

无出血,一旦出现临床症状,应立即停用,避免出现大出血等严重不良反应。④对服用华法林、地高辛等高警示药品患者,强调不遵医嘱、自行调整用药的危险性,教育患者识别可能发生的药品不良反应,以便及时就医。⑤有条件情况下,进行血药浓度监测及基因学检查以指导患者合理用药。

参 考 文 献

- 1 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1981, 30(2): 239-245
- 2 马丁代尔药物大典[S]. 第37版. 2013. 1368-1369, 1215-
- 3 刘俊,徐文科. 过量服用地高辛中毒[J]. 药物不良反应杂志 2013, 15(4): 215-216
- 4 FDA. Digoxin Tablet label information. [EB/OL]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dfac7f13-28be-423d-9389-9089da29da17#S2#S2>, 2016-02-29/2016-03-10

(2016-02-08 收稿 2016-04-01 修回)

[通讯作者]房剑英, Tel: 028-85608482, E-mail: 2794452418@qq.com

## 左卡尼汀相关抗 NMDA 受体脑炎 1 例报道

耿鑫<sup>①</sup> 尹冬虹<sup>②</sup> 党雯<sup>②</sup> 徐静静<sup>①</sup> 段金菊<sup>②</sup>

关键词 左卡尼汀; 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 药品不良反应

中图分类号: R977 文献标识码: B

文章编号: 1005-0698(2016)06-0397-02

患者女, 25岁。2015年7月28日患者因精神行为异常20余天, 发作性面部及右上肢抽搐7d, 发热2d入住我院神经内科。患者既往体健, 发育正常, 营养良好, 身高165cm, 体重60kg, 体重指数(BMI) 22.04 kg·m<sup>-2</sup>。否认食物、药物过敏史, 无家族遗传倾向疾病。因对身材不满, 长期口服减肥保健食品18月余。期间先后服用左卡尼汀(左旋肉碱)60粒, “左旋360”(生产许可证编号: 320113010184, 主要原料: 左卡尼汀酒石酸盐, 每100g含左卡尼汀65~80g)600粒。患病前患者体重下降至52kg, BMI 19.10 kg·m<sup>-2</sup>。2015年7月7日患者自觉右上肢发凉, 7月9日出现舌头发僵、说话断续, 持续不缓解。7月13日患者出现精神行为异常, 烦躁易怒, 进行性加重。外院头颅CT及血常规检查结果未见异常, 考虑“中风”给予中药汤剂、膏药及拔罐治疗, 未见改善。7月19日患者就诊于某精神病院, 考虑“精神分裂症”, 给予口服药物(奥氮平5mg tid, 氟硝西泮0.5mg tid)及现代改良无抽搐电

①山西医科大学药学院(太原 030001); ②山西医科大学第二医院药学部。

痉挛治疗(MECT)。7月24日患者行MECT后出现全身僵直, 持续性张口位, 对语言命令无反应。7月26日出现右侧嘴角抽搐, 持续2min后自行缓解。同时患者体温升高, 最高38.3℃, 鼻饲阿奇霉素后降至正常。7月28日11时30分患者再次出现抽搐, 持续2min, 程度较前加重。

入院体检: T 37.1℃, P 78次/min, R 19次/min, BP 105/66 mmHg; 木僵状态, 持续张口位, 四肢肌张力增高, 腱反射迟钝。腰椎穿刺结果: 初压150 mm H<sub>2</sub>O, 末压140 mm H<sub>2</sub>O; 红细胞沉降率30 mm·h<sup>-1</sup>, 鳞癌抗原5.12 ng·ml<sup>-1</sup>, 白蛋白29.50 g·L<sup>-1</sup>; 头颅和胸部CT未见异常; 盆腔CT扫描未发现卵巢畸胎瘤, 脑脊液及血常规检查均正常。8月1日送北京协和医院的血清、脑脊液检测结果显示抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)阳性。本例患者病程特点符合抗NMDA受体脑炎发病过程, 排除其他相关可疑疾病, 及同时可能引起抗NMDA受体阳性的单纯疱疹病毒脑炎、吉兰-巴雷综合征等, 明确诊断为抗NMDA受体脑炎。给予甲泼尼龙冲击治疗(起始剂量1g, 半量递减, 降至40mg维持治疗)15d, 注射人丙种免疫球蛋白(20g)8d, 呼吸支持、康复护理治疗, 效果不理想。改用利妥昔单抗(500mg/周, 共计4周)二线免疫治疗。9月2日患者出现短暂意识。9月6日患者清醒时间较前延长, 自主活动逐渐增多, 对指令能反应。患者于10月15日好转出院。出院时患者情绪平稳, 神志清楚, 言语流利, 体重51.5kg, BMI 18.92 kg·m<sup>-2</sup>。

