

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.15.026

文章编号: 1005-8982(2018)15-0120-04

临床报道

Ommaya 囊在治疗颅内多重耐药 鲍曼不动杆菌感染中的应用

陈玥¹, 刘磊²

(中国人民解放军总医院 1. 临床药学中心, 2. 神经外科, 北京 100853)

摘要:目的 通过 Ommaya 囊脑室内给药治疗颅内多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)感染的治疗经验, 探讨 MDR-AB 颅内感染的治疗方案。方法 分析该院近期使用 Ommaya 囊脑室内给药治疗 MDR-AB 颅内感染的治疗经过, 总结治疗经验。结果 通过 Ommaya 囊脑室内给药可以增加药物颅内浓度、减少静脉给药的不利反应、避免腰大池引流堵塞造成的治疗失败, 提高药物治疗效果。结论 Ommaya 囊置入并脑室内给药可有效治疗 MDR-AB 颅内感染, 值得临床进一步探索和应用。

关键词: 颅内感染; 鲍曼不动杆菌; Ommaya 囊; 脑室内给药

中图分类号: R516

文献标识码: B

颅内感染是神经外科术后常见并发症。因存在血脑屏障, 许多抗菌药物在脑脊液和脑组织中达不到有效治疗浓度, 使得抗感染治疗困难。鲍曼不动杆菌属于非发酵革兰阴性杆菌, 是一种条件致病菌, 当机体免疫力下降或接受侵袭性操作治疗时, 该菌易侵入机体引起感染, 目前多重耐药鲍曼不动杆菌(multidrug-resistant acinetobacter bauman, MDR-AB)已成为神经外科术后颅内感染最常见的革兰阴性杆菌, 其耐药率高、治疗困难、也给患者带来严重的经济负担^[1-2]。Ommaya 囊为一种脑室外引流装置, 由 1 个可埋在头皮下的扁平状囊和 1 根可插入侧脑室的引流管相接而组成, 早期用于真菌性脑膜炎的治疗, 通过 Ommaya 囊间断的局部给药, 可避开血脑屏障, 维持较高的局部药物浓度, 提高治疗效果, 目前已经广泛用于多种中枢神经系统疾病的治疗^[2]。但用于 MDR-AB 颅内感染的治疗未见报道, 本文报道近期利用 Ommaya 囊脑室内给药治疗 MDR-AB 颅内感染的经验, 希望提高临床 MDR-AB 颅内感染的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

3 例患者均为男性, 年龄分别为 67、65 和 3 岁 4

个月, 2 例成人患者入院诊断为车祸多发伤、行血肿清除术, 幼儿患者为颅颈交界畸形、行小脑扁桃体减压硬膜扩大修补术, 术前情况无特殊, 既往病史无特殊。术后分别于第 10、12 和 17 天出现高热, 腰穿诊断为颅内感染, 病原菌为 MDR-AB。经静脉联合应用抗感染药物治疗、腰大池引流并椎管内给药治疗效果不佳, 后给予 Ommaya 囊脑室植入, 并脑室内给药。

1.2 Ommaya 囊植入术

患者局部麻醉, 在无菌条件下行 Ommaya 囊植入术。穿刺点定于冠状缝前 2 cm, 中线右旁开 2.5 cm, 穿刺成功脑脊液引流通畅后将 Ommaya 囊置于头皮下, 逐层缝合头皮。术后行 Ommaya 囊穿刺, 接脑室外引流瓶引流脑脊液。

1.3 药物治疗

3 例患者根据药敏培养结果、前期抗生素应用、当前静脉抗感染药物使用及个体情况给予不同抗感染药物行脑室内给药(见表 1), 药物体积为 10 ml, 每次注药前用无菌空针经囊穿刺抽取脑脊液 10 ml 左右后再注药, 每次注药后夹毕引流管 1 ~ 2 h。

