

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

新生儿化脑的诊治进展

29:44

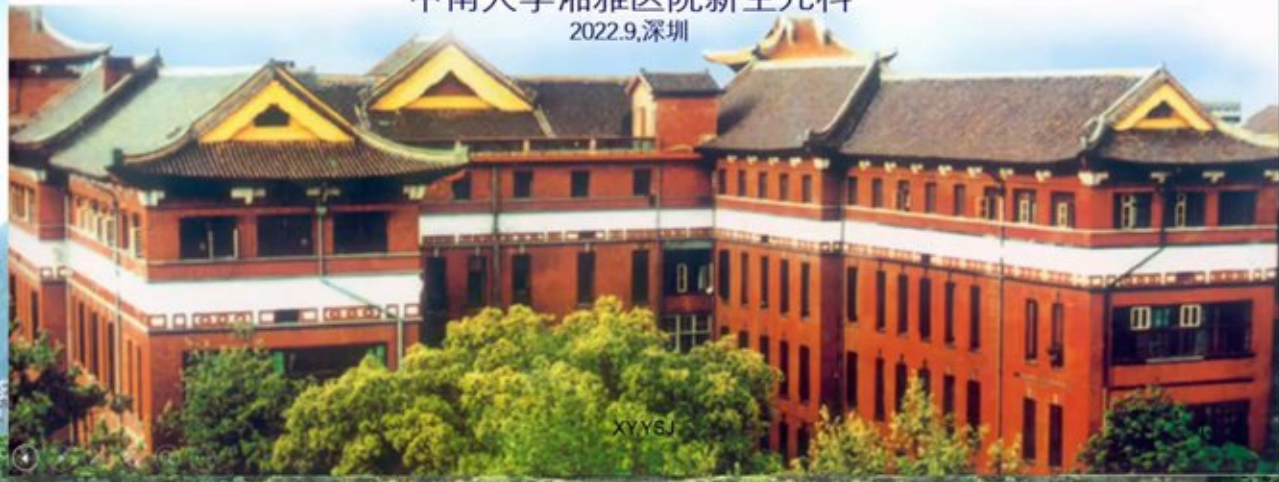


岳少杰

Email: shaojieyue@163.com

中南大学湘雅医院新生儿科

2022.9,深圳



XYYSJ

新生儿易患化脑吗？

29:39



新生儿细菌性脑膜炎：指生后 4 周内由细菌引起的脑膜、蛛网膜下腔和脑血管的急性炎症反应。是新生儿期重要疾病之一，并是引起新生儿死亡和神经系统后遗症的主要原因。

根据起病年龄：

早发性(< 72h)：产前和产时感染

晚发性(> 72h)：产后感染

湘雅醫院

XY,YSJ

2

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

29:09



新生儿易患化脑吗？

英国早期一个地区性研究报道：新生儿脑膜炎发病率有明显的下降：

➤1947-1960年：0.5 ‰

➤1969-1973年：0.26‰

England and Wales对UK全国新生儿进行前瞻性监测并持续10年，发现：

年 限	新生儿脑膜炎发病率 (/1,000 live births)	
	总人群	VLBW/早产儿
1985 ~ 1987年	0.22	2.5
1988 ~ 1991年	0.25	
1996 ~ 1997年	0.21	1.7

湘雅醫院

低出生体重儿和早产儿是明显的高危因素

XY,YSJ

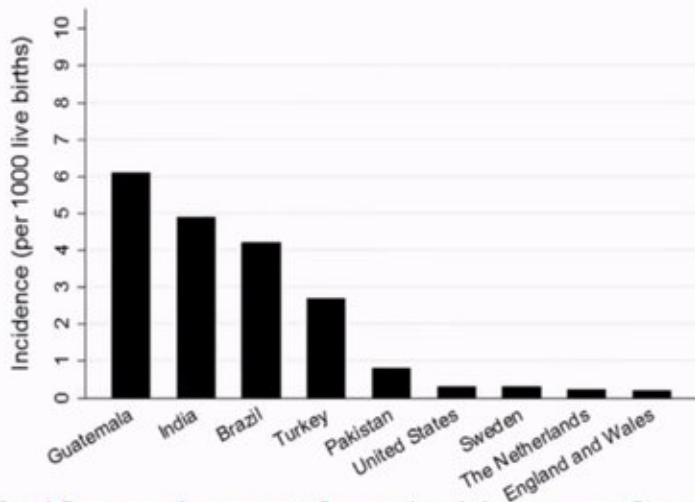
P.T. Heath et al.2011

3

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

新生儿易患化脑吗？

28:19



湘雅醫院

Incidence of neonatal meningitis across the world

XY,YSJ

P.T. Heath et al.2011

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

新生儿易患化脑吗？

28:10



与UK相比其他国家新生儿脑膜炎的发病率

发达国家

美国：美国国立卫生研究院监测

➤ 1959–1966：0.46‰ live births

➤ 1962–1987：0.3‰ live births

瑞典：区域性回顾研究结果显示：

➤ 1987–1996：0.3‰ live births

发展中国家

巴基斯坦：0.81‰ live births,

印度某些地区：4.9‰ live births.

巴西：4.2 ‰ child years,

危地马拉农村地区：6.1 ‰ live births

湘雅醫院

XY,YSJ

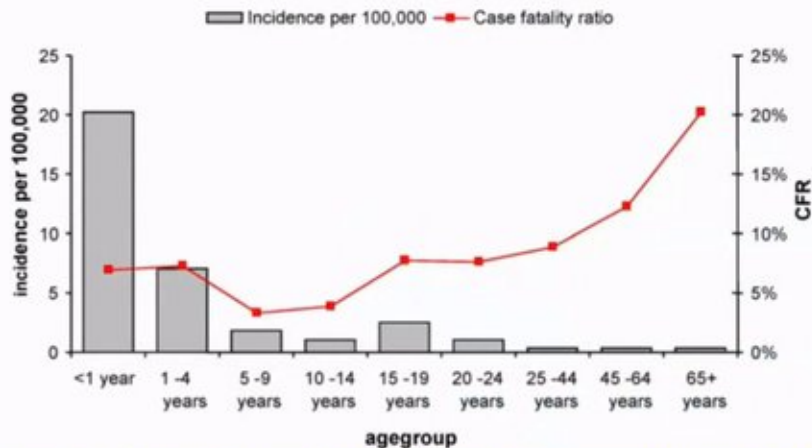
P.T. Heath et al.2011

5

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

新生儿易患化脑吗？

27:30



Age-specific incidence and case fatality ratios of meningococcal disease in Europe

湘雅醫院

XY,YSJ

2006. Data from 27 countries participating in EU-IBIS.

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

新生儿易患化脑吗？

27:15



近年新生儿脑膜炎的发病率和病死率

	发病率 (%olive births)	病死率 (%)
发达国家	0.3	10 ~ 15
发展中国家	0.8 ~ 6.1	40 ~ 58

VLBW的发生率为2‰，
是足月儿10-15倍

美国NICU中至少30%早产
儿做过1次腰穿，其中
1.4%-5%为脑膜炎

注意：新生儿败血症新生儿有30 ~ 50% 未检查CSF
腰穿CSF培养前 > 75%者已使用抗菌素治疗

湘雅醫院

XY,YSJ

by Zhou J* Consultant participating in EU-IRIS.

为何易患化脑？

26:21



新生儿发生脑膜炎的高危因素

Risk factors for neonatal meningitis

1. Prematurity
2. Maternal rectovaginal GBS colonization
3. Chorioamnionitis or maternal fever
4. Premature rupture of membranes
5. Prolonged rupture of membranes (>18 hours)
6. Invasive fetal monitoring
7. VLBW (<1500 g)
8. Prolonged hospitalization
9. Presence of external devices (eg, reservoirs, shunts, catheters)

湘雅醫院

XY,YSJ

8

为何易患化脑？

25:56



主要危险因素

- 绒毛膜羊膜炎：孕妇 T 38°C (100.4°F)；
发热有时是绒毛膜羊膜炎的唯一表现
- 胎膜早破 ≥ 18 小时
- GBS 定植孕妇产时预防性使用抗生素不规范
规范预防性使用抗生素：产前 ≥ 4h 使用青霉素、氨苄青霉素
或头孢唑啉。

注意：存在高危因素者生后立即抽外周血 ≥ 1ml 培养
[细菌 ≤ 4 菌落形成单位(CFU)/ml 时，0.5ml 外周血可出现假阴性]
可抽脐静脉或脐动脉血。**不推荐**常规血培养筛查。

湘雅醫院

XY,YSJ

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

化脑有何危害？

25:01



英国两个连续监测观察发现新生儿脑膜炎的病死率明显↓，
但5岁时的致残率无明显↓

新生儿脑膜炎病死率

时 间	总 体	GBS	<i>E.coli</i>
1985-1987	25%	22%	25%
1996-1997	10%	12%	15%

新生儿脑膜炎5岁时致残率

	1985-1987 n=274 (%)	1996-1997 n=166 (%)
Severe	7	5
Moderate	18	18
Mild	24	26
None	50	51

