# 七叶皂苷钠联合头孢曲松治疗细菌性脑膜炎的效果分析

汪俊杰，程庆荣*，郝加庆，崔灿灿，胡 鹏，王鹏飞，路朝义
（宁国市人民医院急诊科，安徽宁国 242300）

**摘要：目的** 探究七叶皂苷钠联合头孢曲松治疗细菌性脑膜炎(bacterial meningitis，BM)的临床效果。**方法** 收集2019年4月至2021年4月宁国市人民医院急诊科收治的BM患者共80例，依照随机抽签法按1∶1比例分为观察组和对照组，每组各40例。对照组采用头孢曲松治疗，观察组采用七叶皂苷钠联合头孢曲松治疗。比较两组临床疗效、症状消失时间、治疗前后炎症因子［降钙素原(procalcitonin，PCT)、白介素-6(interleukin-6，IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein，CRP)、可溶性血管细胞黏附分子1(soluble vascular cell adhesion molecule 1，sVCAM-1)］水平、氧化应激指标［超氧化物歧化酶(superoxide dismutase，SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase，GSH-Px)、丙二醛(malondialdehyde，MDA)］、脑水肿指标［水通道蛋白4(aquaporin 4，AQP4)、S-100钙结合蛋白(S-100 calcium binding protein，S-100B)］及治疗期间不良反应发生率。**结果** 观察组总有效率(92.50%)高于对照组(75.00%)($P<0.05$)；观察组发热消退、颅高压消失、意识恢复、惊厥消失时间短于对照组($P<0.05$)；治疗后观察组血清PCT、IL-6、CRP、sVCAM-1、AQP4、S-100B水平低于对照组($P<0.05$)；治疗后观察组血清SOD、GSH-Px水平高于对照组，MDA水平低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 七叶皂苷钠联合头孢曲松治疗BM患者效果显著，可有效改善症状，减轻机体炎症及氧化应激反应，缓解脑水肿，且安全性高。

**关键词**：七叶皂苷钠；头孢曲松；细菌性脑膜炎；水通道蛋白4；S-100钙结合蛋白
**中图分类号**：R515 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188(2022)03-0282-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.013



# Analysis on the effects of aescin combined with ceftriaxone in the treatment of bacterial meningitis

WANG Junjie, CHENG Qingrong*, HAO Jiaqing, CUI Cancan, HU Peng, WANG Pengfei, LU Chaoyi
(*Department of Emergency, Ningguo People's Hospital, Ningguo 242300, Anhui Province, China*)

**Abstract:** ***Objective*** To explore the clinical effects of aescin combined with ceftriaxone in the treatment of bacterial meningitis(BM). ***Methods*** A prospective study was conducted on 80 patients with BM admitted to Ningguo people's hospital from April 2019 to April 2021. According to the random lottery method, they were divided into observation group and control group at a ratio of 1∶1, with 40 cases in each group. The control group was treated with ceftriaxone, and the observation group was treated with aescin combined with ceftriaxone. We would compare the efficacy, time of symptom disappearance, inflammatory factors before and after treatment [procalcitonin (PCT), interleukin-6(IL-6), C-reactive protein(CRP), soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1)], oxidative stress indicators[superoxide dismutase(SOD), glutathione peroxidase(GSH-Px), malondialdehyde (MDA)], brain edema index [aquaporin 4(AQP4), S-100 calcium binding protein(S-100B)] and treatment the incidence of adverse reactions during the period. ***Results*** The total effective rate of the observation group was 92.50%, higher than that of the control group 75.00%($P<0.05$). The observation group had less time of fever resolution, disappearance of intracranial hypertension, recovery of consciousness, and the disappearance of

**收稿日期**：2021-11-29
**作者简介**：汪俊杰，本科，主治医师，研究方向：急危重症疾病的诊治。
**通信作者**：程庆荣，硕士，主任医师，研究方向：全科医学与急危重症疾病的诊治。
**基金项目**：安徽省医学会急诊临床研究项目(Ky2021009)

convulsions were shorter time than those in the control group（$P<0.05$）. The levels of serum PCT, IL-6, CRP, sVCAM-1, AQP4, and S-100B in the observation group were lower than those of the control group（$P<0.05$）. After treatment, the serum SOD and GSH-Px levels in the observation group were higher than those in the control group, and the MDA level was lower than that in the control group（$P<0.05$）. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups（$P>0.05$）. ***Conclusions*** Aescin combined with ceftriaxone has a significant effect in the treatment of BM patients, which can effectively promote the improvement of symptoms, reduce inflammation and oxidative stress in the body, relieve cerebral edema with high safety.

