

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.05.001

论著 · 临床研究

河北省新生儿化脓性脑膜炎多中心流行病学研究

河北省新生儿脑膜炎研究协作组

〔摘要〕 目的 了解新生儿化脓性脑膜炎的临床特征、诊断现状及主要致病菌、治疗转归等状况。

方法 采用前瞻性临床流行病学研究方法,收集 2013~2014 年连续 12 月间 23 家协作医院收治的患化脓性脑膜炎新生儿的临床资料,对其临床特征及治疗转归等进行分析。**结果** 研究期间 23 家协作医院共收治新生儿脑膜炎病例 301 例。新生儿肺炎是最常见的原发疾病(167 例,55.5%)。临床表现以发热最常见(214 例,71.1%)。血培养阳性者 72 例(23.9%),以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌常见;脑脊液培养阳性者 36 例,占 13.6%(36/264),以大肠埃希氏菌、表皮葡萄球菌常见。脑脊液检查白细胞计数中位值为 80 个/mm³(范围 0~92 500 个/mm³),其中 11 例(3.7%)<20 个/mm³,>100 个/mm³者 154 例(51.2%)。治愈及好转出院者 258 例(85.7%)。15 例死亡,病死率为 5.0%(15/298)。**结论** 该地区新生儿化脓性脑膜炎最常见的原发疾病是新生儿肺炎;最常见的临床表现是发热;大肠埃希菌是导致该病的常见致病菌。仅凭脑脊液白细胞计数在正常范围不能除外该病。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 419-424]

〔关键词〕 化脓性脑膜炎;致病菌;白细胞计数;新生儿

Epidemiology of neonatal purulent meningitis in Hebei Province, China: a multicenter study

The Collaborative Group for Neonatal Meningitis Study. LIU Cui-Qing (corresponding author): Department of Neonatology, Hebei Provincial Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China (Email: liucuiqing2014@163.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, diagnosis and main pathogenic bacteria, and outcomes of neonatal purulent meningitis. **Methods** A prospective epidemiological study was conducted in neonates with purulent meningitis admitted to 23 cooperating hospitals between 2013 and 2014. Clinical data were collected and clinical characteristics and outcomes were analyzed. **Results** A total of 301 neonates with purulent meningitis from the 23 cooperating hospitals were included. Neonatal pneumonia was the most common primary disease (167 cases, 55.5%). Fever was the most common manifestation (214 cases, 71.1%). Blood culture findings were positive in 72 patients (23.9%), with *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus epidermidis* as the most common bacteria. Positive cerebrospinal fluid (CSF) culture was found in 36 patients (36/264, 13.6%), with *Escherichia coli* and *Staphylococcus epidermidis* as the most common bacteria. The median of CSF WBC counts was 80/mm³ (range: 0-92 500/mm³), and 11 cases (3.7%) had CSF WBC counts of <20/mm³ and 154 cases (51.2%) had CSF WBC counts of >100/mm³. There were 258 patients (85.7%) who were cured or improved at discharge and 15 deaths (15/298, 5.0%). **Conclusions** The most common primary disease of neonatal purulent meningitis is neonatal pneumonia in this area. The patients with neonatal purulent meningitis most often present with fever. *Escherichia coli* is the leading pathogenic bacteria causing neonatal purulent meningitis. A normal CSF WBC count can barely be used to exclude the possibility of this disorder.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(5): 419-424]

Key words: Purulent meningitis; Pathogenic bacteria; White blood cell count; Neonate

新生儿化脓性脑膜炎是指新生儿期化脓菌引起的脑膜炎症,是新生儿期的一种严重感染性疾病。文献报道其病死率为 10%~15%,致残率为

20%~50%^[1],是导致儿童期遗留神经系统后遗症的重要原因。其主要病原菌在不同医院、甚至同一医院不同时期会有所不同,及时获得病原菌及药

[收稿日期] 2014-11-28; [接受日期] 2015-02-05

[基金项目] 河北省科技计划项目(15277711D)。

[通信作者] 刘翠青,女,教授。河北省儿童医院新生儿科,邮编 050031。本研究各参加单位的第一位作者均为本文并列第一作者,具体名单见本文文末。

敏信息可指导临床医师经验性选择有效抗菌药物,避免治疗不当导致的死亡及病残。这些基本信息在发达国家已经是常规收集并且定期更新。我国近十年来尽管新生儿专业发展迅速,但关于新生儿化脓性脑膜炎的文献多为病例分析、单中心的数据报道,关于某地区范围内这一危重疾病的发病、病死率及主要致病菌的临床流行病学研究目前国内尚属空白。本研究目的是了解河北省主要三级医院 NICU 中新生儿化脓性脑膜炎的临床特征、诊断现状以及主要致病菌、治疗转归等状况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

