

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.04.016
文章编号: 1005-8982 (2021) 04-0092-05

新进展研究·论著

万古霉素与美罗培南鞘内注射对高血压 脑出血后颅内感染的疗效分析

鹿海龙, 杨丽

(中国人民解放军陆军第71集团军医院, 江苏 徐州 221000)

摘要: **目的** 对比高血压脑出血后颅内感染患者行万古霉素、美罗培南鞘内注射的疗效。**方法** 选取2016年2月—2019年2月于中国人民解放军陆军第71集团军医院诊疗的62例高血压脑出血术后颅内感染患者。根据不同的治疗方式将患者分为万古霉素组和美罗培南组, 比较两组患者脑脊液中蛋白质、白细胞、葡萄糖及相关炎症指标、不良反应情况。**结果** 万古霉素组治疗前后脑脊液中蛋白质、白细胞及葡萄糖的差值均高于美罗培南组 ($P < 0.05$); 万古霉素组治疗前后脑脊液中白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白水平及血清降钙素原、神经元特异性烯醇化酶的差值均高于美罗培南组 ($P < 0.05$); 万古霉素组总有效率高高于美罗培南组 ($P < 0.05$), 两组总不良反应率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 与美罗培南鞘内注射治疗相比, 万古霉素鞘内注射治疗可显著改善高血压脑出血后颅内感染患者脑脊液中蛋白质、葡萄糖、白细胞含量, 抗炎效果更理想, 能够获得更高治疗有效率, 且药物不良反应较少。

关键词: 颅内出血, 高血压性; 颅内感染/感染; 腰大池持续引流/引流术

中图分类号: R743.2

文献标识码: A

The therapeutic efficacy of intrathecal injection of vancomycin and meropenem in intracranial infection after hypertensive cerebral hemorrhage

Hai-long Lu, Li Yang

(Military Hospital of the 71st Group of the Chinese People's Liberation Army,
Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic efficacy of intrathecal injection of vancomycin and meropenem in patients with intracranial infection after hypertensive cerebral hemorrhage. **Methods** A total of 62 patients with intracranial infection after hypertensive cerebral hemorrhage treated in our hospital from February 2016 to February 2019 were divided into two groups. On the basis of continuous lumbar cistern drainage, vancomycin group ($n = 31$) was given intrathecal injection of vancomycin, while meropenem group ($n = 31$) was treated with meropenem intrathecal injection. The changes of protein, white blood cell, glucose and related inflammatory indexes in cerebrospinal fluid and the occurrence of adverse reactions were observed. **Results** The differences of the levels of protein and glucose and white blood cell count before and after the treatment in vancomycin group were significantly higher than those in meropenem group ($P < 0.05$). The differences of the levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and C-reactive protein (CRP) in cerebrospinal fluid, procalcitonin (PCT) and neuron-specific enolase (NSE) in serum before and after the treatment in vancomycin group were significantly higher than those in meropenem group ($P < 0.05$). The overall effective rate of vancomycin group after treatment was

收稿日期: 2020-08-26

[通信作者] 杨丽, E-mail: 1521684086@qq.com

higher than that of meropenem group ($P < 0.05$). However, there was no significant difference between vancomycin group and meropenem group in the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with meropenem intrathecal injection, intrathecal injection of vancomycin in patients with intracranial infection after hypertensive cerebral hemorrhage can significantly alter the contents of protein and glucose and white blood cell count in cerebrospinal fluid, with a better anti-inflammatory effect, a higher effective rate, and less adverse reactions.

