

• 论 著 •

革兰阴性菌导致的开颅术后脑膜炎患者的 流行病学与死亡风险因素研究*

王思琪¹, 郑光辉^{1,2,3}, 史一君^{1,2,3}, 孙嘉潞^{1,2,3}, 吕虹^{1,2,3}, 张国军^{1,2,3△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心, 北京 100070; 2. 国家药监局体外诊断试剂
质量控制重点实验室, 北京 100070; 3. 北京免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070

摘要:目的 探讨革兰阴性菌(GNB)导致的开颅术后脑膜炎(PM)患者的流行病学特征,并评估其相关的死亡风险因素。方法 回顾性分析 2019 年 5 月至 2021 年 12 月首都医科大学附属北京天坛医院的 202 例 PM 患者,其中死亡组 54 例,生存组 148 例。分析两组微生物分布情况,并建立 Cox 比例风险回归模型评价患者的死亡风险因素。**结果** 202 例 GNB 导致的 PM 患者中,病死率为 26.7%,分离率前 3 的病原体分别为肺炎克雷伯菌(24.8%)、鲍曼不动杆菌(21.8%)与大肠埃希菌(8.4%),生存组与死亡组的 GNB 分布比例大小接近,但死亡组的细菌分布更集中。Cox 比例风险回归模型结果显示,GNB 导致的 PM 患者中,高血压($HR=2.384, 95\%CI\ 1.229\sim4.626, P=0.010$)、入住 ICU($HR=3.695, 95\%CI\ 1.412\sim9.670, P=0.008$)为患者死亡的独立风险因素。**结论** GNB 导致的 PM 患者具有较高的病死率,高血压、入住 ICU 是患者死亡的独立风险因素,临床上应该注意防治。

关键词:流行病学; 开颅术后脑膜炎; 风险因素; 革兰阴性菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.06.005 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2025)06-0664-06 **文献标志码:**A

Epidemiology and risk factors for mortality in patients with postcraniotomy meningitis caused by Gram-negative bacteria*

WANG Siqi¹, ZHENG Guanghui^{1,2,3}, SHI Yijun^{1,2,3}, SUN Jialu^{1,2,3}, LYU Hong^{1,2,3}, ZHANG Guojun^{1,2,3△}

1. Laboratory Diagnosis Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070,
China; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostic, Beijing
100070, China; 3. Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents
Clinical Research, Beijing 100070, China

Abstract: **Objective** To investigate the epidemiological characteristics of patients with postcraniotomy meningitis (PM) caused by Gram-negative bacteria (GNB), and to evaluate the related risk factors for mortality. **Methods** A total of 202 PM patients in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from May 2019 to December 2021 were retrospectively analyzed, including 54 cases in the death group and 148 cases in the survival group. The distribution of microorganisms in the two groups was analyzed, and Cox proportional hazards regression model was established to evaluate the risk factors of death. **Results** Among the 202 patients with PM caused by GNB, with a mortality rate of 26.7%, *Klebsiella pneumoniae* (24.8%), *Acinetobacter baumannii* (21.8%) and *Escherichia coli* (8.4%) were the top three isolated pathogens. The proportions of GNB distribution in the survival group and the death group were similar, but the bacteria distribution in the death group was more concentrate. Cox proportional hazards regression model results showed that hypertension ($HR=2.384, 95\%CI\ 1.229\sim4.626, P=0.010$) and admission to ICU ($HR=3.695, 95\%CI\ 1.412\sim9.670, P=0.008$) were independent risk factors for death in patients with PM caused by GNB. **Conclusion** The mortality of PM caused by GNB is high. Hypertension and admission to ICU are independent risk factors for death of patients, and attention should be paid to prevention and treatment in clinical practice.

