临床药师参与1例新生儿播散性Ⅱ型单纯疱疹病毒感染的药学会诊Δ

李　娜[1*]，邹　泽[1]，彭发兵[2]，王　鑫[3]，李　飞[1]，谢　欠[1#]（1.重庆市黔江中心医院药学部，重庆　409099；2.重庆市黔江中心医院新生儿科，重庆　409099；3.重庆市黔江中心医院产科，重庆　409099）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）21-2676-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.21.21

摘　要　本文介绍了临床药师参与1例首发症状为发热且不伴皮肤黏膜受累表现的新生儿播散性Ⅱ型单纯疱疹病毒感染的诊治过程。临床药师通过评估患儿病情，到产科了解患儿母亲病史和用药情况，查阅文献资料，分析患儿发热可能与其母亲病史相关，考虑患儿存在新生儿HSV感染可能，建议完善病毒相关检测后即刻予静脉注射阿昔洛韦20 mg/kg，q8 h抗病毒治疗，并密切监测阿昔洛韦常见的不良反应。医师接受会诊建议。患儿确诊新生儿播散性Ⅱ型HSV感染，经治疗，患儿病情相对稳定，医师再次请临床药师会诊协助制定患儿后续药物治疗方案和监护计划。临床药师参考相关文献，建议静脉用阿昔洛韦21 d后，再口服阿昔洛韦300 mg/m^2，q8 h治疗6个月，且在口服用药期间继续监测其常见不良反应，并随访评估患儿神经系统发育等情况。医师采纳药师意见。患儿静脉用阿昔洛韦期间未出现不良反应，好转出院后口服阿昔洛韦第4周出现血肌酐和尿素升高，停药后恢复正常。患儿随访至1岁，预后良好，未出现神经系统后遗症。临床药师通过参与药学会诊，协助临床医师明确了治疗策略，降低了新生儿的用药风险，在药物治疗过程中发挥了积极有效的作用，体现了临床药师在多学科协作诊疗中的职业价值。

关键词　Ⅱ型单纯疱疹病毒；临床药师；药学会诊；新生儿

Clinical pharmacists participating in pharmaceutical consultation of one case of disseminated neonatal herpes simplex virus type Ⅱ infection

LI Na[1], ZOU Ze[1], PENG Fabing[2], WANG Xin[3], LI Fei[1], XIE Qian[1]（1. Dept. of Pharmacy, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409099, China; 2. Dept. of Neonatology, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409099, China; 3. Dept. of Obstetrics, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409099, China）

ABSTRACT　This paper describes the clinical pharmacists' participation in the diagnosis and treatment for a case of disseminated neonatal herpes simplex virus (HSV) type Ⅱ infection with fever as the initial symptom and without skin and mucous membrane involvement. Clinical pharmacists assessed the newborn's condition, inquired about the disease history and medication status of the child's mother hospitalized in the department of obstetrics, reviewed the literature, analyzed that the fever of the child might be related to the medical history of the mother, and considered that the child might have neonatal HSV infection. It was suggested to use acyclovir 20 mg/kg intravenously for q8 h immediately after completing virus-related testing, and closely monitor the common adverse drug reactions of acyclovir. The doctors accepted the consultation advice. The newborn was diagnosed as disseminated neonatal HSV type Ⅱ infection. After treatment, the child's condition was relatively stable and the doctors consulted clinical pharmacists again to help formulate the follow-up drug treatment plan and monitoring plan for the patient. After reviewing relevant literature, clinical pharmacists suggested that after 21 days of intravenous acyclovir treatment, oral acyclovir 300 mg/m^2 q8 h should be continued for 6 months; moreover, common adverse drug reactions should be monitored and neurological development should be evaluated during oral acyclovir treatment, all of which were accepted by physicians. No adverse drug reactions occurred during intravenous administration of acyclovir, serum creatinine and urea increased in the 4th week of oral acyclovir administration, but returned to normal after drug withdrawal. The baby was followed up to 1 year old, and the prognosis was good without neurological sequelae. Clinical pharmacists enabled the clinicians to clarify the treatment strategy and also reduced the risk of medication for the patient by participating in the pharmaceutical consultation. Clinical pharmacists play an active and effective role in the medication treatment, which fully embodies the professional value in multidisciplinary collaborative diagnosis and treatment.

