

万古霉素两种给药途径辅助持续引流治疗脑外伤继发颅内感染的临床研究

田小文^{1*}, 蔡翠珠², 赵如峰², 王方², 徐世双¹, 王磊³(1.海南省乐东黎族自治县中医院神经外科, 海南乐东 572500; 2.三亚市中医院内科, 海南三亚 572000; 3.解放军92474部队医院普通外科, 海南三亚 572018)

中图分类号 R641 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0653-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.21

摘要 目的: 考察万古霉素脑室和鞘内灌注两种给药途径辅助持续引流治疗脑外伤继发颅内感染的临床疗效, 以及对患者颅内压和脑脊液指标水平等的影响。方法: 选取三亚市中医院2012年1月—2015年6月收治的脑外伤继发颅内感染患者共180例, 按抽签法随机分为对照组和观察组, 各90例, 分别在侧脑室与腰大池联合持续引流的基础上给予万古霉素(20 mg溶于5 mL生理盐水中)脑室和鞘内灌注治疗, q12 h, 疗程均为7 d。比较两组患者的临床疗效, 感染控制时间, 治疗前后体温、颅内压和脑脊液指标水平, 以及不良反应发生情况。结果: 治疗后, 观察组患者的总有效率(95.56%)显著高于对照组(77.78%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的感染控制时间 $[(9.67 \pm 1.10) \text{d}]$ 显著短于对照组 $[(11.84 \pm 1.29) \text{d}]$, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者的体温、颅内压、脑脊液中蛋白质和白细胞水平均较治疗前显著降低, 脑脊液中葡萄糖水平较治疗前显著升高, 且观察组患者上述指标均显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 万古霉素鞘内灌注给药辅助持续引流治疗脑外伤继发颅内感染可有效加快病情康复进程, 降低患者体温和颅内压, 并有助于改善脑脊液相关指标, 疗效优于脑室灌注给药。

关键词 万古霉素; 脑室灌注; 鞘内灌注; 脑外伤; 颅内感染; 颅内压

Clinical Study on 2 Routes of Vancomycin Administration Assisting with Continuous Drainage in the Treatment of Intracranial Infection Secondary to Traumatic Brain Injury

TIAN Xiaowen¹, CAI Cuizhu², ZHAO Rufeng², WANG Fang², XU Shishuang¹, WANG Lei³(1. Dept. of Neurosurgery, Hainan Province Ledong Li Autonomous County Hospital of TCM, Hainan Ledong 572500, China; 2. Dept. of Internal Medicine, Sanya Hospital of TCM, Hainan Sanya 572000, China; 3. Dept. of General Surgery, No. 92474 Hospital of PLA, Hainan Sanya 572018, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy of cerebroventricular perfusion and intrathecal perfusion of vancomycin assisting with continuous drainage in the treatment of intracranial infection secondary to traumatic brain injury, and its effects on cerebrospinal fluid indexes and intracranial pressure. METHODS: One hundred and eighty patients with intracranial infection secondary to traumatic brain injury selected from Sanya Hospital of TCM during Jan. 2012 to Jun. 2015 were randomly divided into control group and observation group according to lottery, with 90 cases in each group. They were given cerebroventricular perfusion and intrathecal perfusion of vancomycin (20 mg dissolved in 5 mL normal saline) in cella lateralis and lumbar cisterna respectively combined with continuous drainage, q12 h. Both groups received treatment for 7 d. Clinical efficacy, the time of infection control were compared between 2 groups as well as body temperature, intracranial pressure and cerebrospinal fluid indexes before and after treatment, and the occurrence of ADR. RESULTS: After treatment, total response rate of observation group (95.56%) was significantly higher than that of control group (77.78%), with statistical significance ($P < 0.05$). The time of infection control in observation group $[(9.67 \pm 1.10) \text{d}]$ was significantly shorter than in control group $[(11.84 \pm 1.29) \text{d}]$, with statistical significance ($P < 0.05$). Body temperature, intracranial pressure, cerebrospinal fluid protein and leukocyte of 2 groups were significantly lower than before treatment; cerebrospinal fluid glucose level was increased significantly compared to before treatment; above indexes of observation group were significantly better than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The intrathecal perfusion of vancomycin assisting with continuous drainage in the treatment of intracranial infection secondary to traumatic brain injury can effectively speed up the rehabilitation process, reduce the body temperature and intracranial pressure, and is helpful to improve the relevant cerebrospinal fluid indexes. Therapeutic efficacy of it is better than that of cerebroventricular perfusion.

