

神经重症患者中枢神经系统感染多黏菌素局部应用的中国专家共识(2024年版)

中国医师协会神经外科分会神经重症专家委员会 中国神经外科重症管理协作组

通信作者:石广志,首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科,北京 100070,

Email: shiguangzhi@bjtth.org; 冯光,河南省人民医院(郑州大学人民医院)神经外科,

郑州 450003, Email: fengguang@zzu.edu.cn

【摘要】 神经重症患者中枢神经系统感染治疗难度大、病死率高,多重耐药革兰阴性杆菌感染占比逐年升高。多黏菌素是治疗多重耐药革兰阴性杆菌的有效药物,但其血脑屏障通过率,静脉给药难以达到有效的药物浓度,脑室内或鞘内给药等局部应用的方式近年来越来越多地被临床采用,但缺乏相关的规范化操作指引,故本共识专家委员会围绕多黏菌素局部应用治疗中枢神经系统感染的适应证、用法用量、治疗途径等问题进行反复讨论,形成 14 条共识推荐意见,以期多黏菌素中枢神经系统局部应用提供科学和切实可行的临床指导。

【关键词】 神经重症; 中枢神经系统感染; 多黏菌素; 鞘内给药; 脑室内给药

基金项目: 河南省科技厅医学科技攻关项目(202302311183); 北京市医院管理中心“扬帆”重点医学专业发展计划(ZYLX202109)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20240124-00069

Consensus of Chinese experts on topical application of polymyxin in severe central nervous system infections (2024)

Neurological Intensive Care Expert Committee of Neurosurgical Branch of Chinese Medical Association; China Neurosurgical Intensive Care Management Collaborative Group

Corresponding author: Shi Guangzhi, Department of Critical Care, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China, Email: shiguangzhi@bjtth.org; Feng Guang, Department of Neurosurgery, He'nan Provincial People's Hospital (People's Hospital of Zhengzhou University), Zhengzhou 450003, China, Email: fengguang@zzu.edu.cn

【Abstract】 Treatment of severe central nervous system infections in patients with neurological severe diseases is difficult, with high mortality rate. Proportion of multidrug-resistant Gram negative bacteria has been increasing year by year. Polymyxin is an effective drug for multidrug-resistant Gram negative bacteria, but its blood-brain barrier permeability is low, making it difficult for intravenous administration to achieve effective drug concentration. Topical applications such as intracerebroventricular or intrathecal administrations have been increasingly used in clinical practice in recent years, but lack relevant standardized guidelines. Therefore, the expert committee of this consensus has repeatedly discussed the indications, dosage, and treatment routes of topical application of polymyxin in central nervous system infections, and has formed 14 consensus recommendations, with a view to provide scientific and practicable clinical guidance for standardized topical application of polymyxin in central nervous system.

【Key words】 Neurocritical disease; Central nervous system infection; Polymyxin; Intrathecal administration; Intraventricular administration

Fund program: Medical Science and Technology Research Project of Henan Provincial Department of Science and Technology (202302311183); Hospital Key Medical Development-"Yangfan" Project of Beijing Municipal Administration (ZYLX202109)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20240124-00069



在神经重症领域,中枢神经系统感染(central nervous system infections, CNSIs)是影响患者预后转归的重要因素,发病率呈逐年上升趋势。临床分离的 CNSIs 脑脊液致病菌中,多重耐药(multidrug resistance, MDR)和广泛耐药(extensively drug resistant, XDR)的革兰阴性菌占比逐年升高。多黏菌素在治疗中取得了较多临床证据,但多黏菌素全身给药治疗窗窄,组织分布以肝肾为主,无法有效透过血脑屏障;脑室内(IVT)或鞘内(ITH)注射等局部用药的治疗方式越来越多地被临床接受和认可^[1-2]。但目前多黏菌素局部应用治疗 CNSIs 尚无规范化的流程,也存在静脉制剂局部应用、药品配制方案、用药剂量和频次等方面的争议。故本共识专家委员会整合现有国内外诊疗指南、科学研究和临床实践,基于实际存在的问题,聚焦于多黏菌素局部应用治疗 CNSIs 的适应证、药代动力学/药效学特性、给药途径、剂量、用药时程及注意事项等内容制定本共识,以期多黏菌素规范化治疗 CNSIs 提供指导意见,为制定更合理的临床决策提供依据。

本共识专家委员会由国内神经重症、神经内外科、临床药理学部、临床微生物室、医院感染管理科等领域专家组成,其中 95% 为博士学位或具有高级职称成员,分管专家函询、文献检索分析和共识文稿撰写等工作。本共识英文文献检索以 Pubmed、Embase、Web of Science 和 Scopus 数据库内容为基础,中文文献检索以中国生物医学文献数据库、维普中文生物医学期刊数据库、万方医学数据库、中国知网和中国学术期刊网络出版总库这 5 个数据库收录文献为基础,检索年限为 2015 年至今,中文检索策略为“中枢神经系统感染”与“多黏菌素”与“鞘内注射”或“鞘注”或“鞘内给药”或“脑室内注射”或“脑室内给药”;英文检索策略为“central nervous system infections” and “colistin” and “intrathecal” or “intraventricular”,共检索出相关文献 1 325 篇;合并去重逐步筛选出符合条件的文献 376 篇,再根据共识撰写的具体方向及文献的质量级别,最终纳入 49 篇文献,分类总结后得到咨询条目。同时针对临床实践中亟待解决但缺乏循证医学证据的问题制定了相关函询问卷,以邮件和问卷星的方式对 42 位专家进行了四轮专家函询,有效问卷回收率 100%。分析整理后再次发送新一轮函询问卷和重要性评判问卷,直至专家意见基本趋于一致。并于 2023 年 5 月、7 月和 10 月分别召开 3 次专家论证会,根据专家建议进行分析、修改及完善,形成共识终稿。

一、神经重症 CNSIs 流行病学和常见病原菌

神经重症包含重型脑血管病、重型颅脑及脊髓损伤、CNSIs、癫痫持续状态、需生命支持和神经监测的围手术期患者、进展性疑难危重神经系统疾病等。2016~2020 年医院质量监测系统数据库的资料显示,神经重症患者住院病死率为 9%~12%,不良转归发生率为 36%^[3]。本共识中提及的神经重症 CNSIs 包括原发性及继发性感染,其中主要类型为神经外科手术、有创操作、脑脊液漏、人工植入材料等导致的继发性细菌性 CNSIs,临床表现包括发热、意识水平下降、颅内压升高、脑膜刺激征和脑脊液性状改变等^[4-5]。本共识依据患者临床症状及脑脊液参数指标对 CNSIs 的严重程度进行了分级,具体内容见表 1。

