临床药师参与1例EB病毒性脑炎患者的药学实践Δ

王　艳*，朱少惠，杨佳宁，陈晓珊，周敏华#（广东省中西医结合医院药学部，广东 佛山　528200）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）24-3060-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.24.19

摘　要　目的　探讨临床药师在EB（Epstein-Barr）病毒性脑炎患者治疗过程中的作用。**方法**　临床药师参与1例EB病毒性脑炎患者的诊疗过程。临床药师针对患者疾病生理特点及所用抗菌药物的药代动力学特性，建议将头孢曲松的剂量调整为2 g，q12 h，美罗培南调整为2 g，q8 h；针对感染未控制，建议停用头孢曲松，更改为万古霉素100万U，q12 h；根据病原学结果，建议停用阿昔洛韦，更改为更昔洛韦5 mg/kg，q12 h；针对电解质紊乱，考虑可能为甘露醇注射液导致的不良反应，建议停用该药。**结果**　临床医师采纳了临床药师的建议。经治疗，患者好转，准予出院。**结论**　临床药师通过参与EB病毒性脑炎患者的药学监护，协助医师优化了治疗方案，保证了患者用药的有效性和安全性。

关键词　EB病毒性脑炎；临床药师；药学监护

Pharmaceutical practice of clinical pharmacist participation in a patient with Epstein-Barr virus encephalitis

WANG Yan, ZHU Shaohui, YANG Jianing, CHEN Xiaoshan, ZHOU Minhua (Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangdong Foshan 528200, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of a patient with Epstein-Barr (EB) virus encephalitis. **METHODS** Clinical pharmacist participated in drug diagnosis and therapy for a patient with EB virus encephalitis. According to the physiological characteristics of the disease and the pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics of antibiotics, clinical pharmacists suggested that the dose should be adjusted as ceftriaxone 2 g, q12 h+meropenem 2 g, q8 h. Based on the uncontrolled infection of the patient, pharmacists suggested that ceftriaxone should be stopped and vancomycin 1 million U and q12 h should be used as alternative therapy. According to the results of etiology, pharmacists suggested that acyclovir should be discontinued and replaced with ganciclovir 5 mg/kg, q12 h. The electrolyte disturbance of the patient may be adverse drug reactions caused by Mannitol injection, it was recommended to stop the drug. **RESULTS** The clinician followed the advice of the clinical pharmacists. After treatment, the patient improved and was discharged. **CONCLUSIONS** Clinical pharmacists can carry out pharmaceutical care for patients with EB virus encephalitis, assist physicians in optimizing the treatment plan of patients, and ensure the effectiveness and safety of drug treatment.

KEYWORDS　Epstein-Barr virus encephalitis; clinical pharmacist; pharmaceutical care

病毒性脑炎是指由各种病毒引起的中枢神经系统感染，其发病率因人群、地域和季节而不同，其患者占脑炎患者的20%～50%[1]。该类患者的临床表现主要为上呼吸道感染前驱症状（如发热、咳嗽等）、脑实质损害（如精神异常、癫痫、意识障碍）和肢体瘫痪等[2]。引起病毒性脑炎的主要病原体有肠道病毒、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒及EB（Epstein-Barr）病毒等[3]。在临床工作中发现，EB病毒感染的脑炎较为罕见；然而，对于EB病毒性脑炎的治疗，不同研究或指南推荐的治疗方案存在不同[3-5]。随着临床药学的发展，临床药师应更多地参与到临床查房和会诊等环节，结合最新的循证依据，利用自身的专业知识及时给予药学建议，协助医师制定个体化用药方案。本文报道了临床药师参与1例EB病毒性脑炎患者的药学实践，探讨了临床药师在该类患者药学监护中的作用，旨在为EB病毒性

Δ **基金项目**　佛山市“十四五”医学重点专科项目；佛山市“十四五”中医重点专科项目

＊ **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学、循证药学。E-mail：wy6507364@163.com