KEYWORDS Vancomycin; Cerebroventricular perfusion; Intrathecal perfusion; Traumatic brain injury; Intracranial infection; Intracranial pressure

* 副主任医师。研究方向: 脑外伤。电话: 0898-85520209。E-mail: hljit3000@163.com

颅内感染是脑外伤术后常见并发症类型之一, 如不及时有效控制可导致患者昏迷甚至死亡。流行病学研

究显示,脑外伤继发颅内感染患者的病死率高达14%~18%^[1]。因此,如何有效控制脑外伤继发颅内感染程度、改善远期预后已成为医学界关注的热点和难点之一。以往颅内感染治疗多采用大剂量抗菌药物静脉滴注,但已被证实难以达到有效抗感染效果,还可能诱发条件致病菌及耐药菌出现,无法满足临床需要^[2-3]。近年来,抗菌药物脑室和鞘内灌注被广泛应用于颅内感染治疗,但何者更具疗效优势尚缺乏相关随机对照研究证实。基于此,本研究以三亚市中医院(以下简称“我院”)2012年1月—2015年6月收治的脑外伤继发颅内感染患者共180例作为研究对象,分别在侧脑室与腰大池联合持续引流的基础上给予万古霉素脑室和鞘内灌注治疗,以探讨抗菌药物两种给药途径辅助持续引流对此类患者的临床疗效,以及对患者颅内压和脑脊液指标水平等的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)因脑外伤行开颅手术治疗,且符合颅内感染诊断标准^[4]的患者;(2)年龄为18~80岁;(3)患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)对研究药物过敏者;(2)腰椎穿刺禁忌证者;(3)免疫系统疾病患者;(4)血液系统疾病患者;(5)恶性肿瘤患者;(6)严重感染、低血压及严重电解质紊乱的患者;(7)临床资料不全者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会批准后,选取我院2012年1月—2015年6月收治的脑外伤继发颅内感染患者共180例,按抽签法随机分为对照组和观察组,各90例。对照组患者中男性51例,女性39例;年龄为24~77岁,平均年龄为(59.40±6.92)岁;依据意识状态划分:昏迷12例,意识朦胧31例,嗜睡47例。观察组患者中男性54例,女性36例;年龄为22~76岁,平均年龄为(59.61±6.97)岁;依据意识状态划分:昏迷10例,意识朦胧34例,嗜睡46例。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

入选患者术后行脱水、降压及神经营养等对症支持干预;同时给予侧脑室与腰大池联合持续引流,包括:(1)侧脑室引流,即脑室穿刺后于额角内放置引流管,直径2 mm,沿头皮潜行4~5 cm后引出固定;外接引流袋平面为双侧外耳道连线上方7~8 cm,4 h后调整为脑平面上方12~15 cm。(2)腰大池引流,即常规穿刺后将引流管沿背部后正中线固定于颈下,连接引流袋平面同侧脑室引流。引流速度为6~10 mL/h,每天总引流量为150~300 mL。在此基础上,对照组患者给予注射用盐酸万古霉素(浙江海正药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20084268,规格:0.5 g)脑室灌注给药;观察组患者给予注射用盐酸万古霉素鞘内灌注给药。万古霉素用量均为每次20 mg(加入5 mL生理盐水中),q12 h,治疗时间均为7 d。