发现：CSF培养阳性者易出现严重的NS后遗症

湘雅醫院

XY,YSJ

P.T. Heath et al.2011

10

化脑有何危害？

24:27



2001 ~ 2007年对444例新生儿脑膜炎前瞻性研究发现：

病死率：早产儿是足月儿2倍以上 (26% vs 10%, $P < 0.01$)

存活者： > 50% 留有神经系统后遗症
25% 有严重的残疾

预 后：与出生体重和胎龄呈明显负相关

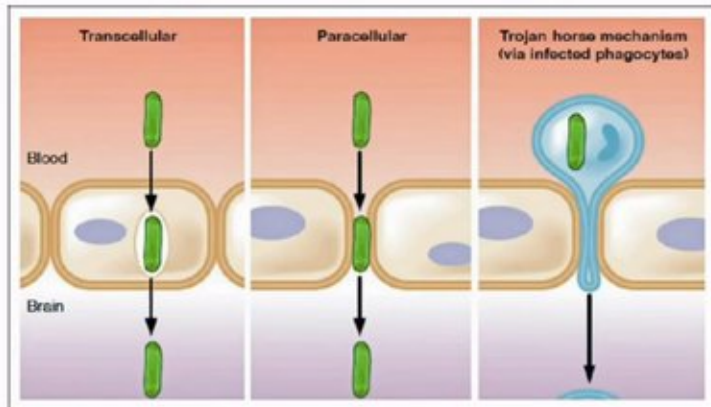
胎龄越小、体重越轻，感染越重，神经系统后遗症
的发生率越高。

通过哪些途径引起化脑？

23:52



细菌通过血脑屏障的途径



湘雅醫院

XY,YSJ

23:27



化脑与败血症的关系

化脑以血源性播散为主，常与败血症并存，10~20%
菌血症可入侵脑膜，但新生儿化脑不一定伴有败血症。

- ✓ 败血症新生儿：并发脑膜炎几率高达23%~30%
- ✓ 脑膜炎新生儿：15%~38%患儿血培养（-）

Ku LC, et al. Clin Perinatol. 2015;42(1):29-45

Garges HP, Pediatrics, 2006;117(4):1094-1100.

湘雅醫院

XY,YSJ

13

化脑与败血症的关系

22:57



Izeta Softić 等报道18例新生儿
脑膜炎患儿

- ✓CSF培养阳性: 6例 (33.3)
- ✓血培养阳性: 10例 (55.6)
- ✓血和CSF培养均阴性: 2(11.1)

Table 3 Bacteria isolated from CSF and blood in 18 neonates with meningitis

Isolates bacteria	CSF (n)	Blood (n)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1
<i>Streptococcus species</i>	2	-
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	1	3

CSF=Cerebrospinal fluid.

湘雅醫院

XY,YSJ

Izeta Softić ,2015;44(2):117-123

14



化脑与败血症的关系

回顾分析我院81例胎龄 ≥ 36 周 ~ < 42 周新生儿化脑患儿临床资料，结果发现：

- CSF培养(-) & 血培养(+): 7例 (8.6%)
- CSF培养(+) & 血培养(-): 9例 (11.1%)
- CSF & 血培养均(+): 13例 (16.0%)
- CSF培养 & 血培养均(-): 52例 (64.2%)

注意：20例血培养阳性：占24.7%

22例CSF培养阳性者9例血培养阴性：占40.9%

郑孟秋, 岳少杰. 中国感染控制杂志2020. 19(5):444-446

XY,YSJ

21:58



化脑与败血症的关系

Garges HP等分析来自美国150个NICU住院的9111例出生胎龄 ≥ 34 周新生儿临床资料，发现在有血培养记录的92例中仅57例血培养阳性(占62%)，其中2例血培养与CSF培养的细菌不同。

提示：新生儿化脑不一定伴有败血症

Ku LC, et al. Clin Perinatol. 2015;42(1):29-45

Garges HP, Pediatrics, 2006;117(4):1094-1100.

湘雅醫院

XY,YSJ

16

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

化脑常见的病原菌

中国北方13家医院报道早发型和晚发型病原菌分别为金黄色葡萄球菌和E.coli。中华新生儿科杂志,2017,32(6):415-419.

中国华南地区12家医院报道早发型和晚发型病原菌均以GBS为主

中华新生儿科杂志,2018,56(6):421-428

我院81例 ≥ 36 周新生儿化脑中血培养阳性21例, CSF培养阳性23例, 均以 E. coli (占46.5%)和 GBS (25.6%)为主。

中国感染控制杂志, 2020,19(5):440-446.

湘雅醫院

XY,YSJ

21:33

表 2 81例新生儿化脑CSF和血液病原菌检出情况(株)

Table 2 Detection of pathogens in CSF and blood in 81 cases of NPM (No. of isolates)

病原菌	CSF			血液		
	早发型	晚发型	合计	早发型	晚发型	合计
E. coli	8	3	11	7	2	9
GBS	2	3	5	3	3	6
表皮葡萄球菌	0	0	0	1	1	2
牛链球菌	1	0	1	1	0	1
中间链球菌	1	0	1	0	0	0
人葡萄球菌	0	0	0	0	1	1
托儿豪特链球菌	0	1	1	0	0	0
阴沟肠杆菌	1	0	1	0	0	0
肺炎克雷伯菌	0	0	0	1	0	1
奥斯陆摩拉菌	1	0	1	0	0	0
枯草杆菌	0	1	1	0	0	0
未分类革兰阳性球菌	0	1	1	0	0	0
未分类革兰阳性杆菌	0	0	0	1	0	1
合计	14	9	23	14	7	21

化脑常见的病原菌

El-Naggar 等回顾性研究
2010.1~2016.12加拿大新
生儿协助网中NICU治疗的
246例新生儿脑膜炎感染
病原菌, 结果发现:
早发型和晚发型相同

- ✓ 首位: E.coli
- ✓ 其次: GBS

Pediatr Infect Dis J. 2019;38(5):476-480.

湘雅醫院

21:04



TABLE 2. List of Organisms Causing Neonatal Meningitis (January 2010–December 2016)

Organisms	Early Onset	Late Onset	Total
<i>Escherichia coli</i>	15	43	58
Group B <i>Streptococcus</i>	<5*	34	
Enterovirus	<5	47	
Staphylococci	<5	22	
Enterococci	<5	15	
Herpes simplex virus	<5	10	
<i>Candida</i> species	0	9	9
Other streptococci	<5	8	
Cytomegalovirus	<5	5	
<i>Serratia marcescens</i>	0	5	5
Enterobacter	0	5	5
Others	<5	14	
Total	33	217	250

*Cells with numbers <5 are not reported due to CNN policy and to avoid the risk of patient re-identification.

18

XYYSJ

化脑常见的病原菌

20:44



Common pathogens of meningitis and commonly used empiric

Type	Major Pathogens
Early onset	Group B <i>Streptococcus</i> 40%
	<i>Escherichia coli</i> 30%
	<i>Listeria monocytogenes</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Late onset	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> 48%
	<i>Staphylococcus aureus</i> 8%
	<i>E coli</i> 5%
	<i>Klebsiella</i> spp 4%
	<i>Enterococcus</i> spp
	<i>Enterobacter</i> spp
	<i>Pseudomonas</i> spp
	Group B <i>Streptococcus</i>

如何提高诊断率？

20:29



提高对化脑的警惕性——临床表现极不典型

新生儿化脑的临床表现

成人化脑
典型表现

- ✓ 发热
- ✓ 头痛
- ✓ 颈强直
- ✓ 意识改变

1. Fever or hypothermia
2. Irritability or lethargy
3. Hypotonia
4. Feeding intolerance or vomiting
5. Respiratory distress
6. Apnea
7. Bradycardia
8. Hypotension
9. Poor perfusion
10. Seizures
11. Bulging anterior fontanel
12. Nuchal rigidity
13. Jaundice
14. Hypoglycemia or hyperglycemia
15. Diarrhea

湘雅醫院

XY,YSJ

20

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何提高诊断率？

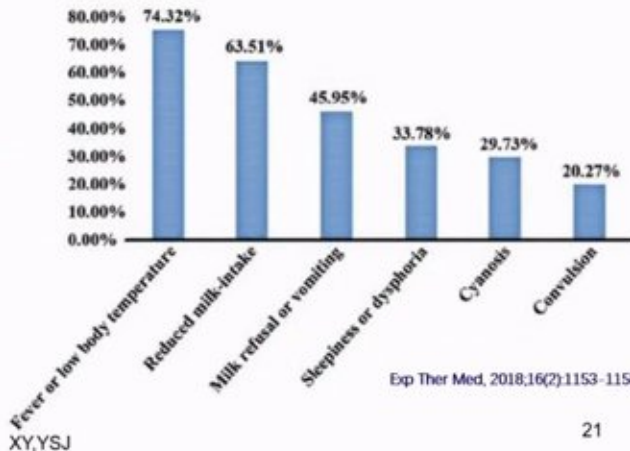
19:49



临床表现极不典型——提高对化脑的警惕性

Song等报道74例新生儿化脑
前5位临床表现为：

- ✓ 体温不稳定：占74.3%
- ✓ 吃奶减少：占63.5%
- ✓ 拒乳或呕吐：占46.0%
- ✓ 嗜睡或烦躁不安：占33.9%
- ✓ 抽搐：占20.3%



