

· 药物与临床 ·

1 例淋巴细胞性垂体炎患者使用糖皮质激素的病例分析及文献复习

胡晓蕾,符佩姝,詹世鹏,唐敏(第三军医大学第一附属医院药学部,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨临床药师参与临床用药实践的方式。**方法** 临床药师参与1例淋巴细胞性垂体炎患者使用激素治疗的方案制订,并为患者提供用药教育,确保用药安全和有效。**结果** 临床药师提供了有效可行的治疗方案,为医生及患者提供了帮助。**结论** 临床药师保证了临床诊疗顺利、有效地开展,提高了药物治疗水平。

[关键词] 淋巴细胞性垂体炎;糖皮质激素;病例分析

[中图分类号] R584 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)05-0453-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.017

Case study and literature review on glucocorticoid therapy for one case of lymphocytic hypophysitis

HU Xiaolei, FU Peishu, ZHAN Shipeng, TANG Min (Department of Pharmacy, First Hospital Affiliated to Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To explore how clinical pharmacists participate in clinical drug practice. **Methods** Clinical pharmacists involved in the treatment of one lymphocytic hypophysitis case with glucocorticoid and provided patient with medication education to ensure the safe and effective treatment. **Results** Pharmacists offered an effective and feasible treatment program for doctors and the patient. **Conclusion** Clinical pharmacists participated actively in the clinical treatment programs to ensure the effective development of clinical diagnosis and treatment and improve the medication therapy results.

[Key words] lymphocytic hypophysitis (LyH); glucocorticoid; case study

淋巴细胞性垂体炎(lymphocytic hypophysitis, LyH)是一种比较少见的自身免疫内分泌疾病,主要以垂体淋巴细胞浸润为特征,病因及发病机制尚不清楚,1962年由Goudie和Pinkerton报道第1例尸检的病理结果证实为LyH^[1]。LyH男女发病的比例为1:8^[2],常见于妊娠晚期及产后女性,但近几年报道也可发生于非妊娠、绝经后女性和男性患者等^[3-7]。

LyH的临床诊断金标准是病理诊断,其病理特征为:垂体弥漫性淋巴细胞和浆细胞浸润。但病理标本通常不易获得,临床诊断多采用排除法,根据临床症状、内分泌检查及影像学表现等排除所有可能的继发性垂体炎、肿瘤性疾病、感染和垂体其他疾病,即可高度怀疑LyH,而患者对激素治疗的反应效果也可作为诊断的依据。LyH的治疗目的是缩小垂体肿块的体积和补充垂体-靶腺内分泌功能的

不足,治疗措施包括手术、免疫抑制剂和放疗等。目前用于治疗LyH的免疫抑制剂主要有糖皮质激素、硫唑嘌呤、环孢素A等,而糖皮质激素是国内外研究推荐治疗LyH的首选治疗方案。本文主要介绍临床药师参与制订1例LyH患者的激素治疗方案,实行个体化治疗,并对患者进行用药指导,保证患者用药安全、有效。

1 病例介绍

患者,女性,52岁,因“口干、多饮、多尿2个月余”入院。自诉2个月前无明显诱因突然出现口干,多尿,每日饮水约2000ml,伴尿量增多,每日尿量大于4000ml。患者4年前因子宫肌瘤行子宫切除术,其余无特殊。入院后拟诊:①口干、多饮原因待查(疑糖尿病、干燥综合征、精神因素);②子宫后天性缺失,完善检查结果:血常规、血沉、C反应蛋白、大便常规、血糖、C肽、肝肾功能、电解质、甲状腺功能、ANA、类风湿因子、性激素、心肌酶、抗核抗体、心电图及胸片等未见明显异常。

