

社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌及抗菌药物治疗进展

陈振金*,刘世霆[#](南方医科大学南方医院药剂科,广州 510515)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4604-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.37

摘要 目的:了解社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌和抗菌药物治疗的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌和抗菌药物治疗的研究进行归纳和总结,以期社区获得性细菌性脑膜炎的临床治疗提供参考。结果与结论:社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌分布具有年龄差异。新生儿细菌性脑膜炎最常见的病原菌为无乳链球菌和大肠埃希菌;儿童为脑膜炎双球菌和肺炎链球菌;成人肺炎链球菌和脑膜炎双球菌;免疫力低下患者肺炎链球菌;另一个重要的致病菌为单核细胞增多性李斯特菌。社区获得性细菌性脑膜炎的经验性治疗方案中的抗菌药物选择取决于患者年龄和细菌耐药性。社区获得性细菌性脑膜炎的目标治疗要依据细菌培养和药敏结果选择抗菌药物。对头孢菌素耐药(MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$)的肺炎链球菌首选万古霉素联合利福平,或万古霉素联合头孢噻肟/头孢曲松,或利福平联合头孢噻肟/头孢曲松,疗程为10~14 d;对青霉素耐药(MIC $\geq 0.1 \mu\text{g/mL}$)的脑膜炎双球菌首选头孢噻肟/头孢曲松,疗程为7 d;单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎的治疗首选阿莫西林、氨苄西林或青霉素G,疗程为 ≥ 21 d;对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌首选万古霉素,若对万古霉素耐药(MIC $> 2 \mu\text{g/mL}$)首选利奈唑胺,疗程为 ≥ 14 d;细菌培养阴性患者,经验性抗菌治疗至少2周。因此,临床治疗社区获得性细菌性脑膜炎时,应依据细菌培养和药敏结果尽可能明确病原菌种类,抗菌药物的使用原则主要包括准确、早期和足量。

关键词 社区获得性细菌性脑膜炎;病原菌;抗菌药物

社区获得性细菌性脑膜炎是由中枢神经系统常见的细菌感染引起的软脑膜、软脊膜、蛛网膜和脑脊液的急性炎症,是一种极为严重的颅内感染性疾病,在全球均具有较高的发病率和病死率。细菌性脑膜炎常见的致病菌为肺炎链球菌、脑膜炎双球菌、B族链球菌、大肠埃希菌和单核细胞增多性李斯特菌等。2016年4月,欧洲临床微生物与感染性疾病学会(ESCMID)发布了急性

细菌性脑膜炎的诊断和治疗指南^[1],旨在为社区获得性细菌性脑膜炎的诊断和治疗提供指导。随着乙型流感嗜血杆菌和C群脑膜炎双球菌疫苗在儿童中的广泛应用,社区获得性细菌性脑膜炎的主要患病人群集中为成年人,其主要致病菌为肺炎链球菌和脑膜炎双球菌,且这两种细菌对抗菌药物的耐药率呈上升趋势^[2-4]。据2011年欧洲疾病预防控制中心(ECDC)的监测数据显

[22]

Olurishe C, Kwanashie H, Zezi A, et al. Chronic administration of ethanol leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) may compromise glycaemic efficacy of Sitagliptin with no significant effect in retinopathy in a diabetic rat model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194(3): 895-903.

[23]

Kasabri V, Afifi FU, Hamdan I. In vitro and in vivo acute antihyperglycemic effects of five selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 888-896.

[24]

Gao J, Shi Z, Zhu S, et al. Influences of processed rhubarbs on the activities of four CYP isozymes and the metabolism of saxagliptin in rats based on probe cocktail and pharmacokinetics approaches[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(2): 566-572.

[25]

He YL, Sabo R, Sunkara G, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between vildagliptin and digoxin in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(8): 998-1004.

[26]

Friedrich C, Ring A, Brand T, et al. Evaluation of the pharmacokinetic interaction after multiple oral doses of linagliptin and digoxin in healthy volunteers[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 36(1): 17-24.

