

长程皮下通道脑室外引流技术在重型颅脑损伤术后泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染治疗中的应用研究

毕长龙, 兰松, 罗湘颖, 刘劲芳
中南大学湘雅医院神经外科, 湖南长沙 410078

摘要:目的 探讨长程皮下通道脑室外引流(LTEVD)技术在治疗重型颅脑损伤(TBI)术后泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)颅内感染的临床效果。方法 回顾性分析2014年1月1日—2018年12月31日中南大学湘雅医院收治的65例TBI开颅术后并发颅内感染患者的临床资料。其中,50例以短程皮下通道脑室外引流(STEVD)技术治疗为STEVD组,15例术后并发XDR-AB性颅内感染行LTEVD技术治疗为LTEVD组。所有患者均进行围手术期规范化管理,依据脑脊液细菌培养药敏结果选择敏感抗生素治疗,XDR-AB者同期予以脑室内多黏菌素给药。**结果** 两组患者一般特征、脑积水发生率、新增感染率及病死率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。STEVD组脑室内置管时间为(10.7±5.3) d,中位数10.0 d。而LTEVD组脑室内留置导管时间为(31.7±9.2) d,中位数32.0 d。两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** LTEVD技术可以安全地延长脑室外引流时间超过1个月,疗效好,适用于难治性颅内感染或颅内外顽固性积液需长时程(>4周)脑脊液引流患者。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 4-8]

关键词:脑室外引流;颅内感染;鲍曼不动杆菌;泛耐药;长通道

中图分类号:R651.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.01.002

Clinical effect of long-tunneled external ventricular drain in treatment of intracranial infection with extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* after surgery for severe traumatic brain injury

BI Chang-Long, LAN Song, LUO Xiang-Ying, LIU Jing-Fang

Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China

Corresponding author:BI Chang-Long, Email: B1975310@163.com; LIU Jing-Fang, Email: 1427822007@qq.com,

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of long-tunneled external ventricular drain (LTEVD) in the treatment of intracranial infection with extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* (XDR-AB) after surgery for severe traumatic brain injury (TBI). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 65 patients with intracranial infection after craniotomy for TBI who were admitted to Xiangya Hospital of Central South University from January 1, 2014 to December 31, 2018, among whom 50 patients received short-tunneled external ventricular drain (STEVD) (STEVD group) and 15 received LTEVD for intracranial infection with XDR-AB (LTEVD group). All patients received standardized management in the perioperative period, and antibiotics were administered based on the drug susceptibility results of cerebrospinal fluid bacterial culture; the patients with XDR-AB infection were given intraventricular polymyxin B. **Results** There were no significant differences between the two groups in general features,

基金项目:湖南省自然科学基金(2011JJ5082)

收稿日期:2020-10-30;修回日期:2020-12-09

作者简介:毕长龙,男,1975年3月出生,主治医师,博士,主要从事颅脑创伤及神经重症工作,Email: B1975310@163.com。

通信作者:毕长龙与刘劲芳(Email: 1427822007@qq.com)为共同通信作者。

incidence rate of hydrocephalus, rate of new infections, and mortality rate ($P > 0.05$). The STEVD group had a duration of intraventricular drainage tube placement of 10.7 ± 5.3 d, with a median of 10.0 d, while the LTEVD group had a duration of 31.7 ± 9.2 d, with a median of 32.0 d; there was a significant difference in the duration between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** LTEVD can extend the duration of external ventricular drainage to more than 1 month with good safety and clinical effect, and therefore, it is suitable for patients requiring a long duration (> 4 weeks) of cerebrospinal fluid drainage due to refractory intracranial infection or intracranial/extracranial effusion.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(1): 4-8]

Keywords: external ventricular drainage; intracranial infection; *acinetobacter baumannii*; extensively drug-resistant; long-tunneled