**Key words:** aescin; ceftriaxone; bacterial meningitis; aquaporin 4; S-100 calcium binding protein



细菌性脑膜炎（bacterial meningitis，BM）属常见感染性疾病，病死率较高，临床表现为头痛、发热、呕吐、惊厥、昏迷等，严重者可出现颅内压升高、脑膜刺激征等症状，若治疗不及时，可迅速进展为谵妄、昏迷状态，预后较差，给家庭及社会带来沉重负担[1-3]。抗感染为临床治疗 BM 的常用方式，在未明确病原菌感染类型前，临床多予以广谱抗菌药物进行治疗，在一定程度上可控制感染，缓解临床症状，但对部分患者的神经功能和脑水肿等情况改善较慢，整体效果欠佳[4]。

七叶皂苷钠在娑罗子中提取，具有清除自由基、减轻脑水肿、扩张血管等效果，进而提高大脑供血、促使脑细胞功能恢复，对 BM 的治疗具有一定帮助[5]。有研究显示，病原菌侵袭大脑后引发的炎症反应及氧化应激可损伤脑组织，引发脑水肿，而脑水肿造成的颅内压升高是导致 BM 患者不良预后的重要因素[6]。血清水通道蛋白 4（aquaporin 4，AQP4）、S-100 钙结合蛋白（S-100 calcium binding protein，S-100B）可反映脑水肿情况[7]，但临床关于七叶皂苷钠对血清 AQP4、S-100B 水平的影响研究较少。现根据既往研究[8]，在未明确病原菌种类时，选用血脑屏障通透性较好的第三代头孢菌素头孢曲松实施抗感染治疗，并与七叶皂苷钠联合应用，分别从症状改善、炎症、氧化应激、脑水肿等多方面探究七叶皂苷钠联合头孢曲松对 BM 的治疗效果。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例选择

本研究纳入 2019 年 4 月至 2021 年 4 月在我院急诊科收治的 80 例 BM 患者作为研究对象。纳入标准如下。①均符合 BM 诊断标准[9]：a. 伴有不同程度呕吐、抽搐、发热、皮肤瘀点瘀斑、脑功能障碍等症状；b. 脑膜刺激征和神经系统检查呈阳性；c. 脑脊液白细胞水平超过 $5\times10^8$/L；d. 脑脊液外观混浊。②基本生命体征稳定。③近期无抗菌药物使用史。④患者或家属均签署知情同意书。排除标准：①合并其他类型脑炎或神经系统疾病。②重要器官功能障碍。③合并其他感染性疾病。④合并血液或免疫系统疾病。⑤伴恶性肿瘤。⑥妊娠或哺乳期女性。⑦对本研究所用治疗方案存在使用禁忌证。本研究经我院医学伦理委员会审核通过（编号：20190247）。

### 1.2 药品

注射用头孢曲松钠（商品名：罗氏芬，规格：1 g/ 支，生产批号：010407，石药集团欧意药业有限公司）。注射用七叶皂苷钠（商品名：麦通纳，规格：10 mg/ 支，生产批号：200723，武汉爱民制药股份有限公司）。甘露醇注射液（规格：250 ml ： 50 g，生产批号：015807，福建省兴源集团药业有限公司）。

### 1.3 分组与治疗方法

所有患者采用随机抽签法按 1 ： 1 比例分为对照组与观察组，每组 40 例。两组患者均予以常规基础治疗，即保持呼吸通畅，发热患者予以药物和物理降温，营养支持，维持水电解质平衡，采用甘露醇降颅内压等。对照组采用头孢曲松治疗，0.2 g/kg 头孢曲松溶于 250 ml 生理盐水中，静脉滴注，一日 1 次。观察组采用七叶皂苷钠联合头孢曲松治疗，头

孢曲松同对照组，七叶皂苷钠 20 mg 溶于 250 ml 生理盐水中，静脉滴注，一日 1 次。两组均治疗 1 周。

**1.4** 观察指标

临床疗效评估[10]：通过临床表现、神经系统症状和实验室相关指标评估临床疗效。显效：临床表现和神经系统症状消失，实验室相关指标恢复正常；有效：临床表现和神经系统症状明显改善，实验室相关指标基本恢复正常；无效：病情无明显进步或有加重者。总有效率＝（有效例数＋显效例数）/ 总例数 ×100%

