

鞘内注射替加环素治愈颅内感染鲍曼不动杆菌一例并文献回顾

王旭¹, 王建鹏², 闫志勇^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院神经外科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年12月7日; 录用日期: 2023年1月2日; 发布日期: 2023年1月10日

摘要

目的: 观察颅脑术后产生多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-Ab)颅内感染的原因及鞘内注射替加环素治疗方案疗效。方法: 分析青岛大学附属医院神经外科收治的1例脑内血肿清除术加去骨瓣减压术后出现脑脊液漏引起MDR-Ab颅内感染患者的临床资料; 结合文献复习, 分析颅内感染原因及MDR-Ab颅内感染的治疗方案。结果: 本例患者住院过程中, 因基础糖尿病导致伤口长期不愈合进一步引发脑脊液漏, 后采用脑脊液培养及降钙素原检测脑脊液辅助诊断为颅内感染; 先后使用抗生素为头孢曲松、邦达、美罗培南、替加环素 + 舒普深静脉注射, 联合腰大池置管引流 + 替加环素鞘内注射, 后清创缝合, 治疗3周后患者颅内感染好转, 脑脊液连续细菌培养阴性, 患者临床症状明显好转。结论: 对于脑脊液漏引起的MDR-Ab颅内感染, 替加环素 + 舒普深静脉用药联合腰大池引流 + 替加环素鞘内注射有较好的治疗效果。

关键词

多重耐药鲍曼不动杆菌, 脑脊液漏, 颅内感染, 替加环素, 鞘内注射

Intrathecal Injection of Tigecycline in the Treatment of MDR-Ab Infection: A Case Report and Literature Review

Xu Wang¹, Jianpeng Wang², Zhiyong Yan^{2*}

¹Medical Science Center of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 7th, 2022; accepted: Jan. 2nd, 2023; published: Jan. 10th, 2023

*通讯作者 Email: zyjh@sina.com

文章引用: 王旭, 王建鹏, 闫志勇. 鞘内注射替加环素治愈颅内感染鲍曼不动杆菌一例并文献回顾[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 163-169. DOI: [10.12677/acm.2023.131025](https://doi.org/10.12677/acm.2023.131025)

Abstract

Objective: To observe the causes of intracranial infection caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-Ab) after craniocerebral surgery and the efficacy of intrathecal injection of tigecycline. **Methods:** The clinical data of a patient with MDR-Ab intracranial infection caused by cerebrospinal fluid leakage after decompressive craniectomy for intracerebral hematoma were analyzed. Combined with literature review, the etiology and treatment of intracranial infection of MDR-Ab were analyzed. **Results:** The patient was diagnosed as intracranial infection by cerebrospinal fluid assay, culture, and procalcitonin detection. The antibiotics were ceftriaxone, Bandar, meropenem, tigecycline and sulbactam, combined with lumbar cistern drainage, intrathecal injection of tigecycline, debridement and suture. After 3 weeks of treatment, the patient's intracranial infection improved, and the continuous bacterial culture of cerebrospinal fluid was negative. The clinical sign and symptom of the patients was significantly improved. **Conclusion:** For intracranial infection of MDR-Ab caused by cerebrospinal fluid leakage, the combination of tigecycline and sulperazon, lumbar drainage and intrathecal injection of tigecycline has a good therapeutic effect.