Key words:epidemiology; postcraniotomy meningitis; risk factors; Gram-negative bacteria

* 基金项目:北京市医管中心“扬帆计划”基金项目(ZYLX202108);北京市高层次公共卫生技术人才建设项目(学科带头人-01-13)。
作者简介:王思琪,女,硕士研究生在读,主要从事神经系统感染实验室诊断相关研究。△ 通信作者, E-mail: guojun. zhang@ccmu.edu.cn。

开颅术后脑膜炎(PM)是一种常见的并发症,继发于接受过侵入性神经外科手术、携带神经外科器械或因头部受伤(伴或不伴脑脊液漏)入院的患者中^[1],常见于细菌通过逃避黏膜和循环免疫反应并侵入蛛网膜下腔引起脑实质及脑膜的一种感染性疾病,是常见的医疗相关性感染之一。PM 与围术期延长、住院时间延长、需要多次手术、医院费用增加、发病率和病死率升高密切相关^[2]。最近的一项前瞻性研究显示,PM 是一种常见的并发症,一般发生于开颅术后 3~7 d,发生率在 0.7%~10.0%^[3]。众所周知,接受开颅手术的患者由于经历了复杂且长时间手术,其免疫力通常较低导致治疗困难^[4]。因此,降低 PM 患者的病死率是临床所要面对的重要任务之一。

多种病原体可引起 PM,其中,革兰阴性菌(GNB)是临床一类常见的致病菌,临床上,常见的 GNB 包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌属细菌、变形杆菌等均会引起 PM^[5]。有研究报道,GNB 是医院感染主要病原体之一,其感染的主要特点是耐药性高、致病性强,尤其是鲍曼不动杆菌可导致非常严重的感染,并且与颅内血肿切除和脑脊液分流密切相关^[6]。

笔者开展了一项病例对照研究,探讨 GNB 导致的 PM 患者的临床流行病学特征并纳入相关参数评估死亡风险因素,基于本研究结果,临床可以在 PM 的预防方面发挥更大的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 5 月至 2021 年 12 月首都医科大学附属北京天坛医院(以下简称本院)神经外科开颅术后患者的临床资料,并对其微生物学分布及流行病学数据进行分析。本研究经过本院伦理委员会批准,批准号:KY-2020-076-02。研究期间,本院神经外科开颅手术后患者细菌培养阳性患者 510 例,其中 32 例患者存活<7 d,69 例患者病历记录不全,7 例患者抗菌治疗未在医院完成,排除非 GNB 感染患者 200 例。本研究最终纳入患者 202 例为研究对象,所有 GNB 导致的 PM 患者中,死亡组 54 例,生存组 148 例,病死率为 26.7%。

1.2 纳入与排除标准 本研究纳入的 PM 患者随访 90 d。纳入标准:(1)至少存活 7 d;(2)至少进行一次脑脊液培养 GNB。排除标准:(1)患者仅接受过脑室外引流(EVD)或脑脊液分流或立体定向手术;(2)在医院没有完成抗菌药物治疗且临床病历不完整。

1.3 诊断标准 本研究采用美国疾病控制与预防中心的标准^[7],GNB 导致的 PM 患者入组条件如下:(1)从神经外科开颅术后患者的脑脊液中培养出任何一种 GNB;(2)一种或多种临床症状或体征,包括发热(>38℃)、头痛、脑膜刺激征(颈部强直、脑神经症状或烦躁),且抗感染治疗有效;(3)满足以下一项或多项实验室检查[①脑脊液蛋白浓度(C-Pro)升高,脑脊

液白细胞数(C-WBC)增加,和(或)脑脊液葡萄糖浓度(C-Glu)降低;②脑脊液染色为 GNB;③血培养为 GNB]。

1.4 微生物学信息采集 对神经外科开颅手术后患者脑脊液分离出的所有细菌进行鉴定,采用 VITEK-2 compact 和 VITEK MS 系统进行菌株鉴定。

1.5 患者临床信息采集 当患者诊断为 GNB 导致的 PM 时,对其进行临床数据的提取,内容包括性别、年龄、体温、恶性肿瘤、脑外伤、糖尿病、高血压、手术时长(>3 h)、二次手术、入住重症监护病房(ICU)、脑脊液漏、EVD、腰大池引流(LD)等。所有患者的临床信息均提取于患者的病历数据库。

1.6 统计学处理 采用 SPSS21.0 和 WHONET5.5 对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Cox 比例风险回归模型进行风险因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 202 例患者 GNB 分布情况 202 例患者中,GNB 分离率前 3 的病原体分别为肺炎克雷伯菌(24.8%)、鲍曼不动杆菌(21.8%)与大肠埃希菌(8.4%),生存组与死亡组的 GNB 分布比例接近,但死亡组的细菌分布更集中。见表 1。