2 结果

3 例患者按标准治疗流程, 选择敏感 / 中介抗生

收稿日期: 2017-11-03

素联合用药, 并根据临床药师建议, 根据抗菌药物 PK/PD 调整药物剂量和给药频率、时间, 治疗 3 ~ 4 d 后效果仍不佳。给予腰大池引流及椎管内注射抗感染药物, 2 例于次日、1 例于第 3 天出现腰大池引流不畅通, 拔除腰大池引流。转为行每日腰穿给予椎管内注射抗感染药物, 治疗 3 d 后疗效不佳。后续均出现脑脊液蛋白高、糖低、白细胞数极高、意识障碍、高颅压, CT 显示脑膜炎 + 脑室炎 (见表 2)。在此期间

1 例患者出现癫痫持续状态 1 次, 与颅内感染及大剂量 β -内酰胺类药物治疗有关, 经对症处理后好转。由于全身结合鞘内给药效果不佳, 给予患者 Ommaya 囊脑室植入, 接脑室外引流, 并脑室内给药。治疗 3 d 后再行腰大池引流, 未再出现不畅通情况, 保留引流管 7 ~ 10 d 后拔除。3 例患者分别于治疗第 35、59 和 47 d 体温正常, 意识转清, 脑脊液清亮, 培养阴性。

表 1 药敏结果及治疗药物

姓名	年龄 / 岁	MDR-AB 药敏情况						静脉 / 全身抗菌药物	Ommaya 囊脑室内给药
		头孢哌酮 / 舒巴坦	美罗培南	左氧氟沙星	阿米卡星	复方新诺明	其余药物 [†]		
王 XX	77	R	R	R	R	R	R	头孢哌酮舒巴坦 + 替加环素	替加环素 5 mg, 1 次 / d
张 XX	63	R	R	R	R	S	R	多黏菌素 B + 头孢哌酮舒巴坦, 口服复方磺胺甲恶唑片	多黏菌素 B 50 万 u, 1 次 / d
何 XX	3 岁 4 个月	R	R	R	R	S	R	头孢哌酮舒巴坦 + 替加环素	头孢哌酮舒巴坦 50 mg, 2 次 / d

注: [†] 本院不常规进行多黏菌素药敏试验, 无该药药敏结果; R 为耐药, S 为敏感

表 2 脑脊液炎症指标比较

姓名	脑室内给药前			
	细胞总数 ($\times 10^6/L$)	白细胞数 ($\times 10^6/L$)	葡萄糖 / (mmol/L)	蛋白 / (mg/L)
王 XX	20 700	20 250	0	5 267.9
张 XX	36 000	18 900	0	3 509.5
何 XX	49 500	48 600	0	3 688.9
姓名	治疗结束时			
	细胞总数 ($\times 10^6/L$)	白细胞数 ($\times 10^6/L$)	葡萄糖 / (mmol/L)	蛋白 / (mg/L)
王 XX	71	30	2.9	1 814.7
张 XX	210	72	2.1	1 214.5
何 XX	160	90	3.1	432.3

3 讨论

3.1 多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的药物治疗

CHINET 监测显示, 不动杆菌已经位居脑脊液及其他无菌体液分离革兰阴性菌的第 1 位, 是颅内感染的重要病原菌; 不动杆菌对抗菌药物耐药率高, 除对多黏菌素、替加环素、头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星和米诺环素敏感性大于 50% 以外, 其他药物均高度耐药^[3]。我院微生物科数据显示, 除复方新诺明之外, 鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物敏感率 <30%, 需联合治疗。MDR-AB 的常用治疗方案

有: 以多黏菌素为核心、以舒巴坦复合制剂为核心及以替加环素为核心的治疗方案等, 并建议根据抗菌药物 PK/PD 及患者肝肾功能进行给药剂量调整^[4]。实际治疗过程中, 由于国内多黏菌素一般不可获得、米诺环素及磺胺类药物为口服制剂, 一般采用头孢哌酮舒巴坦钠和 (或) 替加环素为核心联合治疗。 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦对不动杆菌属细菌具抗菌作用, 头孢哌酮与舒巴坦在体外对不动杆菌存在协同抗菌活性, 国内通常采用头孢哌酮舒巴坦钠治疗, 一般推荐 MDR-AB 舒巴坦单日剂量应达到 8.0 g/d, 国外甚至可用到 12.0 g/d^[5]。