Keywords

Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii*, Cerebrospinal Fluid Leakage, Intracranial Infection, Tigecycline, Intrathecal Injection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

颅内感染是神经外科颅脑术后较为严重的并发症之一，近几年来神经外科开颅术后颅内感染的发生率逐年上升，且颅内感染导致的死亡率较高。但因血脑屏障的存在，一般的药物很难透过血脑屏障进入脑脊液中发挥作用，脑脊液中血药浓度无法达到有效标准，因而颅内感染致病菌易对大多数抗生素产生耐药，影响颅内感染的治疗效果，随之患者的住院周期也进一步延长，增加患者自身经济负担，患者的死亡风险也显著提升。在过去十年中，由革兰氏阴性菌引起的中枢神经系统感染的频率由 12.0% 增加至 27.0%，鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, Ab)引起的脑膜炎也明显增多，已成为医院获得性感染的一个严重原因[1]，且临床治疗尤为困难。青岛大学附属医院神经外科收治 1 例脑内出血开颅血肿清除术后并发脑脊液漏合并多重耐药 Ab (multidrug-resistant Ab, MDR-Ab) 颅内感染患者，经多途径联合用药治疗取得较好的效果，本研究对该患者的全部诊疗过程进行总结分析，并复习相关文献。现报告如下。

2. 临床资料

2.1. 一般资料

本例患者男，55 岁，于 2021 年 10 月 12 日因“突发头晕 6 小时余”急诊入院。患者于 6 h 前因情绪激动后出现头痛、眩晕、视物旋转；伴恶心呕吐，呕吐物为胃内容物；伴四肢无力，尚能抬举，不能行走；无视物模糊、肢体抽搐、意识丧失；急来我院急诊。行颅脑 CT 示(图 1(a))：右侧小脑半球出血。查体：昏睡，GCS 评分 5 分，双侧瞳孔不等大，右侧 4.0 mm，左侧 1.5 mm，对光反应迟钝，右侧巴氏征

阳性，查体不配合。患者平素身体一般，既往糖尿病史 7 年，未规律服用药物治疗；血糖控制不佳，高血压病史 10 月，最高血压 180/100 mmHg，未规律服用降压药物治疗；脑梗死病史一年半，遗留肢体麻木。初步诊断：小脑出血；高血压 2 级(极高危)；2 型糖尿病。于我院急诊予以右侧脑室外引流术 + 后颅窝血肿清除手术治疗，术后麻醉未醒，遂转入我院重症加强护理病房(Intensive Care Unit, ICU)继续治疗。术后 4 小时复查 CT 示：脑出血术后表现。3 d 后出现持续性高热，热峰达 39℃，伴咳嗽、咳痰。胸部 CT 如图 1(b)所示。查体：体温 38.8℃，脉搏 111 次/min，呼吸 14 次/min，血压 182/101 mmHg；中度昏迷，格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 5 分；枕部可见长约 10 cm 直形切口，未见明显渗液，骨窗压力不高；双侧瞳孔不等大(左侧 2.0 mm，右侧 4.0 mm)，对光反射灵敏；气管插管状态；四肢刺痛可回缩，双侧病理征阴性。