KEYWORDS　type Ⅱ herpes simplex virus; clinical pharmacists; pharmaceutical consulta- tion; newborn

Δ **基金项目**　重庆市技术创新与应用发展专项乡村振兴项目（No. cstc2021jscx-xczxX0019）；重庆市黔江区科技计划项目（No.黔科计2021014，No.黔科计2019046）

＊ **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：023-79240186。E-mail：87528538@qq.com

\# **通信作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：023-79240186。E-mail：853483668@qq.com

单纯疱疹病毒（herpes simplex virus，HSV）属疱疹病毒科α亚科，是一种嗜神经性双链DNA病毒，可分Ⅰ型和Ⅱ型，主要侵犯皮肤、黏膜和神经组织[1]。新生儿HSV感染少见，该病在全球活产儿中的平均发病率约为1/20 000～1/3 000，主要由Ⅱ型HSV引起（占75%～80%）[2]。新生儿Ⅰ型和Ⅱ型HSV感染的临床表现相似，但后者的预后较差[2]，若未及时给予抗病毒治疗，病死率高达60%[3]，且幸存者中约60%有神经系统后遗症[4]。新生儿HSV感染按临床表现又可分为皮肤-眼-口腔感染、中枢神经系统感染和播散性感染[4]，其中播散性感染是最严重的类型，在新生儿HSV感染中占25%[2]。与细菌性脓毒症相似，新生儿播散性HSV感染的临床表现无特异性，可致多系统受累，易被误诊或漏诊，若未予抗病毒治疗，病死率约为85%[5]；若按目前推荐的方案进行抗病毒治疗，存活率可提高约70%，但约15%有神经系统后遗症[2]。2020年10月我院收治了1例首发症状为发热且不伴皮肤黏膜受累表现的新生儿播散性Ⅱ型HSV感染患者，临床药师通过全面评估患儿病情，了解患儿母亲病史和用药情况，分析患儿感染的部位、严重程度、病原体，为临床诊治提供了重要参考；又通过查阅文献资料，协助临床医师为患儿制定了基于循证证据的个体化用药方案和监护计划，获得了良好的效果。现对临床药师参与该例患儿HSV感染的诊治过程进行分析，以期为临床新生儿抗HSV的诊治提供经验。

1　病例诊治经过

患儿，女，5 d，身高50 cm，体质量2.71 kg。因“发热2 d”于2020年10月14日收入我院。患儿系G_1P_1（第1胎第1产），孕39^{+2}周，因“胎儿窘迫”行剖宫产娩出，无胎膜早破史，羊水无粪染，出生后1、5、10 min的新生儿Apgar评分均为10分，出生后无窒息史。入院前2 d患儿出现发热，最高体温40 ℃，有鼻阻，颜面部和躯干皮肤轻微黄染，其他未见异常；于外院使用哌拉西林他唑巴坦等治疗（具体不详）2 d仍反复发热，遂转至我院新生儿科住院治疗。入院时患儿反应差，混合喂养，吸吮有力，大小便正常。入院查体：体温39 ℃，脉搏146次/min，呼吸67次/min，血压75/47 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）；肤色欠红润，颜面部、躯干皮肤轻微黄染，双侧巩膜轻微黄染，口唇微绀；听诊双肺呼吸音粗，未闻及湿啰音及哮鸣音。辅助检查：凝血象示凝血酶原时间14.8 s、部分凝血活酶时间47 s，血常规示白细胞9.26×10^9 L^{-1}、中性粒细胞比率72.4%、淋巴细胞比率16.2%，C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）34.69 mg/L，降钙素原（procalcitonin，PCT）0.92 ng/mL，血气分析示氧分压51 mmHg、氧饱和度86%，肝肾功能示谷丙转氨酶36.9 U/L、谷草转氨酶142 U/L、总胆红素152.2 mol/L、血肌酐31 μmol/L，电解质示血清铁5.8 μmol/L、血清钙2.15 mmol/L。患儿既往无药物和食物过敏史。

入院诊断：新生儿肺炎、新生儿败血症？新生儿颅内感染？

患儿入院后予哌拉西林他唑巴坦0.2 g，q8 h静脉泵注抗感染及吸氧、补液等治疗。2020年10月15日复查白细胞7.84×10^9 L^{-1}、中性粒细胞比率66.2%、淋巴细胞比率29.2%、CRP 35.02 mg/L、PCT 1.73 ng/mL，脑脊液检查示葡萄糖4.45 mmol/L、蛋白1.16 g/L、白细胞12×10^6 L^{-1}，优生5项检测示弓形虫抗体IgM、风疹病毒抗体IgM、巨细胞病毒抗体IgM、Ⅰ型单纯疱疹病毒抗体IgM、Ⅱ型单纯疱疹病毒抗体IgM均呈阴性，呼吸道病毒检测呈阴性，鼻腔分泌物细菌培养呈阴性，肺炎支原体+沙眼衣原体DNA检测呈阴性，心脏彩超示房间隔卵圆孔未闭、房间隔缺损，胸片示新生儿肺炎征象。临床继续维持原用药方案。