Keywords: hypertensive cerebral hemorrhage; intracranial infection; continuous lumbar cistern drainage; meropenem; vancomycin

高血压脑出血是临床治疗中一种较为常见的神经外科疾病。该病起病急促,进展速度快,目前临床上以手术治疗为主。颅内感染是高血压脑出血的一种常见术后并发症,感染发生后如未能及时有效处理,会对患者预后产生严重影响,增加病死率。目前,临床上应用于高血压脑出血后颅内感染患者的治疗手段主要有营养神经、抗生素等,但既往研究显示,仅给予患者以上常规治疗难以获得理想效果^[1]。腰大池引流、抗生素鞘内联合注射是近年来在颅内感染患者中广泛应用,并表现出良好效果的一种新型治疗方案。本研究主要对比美罗培南、万古霉素鞘内注射应用于高血压脑出血后颅内感染患者的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年2月—2019年2月于中国人民解放军陆军第71集团军医院诊疗的62例高血压脑出血术后颅内感染患者。根据不同的治疗方式分为万古霉素组和美罗培南组,均为31例。万古霉素组男性20例、女性11例;年龄47~74岁,平均(61.5±5.4)岁;术后感染时间3~7d,平均(5.6±1.2)d;感染金黄色葡萄球菌12例,凝固酶阴性葡萄球菌8例,表皮葡萄球菌6例,铜绿假单胞菌3例,鲍曼不动杆菌2例。美罗培南组男性20例、女性11例;年龄48~73岁,平均(61.8±5.3)岁;术后感染时间2~8d,平均(5.8±1.0)d;感染金黄色葡萄球菌11例,凝固酶阴性葡萄球菌9例,表皮葡萄球菌5例,铜绿假单胞菌4例,鲍曼不动杆菌2例。纳入标准:①高血压脑出血术后颅内感染相关临床诊断标准^[2],且经影像学检查、实验室检查确诊;②家属在知晓研究目的、可能存在风险等基础上,自愿同意患者参与研究,并签署相关

知情文件。排除标准:①伴有颅内感染、肺部感染外其他感染病、其他系统功能障碍;②有腰大池穿刺持续引流禁忌证;③伴有重要脏器(肾、肝、心及肺等)功能不全;④对万古霉素、美罗培南耐药。两组年龄、感染时间、感染细菌类型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

患者经确诊后均立即行利尿、降温、脱水降颅压、营养支持及营养神经等对症支持处理。开展间断腰椎穿刺行脑脊液细菌培养,以脑脊液细菌培养结果、药敏结果为根据,给予患者相应抗生素进行抗感染治疗。在此基础上再给予所有患者腰大池持续引流:采用腰穿持续外引流装置系统,使用腰椎穿刺针沿着L₃~L₄间隙行垂直进针操作,推进深度为4~6cm时或者阻力突然消失时拔出针芯,脑脊液自动流出,置入引流管(内径为0.5cm左右),引流管朝头端硬膜下腔置入深度为10~15cm后退出穿刺针。固定引流管并与三通阀、引流袋相互连接。以脑脊液流量作为根据,对引流管高度进行合理调节,脑脊液流量控制在200~250ml/d,引流时间持续7d。行穿刺操作时,嘱咐患者身心放松,保持平稳呼吸,同时严密观察患者呼吸、瞳孔、脉搏等变化情况,有异常情况发生立即暂停操作。

在上述基础上给予万古霉素组患者万古霉素(国药准字:H20084268,台州市海正药业股份有限公司生产)鞘内注射治疗:使用0.9%的20ml氯化钠溶液稀释10mg万古霉素,然后经三通阀行鞘内注射,10mg/次,1d/次。再给予美罗培南组患者美罗培南(国药准字:H20065284,石家庄市石药集团欧意药业有限公司生产)鞘内注射治疗:使用0.9%的20ml氯化钠溶液稀释20mg美罗培南,

然后经三通阀行鞘内注射, 20 mg/次, 1 d/次。完成注药操作后关闭三通阀3 d, 然后再打开引流。置管引流时间 ≤ 7 d。每日注药操作前均抽取适量脑脊液行相关检查(生化、常规及细菌培养检查等), 相关检查结果显示正常后将三通管关闭再次观察。待患者症状消失、体温恢复正常后拔出腰大池持续外引流装置, 完成治疗。患者治疗过程中由本院感染科参与指导, 严格按照药物说明书并结合患者病情规范使用相关药物。