MDR-AB 颅内感染治疗中除细菌耐药性高、需要联合用药之外,往往还面临其他问题,如抗菌药物的血脑屏障透过率低^[6];大剂量、长疗程、多药物联合治疗造成的肝肾功能、凝血功能异常、抗生素相关性腹泻及癫痫发作等不良反应^[7];老年患者和儿童患者可应用的药物有限;昂贵的药物治疗费用等。颅内鲍曼不动杆菌感染的推荐治疗方案为美罗培南 2 g, 1 次 / 8 h, 3 ~ 4 h 泵入^[8],然而广泛采用的颅内感染初始经验治疗往往是万古霉素 + 美罗培南的广谱全覆盖方案^[9],普遍存在血药浓度不足、进而诱导耐药菌产生的问题,一旦脑脊液检出鲍曼不动杆菌,碳青霉烯类 MIC 一般较高,即使提高剂量也无法达到有效的治疗浓度(脑脊液药物浓度应达到 10 倍 MIC^[10]),可选择的其他方案只有头孢哌酮舒巴坦、舒巴坦、米诺环素或多黏菌素鞘内注射等联合治疗。替加环素由于不透过血脑屏障,不推荐用于治疗颅内感染,但也有个别文献报道鞘内注射有效^[11],本院治疗中也发现对敏感的菌株,鞘内 / 脑室内注射替加环素联合静脉抗菌药物,能够有效治疗鲍曼不动杆菌颅内感染。老年患者由于多伴有脏器功能不全,增加治疗难度,全身抗菌药物使用往往容易造成不良反应,使得治疗无法继续,鞘内 / 脑室内给药能够减少全身抗菌药物应用,减少全身毒副作用的发生^[12],本文报道的 2 例老年患者在使用大剂量全身抗菌药物时,均出现肝酶升高、急性肾功能不全等不良反应,调整给药方案及对症治疗好转,但抗感染治疗效果不佳,联合使用脑室内给药后,并未增加全身不良反应,且提高颅内病原菌的清除效果。儿童患者可用药物有限,多数抗菌药物为禁用或慎用,MDR-AB 时往往仅有 β -内酰胺类药物可以使用^[13],然而该类药物具有神经毒性,不推荐用于鞘内 / 脑室内注射,但在治疗效果不佳时,也有文献报道头孢他啶、美罗培南等用于鞘内给药的治疗方案^[14]。本例儿童患者 <5 岁,多种抗菌药物禁用,美罗培南 MIC 极高无法达到有效治疗浓度,长期大剂量静脉抗菌药物治疗后出现严重的抗生素相关性腹泻,故给予脑室内注射头孢哌酮舒巴坦钠,治疗效果较好,并未出现药物引发的癫痫发作等不良反应。

3.2 Ommaya 囊脑室植入并脑室内给药的优势

指南指出,对于颅内感染的治疗,脑室外引流和彻底的外科清创是非常重要的^[8]。静脉用药效果不明显或病情危重时可考虑脑室内或腰穿给药,但是腰穿注射药物时由于颅内压较高、渗透压梯度、药物浓度