颅内感染是神经外科开颅术后严重的并发症,国内文献报道发生率可达5%~8%^[1-2]。多见于开放性颅脑损伤、脑室留置导管、脑脊液漏及免疫力低下的患者^[1-4]。近年来,医院内获得性颅内感染发病率逐年增长,多重耐药(multidrug resistant, MDR),甚至是广泛耐药(extensive drug resistant, XDR)颅内感染者逐步增长,该类患者常合并重度的蛛网膜下腔及脑室炎,继发脑积水,需行脑室外引流(external ventricular drainage, EVD)技术治疗,甚至需长达4周的脑室内药物治疗^[4-5]。而常规EVD技术统称均为皮下短通道脑室外引流技术(short-tunneled external ventricular drainage, STEVD),脑室引流管直接经头皮切口或经头皮下通道引出固定,其出口仍位于头皮下,部位不恒定,皮下行程短(4~5 cm),易发生引流管出口处头皮溃烂、渗出、脑脊液漏等并发症,甚至定植细菌移位而导致颅内逆行性感染^[4-7]。本研究创建皮下长通道脑室外引流(long-tunneled external ventricular drainage, LTEVD)技术,脑室引流管出口位于下胸腹壁,皮下通道行程长达30 cm以上,将此技术联合多黏菌素B脑室内给药应用于创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)开颅术后继发泛耐药鲍曼不动杆菌(extensively drug-resistant *acinetobacter baumannii*, XDR-AB)颅内感染患者,取得较好的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2014年1月1日—2018年12月31日中南大学湘雅医院收治的65例重型TBI开颅手术患者临床资料。其中,50例行STEVD技术治疗为STEVD组:男35例,女15例;年龄18~70岁,平均 (48.2 ± 14.5) 岁;15例XDR-AB颅内感染患者采用LTEVD技术治疗联合多黏菌素B脑室内给药为LTEVD组:男11例,女4例;年龄18~65岁,平均 (39.1 ± 14.2) 岁。两组年龄、性别构成比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者EVD围手术期予以规范化的引流管管理和依据脑脊液细菌药敏结果指导静脉应用抗生素治疗。

纳入标准(STEVD组):①TBI术后并发颅内感染,符合颅内感染指南/共识诊断标准^[4-5];②年龄18~70岁。排除标准:①糖尿病或免疫系统疾病,长期应用激素治疗;②异物性或开放性颅脑损伤;③中途放弃治疗。

1.2 颅内感染诊断及治愈标准

1.2.1 临床诊断标准 符合中国神经外科重症患者感染诊治专家共识(2017)中颅内感染临床诊断标准^[4]。

1.2.2 病原学诊断标准 至少2次以上脑脊液细菌培养阳性。

1.2.3 治愈标准 连续2次如下指标正常为临床治愈。①脑脊液细菌培养阴性;②脑脊液常规及生化符合正常标准;③临床体征消失;④体温正常;⑤感染指标正常。

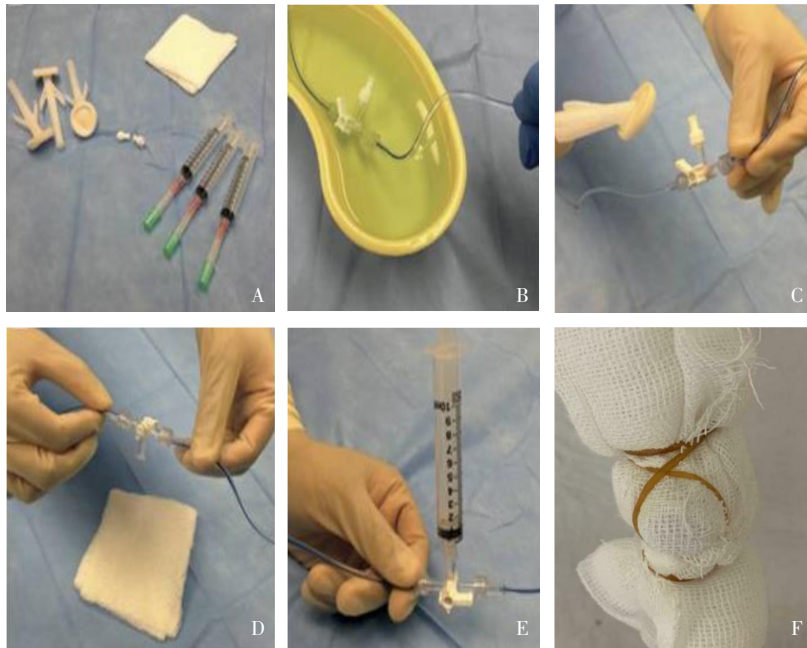
1.3 治疗方法

1.3.1 临床治疗 EVD术后予以神经外科常规治疗及监护,EVD引流管进行规范化管理,脑脊液取样及脑室内给药均参考文献采用标准化流程^[7-8]。抗生素选择依据临床经验结合脑脊液培养与药敏结果,同期静脉及脑室内给药。15例XDR-AB颅内感染患者同期给予多黏菌素B(2.5~5.0万单位)脑室内隔天给药。限定脑脊液引流量 < 200 mL/d,每3天监测脑脊液常规及生化,行脑脊液细菌培养及药敏实验(见图1)。

