

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20222593

· 论 著 ·

早产儿细菌性脑膜炎临床分析

廖镇宇, 常淑婷, 肖 勇, 黄瑞文

(湖南省儿童医院新生儿科, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 了解早产儿细菌性脑膜炎不同病原菌感染的临床特点、病原学及预后, 为临床治疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2019 年 12 月湖南某儿童医院新生儿科住院早产儿细菌性脑膜炎临床资料, 根据感染不同病原菌分成大肠埃希菌组、其他细菌组、病原菌不明组, 比较三组早产儿的一般资料、临床特征和脑脊液 (CSF) 检查结果及预后。**结果** 纳入 90 例早产儿细菌性脑膜炎, 主要以反应差 (58.89%)、发热 (53.33%)、拒乳 (34.44%) 及呼吸暂停 (35.56%) 为首发症状, 并且在早发和晚发型早产儿细菌性脑膜炎中首发症状一致 ($P > 0.05$)。90 例早产儿 CSF 培养阳性者 44 例, 大肠埃希菌组 18 例, 其他细菌组 26 例, 病原不明组 46 例。大肠埃希菌组和其他细菌组早产儿发热、并发症比例比病原菌不明组高 ($P < 0.05$); 母亲胎膜早破和分娩前发热的早产儿更容易患大肠埃希菌脑膜炎 ($P < 0.05$)。大肠埃希菌组早产儿 CSF 细菌感染性炎症特征更明显, 血 C 反应蛋白 (CRP) 高, CSF 外观浑浊, 更高白细胞计数及蛋白含量, 更低的糖含量 (均 $P < 0.05$); 预后更差, CSF 恢复正常所需时间、住院时间更长, 并发症发生率更高 (均 $P < 0.05$)。**结论** 早产儿细菌性脑膜炎临床表现不典型, 特别是大肠埃希菌脑膜炎病情重, 预后差, 临床需提高警惕, 早期诊断及治疗。

[关键词] 脑膜炎; 细菌性; 早产儿; 临床特征

[中图分类号] R512.3 R722.1

Clinical analysis on bacterial meningitis in premature infants

LIAO Zhen-yu, CHANG Shu-ting, XIAO Yong, HUANG Rui-wen (Department of Neonatology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics, etiology and prognosis of bacterial meningitis in different pathogenic bacteria-infected premature infants and provide evidence for clinical treatment. **Methods** Clinical data of bacterial meningitis of premature infants hospitalized in the department of neonatology of a children's hospital in Hunan Province from January 2018 to December 2019 were retrospectively analyzed. According to different pathogens of infection, they were divided into *Escherichia coli* (*E. coli*) group, other bacteria group and unknown pathogen group. General data, clinical characteristics, cerebrospinal fluid (CSF) examination results and prognosis of three groups of premature infants were compared. **Results** 90 cases of bacterial meningitis in premature infants were included. The main initial symptoms were poor reaction (58.89%), fever (53.33%), breast refusal (34.44%) and apnea (35.56%), and were the same in early-onset and late-onset bacterial meningitis in premature infants ($P > 0.05$). Among 90 premature infants, 44 were CSF culture positive and were divided into *E. coli* group ($n = 18$), other bacteria group ($n = 26$) and unknown pathogen group ($n = 46$). The proportion of fever and complications of premature infants in *E. coli* group and other bacteria group was higher than that in unknown pathogen group ($P < 0.05$); children whose mothers with premature rupture of membranes and fever before delivery were more likely to suffer from *E. coli* meningitis ($P < 0.05$). In *E. coli* group, inflammation characteristics of CSF bacterial infection of premature infants were more obvious, blood C-reactive protein (CRP) was higher, the appearance of CSF was turbid, with more white blood cell count, higher protein content and lower sugar content (all $P <$

[收稿日期] 2022-03-04

[作者简介] 廖镇宇 (1980-), 男 (汉族), 湖南省隆回县人, 副主任医师, 主要从事早产儿疾病研究。

[通信作者] 廖镇宇 E-mail: liaozhenyu80@163.com

0.05); prognosis was poorer, the time required for CSF to return to normal and length of hospital stay were longer, incidence of complications was higher (all $P < 0.05$). **Conclusion** Clinical manifestations of bacterial meningitis in premature infants are not typical, especially *E. coli* meningitis, which has a serious disease condition and poor prognosis, it is necessary to be alerted, early diagnosis and treatment should be given.

