

# 重度颅内感染集束化疗效分析

荣轩 苏高健 吴佳宁 赵世光 黄贤键

**【摘要】** 目的 探讨集束化治疗方案对于重度颅内感染的疗效。方法 共纳入 2020 年 7 月至 2023 年 6 月深圳大学总医院和广东省深圳市第二人民医院收治的 43 例重度颅内感染患者,采取集束化治疗方案,先予以广谱抗生素;多途径引流并获取脑脊液行常规和生化检测、微生物培养及第二代测序(NGS);完善头部和胸部 CT 和(或)MRI 平扫和增强扫描;待脑脊液 NGS 测序结果回报后精准调整抗生素治疗方案;序贯引流脑脊液;严重脑室内感染患者予脑室镜(软式内镜)冲洗和脑室造瘘;定期复查行脑脊液和血液感染指标测定和微生物培养,待各项指标正常 1 周后调整抗生素或停药;根据临床表现、实验室和影像学检查结果综合判断疗效。**结果** 16 例予广谱抗生素美罗培南+万古霉素抗感染治疗;脑脊液检查,微生物(细菌、真菌、病毒)培养阳性 12 例(27.91%),NGS 测序阳性 35 例(81.40%),经 NGS 测序明确病原体后,15 例调整为敏感抗生素,12 例症状明显改善、3 例无明显改善;27 例(62.79%)行外科治疗,包括脓肿穿刺引流术 7 例(16.28%)、Ommaya 囊植入术 6 例(13.95%)、脑室外引流术 11 例(25.58%),其中 8 例行脑室镜冲洗和脑室造瘘)、腰大池引流术 3 例(6.98%);住院时间为 30(19, 57) d, 37 例(86.05%)治愈出院、6 例(13.95%)死亡。**结论** 重度颅内感染患者经集束化治疗后治愈率显著提高,早期启动集束化治疗方案可明显改善患者预后,值得临床推广应用。

**【关键词】** 中枢神经系统感染; 集束化治疗(非 MeSH 词); 脑脊液; 序列分析, DNA; 抗菌药

## Analysis of the effect of cluster therapy on severe intracranial infection

RONG Xuan<sup>1</sup>, SU Gao-jian<sup>2</sup>, WU Jia-ning<sup>3</sup>, ZHAO Shi-guang<sup>3</sup>, HUANG Xian-jian<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grade 2022 of Medical College, Shantou University, Shantou 515063, Guangdong, China

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong, China

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518071, Guangdong, China

Corresponding author: HUANG Xian-jian (Email: ken\_1978@163.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the efficacy of cluster therapy in the treatment of severe intracranial infection. **Methods** The clinical data of 43 patients with severe intracranial infection in Shenzhen University General Hospital and Shenzhen Second People's Hospital from July 2020 to June 2023 were retrospectively analyzed. Patients with intracranial infection were treated with cluster therapy: systemic broad-spectrum antibiotics were used at first; cerebrospinal fluid was obtained by multiple drainage routes for routine and biochemical testing, and then cultured and undertook next-generation sequencing (NGS); head/chest CT and brain MRI plain and enhanced scan were performed; after the NGS results were reported, precisely adjust the drug treatment according to the infection pathogen; sequentially use different drainage protocols of infected cerebrospinal fluid. Patients with severe intraventricular inflammation were treated with ventriculoscope (flexible endoscope) irrigation and fistula; cerebrospinal fluid, microbial culture and whole blood test for infection indicators were regularly extracted for laboratory test, and the type and dosage of antibiotics were adjusted one week after the indicators returned to normal, and the treatment effect of patients was judged comprehensively according to blood, cerebrospinal fluid, imaging results and clinical signs of infection. **Results** Sixteen patients were administered a broad-spectrum antibiotic

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.06.009

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(项目编号:2023A1515010320);广东省普通高校重点领域专项(项目编号:2021ZDZX2020);广东省深圳市科技计划项目(项目编号:JCYJ20210324100001004)

作者单位:515063 汕头大学医学院 2022 级(荣轩);518035 广东省深圳市第二人民医院神经外科(苏高健,黄贤键);518071 深圳大学总医院神经外科(吴佳宁,赵世光)