症状消失时间评估：发热消退、颅高压消失、意识恢复、惊厥消失的时间评估。

炎症因子、氧化应激指标、脑水肿指标：取晨起约 3 ml 空腹静脉血于抗凝管中，离心（3 500 r/min，15 min，半径 8 cm），取上清液血清，以酶联免疫吸附法测定血清降钙素原（procalcitonin，PCT）、白介素 -6（interleukin-6，IL-6）、C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、可溶性血管细胞黏附分子 1（soluble vascular cell adhesion molecule 1，sVCAM-1）、AQP4、S-100B 水平，试剂盒购自上海酶联生物公司；以比色法测定血清超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，试剂盒购自北京百奥莱博公司。分别在治疗前后各评估 1 次。

**1.5** 统计学方法

采用统计学软件 SPSS25.0 处理数据，计数资料以例数描述，采用 $\chi^2$ 检验，计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验，均确认具备方差齐性且近似服从正态布，以（$\bar{x}\pm s$）描述，两组间比较采用独立样本 $t$ 检验，组内对比采用配对 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 一般资料

观察组男女比 23 ∶ 17，平均年龄（37.6±95.12）岁，平均体质量指数（22.92±1.48）kg/m$^2$，平均病程（2.06±0.43）d，入院后平均体温（39.05±0.36）℃。对照组男女比 21 ∶ 19，平均年龄（36.84±5.01）岁，平均体质量指数（23.33±1.52）kg/m$^2$，平均病程（2.14±0.50）d，入院后平均体温（39.10±0.33）℃相比较，以上一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

**表1 两组一般资料比较**

**Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups**

| 一般资料 | 观察组（$n$=40） | 对照组（$n$=40） | $t/\chi^2$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别（男/女） | 23/17 | 21/19 | 0.202 | 0.653 |
| 年龄/岁 | 37.69±5.12 | 36.84±5.01 | 0.751 | 0.455 |
| 体质量指数/kg·m$^{-2}$ | 22.92±1.48 | 23.33±1.52 | 1.222 | 0.225 |
| 病程/d | 2.06±0.43 | 2.14±0.50 | 0.767 | 0.445 |
| 入院后体温/℃ | 39.05±0.36 | 39.10±0.33 | 0.648 | 0.519 |

**2.2** 疗效比较

观察组显效 20 例，有效 17 例，无效 3 例，总有效率为 92.50%；对照组显效 14 例，有效 16 例，无效 10 例，总有效率为 75.00%。观察组总有效率高于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

**表 2 两组疗效比较［$n$(%)］**

**Table 2 Comparison of curative effect between the two groups［$n$(%)］**

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|---|---|---|---|---|
| 观察组（$n$=40） | 20（50.00） | 17（42.50） | 3（7.50） | 37（92.50） |
| 对照组（$n$=40） | 14（35.00） | 16（40.00） | 10（25.00） | 30（75.00） |
| $\chi^2$值 | | | | 4.501 |
| $P$值 | | | | 0.034 |

**2.3** 症状消失时间比较

观察组平均发热消退时间（2.03 d），平均颅高压消失时间（2.96 d），平均意识恢复时间（3.58 d），平均惊厥消失时间（2.16 d）短于对照组平均发热消退时间（3.87 d），平均颅高压消失时间（3.63 d），平均意识恢复时间（5.11 d，平均惊厥消失时间（4.09 d），差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 3 两组症状消失时间比较（$\bar{x}\pm s$，单位：d）

Table 3 Comparison of the time of symptom disappearance between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: d)

| 组别 | 发热消退 | 颅高压消失 | 意识恢复 | 惊厥消失 |
|---|---|---|---|---|
| 观察组（$n$=40） | 2.03±0.56 | 2.96±0.36 | 3.58±0.44 | 2.16±0.41 |
| 对照组（$n$=40） | 3.87±0.63 | 3.63±0.47 | 5.11±0.48 | 4.09±0.53 |
| $t$值 | 13.806 | 7.157 | 14.861 | 18.217 |
| $P$值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

**2.4** 治疗前后炎症因子水平比较

治疗前两组血清 PCT、IL-6、CRP、sVCAM-1 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗后观察组血清 PCT、IL-6、CRP、sVCAM-1 水平低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），且观察组变化幅度更显著，见表 4。

