

腰大池引流加鞘内注射治疗泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的临床疗效分析

杨林, 秦逊, 向琰, 黄国浩, 张晓青, 裴玉春, 杨伟, 李瑶, 吕胜青*

中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院神经外科, 重庆 400037

摘要:目的 探讨腰大池引流加鞘内注射治疗泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的疗效和安全性。方法 回顾性分析 2018 年 4 月—2019 年 12 月本院神经外科收治的 26 例泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染患者的临床资料, 所有患者均接受腰大池引流及鞘内注射抗生素, 观察并记录患者感染指标(体温、颈项强直征、血常规、脑脊液常规及生化、脑脊液细菌培养)变化情况, 记录治疗方法并对治疗效果进行分析。结果 24 例患者行单纯性腰大池引流, 2 例患者因腰大池引流管堵塞, 重置腰大池引流管并联合侧脑室引流。23 例患者在治疗 10~34 d 内治愈, 治愈率为 88.46%; 3 例患者死亡, 死亡率 11.54%, 死亡时间分别为感染确认后第 4 天、第 7 天、第 12 天。结论 对泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染患者应用腰大池引流加鞘内注射治疗是安全有效的, 值得临床推广。如发生因脑脊液蛋白含量高导致腰大池引流管堵塞, 可联合侧脑室引流并行腰大池—侧脑室方向替加环素溶液持续冲洗。

关键词: 颅内感染; 泛耐药; 鲍曼不动杆菌; 鞘内注射; 脑脊液引流

中图分类号: R378.2

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.03.009

Clinical efficacy of lumbar cistern drainage combined with intrathecal injection in treating intracranial infection with *Acinetobacter baumannii*

YANG Lin, QIN Xun, XIANG Yan, HUANG Guo-Hao, ZHANG Xiao-Qing, PEI Yu-Chun, YANG Wei, LI Yao, LV Sheng-Qing*. Department of Neurosurgery, Xinqiao Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400037, China

Corresponding author: LV Sheng-Qing, Email: lvsq0518@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of lumbar cistern drainage combined with intrathecal injection in treating intracranial infection with *Acinetobacter baumannii*. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 26 patients with intracranial infection with extensively drug-resistant *A. baumannii* who were admitted to the Neurosurgery Department of our hospital from April 2018 to December 2019. All patients were treated with lumbar cistern drainage combined with intrathecal injection of antibiotics. The changes in indicators of intracranial infection, including body temperature, neck stiffness, blood routine parameters, cerebrospinal fluid routine and biochemical parameters, and bacterial culture results of cerebrospinal fluid, were observed and recorded. The therapeutic methods were recorded, and the therapeutic efficacy was analyzed. **Results** Twenty-four patients were given lumbar cistern drainage alone, and the other two underwent a replacement of lumbar cistern drainage tube and were given lateral ventricular drainage additionally due to obstruction of the lumbar cistern drainage tube. Twenty-three patients were cured within 10–34 days of treatment (cure rate 88.46%), and the other three died (mortality rate 11.54%). The death time of the three patients was 4 days, 7 days and 12 days, respectively, after the confirmation of intracranial infection. **Conclusions** Lumbar cistern drainage combined with intrathecal injection is safe and effective in treating patients with intracranial infection with extensively drug-resistant *A. baumannii*, which holds promise for clinical application. If the high protein concentration in the cerebrospinal fluid causes obstruction of the lumbar cistern drainage tube, lateral ventricular drainage can be given additionally, and the tigecycline solution can be continuously irrigated.

基金项目: 陆军军医大学临床医学科研人才培养计划(2018XLC3030)

收稿日期: 2020-03-05; 修回日期: 2020-06-15

作者简介: 杨林(1985-), 男, 住院医师, 博士在读, 主要研究方向为神经重症。

通信作者: 吕胜青(1971-), 男, 科主任, 教授、主任医师, 博士后。主要从事神经胶质瘤基础及临床研究。Email: lvsq0518@hotmail.com。

from the lumbar cistern drainage tube to the lateral ventricular drainage tube.