1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)观察两组患者临床疗效。疗效判定标准^[5]——显效:头痛、呕吐及意识模糊等临床症状体征完全消失,体温 $<38\text{ }^{\circ}\text{C}$,颅内压明显降低,且细菌培养连续2次及以上阴性;有效:临床症状体征明显缓解,颅内压有所降低,且细菌培养连续2次及以上出现同一菌种;无效:临床症状体征及相关指标未见改善或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/患者总例数 $\times 100\%$ 。(2)记录两组患者感染控制时间,计算平均值,以脑脊液常规及实验室检查连续3次恢复正常作为感染控制判定标准^[6]。(3)观察两组患者治疗前后的体温和颅内压水平;(4)比较两组患者脑脊液相关指标(包括蛋白质、白细胞和葡萄糖)水平。(5)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用Epidata 3.01软件进行数据录入、查重及逻辑纠错,采用SPSS 20.0软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的临床总有效率(95.56%)显著高于对照组(77.78%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	<i>n</i>	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
对照组	90	21	49	20	77.78
观察组	90	38	48	4	95.56*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者感染控制时间比较

治疗后,观察组患者的感染控制时间[(9.67±1.10)d]显著短于对照组[(11.84±1.29)d],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后体温和颅内压水平比较

治疗前,两组患者的体温和颅内压水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的体温和颅内压水平均较治疗前显著降低,且观察组水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后体温和颅内压水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of body temperature and intracranial pressure between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	体温, $^{\circ}\text{C}$		颅内压,mmH ₂ O	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	39.70±1.81	37.05±1.43*	211.44±34.55	145.95±21.91*
观察组	90	39.75±1.83	36.14±1.27**	207.98±33.39	127.44±15.43**

注:1 mmH₂O=9.78 Pa;与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: 1 mmH₂O=9.78 Pa; vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后脑脊液指标水平比较

治疗前,两组患者脑脊液中蛋白质、白细胞和葡萄糖水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者脑脊液中蛋白质和白细胞水平均较治疗前显著降低,葡萄糖水平较治疗前显著升高,且观察组水平显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后脑脊液指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of cerebrospinal fluid indexes level between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	蛋白质, g/L		白细胞, $\times 10^6 L^{-1}$		葡萄糖, mmol/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	1.62 \pm 0.75	0.87 \pm 0.33*	12.94 \pm 2.93	7.84 \pm 1.98*	2.39 \pm 0.97	3.27 \pm 1.32*
观察组	90	1.68 \pm 0.78	0.52 \pm 0.18**	12.86 \pm 2.87	5.20 \pm 1.16**	2.43 \pm 0.99	4.12 \pm 1.74**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.5 不良反应

治疗过程中,两组均有患者发生过敏、恶心呕吐、寒战和听力减退等不良反应,经对症治疗后改善,未见严重的不良事件发生。两组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 4 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups

组别	n	过敏,例	恶心呕吐,例	寒战,例	听力减退,例	不良反应发生率,%
对照组	90	3	2	3	0	8.89
观察组	90	4	1	3	1	10.00

3 讨论

已有研究显示,脑外伤患者行开颅血肿清除手术的时间大多超过4 h,同时合并骨折及软组织损伤均是造成术后颅内感染高发的主要原因^[6]。世界范围内脑外伤术后颅内感染的发生率约为5%~30%^[7]。然而,因大部分种类的抗菌药物无法有效通过血脑屏障进入颅内,故感染控制效果多难以满足临床需要,严重影响了患者的康复进程及生活质量^[8]。流行病学报道显示,脑外伤术后颅内感染的病原菌多为革兰氏阳性菌,且菌谱种类较为集中^[9]。万古霉素属于线性多肽抗菌药物,主要抗菌机制为影响细胞壁前体D-丙氨酰-D-丙氨酸的合成,抑制糖基转移酶、肽酰转移酶及D-羧肽酶活性,干扰肽聚糖及细胞壁合成,从而达到抑制和杀灭病原菌的目的^[10]。医学界认为对于颅内感染的患者,应早期足量应用万古霉素以获得满意的预后效果;但药动学研究表明,万古霉素难以经血脑屏障进入颅内发挥作用,故静脉滴注给药的感染控制效果较差^[11]。

万古霉素脑室灌注已被证实可有效抑制和杀灭颅内感染病原菌^[12],但因脑脊液内病原菌繁殖速率较快,脑室内脉络丛、脑池及沟回交叉处极易形成生理性死腔,使抗菌药物无法有效到达颅内各区域,故难以获得令人满意的感染控制效果^[13]。而针对脑外伤后颅内感