表 1 202 例患者 GNB 分布情况[n(%)]

细菌分布	总计 (<i>n</i> =202)	生存组 (<i>n</i> =148)	死亡组 (<i>n</i> =54)
肺炎克雷伯菌	50(24.8)	29(19.6)	21(38.9)
鲍曼不动杆菌	44(21.8)	30(20.3)	14(25.9)
大肠埃希菌	17(8.4)	15(10.1)	2(3.7)
铜绿假单胞菌	14(6.9)	9(6.1)	5(9.3)
阴沟肠杆菌	11(5.4)	9(6.1)	2(3.7)
奥斯特莫拉菌	7(3.5)	7(4.7)	0(0.0)
黏质沙雷菌	7(3.5)	6(4.1)	1(1.9)
洛菲不动杆菌	7(3.5)	6(4.1)	1(1.9)
产气克雷伯菌	4(2.0)	3(2.0)	1(1.9)
少动鞘氨醇单胞菌	4(2.0)	4(2.7)	0(0.0)
嗜麦芽窄食单胞菌	3(1.5)	3(2.0)	0(0.0)
产酸克雷伯菌	3(1.5)	3(2.0)	0(0.0)
琼氏不动杆菌	3(1.5)	2(1.4)	1(1.9)
产阴喙金黄杆菌	3(1.5)	3(2.0)	0(0.0)
其他	25(12.4)	19(12.8)	6(11.1)

进一步将 GNB 中的两类细菌(肠杆菌与非发酵菌)进行了药敏试验分析,202 例 GNB 感染的患者中,92 例感染了非发酵菌,92 例感染了肠杆菌。结果显

示,非发酵菌对亚胺培南和美洛培南的敏感率均为 50.8%,表明碳青霉烯类药物对非发酵菌仍具有一定疗效,但耐药现象不容忽视。对于肠杆菌感染患者,氨苄青霉素和氨苄西林的敏感率分别为 43.7%和 10.2%,提示单独应用这两种药物的效果有限。相比之下,哌拉西林/他唑巴坦的敏感率高达 78.0%,明显优于哌拉西林单药的 48.6%。见表 2。

2.2 GNB 导致的 PM 患者单因素分析 纳入所有患者的 7 项实验室检验参数,其中包括脑脊液相关参数、生化检测及血常规参数。脑脊液相关参数包括 C-WBC、脑脊液氯离子浓度(C-Cl)、C-Glu、C-Pro、脑脊液乳酸浓度(C-Lac),血常规参数包括白细胞计数(WBC)、中性粒细胞相对值(Neu%)。结果显示,死亡组 C-WBC、C-Cl、C-Glu、C-Lac、C-Pro、Neu%较生存组高($P<0.05$),见表 3。死亡组年龄及高血压、二次手术、入住 ICU、EVD、LD 占比高于生存组($P<0.05$),见表 4。

2.3 GNB 导致的 PM 死亡的独立风险因素 将表 4 中差异有统计学意义的参数纳入 Cox 比例风险回归模型,结果显示,GNB 导致的 PM 中,高血压($HR=2.384,95\%CI\ 1.229\sim4.626,P=0.010$)、入住 ICU($HR=3.695,95\%CI\ 1.412\sim9.670,P=0.008$)为

患者死亡的独立风险因素。见表 5。

表 2 GNB 导致 PM 的非发酵菌和肠杆菌的药敏试验(%)