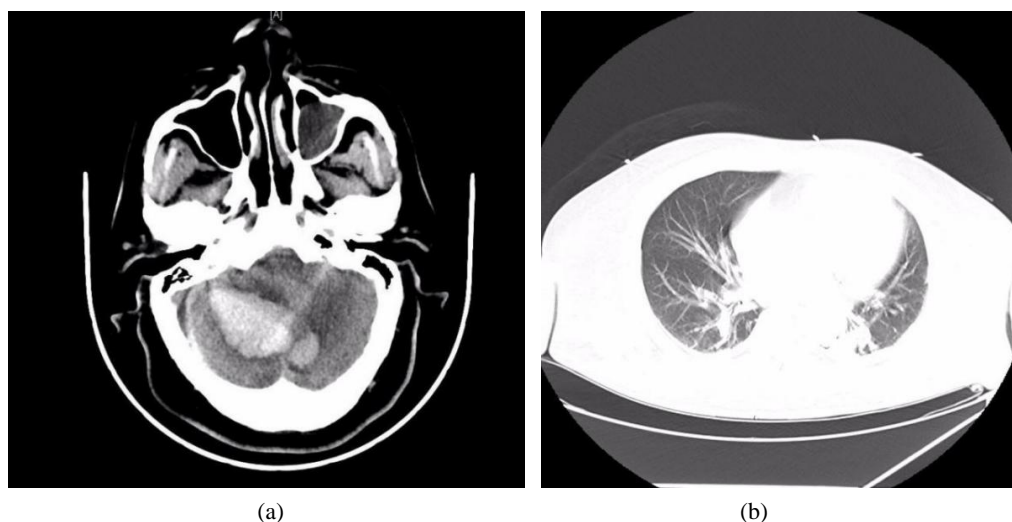


Figure 1. (a) Head CT on admission; (b) Admission chest CT
图 1. (a) 入院颅脑 CT; (b) 入院胸部 CT

2.2. 治疗经过

患者入院后急症行手术治疗，术后经验性应用头孢曲松(2.0 g、q12)及甘露醇(30 g、q8)静脉滴注。术后 2 d 患者体温升至 39℃留取血培养，对症治疗体温未见明显升高。术后 3 d 患者再次出现持续性发热，热峰 39℃，较前未见明显降低。后更改抗生素为哌拉西林钠他唑巴坦钠(4.5 g、q12)，患者脑室引流管通畅，入院后 9 d 行第 1 次腰椎穿刺术。继续当前治疗，入院后 11 d 时患者持续高热，同日拔出脑室外引流，改行腰大池置管引流术，留取近端脑脊液标本，痰培养提示为阴沟肠杆菌，对头孢唑肟耐药。因脑脊液检查提示可疑颅内感染，遂经验性更改抗生素为美罗培南(2.0 g、q8h)。入院后 14 d 时复查脑脊液标本，并于同日行气管切开术，患者体温有所控制，切口愈合较差，复查颅脑 CT 发现脑脊液漏，期间复查脑脊液示正常。入院后 27 d 时患者病情稳定，转回普通病房，并更改抗生素为哌拉西林钠他唑巴坦钠(4.5 g、q8)，由于患者切口愈合较差，期间多次换药，压合较差。入院后 41 d 时复查脑脊液标本，脑脊液细菌培养示：耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌，对头孢哌酮/替加环素敏感。入院后 43 d、45 d 时再次留取脑脊液培养示：耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌，高度怀疑颅内感染，遂行腰大池引流术，并更改抗感染治疗方案为：替加环素(100 mg、q12)静脉滴注，加用替加环素(50 mg、bid)配入生理盐水 100 mL 行腰大池鞘内冲洗，2 次/d。注射方法：每次抽取等量的脑脊液弃之，再向引流管内注射 10 mL 配液并夹闭引流管，2 h 后开放；期间患者脑脊液培养连续示阳性。入院后 50 d 时住院期间复查 CT 如图 2 所示。患者切口持

续渗液，遂行清创缝合(如图 3)，继续当前抗生素治疗，患者体温较前下降，感染指标逐渐下降，继续此方案治疗 24 d 后，患者体温正常，血常规正常，脑脊液 WBC 降至 $102.0 \times 10^6/L$ ，脑脊液细菌培养阴性，颅内感染情况好转。于当日拔除腰大池引流管，抗生素方案改为头孢哌酮舒巴坦 3 g 静脉滴注，q6h；继续治疗 4 d 后，患者一般情况稳定，脑脊液检查正常。细菌培养均为阴性。患者出院后到康复医院行康复治疗。出院半个月后复查，患者意识反应好转，生命体征平稳、体温正常，各项检验结果无明显异常，颅内情况稳定，未见明显并发症。脑脊液 WBC 及葡萄糖和蛋白含量动态变化见图 4、图 5。

