

临床药师对1例中枢神经系统人类疱疹病毒7型感染患儿的用药分析[△]

宋梦姣^{1*}, 王丽敏², 张斌², 段金海^{2,3#}, 张晓娟^{4#} (1. 珠海市人民医院/暨南大学附属珠海医院药学部, 广东珠海 519000; 2. 广东省人民医院神经科/广东省医学科学院/广东省神经科学研究所, 广州 510080; 3. 南方医科大学第二临床医学院, 广州 510515; 4. 广东省人民医院药学部/广东省医学科学院, 广州 510080)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2029-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.20

摘要 目的: 探讨临床药师在临床罕见中枢神经系统人类疱疹病毒7型(HHV-7)感染患儿治疗过程中的作用。方法: 1例15岁患儿因中枢神经系统感染入院后, 临床药师参与其治疗过程。医师初始给予左乙拉西坦片(500 mg, bid, 口服)控制癫痫症状+注射用阿昔洛韦(500 mg, q8 h, 静脉滴注)进行抗病毒治疗。针对患者四肢及背部出现大片散在红色风团样皮疹, 临床药师建议给予地塞米松磷酸钠注射液(10 mg, qd, 静脉注射)和氯雷他定片(10 mg, qd, 口服)抗过敏治疗; 针对患儿出现肢体不自主抖动等症状, 临床药师建议继续给予地塞米松磷酸钠注射液静脉滴注控制炎症, 并给予醒脑静注射液(20 mL, qd, 静脉滴注)改善抽搐; 针对HHV-7感染, 临床药师通过查阅相关指南及已有治疗经验, 建议停用阿昔洛韦, 在地塞米松治疗的基础上, 联合人免疫球蛋白(pH 4)(17.5 g, qd, 静脉滴注)进行冲击治疗; 并同时全程监测患儿的药品不良反应和药物治疗效果。结果: 医师采纳临床药师建议。患儿病情好转, 于治疗18 d后带药出院。结论: 在该常规抗病毒药物治疗临床罕见中枢神经系统感染性疾病无效病例的治疗过程中, 临床药师协助医师完善了患儿的治疗方案, 保障了其用药的有效性和安全性。

关键词 临床药师; 中枢神经系统感染; 人类疱疹病毒7型; 药物治疗; 用药分析; 药学监护

Analysis of Drug Therapy for a Case of Child with Human Herpesvirus 7 Infection in Central Nervous System by Clinical Pharmacist

SONG Mengjiao¹, WANG Limin², ZHANG Bin², DUAN Jinhai^{2,3}, ZHANG Xiaojuan⁴ (1. Dept. of Pharmacy, Zhuhai People's Hospital/Zhuhai Hospital Affiliated with Jinan University, Guangdong Zhuhai 519000, China; 2. Dept. of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences/Guangdong Institute of Neurosciences, Guangzhou 510080, China; 3. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 4. Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists on the therapy for human herpesvirus 7 (HHV-7) infection in central nervous system. METHODS: The clinical pharmacists participated in the treatment process of the hospitalized patient who was a 15-year-old patient with central nervous system infection. The doctor initially gave Levetiracetam tablets (500 mg, bid, po) to control epilepsy symptoms, and Acyclovir for injection (500 mg, q8 h, ivgtt) for antiviral treatment. According to the large red wheal scattered rubella on the limbs and back of the patient, clinical pharmacists recommended to give Dexamethasone sodium phosphate injection (10 mg, qd, iv) and Loratadine tablets (10 mg, qd, po) for anti-allergy treatment; in view of involuntary shaking of limbs in the patient, clinical pharmacists recommended to continue to give Dexamethasone sodium phosphate injection intravenously to control inflammation and Xingnaojing injection (20 mL, qd, ivgtt) to improve the convulsion. For HHV-7 infection, based on consulting the relevant guidelines and existing treatment experience, the clinical

[△] 基金项目: 广东省自筹经费类科技计划项目(No.2017ZC-0278); 广州市科技计划项目(No.201904010066); 珠海市医疗卫生科技计划项目(No.ZH2202200042HJL)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0756-2157420。E-mail: 814144043@qq.com