抗菌药物	非发酵菌($n=92$)			肠杆菌($n=92$)		
	耐药	中介	敏感	耐药	中介	敏感
氨苄青霉素	70.9	21.6	7.4	38.3	18.0	43.7
氨苄西林	74.7	0.7	24.6	78.9	10.8	10.2
哌拉西林	49.2	3.7	47.1	44.8	6.6	48.6
阿莫西林/克拉维酸	62.0	9.7	28.4	46.4	6.7	46.9
哌拉西林/他唑巴坦	47.0	1.5	51.5	19.3	2.7	78.0
头孢呋辛	82.1	11.2	6.7	37.6	2.8	59.6
头孢他啶	47.0	5.3	47.8	38.9	1.6	59.5
头孢曲松	53.7	29.9	16.5	35.8	1.9	62.3
头孢噻肟	52.3	23.1	24.6	38.0	5.0	57.0
头孢吡肟	46.3	7.5	46.3	35.2	1.6	63.2
氨基曲南	62.7	20.9	16.4	39.9	1.1	59.0
亚胺培南	46.3	3.0	50.8	16.4	0.0	83.6
美洛培南	44.0	5.3	50.8	16.4	0.0	83.6
阿米卡星	32.9	2.2	64.9	9.8	0.0	90.2
庆大霉素	44.8	5.3	50.0	27.1	0.5	72.4
环丙沙星	44.8	3.8	51.5	27.9	4.4	67.7
左旋氧氟沙星	33.6	13.4	53.0	27.0	1.6	71.4
多黏菌素 B	2.3	0.8	97.0	0.0	0.0	100.0
呋喃妥因	95.5	4.5	0.0	32.1	0.0	67.9
氯霉素	81.3	3.7	14.9	16.6	14.3	69.1
四环素	59.0	3.0	38.1	34.1	1.1	64.8

表 3 GNB 导致的 PM 患者实验室指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	生存组($n=148$)	死亡组($n=54$)	Z	P
C-WBC($\times 10^6/L$)	2 608(440,12 393)	5 821(1 765,30 209)	-2.661	0.008
C-Cl(mmol/L)	120(115,125)	116(113,121)	-3.105	0.002
C-Glu(mmol/L)	2.705(1.653,3.600)	1.655(0.510,3.445)	-2.479	0.013
C-Lac(mg/dL)	5.7(3.8,9.1)	9.1(4.8,15.0)	-3.037	0.002
C-Pro(g/L)	116.2(63.7,236.0)	229.3(123.9,617.7)	-4.237	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	10.05(7.21,13.84)	9.47(5.81,14.66)	-0.611	0.543
Neu%	77.4(68.2,84.5)	85.5(76.8,90.2)	-3.863	<0.001

表 4 GNB 导致的 PM 患者单因素分析结果[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	总计($n=202$)	生存组($n=148$)	死亡组($n=54$)	χ^2/t	P
性别(男)	114(56.4)	78(52.7)	36(66.7)	1.771	0.077
年龄(岁)	40.8 $\pm$ 18.1	38.8 $\pm$ 18.1	46.5 $\pm$ 16.5	-2.750	0.007
体温($^{\circ}C$)	37.5 $\pm$ 0.9	37.4 $\pm$ 0.9	37.7 $\pm$ 1.1	-2.184	0.058
恶性肿瘤	77(38.1)	59(39.9)	18(33.3)	0.846	0.398
脑外伤	12(5.9)	8(5.4)	4(7.4)	0.533	0.594
糖尿病	29(14.4)	19(12.8)	10(18.5)	1.019	0.308
高血压	45(22.3)	24(16.2)	21(38.9)	3.427	0.001
手术时长(>3 h)	148(73.3)	114(77.0)	34(63.0)	1.999	0.057
二次手术	56(27.7)	31(20.9)	25(46.3)	3.562	<0.001
入住 ICU	128(63.4)	79(53.4)	49(90.7)	4.878	<0.001
脑脊液漏	26(12.9)	15(10.1)	11(20.4)	1.922	0.055
EVD	78(38.6)	45(30.4)	33(61.1)	3.967	<0.001
LD	57(28.2)	33(22.3)	24(44.4)	6.274	<0.001

表 5 GNB 导致的 PM 死亡的独立风险因素			
因素	HR	95%CI	P
年龄	1. 004	0. 985~1. 024	0. 648
EVD	1. 428	0. 783~2. 604	0. 245
LD	1. 311	0. 739~2. 325	0. 354
入住 ICU	3. 695	1. 412~9. 670	0. 008
二次手术	0. 566	0. 656~2. 161	0. 566
高血压	2. 384	1. 229~4. 626	0. 010

