

# 临床药师参与1例汉赛巴尔通体脑膜炎的药物治疗分析



彭婷婷<sup>1</sup>, 杨蕊西<sup>2</sup>, 宁红<sup>1</sup>, 田雅兰<sup>1</sup>

1. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院药学部(四川绵阳 621000)

2. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院感染科(四川绵阳 621000)

**【摘要】**临床药师参与1例汉赛巴尔通体脑膜炎患者的抗感染治疗,根据患者临床表现、脑脊液定量宏基因组二代测序(mNGS)检测结果确诊为汉赛巴尔通体感染,参考相关临床指南及国外个案治疗报道,建议选用盐酸米诺环素胶囊口服联合利福平注射液治疗,基于患者脑脊液及相关炎症指标复查结果动态调整患者后续治疗方案。治疗过程中,临床药师发挥专业特长,为患者提供个体化的药学服务,优化抗感染方案,进一步推进临床合理用药。

**【关键词】**汉赛巴尔通体脑膜炎;抗感染治疗;药学服务

## Clinical pharmacists participating in the analysis of drug therapy for a case of *Bartonella henselae* meningitis

PENG Tingting<sup>1</sup>, YANG Ruixi<sup>2</sup>, NING Hong<sup>1</sup>, TIAN Yalan<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China · Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China

2. Department of Infectious Diseases, Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China · Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China

Corresponding author: TIAN Yalan, Email: qunwee729@163.com

**【Abstract】**Clinical pharmacists participated in the anti-infection treatment of a patient with *Bartonella henselae* meningitis. According to the clinical manifestations and the quantitative metagenomic second-generation sequencing (mNGS) of cerebrospinal fluid, the patient was diagnosed as *Bartonella henselae* infection. According to the relevant clinical guidelines and foreign case treatment reports, it is recommended to use minocycline hydrochloride capsule oral treatment combined with rifampicin injection. Follow-up treatment of the patient was dynamically adjusted based on the reexamination results of cerebrospinal fluid and related inflammatory indicators. In the treatment process, clinical pharmacists give full play to their professional expertise, provide the patient with individualized pharmaceutical care, optimize anti-infection programs, and further promote clinical rational drug use.

**【Keywords】***Bartonella henselae* meningitis; Anti-infective therapy; Pharmaceutical care

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202305032

通信作者: 田雅兰, 硕士, 主管药师, Email: qunwee729@163.com

细菌性脑膜炎 (bacterial meningitis, BM) 是指由于病原菌感染蛛网膜下腔从而导致宿主大脑皮层发生炎症的一种急性神经系统感染性疾病<sup>[1]</sup>, 临床以急性发热、头痛、惊厥、意识障碍、颅内压增高、脑膜刺激征及脑脊液脓性改变为特征<sup>[2]</sup>, 严重者可出现谵妄、昏迷、呼吸或循环衰竭等。其起病急、病情重、进展快, 即使治愈后也常表现出不同程度的神经系统后遗症<sup>[3]</sup>。在发达国家, BM 每年成年人发病率约为 5/100 000; 而在欠发达地区, 其发病率约为发达国家的 10 倍<sup>[4]</sup>。BM 最常见的病原体为肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌和单核细胞增生李斯特菌<sup>[5]</sup>, 巴尔通体感染导致的脑膜炎相对少见, 且对汉赛巴尔通体 (*Bartonella henselae*) 所致疾病的研究不够深入, 主要还是通过控制传染源及传播媒介进行预防<sup>[6]</sup>。汉赛巴尔通体主要寄生于细胞内, 具有明显的逃避宿主免疫系统和抵抗抗菌药物的能力。汉赛巴尔通体脑膜炎的治疗难点在于无典型的临床症状表现, 常规病原体培养阳性率较低, 难与常见的细菌性脑膜炎鉴别诊断。迄今为止, 对于汉赛巴尔通体脑膜炎尚无统一的治疗标准<sup>[7]</sup>, 免疫功能正常的患者中枢神经系统受累预后良好, 大多数患者恢复迅速而完全<sup>[8]</sup>。本研究报道临床药师参与 1 例汉赛巴尔通体脑膜炎抗感染治疗方案调整的药学实践案例, 为临床治疗此类病原体感染提供参考。该研究已获得绵阳市中心医院医学伦理委员会审批, 并取得患者知情同意。

