

# 颅脑术后颅内感染的诊治研究进展

刘如欲<sup>1</sup>, 郑虎林<sup>2</sup>

<sup>1</sup>延安大学, 陕西 延安

<sup>2</sup>榆林市第一医院, 陕西 榆林

收稿日期: 2022年12月19日; 录用日期: 2023年1月11日; 发布日期: 2023年1月28日

## 摘要

近年来神经外科技术水平的不断进步, 使得颅脑术后的并发症明显逐渐减少。由于血脑屏障、抗生素滥用多重耐药菌及神经外科高昂的医疗费用, 导致颅脑术后颅内感染仍然是神经外科诊断和治疗中不可逾越的难题。本综述通过分析其发病机制、高危因素、感染特点、诊断标准及临床治疗方案, 以求对颅脑术后颅内感染的防治提供早期、经验性、有效性、合理性及足疗程的宝贵经验及指导意见。

## 关键词

颅脑术后, 颅内感染, 血脑屏障, 鞘内给药, 脑室给药, Ommaya囊

# Advances in the Diagnosis and Treatment of Intracranial Infection after Craniocerebral Surgery

Ruyu Liu<sup>1</sup>, Hulin Zheng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>First Hospital of Yulin City, Yulin Shaanxi

Received: Dec. 19<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

In recent years, with the development of neurosurgical techniques, the complications after craniocerebral surgery have decreased significantly. Intracranial infection after craniocerebral surgery is still an insurmountable problem in the diagnosis and treatment of neurosurgery due to the blood-brain barrier, antibiotic abuse and multi-drug resistant bacteria and high medical costs in

neurosurgery. By analyzing its pathogenesis, high risk factors, infection characteristics, diagnostic criteria and clinical treatment, this review provides early, empirical, effective, rational and treatment course valuable experience and guidance for the prevention and treatment of intracranial infection after craniocerebral surgery.

## Keywords

Craniocerebral Surgery, Intracranial Infection, Blood-Brain Barrier (BBB), Intrathecal (IT) Administration, Intraventricular (IVT) Administration, Ommaya Reservoir

Copyright © 2023 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

随着微创神经外科时代的到来,使得神经外科手术损伤及并发症明显降低,对于术前的精心准备、术中精细操作及术后的严密观察和早期合理治疗是防治术后不良并发症的重要环节。美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)认为手术部位感染(Surgical site infection, SSI)是术后(术中无异物植入)1个月内发生的感染,(术中异物植入)于1年内发生的任何感染,其分为浅/深切口和器官/间隙。对于颅脑术后器官/间隙感染被诊断为颅内感染包括硬脑膜下/外脓肿、脑组织/脑膜/脑室感染[1][2]。有研究表明,颅脑术后的颅内感染率为4.6%~25%[3]。颅脑术后颅内感染不仅是与死亡率或其他结局相关的神经系统急危重症,而且从经济成本方面考虑对患者和医疗保健服务都构成了沉重的疾病负担,因此,其早期诊断和治疗至关重要[4][5]。本文将结合最新中外指南、专家共识及相关中英文文献,综述颅脑术后颅内感染的发病机制、高危因素、感染特点、诊断标准以及临床治疗,重点阐述细菌性感染治疗中静脉抗感染的基础上通过腰椎穿刺或腰大池置管鞘内给药(IT)及 ommaya 囊植入脑室内给药(IVT)同时引流脑脊液的不同抗感染治疗措施的可行性[6][7]及其优缺点。

## 2. 颅内感染发病机制

脑组织受颅腔内多层屏障的保护,其中血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)限制部分物质自由通过,导致颅内感染一般情况下很少颅内感染[8]。由于创伤、颅内先天性畸形、颅内占位及神经外科手术过程导致相关外周组织、颅脑内容物及血脑屏障系统的防御作用的严重损害使得病原菌容易侵入脑组织,诱发继发性颅内感染[9]。这种损害同时导致机体处在剧烈病理生理应激状态下,出现颅脑组织缺氧、细胞代谢紊乱、产生超负荷炎症介质、自由基释放、钙超载以及细胞的坏死凋亡,从而全身免疫系统受到破坏,机体对病原体防御功能低下,使颅内感染风险明显增加,另外一些诊疗过程中的因素都增加了颅内感染的发生率[10][11]。脑脊液(CSF)是一种丰富的病原体培养基,其中发挥免疫作用的细胞、蛋白及分子含量相对较低,从而导致其抗感染能力弱,病原体侵入颅内后更容易迅速增值,最终引起颅内感染[12]。