1.3.2 手术治疗 所有EVD技术均在手术室进行,选取脑室额角穿刺置管,施术者具有熟练的操作经验。STEVD组脑室内引流管经头皮下通道(5 cm)另戳口引出固定。LTEVD组选择美敦力带抗菌涂层导管,置管前将导管分别浸泡在含有多黏菌素B和万古霉素的生理盐水中各1 h,其腹腔端经头皮下、耳后、颈胸壁牵引至腹壁上方戳口引出,皮外端呈环状并用缝线十字4点固定在胸壁上,后用无菌贴膜广覆盖(出口周围至少5 cm)(见图2)。

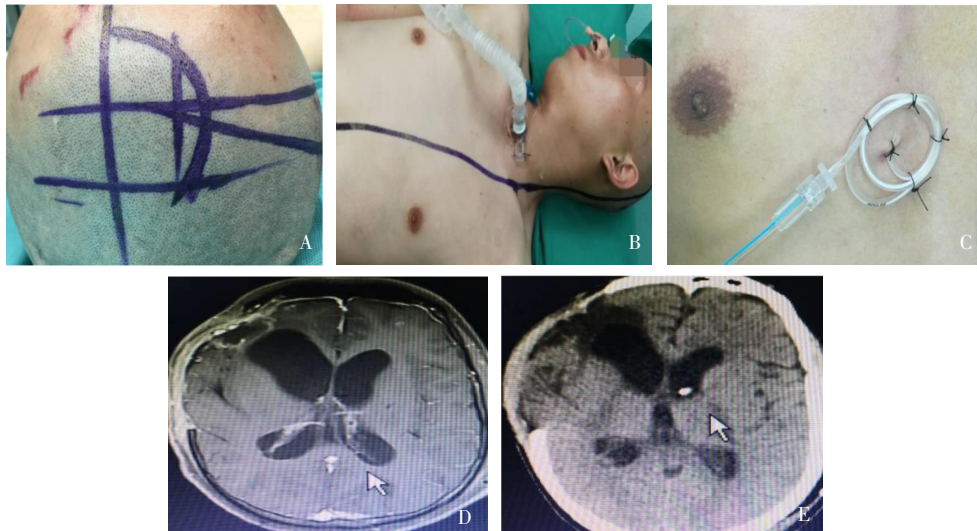
1.4 统计学方法

应用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用方差分析(正态分布)或秩和检验(非正态分布);计数资料以例表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



A: 严格无菌原则,术中带帽子、手套及穿无菌隔离衣,准备无菌用品;B:三通45°关闭,其与近端至少5 cm浸泡于氯己定或络合碘溶液中5 min;C:护士在无菌术野外固定三通,术者打开三通再次消毒接口3次;D:将接口向下倾倒消毒液,向远端10 mL生理盐水冲洗3次;E:术者进行脑室内给药等操作后,旋紧螺帽;F:无菌纱布包扎及橡皮筋捆扎固定

图1 脑脊液取样或冲管等操作中EVD感染控制策略



A:皮瓣式手术切口及穿刺点(Kocher点)选择;B:模拟脑室腹腔分流术勾画皮下通道行程;C:导管胸壁出口环状并用缝线十字四点固定;D:LTEVD术前MRI;E:LTEVD术后CT

图2 LTEVD手术步骤

2 结果

2.1 并发症与预后情况

随访3个月,STEVD组死亡18例,合并脑积水26例,行脑室腹腔分流术(ventriculoperitoneal shunt, VPS)22例,新增颅内感染8例。LTEVD组死亡4例,合并脑积水11例,行VPS 10例,近期无导管相关并发症,无颅内新增感

染。两组在患者病死率、脑积水发生率及新增颅内感染率方面比较,差异无统计学意义(χ^2 值为0.129、1.360及1.455,相应P值为0.720、0.244和0.228)。

2.2 抗生素应用情况

65例颅内感染者根据脑脊液细菌培养药敏结果选择敏感抗生素治疗,并参照临床病情变化予以经验性更改

抗生素同期静脉及鞘内/脑室内给药。LTEVD组中6/12例对替加环素中介敏感,9/12例对替加环素敏感,15例对碳青霉烯类及氨基糖苷类耐药,7/15例对舒普深中介,6/12例对舒普深耐药,仅2/12例对舒普深敏感。依据细菌药敏结果,静脉应用替加环素及舒普深,联合多黏菌素B脑室内给药,达到临床治愈标准后降阶梯继续口服或静滴抗生素2周后停药。