[27]

Hao S, Sun J, Tian X, et al. Lansoprazole enhances the antidiabetic effect of sitagliptin in mice with diet-induced obesity and healthy human subjects[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(8): 1133-1139.

[28]

Nonogaki K, Kaji T. Mosapride, a selective serotonin 5-HT₄ receptor agonist, and alogliptin, a selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, exert synergic effects on plasma active GLP-1 levels and glucose tolerance in mice[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110(3): e18-e21.

[29]

Patel CG, Li L, Girgis S, et al. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P₄₅₀ substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole[J]. *Clin Pharmacol*, 2011, 3: 13-25.

* 药师。研究方向:临床药学。电话:020-62787108。E-mail: czj8842961@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:020-61641172。E-mail: shitingliu@126.com

(收稿日期:2017-02-13 修回日期:2017-07-15)
(编辑:陶婷婷)

示,肺炎链球菌对青霉素的耐药率在荷兰、英国、丹麦和德国均<1%,而在西班牙、法国和罗马尼亚高达20%~50%^[2]。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌和抗菌药物治疗的研究进行归纳和总结,以期在社区获得性细菌性脑膜炎的临床治疗提供参考。

1 社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌

1.1 新生儿

新生儿细菌性脑膜炎分为“早期发病”脑膜炎和“晚

期发病”脑膜炎,“早期发病”脑膜炎发生于出生后1周内,感染源为羊水、产道及慢性感染性病灶,主要的病原菌为无乳链球菌和大肠埃希菌;“晚期发病”脑膜炎发生于出生后2~6周,感染源是医疗设备和医务人员等,主要的病原菌由医疗机构的流行病学特征决定^[5]。约67%的新生儿细菌性脑膜炎是由无乳链球菌和大肠埃希菌引起的,详见表1。由表1可见,新生儿细菌性脑膜炎最常见的致病菌为无乳链球菌(占57.83%),其次为大肠埃希菌(占20.78%)。

表1 新生儿细菌性脑膜炎的致病菌分布情况

国家	观察时间	无乳链球菌,株	大肠埃希菌,株	肺炎链球菌,株	单核细胞增多性李斯特菌,株	其他,株	合计,株(%)
英国 ^[6]	2010—2011年	150	41	28	11	72	302(30.91)
法国 ^[7]	2001—2007年	258	123	8	7	43	439(44.93)
西班牙 ^[8]	1997—1998年	69	12	0	0	22	103(10.54)
荷兰 ^[9]	2006—2012年	88	27	3	1	14	133(13.61)
合计,株(%)		565(57.83)	203(20.78)	39(3.99)	19(1.94)	151(15.46)	977(100)

1.2 儿童

儿童社区获得性细菌性脑膜炎主要的病原菌为脑膜炎双球菌和肺炎链球菌^[10-12],详见表2。由表2可见,儿童社区获得性细菌性脑膜炎主要的致病菌为脑膜炎双球菌(占49.88%),其次为肺炎链球菌(占37.08%)。自1990年研制出乙型流感嗜血杆菌疫苗以后,流感嗜血杆菌不再是儿童社区获得性细菌性脑膜炎的主要致病菌,仅占4.70%^[16]。随着C群脑膜炎双球菌疫苗的普及,儿童C群脑膜炎双球菌脑膜炎的发病率逐渐降低,目前

主要的脑膜炎双球菌为B群脑膜炎双球菌^[16]。

1.3 成人

成人社区获得性细菌性脑膜炎主要的病原菌为肺炎链球菌和脑膜炎双球菌^[10-12],成人社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌分布情况见表3。由表3可见,成人社区获得性细菌性脑膜炎主要的致病菌为肺炎链球菌(占53.13%),其次为脑膜炎双球菌(占26.82%)。其中,青少年社区获得性细菌性脑膜炎的主要致病菌为B群脑膜炎双球菌^[12]。