## 3. 颅内感染高危因素

### 3.1. 患者因素

性别:男 > 女,颅脑手术后罹患颅内感染男性是女性的 1.775 倍,这可能是因为男性比女性更容易吸烟和饮酒[13]、高龄:年龄 > 70 岁、意识障碍:格拉斯哥 < 9 分[14]、术前为开放伤存在脑组织外露

及脑脊液漏、平素血糖水平过高未及时诊断为糖尿病及罹患糖尿病但是血糖控制差、因免疫性疾病和肿瘤等原因应用化疗药物及放疗及术前存在慢性肺部心脏疾病和泌尿系感染等慢性疾病平素抵抗力差, 导致免疫屏障薄弱[15]。有研究表明, 秋季节(与春季相比)和术后口腔感染是颅内感染的危险因素[13]。

### 3.2. 手术因素

后颅窝手术(幕下是幕上术后感染风险的6倍, 这可能是由于手术突破乳突气房及幕下解剖结构复杂等原因) [1]、美国麻醉医师协会评分(>2)、术前 Hunt-Hess 评分等级高、术中进入静脉窦、骨瓣面积较大、手术时间 > 4 h (术中暴露在室内空气时间越长, 术区落入的病原体愈多, 感染风险增加)、开颅手术次数 (>1)、头皮消毒不彻底及手术伤口感染、存在人工硬脑膜等植入物、帽状腱膜缝合不良和不严、及术中大量失血 > 400 ml 等明显增加颅内感染的发生率[16]、存在植入物时其术后 1 年内仍可能发生感染[8] [15]。

### 3.3. 术后因素

1) 头部及引流管伤口护理不佳, 出现渗血渗液, 伤口发黑(不愈合), 出现坏死组织及可见脓性分泌物; 2) 术后经皮腰大池、脑室、硬脑膜下单处或联合留置外引流管, 引流装置护理不当, 位置过高, 引流不良, 引流管拔出延迟 > 5 天, 污染暴露的风险也相应增加[6]; 3) 术后反复腰椎穿刺行脑脊液化验检查; 4) 双侧同时行置管脑室外引流等因素[17]; 5) 因创伤及手术原因出现头皮下积液可增加颅内感染的发生率[18]。对于颅脑实质内脓肿在免疫功能低下患病率更高, 硬膜下脓肿在既往行颅内占位术后感染风险更高[19]。

### 3.4. 其他

因呼吸功能障碍术后无法脱离呼吸机、同时合并多系统多器官多组织的创伤及感染伴有低蛋白血症、因胃肠功能障碍术后无法早期行肠内营养长期留置胃管及空肠管[20], 肾上腺素皮质激素的术前、术中及术后的广泛应用虽然可以高效快速抑制炎症过激反应, 但同时导致颅内感染风险增加及控制困难[21]、紧急情况下无法达到无菌要求较高的手术室进行有创操作, 在换药室、病房及监护室等操作[22]。

## 4. 颅内感染的特点

### 4.1. 发生时间

颅脑术后发生中枢神经系统感染的时间段为第一个 7 天、第二个 7 天和 14 天以后的感染风险各占 1/3。目前研究表明, 术后中枢神经系统感染的高感染率集中在 3~7 天[23], 其中感染风险在 4 天之内极低。术后拔出外引流时间超过 7 天感染风险极大增加, 对于延迟拔出引流管者, 颅内感染高风险期集中在第 10~12 天[21] [24]。

### 4.2. 病原菌特点

众多病原体中主要为细菌性感染: 目前多国家多研究表明金黄色葡萄球菌致病率最高(90%) [25], 其他 G<sub>+</sub>细菌致病率也有不断增加趋势, 总感染率为 55%; G<sub>-</sub>在不同国家及研究中各细菌发病率略有差异, 但主要为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等, 总感染率为 45% [26], 而且仍有不断增加的趋势。有研究表明, 颅脑肿瘤术后并发颅内感染者革兰氏阴性菌检出率高于革兰氏阳性菌(G<sub>-</sub>感染率 66.13%, G<sub>+</sub>感染率 30.65%) [9]。

