

美罗培南联合万古霉素鞘内注射治疗开颅术后颅内感染的临床观察

郑一*, 王楠(民航总医院重症医学科, 北京 100123)

中图分类号 R619⁺.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1985-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.32

摘要 目的:观察美罗培南联合万古霉素鞘内注射治疗开颅术后颅内感染的临床疗效及安全性。方法:采用回顾性分析方法,选择我院2014年5月—2016年6月开颅术后颅内感染患者46例,按照治疗方法分为对照组(20例)和观察组(26例)。对照组患者给予注射用盐酸万古霉素1.0 g, ivgtt, bid+注射用美罗培南2.0 g, ivgtt, tid;观察组患者行腰大池置管引流释放脑脊液后,缓慢给予注射用盐酸万古霉素20 mg, 用0.9%氯化钠注射液2 mL冲管后,缓慢给予注射用美罗培南20 mg, bid。两组患者均治疗2周。观察两组患者脑脊液细菌培养情况、临床疗效、治愈时间及其治疗费用,并记录不良反应和治疗后6个月的后遗症发生情况。结果:46例患者脑脊液细菌培养阳性率为45.7%。观察组患者痊愈率(92.3%)显著高于对照组(65.0%),治愈时间及其治疗费用均显著短/低于对照组;总不良反应发生率(7.7%)显著低于对照组(40.0%),后遗症发生率(3.8%)显著低于对照组(20.0%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:美罗培南联合万古霉素鞘内注射治疗开颅术后颅内感染的疗效优于静脉给药,可显著缩短治疗时间,降低治疗费用,且安全性较好。

关键词 美罗培南;万古霉素;鞘内注射;颅内感染;脑脊液

Clinical Observation of Intrathecal Injection of Meropenem Combined with Vancomycin in the Treatment of Intracranial Infections after Craniotomy

ZHENG Yi, WANG Nan(ICU, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of intrathecal injection of meropenem combined with vancomycin for intracranial infections after craniotomy. METHODS: In retrospective analysis, 46 patients with intracranial infections after craniotomy selected from our hospital during May 2014 to Jun. 2016 were divided into control group (20 cases) and observation group (26 cases) according to treatment method. Control group was given Vancomycin hydrochloride for injection 1.0 g, ivgtt, bid+ Meropenem for injection 2.0 g, ivgtt, tid. After cerebrospinal fluid release of lumbar cistern drainage, observation group was given Vancomycin hydrochloride for injection 20 mg slowly, and the given Meropenem for injection 20 mg, bid, after washing tube with 0.9% Sodium chloride injection 2 mL. Both groups received treatment for 2 weeks. Cerebrospinal fluid bacterial culture, clinical efficacy, healing time and treatment cost were observed in 2 groups, and the occurrence of ADR and sequela in 6 months after treatment were recorded. RESULTS: The positive rate of cerebrospinal fluid bacterial culture of 46 patients was 45.7%. The healing rate of observation group (92.3%) was significantly higher than that of control group (65.0%). Healing time and treatment cost of observation group were significantly shorter or lower than control group; and total incidence of ADR (7.7%) was also significantly lower than control group (40.0%), the incidence of sequelae (3.8%) was significantly lower than control group (20.0%), with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of intrathecal injection of meropenem combined with vancomycin is superior than intravenous administration for intracranial infections after craniotomy, can significantly shorten the treatment time and reduce treatment cost with good safety.

KEYWORDS Meropenem; Vancomycin; Intrathecal injection; Intracranial infections; Cerebrospinal fluid

颅内感染是开颅术后最严重的并发症之一,可明显影响患者术后神经功能康复及预后,使术后的病死率和致残率升高。任晓辉等^[1]的回顾性研究发现,神经外科术后颅内感染率约为10.5%,细菌培养阳性率为13.4%,低龄、手术时间延长、后颅窝和脑室内手术是术后颅内感染的独立危险因素。谭博等^[2]的研究显示,神经外科术后颅内感染发生率为2.0%~4.0%,多发生于术后3~7 d,常并发脑水肿、脑积水、脑膨出、颅内高压和切口感染等,并相互影响而加重颅内感染^[3-4]。目前,开颅术后颅内感染的治疗主要依靠高效、敏感的抗菌药物(如万