2.3 脑室内置管时间分析

STEVD组脑室内留置导管时间2~25 d,平均(10.7±5.3) d,中位数10.0 d。而LTEVD组脑室内留置导管时间15~49 d,平均(31.7±9.2) d,中位数32.0 d。STEVD组与LTEVD组脑室内留置导管时间95%可信区间分别为(8.7~12.7)与(26.6~36.8) d。两组比较,差异有统计学意义($t=-3.296, P=0.001$)。

3 讨论

颅内感染是开颅术后严重并发症,尤其是包括对碳青霉烯类等抗生素多重耐药甚至是XDR-AB颅内感染发生率逐年增长,据报道其致死率高达72.7%^[9-10]。《2012年中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》及《2017年中国神经外科重症患者感染诊治专家共识》提出针对院内获得性该类鲍曼不动杆菌肺部或颅内感染推荐舒巴坦类、多黏菌素类及四环类药物静脉联合治疗。但这些药物透过血脑屏障能力较差,在脑脊液中Mic值低,必须鞘内/脑室内给药^[11-13]。多数研究表明多黏菌素B鞘内或脑室内给药能提高MDR/XDR鲍曼不动杆菌颅内感染的治愈率,缩短住院时间,降低死亡率^[13-16]。Mohammed等提出同期静脉及脑室内予多黏菌素B治疗,84.0%患者预后较好^[10]。本组15例XDR细菌颅内感染患者应用LTEVD技术,予以多黏菌素B脑室内给药,临床效果更佳,治愈率73.3%。

炎症脑脊液引流是治疗颅内感染主要原则,鲍曼不动杆菌颅内感染患者其脑脊液常存在高浓度的脑脊液蛋白,且伴有絮状物,仅行腰穿或腰大池置管引流常难以获得满意疗效,尤其是对于伴有脑室炎或脑积水患者应积极行EVD技术。而常规的STEVD技术引流管位于头皮下,行程短,易发生逆行性感染,其发生率在3.4%~32.2%,每天引流感染率增加约1.0%,较高累积感染率是该技术的弊病^[4-8]。Mohammed等Meta分析表明,在纳入的126例鲍曼不动杆菌颅内感染治疗中,平均静脉应用抗生素时长为27.0 d,而脑室内给药平均时长为21.0 d(3周)^[10]。尽管Flint等通过改进EVD技术与引流管管理措施,使EVD术后颅内感染率接近0%,但是其脑室内置管时间仍限制在2周内。有些学者利用Ommaya储液囊进行颅内感染的治疗,储液囊仍位于头皮下,其相关感染率仍会伴随着引流时间延长而上升,且储液囊抽取脑脊液量较少,不能缓解脑积水后的颅高压^[5,17]。2011年Lin等报道6例结脑

合并脑积水患儿行LTEVD技术,可以安全地将引流时间延长到4~6个月^[18]。Collins对177例行LTEVD技术的患儿临床资料分析,发现仅有5例发生新增颅内感染,与应用STEVD技术的14项研究相比较,其脑脊液引流感染率、导管脱出或脑室内移位发生率降低,可以安全地将EVD引流时间延长到42.0 d^[19]。2019年Tobin等研究发现15例平均年龄16岁颅内感染患者应用LTEVD技术治疗安全性及有效性均较佳,这些研究报道多数倾向于儿童/青少年患者^[20]。

本研究LTEVD组15例XDR鲍曼不动杆菌患者均为成人,平均年龄39岁,脑室内置管时间最长49.0 d,平均(31.7±9.2) d,中位数32.0 d,术后无脑室端导管移位或脱落,无导管相关感染,无远端脑脊液漏。切口不愈合等并发症,多次脑脊液培养未发现有新增颅内感染,临床治愈率为73.3%。而同期STEVD组50例患者平均脑室内置管时间仅有(10.7±5.3) d,中位数10.0 d。由于LTEVD组病例较少,尽管STEVD组出现8例新增颅内感染,但两组比较无差异。笔者将改良的LTEVD技术,扩展应用于硬膜下/头皮下积液需长期外引流的患者,也获得较好临床效果。LTEVD的优势:①弧形皮瓣式头皮切口,将颅骨钻孔位置固定于皮瓣正中心,避免头皮切口脑脊液漏。②脑室引流管选取带有抗菌涂层导管,术前分别经多黏菌素及万古霉素浸泡1 h,导管远端全程密闭式埋藏在头皮下并经前下胸壁或腹壁皮肤戳口引出,末端进行多圈环绕缝合十字4点固定于胸壁上,胸壁肌肉发达,皮下组织致密,收缩能力强,脑脊液漏概率低。皮下长度>30 cm,出口距离脑室较远,细菌移位距离延长,这些措施能降低脑室端脱管率及颅内逆行性新增感染率^[6,21-22]。③导管末端出口外接密闭式引流袋,三通距离人体较远,术后引流管护理与脑脊液取样及脑室内给药均方便;④脑脊液相关操作远离头颈部,尤其是对于气管切开患者,能够降低医源性颅内感染发生率。已有研究表明导管与引流袋非密闭式连接、多次进行脑脊液近距离取样等操作均是导致EVD相关感染的危险因素^[22]。