#a 通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 脑血管病介入治疗。电话: 020-83827812。E-mail: duanjh888@hotmail.com

#b 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 020-83827812。E-mail: zhangxjtj@163.com

pharmacists recommended discontinuation of acyclovir, dexamethasone combined with Human immunoglobulin (pH 4) (17.5 g, qd, ivgtt) for impact therapy should be used; and adverse drug reactions and therapeutic effects should be monitored at the same time. RESULTS: The physicians accepted the suggestions of clinical pharmacists. The patient was improved and discharged from the hospital after 18 days of treatment. CONCLUSIONS: During the treatment of ineffective case of clinic rare central nervous system infectious

diseases with routine antiviral drugs, clinical pharmacists assisted physicians to improve their treatment plan and ensure the effectiveness and safety of patient's medication.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Central nervous system infection; Human herpesvirus 7; Drug therapy; Medication analysis; Pharmaceutical care

中枢神经系统感染性疾病是指病原微生物入侵中枢神经系统的实质、被膜及血管等引起的急性或慢性炎症性或非炎症性疾病,其致病病原微生物包括病毒、细菌、真菌、螺旋体、寄生虫、立克次体和朊病毒等^[1]。人类疱疹病毒7型(Human herpesvirus 7, HHV-7)是自然界中传播广泛的β疱疹病毒,可引发人中枢神经系统感染及相应病理变化^[2]。该病毒最早被发现于1990年,是一种线性双链DNA病毒。原发性HHV-7感染通常发生于儿童时期,并可能引起多种临床表现,与幼儿急疹(Exanthema subitum)有关;随后进展为终生潜伏状态,如果免疫缺陷,则可能重新被激活^[3]。超过90%的成人有既往感染的血清学证据^[2]。HHV-7常潜伏在正常人CD4⁺T淋巴细胞、单核巨噬细胞、唾液腺上皮细胞和中枢神经系统细胞中,人与人的密切接触可协助该病毒传播,其中唾液是其传播的主要途径。HHV-7原发性感染可以无症状的或表现出轻微的非特异性症状^[4],主要表现为短暂发热,有时可伴有皮疹;也可引起癫痫发作以及较少见的偏瘫、脑膜炎和脑炎等症^[2]。目前,国外关于中枢神经系统HHV-7感染的儿童或成人病例均有报道,其中儿童在各年龄阶段均可发病^[5-6],且HHV-7感染约占儿童脑炎病例总数的1.3%~5.7%^[7];成人发病年龄为19~51岁^[8-10]。然而,国内关于中枢神经系统HHV-7感染的病例报道较罕见。本文通过报道临床药师参与1例中枢神经系统HHV-7感染患儿的治疗过程,旨在探讨临床药师在该罕见疾病感染患儿治疗过程中的作用,并为该疾病的临床合理用药方案提供参考。

1 病例资料

患儿,男性,15岁,身高160 cm,体质量46 kg。因“5日内反复出现头晕、意识不清,同时伴有恶心、呕吐”于2019年9月7日于广东省人民医院神经内科就诊。该患儿入院前5日在学校突然出现头晕,有昏沉感并伴视物模糊和意识不清,但自觉不适,可呼叫旁人、无摔倒,后去吃饭时,旁人诉其有抽搐,伴有1次呕吐,呕吐物为胃内容物。家属接其回家途中,患儿出现意识障碍加重,呼之不应,双眼凝视、瞳孔缩小,嘴角流涎,手脚软,无抽搐,家属遂将其送往当地医院,行颅脑磁共振增强扫描,提示“右枕叶及右侧小脑幕异常信号灶,考虑脑膜脑炎”,诊断为“病毒性脑膜脑炎、继发性癫痫”,医师给予脱水、降颅内压和阿昔洛韦抗病毒等治疗。该患儿入院前3日在当地医院再次出现头晕,双眼凝视,伴有视幻觉,有自知力,伴恶心、呕吐,手脚硬,无抽搐,持续30 min后自行缓解;入院前2日在当地医院头晕再次发作,症状同前,伴有发热38.2℃,给予物理降温治疗后体温下降。该患儿出现上述症状期间,精神、饮食正常,睡眠

