

临床药师参与治疗1例产单核细胞李斯特菌致脑干脑炎患者的案例分析

温悦*,秦秀兰,黄金柱(第三军医大学大坪医院野战外科研究所药剂科,重庆 400042)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)22-2107-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.35

摘要 目的:为临床药师参与治疗产单核细胞李斯特菌致脑干脑炎患者提供参考。方法:回顾性分析临床药师参与1例产单核细胞李斯特菌致脑干脑炎患者的药物治疗情况,从抗感染药、消化道出血、营养支持等方面进行药学监护。结果:最终患者病情好转出院。结论:临床药师参与临床治疗,协助制订个体化的治疗方案,有利于提高临床治疗水平,促进合理用药。

关键词 临床药师;脑干脑炎;产单核细胞李斯特菌;合理用药

Analysis of Clinical Pharmacist Participating in the Treatment for a Patient with Brainstem Encephalitis Caused by *Listeria monocytogenes*

WEN Yue, QIN Xiu-lan, HUANG Jin-zhu (Dept. of Pharmacy, Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical pharmacist and doctor to treat brainstem encephalitis caused by *Listeria monocytogenes*. METHODS: The process of clinical pharmacists participating in drug treatment for a case of brainstem encephalitis caused by *L. monocytogenes* was analyzed retrospectively. Pharmaceutical care was provided in the field of anti-infective drugs, hemorrhage of digestive tract and nutritional support, etc. RESULTS: The patient finally recovered and discharged from hospital. CONCLUSIONS: The participation of clinical pharmacists in clinical treatment to develop individual nutritional therapy can improve therapeutic level and promote rational drug use.

KEY WORDS Clinical pharmacists; Brainstem encephalitis; *Listeria monocytogenes*; Rational use of drugs

产单核细胞李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)为微小的革兰阳性无芽孢杆菌,是李斯特菌属中致病力最强的,也是唯一对人类致病的、典型的胞内寄生菌。该菌广泛分布于

自然界,如土壤、污水、屠宰场,是人畜共患疾病的致病菌。经口腔感染是LM最常见的传播途径,人主要是通过食用污染的奶及奶制品、肉类食品等动物性食品而患李斯特菌病。常见

是经国家批准的法律文书^[6],但药师仅以药品说明书中所列内容为医师提供药品相关信息远远不能满足其药物治疗需要^[4],还要尽量掌握相关非专科疾病药物治疗原则和学科进展。由表3可见,药物适应证问题占干预涉及药学问题构成比(38.14%)和干预失败构成比(33.33%)最高;其次是联合用药问题,分别为23.72%和25.00%。医师传统用药习惯,对某些药品说明书适应证的更改未跟进,或某些新药受厂家单方面宣传等造成了无适应证用药;此外,由于患者要求和医师用药习惯,住院期间常同时予以患者多个改善循环和营养心肌的辅助药物,出现了重复用药。此两类问题多涉及中成药和辅助用药,医师传统观念认为,这些药物对病情影响不大,忽略了任何药物均需考虑安全性、有效性和经济性,不够重视临床药师意见,故干预失败构成比较高。干预失败构成比排第3的是溶媒问题,以不适宜溶媒和溶解比例不合适多见,此亦较多发生在中成药注射剂方面。涉及药品不良反应方面的干预39例中仅4例未成功,可见医师对药品不良反应还是较为重视,但又容易忽视,故出现高构成比和高干预成功率。本组结果表明,中成药和辅助用药适应证、联合用药、注射剂溶媒、药品不良反应等都是较佳药学干预切入点。临床药师可收集整理药物说明书、不良反应文献报道等相关资料,以证据说话,帮助医师纠正不良的传统用药习惯,提高干预成功率。

综上所述,临床药师参与查房时间短,遇到的问题涉及广

泛,这就要求其要有丰富的临床经验和药物治疗学知识^[7],同时还要善于发现干预的切入点和具有较强的沟通交流能力。临床药师对有疑问的药学问题实施正确的查房干预,与医师面对面交流药物治疗问题,药学干预由传统的事后干预转向事前干预,能及时阻止不适宜药物治疗的发生,促进合理用药,减少医疗纠纷。

