· 论著 ·

替加环素静脉联合颅内或鞘内注射治疗鲍曼不动杆菌颅内感染的安全性及有效性研究

熊泽忠[1]　汤展宏[2]

[1] 广西钦州市第二人民医院重症医学科，广西钦州 535000；[2] 广西医科大学第一附属医院重症医学科，广西南宁 530022

通信作者：汤展宏，Email：63806724@qq.com

【摘要】 **目的**　探讨替加环素静脉联合颅内或鞘内注射治疗鲍曼不动杆菌（Ab）颅内感染的安全性及有效性。**方法**　选取 2014 年 1 月 1 日至 2020 年 2 月 29 日广西医科大学第一附属医院诊断 Ab 颅内感染的患者共 42 例，按替加环素给药方式的不同分为对照组（给予替加环素 50 mg/q12 h 静脉滴注）26 例及观察组（在对照组静脉滴注替加环素基础上联合脑室内或鞘内注射替加环素 2 mg/q12 h）16 例。观察指标包括急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ（APACHE Ⅱ）、格拉斯哥昏迷评分（GCS）、序贯器官衰竭评分（SOFA），细菌学感染指标，脑脊液（CSF）转阴情况及转阴间隔天数、CSF 常规及生化检查、临床有效率、28 d 病死率。**结果**　治疗后，与对照组比较，观察组 GCS 评分明显提高（分：10.81±2.59 比 8.96±2.42），APACHE Ⅱ评分明显降低（分：10.88±2.94 比 13.62±4.02），SOFA 评分显著下降（分：3.56±1.46 比 4.50±1.30），患者体温控制良好（℃：37.84±0.44 比 38.11±0.36），外周血白细胞计数减少〔WBC（×10^9/L）：9.93±2.05 比 12.01±2.15〕，外周血中性粒细胞比例降低〔NEU%：（69.56±9.75）% 比（76.33±7.92）%〕，C- 反应蛋白降低〔CRP（mg/L）：22.00±13.17 比 38.08±27.62〕，降钙素原降低〔PCT（μg/L）：0.45±0.34 比 1.63±1.82〕，CSF 有核细胞数减少（×10^6/L：129.19±96.16 比 289.04±240.13），患者 CSF 中的蛋白含量降低（mg/L：335.56±182.96 比 461.42±184.17），CSF 糖含量浓度得到提升（mmol/L：4.53±1.18 比 3.47±1.19），CSF 含氯量有所减少〔Cl^-（mmol/L）：121.57±4.36 比 125.46±4.89〕，提高了患者的临床有效率〔81.25%（13/16）比 61.54%（16/26）〕，CSF 转阴率有了明显提升〔81.25%（13/16）比 46.15%（12/26）〕，并且有效缩短 CSF 转阴耗时天数（d：7.00±5.07 比 12.27±8.18），差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。但在 28 d 病死率方面，观察组与对照组的数据经检验并无统计学意义〔12.50%（2/16）比 15.38%（4/26），$P>0.05$〕。**结论**　Ab 颅内感染经替加环素静脉联合脑室内或鞘内注射治疗是安全有效的，该治疗方案可明显提高患者 CSF 转阴率、改善细菌学指标，并可提高临床有效率。

【关键词】 替加环素；　颅内或鞘内注射；　鲍曼不动杆菌；　颅内感染

基金项目：国家自然科学基金（81660313）；国家临床医学重点学科建设项目（2011-873）

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.003

Safety and efficacy of intravenous tegacyclin combined with intracranial/intrathecal administration in the treatment of intracranial infection of *Acinetobacter baumannii*

Xiong Zezhong[1], Tang Zhanhong[2]

[1]Intensive Care Unit Part Ⅰ, Qinzhou Second People's Hospital, Qinzhou 535000, Guangxi, China; [2]Intensive Care Unit Part Ⅱ, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi, China