[**Key words**] meningitis; bacterial; premature infant; clinical characteristic

新生儿细菌性脑膜炎是新生儿期严重的感染性疾病,可损伤神经系统,遗留神经系统后遗症^[1-2],在早产儿中发病率约 3%,病死率达 10%~15%,发展中国家甚至可高达 40%~58%^[3-4]。由于早产儿细菌性脑膜炎临床表现无特异性,早期往往无明显的症状、体征,难以早期发现,从而延误治疗,造成不良结局。目前国内外有关早产儿细菌性脑膜炎临床特征的分析报道仍较少,本研究回顾性分析 2018 年 1 月—2019 年 12 月湖南省某儿童医院新生儿科住院的 90 例早产儿细菌性脑膜炎相关资料,总结早期发病症状以及不同病原菌细菌性脑膜炎的临床特征、预后,以期为早产儿不同病原菌感染脑膜炎的早期诊断、干预,以及改善其预后提供借鉴。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月在该院新生儿科住院,诊断为新生儿细菌性脑膜炎的早产儿作为研究对象。根据感染不同病原菌分为三组:大肠埃希菌组、其他细菌组、病原菌不明组;根据发病时间分为:早发型组和晚发型组。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)诊断日龄,早产儿至校正胎龄 40 周。(2)符合《实用新生儿学》细菌性脑膜炎诊断标准^[5],存在感染临床表现,并且至少符合以下指标中一项。①脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)培养有病原菌生长;②CSF 白细胞数 $\geq 20 \times 10^6/L$,多核细胞 > 0.6 ,蛋白 $> 1.5 g/L$,糖浓度 $< 1.1 mmol/L$ 。排除标准:(1)合并中枢神经系统畸形、严重颅内出血(Ⅲ~Ⅳ级)、真菌性脑膜炎、结核性脑膜炎及病毒性脑膜炎;(2)遗传代谢性疾病;(3)CSF 常规、生化检查正常,CSF 培养阳性为可疑污染菌。

1.3 研究方法

1.3.1 收集早产儿一般资料 早产儿性别、胎龄、出生体质量、分娩方式、发病日龄、住院日数。早产儿母亲围产期情况(包括分娩前感染、胎膜早破、产检情况及分娩前后是否发热等)。

1.3.2 收集早产儿临床资料 (1)临床表现:反应

差、发热、惊厥、前囟隆起、颈项强直、肌张力增高、病理性黄疸、呼吸暂停等。(2)实验室检查:血常规、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血培养、CSF 检查(性状、白细胞计数、蛋白、糖)、CSF 培养等结果。(3)特殊检查:头颅 B 超、头颅 MRI(平扫+增强)结果。

1.4 相关定义 (1)脑室管膜炎:①脑室液细菌培养获得阳性结果,与 CSF 细菌培养结果一致;②脑室液白细胞 $\geq 50 \times 10^6/L$,以多核细胞为主;③脑室液糖 $< 1.66 mmol/L$ 或蛋白 $> 0.4 g/L$;④腰椎 CSF 正常,但脑室液有炎性改变。满足第①条即可确诊,或第②条加③、④条中之一可诊断。(2)硬膜下积液:硬脑膜下腔液体超过 2 mL,蛋白 $> 0.6 g/L$,红细胞 $< 100 \times 10^6/L$ 。(3)脑膜炎发病时日龄 $\leq 7 d$ 为早发型感染, $\geq 8 d$ 为晚发型感染。

1.5 治疗 细菌性脑膜炎早产儿均针对性应用抗菌药物治疗,部分早产儿在病情急性期给予甘露醇降低颅内压及静脉注射免疫球蛋白支持治疗。

1.6 统计分析 所有数据应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计数资料采用率(%)表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的数据且方差齐,多组比较使用方差分析,组间比较使用 *LSD-t* 检验;非正态分布的计数资料以中位数(范围)表示,组间比较采用 *Kruskal-Wallis H* 秩和检验,两两比较采用 *Steel-Dwass* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 90 例细菌性脑膜炎早产儿,其中男性 47 例(52.22%),女性 43 例(47.78%);胎龄中位数 34.6(27.1,36.9)周;经阴道分娩 70 例(77.78%),剖宫产 20 例(22.22%);胎膜早破 $\geq 18 h$ 的 12 例(13.33%);母亲分娩前后有发热 5 例(5.56%),产前患阑尾炎 1 例(有发热,1.11%),肺炎 1 例(无发热),母亲分娩前后有感染的 6 例早产儿均发生早发型细菌性脑膜炎;产后母亲患急性乳

腺炎 2 例(2.22%),早产儿均发生表皮葡萄球菌所致的晚发型细菌性脑膜炎。发病日龄中位数 14(1,40)d;发病至就诊时间<1 d 者 67 例(74.44%),>1 d 者 23 例(25.56%)。早发型细菌性脑膜炎 20 例,晚发型细菌性脑膜炎 70 例。

