

一例万古霉素脑室内给药治疗中枢感染的病例分析

普荣福^{1*}, 孙 丹¹, 李 淑¹, 刘会玲¹, 何 旭^{2,3#}

¹昆明吉长庚骨科医院药剂科, 云南 昆明

²大理白族自治州人民医院药剂科, 云南 大理

³中央民族大学药学院, 北京

收稿日期: 2025年1月11日; 录用日期: 2025年2月4日; 发布日期: 2025年2月11日

摘 要

目的: 探讨万古霉素脑室内给药治疗中枢感染的安全性和有效性。方法: 对一例中枢感染的患者使用万古霉素脑室内给药的治疗过程进行追踪, 并监测患者体温、降钙素原(PCT)水平、以及血中白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT%), 判断其治疗效果。结果: 该患者使用万古霉素脑室内给药治疗中枢感染, 能够明显降低患者PCT值、WBC和NEUT%, 并且无明显不良反应。结论: 万古霉素脑室内给药治疗中枢感染效果好, 安全性高。

关键词

万古霉素, 中枢感染, 脑室内给药

A Case Analysis of Intraventricular Administration of Vancomycin for Central Infection

Rongfu Pu^{1*}, Dan Sun¹, Shu Li¹, Huiling Liu¹, Xu He^{2,3#}

¹Pharmacy Department, Kunming Ji Changgeng Orthopaedic Hospital, Kunming Yunnan

²Pharmacy Department, Dali Bai Autonomous Prefecture People's Hospital, Dali Yunnan

³School of Pharmacy, Minzu University of China, Beijing

Received: Jan. 11th, 2025; accepted: Feb. 4th, 2025; published: Feb. 11th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 普荣福, 孙丹, 李淑, 刘会玲, 何旭. 一例万古霉素脑室内给药治疗中枢感染的病例分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 223-228. DOI: 10.12677/acm.2025.152337

Abstract

Objective: To investigate the safety and efficacy of intraventricular administration of vancomycin in the treatment of central infection. **Methods:** The treatment process of intraventricular administration of vancomycin in a patient with central infection was followed, and the patient's body temperature, procalcitonin (PCT) level, as well as white blood cell count (WBC) and neutrophil percentage (NEUT%) were monitored to determine the therapeutic efficacy. **Results:** The patient was administered intraventricular vancomycin to treat central infection, which significantly reduced the patient's PCT value, WBC and NEUT%, and had no obvious adverse reactions. **Conclusion:** Intraventricular administration of vancomycin has a good effect and high safety in the treatment of central infections.

Keywords

Vancomycin, Central Infection, Intraventricular Administration

Copyright © 2025 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

中枢感染是神经外科患者手术后极易出现的一种并发症,严重影响患者的病情转归,由其所致病死率较高[1]。中枢感染常见致病菌主要以革兰阳性球菌为主,主要有表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌属等,约占 60%。其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的比例有所提高[2],万古霉素是临床上治疗 MRSA 感染的首选药物[3],万古霉素具有抑制细菌细胞壁的合成,改变细菌细胞膜的通透性和阻碍细菌 RNA 的合成的三重杀菌机制,在治疗中枢感染、降低患者病死率等方面起着不可替代的作用[4]。但由于血脑屏障的存在,在静脉滴注万古霉素时,脑脊液中的药物浓度会明显低于血清中的浓度,若要达到理想的抗菌浓度,则需要静脉滴注较大剂量的药物,易导致药物过量而引起全身的不良反应。通常在静脉滴注治疗无效的情况下,可以选择万古霉素脑室内给药[5]。

2. 病历简述

患者,男,33岁,卧床(体重约 70 kg)。于 2019 年 2 月 15 日跌伤致意识不清 2 h 后,急诊入院。既往体健,否认“肝炎、结核、血吸虫”等传染病史,否认“高血压、糖尿病、心脏病”等慢性病史,否认重大手术、外伤及输血史,否认食物、药物过敏及中毒史。

