【探讨&交流】

临床药师对 1 例病毒性脑炎合并弓形虫脑病患者的药学监护

刘　霞[1]，干志彬[1]，田薇薇[1]，马明华[1]，胡　亮[2]，余自成[1]*
（同济大学附属杨浦医院，上海市杨浦区中心医院 1. 药剂科；2. 神经内科，上海 200090）

摘要：本文探讨 1 例病毒性脑炎合并弓形虫脑病患者的临床治疗药学监护措施，为优化临床药物治疗提供参考。在临床药师参与下，通过对患者的药物治疗进行监护，及时优化病毒性脑炎和弓形虫脑病药物治疗方案，患者得到了较好的个体化治疗，患者症状好转后出院。

关键词：病毒性脑炎；弓形虫脑病；临床药师；药学监护
中图分类号：R512.3；R535　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)08-0555-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.010

Pharmaceutical care for one case of the viral encephalitis complicated with toxoplasmic encephalopathy by clinical pharmacists

LIU Xia[1], GAN Zhi-bin[1], TIAN Wei-wei[1], MA Ming-hua[1], HU Liang[2], YU Zi-cheng[1]*
(*1. Department of Pharmacy; 2. Department of Neurology, Yangpu Hospital Affiliate to Tongji University, Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200090, China*)

Key words: viral encephalitis; toxoplasmic encephalopathy; clinical pharmacists; pharmaceutical care

病毒性脑炎为临床常见的中枢神经系统感染性疾病，系由病毒入侵神经系统及相关组织引起的脑部炎性或非炎性改变。若不及时诊断、治疗，致死率较高，易造成不同程度的神经系统后遗症，所以早诊断、早治疗对疾病预后极为重要。在早期诊断的基础上，可采取抗病毒药物进行治疗，并对加重病情和威胁患者生命的感染、癫痫发作、脑水肿等进行对症处理和支持治疗[1-3]。

弓形虫病是人畜共患的疾病，人感染后多呈隐性感染。对于存在免疫功能缺陷的宿主，可引起中枢神经系统损害和全身播散性感染。我国弓形虫脑炎、脑膜脑炎占获得性弓形虫病的 10.7% ～ 11.4%，是该病最为严重的类型之一[4-5]。迄今，临床尚无统一的标准治疗方案。传统的抗弓形虫治疗药物包括磺胺嘧啶以及乙胺嘧啶和螺旋霉素的联合使用。此外，阿奇霉素、克林霉素、复方磺胺甲噁唑和拉米夫定等药物以及中药均可用于弓形虫感染的治疗[6-7]。

临床药师参与药学监护，可及时发现临床药物治疗问题，优化药物治疗方案，并实施个体化用药，本文回顾分析对 1 例病毒性脑炎合并弓形虫脑病患者进行的药学跟踪服务，现报道如下。

1　病例资料

患者，女，64 岁，身高 165 cm，体质量 60 kg，因“头痛 10 d 伴发热 4 d”，于 2017 年 8 月 23 日收入我院神经内科。患者入院前 10 d 无明显诱因下出现双侧额部疼痛，呈发作性，入院前 4 d 患者出现发热，体温 37.5 ℃，病程中无恶心呕吐、无视物模糊、无肢体无力麻木、无胸闷、气促，无进食饮水呛咳，无耳鸣及听力下降，无胡言乱语，无行为异常，无记忆力减退，无意识障碍，无四肢抽搐，无二便失

收稿日期：2018-03-15；**修回日期**：2018-04-17
作者简介：刘　霞，主管药师。研究方向：神经内科临床药学服务。
通信作者：余自成，主任药师，硕士生导师。研究方向：临床药学和临床药理学。
基金项目：同济大学附属杨浦医院院级课题(编号：1201713)。

禁等。患者遂于2017年8月21日于我院神经内科门诊就诊，头颅MRI提示：两侧基底节、半卵圆区缺血灶。血常规：正常。白介素（IL）-6：14.78 pg/ml，降钙素原（PCT）：0.09 ng/ml。考虑“病毒性脑炎”可能，收治入院。近期患者进食差，睡眠差，无尿频尿急尿痛。体质量无明显下降。

神经内科住院后查体：体温37.8 ℃，脉搏89次/分，呼吸20次/分，血压180/100 mmHg。

辅助检查：血常规C反应蛋白：5.88 mg/L，白细胞总数：9.2×10^9/L，中性粒细胞百分比：67.2%，血红蛋白：142 g/L，血小板总数：257×10^9/L。IL-6：14.78 pg/ml，PCT：0.09 ng/ml。