3 讨 论

PM 是一类具有明显临床危害性的疾病,具有较高的病死率。对其死亡风险因素进行筛查,有助于在疾病早期采取有效的预防措施。本研究对国内较大规模的神经外科中心进行了为期 3 年的回顾性分析,探讨了由 GNB 引起的 PM 的流行病学特征,并评估了相关的死亡风险因素。该研究对 PM 的诊断与治疗具有重要的临床意义,并且在整个脑膜炎防治体系中具有显著的预防医学价值。

GNB 导致的 PM 是一种相对严重的并发症,在神经外科患者中,GNB 感染是一个重要的致病因素^[8]。研究表明,GNB 导致的脑膜炎在所有术后脑膜炎病例中占一定比例,尤其 GNB 感染主要发生在免疫系统功能低下、年龄较大或有基础疾病(如糖尿病、肾功能不全等)的患者中^[9]。此外,使用长时间的导管、进行多次手术或住院时间较长的患者也更容易受到感染^[10]。研究显示,对于导致神经外科术后感染的病原体中,金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠杆菌均占有较大的比例^[11-12],但近十年间,以鲍曼不动杆菌与铜绿假单胞菌为代表的 GNB 感染率逐年上升,且耐药性也持续上升^[13-14]。

本研究从细菌分布上来看,GNB 的分布相对集中,其中肺炎克雷伯菌与鲍曼不动杆菌两种细菌的占比接近 47. 0%,这一现象在 PM 死亡患者中占比更高,可达 65. 0%,这种现象的发生预示着这两类病原体在 GNB 中的占比较高。肺炎克雷伯菌侵袭性强且耐药性高,需加强针对性抗菌药物,如哌拉西林/他唑巴坦或碳青霉烯类的预防性应用。由于鲍曼不动杆菌与 EVD 和多次手术密切相关,应特别关注术后有侵入性操作的患者,并严格监控脑脊液感染风险。大肠埃希菌和肠杆菌属等,对传统抗菌药物如氨苄西林、哌拉西林耐药,可使用敏感率较高的抗菌药物,如哌拉西林/他唑巴坦。而铜绿假单胞菌在死亡患者中占比也较高,有研究报道,鲍曼不动杆菌与铜绿假单胞菌的侵袭力要高于其他 GNB^[15],且铜绿假单胞菌由于胞群感应与生物膜的存在^[16],对于疑难性感染的治疗更为复杂,可产生诱导耐药进而导致病死率的上升。本研究中非发酵菌对碳青霉烯类的敏感率仅为 50. 8%,耐药情况需密切关注。肠杆菌科中氨苄西林

和哌拉西林单药效果有限,而哌拉西林/他唑巴坦敏感率较高(78. 0%),提示联合治疗策略的重要性。对于碳青霉烯耐药菌,如鲍曼不动杆菌,可使用多黏菌素 B 等作为“最后防线”抗菌药物。

本研究中,死亡组患者的脑脊液指标(C-WBC、C-Pro、C-Lac)较生存组升高,提示死亡病例可能伴随更严重的炎症反应与代谢紊乱。死亡组患者的 C-WBC 高于生存组($P=0. 008$),提示死亡患者的炎症反应更为剧烈。C-Pro 升高则反映血脑屏障严重受损。本研究发现,死亡组 C-Pro 中位数达到 229. 3 g/L,远高于生存组(116. 2 g/L, $P<0. 001$),提示高 C-Pro 可能是脑脊液屏障功能失调及炎症恶化的重要标志。死亡患者中 C-Pro 的异常升高可能提示血脑屏障功能严重受损,导致蛋白外渗增加,反映感染程度更为严重。C-Lac 的升高通常是感染导致脑组织代谢紊乱的标志。有研究显示,C-Lac 在细菌性脑膜炎患者中升高,而病毒性或无菌性脑膜炎中通常维持在正常水平^[7]。在本研究中,死亡组 C-Lac 高于生存组($P=0. 002$),提示可能与病原菌在脑脊液中迅速繁殖导致的局部缺氧和厌氧代谢有关。这一结果与已有研究一致,高 C-Lac 已被证实是细菌性脑膜炎的重要诊断标志物,也可用于判断感染的严重程度及预测死亡风险^[5]。此外,C-Lac 升高可作为感染严重程度的重要实验室提示指标,早期识别并动态监测 C-Lac 有助于评估治疗效果和预后。死亡组 C-Glu 较低,可能与病原菌大量消耗葡萄糖有关,也提示了脑脊液炎症环境更为恶化。C-Glu 降低是细菌性脑膜炎的典型特征之一,尤其在 GNB 感染中更为明显。有研究报道,当 C-Glu<1. 5 mmol/L 时,细菌性脑膜炎的诊断特异度较高,同时与感染的严重程度相关^[9]。C-Glu 的持续下降应引起临床的高度警惕,可作为病情加重的重要提示。本研究中死亡组 Neu% 升高,反映了机体在 GNB 感染下动员大量中性粒细胞参与炎症反应。但过度的炎症反应可能导致组织损伤加重,尤其在免疫功能受损的患者中,炎症失衡可能导致患者预后不佳。结合上述实验室指标的变化,临床上对于 C-WBC、C-Pro、C-Lac 升高及 C-Glu 降低的患者,应密切监测病情变化,及时调整抗感染方案,必要时结合药敏结果优化治疗措施。