CNSIs 病原谱与解剖部位及原发疾病相关,手术后或外伤后致病菌多为金黄色葡萄球菌、肠杆菌。脑室外引流(external ventricular drainage, EVD)、腰大池引流(lumbar drainage, LD)及脑室腹腔分流相关感染致病菌多为表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌、肠杆菌、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌。创伤伴颅底骨折相关感染的致病菌多为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及化脓链球菌。中国细菌耐药监测网(<http://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>)数据显示国内脑脊液致病菌中革兰阳性菌以表皮葡萄球菌为主(18.5%),革兰阴性菌以鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌及阴沟肠杆菌为主,检出率约为 31.8%^[6]。近年来脑脊液中 MDR/XDR 革兰阴性菌的检出率在全国范围内呈逐年升高趋势,归因死亡率高达 15%~50%,已经成为公共卫生领域的重大挑战^[7]。

二、多黏菌素静脉应用治疗 CNSIs 的现状

(一)多黏菌素类药品概述

多黏菌素是由多黏类芽孢杆菌产生的一组碱性环肽类抗菌药物,是治疗耐药革兰阴性杆菌的重要药物,主要通过具有抗菌活性的多肽与革兰阴性菌外膜脂多糖的脂质 A 成分相互作用,增加细胞膜通透性、中和内毒素、促进细菌溶解从而发挥抗菌作用^[8]。该药物为窄谱、浓度依赖性抗菌药物,对绝大多数革兰阴性杆菌有较好的活性,对非发酵菌、不动杆菌属、铜绿假单胞菌、肠杆菌属、克雷伯菌属、嗜麦芽单胞菌属等细菌敏感性较高^[9]。多黏菌素具有亲水、亲脂的特性,有多种不同化学结构,应用于临床的主要为多黏菌素 E 和多黏菌素 B。目前

表 1 CNSIs 严重程度分级

Tab.1 Severity classification of central nervous system infections

CNSIs 分级	体温	临床症状	脑脊液性状	脑脊液参数	其他症状
轻度	>37.5 °C	头痛、呕吐、 GCS 13~15 分、 脑膜刺激征阳性	黄色或微混浊	白细胞计数为 (50~500)×10 ⁶ /L	轻度全身炎症反应
中度	>39 °C	嗜睡或昏睡、GCS 9~12 分、 脑膜刺激征阳性	浑浊或有 絮状物沉渣	白细胞计数为 (500~1 000)×10 ⁶ /L	严重全身炎症反应， 常伴有心率和呼吸加快
重度	<36 °C 或 >39 °C	昏迷、GCS<8 分或较前 下降 2 分、显著颈项强直、 脑膜刺激征阳性	脓性或米汤样	白细胞计数>1 000×10 ⁶ /L 及葡萄糖<1 mmol/L	严重全身炎症反应，伴血流动力 学紊乱，头颅 CT 或 MRI 显示因 感染导致的脑室扩大、脑积水、 脑室内积脓、脑室分隔等征象

CNSIs: 中枢神经系统感染; GCS: 格拉斯哥昏迷量表

国内外已上市的注射用多黏菌素类药物有 3 种: 注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠 (colistin methanesulfonate, CMS)、注射用硫酸黏菌素 (colistin sulfate) 和注射用硫酸多黏菌素 B (polymyxin B sulfate)(表 2)。

(二)多黏菌素类药品药代动力学

多黏菌素类药物的药代动力学研究多以重症患者为主, 药物敏感性试验的操作难度较大, 国际药物敏感性折点尚不统一。多黏菌素的剂量单位主要有两种: 国际单位 (U) 和多黏菌素 E 基质 (colistin base activity, CBA) 的毫克数 (mg)。不同类型多黏菌素类药物剂量单位的换算方式为: 硫酸多黏菌素 B 1 mg=1 万 U; CMS 100 万 U≈80 mg CMS ≈33 mg CBA; 硫酸黏菌素 1 mg≈2.27 万 U。

多黏菌素 B 以其活性形式直接给药, 在达到稳定时血药峰浓度为 2.4~14.0 mg/L, 血液中游离子浓度为 0.42, 半衰期为 9.0~11.5 h^[10]。多黏菌素 B 在体内主要通过非肾脏途径代谢, 仅有 4% 经肾排出, 因此多黏菌素 B 的代谢受肾脏影响可能较小^[11]。CMS 为前体药物, 需在体内转化为有活性的多黏菌素 E 起效, 给药后约 2/3 CMS 直接通过肾脏代谢清除, 消除半衰期为 2~12 h, 剩余的 CMS 在体内转化为活性的多黏菌素 E, 7~8 h 后达到血药峰浓度, 转化后的

活性单位约 1% 经肾脏排出^[12]。肾脏功能对 CMS 药动学影响较大, 需结合肌酐清除率进行剂量调整。硫酸黏菌素具有直接的杀菌活性, 现有文献显示静脉注射硫酸粘菌素的代谢特点与硫酸多粘菌素 B 相似, 静脉注射 1.25~2.5 mg/kg, 血药峰浓度为 2~3 mg/L, 其消除半衰期为 4~6 h^[13]。

(三)多黏菌素治疗 CNSIs 的困境

多黏菌素类药物是目前治疗 MDR/XDR 革兰阴性菌 CNSIs 的有效药物, 其为浓度依赖性, 神经重症感染患者首次静脉使用时需给予负荷剂量。但多黏菌素全身给药治疗窗窄, 单独使用抗菌效果不佳, 提高剂量则会增加不良反应和导致高耐药风险。多黏菌素的耐药机制主要包括染色体基因和质粒基因介导的耐药、LOS 促修饰酶的产生等; 异质性耐药率高达 10.1%。为减少多黏菌素的耐药, 对碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌 (carbapenem-resistant organism, CRO) 导致的侵袭性感染, 临床上应避免单独使用多黏菌素, 推荐多黏菌素联合其他抗菌药物治疗; 对 MDR/XDR 革兰阴性菌引起的感染, 需联合 2 种或 3 种抗菌药物。且应结合当地多黏菌素类药物对目标病原菌的最小抑菌浓度 (MIC) 分布情况给予不同的给药剂量和时程优化。

