

压方法往往费时费力,效果也不理想。但值得注意的是在出现假性动脉瘤或动静脉瘘后尽早再次持续压迫可以以较短的时间使股动脉穿刺点尽快愈合。

【参考文献】

[1] 马廉亭,潘力. 脑血管造影仍是诊断脑血管疾病的金标准[M]. 中国现代神经疾病杂志,2007,7(5):413-415.

[2] 马廉亭. 对《脑血管造影术操作规范中国专家共识》的评价与建议[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):774-776.
[3] 马廉亭,郑玉明,楚宽襄. 创伤性假性动脉瘤与动静脉瘘[M]. 第一版. 郑州:柯南科学技术出版社,2002. 52-121, 130-179.
[4] 陈左权,张鸿祺,高亮. 神迹介入技术[M]. 上海科学技术出版社,2017,32.

(2019-05-22 收稿)

. 个案报告 .

急性弥漫性脑肿胀 2 例

李耀华

【关键词】 颅脑损伤;弥漫性脑肿胀;显微手术
【文章编号】 1009-153X(2019)07-0421-01 【文献标志码】 B 【中国图书资料分类号】 R 651.1⁺5; R 651.1⁺1

1 病例资料

例 1:34 岁男性,因头部外伤后意识不清约 1 h 入院。入院时体格检查:神志嗜睡,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,右顶部皮肤肿胀,四肢活动正常。颅脑 CT 见左颞枕部硬膜下血肿,脑挫裂伤。2 h 后,病人烦躁,左侧瞳孔散大、对光反射消失,复查颅脑 CT 发现左颞枕部硬膜外血肿,中线右偏。行开颅血肿清除术,术中发现左颞顶骨线形骨折,清除硬膜外血肿后,发现颞叶脑挫裂伤不重,脑压不高,脑波动好,脑组织质软,可见脑表面血管波动良好。术后左侧瞳孔恢复正常大小,复查颅脑 CT 见中线结构回位,鞍上池仍然模糊,但较术前明显,左侧额叶有一小血肿,额角受压。术后 9.5 h,突然出现烦躁,随之昏迷,双侧瞳孔不等大,左侧 6 mm,右侧 4 mm,对光反射消失。急查颅脑 CT 见额叶血肿较前稍大,鞍上池、环池消失,额部中线稍移位,弥漫性脑肿胀。急诊手术,术前自主呼吸消失,心率 35 次/min,出现室颤,给予除颤,行双侧开颅并内、外减压。术中可见灰黑色脑组织疝出双侧骨窗,质韧,无血管搏动以及脑波动。术后自主呼吸恢复,外周血氧饱和度 100%。最终病人因呼吸、循环衰竭而死亡。

例 2:50 岁男性,因头部外伤后 1 h 入院。坠落伤,枕部着地,20min 的短暂昏迷史。入院后体格检查:神志清楚,枕部不规则皮肤裂口,四肢活动正常。颅脑 CT 示多发脑挫裂伤,颅内积气,中线结构居中,环池、鞍上池清楚。入院 1.5 h 后,神志清醒,复查颅脑 CT 示脑挫裂伤,鞍上池较前变化不大。

7 h 后,神志清醒,复查颅脑 CT 示脑挫裂伤较前明显,脑室受压,鞍上池向后推移。约 17 h 后,神志恍惚,复查颅脑 CT 示鞍上池消失,脑室受压,环池、侧裂池受压消失,弥漫性脑肿胀形成。急诊手术,麻醉前,病人昏迷,呼吸不规律,给予双侧开颅并内、外减压,术中见脑压较高,脑组织颜色正常,质软,清除坏死脑组织及血肿后,脑搏动和脑表面波动的小动脉波动良好。术后复查颅脑 CT 示环池、侧裂池仍然较小,鞍上池显示不清,但弥漫性脑肿胀未进一步加重。术后病人恢复良好。

