

神经外科术后多种细菌合并真菌感染药物治疗管理1例

任爽¹, 李静¹, 武丹威¹, 刘龙奇², 苏亦兵², 甄健存^{1*}

1. 北京积水潭医院 药学部, 2. 神经外科, 北京 100035

【摘要】 本文通过临床药师参与1例神经外科术后中枢神经系统感染病例治疗, 对中枢神经系统感染治疗药物进行了分析。临床药师在建议留取相关标本后, 首先给予经验性抗感染治疗, 并根据脑脊液相关检查及细菌培养结果及时、多次调整用药方案, 同时给予药学监护及处理药物不良反应。经治疗后, 患者脑脊液、影像学指标和临床表现好转。患者药物治疗时间长, 调整用药次数多, 临床药师给予药物治疗建议并进行全程药学监护, 与临床医护密切合作, 最终使患者病情好转出院。

【关键词】 中枢神经系统感染; 皮氏不动杆菌; 溶血葡萄球菌; 近平滑假丝酵母菌; 耐万古霉素肠球菌; 嗜麦芽窄食单胞菌

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)02-0083-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.017

Analysis on anti-infective therapy for a patient with multiple bacterial and fungal infections after neurosurgery

REN Shuang¹, LI Jing¹, WU Dan-wei¹, LIU Long-qi², SU Yi-bing², ZHEN Jian-cun^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Neurosurgery, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

神经外科手术是引起医院获得性中枢神经系统感染的主要因素, 在常见致病菌中, 革兰阳性菌约占60%, 主要包括凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌及肠球菌等, 革兰阴性菌包括肠杆菌、不动杆菌、铜绿假单胞菌等。近年来, 革兰阴性菌尤其是鲍曼不动杆菌感染有增多趋势^[1-2]。另外, 随着住院时间延长和广谱抗菌药物的使用, 一些罕见菌, 如嗜麦芽窄食单胞菌也在脑脊液中被分离发现^[3]。本文通过临床药师参与1例神经外科术后感染的患者药物治疗、分析及药学监护总结, 探讨临床抗感染药物的规范使用, 为临床合理用药提供参考。

1 病例介绍

患者, 男, 58岁, 体重63 kg, 发现“左颈部肿物18年, 右下肢麻木3年加重伴疼痛1年”于2019年7月17日入院。颈椎核磁示: C3~C4椎管内髓外占位, 于

7月30日在全麻下行硬脊膜外肿物联合髓内神经切除术, 围手术期给予抗菌药物预防性应用, 术后放置伤口引流管1根。术后第6天, 因引流量较大, 考虑存在脑脊液漏, 行腰椎穿刺+置管引流后, 见黄色脑脊液流出, 留置腰大池引流管1根, 并给予注射用头孢曲松钠(2 g qd ivgtt)。术后第7天, 拔除伤口引流管。术后第13天夹闭腰大池引流, 次日突发高热, 体温最高40.4℃, 心率120次, 血压109/63 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 淡漠, 四肢肌张力正常。腰大池引流见淡黄色絮状物。实验室检查: 血常规显示白细胞(WBC) $13.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞(NEUT) 92.8%, 红细胞(RBC) $3.6 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(HGB) 113 g/L, 血小板(PLT) $190 \times 10^9/L$, 肝、肾功能无异常; 脑脊液常规显示 WBC $8.946 \times 10^9/L$ (其中单核 2%, 多核 98%), 潘氏蛋白阳性; 脑脊液生化显示葡萄糖(GLU) 0.056 mmol/L, 蛋白质(Pro) 9784 mg/L, 氯

*通信作者: 甄健存, E-mail: zhenjiancun@263.net.cn

化物(CL)658 mg/dL,乳酸脱氢酶(LDH)154 U/L;其他指标:C反应蛋白(CRP)101.0 mg/L,降钙素原(PCT)19.1 ng/mL,诊断:中枢神经系统感染。