Key words: Intracranial infection; Extensive drug resistance; *Acinetobacter baumannii*; Intrathecal injection; Cerebrospinal fluid drainage

鲍曼不动杆菌是目前导致院内感染的关键细菌,在鲍曼不动杆菌所致的神经外科院内感染性疾病中,颅内感染的发病率居第2位,仅次于医院获得性肺炎^[1]。鲍曼不动杆菌颅内感染的预后主要取决于:鲍曼不动杆菌对广谱抗生素的敏感性、感染发生的位置及严重程度等^[2]。研究显示泛耐药鲍曼不动杆菌脑膜炎的病死率约为30%^[3]。鲍曼不动杆菌对抗生素的耐药及血脑屏障对抗生素透过的限制是制约泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染疗效的关键所在。本次研究选择26例本院收治的开颅术后泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的患者作为研究对象,给予腰大池脑脊液持续外引流加鞘内注射替加环素,取得满意的临床疗效,报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

经中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院伦理委员会批准,回顾性分析2018年4月—2019年12月神经外科术后泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的26例患者的临床资料。其中,男性15例,女性11例;年龄25~72岁,平均 (47.54 ± 2.56) 岁。原发病为高血压性脑出血13例、自发性蛛网膜下腔出血4例、脑外伤6例、颅内肿瘤3例。颅内感染来源于术前及开颅操作阶段8例,术后治疗阶段18例。包括脑脊液切口漏6例,脑室外引流8例,腰大池引流4例。感染发生于术后3~18 d,平均 (10.15 ± 0.82) d。5例患者痰细菌培养提示同株鲍曼不动杆菌生长,4例有糖尿病病史,1例长期服用免疫抑制剂。所有患者的诊疗操作均签署知情同意。

1.2 方法

1.2.1 诊断方法 临床表现:①意识及精神状态改变,如新发的谵妄、烦躁、嗜睡、昏睡、甚至昏迷等进行性意识状态下降;②颅内压增高症状:头痛、呕吐、视乳头水肿等;③脑膜刺激征阳性;④伴发症状,如颅内炎症反应所致的局灶性症状等;⑤全身感染症状如发热、白细胞增高、心率及呼吸加快等;**临床影像学:**CT或MRI可见脑内弥漫性水肿、硬膜增厚强化或脑室系统扩张、新发脑内环形强化性占位灶等;**血常规检查:**白细胞升高或中性

粒细胞比例超过80%;**脑脊液化验:**白细胞 $>100 - 1\,000 \times 10^6/L$,多核白细胞数 $>70\%$,糖 <2.6 mmol/L,蛋白 >0.45 g/L;脑脊液、手术切口分泌物细菌培养为泛耐药鲍曼不动杆菌^[1]。

1.2.2 治疗方法 ①确认颅内感染后予静脉滴注美罗培南2 g/8 h + 万古霉素1 g/12 h;②对于存在脑脊液切口漏的患者无菌条件下缝合切口;③视患者情况拔除或更换先前留置的脑室引流管及腰大池引流管;④对于无腰大池引流患者,无菌条件下行腰大池引流,保持日引流量200~350 ml^[4];⑤通过腰大池引流管注射浓度为1 g/L的万古霉素氯化钠混合液10 ml,夹闭2 h后开放,每日鞘内给药2次(万古霉素鞘内注射每日总量20 mg);⑥微生物培养结果为泛耐药鲍曼不动杆菌后,静脉应用抗生素调整为美罗培南2 g/6 h(输液泵持续泵注3小时) + 替加环素100 mg/12 h,鞘内给药调整为浓度0.5 g/L的替加环素氯化钠混合液10 ml 12小时一次(替加环素鞘内注射每日总量10 mg);⑦2例患者因脑脊液蛋白浓度极高,导致腰大池引流管堵塞,予更换腰大池引流管并同时行脑室外引流,保持脑室外引流高度为双侧外耳道连线上10 cm,输液泵每日通过腰大池引流管匀速泵注浓度20 mg/L的替加环素氯化钠混合液400 mL,保持脑室外引流通畅(替加环素鞘内泵注每日总量8 mg)。

1.2.3 治愈标准 体温连续7 d以上正常,脑膜刺激征消失,血常规检查正常,连续3次脑脊液常规及生化检查正常,细菌培养结果阴性^[1]。

1.3 观察指标

观察感染诱因及临床诊治效果(体温、颈项强直、血常规、脑脊液常规及生化检查,脑脊液细菌培养)。

2 结果

26例患者经临床与病原学诊断标准评估后确定为泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染,仅对替加环素、多黏菌素、米诺环素及复方磺胺甲恶唑(SMZ-TMP)敏感,对替加环素的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为2 mg/L。原发疾病为高血压性脑出血患者13例,感染发生于开颅血肿清除阶段为3例,术后脑脊液切口漏3例,术后