### 4.3. 临床表现和体征

1) 临床症状及体征: ① 全身感染症状: 发热、寒战、突然病性发作、意识和精神状态较前突然加

重; ② 出现头痛、恶心和喷射性呕吐等颅内压升高症状; ③ 其他及伴发症状: 手术切口、植入材料及脑室或腰大池-腹腔分流管下皮肤出现红肿热痛, 皮肤化脓、切口不愈合; 不明原因腹膜炎的症状体征均要考虑术后相关感染; 有的颅内感染精神改变不明显, 例如硬脑膜外脓肿患者, 其中约 10% 合并硬脑膜下脓肿, 可有发热及意识精神状态的变化。硬脑膜下脓肿死亡率较高, 当怀疑时应该及时处理[24]。有研究表明[27], 成人细菌性脑膜炎中查体发现 Kernig、Brudzinski 及颈强直体征阳性者分别为 11%、9%、31%, 部分轻症患者无上述体征, 因此颅内感染无法完全通过症状体征给予明确诊断[28]。

#### 4.4. 影像及生化指标

颅内感染的金标准为脑脊液病原体培养, 由于术前的预防性应用抗生素等原因、导致其病原学检查确诊率明显较低, 而且临床中无法完全等待培养结果使其在临床应用中存在滞后性。对于多次未培养出病原体者, 可行脑脊液宏基因组 mNGS 检测。有研究表明, MRI 诊断阳性率要高于 CT, 磁共振中的弥散序列及动态增强检查对于颅内感染的诊断具有指导意义, 增强序列检查对不同致病原的判断明显高于弥散序列[29], 但是影像操作不仅繁琐而且在早期诊断中存在一定局限性。有研究表明: 血清降钙素原(PCT)对于颅脑术后并发颅内感染诊断具有一定的价值诊断[30], 在细菌、脓毒症及全身炎症感染中血清 PCT、肝素结合蛋白(HBP)和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)显著升高。有研究表明, 颅内占位术后颅内感染相较未感染者, CSF 中的 PCT、白细胞、测量微量总蛋白(M-TP)和氯离子(Cl<sup>-</sup>)明显升高, 而葡萄糖(GLU)明显较低[9]。

### 5. 颅内感染诊断标准

目前多以 Harrison 诊断标准为主[31], 推荐: 1) 临床症状; 2) 脑膜刺激征; 3) CSF 常规(WBC) > 100 × 10<sup>6</sup>/L, 嗜中性粒细胞(NEUT) > 70%; CSF 生化: (GLU < 2.2 mmol/L, 对于平素血糖正常或无糖尿病患者), GLU (脑脊液/血清) < 40%; 4) 血常规: WBC > 10.0 × 10<sup>9</sup>/L, 其中 NEUT > 80%, 对于部分颅内感染严重者, 血常规可能无明显反应或反而降低。5) 对手术切口头皮漏液及坏死分泌物、颅内或脑室端导管及标本或脑脊液做病原体培养同时行药敏试验指导治疗。符合其中 1~4 条为临床诊断[32], 全部符为病原学确诊。

### 6. 颅内感染治疗

对于颅脑术后颅内感染确诊患者, 首先应早期、选择容易透过血脑屏障、经验性选择敏感抗生素、针对当地致病细菌谱、足剂量及足疗程抗感染治疗。颅内感染往往是无病原学诊断下临床行经验性抗感染治疗, 判断早期抗感染的时机尤为关键。有研究推荐: (动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)诊断: 1 分; CRP ≥ 6 毫克/分升: 1 分; GLU (脑脊液/血清) < 40%: 1 分; 脑脊液漏: 1.5 分; 脑脊液多形核(PMN)中性粒细胞 ≥ 50%: 1.5 分; 脑脊液乳酸(LAC) ≥ 4 毫克/升: 4 分)。最终将评分 ≥ 6 分作为颅内感染高风险的指标, 用于指导早期抗感染治疗时机[3]。