2 讨论

弥漫性脑肿胀病情变化快,手术指征难以判断,病死率高。本文病例 1 因硬膜外血肿第一次手术清除血肿后,脑压不高,脑搏动和脑表面血管搏动良好;术后 9.5 h 突然出现烦躁、昏迷,复查 CT 示弥漫性脑肿胀;二次手术时,发现脑组织呈灰黑色、质韧,无脑搏动和脑血管波动,应该是脑血管已经充分扩张,过度充血,脑血流缓慢甚至停止,此时,即使行双侧开颅减压对病人的预后也不能有所改善。本文病例 2 连续颅脑 CT 检查发现鞍上池逐渐向后压缩变小,弥漫性脑肿胀逐渐加重;麻醉开始前出现意识障碍加重,且呼吸不规律,急诊开颅术中发现脑组织颜色正常,质软,脑搏动与脑表面动脉血管搏动良好。其原因可能是在脑动脉血管未完全扩张之前,及时减压,阻断了脑动脉血管的进一步扩张,脑血管的弹性逐渐恢复,血供恢复,预后良好。因此,对于急性弥漫性脑肿胀,减压是否及时是抢救成败的关键。目前,对弥漫性脑肿胀,行双侧标准大骨瓣减压手术治疗逐渐被临床接受。

(2018-04-25 收稿,2019-05-25 修回)

. 实验研究 .

经不同途径应用万古霉素治疗兔细菌性脑室炎的效果

原高明 孟晓峰 郭孝龙 崔 涛 程小兵 郝晓伟 李泓江 史保中

【摘要】目的 探讨经不同途径应用万古霉素治疗兔细菌性脑室炎的效果。**方法** 将新鲜配制的标准表皮葡萄球菌混悬液 0.5 ml 以 0.1 ml/min 的速度缓慢注入侧脑室将制作兔细菌性脑室炎模型。将 50 只细菌性脑室炎成年新西兰大白兔随机分为单纯静脉组 (I 组, 静脉注射万古霉素)、单纯动脉组 (II 组, 颈内动脉注射万古霉素)、联合静脉组 (III 组, 先静脉注射甘露醇, 继而注射万古霉素)、联合动脉组 (IV 组, 先颈内动脉注射甘露醇, 继而注射万古霉素)、对照组 (V 组, 静脉注射生理盐水), 每组 10 只。所有动物均 12 h 给药一次, 直至动物死亡, 最多给药 6 次。**结果** I 组、II 组给药后 96 h 内无动物死亡, III 组给药后 72~96 h 死亡 5 只, IV 组给药后 72~96 h 死亡 1 只, V 组给药后 24 h 内全部死亡。首次给药后 1 h, I、II、III、IV 组脑脊液万古霉素浓度分别为 $(40.02 \pm 0.07) \mu\text{g/L}$ 、 $(89.11 \pm 0.19) \mu\text{g/L}$ 、 $(69.02 \pm 0.17) \mu\text{g/L}$ 、 $(118.13 \pm 0.31) \mu\text{g/L}$; 两两比较, 均有统计学差异 ($P < 0.05$)。给药 72、96 h, IV 组肛温、外周血白细胞数、脑脊液白细胞数均明显低于 III 组 ($P < 0.05$)。**结论** 经颈内动脉联合应用甘露醇和万古霉素治疗细菌性脑室炎的效果优于单纯静脉或动脉注射万古霉素以及经静脉联合应用甘露醇和万古霉素的效果。

【关键词】 细菌性脑室炎; 甘露醇; 万古霉素; 兔

【文章编号】 1009-153X(2019)07-0422-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.6

Effect of vancomycin administered via different ways on bacterial ventriculitis in adult rabbits