Corresponding author: Tang Zhanhong, Email: 63806724@qq.com

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the safety and efficacy of intravenous tegacyclin combined with intracranial or intrathecal injection in the treatment of intracranial infection of *Acinetobacter baumannii* (Ab). **Methods** A total of 42 patients with Ab intracranial infection diagnosed in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 1, 2014 to February 29, 2020 were selected. According to the different administration methods of tegacyclin, they were divided into a control group (26 cases, using 50 mg/q12 h intravenous drip of tegacyclin) and an observation group (16 cases, using 2 mg/q12 h intraventricular or intrathecal injection of tegacyclin on the basis of intravenous drip of tegacyclin in the control group). The observation indexes included acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ), Glasgow coma score (GCS), sequential organ failure score (SOFA), bacteriological infection index, cerebrospinal fluid (CSF) negative conversion situation and its interval days, routine and biochemical examinations of cerebrospinal fluid, clinical effective rate and 28-day mortality. **Results** After treatment, compared with the control group, in the observation group, the GCS score was increased significantly (score: 10.81±2.59 vs. 8.96±2.42), the APACHE Ⅱ score (score: 10.88±2.94 vs. 13.62±4.02), and the SOFA score were decreased significantly (score: 3.56±1.46 vs. 4.50±1.30), the patients' body temperature was well controlled (℃: 37.84±0.44 vs. 38.11±0.36); the laboratory indexes: the peripheral blood leukocyte count [WBC (×10^9/L): 9.93±2.05 vs. 12.01±2.15], peripheral blood NEU% [(69.56±9.75)% vs. (76.33±7.92)%], C-reactive protein [CRP (mg/L):

22.00±13.17 vs. 38.08±27.62], procalcitonin [PCT (μg/L): 0.45±0.34 vs. 1.63±1.82] were decreasd significantly; cerebrospinal fluid (CSF) situations: the number of nucleated cells in CSF ($\times 10^6$/L: 129.19±96.16 vs. 289.04±240.13) and protein content in CSF (mg/L: 335.56±182.96 vs. 461.42±184.17) were decreased, the sugar content in CSF (mmol/L: 4.53±1.18 vs. 3.47±1.19) was increased, and the chloride content in CSF [Cl^- (mmol/L): 121.57±4.36 vs. 125.46±4.89] was effectively reduced, the CSF negative conversion rate was significantly improved [81.25% (13/16) vs. 46.15% (12/26)], and the time-consuming days of CSF negative conversion were effectively shortened (days: 7.00±5.07 vs. 12.27±8.18). The clinical effective rate was improved [81.25% (13/16) vs. 61.54% (16/26)], with significant differences (all $P < 0.05$). However, in terms of 28-day mortality, the data of the observation group and the control group were not statistically significant [12.50% (2/16) vs. 15.38% (4/26), $P > 0.05$]. **Conclusions** The treatment of Ab intracranial infection by intravenous tegacyclin combined with intraventricular or intrathecal injection is safe and effective. This treatment scheme can significantly elevate the negative conversion rate of indexes in cerebrospinal fluid, improve bacteriological indexes and increase the clinical therapeutic effective rate.

【Key words】 Tegacyclin; Intracranial or Intrathecal injection; *Acinetobacter baumannii* bacteria; Intracranial infection

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81660313); National Key Discipline Construction Project of Clinical Medicine of China (2011-873)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.003

颅内感染是重症医学科与神经外科患者的常见并发症，其致残率和致死率较高。研究显示，颅内感染多继发于神经外科术后，其感染率约为0.8%～7.0%[1]。国内外专家对颅内感染的病原菌进行分析并总结，认为其感染与革兰阳性（Gram-positive bacteria，G^+）菌关系密切[2]。对于重症监护病房（intensive care unit，ICU）重症患者，革兰阴性（Gram-negative bacteria，G^-）菌亦可引起颅内感染，其中以鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*，Ab）为主，研究结果显示 Ab 分离率呈上升趋势[3]，但有效治疗药物少，治疗难度大，费用昂贵，治疗周期较长，迫切需要寻找新的且安全有效的治疗方法。替加环素属于甘氨酰环素类药物，是一种广谱抗菌药物，对大多数 G^+ 菌、G^- 菌及厌氧菌均有一定活性，在体外药敏试验研究中显示，替加环素对颅内感染的常见病原菌包括 Ab 及金黄色葡萄球菌（金葡）等均具有良好的抗菌活性。药物在机体的吸收过程是通过不同的给药方式进入血液循环，仅有少部分药物能够通过血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）与血脑脊液屏障（blood-cerebrospinal fluid barrier，BCSFB）这种天然屏障，但进入肝脏后在多种酶的作用下药物被氧化、分解，使血药浓度降低，脑内及脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）中血药浓度下降，药理作用减弱或消失，抗菌治疗效果大幅度减弱[4]。因此对于颅内感染患者的治疗需要考虑以上两种屏障的生理特点，选择药物治疗的关键是能否通过 BBB 与 BCSFB。本研究回顾 Ab 颅内感染患者经替加环素静脉滴注联合脑室内或鞘内注射治疗的临床治疗效果，探讨该方案实施的安全性及有效性，为临床治疗 Ab 颅内感染提供新思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象：回顾性分析方法，选择 2014 年 1 月 1 日至 2020 年 2 月 29 日广西医科大学第一附属医院收治住院的颅内感染患者为研究对象。