湘雅醫院

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何提高诊断率？

19:35



临床表现极不典型——提高对化脑的警惕性

我院81例 ≥ 36 周新生儿化脑
前4位的临床表现：

- ✓ 发热
- ✓ 意识改变(激惹或反应差)
- ✓ 吃奶差
- ✓ 前囟张力增高

湘雅醫院

表1 不同分组新生儿化脑患儿的临床表现[例(%)]

Table 1 Clinical manifestations of different groups of neonates with NPM(No. of cases[%])

分组	发热	意识改变	吃奶差	前囟张力增高
起病日龄				
早发型组($n=39$)	32(82.05)	15(38.46)	14(35.90)	8(20.51)
晚发型组($n=42$)	40(95.24)	15(35.71)	6(14.29)	11(26.19)
χ^2	-	0.065	5.079	0.363
P	0.081*	0.798	0.024	0.547

XY,YSJ

郑孟秋, 岳少杰, 等. 中国感染控制杂志, 2020,19(5):440-446 22

如何提高诊断率？

19:20



临床表现极不典型——提高对化脑的警惕性

Clinical features of septic babies without (n = 30) and with (n = 8) meningitis

Saha SK等报道
30例败血症和
8例脑膜炎患儿
的临床表现无
差异。

Features	Septic babies	Meningitis cases
	No. (%)	No. (%)
Fever	6 (20.0)	3 (37.5)
Lethargy	17 (56.7)	5 (62.5)
Poor feeding	20 (66.7)	6 (75.0)
Convulsion	18 (60.0)	6 (75.0)
Respiratory distress	12 (40.0)	4 (50.0)
Apneic attack	10 (33.3)	4 (50.0)
Cyanosis	5 (16.7)	2 (25.0)
Jaundice	15 (50.0)	5 (62.5)
Bulged fontanel	0	0
High pitched cry	0	0

湘雅醫院

如何提高诊断率？

19:05



临床表现极不典型——提高对化脑的警惕性

- 对早产儿、胎膜早破、产程延长、脑脊膜膨出、皮肤窦道者要特别警惕脑膜炎发生。
- 一旦出现难以解释的体温不稳定，精神、哭声、吮乳、面色不好时，应仔细检查有无激惹、易惊、尖叫、嗜睡、凝视或前囟紧张、饱满、骨缝增宽等提示颅内感染的表现。

注意：常无惊厥、颈强直和前囟隆起等。

如何提高诊断率？

18:35



及时腰穿脑脊液检查

国外：一般主张对任何疑为败血症者应常规作CSF检查。

国内：败血症患儿凡有以下任何表现：意识障碍、眼部异常、可疑颅内压增高征或惊厥者均应立即作CSF检查。

注意：发热：可能是化脑的唯一表现

抽搐：化脑是无化脑的15倍

如何提高诊断率？

18:05



及时腰穿脑脊液检查——腰穿不会增加病死率

Stoll对9641 例极低出生体重儿临床分析发现：

- ✓ 腰穿组和未腰穿组两组病死率无差异
- ✓ 患脑膜炎的新生儿病死率明显高于进行腰穿检查而未患脑膜炎的新生儿。

提出：腰穿不增加感染新生儿的病死率

Pediatrics, 2004,113 (5) :1181-1186

湘雅醫院

XY,YSJ

26

如何提高诊断率？

17:36



及时腰穿脑脊液检查——腰穿不会增加病死率

Greenberg等回顾性分析14018例新生儿中221例经CSF培养确诊化脑者, 其中118例(53%)在治疗过程中接受 ≥ 2 次腰穿检查。结果显示:

- CSF反复培养阳性者病死率明显高于反复培养阴性者
(26% vs. 7%, $P=0.02$)
- CSF反复培养阴性者与未复查腰穿者的病死率无明显差异
(7% vs. 12%, $P=0.32$)

提示: 腰穿不会增加化脑患儿的病死率

湘雅醫院

XY,YSJ

Greenberg RG(2011)

27

17:01



如何提高诊断率？

及时腰穿脑脊液检查——腰穿不会增加病死率

回顾性分析我院NICU 2012 ~ 2015住院并首次完善腰穿的1000 例新生儿临床资料，发现腰穿：

- ✓ 对新生儿生命体征无不良影响
- ✓ 对颅高压新生儿的生命体征也无影响
- ✓ 是一项安全的诊疗操作技术

周美娟，中南大学研究生论文，导师，岳少杰，2015

湘雅醫院

XY,YSJ

28

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

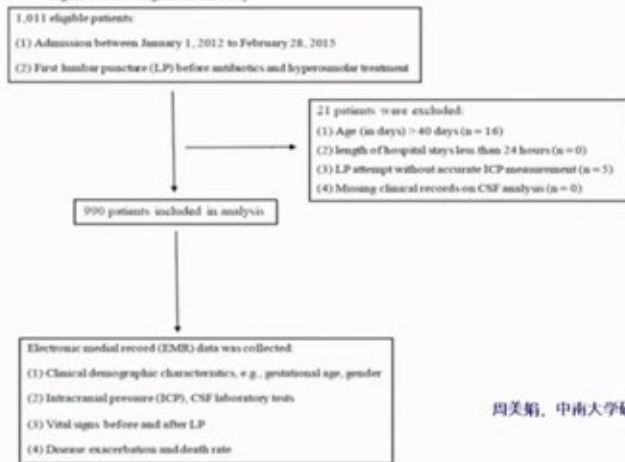
如何提高诊断率？

16:36



腰椎穿刺术对新生儿生命体征无影响

Figure 1. Flow diagram of the study



冯美娟, 中南大学研究生论文, 导师: 岳少杰, 2015

湘雅醫院

XY,YSJ

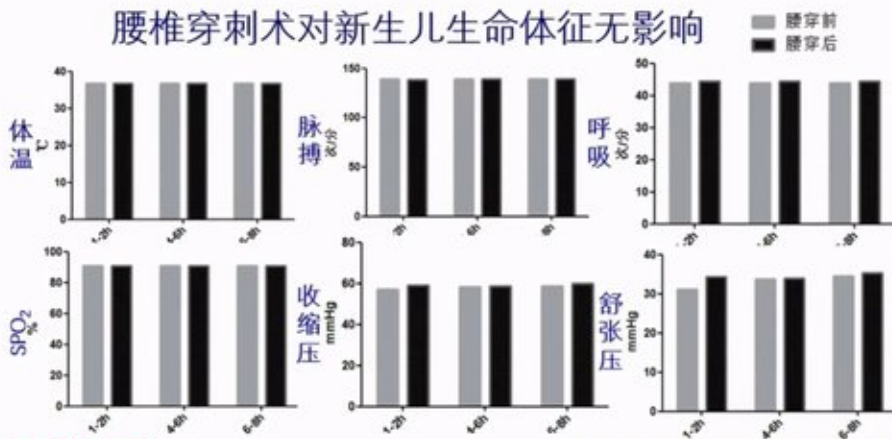
如何提高诊断率？

16:31



及时腰穿脑脊液检查——腰穿不会增加病死率

腰椎穿刺术对新生儿生命体征无影响



湘雅医院

周美娟, 中南大学研究生论文. 导师: 岳少杰, 2015

XY,YSJ

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

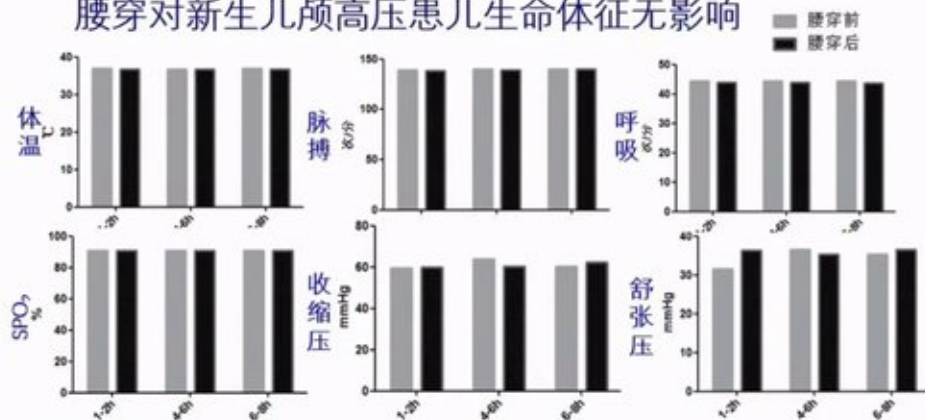
如何提高诊断率？

16:27



及时腰穿脑脊液检查——腰穿不会增加病死率

腰穿对新生儿颅高压患儿生命体征无影响



湘雅醫院

周美娟, 中南大学研究生论文, 导师: 岳少杰, 2015

XY,YSJ

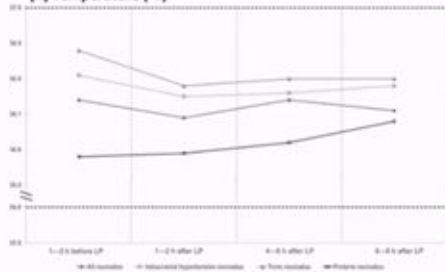
第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