1.3 观察指标

分别于治疗前、治疗后3 d抽取患者检测脑脊液相关成分, 包括白细胞、蛋白质及葡萄糖。于治疗前、治疗后7 d检测患者脑脊液炎症因子水平, 包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP); 同时检测患者血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平。将《抗菌药物临床研究指导原则》^[1]作为总体疗效评估的标准: 接受治疗后患者异常体征、临床症状显著改善或基本消失, 病原学、实验室检查结果基本恢复正常, 判定为痊愈; 接受治疗后, 患者病情较治疗前有明显好转, 但上述观察指标中有1项尚未恢复正常, 判定为显效; 上述几项观察指标较治疗前均有明显改善, 但改善程度尚未满足显效判定标准, 判定为进步; 经救治72 h后, 患者体征、症状均无明显好转, 或进一步加重, 判定为无效。(进步+显效+痊愈)/总例数 $\times 100\%$ =总有效

率。同时观察患者药物不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后脑脊液中蛋白质、白细胞及葡萄糖的差值比较

两组患者治疗前后脑脊液中蛋白质、白细胞及葡萄糖的差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 万古霉素组均高于美罗培南组。见表1。

表1 两组患者治疗前后脑脊液中蛋白质、白细胞及葡萄糖的差值比较 ($n=31, \bar{x} \pm s$)

组别	蛋白质/ (g/L)	白细胞/ ($\times 10^6/L$)	葡萄糖/ (mmol/L)
美罗培南组	0.50 \pm 0.12	12.62 \pm 3.52	1.56 \pm 0.36
万古霉素组	1.02 \pm 0.10	19.16 \pm 3.62	3.25 \pm 0.25
t 值	18.534	7.211	21.468
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 两组治疗前后脑脊液炎症因子、血清生化指标的差值比较

两组治疗前后脑脊液中IL-6、TNF- α 、CRP水平及血清PCT、NSE的差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 万古霉素组均高于美罗培南组。见表2。

表2 两组治疗前后脑脊液炎症因子、血清生化指标的差值比较 ($n=31, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/(ng/L)	TNF- α /(ng/L)	CRP/(mg/L)	PCT/(ng/ml)	NSE/(μ g/L)
美罗培南组	7.10 \pm 2.12	6.88 \pm 2.15	6.73 \pm 2.21	0.85 \pm 0.12	5.83 \pm 1.07
万古霉素组	10.34 \pm 2.32	18.45 \pm 4.34	8.84 \pm 2.16	2.02 \pm 0.23	7.72 \pm 1.21
t 值	5.740	13.300	3.801	25.110	6.514
P 值	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

2.3 两组疗效及不良反应比较

两组总有效率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 万古霉素组高于美罗培南组。两组总不良

反应率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 经相应处理后患者不良反应症状均明显好转, 治疗未受影响。见表3。

表3 两组疗效及不良反应比较 (n=31)

组别	疗效				总有效 率/%	不良反应			
	痊愈 例(%)	显效 例(%)	进步 例(%)	无效 例(%)		轻度腹泻 例(%)	注射处肿痛 例(%)	恶心呕吐 例(%)	总不良反 应率/%
美罗培南组	5(16.13)	7(22.58)	8(25.81)	11(35.48)	64.52	1(3.23)	1(3.23)	2(6.45)	12.90
万古霉素组	12(38.71)	9(29.03)	6(19.35)	4(12.90)	87.10	1(3.23)	1(3.23)	1(3.23)	9.68
χ^2 值					4.309				0.161
P值					0.037				0.688

3 讨论

现阶段临床上主要采用开颅血肿清除术治疗高血压脑出血患者,手术时间较长,通常>4 h,因此存在较大感染风险。临床数据显示,接受开颅手术治疗患者术后颅内感染发生率为2.6%~30.0%^[4]。因临床细菌耐药性不断增加、血脑屏障存在,术后颅内感染患者仅给予静脉抗生素抗感染治疗难以获得理想效果,患者病情往往会反复发作、迁延不愈^[5]。鞘内注射、脑室注射用药方式均可显著提高脑脊液中药物浓度。目前,腰大池引流联合抗生素鞘内注射是颅内感染患者临床治疗的新型方式。

