

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0125-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.031



# 1例难治性隐球菌性脑膜脑炎抗真菌用药分析

肖溢<sup>1</sup>, 崔小娇<sup>2</sup>, 陶春<sup>1</sup>, 胡功利<sup>1</sup>, 杨勇<sup>2△</sup>

(1. 四川省自贡市第四人民医院, 四川 自贡 643000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都 610072)

**摘要:**目的 为难治性隐球菌性脑膜脑炎的抗真菌治疗合理用药提供依据。方法 回顾性分析四川省人民医院收治的1例难治性隐球菌性脑膜脑炎患者的抗真菌药物治疗经过。患者入院后予氟康唑氯化钠注射液(0.4 g/d)联合两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物(100 mg/d)静脉滴注,但初次使用后者10 min后出现寒战、高热(39.8℃),考虑为其输液反应,且用药10 d复查电解质发现低钾血症;药师会诊后建议用药前20~30 min先予地塞米松或抗组胺药预处理,停用氟康唑氯化钠注射液,改用氟胞嘧啶,参考相关指南并结合患者病情,将两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物用量由100 mg/d先升至200 mg/d,治疗2周后升至300 mg/d,同时行降温、补钾等对症治疗。医师采纳。结果 调整抗真菌治疗方案效果明显,患者病情好转出院。结论 临床药师参与难治性隐球菌性脑膜脑炎的抗真菌治疗,能提供合理的药学监护,保障抗真菌用药安全、有效。

**关键词:**临床药师;难治性隐球菌性脑膜脑炎;抗真菌治疗;药学监护;合理用药

## Antifungal Medication of Refractory Cryptococcal Meningoencephalitis: A Case Report

XIAO Yi<sup>1</sup>, CUI Xiaojiao<sup>2</sup>, TAO Chun<sup>1</sup>, HU Gongli<sup>1</sup>, YANG Yong<sup>2</sup>

(1. The Fourth People's Hospital of Zigong, Zigong, Sichuan, China 643000; 2. Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072)

**Abstract: Objective** To provide a basis for the rational use of antifungal drugs for refractory cryptococcal meningoencephalitis. **Methods** The antifungal treatment of a patient with refractory cryptococcal meningoencephalitis admitted to the Sichuan Provincial People's Hospital was retrospectively analyzed. After admission, the patient received the intravenous drip of Fluconazole and Sodium Chloride Injection (0.4 g/d) combined with Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Complex for Injection (100 mg/d). However, she experienced shivering and high fever (39.8℃) 10 min after initial use of the latter one, which were considered to be the infusion reactions, the electrolyte was rechecked and hypokalemia was diagnosed after 10 d of medication. After consultation, the pharmacists suggested that dexamethasone or antihistamines should be used for pretreatment 20 - 30 min before medication; Fluconazole and Sodium Chloride Injection should be replaced by flucytosine; the dosage of Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Complex for Injection should be increased from 100 mg/d to 200 mg/d based on the relevant guidelines and the patient's condition, then increased to 300 mg/d after two weeks; symptomatic treatments such as cooling and potassium supplementation should be given. Physicians adopted the above suggestions. **Results** The adjustment of the antifungal treatment plan was effective, the patient was better and discharged. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in the antifungal treatment of refractory cryptococcal meningoencephalitis can provide rational pharmaceutical care and ensure the safety and effectiveness of antifungal medication.

**Key words:** clinical pharmacist; refractory cryptococcal meningoencephalitis; antifungal treatment; pharmaceutical care; rational drug use

隐球菌性脑膜脑炎是隐球菌病最常见的播散性表现,新型隐球菌经呼吸道吸入后导致感染。此微生物通过血行播散,并倾向于定植到中枢神经系统<sup>[1]</sup>。多数患者存在免疫功能低下,除人类免疫缺陷病毒(HIV)感染外,常见的免疫抑制形式还包括糖皮质激素治疗、实体器官移植、使用酪氨酸激酶抑制剂、癌症等。难治性隐球菌性脑膜脑炎患者治疗后脑脊液培养持续呈阳性,患者临床症状和体征无改善,或虽予抗真菌治疗仍因疾病进展而死亡<sup>[2]</sup>,需特别关注。为此,本研究中对四川省人民医院(下文以“我院”代称)收治的1例难治性隐