一项多黏菌素单药对比多黏菌素联合治疗

表 2 目前国内注射用多黏菌素类药品种类

Tab.2 Types of injectable polymyxin drugs currently used in China

项目	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	注射用硫酸黏菌素	注射用硫酸多黏菌素 B*
规格	150 mg/支	200 万单位/支	50 万单位/支
贮藏条件	不超过 30 °C 密闭保存	遮光, 不超过 25 °C 密闭保存	密封, 在凉暗 (避光并不超过 20 °C) 干燥处保存
剂型	冻干粉针	冻干粉针	冻干粉针
性状	白色或类白色块状物或粉末	白色或类白色块状物或粉末	白色至微黄色粉末或块状 白色或类白色粉末或疏松块状物

*为药品说明书中推荐使用鞘内注射治疗



CRO 感染的 Meta 分析显示,多黏菌素单药治疗的患者死亡率明显高于多黏菌素联合其他抗菌药物治疗的患者死亡率(总体 uOR 为 1.57, 95% CI : 1.06~2.32)^[14]。

药物血脑屏障的透过率及脑脊液中的浓度是影响 CNSIs 治疗效果的关键因素。多黏菌素类药物分子量相对较大,不易透过血脑屏障,脑脊液浓度仅为血清的 5%,需大剂量静脉给药才能达到杀菌浓度,而大剂量静脉用药易引起肾损伤及中枢神经毒性^[2]。IVT/ITH 注射多黏菌素可通过脑脊液循环快速起效,有效避开血脑屏障,具有给药量少、作用力强、生物利用度高和毒副作用小等优点。研究显示多黏菌素 B 治疗 MDR 鲍曼不动杆菌相关的脑膜炎时,当多黏菌素 B 静脉滴注 45 mg 时,脑脊液中多黏菌素 B 的浓度仅为 1.33 mg/L,难以达到有效杀菌浓度^[15]。而采用 IVT/ITH 注射多黏菌素治疗颅内 MDR 鲍曼不动杆菌感染时可降低 84% 的死亡率^[16]。因此对于 MDR/XDR 革兰阴性菌导致的中重度 CNSIs,可通过 IVT/ITH 注射多黏菌素提高脑脊液药物浓度,减少不良反应发生风险。

推荐意见 1:多黏菌素治疗 CNSIs 应结合病原菌、药敏结果,联合使用其他体外有活性的抗菌药物。建议多黏菌素早期、足量、联合、长疗程应用,提高微生物清除率。

推荐意见 2:多黏菌素血脑屏障透过率低,对于 MDR/XDR 不动杆菌属、铜绿假单胞菌、肠杆菌等导致的中重度 CNSIs,建议多黏菌素静脉联合 IVT/ITH 辅助治疗,提高脑脊液药物分布浓度。

三、多黏菌素局部应用治疗 CNSIs 的适应证和启动时机

脑脊液培养是 CNSIs 诊断的金标准,但阳性率不足 10%,且至少需要培养 3~5 d 才能得到结果,而抗菌药物每延用 1 h,并发症和死亡率分别增加 30% 和 12.6%^[17]。宏基因组学第二代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)技术可以非靶向性地检测脑脊液标本中存在的细菌、真菌、病毒和寄生虫等病原体的核酸序列。研究表明 mNGS 在脑炎与脑膜炎诊断中的敏感度高达 73%,特异度为 99%^[18]。对于存在 CNSIs 高危因素的患者,即年龄大于 70 岁、血糖异常、免疫功能低下、多次颅脑手术、术中有植入物、穿刺道出血、双侧同时行 EVD、术后频繁留取脑脊液、合并脑脊液漏等,若出现发热、意识和精神状态改变、颅内压升高、脑膜刺激征,即高度怀疑 CNSIs。应尽量在抗生素使用前,早

期留取脑脊液送检,完善病原菌培养或 mNGS 检测,根据检测结果结合患者的临床表现,早期制定 CNSIs 的抗菌治疗方案。

研究表明 IVT 与静脉联合用药组患者多黏菌素平均脑脊液/血液浓度比值(0.420)明显高于单纯静脉用药组(0.070)和单纯 IVT 给药组(0.108),且联合治疗组的微生物清除率更高^[19]。因此对于 MDR/XDR 革兰阴性菌导致的 CNSIs,建议静脉联合 IVT/ITH 注射多黏菌素,同时根据药敏结果联合静脉使用其他抗菌药物,如美罗培南、头孢吡肟、头孢他啶等。

多黏菌素治疗 CNSIs 局部应用可考虑用于以多黏菌素为基础的多药联合治疗静脉给药治疗无效、不耐受全身抗菌药物给药、严重脑室炎、脑脊液培养持续阳性患者。

推荐意见 3:对于高度怀疑 CNSIs 的患者,建议早期完善脑脊液检测、病原学培养或 mNGS 检测,尽早启动目标性抗感染治疗。

推荐意见 4:对于脑脊液细菌培养或 mNGS 病原学检测确诊为 CRO 的重度 CNSIs,可早期(24~48 h 内)实施多黏菌素静脉联合 IVT/ITH 注射。对于多黏菌素全身用药 48~72 h 仍未取得预期效果,感染控制不佳的 CRO 所致的中度 CNSIs,建议多黏菌素静脉联合 IVT/ITH 注射。

四、多黏菌素局部应用给药方案

(一)给药途径

多黏菌素治疗 CNSIs 局部应用的途径包括 EVD、LD 或间断腰穿。多黏菌素局部应用可延长药物在中枢神经系统内的分布半衰期和消除半衰期,减小表观分布容积和清除率,提高中枢神经系统药物峰浓度^[20]。EVD 和 LD 除局部给药外,还可有助于脑脊液循环代谢、促进脑脊液廓清、引流病原菌的渗出物及炎性因子,从而降低脑脊液中的细菌浓度、防止室管膜和蛛网膜下腔粘连、减少切口局部脑脊液漏及降低颅内压^[21]。当合并明显的颅内占位性病变、环池结构不清或严重的颅内压增高时,禁忌使用腰椎穿刺或 LD。对于 IVT 与 ITH 注射这两种途径的选择,目前尚无系统研究。CNSIs 时脑脊液性状常混浊黏稠,由于脑脊液循环途径是从脑室到基底池,然后到大脑和脊髓周围的蛛网膜下腔,IVT 注射多黏菌素可确保药物在中枢神经系统的均匀分布。而通过 ITH 注射给药后,还需抵抗重力作用,脑室内的药物分布较少,药物浓度变化较大,难以达到治疗水平。研究表明接受 IVT 注药患