表2 儿童社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌分布情况

国家	观察时间	脑膜炎双球菌,株	肺炎链球菌,株	流感嗜血杆菌,株	其他,株	合计,株(%)
法国 ^[13]	2001—2007年	1 303	802	78	137	2 320(64.11)
丹麦 ^[14]	1997—2006年	159	195	8	56	418(11.55)
法国 ^[15]	1995—2004年	35	35	11	8	89(2.46)
荷兰 ^[9]	2006—2012年	308	310	73	101	792(21.88)
总计,株(%)		1 805(49.88)	1 342(37.08)	170(4.70)	302(8.34)	3 619(100)

表3 成人社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌分布情况

国家	观察时间	肺炎链球菌,株	脑膜炎双球菌,株	单核细胞增多性李斯特菌,株	流感嗜血杆菌,株	其他,株	合计,株(%)
丹麦 ^[17]	1998—2012年	92	42	5	3	30	172(4.24)
土耳其 ^[18]	1994—2003年	457	251	6	2	68	784(19.31)
英国 ^[19]	1997—2002年	525	550	48	48	124	1 295(31.90)
捷克 ^[20]	1997—2004年	82	75	21	3	35	216(5.32)
荷兰 ^[9]	2006—2012年	1 001	171	74	56	291	1 593(39.24)
合计,株(%)		2 157(53.13)	1 089(26.82)	154(3.79)	112(2.76)	548(13.50)	4 060(100)

1.4 免疫力低下患者

免疫力是人体自身的防御机制,是人体识别和消灭外来侵入的任何异物(病毒、细菌等),处理衰老、损伤、死亡、变性的自身细胞以及识别和处理体内突变细胞和病毒感染细胞的能力。免疫力低下常为多种原因所致,主要有医源性、侵袭免疫系统疾病和遗传等因素。医源性因素包括服用免疫抑制药物、脾脏切除术等;侵袭免疫系统疾病包括肿瘤、糖尿病和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染等;遗传因素包括丙球蛋白减少症、常见变异型免疫缺陷病等。免疫力低下患者社区获得性细菌性脑膜炎的主要致病菌为肺炎链球菌。研究还显示,60

岁以上老人和免疫力低下患者均是单核细胞增多性李斯特菌的易感人群^[12]。

2 社区获得性细菌性脑膜炎的经验性治疗

社区获得性细菌性脑膜炎的经验性治疗方案中的抗菌药物选择取决于患者年龄和地区肺炎链球菌对青霉素和第三代头孢菌素的敏感性。新生儿的致病菌与儿童和成人不同,当地区肺炎链球菌的敏感性降低时,经验性治疗应包括万古霉素或利福平。但也有专家建议,当某地区肺炎链球菌对第三代头孢菌素耐药[最低抑菌浓度(MIC)>2 mg/L]时,经验性使用头孢曲松或头孢噻肟,而不用万古霉素或利福平。单核细胞增多性李

斯特菌易感人群包括使用免疫抑制剂和患有糖尿病、肿瘤的成年患者,经验性治疗方案应包括阿莫西林或氨苄西林以覆盖单核细胞增多性李斯特菌。但是,Koopmans MM 等^[16]的研究纳入 259 例无免疫功能不全的 50

