

# 神经外科重症患者脑脊液万古霉素浓度监测及其影响因素分析

姚明丽 李静超 石磊 李言 王凌雁 管向东 欧阳彬

中山大学附属第一医院重症医学科, 广东广州 510080

通信作者: 欧阳彬, Email: binouyang@yahoo.com

**【摘要】** 目的 探讨神经外科重症患者脑脊液万古霉素浓度及其影响因素。方法 采用回顾性研究, 选择2016年1月至2019年6月在中山大学附属第一医院重症医学科(ICU)神经外科ICU住院, 接受万古霉素治疗并行脑脊液万古霉素浓度监测的成人患者。收集患者一般资料、万古霉素用药方案、脑脊液万古霉素浓度及标本来源、采样前24h脑脊液引流方式及引流量、合并用药等。分析有无中枢神经系统感染、不同给药方式、给药剂量患者脑脊液万古霉素浓度及其影响因素。结果 共纳入22例患者, 送检脑脊液培养标本168份(培养阳性20份, 阳性率为11.9%), 60例次脑脊液万古霉素浓度监测结果。22例患者中, 中枢神经系统感染病原学确诊7例(31.8%), 临床诊断11例(50.0%), 诊断不确定2例(9.1%), 无中枢神经系统感染2例(9.1%); 万古霉素单纯静脉用药15例次(25.0%), 单纯腰大池给药17例次(28.3%), 静脉用药联合腰大池给药23例次(38.3%), 静脉用药联合脑室给药5例次(8.3%); 脑脊液万古霉素浓度为 $<0.24 \sim >100$  mg/L, 中位数14.40(4.79, 42.34) mg/L。① 万古霉素给药方式影响脑脊液万古霉素浓度: 与单纯静脉用药者相比, 腰大池或脑室局部用药者脑脊液万古霉素浓度更高[ mg/L: 25.91(11.28, 58.17)比2.71(0.54, 5.33),  $U=42.000$ ,  $P<0.01$  ]。② 无论是明确中枢神经系统感染(确诊+临床诊断)或是无明确中枢神经系统感染(不确定+无感染), 万古霉素单纯静脉给药患者脑脊液万古霉素浓度均较低, 分别为4.14(1.40, 6.36) mg/L及1.27(0.24, 3.33) mg/L, 二者差异无统计学意义( $U=11.000$ ,  $P=0.086$ )。③ 随着脑室或腰大池万古霉素给药剂量增加, 脑脊液万古霉素浓度增加: 治疗药物监测(TDM)前1d局部万古霉素用量0~15 mg组(22例次)、20~35 mg组(33例次)、40~50 mg组(5例次)脑脊液万古霉素浓度分别为4.14(1.09, 8.45)、30.52(14.31, 59.61)及59.43(25.51, 92.45) mg/L, 组间比较差异有统计学意义( $H=33.399$ ,  $P<0.01$ ); 脑脊液万古霉素浓度 $\geq 10$  mg/L的比例分别为18.2%、84.8%及100%; 当局部给药剂量 $\geq 20$  mg/d时, 脑脊液万古霉素浓度基本达标。结论 万古霉素单纯静脉用药, 无论是否有中枢神经系统感染, 神经外科重症患者脑脊液万古霉素浓度难以达到目标水平; 局部用药可显著提高脑脊液万古霉素浓度。

**【关键词】** 脑脊液; 万古霉素; 药物浓度; 治疗; 药物监测

基金项目: 国家自然科学基金(81801249); 国家临床重点专科建设项目(2011-872)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.014

## Therapeutic monitoring of cerebrospinal fluid vancomycin concentrations and analysis of their influencing factors in neurosurgical intensive care unit patients

Yao Mingli, Li Jingchao, Shi Lei, Li Yan, Wang Lingyan, Guan Xiangdong, Ouyang Bin

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Ouyang Bin, Email: binouyang@yahoo.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate cerebrospinal fluid (CSF) vancomycin concentrations and identify factors influencing CSF vancomycin concentrations in critically ill neurosurgical patients. **Methods** A retrospective study was conducted. Adult patients who received vancomycin treatment and CSF vancomycin concentrations monitoring admitted to neurosurgical intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2016 to June 2019 were enrolled. General information, vancomycin dosing regimens, CSF vancomycin concentrations, CSF drainage methods and volume of the previous day, and concurrent medications, etc. were collected for analysis. CSF vancomycin concentrations of patients with definite or indefinite central nervous system (CNS) infection, different vancomycin dosing regimens and their influencing factors were analyzed. **Results** A total of 22 patients were included. 168 CSF specimens were collected for culture, 20 specimens of which were culture positive, with a positive rate of 11.9%. Sixty cases of CSF vancomycin concentration were obtained. Among the 22 patients, 7 patients (31.8%) were diagnosed with proven CNS infection, 11 patients (50.0%) clinically diagnosed, 2 patients (9.1%) diagnosed with uncertain CNS infection, and 2 patients (9.1%) diagnosed without CNS infection. Intravenous (IV) administration of vancomycin alone was used in 15 cases (25.0%), intrathecal injection in 17 cases (28.3%), IV+intrathecal injection in 23 cases (38.3%), and IV+intraventricular administration in 5 cases (8.3%). The CSF vancomycin concentrations ranged from  $<0.24$  to  $>100$  mg/L, with an average level of 14.40 (4.79, 42.34) mg/L. ① Administration methods of vancomycin affected CSF vancomycin concentrations. The CSF vancomycin concentration with intrathecal injection or intraventricular

