

脑室腹腔分流术后感染的研究进展

徐柯贝(综述), 谭毅(审校)

基金项目: 广西卫生厅科研课题(编号:Z2012269)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院神经外科

作者简介: 徐柯贝(1977-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 神经系统肿瘤、脑血管病及小儿神经外科疾病的诊治。E-mail: xukebei1977@163.com

[摘要] 脑积水是神经外科的常见疾病之一, 脑室腹腔分流术的应用改变了脑积水患者的预后。而脑室腹腔分流术后感染是分流失败的主要原因, 导致患者智能障碍加重, 甚至死亡。该文对脑室腹腔分流术后感染的研究现状进行综述。

[关键词] 脑室腹腔分流术; 感染

[中图分类号] R 619⁺.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)07-0713-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.07.36

Research progress in ventriculoperitoneal shunt infection XU Ke-bei, TAN Yi. Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Hydrocephalus is one of the common diseases in neurosurgery. The use of ventriculoperitoneal shunt has changed the prognosis for patients with hydrocephalus. Shunt infection remains an important, distressing cause of shunt failure and puts the patient at high risk of intellectual impairment and even death. This paper summarizes the recent research status and progress of the ventriculoperitoneal shunt infection.

[Key words] Ventriculoperitoneal shunt; Infection

脑室腹腔分流术是普通、常规的神经外科手术, 经常用于治疗脑积水及那些脑脊液自然流动受阻的患者。脑积水在新生儿的发病率约 1/2000, 占先天性神经系统发育畸形的 1/3^[1,2]。它也是脑室内出血、脑肿瘤、感染和脑外伤的常见并发症, 脑外伤后脑积水的发病率据报道在 1.3%~8%^[2]。据估计国内每年大约有 15 万例患者行脑室腹腔分流术, 其中多数是儿童。感染是脑室腹腔分流术的主要并发症之一, 其发病率介于 8%~13% 之间^[1-3]。年龄似乎是一个重要的危险因素, 新生儿和婴幼儿最易受到影响。分流相关的感染对于低龄患者负面影响很大, 经常导致住院时间延长, 推迟甚至失去关键的成长教育机会。更令人关注的是, 据文献报道, 在接受脑室腹腔分流术的儿童中与感染相关的死亡率高达 20%^[4]。这种高感染率预示着患者治疗费用以及整个医疗系统的支出增高。因此, 研究人员努力寻找与脑室腹腔分流术后感染相关的因素, 并制定治疗指南以降低总体感染率。尽管分流后感染在低

龄患者中发病率很高, 但多数患儿能够生存下来并进入成年期。这使得神经外科学界可以对这些患者与健康相关的生活质量和治疗结果进行长期观察研究。本文将对脑室腹腔分流术后感染的临床和流行病学危险因素、预防措施、治疗进行综述。

1 感染率

很多研究人员试图估计出总体感染率, 他们使用的样本数量、方案设计以及患病人群方面差异很大, 大多是对 2000 年以前的患者资料进行回顾性研究。其中最大宗的报告来自于 Kestle 等^[5], 他们对近 20 年间在多伦多儿童医院接受脑室腹腔分流术的 1 500 例患者进行的研究发现, 18% 的患者在研究期间出现感染, 单次手术(而不是单例患者)的感染率为 5%。最近, Kulkarni 等^[6]对 884 例(其中 440 例年龄小于 14 岁)接受脑室腹腔分流术的患者资料进行研究后发现, 术后第一个月的感染率为 6.2%, 总感染率为 7.4%。Stone 等^[7]对 234 例脑积水患者分流术后进行了 15 年比较详细的随访, 他

们发现术后6个月和10年的感染率分别为9%和19%。

2 感染的时间

低龄患者的感染多数在分流后很快发生^[6,7]。Stone等^[7]的长期随访资料表明,92%的感染发生于分流术后3个月内。另外一项81例6个月以下儿童的分流后感染调查的结果也提示多数感染出现在术后3个月内。这一结果得到多数研究此问题的学者认同。