正常,大小便正常,体质量未见明显变化。9月7日该患儿转至广东省人民医院进一步治疗。患儿既往病史无特殊,无烟酒嗜好,无食物、药物过敏史。

2 诊断

2.1 入院体格检查

该患儿体温36.9℃,脉搏92次/min,呼吸20次/min,血压103/68 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);心律齐,未闻及杂音;双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音;腹软,无压痛,肝脾肋下未触及;肠鸣音正常;双下肢无水肿。

2.2 入院神经系统检查

该患儿神志清醒,精神好,感觉灵敏,情感反应適切,理解力、判断力、计算力正常,定向力准确,无失语、失读、失写、失认,查体合作,语言表达清晰;双上肢肌张力增高,双下肢肌张力正常,四肢肌力5级;双侧指鼻试验稳准,右侧跟膝胫试验欠稳准,左侧跟膝胫试验稳准;无其他相关神经功能缺损体征。

2.3 辅助检查

颅脑磁共振成像(MRI)及增强扫描、磁共振血管造影(MRA)、磁共振弥散加权与灌注加权成像(DWI)检查示,该患儿考虑为右侧颞枕叶脑膜脑炎,右侧颞枕叶病灶区域弥散性受限,颅脑MRA未见异常。脑电图、特殊脑电图检查示,脑电图中度异常;闪光刺激诱发试验呈阴性。视频脑电图、动态脑电图检查示中度异常;右侧枕顶颞后、右颞中前区可见长程的慢波活动,夹杂少量尖波。心电图检查示,窦性心律不齐,T波改变。常规心脏彩超检查示,可疑卵圆孔未闭。胸片检查示,心、肺、膈未见明显异常。

2.4 实验室检查

该患儿的脑脊液的主要实验室检查结果见表1。

2.5 入院诊断

该患儿入院诊断为中枢神经系统感染(病毒性未知)。

3 主要治疗过程

入院当日(2019年9月7日),该患儿接受腰椎穿刺术,脑脊液为无色透明的液体,颅内压为175 mmH₂O(1 mmH₂O=9.8 Pa);脑脊液中未发现细菌和真菌,生化检查未见明显异常;脑脊液常规检查示,白细胞计数增高,其中以淋巴细胞为主;血常规检查示,白细胞计数($11.05 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)和中性粒细胞计数($8.16 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)均升高,血生化、降钙素原、凝血指标等检查均未见明显异常。临床诊断考虑为中枢神经系统感染,病毒性感染的可能性大。医师经验性给予初始治疗:口服左乙拉西坦片500 mg, bid,控制癫痫症状;静脉滴注0.9%氯化钠注射液250 mL+注射用阿昔洛韦500 mg, q8 h,抗病毒治疗。

表1 患儿的脑脊液主要实验室检查结果

Tab 1 Main laboratory examination results of cerebrospinal fluid in the child

时间	颅内压,mmH ₂ O	常规检查	生化检查	免疫电泳+免疫球蛋白(Ig)	免疫固定电泳
2019年9月7日	175	白细胞计数:99.00×10 ⁶ L ⁻¹ ↑;多核细胞:17.00%;淋巴细胞:83.00%;无色透明	未见明显异常	未见明显异常	脑脊液中检出寡克隆区带,血清中未检出条带,提示存在IgG鞘内合成
2019年9月12日	110	白细胞计数:175.00×10 ⁶ L ⁻¹ ↑;多核细胞:23.00%;淋巴细胞:77.00%;无色透明	葡萄糖:3.20 mmol/L;氯:124.0 mmol/L;微量总蛋白:475 mg/L↑	IgG:63.60 mg/L↑;IgA:5.81 mg/L↑;IgM:2.88 mg/L↑;白蛋白:249.00 mg/L;IgG指数:1.47	脑脊液中检出寡克隆区带,血清中未检出条带,提示存在IgG鞘内合成
2019年9月15日	140	白细胞计数:119.00×10 ⁶ L ⁻¹ ↑;多核细胞:8.00%;淋巴细胞:92.00%;无色透明	未见明显异常	IgG:42.70 mg/L↑;IgA:4.65 mg/L;IgM:1.32 mg/L↑;白蛋白:203.00 mg/L;IgG指数:1.19	脑脊液中检出寡克隆区带,血清中未检出条带,提示存在IgG鞘内合成

