

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)16-0117-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.16.024



1例 Ommaya 囊植入术后颅内感染患儿药学监护实践*

程彩奕, 杨雪, 何霜霜, 侯敏, 张攀, 段冬玉, 幸海燕[△]

(中国人民解放军陆军特色医学中心, 重庆 400042)

摘要:目的 探讨 Ommaya 囊植入术后颅内感染的药学监护策略。方法 回顾医院收治的 1 例 Ommaya 囊植入术后颅内感染患儿的诊疗经过。患儿因术后突发高热入院, 入院当日医师经验性使用美罗培南联合盐酸万古霉素抗感染。入院第 4 日根据脑脊液培养结果 [耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)阳性], 临床药师建议停用美罗培南并调整万古霉素剂量 [1 g、12 h 1 次; 入院第 7 日起 0.5 g、6 h 1 次(单次输注时间 > 2 h)], 并监测万古霉素在血浆及脑脊液中的浓度。入院第 12 日因脑脊液培养结果再次提示 MRSE 感染, 药师建议加用利福平; 入院第 29 日, 临床药师与医师讨论, 建议移除 Ommaya 囊; 入院第 31 日, 患儿未再发热, 脑脊液培养结果转阴; 入院第 36 日, 患儿全身炎症指标无明显异常, 临床药师建议停用万古霉素。**结果** 医师采纳临床药师除加用利福平外的其他建议。调整万古霉素剂量后, 患儿感染症状明显缓解, 且未发生药品不良反应, 但脑脊液培养结果 MRSE 仍为阳性。移除 Ommaya 囊后, 患儿感染完全控制。**结论** 临床药师积极参与临床诊疗和药学实践, 有助于促进临床以万古霉素实施颅内感染的精准治疗, 保证临床用药安全、合理。

关键词: Ommaya 囊; 颅内感染; 儿童; 表皮葡萄球菌; 万古霉素; 治疗药物监测; 药学监护

Pharmaceutical Care Practice of A Child with Intracranial Infection After Ommaya Reservoir Implantation

CHENG Caiyi, YANG Xue, HE Shuangshuang, HOU Min, ZHANG Pan, DUAN Dongyu, XING Haiyan
(Army Medical Center of the PLA, Chongqing, China 400042)

Abstract: Objective To investigate the pharmaceutical care strategy of intracranial infection after Ommaya reservoir implantation. **Methods** The diagnosis and treatment of a child with intracranial infection after Ommaya reservoir implantation in hospital were reviewed. The child was admitted to hospital due to sudden high fever after operation. On the day of admission, meropenem combined with vancomycin were empirically used for anti-infection. On the 4th day after admission, according to the results of cerebrospinal fluid culture [methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) positive], clinical pharmacists suggested that meropenem should be discontinued, and the dose of vancomycin should be adjusted [1 g, once every 12 h; since the 7th day after admission, 0.5 g, once every 6 h (per infusion time was > 2 h)], and the concentration of vancomycin in plasma and cerebrospinal fluid was monitored. On the 12th day after admission, due to the results of cerebrospinal fluid culture indicated MRSE infection again, the pharmacists suggested that rifampicin should be added. On the 29th day of admission, after discussion between clinical pharmacists and physicians, it was recommended to remove the Ommaya reservoir. On the 31st day of admission, the child had no fever again, and the cerebrospinal fluid culture result turned negative. On the 36th day after admission, there was no obvious abnormality in systemic inflammatory indexes in children, and the clinical pharmacists suggested that vancomycin should be discontinued. **Results** The physicians adopted other suggestions from the clinical pharmacist except for adding rifampicin. After adjusting vancomycin dose, the infection symptoms of the children were significantly relieved, and no adverse drug reactions occurred, but the cerebrospinal fluid culture result indicated MRSE was still positive. After the removal of the Ommaya reservoir, the infection of the child was completely controlled. **Conclusion** Clinical pharmacists actively participate in clinical diagnosis and treatment and pharmaceutical practice, which is helpful to promote the precise treatment of intracranial infection with vancomycin and ensure the safety and rationality of clinical drug use.