3 危险因素

为了降低分流后感染的发病率,研究人员试图找到危险因素。但是,已发现的与感染密切相关的临床因素很少。总体上,与感染率升高最常见的相关因素是患者的年龄^[6,7],表现为新生儿和婴幼儿感染率较高。Stone等^[7]的队列研究提示年龄小于6个月的患儿感染率为19%,而大于6个月的患儿感染率只有7%,这一结果与其他学者的结论相近^[8]。对年龄越低分流后感染率越高这一现象存在不同的解释,包括新生儿皮肤上细菌的密度及特性随年龄变化而变化,新生儿免疫系统的相对缺陷导致对病原体的易感性,特别是小于6个月的儿童其体内免疫球蛋白G的水平仅为正常成人的1/2。虽然母乳喂养有助于维持新生儿体内的免疫球蛋白G,但是,还没有证据说明母乳喂养可以降低分流后感染率。除免疫理论外,一个有意思的现象是资料显示小于6个月的幼儿比大于6个月的儿童更易发生高粘附凝固酶阴性葡萄球菌感染,这种细菌是分流后感染最常见的病原菌^[9]。除年龄因素外,还对其他可能影响分流后感染的因素做了调查研究,包括手术年代、外科医师水平、手术时间长度、术前术后应用抗生素、手术方式、分流形式、分流原因(如出血后分流还是先天性脑积水分流)、既往分流史、脊髓神经管闭合不全、既往分流管调整次数以及合并感染等。其中,只有分流原因、分流形式、外科医师水平、脊髓神经管闭合不全与感染率增高有关;应该注意的是这些因素并没有得到各个不同研究报告的一致认可。有两组报道提示,先天性脑积水分流的感染率低于感染后脑积水或出血后脑积水分流的感染率。Alan等^[10]报道感染后或出血后脑积水组1年内有一半患者至少发生一次感染。有证据表明伴有脊膜膨出患儿的感染率高于单纯脑积水患儿。对这些危险因素之间及内部潜在的交互作用进行统计学检验或进行亚组分析的研究不多。其中一项研究证实了一个亚组具有很高的危险度,这一结论导

致这类患者的治疗方案发生了重大变化。在一项对431例新近接受治疗的患者资料研究中, Lee等^[8]发现患有脊膜膨出的新生儿,出生后1周内接受分流术者,其感染发生率比2周后进行手术约高1倍,接近50%。而2~8周接受手术感染率为24%,9~52周手术感染率为16%。因此,临床症状稳定的脊膜膨出患儿应暂缓接受分流手术。

4 临床表现

分流后感染的症状表现多样并且随年龄不同而不同,常见表现为头痛、嗜睡以及恶心、呕吐。婴儿可以表现为易激惹,更严重的病例表现为呼吸暂停及心动过缓。其他主诉包括发烧、步态不稳、癫痫发作(特别是有癫痫发作病史的患者更易发生,也可能是新发)、视觉障碍(包括向上凝视麻痹及视神经乳头水肿)、腹痛、沿着分流管出现红斑或水肿、积液和假性囊肿。临床表现常常因感染病原体的类型不同而不同。例如由革兰阴性菌,如大肠埃希菌引起的感染,常常表现为急性发作的腹部剧痛或败血症,而由皮肤微生物如表皮葡萄球菌引起的感染症状表现较轻微。金黄色葡萄球菌感染可在分流管的通路上出现红斑水肿^[11,12]。

5 评估和诊断

对所有被怀疑分流后感染的患者,应采集完整的病史并进行体检,收集必要的实验室检查和影像学资料。这对婴幼儿患者尤为重要,因为很难鉴别是分流后感染还是其他感染,例如病毒感染,伴有发烧、恶心及呕吐的胃肠炎,泌尿系感染,上呼吸道感染,肺炎,甚至阑尾炎。一般来说,血清白细胞计数及分类、尿常规分析及血培养可能对诊断有所帮助。有必要对覆盖在分流管通路上的皮肤彻底检查,感染可在分流装置的任何地方发生。影像资料有助于了解分流装置是否正常工作。X线平片可以发现分流管是否破损或断裂,这些照片还可以帮助发现某些液体聚集的现象,比如腹腔脓肿或者因儿童身高增长导致分流管脱出腹腔。虽然,CT和超声波检查对诊断无特异性帮助,但是室管膜出现增强是脑室炎的特点。通过这些影像学检查确定脑室有无扩大可以帮助诊断分流装置是否出现故障。新旧影像资料的对比非常有意义,但是仅凭影像学资料评价有裂隙脑室综合征或者罕见脑室解剖畸形的患儿仍然很困难。对于怀疑分流管远端阻塞或者有腹部触痛、腹胀的患者,超声检查有助于发现是否有液体聚集,并能定位分流管远端的位置。如果上述分析不能确诊但仍高度怀疑感染,可以在无菌的环境下用

22G(或更细)的针头对分流管进行穿刺并测压。如果认为感染的可能性比较小,可以让患者留院观察一晚,防止出现与穿刺相关的感染。穿刺时,应该对穿刺部位的头皮进行充分消毒,首先穿刺分流管的储液部,通过观察是否有自发的脑脊液流动来判断分流管近端的情况,同时进行阀门开放压力测量以判断分流装置是否正常工作,开放压力高提示分流管阻塞。人为阻塞阀门引起开放压升高说明阀门功能至少还有部分功能。检查分流管远端功能,可以将压力计的无菌盐水水柱提高(超过阀门的压力),如果出现正向流动说明远端工作正常。对脑脊液内的糖、蛋白、细胞计数及微生物特性进行检查以判断是否存在感染;糖水平降低、蛋白水平升高及有核细胞增高提示感染。脑脊液培养可以发现致病菌,尽管这种概率不到50%。因此,培养阴性不能排除分流后感染^[12-14]。

