

文章编号:1000-5404(2013)19-2105-03

98例足月儿、早产儿化脓性脑膜炎临床分析

李小玉, 邓春, 苏云娟 (400014 重庆, 重庆医科大学附属儿童医院新生儿中心)

[摘要] **目的** 探讨足月儿、早产儿患化脓性脑膜炎(purulent meningitis, PM)临床特点的异同。**方法** 对我院新生儿中心2007年2月至2013年2月98例确诊化脓性脑膜炎的患儿进行回顾性分析,按胎龄分为足月儿组、早产儿组,对两组的临床特征进行对比分析。**结果** 足月儿组以发热($\chi^2 = 12.529, P < 0.001$)、抽搐($\chi^2 = 5.286, P = 0.022$)为突出表现,而早产儿组则以肌张力降低为突出表现($\chi^2 = 11.113, P = 0.001$)。足月儿组治愈患儿的治疗时间为(22.92 ± 7.69)d,早产儿组为(33.88 ± 15.16)d。电话随访结果显示,足月儿组、早产儿组遗留后遗症的比例分别为25.00%、29.41%。**结论** 早产儿较足月儿缺乏发热、抽搐等颅内感染的典型表现,治愈所需时间较长,且遗留严重后遗症比例更高,故需加强重视早产儿化脑的早期诊疗。

[关键词] 新生儿化脓性脑膜炎;足月儿;早产儿

[中图分类号] R181.22; R515.2; R722.1

[文献标志码] A

Clinical analysis of neonatal purulent meningitis: a retrospective cohort study of 98 cases

Li Xiaoyu, Deng Chun, Su Yunjuan (Center of Neonate, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features of neonatal purulent meningitis (PM) by comparing the full-term and preterm neonates so as to provide advices for the prevention and treatment of this disease. **Methods** A total of 98 cases of neonatal PM were identified in our center from February 2007 to February 2013. According to gestational age, these newborns were divided into the full-term group and the preterm group. Symptoms and signs, laboratory results, pathogens, imaging examinations, complications and outcomes were compared. **Results** Fever ($Chi\ square = 12.529, P < 0.001$) and convulsions ($Chi\ square = 5.286, P = 0.022$) were more common in the full-term group, while muscle tone reduction ($Chi\ square = 11.113, P = 0.001$) was usually found in the preterm group. Neonatal PM was recovered after a standard treatment, and but the treatment time was shorter in the full-term group (22.92 ± 7.69 d) than the preterm group (33.88 ± 15.16 d). The follow-up showed the incidence of sequels was 25.00% for the full term group and 29.41% for the premature group. **Conclusion** There are lower incidences of common neonatal PM manifestations, such as fever, convulsions and signs of other intracranial infection in preterm newborns. They need longer treatment and higher rates of severe sequels. So neonatal PM in preterm newborns should be diagnosed and treated as early as possible.

[Key words] neonatal purulent meningitis; full-term newborns; preterm newborns

Corresponding author: Deng Chun, Tel: 86-23-63635177, E-mail: dengcgb@163.com

新生儿化脓性脑膜炎(purulent meningitis, PM,简称化脑)的病理改变,不只局限于脑膜,更重要的是涉及脑实质及脑室系统的受累,尤其是脑白质损伤^[1],特别是胎龄24~35周的新生儿最易发生^[2]。有报道称^[3],早产儿在新生儿期患感染性疾病较足月儿更易

遗留脑瘫、认知障碍、视力损害等并发症。进而推测,新生儿化脑患儿中早产儿较足月儿临床表现可能存在差异,且预后更差。本研究对足月儿与早产儿化脑进行临床分析,以期指导临床早期针对性地防治新生儿化脑。

1 资料与方法

1.1 一般资料

重庆医科大学附属儿童医院新生儿中心2007年2月至

[通信作者] 邓春,电话:(023)63635177, E-mail:dengcgb@163.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130910.1408.004.html> (2013-09-10)

2013年2月收治的新生儿化脑418例,其中,272例为未行腰穿的疑诊患儿,48例为脑脊液结果未达到诊断标准的疑诊患儿,共320例排除。本研究样本为确诊新生儿化脑,共98例。根据胎龄分为早产儿组、足月儿组。足月儿组67例,男性43例,女性24例,发病年龄0~7d 36例,8~28d 31例;早产儿组31例,男性25例,女性6例,0~7d 21例,8~28d 10例。