1.1.1 纳入和排除标准：① 主要诊断为颅内感染；② 入 ICU≥24 h，年龄≥18 岁；③ 采集 CSF 标本培养出至少 1 次以上 Ab 呈（+）；④ 治疗过程中使用替加环素且疗程≥7 d；⑤ 排除混合性颅内感染和病例数据不完整者。

1.1.2 颅内感染的诊断标准：① 临床症状及体征：出现头痛、恶心、昏迷等颅内压增高的表现，体温升高≥38.5 ℃，出现脑膜刺激征[5]；符合上述症状及体征≥2 条。② CSF 常规及生化检查显示：蛋白定量≥0.45 g/L，有核细胞计数≥10×10^6/L，多核细胞百分比＞50%，葡萄糖含量＜2.6 mmol/L。③ CSF 细菌培养结果呈（+）；但需排除假（+）检测结果，即 CSF 细菌培养呈（+），但无上述①、②的异常表现，则提示定植菌群或者 CSF 标本被污染[6]。

1.1.3 入选流程及分组标准：共收集 111 例分离出 Ab 患者的临床资料，按照入选及剔除标准对其进行进一步严格筛选，69 例不合格者剔除，将 42 例符合标准者纳入分析。

1.1.4 伦理学：本研究符合医学伦理学标准，经过广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会审批（2021ky-Z-145），所有治疗均得到患者或家属的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 替加环素使用方式：将采用替加环素 50 mg 加生理盐水 50 mL 静脉滴注（每隔 12 h 1 次）者归为对照组；将替加环素 50 mg 加生理盐水 50 mL 静脉

滴注（每隔 12 h 1 次）再联合脑室内或鞘内注射替加环素（包括未留置及已留置引流管）者归为观察组。

脑室内或鞘内注射方法：① 未留置引流管者，先予以置入引流管，引流管置入部位为脑室或腰大池，置管成功后，用注射器缓慢回抽出 CSF 约 4 mL 并将其丢弃，将 2 mg 替加环素溶解到 2 mL 生理盐水中经引流管注入至鞘内，然后再注入 2 mL 生理盐水，操作结束后夹闭引流管，时间约为 2 h。② 对已留置引流管者，先拔除旧引流管、消毒并重新放置新引流管，成功后再同上流程进行鞘内注射操作，注入替加环素量为 2 mg。

1.2.2　资料收集：包括患者一般资料（性别、年龄、基础疾病）、主要诊断、3 个月内颅脑手术史、意识状态、体温；外周血白细胞计数（white blood cell count，WBC）及中性粒细胞比例（neutrophil count，NEU%）、降钙素原（procalcitonin，PCT）、C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）；CSF 常规检查及生化检查结果、CSF 培养、病原菌药敏试验、CSF 转阴情况及其间隔时间等。同时进行格拉斯哥昏迷评分（Glasgow coma score，GCS）、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）、序贯器官衰竭评分（sequential organ failure assessment，SOFA），评分指标均为入院后 24 h 内最差值。

1.2.3　观察指标：根据患者的临床症状、体征及 CSF 培养结果将临床疗效分为治愈、好转、无效、28 d 死亡 4 种[7]。治愈为患者恶心、头痛、发热、意识障碍、呕吐、颈项强直等临床症状消失，CSF 培养呈（-）。好转分为临床有效和微生物学有效两种情况：临床有效即临床症状（恶心、头痛、发热、意识障碍、呕吐、颈项强直等）较治疗前好转或消失，而 CSF 培养呈（-）或（+）；微生物学有效即 CSF 培养呈（-）≥3 次，而临床症状（头痛、发热、恶心、呕吐、意识障碍、颈项强直等）好转或未见明显好转。无效为头痛、发热、恶心、呕吐、意识障碍、颈项强直等临床症状未见明显缓解或有加重，而且 CSF 培养呈（-）。分析患者入院后 28 d 的转归。