入院后急诊科给患者进行止血,脱水等对症治疗后,转入神经外科,头颅 CT 示:1) 右侧硬膜下血肿,大脑镰下疝形成,双侧大脑半球多发脑挫伤出血,蛛网膜下腔大量出血,2) 额骨及左顶枕骨骨折,3) 头皮血肿。患者于 2 月 16 日 0 点 04 分行“右侧开颅血肿清除术 + 去骨瓣减压术”。诊断为 1) 右侧硬膜下血肿,双侧大脑半球多发性脑挫伤出血,开颅血肿清除术后;2) 创伤性蛛网膜下腔出血;3) 中枢感染。脑脊液常规检查结果见表 1。

2 月 17 日复查 CT 示:左侧脑挫伤出血,血肿增大,有手术指征,再次给予“左侧开颅血肿清除术 + 去骨瓣减压术”。

3 月 2 日,患者复查头部 CT 提示:1) 脑内血肿及硬膜外血肿明显吸收、大部分清除,脑水肿存在,

部分软化；2) 蛛网膜下腔出血明显吸收；脑积水可能；3) 脑膜膨出；4) 头皮血肿。查看患者后，认为患者术后侧脑室扩张明显，颅内压高，行“左侧脑室引流术”，术后引流通畅。

Table 1. Routine examination results of patient's cerebrospinal fluid
表 1. 患者脑脊液常规检查结果

检验项目	结果	单位	参考
脑脊液颜色	黄色		无色
脑脊液透明度	浑浊		清晰透明
凝块	无凝块		无凝块
蛋白质定性试验	强阳性		阴性(-)
红细胞	未见	/HF	≤0
白细胞计数	6316	×10 ⁶ /L	0~8
中性粒细胞	96	%	0~5
淋巴细胞	2	%	≥80
单核细胞	2	%	0~6
嗜酸性粒细胞	0	%	≤0
其他	未检出		未检出

3. 抗感染治疗用药

患者抗感染治疗具体用药情况详见表 2。

因患者仍有发热，体温高峰为 39.2℃，脑脊液引流浑浊，每日引流量 > 200 ml，PCT 为 0.31 ng/ml，WBC 为 11.66 × 10⁹/L，NEUT%为 81.6%，考虑中枢感染控制不佳，结合国内外相关指南和共识推荐，于 3 月 6 日给予患者万古霉素脑室内给药，每日一次，每次 25 mg (配置方法：500 mg 万古霉素用 100 ml 0.9% NaCl 稀释为 5 mg/ml，抽取 5 ml 脑室内给药)，给药后夹闭引流管 1 h，给药持续 7 天(3 月 6 日~3 月 12 日)。

Table 2. Overview of patient antimicrobial use
表 2. 患者抗菌药物使用概况

药物名称	规格	剂量	频次	给药方式	起始日期
注射用头孢地嗪	1 g	3 g	3 次/日	静脉滴注	2.16~2.25
盐酸左氧氟沙星注射液	0.1 g	500 mg	1 次/日	静脉滴注	2.16~2.25
盐酸克林霉素氯化钠注射液	0.6 g × 100 ml	0.6 g	2 次/日	静脉滴注	2.26~3.2
注射用头孢曲松钠	0.5 g	2 g	3 次/日	静脉滴注	2.26~3.10
盐酸万古霉素	0.5 g	25 mg	1 次/日	脑室内给药	3.6~3.12

4. 治疗结果

患者在 2 月 16 日~3 月 5 日期间，曾使用过头孢地嗪、盐酸左氧氟沙星、盐酸克林霉素、头孢曲松钠等抗菌药物进行治疗，但抗感染治疗效果不佳，主要表现在患者呈昏迷状态，仍有发热，降钙素原(PCT)值、血白细胞计数(WBC)和中性粒细胞百分比(NEUT%)下降非常缓慢且高于正常值，脑脊液引流液浑浊。而 3 月 6 日使用了万古霉素脑室内给药治疗后，3 月 11 日 PCT 值、血 WBC、NEUT%都有明显的下降，白细胞计数已下降到正常值范围内，患者每日的体温高峰也在逐渐下降。

患者 PCT, WBC 和 NEUT%变化见表 3, 体温高峰变化见图 1。

Table 3. Changes in patient PCT, WBC and NEUT%

表 3. 患者 PCT、WBC 和 NEUT%变化

日期	PCT (ng/ml)	WBC ($\times 10^9/L$)	NEUT (%)
参考值	≤ 0.05	4.0~10.0	50~70
2.16	1.2	17.72	92.2
2.24	1.89	17.85	90.0
2.27	0.54	16.75	86.9
3.3	0.52	16.67	81.5
3.6	0.31	11.66	81.6
3.11	0.22	6.81	80