弥散不均匀等问题,仍建议采取谨慎态度。有研究认为脑膜炎合并脑室内感染时鞘内注射难以奏效,此外鞘内注射时需要药物逆流向上,治疗效果不如脑室内注射^[15]。腰大池引流操作简便,引流效果显著且容易控制,便于鞘内给药和动态观察脑脊液变化,但脑脊液中絮状物极容易堵塞腰大池引流管^[16]。侧脑室穿刺外引流术及腰大池穿刺引流术联合使用,交替开放脑室外引流管及腰大池引流管,可以及时清除脑室及蛛网膜下腔内的有害物质,避免其长时间停留造成的继发损害,目前已在国内外广泛使用^[17]。Ommaya 囊的优势在于^[18]:①能长期或永久性地留置,有利于反复穿刺囊或经囊穿刺持续外引流,直至达到完全治疗目的,极少出现逆行感染;②通过 Ommaya 囊反复抽取脑脊液或外接脑脊液引流能够缓解脑积水、降低颅内压;③通过 Ommaya 囊将抗菌药物直接注入到脑室系统,能够直接提高局部的药物浓度,增加治疗效果;④ Ommaya 囊管较粗短,相比腰大池引流管不易堵塞,且更不易脱落,对患者活动影响较小。本文报道的 3 例患者采取 Ommaya 囊脑室植入并脑室内给药后,均在 48 ~ 72 h 内即有明显好转,意识状态转清,脑脊液形状改善,炎症指标降低,治疗 3 d 后再行腰大池引流也可保证引流通畅,及时清除脑室和蛛网膜下腔内的炎症物质,取得良好的治疗效果。Ommaya 囊的缺点在于:①价格较昂贵,植入操作相对复杂;②需严格无菌操作,避免外源性感染,如出现感染,必须拔除已感染的装置;③留置时间及取出标准尚无统一的意见,需由临床医生根据经验和患者个体情况进行判断。对于临床上多重耐药菌导致的重症颅内感染,系统性抗菌药物治疗效果不佳时, Ommaya 囊植入并脑室内给药还是存在一定的优势,值得进一步推广研究。

参 考 文 献:

- [1] 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]. *British Journal of Neurosurgery*, 2017, 31(1): 5-9.
- [2] THORNE R G, PIZZO M E, WOLAK D J. Osmotic enhancement of drug / therapeutic delivery to the brain following infusion or injection into the cerebrospinal fluid: U.S. Patent Application 15/293,925[P]. 2017-4-20.
- [3] 胡付品. 2005-2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测网 5 种重要临床分离菌的耐药性变迁[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(1): 93-99.
- [4] 周华, 周建英, 俞云松. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J]. *循证医学*, 2016, 16(1): 26-29.

- [5] 郭晓龙, 吴斌, 张谦, 等. 舒巴坦钠治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染的临床疗效观察和安全性初探 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(11): 981-985.
- [6] KHANNA A K, FARAG E. Blood-Brain Barrier[M]//Essentials of Neuroanesthesia. Pittsburgh: Academic Press, 2017: 51-58.
- [7] JAFARNEJAD S, SHAB-BIDAR S, SPEAKMAN J R, et al. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18-64 Years) but Not the Elderly (> 65 Years) A Meta-Analysis[J]. Nutrition in Clinical Practice, 2016, 31(4): 502-513.
- [8] 魏俊吉, 马小军. 中国神经外科重症患者感染诊治专家共识 (2017)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(21): 1607-1613.
- [9] 肖永红. 推进抗菌药物合理应用《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 版)》解读 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2015, 42(5): 226-226.
- [10] 崔向丽, 林松, 隋大立, 等. 神经外科术后颅内感染的诊疗进展 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(3): 312-314.
- [11] FANG Y Q, ZHAN R C, JIA W, et al. A case report of intraventricular tigecycline therapy for intracranial infection with extremely drug resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Medicine, 2017, 96(31): 7703.
- [12] COHEN-PFEFFER J L, GURURANGAN S, LESTER T, et al. Intracerebroventricular delivery as a safe, long-term route of drug administration[J]. Pediatric Neurology, 2017(67): 23-35.
- [13] KARAASLAN A, SOYSAL A, GELMEZ G A, et al. Molecular characterization and risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacilli colonization in children: emergence of NDM-producing *Acinetobacter baumannii* in a newborn intensive care unit in Turkey[J]. Journal of Hospital Infection, 2016, 92(1): 67-72.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 王琦, 李文. 不同抗生素应用方式治疗重型颅脑损伤继发颅内感染的临床疗效 [J]. 现代诊断与治疗, 2017(13): 2423-2424.
- [17] 袁训辉, 赵红燕, 王建波, 等. 侧脑室持续灌注加腰大池引流治疗外伤后重型颅内感染 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(14): 80-81.
- [18] 邵志辉, 李维方, 裘五四, 等. 立体定向 Ommaya 囊置入术联合序贯抗感染治疗隐源性脑脓肿的研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(12): 2764-2766.

(王荣兵 编辑)