注:“↑”表示高于正常范围

Note:“↑” means higher than normal range

入院第2天(2019年9月8日)上午,该患儿诉上肢微痒不适,查体见其上肢出现单个类似黄豆大小风团样皮疹,无破溃出血,无头痛、呕吐等;下午,该患儿四肢及背部出现大片散在红色风团样皮疹,未见破溃出血。临床药师建议静脉注射地塞米松磷酸钠注射液10 mg, qd+口服氯雷他定片10 mg, qd, 抗过敏治疗, 医师采纳该建议。

入院第6天(2019年9月12日),该患儿抗过敏治疗5 d, 瘙痒症状缓解, 全身皮疹消退, 后续未再复发; 脑脊液检查示, 白细胞计数和微量总蛋白较入院时升高, 未发现病原微生物; 血常规检查示, 白细胞计数(11.05×10⁹ L⁻¹)和中性粒细胞计数(8.23×10⁹ L⁻¹)仍高于正常值, 血生化检查未见明显异常。入院时留取的脑脊液培养5 d未发现细菌和真菌; 脑脊液中检出寡克隆区带而血清中未检出, 提示存在IgG鞘内合成。该患儿脑电图检查示, 多发慢波, 脑电图中度异常, 符合病毒性脑膜脑炎诊断标准。经治疗后, 该患儿头晕已好转, 恶心、呕吐已缓解, 无精神、行为异常, 继续抗病毒、抗癫痫等对症支持治疗。

入院第8天(2019年9月14日), 该患儿出现左侧肢体不自主抖动, 以左手拇指明显, 间有左下肢抖动, 临床药师与医师会诊后, 建议加用0.9%氯化钠注射液100 mL+地塞米松磷酸钠注射液10 mg, qd, 静脉滴注, 控制炎症; 0.9%氯化钠注射液250 mL+醒脑静注射液20 mL, qd, 静脉滴注, 改善头晕和抽搐等症状。

入院第9天(2019年9月15日), 该患儿脑脊液检查示白细胞计数仍较入院时升高; 血常规检查示, 白细胞计数恢复正常, 但是中性粒细胞计数仍升高(6.57×10⁹ L⁻¹), 血生化检查未见明显异常; 血清Ig和白蛋白检查均未见明显异常。

入院第12天(2019年9月18日), 该患儿经阿昔洛韦抗病毒和地塞米松抗炎等治疗后, 头晕、意识障碍等症状已缓解, 但仍有肢体抖动, 且出现双眼视物模糊。脑脊液病原微生物DNA高通量基因检测示, HHV-7阳性, 自身免疫性脑炎11项、血管炎指标5项、风湿和类风湿指标等检查均未见明显异常。入院第6天留取的脑脊液培养5 d仍未发现细菌和真菌, 脑脊液中检出寡克隆区带而血清中未检出。临床药师建议调整抗病毒治疗

方案, 停用阿昔洛韦, 暂不予加用其他抗病毒药物, 而参考文献推荐的药物治疗方案^[3], 即在糖皮质激素地塞米松治疗的基础上, 加用静注人免疫球蛋白(pH 4)17.5 g, qd, 静脉滴注, 冲击治疗。医师采纳该建议。调整治疗方案后, 该患儿的左侧肢体抖动和双眼视物模糊均明显好转, 病情稳定, 由此进一步确诊为中枢神经系统病毒性感染。

入院第18天(2019年9月24日), 该患儿病情好转, 准予出院, 院外继续服用糖皮质激素等进行治疗。

出院2周(2019年10月9日)后, 该患儿返院复诊, 于神经内科随诊其预后良好, 症状较前好转, 诉少许畏光, 无其他异常。复查脑脊液常规示白细胞计数大幅度降低(29.00×10⁶ L⁻¹), 但是血常规检查示白细胞计数仍然偏高(15.82×10⁹ L⁻¹); 复查颅脑磁共振增强扫描示右侧颞枕叶脑膜脑炎病灶消失, 再次确认其治疗方案有效, 嘱患儿继续服用糖皮质激素等药物, 逐渐减量直至停用, 定期返院复诊。