\# **通信作者**　主任中药师，硕士。研究方向：药事管理、临床药学。E-mail：zhouminhua7964@163.com

脑炎的个体化治疗提供依据。

1 病例资料

患者，女性，51岁，体重50 kg，因“头痛1月余，加重2周”于2022年10月29日入广东省中西医结合医院神经内科住院治疗。患者1月余前无明显诱因出现头痛，以后枕部疼痛为主，体温最高39.4 ℃，发作期间无畏光、无畏声，伴视物无闪光，无肢体活动不利，无抽搐，无呕吐等，休息后可缓解，于当地医院就诊治疗，诊断为“头痛”，予以对症治疗后好转。2022年10月15日，患者无明显诱因出现头痛，性质同前，头部僵硬感，无耳鸣，无肢体活动不利，无言语不利。患者既往2021年外院诊断为“鼻咽癌”，行放化疗治疗后，遗留右侧听力下降，吞咽障碍，流质饮食。

入院查体示体温39.0 ℃，脉搏127次/min，呼吸20次/min，血压108/83 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）；神志清楚，言语含糊，对答切题，查体合作；四肢肌力5级，肌张力正常，腱反射对称，巴宾斯基征阴性，颈亢强直，脑膜刺激征阳性。头颅CT和肺部CT未见明显异常。血常规检查示白细胞计数$10.82\times10^{9}\ L^{-1}$↑（↑表示高于正常范围，下同）、粒细胞比例94.20%↑、C-反应蛋白325.4 mg/L↑；脑脊液常规检查示脑脊液无色、清晰透明，白细胞计数$274\times10^{6}\ L^{-1}$↑；脑脊液生化指标示脑脊液蛋白854 mg/L↑、脑脊液葡萄糖2.04 mmol/L↓（↓表示低于正常范围，下同）、脑脊液乳酸5.03 mmol/L↑、脑脊液氯110.9 mmol/L↓；脑脊液静水压240 mmH_2O（2.354 kPa）↑；脑脊液涂片示抗酸染色和新型隐球菌涂片均未见异常。

入院诊断：（1）头痛（诱因可能是颅内感染）；（2）鼻咽癌。

2 主要诊治过程

入院当日（10月29日），临床医师予以患者静脉滴注注射用阿昔洛韦0.5 g，q8 h抗病毒治疗；注射用美罗培南1 g，q8 h+注射用头孢曲松2 g，qd抗感染治疗；甘露醇注射液25 g，q12 h脱水降颅内压；注射用泮托拉唑钠40 mg，qd护胃。

10月31日，患者无发热，头痛未缓解。临床药师会诊后，建议将头孢曲松剂量调整为2 g，q12 h，美罗培南剂量调整为2 g，q8 h。临床医师采纳建议。

11月2日，患者后枕部头痛轻微缓解，颈部僵硬，活动受限，再次出现发热，热峰达39.6 ℃，复查血常规、感染指标示白细胞计数$8.76\times10^{9}\ L^{-1}$、粒细胞比例94.90%↑、C-反应蛋白19.6 mg/L↑、淋巴细胞比例4.90%↓、血清淀粉样蛋白136.14 mg/L↑。临床药师会诊后，建议停用头孢曲松，改用注射用万古霉素100万U，q12 h抗感染治疗，并完善脑脊液宏基因组高通量测序（metagenomic next-generation sequencing，mNGS）检查和血培养，临床医师采纳建议。

11月5日，患者后枕部头痛缓解，颈部僵硬未见好转，活动受限，出现左侧视物重影，仍有反复发热，热峰达38 ℃，复查白细胞计数$10.69\times10^{9}\ L^{-1}$↑、粒细胞比例87.80%↑、C-反应蛋白167.2 mg/L↑、淋巴细胞比例8.40%↓、血清淀粉样蛋白236.46 mg/L↑；EB病毒核抗原1免疫球蛋白A（immunoglobulin A，IgA）抗体阳性；电解质四项示钾2.76 mmol/L↓、氯97.2 mmol/L↓、钙2.08 mmol/L↓、钠142.5 mmol/L，测得脑脊液静水压180 mmH_2O（1.765 kPa），考虑为甘露醇注射液导致的电解质紊乱。临床药师建议停用甘露醇注射液，临床医师采纳建议。