2.2 CSF 培养结果 CSF 培养阳性者 44 例(48.89%),与血培养病原菌一致者 21 例(23.33%)。CSF 培养病原菌以大肠埃希菌最常见,占 40.91%(18 株),其次为凝固酶阴性葡萄球菌,占 25.00%(11 株)。早发型细菌性脑膜炎 CSF 分离病原菌 13 株,晚发型细菌性脑膜炎 CSF 分离病原菌 31 株,均以大肠埃希菌最常见(分别为 7、11 株)。见表 1。

2.3 不同细菌性脑膜炎的临床特征 90 例细菌性脑膜炎早产儿,按 CSF 培养结果分为:大肠埃希菌组 18 例,其他细菌组 26 例,病原菌不明组 46 例。

2.3.1 三组早产儿基本特征 三组早产儿的性别、胎龄、出生体质量、发病日龄比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 2。

表 1 早发型和晚发型细菌性脑膜炎早产儿 CSF 培养结果
Table 1 CSF culture results of premature infants with early-onset and late-onset bacterial meningitis

病原菌	早发型细菌性脑膜炎(株)	晚发型细菌性脑膜炎(株)
大肠埃希菌	7	11
黏质沙雷菌	0	2
肺炎克雷伯菌	0	2
脑膜炎毒性伊丽莎白菌	0	1
伯克霍尔德菌	0	1
假单胞菌属	0	1
无乳链球菌(GBS)	2	2
表皮葡萄球菌	2	4
溶血葡萄球菌	1	1
沃氏葡萄球菌	0	2
人葡萄球菌	0	1
金黄色葡萄球菌	1	1
屎肠球菌	0	2
合计	13	31

表 2 三组细菌性脑膜炎早产儿基本情况

Table 2 Basic information of three groups of premature infants with bacterial meningitis

基本情况	大肠埃希菌组(n=18)	其他细菌组(n=26)	病原菌不明组(n=46)	χ^2/H	P
性别(男/女,例)	7/11	11/15	28/18	3.636	0.162
胎龄(周)	35(28,36.9)	33.95(26,36.3)	34(27,36)	1.398	0.497
出生体质量(g)	2 320(800,2 880)	2 225(870,3 000)	2 400(900,3 000)	2.104	0.349
发病日龄(d)	11(1,55)	17.5(0,37)	14(1,67)	3.503	0.174

2.3.2 三组早产儿母亲围产期情况 三组早产儿母亲围产期情况比较,差异均有统计学意义(均 $P<$

0.05),其中母亲胎膜早破和分娩前发热的早产儿更容易患大肠埃希菌脑膜炎($P<0.05$)。见表 3。

表 3 三组细菌性脑膜炎早产儿母亲围产期情况

Table 3 Perinatal status of mothers of three groups of premature infants with bacterial meningitis

母亲围产期情况	大肠埃希菌组(n=18)		其他细菌组(n=26)		病原菌不明组(n=46)		χ^2	P
	例数	比率(%)	例数	比率(%)	例数	比率(%)		
阴道分娩	9	50.00	20	76.92	41	89.13	11.477	0.003
分娩期感染	2	11.11	6	23.08	1	2.17	8.231	0.016
胎膜早破	12	66.67	6	23.08	4	8.70	21.921	<0.001
按时产检	12	66.67	14	53.85	38	82.61	6.906	0.032
分娩前发热	5	27.78	1	3.85	0	0	-	<0.001

注: - 表示采用 Fisher 确切概率法。

2.3.3 三组早产儿临床表现 三组细菌性脑膜炎早产儿均以发热、反应差、拒乳、呼吸暂停为主要临

床表现,神经系统表现为惊厥和易激惹。三组早产儿均常规于入院第 2 天及以后每周复查头颅 B 超,

第一次均未发现脑沟增宽、脑膜增厚以及脑膜血管血流异常等早期炎性信号改变,之后复查发现硬膜下积液 9 例,脑积水 7 例,脑实质囊性变 4 例。三组早产儿均于确诊后 1 周内完善头颅 MRI 平扫+增强及弥散加权(DWI)成像,疗程完成前复查,发现 75 例(83.33%)早产儿大脑半球脑不同部位及不同范围存在脑膜强化,30 例有细菌性脑膜炎并发症改变(主要包括硬膜下积液或积脓、脑积水、脑室膜炎

及脑软化),均无病脑的脑实质 DWI 异常信号、真菌性脑膜炎的微小脑脓肿改变及结核性脑膜炎颅底脑膜增厚增强改变。三组早产儿发热、前囟饱满、并发症发生比例比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),大肠埃希菌组更易并发硬膜下积液或积脓,大肠埃希菌组和其他细菌组早产儿发热、并发症发生比例比病原菌不明组高。见表 4。

表 4 三组细菌性脑膜炎早产儿临床表现

Table 4 Clinical manifestations of three groups of premature infants with bacterial meningitis

