

替加环素联合胸腺法新治疗鲍曼不动杆菌颅内感染的疗效观察[△]

梁悦^{1*}, 吕娜¹, 朱秀林² (1. 晋中市第一人民医院临床药学与试验中心, 山西 晋中 030600; 2. 晋中市第一人民医院康复医学科, 山西 晋中 030600)

中图分类号 R978.1; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1454-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.009



摘要 目的: 探讨替加环素(静脉联合脑室给药)联合胸腺法新治疗鲍曼不动杆菌(*Ab*)颅内感染的临床效果。方法: 选取2021年6月至2023年6月该院收治的*Ab*颅内感染患者64例, 采用随机数字表法分为观察组、对照组, 各32例。对照组患者给予替加环素静脉联合脑室给药治疗, 观察组患者在对照组的基础上加用胸腺法新。比较两组患者治疗3周后的疗效, 治疗前、治疗1周后和治疗3周后的格拉斯哥昏迷评分(GCS)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)评分、脑脊液指标(蛋白质、白细胞计数)、血清炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和C反应蛋白(CRP)]及免疫功能指标[CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、免疫球蛋白(Ig)A和IgG]水平。结果: 治疗1、3周后, 观察组患者GCS评分高于对照组, SOFA评分、APACHE II评分低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1、3周后, 观察组患者脑脊液蛋白质水平、白细胞计数低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1、3周后, 观察组患者血清IL-6、TNF- α 和CRP水平低于对照组, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA和IgG水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的总有效率为96.88%(31/32), 较对照组的75.00%(24/32)更高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 替加环素(静脉联合脑室给药)联合胸腺法新治疗*Ab*颅内感染患者, 可改善炎症反应与免疫功能, 促进病情好转, 提高临床疗效。

关键词 替加环素; 胸腺法新; 脑室给药; 鲍曼不动杆菌; 颅内感染

Efficacy of Tigecycline Combined with Thymalfasin in the Treatment of *Acinetobacter Baumannii* Intracranial Infection[△]

LIANG Yue¹, LYU Na¹, ZHU Xiulin² (1. Clinical Pharmacy and Trial Center, the First People's Hospital of Jinzhong, Shanxi Jinzhong 030600, China; 2. Dept. of Rehabilitation Medicine, the First People's Hospital, Shanxi Jinzhong 030600, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical effects of tigecycline (intravenous combined with intraventricular administration) combined with thymalfasin in the treatment of *Acinetobacter baumannii* (*Ab*) intracranial infection. **METHODS:** A total of 64 patients with *Ab* intracranial infection admitted into the hospital from Jun. 2021 to Jun. 2023 were selected to be divided into observation group and control group *via* random number table method, with 32 cases in each group. The control group was given tigecycline intravenous combined with intraventricular administration, while the observation group received thymalfasin based on the control group. The efficacy after 3 weeks of treatment, the Glasgow coma scores (GCS), sequential organ failure scores (SOFA), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, cerebrospinal fluid indicators (protein, white blood cell count), serum inflammatory factor [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP)] levels and immune function indicators [CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, immunoglobulin (Ig) A, IgG] were measured before treatment, and after treatment of 1 and 3 weeks. **RESULTS:** After treatment of 1 and 3 weeks, the GCS scores were higher, the SOFA scores and APACHE II scores were lower in the observation group than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment of 1 and 3 weeks, the cerebrospinal fluid protein levels and white blood cell counts of the observation group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment of 1 and 3 weeks, the serum IL-6, TNF- α and CRP levels were lower, the CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgA and IgG levels were higher in the observation group than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 96.88% (31/32), higher than 75.00% (24/32) of the control group, with statistically

△ 基金项目: 山西省中医药管理局科研课题(No. 2020ZYC051)

* 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: lyyz12345@163.com

significant difference ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: The combination of tigecycline (intravenous combined with intraventricular administration) and thymalfasin in the treatment of patients with Ab intracranial infection can improve inflammatory reaction and immune function, promote disease condition and enhance clinical efficacy.