参考文献

- [1] 任汉学.探讨心血管专业临床药师临床思维与药学监护切入点[J].中国新药杂志,2011,20(10):940.
- [2] 王楠,倪江洪,谢学建,等.临床药师在参与临床药物治疗中如何与医师沟通[J].中国药业,2011,20(4):59.
- [3] 李文军,吴燕子,张淑兰.临床药师干预医师用药61例分析[J].中国药房,2011,22(2):188.
- [4] 卜一珊,徐彦贵,高仲阳.临床药师开展药学监护工作的新切入点分析[J].中国医院药学杂志,2008,28(9):742.
- [5] 季宏建,周小华,龚克明,等.临床药师参与内分泌科药物治疗工作的实践与体会[J].中国药房,2011,22(22):2108.
- [6] 刘丽萍,陈玉玲,谢进,等.关于没有经过许可或药品说明书以外用药问题的探讨[J].中国药房,2008,19(25):1935.
- [7] 褚燕琦,王育琴.临床药师对临床合理用药干预的研究[J].中国药房,2009,20(34):2716.

(收稿日期:2013-01-10 修回日期:2013-03-21)

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-68757199。E-mail:wmonica@163.com

易感人群为新生儿、孕妇、老人及免疫抑制患者等。临床表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、发烧、头疼、类似感冒样、脑膜炎、败血症、心内膜炎以及孕妇感染后流产。其中败血症型和脑炎型症状最为凶猛,表现为起病急剧、发热(39℃以上)、头痛、呕吐,病菌侵犯脑膜会出现脑膜刺激症状,侵犯脑实质可出现意识障碍、昏迷、精神障碍、肢体麻痹以及小脑功能障碍等症状,致死率高达30%以上,对免疫缺陷患者的致死率甚至高达70%。LM脑炎是一种严重疾病,但临床上并不常见,现将我院临床药师参与救治的1例LM脑炎患者的药学监护和用药情况总结如下。

1 病例资料

患者,男性,57岁,入院前3d无明显诱因突然出现口角右歪,喝水时左侧口角漏水,进食时左侧颊部易滞留食物;同时发现左眼闭合不全,左侧额纹较右侧轻微减少。就诊于当地医务室,行心电图检查提示频发房性早搏,予以血塞通等改善循环治疗后无明显好转。为进一步诊治,收入我院神经内科,入院查体:左侧周围性面瘫,Weber试验及Rinne试验(-),Romberg征(-);头颅磁共振成像(MRI)回示:炎性病变或缺血性脑梗死。

2 临床药师参与药物治疗的过程

入院第5天,患者出现神志模糊,开始精神烦躁,后一直处于昏睡状态,持续高热,头颅MRI结果报告:双侧脑室后角旁多发性腔隙性脑梗死,脑干及左侧桥小脑角结合臂团片状异常,考虑炎性病变可能性较大。血常规示:白细胞(WBC) $17.74 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比(N%) 76.2%。临床药师建议:根据诊断明确该患者为脑炎,病因待查,可经验性选择抗菌药物及抗病毒药进行治疗:哌拉西林/他唑巴坦 3.375 g, ivgtt, q8h;注射用更昔洛韦 0.5 g, ivgtt, q12h。

入院第8天,患者仍呈嗜睡状态。脑脊液(CSF)常规:透明度为微浊,细胞总数 $0.168 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, WBC $0.094 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,潘氏试验阳性(++),脑脊液抗酸染色未见抗酸杆菌。脑脊液生化:天冬氨酸氨基转移酶(AST) 31.0 U/L,乳酸脱氢酶(LDH) 115.0 U/L。

入院第11天,患者意识模糊,呈浅昏迷状态,并呕吐出咖啡色液体,头颅MRI提示幕上脑室积水。血常规:WBC $11.06 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 86.5%。CSF生化:AST 95.3 U/L, LDH 294.1 U/L,葡萄糖(GLU) 8.26 mmol/L,蛋白(M-TP) 8.60 g/L, CSF常规:细胞总数 $0.16 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, WBC $0.104 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,潘氏试验阳性(++),提示患者病情加重。药师建议予以凝血酶、重酒石酸肾上腺素治疗消化道出血,由于脑积水明显,转脑外科行脑室外引流术。