YUAN Gao-ming¹, MENG Xiao-feng¹, GUO Xiao-long¹, CUI Tao¹, CHENG Xiao-bing¹, HAO Xiao-wei¹, LI Hong-Jiang², SHI Bao-zhong¹. 1. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital, Henan University of Sciences and Technology, Luoyang 471003, China; 2. Department of Neurosurgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Medical School, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of vancomycin administered via different ways on bacterial ventriculitis in adult rabbits. **Methods** Fifty adult rabbits with bacterial ventriculitis established by injection of Staphylococcus epidermidis suspension into the cella lateralis of rabbits were randomly divided into 5 groups of 10 animals each, i.e. group I in which the animals received intravenous injection of vacomycin, group II in which the animals received intraarterial injection of vacomyin, group III in which the animals received intravenous injection of vacomycin after the intravenous infusion of mannitol, group IV in which the animals received intraarterial injection of vacomycin after the intraarterial infusion of mannitol and group V in which the animals received intravenous injection of physiological saline. The treatment (once every 12 hours and total 6 times) began after blood and cerebrospinal fluid (CSF) samples were taken. The rectal temperature and rate of animal survival were observed in all the groups. The concentration of vancomycin in CSF was measured, and routine examinations of blood and CSF were performed in all the animals. **Results** The CSF concentration of vancomycin in group IV is the highest among these 5 groups after the first administration of vacomycin ($P < 0.05$). The rate of animal survival was 90% (9/10) in group IV, it was 50% (5/10) in the group III and all the animals dead in group I, II and V 96 hours after the treatment. The rectal temperature and numbers of blood and CSF leukocytes were significantly lower in group IV than those in group III 96 hours after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** It is suggested that the intraarterial injection of vacomycin after the intraarterial injection of mannitol may enhance the curative effects of the vacomycin on the bacterial ventriculitis compared to simple intraarterial injection or intravenous injection of the vacomycin after the intravenous injection of mannitol.

【Key words】 Ventriculitis; Vacomycin; Administration; Mannitol; Rabbits

脑室炎是指发生在脑室系统及其周围的炎症^[1], 病死率高, 治疗棘手^[2]。由于其临床发病率较低, 要

深入研究离不开动物实验^[3]。本研究采用兔细菌性脑室炎模型, 探讨万古霉素治疗的疗效, 以期临床治疗脑室炎提供参考。

1 材料与方法

1.1 菌株 标准表皮葡萄球菌(ATCC 35984, 来源于卫生部临床检验中心)转种在血平板培养基上, 在

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.07.014

作者单位: 471003 河南洛阳, 河南科技大学第一附属医院神经外科 (原高明、孟晓峰、郭孝龙、崔 涛、程小兵、郝晓伟、史保中); 200011 上海, 上海交通大学医学院附属第九人民医院神经外科 (李泓江)
通讯作者: 史保中, E-mail: sbzmd20569@163.com

表 1 各组动物肛温比较(℃)

组别	给药前	给药 24 h	给药 48 h	给药 72 h	给药 96 h
I 组	41.11±0.23	42.34±0.27	—	—	—
II 组	41.13±0.21	42.23±0.25	42.85±0.13	—	—
III 组	41.07±0.23	42.07±0.22	41.41±0.37	40.96±0.56	40.15±0.23 ^a
IV 组	41.45±0.35	42.12±0.33	41.02±0.44	40.01±0.19 [*]	39.42±0.36 ^{*,b}
V 组	41.23±0.17	—	—	—	—

注:与 III 组相应值比,* $P<0.05$;—. 本组动物全部死亡;a. 5 只动物参与统计;b. 9 只动物参与统计

37℃培养箱中培养 24 h,有单个菌落形成后,收集菌落,用生理盐水连续稀释配制成浓度为 1×10^6 CFU/ml(CFU 指菌落形成单位)的细菌混悬液备用。

1.2 实验动物及分组 50 只成年新西兰大白兔随机分为单纯静脉组(I 组)、单纯动脉组(II 组)、联合静脉组(III 组)、联合动脉组(IV 组)和对照组(V 组),每组 10 只。

1.3 造模方法 参考文献[4]。将动物麻醉后,俯卧位固定于立体定向仪,头顶正中纵行切口(起于两眼眶最高点连线中点后 2 cm,长 2 cm),显露冠状缝和矢状缝,牙科台钻在冠状缝后 5 mm、中线偏右 4 mm 处钻一骨孔,5.5 号静脉输液用针垂直颅骨进入约 5 mm,即进入侧脑室,1 ml 注射器缓慢抽取 0.6 ml 脑脊液(cerebrospinal fluid,CSF)留作标本。将新鲜配制的标准表皮葡萄球菌混悬液 0.5 ml 以 0.1 ml/min 的速度缓慢注入,完毕后停留 2 min,拔出穿刺针。观察无活动性出血后用庆大霉素盐水冲洗术区,骨蜡封闭骨孔,缝合头皮。