临床表现	大肠埃希菌组($n=18$)		其他细菌组($n=26$)		病原菌不明组($n=46$)		χ^2	P
	例数	比率(%)	例数	比率(%)	例数	比率(%)		
症状/体征								
发热	13	72.22	18	69.23	17	36.96	10.177	0.006
低体温	1	5.56	5	19.23	4	8.70	2.429	0.297
反应差	13	72.22	14	53.85	26	56.52	1.701	0.427
呕吐	0	0	1	3.85	0	0	-	1.000
拒乳	9	50.00	11	42.31	11	23.91	4.900	0.086
体重增长缓慢	4	22.22	4	15.38	3	6.52	3.265	0.195
气促呻吟	3	16.67	5	19.23	6	13.04	0.505	0.777
呼吸暂停	6	33.33	9	34.62	17	36.96	0.088	0.957
前囟饱满	4	22.22	7	26.92	1	2.17	11.687	0.003
肌张力增高	2	11.11	1	3.85	0	0	-	0.063
硬肿	1	5.56	2	7.69	1	2.17	1.266	0.531
惊厥	6	33.33	5	19.23	0	0	-	<0.001
黄疸	4	22.22	2	7.69	11	23.91	3.451	0.178
易激惹	1	5.56	2	7.69	5	10.87	0.539	0.764
发绀	5	27.78	5	19.23	11	23.91	1.757	0.415
分型							4.210	0.122
早发型细菌性脑膜炎	7	38.89	6	23.08	7	15.22		
晚发型细菌性脑膜炎	11	61.11	20	76.92	39	84.78		
并发症							29.860	<0.001
硬膜下积液/脓	9	50.00	6	23.08	1	2.17		
脑积水/脑室膜炎	3	16.67	5	19.23	2	4.35		

注: - 表示采用 Fisher 确切概率法。

2.3.4 三组早产儿实验室检测结果 90 例细菌性脑膜炎早产儿,血常规结果显示,白细胞增高($>20 \times 10^9/L$)24 例(26.67%),白细胞($<5 \times 10^9/L$)降低 9 例(10.00%);血小板降低($<100 \times 10^9/L$)16 例(17.78%)。CRP 增高($>8 \text{ mg/L}$)80 例(88.89%),其中 CRP $>100 \text{ mg/L}$ 者 15 例(16.67%)。CSF 外

观浑浊 39 例(43.33%),白细胞计数中位数为 578 (3,15 300) $\times 10^6/L$,多核细胞比例中位数为 0.60 (0.20,0.85),蛋白中位数为 1.30(0.58,8.66)g/L,糖中位数 2.2(0.01,4.99)mmol/L,氯化物检查未发现明显异常。

三组细菌性脑膜炎早产儿,其 CSF 外观异常比

例、白细胞计数、糖和蛋白水平以及血 CRP 值比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 其中大肠埃希菌组与其他两组比较, 脑脊液浑浊和脓性外观的比

例、白细胞计数、蛋白含量更高, 糖含量更低(均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 5 三组细菌性脑膜炎早产儿实验室检测结果

Table 5 Laboratory examination results of three groups of premature infants with bacterial meningitis

检测项目	大肠埃希菌组($n=18$)	其他细菌组($n=26$)	病原菌不明组($n=46$)	χ^2/H	P
CSF					
浑浊[例(%)]	13(72.22)	18(69.23)	8(17.39)	25.826	<0.001
白细胞计数($\times 10^6/L$)	842.5(3,10 800)	877(5,15 300)	382(10,1 240)	6.244	0.044
蛋白(g/L)	1.78(0.92,4.06)	1.55(0.6,4.5)	1.1(0.58,8.66)	19.380	<0.001
糖(g/L)	1.75(0.01,4.38)	1.94(0.78,2.8)	2.4(1.33,4.99)	25.850	<0.001
血 CRP(mg/L)	34.5(2.7,167)	15(0.5,160)	40.7(0.5,261.3)	7.708	0.021

2.3.5 三组早产儿住院时间及再住院情况 大肠埃希菌组早产儿与其他细菌组及病原菌不明组早产

儿比较, 住院时间明显延长, 再住院率明显增加, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 6。

表 6 三组细菌性脑膜炎早产儿住院时间及再住院情况

Table 6 Length of hospital stay and re-admission of three groups of premature infants with bacterial meningitis

项目	大肠埃希菌组($n=18$)	其他细菌组($n=26$)	病原菌不明组($n=46$)	H/χ^2	P
住院日数(d)	46.5(30,90)	34(21,120)	28(6,49)	31.38	<0.001
再住院[例(%)]	3(16.7)	1(0.04)	0	-	0.015

注: - 表示采用 Fisher 确切概率法。

2.4 早发型和晚发型组早产儿临床表现 90 例细菌性脑膜炎早产儿中, 主要以反应差(58.89%)、发热(53.33%)、呼吸暂停(35.56%)及拒乳(34.44%)为首发症状; 早发型组与晚发型组早产儿的临床表现及并发症比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 7。