4 用药分析与药学监护

4.1 皮疹的治疗与监护

该患儿入院经左乙拉西坦和阿昔洛韦治疗后, 第2天出现皮疹, 但是当时其感染原因未明, 临床诊断尚未明确, 临床药师认为暂时不能排除药物引发不良反应的可能, 需密切监护患儿症状, 明确症状是否与药物或疾病等有关, 必要时可停用可疑致敏药物。在未停用可疑致敏药物左乙拉西坦和阿昔洛韦的情况下, 临床药师建议给予地塞米松和氯雷他定进行抗过敏对症治疗, 并密切关注患儿症状。

入院第12天, 该患儿的脑脊液病原微生物DNA高通量基因检测出HHV-7。临床药师通过查阅文献发现, 该病毒感染常会引起短暂发热, 有时会伴发皮疹^[2]。结合该患儿的临床症状(其在入院前曾有短暂发热, 入院后出现皮肤瘙痒和皮疹)以及中枢神经系统感染的症状(表现为头晕、恶心、呕吐、意识不清、癫痫发作、视物模糊等), 临床药师发现在继续使用可疑致敏药物的情况下, 该患儿的皮肤瘙痒和皮疹未再复发, 根据药品不良反应的关联性分析, 可排除药物致不良反应的可能, 故推测皮肤瘙痒和皮疹可能是中枢神经系统HHV-7感染病情发展过程中的相关症状。

4.2 HHV-7感染的治疗与监护

对于病毒性脑炎的经验治疗,《英国神经科医师协会和儿科过敏免疫与感染协会国家指南:儿童疑似病毒性脑炎的管理》^[11]和《美国感染性疾病协会临床实践指南:脑炎的管理》^[12]均推荐,对所有疑似病毒性脑炎的16岁以下患儿在确诊期间均应给予阿昔洛韦进行初始治疗;我国《临床诊疗指南——神经病学分册》^[13]对于疱疹病毒性脑炎也推荐首先使用阿昔洛韦进行经验性治疗。但是对于病毒性脑炎的确诊治疗,现有指南尚无有关HHV-7感染的相应推荐。由于中枢神经系统中HHV-7感染的严重性、致命性、罕见性,目前还没有抗病毒药物或辅助药物的随机对照试验。因此,只能参考有关病例报道或循证医学相关的临床治疗经验。

该患儿入院后初步考虑为中枢神经系统感染,在阿昔洛韦抗病毒和地塞米松抗炎等经验性治疗后,其仍反复出现左侧肢体不自主抖动,并伴有双眼视物模糊等症状,表明阿昔洛韦对该病毒感染的治疗效果不佳,未抑制该病毒的复制,患儿病情仍在进展。在确诊该患儿为HHV-7感染后,临床药师查阅相关文献得知,由于HHV-7缺乏胸苷激酶基因同系物的表达,因此胸苷激酶依赖性药物(如阿昔洛韦、伐昔洛韦、布洛夫定等)对该病毒的复制几乎没有抑制作用^[14-15]。目前有研究表明,对HHV-7感染有疗效的药物包括更昔洛韦、西多福韦和膦钾酸钠等,上述药物都是由U38基因编码的病毒DNA聚合酶的抑制剂,并且在浓度接近于对抗人巨细胞病毒(HCMV)的有效浓度时才具有活性^[3],但是鉴于这些药物均有较严重的毒副作用,如肾功能损害和骨髓抑制(中性粒细胞、血小板减少)等^[16],故仅在HHV-7感染非常严重或者危及患儿生命时才考虑使用^[15]。由于该患儿为15岁青少年,起病时间已超过2周,症状较前有所好转,临床药师综合考虑后,建议停用阿昔洛韦,暂不加用其他抗病毒药物,在地塞米松治疗基础上,给予人免疫球蛋白冲击治疗;待病情好转准予出院后,改为口服糖皮质激素药物外院治疗,并定期复查。