风险因素评估是预测特定疾病的重要工具。以往的研究主要集中在神经外科脑膜炎发生的危险因素,如 EVD、LD 及糖尿病等。其中,脑积水、Koos IV 级、手术时间>3 h 及术中出血量超过 400 mL 被确认为前庭神经鞘瘤显微手术后引发脑膜炎的独立危险因素^[17]。然而,关于预测神经外科开颅术后患者预后的危险因素的研究相对较少,而专门针对特定病原体的死亡风险预测更是稀缺。例如,有一项研究针对肠杆菌引起的脑膜炎,预测了患者的存活率,并指出格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分≤8 分是感染导致死亡的

临床危险因素^[18]。所以临床上认为患者肠杆菌引起的脑膜炎,临床应当对 GCS 评分 ≤ 8 分的患者进行密切监测。有一项研究调查非发酵 GNB 导致的神经外科 PM 死亡的临床危险因素,结果显示高血压、EVD 与辅助呼吸是患者的独立死亡风险因素,临床上应该注意防治,在术后护理管理方面应及时移除导管(如 EVD 和 LD),避免长时间留置,对使用呼吸机的患者执行手术室的无菌规范,减少细菌接触的风险^[5]。研究表明,不同类型的颅骨切开术可能涉及的手术创伤范围和暴露程度不同,可能影响 PM 的风险,比如复杂颅底手术会涉及深部解剖区域和长时间暴露,感染风险更高^[19]。颅骨重建手术由于使用异体材料,如钛板或聚醚醚酮材料,增加了细菌黏附和感染的风险^[20]。因此,对于病灶明确、解剖结构可视化良好的病例,优先选择微创或导航辅助手术^[21]。对于颅底复杂手术,术前需精准评估感染风险并预防性使用抗菌药物^[22]。有研究表明,手术时间 > 3 h 被认为是感染的独立危险因素^[23]。本研究 PM 患者中,手术时长(> 3 h)占比较高,长时间手术可能导致组织暴露时间延长,增加细菌侵入风险,免疫抑制加重,降低机体抗感染能力。所以缩短手术时间,可提高术者操作熟练度及手术团队的协同效率,缩短暴露时间。术中使用监测技术(如术中影像和导航),可快速确定病灶位置,减少无效操作,从而减低 GNB 引起的 PM 的发生风险,并改善患者的临床预后。术后常需要 EVD 或 LD,本研究发现生存组与死亡组 EVD 和 LD 占比比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),这意味着定期更换引流管,减少长期留置引流管导致的细菌定植是很有必要的^[24]。其次,应尽可能缩短引流时间,必要时早期移除引流管。本研究对于 GNB 的相关风险因素进行 Cox 比例风险回归模型评估,结果显示高血压、入住 ICU 为 GNB 导致的 PM 死亡的风险因素。患者合并高血压通常意味着患者存在一定的基础性疾病,自身免疫状态较差,从而使得患者预后不良^[9];针对神经外科患者因 GNB 引起的 PM 的预防和早期监测策略表明,应在术前优化患者状态,控制和管理基础性高血压,在术前服用相关药物使血压控制在正常范围,提高患者的免疫状态。在抗菌药物应用方面,高风险患者应进行围术期的抗菌药物预防性使用。基于不同病原体的耐药情况,优化宽峻药物选择,做到用药及时、用药精准,避免滥用导致的耐药性增加。针对 ICU 患者,有研究在 7 个国家的 68 个中心进行了一项前瞻性、多中心研究,纳入入住 ICU 的成年患者以评估脑膜炎的影响,研究确定了 599 例患者的病因,包括急性细菌性脑膜炎和其他类型的脑膜炎,结果显示,50.5% 的患者在 3 个月内功能结局不良,病死率为 25.8%,与不良结局相关的因素包括年龄、免疫抑制、入院延迟、低 GCS 评分等^[25]。ICU 患者因侵入性操作多、免疫状态低下等原因,感染风险更高。