2.5 治疗与预后 90 例细菌性脑膜炎早产儿, 57 例(63.33%)使用 2 种抗菌药物联合治疗, 13 例(14.44%)使用万古霉素, 46 例(51.11%)使用美罗培南, 59 例使用头孢噻肟(65.56%)。多数仅以发热、呼吸暂停、反应差或拒乳为临床表现, 无明显神经系统症状的病例起始抗生素使用头孢噻肟联合氨苄西林, CSF 白细胞数在 $500 \times 10^6/L$ 以上均改头孢噻肟为美罗培南。CSF 培养对苯唑西林、氨苄西林耐药的革兰阳性球菌改用万古霉素。确诊为无乳链球菌感染的早产儿使用青霉素, 反复发热 1 周以上者更换为万古霉素, 其中 2 例治疗 8 周后 CSF 白细胞数仍持续在 $100 \times 10^6/L$ 以上, 使用利奈唑胺治疗。3 例早产儿 CSF 蛋白 $> 5.0 g/L$, 使用地塞米松。

治愈早产儿抗菌药物治疗时间为 28(14,107) d。5 例早产儿因病情进展快, 2 例出现频繁抽搐(CSF 培养分别为大肠埃希菌和黏质沙雷菌), 1 例出现昏迷(CSF 培养为 GBS, 血常规白细胞 $1 \times 10^9/L$, 明显降低, 而 CSF 白细胞数 $15\ 300 \times 10^6/L$, 异常升高), 1 例合并硬膜下积脓(CSF 培养为肺炎克雷伯菌, 血常规白细胞明显升高, 血小板降低), 1 例合并脑室膜炎并部分脑软化(CSF 培养为大肠埃希菌), 考虑可能出现严重神经系统后遗症, 此 5 例早产儿家属放弃治疗后死亡, 病死率 5.56%。17 例(18.89%)有严重头颅影像学异常, 7 例(7.78%)硬膜下积脓, 7 例(7.78%)脑积水, 3 例(3.33%)脑室膜炎, 其中 4 例(4.44%)同时存在脑软化。3 例 CSF 培养为大肠埃希菌早产儿(分别住院治疗 21、24、30 d, CSF 两次复查正常出院)于出院 2 周内因大肠埃希菌细菌性脑膜炎再入院。随访 1 年, 坚持定期复诊的仅 20 例, 其中有 1 例早产儿存在听力障碍, 4 例早产儿智力、运动发育落后进行了康复训练。

表 7 早发型和晚发型组细菌性脑膜炎早产儿临床表现

Table 7 Clinical manifestations of premature infants with early-onset and late-onset bacterial meningitis

临床表现	例数	早发型(<i>n</i> = 20)		晚发型(<i>n</i> = 70)		χ^2	<i>P</i>
		例数	比率(%)	例数	比率(%)		
症状/体征							
反应差	53	12	60.00	41	58.57	0.130	0.909
发热	48	9	45.00	39	55.71	0.717	0.397
低体温	10	4	20.00	6	8.57	1.063	0.303
拒乳	31	6	30.00	25	35.71	0.225	0.635
呕吐	1	0	0.00	1	1.43	-	1.000
惊厥	11	3	15.00	8	11.43	0.002	0.966
易激惹	8	3	15.00	5	7.14	1.186	0.276
体重增长缓慢	11	1	5.00	10	14.29	0.534	0.465
病理性黄疸	17	4	20.00	13	18.57	0.021	0.886
气促呻吟	14	3	15.00	11	15.71	-	1.000
呼吸暂停	32	10	50.00	22	31.43	2.341	0.126
发绀	21	5	25.00	16	22.86	0.241	0.623
硬肿	4	1	5.00	3	4.29	-	1.000
颈项强直	2	0	0.00	2	2.86	-	1.000
前囟饱满	12	3	15.00	9	12.86	-	1.000
肌张力增高	3	0	0.00	3	4.29	0.055	0.814
并发症							
硬膜下积液	9	3	15.00	6	8.57	0.179	0.673
硬膜下脓肿	7	3	15.00	4	5.71	0.799	0.371
脑积水	7	4	20.00	3	4.29	3.389	0.066
脑室膜炎	3	1	5.00	2	2.86	0.009	0.924