**2.5** 治疗前后氧化应激指标比较

治疗前两组血清 MDA、GSH-Px、SOD 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗后观察组血清 SOD、GSH-Px 水平高于对照组，MDA 水平低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），且观察组变化幅度更显著，见表 5。

**2.6** 治疗前后脑水肿指标比较

治疗前两组血清 AQP4、S-100B 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗后观察组血清 AQP4、S-100B 水平低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），且观察组变化幅度更显著，见表 6。

**2.7** 不良反应发生率

观察组皮疹 1 例，胃肠道不适 1 例，恶心呕吐 2 例，总发生率 10.00%；对照组胃肠道不适 1 例，过敏 1 例，恶心呕吐 1 例，总发生率 7.50%。观察组不良反应总发生率与对照组对比，差异无统计学意义（$\chi^2=0.157$，$P=0.692$）。

## 3 讨论

细菌进入人体后可经血脑屏障或血液循环侵入中枢神经系统，进而损伤脑实质，引发 BM、致残和致死率较高，临床需采取及时、有效的治疗方法以减轻细菌感染导致的脑组织损伤，控制病情进展[11-12]。

针对 BM 患者，采集脑脊液并实施病原学检查、药敏试验是合理选取抗菌药物、实施抗感染治疗的重要基础，但由于病原学检查、药敏试验耗时较长，

表 4 两组炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of the levels of inflammatory factors between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 炎症因子 | 治疗前 | | | 治疗后 | | | 治疗前后差值绝对值 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 观察组（$n$=40） | 对照组（$n$=40） | $t/P$值 | 观察组（$n$=40） | 对照组（$n$=40） | $t/P$值 | 观察组（$n$=40） | 对照组（$n$=40） | $t/P$值 |
| PCT/μg·L$^{-1}$ | 2.25±0.91 | 2.33±0.87 | 0.402/0.689 | 0.74±0.19 | 1.21±0.22 | 10.226/0.000 | 1.51±0.52 | 1.12±0.47 | 3.519/0.001 |
| IL-6/ng·L$^{-1}$ | 121.32±19.65 | 124.18±21.30 | 0.624/0.534 | 51.26±6.48 | 81.64±9.65 | 16.530/0.000 | 70.06±15.35 | 42.54±14.38 | 8.275/0.000 |
| CRP/mg·L$^{-1}$ | 20.32±4.54 | 19.67±4.61 | 0.635/0.527 | 6.63±1.09 | 9.51±1.48 | 9.910/0.000 | 13.69±3.27 | 10.16±3.05 | 4.993/0.000 |
| sVCAM-1/mg·L$^{-1}$ | 1.98±0.19 | 2.03±0.21 | 1.116/0.268 | 0.65±0.09 | 0.96±0.11 | 13.795/0.000 | 1.33±0.43 | 1.07±0.35 | 2.966/0.004 |

表 5 两组氧化应激指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of oxidative stress indicators between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | SOD/IU·L$^{-1}$ | | | GSH-Px/μmol·L$^{-1}$ | | | MDA/nmol·L$^{-1}$ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后差值绝对值 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后差值绝对值 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后差值绝对值 |
| 观察组（$n$=40） | 56.99±5.87 | 132.05±12.25 | 75.06±10.05 | 84.65±9.58 | 174.23±16.18 | 89.58±13.25 | 24.96±3.25 | 10.47±1.63 | 14.49±2.14 |
| 对照组（$n$=40） | 58.18±6.03 | 90.68±10.47 | 32.50±8.39 | 82.68±10.21 | 146.30±13.66 | 63.62±10.72 | 25.18±3.32 | 15.39±2.07 | 9.79±2.03 |
| $t$值 | 0.894 | 16.237 | 20.561 | 0.890 | 8.342 | 9.633 | 0.300 | 11.810 | 10.078 |
| $P$值 | 0.374 | 0.000 | 0.000 | 0.376 | 0.000 | 0.000 | 0.765 | 0.000 | 0.000 |

表 6 两组脑水肿指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 6 Comparison of cerebral edema indexes between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

| 组别 | AQP4/IU·ml$^{-1}$ | | | S-100B/μg·L$^{-1}$ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后差值绝对值 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前后差值绝对值 |
| 观察组（$n$=40） | 0.39±0.09 | 0.09±0.02 | 0.30±0.07 | 0.81±0.16 | 0.51±0.11 | 0.30±0.08 |
| 对照组（$n$=40） | 0.41±0.08 | 0.17±0.03 | 0.24±0.06 | 0.83±0.14 | 0.67±0.19 | 0.16±0.06 |
| $t$值 | 1.051 | 14.033 | 4.116 | 0.595 | 4.609 | 8.854 |
| $P$值 | 0.297 | 0.000 | 0.000 | 0.554 | 0.000 | 0.000 |