球菌性脑膜脑炎病例的抗真菌治疗经过进行分析,以期临床治疗提供参考。现报道如下。

### 1 临床资料

患者,女,35岁,身高155 cm,体质量51 kg。因“反复头痛、头晕伴耳鸣10 d,加重1 d”于2022年10月10日入院。患者10 d前无明显诱因多次出现头痛、头晕,伴耳鸣,呈针刺样疼痛,曾持续数分钟至数小时,部位不固定,不伴发热、恶心、呕吐。遂至四川省人民医院温江院区就诊,完善血液、脑脊液等检查后予对症治疗(具体诊治经过不详),自诉头痛症状稍缓解,仍有头晕、耳鸣

第一作者:肖溢,女,硕士,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)4705700@qq.com。

△通信作者:杨勇,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yyxpower@126.com。

不适。1 d前患者上述症状加重,伴有喷射样呕吐,呕吐物为胃内容物,脑脊液涂片检查见隐球菌。患者为进一步诊治入我院,急诊以“隐球菌脑膜脑炎”收入。患者既往确诊“自身免疫性溶血性贫血”1年,长期口服醋酸泼尼松片[40 mg、每日1次(qd),但近1个月服用不规范]。

入院体格检查示,患者意识清楚,合作,体温36.5℃,脉搏99次/分,呼吸频率22次/分,血压114/89 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。精神差,双侧瞳孔等大等圆,直径约2 mm,对光反射迟钝,桶状胸,双肺呼吸音稍低,下肺可闻及湿罗音,心浊音界正常,心率99次/分,心音低钝,心律齐,心脏各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软,无压痛及反跳痛,双下肢无明显水肿,下肢肌力均为4级,病理征阳性。

实验室检查及辅助检查:结果见表1(表中的WBC, NEUT%, Hb, CRP, PCT, AST, ALT, GGT分别为白细胞计数、中性粒细胞比率、血红蛋白、C反应蛋白、降钙素原、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶)。且患者心电图结果正常,头颅磁共振(MRI)示双侧大脑脑沟及脑回“线”样强化灶,结合病史,符合脑膜炎影像表现。

入院诊断:1)隐球菌性脑膜脑炎;2)自身免疫性溶血性贫血。

## 2 治疗经过

患者入院后主要检验、检查结果见表1。患者入院

表1 患者住院期间实验室检查及辅助检查结果

Tab. 1 Results of laboratory and auxiliary examination of the patient during hospitalization

辅助检查项目	第1天	第10天	第20天	第40天
WBC( $\times 10^9/L$ )	5.97	4.63	6.62	2.40
NEUT%(%)	95.3	92.5	92.7	85.9
Hb(g/L)	106↓	95↓	109↓	72↓
CRP(mg/L)	98.94↑	78.00↑	96.11↑	54.49↑
PCT(ng/mL)	0.18↑			
脑脊液 压力		超过上限值	>330 mmH <sub>2</sub> O	>300 mmH <sub>2</sub> O
颜色、透明度		淡黄、清激透明	淡黄、清激透明	淡黄、清激透明
细胞数( $\times 10^6/L$ )		119	65	6
糖(mmol/L)		<0.390↓	1.200↓	3.250
氯(mmol/L)		124.5	122.6	125.0
蛋白(g/L)		0.45↑	0.34	0.29
隐球菌荚膜抗原	+	+	+	+
脑脊液墨汁染色涂片	隐球菌(+)	隐球菌(+)	隐球菌(+)	隐球菌(-)
血钾(mmol/L)	4.46	3.12↓	3.26↓	3.63
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	51.0	40.8	44.5	52.0
尿素氮(mmol/L)	4.90	5.56	6.39	8.60↑
AST(U/L)	8	21	82↑	34
ALT(U/L)	13	58↑	206↑	85↑
GGT(U/L)	29	53↑	112↑	50↑