注：- 表示采用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

新生儿细菌性脑膜炎是细菌感染引起的急性脑膜、蛛网膜下腔、脑脉管系统炎症反应^[6]。新生儿免疫系统发育不成熟,中性粒细胞和单核细胞吞噬能力较弱,补体及抗菌蛋白分泌不足均是发生新生儿败血症及细菌性脑膜炎的危险因素^[7];其次,细菌性脑膜炎早期缺乏特异性临床症状以及 CSF 细菌培养阳性率较低等,造成不能及时诊断,延误最佳治疗时机。因此,新生儿细菌性脑膜炎在发达国家仍有较高的发病率(0.6%)^[8],发展中国家的发病率和病死率则更高^[9]。而早产儿为未成熟的新生儿,其固有免疫、体液免疫及细胞免疫均不成熟,缺乏来自母体的抗体,故对感染的抵抗力更弱,容易引起败血症^[5],血脑屏障不成熟,细菌更易通过血液入

颅,引起细菌性脑膜炎,因而早产儿细菌性脑膜炎发病率可高达 3%,极低出生体重儿发病率甚至可达足月儿的 20 倍^[10]。

脑膜炎导致新生儿发病率及病死率增加,并可能在儿童时期出现一系列神经系统后遗症,如癫痫性失明、听力障碍、脑瘫、智力迟钝、自闭症等^[11],给患儿家庭和社会造成严重的负担^[12]。因此早期识别及合理诊治新生儿细菌性脑膜炎是降低新生儿病死率,改善预后的关键,也一直是新生儿科医生重点关注的问题。

新生儿细菌性脑膜炎临床表现不典型,多表现为发热、低体温、易激惹、纳差、呕吐、呼吸改变等^[13-16],其中首发症状以发热为主,可占 62%~90%^[17]。本研究结果显示,早产儿细菌性脑膜炎的表现以发热、反应差、呼吸改变以及拒乳为主,中枢神经系统受累的特异性症状体征则并不突出,且与早发/晚发类型

无明显关联。同时,新生儿细菌性脑膜炎发病早期中枢神经系统受累表现,包括精神/意识改变、惊厥、精神状态差(拒奶/吐奶等)、前凶隆起、脑膜刺激征等仅见于少数新生儿,或体征隐匿呈非特异性^[13]。在本研究中,呼吸暂停是早产儿细菌性脑膜炎的主要首发症状之一,达 35.56%,提示早产儿出现呼吸暂停可能预示严重感染,需要对早产儿呼吸暂停引起足够的重视。本研究发现,CSF 培养阳性率为 48.89%,但血培养阳性,且与 CSF 培养一致者仅占 23.33%。CSF 培养阳性率较低,可能与部分早产儿在外院已接受过抗菌药物治疗有关。文献报道 B 族链球菌、大肠埃希菌、单核细胞增生李斯特菌是新生儿早发型细菌性脑膜炎常见致病菌^[18-19],而凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌及大肠埃希菌在新生儿晚发型细菌性脑膜炎中常见^[19]。本研究发现大肠埃希菌为早产儿早发型和晚发型细菌性脑膜炎共同的常见致病菌,其他菌种仅见于个别早产儿,可能是因为近年来抗菌药物滥用导致细菌性脑膜炎致病菌谱迁移,造成革兰阴性菌特别是大肠埃希菌感染率升高,其中耐药菌株感染也在不断增加,导致了更差的预后^[20]。

Gaschignard 等^[21]报道,新生儿细菌性脑膜炎中 GBS 及大肠埃希菌感染率分别为 59%、28%,但在早产儿及低出生体质量儿中,大肠埃希菌感染率则高于 GBS(45% VS 32%)。本研究发现,90 例早产儿细菌性脑膜炎中以大肠埃希菌感染最常见(18 例),与文献^[22-23]报道一致。早产儿自身免疫低下,缺乏来自母体的抗体,近来认为 50%~80%的早产与绒毛膜炎有关,其主要的病原体包括大肠埃希菌。另外早产儿因各器官功能不成熟,往往病情重,需要入住新生儿重症监护病房(NICU)治疗,加之频繁的医护操作等^[5],增加了早产儿感染大肠埃希菌的机会;且抗大肠埃希菌抗体通常为 IgM,而 IgM 不能通过胎盘,造成新生儿先天缺乏对大肠埃希菌的免疫能力,从而导致早产儿更容易感染大肠埃希菌。本研究发现,大肠埃希菌所致脑膜炎,CSF 浑浊,白细胞数及蛋白较高,糖较低,较其他致病菌所致脑膜炎更为明显。9 例(9/18)大肠埃希菌脑膜炎早产儿 CSF 白细胞数 $>1\ 000 \times 10^6/L$,可能因为大肠埃希菌产生的外毒素脂多糖与单核细胞、巨噬细胞接触后,诱导产生诸如肿瘤坏死因子、白介素 1、干扰素和各种集落刺激因子等,加重了颅内的炎症反应^[13]。这些炎症因子作用于脑血管内皮细胞,进而使血脑屏障通透性增加,各种白细胞及蛋白质大