#### 6.1. 静脉应用抗生素

有研究显示, 对血脑屏障外排泵的低亲和力、中度亲脂性小分子及低血浆蛋白结合的抗生素为颅内抗感染的优先选择[33]。由于颅内细菌性感染对脑组织损害及多重耐药的不断出现, 推荐早期高效积极治疗, G<sub>+</sub>应用万古霉素覆盖; 对 G<sub>-</sub>推荐给予碳青霉烯类(其对革兰氏阴性菌的敏感性高达 95% [34]), 或抗假单胞菌的头孢菌素, 作为颅内感染感染的经验性治疗药物[35]。通过观察治疗的效果及参考标本培养及药敏结果调整抗生素类别、剂量、联合用药及是否选择鞘内给药; 单纯应用静脉抗感染治疗时由于



血-脑天然屏障的存在导致神经系统无法达到有效抗菌药物浓度, 而且治愈时间长、疗效差、并发症较多、治疗费用高及抗菌素剂量大也影响患者的肝肾功能[36]。当颅脑术后颅内感染合并其他并发症, 如脑积水、硬脑膜下积液等时存在诸多局限性, 导致治疗不充分及时导致治疗延误加重感染蔓延, 发生不良预后及无法挽救的悲剧甚至危及生命。

## 6.2. 静脉应用抗生素联合脑室内给药或鞘内给药同时引流脑脊液

对于术后颅内感染诊断者给予抗感染治疗, 在早期静脉应用抗生素治疗 2~3 天后对其临床症状体征及影像资料和化验检查进行评判, 根据疗效考虑诊断的准确性及是否重新选择抗感染用药[15], 此时可以通过增加抗生素剂量、更换抗生素种类及选择联合行腰大池置管鞘内给药(IT)及 ommaya 囊植入脑室内给药(IVT) (经验性选择万古霉素和/或美罗培南, 根据病原学培养结果选择敏感药物)同时引流脑脊液等措施提高疗效[12]。这种选择直接越过血脑屏障通过进入脑脊液循环逐渐进入到脑组织的方法为治疗颅内感染创造了新思路, 使抗感染药物直接到达了目标组织又达到了有效浓度, 同时给予脑脊液置换和对侵入的病原体引流排出, 实现了脑脊液自净后的动态平衡[15], 而且减少炎性脑脊液的吸收从而降低软脑膜及蛛网膜粘连的机会, 有效防止网膜粘连造成脑脊液吸收障碍和对蛛网膜颗粒造成永久性损伤[37]。通过置管引流的方案也降低了颅内感染引发交通性脑积水等并发症, 进而明显提高疗效[38]。

1) 腰椎穿刺或腰大池置管术[39]静脉抗感染的同时, 通过反复的腰椎穿刺或行腰大池置管术, 使用鞘内注射抗生素绕过血脑屏障为中枢神经系统提供有效抗菌浓度已被证实为合理的治疗选择。由于进行腰椎穿刺及腰大池置管存在后颅窝占位、颅高压及脑疝等无法避免的禁忌症, 使得其在临床应用中存在一定的局限性, 反复多次腰椎穿刺对穿刺点的皮肤损伤, 穿刺导致的疼痛, 多次穿刺增加了医务者的工作量及反复穿刺使皮肤及皮下组织的损伤松弛导致脑脊液漏及逆行性感染。有研究显示, 腰椎鞘内给药可导致中枢神经系统脑脊液压力失衡严重时发生脑疝, 可引起无菌性脑炎脑膜炎和神经根刺激症状[40], 甚至导致癫痫及意识障碍等危险。通过腰大池置管虽可有减少了反复穿刺和达到持续引流的优势, 使得一定程度上降低了不良反应和并发症的发生率, 导致其显然不是最理想的治疗方案。

2) ommaya 囊置入设计一种可以绕过血脑屏障抗生素直达脑室的装置应用而生[41], 于 20 世纪中期一位来自巴基斯坦的医生 Ayub Khan Ommaya, 发明了一种用于颅内肿瘤注射化疗药物的设备(引流管一端插入脑室之内, 另一端连接一个扁平的储液囊, 将其深埋于头皮之下) ommaya。[42]通过储液囊内置头皮针的方式持续引流脑脊液的同时行脑室给药, 其不仅逾越了部分腰椎穿刺及腰大池置管的禁忌症, 同时由于脑脊液循环的不均衡性, 更加有利于抗感染药到达颅脑组织[43]、避免了有效杀菌浓度的不足, 引流管排出携带病原体及感染物质的脑脊液的同时, 能够减少颅内感染的并发症, 如蛛网膜粘连、脑积水等[44]。若合并存在脑积水, 后期可避免再次开颅的风险上(ommayya 囊及脑室腹腔分流装置应用同一家公司匹配产品)择期行脑室腹腔分流术。