Key words: Ommaya reservoir; intracranial infection; child; *Staphylococcus epidermidis*; vancomycin; therapeutic drug monitoring; pharmaceutical care

Ommaya 囊是微创脑室引流的工具, 由硅胶储液囊和导管组成, 通过穿刺储液囊可直接向脑脊液循环系统给药或引流异常积液, 广泛应用于脑肿瘤、颅内感染、脑脊液相关疾病等的治疗^[1]。颅内感染是 Ommaya 囊植入术后主要的并发症之一, 其发生率为 13.2%~35%, 严重影响患者的后续治疗效果和生存期^[2-3]。导致

* 基金项目: 重庆市自然科学基金[CSTB2022NSCQ-MSX1072]; 重庆市科卫联合医学科研项目[2023MSXM139]; 重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2020]68号]。

第一作者: 程彩奕, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为抗感染药物临床应用, (电子信箱) chcy2018@tmmu.edu.cn。

[△]通信作者: 幸海燕, 女, 博士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) 95114755@qq.com。

感染的主要原因包括引流管与外界环境相通致使细菌经管腔或管壁外的间隙逆行进入脑室系统,围手术期操作污染及频繁穿刺取样等。研究表明,革兰阳性菌所致感染占80%以上,其中凝固酶阴性葡萄球菌分离率大于50%^[4]。本研究中介绍了临床药师参与1例Ommaya囊植入术后耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)致颅内感染患儿的药学监护过程,探讨基于万古霉素脑脊液和血浆浓度监测的抗感染治疗策略,临床药师全程指导临床用药,并提出药学监护,为该病的合理用药提供了参考。现报道如下。

1 临床资料

患儿,女,12岁,身高145 cm,体质量35 kg。因“突发高热1 d”于2022年11月25日入院。查阅患儿病历,患儿曾于2022年7月无明显诱因出现头晕,伴视力下降等症状,于10月10日在神经导航辅助下,经纵裂半球间入路行显微镜下颅咽管瘤切除术,11月6日因双侧额颞顶枕硬膜下积液,行Ommaya囊植入术,术后病情稳定,出院后继续康复治疗。于11月24日患儿突发高热(最高体温39.2℃),无恶心、呕吐等不适,为求进一步治疗,再次来我院就诊。

入院常规体格检查示,体温39.2℃,心率123次/分,呼吸频率23次/min,血压105/72 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清楚,精神差,能配合检查,双侧瞳孔等大等圆,直径约3.5 mm,左侧对光反射迟钝,右侧对光反射灵敏。左侧肢体活动可,右侧肢体活动差,肌力1-2级。颈阻可疑阳性。

Ommaya囊引出黄色脑脊液,引流通畅,颅脑CT示颅咽管瘤切除术后改变,双侧额颞顶部硬膜下积液。血常规,白细胞计数(WBC)19.72 × 10⁹/L,中性粒细胞计数(Neu)16.78 × 10⁹/L,中性粒细胞百分比(Neu%)85.1%;脑脊液常规,脑脊液淡黄澄清,潘氏试验阳性,细胞总数2.754 × 10⁶/L,WBC 2.658 × 10⁶/L;脑脊液生化指标,葡萄糖2.36 mmol/L,氯化物119.3 mmol/L,总蛋白2.71 g/L;炎性因子指标,降钙素原(PCT)0.61 ng/mL,白细胞介素6 1 057.0 pg/mL。肝肾功能、凝血功能、尿常规等未见异常。否认食物、药物过敏史,个人史和家族史无特殊。

入院诊断:颅内感染(怀疑)。

2 治疗过程

入院当日,医师经验性给予注射用美罗培南1 g + 注射用盐酸万古霉素0.5 g(均静脉滴注,12 h 1次)抗感染治疗。

入院第4日,患儿发热无缓解(最高体温39.1℃)。患儿脑脊液细菌培养示表皮葡萄球菌,药物敏感性试验

(简称药敏试验)示万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、利福平敏感;血常规示WBC 10.24 × 10⁹/L,Neu 7.49 × 10⁹/L,Neu% 73.1%;结合脑脊液生化及脑脊液常规,临床药师将该患儿纳入重点关注并积极参与其药物治疗过程,鉴于患儿已使用万古霉素3 d,药物浓度已达稳态,建议行血药浓度监测明确其谷浓度。当日下午监测结果示万古霉素血浆谷浓度为4.41 mg/mL,临床药师建议停用美罗培南,并将注射用万古霉素剂量调整为1 g,静脉滴注,12 h 1次。医师采纳。

入院第7天,患儿发热高峰和频次较前明显下降(最高体温38.3℃)。患儿调整剂量后已完成5次给药,在新的剂量方案中重新达到稳态浓度,同时为明确靶部位的治疗药物浓度,临床药师建议同时监测万古霉素血浆和脑脊液谷浓度,结果显示血药浓度为4.53 mg/L,脑脊液浓度为6.18 mg/L。临床药师建议调整注射用万古霉素剂量为0.5 g,6 h 1次,单次输注时间大于2 h,医师采纳。