量渗入 CSF 中,导致脑室内或硬膜下积脓。大肠埃希菌性脑膜炎患儿更易出现脑积水/积脓及室管膜炎,且预后更差^[24]。CSF 白细胞数越高,提示炎症反应更严重,更易出现并发症,往往也更难治,预后更差。CSF 糖水平降低提示细菌性脑膜炎预后不佳,CSF 糖含量降低可预测患儿为难治病例^[25]。与其他细菌性脑膜炎相比,大肠埃希菌脑膜炎 CSF 恢复至正常需要更长的时间^[26-27],因而住院时间、住院费用、并发症发生率也高于其他病原菌导致的脑膜炎,新生儿大肠埃希菌脑膜炎临床表现缺乏特异性,病情发展快,并发症发生率、病死率均高于其他病原菌所致脑膜炎。大肠埃希菌脑膜炎病情危重、难治,可能与 90%的大肠埃希菌都含有多糖荚膜 K1 抗原有关,该抗原有抗吞噬、抵抗抗体与补体作用,导致细菌毒力、致病性强,机体难以清除有关^[5]。因此,在早产新生儿,特别是细菌培养阴性的早产儿中,若病情危重、进展快、治疗效果不佳,疑似大肠埃希菌感染者,根据 CSF 检测结果及临床表现等特点进行综合评估,对大肠埃希菌脑膜炎的经验性诊断有着至关重要的作用,可指导抗菌药物的使用和预测疾病可能的预后。

GBS 脑膜炎早产儿 CSF 白细胞数亦明显升高,3 例(3/4)早产儿 CSF 白细胞总数 $>1\ 000 \times 10^6/L$,最高达 $15\ 300 \times 10^6/L$ 。GBS 可定植于 15%~40% 孕妇消化道及泌尿生殖道中,且通常没有症状,是导致围生期孕妇及新生儿感染的重要致病菌之一。GBS 脑膜炎的发病机制尚不清楚,但其具有起病急、进展快的特点,往往血白细胞降低,治疗困难,预后不良。本研究中 1 例早产儿出现昏迷,放弃治疗死亡,其余 3 例抗感染治疗时间均在 6 周以上,最长的住院 12 周,使用利奈唑胺治疗后 CSF 检查才正常,治愈出院,但存在智能发育落后及听力损伤而后续进行了康复训练。国外文献指出 GBS 预后不良的因素包括:血 WBC $<5 \times 10^9/L$,初始 CSF 蛋白达 300 mg/dL 或血糖 $<1.1\ mmol/L$;如果听力测试不通过,神经系统异常(如抽搐),可能预示在后期会出现死亡或残疾的风险^[15]。鉴于 GBS 的危害性,我国可以借鉴美国疾病控制与预防中心(CDC)预防 GBS 的有关建议^[28],以便早发现、早预防、早干预,降低新生儿感染 GBS 的风险。另外,本研究中 2 例肺炎克雷伯菌脑膜炎早产儿均有血白细胞明显升高伴血小板数降低。研究^[29]显示,肺炎克雷伯菌在成人脑膜炎感染中也出现血白细胞计数增高的现象($13 \times 10^9/L$,正常值 $4 \times 10^9 \sim 10 \times 10^9/L$)。1 例高

毒性肺炎克雷伯菌脑膜炎早产儿,发现白细胞数增多时日龄为 3 d($28 \times 10^9/L$),住院第 2 天血小板计数降至 $25 \times 10^9/L$ ^[30]。或许血白细胞数明显升高伴血小板数降低为肺炎克雷伯菌脑膜炎感染的临床特征,有待收集更多病例进一步研究。

综上所述,早产儿细菌性脑膜炎临床表现不典型,对于不明原因发热、反应差等早产儿,临床应密切监测感染指标,考虑脑膜炎应尽早完善腰穿及尽早治疗,在病原菌不明情况下,当出现反应差、长期发热,CSF 白细胞数、蛋白水平明显升高,糖含量明显降低等表现,以及在治疗过程中若出现 CSF 长时间不能恢复正常时,应尽快完善头颅 MRI 检查,发现存在脑积水/积脓及室管膜炎,应注意大肠埃希菌脑膜炎可能。应早期积极选取敏感的抗菌药物,降低早产儿并发症和后遗症发生率,从而改善预后。

本研究不足之处:为回顾性研究,样本量较小,随访中失访病例过多,缺乏详细、系统的预后评估。今后还需大样本的前瞻性研究,并充分做好出院宣教,进行系统随访,使研究更科学。另外,部分早产儿曾在外院进行过治疗,对研究结果可能造成倚倚。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] van de Beek D. Progress and challenges in bacterial meningitis [J]. *Lancet*, 2012, 380(9854): 1623–1624.

[2] Boskabadi H, Heidari E, Zakerihamidi M. Etiology, clinical findings and laboratory parameters in neonates with acute bacterial meningitis[J]. *Iran J Microbiol*, 2020, 12(2): 89–97.