古霉素和美罗培南等),其给药途径包括静脉滴注和鞘内注射^[1]。由于血脑屏障的存在,静脉给予抗菌药物无法在脑组织内达到持久、有效的杀菌浓度,且不良反应较多^[5]。鞘内注射可有效提高脑脊液内抗菌药物浓度,然而其有效性和安全性仍存在一定争议^[6]。鉴于此,本研究观察了美罗培南联合万古霉素鞘内注射治疗开颅术后颅内感染的临床疗效及安全性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)开颅术后3~7 d;(2)符合《感染病学》^[7]中颅内感染诊断标准者;(2)脑脊液细菌涂片/培养

*副主任医师,硕士。研究方向:神经系统危重症。电话:010-85762244。E-mail:zhengyi19750202@aliyun.com

阳性或脑脊液白细胞计数 $>1\times 10^9 L^{-1}$,糖定量/血糖比值 <0.5 或糖定量 $<1.9 mmol/L$; (3)无腰椎穿刺禁忌证,腰椎穿刺后脑脊液颜色浑浊。

排除标准: (1)近期服用耳、肝、肾毒性药物者; (2)存在万古霉素和美罗培南应用禁忌证者; (3)合并脓毒症或其他系统(如呼吸系统、泌尿系统等)严重感染者; (4)治疗过程中转院导致重要信息丢失者。

1.2 研究对象

采用回顾性分析方法,选择我院2014年5月—2016年6月开颅术后颅内感染患者46例,按照治疗方法分为对照组(20例)和观察组(26例)。两组患者的年龄、性别、基础疾病和术后感染出现时间等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$), 岁	性别 (男/女),例	基础疾病,例				术后感染 出现时间 ($\bar{x}\pm s$),h
				颅内 肿瘤	颅内 创伤	高血压 出血	其他	
观察组	26	47.3±12.4	18/8	16	5	3	2	5.7±3.6
对照组	20	46.5±11.7	15/5	13	3	2	2	6.2±3.0

1.3 治疗方法

两组患者开颅术后均常规给予头孢类抗菌药物预防感染,确诊为颅内感染后,对照组患者给予注射用盐酸万古霉素(ELI Lilly Italia S.P.A.,注册证号:H20140174,规格:500 mg)1.0 g, ivgtt, bid+注射用美罗培南(日本 Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.,注册证号:国药准字J20140169,规格:0.5 g)2.0 g, ivgtt, tid, 间断腰椎穿刺行脑脊液检查和细菌培养;观察组患者行腰大池置管引流释放脑脊液后,缓慢给予注射用盐酸万古霉素20 mg,用0.9%氯化钠注射液2 mL冲管后,缓慢给予注射用美罗培南20 mg, bid。两组患者均治疗2周。

1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)观察两组患者脑脊液细菌培养情况。(2)观察两组患者临床疗效。疗效判定标准^[8]——痊愈:症状、体征消失,脑脊液检查和病原学检查正常;显效:上述4项指标有1项未完全恢复正常;进步:病情有所好转,但未达到显效标准;无效:治疗72 h后病情无改善或恶化。痊愈率=痊愈例数/总例数 $\times 100\%$ 。(3)观察两组痊愈患者治愈时间及其治疗费用。该治疗费用为治疗期间与治疗颅内感染有关的费用。(4)记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。(5)观察两组患者治疗后6个月的后遗症发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐性的采用独立样本t检验,不符合正态分布的采用双样本Kolmogorov-Smirnov秩和检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2

检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者脑脊液细菌培养情况比较

本研究共21例患者脑脊液细菌培养呈阳性,细菌培养阳性率为45.7%。其中,观察组有5例患者培养出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,3例培养出鲍曼不动杆菌,3例培养出表皮葡萄球菌,2例培养出肺炎链球菌;对照组有3例患者培养出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,3例培养出铜绿假单胞菌,2例培养出鲍曼不动杆菌。药敏试验均显示对美罗培南或万古霉素敏感。

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者痊愈率(92.3%)显著高于对照组(65.0%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者痊愈率比较