通讯作者:黄贤键,Email:ken\_1978@163.com

regimen consisting of meropenem and vancomycin. Cerebrospinal fluid analysis revealed that 12 cases (27.91%) were culture-positive for microbial organisms (bacteria, fungi, viruses), while 35 cases (81.40%) yielded positive results in NGS. Upon identification of the pathogen via NGS, 15 cases were switched to targeted, sensitive antibiotics, with 12 cases exhibiting notable improvements in symptoms, and 3 cases demonstrating no significant changes. A total of 27 patients (62.79%) underwent surgical intervention, including 7 patients (16.28%) who underwent abscess puncture drainage, 6 patients (13.95%) who received Ommaya sac implantation, 11 patients (25.58%) who underwent external ventricular drainage (8 of whom also underwent ventriculoscopic irrigation and ventriculostomy), and 3 patients (6.98%) who were treated with lumbocisterna drainage. The length of hospitalization was 30 (19, 57) d. The 37 cases (86.05%) were successfully cured, while 6 cases (13.95%) died. **Conclusions** The cure rate of patients with severe intracranial infection was significantly improved after cluster therapy, and early initiation of cluster therapy can significantly improve the prognosis of patients, which is worthy of clinical application.

**【Key words】** Central nervous system infections; Cluster therapy (not in *MeSH*); Cerebrospinal fluid; Sequence analysis, DNA; Anti-bacterial agents

This study was supported by Guangdong Basic and Applied Basic Research Fund Project (No. 2023A1515010320), Guangdong Province Universities in Key Areas of Special Projects (No. 2021ZDZX2020), and Shenzhen Science and Technology Plan Project in Guangdong (No. JCYJ20210324100001004).

**Conflicts of interest:** none declared

颅内感染的常见高危因素包括开放性颅脑创伤(TBI)、各种原因引起的脑脊液漏、颅内植入人工材料、脑室外引流术及有创性颅脑手术导致的细菌性感染<sup>[1-2]</sup>。颅脑创伤患者脑膜炎发病率约为1.4%，择期开颅手术患者细菌性脑膜炎发病率为0.8%~1.5%<sup>[3]</sup>。神经外科重症监护病房(NICU)细菌致颅内感染发病率达2.6%<sup>[4]</sup>。颅内感染分为原发性和继发性，原发性颅内感染临床少见，继发性颅内感染以脑脓肿和脑膜炎发病率最高，严重者可发生脑室内感染<sup>[2]</sup>。重度颅内感染的病死率和预后不良率显著增加，因此早期精准判断颅内感染并予以安全、有效治疗，是改善预后之关键，也是目前临床研究的重点方向<sup>[5]</sup>。重度颅内感染的治疗主要包括针对病原菌的药物治疗、感染灶的外科处理、并发症的治疗及支持治疗<sup>[4,6]</sup>。颅内感染的病原菌通常为多重耐药菌，药物难以透过血脑屏障，治疗效果有限，单一治疗方法效果较差<sup>[2]</sup>。基于此，广东省深圳市第二人民医院黄贤键教授提出针对重度颅内感染的集束化治疗方案，包括系统性支持治疗、局部应用抗生素，以及感染灶冲洗引流等。该治疗方案坚持以循证医学证据为依据，实施早期目标指导治疗(EGDT)，提供一体化整体治疗措施，目前主要用于脓毒症和感染性休克的治疗<sup>[7-8]</sup>。本研究回顾分析近3年在深圳大学总医院和广东省深圳市第二人民医院诊断与治疗的43例重度颅内感染患者的临床资料，总结集束化治疗的有效性，以为快速、

精准、有效治疗重度颅内感染提供可靠的临床治疗方案。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 诊断标准 重度颅内感染诊断应至少具备以下1项条件<sup>[9]</sup>：(1)体温 $>39\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，呈昏迷状态，Glasgow昏迷量表(GCS)评分 $\leq 8$ 分或下降2分，以及存在明显的颈项强直。(2)脓性脑脊液，白细胞计数 $>1\times 10^6/\text{L}$ ，葡萄糖 $<1\text{ mmol/L}$ 。(3)头部CT和(或)MRI显示脑室积脓和(或)分隔。

2. 纳入与排除标准 (1)符合重度颅内感染的诊断标准。(2)年龄6~85岁。(3)均采用集束化治疗方案。(4)排除既往有颅内感染史、合并恶性肿瘤预计生存期 $<1$ 年、免疫抑制或免疫功能低下、临床资料不完整患者。(5)所有患者及其家属均对治疗方案知情并签署知情同意书。

3. 一般资料 选择2020年7月至2023年6月在深圳大学总医院和广东省深圳市第二人民医院神经外科住院治疗的重度颅内感染患者共43例，男性33例，女性10例；年龄16~83岁，平均 $(48.23\pm 17.55)$ 岁；入院时GCS评分3~15分，平均 $(8.35\pm 3.09)$ 分；均出现意识障碍加重，其中2例出现呼吸衰竭；原发性感染1例(2.33%)，继发性感染42例(97.67%)，包括开放性颅脑创伤12例(27.91%)、有创颅脑手术30例(69.77%)；22例(51.16%)合并呼