入院第15天,患者反复发热,再次出现应激性溃疡出血,给予冰盐水胃管注入。CSF细菌培养结果提示为LM, LM致脑干脑炎诊断明确。由于我院无LM的药敏试验,根据LM脑炎的经验治疗方案,药师建议:抗菌治疗方案为氨苄西林(2 g, ivgtt, qid)联用阿米卡星注射液(4 ml, ivgtt, bid),疗程2周。治疗后患者血常规逐渐下降,不发烧,继续上述方案加强治疗。

入院第22天,血常规:CT提示右上肺炎症,考虑其长期昏迷,卧床患者,痰不能咳出,此日行气管切开。血常规:WBC $12.64 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 86.4%, C反应蛋白(CRP) 93 mg/L。CSF生化:AST 40.3 U/L, LDH 69.3 U/L, M-TP 1.62 g/L。CSF常规:细胞总数 $0.012 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, WBC $0.008 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,潘氏试验阳性(+).

入院第25天,患者病情无明显变化,呈昏迷状态。查体:

血压 120/85 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),心率 90次/min,呼吸 20次/min。鼾声呼吸,呼吸节律正常,双侧瞳孔缩小,约 0.2 cm,光反射迟钝,颈阻明显。血常规:WBC $7.47 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 83.9%, CRP 126.29 mg/L。CSF生化M-TP 1.1 g/L。CSF常规:细胞总数 $0.328 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, WBC $0.18 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,潘氏试验(++).痰细菌培养:肺炎克雷伯菌,对多种抗菌药物敏感。考虑兼顾治疗LM脑炎有效的抗菌药物还可选择喹诺酮类抗菌药物,药师建议加用左氧氟沙星注射液 0.5 g, ivgtt, qd。

入院第29天,患者因脑室积水明显,行脑室外引流术,术后患者生命体征平稳,昏迷状,体温 38.2℃。但意识较前略有好转,双瞳等大等圆,约 2 mm,光反射迟钝,颈阻明显。呼吸音清晰,无明显啰音。腹平软,无呛咳及抽搐。

入院第39天,患者病情较稳定,意识好转,无畏寒发热,近期出现腹泻。血常规:WBC $12.79 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 89.6%, CRP 60.59 mg/L。药师建议:加用枯草杆菌肠球菌胶囊调理肠胃,治疗腹泻。

入院第41天,患者脑脊液循环受阻,因外引流放置时间不能太长,故行脑室腹腔分流手术。术后患者病情稳定,精神意识好转。脑脊液细菌培养无细菌生长,CSF生化:氯化物(CL) 106.9 mmol/L偏低。脑脊液常规:细胞总数 $0.056 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, WBC $0.02 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,潘氏试验(+).

入院第46天,患者病情较稳定,精神意识好转,能自行睁眼,无畏寒发热。停用左氧氟沙星,并逐渐减少静脉输液,加强口服营养、继续保肝等对症处理。

入院第63天,患者病情平稳,意识清晰,精神较前改善,帮扶下床活动可。无畏寒发热,无恶心呕吐,无颅内高压症状及神经系统阳性体征,准予出院。

2 分析与讨论

2.1 抗感染药的药学监护

根据患者脑脊液培养的结果,可以诊断为LM脑炎。LM属于细胞内寄生菌,其特点是被吞噬细胞吞噬后不但不被杀灭,还可以在吞噬细胞内存活、繁殖,随血流扩散到全身各组织器官而引起感染,一旦发生感染致死率相当高。体液免疫对李斯特菌感染无抑制作用,而细胞免疫功能缺陷是最主要的易感因素^[1]。李斯特菌属中仅单核细胞增多性李斯特菌对人致病,对头孢菌素类天然耐药,对青霉素类敏感。头孢菌素类即使体外药敏试验敏感,体内也耐药,不推荐使用。临床药师建议按李斯特菌感染的首选治疗药物来选用抗感染药氨苄西林,由于患者病情较重,建议同时联用阿米卡星。用药方案为:注射用氨苄西林钠 2 g, ivgtt, q6h;硫酸阿米卡星注射液 4 ml, ivgtt, bid。治疗后患者血常规相关指标逐渐下降,不再发烧,但仍处于昏迷状态,用药2周后药师建议停用硫酸阿米卡星。