2020年10月16日，患儿反复发热，临床医师请临床药师会诊（第1次会诊），会诊目的：（1）患儿抗感染治疗方案如何调整，是否使用特殊使用级抗菌药物；（2）新生儿治疗药物的监护及指导。临床药师询问病史得知患儿母亲分娩前2 d有发热病史，现于我院产科住院治疗。临床药师随即到产科详细了解患儿母亲的病史和用药情况，发现其不仅近期有发热史，而且有口唇疱疹，经抗病毒治疗后疱疹已结痂（图1），目前已退热。临床药师会诊后建议：（1）患儿发热与其母亲近期发热和口唇疱疹病史很可能相关，考虑患儿存在新生儿HSV感染可能，建议完善病毒相关检测，警惕中枢神经系统感染。（2）完成病毒相关检测采样后，即刻予患儿静脉注射阿昔洛韦20 mg/kg，q8 h经验性抗病毒治疗。由于新生儿使用阿昔洛韦最常见的不良反应为粒细胞减少和肾毒性，用药期间需密切监测患儿中性粒细胞计数和肾功能。（3）患儿转氨酶明显升高，可给予还原型谷胱甘肽等保肝降酶药物治疗。临床医师采纳临床药师意见，给予相应药物（表1）及辅助检查（表2）。使用阿昔洛韦抗病毒5 d后，患儿未再发热，背部出现3粒散在分布的绿豆大小的疱疹，无破溃；继续治疗2 d后，背部疱疹逐渐干燥、结痂。



图1　患儿母亲口唇疱疹图

表1　患儿治疗过程中主要药物使用情况

药品名称	用法用量	用药时间
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	0.2 g，q8 h，静脉泵注	10月14日－10月21日
注射用阿昔洛韦	20 mg/kg，q8 h，静脉泵注	10月17日－11月7日
注射用还原型谷胱甘肽钠	0.3 g，qd，静脉泵注	10月17日－11月23日
阿昔洛韦颗粒	300 mg/m²，q8 h，口服	11月8日－12月5日

表2　患儿住院期间体温及主要辅助检查结果

指标	10月14日	10月15日	10月17日	10月20日	10月21日	10月23日	10月25日	11月1日	11月7日
体温(峰值)/℃	39.0	39.0	38.9	37.8	37.2	37.1	37.1	36.8	36.8
白细胞/($\times10^9$ L^{-1})	9.26	7.84	9.97	5.22			8.69	9.12	9.04
中性粒细胞比率/%	72.4	66.2	50.0	36.8			35.1	50.4	49.9
淋巴细胞比率/%	16.2	29.2	38.3	47.5			50.5	37.7	37.1
CRP/(mg/mL)	34.69	35.02	31.86	37.60			15.50	13.40	9.70
PCT/(ng/mL)	0.92	1.73	0.65	0.48			0.06	<0.05	<0.05
PCR检测Ⅱ型HSV DNA									
口腔分泌物			阳性					阴性	
静脉血			阴性					阴性	
脑脊液			阴性						
脑脊液检查									
葡萄糖/(mmol/L)		4.45	3.79						
蛋白/(g/L)		1.16	0.72						
白细胞/($\times10^6$ L^{-1})		12	3						
肝功能									
谷丙转氨酶/(U/L)	36.9			118.8		27.0		14.1	
谷草转氨酶/(U/L)	142			290		35		35	
总胆红素/(mol/L)	152.2			9.0		11.3		7.5	
肾功能									
肌酐/(μmol/L)	31			29				23	
电解质									
铁/(μmol/L)	5.8			13.9			18.5		
钙/(mmol/L)	2.15			2.30			2.83		
脑脊液培养					培养7 d无细菌生长				
静脉血培养				培养7 d无细菌生长					
颅脑MR平扫				未见异常					