为确保患者及时进行抗感染治疗，本研究根据既往研究选用血脑屏障通透性较好的第三代头孢菌素头孢曲松进行抗感染治疗。头孢曲松具有广谱抗菌活性，对多数 β- 内酰胺酶具有稳定性，其通过抑制细菌细胞壁合成发挥抗菌效果，同时头孢曲松可穿透血脑屏障，直接进入中枢神经系统，相较于其他抗菌药物效果显著，故其是治疗 BM 的首选经验药物[13-14]。但由于病原菌多存在一定耐药性，影响治疗效果，加之患者存在脑损伤、脑水肿症状，因此在抗感染治疗的同时减轻脑损伤尤为关键。七叶皂苷钠是从婆罗子中提取出的皂苷制剂，对脑组织具有一定的保护作用，有助于脑功能恢复[15]。目前，已有七叶皂苷钠治疗脑损伤疾病的临床研究报道。李艳等[16]研究发现，七叶皂苷钠可降低脑水肿患者颅内压，减轻脑水肿；石进峰等[17]研究指出，七叶皂苷钠应用于高血压脑出血术后患者中可有效促使血肿吸收和神经功能恢复。本研究在头孢曲松抗感染的基础上加用七叶皂苷钠治疗，结果显示，该联合疗法效果显著，可有效促使 BM 患者症状改善，且安全性高。分析原因在于七叶皂苷钠可促使肾上腺皮质激素释放，发挥抗渗出、抗炎、清除氧自由基等效果，进而减轻脑损伤，促使症状改善，同时还可促使前列腺素释放，发挥扩张血管效果，进而增加大脑血流量，改善微循环促使脑功能恢复[18]。因此，七叶皂苷钠与头孢曲松联合使用不仅可杀死致病菌，从根本上控制病情，还可降低脑部损伤，促使脑部症状改善，二者联合可发挥协同效应，进而提升疗效，促进病情恢复。

病原菌侵袭大脑后可直接损伤脑组织，使脑内产生大量炎症介质，引发炎症反应，而级联扩大的炎症反应又可进一步加重脑损伤。其中，PCT 属细菌感染后特异性炎症因子水平可反映机体炎症状态及病情程度；CRP、IL-6 为细菌感染后机体最早产生的炎症介质，可扩大炎症反应；sVCAM-1 可介导炎性细胞浸润，参与脑损伤[18-20]。另有学者指出，脑组织受细菌感染后引发的炎症反应、缺氧、缺血等可促使大量氧自由基释放，损害脑组织，加重脑水肿；血清 SOD、GSH-Px、MDA 均为反映机体氧化应激的指标，通过检测其水平可评估机体氧化应激程度[21]。文雯等[22]研究指出，七叶皂苷钠可减轻急性脑梗死伴脑水肿患者氧化应激状态，降低炎症因子水平，由此证实七叶皂苷钠具有抗炎、抗氧化应激的效果。为进一步明确七叶皂苷钠联合头孢曲松治疗 BM 的临床疗效及相关机制，本研究围绕炎症、氧化应激进行了深入探讨，结果显示治疗后观察组血清 PCT、IL-6、CRP、sVCAM-1、MDA 水平低于对照组，SOD、GSH-Px 水平高于对照组（$P<0.05$），由此说明七叶皂钠苷可通过抗炎和抗氧化应激作用促进 BM 患者恢复。

脑水肿为 BM 患者预后不良的重要原因，AQP4 可介导水转运，参与脑水肿的发生过程，而 S-100B 可评估脑水肿程度，进而评估患者病情[23-24]。本研究检测结果显示，治疗后观察组血清 AQP4 和 S-100B 水平低于对照组（$P<0.05$），由此推测七叶皂苷钠可降低 AQP4 和 S-100B 水平，降低脑水肿程度，促进患者恢复。但本研究尚未针对其具体作用机制实

施分析，可作为后续研究重点。

## 4 结论

综上所述，头孢曲松联合七叶皂苷钠可有效促使 BM 患者症状改善，减轻其机体炎症、氧化应激，缓解脑水肿，是一种安全有效的治疗备选方案，可为临床诊治作一参考。

## 参考文献：


[1] de Blauw D, Bruning AHL, Busch CBE, *et al*. Epidemiology and etiology of severe childhood encephalitis in the Netherlands[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(4): 267-272.