随着人们生活水平的提高,作为食源性病原体的LM感染几率增大,一旦发生中枢神经系统感染,常被临床医师所忽视,易误诊为肺炎球菌感染。LM病的临床表现主要有脑膜脑炎型、败血症型、妊娠感染型、新生儿败血症性肉芽肿型、脓肿肝炎型,临床病死率高达20%~70%。李斯特菌有嗜神经性,中枢神经系统感染是其常见的临床表现之一。

LM为短小的革兰阳性无芽孢杆菌,对青霉素、氨苄西林、阿莫西林、氨基糖苷类抗菌药物、亚胺培南、复方磺胺甲噁唑和美罗培南敏感^[2],对第2、3、4代头孢菌素耐药。但最近有研究^[3]发现,尽管李斯特菌株对多个抗菌药物敏感,其治愈率仅有

70%。原因可能为:(1)这些抗菌药物穿透血脑屏障的能力较差,大剂量使用3周以上才有效。(2)李斯特菌为胞内菌,抗菌药物难以接近某些病原体。理论上,最理想的抗菌药物应有强大的杀菌效应,易穿透血脑屏障、能在宿主细胞内积聚,可到达细胞浆。基于上述观点,有研究^[4]认为新型喹诺酮类药更有效,有报道使用大剂量左氧氟沙星(500 mg, ivgtt, bid)成功治愈李斯特菌急性脑膜炎的病例。本例患者在脑脊液培养确认为LM感染后,经验选择了氨苄西林加阿米卡星作为抗感染方案,2周后停用了阿米卡星。在治疗过程中,由于患者做了气管切开,在住院第25天痰培养出肺炎克雷伯菌,根据药敏试验结果同时兼顾对LM治疗有效又加用了左氧氟沙星。治疗中定期复查脑脊液,直至脑脊液完全正常时停药,整个疗程达7周。

2.2 消化道出血的药学监护

患者于入院第11天意识模糊,呈浅昏迷状态,并呕吐出咖啡色液体,判断其为基于神经源性的应激性溃疡(Stress ulcer, SU),立即予以凝血酶、重酒石酸肾上腺素治疗。通常SU继发于严重复合伤、烧伤、休克、严重感染、脑血管意外、大型手术及大量使用糖皮质激素等药或重要脏器衰竭。其主要病理变化是胃黏膜的缺血、损伤、糜烂、坏死。基于神经源性的SU首先由Rokitansky于1841年提出。Cushing H^[5]在报道11例颅脑手术后SU时指出:SU的发病和下丘脑的副交感中枢、脑干传导束、第四脑室、迷走神经核之间的联系改变有关。这一通路上任何部位病变都将扰乱正常的抑制机制,导致副交感神经受到无遏制的刺激。其结果是泌酸异常增加,胃黏膜损伤。这是危及患者生命的一种严重并发症。文献报道,SU的发生率一般可达25%~75%。大型手术后消化道出血出现症状的时间一般发生在术后96 h,这表明其胃黏膜病理改变可能在术中或外伤后已开始,从而提示我们对于手术患者或发生严重感染或脑血管意外等高危因素的患者应尽早使用预防SU药。对于发生SU的高危患者,一旦出现消化道出血症状,应严密观察出血量、脉搏、血压等情况,给予质子泵抑制剂或H₂受体阻滞药抑制胃酸分泌,降低胃蛋白酶活力,刺激前列腺素产生,促进黏膜细胞再生;同时5~8℃冷盐水洗胃是控制大多数出血的有效方法,必要时加入去甲肾上腺素或凝血酶;胃管内灌注硫糖铝保护胃黏膜;一旦出血停止,早期鼻饲流质饮食可促进胃肠黏膜的恢复及改善患者的预后。

