

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 202006276

· 论 著 ·

81 例新生儿化脓性脑膜炎临床分析

郑孟秋, 曹传顶, 丁颖, 王铭杰, 廖正嫦, 岳少杰

(中南大学湘雅医院新生儿科, 湖南长沙 410008)

[摘要] **目的** 探讨新生儿化脓性脑膜炎的临床特点, 为早期诊疗新生儿化脓性脑膜炎提供依据。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日某院新生儿病房住院治疗且出院诊断为化脓性脑膜炎新生儿的临床资料, 按照起病时出生后日数, 以及血培养、脑脊液(CSF)培养结果分成不同组, 比较不同组新生儿临床特点的差异。**结果** 81 例新生儿居前 4 位的临床表现依次为发热(88.89%)、意识改变(37.04%)、吃奶差(24.69%)、前囟张力增高(23.46%), 早发型组(起病日龄 \leq 出生后 7 d)吃奶差的发生率高于晚发型组(起病日龄 $>$ 出生后 7 d)($P<0.05$); 检出病原菌以大肠埃希菌(*E. coli*)和 B 族链球菌(GBS)为主; *E. coli* 组 CSF 葡萄糖含量比 GBS 组更低($P<0.05$); CSF 培养阳性尤其是 CSF 和血培养均阳性的新生儿 CSF 压力和蛋白含量均更高(均 $P<0.05$); 6 例新生儿在起病 24 h 内进行第 1 次腰椎穿刺术的结果为 CSF 白细胞数在正常范围内, 其中 4 例新生儿在第 1 次腰椎穿刺术 48~72 h 后复查 CSF 白细胞数明显增高; 79 例新生儿完善了头颅 MRI 或 CT 检查, 发现 7 例(8.86%)新生儿出现并发症, 其中 5 例 CSF 和/或血液中检出病原菌。**结论** 新生儿化脓性脑膜炎临床表现不典型, 新生儿出现发热应引起高度的重视, 即使 CSF 常规、生化正常也不能排除化脓性脑膜炎的诊断, 应及时进行 CSF 复查检测。

[关键词] 新生儿; 化脓性脑膜炎; 病原菌; 临床特征

[中图分类号] R722.13

Clinical analysis of 81 cases of neonatal purulent meningitis

ZHENG Meng-qiu, CAO Chuan-ding, DING Ying, WANG Ming-jie, LIAO Zheng-chang, YUE Shao-jie (Department of Neonatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics of neonatal purulent meningitis(NPM), and provide evidence for early diagnosis and treatment of NPM. **Methods** Clinical data of neonates who were hospitalized in a neonatal ward from January 1, 2011 to December 31, 2018 and was diagnosed with NPM when they were discharged from hospital were analyzed retrospectively, according to the number of days after birth at the time of disease onset and results of blood culture and cerebrospinal fluid (CSF) culture, they were divided into different groups, differences in clinical characteristics between different groups were compared. **Results** The first four clinical manifestations of 81 neonates were fever (88.89%), change in consciousness (37.04%), poor milk intake (24.69%), and increased tension in the anterior fontanelle (23.46%), incidence of poor milk intake in early-onset group(onset age \leq 7 days after birth) was higher than that in late-onset group(onset age $>$ 7 days after birth) ($P<0.05$); the main isolated pathogens were *Escherichia coli* (*E. coli*) and group B *streptococcus*(GBS); glucose content in CSF in *E. coli* group was lower than that in GBS group ($P<0.05$); neonates with positive CSF culture especially those with both positive CSF and blood culture had higher CSF pressure and CSF protein content (both $P<0.05$); six neonates showed that the number of CSF leukocytes was within the normal range after the first lumbar puncture within 24 hours after disease onset, 4 of whom showed a significant increase in the number of CSF leukocytes at re-examination after 48–72 hours of the first lumbar puncture; 79 neonates performed MRI or CT examination of the head,

[收稿日期] 2020-02-03

[作者简介] 郑孟秋(1994-), 女(汉族), 湖南省常德市人, 住院医师, 主要从事新生儿疾病研究。

[通信作者] 岳少杰 E-mail: shaojieyue@163.com

7 of whom (8.86%) were found to have complications, 5 cases were found to have pathogens in CSF and/or blood.