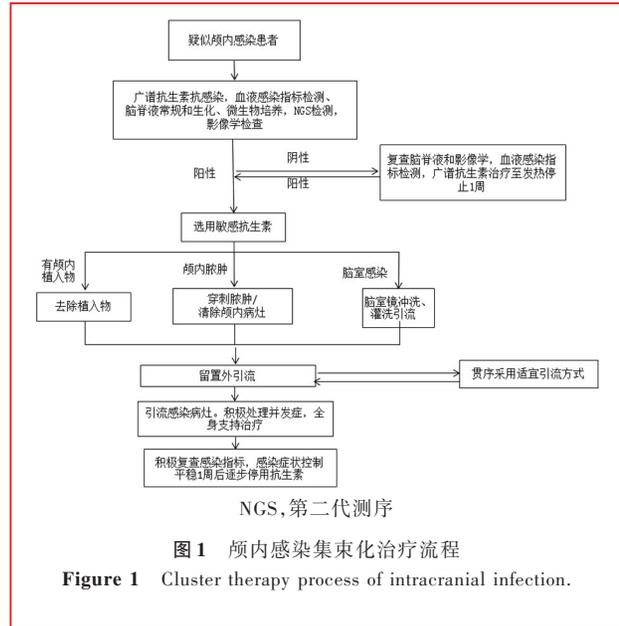
呼吸道感染。

## 二、研究方法

1. 集束化治疗方案 颅内感染的集束化治疗方案包括序贯药物治疗、脑脊液检查、血液感染指标测定、影像学检查、外科治疗、停药时机判断等(图1)。

(1) 药物治疗: 临床考虑感染时先予以广谱抗生素, 即万古霉素 + 美罗培南, 根据微生物检测结果序贯调整为敏感抗生素, 明确感染病原体后予以精准的抗生素治疗。(2) 脑脊液检查: 经腰椎穿刺、脑室外引流、腰大池引流等获取脑脊液标本, 行常规和生化检测、微生物培养和第二代测序(NGS), 并根据结果回报调整抗生素种类或剂量。(3) 血液感染指标测定: 分别于入院时、抗生素治疗1周时、手术后以及每3天至少1次行血液感染指标测定。(4) 影像学检查: 分别于入院时、抗生素治疗1周时、手术后以及每周至少1次行头部和(或)胸部CT和(或)MRI平扫和增强扫描。(5) 外科治疗: 根据患者情况采取个体化序贯引流方案, 包括Ommaya囊植入术、腰大池引流术和脑室外引流术。头部影像学提示明显脓肿灶且出现下列情况时, 考虑脓肿穿刺引流术或开颅脓肿切除术<sup>[9]</sup>, ①脓肿直径 > 2 cm, 呈占位效应, 甚至脑疝形成。②存在破入脑室风险。③药物治疗无效。④真菌感染。⑤神经功能缺损。⑥多房脓肿。需长时程引流脑脊液的患者, 根据个体需求选择最佳引流方案, 序贯植入Ommaya囊; 无脑室外引流及腰大池引流禁忌证的患者, 先行腰大池引流术; 合并颅内压升高的患者, 考虑脑室外引流术; 重度脑室内感染患者, 先行脑室镜(软式内镜)冲洗和脑室造瘘术再引流。(6) 停药时机判断: 临床感染症状消失后1周, 根据各项感染指标及是否合并其他器官炎症(肺炎、尿道感染等)调整抗生素种类或剂量, 综合判断停药时机。

2. 疗效评价 (1) 临床疗效: 通过临床感染症状、脑脊液检查、血液感染指标测定、影像学检查综合判断疗效。排除其他部位感染后1周内体温恢复正常; 临床感染体征消失, 包括意识好转、脑膜刺激征阴性、Kernig征阴性、Brudzinski征阴性、无颅内高压症状; 脑脊液白细胞计数正常; 脑脊液葡萄糖正常, 脑脊液葡萄糖/血糖比值 ≥ 0.66; 脑脊液微生物培养阴性; 血常规白细胞计数和中性粒细胞计数正常; 头部CT和(或)MRI无明显异常, 即判定为临床治愈<sup>[9]</sup>。(2) 预后: 出院时采用Glasgow预后分级(GOS)评估患者预后, 1分, 死亡; 2分, 植物状态生