腰穿对新生儿颅高压患儿生命体征无影响

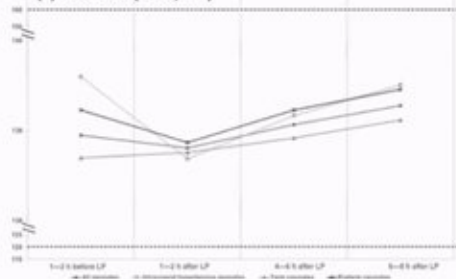
16:22



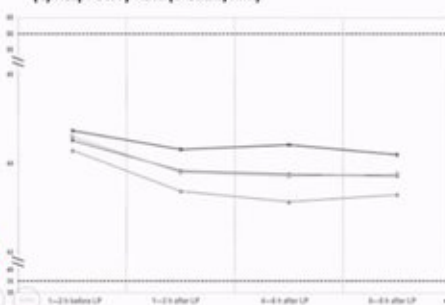
(A) Temperature ($^{\circ}\text{C}$)



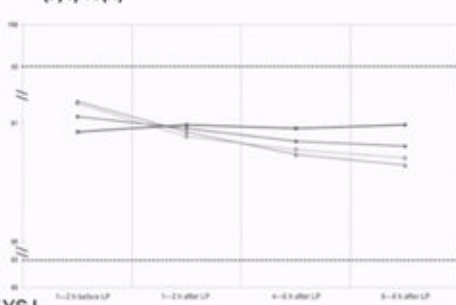
(B) Heart Rate (beats/min)



(C) Respiratory Rate (breaths/min)



(D) SpO₂ (%)



XY,YSJ

16:17



如何提高诊断率？

及时腰穿脑脊液检查——腰穿不会增加病死率

注意：担心腰穿增加严重感染并心肺功能异常新生儿的病死率，在病情稳定后才行腰穿CSF检查，会导致此类患儿化脑的漏诊。

湘雅醫院

XY,YSJ

34

如何提高诊断率？

16:02



分析CSF结果时应注意几点

——CSF改变不典型

Table 2 Summary of studies to establish "normal" CSF white cell counts (WBC)

Study	Number of patients, age	CSF WBC (mm ³) value	Included patients	Excluded patients	Limitations of study
Sarf et al. [64]	117 Term, <10d	Mean 8.5	High risk neonates	Those with positive b/c, urine, CSF cultures	Tamatic LP was defined as gross blood
Portnoy and Olson [65]	64, <42d	Mean 3.73	High risk babies	Those with positive CSF bacterial and viral cultures	LPs of babies with Sepsis, UTI, Seizures and traumatic LP were included
Bonadio et al. [66]	35, 0-28d	Med 8.5, 90th C=22	Babies evaluated for fever	Those with positive b/c, urine, CSF cultures	Small numbers
Ahmed et al. [67]	40, 29-56d	Med 4.5, 90th C=15	Babies evaluated for fever	PCR test positive. Babies with evidence of CNS infection	Only includes babies less than 30 days old
Garges [31]	108, <30d	Med 4, 90th C=11	Babies with neg CSF culture out of 9,111	CSF from babies with VP shunts	Only first LP was included. Some babies had antibiotics pre LP.
Kestenbaum et al. [34]	8,912, 34-44 wks gestational age	Med 6, IQR 2-15	Babies evaluated for fever	Conditions that "might lead to CSF pleocytosis"	Not all patients had PCR testing for enteroviruses.

90th C 90th Centile, IQR Interquartile range, 95th C 95th Centile, wks weeks, d days, gest gestational, VP ventriculoperitoneal, b/c blood culture, neg negative [31, 34, 64-67]

湘雅醫院

XY,YSJ

P.T. Heath et al.2011

35

如何提高诊断率？

15:52



分析CSF结果时应注意几点

——CSF改变不典型

- Kestenbaum LA.等分析1064例无化脑新生儿CSF，发现：
CSF中WBC：中位数： $3 \times 10^6/L$ ； $p95^{th}$ ： $19 \times 10^6/L$
- Garges HP以CSF中WBC $20 \times 10^6/L$ 作为诊断脑膜炎的标准，
分析9111例胎龄 ≥ 34 周新生儿CSF，结果发现：
漏诊率13%；部分化脑患儿CSF中WBC正常

Pediatrics,2006;117(4):1094-1100.

Pediatrics,2010;125(2):257-264.

湘雅醫院

XY,YSJ

36

如何提高诊断率？

15:22



分析CSF结果时应注意几点

——CSF改变不典型

Smith等对美国1997年-2004年150个NICU出院的4632例
< 34周早产儿住院期间第1次腰穿CSF检查结果分析，
发现培养阳性者：

- ✓ 虽然CSF中WBC, 蛋白明显增高，葡萄糖明显降低
- ✓ 但仅18%患儿符合公认化脑CSF常规生化的诊断标准

Garges等报道95例CSF培养阳性中有12例：

- ✓ CSF WBC < $20 \times 10^6/L$ 、葡萄糖和蛋白含量均在正常水平

Am J Perinatol, 2008; 25(7): 421-426.

Pediatrics, 2006; 117(4): 1094-1100.

湘雅醫院

XY,YSJ

37

如何提高诊断率？

14:43



分析CSF结果时应注意几点

——重视CSF糖/血糖比值

CSF中的糖来自血糖，约为血糖量的2/3；血糖 $\uparrow$ →CSF糖 $\uparrow$ ，在细菌性脑膜炎时，观察CSF糖/血糖比值较单纯观察CSF中糖的含量更有价值。

大量临床观察发现化脑时CSF糖/血糖：**0.18 ~ 0.27**

有效抗生素治疗48 h 后：**从0.2 $\uparrow$ →0.5**

CSF糖/血糖 **< 0.4**表示CSF糖减低：**敏感性 80%，特异性 98%**

湘雅醫院

XY,YSJ

38

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何提高诊断率？

13:58



分析CSF结果时应注意几点

——重视CSF糖/血糖比值

本研究团队也发现81例
新生儿化脑患儿

- ✓ CSF糖/血糖: 0.47
- ✓ 大肠杆菌脑膜炎降低更明显

陈玉秋, 廖少杰, 中国临床药理学杂志, 2020, 19(5):440-446.

湘雅醫院

分 组	n	CSF糖/血糖	
		早产儿	足月儿
非脑膜炎	100	0.93	0.96
细菌性脑膜炎	35	< 0.6	< 0.5
意义	特异性	100%	
	敏感性	71.4%	74.3%

XY,YSJ

Omene (1985)

39

如何提高诊断率？

13:28



分析CSF结果时应注意几点

——腰穿前是否使用抗生素

降低 CSF细菌培养阳性率

Kanegaye 等报道128 例化脑患儿抗生素使用对CSF培养结果的影响

- 使用前89例CSF培养阳性82 例(92%)
- 使用后39例CSF培养阳性22 例(56%)
- 抗生素使用后细菌开始转阴
- ✓ N-meningitis: 1h
- ✓ S pneumoniae: 4h
- ✓ GBS: 6h

抗生素对CSF培养的影响

分 组	总数 (例)	阳性数 (例, %)
未用抗生素	89	82 (92%)
已用抗生素	39	22 (56%)★

★ $p < 0.05$

湘雅醫院

XY,YSJ

Pediatrics, 2001,108(5):1169-1174.