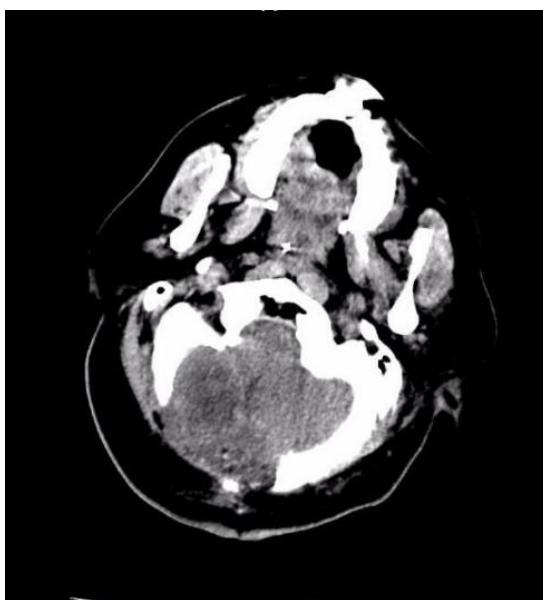


Figure 2. CT reexamination of the patient for CSF leakage

图 2. 患者脑脊液漏复查 CT



Figure 3. CT review of the patient after debridement and suturing

图 3. 患者清创缝合后复查 CT

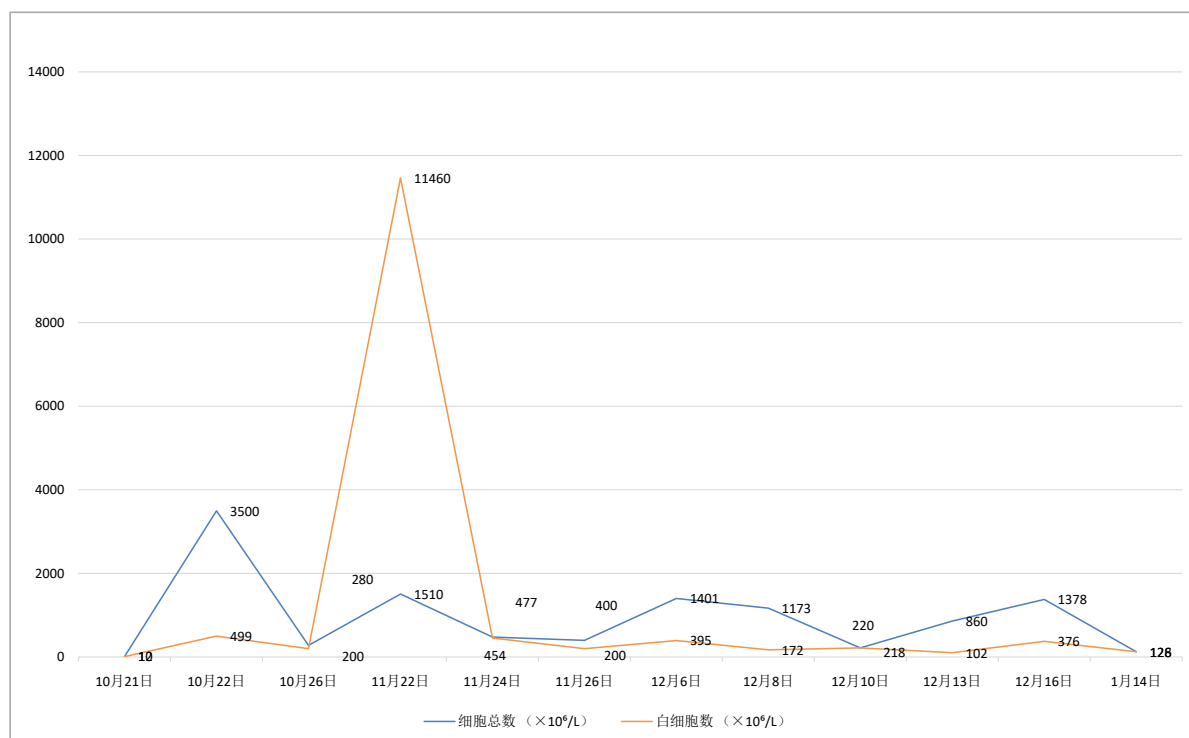


Figure 4. Trend of CSF cell number changes

图 4. 脑脊液细胞数变化趋势

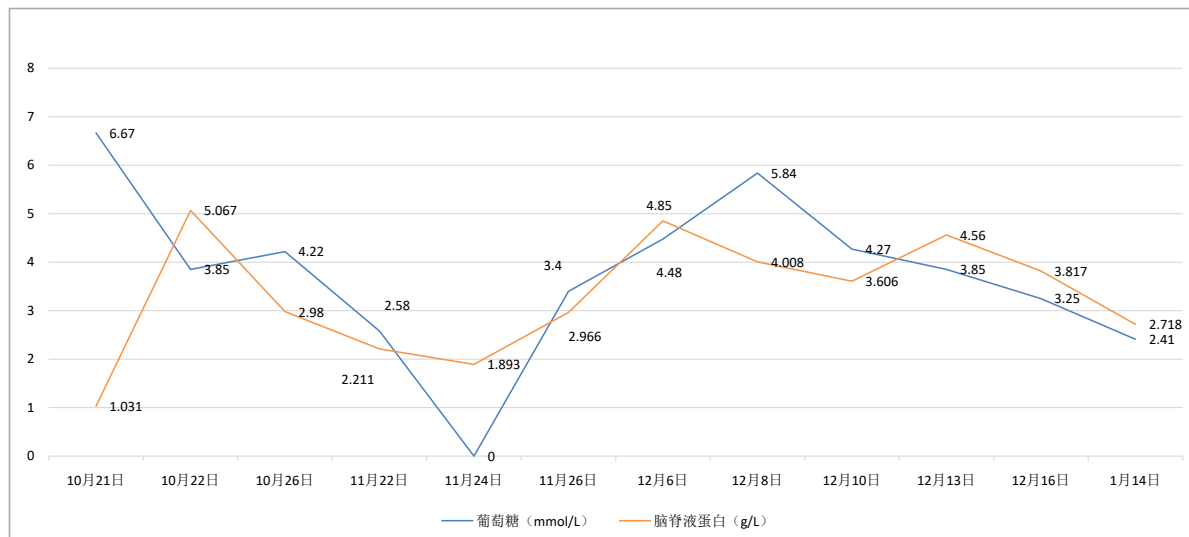


Figure 5. Trends of biochemical changes in CSF

图 5. 脑脊液生化变化趋势

3. 讨论

开颅手术后颅内感染存在多个时间节点，术前，术中，术后都是感染的高危期[2]，神经外科术后的颅内感染合并脑脊液漏是神经外科开颅术后常见的并发症，其发生率可达 2%~6% [3]，开颅手术的术后的颅内感染一方面源自手术本身，如术前已有严重的感染，手术中消毒不彻底，手术难度较大，手术时