入院当晚22点行禁水预试验,测次日晨尿尿常规,尿比重1.000↓,尿渗透压100mOsm/kg,较正

[作者简介] 胡晓蕾,硕士,主管药师,研究方向:临床药学、临床药物治疗学.Tel:(023)68765992;Email:hal13@163.com

[通讯作者] 唐敏,博士,主管药师.Tel:(023)68754763;Email:tangmin1007@163.com

常值显著降低,结合患者口干、多饮等临床症状不能排除尿崩症的可能,故进一步行禁水加压试验。禁水加压试验结果:患者禁水后尿量仍多,尿比重、尿渗透压逐渐升高,但尿比重在1.005以下,尿渗透压仍低于血浆渗透压,注射加压素后,尿渗透压、尿比重进一步升高,较给药前增加50%以上。结合患者病史特点总结如下:①患者平素尿量多,大于4 L/d;②低渗尿,尿渗透压为100 mOsm/kg,小于血浆渗透压,尿比重低于1.005;③禁水加压试验时,注射加压素后尿比重增加、尿渗透压较注射前增加50%以上。根据上述分析,患者口干考虑为尿崩症,使用去氨加压素对症治疗,并监测尿量变化,调整给药剂量。此外,为明确诊断进一步完善相关检查:垂体MRI检查示垂体后叶高信号消失,垂体柄增粗,性质待定(疑淋巴细胞垂体炎、免疫相关垂体病变,或其他);行腰穿检查结果回报:脑脊液常规及生化、甲胎蛋白、抗ENA抗体、促肾上腺皮质激素、肿瘤标志物、皮质醇、结核杆菌抗体无明显异常;脑脊液 β 人绒毛膜促性腺激素比血液中稍高,暂不考虑生殖细胞瘤相关疾病,无垂体前叶相关激素异常。因此,结合患者病史、临床症状及辅助检查结果,考虑LyH。医生计划使用糖皮质激素冲击治疗,但所用激素剂量较大,存在股骨头坏死、恶心、呕吐、消化道出血、感染等较大风险,且激素的种类及剂量选择不甚明确,故药师需查阅文献后分析及制订激素给药方案。

2 文献复习

自1962年首例LyH报道以来,国内外仅有近200例散发病例报道,目前尚没有LyH治疗的相关指南或专家共识。查阅的文献中推荐的治疗方案基本类似,包括手术治疗、激素治疗、免疫抑制剂、靶向治疗及对症治疗,并推荐激素作为LyH内科治疗的首选药物,具体用法及用量如下。

2.1 大剂量冲击治疗方案 Curto等^[8]推荐治疗LyH的甲泼尼龙大剂量静脉冲击治疗方法:1 000 mg/d ivgtt (>30 min),每周连用3 d,用2周;500 mg/d ivgtt (>30 min),每周连用3 d,用1周;500 mg/d ivgtt (>30 min),隔日1次×3次。Kristof等^[9]观察了大剂量甲泼尼龙冲击治疗的疗效(120 mg/d×2周,以后逐渐减量至80、60、40和20 mg/d,不同剂量分别使用1周),发现9例患者中4例垂体功能改善,7例MRI显示的垂体扩大有好转。Glezer等^[10]推荐LyH治疗首选糖皮质激素,能够迅速有效地缩小垂体体积及改善视野,并指出

以甲泼尼龙静脉冲击治疗疗效好,使用激素治疗最长6个月可取得较好疗效。但该文献指出激素的具体剂量和疗程尚存在争议,且治愈标准和治愈率均不详。

邢光等^[11]对确诊的20余例LyH患者行激素冲击治疗,具体方法为:甲泼尼龙600~800 mg ivgtt qd,连续使用3 d,以后逐渐减量至600、400、200、100 mg/d, ivgtt,不同剂量均分别使用3 d,然后改为泼尼松片60 mg po qd,以后每周减少5 mg/d,总剂量减至5 mg/d后维持1个月停药,随访6个月~3年,只有3例复发。张国平等^[12]诊治1例LyH,给予甲泼尼龙600 mg/d ivgtt 3 d,300 mg/d ivgtt 3 d,100 mg/d ivgtt 3 d,继之口服泼尼松片20 mg tid,每周减5 mg。许二赫等^[13]报道2例LyH治疗方案,1例给予甲泼尼龙500 mg冲击治疗3 d,然后改为泼尼松片60 mg每日顿服治疗。另1例给予泼尼松片30 mg每日顿服,经过治疗后,患者临床症状好转。任高飞等^[14]治疗1例LyH病例,给予地塞米松10 mg/d, ivgtt,之后逐渐减量维持小剂量治疗5个月后完全停药,辅以去氨加压素对症治疗。