1.2.4　统计学处理：对数据采用 SPSS 25.0 软件进行分析。计量数据呈正态分布时以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验；计数资料以例（%）表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　替加环素不同给药方法两组患者临床资料比较（表 1）：纳入的 42 例患者中男性 34 例（占 80.95%）、女性 8 例（占 19.05%）；年龄 18～66 岁，平均（41.7±13.6）岁。两组性别、年龄、基础疾病（包括脑出血、颅脑外伤、颅脑肿瘤、脑梗死、脓毒症）、体温、合并其他部位 Ab 感染及治疗前患者病情危重程度（GCS、APACHE Ⅱ、SOFA 评分）比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

2.2　替加环素不同给药方法两组患者治疗前后 GCS、APACHE Ⅱ、SOFA 评分 3 种病情危重程度评分比较（表 2）：经不同方案治疗后两组 GCS 评分均显著提高（均 $P<0.05$），表明两种治疗方案在恢复患者意识、减轻昏迷程度方面均有疗效；两组患者治疗后 APACHE Ⅱ评分均较治疗前明显下降（均 $P<0.05$），表明两种治疗方案在降低疾病危重程度方面均有一定疗效；两组治疗后 SOFA 评分均有明显降低（均 $P<0.05$），表明两种治疗方案在控制感染、减少器官衰竭方面均有一定疗效。对比两组治疗后各评分变化，观察组治疗后 GCS 评分明显高于对照组，APACHE Ⅱ评分和 SOFA 评分均明显低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。

表 2　替加环素不同给药方法两组患者治疗前后疾病危重程度比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数（例）	时间	GCS 评分（分）	APACHE Ⅱ评分（分）	SOFA 评分（分）
观察组	16	治疗前	6.94±2.24	16.81±5.34	5.63±1.09
	16	治疗后	10.81±2.59 [a]	10.88±2.94 [a]	3.56±1.46 [a]
对照组	26	治疗前	6.77±2.37	16.50±5.05	5.46±1.30
	26	治疗后	8.96±2.42 [ab]	13.62±4.02 [ab]	4.50±1.30 [ab]

注：与本组治疗前比较，[a]$P<0.05$；与对照组治疗后比较，[b]$P<0.05$

表 1　替加环素不同给药方法两组患者临床资料比较

组别	例数（例）	男性〔例（%）〕	年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	基础疾病〔例（%）〕				
				脑出血	颅脑外伤	颅脑肿瘤	脑梗死	脓毒症
观察组	16	14（87.50）	46.38±14.47	8（50.00）	2（12.50）	3（18.75）	1（ 6.25）	2（12.50）
对照组	26	20（76.92）	38.85±12.49	14（53.85）	4（15.38）	4（15.38）	3（11.54）	1（ 3.85）

组别	例数（例）	合并其他部位 Ab 感染〔例（%）〕		体温（℃，$\bar{x}\pm s$）	治疗前病情危重程度（分，$\bar{x}\pm s$）		
		血流感染	肺部感染		GCS 评分	APACHE Ⅱ评分	SOFA 评分
观察组	16	2（12.50）	9（56.25）	39.34±0.50	6.94±2.24	16.81±5.34	5.63±1.09
对照组	26	3（11.54）	6（23.08）	39.30±0.44	6.77±2.37	16.50±5.05	5.46±1.30

表 3 替加环素不同给药方法两组患者治疗前后血中炎症指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数（例）	时间	体温（℃）	WBC（$\times10^9$/L）	NEU%（%）	CRP（mg/L）	PCT（μg/L）
观察组	16	治疗前	39.34±0.50	16.14±6.02	87.54±6.23	73.32±32.14	22.71±7.19
	16	治疗后	37.84±0.44 [b]	9.93±2.05 [b]	69.56±9.75 [b]	22.00±13.17 [b]	0.45±0.34 [b]
对照组	26	治疗前	39.30±0.44	16.18±7.66	85.92±7.37	71.51±31.84	23.42±7.38
	26	治疗后	38.11±0.36	12.01±2.15	76.33±7.92	38.08±27.62	1.63±1.82