讨论 抗NMDA受体脑炎是一种自身免疫性NMDA受体可逆性减少导致的一种边缘叶脑炎<sup>[1]</sup>, 多发生于伴有卵巢畸胎瘤的年轻女性<sup>[2]</sup>。可累及海马、杏仁核及岛叶等边缘结构, 常以精神异常为首表现, 病情进行性加重, 临床主要表现为精神症状、癫痫发作、意识障碍、异常运动、通气障碍、自主神经功能障碍及记忆力减退等。其发病机制迄今尚不清楚, 可能与免疫、肿瘤、感染等有关<sup>[4]</sup>。

患者自2014年1月至发病前不间断服用以左卡尼汀为主要成分的保健食品, 发病前两个月规律服用“左旋360”, 隔日一次, 一次2粒, 累计服用600粒。用药与症状出现的时间顺序合理。患者既往身体健康, 排除其他相关疾病诱发因素; 临床检查未见肿瘤, 特别是卵巢畸胎瘤等明显诱因, 考虑可能与免疫、感染相关。是否因患者长期服用左卡尼汀类药物导致患者免疫系统改变, 引发感染, 诱导疾病发生或加速疾病进展, 尚无相关实验室检查证据。文献报道, 长期口服大剂量左卡尼汀可导致大鼠肝脏脂质代谢系统的相关基因表达变化, 引起肝脏脂质代谢功能性紊乱, 甚至引起炎症反应; 大剂量左卡尼汀的长期作用可导致肾脏代谢压力, 引起雌、雄大鼠心、肝和脾等脏器发生退行性改变<sup>[5]</sup>。

左卡尼汀因其具有促进脂肪分解代谢的作用, 被广泛用于减肥<sup>[6]</sup>。目前临床关于左卡尼汀引起不良反应的报道主要以癫痫及精神障碍为主。检索中国知网(CNKI)及万方数据库, 共检索到相关病例报道文献8篇, 报道左卡尼汀致癫痫发作6例, 致精神障碍4例<sup>[7-14]</sup>。屈友升<sup>[15]</sup>对左卡尼汀治疗心血管系统疾病110例患者的不良反应分析, 结果13例患者出

现一过性恶心、呕吐 4 例诱发癫痫。有文献报道不当使用左卡尼汀可引发精神障碍,对左卡尼汀相关的精神障碍患者进行观察,结果显示左卡尼汀相关的精神障碍患者的偏执、敌对、抑郁、焦虑等因子评分及总分均明显高于正常对照者( $P < 0.1$ )<sup>[16-18]</sup>。与文献报道的注射剂不同,为本例患者使用口服制剂。注射用左卡尼汀为处方药,在医疗机构内使用,出现相关不良反应,可及时采取相应措施。而口服左卡尼汀出现相关药物不良事件不易及时察觉,更应引起临床重视。关于抗 NMDA 受体脑炎的病例报道较少。国内左卡尼汀致相关精神障碍、癫痫的报道,在停用左卡尼汀,同时应用小剂量抗精神病或抗抑郁治疗,症状均较快消除,并预后良好。本例患者不同,症状较严重。因此,对于临床上有左卡尼汀用药史,接受抗精神病症状治疗无效的患者,应完善相关检查,鉴别抗 NMDA 受体脑炎,避免误诊。

抗 NMDA 受体脑炎的临床症状进展较快,且较为严重,但是 75% 的患者可完全康复或遗留轻微残障<sup>[19]</sup>。及时确诊并给予相应的对症治疗,可显著提高患者预后。使用左卡尼汀导致相关不良反应,甚至引发抗 NMDA 受体脑炎较为罕见,值得临床关注。对于服用左卡尼汀的患者,应密切关注患者精神状况,出现相关症状及时停药,筛查 NMDA 受体脑炎等指标,及时治疗,避免发生严重不良反应。