染患者行万古霉素鞘内灌注给药,一方面可避开血脑屏障对抗菌药物的过滤效应,有效提高脑脊液中药物浓度,增强局部抗感染效果;另一方面还能有效减轻脑脊髓与蛛网膜间感染性炎症反应程度,预防局部粘连发生,对进一步缩短疾病痊愈时间具有重要意义^[14]。本研究采用万古霉素辅助侧脑室与腰大池联合持续引流,其中腰大池引流可通过建立脑脊液冲洗引流通道,早期有效清除蛛网膜下腔及脑室病原菌,降低局部炎症反应程度及继发性损害;联合应用侧脑室引流则有助于加快冲洗引流速度,在短时间内清除及稀释感染的脑脊液,具有间接缩短感染控制时间和提高感染控制效果的作用^[15]。

本研究结果表明,观察组患者的临床疗效和感染控制时间均显著优于对照组,提示抗菌药物鞘内灌注给药辅助持续引流治疗脑外伤继发性颅内感染,在减轻头痛、呕吐及意识模糊等临床症状体征,以及促进感染早期控制方面优势明显。

已有研究证实,颅内异常高压状态是导致颅内感染患者死亡的重要原因和独立危险因素之一,其中合并颅内高压者的死亡风险约为未合并者的3~5倍^[16]。本研究结果表明,治疗后,两组患者的体温和颅内压水平均较治疗前显著降低,且观察组水平显著低于对照组,说明在侧脑室与腰大池联合持续引流的基础上给予万古霉素鞘内灌注更有助于降低患者体温、控制颅内压。

另有研究显示,颅内感染患者早期可见白细胞和蛋白质显著增多,而随着治疗的进行和患者病情好转,两者水平持续下降甚至消失^[17];而血糖水平被认为是颅内感染的关键评价指标之一,其水平高低与患者预后密切相关^[18]。本研究结果表明,两组患者的蛋白质和白细胞水平均较治疗前显著降低,葡萄糖水平较治疗前显著升高,且观察组患者上述指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这提示万古霉素鞘内灌注辅助持续引流用于脑外伤继发性颅内感染的临床治疗,可有效改善颅内相关实验室检查指标水平。

综上所述,万古霉素鞘内灌注给药辅助持续引流治疗脑外伤继发性颅内感染可有效加快病情康复进程,降低患者体温和颅内压,并有助于改善脑脊液相关指标,疗效优于脑室灌注给药。但鉴于本研究受样本量较小、随访时间较短及单一中心等因素制约,所得结论还有待更大规模临床研究证实。

参考文献

- [1] 肖虹,程茗,黄警锐,等.35例重型颅脑损伤患者合并颅内感染的临床分析[J].重庆医学,2013,42(21):2458-2460.
- [2] Hope R, Chaudhry A, Adkin R, et al. In vitro activity of telavancin and comparators against selected groups of Gram-positive cocci[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(3): 213-217.
- [3] 阮立新,黄其川,李新崇,等.腰大池持续引流术治疗开颅

布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入对尘肺病大容量全肺灌洗围术期患者的疗效影响

杨怀宇*, 石江涛[#](重庆煤炭职业病医院尘肺科, 重庆 402160)

中图分类号 R135.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0656-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.22

摘要 目的: 探讨布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入对尘肺病大容量全肺灌洗(WLL)围术期患者的疗效和安全性影响。方法: 选取我院2014年12月—2016年5月全身麻醉完成WLL术的尘肺病男性患者150例, 按照随机数字表法分为治疗组和对照组, 各75例。两组患者均采用全身静脉复合麻醉, 并采用WLL术和间歇与呼吸机呼吸频率同步的纯氧手动正压通气交替负压吸引; 治疗组患者在术前3 d至术后3 d给予吸入用布地奈德混悬液2 mL, bid+吸入用复方异丙托溴铵溶液2.5 mL, tid, 雾化吸入。观察两组患者不同灌洗阶段的动脉血气指标[血酸碱度(pH)、血氧分压(PaO₂)、血二氧化碳分压(PaCO₂)和剩余碱(BE)]水平, 术前3 d和术后7 d的肺功能指标[用力肺活量(FVC)、最大通气量(MVV)和第一秒用力呼气容积(FEV1)占FVC比值]水平、血气指标水平和临床症状评分, 并记录不良反应发生情况。结果: 单/双侧肺灌洗毕双肺通气20 min后, 两组患者PaO₂均较术前明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后3 d, 两组患者FVC、MVV、FEV1/FVC、PaO₂均明显升高, PaCO₂和临床症状评分均明显降低, 且治疗组患者FVC、FEV1/FVC、PaO₂和临床症状评分明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者气道痉挛、低氧血症和气道压增高的发生率均明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 给予WLL围术期的尘肺病患者布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入的辅助治疗, 可提高WLL的临床疗效, 减少术中不良反应的发生。