Conclusion Clinical manifestation of NPM is not typical, more attention should be paid to the fever of neonates, even if CSF is normal in routine and biochemical detection, diagnosis of purulent meningitis cannot be excluded, CSF re-examination should be performed timely.

[Key words] neonate; purulent meningitis; pathogen; clinical characteristic

新生儿化脓性脑膜炎(简称“新生儿化脑”)指出生 4 周内由细菌感染引起的脑膜炎症,是引起新生儿致死致残的主要原因之一^[1]。目前全球活产新生儿化脓性脑膜炎的发病率为 0.3‰~6.1‰,其病死率和神经系统后遗症的发生率在发达国家分别为 10%~15%和 50%,在发展中国家则更高^[2]。近年来,新生儿化脑导致的病死率虽有明显下降,但神经系统后遗症的发生率并无明显降低^[3-4]。早期诊断和及时有效应用抗菌药物治疗是降低新生儿化脑病死率、改善预后的关键因素,而新生儿化脑常缺乏典型的临床表现,难以早期识别和诊断,其致病菌流行病学变迁也给经验性选择抗菌药物带来挑战^[5],故诊疗中需高度重视临床表现并及时进行腰椎穿刺脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)检查。腰椎穿刺术是侵入性操作,腰椎穿刺术指征的把握有赖于临床经验的累积^[6]。尽管目前有较多文献探讨了新生儿化脑的临床特征,但很多文献未排除其他颅内合并症或仅基于确诊病例,且新生儿化脑临床特征可能随着流行病学的变化而发生改变。故本研究对某院近 8 年新生儿病房住院治疗的 81 例新生儿化脑患儿进行回顾性分析,以期更好地指导新生儿化脑的临床实践。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2011 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日某院新生儿病房住院治疗(外院转入新生儿在外院的病程 ≤ 7 d)且出院诊断为化脓性脑膜炎新生儿的临床资料。纳入标准:36 周 \leq 胎龄 < 42 周,起病日龄 ≤ 28 d。排除标准:合并颅内出血、缺氧缺血性脑病、胆红素脑病、先天性遗传代谢疾病新生儿。

1.2 诊断标准 新生儿化脓性脑膜炎^[7]:(1)CSF 改变(至少白细胞升高并以多核白细胞为主):白细胞 $> 20 \times 10^6/L$,多核白细胞 $> 60\%$,压力 > 80 mmH₂O,葡萄糖 < 2.2 mmol/L,葡萄糖/血糖比值(糖比) $< 50\%$,蛋白 > 1.5 g/L;(2)CSF 培养阳性(排除污染菌)。凡有感染高危因素、合并神经系统或败血症临

床表现的新生儿,符合诊断标准(1)可以临床诊断新生儿化脓性脑膜炎,符合(2)可确诊。

1.3 方法

1.3.1 数据收集 通过查阅新生儿住院期间的病历记录,收集新生儿基本信息,产前高危因素,临床症状及体征,腰椎穿刺时 CSF 压力、常规、生化、培养结果,血培养、头颅 MRI 或 CT 结果及并发症资料等。

1.3.2 颅内压力测定 采用腰椎穿刺直接测压法,严格遵照《实用新生儿学》^[7]腰椎穿刺操作规范执行:将镇静后的新生儿置于水平侧卧位,手持 5 号头皮针以脊柱中线第 4、5 椎间隙为穿刺点进针,见 CSF 流出后垂直提起塑料延长管,测压管测量 CSF 压力。

1.3.3 分组 根据起病日龄分早发型组(起病日龄 \leq 出生后 7 d)和晚发型组(起病日龄 $>$ 出生后 7 d);根据 CSF 和血液培养结果分为 CSF 和血培养均阴性组(A 组)、CSF 培养阴性且血培养阳性组(B 组)、CSF 培养阳性且血培养阴性组(C 组)、CSF 和血培养均阳性组(D 组);根据 CSF 或血液培养阳性的病原菌分为 B 族链球菌(GBS)组和大肠埃希菌(*E. coli*)组。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析,计数资料用率或百分比表示,采用 χ^2 或 Fisher 确切概率法进行比较,多组间两两比较进一步做 Bonferroni 校正;正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析及 L-S-D 检验;非正态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Wilcoxon 符号秩和检验和 Kruskal Wallis H 检验进行比较,多组间两两比较进一步做 Bonferroni 校正,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 共纳入 81 例新生儿,其中男性 40 例(49.38%),女性 41 例(50.62%);平均出生胎龄为 $(39.00 \pm 1.43, 36 \sim 41^{+5})$ 周;平均出生体重为 $(3251.11 \pm 455.26, 2200 \sim 4250)$ g;剖宫产分娩率