总之,相比较STEVD技术,这种LTEVD技术可以安全地延长EVD引流时间超过1个月,能够提高难治性颅内感染的治愈率,该技术最适用于需长时间脑脊液引流,如难治性颅内感染或颅内积液(硬膜下/硬膜外/头皮下积液)患者,应用带抗菌涂层引流管行皮下长通道引流及围手术期引流管的规范化管理能够有效的降低术后颅内感染率,该技术值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] Chen SS, Cui A, Yu KK, et al. Risk factors associated with meningitis after neurosurgery: a retrospective cohort study in a Chinese hospital[J]. World Neurosurg. 2018, 111: e546-e563.
- [2] Mrowczynski OD, Langan ST, Rizk EB. Intra-cerebrospinal fluid

- antibiotics to treat central nervous system infections: a review and update[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 170: 140-158.
- [3] Camacho EF, Boszczowski I, Basso M, et al. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain[J]. Infection, 2011, 39(1): 47-51.
- [4] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 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.
- [5] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for health-care-associated ventriculitis and meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(6): e34-e65.
- [6] Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, et al. The insertion and management of external ventricular drains: an evidence-based consensus statement : a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society[J]. Neurocrit Care, 2016, 24(1): 61-81.
- [7] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 神经外科脑脊液外引流中国专家共识(2018版)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(21): 1646-1649.
- [8] Flint AC, Rao VA, Renda NC, et al. A simple protocol to prevent external ventricular drain infections[J]. Neurosurgery, 2013, 72(6): 993-999.
- [9] 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.
- [10] Mohammed N, Savardekar AR, Patra DP, et al. The 21st-century challenge to neurocritical care: the rise of the superbug *Acinetobacter baumannii*. A meta-analysis of the role of intrathecal or intraventricular antimicrobial therapy in reduction of mortality [J]. Neurosurg Focus, 2017, 43(5): E8.
- [11] Jamjoom AAB, Joannides AJ, Poon MT, et al. Prospective, multi-centre study of external ventricular drainage-related infections in the UK and Ireland[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(2): 120-126.
- [12] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- [13] Chusri S, Sakarunchai I, Kositpantawong N, et al. Outcomes of adjunctive therapy with intrathecal or intraventricular administration of colistin for post-neurosurgical meningitis and ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(4): 646-650.
- [14] Fotakopoulos G, Makris D, Chatzi M, et al. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin[J]. Acta Neurochir (Wien), 2016, 158(3): 603-610.
- [15] Ziaka M, Markantonis SL, Fousteri M, et al. Combined intravenous and intraventricular administration of colistin methanesulfonate in critically ill patients with central nervous system infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1938-1940.
- [16] Sipahi OR, Mermer S, Demirdal T, et al. Tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis: results of the Ege study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 172: 31-38.
- [17] Khan FY, Abukamar M, Anand D. Nosocomial *Pseudomonas putida* meningitis: a case report and literature review[J]. Oman Med J, 2017, 32(2): 167-169.
- [18] Lin J, Zhang N, Sheng HS, et al. Modified external ventricular drainage in pediatric tuberculous meningitis: is it possible to avoid ventriculoperitoneal shunt placement? [J]. Pediatr Neurosurg, 2011, 47(2): 108-112.
- [19] Collins CD, Hartley JC, Chakraborty A, et al. Long subcutaneous tunnelling reduces infection rates in paediatric external ventricular drains[J]. Childs Nerv Syst, 2014, 30(10): 1671-1678.
- [20] George T, Moorthy RK, Rajshekhar V. Long tunnel external ventricular drain: an adjunct in the management of patients with infection associated hydrocephalus[J]. Br J Neurosurg, 2019, 33(6): 659-663.
- [21] Mikhaylov Y, Wilson TJ, Rajajee V, et al. Efficacy of antibiotic-impregnated external ventricular drains in reducing ventriculostomy-associated infections[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(5): 765-768.
- [22] Konstantelias AA, Vardakas KZ, Polyzos KA, et al. Antimicrobial-impregnated and -coated shunt catheters for prevention of infections in patients with hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurosurg, 2015, 122(5): 1096-1112.

责任编辑:王荣兵