间持续长,有研究证明开颅手术时间超过 4 h 的患者发生颅内感染的概率要远远高于手术时间在 4 h 以内者,增加感染几率[4],另一方面术后感染主要源自于本患者自身因素,糖尿病患者发生感染的几率明显高于其他患者,如本例患者术前糖尿病史,血糖控制不佳,切口愈合较差,导致术后脑脊液漏都是高危因素,Blomsted 对 1039 例颅内手术(分流术除外)的患者进行回顾性研究时发现,术后脑脊液漏为细菌感染提供了门户,是唯一的危险因素[5]。脑脊液漏可导致病原菌逆行性进入颅内引起感染,切口愈合较差,导致漏液加之术后去骨瓣会引发脑脊液漏早期,细菌逆行性侵入,感染和脑脊液漏关系密切。感染可能是脑脊液漏发生的原因之一,而脑脊液漏又常常诱发感染[6],本例患者属于幕下脑出血手术患者,术前需先行侧脑室引流术,引流管留置时间过长也可能是重要感染因素,钱明等[7]对的 81 例因高血压脑出血行脑室外引流术的患者回归分析发现。合并糖尿病及引流管留置时间长是颅内感染的影响因素,结合本例患者病情特征,患者基础高血压,糖尿病史术后留置脑室引流管,极易引发颅内感染,脑脊液培养阳性后给予患者腰椎穿刺、腰大池置管引流,加速脑脊液循环,将蛛网膜下腔的炎性脑脊液持续性引流更换的过程,以此来达到清除细菌,减少炎性物质对脑膜的刺激,减少对脑组织的侵害。

