

鞘内注射抗生素对于新生儿难治性化脓性脑膜炎的有效性和安全性分析

黄千景¹, 韦 红^{2*}

¹重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

²重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室; 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年12月1日; 录用日期: 2025年12月26日; 发布日期: 2026年1月5日

摘 要

新生儿难治性化脓性脑膜炎是新生儿时期严重的中枢神经系统感染性疾病, 大多数患者预后不良, 存活患者常遗留严重神经系统后遗症。鞘内注射作为一种抗感染辅助治疗方式可直接越过血脑屏障达到有效抗菌浓度。但目前尚不清楚关于鞘内注射抗生素治疗新生儿难治性化脓性脑膜炎的有效性及安全性。本文从新生儿难治性化脓性脑膜炎行鞘内注射抗生素治疗的有效性和安全性方面进行分析, 探讨鞘内注射抗生素治疗方式的临床价值, 为最终的医疗决策提供循证依据。

关键词

新生儿难治性化脓性脑膜炎, 鞘内注射, 抗生素

Analysis of the Efficacy and Safety of Intrathecal Antibiotic Injection as an Adjunctive Treatment for Neonatal Refractory Purulent Meningitis

Qianjing Huang¹, Hong Wei^{2*}

¹Department of Neonatology Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 黄千景, 韦红. 鞘内注射抗生素对于新生儿难治性化脓性脑膜炎的有效性和安全性分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 209-213. DOI: 10.12677/acm.2026.161030

²Department of Neonatology Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing

Received: December 1, 2025; accepted: December 26, 2025; published: January 5, 2026

Abstract

Neonatal refractory purulent meningitis is a severe infectious disease in the neonatal period, characterized by high mortality. Survivors often suffer from severe neurological sequelae. As an adjuvant anti-infective therapy, intrathecal injection can directly cross the blood-brain barrier to achieve effective antibacterial concentrations. However, the efficacy and safety of intrathecal antibiotic injection in the treatment of neonatal refractory purulent meningitis remain unclear. This article analyzes the efficacy and safety of intrathecal antibiotic administration for this disease, aiming to improve clinicians' understanding of this therapeutic approach and thereby provide a reference for clinical decision-making.

Keywords

Neonates Refractory Purulent Meningitis, Intrathecal Injection, Antibiotics

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿时期免疫系统尚未发育完善,致使该群体对化脓性脑膜炎等感染性疾病的易感性显著高于其他年龄段的儿童。新生儿化脓性脑膜炎(purulent meningitis, PM)是构成全世界死亡率和发病率的一个重要原因,尽管在发达国家的死亡率在过去 20 年里有所下降,但发病率的改善仍不明显,成为一项重大的公共卫生挑战[1]。赵智[2]等对 2010 年至 2014 年我国新生儿化脓性脑膜炎发生率、病死率、神经系统并发症发生率进行分析,发现伴随诊疗技术的提高,以上构成比均未明显降低。新生儿难治性化脓性脑膜炎是新生儿期严重的感染性疾病,常遗留神经系统后遗症,临床表现缺乏特异性,临床进展更快,并发症发生率更高,临床治疗更困难,预后更差[3] [4]。由于血脑屏障的存在以及颅内严重炎症引发的高蛋白、积液及蛛网膜粘连会削弱静脉给药效果,即使临床采用敏感抗生素治疗仍然效果不理想[5] [6]。2023 年《儿童细菌性脑膜炎并发症诊疗专家共识》提出,对静脉敏感抗菌药物反应欠佳或血脑屏障渗透性差者,可采用鞘内注射作为抗感染辅助手段[7]。鞘内注射抗生素可不通过血脑屏障直接注射到脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF),使 CSF 达到有效杀菌浓度,同时还可以避免大剂量静脉用药所致全身不良反应,但鞘内注射联合静脉输注的疗效及安全性尚未明确。本文就鞘内注射抗生素治疗新生儿难治性化脓性脑膜炎的有效性进行综述,以提高临床医生对该治疗方式的认知,为临床提供参考方案,改善患儿预后。

2. 新生儿难治性化脓性脑膜炎的临床特征与概念界定

新生儿难治性化脓性脑膜炎以足月儿感染多见,临床症状不典型,多以发热为主要表现,颅内感染症状出现较晚,CSF 变化明显,CSF 常规白细胞计数多显著上升,糖显著下降,并发症发生率较高,以

脑外间隙增宽、脑积水、脑室扩张、脑脓肿、脑室炎等并发症为主, 住院时间更长、预后更差[3][4][8]。研究表明, 病程中出现惊厥、CSF 异常(细胞数 $> 1000 \times 10^6/L$, 糖 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ 蛋白 $> 2000 \text{ mg/L}$)、血和(或) CSF 培养阳性以及颅脑核磁共振检查(magnetic resonance imaging, MRI)异常者需警惕难治性化脓性脑膜炎[4][8]。周敏丽等[3]认为, CSF 蛋白含量高可以作为新生儿难治性化脓性脑膜炎的独立危险因素, 葡萄糖含量高为保护因素, 振幅整合脑电图(amplitude-integrated electroencephalography, aEEG)异常为化脓性脑膜炎患者出现不良结局的独立危险因素。