KEYWORDS Tigecycline; Thymalfasin; Intraventricular administration; *Acinetobacter baumannii*; Intracranial infection

颅内感染是神经外科及重症监护病房常见并发症,多继发于神经外科术后,发生率为0.8%~7.0%,具有较高致残率、致死率^[1]。近年来,鲍曼不动杆菌(Ab)颅内感染逐渐增加,Ab已成为神经外科术后颅内感染最常见的病原之一^[2]。Ab颅内感染的有效治疗药物少,治疗极为棘手,迫切需寻找新的、安全有效的治疗方法^[3]。替加环素为广谱抗菌药物,对多数革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌均有一定的活性,研究结果证实,替加环素对Ab颅内感染具有良好抗菌活性^[4]。但由于替加环素组织分布广泛、血药浓度低、穿透血脑屏障能力较差,采用静脉给药的方式脑脊液中血药浓度低,抗菌效果大幅减弱^[5]。已有研究结果表明,相较于单纯静脉给药,神经外科术后颅内感染患者通过脑室注射药物对消除病原菌,提高有效率具有明显优势^[6]。另外,研究结果证实,颅内感染患者常存在原发或者继发免疫功能损伤,并可对预后产生显著影响^[7-8]。但有关全身免疫状态改善与Ab颅内感染转归的研究尚不多见。胸腺法新可通过促进机体内多种免疫细胞成熟,增强机体免疫功能。基于此,本研究尝试探讨替加环素(静脉联合脑室给药)联合胸腺法新治疗Ab颅内感染的临床疗效,旨在为临床治疗Ab颅内感染提供新思路,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2021年6月至2023年6月我院Ab颅内感染患者64例。纳入标准:符合颅内感染诊断标准^[9];脑脊液标本培养Ab阳性;患者家属自愿签署知情同意书。排除标准:混合性颅内感染者;合并神经系统其他疾病者;合并自身免疫疾病、风湿性疾病者;确诊为脑死亡者。采用随机数字表法分为观察组、对照组,各32例。两组患者的一般资料具有可比性,见表1。本研究经我院伦理委员会批准(伦理批号:20210525-02)。

表1 两组患者一般资料比较

项目	观察组(n=32)	对照组(n=32)	t/χ^2	P
性别(男性/女性)/例	18/14	17/15	0.063	0.802
年龄/ $(\bar{x}\pm s)$,岁	42.54±8.63	43.17±9.25	0.282	0.779
体重指数/ $(\bar{x}\pm s)$,kg/m ²	22.47±1.82	22.51±1.94	0.085	0.933
基础疾病/例(%)				
脑出血	16(50.00)	17(53.12)	0.521	0.971
颅脑肿瘤	6(18.75)	5(15.62)		
颅脑外伤	5(15.62)	5(15.62)		
脑梗死	3(9.38)	2(6.25)		
脓毒症	2(6.25)	3(9.38)		

1.2 方法

(1)对照组患者给予注射用替加环素(规格:50 mg)静脉联合脑室给药治疗。①静脉给药:注射用替加环素100 mg(初始剂量为100 mg,维持剂量为50 mg)+0.9%氯化钠注射液50 mL静脉滴注,每12 h给药1次。②脑室给药:在脑室或腰大池置入引流管(若患者已留置引流管者,先将旧管拔除),用

注射器抽出约4 mL脑脊液,注射用替加环素2 mg+0.9%氯化钠注射液2 mL经引流管注入鞘内,再注入0.9%氯化钠注射液2 mL,夹闭引流管2 h左右。③停药时机:指标、体征、脑膜刺激征均恢复正常,颅脑CT检查显示未合并脑出血。(2)观察组患者在对照组的基础上加用注射用胸腺法新(规格:1.6 mg)1.6 mg+0.9%氯化钠注射液1 mL,皮下注射,1日1次,持续治疗3周。

1.3 观察指标

(1)于治疗前、治疗1周后和治疗3周后评价患者的格拉斯哥昏迷评分(GCS)、序贯器官衰竭评分(SOFA)和急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)评分。采用GCS评分评估意识状态,总分为3~15分,≤8分为昏迷,15分为清醒;SOFA评分包括呼吸系统、血液系统、肝脏、心血管系统、神经系统和肾脏6个系统和器官,每项为0~4分,评分越高,器官功能越差;APACHE II评分共71分,评分越高,病情越严重。(2)于治疗前、治疗1周后和治疗3周后检测脑脊液指标(蛋白质、白细胞计数)。腰椎穿刺引流2 mL脑脊液,采用全自动生化分析仪检测蛋白质水平,采用血细胞分析仪检测白细胞计数。(3)于治疗前、治疗1周后和治疗3周后检测血清炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和C反应蛋白(CRP)]水平。取清晨空腹静脉血3 mL,离心后分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测IL-6、TNF- α 和CRP水平,试剂盒购自上海美轩生物科技有限公司。(4)于治疗前、治疗1周后和治疗3周后检测免疫功能指标[CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、免疫球蛋白(IgA和IgG)]。使用流式细胞仪检测血清CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平,采用免疫比浊法检测血清IgA、IgG水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。(5)进行安全性评价。