40

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何提高诊断率？

12:49



抗生素治疗降低 CSF细菌培养阳性率

Kanegaye 等报道128 例化脑抗生素使用后CSF中细菌开始转阴的时间

1h: N-meningitis; **4h:** S pneumoniae; **24h:** GBS

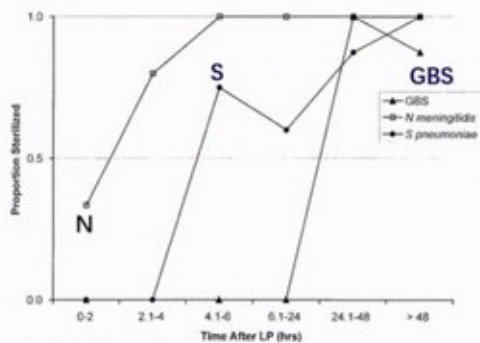


TABLE 2. Sterility of CSF Cultures Over Time for the 3 Most Common Pathogens

Time Interval (Hour)	<i>N meningitidis</i>	<i>S pneumoniae</i>	GBS	Combined
0-1	3/9 (33)*	0/3 (0)†	0/3 (0)	3/15 (20)
1.1-2	—	0/3 (0)†	—	0/3 (0)
2.1-3	3/4 (75)‡	0/3 (0)†	—	3/7 (43)
3.1-4	1/1 (100)	0/1 (0)	—	1/2 (50)
4.1-5	—	1/2 (50)†	—	1/2 (50)
5.1-6	2/2 (100)‡	2/2 (100)	0/1 (0)	4/5 (80)
6.1-24	3/3 (100)	3/5 (60)	0/1 (0)	6/9 (67)
24.1-48	2/2 (100)	7/8 (88)*†‡	2/2 (100)	11/12 (92)
48.1-72	3/3 (100)	4/4 (100)	1/2 (50)	8/9 (89)
72.1	2/2 (100)	7/7 (100)‡	6/6 (100)	15/15 (100)

Pediatrics. 2001;108(5):1169-1174.

湘雅醫院

CSF培养应在抗生素使用前，尤其静脉使用前

XY,YSJ

如何提高诊断率？

12:19



分析CSF结果时应注意几点

——腰穿前是否使用抗生素

有效抗生素治疗

- ✓ 降低CSF细菌培养阳性率
- ✓ 治疗48 h后 CSF中WBC明显下降、最大幅度可达98%。
- ✓ 约70%患儿CSF糖可恢复正常，CSF糖/血糖比值从0.2→0.5。

注意：

- ✓ CSF检查应在抗生素使用前，尤其是静脉使用前。
- ✓ 分析CSF结果时要注意是否使用有效抗生素治疗

湘雅醫院

XY,YSJ

42

如何提高诊断率？

分析CSF结果时应注意几点

Rajesh等观察以CSF中WBC > 30/mm³作为诊断化脑的标准，比较同一份CSF不同时间的分析结果，**结果发现：**

- ✓ ≤30min分析可诊断者
- ✓ 2h再分析漏诊率53%
- ✓ 4h再分析漏诊率79%

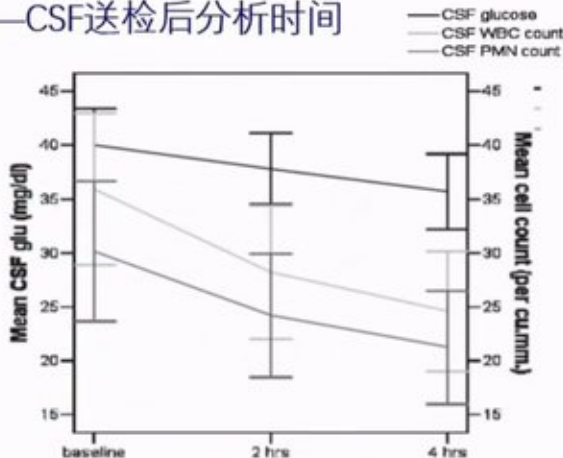
湘雅醫院

(Rajesh NT, 2011)

11:49



——CSF送检后分析时间



XY,YSJ

CSF送检后分析的时间

43

11:25



如何提高诊断率？

及时复查脑脊液的重要性

➤ 95例经CSF培养确诊新生儿化脑中，6例G-菌血症患儿第1次CSF正常，随后**18h~84h复查**CSF中WBC增多。 P.T. Heath et al 2011

➤ 本研究团队也发现81例新生儿化脑中，6例（其中3例CSF培养阳性）起病后第1次腰穿仅出现颅压增高，CSF常规生化正常；4例在**48-72h内复查**出现典型化脑CSF改变。 郑孟秋,岳少杰. 中国感染控制杂志, 2020,19(5):440-446.

➤ 1例生后6h起病的新生儿化脑，病后24h内第1次CSF常规生化正常，在**48-72h内复查**CSF出现化脑改变。 BMJ Case Rep,2016;2016:bcr2016214636.

提示：疑似化脑但CSF正常者应常规48h复查CSF
临床无改善者在治疗24h~72h复查CSF

湘雅醫院

XY,YSJ

44



如何提高诊断率？

提高病原体的检查率——PCR

PCR是最广泛用于检测病原体一种非培养方法。可提高病原体的检出率，且不受是否使用抗生素的干扰。

Table 4. Causative pathogens identified by real-time PCR and by culture of the CSF samples (n = 168)

Causative pathogen	PCR (%)		Culture (%)	
	No. of positive (%)	subtotal (%)	No. of positive (%)	subtotal (%)
<i>S. pneumoniae</i>	36 (21.4)	121 (72.0)	27 (16.1)	81 (48.2)
<i>H. influenzae</i>	76 (45.2)		48 (28.6)	
<i>S. agalactiae</i>	4 (2.4)		2 (1.2)	
<i>E. coli</i>	3 (1.8)		3 (1.8)	
<i>L. monocytogenes</i>	1 (0.6)		1 (0.6)	
<i>M. pneumoniae</i>	1 (0.6)	47 (28.0)	0	87 (51.8)
Not detected				

* Sensitivity and specificity of the real-time PCR was calculated 100% and 54.0%, respectively; PCR and culture both positive (n = 81), PCR and culture both negative (n = 47), PCR negative and culture positive (n = 0), PCR positive and culture negative (n = 40)

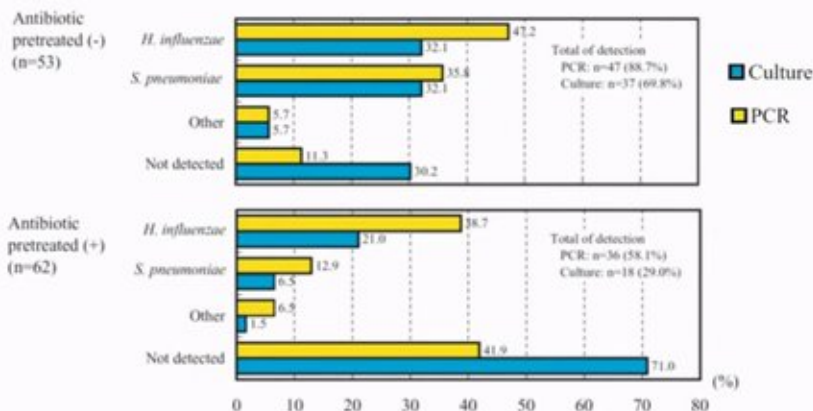
第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何提高诊断率？

10:00



提高病原体的检查率——PCR



Influence of prior antibiotics on the detection of causative pathogens by real-time PCR or culturing

湘雅醫院

XY,YSJ

Chiba N,2009

46

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何提高诊断率？

09:46



提高病原体的检查率——细菌基因检测

总例数	36
胎龄	34.5±4.6
日龄	23.6±23.5
感染疾病：28例	
肺炎 9	败血症 8
脑膜炎 5	NEC 4
母产前感染 1	消化道梗阻 1
其他：8例	

湘雅医院新生儿科送检36例患儿

- ✓ 培养结果与基因一致 3
- ✓ 根据基因更改抗生素后好转 5
- ✓ 基因无特异性且无血流感染 5

湘雅醫院

XY,YSJ

47

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何提高诊断率？

09:21



提高病原体的检查率——细菌基因检测

编号	胎龄	日龄	临床诊断	培养				细菌基因检测 (血)
				胃液	血	腹水	CSF	
1	28+6	24	NEC	咽峡	(-)	阴沟 粪肠	(-)	1: 屎肠, 肠克, 阴沟, 梭菌, 变克 0: 阿氏肠杆菌
2	27	6	NEC	/	(-)	/	/	1: 单胞菌, 高中 0: 痤疮, 肺炎链球菌, 溶血不动, 食酸菌, 表菌
4	30	5	NEC	大肠	大肠	大肠	/	1: 大肠, 志贺菌 (宋氏、鲍菌、痢疾、福氏)
5	38	16	脑膜炎	/	(-)	/	(-)	0: 表菌, 志贺菌 (宋氏、痢疾、福氏), 新月, 痤疮
7	37	26	脑膜炎	/	GBS	/	GBS	1: GBS 0: 痤疮, 单胞菌, 沃氏, 肺炎链球菌
8	39+2	43	脑膜炎	/	(-)	/	(-)	1: 高中, 新月, 柄杆菌 0: 单胞菌, 棒状杆菌, 嗜冷杆菌
9	32	4	消化道梗阻	(-)	(-)	/	(-)	0: 痤疮, 表菌, 人菌, 高中, 斯氏菌, 食酸菌
10	29+5	19	NEC	(-)	(-)	/	/	1: 痤疮, 斯氏菌, 高中, 柄杆菌, 表菌, 人菌
11	29+1	30	败血症	/	(-)	/	(-)	0: 痤疮, 表菌, 头菌, 副流感
12	30+1	11	败血症	(-)	(-)	/	(-)	0: 痤疮, 贪婪丙酸杆菌, 苯基杆菌, 兔梅毒