留置脑室外引流 7 例;原发疾病为自发性蛛网膜下腔出血 4 例,感染发生于开颅动脉瘤夹闭过程 1 例,术后留置脑室外引流 1 例,术后留置腰大池引流 2 例;原发疾病为脑外伤患者 6 例,感染发生于术前及术中血肿清除 3 例,术后脑脊液切口漏 3 例;原发疾病为颅内肿瘤患者 3 例,感染发生于术中肿瘤切除 1 例,术后留置腰大池引流 2 例。26 例患者中有 3 例 (11.54%) 在治疗过程中死亡,2 例为脑室内出血钻孔引流术后留置脑室引流管,1 例为脑外伤术后脑脊液切口漏,死亡时间分别在确认感染后第 4、7 及 12 天。23 例患者达到治愈标准,抗感染时间为 10 ~ 34 d,平均 (21.91 ± 1.443) d。痊愈的 23 例患者中有 2 例在腰大池引流过程中因脑脊液蛋白含量高出现腰大池引流管堵塞,予更换腰大池引流管并同时行脑室外引流,予输液泵每日通过腰大池引流管均速持续泵注浓度 20 mg/L 的替加环素氯化钠混合液 400 mL,沿腰大池 - 脑室方向进行冲洗。

3 讨论

3.1 鲍曼不动杆菌颅内感染的治疗现状

鲍曼不动杆菌是目前医疗环境中最常见的条件致病菌,正常情况下不会引起严重感染^[5],但在患者经历颅脑创伤或神经外科手术治疗后,尤其是在急性应激、脑脊液漏、大剂量皮质醇或免疫抑制剂应用、广谱抗生素使用后会现鲍曼不动杆菌相关的颅内感染^[6-8]。国外研究报道,神经外科术后颅内鲍曼不动杆菌感染发生率约为 2.00% ~ 27.59%,病死率最高可达 72.7%^[3,9]。鲍曼不动杆菌对广谱抗生素的耐药性及血脑屏障对抗生素的低通透性是造成耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的极高死亡率的关键所在^[1]。本研究的死亡病例中 2 例在脑室内血肿引流通畅及 1 例颅内血肿清除后,神经功能障碍较术前明显好转,但因颅内泛耐药鲍曼不动杆菌感染持续进展,导致死亡。

3.2 泛耐药鲍曼不动杆菌敏感抗生素的选择

目前,对鲍曼不动杆菌敏感的抗生素主要为替加环素及多黏菌素^[10]。本研究中 26 株泛耐药鲍曼不动杆菌对替加环素的 MIC 为 2 mg/L,对多黏菌素的 MIC 为 1 mg/L。从抗生素敏感性上讲,多黏菌素要优于替加环素,但多黏菌素具有严重的肾脏毒性及中枢神经系统副反应^[11-12],如化学性脑膜炎、脑室炎及致癫痫作用等,且价格高昂,本单位无法获取。而替加环素作为新型的甘氨酸环类抗

生素,对耐碳青霉烯的革兰氏阴性杆菌(除铜绿假单胞菌外)具有良好敏感性^[13]。另外,相较于多黏菌素,人体对其耐受良好,尤其是在中枢神经系统,药物副反应发生率较低^[13]。因此,本研究选择替加环素作为治疗泛耐药鲍曼不动杆菌的主要治疗药物。需要注意的是,替加环素虽然对于泛耐药鲍曼不动杆菌敏感,但其作为一种抑菌剂的药理学缺点不容忽视,为了取得更好的抗菌作用,将替加环素和美罗培南联合静脉应用。美罗培南作为强效的碳青霉烯类抗生素,因其良好的血脑屏障通透性,长久以来一直作为经验性治疗颅内感染中对抗革兰氏阴性菌的最常用抗生素。虽然本研究中 26 株泛耐药鲍曼不动杆菌均对美罗培南耐药 (MIC 大于 8 mg/L),但通过加大剂量、减小给药间隔、延长输注时间,美罗培南仍能对鲍曼不动杆菌产生杀菌作用^[1,14]。由此在静脉用药方面,我们选择替加环素 100 mg/12 h 静脉滴注 + 美罗培南 2 g(输液泵泵注持续 3 h 以上)/6 h。因替加环素在本研究中的应用超出药品说明书中适应症范围,因此在替加环素使用前同 26 例患者或其直系亲属均进行细致的医患沟通并签署超药物说明书使用知情同意书。

3.3 替加环素鞘内注射途径的选择

绝大多数的抗生素对血脑屏障的透过率极低,尤其是高分子量水溶性抗生素,如替加环素血脑屏障的透过性仅仅只有 11%^[2,13]。为了提高脑脊液中的抗生素浓度,多项研究尝试通过鞘内注射方式来规避血脑屏障对抗生素脑脊液浓度的限制^[5,15-19]。