administration was higher than that of IV administration alone [mg/L: 25.91 (11.28, 58.17) vs. 2.71 (0.54, 5.33),  $U = 42.000, P < 0.01$ ]. ② When vancomycin was administered by IV treatment alone, CSF vancomycin concentrations were low in both groups with definite CNS infection (proven+probable) and indefinite CNS infection (possible+non-infection), the CSF vancomycin concentrations of which were 4.14 (1.40, 6.36) mg/L and 1.27 (0.24, 3.33) mg/L respectively, with no significant difference ( $U = 11.000, P = 0.086$ ). ③ CSF vancomycin concentrations rose with the increased dose of vancomycin delivered by intrathecal injection or intraventricular administration. According to the dose of vancomycin administered locally on the day before therapeutic drug monitoring (TDM), cases were divided into the following groups: 0–15 mg group ( $n = 22$ ), 20–35 mg group ( $n = 33$ ), and 40–50 mg group ( $n = 5$ ), the CSF vancomycin concentrations of which were 4.14 (1.09, 8.45), 30.52 (14.31, 59.61) and 59.43 (25.51, 92.45) mg/L respectively, with significant difference ( $H = 33.399, P < 0.01$ ). Moreover, the cases of CSF vancomycin concentration of  $\geq 10$  mg/L accounted for 18.2%, 84.8% and 100% of these three groups, respectively. CSF vancomycin concentrations mostly reached target level when dose of vancomycin administered locally were 20 mg/L or more. **Conclusions** It is difficult to reach target CSF vancomycin concentration for critically ill neurosurgical patients with or without CNS infection by IV treatment. Local administration is an effective treatment regimen to increase CSF vancomycin concentration.

**【Key words】** Cerebrospinal fluid; Vancomycin; Drug concentration; Therapy; Therapeutic drug monitoring

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81801249); National Clinical Key Specially Construction Project of China (2011–872)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095–4352.2019.10.014

中枢神经系统感染是神经外科术后常见且严重的并发症, 临床治疗困难, 危及患者生命、影响预后及转归<sup>[1–4]</sup>。迄今为止, 万古霉素一直是医疗相关性中枢神经系统革兰阳性球菌感染经验性治疗的一线用药<sup>[3, 5–8]</sup>。美国感染病学会 (IDSA) 指南建议将脑脊液万古霉素谷浓度与病原菌万古霉素最低抑菌浓度 (MIC) 的比值达到 10~20, 以保证对医疗相关性中枢神经系统革兰阳性球菌感染的治疗效果<sup>[9]</sup>。然而, 万古霉素不同用药方案、不同用药剂量以及脑脊液外引流对万古霉素脑脊液浓度的影响尚不明确。本研究旨在探讨神经外科重症患者脑脊液万古霉素浓度及其影响因素, 为优化治疗提供帮助。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象:** 采用回顾性研究, 选择 2016 年 1 月至 2019 年 6 月在中山大学附属第一医院重症医学科 (ICU) 神经外科 ICU 住院的患者。

**1.1.1 纳入标准:** 接受万古霉素治疗并行脑脊液万古霉素浓度监测的神经外科重症患者。

**1.1.2 排除标准:** 年龄 < 18 岁; 有严重心、肺、肝、肾等器官功能障碍; 血液透析; 孕妇; 临床数据不全者。

**1.2 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 获得中山大学附属第一医院伦理委员会批准 (审批号: 2019–362), 由于为对匿名患者回顾性数据研究, 不进行任何研究干预, 伦理委员会同意豁免知情同意。