PCR：聚合酶链反应（polymerase chain reaction）

2020年11月1日（静脉用阿昔洛韦15 d后），患儿背部疱疹结痂脱落，无新发疱疹，病情稳定。临床医师再次请临床药师会诊（第2次会诊），会诊目的：（1）是否停用阿昔洛韦；（2）患儿后续药物治疗方案和监护计划。临床药师会诊建议：（1）患儿已确诊为新生儿播散性Ⅱ型HSV感染，虽然当日口腔分泌物PCR检测Ⅱ型HSV DNA已转阴，但仍应继续静脉使用阿昔洛韦直至完成21 d的推荐疗程[2,6-7]，之后口服阿昔洛韦300 mg/m^2，q8 h，疗程6个月；（2）患儿口服阿昔洛韦期间，应在服药后第2周、第4周及之后的每月监测1次中性粒细胞计数和肾功能；（3）因新生儿播散性Ⅱ型HSV感染易致神经系统后遗症，嘱患儿家属按文献[4,6]推荐的复诊时间（12月龄）按时复诊以评估患儿神经系统发育等情况。临床医师采纳临床药师建议，患儿家属同意治疗方案，于2020年11月7日带药出院。出院诊断：新生儿播散性Ⅱ型HSV感染、新生儿肺炎、新生儿肝炎综合征、先天性心脏病（卵圆孔未闭、房间隔缺损）。

2020年11月21日（出院2周）复诊，患儿一般情况好，疱疹未复发，血常规和肾功能正常。

2020年12月5日（出院4周）复诊，患儿一般情况好，疱疹未复发，血常规和尿常规正常，肾功能示血肌酐81 μmol/L、血尿素7.1 mmol/L，泌尿系彩超未见异常，考虑阿昔洛韦引起肾功能异常可能，遂停药。1周后复查肾功能正常，临床药师嘱患儿家属密切关注患儿病情和生长发育情况，并增加随访频次，分别于患儿6月龄、12月龄时复诊以评估其神经系统发育等情况。

2021年4月8日（患儿6月龄）复诊，患儿疱疹未复发，贝利婴幼儿发展量表评分示智力发展指数115、运动发展指数110，发展状况相当于7月龄的儿童。临床药师嘱在其12月龄时再次复诊以评估其神经系统发育等情况。

2021年10月8日（患儿12月龄）复诊，患儿疱疹未复发，贝利婴幼儿发展量表评分示智力发展指数118、运动发展指数115，发展状况相当于13月龄的儿童。患儿2次贝利婴幼儿发展量表评分均提示其智力和运动发展为中上水平，未出现神经系统后遗症。

2　临床药师会诊分析

2.1　抗感染治疗分析

患儿入院诊断为“新生儿肺炎、新生儿败血症？新生儿颅内感染？”，生化指标（中性粒细胞比率、CRP和PCT均升高，淋巴细胞比率降低）、胸片（新生儿肺炎征象）、临床表现（发热、气促、反应差、口唇发绀、双肺呼吸音粗）均提示存在细菌感染的可能。由于哌拉西林他唑巴坦对多数革兰氏阳性和革兰氏阴性的需氧及厌氧菌均有杀菌作用，对大多数产β-内酰胺酶细菌亦有效，可覆盖新生儿最常见的金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌等致病菌，且能够透过血脑屏障，故入院后经验性使用限制使用级的广谱抗菌药物哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗合理。

患儿入院前在外院使用哌拉西林他唑巴坦2 d，入院后继续使用2 d，仍反复发热，分析其病情无好转的原因可能为：（1）外院哌拉西林他唑巴坦的用法用量不详，不排除剂量或频次不足的可能；（2）哌拉西林他唑巴坦说明书对2个月以下的儿童无推荐剂量，该例患儿（体质量2.71 kg）入院后参考2～9月龄儿童推荐剂量使用哌拉西林他唑巴坦（80/10 mg/kg，q8 h）0.2 g，q8 h的用法用量合理，但疗程不足48 h；（3）患儿血常规示白细胞计数无异常，脑脊液检验无明显异常，呼吸道细菌、病毒和非典型病原体检查均为阴性，与细菌性肺炎、血流感染和颅内感染的常见实验室和病原检查结果不相符，提示患儿疾病为非典型的细菌感染，可能同时合并其他病原体感染；（4）患儿母亲近期有口唇疱疹史，使用阿昔洛韦抗病毒治疗后好转，考虑患儿可能存在与其母亲相关的HSV感染。