者的脑脊液病原菌清除率要明显高于 ITH。因此对于颅内感染的治疗, IVT 注射优于 ITH。ITH 注射对治疗脊髓系统感染更具优势, 鞘内低速注射 ($<1 \mu\text{L}/\text{min}$) 可避免脑脊液压力瞬时升高^[22]。对于伴颅内压明显升高、颅内和椎管内压力梯度差较大、脑脊液循环通路梗阻、环池显影不清、脑脊液浑浊黏稠的重度 CNSIs 患者, 推荐使用 EVD 经脑室药物治疗。对于中度的 CNSIs, 若颅内压力不高且稳定, 或伴脊髓系统感染, 可使用 LD 促进脑脊液的循环, 并给予多黏菌素的 ITH 注射。

对于 EVD 引起的 CNSIs, 建议早期移除并更换新的导管。但 EVD 重新置管也是 CNSIs 的独立危险因素, 感染风险可增加 10 倍, 因此对于通过 IVT 注射多黏菌素治疗 CNSIs, 考虑可给予长程引流, 以提高感染治愈率^[23]。MDR/XDR 革兰阴性菌导致的 CNSIs 的治疗需长时程, 可给予 EVD 序贯 LD 治疗, 实现足疗程局部给药。序贯 LD 置管的时机目前观点不一, 建议 LD 引流在脑脊液循环通畅及颅内压稳定后实施, 应实施控制性引流避免 LD 引流过快导致颅内压剧烈变化和继发性颅内出血的发生。负压辅助愈合 (vasuum assisted closure, VAC) 装置可促进多种类型手术切口的愈合, 减轻创口水肿, 并有效降低感染风险^[24]。对于长时程引流或局部注射的 EVD/LD, 可给予 VAC 辅助治疗, 可延长带管时间并减少感染风险。

研究表明通过 Ommaya 囊 IVT 注射多黏菌素可成功治疗 XDR 鲍曼不动杆菌导致的 CNSIs^[25]。Ommaya 囊可通过多次穿刺储液囊实现脑脊液的检验、引流、脑室内给药等, 也可用于过渡性脑脊液廓清, 并减少反复置管及外引流导管相关感染的风险, 但 Ommaya 囊脑脊液引流是否充分应引起重视。

对于需手术干预的 CRO 相关 CNSIs, 若引流效果不佳或感染灶清除不彻底, 可将多黏菌素类药物用于术中灌洗, 灌洗液体量视术中情况个体化考量。

推荐意见 5: 多黏菌素局部应用的主要途径包括 EVD、LD、间断腰穿给药。对于脑水肿较严重、颅内压较高、脑脊液混浊黏稠的 CNSIs 患者, 首选通过 IVT 注射实现多黏菌素的均匀分布; 对于脊髓感染, ITH 局部用药效果优于 IVT 注射。

推荐意见 6: 对于用药疗程较长的 CNSIs 患者, 可给予 EVD 序贯 LD 治疗, 实现长时程引流及局部给药。

(二) 给药剂量

多黏菌素局部应用治疗 CNSIs 已积累了一定的

证据和经验, 但各项研究中的目标人群、给药途径、多黏菌素使用剂量及给药频次异质性较大。2017 年的一项系统性研究显示使用 IVT/ITH 注射联合静脉多黏菌素 B 治疗 MDR/XDR 鲍曼不动杆菌脑膜炎/脑室炎时临床治愈率可达到 74% (ITH 的剂量是 10 万 U/24 h)^[26]。另一项研究中 IVT 注射多黏菌素 B 的剂量为 5 万 U/24 h^[27]。2015 年一项前瞻性研究中使用 CMS 治疗 MDR 鲍曼不动杆菌脑膜炎/脑室炎, IVT/ITH 注射剂量为 17 万 U/24 h, 临床治愈率达到 87.0%^[28]。2019 年 Mizrahi 等^[29] 采用 ITH 注射 CMS 治疗 MDR 鲍曼不动杆菌相关脑室炎, 剂量为 30 万 U/次, 2 次/24 h, 71.4% 患者脑脊液恢复正常且未再复发。目前临床推荐多黏菌素类药物常规 IVT/ITH 给药的剂量为: 多黏菌素 B 5 万 U/24 h, 多黏菌素 E 甲磺酸钠 10 (1.6~40.0) mg/24 h, 硫酸黏菌素 5 万 U/24 h。多黏菌素局部应用时溶媒应为 0.9% 氯化钠溶液, 不少于 5 mL。应缓慢匀速 IVT/ITH 注射, 降低神经毒性刺激并避免颅内压急剧变化, 单次注射时程应不低于 5 min。

IVT 注射抗菌药物是一种高效的给药方式, 可通过脑脊液循环及重力扩散作用, 使药物直接到达病变部位, 从而发挥较高效能的治疗作用, 其代谢受患者脑室大小、脑脊液引流量、药物分布容积、脑脊液清除能力等因素影响, 个体差异较大^[30]。因此, 多黏菌素 IVT/ITH 给药的剂量和频率应依据每日脑脊液引流量在常规推荐剂量的基础上动态调整。裂隙脑室指双侧脑室最宽处 $<3 \text{ mm}$, 脑脊液含量较正常脑室减少, 建议裂隙脑室应减少多黏菌素局部给药剂量。扩大脑室指双额角径或颅内径 (Evans 指数) 大于 0.33, 应增加多黏菌素局部给药剂量^[31]。

颅内感染严重程度影响治疗时程及药物剂量。2016 年一项关于 MDR 肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌相关脑室炎的研究中, 根据脑脊液白细胞数目调整 ITH 注射的 CMS 剂量。如果脑脊液白细胞计数高于 5 000 个/ μL , 则每 12 小时 IVT 注射 10 万单位 CMS; 如果计数低于 5 000 个/ μL , 则每 24 小时 IVT 注射 10 万单位 CMS, 临床治愈率为 86.4%^[32]。对于 MDR/XDR 肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌导致的 CNSIs, 多黏菌素局部应用剂量应该更高, 研究表明多黏菌素局部应用总剂量超过 175 万 U 的治疗效果更佳^[33]。因此, 应根据感染严重程度动态调整多黏菌素 IVT/ITH 给药的剂量和频率, 具体内容见表 3。