针对 ICU 的防控措施应着重在环境控制、抗菌药物合理使用及早期监测方面进行强化。同时,结合高风险患者进行重点干预,动态监测脑脊液生化参数和微生物信息,可以有效降低因 GNB 引起的 PM 的发生率和病死率。临床上应提高 ICU 患者的感染监控频率,尤其是年龄较大,患有免疫抑制、入院延迟、低 GCS 评分等患者。结合本研究结果提示,临床对高血压、入住 ICU 及多次手术的患者应加强监测和干预,提高对高风险患者的随访频率,缩短检测周期,在 ICU 中使用感染监控系统,实时采集和分析患者的生理数据,早期识别和预防干预结合可以有效降低 GNB 引起的 PM 发生率和病死率。在应用抗菌药物方面,早期使用抗菌药物和阿昔洛韦有保护作用,可通过改进治疗措施以降低致残率和病死率。故对于高血压且入住 ICU 的患者,需要特别加强治疗与护理,降低 GNB 感染的病死率。

本研究仍存在一些局限性。首先,这是一项单中心、回顾性研究,结论主要取决于医院数据的准确性,尽管笔者选择了 3 年的临床数据,也可能会导致选择偏差;第二,本研究没有包括所有与 PM 相关的临床变量,如肿瘤分级、多次导管插入等;第三,没有纳入 GNB 脑膜炎患者的治疗情况,在今后的研究中会予以补充。

总的来说,本研究是一项 GNB 导致的 PM 死亡风险因素的分析研究,GNB 导致的 PM 是全球范围内相对严峻的临床挑战,本研究分析了其流行病学的特征和评估了 PM 的危险因素并提出了治疗措施。本研究结果显示,高血压、入住 ICU 被确定为 GNB 导致的 PM 的独立死亡危险因素,临床上应注意防治。

参考文献

- [1] MUÑOZ-GÓMEZ S, WIRKOWSKI E, CUNHA B A. Post craniotomy extra-ventricular drain (EVD) associated nosocomial meningitis: CSF diagnostic criteria [J]. Heart Lung, 2015, 44(2): 158-160.
- [2] HERNÁNDEZ-ORTIZ O H, GARCÍA-GARCÍA H I, MUÑOZ R F, et al. Development of a prediction rule for diagnosing postoperative meningitis: a cross-sectional study [J]. J Neurosurg, 2018, 128(1): 262-271.
- [3] ZHAN R, ZHU Y, SHEN Y, et al. Post-operative central nervous system infections after cranial surgery in China: incidence, causative agents, and risk factors in 1 470 patients [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(5): 861-866.
- [4] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年脑脊液标本细菌耐药监测报告 [J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 44-52.
- [5] ZHENG G, WANG S, LV H, et al. Nomogram analysis of clinical characteristics and mortality risk factor of non-fermentative gram-negative bacteria-induced post-neuro-