11月7日，患者后枕部头痛缓解，颈部僵硬仍未见好转，活动受限，有低热，左侧视物重影未见好转。复查电解质四项示钾4.19 mmol/L、氯100.1 mmol/L、钙2.04 mmol/L↓、钠138.1 mmol/L；脑脊液常规检查示脑脊液黄色，白细胞计数$94\times10^{6}\ L^{-1}$↑、粒细胞比例63.8%↑、淋巴细胞比例36.2%↑，其余无异常；脑脊液生化指标示脑脊液蛋白870 mg/L↑、脑脊液葡萄糖1.18 mmol/L↓、脑脊液乳酸3.8 mmol/L↑、脑脊液氯117.6 mmol/L↓，其余无异常；脑脊液mNGS报告示EB病毒。临床药师会诊后，考虑阿昔洛韦疗效欠佳，遂停用阿昔洛韦，更改为静脉滴注注射用更昔洛韦5 mg/kg，q12 h抗感染治疗。临床医师采纳建议。

11月10日，患者后枕部头痛缓解，颈部僵硬明显减轻，无发热，左侧视物重影较前缓解，维持目前的抗感染治疗方案。

11月14日，患者已无头晕头痛，无发热，左侧视物重影较前明显缓解，考虑病情稳定，遂停用万古霉素，其余治疗方案不变。

11月17日，患者神志清楚，无发热，暂无头晕头痛，左侧已无视物重影，复查电解质四项、血常规、脑脊液生化指标和脑脊液常规均无异常。

11月20日，患者精神可，无头晕头痛，左侧无视物重影，予以出院。出院继续予以更昔洛韦片250 mg，q12 h抗病毒治疗。

出院诊断：（1）EB病毒性脑炎；（2）电解质紊乱；（3）鼻咽癌。

3 治疗药物分析和药学监护

3.1 脑炎的经验性治疗

该患者入院时后枕部疼痛，颈部僵硬，颈亢强直，发热，体温最高39.4 ℃，结合检验和检查结果，考虑为头痛

（诱因可能为颅内感染）。最常见的中枢神经系统感染为急性细菌性脑膜炎和急性病毒性脑膜炎，结合患者入院时病情，尚无法判断其属于细菌性感染还是病毒性感染，加之患者病情较重，故临床医师予以患者同时覆盖病毒性感染和细菌性感染的经验性治疗。

我国病毒性脑膜炎以单纯疱疹病毒较为常见。有研究认为，对于被怀疑为病毒性脑炎的患者，建议尽快启用阿昔洛韦（剂量为10 mg/kg，q8 h，静脉滴注）进行经验性抗病毒治疗至明确病因后，再调整为针对病因的治疗[4—5]。本研究中，临床医师经验性予以该患者静脉滴注注射用阿昔洛韦0.5 g，q8 h抗病毒治疗是合理的。

根据《国家抗微生物治疗指南（第2版）》：对于50岁以上或酗酒或有严重基础疾病或存在细胞免疫缺陷的社区获得性细菌性脑膜炎患者，其感染的常见病原体为脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌、单核细胞性李斯特菌和革兰氏阴性杆菌，推荐抗感染治疗的首选方案为静脉注射万古霉素15 mg/kg，q8 h+氨苄西林2 g，q4 h+头孢曲松2 g，q12 h，备选治疗方案为静脉注射美罗培南2 g，q8 h+万古霉素15 mg/kg，q8 h[6]。本研究中，该患者年龄为51岁，且有鼻咽癌基础疾病，入院后予以美罗培南1 g，q8 h治疗革兰氏阴性杆菌感染；头孢曲松2 g，qd治疗肺炎链球菌感染。10月31日，临床药师会诊后，考虑该患者已静脉滴注头孢曲松和美罗培南2 d，已无发热，但头痛和颈亢强直未见好转，结合两药的药代动力学特点，头孢曲松和美罗培南的脑脊液/血药浓度比值均为5%～50%[7]，提示两药的血-脑屏障穿透性一般，故临床药师建议将头孢曲松的剂量调整为2 g，q12 h，美罗培南调整为2 g，q8 h，以加强抗感染治疗。