由河北省 23 家医院 NICU 成立新生儿化脓性脑膜炎研究协作组,其中河北省儿童医院新生儿科为本研究协调中心。研究方案经河北省儿童医院道德伦理委员会批准,并被各协作医院所采纳。

研究对象为在研究期间协作医院收治的临床诊断为化脓性脑膜炎的新生儿,足月儿日龄 ≤ 28 d,早产儿校正胎龄至足月后 28 d,不包括真菌感染性脑膜炎,合并先天发育畸形如脑脊膜膨出、脊柱裂的患儿除外。纳入病例时间:2013 年 10 月 1 日至 2014 年 9 月 30 日。

新生儿化脓性脑膜炎的诊断标准为^[2]:脑脊液细菌培养阳性或具备感染和化脓性脑膜炎的临床表现,同时脑脊液常规白细胞计数增高,生化检查示葡萄糖减低、蛋白增高即可确诊。

1.2 研究内容及方法

采用前瞻性临床流行病学研究方法。设计调查表,调查内容包括:姓名、性别、出生体重、胎龄、发病日期等人口学特征;血培养结果及药敏试验结果;原发疾病名称及伴随症状;脑脊液常规、生化检查及细菌培养结果;头颅影像学检查;住院天数、费用及临床转归等。所有病例应收集

数据至病人离院。对于放弃治疗或转院的病例出院后 2~6 个月进行电话随访,追踪结局。

研究中所用定义:败血症及脑膜炎分类均按生后 7 d 内发病者为早发型,8~28 d 发病者为晚发型。

本次研究所有参加医院均拥有产科,故参加医院须递交研究期间本院产科全部出生活产婴数据汇总表。

1.3 数据库及数据质控

调查表由各医院指定执行人实时记录,以避免回忆偏倚。数据记录完整后通过电子邮件上传至协调中心,录入数据库后进行分析汇总。研究开始前 1 个月对各协作医院指定执行人进行数据收集及数据上传方法进行培训。

协调中心使用 Microsoft Excel 软件建立病人资料数据库。协调中心在收到数据后,对每份记录进行审核。对有疑问的资料,协调中心通过电话或 Email 进行核对。数据录入过程中,协调中心 3 名人员相互监督,对各自输入的数据经抽查合格后再归入数据库。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。计量资料中连续变量呈正态分布者用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,偏态分布者用中位数(范围)表示。计数资料以例数和百分率(%)表示。

2 结果

2.1 纳入病例的人口学特征

研究期间 23 家协作医院共上报新生儿化脓性脑膜炎病例 301 例,其中院内出生者 45 例,同期参加医院产科分娩活产婴 94 550 例,新生儿化脓性脑膜炎在协作医院内发病率为 0.5/1 000 活产婴。足月儿及男婴多见。纳入病例的其余人口学特征见表 1。

表1 纳入病例的人口学特征 (n=301)

项目	数值
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	37.8 $\pm$ 2.9
胎龄 <37 周 [n(%)]	81(26.9)
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	2987 $\pm$ 770
出生体重 [n(%)]	
>2500 g	231(76.7)
1500~2500 g	57(18.9)
<1500 g	13(4.3)
男性 [n(%)]	194(64.5)
入院方式 [n(%)]	
本院产房急送	45(15.0)
院前急救转运	38(12.6)
门急诊收入	218(72.4)
入院日龄 [中位数 (范围), d]	7(0~56)
入院日龄 [n (%)]	
<7 d	152(50.5)
<3 d	103(34.2)
血培养送检日龄 [中位数 (范围), d]	8(0~56)
行腰穿检查日龄 [中位数 (范围), d]	11(0~57)