- surgical meningitis[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 6379-6389.
- [6] 劳晓洁, 胡蝶飞, 徐贤丽, 等. 基因测序技术在感染性疾病诊断中的应用[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(11): 700-704.
- [7] HORAN T C, GAYNES R P, MARTONE W J, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 1992, 13(10): 606-608.
- [8] YOUNG R F, LAWNER P M. Perioperative antibiotic prophylaxis for prevention of postoperative neurosurgical infections: a randomized clinical trial[J]. J Neurosurg, 1987, 66(5): 701-705.
- [9] REICHERT M C F, MEDEIROS E A S, FERRAZ F A P. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors[J]. Am J Infect Control, 2002, 30(3): 158-164.
- [10] KOURBETI I S, JACOBS A V, KOSLOW M, et al. Risk factors associated with posteraniotomy meningitis [J]. Neurosurgery, 2007, 60(2): 317.
- [11] KIZILATES F, KESKIN A S, ONDER K D. Clinical features of post-operative nosocomial meningitis in adults and evaluation of efficiency of intrathecal treatment[J]. Surg Infect (Larchmt), 2021, 22(10): 1059-1063.
- [12] ZHENG G H, LI S W, ZHAO M H, et al. Time to positive culture can differentiate post-neurosurgical coagulase-negative Staphylococci other than Sepidermidis meningitis from contamination: a case-control observational study [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(10): e23447.
- [13] ZHANG H, JIA P Y, ZHU Y, ZHANG G, et al. Susceptibility to imipenem/relebactam of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii isolates from Chinese intra-abdominal, respiratory and urinary tract infections: SMART 2015 to 2018[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 3509-3518.
- [14] YU X B, HUANG Y Y, ZHANG X S, et al. Intraventricular colistin sulphate as a last resort therapy in a patient with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii induced post-neurosurgical ventriculitis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(7): 3490-3494.
- [15] CHANG K Y, WU P C, LEE C H, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii complex isolates in intensive care patients with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia in Taiwan [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 1801-1811.
- [16] MA Y, SHI Q, HE Q, et al. Metabolomic insights into the inhibition mechanism of methyl N-methylantranilate: a novel quorum sensing inhibitor and antibiofilm agent against Pseudomonas aeruginosa[J]. Int J Food Microbiol, 2021, 358: 109402.
- [17] SONNEVILLE R, DE MONTMOLLIN E, CONTOU D, et al. Clinical features, etiologies, and outcomes in adult patients with meningoencephalitis requiring intensive care (EURECA): an international prospective multicenter cohort study[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(5): 517-529.
- [18] PINTADO V, PAZOS R, JIMÉNEZ-MEJÍAS M E, et al. Staphylococcus aureus meningitis in adults: a comparative cohort study of infections caused by meticillin-resistant and meticillin-susceptible strains[J]. J Hosp Infect, 2019, 102(1): 108-115.
- [19] LIN K, XIE B, FANG W, et al. Is routine drainage necessary for craniotomy in cases of intracranial tumors[J]. Asian J Surg, 2024, 47(9): 3974.
- [20] TIAN X, HUANG Y, GAO Z, et al. Safety and aesthetic evaluation of autologous dermal fat grafts for lateral skull base defect reconstruction [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 27417.
- [21] TAKAHARA K, MIZUTANI K, YAMADA Y, et al. Upright CT-based evaluation of the effects of posture on skull-base reconstruction after endoscopic endonasal surgery[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 20303.
- [22] CAMPIOLI C C, ALMEIDA N E C, O'HORO J C, et al. Bacterial brain abscess: an outline for diagnosis and management[J]. Am J Med, 2021, 134(10): 1210-1217.
- [23] TAYLOR B E S, YOUNGERMAN B E, GOLDSTEIN H, et al. Causes and timing of unplanned early readmission after neurosurgery[J]. Neurosurgery, 2016, 79(3): 356-369.
- [24] JACKSON D A, PATEL A V, DARRACOTT R M, et al. Safety of intraventricular hemorrhage (IVH) thrombolysis based on CT localization of external ventricular drain (EVD) fenestrations and analysis of EVD tract hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2013, 19(1): 103-110.
- [25] LO M W, WOODRUFF T M. Complement: bridging the innate and adaptive immune systems in sterile inflammation[J]. J Leuko Biol, 2020, 108(1): 339-351.

(收稿日期: 2024-09-21 修回日期: 2024-12-22)