## 6.3. 感染病灶的外科手术干预治疗

术后颅内感染确诊患者行抗感染治疗后效果不佳及无明显疗效者, 在调整抗感染治疗方案同时应考虑外科手术干预。对于脑室积脓、实质内脓肿, 硬膜下积脓、硬膜外积脓在积极术前准备后可行紧急脓液清除引流[19]。对于存在异物植入材料、颅内压探头及引流装置者等, 应考虑外科手术取出异物及早期去除外引流装置, 同时对取出物及时行病原体培养。术后留有引流装置应该权衡利弊后第一时间拔出, 减少颅内感染的发生, 对于短期内无法拔出者, 可考虑改为皮下包埋内引流。颅脑开放性损伤和手术切口发生脑脊液漏及伤口不愈合甚至感染者, 应该争取早期彻底清创后选择留置引流管要及时进行彻底的外科清创引流。脑室灌洗及脑室镜可用于罹患脑室脓肿者[15]。

## 7. 总结与展望

随着微创神经外科医疗水平的进步, 颅脑术后颅内感染的诊断及治疗明显提高, 大多数颅内感染患者可以通过抗感染治疗治愈[45]。但是仍然存在急性起病, 伴有高热、脑脊液培养阳性率低、病原学诊断困难、颅脑天然屏障的存在, 颅脑抗菌药物无法达到有效浓度、抗生素滥用多重耐药菌明显增加、调理素和杀菌活性的水平低、导致颅内感染治疗中更加依赖杀菌活性药物的需求、治疗神经外科疾病本身同时抗感染的透支费用使部分患者无法支持治疗等一系列困难, 从而导致治愈率低, 致残率高甚至危及生命。当术后发生颅内感染时, 积极高效的抗感染措施是治疗的关键, 期待通过反复的研究论证出高效的抗感染方案指导临床, 如探索通过 Ommaya 囊置入行脑室内注射抗生素的同时引流脑脊液的治疗措施的高效性等治疗方案, 最终使颅脑术后颅内感染的防治达到早期、快速、合理、高效、安全。

## 参考文献

- [1] Jeong, T.S. and Yee, G.T. (2018) Prospective Multicenter Surveillance Study of Surgical Site Infection after Intracranial Procedures in Korea: A Preliminary Study. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, **61**, 645-652. <https://doi.org/10.3340/jkns.2018.0021>
- [2] Brouwer, M.C. and Van De Beek, D. (2017) Management of Bacterial Central Nervous System Infections. In: Wijdicks, E.F.M. and Kramer, A.H., Eds., *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 140, Elsevier, Amsterdam, 349-364. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63600-3.00019-2>
- [3] Hernández, O.O.H., García, H.I.G., Ramírez, F.M., et al. (2018) Development of a Prediction Rule for diagnosing Postoperative Meningitis: A Cross-Sectional Study. *Journal of Neurosurgery*, **128**, 262-271. <https://doi.org/10.3171/2016.10.JNS16379>
- [4] Takaki, R. and Takiyama, Y. (2022) [Other Central Nervous System Infections(Including Fungal Infection, Tuberculosis, and Parasitic Infection)]. *No Shinkei Geka*, **50**, 952-960. (In Japanese)
- [5] Buang, S.S. and Haspani, M.S. (2012) Risk Factors for Neurosurgical Site Infections after a Neurosurgical Procedure: A Prospective Observational Study at Hospital Kuala Lumpur. *Medical Journal of Malaysia*, **67**, 393-398.
- [6] Ciummo, F., Srinivas, P. and Biedny, J. (2021) Antimicrobial Use in Central Nervous System Infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **34**, 255-263. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000721>
- [7] Remeš, F., Tomáš, R., Jindrák, V., Vaniš, V. and Šetlík, 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>
- [8] 王盼, 张静萍. 神经外科开颅术后中枢神经系统感染的诊治进展[J]. 医学综述, 2019, 25(8): 1551-1555+1560.
- [9] Zhang, Y., Zhou, Y., Hou, M. and Zhang, S.F. (2022) Analysis of Cerebrospinal Fluid Routine Biochemical Level, Pathogenic Bacteria Distribution, and Risk Factors in Patients with Secondary Intracranial Infection after Brain Tumor Surgery. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 7716205. <https://doi.org/10.1155/2022/7716205>
- [10] 邢永国, 孟伟英, 张淑祥, 等. 神经外科开颅术后颅内感染诊治新进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(22): 5268-5271.
- [11] Mazzeo, A.T., Filippini, C., Rosato, R., et al. (2016) Multivariate Projection Method to Investigate Inflammation Associated with Secondary Insults and Outcome after Human Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. *Journal of Neuroinflammation*, **13**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0624-5>
- [12] Zhang, Q., Chen, H.X., Zhu, C., et al. (2019) Efficacy and Safety of Intrathecal Meropenem and Vancomycin in the Treatment of Postoperative Intracranial Infection in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 4605-4609. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7503>
- [13] Wang, L.-Y., Cao, X.-H., Shi, L.-K., et al. (2020) Risk Factors for Intracranial Infection after Craniotomy: A Case-Control Study. *Brain and Behavior*, **10**, e01658. <https://doi.org/10.1002/brb3.1658>
- [14] Göçmez, C., Çelik, F., Tekin, R., et al. (2014) Evaluation of Risk Factors Affecting Hospital-Acquired Infections in the Neurosurgery Intensive Care Unit. *International Journal of Neuroscience*, **124**, 503-508. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.863773>
- [15] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(1): 2-15.