参 考 文 献

1 刘美云,谢琰臣,李继梅. 抗 NMDA 受体脑炎[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17(6): 449-451  
 2 沈遥遥,戴庭敏,吴伟,等. 抗 NMDA 受体脑炎 2 例报告[J]. 南昌大学学报(医学版), 2015, 55(1): 101-102  
 3 高明秀,王世彤,刘晖. 药源性恶性综合征临床分析[J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(6): 327  
 4 陈欢,林毅勇,张薇薇. 抗 NMDA 受体脑炎 1 例[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(2): 215-216

(上接第 398 页)

15 Darko W, Medicis JJ, Smith A, et al. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity [J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(5): 643-650  
 16 Benoit P, Garreau I, Mangerel K, et al. Pharmacokinetic monitoring of continuous vancomycin infusion: efficiency on medicine and surgery adult patients [J]. *J Pharm Clin*, 2006, 25(3): 170-176  
 17 Cunha BA, Mohan SS, Hamid N, et al. Cost-ineffectiveness of serum vancomycin levels [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26(7): 509-511  
 18 Moh'd H, Kheir F, Kong L, et al. Incidence and Predictors of Vancomycin-Associated Nephrotoxicity [J]. *Southern Medical Journal*, 2014, 107(6): 383-388  
 19 Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, et al. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(4): 507-514  
 20 Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome

5 刘磊. 长期口服过量左旋肉碱对健康成年 SD 大鼠正常代谢的干扰作用[D]. 南京: 南京大学硕士学位论文, 2012  
 6 周友亚, 王雪. 左旋肉碱的生理功能及应用进展[J]. 河北师范大学学报(自然科学版), 2001, 25(1): 99-101  
 7 李俊丽, 张颖. 左卡尼汀诱发癫痫大发作 2 例[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(14): 3375-3375  
 8 蓝艳, 龚科. 左旋肉碱减肥药致精神障碍 1 例[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(3): 213  
 9 蔡艳红, 陈娟, 胡丽. 左旋肉碱减肥药所致精神障碍 1 例报告[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(5): 215  
 10 邵欢, 徐晓俊, 王晓丹. 左卡尼汀致癫痫大发作 1 例并文献分析[J]. 中国药房, 2010, 21(12): 1136-1137  
 11 孙迪, 徐宁. 左卡尼汀引起癫痫大发作 1 例[J]. 中国临床研究, 2013, 26(6): 629  
 12 黄冬云, 许文景. 左卡尼汀致老年患者痫性发作加重[J]. 中国医药指南, 2012, 10(31): 57  
 13 张丽红, 刘音, 任树凤, 等. 左卡尼汀致精神异常 1 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(10): 883  
 14 郑超. 左旋肉碱减肥药致精神障碍 1 例[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2013, 13(13): 351-351  
 15 屈友升. 左卡尼汀粉剂与水针剂副作用的临床研究[J]. 中国现代医生, 2008, 46(36): 82-82, 84  
 16 吴胜, 张代江, 李大齐. 与左旋肉碱相关的精神障碍临床研究[J]. 中国药业, 2012, 21(19): 95-96  
 17 李大奇, 余雪芹. 左卡尼汀致精神障碍的临床特征[C]. 广州: 中华医学会第九次精神病学全国学术会议论文集, 2011. 327-327  
 18 杨海燕. 左卡尼汀致精神障碍的临床特征[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(7): 828-829  
 19 Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098  
 (2016-01-05 收稿 2016-02-26 修回)

[通讯作者]段金菊, Tel: 13834653172, E-mail: duanjinju@163.com

[J]. *Cancer*, 2010, 116(17): 4063-4068  
 21 Fullmer A, McCue D, Feng C. Retrospective review of vancomycin-induced nephrotoxicity in patients with leukemia [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2014, 20(6): 403-408  
 22 Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts [J]. *Neth J Med*, 2011, 69(9): 379-383  
 23 van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(2): 734-744  
 24 Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(9): 1243-1255  
 25 Anonymous. Canadian Task Force Methodology (Canadian Task Force on Preventive Health Care web site) [EB/OL]. <http://canadiantaskforce.ca/>, 2014-12-05  
 (2016-03-18 收稿 2016-05-07 修回)

[通讯作者]翟所迪, Tel: 010-82266686, E-mail: zhaisuodi@163.com