2.2 原发疾病及临床表现

原发疾病以新生儿肺炎多见 (167 例, 55.5%), 6 例为肠炎及坏死性小肠结肠炎 (2.0%), 关节及骨髓炎 2 例 (0.7%), 其他还包括: 中耳炎、脐炎、脓疱疮等, 但有 121 例 (40.2%) 无明显感染灶。最常见的临床表现是发热 (214 例, 71.1%), CRP>8 mg/L 者 106 例 (35.2%), 吃奶差 95 例 (31.6%), 黄疸 76 例 (25.2%), 惊厥 64 例 (21.3%), 其他还包括呼吸困难、嗜睡、血小板减低、腹胀、哭声尖直等。

2.3 血培养和脑脊液培养情况

301 例患儿全部行血培养检查, 血培养阳性者 72 例 (23.9%), 革兰染色阳性菌略占优势, 以表皮葡萄球菌、无乳链球菌常见; 革兰染色阴性菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌常见; 发现 1 例真菌性败血症 (脑脊液培养阳性, 嗜水气单胞菌)。血培养结果见表 2。

265 例患儿行脑脊液培养检查, 培养阳性者 36 例 (13.6%), 革兰染色阴性菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌常见; 革兰染色阳性菌以表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌常见 (表 2)。早发型患儿 (日龄在 7 d 内) 脑脊液培养阳性菌依次为肺炎克雷伯

菌 (3 例)、表皮葡萄球菌 (3 例)、大肠埃希菌 (2 例)、其他葡萄球菌 (4 例) 及嗜水气单胞菌 (1 例); 晚发型患儿致病菌依次为大肠埃希菌 (8 例)、溶血葡萄球菌 (3 例)、表皮葡萄球菌 (2 例)、无乳链球菌 (2 例)、肺炎克雷伯菌 (1 例)、其他葡萄球菌 (3 例)、屎肠球菌 (1 例)、其他革兰阴性杆菌 (3 例)。

血培养及脑脊液培养的一致性检验结果显示: 36 例脑脊液培养阳性患儿中, 13 例 (36%) 血培养阴性, 4 例 (11%) 虽血培养阳性, 但与脑脊液培养结果不同, 19 例 (53%) 患儿脑脊液培养与血培养结果一致, 见表 3。

表2 患儿血培养及脑脊液培养阳性结果 [n (%)]

菌种	血培养 (n=72)	脑脊液培养 (n=36)
革兰阴性杆菌 [n(%)]		
大肠埃希菌	32(44)	18(50)
肺炎克雷伯菌	13(18)	10(28)
产酸克雷伯菌	9(13)	4(11)
铜绿假单胞菌	2(3)	0(0)
鲍曼不动杆菌	3(4)	0(0)
产单核细胞李斯特菌	1(1)	0(0)
阴沟肠杆菌	2(3)	0(0)
类志贺邻单胞菌	1(1)	0(0)
嗜麦芽窄食单胞菌	1(1)	1(3)
嗜水气单胞菌	0(0)	1(3)
洋葱伯克霍尔德菌	0(0)	1(3)
革兰阳性球菌 [n(%)]		
表皮葡萄球菌	39(54)	18(50)
无乳链球菌	9(13)	5(14)
屎肠球菌	8(11)	2(6)
凝固酶阴性葡萄球菌	4(6)	1(3)
溶血葡萄球菌	4(6)	1(3)
金黄色葡萄球菌	3(4)	4(11)
中间葡萄球菌	3(4)	2(6)
模仿葡萄球菌	3(4)	2(6)
腐生葡萄球菌	1(1)	0(0)
人葡萄球菌	0(0)	1(3)
肺炎链球菌	1(1)	0(0)
似马链球菌	1(1)	0(0)
停乳链球菌	1(1)	0(0)
白色念珠菌 [n(%)]	1(1)	0(0)

表3 脑脊液和血培养一致性检验结果 (例)

项目	不一致结果*		一致结果**	合计
	血培养阴性	血培养阳性	血培养阳性	
脑脊液培养阳性	13	4	19	36
革兰阴性杆菌	7	2	9	18
革兰阳性球菌	6	2	10	18

注: *代表血与脑脊液培养结果不同; **代表血与脑脊液培养结果相同。

2.4 实验室检查

301例患儿住院期间接受腰穿次数中位值为2次(范围1~8次)。11例患儿脑脊液白细胞计数在20个/mm³以内,其中9例脑脊液培养阳性或涂片找到细菌证据,另2例分别在第2、3次腰穿化验脑脊液白细胞计数>100个/mm³。154例患儿(51.2%)脑脊液白细胞计数>100个/mm³。外周血白细胞计数显著异常仅见于67例患儿(22.3%)。患儿脑脊液及血液检查结果见表4。