33 例(40.74%),阴道分娩 48 例(59.26%);早发型 39 例(48.15%),晚发型 42 例(51.85%);羊水Ⅲ°污染 7 例(8.64%),宫内窘迫 2 例(2.47%),胎膜早破 4 例(4.94%);新生儿母亲出现感染 3 例(3.70%)。

2.2 临床表现 81 例新生儿临床表现有发热(肛温>37.5℃)72 例(88.89%)、意识改变(激惹或反应差)30 例(37.04%)、吃奶差 20 例(24.69%)、前囟张力增高 19 例(23.46%)、肌张力改变 16 例(19.75%)、抽搐 12 例(14.81%)、病理性黄疸 11 例(13.58%)、颈抵抗 7 例(8.64%)、原始反射减弱或消失 4 例(4.94%)、喷射性呕吐 1 例(1.23%)。对居前 4 位的临床表现(发热、意识改变、吃奶差、前囟张力增高)进行分析,结果显示早发型组吃奶差的发生率高于晚发型组($P<0.05$);按 CSF 和血液培养的不同结果将新生儿分为 4 组,4 组新生儿发热、意识改变的发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),吃奶差、前囟张力增高发生率总体比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),但吃奶差、前囟张力增高发生率 4 组间两两比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);*E. coli* 组前囟张力增高的发生率高于 GBS 组($P<0.05$)。见表 1。

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
培养结果				
A 组($n=52$)	45(86.54)	16(30.77)	8(15.38)	9(17.31)
B 组($n=7$)	6(85.71)	3(42.86)	3(42.86)	4(57.14)
C 组($n=9$)	9(100.00)	5(55.56)	3(33.33)	1(11.11)
D 组($n=13$)	12(92.31)	6(46.15)	6(46.15)	5(38.46)
P	0.772*	0.411*	0.043*	0.044*
培养阳性的病原菌				
GBS 组($n=6$)	6(100.00)	2(33.33)	1(16.67)	0(0.00)
<i>E. coli</i> 组($n=13$)	13(100.00)	9(69.23)	8(61.54)	7(53.85)
P	-	0.166*	0.091*	0.034*

注: * Fisher 确切概率法。

2.3 细菌培养结果 81 例新生儿化脑新生儿中 22 例(27.16%)CSF 培养阳性,20 例(24.69%)血培养阳性,22 例 CSF 培养阳性新生儿中有 9 例血培养阴性;共检出细菌 44 株,其中 CSF 检出 23 株,血液检出 21 株;CSF 和血检出菌均以 *E. coli*(11,9 株)和 GBS(5,6 株)为主。早发型组中 13 例患儿共检出病原菌 28 株,其中 *E. coli* 15 株(7 例),GBS 5 株(2 例);晚发型组中 9 例患儿共检出病原菌 16 株,其中 *E. coli* 5 株(3 例),GBS 6 株(3 例)。见表 2。

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
<i>E. coli</i>	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
未分类革兰阴性杆菌	0	0	0	1	0	1
合计	14	9	23	14	7	21

2.4 CSF 检查 81 例患儿 CSF 的压力为 100(80, 125) mmH₂O,白细胞为 163×10^6 ($59 \times 10^6, 565 \times 10^6$)/L、葡萄糖为 2.44(1.90, 3.04) mmol/L,糖比为 47.43%(37.50%, 60.09%),蛋白为 1.09(0.80, 1.69)g/L。早发型组和晚发型组 CSF 的压力、白细胞、葡萄糖、糖比、蛋白比较,差异均无统计学意义(均 $P<0.05$)。CSF 和血培养结果分组中,A 组与 D 组 CSF 压力比较,差异有统计学意义($P<0.05$);A 组与 C 组、D 组 CSF 蛋白含量比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。*E. coli* 组与 GBS 组 CSF