Tab 2 Comparison of recovery rate between 2 groups

组别	n	痊愈,例	显效,例	进步,例	无效,例	痊愈率,%
观察组	26	24	1	1	0	92.3*
对照组	20	13	1	2	4	65.0

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.3 两组患者治愈时间和治疗费用比较

观察组痊愈患者治愈时间和治疗费用均显著短/低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治愈时间和治疗费用比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of healing time and treatment cost between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治愈时间,d	治疗费用,万元
观察组	24	9.7±5.2*	1.7±0.8*
对照组	13	24.3±12.4	2.9±1.1

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

观察组有2例患者出现下肢感觉异常、放射性疼痛等神经根刺激症状,减缓药物推注速度,予以甲钴胺等神经营养处理后好转。对照组有4例患者出现轻度腹泻,药物减量、应用止泻药后好转;2例患者出现霉菌性口腔炎,局部应用氟康唑后好转;1例患者出现皮疹,未予处理自行好转;1例患者出现转氨酶轻度升高,药物减量,给予保肝处理后好转。观察组患者总不良反应发生率(7.7%, 2/26)显著低于对照组(40.0%, 8/20),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 两组患者后遗症发生情况比较

治疗后6个月的随访显示,观察组有1例患者出现癫痫;对照组有2例患者出现痴呆,1例癫痫和1例颅神经麻痹。观察组患者后遗症发生率(3.8%, 1/26)显著低于对照组(20.0%, 4/20),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

神经外科开颅术由于手术时间和术野暴露时间均较长,手术过程破坏了患者的血脑屏障,术后患者免疫功能及营养状况较差,患者头皮、皮肤、副鼻窦细菌植入

和医源性因素等原因,术后3~7 d极易并发颅内感染^[9]。周忠清等^[10]的研究回顾性分析了991例开颅术患者的临床资料,结果显示颅内感染率为3.7%,脑脊液培养阳性率仅为5.4%;幕上开颅术后的颅内感染率为2.9%,幕下开颅术后颅内感染率为13.5%;非显微手术的颅内感染率为2.0%,显微手术的颅内感染率为5.1%;择期开颅术的颅内感染率为4.0%,急诊开颅术颅内感染率为2.7%。颅内感染由于脑脊液细菌含量较低、标本采集及送检不规范、早期预防使用抗菌药物等因素,细菌培养阳性率较低,故临床多依赖于经验性给予抗菌药物治疗颅内感染^[11]。本研究结果显示,颅内感染患者脑脊液细菌培养阳性率约为45.7%,与既往研究存在一定的差异,这可能与病例的选择、样本量、脑脊液采样时机和反复多次培养等因素相关。

颅内炎性脑脊液的清除是治疗颅内感染的关键环节^[12]。如何有效治疗颅内感染,除了要考考虑抗菌药物的抗菌谱和感染病原菌对药物的敏感度之外,更重要的是抗菌药物能否良好地通过血脑屏障。万古霉素对革兰氏阳性菌如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等具有较高的敏感性,已被广泛应用于颅内感染的治疗^[13]。美罗培南作为一种半合成碳青霉烯类抗菌药物,抗菌谱较广,覆盖临床上常见的需氧菌和厌氧菌,对于革兰氏阴性菌敏感率均在95%以上,且与其他 β -内酰胺类抗菌药物不易发生交叉耐药,其治疗颅内感染的有效性和安全性亦有相关研究证实^[14]。脑脊液是一种营养丰富的培养基,一旦出现颅内感染,炎症可通过级联反应迅速扩散至中枢神经系统。同时,脑组织存在沟回、颅脑底池等解剖结构导致细菌积存于表面,并出现较多死腔,若脑组织感染病灶血药浓度较低,则无法控制颅内感染病情的进展及炎症的扩散^[9]。