临床药师建议,预防SU可选择泮托拉唑,该药是继奥美拉唑和兰索拉唑后的第3种质子泵抑制剂,具有高选择性和高稳定性,与奥美拉唑相比最为显著的特点在于其对细胞色素P₄₅₀酶系的亲和力较低,并有Ⅱ期代谢途径,故其他通过该酶系代谢的药物与泮托拉唑钠的相互作用较小。该患者使用药品品种较多,为减少可能发生的药物相互作用影响治疗效果,选择了注射用泮托拉唑作为预防SU的药物。

2.3 营养支持的药学监护

昏迷患者常出现吞咽困难、神经源性胃肠功能障碍、基础代谢紊乱等严重并发症。昏迷患者由于外源性能量(食物)摄入量明显减少,应激反应导致机体能量消耗增加伴分解代谢增加,血糖大量消耗导致肝糖原和肌糖原加速分解,伤后体内的葡萄糖来源主要由体内蛋白质和脂肪分解后的糖原生过程

供给。如果不及及时补充足够能量,会导致患者严重营养不良、免疫功能降低、伤口愈合不良等,并影响中枢神经系统的修复和功能代偿,可直接导致患者病死率增加。神经外科昏迷患者胃肠道一般无器质性病变,胃肠道功能完整或具有部分胃肠道功能,为肠内营养(EN)提供了良好的基础。另一方面,在早期的肠道营养研究中,人们将EN与治疗严重创伤和危重患者的全肠外营养(TPN)相比较发现:EN可明显降低感染率和死亡率。EN途径不但对肠道局部免疫有调节作用,对全身免疫也有重要影响^[6],在调节胃肠道的免疫功能的同时有效维护了肠黏膜屏障,减少肠内细菌和内毒素移位。因此,对于神经外科重症患者,在胃肠功能允许的情况下应早期给予EN支持,与TPN相比在提供相同热量和蛋白质的情况下,EN更符合人体的正常生理状态,有利于保护肠道黏膜屏障功能。同时,进行TPN的费用要比EN的治疗费用高出8倍以上。但考虑到该患者出现SU,有消化道出血症状,在存在活动性出血的情况下,应禁食禁水,加强抑酸药治疗,停止EN支持,因此在出血期间给予脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液。该药为全合一肠外营养,适用于肝、肾功能无明显异常且无法经消化道摄取食物的患者进行肠外营养支持。到恢复期时,改为鼻饲营养液与肠外营养混合以补充能量需要。

通过该病例,笔者体会到LM脑炎是一种严重疾病,在没有药敏试验支持的情况下经验性选择青霉素类抗菌药物并联合氨基糖类药治疗,可达到较好的疗效并提高患者的生存率。对重症感染患者,临床药师应积极从院内感染控制、营养支持、预防SU等方面开展全程药学监护,协助制订个体化的营养治疗方案,有利于确保患者得到安全、有效的药物治疗,减少相关并发症和药品不良反应的发生,改善患者预后。

参考文献

- [1] Greiffenberg L, Goebel W, Kim KS, *et al.* Interaction of *Listeria monocytogenes* with human brain microvascular endothelial cells: InlB-dependent invasion, long-term intracellular growth, and spread from macrophages to endothelial cells[J]. *Infect Immun*, 1998, 66(11): 5260.
 - [2] White DG, Zhao S, Simjee S, *et al.* Antimicrobial resistance of foodborne pathogens[J]. *Microbes Infect*, 2002, 4(4): 405.
 - [3] Hof H. An update on the medical management of listeriosis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(8): 1727.
 - [4] Viale P, Furlanut M, Cristini F, *et al.* Major role of levofloxacin in the treatment of a case of *Listeria monocytogenes* meningitis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 58(1): 137.
 - [5] Cushing H. Peptic ulcers and the interbrain[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1932(55): 1.
 - [6] Falcao de Arruda IS, de Aguilar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients[J]. *Clin Sci: Lond*, 2004, 106(3): 287.
- (收稿日期:2013-02-21 修回日期:2013-03-22)