**1.3 观察指标:** 收集患者一般资料、诊断、万古霉素用药方案、脑脊液万古霉素浓度及标本来源、脑脊液病原学检查结果、采样前 24 h 脑脊液引流方式及引流量、合并甘露醇用量及糖皮质激素使用情况。

中枢神经系统感染诊断标准参照 2017 年《中国神经外科重症患者感染诊治专家共识》<sup>[10]</sup>, 分为病

原学确诊、临床诊断、诊断不确定、无中枢神经系统感染。万古霉素给药方式包括静脉用药、局部用药 (腰椎穿刺鞘内注射及经腰大池引流管或脑室外引流管给药)。局部用药者脑脊液标本为下次给药前采集; 单纯静脉用药者脑脊液标本为随机采集。

**1.4 统计学分析:** 使用 SPSS 20.0 软件处理数据。正态分布的变量以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验; 不服从正态分布的变量以中位数 (四分位数) [ $M(Q_L, Q_U)$ ] 表示, 采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 分类变量用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般资料:** 共纳入 22 例患者, 60 例次脑脊液万古霉素浓度监测。所有患者共送检脑脊液标本 168 份, 培养阳性 20 份 (阳性率为 11.9%), 其中鲍曼不动杆菌 10 份, 铜绿假单胞菌 2 份, 粪肠球菌 6 份, 肺炎克雷伯菌 2 份。

表 1 显示, 22 例患者中男性 13 例 (59.1%), 年龄 61.0 (47.0, 66.0) 岁, 体重 60.0 (55.0, 69.3) kg。7 例患者 (31.8%) 脑脊液培养阳性, 其中鲍曼不动杆菌 3 例 (13.6%), 肺炎克雷伯菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌、路邓葡萄球菌各 1 例 (入院前外院培养阳性, 本院培养阴性, 高通量基因检测阳性)。中枢神经系统感染诊断: 病原学确诊 7 例 (31.8%), 临床诊断 11 例 (50.0%), 中枢神经系统感染不确定 2 例 (9.1%), 无中枢神经系统感染 2 例 (9.1%)。

表 2 显示, 60 例次患者脑脊液标本中, 44 例次 (73.3%) 来自腰大池, 15 例次 (25.0%) 来自脑室, 1 例 (1.7%) 来自头皮下。标本采集前 1 d 34 例次 (56.7%) 有引流脑脊液, 引流量为 22.5 (0.0, 120.5) mL/d。

表1 22例神经外科重症患者基本特征

指标	数值	指标	数值	指标	数值
男性〔例(%)〕	13(59.1)	万古霉素用药指征〔例(%)〕		粪肠球菌	1(4.5)
年龄〔岁, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	61.0(47.0, 66.0)	中枢神经系统感染	18(81.8)	铜绿假单胞菌	1(4.5)
身高〔cm, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	165.0(157.0, 168.0)	眼眶感染	1(4.5)	路邓葡萄球菌	1(4.5)
体重〔kg, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	60.0(55.0, 69.3)	肺炎	1(4.5)	中枢神经系统感染诊断〔例(%)〕	
入ICU诊断〔例(%)〕		感染灶不明确	2(9.1)	病原学确诊	7(31.8)
脑出血	7(31.8)	脑脊液培养〔例(%)〕		临床诊断	11(50.0)
中枢神经系统肿瘤	6(27.3)	阴性	15(68.2)	不确定	2(9.1)
蛛网膜下腔出血	6(27.3)	鲍曼不动杆菌	3(13.6)	无	2(9.1)
颅脑外伤	3(13.6)	肺炎克雷伯菌	1(4.5)		

注:ICU为重症医学科

表2 22例神经外科重症患者60例次脑脊液标本检测相关情况

指标	数值
脑脊液标本来源〔例次(%)〕	
腰大池	44(73.3)
脑室	15(25.0)
头皮下	1(1.7)
脑脊液引流方式〔例次(%)〕	
无	26(43.3)
脑室外引流	26(43.3)
腰大池引流	7(11.7)
头皮下	1(1.7)
脑脊液引流量〔mL/d, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	22.5(0.0, 120.5)
甘露醇用量〔mL/d, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	375.0(375.0, 500.0)
使用激素〔例(%)〕	18(30.0)

2.2 万古霉素给药方式与脑脊液万古霉素浓度(表3):万古霉素单纯静脉用药15例次(25.0%),单纯腰大池给药(腰椎穿刺鞘内注射+经腰大池引流管给药)17例次(28.3%),静脉用药联合腰大池给药23例次(38.3%),静脉用药联合脑室给药(经脑室外引流管给药)5例次(8.3%)。

表3 22例神经外科重症患者万古霉素用法用量与60例次脑脊液万古霉素浓度监测情况

指标	数值
万古霉素给药方式〔例次(%)〕	
静脉用药	15(25.0)
腰大池给药	17(28.3)
静脉用药+腰大池给药	23(38.3)
静脉用药+脑室给药	5(8.3)
局部万古霉素用量〔mg, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	
TDM前1d	20.0(0.0, 20.0)
TDM前2d	37.5(5.0, 40.0)
脑脊液万古霉素浓度〔mg/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	14.40(4.79, 42.34)