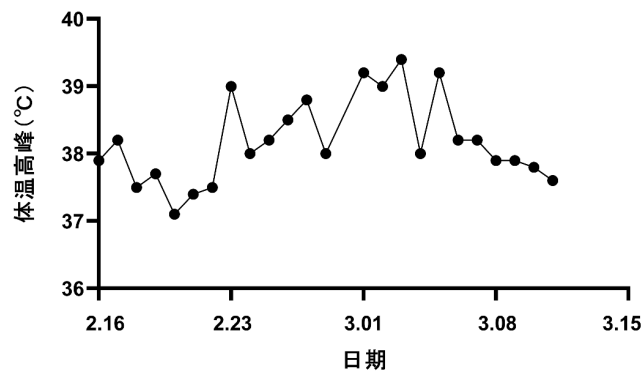


Figure 1. Changes in the patient's peak temperature

图 1. 患者体温高峰变化

5. 讨论

5.1. 万古霉素脑室内给药的安全性和有效性

1) 目前万古霉素以及其他任何抗菌药物脑室内给药治疗中枢感染, 都未获得 FDA、SFDA 等国内外食品药品监督管理机构的批准。

2) 我国的专家共识[6]提出: 当静脉用药 48~72 小时后中枢感染仍无明显治疗效果、病情严重的患者, 可以考虑脑室内注射不含防腐成分的抗菌药物。需要结合患者病情严重程度、致病菌种类、是否留置脑脊液引流管、颅内压等情况, 在此基础上选择抗菌药物和确定给药剂量。对于 MRSA 引起的中枢感染, 国内外相关指南[7] [8]推荐万古霉素成人每日剂量为 5~20 mg。

3) 在罗绍杰[9]对 5 例中枢感染患者的研究中得出, 脑室内注射万古霉素治疗中枢感染, 效果优于静脉给药和鞘内注射, 患者的症状、细菌学检查、脑脊液培养均在较短时间内恢复正常, 治疗效果好。许锡镇[10]等人的研究中发现, 万古霉素脑室内给药治疗中枢感染, 效果优于静脉给药, 并且可以有效避免因较大剂量静脉给药引起的肾毒性。在陈凯[11]等人的研究中, 脑室内和静脉联合给予万古霉素可以提高脑脊液中万古霉素的浓度, 有效治疗中枢感染, 且未发现明显副作用。

5.2. 万古霉素脑室内给药的治疗优势

万古霉素脑室内给药可有效避开血脑屏障, 药物直接进入蛛网膜下腔, 迅速提高感染灶药物浓度,

可有效治疗中枢感染[12]-[14]。而且可以在一定程度上避免静脉给予较大剂量的万古霉素,所导致的耳毒性和肾毒性等不良反应。有研究表明[15],万古霉素单纯静脉给药和单纯脑室内给药治疗颅内感染患儿,脑脊液中万古霉素谷浓度分别为 (2.20 ± 1.58) 和 (88.54 ± 40.61) c/mg·L⁻¹,总显效率分别为 84.62%和 100%。脑室内给药可以较好的提高脑脊液中万古霉素谷浓度水平,缩短用药疗程。

5.3. 万古霉素脑室内给药的注意事项

1) 需要根据患者的具体情况确定给药方案。本例患者病情较为严重,留置脑脊液引流管,每天引流量 > 200 mL,所以万古霉素给药剂量为 25 mg/d,并且给药后夹闭引流管 1 h。2) 严密监测药物不良反应,一旦发生严重不良反应,则立即停药。3) 并不是所有中枢感染的患者都建议使用万古霉素脑室内给药,若通过静脉给药就能达到满意的疗效时,则不建议采用脑室内给药方式。

5.4. 对该患者使用抗菌药物的分析

患者在治疗中枢感染的过程中,未对脑脊液进行病原学培养,因而不能确定中枢感染的致病菌,给药物的选择带来不便,只有依靠流行病学来选择药物。建议中枢感染的患者,留取脑脊液标本行微生物培养,根据药敏试验结果来选择对该病原菌敏感的抗菌药物。

