

. 经验介绍 .

磷霉素和头孢哌酮/舒巴坦钠序贯疗法治疗颅内多重耐药鲍曼不动杆菌感染的临床分析

裴红莎 刘宝来 聂晓奇 吉宏明 李军伟 郭建忠 邹 鹏 张刚利

【摘要】目的 探讨磷霉素和头孢哌酮/舒巴坦钠序贯疗法治疗颅内多重耐药鲍曼不动杆菌感染的临床疗效和安全性。**方法** 2009 年 3 月至 2015 年 3 月收治 12 例颅内多重耐药鲍曼不动杆菌感染,采取磷霉素联合头孢哌酮/舒巴坦钠序贯疗法治疗。**结果** 12 例中,8 例治愈,4 例死亡。7 例出现轻度腹泻,没有出现剥脱性皮炎、过敏性休克及肝肾功能损害等不良反应。治疗后,脑脊液白细胞数、多核细胞比例及蛋白质均明显降低($P<0.05$),葡萄糖浓度显著升高($P<0.05$)。**结论** 磷霉素与头孢哌酮/舒巴坦钠具有明显协同作用,该疗法对多重耐药鲍曼不动杆菌有较好疗效,且临床安全性良好。

【关键词】 颅内感染;鲍曼不动杆菌;耐药;序贯疗法;磷霉素;头孢哌酮/舒巴坦钠

【文章编号】 1009-153X(2016)04-0232-02 **【文献标志码】** B **【中国图书资料分类号】** R 651.1¹; R 628

颅内感染是神经外科术后严重并发症之一^[1-3]。近年来,细菌性脑膜炎的耐药率呈上升趋势,尤其鲍曼不动杆菌感染,呈现多重耐药,甚至泛耐药,成为现在神经外科重症病房极为棘手的难题。本文回顾性分析 12 例颅内多重耐药鲍曼不动杆菌感染应用磷霉素及头孢哌酮/舒巴坦钠序贯疗法的临床资料,初步评价其临床疗效和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 3 月至 2015 年 3 月采用磷霉素及头孢哌酮/舒巴坦钠序贯疗法治疗颅内多重耐药鲍曼不动杆菌感染 12 例,其中男 7 例,女 5 例;年龄 20~75 岁,平均 51.5 岁。开放性重型颅脑损伤 4 例,脑肿瘤 7 例(幕上深部肿瘤 2 例,幕下深部肿瘤 5 例),颈椎管内占位 1 例。12 例脑脊液培养出多重耐药鲍曼不动杆菌,对常用的五类抗菌药物至少三类耐药。

1.2 治疗 开始时先给予米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦钠、美罗培南抗感染,行腰大池持续引流术、脑室穿刺外引流术及生理盐水冲洗、置换脑脊液等治疗,3~5 d 后,高热仍不能控制,病情进一步加重,尝试采用磷霉素联用头孢哌酮/舒巴坦钠序贯疗法治疗颅内

多重耐药鲍曼不动杆菌感染,先给予磷霉素 4 g 静脉滴注,完毕后 1 h 立即给予头孢哌酮/舒巴坦钠 3 g 静脉滴注,如此序贯治疗,1 次/6 h。同时针对营养差、低蛋白血症者给予输注白蛋白、加强营养、提高免疫力治疗,对于其他基础疾病给予相应的对症治疗。

1.3 疗效评价 达到前 5 项标准视为治愈^[4,5],如未符合第 4 项者必须符合第 6 项:①头痛、恶心呕吐等症状消失,脑膜刺激征阴性;②停药后体温正常连续 ≥ 3 d;③血常规正常;④脑脊液常规正常;⑤脑脊液培养转阴性,即无细菌生长;⑥随访 ≥ 4 周无发热、头痛及脑膜刺激征等颅内感染迹象。如临床症状、体征、脑脊液化验等指标较前好转,为有效,反之为无效。

2 结果

12 例中,10 例有效(其中 8 例治愈,2 例 5 d 疗法后脑脊液化验指标较前好转,最终死于多器官功能衰竭);2 例因治疗无效死亡。7 例出现轻度腹泻等胃肠不适症状,给予口服双歧杆菌片等对症治疗后改善,无出现剥脱性皮炎、过敏性休克及肝肾功能损害等不良反应。序贯治疗 5 d 后,脑脊液白细胞数、多核细胞比例及蛋白质均明显降低($P<0.05$),葡萄糖浓度显著升高($P<0.05$),见表 1。

3 讨论

颅内感染是神经外科术后常见的严重并发症,特别是鲍曼不动杆菌感染,具有多重耐药性甚至泛耐药性,近 20 年来迅速地成为少数几种最为难治的致病菌,且近年成为重症监护室检出率较高的菌株

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.04.013

基金项目:山西省科技攻关项目(20130313015-11)

作者单位:030012 太原,山西医科大学附属人民医院神经外科(裴红莎);030012 太原,山西省人民医院神经外科(刘宝来、聂晓奇、吉宏明、李军伟、郭建忠、邹 鹏、张刚利)

通讯作者:张刚利,E-mail:zhanggangli1973@163.com

表 1 治疗有效的 10 例颅内感染序贯治疗前后脑脊液检测指标变化($\bar{x}\pm s$)