腰大池持续引流可有效清除患者脑室内、蛛网膜下腔内有害物质;该治疗方式具有良好的可控性,可有效防止过度引流发生,持续引流装置可有效减少腰椎的穿刺次数,进而减轻患者痛苦;持续引流能够促进有害物质排出患者体外,可明显降低颅内压,同时还可有效刺激脑脊液分泌,大大降低感染引起蛛网膜粘黏的发生风险;可动态检测脑脊液状态及相关生化指标变化,对患者病情判定、治疗方案调整均具有重要参考价值^[6]。腰大池持续引流与抗生素药物同时使用对提高颅内感染总体疗效具有重要意义。有研究表明,在各类术后常见颅内感染病原菌中,70.6%感染由金黄色葡萄球菌引起^[7]。万古霉素主要对革兰阳性菌及肠球菌、链球菌有强大杀灭作用,其应用于颅内感染治疗的安全性已被证实^[8]。该药物不仅对细菌细胞壁合成有良好抑制作用,而且促进细菌细胞膜通透性发生改变,使细菌RNA合成受到阻碍^[9]。有报道指出,万古霉素鞘内给药联合腰大池持续外引流应用于颅内感染,尤其是对耐甲氧西

林金葡菌感染患者,可获得较高治愈率,对降低患者死亡率具有重要意义^[10]。美罗培南属于一种半合成类碳青霉烯抗菌制剂,应用过程中可消灭多数厌氧菌、需氧菌。有报道指出,美罗培南消灭革兰阴性菌的敏感性>95%^[11]。该药物不会与其他种类 β -内酰胺类抗菌药物产生交叉耐药性^[12]。目前,万古霉素、美罗培南联合用于治疗颅内感染的相关研究已较多,且研究结果显示该方案有较好的有效性及安全性,但单独使用一种药物鞘内注射的研究还较少,疗效及安全性均未明确^[13]。

鞘内给药是目前临床上应用较为普遍的一种给药方式,该方式可减少药物总使用量,并提高药物在病灶中的浓度;腰椎穿刺引流将药物直接送达患者脑脊液,避开血脑屏障,药物直接随脑脊液进入蛛网膜下腔,杀灭病菌,提高疗效,同时可明显降低脑脊髓蛛网膜间粘黏的发生率;配合大池置管持续引流,持续置换脑室内、蛛网膜下腔炎症脑脊液,减轻患者神经组织遭受其他有害炎症物质、细菌毒素损害,改善患者预后^[14]。本研究中,万古霉素组治疗前后脑脊液中蛋白质、白细胞、葡萄糖的差值均高于美罗培南组,与SHI等^[15]研究结果一致。该结果表明,经治疗后3 d,两组患者临床症状及体征均显著改善,且万古霉素改善效果显著优于美罗培南组。颅内感染患者治疗中,清除颅内炎症脑脊液是提高总体疗效、改善预后的一个关键性环节。本研究中万古霉素组患者治疗前后脑脊液中IL-6、TNF- α 、CRP水平及血清PCT、NSE的差值均高于美罗培南组。IL-6、TNF- α 、CRP均为感染诊断的重要指标,其水平随着炎症反应的变化而发生改变,水平越高表明重症反应越严重。NSE是反映神经元损害、脑损伤的重要指标,该指标的高低与患者病情严重程度、

预后均存在密切联系^[6]。PCT属于一种蛋白质,在发生真菌、细菌、寄生虫感染及多脏器功能衰竭、脓毒症时,其在血浆中的水平会明显升高。张泽波等^[17]指出,在颅内感染的临床诊断及预后判断中,PCT水平检测有较高的应用价值。本研究中,万古霉素组患者痊愈率、总有效率分别为38.71%和87.10%,均显著高于美罗培南组的16.13%和64.52%。该结果表明,万古霉素抗炎效果更好,提高总体疗效,改善患者预后。在安全性方面,两组均有部分患者出现相关药物不良反应,但程度均较轻,经对症处理后可缓解,对整个治疗未受影响。