本研究通过比较静脉给药和鞘内注射两种方式治疗颅内感染,结果显示采用鞘内注射的患者痊愈率显著高于对照组,治愈时间、控制感染的治疗费用显著短/低于对照组。这主要由于静脉给药不易透过血脑屏障,无法在脑脊液中形成有效的杀菌浓度;而反复腰椎穿刺或腰大池置管引流可释放炎性脑脊液、红细胞及白细胞崩解产物、蛛网膜下腔积血等,可预防脑血管痉挛,降低颅内压,减轻脑组织水肿及蛛网膜下腔粘连,刺激新的脑脊液分泌,通过脑脊液自身置换发挥稀释和冲洗炎性病灶的作用^[15];同时,万古霉素联合美罗培南鞘内注射不通过血脑屏障,可经蛛网膜下腔直达感染病灶,可迅速达到有效杀菌浓度,进而有效治疗颅内感染^[16-17]。本研究结果发现,万古霉素联合美罗培南采用鞘内注射的患者的后遗症发生率明显低于对照组。但是,究竟是给药途径影响后遗症的发生^[16],还是神经外科疾病本身所致的后遗症,其相关机制尚有待进一步研究。静脉给药相比鞘内注射疗程较长,药物剂量较大,易影响患者的肝肾功能,诱发条件性真菌感染,并显著增加不良反应发生率^[8]。本研究结果显示,观察组仅有2例患者出现相关

性不良反应,对照组患者总不良反应发生率显著高于观察组,提示美罗培南联合万古霉素鞘内注射安全性较高。

综上所述,美罗培南联合万古霉素鞘内注射治疗开颅术后颅内感染的疗效优于静脉给药,可显著缩短治疗时间,降低治疗费用,且安全性较好。但是,本研究样本量较小,证据等级仍较低,同时并未对所有患者进行长期跟踪随访,故尚需大样本、高质量、多中心的随机对照研究加以证实。

参考文献

- [1] 任晓辉,张扬,高之宪,等. 神经外科术后颅内感染的影响因素及风险预测分析[J]. 中华神经外科杂志,2015,31(10):992-996.
- [2] 谭博,刘绍明. 神经外科术后颅内感染危险因素分析研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2015,14(3):283-285.
- [3] Chen K, Wu Y, Wang Q, *et al.* The methodology and pharmacokinetics study of intraventricular administration of vancomycin in patients with intracranial infections after craniotomy[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(1):211-218.
- [4] 陈飞宇,陈光烈,任浩君,等. 颅脑外伤患者开颅术后颅内感染的相关因素与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(4):799-801.
- [5] Kim YJ, Moon KS, Kim SK, *et al.* The difference in diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient between spontaneous and postoperative intracranial infection[J]. *Br J Neurosurg*, 2014, 28(6):765-770.
- [6] 阿晓军,郝学红,阮琳,等. 微创穿刺治疗高血压脑出血术后颅内感染的高危因素及感染后防治[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(7):1560-1561.
- [7] 贾辅忠,李兰娟. 感染病学[M]. 南京:江苏科技出版社,2010:79-80.
- [8] 刘晓波,周格知,蒋烽烽,等. 开颅术后颅内感染患者鞘内注射抗菌药物治疗疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(6):1342-1344.
- [9] 邓若毅,余利民,邵明,等. 腰大池置管间断引流鞘内注射抗生素治疗胸腰椎术后脑脊液漏伴颅内感染[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2015,25(3):287-288.
- [10] 周忠清,郑今兰,张劲松,等. 开颅术后颅内感染的诊断与治疗[J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(4):402-404.
- [11] Patir R, Mahapatra AK, Banerji AK. Risk factors in post-operative neurosurgical infection: a prospective study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1992, 119(1/2/3/4):80-84.
- [12] Araki T, Emoto M, Yokoyama H, *et al.* The association of plasma adiponectin level with carotid arterial stiffness [J]. *Metabolism*, 2006, 55(5):587-592.
- [13] Goldschmidt E, Rasmussen J, Chabot JD, *et al.* The effect of vancomycin powder on human dural fibroblast culture and its implications for dural repair during spine surgery[J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 25(5):665-670.
- [14] Blassmann U, Roehr AC, Frey OR, *et al.* Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective obser-

康复新液联合重组人表皮生长因子外用溶液治疗维生素 B₁₂ 缺乏型萎缩性舌炎的临床观察

张 澜^{1*}, 张玉玲¹, 刘 鑫²(1.新疆生产建设兵团医院口腔科, 乌鲁木齐 830000; 2.奎屯市刘鑫牙科诊所, 新疆奎屯 833200)

中图分类号 R782.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1988-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.33