1.4 抗生素干预 模型制作成功后测肛温、留取血液标本检测白细胞数;在小脑延髓池穿刺留取 CSF 标本,检测 CSF 白细胞数。I 组:通过耳缘静脉注射万古霉素盐水(40 mg/kg^[5],40 mg/ml);II 组:在颈部显露右侧颈内动脉,用 5.5 号输液用针穿刺颈内动脉,注射万古霉素盐水(剂量同 I 组);III 组:通过耳缘静脉先注射 20%甘露醇(7.5 ml/kg),继而注射万古霉素盐水(剂量同 I 组);IV 组:先在右侧颈内动脉注射 20%甘露醇(7.5 ml/kg),继而注射万古霉素盐水(剂量同 I 组);V 组:在耳缘静脉注入生理盐水(8.5 ml/kg)。所有实验动物均 12 h 给药一次,直至动物死亡,最多给药 6 次。

1.5 治疗观察 给药后即开始观察,连续 96 h。①一般情况,包括肛温、存活率(给药后 24、48、72、96 h);②CSF 万古霉素浓度测定,对于应用万古霉素治疗的动物在首次给药后 1 h 取 CSF 0.2 ml 检测;③血白细胞检测、CSF 白细胞检测,给药后 48、96 h 检测。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 LSD- t 检验;计数资料用 Fisher 确切概率法;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组动物存活情况 I 组、II 组给药后 96 h 内无动物死亡,III 组给药后 72~96 h 死亡 5 只,IV 组给药后 72~96 h 死亡 1 只,V 组给药后 24 h 内全部死亡。

2.2 首次给药后 1 h 脑脊液万古霉素浓度 I、II、III、IV 组脑脊液万古霉素浓度分别为(40.02±0.07) $\mu\text{g/L}$ 、(89.11 ± 0.19) $\mu\text{g/L}$ 、(69.02 ± 0.17) $\mu\text{g/L}$ 、(118.13±0.31) $\mu\text{g/L}$;两两比较,均有统计学差异($P<0.05$)。

2.3 各组肛温变化 给药后 24 h 肛温较前升高,IV 组给药 72、96 h 肛温明显低于 III 组($P<0.05$)。见表 1。

2.4 各组血白细胞数变化 IV 组给药 72、96 h 外周血白细胞数明显低于 III 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组外周血白细胞数比较($\times 10^9/\text{L}$)

组别	给药前	给药 48 h	给药 96 h
I 组	13.01±0.38	—	—
II 组	14.11±0.55	25.12±0.43	—
III 组	12.92±0.14	17.89±0.17	15.92±0.42 ^a
IV 组	14.02±0.32	15.91±0.02 [*]	10.92±0.34 ^{*,b}
V 组	13.02±0.15	—	—

注:与 III 组相应值比,* $P<0.05$;—. 本组动物全部死亡;a. 5 只动物参与统计;b. 9 只动物参与统计

表 3 各组脑脊液白细胞数比较($\times 10^6/\text{L}$)

组别	给药前	给药 48 h	给药 96 h
I 组	0.330±0.048	—	—
II 组	0.329±0.021	0.531±0.045	—
III 组	0.342±0.032	0.391±0.028	0.171±0.035 ^a
IV 组	0.335±0.024	0.371±0.041 [*]	0.131±0.049 ^{b*,b}
V 组	0.339±0.017	—	—

注:与 III 组相应值比,* $P<0.05$;—. 本组动物全部死亡;a. 5 只动物参与统计;b. 9 只动物参与统计

2.5 各组 CSF 白细胞数变化 IV 组给药 72、96 h 脑脊液白细胞数明显低于 III 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

颅内感染是颅脑术后较为严重的并发症之一,细菌性脑室炎是颅内感染最严重的类型^[6],多继发于侧脑室外引流术、脑室-腹腔分流术以及脑室内颅内压监护术后^[7],严重影响病人的预后。因此,如何提高颅内感染尤其是细菌性脑室炎的治疗效果,成为临床面临的重要问题。