基于患儿当时病情较重，尽管临床药师考虑HSV感染可能性大，也不能完全排除同时合并细菌感染，且新生儿病毒性肺炎常易继发细菌感染，故建议可暂时续用哌拉西林他唑巴坦，根据病情变化及时调整方案；因病因未明，建议不宜使用特殊使用级抗菌药物抗感染。

2.2 抗病毒治疗分析

2.2.1 经验性抗病毒治疗指征 临床药师在会诊时考虑该患儿为不伴皮肤黏膜受累表现的播散性HSV感染可能性大，建议临床医师完善病毒相关检查，同时给予积极经验性抗病毒治疗。理由如下：(1)患儿于出生后2周内发病，以发热为首发症状，热峰38～40 ℃，间断持续5 d，其母亲行剖宫产分娩前有发热和口唇疱疹病史，考虑患儿出生后接触母亲感染HSV，同时也不排除合并胎盘途径感染的可能，与文献[2,4,8]报道的播散性HSV流行病学特征一致。(2)患儿临床表现与细菌性脓毒症类似，但白细胞计数无升高，经广谱抗菌药治疗后无好转，与文献[8－9]报道的临床特点相符。(3)新生儿HSV感染时血液微量元素存在一定的失衡[10－11]，该患儿血清铁较正常值明显降低，血清钙也低于正常值。(4)若HSV感染发生在妊娠期，可出现患儿早产、低体质量、动脉导管和卵圆孔未闭等多种先天性畸形[12－14]，该患儿心脏彩超示房间隔卵圆孔未闭、房间隔缺损，提示其可能同时经胎盘途径感染HSV。(5)新生儿播散性HSV感染主要累及肺、肝脏、心脏、肾上腺等，以肝脏受累最为常见[2,8,15]，临床表现为发热、呼吸窘迫、肺炎，大多数患儿肝酶升高，严重者出现脓毒症样表现，部分出现弥散性血管内凝血[2]，伴或不伴皮肤黏膜、中枢神经系统受累[4,8]，即使接受抗病毒治疗，其死亡风险也高达30%[16]。转氨酶水平可作为HSV感染早期评估病情严重程度的指标[17]，转氨酶大幅升高但凝血功能尚未出现严重异常时，为播散性HSV感染患儿发生肝衰竭前的治疗“黄金窗口期”，在此期间及时干预，可有效阻断病情发展为肝衰竭[8]。该患儿入院时转氨酶明显升高，伴发热、气促、唇周发绀、精神反应差，且影像学检查示肺炎和心脏畸形，考虑其很可能为累及肝、肺、心脏的新生儿播散性HSV感染。(6)虽然该患儿暂无明显神经系统异常临床症状，脑脊液检验结果尚不支持中枢神经系统感染，但由于Ⅱ型HSV感染中枢神经系统的患儿可能出现发育迟缓、癫痫、失明和认知障碍，其中50%的新生儿在1岁时会有中度到重度的神经系统异常[16]，因此，除应完善血液HSV DNA等检查外，还应完善脑脊液HSV DNA检查，警惕病情进展出现中枢神经系统感染。PCR是新生儿HSV DNA检测推荐使用的方法，但PCR检测有时存在假阴性的情况[8,18]，对于疑似HSV感染的患儿，单次病原学阴性结果不能排除HSV感染，必要时可重复检测，以免漏诊。(7)由于延迟开始治疗与不良预后有关，故早期治疗对降低患者死亡率和减少其神经系统后遗症的发生至关重要，尤其是对出生后14 d内的新生儿。对于临床高度怀疑诊断的患儿，完成病毒相关检测采样后应即刻治疗，且治疗应尽量在HSV播散到全身或在中枢神经系统进行大量复制前开始，以达到最佳疗效[2]。

