

微量泵持续输注与间断输注美罗培南 治疗脑肿瘤术后颅内感染的效果比较

张泽波¹, 陈莉华¹, 唐洲平²

(1. 孝感市中心医院感染科, 湖北 孝感 432000;

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科, 湖北 武汉 430000)

【摘要】 目的 探讨微量泵持续输注美罗培南治疗脑肿瘤术后颅内感染的情况。方法 选取 2013 年 4 月至 2016 年 4 月在我院治疗的脑肿瘤术后颅内感染患者 102 例, 采用随机数表法将患者分为微量泵静脉持续输注组和间断输注组, 每组 51 例, 两组均输注美罗培南。观察两组治疗疗效、症状缓解、治疗疗程、住院天数及脑脊液常规指标(葡萄糖、蛋白和白细胞)。结果 持续输注组治疗总有效率为 88.24%, 显著优于间断输注组的 78.43%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 持续输注组治疗后脑脊液中葡萄糖为 (4.53 ± 1.04) mmol/L, 明显高于间断输注组的 (3.13 ± 1.1) mmol/L, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而蛋白和白细胞分别为 (0.43 ± 0.12) mg/L 和 $(0.62 \pm 0.10) \times 10^6/L$, 明显低于间断输注组的 (0.92 ± 0.11) mg/L 和 $(1.22 \pm 0.14) \times 10^6/L$, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 持续输注组患者治疗后 3 d 体温下降、头痛缓解和脑脊液糖定量正常的比例分别为 70.59%、68.63% 和 58.82%, 均明显高于间断输注组的 50.98%、49.02% 和 35.29%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 持续输注组治疗疗程和住院天数分别为 (9.81 ± 2.41) d 和 (16.20 ± 3.17) d, 明显短于间断输注组的 (12.04 ± 1.54) d 和 (21.81 ± 2.32) d, 差异比较有统计学意义($P < 0.05$)。结论 微量泵持续输注美罗培南治疗脑肿瘤术后颅内感染的效果较好, 其能缩短药物治疗的疗程以及住院时间, 改善患者脑脊液常规指标, 患者症状明显缓解, 值得临床推广使用。

【关键词】 美罗培南; 微量泵; 静脉持续输注; 颅内感染; 效果

【中图分类号】 R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)12-1938-03

Effect comparison of continuous and intermittent micropump infusion of meropenem in the treatment of patients with intracranial infection after brain tumor operation. ZHANG Ze-bo¹, CHEN Li-hua¹, TANG Zhou-ping².

1. Department of Infectious Diseases, Xiaogan Center Hospital, Xiaogan 432000, Hubei, CHINA; 2. Department of Neurology, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate effect of continuous micropump infusion of meropenem in the treatment of patients with intracranial infection after brain tumor operation. **Methods** A total of 102 patients with intracranial infection after brain tumor surgery in our hospital from April 2013 to April 2016 were selected. According to the random number table, they were divided into continuous infusion group and intermittent infusion group, with 51 cases in each group. The two groups were infused of meropenem. The therapeutic effect, symptom relief, the course of treatment, the length of hospital stay and the routine indexes of cerebrospinal fluid (glucose, protein and white blood cell) were observed between the two groups. **Results** The total effective rate were 88.24% in continuous infusion group, which was significantly higher than 78.43% in intermittent infusion group ($P < 0.05$). The glucose in cerebrospinal fluid after treatment was (4.53 ± 1.04) mmol/L in continuous infusion group, which was significantly higher than (3.13 ± 1.1) mmol/L in intermittent infusion group ($P < 0.05$). The protein and white blood cells were respectively (0.43 ± 0.12) mg/L and $(0.62 \pm 0.10) \times 10^6/L$ of continuous infusion group, which were significantly lower than (0.92 ± 0.11) mg/L and $(1.22 \pm 0.14) \times 10^6/L$ of intermittent infusion group ($P < 0.05$). After treatment 3 d, the proportion of body temperature decrease, headache remission and normal cerebrospinal fluid glucose quantification were respectively 70.59%, 68.63% and 58.82% in continuous infusion group, which were significantly higher than 50.98%, 49.02% and 35.29% in the intermittent infusion group ($P < 0.05$). The treatment course and hospital days were (9.81 ± 2.41) d and (16.20 ± 3.17) d in continuous infusion group, which were significantly shorter than (12.04 ± 1.54) d and (21.81 ± 2.32) d in the intermittent infusion group ($P < 0.05$). **Conclusion** Continuous micropump infusion of meropenem has better effect in the treatment of patients with intracranial infection after brain tumor operation, which can shorten the course of drug treatment and hospital stay, improve the patient's cerebrospinal fluid routine indicators, and relieve the symptoms of patients. It is worthy of clinical application.