11月2日，该患者已使用头孢曲松和美罗培南抗感染治疗4 d，虽然患者的头痛轻微缓解，但颈部僵硬未见好转，且再次出现高热，热峰达39.6 ℃，复查感染指标未见明显好转；临床药师考虑该患者为社区获得性肺炎且有肿瘤基础疾病，不排除为耐头孢菌素的肺炎链球菌所致的感染，对于该类耐药致病菌应选用万古霉素治疗。故临床药师建议停用头孢曲松，改用万古霉素以加强抗感染治疗。

3.2 EB病毒性脑炎的抗感染治疗

目前，对于单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒及巨细胞病毒等引起的常见病毒性脑炎，《国家抗微生物治疗指南（第2版）》[6]均有明确的抗病毒治疗方案推荐，而对于EB病毒性脑炎，其治疗数据非常有限，而且不同指南及文献报道推荐的治疗方案存在差异。《哈里森感染病学》认为，对于严重EB病毒感染的脑膜炎患者，口服或静脉注射阿昔洛韦可能获益，但其治疗数据十分有限[3]；关鸿志[4]认为，阿昔洛韦在体外实验中可以抑制EB病毒的复制，但其体内治疗效果尚未确定；《美国传染病学会脑炎的诊断和治疗指南（2008年）》明确指出，不推荐阿昔洛韦用于治疗EB病毒性脑炎，其获益甚少或无益[5]。

更昔洛韦与阿昔洛韦作用机制类似，可通过干扰病毒DNA聚合酶来抑制病毒DNA的合成，且可在DNA聚合酶的作用下，与病毒的DNA链结合，引起DNA链的延伸中断，达到抗病毒的效果。但因更昔洛韦在侧链上比阿昔洛韦多一个羟基，故在抗病毒能力上，更昔洛韦活化速度为阿昔洛韦的5倍以上，抗病毒作用强50～60倍，且对阿昔洛韦耐药的疱疹突变株亦敏感[8—9]。本研究中，该患者在加用万古霉素后，头痛有所缓解，热峰较前下降，但颈部僵硬和左侧视物重影未见好转，脑脊液mNGS报告示EB病毒。考虑阿昔洛韦已足量使用9 d，疗效欠佳，不排除EB病毒合并细菌性感染或EB病毒对阿昔洛韦耐药的可能。故临床药师会诊后，建议停用美罗培南和阿昔洛韦，更改为抗病毒活性更强的更昔洛韦进行抗病毒治疗。经治疗后，患者头痛症状、颈部僵硬逐渐好转，无发热，脑脊液各项指标也趋于正常。

3.3 甘露醇注射液不良反应的药学监护

甘露醇是治疗颅内压增高的一线药物，其作用机制为使血浆渗透压迅速升高，形成血-脑脊液间的渗透压差，这种压差梯度促进了水分从脑组织和脑脊液中转移入血循环，再由肾脏排出，进而减少细胞内外液，从而减轻脑水肿，降低颅内压[10]。但该药自肾小球滤过后，会显著升高肾小管内液渗透浓度，减少肾小管对水及钠、氯、钾、镁离子和其他溶质的重吸收，最终导致水和电解质的紊乱[11]。

本研究中，该患者在使用甘露醇注射液7 d后，出现低钾、低氯、低钙，不排除甘露醇注射液导致的电解质紊乱，且在当天测定脑脊液静水压为180 mmH_2O，临床药师建议停用甘露醇注射液，予以氯化钾缓释片处理。患者停用甘露醇注射液2 d后血钾、血氯恢复正常，5 d后钙离子恢复正常。根据《药品不良反应报告和监测工作手册》[12]，判定该患者电解质紊乱与甘露醇注射液的相关性为“很可能”。