湘雅医院

XY,YSJ

48

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何提高诊断率？

09:16



提高病原体的检查率——细菌基因检测

编号	胎龄	日龄	临床诊断	培养				细菌基因检测 (血)
				胃液	血	腹水	CSF	
13	41+1	3	脑膜炎	/	(-)	/	(-)	0: 痤疮, 单胞菌, 表菌, 头菌, 高中
14	32+2	47	败血症	(-)	(-)	(-)	(-)	0: 痤疮, 单胞菌, 表菌, 头菌, 藤黄
15	29+2	93	败血症	/	(-)	/	(-)	0: 斯赖菌, 高中, 食酸菌, 因氮弧菌
17	39	6	败血症	/	大肠	/	(-)	0: 痤疮, 沃氏葡萄球菌, 鞘氨醇盒菌, 斯赖菌
19	39+6	8	败血症	/	(-)	/	(-)	1: 单胞菌, 高中, 戈登奇异球菌, 耐辐射球菌 0: 痤疮, 洛菲不动, 食酸菌
20	39	32	重症肺炎	/	(-)	/	(-)	1: 单胞菌, 高中, 戈登奇异球菌, 新月, 0: 痤疮, 食酸, 鲍曼
22	29+3	56	颅内感染	(-)	(-)	/	(-)	1: 斯赖菌, 根瘤菌, 假单胞菌 0: 单胞菌, 硝酸杆菌, 硝化细菌, 食酸菌
23	36	1	母产前感染	/	(-)	/	(-)	1: 斯赖菌 0: 人菌, 痤疮, 溶菌, 慢生根瘤菌
24	39	19	败血症	/	(-)	/	(-)	1: 斯赖菌, 根瘤菌, 单胞菌, 硝化菌 0: 痤疮
31	38+4	9	败血症	大肠	(-)	/	(-)	1: 痤疮, 斯赖菌, 根瘤菌, 高中

湘雅醫院

XY,YSJ

49

09:11



如何提高诊断率？

注意：

新生儿化脑临床表现不典型，颅高压征出现较晚，常缺乏脑膜刺激征，早期诊断较难，需提高警惕。

CSF正常也不能完全排除化脑，必要时48~72h检查。

抗生素治疗可影响CSF结果，分析时应注意是否使用抗生素，在使用抗生素前，尤其是静脉使用前进行CSF检查

采用更敏感、不受抗生素治疗影响的方法

湘雅醫院

XY,YSJ

50

如何治疗？

08:36



抗生素治疗——化脑治疗的关键

抗生素使用原则

- 早期用药
- 静脉给药
- 疗程要足：一般为7~14天，
有并发症者>3周
- 避免药物的毒副反应
- 用易透过BBB的抗生素

湘雅醫院

XY,YSJ

51

如何治疗？

抗生素治疗——化脑治疗的关键

早期用药

Proulx N等对123例成人化脑回顾性分析，发现抗生素治疗延迟是导致患者死亡的重要危险因素。

08:21

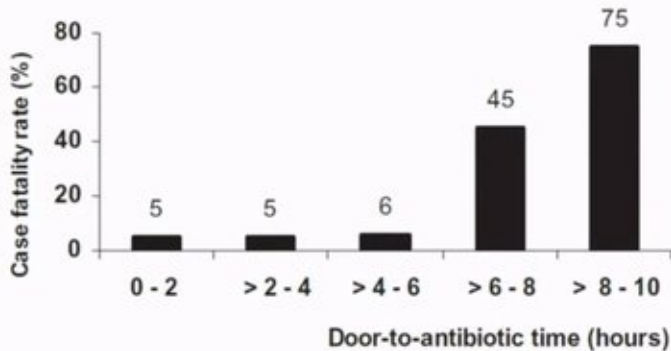


Figure 1. Case fatality rate according to door-to-antibiotic time interval in adult acute bacterial meningitis.

XY,YSJ

QJM,2005,98(4):291-298.

52

湘雅醫院

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何治疗？

07:57

抗生素治疗——化脑治疗的关键



早期用药

Bodilsen J基于丹麦人口的队列研究发现成人化脑入院6h内，开始抗生素治疗
每延迟1h：住院时病死率及出院时不良结局↑10%
延迟>6h：住院时病死率及出院时不良结局较≤2h相对↑50%-60%

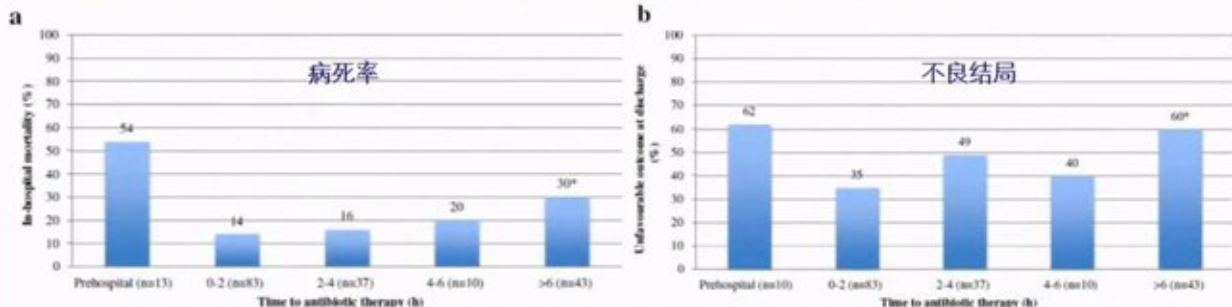


Fig. 1 a Time to antibiotic therapy and in-hospital mortality in community-acquired bacterial meningitis. **P*-value <0.05 compared with patients treated 0-2 h from admission. **b** Time to antibiotic therapy and unfavourable outcome at discharge in community-acquired bacterial meningitis.

**P*-value <0.05 compared with patients treated 0-2 h from admission

XY,YSJ

如何治疗？

07:32



抗生素治疗——化脑治疗的关键

早期用药

Auburtin等对成人ICU中156例肺炎球菌脑膜炎患者前瞻性临床研究发现，开始抗生素治疗延迟**3h**，**3个月病死率↑**
(OR, 14.12; 95% CI, 3.93–50.9)。

Crit Care Med, 2006; 34(11): 2758–2765.

注意：疑似化脑时立即给予有效抗生素治疗是降低患儿病死率和减少后遗症的关键。

湘雅醫院

XY,YSJ

54

如何治疗？

07:02



抗生素治疗——化脑治疗的关键

常见的病原菌及首选的经验性抗生素

Common pathogens of meningitis and commonly used empiric antibiotics		
Type	Major Pathogens	Empiric Antibiotics
Early onset	Group B <i>Streptococcus</i> 40%	Ampicillin
	<i>Escherichia coli</i> 30%	Gentamicin
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Cefotaxime
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Late onset	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> 48%	Vancomycin
	<i>Staphylococcus aureus</i> 8%	Gentamicin
	<i>E coli</i> 5%	Cefotaxime
	<i>Klebsiella spp</i> 4%	Ampicillin
	<i>Enterococcus spp</i>	
	<i>Enterobacter spp</i>	
	<i>Pseudomonas spp</i>	
	Group B <i>Streptococcus</i>	

湘雅醫院

XY,YSJ

Ku et al, 2015

55

如何治疗？

06:42



抗生素治疗——化脑治疗的关键

经验性抗生素选择

出生<3天起病：

多为G⁻菌感染，选用对G⁻菌敏感的药如：
氨苄青霉素、第3代头孢菌素。第3代头孢能有效渗透
进入脑脊液且毒性小，常为首选。

出生>3天起病：

多为G⁺菌感染，选用对G⁺菌敏感的药如：青霉素、
新青霉素类或第二代头孢菌素、林可霉素。

湘雅醫院

XY,YSJ

56

如何治疗？

06:32



抗生素治疗——化脑治疗的关键

经验性抗生素选择

抗生素脑脊液水平和血清水平比值

抗生素	药物的脑脊液和血清比率 (%)
青霉素	2 ~ 5
氨苄青霉素	15 ~ 20
头孢噻肟、头孢曲松	27 ~ 63
甲氧苄青霉素	10 ~ 15
万古霉素	10 ~ 15