岁以下成人患者中有 4 例感染单核细胞增多性李斯特菌。社区获得性细菌性脑膜炎经验性治疗方案的抗菌药物选择见表 4。

社区获得性细菌性脑膜炎治疗方案中的抗菌药物

表 4 社区获得性细菌性脑膜炎经验性治疗方案的抗菌药物选择

患者	经验性治疗方案		静脉注射剂量
	社区肺炎链球菌对青霉素的敏感性降低	社区肺炎链球菌对青霉素敏感	
<1个月的新生儿	阿莫西林/氨苄西林/青霉素联合头孢噻肟 阿莫西林/青霉素联合氨基糖苷类		<1周:阿莫西林/氨苄西林 50 mg/kg, q8 h;庆大霉素 2.5 mg/kg, q12 h;头孢噻肟 50 mg/kg, q8 h 1~4周:氨苄西林 50 mg/kg, q6 h;头孢噻肟 50 mg/kg, q6~8 h;庆大霉素 2.5 mg/kg, q8 h;妥布霉素 2.5 mg/kg, q8 h;阿米卡星 10 mg/kg, q8 h
1个月~18岁	头孢噻肟/头孢曲松联合万古霉素/利福平	头孢噻肟/头孢曲松	头孢噻肟 75 mg/kg, q6~8 h;头孢曲松 50 mg/kg, q12 h (最大量 2 g, q12 h);万古霉素 10~15 mg/kg, q6 h (达谷浓度 10~20 μg/mL);利福平 10 mg/kg, q12 h (累积至 600 mg/d)
>18~50岁	头孢噻肟/头孢曲松联合万古霉素/利福平	头孢噻肟/头孢曲松	头孢噻肟 2 g, q4~6 h;头孢曲松 2 g, q12 h 或 4 g, q24 h;万古霉素 10~20 mg/kg, q8~12 h (达谷浓度 15~20 μg/mL);利福平 300 mg, q12 h
>50岁或>18~50岁伴有单核细胞增多性李斯特菌易感因素	头孢噻肟/头孢曲松联合万古霉素/利福平联合阿莫西林/氨苄西林/青霉素 G	头孢噻肟/头孢曲松联合阿莫西林/氨苄西林/青霉素 G	头孢噻肟 2 g, q4~6 h;头孢曲松 2 g, q12 h 或 4 g, q24 h;万古霉素 10~20 mg/kg, q8~12 h (达谷浓度 15~20 μg/mL);利福平 300 mg, q12 h;阿莫西林/氨苄西林 2 g, q4 h

必须能透过血脑屏障^[21]。抗菌药物在脑脊液(CSF)中的浓度主要取决于抗菌药物的特性和血脑屏障的完整性。抗菌药物分子质量小、与蛋白结合率低、离子化程度低、脂溶性高等因素均可增加抗菌药物在 CSF 中的浓度。血脑屏障损伤可使 CSF 中的β-内酰胺类抗菌药物浓度达到血清浓度的 5%~10%;高脂溶性抗菌药物如氯霉素、利福平和甲氧苄啶在 CSF 中的浓度可达血药浓度的 30%~40%;低 pH 值和温度升高将不利于抗菌药物透过血脑屏障。阿莫西林和氨苄西林都属于氨基青霉素类,在 CSF 中的浓度均可达到血药浓度的 13%~14%,庆大霉素、阿米卡星和妥布霉素为 0~30%,万古霉素为 7%~14%,利奈唑胺为 60%~70%,利福平为 7%~56%,头孢噻肟为 10%左右,头孢曲松为 8%~16%,环丙沙星为 26%左右,莫西沙星为 50%以上,美罗培南为 2%左右(可诱导癫痫,应慎重选用),氯霉素为 45%~89%。

新生儿社区获得性细菌性脑膜炎的经验性治疗方案中,头孢噻肟和头孢曲松均属于第三代头孢菌素,在 CSF 中的浓度分别可达血药浓度的 10%和 8%~16%。头孢曲松胆汁排泄率为 40%~50%,可将胆红素从血清白蛋白中置换,患有高胆红素血症的新生儿(尤其是早产儿)可能发展成胆红素脑病,应慎用或避免使用^[22]。新生儿(尤其是早产儿)应慎用氨基糖苷类药物,因其肾组织尚未发育完全,氨基糖苷类药物在其体内的半衰期延长,易在体内积蓄而产生毒副作用。

3 社区获得性细菌性脑膜炎的目标治疗

根据细菌培养和药敏试验结果明确社区获得性细菌性脑膜炎病原菌类型,一般包括肺炎链球菌、脑膜炎双球菌、单核细胞增多性李斯特菌、流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌等,临床可有针对性地给予目标治疗方