目前主流的替加环素脑脊液循环系统直接给药方式有 3 种,一是鞘内注射^[20-23],二是脑室内注射^[5,9,15-16,24],三是上述两种方式联合使用^[19,25]。笔者分析后认为鞘内注射比脑室内注射优点更明显。首先,替加环素分子量较高,即使是经过稀释的替加环素氯化钠混合液直接脑室内注入,仍可能对脑皮质、脑室及蛛网膜下腔的脑血管产生刺激,引起癫痫发作或血管痉挛^[2];其次,因颅内感染后脑脊液蛋白浓度升高及鲍曼不动杆菌具有强粘附的特性,脑室系统可能被脑脊液中大量的蛋白质及菌落堵塞形成密闭的分隔^[26]。脑室内注射替加环素可能对分隔内细菌不能产生有效的杀灭,使感染不断反复,迁延难愈。通过腰大池持续引流并鞘内注射替加环素,一方面可使炎性脑脊液不断沿侧脑室 - 腰大池方向流出,减少分隔形成的机会;另一方

面,脑室内炎症的存在也可使侧脑室脉络丛对血液中替加环素的通透性升高,可在一定程度上弥补鞘内注射的替加环素扩散到脑室后浓度下降的缺点。

3.4 鞘内给予替加环素剂量的选择

本研究 26 株泛耐药鲍曼不动杆菌对替加环素的 MIC 均为 2 mg/L。替加环素作为时间依赖性抗生素,且具有中至长时间的抗生素后效应(PAE),其药代动力学/药效学(PK/PD)的评价参数为时间曲线下面积(AUC)/MIC。通常当替加环素靶器官浓度达到 10 倍 MIC 即 20 mg/L 时,具有较强的药理学作用^[27]。因此许多学者鉴于成人蛛网膜下腔脑脊液容量通常为 140 mL 左右,选择鞘内注射替加环素的剂量为 2.0~2.5 mg^[15-16]。而另有学者鉴于成人脑脊液日均生成 400~500 mL,决定选择 5~10 mg 的替加环素进行鞘内注射^[5,19]。本研究中替加环素鞘内注射剂量选择倾向于后者,选择 0.5 g/L 的替加环素氯化钠混合液 10 mL,即替加环素剂量为 5 mg。另外,本研究中有 2 例患者存在腰大池引流管堵塞,选择重置腰大池引流管并行脑室引流后,通过腰大池引流管鞘内持续泵注浓度 20 mg/L 的替加环素氯化钠混合液 400 mL,通过腰大池-脑室外引流方向进行冲洗,既可避免引流管堵塞(脑室引流管管径大于腰大池引流管,不易堵塞)并降低脑脊液中细菌含量,又能维持脑脊液中替加环素浓度为 10 倍 MIC,确保对鲍曼不动杆菌的有效杀伤。

对相关文献进行复习后发现采用 2~10 mg 剂量范围内的替加环素通过脑室内或鞘内注射,均未发现明显的临床副作用^[15-16,19,21],本研究中替加环素鞘内应用也未发现神经毒副作用。尽管如此,仍要警惕鞘内注射抗菌药物后易出现的诸如头痛、癫痫发作、下肢麻木、肛门坠胀等不良反应,必要时采用提高替加环素稀释倍数及输液泵控制鞘内给药速度等措施^[28]。

4 结论

本研究通过对鲍曼不动杆菌颅内感染治疗难点分析,针对性选择抗生素种类、应用途径及剂量,阐明腰大池引流联合鞘内注射替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染是安全有效的。首次提出对于因脑脊液蛋白含量高造成腰大池引流管堵塞的患者,选择重置腰大池引流管并行脑室外引流后行腰大池-侧脑室方向替加环素生理盐水混合液持续冲洗的新方法并取得明显效果。但本研

究由于缺乏临床对照及采取腰大池-侧脑室方向替加环素混合液持续冲洗病例较少等原因,无法取得充分的循证医学证据及准确评估替加环素鞘内注射可能带来的神经系统毒副作用。要想进一步证实本研究的结论仍需要更大样本量的多中心前瞻性随机对照临床研究。