注：与本组治疗前比较，[a]$P<0.05$；与对照组治疗后比较，[b]$P<0.05$

表 4 替加环素不同给药方法两组患者治疗后 CSF 检测指标及 CSF 转阴结果比较

组别	例数（例）	CSF 中有核细胞（$\times10^6$/L，$\bar{x}\pm s$）	CSF 中糖（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	CSF 中 Cl^-（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	CSF 中蛋白（mg/L，$\bar{x}\pm s$）	CSF 转阴〔例（%）〕	CSF 未转阴〔例（%）〕	转阴耗时（d，$\bar{x}\pm s$）
观察组	16	129.19± 96.16 [a]	4.53±1.18 [b]	121.57±4.36 [a]	335.56±182.96 [a]	13（81.25）	3（18.75）[a]	7.00±5.07 [a]
对照组	26	289.04±240.13	3.47±1.19	125.46±4.89	461.42±184.17	12（46.15）	14（53.85）	12.27±8.18

注：与对照组比较，[a]$P<0.05$，[b]$P<0.01$

2.3 替加环素不同给药方法两组治疗后血中炎症指标比较（表 3）：治疗后再次检测炎症指标，观察组体温、WBC、NEU%、CRP、PCT 水平均明显低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。说明观察组疗效比对照组更优。

2.4 替加环素不同给药方法两组治疗后 CSF 检测指标变化（表 4）：治疗后再次检测 CSF，结果显示，CSF 中有核细胞、Cl^-、蛋白水平均明显低于对照组，而糖则高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）；并且能提高 CSF 转阴率，有效缩短 CSF 转阴耗时天数。说明观察组的疗效较对照组更优。

2.5 替加环素不同给药方法两组患者治疗后临床疗效比较（表 5）：观察组治愈率和好转率均明显高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$），说明加用脑室内给药替加环素比单独外周用药的疗效更好，能够恢复患者生存质量，提高有效率；观察组 28 d 病死率虽然低于对照组，但两组比较差异无统计学意义。

表 5 替加环素不同给药方法两组患者临床疗效比较

组别	例数（例）	临床转归〔例（%）〕				28 d 死亡〔例（%）〕
		治愈	好转	未愈	总有效率	
观察组	16	2（12.50）	11（68.75）	1（ 6.25）	13（81.25）[a]	2（12.50）
对照组	26	2（ 7.69）	14（53.85）	6（23.08）	16（61.54）	4（15.38）

注：与对照组比较，[a]$P<0.05$

3 讨 论

颅内感染是由于病原菌穿过 BBB 及 BCSFB 入侵中枢系统导致的炎症反应，侵袭部位常见于脑实质、被膜及血管。颅内感染致残及致死率较高，常见于神经外科与 ICU[8]。颅内感染多发生于术后。开放性颅脑损伤、神经外科术后经皮留置引流管、CSF 瘘、机械通气等患者由于颅内保护组织及结构被破坏，易发生颅内感染甚至发生脑膜炎、脑炎等，亦可出现器官功能障碍甚至衰竭。由于颅内感染病因复杂、治疗困难、预后较差，故早期选择合适的给药途径及有针对性的抗菌药物是治疗颅内感染的重要措施，是降低颅内感染致残及致死率的关键步骤。

Ab 是一种条件致病菌，耐药性与克隆能力极强，具有较高的耐药率。替加环素为广谱抗菌药物，对大多数 G^+ 菌、G^- 菌及厌氧菌均有一定活性，因其敏感性高、耐药率低，对治疗 Ab 感染可能优势更显著。但也需关注使用替加环素时产生的不良反应，如胃肠道症状（如腹泻、恶心、呕吐等）、神经系统症状（如头晕、嗜睡、抽搐等）、急性肝衰竭、凝血功能障碍等[9]，目前暂未出现文献提出使用替加环素引起抽搐或异常发热等，所以在使用时可同时监测患者的胃肠道、凝血、肝肾功能及颅神经功能。研究发现脑室内或鞘内注射替加环素安全性高[10]。