Ab 在重症监护室作为一种重要的院内条件致病菌能引起脑膜炎、肺炎、菌血症、泌尿系感染及切口感染等多系统的感染。Ab 具有很强的耐药性,临床可见的有 MDR-Ab 和广泛耐药 Ab (extensively drug-resistant Ab, XDR-Ab),甚至会出现可怕的全耐药 Ab (pandrug-resistant Ab, PDR-Ab),已被美国传染病协会认定为“超级细菌”[8],普通抗生素治疗有限,临床治疗主要基于细菌培养药敏结果,加之血脑屏障的存在一般的药物很难透过血脑屏障进入脑脊液中发挥作用,脑脊液中血药浓度不能达到有效标准,所以大多数抗生素对颅内感染致病菌耐药,导致颅内感染治疗较为困难,随之患者的住院周期也进一步延长,增加患者自身经济负担,也增加患者的死亡风险,虽然有研究显示,炎性状态下,血脑屏障通透性会增加[9],但血药浓度远达不到治疗所需的血药浓度,有研究报道针对 23 例耐碳青霉烯患者(男性 15 例,女性 8 例),所有不动杆菌对碳青霉烯类耐药,对替加环素敏感。6 例接受替加环素单药治疗,17 例接受替加环素联合治疗总体治疗结束(End of Treatment, EOT)成功率为 70%。然而,由于另有 27% 的患者死于额外的医院感染,总体临床成功率(EOT 时症状缓解,治疗后一个月存活率无任何复发或再感染)降至 43% [10]。Tutuncu 等人报道了两例继发于神经外科手术术后手术部位感染的耐药药(multidrug-resistant, MDR)鲍曼不动杆菌脑膜炎,用替加环素 + 奈替米星成功治疗。这些数据表明,针对 Ab 感染的脑膜炎,替加环素可以作为抢救治疗院内颅内感染脑膜炎的替代药物,通过静脉注射,替加环素很难透过血脑屏障到达蛛网膜下腔且达到有效的脑脊液药物浓度,2017 年 Lauretti 等[11]描述了第一例成功地使用替加环素(4 mg/d)联合静脉滴注美罗培南来治疗耐药不动杆菌脑膜炎的病例,焦永成(替加环素鞘内注射治疗多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染)等也报道了静脉注射替加环素(50 mg/d)联合鞘内注射替加环素(5 mg/d)成功救治 6 例颅脑术后 XDR-Ab 颅内感染的患者。

根据上述文献复习,当颅脑外伤或术后发生颅内感染,病原菌为多重耐药菌群,静脉用药可能导致脑脊液药物浓度无法达到理想指标,发现鞘内或脑室内注射替加环素的剂量 < 20 mg/d,患者无明显药物不良反应且治疗效果满意,复习相关文献,通过脑室内注射,或者腰大池鞘内注射替加环素联合应用其他药敏抗生素,可能会增加药物的脑脊液药物浓度,此方法可能是治疗鲍曼不动杆菌感染的首选治疗方案,因为目前还没有一种抗生素(包括替加环素)的鞘内或脑室内注药被列入药品使用说明书。故目前对于替加环素鞘内或脑室内给药的用药量以及用药频次没有金标准。临床用药均基于临床经验和药剂科建议。临床上一旦怀疑颅内感染加之患者有明显的症状体征,可行诊断性腰椎穿刺,行脑脊液常规,生化及细菌培养检测;同时经验性应用抗生素治疗,根据药敏结果和细菌培养结果分析,针对性应用敏感性抗生素控制感染治疗,可通过腰大池置管引流辅助治疗,严格控制引流量,重症颅内感染患者因颅内感染可能存在炎性絮状物沉积,故容易导致腰大池引流管堵塞,引流不通畅,堵塞蛛网膜下腔,引发脑积

