

万古霉素鞘内注射治疗开颅术后颅内感染疗效探讨

Effect of intrathecal injection of vancomycin on intracranial infections after craniotomy

徐波(XU Bo)¹, 李维平(LI Wei-ping)²

(1 深圳市蛇口人民医院, 广东 深圳 518067; 2 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035)

(1 Shekou People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518067, China; 2 Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China)

[摘要] 目的 探讨鞘内注射万古霉素治疗开颅术后颅内感染的临床效果。方法 2001 年 3 月—2009 年 9 月, 对 62 例开颅手术后颅内感染患者分组治疗, 其中 30 例采用静脉广谱、高效抗菌药物 + 鞘内注射万古霉素治疗, 设为 A 组; 另 32 例单纯静脉给予广谱、高效抗菌药物治疗, 设为 B 组。观察并比较 2 组疗效。结果 A 组治疗 1 周, 颅内感染治愈 14 例(46.67%), 2 周治愈 28 例(93.33%); B 组治疗 1 周, 颅内感染治愈 4 例(12.50%), 2 周治愈 12 例(37.50%)。A、B 两组治疗 1、2 周的治愈率比较, 差异均有显著性(均 $P < 0.05$)。结论 静脉给予广谱、高效抗菌药物 + 万古霉素鞘内注射治疗开颅术后颅内感染, 安全有效并可缩短疗程。

[关键词] 神经外科; 颅脑手术; 颅内感染; 万古霉素; 鞘内注射

[中图分类号] R651.1⁺1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-9638(2010)05-0361-03

颅内感染是影响神经外科开颅手术患者预后的重要因素之一。由于血脑屏障的存在, 对开颅术后颅内感染的治疗, 单纯静脉应用大剂量广谱抗菌药物, 有时效果不满意。2001 年 3 月—2009 年 9 月, 2 家医院对 62 例神经外科开颅手术后颅内感染患者, 分别采用静脉滴注广谱、高效抗菌药物(简称静脉用药)与静脉用药 + 鞘内注射万古霉素(简称鞘内注射)治疗, 并观察 2 种治疗方法的效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 静脉用药 + 鞘内注射组(A 组)30 例, 男 21 例, 女 9 例; 年龄 23~69 岁, 平均(40.0 ± 12.5)岁; 其中闭合性颅脑外伤 6 例, 高血压脑出血开窗血肿清除术 6 例, 微创穿刺引流术 5 例, 脑室外引流术 5 例, 幕下肿瘤 4 例, 幕上肿瘤 2 例, 脑室-腹腔分流术 2 例。单纯静脉用药组(B 组)32 例, 男 25 例, 女 7 例; 年龄 19~65 岁, 平均(36.0 ± 14.5)岁; 闭合性颅脑外伤 8 例, 脑室外引流术 8 例, 高血压脑出血开瓣手术 5 例, 微创穿刺引流术 5 例, 幕上肿瘤开颅手术 3 例, 幕下肿瘤手术 1 例, 脑室-腹腔分流术 1 例, 颅骨缺损修补术 1 例。两组患者年龄、

手术方式及术后颅内感染时间比较, 差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准^[1] (1) 高热、头痛、呕吐、脑膜刺激征阳性等临床症状; (2) 脑脊液白细胞 $> 10.0 \times 10^6 / L$, 外周血白细胞 $> 10.0 \times 10^9 / L$; (3) 脑脊液中糖定量 $< 2.5 \text{ mmol} / L$, 蛋白定量 $> 0.45 \text{ g} / L$; (4) 脑脊液或颅内引流管头细菌培养阳性。其中满足第 4 条, 可诊断颅内感染, 培养阴性则需同时满足前 3 条。两组 62 例患者全部都有发热, 体温(腋温) $> 38.5^\circ\text{C}$ 。脑膜刺激征伴意识恶化 38 例(61.29%), 其中 A 组 21 例(70.00%), B 组 17 例(53.13%)。62 例患者全部行脑脊液常规及生化检查、细菌病原学检查。A 组检出金黄色葡萄球菌 3 例, 表皮葡萄球菌 2 例, 阳性率 16.67%; B 组检出金黄色葡萄球菌 2 例, 表皮葡萄球菌 1 例, 溶血葡萄球菌 1 例, 阳性率 12.50%。