存; 3分, 重残; 4分, 轻残; 5分, 恢复良好。GOS评分4~5分为预后良好, 1~3分为预后不良。

## 结 果

药物治疗, 本组有16例患者予广谱抗生素美罗培南 + 万古霉素抗感染治疗, 其余抗生素方案包括美罗培南 + 利奈唑胺(4例)、头孢哌酮舒巴坦 + 美罗培南(2例)、替加环素 + 黏菌素(1例)、头孢他啶 + 头孢哌酮 + 美罗培南(1例)、左氧氟沙星 + 万古霉素(1例)、头孢他啶 + 左氧氟沙星 + 美罗培南(1例)、头孢他啶 + 万古霉素(1例)、万古霉素(4例)、头孢哌酮舒巴坦(3例)、美罗培南(2例)、哌拉西林他唑巴坦(2例)、利奈唑胺(1例)、头孢他啶(1例)、头孢曲松钠(1例)、头孢哌酮舒巴坦 + 万古霉素 + 美罗培南 + 氟康唑联合抗真菌药(2例)。

脑脊液检查结果显示, 微生物(细菌、真菌、病毒)培养呈阳性者12例(27.91%); NGS测序呈阳性35例(81.40%), 分别为革兰阴性菌13例(肺炎克雷伯菌6例、黏质沙雷菌2例、变栖克雷伯菌1例、铜绿假单胞菌1例、伊氏副球菌1例、日勾维肠杆菌1例、大肠埃希菌1例), 革兰阳性菌9例(金黄色葡萄球菌2例、蜡样芽孢杆菌2例、屎肠球菌2例、中间链球菌1例、肺炎链球菌1例、血链球菌1例), 病毒11例(人类疱疹病毒6例、细环病毒5例), 真菌2例(烟曲霉1例、赭曲霉1例)。NGS测序结果回报时间为1~2 d, 平均(1.14 ± 0.41) d。经NGS测序明确病原体后, 有15例调整为敏感抗生素, 分别为9例加用万



图2 例1患者手术前后头部CT检查及术中所见 2a 术前横断面CT显示,左侧额叶类圆形囊性占位性病变,边界清晰,周围可见水肿 2b 术中穿刺脓肿腔抽吸脓液 2c 术后1天横断面CT显示,囊腔明显缩小,其内可见引流管影

**Figure 2** Head CT before and after surgery and intraoperative findings of Case 1 Preoperative axial CT showed a cystic ring-like cystic lesion in the left frontal lobe with clear boundaries and surrounding edema (Panel 2a). During surgery, the abscess cavity was punctured and pus was aspirated (Panel 2b). One day after surgery, axial CT showed the cavity of the capsule was obviously reduced, and the drainage was observed in it (Panel 2c).

古霉素、2例加用头孢哌酮舒巴坦、2例加用哌拉西林、1例改为头孢他啶+莫西沙星、1例改为莫西沙星+阿米卡星;连续治疗7 d后,12例症状明显改善、3例无明显改善。

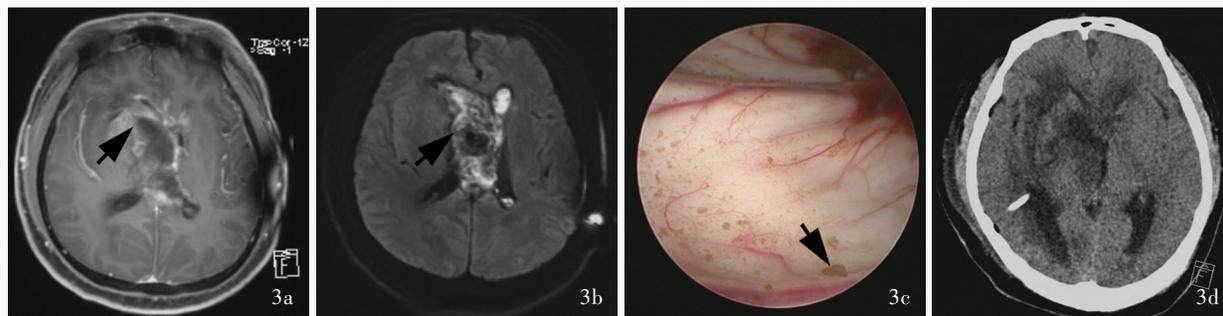
影像学检查及外科治疗,影像学明确感染灶环形包裹形成或可见脑室内感染灶时行外科治疗,本组有27例患者(62.79%)行外科治疗,包括脓肿穿刺引流术7例(16.28%)、Ommaya囊植入术6例(13.95%)、脑室外引流术11例(25.58%,其中8例行脑室镜冲洗和脑室造瘘)、腰大池引流术3例(6.98%),其中3例行脑室外引流术患者调整为敏感抗生素后临床症状无明显改善,改行Ommaya囊植入术后治愈。

本组患者共住院6~223 d,中位时间为30(19,57) d。37例(86.05%)治愈出院,出院时GOS评分为4~5分,平均(4.70±0.46)分;6例(13.95%)死亡,1例为感染治愈但并发继发性脑干损伤死亡、5例为颅内感染控制欠佳进而并发其他器官衰竭死亡。合并呼吸道感染的22例患者经治疗后病情平稳出院。经积极外科治疗的27例患者,影像学均可见明显改善。