【Key words】 Meropenem; Micropump; Intravenous continuous infusion; Intracranial infection; Effect

脑肿瘤是神经外科的常见病, 目前以手术为主的综合治疗为主, 易引发术后颅内感染。有研究表明我国神经外科肿瘤术后感染的概率为 2%~10%, 多数患

者在术后接受抗感染治疗均可治愈^[1]。目前临床常采用广谱抗菌药来对抗感染, 但多数被血脑屏障阻隔, 因此会对一些严重的颅内感染的治疗带来一定的困

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 30570628, 30770751)

通讯作者: 陈莉华。E-mail: yaoba197@126.com

境^[2]。已知引起术后颅内感染的病原菌常为革兰阴性菌,其中占多数的为克雷伯菌属、不动杆菌、大肠埃希菌等^[3]。在众多的抗菌药中,美罗培南对革兰阴性菌有很好的抗菌活性^[4]。本研究选取在我院治疗的脑肿瘤术后颅内感染患者,将患者随机分为微量泵静脉持续输注组和间断输注组,两组均输注美罗培南,观察两组患者治疗疗效、症状缓解等情况,探讨微量泵持续输注美罗培南治疗脑肿瘤术后颅内感染的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年4月至2016年4月

在我院治疗的脑肿瘤术后颅内感染患者102例,纳入标准:(1)患者体温 $>38.0^{\circ}\text{C}$,首次脑脊液常规白细胞(WBC) $>300\times 10^9/\text{L}$,脑膜刺激征阳性;(2)年龄 >18 岁;(3)患者或法定代理人知情同意并签署同意书。排除标准:(1)接受血液透析治疗;(2)合并严重肝肾功能不全;(3)癫痫持续状态、潜在神经疾患或其他美罗培南禁忌证。采用随机数字表法,将患者随机分为静脉持续输注组和间断输注组,每组51例,两组患者性别、年龄、病原学等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$,例)

组别	例数	年龄(岁)	男/女	病原学培养		
				鲍曼不动杆菌	表皮葡萄球菌	肺炎克雷伯杆菌
持续输注组	51	49.56±8.91	37/14	28	13	10
间断输注组	51	50.22±10.13	35/16	30	11	10
t/χ^2 值		-0.349	0.189		0.236	
P 值		>0.05	>0.05		>0.05	

1.2 治疗方法 两组患者术后均进行美罗培南(生产企业:海正辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20030331,注射剂)静脉注射治疗。其中微量泵静脉持续输注组:取2.0g美罗培南置于50mL的生理盐水中,首先以50mL/h的速度泵入体内,持续0.5h,之后以10mL/h的速度泵入,持续2.5h,8h/次。间断输注组:取2.0g美罗培南置于100mL生理盐水中,0.5h内匀速滴完,8h/次。2周为一个疗程,一个疗程后进行比较。

1.3 观察指标 观察两组治疗后疗效;治疗前后脑脊液葡萄糖、脑脊液蛋白、脑脊液白细胞计数的变化;两组治疗后3d头痛缓解(头痛症状消失)率、体温好转(体温 $<37.5^{\circ}\text{C}$)率;两组的疗程天数和住院天数。