2.2.2 抗病毒药物选择 (1)传统抗病毒药物阿昔洛韦及其类似物为核苷类似物，病毒中的胸苷激酶可介导阿昔洛韦在细胞内磷酸化，从而抑制HSV DNA聚合酶，阻止病毒DNA合成[19]，能部分降低HSV传播风险但不能完全抑制病毒脱落。此类药物中，阿昔洛韦是目前治疗新生儿HSV感染的首选药物[2,6－7]。在感染早期静脉用阿昔洛韦(20 mg/kg，q8 h)治疗至关重要，其对皮肤-眼-口腔感染的疗程为14 d，对中枢神经系统或播散性感染的疗程为21 d[2,7]。Kimberlin等[6]通过2项平行、双盲、随机、对照试验发现，感染HSV的新生儿在静脉用阿昔洛韦治疗14～21 d后，继续口服阿昔洛韦(300 mg/m^2，q8 h)序贯治疗6个月，皮肤-眼-口腔感染的患儿疱疹复发减少，中枢神经系统感染的患儿神经系统后遗症发生减少。Samies等[7]也认同Kimberlin等[6]的研究结论。邵肖梅等[2]提出，中枢神经系统或播散性感染的患儿在静脉使用阿昔洛韦后应继续上述序贯治疗。伐昔洛韦和泛昔洛韦的口服生物利用度优于阿昔洛韦，但文献[8,20]推荐HSV感染急性期应静脉用药。美国儿科学会传染病委员会建议，当注射用阿昔洛韦不可用时，对于疑似或确诊的新生儿HSV感染，可静脉注射更昔洛韦6 mg/kg，q12 h作为替代治疗的一线方案[21]。

(2)膦甲酸钠是一种焦磷酸酯类似物，可抑制HSV DNA聚合酶，但由于具有副作用大、口服生物利用度差等特点，使其临床应用受限[8]。对于阿昔洛韦短缺或耐药的中枢神经系统或播散性新生儿HSV感染，静脉注射膦甲酸钠60 mg/kg，bid可作为替代治疗的二线方案[21]。

(3)HSV特异性解旋酶-引物酶复合物抑制剂普瑞利韦和阿米那韦与核苷类似物不同，其无须通过磷酸化激活，可抑制病毒DNA合成，对核苷类似物耐药病毒株有效[20,22]。

综上，考虑该患儿为播散性HSV感染可能性大，暂无阿昔洛韦使用禁忌，结合阿昔洛韦说明书要求(每次静脉滴注时间在1 h以上且配制药液浓度不超过7 g/L)，以及患儿体质量(2.71 kg)和体表面积(0.19 m^2)，临床药师建议：首先给予阿昔洛韦20 mg/kg，q8 h，即注射用阿昔洛韦0.054 g+5%葡萄糖注射液12 mL，静脉泵注，10 mL/h，q8 h，疗程21 d；之后继续口服阿昔洛韦300 mg/m^2，q8 h，疗程为6个月。

2.2.3 阿昔洛韦治疗新生儿HSV感染的不良反应监护 新生儿使用阿昔洛韦最常见的不良反应为中性粒细胞减少[2]，治疗中应密切监测患儿的白细胞。静脉使用阿昔洛韦期间应每周监测2次，口服阿昔洛韦期间应在服药后第2周、第4周及之后的每月监测1次[7]，若中性粒细胞计数低于0.5×10^9 L^{-1}，则应减少阿昔洛韦剂量或使用粒细胞集落刺激因子[2]。同时，还需关注阿昔洛韦的肾毒性。阿昔洛韦溶解度为2.5 mg/mL，容易在肾小管析出结晶，引起晶体肾病[23]。另外，阿昔洛韦的中间代谢产物对近端肾小管细胞还具有直接的毒性作

用[24]。有研究显示，在3个月～12岁的儿童中，静脉注射阿昔洛韦20 mg/kg，q8 h导致的急性肾功能损伤发生率为13.4%[25]。口服阿昔洛韦也可导致肾功能受损。一项研究评估了1个月～11岁的儿童口服伐昔洛韦（阿昔洛韦左旋缬氨酸酯）的药动学，结果提示年龄小于3个月的儿童体内的药物清除率较低，发生肾毒性的风险可能更高[26]。因阿昔洛韦主要经肾小球滤过和肾小管分泌排泄，肾小管受损患者的阿昔洛韦排泄受阻，易继发神经毒性反应[24]。因此，在阿昔洛韦治疗期间，应嘱患儿摄入充足的水，防止药物沉积于肾小管内；同时，需仔细监测患儿有无肾功能衰竭征兆和症状，监测其尿常规和肾功能，一旦出现异常应立即停药。本例患儿静脉用阿昔洛韦期间未出现不良反应；出院后口服阿昔洛韦第4周出现血肌酐和尿素升高，停药1周后恢复正常，之后未再服药，也无明显异常表现，故未再复查中性粒细胞计数和肾功能。根据世界卫生组织乌普萨拉监测中心建议使用的Karch-Lasagna药品不良反应关联性评价方法[27]，该患儿出现血肌酐和尿素升高“很可能”为阿昔洛韦引起的不良反应。