相关病原学研究显示, 新生儿难治性化脓性脑膜炎的致病谱系存在地域差异。发达国家普遍报告的病原体为 B 族链球菌、大肠杆菌与李斯特菌; 相比之下, 发展中国家的病原谱则差异较大, 现有研究多指向 B 族链球菌。我国新生儿化脓性脑膜炎病例的主要致病菌谱包括凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希菌以及无乳链球菌[3][8]。

目前关于新生儿难治性化脓性脑膜炎的诊断标准尚未统一。本文按照以下标准进行定义: 符合新生儿化脓性脑膜炎诊断[9]的同时满足其中一项或以下更多标准被归类为难治性化脓性脑膜炎[9]-[12]: 1) 严重意识障碍(长期昏迷); 2) 脑疝; 3) 反复或长期惊厥; 4) 头部 CT 或 MRI 上异常片状脑实质部位; 5) 后期随访期间持续存在的并发症, 如硬膜下积液、室管膜炎和脑积水; 6) 晚期随访期间或死亡前期出现的后遗症, 如继发性癫痫、颅神经损伤和精神、运动发育迟缓; 7) 根据常规治疗方案治疗 > 3 周(医院感染或基础疾病引起的疗程延长除外); 8) 原因不明的复发性颅内化脓性感染病变。

3. 鞘内注射抗生素适应证及作用机制

既往研究认为, 鞘内注射可用于静脉抗感染效果欠佳、敏感抗菌药物血脑屏障渗透性差或病原菌为多重耐药菌的患者[7][13]。在鞘内注射前需要充分掌握其适应症, 并排除腰椎穿刺禁忌症如穿刺部位感染、严重颅内高压、合并脑膜脊髓膨出或合并其他神经系统结构异常等。在鞘内注射过程中需要稀释并缓慢注入药物, 持续监测患者生命体征, 同时观察有无发绀、抽搐等情况。鞘内注射后需至少观察生命体征 24 小时、监测血药浓度变化, 根据患者临床表现及实验室指标动态调整抗菌疗程。

血脑屏障与血脑脊液屏障共同构成了中枢神经系统的保护性结构, 能有效隔离循环系统中的内源性 & 外源性物质, 从而维持神经微环境的稳定。然而, 这些屏障阻碍了大部分抗生素在全身静脉给药后在中枢神经系统达到有效浓度。而鞘内给药可以直接到达 CSF, 而非通过血脑屏障, 由于 CSF 和神经组织的细胞外液之间没有紧密连接, 即使是大分子物质也可以通过 CSF 进入大脑和脊髓的细胞外空间。鞘内注射非脂溶性药物后, 药物没有或仅显示最小的细胞内摄取或跨毛细血管外排出, 这使得药物在 CSF 和邻近的神经组织的细胞外间隙获得高而持久的治疗浓度[13]。

从药理学角度分析, 中枢神经系统感染使用静脉抗生素的最低杀菌浓度非常接近通常由临床常规确定的最低杀菌浓度。而通过鞘内注射给药方式可使 CSF 浓度远高于敏感细菌的最低抑菌浓度, 从而快速消毒 CSF, 而全身静脉给药后抗生素浓度达不到足够的 CSF 浓度[13]。

4. 有效性分析

在过去的研究中, 鞘内注射抗生素治疗新生儿化脓性脑膜炎的有效性及安全性证据仍非常有限, 已有研究表明鞘内注射抗生素可用于新生儿期革兰阴性菌所致化脓性脑膜炎[14], 但仍然结论不一。Spader 等[15]进行了一项回顾性队列研究, 分析脑室连接装置植入术早产儿行预防性鞘内注射抗生素治疗, 结果表明感染率由 14.7% 降至 5.4%, 但该差异无统计学差异。研究表明, 鞘内注射抗生素可能有助于减少感染。Ambreen 等[16]进行的一项回顾性研究表明, 在多重耐药革兰阴性菌感染而接受粘菌素治疗的新生儿中, 所有同时接受静脉和鞘内粘菌素给药的脑膜炎患儿均存活。结果表明, 对于此类重症颅内感染, 联