## 1 病例资料

患者, 女, 37 岁, 身高 155 cm, 体重 60 kg, 身体质量指数 (BMI) 24.97 kg · m<sup>-2</sup>。因“头痛 6 d 以上, 伴发热、肌肉酸痛 4 d”于 2022 年 8 月 9 日入院。患者既往体健, 6 d 前无明显诱因出现阵发性头痛, 自行服药后症状稍缓解; 4 d 前出现发热伴头痛、全身肌肉酸痛, 体温正常后症状缓解。外院就诊, 予抗感染、退热等治疗, 病情未见明显好转, 病程中最高体温 40.5 °C。完善相关检查后, 发热原因仍不明。为明确诊断及进一步治疗, 2022 年 8 月 9 日前来绵阳市中心医院就诊。体检: T 36.5 °C, P 60 次 /min, R 20 次 /min, BP 102/67 mmHg; 神志清晰, 发育正常, 急性病容, 自主体位, 右侧腋窝淋巴结肿大, 双肺呼吸音清晰, 心界不大, 心律齐,

各瓣膜区未闻及病理性杂音, 无心包摩擦音。患者患病以来精神较差, 食欲正常, 睡眠较差, 大便未解, 小便正常, 体重无明显变化。辅助检查: WBC 7.87 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, N 0.722, Hb 128g · L<sup>-1</sup>, Plt 122 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>; C 反应蛋白 (CRP) 32.11 mg · L<sup>-1</sup>, 降钙素原 (PCT) 0.215 μg · L<sup>-1</sup>; PT 11.2 s, 纤维蛋白原 4.94 g · L<sup>-1</sup>, APTT 22.7 s, APTT 比值 0.77, D-二聚体 0.91 mg · L<sup>-1</sup>; 尿常规、心肌标记物、电解质、肝肾功能、血脂等未见明显异常, 甲乙流病毒抗原阴性。外院胸部平扫 CT 示: 右肺下叶内基底段片结影, 性质待定; 疑似炎性结节, 双肺散在炎性小结节或肺内淋巴结显示; 右肺下叶背段及左肺上叶下舌段少许慢性炎性病变; 右侧腋窝稍肿大淋巴结, 原因待查; 疑似炎症所致, 不排除其他可能。入院诊断: ①发热待诊: 疑似颅内感染, 不排除其他可能; ②右侧腋窝淋巴结肿大待诊; ③肺结节。

入院后, 完善相关检查并行腰椎穿刺, 送检脑脊液生化、常规、病原学培养, 传染病四项 (乙肝、丙肝、梅毒、获得性免疫缺陷综合征)、免疫检查等均正常, 脑脊液常规及生化结果示: 颅内压、蛋白水平、WBC 升高 (表 1)。结合患者反复高热, 发热时伴头痛剧烈, 查体颈项稍强直, 且院外治疗效果不佳, 临床医师初步诊断发热待诊: 疑似颅内感染, 初始予以美罗培南 1.0 g, ivd, q8h 抗感染治疗。8 月 12 日, 患者仍反复发热, 发热时伴头痛不适、全身肌肉酸痛。临床医师请临床药师会诊。临床药师与医师讨论, 患者临床症状未见改善, 血液、脑脊液病原学培养均为阴性, 考虑颅内感染可能性大, 且病原体暂不明确, 可考虑外送脑脊液标本行定量宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 检测以明确致病菌。8 月 15 日头颅磁共振示: 颅内未见明显异常; 脑脊液 mNGS 检测结果示: 检出微生物巴尔通体属汉赛巴尔通体, 序列数 3, 相对丰度 0.09%, 其他未检出, 耐药基因未检出。详细追溯患者病史, 自诉家中养猫, 近期曾被猫咬伤, 未行相关处理。结合患者猫咬伤史及脑脊液 mNGS 结果, 诊断为巴尔通体脑膜炎。临床药师查阅相关文献资料, 结合院内抗菌药物品种, 建议调整抗感染治疗方案为: 盐酸米诺环素胶囊 100 mg, po, bid, 联合利福平注射液 0.3 g, ivd, q12h, 临床医师接受建议。8 月 18 日,

患者体温正常，其余症状好转。8月20日，CRP  $9.34 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，PCT  $< 0.02 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，较前好转。8月22日，复查脑脊液，颅内压正常，蛋白水平、WBC较前明显下降（表1）。8月23日，患者病情好转，体温正常，无明显不适，予以办理出院，