4 结语

目前，对于EB病毒性脑炎患者的抗病毒治疗不同指南存在差异，且治疗数据十分有限。本研究中，临床药师结合患者所用药物的药代动力学特点、检验结果及临床症状，及时给予调整抗感染治疗药物品种及剂量的

建议，保证了患者用药的有效性；此外，针对甘露醇注射液所致的不良反应也及时给予处理，保证了患者用药的安全性。

参考文献

[1] GBD Meningitis Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(12): 1061-1082.

[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.
KUI X M, PENG X L, YAN W, et al. Pharmaceutical care on a patient with viral encephalitis accompanied by status epilepticus[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2016, 25(11): 722-724.

[3] KASPER D L, FAUCI A S. 哈里森感染病学[M]. 上海：上海科学技术出版社，2019：304-307.
KASPER D L, FAUCI A S. Harrison's™ infectious diseases[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2019: 304-307.

[4] 关鸿志. 病毒性脑炎的诊治[J]. 中华神经科杂志，2022，55(7)：747-754.
GUAN H Z. Diagnosis and treatment of viral encephalitis [J]. Chin J Neurol, 2022, 55(7): 747-754.

[5] TUNKEL A R, GLASER C A, BLOCH K C, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): 303-327.

[6] 国家卫生计生委医政医管局，国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南：第2版[M]. 北京：人民卫生出版社，2017：78-79.
National Health and Family Planning Commission Medical Administration, National Health and Family Planning Commission rational drug use expert member. National guidelines for antimicrobial therapy: 2nd Ed[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 78-79.

[7] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2018，41(6)：409-446.
Infectious Diseases Committee of Chinese Medical Education Association. Expert consensus on the clinical application of antimicrobial pharmacokinetics/pharmacodynamics theory [J]. Chin J Tub Resp, 2018, 41(6): 409-446.

[8] 傅绍军，朱利民，洪枫. 抗巨细胞病毒药物：更昔洛韦[J]. 国外医药(抗生素分册)，2004，25(6)：282-286.
FU S J, ZHU L M, HONG F. Anti-cytomegalovirus drug: ganciclovir[J]. World Notes Antibiot, 2004, 25(6): 282-286.

[9] 黄永. 更昔洛韦与阿昔洛韦体外抗水痘-带状疱疹病毒活性的研究[D]. 天津：天津医科大学，2005.
HUANG Y. Research of antiviral activity of ganciclovir and acyclovir to varicella-zoster virus *in vitro*[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2005.

[10] 中华医学会神经外科学分会小儿学组，中华医学会神经外科学分会神经重症协作组，《甘露醇治疗颅内压增高中国专家共识》编写委员会. 甘露醇治疗颅内压增高中国专家共识[J]. 中华医学杂志，2019，99(23)：1763-1766.
Pediatric Group, Neurosurgery Society of Chinese Medical Association, Neurological Intensive Care Collaborative Group, Neurosurgery Branch, Chinese Medical Association, The Writing Committee of the Chinese Expert Consensus on the Treatment of Elevated Intracranial Pressure with Mannitol. Chinese expert consensus on the treatment of intracranial hypertension with mannitol[J]. Chi Med J, 2019, 99(23): 1763-1766.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知：化学药和生物制品卷：2015年版[M]. 北京：中国医药科技出版社，2017：434-435.
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China Clinical Drug Instructions: chemical drugs and biological products volume: 2015 edition[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2017: 434-435.

[12] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司，国家药品不良反应中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[R]. 2005：46.
State Food and Drug Administration Drug Safety Supervision Department, National Adverse Drug Reaction Center. Adverse drug reaction reporting and monitoring workbook [R]. 2005: 46.

（收稿日期：2023-04-16　修回日期：2023-10-27）
（编辑：陈　宏）