研究发现,经颈内动脉给药治疗中枢神经系统疾病,药物可直接到达靶器官发挥作用,具有用药量少、效果确切、全身毒副作用小等优点。本研究结果显示联合动脉组 CSF 万古霉素浓度最高,其次为单纯动脉组、联合静脉组、单纯静脉组。考虑可能是颈内动脉给药时,药物首先分布到脑组织,进而进入 CSF,在局部形成高药物浓度。本研究观察到,联合使用甘露醇(联合静脉组、联合动脉组)的情况下,CSF 万古霉素浓度较不联合使用高。这说明甘露醇能开放血脑屏障使药物易于透过血脑屏障^[8]。本研究表明,各组动物的肛温、存活率差异有统计学意义,说明不同治疗方式存在差异,以联合动脉组肛温下降最明显、存活率最高。血常规、CSF 化验结果分析显示,给药 96 h,联合静脉、联合动脉组动物血白细胞数、CSF 白细胞数较前有所降低,联合静脉组与联合动脉组比较差异有统计学意义。说明经动脉联合甘露醇治疗脑室炎的效果最好。结合 CSF 药物浓度测定的结果,我们推测经颈内动脉联合甘露醇可能成为治疗脑室炎的新方法。

为了更准确的检测万古霉素在 CSF 中的浓度,本实验采用高效液相色谱法测定,其优点^[9]:需要样本量少;分辨率高;流动相的可选择范围较宽;分析方法灵敏度高;分析速度快;色谱柱可以反复使用,节约实验经费。关于颈内动脉穿刺操作的体会:游离颈内动脉时,操作要轻柔,防止刺激或损伤周围血管、神经,如损伤迷走神经可致呼吸不规则。动脉游离时,应多带些血管周组织,隐约看到颈内动脉即可,否则在穿刺时容易导致血管痉挛,致穿刺失败,并且穿刺后不易止血。如遇到血管痉挛,可在术野喷洒少量 2% 利多卡因,几分钟后即可见血管扩张。穿刺时应选用细针,首先阻断血管近心端,穿刺成功后再开放,注射甘露醇或抗生素时要缓慢,以防止急性脑缺血的发生,拔针后局部压迫 3 min 后无活动出血即可缝合。

应当指出的是,本实验使用的是标准菌株,对万古霉素有着天然的敏感性^[10],能保证治疗效果。但在实际临床中,颅内感染的早期诊断仍较困难,尤其是致病菌的确立,所以在选用抗生素上往往是依靠经验性或广谱类抗生素,这也是导致颅内感染治疗棘手的原因之一^[11]。

【参考文献】

- [1] Satyarthee GD. Expanding horizon of neuroendoscopic procedure from endoscopic-assisted tumor resection, vascular surgery, and management of hydrocephalus to diagnostic and therapeutic management of pyogenic ventriculitis [J]. *World Neurosurg*, 2017, 104: 1024-1025.
- [2] 史保中,孟晓峰,崔涛,等. 脑室-腹腔分流术后颅内感染的外科处理(附 12 例报告)[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(12): 748-749.
- [3] 张伟伟. 动物模型与实验外科[J]. *中华实验外科杂志*, 2003, 20(4): 293-295.
- [4] 原高明,孟晓峰,郭孝龙,等. 兔细菌性脑室炎模型的建立[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2018, 23(3): 173-175.
- [5] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [6] Brouwer MC, Vand BD. Management of bacterial central nervous system infections[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 140: 349-364.
- [7] Lesourd A, Magne N, Soares A, *et al*. Primary bacterial ventriculitis in adults, an emergent diagnosis challenge: report of a meningococcal case and review of the literature [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 226.
- [8] 孟然,周晋,王德生,等. 甘露醇暂时渗透性开放血脑屏障的研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2003, 20: 350-352.
- [9] 于世林. 高效液相色谱方法及应用[M]. 第 2 版. 北京:化学工业出版社化学与应用化学出版中心, 2005. 75-91.
- [10] Ng K, Mabasa VH, Chow I, *et al*. Systematic review of efficacy, pharmacokinetics, and administration of intraventricular vancomycin in adults [J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20(1): 158-171.
- [11] Robertson FC, Lepard JR, Mekary RA, *et al*. Epidemiology of central nervous system infectious diseases: a meta-analysis and systematic review with implications for neurosurgeons worldwide [J]. *J Neurosurg*, 2018, (5): 1-20.

(2018-10-13 收稿, 2018-11-30 修回)