案,详见表 5。

3.1 肺炎链球菌脑膜炎

肺炎链球菌是成人社区获得性细菌性脑膜炎最常见的致病菌,也是儿童社区获得性细菌性脑膜炎的第二常见致病菌。肺炎链球菌对青霉素和第三代头孢菌素的敏感性降低率在欧洲各国显示出明显的差异,当细菌培养结果确定是肺炎链球菌而药敏结果不确定时,应根据当地的耐药率选择抗菌药物^[23]。

对于青霉素和第三代头孢菌素敏感性降低的肺炎链球菌,增加万古霉素或利福平能否提高疗效尚未完全肯定。相关研究评价了万古霉素或利福平对第三代头孢菌素耐药肺炎链球菌的抗菌效果,但尚处于动物实验阶段^[4, 24~25]。给药 24 h 后,头孢曲松联合万古霉素/利福平比单用头孢曲松使脑脊液达到无菌状态的比例更高。另一项动物实验表明,头孢曲松联合利福平、头孢曲松联合利福平和万古霉素的疗效均优于头孢曲松联合万古霉素。虽然没有临床证据表明增加万古霉素或利福平对敏感性低的肺炎链球菌的抑菌效果,但相关指南根据体外药敏结果仍建议在第三代头孢菌素基础上加用万古霉素或利福平用于肺炎链球菌脑膜炎,且推荐的疗程为 10~14 d^[16, 23, 26~28]。

3.2 脑膜炎双球菌脑膜炎

近年来,80%的脑膜炎双球菌对青霉素敏感性逐渐降低^[24]。大部分感染青霉素中介的脑膜炎双球菌患者对青霉素的反应性较好。而另一项研究表明,感染敏感性低的脑膜炎双球菌患儿的病死率和后遗症发生率更高^[29]。因此,怀疑感染脑膜炎双球菌的患者,临床应先根据当地流行病学判断其对青霉素的敏感性,耐药者选用第三代头孢菌素至药敏试验后再调整给药方案,疗程为 7 d^[3, 23, 27]。

表5 社区获得性细菌性脑膜炎的目标治疗方案

病原菌	敏感性	规范治疗方案	可选治疗方案	疗程
肺炎链球菌	青霉素敏感(MIC<0.1 μg/mL)	青霉素/阿莫西林/氨苄西林	头孢曲松;头孢噻肟;氯霉素	10~14 d
	青霉素耐药(MIC≥0.1 μg/mL),第	头孢噻肟/头孢曲松	头孢吡肟;美罗培南;莫西沙星	10~14 d
	三代头孢菌素敏感(MIC<2 μg/ 头孢菌素耐药(MIC≥2 μg/mL)	万古霉素联合利福平;或万古霉素联合 头孢噻肟/头孢曲松;或利福平联合头 孢噻肟/头孢曲松	万古霉素联合莫西沙星;利奈唑胺	10~14 d
脑膜炎双球菌	青霉素敏感(MIC<0.1 μg/mL)	青霉素/阿莫西林/氨苄西林	头孢曲松;头孢噻肟;氯霉素	7 d
	青霉素耐药(MIC≥0.1 μg/mL)	头孢噻肟/头孢曲松	头孢吡肟;美罗培南;环丙沙星/氯霉素	7 d
单核细胞增多性李斯特菌		阿莫西林/氨苄西林/青霉素 G	复方磺胺甲恶唑;莫西沙星;美罗培南; 利奈唑胺	≥21 d
流感嗜血杆菌	β-内酰胺酶阴性	阿莫西林/氨苄西林	头孢曲松;头孢噻肟;氯霉素	7~10 d
	β-内酰胺酶阳性	头孢噻肟/头孢曲松	头孢吡肟;环丙沙星;氯霉素	7~10 d
	β-内酰胺酶阴性,青霉素耐药(MIC≥ 0.1 μg/mL)	头孢噻肟/头孢曲松联合美罗培南	环丙沙星	7~10 d
金黄色葡萄球菌	甲氧西林敏感	氟氯西林;萘夫西林;苯唑西林	万古霉素;利奈唑胺;利福平;磷霉素;达托 霉素	≥14 d
	甲氧西林耐药	万古霉素	复方磺胺甲恶唑;利奈唑胺;利福平;磷 霉素;达托霉素	≥14 d
	万古霉素耐药(MIC>2 μg/mL)	利奈唑胺	利福平;磷霉素;达托霉素	≥14 d