- [16] Fang, C.Y., Zhu, T., Zhang, P., Xia, L. and Sun, C.X. (2017) Risk Factors of Neurosurgical Site Infection after Craniotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Infection Control*, **45**, e123-e134. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.06.009>
- [17] Champey, J., Mourey, C., Francony, G., et al. (2018) Strategies to Reduce External Ventricular Drain-Related Infections: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of Neurosurgery*, **130**, 2034-2039. <https://doi.org/10.3171/2018.1.JNS172486>
- [18] Zhou, M., Liang, R., Liao, Q., et al. (2022) Lumbar Cistern Drainage and Gentamicin Intrathecal Injection in the Treatment of Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumoniae Intracranial Infection after Intracerebral Hemorrhage Craniotomy: A Case Report. *Infection and Drug Resistance*, **15**, 6975-6983. <https://doi.org/10.2147/IDR.S378753>
- [19] Tehli, G.Y., Kırmızıgöz, Ş., Durmaz, M.O., Ezgü, M.C. and Tehli, Ö. (2022) Risk Factors and Surgical Treatment Options for Intracranial Infections. *Turkish Neurosurgery*. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.40387-22.4>
- [20] Chen, S.S., Cui, A., Yu, K.K., et al. (2018) Risk Factors Associated with Meningitis after Neurosurgery: A Retrospective Cohort Study in a Chinese Hospital. *World Neurosurgery*, **111**, e546-e563. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.110>
- [21] 李深誉, 韦开亮, 吴修富, 张众一, 黄春琴. 神经外科开颅术后颅内感染的危险因素[J]. 吉林医学, 2022, 43(11): 2936-2939.
- [22] Chidambaram, S., Vasudevan, M.C., Nair, M.N., Joyce, C. and Germanwala, A. (2018) Impact of Operating Room Environment on Postoperative Central Nervous System Infection in a Resource-Limited Neurosurgical Center in South Asia. *World Neurosurgery*, **110**, e239-e244. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.142>
- [23] De Bels, D., Korinek, A.-M., Bismuth, R., et al. (2002) Empirical Treatment of Adult Postsurgical Nosocomial Meningitis. *Acta Neurochirurgica*, **144**, 989-995. <https://doi.org/10.1007/s00701-002-1001-y>
- [24] 游炜. 颅内前循环破裂动脉瘤开颅夹闭术后颅内感染的影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [25] Zhan, R., Zhu, Y., Shen, Y., et al. (2014) Post-Operative Central Nervous System Infections after Cranial Surgery in China: Incidence, Causative Agents, and Risk Factors in 1, 470 Patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **33**, 861-866. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2026-2>
- [26] Chidambaram, S., Nair, M.N., Krishnan, S.S., et al. (2015) Postoperative Central Nervous System Infection after Neurosurgery in a Modernized, Resource-Limited Tertiary Neurosurgical Center in South Asia. *World Neurosurgery*, **84**, 1668-1673. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.07.006>
- [27] Brouwer, M.C., Thwaites, G.E., Tunkel, A.R. and van de Beek, D. (2012) Dilemmas in the Diagnosis of Acute Community-Acquired Bacterial Meningitis. *Lancet*, **380**, 1684-1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61185-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61185-4)
- [28] Mofidi, M., Negaresh, N., Farsi, D., et al. (2017) Jolt Accentuation and Its Value as a Sign in Diagnosis of Meningitis in Patients with Fever and Headache. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, **17**, 29-31. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2016.11.001>
- [29] 骆众星, 李萌, 蔡华崧, 梁朝峰. 磁共振动态增强和弥散加权成像在颅内感染诊断中的应用价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(16): 2463-2467+2477.
- [30] Yu, Y. and Li, H.J. (2017) Diagnostic and Prognostic Value of Procalcitonin for Early Intracranial Infection after Craniotomy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **50**, e6021. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20176021>
- [31] 程扬, 叶新新, 马蒙, 吴康佳, 张常昊. 颅脑手术后颅内感染的防治研究进展[J]. 中国医刊, 2019, 54(12): 1301-1304.
- [32] McGill, F., Heyderman, R.S., Panagiotou, S., Tunkel, A.R. and Solomon, T. (2016) Acute Bacterial Meningitis in Adults. *Lancet*, **388**, 3036-3047. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30654-7)
- [33] Cabrera-Maqueda, J.M., Fuentes Rumí, L., Valero López, G., et al. (2018) [Antibiotic Diffusion to Central Nervous System]. *Revista Española de Quimioterapia*, **31**, 1-12. (In Spanish)
- [34] Blassmann, U., Roehr, A.C., Frey, O.R., et al. (2016) Cerebrospinal Fluid Penetration of Meropenem in Neurocritical Care Patients with Proven or Suspected Ventriculitis: A Prospective Observational Study. *Critical Care*, **20**, Article No. 343. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1523-y>
- [35] Tunkel, A.R., Hasbun, R., Bhimraj, A., et al. (2017) 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, **64**, e34-e65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
- [36] Doder, R., Canak, G., Vukadinov, J., Turkulov, V. and Sević, S. (2010) [Antibiotics in the Treatment of Bacterial Infections of the Central Nervous System]. *Medicinski Pregled*, **63**, 22-26. (In Serbian)