参 考 文 献

- [1] 魏俊吉,邱炳辉,马小军,等. 中国神经外科重症患者感染诊治专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2017,97(21):1607-1614.
- [2] Pandey S, Li L, Deng XY, et al. Outcome following the treatment of ventriculitis caused by multi/extensive drug resistance gram negative bacilli; acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumonia[J]. Front Neurol, 2019,23(9):1174.
- [3] Chen SF, Chang WN, Lu CH, et al. Adult Acinetobacter meningitis and its comparison with non-Acinetobacter gram-negative bacterial meningitis[J]. Acta Neurol Taiwan, 2005,14(3):131-137.
- [4] 任瑞明,李芳芳. 腰大池脑积液持续外引流加鞘内注射治疗术后颅内感染疗效分析. 现代诊断与治疗[J]. 2018,29(5):767-768.
- [5] Wu YX, Chen K, Zhao JW, et al. Intraventricular administration of tigecycline for the treatment of multidrug-resistant bacterial meningitis after craniotomy: a case report[J]. J Chemother, 2018,30(1):49-52.
- [6] 刘迎锋,赵自育,张伟. 创伤性脑脊液鼻漏的临床研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019,46(2):176-178.
- [7] Krol V, Hamid NS, Cunha BA. Neurosurgically related nosocomial Acinetobacter baumannii meningitis: report of two cases and literature review[J]. J Hosp Infect, 2009,71(2):176-180.
- [8] Pogue JM, Mann T, Barber KE, et al. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: epidemiology, surveillance and management[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013,11(4):383-393.
- [9] Cascio A, Conti A, Sinardi L, et al. Post-neurosurgical multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature[J]. Int J Infect Dis, 2010,14(7):e572-e579.
- [10] Cunha BA. Pharmacokinetic Considerations regarding Tigecycline for Multidrug-Resistant (MDR) Klebsiella pneumoniae or MDR Acinetobacter baumannii Urosepsis[J]. J Clin Microbiol, 2009,47(5):1613.
- [11] Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, et al. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treat-

- ment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41 (6) : 499-508.
- [12] Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species [J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9 (4) : 245-255.
- [13] Pankey GA. Tigecycline [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56 (3) : 470-480.
- [14] Kerz T, von Loewenich FD, Roberts J, et al. Cerebrospinal fluid penetration of very high-dose meropenem: a case report [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2018, 17 (1) : 47.
- [15] Lauretti L, D' Alessandris QG, Fantoni M, et al. First reported case of intraventricular tigecycline for meningitis from extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *J Neurosurg*, 2017, 127 (2) : 370-373.
- [16] Fang YQ, Zhan RC, Jia W, et al. A case report of intraventricular tigecycline therapy for intracranial infection with extremely drug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (31) : e7703.
- [17] Cascio A, Mezzatesta ML, Odierna A, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* ventriculitis successfully treated with intraventricular colistin [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 20 : 66-67.
- [18] 潘志国, 文强, 唐柚青, 等. 成功救治泛耐药鲍曼不动杆菌致颅内感染 1 例 [J]. *感染、炎症、修复*, 2014, 5 (1) : 54-55.
- [19] 赵健, 王仙, 张双, 等. 开颅术后并发泛耐药鲍曼不动杆菌性颅内感染病例报告并文献复习 [J]. *临床神经外科杂志*, 2017, 14 (4) : 310-312.
- [20] Razmkon A, Mehrafshan A, Bakhtazad A. Management of post-neurosurgical *Acinetobacter* infections: experiences obtained during an outbreak [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153 (2) : 435-436.
- [21] 陈宾, 张恒, 赵宗岷, 等. 替加环素鞘内注射治疗泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染 1 例报告及文献复习 [J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18 (4) : 335-339.
- [22] Deng ZW, Wang J, Qiu CF, et al. A case report of intraventricular and intrathecal tigecycline infusions for an extensively drug-resistant intracranial *Acinetobacter baumannii* infection [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (15) : e15139.
- [23] Wang LJ, Zhang JR, Yu XQ, et al. Intrathecal injection of tigecycline in treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis: a case report [J]. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*, 2017, 4 (3) : 182-184.
- [24] Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29 (1) : 9-25.
- [25] Long WY, Yuan J, Liu JP, et al. Multidrug Resistant Brain Abscess Due to *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis Cleared by Intraventricular and Intravenous Tigecycline Therapy: A Case Report and Review of Literature [J]. *Front Neurol*, 2018, 9 : 518.
- [26] 向迅捷, 徐才邦, 孙力, 等. 脑室冲洗与常规脑脊液置换在脑脊液蛋白增高脑积水中的比较研究 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46 (6) : 650-653.
- [27] Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 5 (3) : 185-192.
- [28] 颜建泉, 钱东翔, 罗鹏, 等. 万古霉素微量泵控制持续鞘内注射治疗颅内感染 [J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18 (7) : 91-93.