3.3 单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎

体外研究表明,利奈唑胺、青霉素、氨苄西林、庆大霉素、喹诺酮类、美罗培南、氯霉素和万古霉素均对单核细胞增多性李斯特菌有效,但尚无相关临床数据支持这些药物用于单核细胞增多性李斯特菌的治疗。单核细胞增多性李斯特菌的标准治疗药物为阿莫西林、氨苄西林和青霉素 G^[30-31]。由于氨基糖苷类药物的肾毒性,在单核细胞增多性李斯特菌的标准治疗基础上增加氨基糖苷类药物尚存在争议,故临床若必须使用,应注意其肾损伤情况。

3.4 金黄色葡萄球菌脑膜炎

金黄色葡萄球菌脑膜炎可选用氟氯西林、奈夫西林或苯唑西林单药治疗,或者包括磷霉素或者利福平的联合治疗方案^[3]。耐甲氧西林株应选用万古霉素,万古霉素耐药(MIC>2 μg/mL)或者禁用万古霉素可选用利奈唑胺。利福平可以作为万古霉素或利奈唑胺的辅助用药。复方磺胺甲恶唑或达托霉素可作为葡萄球菌脑膜炎的抢救治疗。利福平和磷霉素不能作为单药治疗,以避免耐药产生。

3.5 细菌培养阴性

脑脊液细菌培养阴性的患者,相关指南推荐经验性治疗应至少维持2周。

4 结语

综上所述,社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌分布具有年龄差异。新生儿细菌性脑膜炎最常见的病原体为无乳链球菌和大肠埃希菌;儿童为脑膜炎双球菌和肺炎链球菌;成人为肺炎链球菌和脑膜炎双球菌;免疫力低下患者为肺炎链球菌;另一个重要的致病菌为单核细胞增多性李斯特菌。社区获得性细菌性脑膜炎的经验性治疗方案中的抗菌药物选择取决于患者年龄和细菌耐药性。社区获得性细菌性脑膜炎的目标治疗要依据

细菌培养和药敏结果选择抗菌药物。对头孢菌素耐药(MIC≥2 μg/mL)的肺炎链球菌首选万古霉素联合利福平,或万古霉素联合头孢噻肟/头孢曲松,或利福平联合头孢噻肟/头孢曲松,疗程为10~14 d;对青霉素耐药(MIC≥0.1 μg/mL)的脑膜炎双球菌首选头孢噻肟/头孢曲松,疗程为7 d;单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎的治疗首选阿莫西林、氨苄西林或青霉素 G,疗程为≥21 d;对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌首选万古霉素,若对万古霉素耐药(MIC>2 μg/mL)首选利奈唑胺,疗程为≥14 d;细菌培养阴性患者,按经验性抗菌治疗至少2周。因此,临床治疗社区获得性细菌性脑膜炎时,应依据细菌培养和药敏结果尽可能明确病原菌种类,抗菌药物的使用原则主要包括准确、早期和足量。

参考文献

[1] van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, *et al.* ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(3): S37-S62.

[2] McIntyre PB, O’ Brien KL, Greenwood B, *et al.* Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide[J]. *Lancet*, 2012, 380(9854): 1703-1711.

[3] Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(3): 467-492.

[4] van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, *et al.* Advances in treatment of bacterial meningitis[J]. *Lancet*, 2012, 380(9854): 1693-1702.

[5] Garges HP, Moody MA, Cotten CM, *et al.* Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters?[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(4): 1094-1100.