已有研究表明，通过脑室内或鞘内注射药物治疗某些疾病可以取得较好的临床疗效。如：① 使用鞘内注射右美托咪定较单纯静脉滴注疗法疗效更优，此法能够消除或缓解神经性疼痛[11]。② 鞘内注射药物治疗运动神经元病患者疗效及安全性均较好[12]。③ 鞘内注射化疗药物成功治疗中枢系统淋巴瘤[13-14]。④ 重症颅脑损伤及高血压脑出血术后继发颅内感染患者鞘内注射药物治疗临床疗效明显优于单纯静脉滴注抗菌药物，对于消除病原菌、改善症状、提高有效率方面优势显著[15-16]。⑤ 近年来国内也开始有了使用替加环素脑室内或鞘内注射治疗颅内感染的相关报道，如 2019 年陈宾等[17]应用替加环素治疗泛耐药 Ab（multidrug resistant-Ab，MDR-Ab）颅内感染；2020 年焦永成等[18]报道 28 例鞘内注射治疗颅内感染的病例，成为目前国内标本量最大的研究结果，但仍然源于小样本量；刘旭

等[19]通过检索国内外针对中枢神经系统感染采用鞘内或脑室内注射药物的相关文献发现，对该治疗方案的关注度呈上升趋势。本研究总结了 42 例患者使用替加环素治疗颅内感染的效果，结果显示静脉注射联合脑室内给药较单纯静脉用药组临床疗效明显较高，能够提高病原菌的清除率、改善炎症指标，同时未见明显颅内并发症，证实了该方案的安全性。两组在病原菌消除率、CSF 转阴的耗时天数及临床有效率方面比较，观察组均优于对照组；两组患者 28 d 病死率未出现统计学差异，可能与入组内危重症患者数量较多有关。此外，替加环素鞘内注射的使用频次及剂量，国内外并无统一的指导性意见，该研究正处于探索阶段。

临床上对于 Ab 颅内感染治疗效果的判断除了以患者的临床表现作为主要依据（其中以体温变化曲线及意识状态为主）外，仍以监测细菌学指标（包括 CSF 常规、生化检查和细菌培养结果）作为判断颅内感染诊断及治疗效果的重要金标准[20]。CSF 培养结果与 CSF 常规检测和生化指标检查联系密切，但 CSF 培养耗费时间较长，而 CSF 常规检测和生化指标检查敏感度较高，可在短时间内获得（+）或（-）结果，故对于指导临床诊断及治疗有重要作用，但其特异度较低，因此临床上需二者配合检验，互相弥补不足[21]。临床判断可用症状结合各项量表评分，增加辅助检查（CSF 常规、生化和细菌培养）作为客观指标，对患者的整个治疗过程（包括诊断、治疗、预后）进行全面评估，从而对相应抗菌药物的疗效进行评定。

本研究仍存在的不足：第一，病例的选择及分组上未能做到随机，而是根据替加环素使用与否及替加环素给药方式进行分组，可能存在一定的偏倚。第二，由于本研究是回顾性的，收集患者的数据较难统一，各项检查节点不受研究者控制，故在资料的选择上只能选择就近时间节点且代表性强的数据进行分析。第三，样本量偏少，期待未来进一步通过大样本、前瞻性的、多中心的研究进行验证。

总之，替加环素静脉联合脑室内或鞘内注射能够不经过 BBB 与 BCSFB，直接将药物注射于蛛网膜下腔，CSF 中药物浓度较高，药物的利用率较高，能够以最小的剂量得到最好的效果。替加环素静脉联合脑室内或鞘内注射治疗 Ab 颅内感染是安全有效的，该治疗方案可明显提高患者 CSF 转阴率、改善细菌学指标，并可提高临床有效率，疗效明显优于对照组，为临床治疗 Ab 颅内感染提供一种新思路。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张继伟，王广，于淼，等．腰大池持续外引流治疗颅内动脉瘤患者术后颅内感染的临床效果观察 [J]. 中华医院感染学杂志，2017, 27 (22): 5149-5151, 5175. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-171887.

[2] 朱任媛，张小江，徐英春，等．2005-2014 年 CHINET 脑脊液分离菌分布和耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志，2016, 16 (4): 449-454. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.04.012.