1.4 疗效判断标准 参照《抗菌药物临床研究指导原则》^[5],按照痊愈、显效、有效和无效四级判断,痊愈为患者症状、体征、实验室检查及病原学检查均恢复正常;有效为患者病情明显好转,但症状、体征、实验室检查及病原学检查中至少有1项未完全恢复正常;无效为患者病情无明显缓解或加重。总有效率=(痊愈+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进

行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较使用独立样本 t 检验,计数资料比较使用 χ^2 检验,等级资料比较采用Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗疗效比较 持续输注组其总有效率为88.24%,显著优于间断输注组的78.43%,两组比较差异有统计学意义($Z=-2.105, P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效率(%)
持续输注组	51	19 (37.25)	26 (50.98)	6 (11.76)	88.24
间断输注组	51	10 (19.61)	30 (58.82)	11 (21.57)	78.43

2.2 两组患者治疗前后脑脊液常规比较 持续输注组治疗后脑脊液中葡萄糖明显高于间断输注组,而蛋白和白细胞明显低于间断输注组,两组治疗后脑脊液常规指标较治疗前有所改善,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者治疗后症状缓解比较 持续输注组患者治疗后3d体温下降、头痛缓解和脑脊液糖定量正常的比例均明显高于间断输注组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表3 两组患者治疗前后脑脊液常规指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	葡萄糖(mmol/L)		蛋白(mg/L)		白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
持续输注组	51	1.20±0.61	4.53±1.04*	1.59±0.73	0.43±0.12*	2.53±0.94	0.62±0.10*
间断输注组	51	1.23±0.52	3.13±1.10*	1.60±0.70	0.92±0.11*	2.50±0.82	1.22±0.14*
t 值		-0.267	6.605	-0.071	-21.496	0.172	-24.905
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗后 3 d 症状缓解比较[例(%)]

组别	例数	体温下降	头痛缓解	脑脊液糖定量正常
持续输注组	51	36 (70.59)	35 (68.63)	30 (58.82)
间断输注组	51	26 (50.98)	25 (49.02)	18 (35.29)
χ^2 值		4.113	4.048	5.667
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 两组患者治疗疗程及住院天数比较 持续输注组治疗疗程和住院天数明显短于间断输注组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组治疗疗程及住院天数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗疗程(d)	住院天数(d)
持续输注组	51	9.81±2.41	16.20±3.17
间断输注组	51	12.04±1.54	21.81±2.32
t 值		-5.568	-10.199
P 值		<0.05	<0.05

3 讨论

颅内感染会增加患者的死亡率,若发生严重感染,即使治愈也会有重度神经系统残疾的危险,一旦术后引发感染,将会给患者及其家庭带来极大的负担^[6]。目前采用静脉注射抗生素是治疗术后颅内感染的主要方式,但在血脑屏障的阻隔下,须加大剂量才会起效,但这极有可能使药物的不良反应表现出来,同时治疗费用也会增加^[7]。血脑屏障是维持中枢神经内环境相对稳定的一个屏障,存在于血液与脑组织之间,能阻止血液进入脑组织,也能阻止药物的进入^[8]。脑肿瘤手术破坏了脑脊液屏障,使病原菌易于从伤口侵入体内,且其手术切口为 I 类切口,一旦感染,将会以院内感染为主,也就是革兰阴性菌占主导^[9]。

美罗培南属于 β 内酰胺类抗生素,基本上对 β -内酰胺酶稳定,是第二代碳青霉烯类抗生素,可透过细菌细胞壁,因而可杀灭需氧菌及厌氧菌中的革兰阴性及阳性菌,具有广谱抗菌活性,特别会对具有多重耐药性的需氧革兰阴性杆菌造成杀伤性危害^[10]。为此,治疗革兰阴性杆菌的首选药物应为碳青霉烯类抗生素^[11]。美罗培南可通过血脑屏障,在直接鞘内给药的情况下直接作用于蛛网膜下腔,相比与其他药物,见效快且疗效肯定^[12]。对细菌来说,脑脊液是一种非常易于生存繁殖的培养基,因此会造成颅内感染急性发作且进展迅速,扩散快^[13]。大多数抗生素在血脑屏障的存在下不易抵达患者感染部位或抗菌浓度不足以杀灭细菌,但美罗培南易于通过血脑屏障,且广谱抗菌^[14]。因此,为了尽快地治愈颅内感染,应尝试其他的给药方式,使脑脊液中的血药浓度维持在较高水平,达到快速杀菌的目的,提高疗效^[15]。