2 治疗经过

开放腰大池引流,分别留取脑脊液、静脉血送细菌培养,给予美罗培南(2 g q8 h 静脉滴注)联合万古霉素(1 g q12 h 静脉滴注)抗感染治疗。8月14日血培养报告为G⁻杆菌,脑脊液培养为G⁺球菌+G⁻杆菌。8月16日血培养报告显示为皮氏不动杆菌(亚胺培南MIC<0.25 µg/mL),8月18日脑脊液培养报告为皮氏不动杆菌(美罗培南MIC<0.25 µg/mL)+溶血葡萄球菌(MRS,万古霉素MIC 1 µg/mL)。8月19日复查血常规及脑脊液相关指标较前好转,结果为CRP 6.2 mg/L, PCT 1.4 ng/mL;监测万古霉素血药浓度为10.30 µg/mL,继续目前抗感染治疗方案,并间断留取脑脊液标本进行细菌培养。8月26日脑脊液培养结果为屎肠球菌(VRE,万古霉素MIC≥32 µg/mL),药师建议停用万古霉素,换用利奈唑胺(600 mg q12 h 静脉滴注)。8月29日报脑脊液培养见真菌。9月3日鉴定为近平滑假丝酵母菌(氟康唑MIC 1 µg/mL),加用氟康唑(400 mg qd 静脉滴注,首剂800 mg)。9月6日患者一般情况可,体温不高,脑脊液相关指标好转,药师建议可停用美罗培南,降级抗菌药物为头孢他啶(2 g q8 h 静脉滴注)。之后患者一般情况平稳,无特殊不适,体温不高,间断夹闭引流管。9月24日晨起体温37.9℃,再次开放腰大池引流,脑脊液浑浊,相关指标异常,标本送细菌培养,9月26日报结果为嗜麦芽窄食单胞菌,停用利奈唑胺、氟康唑和头孢他啶,药师参照药敏结果及相关指南建议加用联磺甲氧苄啶片(每片含磺胺甲恶唑200 mg,磺胺嘧啶200 mg和甲氧苄啶80 mg)(2片 tid 口服)、碳酸氢钠片(1 g tid 口服),之后多次脑脊液培养以及对更换下的腰大池引流管尖端进行培养,仍存在嗜麦芽窄食单胞菌。10月15日加用左氧氟沙星(500 mg qd 静脉滴注),10月21日参考细菌培养药敏结果(抑菌圈直径:莫西沙星34 mm>左氧氟沙星23 mm),换用莫西沙星(400 mg qd 静脉滴注),之后患者治疗平稳,至10月31日,培

养结果为少见无色杆菌,未见嗜麦芽窄食单胞菌,停用莫西沙星及联磺甲氧苄啶片。再次给予注射用美罗培南(2 g q8 h 静脉滴注)。11月12日脑脊液培养结果回报白假丝酵母菌,再次加用氟康唑(400 mg qd 静脉滴注),后连续3次送脑脊液细菌培养,均为阴性,至11月17日,停用上述药物。当日脑脊液常规:WBC 18×10⁶/L(其中单核99%,多核1%),潘氏蛋白阴性;脑脊液生化结果为:GLU 2.609 mmol/L,PRO 735 mg/L,CL 674 mg/dL,LDH 12 U/L;CRP 12 mg/L;体温正常。患者于2019年11月22日病情平稳出院。在整个用药期间,药师同时给予了严密的药学监护,患者曾出现白细胞减低、消化道不适等情况,均对症处理,未停用相关抗感染治疗药物。

3 讨论

3.1 神经外科术后感染的治疗原则

对于疑似中枢感染患者,给予抗菌药物前必须进行脑脊液涂片革兰染色、脑脊液培养以及血培养,并尽早开始经验性抗感染治疗。在获知细菌培养和药敏试验结果后,根据经验治疗疗效和药敏试验结果调整用药。相关指南^[4]推荐首选杀菌剂,易透过血脑屏障的抗菌药物,静脉途径给药,且建议使用说明书允许的最大药物剂量以及可能的长疗程治疗。当用药48~72 h效果不明显或病情加重时,需考虑调整用药方案或改变给药方式,如延长输注时间、脑室内注射或腰穿鞘内注射等^[4]。该例患者神经外科术后第14天,突发高热,神志淡漠,脑脊液性状及各项检查指标支持中枢神经系统感染,在留取脑脊液、血液标本后,经验给予抗感染治疗,后根据细菌培养并结合临床效果多次调整用药方案。