5 结语

病毒性感染是中枢神经系统感染最常见的病因,致病病毒种类较多,临床病原学诊断较困难,使得其临床治疗极为困难。中枢神经系统病毒感染的一般治疗原则包括控制体温、降低颅内压、抗癫痫、抗病毒和处理并发症等^[13]。该病若不及时进行治疗,或治疗方法不当,都可能导致患者出现癫痫、瘫痪、智力障碍等一系列后果,严重者甚至会危及生命^[13]。目前,国内外指南中还未有关于治疗中枢神经系统HHV-7感染的相关推荐或指导意见,仅在临床病例中报道过相关治疗经验^[7]。关于本文病例,不论是入院时的经验性治疗,还是病原学结果明确后的确诊治疗,其药物治疗方案均符合国内外相关指南或文献报道的基本原则或经验。

目前,国内关于中枢神经系统HHV-7感染的病例报

道仍比较罕见,医师在对阿昔洛韦治疗无反应的疑似中枢神经系统感染的患者进行鉴别诊断时应考虑这种特殊病因,尤其是针对儿童这个特定年龄段的患者,以确保诊断准确和用药得当。临床药师除了需要掌握常见的中枢神经系统疱疹病毒的抗感染治疗相关知识外,还应了解临床罕见中枢神经系统HHV-7感染的发病特点、临床症状、发展过程和药物治疗特点,注意鉴别药品不良反应与中枢神经系统HHV-7感染发展过程中的临床症状,全程跟踪患者的病情变化,根据患者的脑脊液等实验室检查结果,评估其感染情况和抗病毒治疗效果;针对常规抗病毒药物治疗中枢神经系统感染性疾病无效的病例,临床药师应积极查阅相关循证医学文献,结合患儿的个体情况,选用安全、有效、不良反应较少的治疗药物,协助医师完善治疗方案,保障其用药的有效性和安全性。

参考文献

- [1] 贾建平,陈生弟.神经病学:第8版[M].北京:人民卫生出版社,2018:284-288.
- [2] BHARUCHA T, HOULIHAN CF, BREUER J. Herpesvirus infections of the central nervous system[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(3):369-382.
- [3] CASELLI E, DI LUCA D. Molecular biology and clinical associations of roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7[J]. *New Microbiol*, 2007, 30(3):173-187.
- [4] AGUT H, BONNAFOUS P, GAUTHERET-DEJEAN A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7[J]. *Med Mal Infect*, 2017, 47(2):83-91.
- [5] RANGEL MA, MOREIRA D, VILA REAL M, et al. Meningoradiculopathy associated with human herpesvirus 7-A virus with potential to cause severe neurologic disease with sequelae[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(4):427-429.
- [6] SCHWARTZ KL, RICHARDSON SE, WARD KN, et al. Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(6):e1541-e1547.
- [7] FAY AJ, NOETZEL MJ, MAR SS, et al. Pediatric hemorrhagic brainstem encephalitis associated with HHV-7 infection[J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(6):523-526.
- [8] WARD KN, KALIMA P, MACLEOD KM, et al. Neuroinvasion during delayed primary HHV-7 infection in an immunocompetent adult with encephalitis and flaccid paralysis[J]. *J Med Virol*, 2002, 67(4):538-541.
- [9] MIRANDA CM, TORRES TJP, LARRAÑAGA LC, et al. Meningomyelitis associated with infection by human herpes virus 7: report of two cases[J]. *Rev Med Chil*, 2011, 139(12):1588-1591.
- [10] ABURAKAWA Y, KATAYAMA T, SAITO T, et al. Limbic encephalitis associated with human herpesvirus-7 (HHV-7) in an immunocompetent adult: the first reported

新辅助化疗药物对乳腺癌疗效预测相关生物标志物影响的研究进展^Δ

张琴琴^{1,2*}, 黄怡³, 陆光远¹, 王永芹^{2,4}, 何黎^{5#}(1.广西壮族自治区南溪山医院甲状腺乳腺外科, 广西桂林 541002; 2.广西肝脏损伤与修复分子医学重点实验室, 广西桂林 541001; 3.重庆市人民医院妇产科, 重庆 400014; 4.桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室, 广西桂林 541001; 5.广西壮族自治区南溪山医院急诊外科, 广西桂林 541002)