水,造成颅内压增高,增加脑疝风险,故应密切关注腰椎置管引流情况,若需鞘内注射需掌握一定的操作要领,防止人为因素造成颅内高压,临床用药行鞘内注射时须严格遵循无菌原则,严密观察脑脊液引流情况,腰椎置管时间也不易过长,以防止增加颅内感染几率,一旦发现引流管堵塞需立刻疏通或拔出更换。鞘内注射过程中也因间断留取脑脊液培养,结合患者症状体征其他感染性指标,及时调整用药,连续脑脊液培养指标阴性或用药周期较长应及时调整治疗方案。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] Schiaroli, E., Pasticci, M.B., Cassetta, M.I., *et al.* (2015) Management of Meningitis Caused by Multi Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Clinical, Microbiological and Pharmacokinetic Results in a Patient Treated with Colistin Methanesulfonate. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **7**, e2015055. <https://doi.org/10.4084/mjihid.2015.055>
- [2] 程扬, 叶新新, 马蒙, 等. 颅脑手术后颅内感染的防治研究进展[J]. 中国医刊, 2019, 54(12): 1301-1304. https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=15040et09a3v0rsOrj4a06r0jc480242&site=xueshu_se&hitarticle=1
- [3] Münch, E.C., Bauhuf, C., Horn, P., *et al.* (2001) Therapy of Malignant Intracranial Hypertension by Controlled Lumbar Cerebrospinal Fluid Drainage. *Critical Care Medicine*, **29**, 976-981. <https://doi.org/10.1097/00003246-200105000-00016>
- [4] 李叔国, 林红. 重症监护病房开颅术后患者颅内感染的相关因素分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(18): 50-52. https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=d50e404374aa3d413cad9661bb5726e1&site=xueshu_se&hitarticle=1
- [5] Blomstedt, G.C. (1985) Infections in Neurosurgery: A Retrospective Study of 1143 Patients and 1517 Operations. *Acta Neurochirurgica*, **78**, 81-90. <https://doi.org/10.1007/BF01808684>
- [6] 秦家振, 李运军, 戴宜武, 等. 颅后窝手术后感染原因分析及治疗[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2011, 10(4): 353-355. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2897.2011.04.017>
- [7] 钱明, 蔡刚, 张毅, 等. 高血压脑出血脑室外引流术后颅内感染的影响因素分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(24): 2693-2694, 2697.
- [8] Piparsania, S., Rajput, N. and Bhatambare, G. (2012) Intraventricular Polymyxin B for the Treatment of Neonatal Meningo-Ventriculitis Caused by Multi-Resistant *Acinetobacter baumannii*—Case Report and Review of Literature. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **54**, 548-554.
- [9] Sullins, A.K. and Abdel-Rahman, S.M. (2013) Pharmacokinetics of Antibacterial Agents in the CSF of Children and Adolescents. *Pediatric Drugs*, **15**, 93-117. <https://doi.org/10.1007/s40272-013-0017-5>
- [10] Sipahi, O.R., Mermer, S., Demirdal, T., *et al.* (2018) Tigecycline in the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Meningitis: Results of the Ege Study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **172**, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.06.008>
- [11] Lauretti, L., D'Alessandris, Q.G., Fantoni, M., *et al.* (2017) First Reported Case of Intraventricular Tigecycline for Meningitis from Extremely Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Neurosurgery*, **127**, 370-373. <https://doi.org/10.3171/2016.6.JNS16352>