合鞘内给药可能是一种有效的治疗策略。然而,并非所有研究都一致认同其必要性,McCracken 等[17]进行了一项多中心随机对照试验,旨在评估鞘内注射庆大霉素联合全身抗生素治疗与单纯全身抗生素治疗对于婴儿革兰氏阴性肠道菌脑膜炎的疗效与安全性。结果显示,在主要结局指标上,两组患者的病死率、神经系统后遗症发生率以及 CSF 细菌转阴时间均无统计学显著差异。该研究结论认为,在全身抗生素治疗的基础上,增加鞘内注射庆大霉素并未能为患者带来额外的临床获益。Yeung 等[6]进行了鞘内注射抗生素治疗新生儿化脓性脑膜炎的前瞻性单臂队列研究,少部分患者同时采用脑室内给药,研究结局为死亡率及并发症。结果表明,通过鞘内注射抗生素新生儿脑膜炎的死亡率从 70%显著降低到 20%,但同时也指出鞘内注射抗生素不能在脑室 CSF 中产生灭菌和足够的浓度,只有将抗生素直接注射到脑室内才能将其提高到有效的治疗水平。然而,需要注意的是,除 Spader 等[15]的研究为术后预防性用药抗感染以外,其余上述研究对象纳入标准均符合新生儿化脓性脑膜炎的诊断标准(即 CSF 常规白细胞升高、葡萄糖下降、CSF 培养/涂片检出致病菌),其研究对象可能包含了轻症到难治性的广泛新生儿化脓性脑膜炎群体。而本文采用了更为严格的标准,仅关注难治性化脓性脑膜炎患者。因此,将该上述研究的乐观结果对于难治性化脓性脑膜炎患者的有效性需保持谨慎。

5. 安全性分析

在安全性方面,鞘内注射抗生素需要警惕所用抗生素相关不良反应及鞘内注射操作自身相关不良反应。目前适用于鞘内给药的抗生素,主要为经静脉给药后难以在中枢神经系统达到有效治疗浓度的药物,所涉药物包含庆大霉素、妥布霉素、奈替米星、阿米卡星、万古霉素、替考拉宁、链霉素、粘菌素、多粘菌素 B [18]。目前常用的鞘内注射给药抗生素主要为庆大霉素、万古霉素和阿米卡星。

关于鞘内注射抗生素治疗中枢神经系统感染的综述中指出以上常用抗生素的剂量范围及疗程分别为:万古霉素鞘内注射剂量为 2.5 至 10 mg/天,疗程为 1 至 4 周。庆大霉素鞘内注射剂量为 1 至 10 mg/天之间,疗程为 3 至 35 天。阿米卡星鞘内注射剂量为 4 至 50 mg/天,疗程为 3 天至 6 个月,平均疗程 2 周 [19]。但目前关于新生儿化脓性脑膜炎鞘内注射抗生素具体安全剂量及疗程尚无共识。

庆大霉素单个病例报告的不良反应包括(暂时性)听力丧失、癫痫发作、无菌性脑膜炎、疼痛性神经根炎和 CSF 嗜酸性粒细胞增多;万古霉素常见不良反应很少,除超敏反应外,没有其他禁忌症。阿米卡星常见不良反应包括高音调听力损伤和短暂性呕吐[13][20]。鞘注本身相关不良反应大多为化学性脑室炎或脑膜炎、癫痫发作或局部不良事件或感染[21]。部分研究报道了鞘注药物后出现截瘫、马尾神经麻痹、神经根炎、蛛网膜炎和脊髓坏死等局部并发症[22]。一项涵盖 23 项研究的荟萃分析结果表明,鞘内注射抗生素治疗的总体并发症发生率为 13%。在各类并发症中,化学性脑膜炎和癫痫发作占并发症的大多数,发生率分别为 11%和 7% [23]。但在上述关于新生儿化脓性脑膜炎鞘内注射抗生素抗感染的文献中,未检测到鞘注相关并发症发生[15]-[17][20]。

6. 小结

综上,新生儿难治性化脓性脑膜炎临床表现不典型、后遗症发生率高,有效的抗感染治疗必不可少。鞘内注射抗生素作为一种抗感染辅助方式其在新生儿群体上的有效性及安全性尚不明确。在临床治疗上,应充分掌握鞘内注射适应证及禁忌症,根据病原菌药物敏感试验结果选择合适抗菌药物进行个体化用药。同时,在治疗过程中,需动态监测有无鞘内注射不良反应发生。未来还需开展多中心、随机对照试验以进一步分析鞘内注射抗生素对于新生儿难治性化脓性脑膜炎的有效性与安全性。

参考文献

- [1] Galiza, E.P. and Heath, P.T. (2009) Improving the Outcome of Neonatal Meningitis. *Current Opinion in Infectious*