入院第9日,复测万古霉素血药浓度为8.20 mg/L,脑脊液浓度为7.14 mg/L。

入院第12日,患儿已连续4日未再发热,无不良反应发生,但脑脊液细菌培养再次提示MRSE感染,药敏试验结果同前。临床药师建议加用利福平胶囊0.6 g,每天1次口服。医师考虑患儿临床症状呈好转趋势,为避免增加药品不良反应发生风险,未采纳。

入院第24日,患儿万古霉素血药浓度为10.06 mg/L,脑脊液质量浓度为11.97 mg/L,较前显著升高。

入院第29日,患儿再次发热(最高体温38.6℃)。患儿脑脊液细菌培养仍提示表皮葡萄球菌,药敏试验结果同前;血常规示WBC 14.46 × 10⁹/L,Neu 10.70 × 10⁹/L,Neu% 73%。颅脑常规CT结果显示:颅咽管瘤切除术后改变,双下额颞顶部硬膜下积液较前减少,左侧高密度影较前减少。经临床药师与医师讨论,建议移除Ommaya囊,当日即行脑室外引流术 + 硬膜下积液外引流术 + Ommaya囊取出术。

入院第31日,患儿未再发热,脑脊液细菌培养转阴,万古霉素血药浓度为9.16 mg/L,脑脊液浓度为12.99 mg/L。

入院第36日,复查血常规和PCT恢复正常,WBC 4.84 × 10⁹/L,Neu 3.03 × 10⁹/L,Neu% 62.6%,PCT 0.10 ng/mL。临床药师建议停用万古霉素,医师采纳,并拟择期行脑室腹腔分流术。

患儿住院期间脑脊液常规和生化指标变化见表1,万古霉素药物浓度变化见图1。

表1 脑脊液常规和生化指标变化情况

Tab. 1 Changes of routine and biochemical indexes of cerebrospinal fluid

入院时间 (d)	常规指标		生化指标		
	细胞总数 ($\times 10^6/L$)	WBC ($\times 10^6/L$)	葡萄糖 (mmol/L)	氯化物 (mmol/L)	总蛋白 (g/L)
1	2.754	2.658	2.36	119.3	2.71
4	0.252	0.198	1.66	112.3	3.24
12	0.612	0.279	3.70	116.3	3.22
24	6.218	0.016	4.47	115.1	8.58
31	5.811	1.312	3.08	112.1	35.70

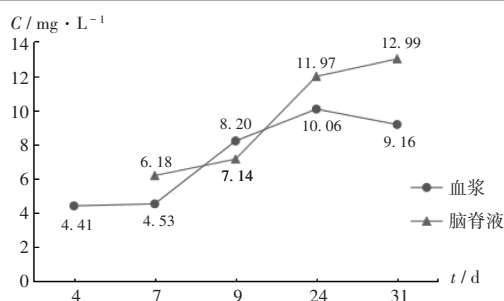


图1 万古霉素谷浓度变化曲线

Fig. 1 Curve of vancomycin trough concentration changes

3 讨论

3.1 万古霉素浓度监测必要性分析

万古霉素是颅内耐药革兰阳性菌感染的一线治疗药物,治疗窗窄,治疗药物浓度监测能显著增加临床有效率和降低肾毒性发生率^[5]。《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020)》中指出,18岁以下的患儿使用万古霉素治疗时,推荐血浆谷浓度维持在5~15 mg/L^[6]。在不同人群中万古霉素的药物代谢动力学(PK)特征存在明显差异,颅内感染患者万古霉素清除率和分布容积显著高于其他患者^[7-8]。本例患儿住院期间,多次进行血浆浓度监测,为用药调整提供了依据。

万古霉素为亲水大分子,其透过血脑屏障的能力受手术后血脑屏障损伤程度、感染严重程度、甘露醇和激素的使用情况等因素影响,血药浓度不能完全替代颅内的有效暴露,脑脊液浓度监测能更直接反映颅内感染靶部位的药物水平,对颅内感染患者的精准治疗具有重要意义^[9]。脑脊液分泌量和引流量、脑室系统及蛛网膜下腔通畅情况等影响万古霉素在颅内的分布和清除,本例患儿伴有脑积液,万古霉素排泄受阻,脑脊液中浓度及脑脊液/血浆值明显高于其他相关报道^[10]。脑脊液中充分的药物暴露是颅内感染治疗成功的关键,MIZUNO等^[11]报道的1例由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的蛛网膜囊肿腹腔分流术后感染的儿童病例中,万古霉素最低抑菌浓度(MIC)为2 mg/L,治疗期间维持脑脊液万古霉素谷浓度为4.1~5.9 mg/L,最后痊愈出院。目前仍缺乏颅内感染患者脑