中枢感染的治疗,需要考虑药物的血脑屏障通透能力和对病原菌的敏感性。该患者最初的治疗,未能充分考虑到抗菌药物的血脑屏障通透能力,没有取得理想的治疗效果。

头孢地嗪、左氧氟沙星、克林霉素的抗菌谱均能覆盖到引起中枢感染的常见革兰阳性菌,但说明书中均未有治疗中枢感染的适应症,可能与这三种药物的血脑通透能力差有关,在脑脊液中不能达到最小杀菌浓度,所以最初抗菌治疗效果不佳。

头孢曲松说明书中用法为每日 1~2 次,日最高剂量为 4 g,该患者采用 2 g/次,3 次/日的给药方案,频次和日剂量均超出说明书推荐。无论有无脑膜炎症时,头孢曲松都可以透过血脑屏障[16],它对大多数革兰阳性菌和革兰阴性菌均有效,但对 MRSA 无效,使用头孢曲松治疗后效果仍不显著,该患者不排除 MRSA 引起感染可能。其次,由于血脑屏障的存在,头孢曲松在患者脑脊液中可能未达到有效杀菌浓度,这些因素都可能导致头孢曲松抗感染治疗失败。

6. 结论

万古霉素脑室内给药属于超说明书用药,可有效治疗中枢感染,并且无明显不良反应。本例患者采用万古霉素脑室内给药的方法,有效控制了中枢感染。相比静脉给药途径,脑室内注射药物风险更高,且万古霉素脑室内给药的推荐日剂量范围较大,如何选择更适宜的药物剂量,更好的发挥临床疗效和避免不良反应,需要开展更多更深入的研究。

声 明

该病例报道已获得病人知情同意。

参考文献

- [1] 田磊,张真,陈中举,等. 中枢神经系统感染常见病原菌分布及耐药性分析[J]. 医药导报, 2018, 37(6): 741-744.
- [2] 魏俊吉,吕玮. 中枢神经系统感染的预防及抗菌药物应用[J]. 中国临床医生, 2014, 42(3): 6-7.
- [3] 中华医学会甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗策略专家组. 中华医学会感染与抗微生物治疗策略高峰论坛: 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗策略-专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 401-406.
- [4] 陈岷,徐蕾,国红,等. 1 例颅内感染患者鞘内注射万古霉素的脑脊液治疗药物监测[J]. 临床药物治疗杂志, 2017,

- 15(2): 35-40.
- [5] 陈佰义, 管向东, 何礼贤, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-573.
- [6] 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(21): 1607-1614.
- [7] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会, 中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(6): 410-444.
- [8] Tunkel, A.R., Hasbun, R., Bhimraj, A., Byers, K., Kaplan, S.L., Scheld, W.M., *et al.* (2017) 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, **64**, e34-e65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
- [9] 罗绍杰. 脑室内注射万古霉素治疗 5 例中枢神经系统感染的体会[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 405-408.
- [10] 许锡镇, 孙荣君, 周游, 等. 脑室外引流术后颅内感染经颅内给药临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2012(13): 1384-1385.
- [11] 陈凯, 王佳庆, 武元星, 等. 脑室内注射万古霉素治疗术后颅内感染的方法学及药代动力学研究[J]. 临床神经外科杂志, 2014, 11(6): 435-439.
- [12] 周辉, 施辉, 江伟, 等. 脑室外引流术后脑室感染的万古霉素灌注治疗[J]. 临床神经外科杂志, 2011, 8(2): 91-92.
- [13] 王英俊, 甘鸿川. 万古霉素持续脑室灌洗治疗化脓性脑室炎 15 例体会[J]. 贵州医药, 2006, 30(3): 221-222.
- [14] 陈嶙, 黄建权, 赵明, 等. 万古霉素鞘内或脑室内给药治疗颅内感染有效性和安全性的 meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(12): 35-40.
- [15] 杜饶, 薛进, 王杭州, 等. 万古霉素不同给药方式对革兰阳性菌颅内感染患儿在静脉血与脑脊液中药物谷浓度及疗效的影响[J]. 抗感染药学, 2021, 18(5): 758-761.
- [16] 熊星华, 雷招宝, 贾东岗. 血脑屏障与抗菌药物的抗感染治疗[J]. 北方药学, 2010, 7(6): 36-37.