3.2 药物治疗监护

3.2.1 美罗培南延长输注时间 药动学理论及临床试验表明,美罗培南血药浓度大于最低抑菌浓度的时间与药物疗效成正比,因此延长单次输注时间或者连续输注可提高临床疗效,尤其是对耐药革兰阴性菌感染^[2,5-6]。但采用此方法须考虑药物配制后的稳定性。常见影响稳定性的因素包括:药物浓度、静脉输注稀释液种类、输液装置以及保存温度等。美罗培南可使

用的溶媒有:0.9%氯化钠注射液、5%或者10%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液。通常配制好立即使用,如有特殊情况需放置,仅能用生理盐水溶解,室温下(约25℃)应于6 h内使用。且随着室温的升高,稳定性下降^[7]。因此建议临床医师开具生理盐水作为溶媒,推荐输注时间3 h以上^[6],不超过6 h。

3.2.2 利奈唑胺用于耐万古霉素肠球菌 耐万古霉素肠球菌(*Vancomycin-resistant enterococci*, VRE)自1986年被发现以来,已逐渐发展成为世界范围内主要的院内感染耐药病原菌,可导致菌血症、心内膜炎、腹盆腔感染、泌尿系感染、皮肤和皮肤结构感染及中枢神经系统感染。VRE所致中枢神经系统感染很少见,大部分为耐万古霉素的屎肠球菌^[8-9]。根据2018年中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告,2016年10月至2017年9月的监测数据,粪肠球菌和屎肠球菌分别占革兰阳性菌分离的第4位和第5位,其中屎肠球菌对万古霉素的耐药性全国平均分离率为1.4%。利奈唑胺为唑烷酮类抗菌药物,对革兰阳性菌有广谱抗菌活性,包括VRE。利奈唑胺脑脊液/血药浓度比为60%~70%,可作为中枢神经系统敏感菌感染的治疗药物^[4-5]。因此,临床药师应结合药物的抗菌谱、抗菌活性以及药物代谢动力学特点给予临床专业建议。

3.2.3 喹诺酮类用于嗜麦芽窄食单胞菌的治疗 嗜麦芽窄食单胞菌是一种广泛存在于自然界和医院环境的G⁻条件致病菌。随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的广泛应用,以及侵袭性操作的不断增多,该菌的分离率呈逐年上升趋势,已成为医院获得性感染的重要病原菌之一。磺胺类药物和喹诺酮类药物,特别是环丙沙星,是主要的治疗药物,但治疗效果有限^[10]。嗜麦芽窄食单胞菌并不是中枢神经系统感染的常见致病菌,其感染主要与手术条件、住院时间以及抗菌药物的使用相关^[3]。若经脑脊液培养证实为嗜麦芽窄食单胞菌感染,经验性治疗药物中应包含磺胺甲恶唑(*Sulfamethoxazole*, SMZ)/甲氧苄啶(*Trimethoprim*, TMP),并根据治疗效果调整用药。本例患者神经外科术后中枢神经系统感染,使用广谱抗菌药物近50 d,脑脊液培养为嗜麦芽窄食单胞菌,给予联磺甲氧苄啶

片近3周,脑脊液及腰大池引流管尖端培养仍存在该菌,因此加用喹诺酮类药物。联合用药2周后,脑脊液培养结果未见嗜麦芽窄食单胞菌,抗感染治疗有效。喹诺酮类药物呈脂溶性,可通过血脑屏障进入脑组织,抑制 γ -氨基丁酸与受体结合而提高神经系统的兴奋性,产生神经系统反应,因此在中枢神经系统感染中使用受到限制。该类常用药物中最易引起神经毒性的是环丙沙星,主要因其脑脊液穿透率高且使用范围广;左氧氟沙星发生率较低,推测因其脑脊液穿透率较低有关^[11]。患者在应用SMZ/TMP后效果不佳,体外药敏结果显示莫西沙星具有良好的抗菌效果,脑膜炎状态下莫西沙星脑脊液/血药浓度比>50%,且在中枢神经系统感染中作为备选方案推荐药物^[5],故在排除患者中枢神经系统不良反应高危因素(高龄、既往精神神经系统疾病病史等^[11])后,尝试联合应用盐酸莫西沙星抗感染治疗。