注:TDM为治疗药物监测;腰大池给药包括腰椎穿刺鞘内注射及经腰大池引流管给药

脑脊液万古霉素浓度 $<0.24 \sim >100$  mg/L,中位数为14.40(4.79, 42.34)mg/L。万古霉素局部用药者脑脊液万古霉素浓度明显高于单纯静脉用药者〔mg/L:25.91(11.28, 58.17)比2.71(0.54, 5.33),  $U=$

42.000,  $P<0.01$ 〕。

在万古霉素单纯静脉用药患者中,明确中枢神经系统感染组(确诊+临床诊断;10例次)和无明确中枢神经系统感染组(诊断不确定+无感染;5例次)脑脊液万古霉素浓度分别为4.14(1.40, 6.36)mg/L及1.27(0.24, 3.33)mg/L,两组间差异无统计学意义( $U=11.000, P=0.086$ )。

万古霉素局部用药患者,给药后12~24h脑脊液万古霉素浓度在4.26~ $>100$  mg/L,中位数为33.25(14.42, 62.37)mg/L;给药后24~48h脑脊液万古霉素浓度降至(8.49 $\pm$ 5.89)mg/L。

2.3 局部万古霉素用量与脑脊液万古霉素浓度

2.3.1 治疗药物监测(TDM)前1d局部万古霉素用量与脑脊液万古霉素浓度(表4):根据TDM前1d局部万古霉素用量将患者分为0~15mg、20~35mg和40~50mg组,其脑脊液万古霉素浓度分别为4.14(1.09, 8.45)、30.52(14.31, 59.61)及59.43(25.51, 92.45)mg/L,组间差异有统计学意义( $H=33.399, P<0.01$ );各组脑脊液万古霉素浓度 $\geq 10$  mg/L的比例分别为18.2%、84.8%及100%。

表4 TDM前局部万古霉素用量各组神经外科重症患者脑脊液万古霉素浓度分布

TDM前1d 局部万古霉素 用量分组 (例次)	例数	不同脑脊液万古霉素浓度比例〔例次(%)〕			
		$<10$ mg/L	$\geq 10 \sim <40$ mg/L	$\geq 40 \sim <80$ mg/L	$\geq 80$ mg/L
0~15 mg组	22	18(81.8)	4(18.2)	0(0)	0(0)
20~35 mg组	33	5(15.2)	16(48.5)	9(27.3)	3(9.1)
40~50 mg组	5	0(0)	1(20.0)	2(40.0)	2(40.0)

  

TDM前2d 局部万古霉素 用量分组 (例次)	例数	不同脑脊液万古霉素浓度比例〔例次(%)〕			
		$<10$ mg/L	$\geq 10 \sim <40$ mg/L	$\geq 40 \sim <80$ mg/L	$\geq 80$ mg/L
0~15 mg组	15	14(93.3)	1(6.7)	0(0)	0(0)
20~35 mg组	15	6(40.0)	5(33.3)	3(20.0)	1(6.7)
40~55 mg组	24	2(8.3)	14(58.3)	6(25.0)	2(8.3)
60~80 mg组	6	1(16.7)	1(16.7)	2(33.3)	2(33.3)

注:TDM为治疗药物监测;各组间比较均 $P<0.01$

**2.3.2 TDM前2d局部万古霉素用量与脑脊液万古霉素浓度(表4):**根据TDM前2d局部万古霉素用量将患者分为0~15 mg、20~35 mg组、40~55 mg和60~80 mg组,其脑脊液万古霉素浓度分别为2.71(0.54,5.33)、14.28(4.70,43.11)、26.47(15.08,60.89)及49.73(10.08,88.68)mg/L,组间差异有统计学意义( $H=28.446, P<0.01$ );各组脑脊液万古霉素浓度 $\geq 10$  mg/L的比例分别为6.7%、60.0%、91.7%及83.3%。

**2.4 脑脊液万古霉素各浓度组患者特征(表5):**根据脑脊液万古霉素浓度将患者分为低于目标浓度( $<10$  mg/L)、非耐药菌治疗浓度( $\geq 10 \sim <40$  mg/L)、耐药菌治疗浓度( $\geq 40 \sim <80$  mg/L)及超过目标浓度( $\geq 80$  mg/L)组。各组万古霉素给药方式及局部万古霉素用量差异均有统计学意义(均 $P<0.01$ );各组脑脊液引流量、脑脊液标本来源及中枢神经系统感染诊断差异均无统计学意义。