综上所述,与美罗培南比较,万古霉素鞘内注射高血压脑出血后颅内感染患者总体疗效较好,预后更佳,且药物不良反应较少,安全性高。

参考文献:

- [1] 曹勇,郑慧军,苑亚东,等.持续腰大池引流联合美罗培南鞘内注射治疗高血压脑出血术后颅内感染的疗效分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(11):2491-2493.
- [2] 包赓,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.
- [3] HAN M, DING S, ZHANG Y, et al. Serum copper homeostasis in hypertensive intracerebral hemorrhage and its clinical significance[J]. Biological Trace Element Research, 2018, 4(5): 1-7.
- [4] 汪涛,马进海,张广华.高血压脑出血开颅术后颅内感染应用腰穿与腰大池引流结合鞘内注射万古霉素治疗效果对比[J].临床外科杂志,2018,15(7):510-513.
- [5] 郑一,王楠.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[J].中国药房,2017,28(14):1985-1988.
- [6] OFFIAH C E, NASEER A. Spectrum of imaging appearances of intracranial cryptococcal infection in HIV/AIDS patients in the anti-retroviral therapy era[J]. Clinical Radiology, 2016, 71(1): 9-17.
- [7] 屈洪艳,吴华伟,毛德佳,等.美罗培南与利奈唑胺在术后颅内感染治疗中的临床应用价值分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(2):222-224.
- [8] 杨生军,张春满,郝文炯.美罗培南联合万古霉素双途径给药治疗开颅术后颅内感染应用效果[J].临床军医杂志,2017,45(8):820-823.
- [9] GAVITO-HIGUERA J, KHATRI R, QURESHI I A, et al. Aggressive blood pressure treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage may lead to global cerebral hypoperfusion: Case report and imaging perspective[J]. World Journal of Radiology, 2017, 9(12): 448-453.
- [10] 卢秀花,桑林涛.不同方式治疗颅脑术后颅内感染的临床疗效及安全性研究[J].中国全科医学,2017,20(32):39-45.
- [11] 卢秀花,桑林涛.不同方式治疗颅脑术后颅内感染的临床疗效及安全性研究[J].中国全科医学,2017,20(32):3996-4002.
- [12] 张磊,陈汉明,张友华,等.静脉输注联合脑室内注射美罗培南治疗神经外科术后颅内感染的临床效果研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(11):107-111.
- [13] 李冬华,李密,李海龙,等.微量泵持续输注美罗培南干预脑肿瘤术后颅内感染的效果分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(16):2050-2052.
- [14] 李晓敏,孙宇,梁永利,等.亚胺培南西司他丁钠和美罗培南治疗开颅术后颅内感染的比较分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(16):1396-1400.
- [15] SHI Z H, XU M, WANG Y Z, et al. Post-craniotomy intracranial infection in patients with brain tumors: a retrospective analysis of 5723 consecutive patients[J]. Br J Neurosurg, 2017, 31(1): 5-9.
- [16] 陈献东,蔡建勇,巴华君,等.静脉与鞘内联合应用万古霉素治疗患者开颅术后颅内感染的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2016,26(7):1569-1571.
- [17] 张泽波,陈莉华,唐洲平,等.微量泵持续输注与间断输注美罗培南治疗脑肿瘤术后颅内感染的效果比较[J].海南医学,2017,28(12):1938-1940.

(李科 编辑)

本文引用格式: 鹿海龙,杨丽.万古霉素与美罗培南鞘内注射对高血压脑出血后颅内感染的疗效分析[J].中国现代医学杂志,2021,31(4):92-96.

Cite this article as: LU H L, YANG L. The therapeutic efficacy of intrathecal injection of vancomycin and meropenem in intracranial infection after hypertensive cerebral hemorrhage[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(4): 92-96.