1.4 疗效评定标准

治疗3周后评定疗效。治愈:症状消失,脑脊液培养阴性;好转:包括微生物学有效(脑脊液培养阴性,症状好转或无明显好转)与临床有效(症状好转或消失,脑脊液培养阳性或阴性);无效:未达到上述标准^[10]。总有效率=(治愈病例数+好转病例数)/总病例数×100%

1.5 统计学方法

采用统计学软件SPSS 25.0处理数据,计数资料以例数描述,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用 t 检验。均采用双侧检验, $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GCS评分、SOFA评分和APACHE II评分

治疗1、3周后,两组患者的GCS评分高于治疗前,且观察组患者高于对照组;两组患者的SOFA评分、APACHE II评分

低于治疗前,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表2。

2.2 脑脊液指标

治疗1、3周后,两组患者脑脊液蛋白质水平、白细胞计数低于治疗前,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表3。

2.3 血清炎症因子

治疗1、3周后,两组患者血清IL-6、TNF- α 和CRP水平低于治疗前,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义

($P<0.05$),见表4。

2.4 免疫功能指标

治疗1、3周后,两组患者血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA和IgG水平高于治疗前,且观察组患者高于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表5。

2.5 总有效率

观察组患者的总有效率为96.88%(31/32),较对照组的75.00%(24/32)更高,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.655, P = 0.031$),见表6。

表2 两组患者治疗前后GCS评分、SOFA评分和APACHE II评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	GCS评分			SOFA评分			APACHE II评分		
	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗前	治疗1周后	治疗3周后
观察组($n=32$)	6.65 \pm 1.37	10.53 \pm 1.55 ^a	11.85 \pm 1.59 ^a	5.72 \pm 0.69	3.85 \pm 0.74 ^a	2.97 \pm 0.66 ^a	16.79 \pm 3.41	11.08 \pm 2.75 ^a	8.51 \pm 2.43 ^a
对照组($n=32$)	6.83 \pm 1.41	8.76 \pm 1.47 ^a	9.94 \pm 1.45 ^a	5.68 \pm 0.71	4.46 \pm 0.65 ^a	3.59 \pm 0.68 ^a	17.08 \pm 2.97	13.59 \pm 3.06 ^a	10.92 \pm 2.74 ^a
t	0.518	4.687	5.021	0.229	3.504	3.701	0.363	3.451	3.723
P	0.606	<0.001	<0.001	0.820	<0.001	<0.001	0.718	0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后脑脊液指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	蛋白质/(g/L)			白细胞计数($\times 10^6/L$)		
	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗前	治疗1周后	治疗3周后
观察组($n=32$)	1.71 \pm 0.53	0.84 \pm 0.36 ^a	0.45 \pm 0.19 ^a	26.53 \pm 6.65	13.36 \pm 3.94 ^a	6.75 \pm 2.08 ^a
对照组($n=32$)	1.68 \pm 0.47	1.18 \pm 0.32 ^a	0.79 \pm 0.28 ^a	27.14 \pm 6.93	18.79 \pm 4.86 ^a	11.08 \pm 3.14 ^a
t	0.240	3.993	5.684	0.359	4.910	6.503
P	0.812	<0.001	<0.001	0.721	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6/(ng/mL)			TNF- α /(ng/mL)			CRP/(mg/L)		
	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗前	治疗1周后	治疗3周后
观察组($n=32$)	263.79 \pm 45.52	138.64 \pm 29.36 ^a	97.38 \pm 14.82 ^a	32.75 \pm 5.82	9.42 \pm 1.89 ^a	5.97 \pm 0.93 ^a	10.84 \pm 1.63	6.38 \pm 1.45 ^a	4.59 \pm 0.85 ^a
对照组($n=32$)	271.52 \pm 48.69	189.72 \pm 33.24 ^a	129.51 \pm 21.37 ^a	33.51 \pm 6.42	15.61 \pm 3.47 ^a	8.46 \pm 1.35 ^a	11.25 \pm 1.86	9.07 \pm 1.72 ^a	7.41 \pm 1.56 ^a
t	0.656	6.515	6.989	0.496	8.862	8.592	0.938	6.764	8.979
P	0.514	<0.001	<0.001	0.622	<0.001	<0.001	0.352	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组患者治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CD3 ⁺ %			CD4 ⁺ %			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗前	治疗1周后	治疗3周后
观察组($n=32$)	48.75 \pm 4.27	56.82 \pm 5.24 ^a	66.08 \pm 5.93 ^a	25.17 \pm 3.25	34.56 \pm 4.18 ^a	40.75 \pm 5.13 ^a	0.65 \pm 0.14	1.09 \pm 0.17 ^a	1.52 \pm 0.22 ^a
对照组($n=32$)	49.06 \pm 4.15	52.53 \pm 4.37 ^a	60.15 \pm 4.89 ^a	25.09 \pm 3.41	30.27 \pm 3.84 ^a	35.26 \pm 4.91 ^a	0.63 \pm 0.13	0.82 \pm 0.15 ^a	1.19 \pm 0.21 ^a
t	0.295	3.557	4.364	0.096	4.276	4.374	0.592	6.737	6.138
P	0.769	<0.001	<0.001	0.924	<0.001	<0.001	0.556	<0.001	<0.001