### 典型病例

**例1** 女性,78岁,主因发热、言语困难、右侧肢体无力4天,于2023年8月24日入院。患者入院前4天无明显诱因发热,体温最高39℃,自行服用布洛

芬后体温短暂下降但仍反复发热,同时出现运动性失语,伴右上肢无法抗阻力运动,右下肢仅可抗轻微阻力运动,症状进行性加重。入院后体格检查:体温38.6℃,心率89次/min,呼吸20次/min,血压133/86 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),言语不能,右上肢肌力3级、右下肢4级,肌张力正常,共济运动和感觉系统检查正常,脑膜刺激征阳性,其他病理反射未引出。实验室检查:血常规白细胞计数 $15.22 \times 10^9/L$ [(3.59~9.50)  $\times 10^9/L$ ],血清C-反应蛋白(CRP)53.06 mg/L[(0~10)  $\times 10^9$  mg/L],降钙素原(PCT)0.45 ng/ml(<0.05 ng/ml);腰椎穿刺脑脊液呈淡黄色,压力120 mm H<sub>2</sub>O(1 mm H<sub>2</sub>O=9.81  $\times 10^{-3}$  kPa,80~180 mm H<sub>2</sub>O),红细胞计数 $1 \times 10^9/L$ (正常参考值为零)、白细胞计数 $14 \times 10^6/L$ [(0~5)  $\times 10^6/L$ ],蛋白定量570 mg/L(150~450 mg/L),葡萄糖6 mmol/L(2.50~4.40 mmol/L)、氯化物为117 mmol/L(120~130 mmol/L),留取脑脊液标本行微生物培养和NGS测序,次日NGS测序结果回报呈阴性,7天后微生物培养回报呈阴性。临床诊断为脑脓肿,予美罗培南2 g/次(3次/d)静脉滴注抗感染治疗1周,仍反复发热、运动性失语、右侧肢体无自主活动。头部CT检查(2023年9月4日)显示,左侧额叶类圆形囊性占位性病变,周围水肿明显(图2a)。遂于2023年9月5日行脓肿穿刺引流术(图2b),术后1天复查CT显示脓肿引流干净(图2c),病情无变化。每3~5天复查头部CT,待正常后再持续予抗感染药物1周,各



**图3** 例2患者手术前后头部影像学检查和术中所见 3a 术前横断面抑脂增强T<sub>1</sub>WI显示,双侧侧脑室内不均匀混杂信号影,病变边缘呈线样强化(箭头所示) 3b 术前横断面DWI显示,双侧侧脑室内混杂信号影(箭头所示) 3c 术中脑室镜下可见脑室壁菌斑(箭头所示) 3d 术后1天横断面CT显示,脑室未见扩张,脑室周围水肿,脑室外引流管留置

**Figure 3** Head imaging before and after surgery and intraoperative findings of Case 2 Preoperative axial fat suppression enhanced T<sub>1</sub>WI showed an uneven abnormal signal lesion and uneven enhancement within the lateral ventricles, the lesion margin showed linear enhancement (arrow indicates, Panel 3a). Preoperative axial DWI showed mixed signals within the bilateral ventricles (arrow indicates, Panel 3b). Bacterial plaques presented on the ventricle during the ventriculoscopic procedure (arrow indicates, Panel 3c). Axial CT at the first day after surgery showed no abnormal density within the ventricles, with significant periventricular edema, and an external ventricular drainage catheter (Panel 3d).

项感染指标无异常后停药。患者共住院26天,出院时GOS评分4分,后转入外院行康复治疗。出院后6个月电话随访并于外院复查影像学,神志清楚,言语功能恢复,对答切题,GOS评分5分。

**例2** 男性,25岁,因脑出血手术后持续意识障碍2周、反复发热1周,于2023年3月19日入院。患者入院前2周因突发意识障碍急诊入当地医院,急查头部CT提示右侧基底节区出血破入脑室,脑室铸型伴梗阻性脑积水,遂于2023年3月5日行右侧基底节区血肿清除术+左侧脑室外引流术,术后多次脑室内注射尿激酶并引流以及多次腰椎穿刺释放血性脑脊液,脑脊液外观基本清亮后拔除脑室外引流管,术后意识障碍未改善,于当地医院住院期间反复发热,体温最高39.2℃,考虑颅内感染,予以广谱抗生素美罗培南2g/次(3次/d)+万古霉素1g/次(2次/d)静脉滴注抗感染治疗,效果欠佳,遂转入我院。入院后即予头孢他啶1g/次(3次/d)+万古霉素1g/次(2次/d)静脉滴注。体格检查:GCS评分4分,体温38.7℃,心率79次/min,呼吸20次/min,血压126/76 mm Hg,双侧瞳孔等大、等圆,直径约3 mm,对光反射迟钝,脑膜刺激征阳性,其他病理征阴性。实验室检查:血常规白细胞计数 $16.86 \times 10^9/L$ ,血清C-反应蛋白43.15 mg/L,降钙素原0.66 ng/ml,留取血液标本行NGS测序,次日NGS测序结果回报呈阴性;腰椎穿刺脑脊液呈橘红色,压力160 mm H<sub>2</sub>O,红细胞计数 $6 \times 10^9/L$ 、白细胞计数 $106 \times 10^6/L$ ,蛋白定量644 mg/L、葡萄糖2 mmol/L、氯化物122 mmol/L,