葡萄糖含量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。81 例新生儿化脑患儿中 6 例新生儿在起病 24 h 内行第 1 次腰椎穿刺术的结果为 CSF 白细胞数在正常范围内(其中 3 例新生儿同时送检的 CSF

培养结果为阳性), 此 6 例新生儿在第 1 次腰椎穿刺术 48~72 h 后复查腰椎穿刺术, 4 例新生儿 CSF 白细胞数明显增高。见表 4。

表 3 新生儿化脑不同分组新生儿 CSF 检查结果 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 3 CSF examination results of different groups of neonates with NPM ($M[P_{25}, P_{75}]$)

分组	压力(mmH ₂ O)	白细胞($\times 10^6/L$)	葡萄糖(mmol/L)	糖比(%)	蛋白(g/L)
起病日龄					
早发型组($n=39$)	105(78,146)	142(56,2105)	2.42(1.70,3.05)	46.49(36.48,59.04)	1.12(0.90,1.73)
晚发型组($n=42$)	100(80,110)	190(58,403)	2.44(2.07,3.17)	47.69(39.14,63.11)	1.06(0.73,1.68)
Z	-0.779	-0.275	-0.485	-0.535	-0.813
P	0.436	0.784	0.628	0.592	0.416
培养结果					
A 组($n=52$)	105(80,125)	130(50,260)	2.62(2.30,2.96)	48.10(44.42,63.01)	0.91(0.73,1.17)
B 组($n=7$)	150(85,180)	130(50,160)	2.73(1.68,3.48)	36.98(3.28,80.42)	0.88(0.53,1.08)
C 组($n=9$)	140(110,160)	1 280(125,4 440)	1.11(0.55,3.44)	46.99(4.83,48.40)	1.82(1.81,2.36)
D 组($n=13$)	145(105,218)	2 100(440,3 360)	1.70(0.23,2.25)	38.15(2.82,43.59)	2.34(1.37,3.17)
H_c	10.512	10.492	5.882	7.390	20.970
P	0.015	0.015	0.118	0.060	<0.001
培养阳性病原菌					
GBS 组($n=6$)	95(78,105)	260(46,2 455)	2.69(1.84,3.68)	59.02(26.73,82.55)	1.04(0.83,3.32)
<i>E. coli</i> 组($n=13$)	145(100,190)	2 120(136,3 680)	0.83(0.23,2.71)	9.32(1.83,56.37)	1.82(1.23,2.81)
Z	-1.839	-1.228	-1.967	-1.667	-0.739
P	0.066	0.219	0.049	0.096	0.503

表 4 6 例新生儿 2 次腰椎穿刺术 CSF 检查结果

Table 4 CSF examination results of 2 times of lumbar puncture in 6 neonates

项目	病例 1		病例 2		病例 3		病例 4		病例 5		病例 6	
	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次
CSF 培养	奥斯陆摩拉菌	阴性	GBS	阴性	GBS	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
压力(mmH ₂ O)	155	96	95	140	110	110	80	170	170	110	120	50
白细胞($\times 10^6/L$)	1	4	10	10	1	170	2	100	2	460	8	142
葡萄糖(mmol/L)	3.09	3.08	3.60	2.14	4.82	2.64	3.60	2.19	3.74	2.11	2.93	2.35
糖比(%)	38.15	65.53	59.00	50.95	56.71	43.28	92.31	64.41	64.48	45.89	66.59	39.17
蛋白(g/L)	0.95	0.90	1.04	0.63	0.63	0.77	0.65	1.03	0.58	1.15	0.91	1.73

2.5 并发症 79 例新生儿完善了头颅 MRI 或 CT 检查, 7 例(8.86%)新生儿出现并发症, 其中脑积水 3 例, 脑室管膜炎 2 例, 硬膜下积液、积脓 1 例, 脑软化 1 例。早发型组(3 例, 8.11%)和晚发型组(4 例,

9.52%)并发症发生比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。7 例新生儿中 5 例 CSF 和/或血液中检出病原菌, 其中 2 例为 *E. coli* 脑膜炎, 1 例为 GBS 脑膜炎。见表 5。