组别	IgA/(g/L)			IgG/(g/L)		
	治疗前	治疗1周后	治疗3周后	治疗前	治疗1周后	治疗3周后
观察组($n=32$)	2.18 \pm 0.17	2.52 \pm 0.20 ^a	2.74 \pm 0.21 ^a	8.93 \pm 0.79	10.29 \pm 0.82 ^a	11.15 \pm 0.91 ^a
对照组($n=32$)	2.21 \pm 0.19	2.38 \pm 0.18 ^a	2.57 \pm 0.19 ^a	8.87 \pm 0.75	9.58 \pm 0.76 ^a	10.37 \pm 0.79 ^a
t	0.666	2.943	3.396	0.312	3.592	3.662
P	0.508	0.005	0.001	0.756	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表6 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	好转	无效	总有效
观察组($n=32$)	6(18.75)	25(78.12)	1(3.12)	31(96.88)
对照组($n=32$)	3(9.38)	21(65.62)	8(25.00)	24(75.00)

2.6 安全性评价

治疗期间,两组患者均未发生血小板减少、抽搐、腹泻和白细胞减少等不良反应。

3 讨论

Ab是一种条件致病菌,具有强大耐药性与克隆能力,已成

为院内感染最重要的病原菌之一。Ab颅内感染是由于Ab穿过血脑屏障入侵中枢系统导致炎症反应,多发生于神经外科术后,可导致脑膜炎、脑炎及器官功能障碍等,病因复杂,治疗困难,预后较差^[11]。因此,早期采取有效治疗是降低Ab颅内感染致残率和致死率的关键。

替加环素为广谱抗菌药物,可通过干扰氨酰化tRNA分子进入核糖体A位结合核糖体30s亚单位,抑制细菌蛋白合成,已成为治疗Ab颅内感染的常用药物^[12]。但替加环素静脉给药后,仅少部分药物可通过血脑屏障,脑内及脑脊液血药浓度

较低,影响抗菌治疗效果^[13]。研究结果表明,脑室或鞘内给药治疗某些疾病可取得更好疗效,例如,鞘内给予化疗药在中枢系统淋巴瘤治疗中得到成功应用^[14];在慢性神经病理性疼痛小鼠模型中,鞘内给予右美托咪定可缓解或消除神经性疼痛^[15];在运动神经元病患者中,鞘内给药具有较好的疗效及安全性^[16];术后颅内感染患者鞘内注射药物较单纯静脉给药疗效更优^[17]。近年来,替加环素脑室内或鞘内给药治疗颅内感染的报道逐渐增多。陈宾等^[18]应用替加环素鞘内注射成功治疗1例泛耐药Ab颅内感染患者;熊泽忠等^[19]总结了42例Ab颅内感染患者应用替加环素治疗的效果,发现静脉联合脑室给药的临床疗效明显较高。上述研究均证实了该方案的有效性 & 安全性。