6 治疗

虽然具体治疗在不同的外科医师和医院之间稍有不同,但是目前对分流后感染的主要治疗是通过手术取出分流管。如果需要,同时或者延期重新置入一个新的分流装置。多数情况下,更换分流装置应在使用一段时间抗生素、脑脊液培养确定没有细菌生长后进行。建议在取出分流管约10~14 d后进行更换,至少要到末次培养阴性48 h后进行手术。更换分流管期间,可以对那些依赖分流装置的患者采取脑室穿刺外引流或腰蛛网膜下腔穿刺外引流,对那些不适合进行外引流的患者,可以间断腰椎穿刺或脑室穿刺引流。需要接受这种治疗的患者包括脑脊液蛋白含量高容易导致分流管阀门功能失效及反复出现分流后感染的患者。对于这些患者,暂时去除所有异物有助于清除脑脊液内的杂质。更换分流管通常是在对侧重新置入一个新的分流系统。对于感染伴有腹部假性囊肿或脓肿的患者,腹部伤口必须引流并且要拔除分流管。拔管期间,根据脑脊液培养的结果指导抗生素使用。对于表皮葡萄球菌及金黄色葡萄球菌这些主要存在于皮肤表面的细菌感染,通常首选静脉用万古霉素,也可加用利福平以增加抗菌活性。应根据药敏结果针对明确的致病菌来选用抗生素。例如:对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌感染,可以考虑使用苯唑西林。也可以选择单独使用抗生素而不需更换分流管来治疗感染。尽管有治愈分流后感染的例子^[12,14],但一般来说,单纯的药物治疗,无论是静脉给药,还是静脉-鞘内联合给药,其并发症和病死率都高于手术^[4,15]。还

有联合使用口服、静脉及鞘内注射抗生素治疗感染^[16]。总的来说,这些报道提示单独使用抗生素可以获得较高的治愈率,但是,这些研究存在样本量小、非随机试验的缺点。有一些证据显示,单独使用抗生素治疗的成功率随病原菌不同而不同,针对敏感病原菌选择单纯抗生素治疗往往致分流后感染^[16],但这些研究同样存在资料不全的缺陷。如果仅通过抗生素治疗分流后感染,给药方法较为重要,联合鞘内给药可提高治愈率和存活率^[5]。众所周知,许多抗生素不能穿透血-脑脊液屏障,因此鞘内抗生素的使用是对全身治疗的重要补充。必须经常监测脑脊液中抗生素水平,保证药物达到最低抑菌杀菌浓度^[16]。Kestle等^[5]发表了最大的一组分流后感染药物治疗与手术治疗对比的回顾性研究,他们复习了222例在多伦多儿童医院因分流后感染接受治疗的医疗记录。单纯药物治疗的治愈率仅14%,而外科治疗的治愈率约60%。尽管没有统计学检验,他们的资料仍然支持这样的假说:单纯药物治疗与不治疗没有差别。值得注意的是在此项研究中,大多数药物治疗的患者(85/92)仅接受了全身抗生素用药,其治愈率为9%;少数患者(7/92)在接受全身抗生素治疗的同时又接受了脑室内抗生素注射,其治愈率为43%,尽管这一结果不如外科治疗,但远远好于那些单纯全身抗生素治疗。这一结果说明,对于那些只能接受药物治疗的病例,恰当的给药途径非常重要。一般来说,因为单纯药物治疗成功率较低,这种治疗仅适用于那些不能耐受手术或麻醉,以及由于解剖原因(如裂隙脑室)使脑室分流管置入困难的患者。

7 预防

Stevens等^[11]和Bayston等^[15]进行了相关研究,采用了8组随机临床试验资料。他们的结果均提示,术前预防性使用抗生素可以比对照组降低50%的感染发生率($RR = 0.48$; $95\% CI: 0.31, 0.73$)。但是,这种预防性使用抗生素的效果与基础感染率密切相关,如果医院的基础感染率不超过15%,预防性使用抗生素没有明显效果。此外,虽然根据这些资料统计,抗生素使用的时间长度、患者年龄对效果无明显影响,但是这些资料在抗生素的种类、使用时间、剂量以及开始使用的时间(虽然多数在麻醉诱导或者手术开始前1~2 h使用)都存在差异。因此尽管所有的结论都支持预防性使用抗生素可以减少感染并发症,但这种不一致性导致不能提出一项特异性预防用药的原则。除了术中预防性使用抗生素