2.2 口服治疗方案 近年来,国内外陆续有文献报道长期口服糖皮质激素治疗LyH的方案。有文献报道^[15]9例患者口服泼尼松片60 mg/d或地塞米松4 mg/d治疗,8例症状和体征得到改善,但减量或停药后复发。Nishioka等^[16]和Yamagami等^[17]分别推荐长期口服泼尼松片20~60 mg/d和甲泼尼龙120 mg/d,治疗效果显著,MRI显示病灶明显缩小;张韶君等^[18]推荐泼尼松片5~20 mg/d长期服用(6个月~2年),根据病情适当减量,减量过程中定期随诊,症状明显缓解且未再复发。

2.3 常规剂量给药方案 安向莲等^[19]回顾性分析15例LyH临床资料,均应用糖皮质激素治疗,其中5例给予甲泼尼龙80 mg/d ivgtt 7 d,后减至40 mg/d ivgtt 7 d,再改为甲泼尼龙20 mg/d po 14 d;5例给予氢化可的松100 mg/d ivgtt 7 d,后减至50 mg/d ivgtt 7 d,再改为泼尼松10 mg/d po 14 d;4例症状改变不明显的尿崩症患者口服环孢素A 50 mg/d,并予糖皮质激素、甲状腺激素对症治疗;有1例的具体治疗方案该文献作者并未阐述。治疗1个月后,所有患者症状均明显改善,9例患者垂体明显缩小,但仍有4例垂体变化不大,随诊1年有3例患者复发。

王莹莹等^[20]报道1例LyH误诊为甲状腺功能减退的病例,其治疗方案为:给予氢化可的松

100 mg ivgtt bid, 逐日减量, 4 d 后改为泼尼松片 10 mg po qd, 减至 7.5 mg/d 出院。治疗 1 个月随访, 患者病情稳定。该文献指出 LyH 治疗常用的激素包括泼尼松、氢化可的松和甲泼尼龙, 能替代受损的肾上腺皮质功能。王艳等^[21]也报道了类似治疗方案, 取得了明显疗效。

2.4 治疗失败案例 激素治疗 LyH 也有失败的案例, 如郁冰冰等^[22]报道的文献中给予甲泼尼龙 500 mg 冲击治疗 3 d, 临床症状(如口干、多饮等)无明显改善, 治疗效果欠佳, 且副作用明显, 故停止治疗。该文献中给予大剂量激素冲击治疗, 但患者临床症状无明显改善, 最终因副作用明显(具体不详), 患者无法耐受而停止治疗。因此, 虽然多数文献推荐使用激素治疗 LyH 临床有效, 但临床用药时需密切监护激素的不良反应(如加重感染、药源性肾上腺皮质功能亢进、骨质疏松、骨坏死及神经精神症状等), 患者很有可能发生不良反应而导致治疗失败。

3 病例分析与总结

总结上述文献, 推荐的激素种类、剂量及疗程各有不同, 治愈标准、随访情况也不同。Kalra 等^[4]报道中也指出, 在疾病的不同阶段, 糖皮质激素治疗的剂量、疗程、疗效并不一致, 目前国内外尚存在争议。文献中推荐的激素种类包括: 甲泼尼龙、泼尼松、氢化可的松、地塞米松等, 给药方式包括: 大剂量冲击治疗后小剂量维持、常规剂量逐渐减量治疗以及长期口服给药治疗等。其中, 以大剂量冲击治疗方案的国内外文献报道较多, 首先给予甲泼尼龙大剂量静脉冲击治疗, 随后换用口服维持剂量泼尼松或泼尼松逐渐减量至小剂量维持治疗, 定期随访患者临床症状和垂体 MRI 评估病情变化。但各种治疗方案均有治疗失败及复发的风险, 以及长期使用的并发症等问题, 特别是大剂量静脉冲击治疗较常规剂量及口服给药方式发生并发症的风险更高, 故用药过程中需告知患者监护的要点及随访指标等。因此, 根据国外多数学者^[8-10]和北京 301 医院内分泌科母义明教授发表的文献推荐方案^[11]——“甲泼尼龙大剂量(600~800 mg)静脉冲击治疗, 随后换用小剂量(5~60 mg)口服激素维持治疗”, 药师认为可以尝试采用先大剂量冲击治疗, 随后改口服维持剂量的治疗方法。

此外, 激素治疗存在的问题^[23]: ①激素减量或治疗后疾病复发, 复发后再次给药治疗时效果不明显; ②长期反复炎症反应可能导致垂体纤维化而对激素无反应; ③大剂量或长期应用糖皮质激素导致