- 
- [37] Abulhasan, Y.B., Al-Jehani, H., Valiquette, M.A., *et al.* (2013) Lumbar Drainage for the Treatment of Severe Bacterial Meningitis. *Neurocritical Care*, **19**, 199-205. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9853-y>
- [38] 尚琴芬, 吴雪丹. 腰大池引流联合鞘内注射治疗高血压脑出血术后颅内感染的效果研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(52): 69-70.
- [39] Kneen, R., Solomon, T. and Appleton, R. (2002) The Role of Lumbar Puncture in Suspected CNS Infection—A Disappearing Skill? *Archives of Disease in Childhood*, **87**, 181-183. <https://doi.org/10.1136/adc.87.3.181>
- [40] 包赞, 邱炳辉, 曾浩, 莫益萍, 张南南, 漆松涛. 万古霉素静脉联合鞘内途径治疗 开颅术后颅内感染[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(2): 169-172.
- [41] Chen, Y., Liu, L. and Zhu, M. (2021) Intraventricular Administration of Antibiotics by Ommaya Reservoir for Patients with Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Central Nervous System Infection. *British Journal of Neurosurgery*, **35**, 170-173. <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1777255>
- [42] Zubair, A. and De Jesus, O. (2022) Ommaya Reservoir. StatPearls, Treasure Island.
- [43] De Oca Delgado, M.M., Díaz, B.C., Zambrano, J.S., *et al.* (2018) The Comparative Treatment of Intraventricular Chemotherapy by Ommaya Reservoir vs. Lumbar Puncture in Patients with Leptomeningeal Carcinomatosis. *Frontiers in Oncology*, **8**, Article 509. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00509>
- [44] 杨凯, 韩珊, 刘世勤, 等. Ommaya 囊在神经外科治疗中的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(16): 3183-3186.
- [45] Ganjeifar, B. and Morshed, S.F. (2021) Targeted Drug Delivery in Brain Tumors-Nanochemistry Applications and Advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **21**, 1202-1223. <https://doi.org/10.2174/1568026620666201113140258>