院外继续服用盐酸米诺环素胶囊  $100 \text{ mg}$ ，po，bid和利福平胶囊  $0.3 \text{ g}$ ，po，bid。连用7 d，门诊随访恢复良好。

患者住院期间脑脊液检查结果及体温变化见表1和图1。

表1 患者院内脑脊液检查结果

Table 1. Results of in-hospital cerebrospinal fluid examination

指标	8月9日	8月12日	8月22日
乳酸脱氢酶 ( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	53	35	21
腺苷脱氨酶 ( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	1.3	2.5	1.7
蛋白 ( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	0.79	0.77	0.49
葡萄糖 ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	3.44	3.15	3.02
氯离子 ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	129.7	127.4	124.5
脑脊液性状	无色清亮	无色清亮	无色清亮
凝固性	未见凝块	未见凝块	未见凝块
潘氏试验	阳性	阴性	阴性
WBC ( $\times 10^6 \cdot \text{L}^{-1}$ )	481	116	71
RBC ( $\times 10^6 \cdot \text{L}^{-1}$ )	0	0	0
单核细胞百分比 (%)	32	72	100
多核细胞百分比 (%)	68	28	0
革兰/抗酸/墨汁染色	未查见	未查见	未查见
颅内压 ( $\text{mmH}_2\text{O}$ )	240	160	130
细菌培养	阴性	阴性	阴性



图1 患者住院期间体温变化

Figure 1. Changes of the patient's body temperature in hospital

## 2 讨论

### 2.1 汉赛巴尔通体

巴尔通体是一种苛养细胞内革兰阴性杆菌，可在宿主体内引起长时间的红细胞内菌血症<sup>[9]</sup>。通常由吸血昆虫如白蛉、体虱和猫蚤等传播，也可通过动物抓伤或咬伤传播<sup>[7,10]</sup>。迄今为止，已有30多种巴尔通体从人类、世界各地的野生动物及家养动物中分离出来<sup>[11]</sup>，其中引起人类疾病

的巴尔通体主要有五日热巴尔通体 (*Bartonella quintana*)、汉赛巴尔通体、伊丽莎白巴尔通体 (*Bartonella elizabethae*)、克氏巴尔通体 (*Bartonella clarridgeiae*) 和杆菌样巴尔通体 (*Bartonella bacilliformis*) 等17种病原体<sup>[12]</sup>。汉赛巴尔通体的宿主主要是家猫，通过其粪便或直接接触传播，在人类中，通常是由猫抓伤或咬伤传播，如本例患者有猫咬伤史，也可在接触猫蚤后传播，但较为少见<sup>[8]</sup>。汉赛巴尔通体感染可引起不同的临床



综合征,如猫抓病,可导致细菌性血管瘤病、心内膜炎、神经系统并发症、原因不明的发热等<sup>[13]</sup>,神经系统并发症主要包括神经视网膜炎、脑膜炎和脊髓炎<sup>[7]</sup>,其中脑膜炎主要表现为发热、头痛、呕吐或癫痫发作,可能伴有精神错乱和方向感障碍、意识水平低下、嗜睡或昏迷等。大约一半的患者会发生癫痫发作,范围从局部性、自限性阵挛性癫痫发作到癫痫持续状态,少数患者可出现局灶性神经体征,包括失语、偏瘫、脑神经麻痹和共济失调<sup>[11]</sup>。该例患者临床症状主要表现为反复发热、头痛,无癫痫发作。

由于汉赛巴尔通体体外培养要求较高,所需培养基主要为含 5% 羊血胰蛋白胨大豆琼脂培养基、巧克力琼脂培养基、5% 兔心血浸液琼脂培养基,且所需培养时间也较长,初次分离通常需 2~5 周才长出菌落<sup>[12]</sup>,因此常规病原学培养较难获取阳性结果,从而增加临床诊断的难度。mNGS 是近年来广泛应用于临床感染性疾病病原体检测的一种技术,可以快速、准确地检测多种病原体,与血清学检测、PCR 和细菌培养等常规方法相比,mNGS 方法受抗菌治疗或细菌生长条件的影响较小,特别适合于检测罕见、非典型或复杂感染的病原体<sup>[14]</sup>。