表 5 7 例合并并发症新生儿化脑患儿的诊治情况

Table 5 Diagnosis and treatment of 7 cases of NPM and complications

病例	并发症	胎龄 (周)	起病日龄(d)	发现并发症日龄(d)	CSF 培养	血培养	抗菌药物种类及疗程	体温恢复日数(d)	CSF 恢复正常日数(d)	住院日数 (d)
1	脑软化	39	10	14	阴性	阴性	头孢曲松 29 d + 万古霉素 17 d	9	*	住院 29 d 签字出院
2	脑积水	38	16	27	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	头孢曲松 2 d + 阿莫西林 3 d, 后改美罗培南 27 d	2	26	30
3	脑室管膜炎	37 ⁺⁵	5	8	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	美罗培南 36 d	3	*	住院 36 d 出院继续治疗
4	脑积水	39 ⁺⁴	1	11	阴性	GBS	万古霉素 11 d + 亚胺培南 7 d + 青霉素 7 d	*	*	住院 16 d 签字出院
5	硬膜下积液、积脓	38 ⁺⁶	15	23	未分类革兰阳性球菌	阴性	万古霉素 36 d + 头孢曲松 36 d [#]	27	42	住院 36 d 出院继续治疗
6	脑室管膜炎	39 ⁺¹	7	10	阴性	阴性	头孢曲松 7 d + 万古霉素 14 d	3	7	18
7	脑积水	38 ⁺¹	13	19	阴性	人葡萄球菌 + 表皮葡萄球菌	头孢曲松 28 d	6	18	28

注: * : 出院时未恢复正常; # : 外院予哌拉西林/他唑巴坦 2 d 联合美罗培南 6 d 联合万古霉素 4 d 联合头孢曲松 1 d (共治疗 7 d) 后转至本院。

3 讨论

本研究发现胎龄 ≥ 36 周晚期早产儿和足月儿新生儿化脑居前 4 位的临床表现为发热、意识改变、吃奶差和前囟张力增高, 与殷张华等^[8]报道的 118 例化脓性脑膜炎足月儿临床表现类似。本组新生儿除发热(88.89%)外, 其余临床表现均未超过 50%, 甚至发热成为部分新生儿唯一的临床表现。早发型新生儿易出现吃奶差, 晚发型新生儿发热的发生率更高, 说明临床表现可能和起病日龄有关。新生儿化脑常缺乏典型的临床表现, 对于新生儿出现发热应高度重视, 必要时应及时行 CSF 和血液检查以明确诊断。此外, 本研究还发现 *E. coli* 组患儿前囟张力增高的发生率较 GBS 组更常见, 表明不同细菌所致化脓性脑膜炎的临床表现也不相同; 在 CSF 检查结果中, CSF 和血培养均阳性组和 *E. coli* 组更易出现 CSF 压力的增高和典型的化脓性脑膜炎 CSF 常规、生化的改变, 提示当出现明显 CSF 压力增高和 CSF 常规、生化改变时, 要考虑 *E. coli* 脑膜炎可能。

根据新生儿出生后起病日龄将新生儿化脑分为早发型和晚发型, 早发型在出生 7 d 内起病, 多由母亲肠道或生殖道定植菌上行性感染或分娩过程中感

染所致; 晚发型在出生 7 d 后起病, 多为环境中细菌感染所致^[9]。本研究结果显示 CSF 培养阳性 22 例, 血培养阳性 20 例, 病原菌均以 *E. coli* 和 GBS 为主, 早发型化脓性脑膜炎病原菌以 *E. coli* 占主导地位。近期加拿大也报道^[10] 无论早发型还是晚发型新生儿化脑, 排在首位的病原菌均为 *E. coli*, 其次为 GBS, 但与中国北方 13 家医院(早发型和晚发型化脓性脑膜炎主要病原菌分别为金黄色葡萄球菌和 *E. coli*)^[11] 及华南地区 12 家医院(早发型和晚发型化脓性脑膜炎病原菌均以 GBS 为主)^[12] 结果不一致, 可能与不同地区细菌流行特征差异或此次研究培养阳性标本量较少有关。

本研究结果显示 CSF 培养阳性率为 27.16%, 同期血培养阳性率为 24.69%, CSF 和血培养阳性率均稍低于国内多中心文献^[11-12] 报道(约为 30%)。细菌培养前使用抗菌药物、标本取样量过少、患者体内抗菌物质活性强等因素可造成脑膜炎或败血症中假阴性培养结果^[13-15]。Stranieri 等^[16] 研究表明, 传统细菌培养方式敏感度不够, 当血中细菌载量低时培养易出现假阴性, 临床上可考虑采用 PCR 定量扩增方法, 提高细菌检测的阳性率。本研究还发现 22 例 CSF 培养阳性新生儿中有 9 例(40.91%) 血培养阴性, 与既往文献^[17-19] 报道的 CSF 培养阳性血培养