湘雅醫院

XY,YSJ

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何治疗？

抗生素治疗——化脑治疗的关键 06:18

细菌基因检测——指导使用抗生素

编号	临床 诊断	培养				细菌基因检测结果 (血)	抗生素			
		胃液	血	腹水	CSF		更改	测试前	测试后	效果
1	NEC	咽峡	(-)	阴沟 粪肠	(-)	1: 屎肠, 肺炎, 阴沟, 梭菌, 变克 0: 阿氏肠杆菌	是	舒普深	舒普深 万古	有
2	NEC	/	(-)	/	/	1: 单胞菌, 离中 0: 痤疮, 藤黄, 洛基不动, 食酸菌, 表葡	否			
4	NEC	大肠	大肠	大肠	/	1: 大肠, 志贺菌 (宋氏、鲍菌、痢疾、福氏)	否	亚培	亚培	
5	脑膜炎	/	(-)	/	(-)	0: 表葡, 志贺菌 (宋氏、痢疾、福氏), 新月, 痤疮	是	亚培	亚培 万古	有
7	脑膜炎	/	GBS	/	GBS	1: GBS 0: 痤疮, 单胞菌, 沃氏, 鲍曼, 柄杆菌	是	亚胺	万古	有
8	脑膜炎	/	(-)	/	(-)	1: 离中, 新月, 柄杆菌, 0: 单胞菌, 棒状杆菌, 嗜冷杆菌	否	头曲	头曲	
9	消化道梗阻	(-)	(-)	/	(-)	0: 痤疮, 表葡, 人菌, 离中, 斯赖菌, 食酸菌	是	氨苄	亚培	无
10	NEC	(-)	(-)	/	/	1: 痤疮, 斯赖菌, 离中, 柄杆菌, 表葡, 人菌	否			
11	败血症	/	(-)	/	(-)	0: 痤疮, 表葡, 头曲, 副流感	是	亚培	亚培 万古	有
12	败血症	(-)	(-)	/	(-)	0: 痤疮, 食酸菌, 杆菌, 苯基杆菌, 兔梅毒	否			

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何治疗？

06:13

抗生素治疗——化脑治疗的关键

细菌基因检测——指导使用抗生素

编号	临床 诊断	培养				细菌基因检测结果【血】 (0-在参考范围内; 1-高于参考范围)	抗生素			
		胃液	血	腹水	CSF		更改	测试前	测试后	效果
13	脑膜炎	/	(-)	/	(-)	0: 痤疮, 单胞菌, 表葡, 头葡, 高中	否			
14	败血症	(-)	(-)	(-)	(-)	0: 痤疮, 单胞菌, 表葡, 头葡, 藤黄	否			
15	败血症	/	(-)	/	(-)	0: 斯梭菌, 高中, 食酸菌, 固氮弧菌	否			
17	败血症	/	大肠	/	(-)	0: 痤疮, 沃氏葡萄球菌, 鞘氨醇血菌, 斯梭菌	否			
19	败血症	/	(-)	/	(-)	1: 单胞菌, 高中, 戈登奇异球菌, 耐辐射球菌 0: 痤疮, 洛菲不动, 食酸菌	否			
22	颅内感染	(-)	(-)	/	(-)	1: 斯梭菌, 根瘤菌, 假单胞菌 0: 单胞菌, 硝酸杆菌, 硝化细菌, 食酸菌	否			
23	母产前感染	/	(-)	/	(-)	1: 斯梭菌 0: 人霉, 痤疮, 溶菌, 慢生根瘤菌	是	氮卡 亚培	万古	有
24	败血症	/	(-)	/	(-)	1: 斯梭菌, 根瘤菌, 单胞菌, 硝化菌 0: 痤疮	否			
31	败血症	大肠	(-)	/	(-)	1: 痤疮, 斯梭菌, 根瘤菌, 高中	否			

XY,YSJ

如何治疗？

06:08



抗生素治疗——化脑治疗的关键

用药时间

不同细菌抗生素使用时间不同

抗生素连续使用14天：

GBS，李斯特菌，肺炎链球菌

抗生素连续使用21天：

假单胞菌，G-肠道菌：E coli

湘雅醫院

XY,YSJ

60

如何治疗？

重视脑水肿颅高压的治疗

05:23



不同年龄颅内压力正常值及可接受的最大增高范围，

Table 5.2.2 Normal ICP values by age group

Adults	10–15mmHg
Children	3–8mmHg
Infants	2–6mmHg
Premature infant	0–3mmHg

年 龄	正常颅压 (mmHg)	最大可变化 (mmHg)
新生儿	< 2	≤ 5
婴儿(< 1 岁)	1.5~6	
幼儿	3~7	6~15
青少年(> 15岁)	< 15	< 15
成年人	< 15	

XY,YSJ

62

湘雅醫院

如何治疗？

重视脑水肿颅高压的治疗

05:13

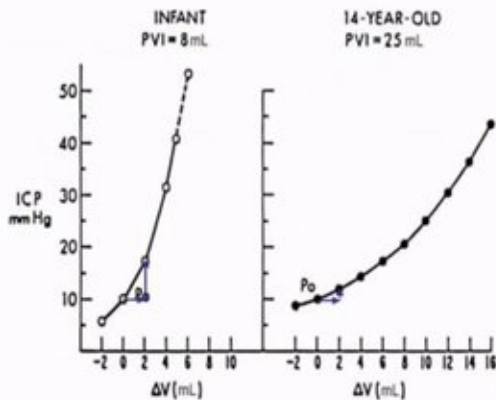


新生儿极易发生颅高压

压力容积指数(PVI)

——引起颅压 $\uparrow$ 10倍
所需颅内容积 $\uparrow$

- 各种脑损伤均存在不同程度的脑水肿
- 新生儿PVI小, 极易发生颅高压。



PVI: pressure volume index

XY,YSJ

63

湘雅醫院

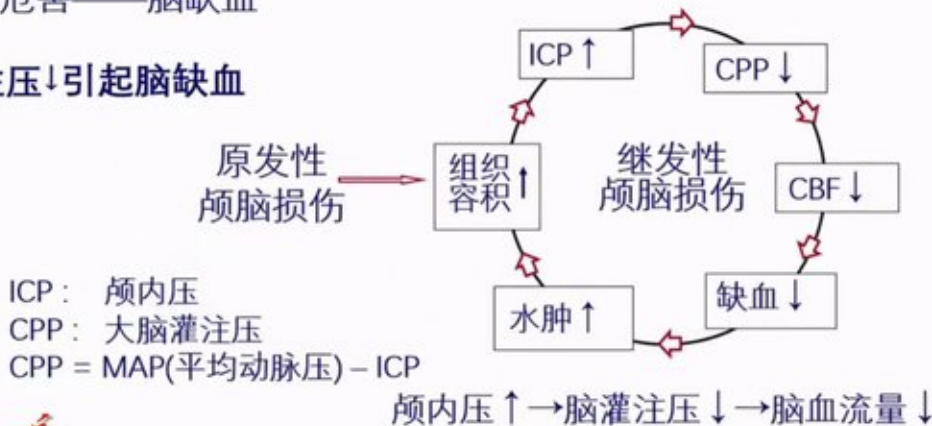


如何治疗？

重视脑水肿颅高压的治疗

颅高压的危害——脑缺血

1. 脑灌注压↓引起脑缺血



湘雅醫院

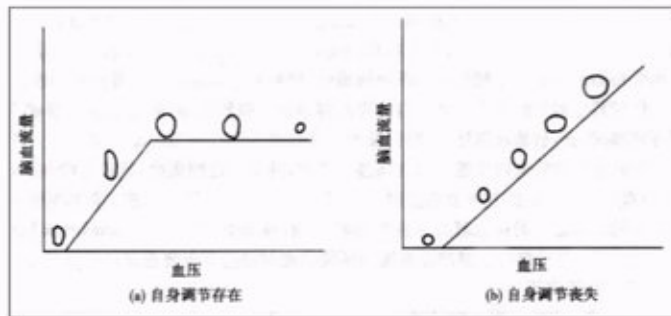
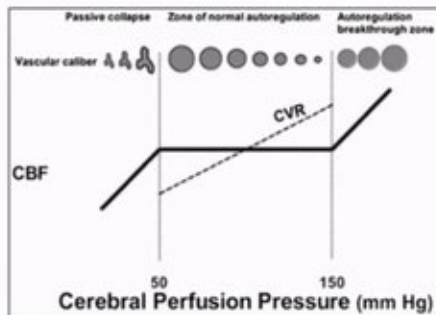


如何治疗？

重视脑水肿颅高压的治疗

颅高压的危害——脑缺血

2. 颅高压使脑血流自身调节受损



脑血流自身调节受损对脑血流的影响

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何治疗？

重视脑水肿颅高压的治疗

04:09



颅高压的危害——脑缺血

动物实验和成人脑电图监测发现，随着颅内压升高，灌注压降低，脑电频率和幅度进行性抑制。

颅高压导致脑血流自动调节受损

颅压 (mmHg)	脑血流 自动调节	脑血流量	脑电活动
< 40	正常	正常	正常
≥40	受损	不足	异常
≥67.6	严重受损	正常1/4量	停止活动

湘雅醫院

XY,YSJ

66

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何治疗？

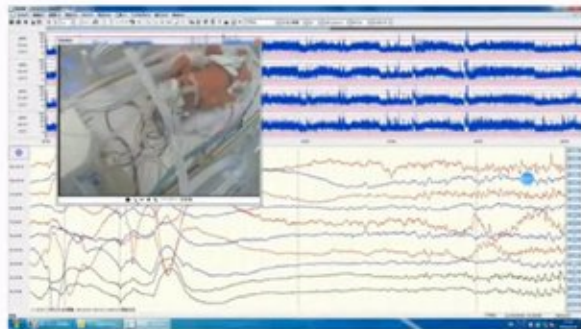
重视脑水肿颅高压的治疗
颅高压的危害——脑缺血

03:49



颅内增高引起 aEEG异常

本研究团队对 2017.01.01~2020.06.30
在我院NICU住院治疗中第1次腰穿
颅压、腰穿24h内有aEEG记录的153
例纠正胎龄 $\geq 36w \sim \leq 44w$ 非颅内病
变患儿临床资料分析，发现颅压增
高可引起aEEG异常