留取脑脊液标本行微生物培养和NGS测序,次日NGS测序结果回报呈阴性,7天后微生物培养结果回报呈阴性。头部MRI显示双侧侧脑室内不均匀混杂信号影,呈不均匀强化征象(图3a,3b)。遂于2023年3月28日行右侧侧脑室三角区脑室镜探查术+脑室外引流术,术中脑室镜下可见脑室壁菌斑(图3c),术后意识逐渐改善,术后1天复查CT显示脑室内无异常密度影,脑室周围水肿明显(图3d);术后1周复查脑脊液各项指标正常,体温恢复正常,GCS评分10分。患者共住院19天,出院时GCS评分10分,GOS评分4分。出院后6个月电话随访,患者意识恢复(GCS评分15分),GOS评分5分,目前仍进行康复治疗。

## 讨 论

重度颅内感染的病死率达3%~33%,若不有效控制,病情进展迅速。重度颅内感染的临床表现无特异性,脑脊液培养阳性率较低,头部CT和MRI难以早期明确炎症性病变,故早期诊断困难,易延误治疗<sup>[10]</sup>,即使治愈,通常遗留不同程度神经功能障碍,因此一直是临床亟待攻克的难题。目前,颅内感染的治疗是综合临床表现、药敏试验、血液和脑脊液感染指标等采取全身抗感染治疗,然而由于病原体种类繁多,加之血脑屏障的存在,抗生素种类选择不当可严重影响预后。

本研究重度颅内感染患者经集束化治疗后治愈率达86.05%(37/43)。集束化治疗是包括诊断与

治疗的综合方案,首先是疑似颅内感染早期即完善脑脊液常规和生化检查、微生物培养、涂片以及NGS测序,同时完善影像学检查。脑脊液微生物培养阳性率较低,NGS测序则可最大程度检出病原体,区分革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌或病毒感染。结合影像学检查结果明确诊断,即启动针对性抗感染治疗。本研究43例患者初始均予以广谱抗生素治疗,待脑脊液NGS测序结果回报后,有15例调整为敏感抗生素,治疗7天后12例症状明显改善、3例无明显改善。

应用抗生素全身抗感染治疗的同时,应积极处理原发病灶,对于难治性重度颅内感染,药物难以透过血脑屏障有效到达感染灶,充分引流感染灶是治疗重度颅内感染的重要方法。本研究患者明确颅内感染病原体后,27例采取积极外科手术处理原发病灶,其中3例移除植入物,包括颅骨修补材料、脑室外引流管和脑室-腹腔分流管,此3例患者平均住院时间为 $(63.83 \pm 15.81)$  d,除1例合并肝硬化、重症肺炎住院时间为126天外,另2例平均住院时间为19.50天,短于其余治愈患者的 $(39.95 \pm 22.92)$  d,可见早期积极清除颅内异物是治疗颅内感染的必要措施。此外,对于存在颅内化脓性病灶的患者,先行脓肿穿刺引流或脓肿腔灌洗,最大程度清除感染灶。对于脑室炎患者,予以脑室镜探查并灌洗脑室。单纯脑室外引流术对脑室内炎症组织、分隔的治疗效果不甚理想<sup>[11]</sup>。本研究有14例术后留置脑室外引流管并灌洗脑室,治愈率为12/14。部分患者长期应用大剂量抗生素致耐药菌生长,脑室内出现脓苔和炎症性粘连,脑脊液循环受阻,导致脑积水,脑室镜下清除脑室内感染灶、打通炎症分隔,恢复脑脊液循环,透明隔造瘘或第三脑室底造瘘不仅可以清除脑室内感染灶,且可减少脑积水的发生。本研究有8例经脑室镜治疗患者术后未发生脑积水,颅内感染均治愈。因此认为,应积极探查脑室内感染灶,引流并灌洗,从而减少脑室外引流时间、提高颅内感染治愈率。血脑屏障使抗生素在中枢神经系统难以达到有效药物浓度,尤其是应用免疫抑制剂和激素后,更影响抗生素进入中枢神经系统<sup>[12-13]</sup>。本研究有27例外科治疗患者均留置引流管,引流感染灶的同时可方便获取脑脊液进行培养、涂片,实时评估病情变化以调整抗生素方案,以及通过引流管给药,从而解决血脑屏障影响药物疗效的问题。脑室内或鞘内给药,药物可直接进入脑池和蛛网膜