1.3 治疗方法 A 组: 静脉应用广谱三代头孢类抗生素 28 例(头孢哌酮/他唑巴坦 12 例, 头孢曲松 10 例, 头孢他啶 6 例), 碳青霉烯类抗生素(美罗培南)2 例; 腰穿放出脑脊液 10~20 mL, 0.9%生理盐水 10 mL + 万古霉素 50 mg(商品名: 稳可信 Vancocin CP, 美国礼来制药有限公司生产, 规格 500 mg, 进

[收稿日期] 2009-11-11

[作者简介] 徐波(1960-), 男(汉族), 天津市人, 副主任医师, 主要从事神经外科临床研究。

[通讯作者] 徐波 E-mail: dr.xubo@yahoo.com.cn

口药物注册证号: H20080356) 鞘内注射, 每日 1 次^[2], 连续 3 d, 3 d 后改为隔日 1 次。3 例持续腰大池外引流, 鞘内注药后夹闭 2 h。B 组: 静脉应用广谱三代头孢类抗生素 29 例(头孢哌酮/他唑巴坦 11 例, 头孢曲松 11 例, 头孢他啶 7 例), 碳青霉烯类抗生素(美罗培南) 3 例。A、B 两组病例静脉用抗菌药物种类差异无显著性($P > 0.05$)。

1.4 治愈标准 临床症状消失, 脑脊液常规、生化检查连续 3 次正常, 脑脊液细菌学检查阴性。

1.5 统计方法 采用 SPSS10.0 软件进行数据的统计分析, A、B 两组治愈率采用百分率表示, 经 χ^2 检验处理, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

A 组治疗 1 周, 颅内感染治愈 14 例(46.67%), 2 周治愈 28 例(93.33%); B 组治疗 1 周, 颅内感染治愈 4 例(12.50%), 2 周治愈 12 例(37.50%)。A、B 两组治疗 1、2 周的治愈率比较, 差异均有显著性(均 $P < 0.05$), 详见表 1。

表 1 A、B 两组治疗 1、2 周治愈率比较(例, %)

组别	例数	1 周治愈率	2 周治愈率
A 组	30	14(46.67)	28(93.33)
B 组	32	4(12.50)	12(37.50)
χ^2		4.87	4.63
P		< 0.05	< 0.05

3 讨论

手术后颅内感染是神经外科手术严重的并发症。有报道^[3-4], 开颅术后颅内感染率为 2%~18%, 病死率达 27.4%~39.2%; 重型颅内感染死亡率高达 57.1%^[5-6]。所以, 颅内感染的早期诊断对患者的预后意义重大。早诊断、早治疗, 预后好, 反之预后极差。神经外科手术术后颅内感染主要为医源性, 其诊断目前主要依据临床症状及脑脊液常规、生化和细菌学检查。其中脑脊液细菌学检查培养出病原菌, 被认为是诊断颅内感染的金标准。但是, 颅内感染早期脑脊液细菌学检查阳性率常较低。张志明等^[7]报道一组脑脓肿病例, 脑脊液细菌学检查阳性率为 43.75%; 周良辅^[8]报道一组清洁开颅手术后颅内感染病例, 细菌学检查阳性率为 15.63%, 提示临床症状 + 脑脊液常规检查明确术后颅内感染者, 细菌学检查很大部分可能为阴性。本组病例脑