湘雅醫院

郑孟秋, 中南大学研究生论文. 导师: 岳少杰, 2015

XY,YSJ

67

如何治疗？

03:34



重视脑水肿颅高压的治疗

减少脑容积和脑脊液

高渗脱水剂：20%甘露醇、高渗钠液

利尿剂：速尿、利尿酸

糖皮质激素：地塞米松、甲基强的松龙

白蛋白

其它：过度换气、巴比妥类、冬眠疗法等

如何治疗？

03:24



及时发现和治疗并发症

提示出现并发症

- ✓ 经有效治疗3天左右体温不降，或退而复升
- ✓ 病程中出现进行性前囟饱满、颅缝分离、头围增大
- ✓ 临床上出现呕吐等颅内压增高征象，或意识障碍、局灶性或持续性惊厥发作或其他局灶性体征

常见并发症：硬膜下积液（脓），脑室管膜炎，脑积水

确诊方法：头部MRI，硬膜下或侧脑室穿刺

湘雅醫院

XY,YSJ

69

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

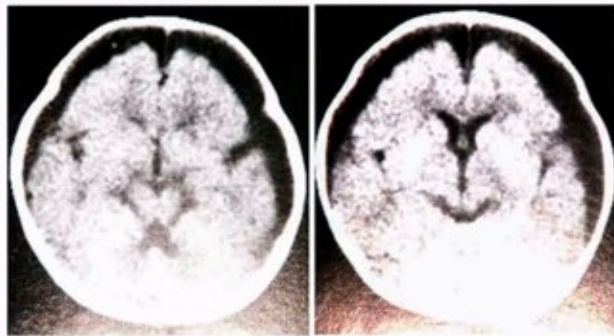
如何治疗？

及时发现和治疗并发症

02:50



硬膜下积液



硬膜下液：液量 $>2\text{ml}$ ，蛋白 $>0.4\text{g/L}$

硬膜下穿刺

指征：颅高压或局部刺激症状明显

方法：开始每日或隔日1次

穿刺量每侧不超过 30ml /次

注意：一般穿刺7~10次后好转，
若仍无减少可暂停，当出现
症状再行穿刺。

积脓：局部冲洗并注入适当抗生素

湘雅醫院

XY,YSJ

70

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

如何治疗？

及时发现和治疗并发症

脑室管膜炎

临床表现：患儿治疗后仍频繁惊厥或惊厥持续状态、持续高热、呼吸衰竭，前囟饱满。多见G-杆菌感染、治疗不及时者。

头部MRI：脑室扩大，室管膜明显强化

脑室液：糖 $<0.3\text{g/L}$ ，蛋白质 $>0.4\text{g/L}$ ，白细胞 $>50\times 10^6/\text{L}$ ，以多核细胞为主，或细菌学检查阳性

处理：侧脑室穿刺、引流，局部注入抗生素

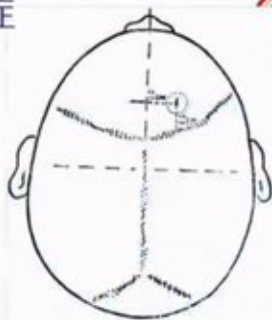
湘雅醫院

XY,YSJ

02:10



侧脑室穿刺



(1) 颅骨孔位置



(2) 穿刺方向与深度

如何治疗？

及时发现和治疗并发症

01:25



脑积水

- 头围：增长过快
- ✓ 增长正常：
 - 26 ~ 32周：1mm/d
 - 32 ~ 40周：> 0.7mm/d
- ✓ 增长过快：> 2mm/d
- 颅缝：增宽
- 前囟：紧张、饱满、隆起



XY,YSJ



72

湘雅醫院

第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

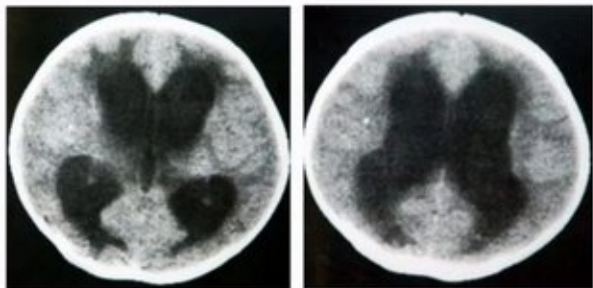
如何治疗？

外科治疗并发症

01:06



脑积水



侧脑室置管治疗脑积水

脑室分流



储液囊



湘雅醫院

XY,YSJ

73

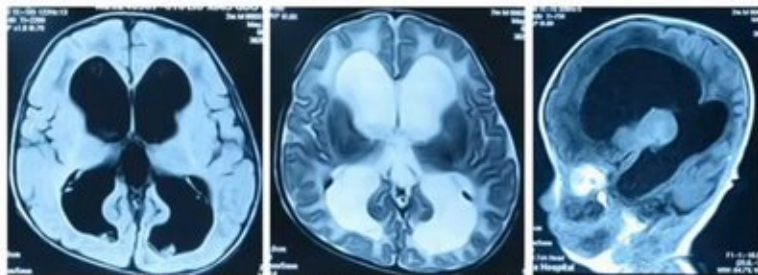
第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

病例

32⁺⁶周，出生体重1720g。生后2个月发现脑室扩大

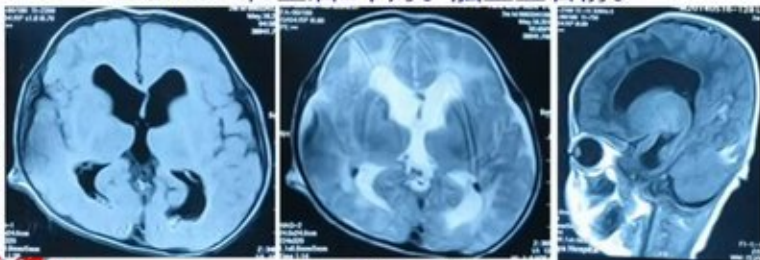


置管前



2014-5-7，生后2个月。脑室置管前。

置管后



2014-5-16，脑室置管后5天。

XY.YSJ

湘雅醫院

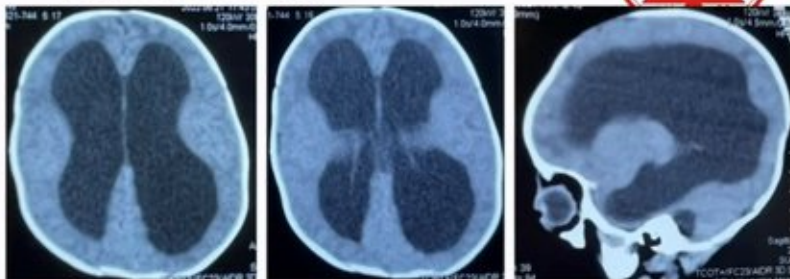
第十届南方早产儿论坛暨脑损伤高峰论坛

病例 2

38⁺5周，出生体重3000g，化脑后脑积水1个月余
脑室-腹腔分流



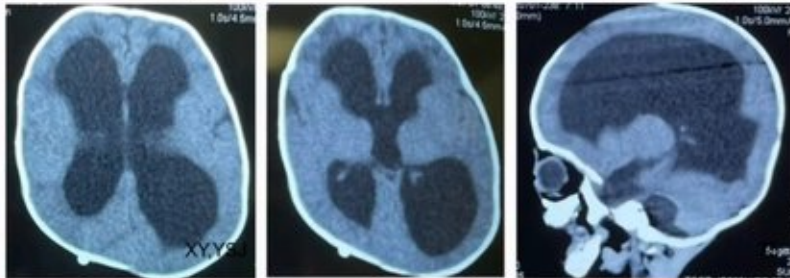
分流前



颅内压力
(mmH₂O)

- ✓分流前4d 160
- ✓分流后4d 90

分流后3d



湘雅醫院



总 结

- 化脑仍然是新生儿期重要疾病之一，也是引起新生儿死亡和神经系统后遗症的主要原因之一。
- 及时有效的抗生素治疗是影响预后的关键，早期确诊是使用有效抗生素的前提。
- 腰穿是一项安全的诊疗操作技术，不会增加新生儿病死率，对疑诊患儿应及时完成腰穿CSF检查。
- 化脑极易发生脑水肿与颅高压，治疗时应重视颅高压的治疗
- 出现并发症时及时处理行，及时发现并尽早外科治疗脑积水。