表4 脑脊液及血液检查指标 (n=301)

项目	数值
脑脊液白细胞数[中位数(范围),个/mm ³]	80(0~92500)
脑脊液白细胞数[n(%)]	
<20个/mm ³	11(3.7)
20~99个/mm ³	136(45.2)
100~999个/mm ³	104(34.6)
≥1000个/mm ³	50(16.6)
脑脊液葡萄糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.1 ± 0.9
脑脊液蛋白质[中位数(范围), g/L]	1.1(0.04~13)
血白细胞($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	13 ± 8
血白细胞[n(%)]	
<5 × 10 ⁹ /L	24(8.0)
>20 × 10 ⁹ /L	43(14.3)
血CRP[中位数(范围), mg/L]	5.2(0~241.8)

2.5 临床转归及疾病负担

301例患儿中,治愈及好转出院者258例(85.7%),26例(8.6%)因考虑预后差或经济原因放弃治疗,17例(5.6%)转至协作组外医院治疗。出院前颅脑合并症发生率为7.3%,其中脑积水14例次,脑室膜炎2例次,硬膜下积液3例次,脑软化2例次,脑脓肿1例次。对放弃及转院治疗的43例患儿进行电话随访,共15例死亡,1例

患脑性瘫痪,1例脑积水,3例电话不通失访,其余23例均存活,未诉明显并发症。病死率为5.0%(15/298)。脑脊液培养阳性患儿5例死亡,病死率为13.9%(5/36)。

301例患儿住院天数中位值为21d(范围1~200d),住院费用中位值为16000元(范围2200~353000元)。其中治愈患儿住院天数中位值为22d(范围11~74d),费用为16882元(范围2972~319000元)。

3 讨论

新生儿是否发生脑膜炎取决于宿主、微生物和环境三方面因素,其高危因素与菌血症相同,包括早产、免疫力下降、围生期窒息、低氧血症、酸中毒及侵入性操作,如机械通气、中心静脉导管和肠外营养等。由于新生儿期其临床表现既不典型又不可靠,脑脊液分析和培养目前仍是诊断脑膜炎的金指标。但因对不同胎龄的新生儿其脑脊液生化和细胞学的正常值及诊断效力缺乏统一标准,目前对于新生儿化脓性脑膜炎的诊断和治疗仍存在很多问题。本研究以河北省23家医院新生儿化脓性脑膜炎患儿为研究对象,获得其发病特点、诊断现状及临床转归情况,国内目前尚未见同类报道。

新生儿时期化脓性脑膜炎的发病率高于其他阶段的婴幼儿^[3],文献报道在发达国家其发病率约占活产儿的0.2‰~1‰,在发展中国家约0.8‰~6.1‰^[4]。病死率在不同国家及医院报道范围较大,Kavuncuoğlu等^[5]报道土耳其一家三级医院7年间收治的325例脑膜炎新生儿病死率为2.5%,巴西的一家三级医院10年间收治的经细菌培养证实的新生儿脑膜炎患儿病死率为27%^[6]。本研究中首次报告在协作医院内出生活产婴中新生儿化脓性脑膜炎发病率为0.5‰,男性及足月儿多见,总病死率为5.0%,脑脊液培养阳性患儿病死率为13.9%。

本研究中脑脊液培养阴性的患儿,脑脊液白细胞数范围在2个/mm³至镜检白细胞满视野,脑脊液培养阳性的患儿中有9例脑脊液白细胞数在20个/mm³以内,说明即便是脑脊液白细胞数在正常范围,也不能除外脑膜炎,仅仅依靠脑脊液白

细胞数诊断化脓性脑膜炎并不可靠。Garges 等^[7]曾对 9111 份新生儿脑脊液培养与血培养结果、脑脊液白细胞数进行对比,发现脑膜炎患儿脑脊液白细胞数可能在正常范围,以脑脊液白细胞数 >21 个/ mm^3 为界限诊断脑膜炎的灵敏度为 79%,特异度 81%,说明在无感染和脑膜炎患儿脑脊液白细胞数可存在交叉。脑脊液白细胞数可能受多种因素影响,如腰穿前应用过抗生素,或腰穿后标本未及时送检。另外,本研究中有 2 例患儿第 1 次腰穿白细胞数在正常范围,第 2 次、第 3 次脑脊液白细胞数高于 100 个/ mm^3 。Sarff 等^[8]也报道过脑膜炎患儿在最初的脑脊液镜检时结果显示没有白细胞,故对于怀疑脑膜炎的患儿即便第 1 次腰穿正常仍应进行腰穿复查。