评估时间	白细胞($\times 10^6/L$)	多核细胞(%)	葡萄糖(mmol/L)	蛋白质(g/L)
治疗前	5313.0 \pm 1702.6	92.1 \pm 5.43	0.55 \pm 0.52	3.54 \pm 0.35
治疗后	911.5 \pm 396.4*	37.7 \pm 14.94*	2.19 \pm 0.39*	1.29 \pm 0.32*

注:与治疗前相应值比,* $P<0.05$

^[4,5]。目前,鲍曼不动杆菌已与耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌等一起成为最常见的医源性感染致病菌^[4,6]。本组 12 例手术时间长或合并其他严重心肺疾病、开放性重型颅脑损伤、体质极度瘦弱等,均有头部或腰大池引流管引流,入住重症监护室,成为鲍曼不动杆菌重要的易感因素。

有文献报道磷霉素与头孢哌酮/舒巴坦钠具有明显协同作用^[7]。最初磷霉素联用头孢哌酮/舒巴坦钠序贯治疗肺部等部位的多重耐药鲍曼不动杆菌感染^[8]。庞晓军等^[8]认为磷霉素联用头孢哌酮舒巴坦时间攻击疗法对治疗多重耐药鲍曼不动杆菌有效,源于磷霉素具有以下特性:①分子小,渗透性强,结构稳定,耐酶;②可破坏细菌细胞壁;③非致死性损伤细菌,使得抗生素与细菌靶位的持续结合,细菌恢复生长的时间延长;④可对抗细菌外膜通透性降低的多重耐药机制,且可减轻联用药物的肝肾及神经系统毒性;⑤具有明显的时间差攻击疗效。

本组治疗有效的 10 例中,3 例采用序贯疗法后细菌始终不能清除,其中 1 例转为泛耐药,对头孢哌酮/舒巴坦钠显示耐药,我们联用阿米卡星给予鞘内注射后联用米诺环素、利福平作为巩固疗法,最终 3 例脑脊液培养转阴。由此可见,该序贯疗法细菌清除率较高,而米诺环素单独应用效果不佳,且细菌清除率较低^[9-11],而美罗培南联用头孢哌酮/舒巴坦钠只是对部分耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌具有拮抗作用^[12]。4 例死亡病例中,2 例治疗无效死亡,考虑 2 例均为老年人,且既往均有高血压、糖尿病史,低蛋白血症、电解质紊乱不能得到纠正,合并严重肺部感染,机体抵抗力极弱,最终导致死亡。1 例治愈临出院时脑脊液培养仍为阳性,脑脊液生化指标基本正常,体温正常,无头痛及脑膜刺激症状,考虑鲍曼不动杆菌于腰大池引流管定植可能,因获取的脑脊液从腰大池引流管口获取,立即拔除腰大池引流管,停药后体温连续正常 3 d 后出院,出院后密切随访 1 月未有发热等颅内感染迹象。

综上所述,磷霉素及头孢哌酮/舒巴坦钠序贯疗法治疗颅内多重耐药鲍曼不动杆菌是一种有效的方法。

【参考文献】

[1] 练晓文,侯春艳,游恒星,等.开颅术后颅内感染的相关因素探讨及对策[J].中国临床神经外科杂志,2013,18:197-200.

[2] 王文波,杜贻庆,莫万彬,等.脑脊液置换联合万古霉素与地塞米松鞘内注射治疗术后颅内感染的临床研究[J].中国临床神经外科杂志,2013,18:525-526,530.

[3] 尹璋星,李 慧,赵文旭,等.高压氧辅助治疗高血压脑出血术后颅内感染[J].中国临床神经外科杂志,2014,19:562-563.

[4] 朱任媛,张小江,杨启文,等.卫生部全国细菌耐药监测网 2011 年 ICU 来源细菌耐药监测[J].中国临床药理学杂志,2012,28(12):905-909.

[5] 王 贺,张小江,刘文静,等.2009 年北京协和医院细菌耐药性检测[J].中国感染与化疗杂志,2011,5:161-167.

[6] 凌保东.鲍曼不动杆菌抗生素多重耐药性:耐药机制与感染治疗对策[J].中国抗生素杂志,2010,35(4):241-254.

[7] 杨莹莹,王镇山,薛 欣,等.磷霉素与 9 种抗菌药物分别联用对不动杆菌的体外抗菌活性研究[J].大连医科大学学报,2011,33(3):294-296.

[8] 庞晓军,周宏伟,韦 华,等.时间差攻击疗法治疗多重耐药的鲍曼不动杆菌感染的探究[J].中国综合临床,2008,24(11):1138-1139.

[9] 石 岩,徐英春,刘 晔,等.头孢哌酮-舒巴坦联合米诺环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染[J].中华医学杂志,2012,92(40):2847-2850.

[10] 关晓宣,褚云卓,白玉兰.米诺环素与头孢哌酮/舒巴坦联合应用对多重耐药鲍曼不动杆菌体外抗菌活性的研究[J].中华实验和临床感染病杂志,2013,7(3):47-50.

[11] 石 岩,刘大为,许大波,等.泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗初探[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(1):34-37.

[12] 于 亮,王 梅.三种碳青霉烯类抗菌药物联用头孢哌酮舒巴坦对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的抗菌活性分析[J].中华试验和临床感染病杂志,2013,7(6):893-896.

(2015-09-05 收稿,2015-10-12 修回)