[3] Softić I, Tahirović H, Hasanhodžić M. Neonatal bacterial meningitis: results from a cross-sectional hospital based study [J]. *Acta Med Acad*, 2015, 44(2): 117–123.

[4] Aletayeb MH, Ahmad FS, Masood D. Eleven-year study of causes of neonatal bacterial meningitis in Ahvaz, Iran[J]. *Pediatr Int*, 2010, 52(3): 463–466.

[5] 邵肖梅,叶鸿瑛,丘小汕.实用新生儿学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2019:70–83.

Shao XM, Ye HM, Qiu XS. Practice of neonatology[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 70–83.

[6] Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis[J]. *Semin Neonatol*, 2001, 6(2): 157–172.

[7] Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1): 29–45, vii–viii.

[8] Bentlin MR, Ferreira GL, Rugolo LMSDS, 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.

[9] Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000[J]. *Lancet*, 2012, 379(9832): 2151–2161.

[10] 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.

Cao Y, Cheng GQ, Hou XL, et al. The etiology, diagnosis and treatment of neonatal bacterial meningitis[J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2016, 19(12): 881–884.

[11] 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(Suppl 3): S37–S62.

[12] Thaver D, Zaidi AKM. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(Suppl 1): S3–S9.

[13] Lin MC, Chi H, Chiu NC, et al. Factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis in a medical center in Northern Taiwan[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45(6): 442–447.

[14] Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis [J]. *Int J Pediatr*, 2011, 2011: 712150.

[15] Libster R, Edwards KM, Levent F, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis [J]. *Pediatrics*, 2012, 130(1): e8–e15.

[16] Morrissey SM, Nielsen M, Ryan L, et al. Group B streptococcal PCR testing in comparison to culture for diagnosis of late onset bacteraemia and meningitis in infants aged 7–90 days: a multi-centre diagnostic accuracy study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(7): 1317–1324.

[17] Baud O, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 112: 1109–1113.

[18] Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(5): 817–826.

[19] Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, et al. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis[J]. *J Med Microbiol*, 2013, 62(Pt 12): 1781–1789.

[20] 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.

[21] Gaschnard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(3): 212–217.

[22] 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(中英文),2017,32(5):331–335.

Yin ZH, Qian JH, Zhu TW, et al. Comparative study on the clinical features of purulent meningitis in preterm and term in-

fants: a clinical analysis based on 10 years[J]. Chinese Journal of Neonatology, 2017, 32(5): 331 - 335.

- [23] 赵翠, 张澜, 程国强. 不同病原类型新生儿化脓性脑膜炎临床特点分析[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2018, 33(3): 182 - 186.

Zhao C, Zhang L, Cheng GQ. Clinical features of neonatal purulent meningitis caused by different pathogens[J]. Chinese Journal of Neonatology, 2018, 33(3): 182 - 186.

- [24] 赵莹莹, 刘佳佳, 张家伟, 等. 儿童不同病原菌所致化脓性脑膜炎的影像学特征[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2019, 25(2): 106 - 110.

Zhao YY, Liu JJ, Zhang JW, et al. Imaging characteristics of purulent meningitis caused by different pathogens in children[J]. Chinese Computed Medical Imaging, 2019, 25(2): 106 - 110.

- [25] 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.

Li SJ, Qiao ZW, Jiang SY, et al. Clinical and imaging characteristics in neonatal refractory purulent meningitis[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2016, 19(5): 377 - 384.

- [26] Shinjoh M, Iwata S, Yagihashi T, et al. Recent trends in pediatric bacterial meningitis in Japan - a country where *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccines have just been introduced[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(8): 477 - 483.

- [27] Mathur NB, Kharod P, Kumar S. Evaluation of duration of

antibiotic therapy in neonatal bacterial meningitis: a randomized controlled trial[J]. J Trop Pediatr, 2015, 61(2): 119 - 125.

- [28] Lawn JE, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, et al. Group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children: why, what, and how to undertake estimates? [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(Suppl 2): S89 - S99.

- [29] Oh H, Heo ST, Kim M, et al. Devastating community-acquired bacterial meningitis caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in an immunocompetent patient[J]. J Clin Neurol, 2021, 17(3): 484 - 486.

- [30] Khaertynov KS, Anokhin VA, Davidyuk YN, et al. Case of meningitis in a neonate caused by an extended-spectrum-beta-lactamase-producing strain of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1576.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:廖镇宇,常淑婷,肖勇,等. 早产儿细菌性脑膜炎临床分析[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(10): 1006 - 1014. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222593.

Cite this article as: LIAO Zhen-yu, CHANG Shu-ting, XIAO Yong, et al. Clinical analysis on bacterial meningitis in premature infants[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(10): 1006 - 1014. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222593.