[6] Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, *et al.* Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of

- Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(10): e150-e157.
- [7] Gaschignard J, Levy C, Romain O, *et al.* Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(3): 212-217.
- [8] Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal meningitis, epidemiological study of the group de hospitales castrillo[J]. *An Esp Pediatr*, 2002, 56(6): 556-563.
- [9] Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, *et al.* Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(3): 339-347.
- [10] Bijlsma MW, Brouwer MC, Spanjaard L, *et al.* A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccination[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(9): 1216-1221.
- [11] Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, *et al.* Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(5): 737-743.
- [12] Bijlsma MW, Bekker V, Brouwer MC, *et al.* Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960-2012: an analysis of national surveillance data[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(9): 805-812.
- [13] Levy C, Bingen E, Aujard Y, *et al.* Surveillance network of bacterial meningitis in children, 7 years of survey in France[J]. *Arch Pediatr*, 2008, 15(Suppl 3): S99-S104.
- [14] Howitz M, Hartvig CA, Harboe ZB, *et al.* Surveillance of bacterial meningitis in children under 2 years of age in Denmark, 1997-2006[J]. *Scand J Infect Dis*, 2008, 40(11/12): 881-887.
- [15] Bargui F, D'Agostino I, Mariani-Kurkdjian P, *et al.* Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis at the emergency department[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(9): 1365-1371.
- [16] Koopmans MM, Brouwer MC, Bijlsma MW, *et al.* *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(2): 247-253.
- [17] Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schonheyder HC, *et al.* Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a danish retrospective population-based cohort study[J]. *Scand J Infect Dis*, 2014, 46(6): 418-425.
- [18] Arda B, Sipahi OR, Atalay S, *et al.* Pooled analysis of 2 408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey [J]. *Med Princ Pract*, 2008, 17(1): 76-79.
- [19] Gjini AB, Stuart JM, Lawlor DA, *et al.* Changing epidemiology of bacterial meningitis among adults in England and Wales: 1991-2002[J]. *Epidemiol Infect*, 2006, 134(3): 567-569.
- [20] Džupova O, Rozsypal H, Procházka B, *et al.* Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome[J]. *Scand J Infect Dis*, 2009, 41(5): 348-354.
- [21] 陈勇川, 朱卫民. 细菌性脑膜炎的抗菌药物治疗进展[J]. *中国药房*, 2009, 20(11): 866-868.
- [22] 陈谦. 谈谈头孢曲松钠的不良反应[J]. *中国医药指南*, 2012, 8(10): 65-66.
- [23] Suntur BM, Yurtseven T, Sipahi OR, *et al.* Rifampicin plus ceftriaxone versus vancomycin plus ceftriaxone in the treatment of penicillin and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis in an experimental rabbit model [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26(3): 258-260.
- [24] Lee H, Song JH, Kim SW, *et al.* Evaluation of a triple-drug combination for treatment of experimental multi-drug-resistant pneumococcal meningitis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 23(3): 307-310.
- [25] Friedland IR, Paris M, Ehrett S, *et al.* Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37(8): 1630-1636.
- [26] Erdem H, Elaldi N, Öztoprak N, *et al.* Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 19(1): 13-19.
- [27] Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, *et al.* Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis[J]. *Lancet*, 2012, 380(9854): 1684-1692.
- [28] Erdem I, Hakan T, Ceran N, *et al.* Clinical features, laboratory data, management and the risk factors that affect the mortality in patients with postoperative meningitis[J]. *Neurol India*, 2008, 56(4): 433-437.
- [29] Latorre C, Gene A, Juncosa T, *et al.* *Neisseria meningitidis*: evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain[J]. *Acta Paediatr*, 2000, 89(6): 661-665.
- [30] Luaces CC, Garcia Garcia JJ, Roca MJ, *et al.* Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital[J]. *Acta Paediatr*, 1997, 86(1): 26-29.
- [31] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284.

(收稿日期: 2016-12-31 修回日期: 2017-03-17)

(编辑: 陶婷婷)