

· 临床研究 ·

静脉联合鞘内抗菌药物治疗脊柱术后颅内感染[△]

张建群¹, 梁思敏¹, 王志强², 刘晓印¹, 马荣¹, 吴鹏¹, 陈振¹, 戈朝晖^{1*}

(1. 宁夏医科大学总医院骨科, 宁夏银川 750001; 2. 宁夏医科大学临床学院, 宁夏银川 750001)

摘要: [目的] 探讨静脉联合鞘内抗菌药物治疗脊柱术后颅内感染的疗效。[方法] 9例脊柱术后颅内感染患者采用静脉联合鞘内抗菌药物治疗, 观察临床与检验结果。[结果] 在治疗过程中, 无脑出血、脑疝、神经损伤等严重并发症发生。所有患者均治疗平均(2.22±1.39)d后体温降至正常, 静脉用药时间平均(21.89±8.99)d, 鞘内注射次数平均(10.67±8.12)次, 均治愈出院, 住院时间平均(40.67±12.79)d。随访过程中无症状复发。检验方法, 随时间推移, WBC、中性粒细胞比率、CPR、ESR, 以及CSF的WBC计数均显著降低($P<0.05$)。[结论] 静脉联合鞘内抗菌药物治疗脊柱术后颅内感染可获得满意的临床效果。

关键词: 脊柱手术, 颅内感染, 治疗

中图分类号: R687 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478(2022)21-1996-04

Intravenous and intrathecal antibiotics for intracranial infection secondary to spinal surgery // ZHANG Jian-qun¹, LIANG Si-min¹, WANG Zhi-qiang², LIU Xiao-yin¹, MA Rong¹, WU Peng¹, CHEN Zhen¹, GE Zhao-hui¹. 1. Department of Orthopedics, General Hospital; 2. Clinical College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China

Abstract: [Objective] To explore the efficacy of intravenous and intrathecal antibiotics for intracranial infection secondary to spinal surgery. [Methods] A total of 9 patients with intracranial infection after spinal surgery were treated with intravenous and intrathecal antibiotics. The clinical and laboratory results were observed. [Results] There were no serious complications such as cerebral hemorrhage, cerebral hernia and nerve injury during the treatment. All the patients had temperature returned to normal in (2.22±1.39) days after treatment with intravenous administration for (21.89±8.99) days, and intrathecal injection of (10.67±8.12) times. All patients were cured and discharged with hospital stay of (40.67±12.79) days. No symptoms recurred in anyone of them during follow-up period. In terms of laboratory tests, the blood WBC count, neutrocyte ratio, CPR, ESR and WBC count of CSF significantly decreased over time ($P<0.05$). [Conclusion] The intravenous and intrathecal antibiotics do achieve satisfactory clinical results for intracranial infection secondary to spinal surgery.

Key words: spinal surgery, intracranial infection, treatment

颅内感染是一种极其严重的感染性疾病, 主要表现为脑膜炎和(或)脑炎, 有较高的病死率和中枢神经系统后遗症发生率^[1]。此病罕见并发于脊柱术后^[2], 临床表现缺乏特异性, 难以被早期发现和诊断, 加之细菌培养阳性率低及血脑屏障的作用, 一旦发生, 病情进展迅速, 可谓是灾难性的并发症, 如果治疗不及时^[3], 或者治疗措施不当, 将会给患者带来极大的危害, 甚至导致死亡^[4]。目前国内外无大宗病例报道, 具体病因和发病机制尚未明确, 缺乏循证医学证据, 更没有统一的诊治意见。本文旨在观察静脉联合鞘内抗菌药物治疗脊柱术后颅内感染的效果。

1 临床资料

1.1 一般资料

2019年1月—2021年1月有752例患者在本科行脊柱手术, 术后共有13例发生颅内感染, 其中有4例因合并肺部感染或切口感染而被排除, 9例纳入此项研究。其中, 男4例, 女5例, 年龄7~73岁, 平均(53.89±23.48)岁; 诊断为胸椎黄韧带骨化症3例、脊柱侧弯2例、腰椎间盘突出症2例、腰椎滑脱症1例、脊髓型颈椎病1例, 给予相应手术治