### 3 讨论

**3.1 静脉用药与脑脊液万古霉素浓度:**万古霉素作为医疗相关性中枢神经系统感染经验性治疗的一线用药<sup>[5,6,8]</sup>,被广泛用于临床,然而常规静脉给药方法能否在颅内达到有效浓度一直存有争议<sup>[6,11]</sup>。

脑膜无炎症或炎症轻微的情况下,由于万古霉素相对分子质量大、亲水性强、血浆蛋白结合率高,且依赖血脑屏障紧密连接的开放进入中枢神经系统,较难透过血脑屏障进入脑脊液。在本研究中万古霉素单纯静脉用药情况下,无明确中枢神经系统感染(不确定+无感染)患者脑脊液万古

霉素浓度仅为1.27(0.24, 3.33) mg/L。既往研究报道亦得出类似结果,陈光强等<sup>[12]</sup>的研究中,开颅术后以万古霉素15 mg/kg、每12 h 1次间断静脉注射预防颅内感染的10例患者,首剂后脑脊液最低浓度 $<0.41$  mg/L;其他研究也显示,脑膜无炎症或炎症轻微的情况下,脑脊液与血浆浓度的比值仅为0.07~0.30<sup>[5,13]</sup>;一些研究还表明,即使存在中枢神经系统感染的患者,随着脑膜炎症的控制,万古霉素血脑屏障的穿透性也可能会降低,而万古霉素脑脊液浓度维持在治疗水平以下,可促进细菌耐药株的产生以及脑膜炎的复发<sup>[5,14]</sup>。

脑膜炎症情况下,理论上脑脊液中抗菌药物浓度升高<sup>[4,15]</sup>,其机制包括:①细胞间紧密连接开放使抗菌药物血脑屏障通透性增加;②脑脊液流出阻力增加致脑脊液的产生和吸收降低;③决定细胞药物外排的跨膜转运蛋白p-糖蛋白活性下降,使抗菌药物外排减少。然而近年来有研究表明,即使存在脑室感染及脑膜炎症,脑脊液万古霉素仍难以达到IDSA推荐的治疗浓度(10~20倍致病菌的MIC)<sup>[5,16]</sup>。本研究中,万古霉素单纯静脉用药且明确中枢神经系统感染(确诊+临床诊断)患者的脑脊液万古霉素浓度仅为4.14(1.40,6.36)mg/L。Blassmann等<sup>[16]</sup>一项关于中枢神经系统感染重症患者脑脊液万古霉素穿透性的研究,共收集了21例患者187份血和脑脊液样本,万古霉素静脉用量平均2500 mg/d(范围500~4000 mg/d),脑脊液谷浓度仅为0.58 mg/L(范围 $<0.24 \sim 3.95$  mg/L)。以上结果提示,脑膜炎症情况下

表5 脑脊液万古霉素各浓度组神经外科重症患者特征比较

组别	例数 (例次)	局部万古霉素用量 [mg, $M(Q_L, Q_U)$ ]		万古霉素给药方式 [例次(%)]				脑脊液引流量 [mL/d, $M(Q_L, Q_U)$ ]
		TDM前1d	TDM前2d	静脉 用药	腰大 池给药	静脉用药+ 腰大池给药	静脉用药+ 脑室给药	
低于目标浓度组	23	0.0(0.0, 0.0)	0.0(0.0, 25.0)	14(60.9)	7(30.4)	2(8.7)	0(0)	26.0(0.0, 117.0)
非耐药菌治疗浓度组	21	20.0(20.0, 20.0)	40.0(20.0, 40.0)	1(4.8)	7(33.3)	12(57.1)	1(4.8)	0.0(0.0, 133.0)
耐药菌治疗浓度组	11	20.0(20.0, 30.0)	40.0(35.0, 50.0)	0(0)	2(18.2)	6(54.5)	3(27.3)	95.0(0.0, 147.0)
超过目标浓度组	5	25.0(20.0, 40.0)	40.0(32.5, 80.0)	0(0)	1(20.0)	3(60.0)	1(20.0)	85.0(9.5, 194.0)
$H/\chi^2$ 值		26.461	25.709	34.115				2.566
P值		<0.001	<0.001	<0.001				0.463
组别	例数 (例次)	脑脊液标本来源 [例次(%)]			中枢神经系统感染诊断 [例次(%)]			
		脑室	腰大池	头皮下	病原学确诊	临床诊断	不确定	无
低于目标浓度组	23	9(39.1)	14(60.9)	0(0)	5(21.7)	13(56.5)	2(8.7)	3(13.0)
非耐药菌治疗浓度组	21	2(9.5)	18(85.7)	1(4.8)	9(42.9)	12(57.1)	0(0)	0(0)
耐药菌治疗浓度组	11	3(27.3)	8(72.7)	0(0)	7(63.6)	4(36.4)	0(0)	0(0)
超过目标浓度组	5	1(20.0)	4(80.0)	0(0)	4(80.0)	1(20.0)	0(0)	0(0)
$\chi^2$ 值		7.741			12.476			
P值		0.210			0.093			