阴性脑膜炎发生率(33%~38%)接近,提示一些脑膜炎新生儿未同时存在败血症,病原菌可直接侵入脑膜或仅有短暂的菌血症^[7]。临床上大多数情况是根据血培养出细菌后才进行腰椎穿刺术 CSF 检查,而不是根据新生儿临床表现及时进行 CSF 检查,可能会导致新生儿化脑的漏诊或治疗延误^[20]。因此,对于临床高度怀疑化脓性脑膜炎时,即使血培养阴性,也应及时完善腰椎穿刺术 CSF 检查,以免漏诊。

CSF 常规及生化检查结果常作为化脓性脑膜炎诊断和预后判断的重要参考,但 CSF 标本送检不及时^[21]、腰椎穿刺术前使用抗菌药物^[22]等因素会影响 CSF 白细胞、葡萄糖和蛋白含量的变化,目前尚无绝对可靠的标准能排除细菌性脑膜炎的存在。本研究中有 6 例(7.41%)新生儿(其中 3 例 CSF 培养阳性)起病后第 1 次腰椎穿刺术 CSF 检查仅出现 CSF 压力增高,常规、生化检查基本正常,其中 4 例新生儿在 48~72 h 内复查才出现较典型的化脓性脑膜炎 CSF 改变。美国 Garges 等^[17]报道 95 例 CSF 培养阳性病例中有 12 例(12.6%)CSF 白细胞低于 $20 \times 10^6/L$,CSF 葡萄糖和蛋白含量均在正常水平;英国 Ponnampalam 等^[23]也曾报道过 1 例出生后 6 h 起病的新生儿脑膜炎新生儿,在起病 24 h 内 CSF 结果正常,但随后 48~72 h 内复查 CSF 出现化脓性脑膜炎改变,以上均提示新生儿起病初期脑膜炎可能尚未完全反映出来^[24],故当临床高度怀疑颅内感染时,即使初次腰椎穿刺术 CSF 常规、生化检查正常,也不能完全排除化脓性脑膜炎的诊断,应在 48~72 h 内及时复查,以免错过化脓性脑膜炎的早期诊断。

本研究中 7 例新生儿(8.87%)出现并发症,并发症发生率低于既往报道^[5],可能与本研究中新生儿胎龄均 ≥ 36 周且排除了颅内出血、缺氧缺血性脑病、胆红素脑病等合并症有关。7 例新生儿中,5 例新生儿有 CSF 和/或血培养阳性,其中 2 例为 *E. coli* 脑膜炎,提示培养阳性,特别是 *E. coli* 新生儿易出现脑积水、脑室管膜炎等并发症。本研究中早发型组和晚发型组新生儿并发症的发生并无统计学意义,尚未发现并发症发生和起病日龄有关,与我国一项 Meta 分析^[25]发现早发型化脓性脑膜炎存在死亡高风险不相符,考虑本组资料中出现并发症的样本少,也未纳入后续的随访数据,故研究结果有待进一步研究。

综上所述,本院新生儿化脑的病原菌仍以 *E. coli* 和 GBS 为主,早发型化脓性脑膜炎以 *E. coli*

为主。临床表现与发病日龄有关,以发热最常见,提示临床对新生儿出现发热要引起高度重视。临床高度怀疑化脓性脑膜炎,首次腰椎穿刺术 CSF 常规、生化正常也不能完全排除化脓性脑膜炎,需在第 1 次腰椎穿刺术 CSF 检查后 48~72 h 内及时复查。CSF 培养阳性,尤其是 CSF 和血培养均阳性者 CSF 改变更明显,易出现并发症。由于化脓性脑膜炎临床表现不典型,在临床工作中需高度重视,及时进行腰椎穿刺术 CSF 检查,尽量早期发现,及时治疗。