全身并发症。因此, 药师对患者进行了用药教育, 让其充分认识治疗效果及可能发生的药物不良反应, 加强医护沟通, 确保治疗的安全、有效。同时, 该患者需长期服用糖皮质激素, 可以预防性加用护胃及补钙制剂。

医生采纳了临床药师提供的治疗方案, 因本院甲泼尼龙静脉制剂仅有 40 mg 和 500 mg 两种规格, 故给予患者静脉滴注甲泼尼龙 500 mg/d, 经验性冲击治疗 5 d, 随后改为口服泼尼松片 50 mg/d×4 d, 减至 30 mg/d, 每周减少 5 mg, 1 个月后复诊, 辅以去氨加压素控制尿崩症, 并加用铝碳酸镁、泮托拉唑抑酸护胃和碳酸钙/维生素 D₃ 补钙。患者出院时口干、多饮、多尿症状明显好转, 病情稳定, 随访观察中。

本病例中, 临床药师在药物治疗过程中积极查阅文献, 解决临床实际问题, 参与药物治疗实践, 培养个体化给药意识, 积极为医生及患者服务。

【参考文献】

- [1] Goudie RB, Pinkerton PH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman [J]. *J Pathol Bacteriol*, 1962, 83:584-585.
- [2] Gutenberg A, Buslei R, Fahlbusch R, et al. Immunopathology of primary hypophysitis: implications for pathogenesis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(3):329-338.
- [3] Yang GQ, Lu ZH, Gu WJ, et al. Recurrent autoimmune hypophysitis successfully treated with glucocorticoids plus azathioprine: a report of three cases [J]. *Endocr J*, 2011, 58(8):675-683.
- [4] Kalra AA, Riel-Romero RM, Gonzalez-Toledo E. Lymphocytic hypophysitis in children: a novel presentation and literature review [J]. *J Child Neurol*, 2011, 26(1):87-94.
- [5] Lim S, Elston MS, Swarbrick MJ, et al. Lymphocytic hypophysitis with associated thyroiditis in a man with aseptic meningitis [J]. *Pituitary*, 2009, 12(4):375-379.
- [6] Zoeller GK, Benveniste RJ, Farhadi FA, et al. Lymphocytic hypophysitis in a patient presenting with sequential episodes of optic neuritis [J]. *Pituitary*, 2012, 15(1):101-105.
- [7] Tanaka Y, Hirao T, Tsutsumi K, et al. A case of apoplectic lymphocytic hypophysitis complicated by polymyalgia rheumatic [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(1):215-218.
- [8] Curto L, Torre ML, Cotta OR, et al. Lymphocytic hypophysitis: differential diagnosis and effects of high-dose pulse steroids, followed by azathioprine, on the pituitary mass and endocrine abnormalities-report of a case and literature review [J]. *Scientific World J*, 2010, 10:126-134.
- [9] Kristof RA, Van Roost D, Klingmüller D, et al. Lymphocytic hypophysitis: non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1999, 67(3):398-402.

- [10] Glezer A, Bronstein MD. Pituitary autoimmune disease: nuances in clinical presentation [J]. *Endocrine*, 2012, 42(1): 74-79.
- [11] 邢光, 母义明. 淋巴细胞性垂体炎[J]. *新医学*, 2008, 39(4): 214-216.
- [12] 张国平, 王翼华. 淋巴细胞性垂体炎1例诊治分析[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(12): 165-166, 187.
- [13] 许二赫, 贾建平. 淋巴细胞性垂体炎临床分析(附2例报告)[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2008, 25(6): 745-746.
- [14] 任高飞, 余勤, 吴文迅, 等. 淋巴细胞性垂体炎1例并文献复习[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(2): 165-166.
- [15] 武晓泓, 刘超. 淋巴细胞性垂体炎的研究进展[J]. *国外医学(内分泌学分册)*, 2002, 22(2): 113-115.
- [16] Nishioka H, Ito H, Fukushima C, *et al.* Recurrent lymphocytic hypophysitis: case report [J]. *Neurosurgery*, 1997, 41(3): 684-687.
- [17] Yamagami K, Yoshioka K, Sakai H, *et al.* Treatment of lymphocytic hypophysitis by high-dose methylprednisolone pulse therapy [J]. *Intern Med*, 2003, 42(2): 168-173.
- [18] 张韶君, 朱惠娟, 金自孟, 等. 淋巴细胞性垂体炎12例临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(1): 63-64.
- [19] 安向莲, 高志红, 邱明才. 淋巴细胞性垂体炎的早期发现和治疗[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2013, 21(4): 471-473.
- [20] 王莹莹, 李海东, 赵欢, 等. 淋巴细胞性垂体炎误诊为甲状腺功能减退1例报告及文献复习[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(2): 312-313.
- [21] 王艳, 张真稳, 朱妍, 等. 淋巴细胞性垂体炎1例并文献复习[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(22): 1995-1997.
- [22] 郁冰冰, 窦鸿飞, 朱明, 等. 淋巴细胞性垂体炎误诊二例并文献复习[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(2): 874-875.
- [23] 刘海龙, 曲彦明. 淋巴细胞性垂体炎的诊断与治疗[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(6): 286-288.