## 2.2 抗感染治疗方案制定

感染性疾病相关资料中对于汉赛巴尔通体脑膜炎均未有具体的治疗方案,《热病(第 50 版)》<sup>[15]</sup>推荐治疗汉赛巴尔通体的抗菌药物为阿奇霉素、克拉霉素、多西环素、米诺环素、红霉素,可联合利福平、庆大霉素、头孢曲松等药物治疗。临床药师检索 CNKI、WanFang Data、PubMed 等国内外文献数据库,仅 PubMed 有相关个案报道,其中 1 例 53 岁男性患者左腿被猫咬伤,咬伤处出现丘疹,1 周后发热,伴左侧腹股沟淋巴结肿大,诊断为汉赛巴尔通体脑膜炎,应用多西环素 100 mg, po, bid 联合利福平 300 mg, po, bid 抗感染治疗 14 d 后治愈出院<sup>[11]</sup>。1 例 17 岁患者出现持续抽搐发作并伴有间歇性嗜睡,诊断为汉赛巴尔通体脑病,给予头孢曲松 1 g, im, qd, 联合多西环素 100 mg, po, bid, 疗程为 1 个月<sup>[16]</sup>。临床药师根据文献资料及院内抗菌药物品种,考虑本例患者为年轻女性,既往无基础疾病,免疫功能、肝肾功能正常,此次感染病灶为颅内,需选择能穿透血脑屏障的抗菌药物。米诺环素口服

给药生物利用度接近 100%,脑脊液药物浓度约为血浆浓度的 50%<sup>[17]</sup>,利福平脑脊液药物浓度相对较低,不到血浆浓度的 30%,选择静脉给药比口服更能促进药物在血浆和脑脊液中的渗透<sup>[18]</sup>。因此建议抗菌药物治疗方案为:盐酸米诺环素胶囊 100 mg, po, bid, 联合利福平注射液 0.3 g, ivd, q12h。8 月 18 日,患者体温恢复正常,提示抗感染治疗有效。8 月 22 日,脑脊液中 WBC 和蛋白水平较前明显降低。8 月 23 日,患者病情好转出院,继续口服米诺环素胶囊和利福平胶囊 1 周后,门诊随访恢复良好。

## 2.3 药学监护及患者宣教

调整治疗方案后,还需观察患者发热、头痛、肌肉酸痛等症状是否好转,结合用药期间血常规、PCT、CRP 等感染指标变化,评估抗感染治疗效果。定期监测患者的肝肾功能,以便及时调整用药剂量。患者出院后继续服用盐酸米诺环素胶囊和利福平胶囊,临床药师对患者及其家属进行用药教育,告知患者服用利福平后,大小便、唾液、痰液、泪液等可能呈橘红色,为正常现象;盐酸米诺环素可引起眩晕等前庭功能紊乱,用药期间禁止从事高空作业、驾车等活动;服药期间注意多饮水,避免盐酸米诺环素引起食道溃疡,注意避免日晒,防止出现光敏性皮炎;两种药物均可能会导致肝功能损伤,应定期门诊随访评估疗效,监测肝肾功能。同时也对患者宣教日常生活中养宠物猫应注意避免被抓伤、咬伤,受伤后尽快清洁伤口、消毒处理,若创面较大及时就医。

## 2.4 小结

汉赛巴尔通体引起脑膜炎临床上较为少见,对于该病原体可通过动物抓伤或咬伤传播的特点,临床诊治工作中需仔细追溯患者是否有动物接触、咬伤等相关病史。该例患者病程中反复发热,病原学不明,常规抗菌药物治疗无效,应考虑通过 mNGS 检测不常见的病原体。针对较少见的病原体,临床药师积极查阅相关感染的文献资料,尽可能了解病原体致病特点及敏感的抗菌药物,根据患者临床诊断,结合抗菌药物药动学/药效学特点,向医生提供有价值的参考意见和建议。临床药师通过参与该病例治疗,协助临床医师制定抗感染治疗方案,解决临床疑难用药问题,从而提高药学服务能力和水平,促进了临床合理用药。