脊液细菌学检查阳性率为 14.52%。分析其原因可能为术前、术后广谱抗菌药物的大量、广泛应用, 细菌室人员操作水平不同等多种因素, 导致颅内感染早期脑脊液细菌学检查阳性率较低。但在临床实践中, 如依靠脑脊液细菌学培养阳性确诊颅内感染再进行治疗, 则很可能失去治疗颅内感染的最佳时机, 导致严重后果。张涛等^[9]研究认为, 脑脊液检查结果对颅内感染的诊断及预后判断有重要的参考价值, 病原学检查是颅内感染的确诊依据, 但因阳性率低, 故临床诊断不能过分依赖其结果。时忠华等^[10]认为有颅内感染诱因患者, 一旦脑脊液白细胞绝对值超过正常比例, 即使细菌分离阴性也需要早期经验性治疗, 及早行鞘内注射抗菌药物。

在引起神经外科手术术后颅内感染的病原菌中, 以葡萄球菌属细菌感染率最高, 这是因为侵袭性手术操作、颅内留置引流管、手术暴露时间较长等因素所致。各种外接引流管间接沟通了颅内脑脊液系统和体表, 而体表最常见的细菌为葡萄球菌等革兰阳性菌, 引流管的存在使它们更容易沿着引流管逆行进入脑脊液系统引起颅内感染。Dempsey 等研究发现, 神经外科术后颅内感染革兰阳性球菌占 87%。目前针对颅内感染的主要治疗手段依然是抗生素静脉给药(通常选用三代头孢类抗生素静脉应用)。第三代头孢类抗生素是一种广谱高效杀菌药, 对革兰阳性球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、克雷伯菌属、变形杆菌属等均有较强的杀菌作用。但是, 颅内感染难治性在于颅腔、脊髓腔是一个相对封闭的腔隙, 炎性脑脊液在体内循环不能引流, 且抗菌药物能透过血脑屏障并达到有效药物浓度的极少。头孢类抗生素透过血脑屏障能力有限, 不能完全快速控制病情。

万古霉素为糖肽类抗生素, 虽然抗菌谱窄但可覆盖神经外科术后颅内感染最常见的革兰阳性球菌。万古霉素穿越血脑屏障的能力较差, 所以静脉用药难以达到有效治疗目的。戴自英^[11]的研究显示, 抗菌药物浓度达到有效杀菌浓度的 10 倍时, 其抗菌效果更好。然而绝大多数抗菌药物经静脉用药, 蛛网膜下腔内难以快速达到上述药物浓度。鞘内注射万古霉素后, 药物进入脑脊液, 可绕过血脑屏障的作用, 使药物在脑脊液中达到较高的浓度。推荐剂量为成人 20 mg/d; 但用药过程中需注意万古霉素相关的不良反应, 如头痛、呕吐、抽搐、呼吸困难、听力障碍、肾功能障碍等。Pfausler 等^[12]采取鞘内注入万古霉素 10 mg/d 与经静脉每 6 h 注入万古

霉素 500 mg 后, 脑脊液内万古霉素的质量浓度分别最高为 565.58 mg/L 和 1.73 mg/L, 前者在脑脊液中的药物浓度是后者的 300 多倍, 而用量仅为后者的 1/1 000。因此, 鞘内注入万古霉素能够减少静脉用药剂量而达到治疗的目的, 从而减少药物全身不良反应及降低治疗费用。向进等^[2]研究显示, 神经外科手术术后颅内革兰阳性细菌感染, 单纯鞘内注入万古霉素, 用量在 100~140 mg/d, 是杀菌的最佳剂量, 安全有效; 尽管鞘内达到 140 mg/d, 但因为是椎管内局部用药, 患者是安全的, 无不良反应。梁朝峰等^[13]报道, 万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)颅内感染, 静脉给药组的临床有效治疗时间平均为 24.2 d; 鞘内给药组平均 14.9 d; 静脉+鞘内给药组平均 8.8 d; 临床有效治疗时间: 静脉+鞘内给药组<鞘内给药组<静脉给药组; 总不良反应发生率, 静脉给药组为 25%, 静脉+鞘内给药组为 10%, 鞘内给药组为 9.5%。

神经外科侵袭性手术操作存在颅内感染诱因, 一旦出现颅内感染, 临床症状及脑脊液白细胞超过正常比例, 即使细菌分离阴性, 也需要早期在静脉给予广谱、高效抗菌药物的同时鞘内注入敏感抗菌药物, 提高颅内感染早期治愈率, 从而缩短疗程、降低治疗费用。

[参 考 文 献]

[1] 裴天仑, 金国良, 王晓明. 神经外科术后颅内感染相关因素分析与预防对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(19): 2553 -

2555.