3 结语

HSV具有较高的病死率和致残率，若能尽早发现，则患儿有望治愈，但因该病的临床表现无特异性，易被误诊或漏诊。临床药师参与本例首发症状为发热且不伴皮肤黏膜受累表现的新生儿播散性Ⅱ型HSV感染病例的药学会诊，通过全面评估患儿病情，到产科了解患儿母亲病史和用药情况，分析患儿感染的部位、严重程度和病原体，为临床提供了重要诊疗线索；通过查阅文献资料，协助临床医师为患儿制定了基于循证证据的个体化用药方案和监护计划，使患儿接受了及时的抗病毒治疗，预后良好。此外，由于临床药师的干预，还避免了特殊使用级抗菌药物的不合理使用，降低了患儿的药物治疗费用。

越来越多的研究显示，临床药师通过与患者家属沟通，了解患者既往用药史，在用药风险评估、个体化给药方案制定等方面与临床治疗团队协作配合，可帮助临床医师解决妊娠期妇女或婴幼儿等特殊人群的药物治疗难题[28－29]；同时，通过充分收集药物的循证医学资料，可以不断更新制定治疗方案所需的证据，使药物的使用更合理[30]，为患者争取更好的治疗结局。总之，临床药师只有形成有临床思维、有充分循证依据的方案，才能做到治疗有效、临床接受、患者满意，达到最佳收益-风险比，进而体现出临床药师的职业价值。

参考文献

[1] JAISHANKAR D, SHUKLA D. Genital herpes: insights into sexually transmitted infectious disease[J]. Microb Cell, 2016, 3(9): 438-450.

[2] 邵肖梅，叶鸿瑁，丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京：人民卫生出版社，2019：485-488.

[3] LOOKER K J, MAGARET A S, MAY M T, et al. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection[J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(3): e300-e309.

[4] POOLE C L, KIMBERLIN D W. Antiviral approaches for the treatment of herpes simplex virus infections in newborn infants[J]. Annu Rev Virol, 2018, 5(1): 407-425.

[5] COREY L, WALD A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections[J]. N Engl J Med, 2009, 361(14): 1376-1385.

[6] KIMBERLIN D W, WHITLEY R J, WAN W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes[J]. N Engl J Med, 2011, 365(14): 1284-1292.

[7] SAMIES N L, JAMES S H. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection[J]. Antiviral Res, 2020, 176: 104721.

[8] 魏家凯，赵玉娟，陈璐. 全身播散型新生儿单纯疱疹病毒感染七例临床分析[J]. 中华新生儿科杂志，2021，36(3)：42-45.

[9] BASINGER J M, FIESTER S E, FULCHER J W. Mortality from neonatal herpes simplex viremia causing severe hepatitis[J]. Forensic Sci Med Pathol, 2019, 15(4): 663-666.

[10] 刘为贱，李洪亮，胡建. 单纯疱疹病毒感染新生儿血液微量元素的变化[J]. 广东微量元素科学，2015，22(6)：19-21.

[11] 郁飞，郭敏，钟天鹰. 单纯疱疹病毒感染新生儿血液微量元素的变化[J]. 临床儿科杂志，2010，28(6)：557-559.

[12] 赵海燕，李坚. 新生儿单纯疱疹病毒中枢神经系统感染病例报告并文献复习[J]. 广州医药，2021，52(1)：100-104.

[13] 赵媛，刘克战，王成虎，等. 新生儿单纯疱疹病毒感染二例报道并文献复习[J]. 中国小儿急救医学，2018，25(2)：158-160.

[14] 陈仁贵，钱黎华，张定国，等. 新生儿单纯疱疹病毒感染1例[J]. 临床皮肤科杂志，2003，32(11)：659-660.

[15] JAMES S H, KIMBERLIN D W. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(1): 47-59, Ⅷ.

[16] KIMBERLIN D W, LIN C Y, JACOBS R F, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era[J]. Pediatrics, 2001, 108(2): 223-229.

[17] BROWER L H, WILSON P M, MURTAGH KUROWSKI E, et al. Using quality improvement to implement a standardized approach to neonatal herpes simplex virus[J]. Pediatrics, 2019, 144(2): e20180262.

[18] MULLER W J, ZHENG X T. Laboratory diagnosis of neonatal herpes simplex virus infections[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(5): e01460-e01418.

（下转第2684页）