第1天体温升高(达37.5℃),入院第10天升至38.5℃,入院第20天和第40天均正常(36.5℃)。2022年10月11日至16日,予氟康唑氯化钠注射液0.4 g、qd、静脉滴注(ivgtt)联合注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物(简称两性霉素B胆固醇酯)100 mg、qd、ivgtt抗真菌治疗。10月11日,患者输注两性霉素B胆固醇酯10 min后出现寒战、高热(体温39.8℃),考虑为该药引起的输液反应,立即予降温对症处理,临床药师建议减慢输注速率或采用小剂量爬坡降低药物浓度,起始剂量为1 mg/(kg·d),根据患者耐受情况升至2 mg/(kg·d),第3天升至3~4 mg/(kg·d);若输液反应无改善或真菌感染恶化,剂量可增至6 mg/(kg·d)<sup>[3-4]</sup>。输注前20~30 min给予地塞米松(5 mg)或抗组胺药预处理,并嘱如再次发生输液反应,可减慢输注速率或降低给药浓度,必要时暂停输注;采用物理或药物(如对乙酰氨基酚、布洛芬)降温;或给予抗组胺药物和糖皮质激素药物治疗。经药学会诊,10月17日停用氟康唑氯化钠注射液,调整抗真菌方案为两性霉素B胆固醇酯200 mg、qd、ivgtt联合氟胞嘧啶1.25 g、每日4次(qid)、口服(po)。患者入院抗真菌治疗10 d后复查电解质发现轻度低钾血症,考虑为该药引起,加用枸橼酸钾颗粒口服,4~6 g/d,并嘱患者适当增加香蕉、橙子、葡萄等含钾丰富食物的摄入,并自查有无乏力、腹胀等低钾症状。用药期间继续监测血钾水平、肝肾功能、心率。嘱其若低钾持续,治疗结束后继续补钾7~10 d。按上述方案治疗2周后复查,患者脑脊液墨汁染色涂片未转阴。11月1日,临床药师建议两性霉素B胆固醇酯单次剂量调整为300 mg。11月28日,脑脊液墨汁染色涂片未查见隐球菌,患者好转出院,临床药师结合患者肝功能情况,建议予氟康唑胶囊600 mg、qd、po联合氟胞嘧啶1.25 g、qid、po继续抗真菌治疗。期间同时予甘露醇降低颅内压,兰索拉唑抑酸护胃,枸橼酸钾补钾,多烯磷脂酰胆碱护肝,依诺肝素钠抗凝等对症治疗。因患者既往有自身免疫性溶血性贫血,住院期初予醋酸泼尼松50 mg、qd、po抗炎,但长期大剂量使用激素条件下控制感染较难,故逐渐减量激素,减药期间监测网织红细胞、血红蛋白、乳酸、胆红素等指标,出院时医嘱予醋酸泼尼松30 mg、qd、po。并监测转氨酶水平及症状,避免药物性肝损伤。

## 3 讨论

### 3.1 抗真菌治疗方案

由于隐球菌性脑膜脑炎的亚急性发作及非特异性表现,因此及时诊断可能有困难。对于怀疑是隐球菌引起的中枢神经系统感染,应进一步行腰椎穿刺(简称腰穿)检查,通过脑脊液培养、墨汁染色和/或隐球菌抗原检测仔细评估脑脊液以明确诊断<sup>[5]</sup>。该例患者因自身免

疫性溶血性贫血病史,长期服用糖皮质激素,符合免疫功能低下宿主条件,腰穿脑脊液涂片查见隐球菌,结合病史、临床表现及体格检查结果,隐球菌性脑膜脑炎的诊断明确。合理选用抗真菌药物是治疗的关键。美国感染病学会(IDSA)隐球菌病治疗临床实践指南<sup>[6]</sup>(以下简称“IDSA指南”)针对HIV感染者、器官移植受者、非HIV感染非移植受者3类人群,分别给予了治疗推荐,并将治疗分为诱导期、巩固期、维持期3个阶段。

该例患者入院后,医师采用两性霉素B胆固醇酯+氟康唑开始抗真菌诱导期治疗。1周后,患者症状无改善,复查腰穿,脑脊液压力超过上限值,遂首次发起药学会诊。临床药师分析后认为初始方案抗真菌药物选择及给药剂量不妥,建议如下。1)氟康唑更换为氟胞嘧啶。该例患者属非HIV感染且非移植受者,IDSA指南推荐诱导治疗首选“两性霉素B+氟胞嘧啶”。BROUWER等<sup>[7]</sup>的随机对照试验结果显示,相比单用两性霉素B,氟胞嘧啶联合两性霉素B治疗隐球菌性脑膜脑炎早期杀真菌活性更强。DAY等<sup>[8]</sup>的研究显示,IDSA指南推荐方案相较两性霉素B单药及其与氟康唑联用方案,可降低死亡率。仅当患者不能耐受两性霉素B和氟胞嘧啶或这2种药物不可获得,才考虑选用氟康唑,且国内初步临床研究显示,低剂量氟康唑(400 mg/d)效果欠佳,需升至600~800 mg/d使用<sup>[9-10]</sup>。2)使用两性霉素B脂质制剂<sup>[11]</sup>。由于普通两性霉素B肾毒性大,而诱导期治疗时间长,患者可能因不耐受停药而导致治疗失败,因此优先选择脂质制剂以尽量降低毒性风险,并避免或减少治疗中断。目前可挂网采购的两性霉素B脂质制剂仅有注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物(两性霉素B胶状分散体,ABCD),对于成人和儿童患者,推荐剂量均为3~4 mg/(kg·d)。结合患者肾功能,可给予ABCD 200 mg,ivgtt,qd+氟胞嘧啶1.25 g,qid,po,该方案至少持续2周,直至退热和脑脊液培养转阴。医师采纳会诊建议。