本研究显示两组治疗效果比较差异有统计学意义,持续输注组治疗效果优于间断输注组,其总有效率为 88.24%。表明延长给药时间或反复多次给药可以将抗菌药物的最佳疗效发挥出来。脑脊液中的血药浓度可以一直维持在较高水平,发挥药物的最佳疗效。对两组

治疗后症状缓解情况比较发现,持续输注组患者治疗后 3 d 体温下降、头痛缓解和脑脊液糖定量正常的比例均明显高于间断输注组,差异有统计学意义。表明 3 d 持续维持患者体内的血药浓度,可以把体内大多数细菌杀灭,细菌不再消耗脑脊液中的营养物质,所以脑脊液中的糖定量恢复到原来的正常水平,同时细菌不会产生过多的废物造成人体发热,缓解了患者的头痛症状。同时本研究对两组治疗疗程及住院天数比较显示,持续输注组治疗疗程和住院天数明显短于间断输注组,差异有统计学意义。从结果可看出,持续滴注美罗培南能加快杀灭体内的病原菌,而间接滴注只能在人体维持短暂的血药浓度,之后血药浓度降低,细菌又会重新繁殖,因此采用持续滴注法对术后颅内感染能带来较好的治疗效果。

综上所述,微量泵持续输注美罗培南治疗脑肿瘤术后颅内感染的效果较好,能缩短药物治疗的疗程以及住院时间,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] Chen K, Wu Y, Wang Q, et al. Methodology and pharmacokinetics study of intraventricular administration on vancomycin in patients with intracranial infections after craniotomy [J]. J Crit Care, 2015, 30(1): 1-5.
- [2] Tajsic T, Kolijs AG, Patel K, et al. Dermatitis artefacta of the scalp complicated by skull erosion and intracranial infection [J]. Acta Neurochirurgica (Wien), 2015, 157(12): 2227-2228.
- [3] 乐海伟,沈伟,陆一高. 神经外科患者术后颅内感染病原菌耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(8): 1741-1743.
- [4] De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2014, 40(3): 380-387.
- [5] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.
- [6] Kim YJ, Moon KS, Kim SK, et al. The difference in diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient between spontaneous and postoperative intracranial infection [J]. Br J Neurosurg, 2014, 28(6): 765-770.
- [7] 崔向丽,林松,隋大立,等. 神经外科术后颅内感染的诊疗进展[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(3): 312-314.
- [8] 章桃,聂婷婷,贾岩龙,等. 超急性性脑卒中血脑屏障和相关脑代谢变化的研究[J]. 磁共振成像, 2014, 5(6): 473-478.
- [9] 李慧兰,朱苗苗,张佩,等. 某“三甲”医院 I 类切口手术围术期预防使用抗菌药物调查分析[J]. 中国药房, 2016, 27(8): 1030-1032.
- [10] Paulzen M, Eap CB, Gründer G, et al. Pharmacokinetic interaction between valproic acid, meropenem, and risperidone [J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(1): 90-92.
- [11] 曾章锐,邵海枫. 革兰阴性杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(5): 536-541.
- [12] 姜克文,张帆,高永中. 美罗培南在预防颅内感染中的临床效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(10): 2405-2406, 2410.
- [13] 王加充,王鹏程,徐晓云. 美罗培南治疗脑肿瘤术后颅内细菌感染效果分析[J]. 中国热带医学, 2014, 14(7): 903-904.
- [14] 曹勇,郑慧军,苑亚东,等. 持续腰大池引流联合美罗培南鞘内注射治疗高血压脑出血术后颅内感染的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2491-2493.
- [15] 严建泉,钱东翔,罗鹏,等. 万古霉素微量泵控制持续鞘内注射治疗颅内感染[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(7): 91-93.

(收稿日期:2017-03-26)