脊液中万古霉素最佳的药物效应动力学(PD)靶点。脑脊液中药物浓度需要达到一定倍数MIC才能有效杀菌。MADER等^[12]指出高于MIC即可,而KRONTZ等^[13]的动物实验则证实,当浓度达到3~5倍MIC时才可有效杀菌。卢兆晨等^[14]在开颅术后静脉注射万古霉素患者的回顾性研究中发现,脑脊液中万古霉素药物浓度在4~8 mg/L范围内治疗效果可能更佳。《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》^[15]中指出,万古霉素静脉给药,其脑脊液浓度为6.4~11.1 mg/L时,可达到有效的治疗浓度。基于目前的循证医学证据,患儿万古霉素静脉给药剂量调整为0.5 g、6 h 1次后,血药和脑脊液浓度均处于目标范围内,这与患儿临床症状改善密切相关。

3.2 万古霉素治疗方案调整

患儿使用万古霉素治疗3 d后测血浆谷浓度为4.41 mg/L,低于患儿血药浓度目标靶值,临床药师建议调整万古霉素剂量为60 mg/(kg·d),即1 g、12 h 1次。增加万古霉素剂量后,感染症状明显好转,脑脊液浓度达6.18 mg/L,但血药浓度仍未达标。万古霉素为时间依赖型抗菌药物,研究表明,在保持万古霉素日剂量不变,增加给药频次后血药谷浓度显著提升^[16]。由于本例患儿已使用万古霉素说明书最大推荐剂量,建议调整给药方案为0.5 g、6 h 1次,并延长输注时间至2 h以上,2 d后复查患者血浆和脑脊液万古霉素药物浓度,均明显上升。

本例患儿血浆和脑脊液万古霉素浓度均达到目标靶值后,仍多次培养出MRSE,临床药师考虑可能与Ommaya囊表面生物膜形成有关,葡萄球菌尤其是表皮葡萄球菌极易附着在假体表面,MRSE更是强生物膜形成者。患儿治疗期间无严重临床表现反映了低毒力致病菌缓慢生长、逐渐形成生物膜的过程。生物膜与耐药之间存在直接关系,并可降低机体免疫功能和细胞的吞噬功能,使感染迁延不愈^[17-18]。有研究认为,生物膜中的细菌通常对自由悬浮状态下杀死细菌的抗菌药物浓度具有相对抗性,在超治疗浓度(约为治疗性药物浓度的100倍)情况下才敏感^[19]。本例患儿脑脊液中万古霉素的浓度低于超治疗浓度,且通常万古霉素在单独作用下无法清除生物膜。利福平常与万古霉素联用治疗MRSA引起的严重感染,其协同作用主要体现在破坏细菌生物膜结果、防止耐药突变和降低MIC^[20],治疗早期,临床药师建议加用利福平,但未被采纳。专家建议Ommaya囊相关感染初始应静脉注射抗菌药物,如保守措施不能根除感染,则需移除Ommaya囊,这种循序渐进的治疗策略可减少Ommaya囊移除和再植入术相关的并发症^[4]。患儿入院第29日,由于万古霉素疗程较长,继续保留治疗成功率较低,因此临床药师建议取出Ommaya囊,术后患儿未再发热,择期行脑室腹腔分流术。

3.3 小结

本例患儿入院前行侧脑室 Ommaya 囊植入术,根据患儿此次入院时的症状体征和脑脊液生化指标和常规指标等,考虑为 Ommaya 囊相关的颅内感染。万古霉素和美罗培南均为易透过血脑屏障的杀菌剂,入院初期使用万古霉素 0.5 g、12 h 1 次联用美罗培南 1 g、12 h 1 次经验性抗感染治疗 3 d,发热未好转。入院第 4 日脑脊液培养结果为 MRSE,万古霉素敏感, MIC 为 2 mg/L,遂停用美罗培南,并根据万古霉素浓度监测结果先后调整剂量为 1 g、12 h 1 次和 0.5 g、6 h 1 次,临床症状基本缓解。患儿入院第 9 日测血浆和脑脊液万古霉素浓度均达到目标靶值,但脑脊液培养一直未转阴。入院第 29 日行 Ommaya 囊取出术,术后患儿感染完全控制。患儿的转归与 Ommaya 囊引起的颅内感染的特点、万古霉素的药物浓度密切相关。神经外科手术处理与抗感染药物治疗均是 Ommaya 囊植入术后颅内感染治疗的重要措施。有效的抗感染治疗可避免患者二次手术创伤和反复感染,当患者留置脑室外/腰大池引流管时,建议同时监测脑脊液和血浆中万古霉素浓度,有助于及时调整给药方案。但目前尚缺乏安全有效的脑脊液万古霉素 PK/PD 靶值,颅内感染尤其是植入物术后感染患者的万古霉素脑脊液群体 PK (PPK) 研究罕见报道,未来需要更多大型、多中心的 PPK 研究,认为耐药革兰阳性菌引起的颅内感染的精准治疗提供理论依据。此外,当怀疑有生物膜形成时,仅进行药物治疗难以根除,尽早移除装置可增加治疗成功率。本例患儿的药学监护过程中,临床药师结合治疗药物浓度监测结果、循证医学证据、患儿的治疗转归情况,在治疗方案的制订和调整方面发挥了积极作用,为临床用药决策提供了参考。