## 参考文献

- 1 Rodrigues CMC, Maiden MCJ. A world without bacterial meningitis: how genomic epidemiology can inform vaccination strategy[J]. *F1000Res*, 2018, 7: 401. DOI: [10.12688/f1000research.13793.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.13793.1).
- 2 唐宇凤, 段劲峰, 冯由军. 成人不典型细菌性脑膜炎 16 例临床分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10(2): 111–113. [Tang YF, Duan JF, Feng YJ. Clinical analysis of 16 cases of atypical bacterial meningitis in adults[J]. *Practical Journal of Clinical Medicine*, 2013, 10(2): 111–113.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6170.2013.02.039](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6170.2013.02.039).
- 3 Kim KS. Human meningitis-associated escherichia coli[J]. *EcoSal Plus*, 2016, 7(1): 10. DOI: [10.1128/ecosalplus.ESP-0015-2015](https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0015-2015).
- 4 彭忠, 李春辉, 陈焕春, 等. 细菌性脑膜炎概述 [J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(1): 97–103. [Peng Z, Li CH, Chen HC, et al. Overview of bacterial meningitis[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2022, 21(1): 97–103.] DOI: [10.12138/j.issn.1671-9638.20227920](https://doi.org/10.12138/j.issn.1671-9638.20227920).
- 5 尚晶, 上官丽娟, 王燕宏, 等. 宏基因组二代测序法诊断细菌性脑膜炎的应用价值 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(15): 2545–2548. [Shang J, Shanguan LJ, Wang YH, et al. Application of metagenomic second-generation sequencing in the diagnosis of bacterial meningitis value[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease*, 2020, 18(15): 2545–2548.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2020.15.043](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2020.15.043).
- 6 Okaro U, George S, Anderson B. What is in a cat scratch? growth of *Bartonella henselae* in a biofilm[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(4): 835. DOI: [10.3390/microorganisms9040835](https://doi.org/10.3390/microorganisms9040835).
- 7 Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(1): 16–25. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2014.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.04.006).
- 8 Samarkos M, Antoniadou V, Vaiopoulos AG, et al. Encephalopathy in an adult with cat-scratch disease[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr2017223647. DOI: [10.1136/bcr-2017-223647](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223647).
- 9 Wechtaison W, Bonnet SI, Lien YY, et al. Transmission of *Bartonella henselae* within *Rhipicephalus sanguineus*: data on the potential vector role of the tick[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020, 14(10): e8664. DOI: [10.1371/journal.pntd.0008664](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008664).
- 10 Angelakis E, Khamphoukeo K, Grice D, et al. Molecular detection of *Bartonella* species in rodents from the Lao PDR[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 Suppl 2: 95–97. DOI: [10.1111/j.1469-0691.2008.02177.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02177.x).
- 11 Biswas S, Rolain JM. *Bartonella* infection: treatment and drug resistance[J]. *Future Microbiol*, 2010, 5(11): 1719–1731. DOI: [10.2217/fmb.10.133](https://doi.org/10.2217/fmb.10.133).
- 12 李小丽, 阴赓宏. 对巴尔通体感染的临床认识 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2012, 7(11): 872–875. [Li XL, Yin CH. Clinical understanding of *Bartonella* infection[J]. *Journal of Pathogen Biology*, 2012, 7(11): 872–875.] DOI: [10.13350/j.cjpb.2012.11.004](https://doi.org/10.13350/j.cjpb.2012.11.004).
- 13 Oray M, Onal S, Koc AA, et al. Diverse clinical signs of ocular involvement in cat scratch disease[J]. *Turk J Ophthalmol*, 2017, 47(1): 9–17. DOI: [10.4274/tjo.28009](https://doi.org/10.4274/tjo.28009).
- 14 Li M, Yan K, Jia P, et al. Metagenomic next-generation sequencing may assist diagnosis of cat-scratch disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 946849. DOI: [10.3389/fcimb.2022.946849](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.946849).
- 15 戴维·吉尔伯特, 亨利·钱伯斯, 迈克尔·萨格, 等编著. 范洪伟, 主译. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南, 第 50 版 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021: 73.
- 16 Angibaud G, Balague JP, Lafontan JF. *Bartonella henselae* encephalopathy[J]. *Presse Med*, 2005, 34(4): 297–298. DOI: [10.1016/s0755-4982\(05\)83910-7](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(05)83910-7).
- 17 Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Similarities and differences between doxycycline and minocycline: clinical and antimicrobial stewardship considerations[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(1): 15–20. DOI: [10.1007/s10096-017-3081-x](https://doi.org/10.1007/s10096-017-3081-x).
- 18 Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(1): 27–35. DOI: [10.1016/S1473-3099\(12\)70264-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70264-5).

收稿日期: 2022 年 11 月 11 日 修回日期: 2023 年 06 月 08 日  
 本文编辑: 洗静怡 杨燕