本研究收集了三级甲等教学医院新生儿科近 8 年新生儿化脑的临床数据,排除了合并颅内出血、缺氧缺血性脑病等常见神经系统合并症对 CSF 结果的影响,并兼顾了临床诊断病例,研究结果对于足月儿化脓性脑膜炎群体的临床特征有一定的代表性。另外,数据显示新生儿化脑病原菌仍以 *E. coli* 和 GBS 为主,对当前临床经验性抗感染治疗有参考意义;此次研究还特别强调临床表现的重要性以及起病后第 1 次 CSF 正常不能完全排除化脓性脑膜炎的诊断。但由于该医院未常规行 CSF 病毒学检查(如肠道病毒等),可能导致一部分病毒性脑膜炎被混淆,且在远期神经系统预后的随访等方面还需进一步多中心、大样本及前瞻性研究。

[参考文献]

- [1] Dandona R, Kumar GA, Bhattacharya D, et al. Distinct mortality patterns at 0 - 2 days versus the remaining neonatal period: results from population-based assessment in the Indian state of Bihar[J]. BMC Med, 2019, 17: 140.
- [2] Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(1): 29 - 45.
- [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, 2015, 48(3): 296 - 301.
- [4] Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(10): e150 - e157.
- [5] Xu M, Hu L, Huang H, et al. Etiology and clinical features of full-term neonatal bacterial meningitis: a multicenter retrospective cohort study[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 31.
- [6] Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis; can we do better? [J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 719: 11 - 24.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑛, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 347 - 351, 929 - 930.
- [8] 殷张华, 钱继红, 朱天闻, 等. 早产儿与足月儿化脓性脑膜炎

- 临床特征的比较研究——基于 10 年的临床分析[J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(5): 331-335.
- [9] 曹云, 程国强, 侯新琳, 等. 新生儿细菌性脑膜炎病因、诊断与治疗[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(12): 881-884.
- [10] El-Naggar W, Afifi J, McMillan D, et al. Epidemiology of meningitis in Canadian neonatal intensive care units [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(5): 476-480.
- [11] 新生儿化脓性脑膜炎研究协作组. 中国北方 13 家医院新生儿化脓性脑膜炎临床与病原特征的多中心研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(6): 415-419.
- [12] 新生儿细菌性脑膜炎多中心研究协作组. 华南部分地区新生儿细菌性脑膜炎多中心流行病学研究[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(6): 421-428.
- [13] Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases[J]. *Infection*, 2016, 44(4): 459-466.
- [14] Ouchenir L, Renaud C, Khan S, et al. The epidemiology, management, and outcomes of bacterial meningitis in infants [J]. *Pediatrics*, 2017, 140(1): pii: e20170476.
- [15] Kilpatrick ME, Mikhail IA, Girgis NI. Negative cultures of cerebrospinal fluid in partially treated bacterial meningitis[J]. *Trop Geogr Med*, 1987, 39(4): 345-349.
- [16] Stranieri I, Kanunfre KA, Rodrigues JC, et al. Assessment and comparison of bacterial load levels determined by quantitative amplifications in blood culture-positive and negative neonatal sepsis[J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2018, 60: e61.
- [17] 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.
- [18] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2004, 113(5): 1181-1186.
- [19] 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.
- [20] Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation[J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36(6): 445-453.
- [21] Rajesh NT, Dutta S, Prasad R. Effect of delay in analysis on neonatal cerebrospinal fluid parameters[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2010, 95(1): F25-F29.
- [22] Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(4): 726-730.
- [23] Ponnampalam A, de Sousa P, Carroll W. Recognising early meningitis: a missed opportunity to diagnose meningitis[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016: pii: ber2016214636.
- [24] Kindley AD, Harris F. Repeat lumbar puncture in the diagnosis of meningitis[J]. *Arch Dis Child*, 1978, 53(7): 590-592.
- [25] Mao DH, Miao JK, Zou X, et al. Risk factors in predicting prognosis of neonatal bacterial meningitis - a systematic review [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 929.

(本文编辑:刘思娣、左双燕)

本文引用格式:郑孟秋,曹传顶,丁颖,等. 81 例新生儿化脓性脑膜炎临床分析[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(5): 440-446. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206276.

Cite this article as: ZHENG Meng-qiu, CAO Chuan-ding, DING Ying, et al. Clinical analysis of 81 cases of neonatal purulent meningitis [J]. *Chin J Infect Control*, 2020, 19(5): 440-446. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206276.