(三) 管路夹闭

多黏菌素局部给药后, 为了减缓多黏菌素的药物清除和延长脑脊液中的半衰期 $t_{1/2}$, 应在 IVT/ITH



注射后夹闭 EVD 或 LD。各项研究中引流管夹闭时长从 0.5 h 到 6 h 不等,颅内压的变化、脑脊液性状与患者的耐受性决定引流管夹闭时长。常规管路夹闭时长为 1~2 h,以使药物在脑脊液中均匀分布,同时应密切观察患者意识、瞳孔、颅内压及呼吸节律等变化^[34]。若颅内压增高时,建议缩短引流管夹闭时间至 1 h。如果引流液混浊易堵塞引流管,可在不夹管情况下抬高引流管 2 h 后恢复注药前引流管高度。

推荐意见 7:为减缓脑脊液中多黏菌素的消除,IVT/ITH 注射后应夹闭 EVD 或 LD,常规管路夹闭时长为 1~2 h,以使药物在脑脊液中均匀分布。

(四)给药时程

多黏菌素治疗 CNSIs 无统一时程,多为临床医师经验性治疗。建议治疗时程至少 2 周,根据临床症状、影像检查及脑脊液指标综合判断是否停药。治疗的持续时间取决于原发疾病、感染的严重程度和致病菌的毒力,但多黏菌素短时程治疗(小于 7 d)与更高的死亡率相关^[35]。对革兰阴性杆菌导致的轻、中度 CNSIs 建议治疗约 3 周,重度 CNSIs 为长时程治疗 4~8 周,脑脓肿通常治疗 4~6 周或治疗至 CT 或 MRI 显示病灶吸收^[36]。

CNSIs 临床治愈标准为排除身体其他部位感染后,1~2 周内下列指标连续 3 次正常为临床治愈:(1)体温正常;(2)临床感染体征消失;(3)血液白细胞、中性粒细胞、降钙素原等感染指标正常;(4)脑脊液常规白细胞数量符合正常标准;(5)脑脊液生化糖含量正常,脑脊液葡萄糖含量/血清葡萄糖含量 ≥ 0.66 ^[37]。

推荐意见 8:多黏菌素治疗 CNSIs 时程至少 2 周,根据临床症状、影像检查、脑脊液指标综合判断

是否停药。

推荐意见 9:(1)CNSIs 在达到临床治愈标准后即可停止局部应用多黏菌素;(2)脑脊液检测结果恢复正常,脑脊液培养或 mNGS 检测结果阴性,亦可停止多黏菌素局部应用;但仍需继续全身静脉应用抗菌药物 1~2 周,具体治疗时程应根据临床症状改善情况和脑脊液检测结果动态调整。

五、多黏菌素局部应用院内感染防控

CNSIs 多为继发性感染,积极有效的院内感染防控可降低 MDR 细菌感染率。EVD/LD 是实施多黏菌素局部应用的重要途径,但其感染率高达 8%~32%^[38]。置管流程及后期管理过程中多种因素都可导致引流管相关感染。Altschul 等^[39]回顾性分析了 710 例放置 EVD 患者的感染率,发现急诊室行 EVD 的感染率为 13%,而 ICU/手术室行 EVD 的感染率仅为 7.7%,提示清洁环境有助于降低感染率。研究证明集束化防控措施能有效降低 EVD/LD 相关感染,包括去除置管部位毛发,使用含醇消毒剂进行皮肤消毒、手卫生,最大化无菌屏障,使用氯己定敷贴及预防性静脉注射抗生素等。引流管材质也是降低 CNSIs 发生率的重要因素,抗银涂层或克林霉素、利福平等抗菌药物浸渍的 EVD 导管均可有效降低术后感染发生率。引流管留置时间过长是 CNSIs 的高危因素之一,引流管留置时间超过 12 d 时感染风险会增加约 10.0%;在 7~10 d 内更换引流管,感染的风险可降低约 3%^[40]。脑脊液漏也是 EVD/LD 相关感染的危险因素,引流管皮下潜行距离不短于 5 cm 后引出固定可以减少穿刺部位脑脊液漏及颅内感染的风险^[41]。同时应保持伤口敷料清洁干燥,加强引流管口周围皮肤消毒,按照无菌原则定期换

表 3 多黏菌素脑室内/鞘内给药个体化剂量和频率

项目	注射用硫酸多黏菌素 B	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	注射用硫酸黏菌素
规格	50 万单位	150 mg	50 万单位
常规推荐	5 万 U/24 h	10 mg/24 h	5 万 U/24 h
脑脊液引流量 >200 mL/24 h	(5~8) 万 U/24 h	10~14 mg/24 h	(5~8) 万 U/24 h
脑脊液引流量 50~200 mL/24 h	5 万 U/24 h	10 mg/24 h	5 万 U/24 h
脑脊液引流量 <50 mL/24 h	(3~5) 万 U/24 h	6~10 mg/24 h	(3~5) 万 U/24 h
裂隙脑室	(3~5) 万 U/24 h	6~10 mg/24 h	(3~5) 万 U/24 h
扩大脑室	(5~8) 万 U/24 h	10~14 mg/24 h	(5~8) 万 U/24 h
中度 CNSIs	5 万 U/24 h	10 mg/24 h	5 万 U/24 h
		1 次/d, 连续使用 3 d 后改隔日 1 次	
重度 CNSIs	(5~8) 万 U/24 h	10~14 mg/24 h	(5~8) 万 U/24 h
		1 次/d, 连续使用	



药。IVT/ITH注射的细节管理是预防并发症的关键环节,注意无菌维护,防止医源性感染,标准化的给药流程可保证临床治疗的安全性和有效性。具体操作流程见图1。



图1 多黏菌素脑室内/鞘内给药院内感染防控操作流程

Fig. 1 Intraventricular/intrathecal administration of polymyxin for hospital infection prevention and control operation flowchart

推荐意见 10: 采取集束化防控措施预防 EVD/LD 相关感染,包括置管时最大化无菌屏障、严格无菌操作、有条件时使用抗菌导管、采用皮下潜行引出导管(潜行距离不短于 5 cm)。根据治疗需要,必要时变更穿刺部位并更换引流管。