[收稿日期] 2016-12-14 [修回日期] 2017-06-30
[本文编辑] 顾文华

(上接第448页)

剂之前先通过基因检测明确个体基因形态,再制订用药方案,可避免不必要的医疗浪费;植物制剂多为植物提取物,成分复杂,可能不是通过一种方式或一个成分达到治疗效果,植物制剂作用机制的进一步研究有利于开发兼顾疗效和安全性的新药,而我国作为中药大国,中草药植物制剂的开发将有很好的市场和应用前景。另外,大量研究证实,炎症确实与BPH的症状有关,因此抗炎药物可能是治疗BPH的新手段,然而可用来评估抗炎药物对BPH影响的临床数据很少,需要大量的基础研究和临床实践作出验证。

【参考文献】

- [1] 王建龙, 张耀光, 万奔, 等. 中国14城市泌尿外科门诊良性前列腺增生患者下尿路症状调查[J]. *中华全科医师杂志*, 2015, 14(4): 256-260.
- [2] Hennenberg M, Schreiber A, Ciotkowska A, *et al.* Cooperative effects of EGF, FGF, and TGF- β in prostate stromal cells are different from responses to single growth factors [J]. *Life Sci*, 2015, 123: 18-24.
- [3] Kim SH, Jung KI, Koh JS, *et al.* Lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: orchestrated by chronic prostatic inflammation and prostatic calculi [J]. *Urol Int*, 2013, 90(2): 144-149.
- [4] Allkanjari O, Vitalone A. What do we know about pyotherapy of benign prostatic hyperplasia [J]. *Life Sci*, 2015, 126: 42-56.
- [5] 王金国, 霄云备, 武志刚. 5 α 还原酶III型的生物学特征及其相关研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(1): 79-83.
- [6] Bechis SK, Otsetov AG, Ge R, *et al.* Personalized medicine for the management of benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urology*, 2014, 192(1): 16-23.
- [7] 袁莉娟, 刘爱民. 5 α -还原酶抑制剂的临床应用[J]. *首都食品与医药*, 2015(2): 42-43.
- [8] Gu X, Na R, Huang T, *et al.* SRD5A1 and SRD5A2 are associated with the treatment for benign prostatic hyperplasia with the combination of 5 α -reductase inhibitors and α -adrenergic-receptor antagonist [J]. *J Urology*, 2013, 190(2): 615-619.
- [9] 李贺洋, 孟凡学. 良性前列腺增生症的药物治疗进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(3): 488-490.
- [10] 吴楠, 孙健, 张秋桂, 等. 良性前列腺增生门诊患者治疗用药研究[J]. *中南医药指南*, 2011, 9(33): 9-10.
- [11] 居小兵, 顾小箭, 张征宇, 等. 锯叶棕果实提取物软胶囊治疗良性前列腺增生的有效性和安全性分析[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(12): 1098-1101.
- [12] 李磊, 高竹, 张国飞, 等. 他达拉非对前列腺等离子电切术后勃起功能障碍的疗效观察[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(6): 423-426.
- [13] Haddad A, Jabbour M, Bulbul M. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for treating erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review [J]. *Arab J Urol*, 2015, 13(3): 155-161.
- [14] Oelke M, Bachmann A, Descalcaud A, *et al.* EAU guideline on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction [J]. *Eur Urol*, 2013, 64(1): 118-140.

[收稿日期] 2016-11-08 [修回日期] 2017-03-13
[本文编辑] 顾文华