摘要 目的:观察康复新液联合重组人表皮生长因子(rhEGF)外用溶液治疗维生素 B₁₂ 缺乏型萎缩性舌炎的临床疗效及安全性。方法:将2012年7月—2015年6月于新疆生产建设兵团医院接受治疗的94例维生素 B₁₂ 缺乏型萎缩性舌炎患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各47例。两组患者均给予补充维生素 B₁₂ 等对因治疗;对照组患者加用 rhEGF 外用溶液喷洒于舌表面, qid;观察组患者在对照组治疗基础上加用康复新液,将药液浸透于医用纱布上贴敷于患处,每次贴敷30 min 以上, tid。两组疗程均为4周,每周复诊1次。比较两组患者的临床疗效、治疗前后的平均疼痛指数和舌部病损面积,以及不良反应发生情况。结果:观察组患者的治愈率(76.6% vs. 57.4%)和总有效率(97.9% vs. 83.0%)均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者的平均疼痛指数和舌部病损面积比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后1~4周,两组患者的平均疼痛指数明显降低,舌部病损面积均明显减小,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者的平均疼痛指数明显低于对照组(治疗后3、4周),舌部病损面积明显小于对照组(治疗后2~4周),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:康复新液联合 rhEGF 外用溶液治疗维生素 B₁₂ 缺乏型萎缩性舌炎能明显改善患者舌部病损情况,并具有较好的镇痛效应和安全性。

关键词 维生素 B₁₂; 萎缩性舌炎; 康复新液; 重组人表皮生长因子外用溶液

Clinical Observation of Kangfuxin Solution Combined with rhEGF Solution for External Use in the Treatment of Vitamin B₁₂ Deficiency Atrophic Glossitis

ZHANG Lan¹, ZHANG Yuling¹, LIU Xin²(1. Dept. of Stomatology, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830000, China; 2. Kuytun Liuxin Dental Clinic, Xinjiang Kuytun 833200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Kangfuxin solution combined with rhEGF solution for external use in the treatment of vitamin B₁₂ deficiency atrophic glossitis. METHODS: Totally 94 patients with vitamin B₁₂ deficiency atrophic glossitis in Xinjiang Production and Construction Corps Hospital during Jul. 2012-Jun. 2015 were divided into observation group and control group according to random number table, with 47 cases in each group. Both groups received etiological treatment of vitamin B₁₂ supplement. Control group was additionally given rhEGF solution for external use on tongue surface, qid. Based on control group, observation group was additionally given Kangfuxin solution and applied medical gauze saturated with liquid medicine to the affected area, more than 30 min each time, tid. Treatment course of 2 groups lasted for 4 week, a referral of the week. Clinical efficacies were compared between 2 groups as well as average pain indexes and lesion areas of tongue before and after treatment, and the occurrence of ADR. RESULTS: Cure rate (76.6% vs. 57.4%) and total response rate (97.9% vs. 83.0%) of observation group were significantly higher than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in average pain indexes and lesion areas of tongue between 2 groups ($P > 0.05$). 1-4 weeks after treatment, average pain indexes and lesion areas of tongue in 2 groups were significantly decreased, with statistical significance compared to before treatment ($P < 0.05$). The average pain indexes of observation group were significantly lower than those of control group (3, 4 weeks after treatment), and lesion areas of tongue was significantly smaller than control group (2-4 weeks after treatment), with statistical significance ($P < 0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: For vitamin B₁₂ deficiency atrophic glossitis, Kangfuxin solution combined with rhEGF solution for external use can significantly improve tongue lesion and have good analgesic effect and safety.

KEYWORDS Vitamin B₁₂; Atrophic glossitis; Kangfuxin solution; rhEGF solution for external use

- vational study[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):343-355.
- [15] 林球润, 刘安民, 蔡望青. 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疗效比较[J]. *广东医学*, 2011, 32(7):894-895.
- [16] 包赞, 邱炳辉, 曾浩, 等. 万古霉素静脉联合鞘内途径治

- 疗开颅术后颅内感染[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(2):169-172.
- [17] 贾锋, 阮舒, 伏林山. 鞘内注射万古霉素治疗神经外科术后颅内感染患者的疗效观察[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(22):5525-5526.

* 主治医师, 硕士。研究方向:口腔颌面生长发育。电话:0991-2668511。E-mail:2532673862@qq.com

(收稿日期:2017-01-14 修回日期:2017-03-27)
(编辑:陶婷婷)