推荐意见 11: 多黏菌素 IVT/ITH 注药时严格实施规范化无菌操作及标准化的给药流程,包括药物配制、给药细节管理、给药后消毒处理等,避免操作引发的继发性 CNSIs。加强局部给药后的监护管理与日常维护,保证临床治疗的安全性。

六、多黏菌素局部应用监测评价

多黏菌素局部应用的过程中应动态监测患者生命体征、体温、瞳孔、意识状态、神经系统体征、癫痫等临床神经症状、颅内压、感染指标、脑脊液参数及培养结果、影像学检查结果、引流液量和性状的变化等,全程评估治疗反应性。mNGS 探针捕获 (IDseq™ Ultra) 技术是在 mNGS 检测技术上的进一步革新,通过设计合成靶向目标区域的特异性探针,实现病原体高敏检出^[42]。mNGS 半定量检测技术可动态检测脑脊液病原体核酸载量,有助于评估抗感染治疗的效果,监测 CNSIs 治疗进程。

多黏菌素血药浓度与抗菌效果、肾毒性紧密相关,神经重症患者体内多黏菌素药代动力学变化较

大,血药浓度监测可评估治疗效果,同时能降低肾脏损伤的风险。多黏菌素具有浓度依赖性的杀菌活性,其治疗效果严格依赖于给药时曲线下面积与微生物最低抑菌浓度(MIC)的比值。共识中推荐的外周血中多黏菌素类药物浓度的范围为:当病原菌的 MIC≤2 mg/L 时,多黏菌素 E 的平均稳态血药浓度应达到 2 mg/L,多黏菌素 B 的平均稳态血药浓度应为 2~4 mg/L,多黏菌素局部应用时目标脑脊液药物浓度应为致病菌 MIC 的 10~20 倍^[1]。

脑脊液中药物浓度是治疗成功的关键,EVD 和 LD 引流脑脊液会影响多黏菌素的局部药物浓度,剂量不足是导致多黏菌素治疗失败和患者死亡率升高的独立危险因素。多黏菌素脑脊液浓度动态监测旨在评价局部给药后浓度是否能够达到目标范围,对优化给药方案、降低药物不良反应具有重要意义^[43]。

推荐意见 12: 推荐有条件的医院在使用多黏菌素治疗 CNSIs 期间,在多黏菌素规律局部应用达到稳态浓度后,即在连续局部用药 3 次后,第 4 次局部给药前监测脑脊液多黏菌素谷浓度,并根据监测结果动态调整多黏菌素给药剂量及频次。

七、多黏菌素静脉及局部应用不良反应

(一)多黏菌素静脉应用的不良反应

对多黏菌素或本品含有的其他成分过敏者禁忌使用多黏菌素类药物。孕妇应避免使用,尽量避免接种疫苗时使用,同时应避免与肌肉松弛剂、神经毒性药物、严重的肾毒性药物合用。多黏菌素全身静脉应用的主要不良反应为肾毒性,可表现为蛋白尿、管型尿、氮质血症以及肌酐的升高,其发生率为 3%~46%。使用多黏菌素 E 患者的肾毒性发生率显著高于使用多黏菌素 B 患者(95% CI: 0.39~0.84, P=0.005)^[44]。大多数报道的肾毒性为轻症,多发生于治疗的第 1 周,停药后肾功能会逐步恢复。对于合并肾功能不全的 CNSIs 患者,多黏菌素全身静脉给药时需结合每日肌酐清除率及药品说明书,减少每日给药剂量和给药频率,并接受严密观察,尽量避免可能增加患者肾毒性风险的因素。接受血液净化的患者不需要调整多黏菌素 B 的剂量但需行血药浓度监测,多黏菌素 E 应根据透析的方式及频率动态调整药物剂量。因炎症过程中组胺释放导致黑色素细胞活化,多黏菌素 B 静脉应用后可导致色素沉着,发生率为 8%~15%,部分患者在停药后肤色可恢复^[45]。

(二)多黏菌素局部应用的不良反应



多黏菌素的神经毒性主要表现为头晕、共济失调、面部潮红、嗜睡、外周感觉异常及胸痛。神经毒性可能与其诱导的线粒体功能障碍导致活性氧诱导细胞凋亡有关,也可能与多黏菌素抑制神经-肌肉接头乙酰胆碱的释放、延长去极化过程及耗尽钙离子和促进组胺释放有关。多黏菌素还可直接作用于神经元,引发神经细胞损伤^[46]。多黏菌素神经毒性发生率较肾毒性少见,一般<7%,为剂量依赖性,停药后可逆转。此外,还有研究表明白蛋白的补充,减少肌松剂、镇静剂以及激素、非甾体类抗炎药物的使用也有可能有效降低多黏菌素的神经毒性^[47]。

多黏菌素局部用药时不良反应的发生率和严重程度与多种因素有关,包括药物吸收程度、药物不良反应、药物清除途径及合并用药潜在不良反应的叠加效应等,高危因素为高龄或同时使用其他神经毒性的药物。约 15.4% 的患者 IVT/ITH 注射多黏菌素后可出现不良反应,如发热、注射部位疼痛、呕吐、颈部僵硬、脑脊液细胞计数和蛋白升高等化学性炎症,一般不遗留后遗症^[48]。部分病例报道中可见癫痫发作、颅内压增高、肌张力减退、意识障碍和膈肌麻痹,治疗期间应密切监测。用药前应充分评估风险,并制定不良反应处理预案,可从低浓度开始逐渐加量给药,以减少局部不良反应。昏迷患者可借助脑电图、超声、肌电图及颅内压监测等方式评估有无不良反应发生。多黏菌素与其他神经毒性药物同时使用易导致呼吸困难、低氧血症及血流动力学紊乱。频繁 ITH 注射也容易造成腰大池的粘连包裹、便秘、尿潴留及马尾综合征等^[49]。国内大多数多黏菌素类药物目前尚无局部应用的专用剂型及说明书推荐,需要与患者及家属充分沟通获得知情同意,并密切观察不良反应。当出现上述不良反应时建议减量或者停止药物使用。

推荐意见 13: 多黏菌素局部用药前应充分评估风险,并制定不良反应应急预案,以减少局部不良反应。对于昏迷患者,可借助脑电图、超声、肌电图及颅内压监测等技术客观评估。