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.21.16

△基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:8196090244); 宁夏重点研发计划项目(编号:2020BEG03034)

作者简介: 张建群, 主治医师, 研究方向: 脊柱骨科, (电话)13995388434, (电子信箱)1251827213@qq.com

*通信作者: 戈朝晖, (电子信箱)myovid@126.com

疗。术后此9例患者均以发热和脑膜刺激征为主要表现，行腰椎穿刺脑脊液（cerebrospinal fluid, CSF）检查：脑脊液外观混浊，白细胞计数 ≥ 10 个/ mm^3 ，和/或蛋白质 >0.45 g/L、葡萄糖 <2.5 mmol/L，即诊断为颅内感染（图1），无论细菌培养结果如何。确诊时间在术后3~10 d，平均 (6.11 ± 2.57) d；发热通常为首发症状，于术后2~9 d，平均 (3.56 ± 2.60) d出现，体温一般波动在 $38.2^\circ\text{C}\sim 39.4^\circ\text{C}$ ，平均 (38.61 ± 0.35) $^\circ\text{C}$ 。本研究已通过宁夏医科大学总医院伦理委员会批准（编号：KYLL-2021-1081），所有患者均知情同意。

1.2 治疗方法

诊断颅内感染后，即给予静脉联合鞘内注射美罗培南和万古霉素的治疗方案。静脉注射时，美罗培南0.5 g加生理盐水50 ml，以6 ml/h的速度持续泵入，

万古霉素1 g加入250 ml生理盐水后静滴，12 h给药1次。鞘内注射时患者侧卧位，双手抱膝，头部尽量贴近腹部，选择 $L_{3/4}$ 或 $L_{4/5}$ 棘间为进针点，常规消毒铺巾，垂直皮肤进针，至有突破感后回抽见CSF溢出，送CSF检验与细菌培养；依次鞘内注射地塞米松5 mg、以及静脉注射剂量1%的美罗培南和万古霉素。

1.3 评价指标

观察整个治疗过程中的体温变化、不良反应和并发症。采集静脉血，检测白细胞总数（white blood cell, WBC）、中性粒细胞比值（neutrocyte, N）、C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）。采集CSF检测WBC计数、细菌培养结果。



图1 患者，男，67岁，诊断为脊柱侧弯 1a: 术前脊柱全长正位X线片示脊柱呈“S”形弯曲，躯干失平衡 1b: 术后并发颅内感染，行腰椎穿刺鞘内注射药物治疗 1c: 脑脊液呈血性混浊，提示颅内感染 1d: 术后脊柱全长正位X线片示畸形部分矫正、躯干恢复平衡

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，资料符合正态分布，采用单因素方差分析进行比较，两两比较采用LSD法；资料不符合正态分布，则采用Friedman非参数检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果

9例患者临床资料见表1。在治疗过程中，无脑出血、脑疝、神经损伤等严重并发症发生。治疗1~

5 d，平均 (2.22 ± 1.39) d后体温降至正常。静脉用药10~39 d，平均 (21.89 ± 8.99) d，鞘内注射次数2~28次，平均 (10.67 ± 8.12) 次。2例治疗后炎症指标下降不明显，其中1例将美罗培南更换为头孢他啶静脉单次剂量为2 g，3次/d；鞘注剂量为0.01 g/ml，1次/d；另1例将万古霉素更换为利奈唑胺静脉单次剂量为600 mg，1次/12 h，调整抗生素后病情得以控制。2例穿刺后出现脑脊液漏，表现为穿刺部位的局部隆起，予以加压包扎后自行吸收。2例继发口腔真菌感染，口服氟康唑胶囊（剂量为200 mg/次，1次/d，疗程为7 d）1周后痊愈。1例出现头痛，坐位或直立位时出现，平卧后消失，后随时间推移逐渐缓