外,还有另外几种预防措施,包括术中外科隔离系统的使用、用聚合硅(硅橡胶)制成的内含抗生物物质的分流管、使用整体分流管系统(而不是2件套或3件套)、1年或2年一次的筛查及术中低温等^[12,13]。虽然在一些研究中提到这些措施,但不能确定这些措施是否能够降低感染率,这些研究的样本数太少,其统计意义不大。

8 结语

感染是脑室腹腔分流手术的常见并发症,这种并发症可能威胁患者的生命而且代价昂贵。尽管相关的文献报道很多,但是针对可预防性危险因素的研究很少,也没有关于每年实际感染发生率的调查。这使得目前无法制定一个旨在降低感染率的分流手术指南。尽管存在这些缺陷,但自20世纪70年代以来,分流后感染呈现出下降趋势,并且出现了一些预防分流后感染的简单方法。严格执行无菌外科手术操作以及术前预防性使用抗生素可以有效降低感染率。由于接受脑室腹腔分流手术的患者众多,而且当中很多患者在其一生中因为感染至少需要二次手术,因此,显然我们有必要进一步对分流患者进行前瞻性研究,制定一个旨在降低分流术后相关感染率的标准手术方案,对分流术后感染的危险因素、预防、治疗以及疗效进行研究,最终达到进一步降低感染率、改善患者预后的目标。

参考文献

- 1 Kestle J, Drake J, Milner R, et al. Long-term follow-up data from the Shunt Design Trial[J]. *Pediatr Neurosurg*,2000,33(5):230-236.
- 2 Kestle JR, Drake JM, Cochrane DD, et al. Lack of benefit of endoscopic ventriculoperitoneal shunt insertion; a multicenter randomized trial[J]. *J Neurosurg*,2003,98(2):284-290.
- 3 Simon TD, Hall M, Riva-Cambrin J, et al. Infection rates following initial cerebrospinal fluid shunt placement across pediatric hospitals in the United States. Clinical article[J]. *J Neurosurg Pediatr*,2009,4(2):156-165.
- 4 Miller MR, Griswold M, Harris JM 2nd, et al. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transforma-

- tion efforts[J]. *Pediatrics*,2010,125(2):206-213.
- 5 Kestle JR, Garton HJ, Whitehead WE, et al. Management of shunt infections: a multicenter pilot study[J]. *J Neurosurg*,2006,105(3 Suppl):177-181.
- 6 Kulkarni AV, Drake JM, Lamberti-Pasculli M. Cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors[J]. *J Neurosurg*,2001,94(2):195-201.
- 7 Stone JJ, Walker CT, Jacobson M, et al. Revision rate of pediatric ventriculoperitoneal shunts after 15 years[J]. *J Neurosurg Pediatr*,2013,11(1):15-19.
- 8 Lee JK, Seok JY, Lee JH, et al. Incidence and risk factors of ventriculoperitoneal shunt infections in children: a study of 333 consecutive shunts in 6 years[J]. *J Korean Med Sci*,2012,27(12):1563-1568.
- 9 Lo WB, Patel M, Solanki GA, et al. Cerebrospinal fluid shunt infection due to *Gemella haemolysans*[J]. *J Neurosurg Pediatr*,2013,11(2):205-209.
- 10 Alan N, Manjila S, Minich N, et al. Reduced ventricular shunt rate in very preterm infants with severe intraventricular hemorrhage: an institutional experience[J]. *J Neurosurg Pediatr*,2012,10(5):357-364.
- 11 Stevens NT, Greene CM, O' Gara JP, et al. Ventriculoperitoneal shunt-related infections caused by *Staphylococcus epidermidis*: pathogenesis and implications for treatment[J]. *Br J Neurosurg*,2012,26(6):792-797.
- 12 Patel C, Chaudhuri NR, Gaur S. Group A streptococcus ventriculoperitoneal shunt infection in a child[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2012,31(6):660.
- 13 Govender ST, Nathoo N, van Dellen JR. Evaluation of an antibiotic-impregnated shunt system for the treatment of hydrocephalus[J]. *J Neurosurg*,2003,99(5):831-839.
- 14 Dalfino JC, Adamo MA, Gandhi RH, et al. Conservative management of ventriculoperitoneal shunts in the setting of abdominal and pelvic infections[J]. *J Neurosurg Pediatr*,2012,9(1):69-72.
- 15 Bayston R, Ullas G, Ashraf W. Action of linezolid or vancomycin on biofilms in ventriculoperitoneal shunts in vitro[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2012,56(6):2842-2845.
- 16 von der Brölie C, Simon A, Gröner A, et al. Evaluation of an institutional guideline for the treatment of cerebrospinal fluid shunt-associated infections[J]. *Acta Neurochir (Wien)*,2012,154(9):1691-1697.

[收稿日期 2013-01-08][本文编辑 谭毅 刘京虹]