2 治疗经过

患者入住神经内科后，无咳嗽咳痰，有低热，有头痛，双肺呼吸音稍粗，未闻及明显干、湿啰音。颅神经未见特殊阳性体征，四肢肌力尚可，指鼻试验正常，双侧浅感觉正常等对，双侧病理征阴性。脑膜刺激征：颈软，克氏、布氏征（－）。初步诊断：①病毒性脑炎；②高血压病3级（极高危组）。入院后，给予降颅压（甘露醇、甘油果糖）、抗病毒（更昔洛韦）、降压（奥美沙坦）治疗。

入院后第3天（2017年8月25日）：脑脊液压力为195 mmH_2O。脑脊液颜色：无色清晰。脑脊液生化三项：脑脊液总蛋白689.0 mg/L，氯125.0 mmol/L，葡萄糖3.3 mmol/L；脑脊液常规检查：有核细胞总数22/mm^3，白细胞总数21/mm^3，余无殊。脑电图提示：轻度异常脑电图，各区慢波增多。动态心电图提示：窦性心律；平均心率81次/分，未见大于2 s的停搏，房性早搏2个。24 h动态血压：平均血压194/101 mmHg。入院后调整患者降压药物治疗方案，联合用药。

入院第14天（2017年9月5日）血TORCH检测：巨细胞免疫球蛋白G（IgG）＞500.00 U/ml，单纯疱疹病毒（HSV）Ⅰ-IgG（＋）：51.74 COI，HSV Ⅱ-IgG（＋）：13.07 COI，风疹IgG：224.80 IU/ml，弓形虫IgG：277.20 IU/ml，余正常。

入院第15天（2017年9月6日）头颅MR平扫＋增强提示：①两顶叶皮层近脑膜小条片异常信号，结合实验室检查考虑病毒性脑膜炎改变，建议治疗后复查。②两侧基底节区、半卵圆区、额叶白质区及左侧顶叶白质区散在缺血灶。

入院第16天（2017年9月7日）复查脑脊液，测压力为130 mmH_2O，颜色无色清晰，脑脊液：红细胞总数1 000/mm^3，有核细胞总数11/mm^3，白细胞总数11/mm^3，潘氏试验（＋），余正常。脑脊液生化三项均正常。患者仍诉有头痛，结合患者有收留流浪狗，且入院第14天血TORCH检测示弓形虫IgG为277.20 IU/ml明显增高，补充诊断弓形虫脑病，给予阿奇霉素和复方磺胺甲噁唑抗弓形虫治疗。

出院时（2017年9月13日），患者头痛有改善，体温正常，无其他不适，继续给予口服抗弓形虫药物巩固治疗，并嘱门诊定期复查。门诊复诊（2017年9月27日），血TORCH检测示弓形虫IgG为58.6 IU/ml，较前降低。2017年10月13日头颅MR平扫＋增强提示：①两顶叶少许异常信号，结合临床考虑病毒性脑膜炎改变，较9月6日前片部分吸收；②两侧基底节区、半卵圆区、额叶白质区及左侧顶叶白质区散在缺血灶。

3 讨论

3.1 临床药师参与临床的切入点及药学监护要点

3.1.1 抗病毒治疗的药学监护

患者入院后初步诊断为病毒性脑炎，临床给予注射用更昔洛韦250 mg，静脉滴注，一日1次抗病毒治疗，临床药师查房发现给药频次不足，建议调整为每12 h一次，同时监测患者肾功能，临床医生采纳。

更昔洛韦有抗巨细胞病毒、HSV、人类疱疹病毒（EBV）及水痘带状疱疹病毒等活性，其中对巨细胞病毒及EBV的抑制活性比阿昔洛韦强10～20倍，属于广谱抗病毒药物。更昔洛韦在感染细胞内的浓度高于非感染细胞的100倍，脑脊液中的浓度为血液浓度的67%，半衰期（$t_{1/2}$）为2.9 h。用法：一日5～10 mg/kg，每12 h一次，疗程为14～21 d。已报道常见的不良反应有血小板减少、中性粒细胞减少和肾功能异常等。治疗中需要注意监测有无胃肠道反应如恶心、呕吐、厌食和腹泻症状，监测血常

规和肾功能，少数可见神经系统症状、发热、肝功能异常和皮疹等表现[8-9]。患者住院期间血常规、肝肾功能和肌酐均在正常范围，皮疹经皮肤科会诊后给予相关处理后好转。

3.1.2 抗弓形虫脑病治疗药学监护

患者住院治疗期间，头痛症状未见明显好转，仔细询问有收养流浪狗并密切接触史，血液 TORCH（2017 年 9 月 5 日）检测显示弓形虫 IgG 为 277.2 IU/ml，补充诊断弓形虫脑病，并进行相关药物治疗。