本研究中有 132 例脑脊液培养阴性,脑脊液 WBC 数在 100 个/ mm^3 以内的病例,协作医院均按化脓性脑膜炎处理,Issacs^[9]认为在这种情况下需要依据临床表现进行评价,以决定停用或继续使用抗生素。过度治疗可能导致抗生素耐药风险增加^[10]。且部分患儿不能除外由病毒感染引起,尤其是肠道病毒感染可能使脑脊液中多形核白细胞升高^[11]。有学者推荐对于怀疑脑膜炎的患儿应常规完善血培养、咽拭子、PCR、全血细胞计数、CRP、尿及电解质等检查^[12]。

本研究中行脑脊液培养的患儿中,脑脊液培养阳性率较低,仅 13.6%,这可能与本研究中 91.3% 患儿在腰穿前应用过抗生素有关,尚可能与部分早发型败血症目前在产前即已经应用过抗生素有关。研究表明,短暂使用抗生素即可能使得脑脊液“无菌化”,如脑膜炎球菌可能在应用抗生素 2 h,肺炎球菌可能在应用抗生素 4 h 后即可达到“无菌化”^[12]。

与发达国家数据不同之处在于,B 组链球菌并非早发型败血症及脑膜炎最常见的致病菌,本研究中早发型患儿以肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌为主要致病菌,晚发型患儿常见致病菌为大肠埃希菌,其次为溶血葡萄球菌。共发现 10 例大肠埃希菌所致脑膜炎,治愈出院者仅 2 例,3 例为好转后出院,4 例均放弃治疗后死亡,1 例转出协作组医院,病死率高达 40%。我国朱敏丽等^[13]研究发现大肠埃希菌是导致新生儿化脓性脑膜炎的常见病原菌之一,且其临床表现缺乏特异性,耐

药性发展较快,39% 患儿有死亡等不良预后。这可能与 80% 的大肠埃希菌都含有 K1 多糖荚膜,导致其毒力强,偏好侵袭脑膜,故一旦发现大肠杆菌导致的败血症,都要常规行腰穿检查。脑脊液培养阳性者中仅发现 1 例凝固酶阴性葡萄球菌(CONS),通常人们认为其致病力弱,在很多研究中将其视为污染菌,但因其有产生黏液和表达黏液相关抗原的能力而产生毒力。Tiskumara 等^[14]对亚洲 4 家 NICU 感染病例研究发现,肺炎克雷伯菌是导致新生儿脑膜炎的第一位致病菌,其次即是 CONS。我国蒋鸿超等^[15]也研究发现,新生儿及 3 个月以下婴儿 CONS 是导致细菌性脑膜炎的最主要致病菌(75.6%)。

既往的研究报道有相当比例(33%~53%)^[16]的新生儿脑膜炎病例脑脊液培养阳性,但血培养阴性,本研究也发现有 13 例患儿脑脊液培养阳性,但血培养阴性,占脑脊液培养阳性患儿的 36%。有 2 例血培养为革兰阴性杆菌,脑脊液培养为革兰阳性球菌。如果这些患儿在腰穿结果回报前,单纯根据血培养药敏治疗,有可能会造成治疗缺乏针对性而延误病情。提示脑脊液培养对脑膜炎的诊断及治疗至关重要,需要改进临床处理流程以提高脑脊液培养阳性率。

脑膜炎治疗时间长短取决于病原菌种类和临床评价,如通常 B 族链球菌感染需要抗生素治疗 2 周,而革兰阴性杆菌感染脑膜炎可能需要 3~4 周抗生素治疗。本研究中治愈患儿抗生素治疗疗程中位值为 22 d,这与 Kavuncuoğlu 等^[1]在土耳其开展的新生儿脑膜炎的研究结果相一致,其平均抗生素治疗时间为 22 ± 8.6 d。