注:低于目标浓度组为脑脊液万古霉素浓度 $<10$  mg/L,非耐药菌治疗浓度组为脑脊液万古霉素浓度 $\geq 10 \sim <40$  mg/L,耐药菌治疗浓度组为脑脊液万古霉素浓度 $\geq 40 \sim <80$  mg/L,超过目标浓度为脑脊液万古霉素浓度 $\geq 80$  mg/L, TDM为治疗药物监测,腰大池给药包括腰椎穿刺鞘内注射及经腰大池引流管给药

静脉使用万古霉素后脑脊液药物浓度较无炎症时可能有所升高,但仍明显低于目标水平,有必要加强万古霉素脑脊液浓度监测。

**3.2 局部万古霉素用药与脑脊液万古霉素浓度:**由于常规静脉用药,万古霉素在脑脊液中难以达到满意治疗效果的浓度<sup>[2,17]</sup>,加之细菌耐药程度加重,目前万古霉素的使用剂量已明显提高,并有研究者尝试24 h持续静脉泵入,虽然脑脊液内药物浓度有所提高,但也增加了毒副作用发生的可能<sup>[11]</sup>。为达到并维持有效的脑脊液药物浓度,局部用药已成为一种被动的治疗选择<sup>[11]</sup>,国内外诸多指南已开始对此作出推荐<sup>[8,10,18]</sup>。

局部使用抗菌药物的代谢受患者脑室容积、药物分布容积、脑脊液清除能力等因素影响,个体差异大,至今尚无完善的给药方案<sup>[8]</sup>。尽管治疗成功的抗菌药物最低脑脊液浓度与MIC比值未知,IDSA脑膜炎临床实践指南建议根据抑制系数(IQ)调整抗菌药物剂量,使脑脊液谷浓度达病原菌抗菌药物MIC的10~20倍<sup>[8-9]</sup>。如果病原菌对万古霉素的MIC $\leq$ 1~4 mg/L,维持脑脊液谷浓度在10~80 mg/L可能是必要的<sup>[19]</sup>。根据IDSA脑膜炎临床实践指南,万古霉素脑室注射的推荐剂量为5~20 mg/d<sup>[9]</sup>。英国抗菌药物化疗协会(BSAC)神经外科工作组提出,依据脑室大小决定给药剂量,即缝隙状侧脑室给予5 mg万古霉素,正常容积给予10 mg万古霉素,扩大的脑室则给予15~20 mg万古霉素;依据每日脑脊液引流量决定给药频次,即引流量 $>$ 100 mL/d则每日给药1次,引流量50~100 mL/d则每2 d给药1次,引流量 $<$ 50 mL/d则每3 d给药1次<sup>[17,20]</sup>。

本研究结果提示,脑脊液万古霉素浓度与万古霉素用药方式及剂量有关。局部用药后脑脊液万古霉素平均浓度为25.91(11.28, 58.17)mg/L,较单纯静脉用药[2.71(0.54, 5.33)mg/L]显著提高,且达到目标水平。既往的一些研究得到类似结果,Chen等<sup>[2]</sup>一项开颅术后颅内感染静脉联合脑室注射万古霉素的方法及药代动力学研究显示,每12 h给予万古霉素1 g静脉注射及10 mg脑室注射,48 h后脑脊液万古霉素谷浓度为(30.82 $\pm$ 29.53)mg/L,用目标菌MIC 2 mg/L计算抑菌率为15.4。本研究显示,局部给药结束后24~48 h,脑脊液万古霉素浓度下降至(8.49 $\pm$ 5.89)mg/L,低于目标浓度,提示局部万古霉素用药间隔可能不宜超过24 h。本研究根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)公布的万古霉

素药物敏感试验敏感折点(MIC $\leq$ 2 mg/L),将脑脊液万古霉素浓度分为低于目标浓度( $<$ 10 mg/L)、非耐药菌治疗浓度( $\geq$ 10~ $<$ 40 mg/L)、耐药菌治疗浓度( $\geq$ 40~ $<$ 80 mg/L)及超过目标浓度( $\geq$ 80 mg/L)。TDM前1 d,局部万古霉素用量在20~35 mg时,仍有15.2%的脑脊液万古霉素浓度 $<$ 10 mg/L;局部万古霉素用量在40~50 mg时,所有脑脊液万古霉素浓度 $\geq$ 10 mg/L,80.0%脑脊液万古霉素浓度 $\geq$ 40 mg/L。我们推荐,当耐药菌感染时,为保证脑脊液万古霉素浓度达到目标水平,每日局部万古霉素用量可能需要40~50 mg。