弓形虫是人畜共患疾病，可以寄生于 190 多种动物体内，全球平均感染率高达 25% ～ 50%。在动物和人宿主体内有两种表现形态分别为包囊（含缓殖子）和速殖子。前者长期以包囊的形式在宿主的脑、肺、肌肉及视网膜等组织内呈隐性感染，后者可引起宿主急性感染过程。当宿主免疫功能受损时，包囊活化再燃，缓殖子转化为速殖子，可以导致弓形虫病。主要为脑、视网膜、肺、支气管和心肌等重要脏器的炎症[4, 10]。

目前，磺胺类和乙胺嘧啶药物是治疗弓形虫病的传统药物。但两者对骨髓造血均具有抑制作用。阿奇霉素作为一种治疗弓形虫病的新药，在临床应用已有若干年。因阿奇霉素能进入纤维细胞和巨噬细胞而到达所有组织，还可进入包囊，是目前惟一兼具杀灭滋养体和包囊的药物。口服阿奇霉素，脑组织浓度比血清浓度高 10 倍，$t_{1/2}$ 长达 5 ～ 11 h，已成功用于临床治疗。它既没有抑制骨髓造血这一不良反应，同时也不会对孕期妇女产生毒性作用，所以阿奇霉素作为治疗弓形虫病的前景广阔[11-12]。

此类疾病在我科属于少见病种，临床医生药物治疗经验不足，临床药师通过查阅相关文献，建议医生使用复方磺胺甲噁唑和阿奇霉素联合治疗，定期复查血象、肝肾功能、心脏功能等相关指标。复方磺胺甲噁唑治疗过程中应定期尿液检查（每 2 ～ 3 d 查尿常规一次）以发现长疗程或高剂量治疗时可能发生的结晶尿，如疗程长、剂量大时，除多饮水外，宜同服碳酸氢钠，以预防不良反应的发生。药师查房嘱咐患者服用复方磺胺甲噁唑期间应多饮水，如有皮肤过敏反应及时告知医护人员。患者住院期间中段尿尿液分析、尿沉渣结果均正常，服用复方磺胺甲噁唑后未有皮疹出现。

3.1.3 降压药物治疗的药学监护

患者有高血压病史，长期口服奥美沙坦酯片，但血压控制不详。入院后 24 h 动态血压监控结果显示 24 h 平均血压 194/101 mmHg，最高 224/119 mmHg。

根据“2014 年美国成人高血压治疗指南”、“2010 年中国高血压防治指南”及“2013 年欧洲高血压学会 / 欧洲心脏学会高血压治疗指南”设定血压控制的目标值＜ 140/90 mmHg，该患者口服奥美沙坦后血压控制不佳。

依据指南和血压监测结果，临床药师建议医生联用钙离子拮抗剂类药物，并监测血压。联用 2 d 后，患者血压仍未达标，有焦虑情绪，后停用奥美沙坦换用复方制剂厄贝沙坦氢氯噻嗪。临床药师对患者进行用药宣教，降压药物发挥最大效果需 1 ～ 2 周时间，指南也推荐平稳降压，临床会依据血压情况调整治疗方案，患者表示理解。住院期间，患者血压平稳降低，出院时血压为 132/85 mmHg。临床药师对患者进行了出院用药教育，嘱其长期服用药物，并定期监测血压，如超出正常范围，及时就医。

3.1.4 抗炎对症支持治疗

糖皮质激素能抑制抗体的产生，有利于病毒的复制，故对真性病毒性脑炎是否使用糖皮质激素存在争议，一般认为对病情危重、有出血坏死性改变的脑炎患者可酌情使用，采用早期、大剂量冲击给药的原则。

本例患者给予抗病毒和抗弓形虫治疗过程中，仍诉有头痛，临床医生预加用糖皮质激素（甲泼尼龙）减轻炎症。临床药师建议，糖皮质激素使用前进行基因位点检测来评估使用风险，此患者检测结果如下：纤溶酶原激活物抑制物 -1（PAI-1）4G/5G 分型结果为 4G4G，三磷酸腺苷结合转运体 B1（ABCB1）3435T ＞ C 基因分型检测结果为 TC。依据结果分析：PAI-1 分型 4G5G、4G4G 均为高风险，5G5G 则为正常；ABCB1 分型 CC 为高风险，TC、TT 则均为正常。若 PAI-1 及 ABCB1 均为高风险，则骨坏死