本研究存在一定局限性。脑脊液培养阳性者中不除外有污染菌存在;各协作医院可能有病情极危重患儿未能行腰穿检查,导致低估脑膜炎的发生率及病死率;本研究未收集母亲分娩方式及有无产前感染因素如胎膜早破、产程延长、难产等,未收集早产儿有无接受中心静脉置管,故未能对脑膜炎细菌来源及其高危因素进行分析;对于部分存在并发症病例尚需进一步随访观察其远期结局。

总之,本研究描述了河北省 23 家医院新生儿化脓性脑膜炎的发病、诊断、治疗现状及短期预后,可为今后开展横向及纵向比较性研究提供参考。

新生儿化脓性脑膜炎可发生于血培养阴性患儿,仅凭脑脊液白细胞数检查在正常范围不能除外脑膜炎,大肠埃希菌是导致该地区新生儿化脓性脑膜炎的常见致病菌。

本研究参加单位及作者:河北省儿童医院新生儿科[马莉(协调及执笔者),蔡文瑜,刘翠青];沧州市中心医院新生儿科(肖敏);沧州市人民医院新生儿科(吴秀芳,李桂芳);邢台市人民医院新生儿科(郭玮,张焕改);邯郸市中心医院新生儿科(翟淑芬,平莉莉);邯郸市第一医院新生儿科(李书芳);承德医学院附属医院新生儿科(刘霞,武彦秋);邯郸市妇幼保健院新生儿科(杨李红);秦皇岛市妇幼保健院新生儿科(闫爱霞,高彩云);衡水市哈励逊国际和平医院新生儿科(梁丽霞);保定市妇幼保健院新生儿科(姚爱敏,王欲琦);河北医科大学第一医院儿科(陈宝昌,程思思);河北大学附属医院新生儿科(孙东明,杨小巍);中国人民解放军白求恩国际和平医院新生儿科(郭志梅,刘芳);唐山市妇幼保健院新生儿科(李瑛瑜);张家口市妇幼保健院新生儿科(谷晓红,吉维奇);河北医科大学第二医院新生儿科(李月梅,王伟);河北医科大学第四医院新生儿科(江莲);邢台市妇幼保健院新生儿科(常立涛);中国石油中心医院新生儿科(刘新建,谷晓枫);河北省人民医院新生儿科(尹建英);定州市妇幼保健院新生儿科(曹利敏);保定市第一中心医院新生儿科(杨梅)。

[参 考 文 献]

- [1] Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis [M]//Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 979-980.
- [2] 余加林, 吴仕孝. 化脓性脑膜炎 [M]//邵晓梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 347-351.
- [3] Lin MC, Chiu NC, Chi H, et al. Evolving trends of neonatal and childhood bacterial meningitis in northern Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2013, S1684-S1182 (13) 00157-6.
- [4] Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community based studies [J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(1 Suppl): S3-S9.
- [5] Kavuncuoğlu S, Gürsoy S, Türel O, et al. Neonatal bacterial meningitis in Turkey: epidemiology, risk factors, and prognosis [J]. J Infect Dev Ctries, 2013, 7(2): 73-81.
- [6] Bentlin MR, Ferreira GL, Rugolo LM, et al. Neonatal meningitis according to the microbiological diagnosis: a decade of experience in a tertiary center[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68(6): 882-887.
- [7] 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.
- [8] Sarff LD, Platt LH, McCracken GH Jr. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis [J]. J Pediatr, 1976, 88(3): 473-477.
- [9] Issacs D. Bacterial meningitis [M]//Issacs D. Evidence-Based Neonatal Infections. John Wiley & Sons, Ltd, 2014: 57-69.
- [10] Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies[J]. Curr Opin Infect Dis, 2004, 17(3): 231-236.
- [11] Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis [J]. Pediatrics, 2000, 105: 316-319.
- [12] El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis [J]. Arch Dis Child, 2003, 88(7): 615-620.
- [13] 朱敏丽, 麦菁芸, 朱将虎, 等. 大肠埃希菌致新生儿化脓性脑膜炎 31 例临床分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 910-912.
- [14] Tiskumara R, Fakharee SH, Liu CQ, et al. Neonatal infections in Asia[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009, 94(2): F144-F148.
- [15] 蒋鸿超, 奎莉越, 黄海林, 等. 116 例细菌性脑膜炎儿童脑脊液病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(4): 264-267.
- [16] Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, et al. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed?[J]. Pediatrics, 1995, 95(6): 803-806.

(本文编辑: 邓芳明)