。改善糖尿病患者的抑郁、焦虑情绪,不仅有助于提高患者的生活质量,也有助于糖尿病的控制^[14]。临床药师建议给予利培酮片对症治疗,临床医师采纳建议,患者焦虑抑郁较前明显改善。

3.4 药品不良反应的监护

使用醋酸泼尼松治疗期间,患者夜间兴奋、失眠,临床药师经询问发现患者服用醋酸泼尼松片时间为上午11:00,醋酸泼尼松有兴奋、失眠等药品不良反应,且糖皮质激素的分泌有昼夜节律性,午夜时含量最低,清晨时含量最高的特点,建议患者改为早晨7:00一次性口服^[12,15]。患者改变用药时间后,睡眠明显改善。

3.5 药学监护的重点

本例患者病情复杂,若控制不好,病情进展快,将危及生命。特别是其为2型糖尿病患者,临床应慎用糖皮质激素。但该患者诊断为抗LGI1抗体相关性脑炎,必须使用IVIg+糖皮质激素进行免疫治疗,在使用糖皮质激素的同时,应合理调整抗糖尿病药的品种及剂量,且主要调整午餐前和晚餐前的胰岛素剂量,通过对患者用药前临床状况和高血糖程度的评估选用胰岛素治疗方案,根据血糖值随时调整降糖方案,减少血糖波动及相关并发症的发生。

临床药师深入临床,从多个角度考虑如何及时准确地制订和调整抗LGI1抗体相关性脑炎伴2型糖尿病

的治疗方案,并评估患者需使用药物的剂量、疗程及药品不良反应,协助医师制订患者用药方案并进行药学监护,有助于确保治疗方案安全有效,最大限度地降低并发症及药品不良反应发生风险,使患者受益。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.
- [2] 贾建平, 陈生弟. 神经病学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018, 8(8): 294-295.
- [3] GUAN HZ, REN HT, CUI LY. Autoimmune Encephalitis: An Expanding Frontier of Neuroimmunology[J]. Chin Med J, 2016, 129(9): 1122-1127.
- [4] LANCASTER E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis[J]. J Clin Neurol, 2016, 12(1): 1-13.
- [5] 卫生部. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则[A/OL]. (2011-02-16)[2021-06-21]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xgk/getManuscriptXgk.htm?id=50752>.
- [6] 李娜, 王彦. 2型糖尿病患者糖皮质激素相关血糖管理的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3): 760-767.
- [7] GARBER AJ, HANDELSMAN Y, GRUNBERGER G, et al. Consensus statement by the American Association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary[J]. Endocr Pract, 2020, 26: 107-139.
- [8] DAVIES MJ, D'ALESSIO DA, FRADKIN J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Diabetologia, 2018, 61: 2461-2498.
- [9] 冉兴无, 毋义明, 朱大龙, 等. 成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(10): 721-727.
- [10] 陈贵言, 赵婷, 胡晓艳. 应用糖皮质激素的糖尿病患者胰岛素治疗方案探讨[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(5): 407-410.
- [11] UMPIERREZ GE, HELLMAN R, KORYTKOWSKI MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1): 16-38.
- [12] 张慧. 糖尿病应用不同糖皮质激素和胰岛素的治疗效果观察[J]. 北方药学, 2019, 16(6): 122-123.
- [13] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国住院患者血糖管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(1): 1-9.
- [14] GROOT MD, RICK KA, LONG M, et al. Lifetime duration of depressive disorders in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2016, 39(12): 2174-2181.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

(收稿日期: 2021-07-07; 修回日期: 2021-12-13)