虽然局部用药可显著提高脑脊液万古霉素浓度,但单纯局部用药可能因为脑脊液循环通路阻塞等原因使药物不能扩散到感染部位,所以静脉用药联合局部用药的方式可能才是理论上最有保障的治疗选择<sup>[1]</sup>。

**3.3 异质性及个体化用药:**本研究中脑脊液万古霉素浓度 $<$ 0.24~ $>$ 100 mg/L,中位数为14.40(4.79, 42.34)mg/L。即使是同样的万古霉素给药方式及剂量,同样的脑脊液引流量或标本采集部位,脑脊液万古霉素浓度差异也较大。

相关研究表明,标准差大是类似研究中普遍存在的现象,提示脑脊液万古霉素浓度的影响因素众多<sup>[1-2,19,21]</sup>,脑脊液万古霉素浓度的差异可能与以下因素有关<sup>[2,15,19,21]</sup>:①血脑屏障破坏程度不一致,如颅内病变性质和范围、感染类型及严重程度、手术、甘露醇和激素应用的不同;②病程阶段不同,如术后不同的恢复时间、颅内感染不同阶段;③万古霉素给药方案、脑脊液采集时间及采集部位不同;④脑脊液分泌量、引流量、是否存在分流、脑室系统及蛛网膜下腔通畅情况、是否合并积水情况不同。

脑脊液采集部位不同是导致结果变异的一个可能因素(空间分布不同)。颅内-椎管内由不同的隔室组成,即使在同一隔室,例如脑脊液,在脑室、脑池与腰大池之间也可能有抗菌药物浓度的差异<sup>[15]</sup>。静脉注射后,大多数药物在腰大池的浓度高于脑室;经腰大池注射的药物在脑室或脑池通常达不到治疗浓度;经腰大池注射的药物消除半衰期似乎较脑室给药长。本研究中经脑室及腰大池采集的脑脊液,万古霉素浓度分别为8.14(2.71, 62.32)mg/L及16.76(5.99, 42.34)mg/L,但两组万古霉素用法及脑脊液引流量均存在差异,因此脑脊液万古霉素空

间分布差异有待进一步研究。

标本采集时间不同是导致结果变异的另一个因素(时间分布不同)。药物静脉注射或短时间内静脉输注后,由于脑脊液药物浓度-时间曲线较相应的血药浓度-时间曲线存在滞后现象,单个时间点脑脊液药物浓度及脑脊液与血清的药物浓度比值很大程度上取决于药物静脉输注与脑脊液采样之间的时间间隔<sup>[4, 15]</sup>。因此,单一时间点同时测定血清和脑脊液万古霉素浓度的方法可能并不能充分评估脑脊液穿透能力及整个给药间期中枢神经系统药物的暴露情况。此外,经脑室取样较腰大池取样滞后少(根据药物通过屏障扩散的速度)<sup>[4]</sup>。因此,通过一个部位采样,计算给药后同一时间点的脑脊液与血浆浓度比值并不能完全反映药物在中枢神经系统内的情况。

在临床实践中,可能需要综合多方面影响因素,结合TDM结果及治疗效果进行个体化给药。

#### 4 结论

万古霉素单纯静脉用药,无论是否有中枢神经系统感染,脑脊液中的万古霉素浓度均较难达到目标水平。静脉用药联合局部用药可显著提高脑脊液万古霉素浓度,达到更佳的治疗水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2014.06.010. Chen K, Wang JQ, Wu YX, et al. Methodology and pharmacokinetics study of intraventricular administration of vancomycin in patients with intracranial infections after craniotomy [J]. J Clin Neuro Surg, 2014, 11 (6): 435-439. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2014.06.010.
- [2] Chen K, Wu Y, Wang Q, et al. The methodology and pharmacokinetics study of intraventricular administration of vancomycin in patients with intracranial infections after craniotomy [J]. J Crit Care, 2015, 30 (1): 218. e1-5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.09.020.
- [3] Hussein K, Bitterman R, Shofly B, et al. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23 (9): 621-628. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.013.
- [4] Di Paolo A, Gori G, Tascini C, et al. Clinical pharmacokinetics of antibacterials in cerebrospinal fluid [J]. Clin Pharmacokinet, 2013, 52 (7): 511-542. DOI: 10.1007/s40262-013-0062-9.
- [5] Beach JE, Perrott J, Turgeon RD, et al. Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56 (12): 1479-1490. DOI: 10.1007/s40262-017-0548-y.
- [6] Mounier R, Lobo D, Hulin A, et al. Is first-line vancomycin still the best option to treat staphylococcus health care-associated meningitis? [J]. World Neurosurg, 2017, 99: 812.e1-812.e5. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.12.076.
- [7] Lin Wu FL, Liu SS, Yang TY, et al. A larger dose of vancomycin is required in adult neurosurgical intensive care unit patients due to augmented clearance [J]. Ther Drug Monit, 2015, 37 (5): 609-618. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000187.
- [8] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, 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): e34-65. DOI: 10.1093/cid/ciw861.
- [9] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for