- Diseases*, 22, 229-234. <https://doi.org/10.1097/qco.0b013e32832ad49e>
- [2] 赵智, 华雪莹, 张海波, 等. 新生儿化脓性脑膜炎诊疗现状和预后的多中心调查研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2018, 33(1): 2-6.
 - [3] 周敏丽, 陈丽萍, 蒋文星, 等. 新生儿难治性化脓性脑膜炎诊治进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2025, 40(4): 242-246.
 - [4] 李淑涓, 乔中伟, 蒋思远, 等. 新生儿难治性化脓性脑膜炎临床及影像学特点分析[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(5): 377-384.
 - [5] 王苏平, 赵耿义, 王平. 脑脊液置换配合鞘内给药治疗化脓性脑膜炎[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(1): 54-56.
 - [6] Yeung, C.Y. (1976) Intrathecal Antibiotic Therapy for Neonatal Meningitis. *Archives of Disease in Childhood*, 51, 686-690. <https://doi.org/10.1136/adc.51.9.686>
 - [7] 中华医学会儿科学分会感染学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童细菌性脑膜炎并发症诊疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(2): 108-116.
 - [8] 阎贝贝, 晓莺. 新生儿难治性化脓性脑膜炎的临床分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(1): 14-18.
 - [9] Kim, K.S. (2010) Acute Bacterial Meningitis in Infants and Children. *The Lancet Infectious Diseases*, 10, 32-42. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(09\)70306-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(09)70306-8)
 - [10] Peng, H., Hu, Y., Chen, H., Song, P. and Jiang, L. (2018) Risk Factors for Poor Prognosis in Children with Refractory Purulent Meningitis and the Discharge Criteria. *Journal of Infection and Public Health*, 11, 238-242. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.07.007>
 - [11] 潘海涛. 地塞米松辅助抗感染治疗对小儿难治性化脓性脑膜炎的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(14): 2189-2192.
 - [12] Jiang, Z.F., Shen, K.L. and Shen, Y. (2015) *Zhu Futang Practical Pediatrics*. 8th Edition, People's Health Publishing House.
 - [13] Nau, R., Blei, C. and Eiffert, H. (2020) Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies. *Clinical Microbiology Reviews*, 33, e00190-19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00190-19>
 - [14] Anonymous (1976) Intrathecal Antibiotics in Purulent Meningitis. *The Lancet*, 308, 1068.
 - [15] Spader, H.S., Hertzler, D.A., Kestle, J.R.W. and Riva-Cambrin, J. (2015) Risk Factors for Infection and the Effect of an Institutional Shunt Protocol on the Incidence of Ventricular Access Device Infections in Preterm Infants. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 15, 156-160. <https://doi.org/10.3171/2014.9.peds14215>
 - [16] Ambreen, G., Salat, M.S., Hussain, K., Raza, S.S., Ali, U., Azam, I., et al. (2020) Efficacy of Colistin in Multidrug-Resistant Neonatal Sepsis: Experience from a Tertiary Care Center in Karachi, Pakistan. *Archives of Disease in Childhood*, 105, 830-836. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318067>
 - [17] McCracken, G.H. and Mize, S.G. (1976) A Controlled Study of Intrathecal Antibiotic Therapy in Gram-Negative Enteric Meningitis of Infancy. *The Journal of Pediatrics*, 89, 66-72. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(76\)80929-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(76)80929-8)
 - [18] Gray, J.W., Ubhi, H. and Milner, P. (2014) Antimicrobial Treatment of Serious Gram-Negative Infections in Newborns. *Current Infectious Disease Reports*, 16, Article No. 400. <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0400-6>
 - [19] Mrowczynski, O.D., Langan, S.T. and Rizk, E.B. (2018) Intra-Cerebrospinal Fluid Antibiotics to Treat Central Nervous System Infections: A Review and Update. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 170, 140-158. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.05.007>
 - [20] Remeš, F., Tomáš, R., Jindrák, V., Vaniš, V. and Šetilík, M. (2013) Intraventricular and Lumbar Intrathecal Administration of Antibiotics in Postneurosurgical Patients with Meningitis and/or Ventriculitis in a Serious Clinical State. *Journal of Neurosurgery*, 119, 1596-1602. <https://doi.org/10.3171/2013.6.jns122126>
 - [21] Muller, A.E., van Vliet, P. and Koch, B.C.P. (2023) Clinical Experience with Off-Label Intrathecal Administration of Selected Antibiotics in Adults: An Overview with Pharmacometric Considerations. *Antibiotics*, 12, Article No. 1291. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081291>
 - [22] Wilson, G., Rupp, C. and Wilson, W.W. (1949) The Dangers of Intrathecal Medication. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 140, 1076-1079. <https://doi.org/10.1001/jama.1949.02900480006002>
 - [23] Brotis, A.G., Churis, I. and Karvouniaris, M. (2019) Local Complications of Adjunct Intrathecal Antibiotics for Nosocomial Meningitis Associated with Gram-Negative Pathogens: A Meta-Analysis. *Neurosurgical Review*, 44, 139-152. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01226-w>