关键词 布地奈德; 复方异丙托溴铵; 尘肺病; 大容量全肺灌洗; 雾化吸入

Effects of Aerosol Inhalation of Budesonide Combined with Compound Ipratropium Bromide on Therapeutic Efficacy of Patients with Pneumoconiosis during Perioperative Period of Massive Whole-lung Lavage

YANG Huaiyu, SHI Jiangtao (Dept. of Pneumoconiosis, Chongqing Coal Occupation Disease Hospital, Chongqing 402160, China)

- 术后颅内感染[J]. 中华全科医学, 2014, 12(5): 837-838.
- [4] 贾辅忠, 李兰娟. 感染病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 79-80.
- [5] 孔祥玉, 田伟, 陈余思, 等. 腰大池引流加鞘内注射治疗高血压脑出血患者术后颅内感染疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(20): 4904-4906.
- [6] Hoehn B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 368(15): 1425-1433.
- [7] Mutschler M, Trojan S, Defosse JM, et al. Severe sepsis caused by a linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a 10-year-old girl after multiple trauma [J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(6): 466-467.
- [8] Abdel AS, Kuss HM, Shahat MF. Cationic polyelectrolyte copolymer modified polyurethane foam for flow injection preconcentration and separation of trace amounts of β -lactam antibiotics [J]. *Talanta*, 2012, 97(8): 513-520.
- [9] 何忠芳, 郑茂华, 徐吉光, 等. 后颅窝术后颅内感染患者治疗方案的调整及围术期感染的危险因素分析[J]. 中国药房, 2012, 23(38): 3629-3631.
- [10] 徐明. 腰大池持续引流联合万古霉素鞘内注射治疗颅脑术后颅内感染的临床观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(6): 1356-1358.
- [11] 陈德, 黎亮, 杨俊, 等. 腰大池持续引流并鞘内注射治疗开颅术后颅内感染26例临床分析[J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(4): 183-184.
- [12] 孙超. 鞘内注射万古霉素治疗开颅术后颅内感染疗效分析[D]. 长春: 吉林大学, 2008, 35(4): 735-737.
- [13] 章国军, 何民. 腰穿与腰大池引流结合鞘内注射治疗开颅术后颅内感染的临床效果比较[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2): 444-446.
- [14] 赵巍, 甘燕玲, 陈步东, 等. 抗菌药物治疗颅脑肿瘤患者术后颅内感染疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(24): 6094-6095.
- [15] 曹德茂, 蒋京功, 武永康. 万古霉素鞘内注射联合腰大池持续外引流治疗颅内感染的效果[J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12(1): 64-65.
- [16] 张帅, 张守庆. 脑室内注射抗生素治疗高血压脑出血术后颅内感染的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(8): 26-28.
- [17] 王光彦, 杨思俊, 高冬花, 等. 脑脊液细胞学常规检查在颅内感染性疾病中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(12): 1734-1735.
- [18] 陶蕾, 孙成英, 徐菲菲, 等. 脑脊液实验室检查在颅内感染诊断中的应用[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(3): 70-72.

* 副主任医师。研究方向: 肺灌洗的临床及基础研究。电话: 023-49863628。E-mail: yanghuaiyu321@sohu.com

[#] 通信作者: 副主任医师。研究方向: 肺灌洗的临床及基础研究。电话: 023-49826130。E-mail: 402751796@qq.com

(收稿日期: 2016-04-01 修回日期: 2016-05-19)

(编辑: 胡晓霖)