- the management of bacterial meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39 (9): 1267-1284. DOI: 10.1086/425368.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.005. Society of Neurosurgery, Chinese Medical Association, Chinese Neurosurgical Critical Management Association Group. Consensus among experts on the diagnosis and treatment of infection in patients with severe neurosurgical problems (2017) [J]. Natl Med J China, 2017, 97 (21): 1607-1614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.005.
- [11] 武元星,王强.脑室内(鞘内)应用万古霉素治疗中枢神经系统感染[J].中华神经外科杂志,2011,27(7):746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2011.07.033. Wu YX, Wang Q. Treatment of central nervous system infection with vancomycin in the brain (intrathecal) [J]. Chin J Neurosurg, 2011, 27 (7): 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2011.07.033.
- [12] 陈光强,陈凯,雷燕尼,等.持续和间断两种静脉注射方法时万古霉素在脑脊液中的药代动力学特征比较[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(6):643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.022. Chen GQ, Chen K, Lei YN, et al. Comparison of pharmacokinetics characteristics of vancomycin in cerebrospinal fluid after administration by continuous and interim intravenous infusion [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (6): 643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.022.
- [13] 陈光强,王强,史中华,等.万古霉素静脉持续输注时脑脊液药物代谢动力学变化[J].北京医学,2010,32(6):450-453. Chen GQ, Wang Q, Shi ZH, et al. Study of concentration of vancomycin in serum and cerebrospinal fluid during continuous intravenous infusion [J]. Beijing Med J, 2010, 32 (6): 450-453.
- [14] 李志勇,漆松涛,方陆雄,等.不同给药途径万古霉素在脑脊液和血液中药物浓度及疗效比较[J].中国神经精神疾病杂志,2007,33(10):601-604. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2007.10.007. Li ZY, Qi ST, Fang LX, et al. Vancomycin concentration in CSF and serum in different administration approaches and comparison of the effect [J]. Chin J Nervous Mental Dis, 2007, 33 (10): 601-604. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2007.10.007.
- [15] Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23 (4): 858-883. DOI: 10.1128/CMR.00007-10.
- [16] Blassmann U, Hope W, Roehr AC, et al. CSF penetration of vancomycin in critical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74 (4): 991-996. DOI: 10.1093/jac/dky543.
- [17] Popa D, Loewenstein L, Lam SW, et al. Therapeutic drug monitoring of cerebrospinal fluid vancomycin concentration during intraventricular administration [J]. J Hosp Infect, 2016, 92 (2): 199-202. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.10.017.
- [18] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会重症医学医师分会,中国病理生理学会危重病医学专业委员会.神经外科医院感染抗菌药物应用专家共识(2012)[J].中华医学杂志,2013,93(5):322-329. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.05.002. Society of Neurosurgery of Chinese Medical Association, Branch of Critical Care Medicine of Chinese Medical Association, Committee of Critical Care Medicine of Chinese Society of Pathophysiology. Expert consensus on antimicrobial application in neurosurgical hospitals (2012) [J]. Natl Med J China, 2013, 93 (5): 322-329. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.05.002.
- [19] Ng K, Mabasa VH, Chow I, et al. Systematic review of efficacy, pharmacokinetics, and administration of intraventricular vancomycin in adults [J]. Neurocrit Care, 2014, 20 (1): 158-171. DOI: 10.1007/s12028-012-9784-z.
- [20] Anon. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. Infection in neurosurgery Working Party of the British Society for antimicrobial chemotherapy [J]. Br J Neurosurg, 2000, 14 (1): 7-12.
- [21] 陈光强,王佳庆,武元星,等.神经外科术后患者静脉持续输注较大剂量万古霉素时脑脊液药物浓度的研究[J].北京医学,2014,36(7):540-543. Chen GQ, Wang JQ, Wu YX, et al. Study of the concentration of vancomycin in cerebrospinal fluid during continuous intravenous infusion [J]. Beijing Med J, 2014, 36 (7): 540-543.

(收稿日期:2019-07-25)