治疗2周后再次复查,患者脑脊液墨汁染色涂片仍呈阳性,抗真菌治疗效果欠佳。临床药师再次会诊,考虑到两性霉素B为浓度依赖性抗菌药物,且患者目前耐受良好,未出现严重药品不良反应,建议可增加ABCD剂量至6 mg/(kg·d)。于11月28日再次行腰穿,脑脊液墨汁染色涂片未查见隐球菌,准其出院。至此,患者完成诱导治疗,转为巩固治疗。

### 3.2 难治性隐球菌性脑膜脑炎的处理

目前,临床对于难治性隐球菌性脑膜脑炎尚缺乏明确定义。IDSA指南曾将“隐球菌性脑膜脑炎持续感染”定义为在适当抗真菌治疗4周后脑脊液培养持续阳性,据此推断,难治性隐球菌性脑膜脑炎和持续感染的

概念相似<sup>[6]</sup>。本例患者抗真菌治疗6周后脑脊液未转阴,符合持续感染定义,属难治性隐球菌性脑膜脑炎范畴。IDSA指南推荐治疗方法有减少免疫抑制剂、治疗持续升高的颅内压、重新制订更长时间(4~10周)的初始诱导期、增加两性霉素类药物剂量。综合该例患者情况,临床药师会诊后建议如下。1)抗真菌治疗期间减少糖皮质激素剂量,以改善免疫抑制状态,醋酸泼尼松片单次用量由50 mg减至30 mg。2)两性霉素B为浓度依赖性抗菌药物,故建议ABCD剂量增至6 mg/(kg·d),即300 mg/d。3)巩固期采用大剂量氟康唑口服联合氟胞嘧啶以降低复发率。IDSA指南曾推荐隐球菌病巩固期氟康唑用量为400 mg/d,后修订为600~800 mg/d(但肾功能不全患者仍推荐使用前一剂量)。我国近年来的非HIV/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关隐球菌性脑膜脑炎治疗经验也显示,高剂量氟康唑的疗效较好,还可联合氟胞嘧啶治疗<sup>[12]</sup>。

### 3.3 两性霉素B胆固醇酯不良反应的鉴别与处理

输液反应:其为ABCD最常见的不良反应<sup>[13]</sup>,用药首日发生率约为35%<sup>[12]</sup>,尤以首次治疗时发生率较高,常在输注开始后1~3 h出现,其发生频率和程度在后续给药中降低<sup>[14]</sup>。其发生与给药途径、速率、剂量及是否联合用药等有关。由于许多患者对ABCD的不良耐受,建议根据患者的情况给予小剂量爬坡治疗,本例患者初次使用ABCD时未采用剂量爬坡,而是以100 mg/d作为初始剂量,使用该药10 min后即发生了输液反应(寒战、高热)<sup>[14]</sup>。故临床药师会诊后采用前文所述处理方式以防止症状进一步加重。

低钾血症:应预防两性霉素B类药物用药过程中可能出现的电解质紊乱<sup>[15]</sup>。血钾水平轻度降低,考虑为该药所致低钾血症。临床常用补钾方式有口服补钾、静脉补钾或同时进行等。该患者使用ABCD期间每日已予静脉补钾预防低钾血症,但血钾仍较入院时下降,故给予口服补钾等处理,且如低钾持续,治疗结束后仍需继续补钾。

综上所述,隐球菌性脑膜脑炎初始诱导治疗不充分将可能导致治疗失败而进展为难治性(巩固期/维持期治疗依从性不足亦可能有类似结果)。本研究中,临床药师通过参与多次药学会诊,提出用药方案调整和剂量选择的药学建议,同时密切进行疗效和药品不良反应监测,保障了抗真菌用药的安全、有效,也体现了自身在促进临床合理用药中的专业价值。

### 参考文献

- [1] 贾建平,苏川.神经病学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2018:293.
- [2] 刘正印,王贵强,朱利平,等.隐球菌性脑膜脑炎诊治专家共