中图分类号 R737.9;R961 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2033-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.21

摘要 目的:了解新辅助化疗(NAC)药物对乳腺癌疗效预测相关生物标志物影响的研究进展,以期为乳腺癌个体化治疗策略的制定和调整提供帮助。方法:以“乳腺癌”“新辅助化疗”“免疫组化”“Breast cancer”“Neoadjuvant chemotherapy”“Immunohistochemical”等为关键词,在万方数据、中国知网、维普网、PubMed、Elsevier、Web of Science等数据库中组合查询1990年1月—2020年1月发表的相关文献,就雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、Ki67及人表皮生长因子受体2(HER2)在乳腺癌NAC疗效预测中的价值及NAC对上述生物标志物的影响进行论述。结果与结论:共检索到相关文献325篇,其中有效文献37篇。ER、PR、Ki67及HER2的检测对化疗药物的选择及疗效预测均有指导意义。ER状态可以作为一个预测NAC疗效的重要因子,但对NAC的影响目前仍存在争议。Ki67的表达率及治疗前后的变化率是疗效预测及疗效评估较好的生物学指标。HER2的检测则应注意辨别假阳性结果。各生物标志物出现变化的原因除了药物诱导,也可能是药物对受体状态不同的肿瘤细胞进行了生存筛选,因此应当综合分析,结合化疗前后的变化适当调整治疗方案,真正使患者从个体化治疗中获益。

关键词 乳腺癌;新辅助化疗;雌激素受体;孕激素受体;人表皮生长因子受体2;Ki67;疗效预测

乳腺癌是全球发病率最高的女性恶性肿瘤^[1]。随着乳腺癌相关研究的不断深入,乳腺癌的综合治疗也取得积极进展,尤其是化疗在综合治疗中的作用日益凸显,乳腺癌患者的病死率大大下降。新辅助化疗(NAC)作为全身性综合治疗的重要组成部分,是在外科治疗前采

用细胞毒性药物对肿瘤患者进行全身系统性药物治疗以期达到消除肿瘤性病变、消灭微转移灶、实现肿瘤降期的目的;同时,由于用药时肿瘤尚未切除,相当于获取了活体药敏结果,故可根据肿瘤对化疗药物的治疗反应性及时调整用药方案^[2]。有研究指出,通过NAC治疗达

-
- case in Japan[J]. *Intern Med*, 2017, 56(14):1919-1923.
- [11] KNEEN R, MICHAEL BD, MENSON E, et al. Management of suspected viral encephalitis in children-association of British Neurologists and British Paediatric Allergy Immunology and Infection Group national guidelines[J]. *J Infect*, 2012, 64(5):449-477.
- [12] TUNKEL AR, GLASER CA, BLOCH KC, 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.
- [13] 中华医学会.临床诊疗指南:神经病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2006:28-33.
- [14] TAKAHASHI K. Recent advances in antiviral drugs-antiviral agents to HCMV, HHV-6, and HHV-7[J]. *Nihon Rinsho*, 1998, 56(1):140-144.
- [15] 孙建军,卢洪洲.人疱疹病毒7型感染的研究进展[J].*诊断学理论与实践*, 2008, 7(2):236-238.
- [16] POOLE CL, JAMES SH. Antiviral therapies for herpesviruses: current agents and new directions[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(8):1282-1298.
- [17] CHAN PK, CHIK KW, TO KF, et al. Case report: human herpesvirus 7 associated fatal encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient[J]. *J Med Virol*, 2002, 66(4):493-496.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81560108);广西自然科学基金资助项目(No.2020GXNSFAA159051);广西肝脏损伤与修复分子医学重点实验室经费资助项目(No.GXLIRMMKL201915)

* 副主任医师,硕士。研究方向:乳腺肿瘤。E-mail:939037355@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:急重症的基础与临床。E-mail:38402641@qq.com

(收稿日期:2020-01-31 修回日期:2020-05-26)

(编辑:邹丽娟)