下腔,显著提高抗生素的局部浓度。研究显示,根据脑脊液培养和NGS测序结果选择适宜的抗生素行脑室内或腰大池内局部给药,可以显著提高颅内感染治愈率<sup>[14]</sup>。脑室外引流术的优势是可充分缓解颅内高压,特别是应用长程皮下隧道经胸部或腹部皮肤引出可使引流管留置时间更长。Ommaya囊植入术适用于脑脊液性状较好可长期引流的患者,反复穿刺给药,操作更便捷。腰大池引流术相对操作简便,但不适用于颅内高压(存在脑疝风险)和脑脓肿患者<sup>[15]</sup>,此外还应注意,腰大池引流管靠近会阴部,发生污染的风险较高,置管过程中应注意无菌操作,充分固定外引流管。

本研究中3种外引流方式的治愈率达92.59%(25/27)。颅内感染患者病程较长、病情变化,往往需要序贯采用不同引流方式。脑室外引流术可在术中同时留置引流管进行脑脊液引流,腰大池引流术可在病情稍平稳后进行引流,但二者最大的弊端在于无法长时间留置引流管,通常为1~2周<sup>[16-17]</sup>。Ommaya囊植入头皮下密闭空间,可明显减少逆行感染的风险<sup>[18]</sup>。本研究有3例初始予以广谱抗生素的患者调整抗生素方案后,临床症状无明显改善,预后较差,将脑室外引流改为Ommaya囊植入后治愈。因此,对于颅内感染病程长且病情复杂的患者,可考虑序贯引流过程中采取Ommaya囊植入术。重度颅内感染患者往往出现全身低蛋白,免疫力下降,需适当予以免疫调节治疗,维护脏器功能稳定,控制全身其他部位感染。集束化治疗方案对患者的全身情况进行综合评估,特别是颅内情况维持稳定,包括控制颅内压、预防癫痫发作、纠正水电解质和酸碱平衡紊乱、加强全身营养支持、给予充分能量和蛋白质、避免低蛋白血症和营养不良。本研究有22例合并呼吸道感染;6例死亡患者中1例出现多器官衰竭、5例出现重症肺炎。因此认为,患者自身基础疾病及原发病显著影响预后,继发全身感染和免疫力降低也是影响预后的重要因素。