[2] 张岩, 李漫时, 刘桂芳, 等. 2013—2016年济南市急性细菌性脑膜炎及其常见致病菌流行病学特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(2): 179-184.

[3] Mina Y, Schechner V, Savion M, *et al*. Clinical benefits of FilmArray meningitis-encephalitis PCR assay in partially-treated bacterial meningitis in Israel[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 713.

[4] 王国团, 高英, 张卫东. 美罗培南对细菌性脑膜炎的疗效和安全性系统评价[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(7): 916-920.

[5] 张睿. 七叶皂苷钠联合甘露醇治疗重型颅脑损伤的疗效观察[J]. 海峡药学, 2018, 30(6): 177-178.

[6] Hamdan N, Billon Grand R, Moreau J, *et al*. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient with obstructive hydrocephalus: a case report[J]. Neurochirurgie, 2018, 64(4): 324-326.

[7] 刘金, 石秋艳, 范亚霞, 等. 血清特异性蛋白表达水平与急性缺血性卒中患者脑水肿严重程度关系的研究[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(13): 1492-1495.

[8] 刘虎. 头孢曲松钠治疗化脓性脑膜炎的临床研究[J]. 中国处方药, 2018, 16(4): 4-5.

[9] 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(S3): S37-S62.

[10] 王国团, 高英, 张卫东. 美罗培南对细菌性脑膜炎的疗效和安全性系统评价[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(7): 916-920.

[11] Dupanović B, Gajović O, Terzić D, *et al*. Predisposing factors responsible for the occurrence of bacterial purulent meningoencephalitis[J]. Acta Clin Croat, 2017, 56(1): 117-123.

[12] RAM BABU. 儿童院内获得性细菌性脑膜炎临床分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.

[13] 靳阿娜. 头孢曲松钠联合氨苄西林治疗新生儿GBS感染所致化脓性脑膜炎的临床研究[J]. 中国民康医学, 2018, 30(4): 58-59.

[14] 何晓娜, 严飞飞, 魏建玲. 头孢曲松与氨苄西林联用对新生儿B族链球菌所致化脓性脑膜炎的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2018, 15(2): 299-301.

[15] 范永会, 王星利, 张永丽, 等. 七叶皂苷钠通过上调SOCS-1表达抑制脑内出血诱发的炎症反应[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(6): 632-636.

[16] 李艳, 苏成标, 陈真富, 等. 七叶皂苷钠联合局部亚低温、强化降压治疗外伤性脑水肿效果及机制探讨[J]. 山东医药, 2020, 60(32): 74-77.

[17] 石进峰, 邢富强, 马明明. 微创血肿清除术后应用β-七叶皂苷钠治疗高血压脑出血的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(4): 487-489.

[18] 张坤, 张学启, 朱静萍, 等. 七叶皂苷钠联合阿替普酶静脉溶栓在急性脑梗死患者中的应用效果分析[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(5): 16-19.

[19] 王晓晴, 李海波, 张波, 等. 血清降钙素原在早期判断细菌性脑膜炎严重程度中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(5): 1089-1090.

[20] 高鸿博, 黄月艳. 儿童难治性化脓性脑膜炎中IL-6、IL-17及颅脑MRI研究进展[J]. 辽宁医学杂志, 2020, 34(1): 53-55.

[21] 何保明, 喻良. 丁苯酞治疗急性脑梗死的临床疗效及对MDA、SOD、MBP的影响[J]. 四川医学, 2019, 40(3): 258-261.

[22] 文雯, 陈艳, 凌天金, 等. β七叶皂苷钠注射液联合布美他尼注射液治疗急性脑梗死伴脑水肿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 744-746.

[23] 李季林, 盛罗平, 陈仁辉, 等. 颅脑损伤后血清中MMP-9、S-100B蛋白的表达与颅脑损伤严重程度及脑水肿相关性的研究[J]. 创伤外科杂志, 2017, 19(3): 185-188.

[24] Gao M, Lu W, Shu Y, *et al*. Poldip2 mediates blood-brain barrier disruption and cerebral edema by inducing AQP4 polarity loss in mouse bacterial meningitis model[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(12): 1288-1302.


（编辑：史琦琪）