- [2] 向进, 郭伟, 王莉莉, 等. 鞘内阶梯浓度用药治疗术后颅内葡萄球菌感染的临床研究[J]. 中国临床神经外科杂志, 2007, 12(9): 540 - 542.
- [3] Boque M C, Bodi M, Rello J. Trauma, head injury an neuro-surgery infections[J]. Semin Respir Infect, 2000, 15(4): 280 - 286.
- [4] 尚爱加, 程东源, 周定标, 等. 清洁开颅手术后颅内感染的治疗[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(2): 84 - 86.
- [5] 刘旭, 穆锦江, 陈亚民. 86 例神经外科术后颅内感染分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(6): 635 - 636.
- [6] 柳国良, 罗世祺, 王涛. 开颅手术后颅内感染死亡原因及教训[J]. 中华神经外科杂志, 1995, 11(5): 297 - 299.
- [7] 张志明, 聂本津, 祝北林. 颅内感染的发生和防治体会[J]. 中国危重病急救医学杂志, 2005, 17(5): 315 - 316.
- [8] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2001: 318.
- [9] 张涛, 杜彦辉. 颅内感染患者脑脊液检查结果分析[J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(9): 794 - 796.
- [10] 时忠华, 蔡学见, 王玉海, 等. 颅内细菌感染的诊治[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(12): 1366 - 1368.
- [11] 戴自英. 实用抗菌药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 302 - 304.
- [12] Pfausler B, Spiss H, Beer R. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy [J]. J Neurosurg, 2003, 98(5): 1040 - 1044.
- [13] 梁朝峰, 李文胜, 何海勇, 等. 万古霉素治疗耐甲氧西林革兰阳性菌所致颅内感染的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(8): 1108 - 1110.

(上接第 377 页)

工作人员的手卫生、无菌操作技术的管理及抗菌药物的合理使用。

本次现患率调查结果显示, 抗菌药物的使用, 内科以治疗用药为主(54.26%), 外科以预防用药为主(76.19%); 在抗菌药物使用目的方面, 内、外科的比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗菌药物的使用方式主要为单一用药。调查结果还表明, 内、外科的病原学送检率都很低, 说明治疗用药多为经验性用药, 大多无药敏试验结果支持, 而且真菌检出率较高, 二重感染现象严重, 因此加强抗菌药物的合理使用迫在眉睫。为此, 医院将 2009 年 2 月设为抗菌药物合理使用推广月, 开展了一系列宣传活动, 如抗菌药物专题讲座、抗菌药物合理使用规范知识竞赛等, 同时制定严格的管理制度, 促使临床医生能在临床

实践中严格掌握抗菌药物使用的适应证, 提高微生物学送检率。

[参 考 文 献]

- [1] 王瑞臣, 沈钺, 杨又力, 等. 926 例医院感染现患率及抗菌药物应用调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(1): 89 - 91.
- [2] 任南, 文细毛, 吴安华. 全国医院感染横断面调查结果的变化趋势研究[J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(1): 16 - 18.
- [3] 刘坤, 李有信, 冯喆, 等. 综合性医院医院感染现患率调查研究[J]. 中国感染控制杂志, 2006, 5(1): 48 - 50.
- [4] 孟黎辉, 郑佳, 张晓炜, 等. 医院感染现患率调查与分析[J]. 中国感染控制杂志, 2005, 4(1): 70 - 71.
- [5] 景海涛. 外科危重病患者的抗生素降阶梯治疗[J]. 农垦医学, 2008, 30(1): 37 - 39.