解。1例出现精神症状，表现为兴奋、烦躁、多语，考虑与鞘内注射头孢他啶有关，停止鞘内注射后症状逐渐消失。所有患者均治愈出院，住院时间23~62 d，平均(40.67±12.79) d。

随访时间3~17个月，平均(9.67±4.74)个月，随访过程中，9例患者均无发热和脑膜刺激征复发，均无翻修手术。完全负重活动时间为30~90个月，平均(53.33±22.91)个月。

2.2 辅助检查

9例患者脑脊液培养、血培养均未获得阳性结果。辅助检查结果见表2，与治疗前相比，第1次鞘注后1 d，CRP、ESR及脑脊液白细胞数均显著降低($P<0.05$)，但WBC、N比值的无统计学意义($P>0.05$)；与第1次鞘内注射后相比，治疗结束时上述指标均显著降低($P<0.05$)。

表1 9例患者资料

编号	术后发热时间	术后确诊时间	最高体温(℃)	体温降至正常(d)	抗生素	静脉用药(d)	鞘内注射次数	住院天数(d)	随访时间(月)
1	第5 d	第7 d	38.5	4	美罗培南+万古霉素	39	28	59	16
2	第2 d	第3 d	38.2	1	美罗培南+万古霉素	20	14	38	17
3	第3 d	第9 d	38.6	2	美罗培南+万古霉素	21	2	37	11
4	第2 d	第4 d	39.4	2	头孢他啶+万古霉素	12	5	23	8
5	第1 d	第3 d	38.7	2	美罗培南+利奈唑胺	20	7	40	8
6	第2 d	第6 d	38.8	1	美罗培南+万古霉素	18	17	33	7
7	第9 d	第10 d	38.5	1	美罗培南+万古霉素	27	5	44	5
8	第6 d	第8 d	38.5	2	美罗培南+万古霉素	30	12	62	12
9	第2 d	第5 d	38.3	5	美罗培南+万古霉素	10	6	30	3

表2 9例患者辅助检查结果($\bar{x} \pm s$)与比较

指标	治疗前	第1次鞘内注射后	治疗结束	P值
WBC ($10^9/L$)	14.95±6.60	12.33±6.10	5.48±1.47	0.002
N (%)	0.87±0.04	0.80±0.05	0.61±0.11	<0.001
CRP (mg/L)	81.13±33.06	50.59±24.85	3.05±1.30	<0.001
ESR (mm/h)	36.00±7.91	24.56±7.50	6.56±2.60	<0.001
CSF的WBC (个/ mm^3)	3 620.00±3 608.20	1 545.56±1 561.02	15.78±13.78	0.009

3 讨论

颅内感染是脊柱术后罕见的并发症，与术中硬膜损伤脑脊液漏关系较大^[5, 6]，目前尚没有统一的诊治意见，致死率和致残率极高。而对于神经外科手术来说，却比较常见^[7]，《专家共识》建议尽早给予经验性抗菌治疗^[8]，抗菌剂首选易透过血脑屏障的杀菌剂，如头孢曲松、头孢噻肟、美罗培南及万古霉素等，如果疗效不佳，则需考虑调整治疗方案，如增加剂量、更换药物、联合用药或考虑脑室内注射或腰椎穿刺鞘内注射药物。参照此《专家共识》，并结合脊柱术后感染的病原学特点^[9]，对于脊柱术后颅内感染，本研究采用的治疗方案是静脉联合鞘内注射抗菌药物。

本研究中9例患者全部采用此方案治疗，抗生素首选美罗培南和万古霉素，其中7例疗效显著，病情迅速得到控制，2例反应欠佳，表现为体温控制不明显、炎症指标下降缓慢，随后1例将美罗培南更换为头孢他啶，另1例将万古霉素更换为利奈唑胺，调整药物后病情迅速得到控制。从并发症看，发生了2例脑脊液漏、1例直立性头痛、2例口腔真菌感染，主要与穿刺损伤硬脊膜脑脊液漏、长期使用广谱抗生素有关^[10]，经对症治疗后症状均消失。1例在鞘内注射头孢他啶后出现精神症状，表现为兴奋、烦躁、多语等，在停止鞘注后很快消失，可能与头孢他啶的神经毒性有关^[11]，Amirouche等^[12]也有过同样的报道。CRP和ESR常被视为诊断和检测脊柱术后感染的有效指标^[13, 14]，动态监测血清CRP对颅内感染的诊断和预后具有重要意义^[15]。9例患者在治疗前CRP和