推荐意见 14: 多黏菌素全身及局部应用时应加强监测,出现不良反应时积极对症治疗,必要时考虑减量或停止药物使用。

八、总结与展望

多黏菌素局部应用的规范管理与神经重症 CNSIs 的预后息息相关。深入探讨多黏菌素局部应用的方式方法,加强临床和基础研究,丰富理论和

实践将有效改善 CNSIs 的临床疗效。现有的研究大多存在样本量小、给药途径及用药方案差异较大等问题,且目前该领域研究多处于探索阶段,因此本共识未制定推荐等级和证据级别,仅根据现有的文献和专家意见,对多黏菌素局部应用方案在神经重症 CNSIs 治疗的全程管理提供参考并给予专家建议。本共识仅供本行业医疗人员使用,不具备法律效力。建议在临床工作中使用多黏菌素时结合患者病情和药品说明书综合考量,权衡治疗风险和获益后个体化应用。

执笔: 韩冰莎(河南省人民医院)、赵经纬(首都医科大学附属北京天坛医院)、赵迪(河北医科大学第四医院)、李娇(河南省人民医院)

专家委员会成员名单(按姓氏汉语拼音排序): 包义君(中国医科大学附属第四医院)、柴文昭(北京协和医院)、常银江(濮阳市人民医院)、陈文劲(首都医科大学附属宣武医院)、程剑剑(河南省人民医院)、冯军峰(上海交通大学医学院附属仁济医院)、冯光(河南省人民医院)、高亮(上海市第十人民医院)、杭春华(南京大学医学院附属鼓楼医院)、韩冰莎(河南省人民医院)、胡锦涛(复旦大学附属华山医院)、黄齐兵(山东大学齐鲁医院)、黄贤键(深圳市第二人民医院)、江荣才(天津医科大学总医院)、李呈龙(山西省人民医院)、李娇(河南省人民医院)、李敏(空军医科大学附属唐都医院)、刘红梅(河南省人民医院)、刘劲芳(中南大学湘雅医院)、吕品(河南省人民医院)、邱炳辉(南方医科大学南方医院)、石广志(首都医科大学附属北京天坛医院)、孙明洁(河南省人民医院)、王宁(首都医科大学附属宣武医院)、吴毅(华南理工大学附属第六医院)、王炬(河南省人民医院)、王山梅(河南省人民医院)、王天才(南阳市南石医院)、谢晓琪(四川大学华西医院)、杨小锋(浙江大学医学院附属第一医院)、周建新(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、张国斌(天津市环湖医院)、张琳琳(首都医科大学附属北京天坛医院)、张明(河南省人民医院)、张万宏(开封市中心医院)、张泽立(山东大学齐鲁医院)、赵迪(河北医科大学第四医院)、赵经纬(首都医科大学附属北京天坛医院)、赵卫平(内蒙古自治区人民医院)、赵宗茂(河北医科大学第四医院)、周敏(中国科学技术大学第一附属医院)、周文科(新乡医学院第一附属医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) [J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(1): 10-39. DOI: 10.1002/phar.2209.
- [2] Karvouniaris M, Brotis A, Tsiakos K, et al. Current perspectives on the diagnosis and management of healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 697-721. DOI: 10.2147/IDR.S326456.
- [3] Olm-Shipman C, Moheet AM. Quality improvement in

- neurocritical care[J]. *Crit Care Clin*, 2023, 39(1): 17-28. DOI: 10.1016/j.ccc.2022.06.002.
- [4] Ang B, Umaphathi T, Lim T. The changing epidemiology of central nervous system infection: can radiologists keep up? [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2023, 33(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.nic.2022.03.002.
- [5] Giovane RA, Lavender PD. Central nervous system infections[J]. *Prim Care*, 2018, 45(3): 505-518. DOI: 10.1016/j.pop.2018.05.007.
- [6] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(5): 521-530. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.05.001.
- Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021[J]. *Chin J Infect Chemother*, 2022, 22(5): 521-530. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.05.001.
- [7] Kadivarian S, Rostamian M, Dashtbin S, et al. High burden of MDR, XDR, PDR, and MBL producing Gram negative bacteria causing infections in Kermanshah health centers during 2019-2020 [J]. *Iran J Microbiol*, 2023, 15(3): 359-372. DOI: 10.18502/ijm.v15i3.12896.
- [8] Dubashynskaya NV, Skorik YA. Polymyxin delivery systems: recent advances and challenges[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(5): 83. DOI: 10.3390/ph13050083.
- [9] Rabanal F, Cajal Y. Recent advances and perspectives in the design and development of polymyxins[J]. *Nat Prod Rep*, 2017, 34(7): 886-908. DOI: 10.1039/c7np00023e.
- [10] Nation RL, Forrest A. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicodynamics of polymyxins: implications for therapeutic use[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1145: 219-249. DOI: 10.1007/978-3-030-16373-0_15.
- [11] Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(5): 565-571. DOI: 10.1093/cid/ciw839.
- [12] Wang PL, Liu P, Zhang QW, et al. Population pharmacokinetics and clinical outcomes of polymyxin B in paediatric patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(11): 3000-3008. DOI: 10.1093/jac/dkac265.
- [13] Nation RL, Li J, Cars O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(2): 225-234. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70850-3.
- [14] Zusman O, Altunin S, Koppel F, et al. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(1): 29-39. DOI: 10.1093/jac/dkw377.
- [15] Xing H, Cheng C, Zhang Y, et al. Successful treatment with intrathecal and intravenous polymyxin b-based combination against mdr acinetobacter baumannii meningitis in pediatric patient: a case report[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 564991. DOI: 10.3389/fped.2021.564991.
- [16] Pan S, Huang X, Wang Y, et al. Efficacy of intravenous plus intrathecal/intracerebral ventricle injection of polymyxin B for post-neurosurgical intracranial infections due to MDR/XDR *Acinetobacter baumannii*: a retrospective cohort study[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7: 8. DOI: 10.1186/s13756-018-0305-5.
- [17] Miao Q, Ma Y, Wang Q, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(suppl_2): S231-S240. DOI: 10.1093/cid/ciy693.
- [18] Miller S, Naccache SN, Samayoa E, et al. Laboratory validation of a clinical metagenomic sequencing assay for pathogen detection in cerebrospinal fluid[J]. *Genome Res*, 2019, 29(5): 831-842. DOI: 10.1101/gr.238170.118.
- [19] Batirel A, Balkan II, Karabay O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(8): 1311-1322. DOI: 10.1007/s10096-014-2070-6.
- [20] Yu XB, Huang YY, Zhang XS, 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. DOI: 10.1111/bcp.15238.
- [21] Chung DY, Olson DM, John S, et al. Evidence-based management of external ventricular drains[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(12): 94. DOI: 10.1007/s11910-019-1009-9.
- [22] Liang W, Yuan-Run Z, Min Y. Clinical presentations and outcomes of post-operative central nervous system infection caused by multi-drug-resistant/extensively drug-resistant *acinetobacter baumannii*: a retrospective study[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2019, 20(6): 460-464. DOI: 10.1089/sur.2018.286.
- [23] Hoffman H, Jalal MS, Chin LS. The incidence of meningitis in patients with traumatic brain injury undergoing external ventricular drain placement: a nationwide inpatient sample analysis[J]. *Neurocrit Care*, 2019, 30(3): 666-674. DOI: 10.1007/s12028-018-0656-z.
- [24] Poteet SJ, Schulz SA, Pivoski SP, et al. Negative pressure wound therapy: device design, indications, and the evidence supporting its use[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2021, 18(2): 151-160. DOI: 10.1080/17434440.2021.1882301.
- [25] Benveniste RJ, Iyer SG, Jamshidi AM. Delayed subdural fluid collections after Ommaya reservoir placement[J]. *J Neurosurg Sci*, 2023, 67(3): 324-330. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.05187-5.
- [26] Tsimogianni A, Alexandropoulos P, Chantziara V, et al. Intrathecal or intraventricular administration of colistin, vancomycin and amikacin for central nervous system infections in neurosurgical patients in an intensive care unit[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(3): 389-390. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.002.
- [27] Lu X, Zhong C, Chen H, et al. Treatment of central nervous system infection caused by multidrug-resistant *klebsiella pneumoniae* with colistin sulfate intravenously and intrathecally:



- a case report[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(12): 1482. DOI: 10.3390/ph15121482.
- [28] Schiaroli E, Pasticci MB, Cassetta MI, et al. Management of meningitis caused by multi drug-resistant acinetobacter baumannii: clinical, microbiological and pharmacokinetic results in a patient treated with colistin methanesulfonate[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015, 7(1): e2015055. DOI: 10.4084/MJHID.2015.055.
- [29] Mizrahi CJ, Benenson S, Moscovici S, et al. Combination treatment with intravenous tigecycline and intraventricular and intravenous colistin in postoperative ventriculitis caused by multidrug-resistant acinetobacter baumannii[J]. *Cureus*, 2019, 11(1): e3888. DOI: 10.7759/cureus.3888.
- [30] Ni M, Zhao L, Zhang WJ, et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration alone in intracranial infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57(3): 106281. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106281.
- [31] Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal antibacterial and antifungal therapies[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(3): e00190-19. DOI: 10.1128/CMR.00190-19.
- [32] Fotakopoulos G, Makris D, Chatzi M, et al. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(3): 603-610; discussion 610. DOI: 10.1007/s00701-016-2702-y.
- [33] Hussein M, Schneider-Futschik EK, Paulin O, et al. Effective strategy targeting polymyxin-resistant gram-negative pathogens: polymyxin B in combination with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline[J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(6): 1436-1450. DOI: 10.1021/acsinfectdis.0c00108.
- [34] Chen F, Deng X, Wang Z, et al. Treatment of severe ventriculitis caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* by intraventricular lavage and administration of colistin[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 241-247. DOI: 10.2147/IDR.S186646.
- [35] Alosaimy S, Jorgensen S, Rybak MJ. The optimal use of the polymyxins before their time is up[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(1): 7-9. DOI: 10.1002/phar.2207.
- [36] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): e18-55. DOI: 10.1093/cid/ciq146.
- [37] McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, et al. Acute bacterial meningitis in adults[J]. *Lancet*, 2016, 388(10063): 3036-3047. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30654-7.
- [38] Chusri S, Sakarunchai I, Kositpantawong N, et al. Outcomes of adjunctive therapy with intrathecal or intraventricular administration of colistin for post-neurosurgical meningitis and ventriculitis due to carbapenem-resistant acinetobacter baumannii[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(4): 646-650. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.002.
- [39] Altschul D, Hamad MK, Kobets A, et al. A retrospective quality analysis of external ventricular drain infection rates following stroke diagnoses and other brain injuries: comparison of emergency room and ICU/OR setting[J]. *Cureus*, 2020, 12(3): e7173. DOI: 10.7759/cureus.7173.
- [40] Costerus JM, Brouwer MC, Sprengers M, et al. Cranial computed tomography, lumbar puncture, and clinical deterioration in bacterial meningitis: a nationwide cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(6): 920-926. DOI: 10.1093/cid/ciy200.
- [41] Velásquez C, Rivero-Garvía M, Mayorga-Buiza MJ, et al. Avoiding pullout complications in external ventricular drains: technical note[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(3): 1003-1005. DOI: 10.3171/2016.2.JNS1678.
- [42] Gaudin M, Desnues C. Hybrid capture-based next generation sequencing and its application to human infectious diseases[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2924. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02924.
- [43] Wang P, Zhang Q, Zhu Z, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for therapeutic drug monitoring of polymyxin B in chinese patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 829. DOI: 10.3389/fphar.2020.00829.
- [44] Berry TD, Creelman C, Nickerson N, et al. Corrigendum to "An open-source, automated, gas sampling peripheral for laboratory incubation experiments using cavity ring-down spectroscopy" [HardwareX 10 (2021) e00208] [J]. *HardwareX*, 2024, 17: e00514. DOI: 10.1016/j.ohx.2024.e00514.
- [45] Mattos KP, Lloret GR, Cintra ML, et al. Acquired skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment: a cohort study[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(3): 388-390. DOI: 10.1111/pcmr.12468.
- [46] Abdellatif S, Trifi A, Daly F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 26. DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7.
- [47] Nigam A, Kumari A, Jain R, et al. Colistin neurotoxicity: revisited [J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015: bcr2015210787. DOI: 10.1136/bcr-2015-210787.
- [48] Schwarz S, Johnson AP. Transferable resistance to colistin: a new but old threat[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(8): 2066-2070. DOI: 10.1093/jac/dkw274.
- [49] Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Intrathecal colistin for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infection: a case series and systematic review[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(7): 888-894. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03019.x.

(收稿日期: 2024-01-24)

(本文编辑: 张玲)