[3] 孙建平，王峰，谷晓玉，等．开颅患者术后颅内感染的病原学特点及影响因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志，2018, 28 (2): 218-221.

[4] 马修尧，刘彬，任超，等．脑动脉瘤术后腰大池置管引流患者颅内感染及影响因素 [J]. 中国感染控制杂志，2019, 18 (7): 660-664. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194430.

[5] 何双英，唐红宇，王爱民．动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者医院感染危险因素 [J]. 中国感染控制杂志，2016, 15 (6): 408-411. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.06.011.

[6] Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes [J]. N Engl J Med, 1993, 328 (1): 21-28. DOI: 10.1056/NEJM199301073280104.

[7] 王天荣，童钟，黎志洲，等．腰穿与腰大池引流结合鞘内注射治疗脑出血侧脑室外引流术后颅内感染疗效比较 [J]. 海南医学，2016, 27 (16): 2630-2632. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.16.017.

[8] CHINET 中国细菌耐药监测网．CHINET 2018 年上半年细菌耐药监测结果 [EB/OL]. (2018-09-01) [2021-05-03]. https://www.chinets.com/Document?pageindex=2#.

[9] 周峰，吴小燕，郭晓辉．替加环素不良反应分析 [J]. 医药导报，2019, 38 (6): 807-810. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.028.

[10] 费敏，蔡文伟，张美齐．替加环素治疗鲍曼不动杆菌感染的有效性和安全性研究 [J]. 全科医学临床与教育，2017, 15 (1): 84-86. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.01.027.

[11] Qian YL, Wang QL, Jiao JT, et al. Intrathecal injection of dexmedetomidine ameliorates chronic neuropathic pain via the modulation of MPK3/ERK1/2 in a mouse model of chronic neuropathic pain [J]. Neurol Res, 2019, 41 (12): 1059-1068. DOI: 10.1080/01616412.2019.1672391.

[12] Warita H, Kato M, Asada R, et al. Safety, tolerability, and pharmacodynamics of intrathecal injection of recombinant human HGF (KP-100) in subjects with amyotrophic lateral sclerosis: a phase Ⅰ trial [J]. J Clin Pharmacol, 2019, 59 (5): 677-687. DOI: 10.1002/jcph.1355.

[13] Oka S, Ono K, Nohgawa M. Successful treatment with pomalidomide and intrathecal injections for central nervous system plasmacytoma in a patient under haemodialysis [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45 (1): 221-225. DOI: 10.1111/jcpt.13054.

[14] Otani R, Yamada R, Kushihara Y, et al. Continuous intrathecal injection therapy of methotrexate is a therapeutic option in primary CNS lymphoma [J]. J Clin Neurosci, 2019, 69: 26-30. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.08.083.

[15] 马新强，周国平．脑室内注射抗生素在高血压脑出血术后颅内感染治疗中的应用研究 [J]. 海峡药学，2019, 31 (2): 193-194. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2019.02.093.

[16] 夏玲洋，胡玉霞，石磊．全身及鞘内注射抗生素治疗颅脑损伤后颅内感染的疗效观察 [J]. 中国药物经济学，2014, 9 (6): 208-209, 217.

[17] 陈宾，张恒，赵宗珉，等．替加环素鞘内注射治疗泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染 1 例报告及文献复习 [J]. 中国感染控制杂志，2019, 18 (4): 335-339. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194262.

[18] 焦永成，孔海波，刘爱军，等．替加环素鞘内注射治疗多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染 [J]. 临床神经外科杂志，2020, 17 (1): 90-93. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2020.01.020.

[19] 刘旭，李悦，蔡芸，等．脑室内或鞘内注射抗菌药物治疗 CNS 感染文献计量分析 [J]. 中国药物应用与监测，2015, 12 (4): 251-255.

[20] 胡旭姣，方晶晶．脑脊液联合检测在颅内感染患者中的应用 [J]. 中国卫生检验杂志，2019, 29 (18): 2269-2271, 2275.

[21] 李幽然，张国军．脑脊液实验室检查对颅内感染的诊断价值 [J]. 标记免疫分析与临床，2014, 21 (4): 474-478. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2014.04.039.

（收稿日期：2021-07-01）