本研究重度颅内感染患者经集束化治疗后治愈率显著提高,建议早期启动集束化治疗方案,可明显改善患者预后。实施的重点在于,尽早明确诊断并及时有效处理感染灶预防感染进一步扩展,在全身应用抗生素的情况下必要时局部给药以增强局部抗感染效果。因此认为,集束化治疗的流程值得临床推广。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Wang QY, Yang YF, Xu SY. Clinical survey and analysis of intracranial infections in intensive care unit patients after craniotomy[J]. Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi, 2017, 27:1129-1132.[王庆宇, 杨玉芳, 徐少毅. 重症监护病房开颅术后患者颅内感染的调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27: 1129-1132.]
- [2] Neurosurgery Branch, Chinese Medical Association; Chinese Neurosurgical Intensive Care Management Collaborative Group. Expert consensus on the diagnosis and treatment of infections in neurosurgical intensive patients in China (2017)[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2017, 97:1607-1614.[中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 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: 1607-1614.]
- [3] Zhu L, Dong L, Li Y, Lu G, Zhang H, Wang X, Liu X, Teng Z, Xia B, Zhang P. The diagnostic and antibiotic reference values of procalcitonin for intracranial infection after craniotomy [J]. World Neurosurg, 2019, 126:e1-e7.
- [4] Meyfroidt G, Kurtz P, Sonnevile R. Critical care management of infectious meningitis and encephalitis [J]. Intensive Care Med, 2020, 46:192-201.
- [5] van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 Suppl 3:S37-S62.
- [6] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64:e34-e65.
- [7] Min YD, Kong LB. Research progress of sepsis diagnosis and compliance of bundle treatment[J]. Zhonghua Zhen Duan Xue Dian Zi Za Zhi, 2021, 9:133-136.[闵玉娣, 孔令斌. 脓毒症诊断及集束化治疗依从性的研究进展[J]. 中华诊断学电子杂志, 2021, 9:133-136.]
- [8] Li X, Han ZY. Progress and review of early assessment and cluster therapy for septic shock[J]. Zhongguo Yao Wu Yu Lin Chuang, 2020, 20:380-382.[黎霞, 韩子岩. 感染性休克的早期评估和集束化治疗进展与述评[J]. 中国药物与临床, 2020, 20:380-382.]
- [9] Neurosurgical Intensive Care Expert Committee, Neurosurgeon Branch, Chinese Medical Doctor Association; Neurosurgical Intensive Care Group, Neurosurgery Branch, Beijing Medical Association. Chinese experts consensus on the diagnosis and treatment of neurosurgical central nervous system infection (2021 edition)[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2021, 37:2-15.[中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37:2-15.]
- [10] Remeš F, Tomáš R, Jindrák V, Vaniš V, Setlík M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state [J]. J Neurosurg, 2013, 119:1596-1602.
- [11] Zheng G, Guo X, Guang YH, Jiang L, Zhou J, Chen SJ. Application of ventriculoscopy to remove pus moss, lavage and drainage of ventricle after operation in ventricular infection [J]. Yi Xue Xin Xi, 2021, 34:119-121.[郑刚, 郭旭, 管玉华, 姜莱, 周健, 陈少军. 脑室镜清除脓苔及术后脑室灌注、引流在脑室感染中的应用[J]. 医学信息, 2021, 34:119-121.]
- [12] Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis [J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22:277-282.
- [13] Lewin JJ 3rd, Cook AM, Gonzales C, Merola D, Neyens R, Peppard WJ, Brophy GM, Kurczewski L, Giarratano M, Makii J, Rowe AS, Tesoro EP, Zaniewski A, Clark S, Ziai WC. Current practices of intraventricular antibiotic therapy in the treatment of meningitis and ventriculitis: results from a multicenter retrospective cohort study [J]. Neurocrit Care, 2019, 30:609-616.
- [14] Shofty B, Neuberger A, Naffaa ME, Binawi T, Babitch T, Rappaport ZH, Zaaroor M, Sviri G, Paul M. Intrathecal or intraventricular therapy for post-neurosurgical Gram-negative meningitis: matched cohort study [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22:66-70.
- [15] Wu CW, Huang XJ, Zou JF, Su GJ, Gao J, Zhu DL, Zhang JH, Liu J. Clinical efficacy of Ommaya reservoir implantation for patients with hydrocephalus associated with intracranial infection [J]. Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2023, 28: 318-320.[吴楚伟, 黄贤键, 邹隽风, 苏高健, 高杰, 朱栋梁, 张杰华, 刘俊. Ommaya囊置入术治疗脑积水合并颅内感染的疗效[J]. 中国临床神经外科杂志, 2023, 28:318-320.]
- [16] Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak - Poort MP, Avezaat CJ. Risk factors for infections related to external ventricular drainage [J]. Acta Neurochir (Wien), 2008, 150:209-214.
- [17] Zhou J, Zhong Y, Li X, Li H, Wang J, Yang S, Chen G. Risk factors for external ventricular drainage-related infection: a systematic review and Meta-analysis [J]. Neurol Clin Pract, 2023, 13:e200156.
- [18] Shao ZH, Li WF, Qiu WS, Wu JY, Cheng J, Yuan YP, Jiang QZ, Xiao GM, Feng B. Study of stereotactic Ommaya bag implantation combined with sequential anti-infective therapy in the treatment of cryptogenic brain abscess [J]. Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi, 2016, 26:2764-2766.[邵志辉, 李维方, 裘五四, 吴建跃, 程军, 袁云鹏, 姜启周, 肖国民, 冯斌. 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, 26:2764-2766.]

(收稿日期:2024-05-16)

(本文编辑:彭一帆)

**下期内容预告** 本刊2024年第7期报道专题为功能神经外科,重点内容包括:丘脑底核脑深部电刺激术治疗帕金森病自主神经功能障碍进展;脑深部电刺激术治疗Meige综合征进展;多模态神经影像学数据在功能神经外科中的应用;丘脑底核脑深部电刺激术改善帕金森病抑郁相关脑功能连接分析;不同治疗靶点脑深部电刺激术疗效对比分析;冻结步态特征对进展期帕金森病患者脑深部电刺激术后生活质量的影响;海马-杏仁核脑深部电刺激术治疗难治性内侧颞叶癫痫长期随访及其对认知功能的影响研究;变频刺激模式脑深部电刺激术治疗帕金森病轴性症状长期随访研究;养帕方改善亚急性帕金森病模型小鼠疼痛及其机制研究;早发性帕金森病丘脑底核脑深部电刺激术后7年随访一例