3.2.4 氟康唑用于中枢神经系统念珠菌感染 中枢神经系统真菌感染的发生率远低于细菌感染,脑脊液培养发现真菌病原体则提示感染^[2]。对于念珠菌感染,基于体外药敏试验,推荐两性霉素B脂质体(脂质体剂型有较高的血脑屏障通透性)联合氟胞嘧啶。病情稳定的患者和不耐受两性霉素B的患者,若分离菌对氟康唑敏感,可更换为氟康唑,推荐剂量为400~800 mg(每日6~12 mg/kg)肌肉注射或口服,疗程为数周,直到脑脊液、影像学 and 临床表现好转^[5]。

该患者椎管占位术后中枢神经系统感染,广谱抗菌药物治疗近1个月后,脑脊液分离培养见真菌。根据《2017年美国感染病学会医疗相关性脑室炎和脑膜炎治疗指南》^[2],中枢神经系统感染治疗疗程一般为10~14 d,革兰阴性杆菌感染治疗应持续21 d。若抗菌治疗后反复脑脊液培养阳性者,治疗应持续至最后1次阳性结果后10~14 d。该患者8月29日脑脊液培养出近平滑假丝酵母菌,此时已应用美罗培南近3周,不排除广谱强效抗菌药物使用时间过长导致真菌感染。长期、大剂量的广谱抗菌药物暴露是导致侵袭性真菌感染的危险因素之一^[12]。因此,对于治疗疗程较长的感染部位,如中枢神经系统感染、骨感染等,应尽快明确感染细菌,并根据药敏结果给予针对性治

疗,缩短使用广谱抗菌药物的时间,适时降级或停用,必要时预防真菌感染。根据该患者脑脊液真菌培养结果,即对氟康唑敏感的近平滑假丝酵母菌,并且考虑到两性霉素B毒性较大,故尝试给予氟康唑作为初始治疗。三唑类抗真菌药中,氟康唑脑脊液穿透力最强,脑脊液/血药浓度比>70%,伏立康唑次之,棘白菌素类则不能到达有效的治疗浓度^[12]。

综上,本文分析了1例神经外科术后中枢神经系统细菌合并真菌感染的药物治疗,并对相关抗感染药理学监护点进行了总结,患者药物治疗时间长,调整用药次数多,临床药师给予药物治疗建议并进行全程药理学监护,与临床医护密切合作,最终使患者病情好转出院。

【参考文献】

- [1] 中华医学会神经外科学分会. 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.
- [2] Allan R T, Rodrigo H, Adarsh B, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(6): 34-65.
- [3] Huang C R, Chen S F, Tsai N W, et al. Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis in adults: a high incidence in patients with a postneurosurgical state, long hospital staying and antibiotic use [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(9): 1709-1715.
- [4] 国家卫生计生委办公厅, 国家中医药管理局办公室, 解放军总后勤部卫生部药品器材局. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)(国卫办医发[2015]43号)[EB/OL]. (2015-07-24)[2020-06-18]. http://www.gov.cn/xinwen/2015-08/27/content_2920799.htm.
- [5] 范洪伟. 桑福德抗微生物治疗指南(新译第48版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019.
- [6] 李志强, 王冠达, 黄艳, 等. 延时与间断输注美罗培南治疗重症感染患者的系统评价[J]. 中国医院药学杂志. 2017, 37(2): 155-160.
- [7] Sarah F, Stephen B, Laura W, et al. Stability of meropenem after reconstitution for administration by prolonged infusion [J]. Hosp Pharm, 2019, 54(3): 190-196.
- [8] 居阳, 李燕明. 耐万古霉素肠球菌药物治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(8): 1-5.
- [9] Wang J S, Muzevich K, Edmond M B, et al. Central nervous system infections due to vancomycin-resistant enterococci: case series and review of the literature [J]. Int J Infect Dis, 2014, 25(8): 26-31.
- [10] 周华, 李光辉, 卓超, 等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(16): 1203-1213.
- [11] Ana M T, Augusto F. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions [J]. Drug Saf, 2011, 34(6): 465-488.
- [12] Peter G P, Carol A K, David R A, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): 1-50.

收稿日期: 2020-06-19 本文编辑: 郭美晨