ESR 均处于高水平, 接受此治疗方案后逐渐下降, 至治疗结束时均恢复至正常水平, 说明此方案对于脊柱术后颅内感染的疗效是确切的, 而且在第1次鞘内注射前后二者的变化极其显著, 充分说明鞘内注射对于迅速控制病情, 防止感染扩散起着重要作用。除此之外, 脑脊液白细胞数在第1次鞘注后即显著下降, 亦说明鞘内注射有增强静脉抗感染的能力。

综上所述, 对于脊柱术后颅内感染, 采用静脉联合鞘内注射抗菌药物的治疗方案是有效的, 在没有病原学依据时, 抗菌素可以首选美罗培南和万古霉素, 但也要根据患者治疗后的反应及时进行调整。本研究存在病例数较少、随访时间不够长等缺点, 仍需继续观察。

参考文献

- [1] Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management [J]. *Intern Med J*, 2018, 48 (11): 1294-1307.
- [2] Lin TY, Chen WJ, Hsieh MK, et al. Postoperative meningitis after spinal surgery: a review of 21 cases from 20,178 patients [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14 (1): 220-224.
- [3] Proulx N, Fréchette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis [J]. *Q J Med*, 2005, 98 (4): 291-298.
- [4] Takenaka S, Makino T, Sakai Y, et al. Dural tear is associated with an increased rate of other perioperative complications in primary lumbar spine surgery for degenerative diseases [J]. *Medicine*, 2019, 98 (1): e13970.
- [5] 王瑞, 谭明生. 脊柱手术并发硬脊膜破损和脑脊液漏的诊治现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (24): 2270-2273.
- [6] 刘鑫, 杨鹏, 温冰涛, 等. 胸腰椎椎板切除减压术后中枢神经系统感染及其危险因素 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2020, 30 (4): 301-307.
- [7] 王盼, 张静萍. 神经外科开颅术后中枢神经系统感染的诊治进展 [J]. *医学综述*, 2019, 25 (8): 1551-1555.
- [8] 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 (1): 2-15.
- [9] Palmowski Y, Brger J, Kienzle A, et al. Antibiotic treatment of post-operative spinal implant infections [J]. *J Spine Surg*, 2020, 6 (4): 785-792.
- [10] Kamm K, Frderreuther S. Post-dural puncture headache [J]. *Schmerz*, 2021, 35 (2): 139-149.
- [11] Chow KM, Szeto CC, Hui AC, et al. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime [J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23 (3): 369-373.
- [12] Amirouche L, Cerulli-Kanellopoulos A, Landry S, et al. Ceftazidime-induced neurotoxicity in an 80-year-old female with renal dysfunction: a case report [J]. *J Pharmacy Practice*, 2021, 4 (6): 1-6.
- [13] 刘少强, 齐强, 陈仲强, 等. 临床诊断与病原确诊脊柱术后感染的临床特征对比 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24 (11): 1006-1009.
- [14] Hoeller S, Roch PJ, Weiser L, et al. C-reactive protein in spinal surgery: more predictive than prehistoric [J]. *Eur Spine J*, 2021, 30 (5): 1261-1269.
- [15] Wang J, Wu X, Tian Y, et al. Dynamic changes and diagnostic and prognostic significance of serum PCT, hs-CRP and s-100 protein in central nervous system infection [J]. *Exper Ther Med*, 2018, 16 (6): 5156-5160.

(收稿:2021-08-01 修回:2022-04-29)
(同行评议专家:张 强)
(本文编辑:闫承杰)