参考文献

- [1] 张春燕,张庆江. Ommaya 囊在小儿神经外科疾病治疗中的应用[J]. 医学信息, 2019, 32(4): 47-49.
- [2] HOSODA T, KATAYAMA M. Epidemiology and prognosis of ommaya reservoir - related bacterial meningitis in adult patients with leptomeningeal metastases from solid tumors: A 10 - year retrospective single - center study in Japan [J]. J Infect Chemother, 2021, 27(3): 486 - 491.
- [3] GERBER NU, MÜLLER A, BELLUT D, et al. Ventricular catheter systems with subcutaneous reservoirs (ommay reservoirs) in pediatric patients with brain tumors: infections and other complications [J]. Neuropediatrics, 2015, 46 (6) : 401 - 409.
- [4] SZVALB AD , RAAD II , WEINBERG JS , et al. Ommaya reservoir - related infections: Clinical manifestations and treatment outcomes [J]. J Infect, 2014, 68(3): 216 - 224.
- [5] LIM AS, FOO SHW, BENJAMIN SENG JJ, et al. Area - Under - Curve - Guided Versus Trough - Guided Monitoring of Vancomycin and Its Impact on Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta - Analysis [J]. Ther Drug Monit, 2023, 45(4) : 519 - 532.
- [6] HE N, SU S, YE ZK, et al. Evidence - based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71: S363 - S371.
- [7] CHEN Z, TAUBERT M, CHEN C, et al. Plasma and Cerebrospinal Fluid Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients with External Ventricular Drain [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2023, 67(6): e0024123.
- [8] JALUSIC KO, HEMPEL G, ARNEMANN PH, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in patients with external ventricular drain - associated ventriculitis [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(6): 2502 - 2510.
- [9] SCHNEIDER F, GESSNER A, EL - NAJJAR N. Efficacy of Vancomycin and Meropenem in Central Nervous System Infections in Children and Adults: Current Update [J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(2): 173.
- [10] TUON FF, YAMADA CH, CIESLINSKI J, et al. Cerebrospinal Fluid Penetration of Vancomycin During Continuous Infusion Therapy in Patients With Nosocomial Ventriculitis [J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(6): 807 - 811.
- [11] MIZUNO S, KOYAMA J, KUROSAWA H, et al. Treatment optimization by monitoring vancomycin concentration in the serum and cerebrospinal fluid in a child with cystoperitoneal shunt - related infection caused by methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*: a case report and literature review [J]. Childs Nerv Syst, 2023, 39(11): 3307 - 3310.
- [12] MADER MM, CZORLICH P, KÖNIG C, et al. Intrathecal penetration of meropenem and vancomycin administered by continuous infusion in patients suffering from ventriculitis - a retrospective analysis [J]. Acta Neurochir (Wien), 2018, 160(11): 2099 - 2105.
- [13] KRONTZ DP, STRAUSBAUGH LJ. Effect of meningitis and probenecid on the penetration of vancomycin into cerebrospinal fluid in rabbits [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1980, 18: 882 - 886.
- [14] 卢兆晨,李艳娇,曹雪,等. 开颅术后患者血清、脑脊液中万古霉素浓度与临床疗效及安全性研究 [J]. 中国药师, 2021, 24(10): 1869 - 1872.
- [15] 周良辅,翁心华,黄仲义,等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版) [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8) : 561 - 573.
- [16] KASSEL LE, VAN MATRE ET, FOSTER CJ, et al. A Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Every 8 - Hour and 12 - Hour Dosing Strategies of Vancomycin and Cefepime in Neurocritically ill Patients [J]. Pharmacother, 2018, 38(9): 921 - 934.