风险度高；PAI-1 及 ABCB1 中有一项为高风险，则可判定为中等风险；PAI-1 ABCB1 均为低风险，则为低风险[13-14]。本例患者 PAI-1 分型为 4G4G 属高风险，ABCB1 分型为 TC 属正常，故该患者使用糖皮质激素骨坏死风险度为中等，糖皮质激素使用期间应密切关注骨骼反应。

该患者使用甲泼尼龙减轻炎症反应，首次给予一日 240 mg，连续使用 3 d，后减量至一日 120 mg，连续使用 3 d，最后改甲泼尼龙片口服，剂量调整为一日 60 mg 顿服 3 d，后剂量调整为一日 52 mg 顿服 3 d，一日 44 mg 顿服 3 d，之后如前每 3 d 剂量减 8 mg（2 片），减量至 20 mg（5 片）时，连续服用 1 周，后每周减量 4 mg（1 片），直至停药。

本例患者激素使用过程中，血压有所升高，临床药师建议临床医生及时调整降压药物，同时对患者进行宣教，血压升高可能是使用糖皮质激素引起的不良反应，短期使用停用后会恢复正常，患者表示理解。患者使用糖皮质激素前血钾低于正常值，属于轻度缺钾，建议给予患者口服补钾治疗，临床医生采纳。

3.2 临床药师对患者出院教育及药学监护

治疗病毒性脑炎和弓形虫脑病患者重要的措施就是尽快诊断，早期、及时治疗。同时，患者自身需要加强免疫力，避免接触传染源，患者入院前有收养流浪狗，临床医生和临床药师与患者积极沟通后，建议避免接触传染源。

经治疗后患者病情明显好转出院，回家继续口服使用抗弓形虫药物、降压药物和激素药物进行治疗。临床医生叮嘱患者遵医嘱用药，如服药期间出现特殊不适，应立即停药并至医院就诊。出院后定期复查血常规、肝肾功能及 TORCH 检测，依据结果调整用药。同时，患者应保持情绪稳定，避免激动，饮食宜清淡，低盐低脂饮食，忌烟酒，多吃新鲜水果、蔬菜，养成定时排便的习惯。注意居室定时通风，保持空气新鲜，生活要有规律，注意劳逸结合。

4 结论

本文通过参与 1 例病毒性脑炎合并弓形虫脑病患者的药学监护治疗过程，利用药学知识配合临床医师制定个体化治疗方案，监测药物不良反应，提高了临床治疗效果。

参考文献：

[1] 夏莉. 成人病毒性脑(膜)炎早期预后的影响因素[D]. 南京: 东南大学, 2016.

[2] 魁学梅, 彭小兰, 严雯, 等. 1 例病毒性脑炎并发癫痫持续状态患者的药学监护实践[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(11): 722-724.

[3] Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, *et al*. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(8): 999-e57.

[4] 邢燕, 谷俊朝. 弓形虫病研究新进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2016, 11(1): 94-96.

[5] 龚国华. 上海城区犬、猫弓形虫病流行病学调查及药物治疗的研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2010.

[6] 唐纯海, 廖振南, 吴明伟. 弓形虫脑病的临床分析研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(15): 293-294.

[7] 魏姗姗, 彭鸿娟. 弓形虫感染治疗药物效果的 meta 分析[A]. 2013年全国寄生虫学与热带医学学术研讨会论文集[C]. 韶关: 2013: 195-195.

[8] 张宏亮, 黄振光, 邹小琴, 等. 儿童病毒性脑炎药物治疗循证指南的系统评价[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(6): 505-509.

[9] 王海燕. 分析更昔洛韦治疗病毒性脑炎的临床效果[J]. 中国医药指南, 2013, 11(36): 80-81.

[10] 曹文锋, 张昆南, 吴晓牧, 等. 弓形虫脑病的临床特征与处理[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(5): 69-70.

[11] 丁贞英, 曾小军, 陈红根, 等. 阿奇霉素、复方新诺明和干扰素合治弓形虫病协同作用的观察[J]. 中国人兽共患病杂志, 2001, 17(3): 106-107.

[12] Degerli K, Kilimcioglu AA, Kurt O, *et al*. Efficacy of azithromycin in a murine toxoplasmosis model, employing a *Toxoplasma gondii* strain from Turkey[J]. Acta Trop, 2003, 88(1): 45-50.

[13] Tamura Y, Kawao N, Yano M, *et al*. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in glucocorticoid- induced diabetes and osteopenia in mice[J]. Diabetes, 2015, 64(6): 2194-2206.

[15] 尹小巧, 刘俊. 激素性股骨头坏死易感基因携带者长期使用糖皮质激素致股骨头坏死一例[J].中国医院用药评价与分析, 2015, 15(5): 702-703.

（责任编辑：王 佳）