免疫低下是Ab颅内感染发生的重要因素。同时,机体处于重症感染状态时,免疫系统被持续激活,呈现出非特异免疫系统过度活化及特异性免疫系统功能障碍两种状态,导致抗炎/促炎反应失衡,免疫功能紊乱^[20]。因此,改善Ab颅内感染患者全身免疫状态对病情转归至关重要。胸腺法新可促进T细胞增殖与成熟,增强T细胞表面因子活性,同时可增强自然杀伤细胞、巨噬细胞和树突状细胞的作用,调节机体免疫功能^[21]。本研究结果显示,观察组患者的总有效率较对照组高;治疗1、3周后,观察组患者的GCS评分高于对照组,SOFA评分、APACHE II评分低于对照组,脑脊液蛋白质水平、白细胞计数低于对照组,表明替加环素(静脉联合脑室给药)联合胸腺法新治疗Ab颅内感染,可促进患者病情改善,提高临床疗效,与胸腺法新辅助治疗Ab重症肺炎的研究结果一致^[22]。

Ab可与巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞相互作用启动早期免疫反应,并募集大量免疫细胞至感染部位,释放炎症因子以抵抗外来侵害;而此类炎症因子互相作用导致炎症反应不断增强,引起炎症反应过度,诱发全身炎症反应综合征,最终导致机体出现免疫抑制状态,主要特征为T细胞反应降低或无反应^[23]。本研究结果显示,治疗1、3周后,观察组患者血清IL-6、TNF- α 和CRP水平低于对照组,血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA和IgG水平高于对照组,提示替加环素(静脉联合脑室给药)联合胸腺法新可改善Ab颅内感染患者的炎症反应与免疫功能。研究结果证实,替加环素在发挥抗感染作用的同时,可体内作用于免疫细胞,调控机体免疫失衡,抑制炎症细胞因子释放^[24];胸腺法新可调节机体全身免疫反应;两者联合,在控制炎症反应、增强机体免疫功能等方面有一定的协同作用,进而提高机体抗病能力,改善临床预后。

综上所述,替加环素(静脉联合脑室给药)联合胸腺法新治疗Ab颅内感染患者,可改善炎症反应与免疫功能,促进病情好转,提高临床有效率。本研究不足之处在于纳入病例数较少,期待未来进一步通过多中心、大样本研究进行验证。

参考文献

[1] 张朝阳,吴金泽,冯妍,等. 神经外科术后颅内感染的病原体变迁及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2022,22(4):425-431.
[2] WANG L Y, LIU D J, LV Y, et al. Novel plasmid-mediated *tet* (X5) gene conferring resistance to tigecycline, eravacycline, and omadacycline in a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 64(1): e01326-19.

[3] 冯玉,冯莉,吴泽秀,等. 替加环素联合美罗培南治疗鲍氏不动杆菌颅内感染的疗效[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(22):3407-3411.
[4] DENG Z W, WANG J, QIU C F, et al. A case report of intraventricular and intrathecal tigecycline infusions for an extensively drug-resistant intracranial *Acinetobacter baumannii* infection[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(15): e15139.
[5] 曹瑞祺. 静脉滴注联合脑室内注射替加环素治疗神经外科术后多重耐药/泛耐药鲍曼不动杆菌性颅内感染的疗效分析[D]. 济南:山东第一医科大学,2019.
[6] 陈玥,李佳安,朱曼,等. 替加环素鞘内/脑室内给药治疗多重耐药菌颅内感染的文献分析[J]. 中国临床药理学杂志,2021,30(1):46-50.
[7] 卞毅,黄姝,许峰,等. 重症颅内感染患者的炎症和免疫功能评估及与预后的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建,2020,15(8):446-448,460.
[8] 蔡春雨,李琳,酒晓盈,等. 不同病理分型脑胶质瘤切除患者Th17/Treg相关细胞因子及其与术后颅内感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(11):1646-1649.
[9] 中华医学会神经外科学分会,中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者感染诊治专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志,2017,97(21):1607-1614.
[10] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则:2015年版[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:60-62.
[11] HARDING C M, HENNON S W, FELDMAN M F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence [J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(2): 91-102.
[12] FOONG W E, WILHELM J, TAM H K, et al. Tigecycline efflux in *Acinetobacter baumannii* is mediated by TetA in synergy with RND-type efflux transporters [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(5): 1135-1139.
[13] 李长秀,张哈,王播,等. XDRAB颅内感染多途径应用替加环素治疗的病例分析及文献回顾[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(16):1683-1687.
[14] OKA S, ONO K, NOHAWA 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.
[15] QIAN Y L, WANG Q L, JIAO J T, 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.
[16] 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.
[17] 郑一,王楠. 美罗培南联合万古霉素鞘内注射治疗开颅术后颅内感染的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(14):1985-1988.
[18] 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.

(下转第1461页)