1.2 诊断标准

参照《实用新生儿学》诊断标准^[4],具备感染和化脑的临床表现,脑脊液常规化验结果符合化脑或脑脊液中培养出细菌。

1.3 治疗与随访

本研究所有患儿及时行血液及脑脊液的常规检查及细菌培养,86例患儿接受了颅脑影像学检查(其中28例行头颅MRI)。89例患儿接受了两种抗生素(青霉素类+三代头孢类)的抗感染治疗,另9例选用了碳青霉烯类。有接受甘露醇(10例)、丙种球蛋白(7例)等对症支持治疗。经过我院伦理委员会的许可,并征得每例患儿家属电话的口头同意,于2013年2-4月针对本研究对象开展了电话随访,内容包括存活、体格发育及神经心理发育等情况。

1.4 统计学处理

应用SPSS 13.0统计软件,临床资料结果均采用计量或计数资料表示,计量资料采取t检验;计数资料采用 χ^2 检验,比较两组资料之间的差异。

2 结果

2.1 临床表现及合并其他系统感染

足月儿组、早产儿组在发热、惊厥及肌张力降低方面存在显著差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表1。两组合并肺炎、败血症、局部皮肤感染均较多见,早产儿组中未见合并泌尿系统及消化系统感染,足月儿组中亦较少见。足月儿组、早产儿组5项其他系统感染性疾病对比结果均提示无统计学差异(足月儿组败血症50例,肺炎65例,局部皮肤感染26例,泌尿系统感染5例,消化系统感染4例;早产儿组败血症24例,肺炎31例,局部皮肤感染7例,无泌尿系统和消化系统感染; $P > 0.05$)。此外,1例早产儿合并有胎粪性腹膜炎。

2.2 辅助检查

2.2.1 血培养及脑脊液检查结果 足月儿组血培养阳性18例:分别为大肠杆菌5例、肺炎克雷伯菌肺炎亚种4例、表皮葡萄球菌2例,余脑膜炎败血性黄杆菌、枯草芽孢杆菌、粘质沙雷菌、无乳链球菌、草绿色链球菌、溶血性葡萄球菌、单核增生李斯特菌各1例。早产儿组血培养阳性10例:分别为大肠杆菌7例、肺炎克雷伯菌肺炎亚种2例、光滑假丝酵母菌1例。足月儿组脑脊液培养阳性8例:分别为大肠杆菌4例、肺炎克雷伯菌肺炎亚种1例,余为无乳链球菌、表皮葡萄球菌、屎肠球菌各1例。早产儿组脑脊液培养阳性3例:分别为大肠杆菌2例、鲍曼不动杆菌1例。在11例脑脊液培养阳性的患儿中,2例检出大肠杆菌的足月儿均行头颅影像学发现异常图像,脑

室内出血伴脑水肿1例,双侧侧脑室扩大伴侧脑室内液体成分黏稠1例,且此2例患儿脑电图均提示异常。

收集两组化脑患儿脑脊液中微量蛋白及葡萄糖值,筛选每例患儿脑脊液结果的微量蛋白最大值和葡萄糖最小值,对比两组均值显示,早产儿组脑脊液中微量蛋白最大值 $[(2.05 \pm 0.88) \text{g/L}]$ 较足月儿组 $[(1.69 \pm 1.05) \text{g/L}]$ 无明显差异($P > 0.05$);早产儿组脑脊液中葡萄糖最小值 $[(1.39 \pm 0.81) \text{mmol/L}]$ 较足月儿组 $[(1.96 \pm 1.07) \text{mmol/L}]$ 明显降低($t = -2.613$, $P = 0.010$)。

2.2.2 头颅MRI检查结果 为探讨两组患儿间脑白质损伤比例有无差异,故选取头颅MRI对比分析。本样本共28例接受头颅MRI检查的患儿(足月儿组20例,早产儿组8例),未发现异常信号5例(足月儿组4例,早产儿组1例)。本样本中,两组均以脑白质信号异常为主。脑白质信号异常大多呈现稍长 T_1 、长 T_2 信号,弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)呈高信号,多为大脑半球广泛性分布,提示存在广泛性脑白质损伤。其中,5例脑软化患儿中,有1例早产儿脑白质软化伴有广泛萎缩,1例足月儿伴有双侧顶枕叶的萎缩。见表2。

表2 足月儿组与早产儿组患儿头颅MRI结果分析(例)

组别	例数	颅内出血	硬脑膜下积液	脑积水	脑水肿	脑白质异常信号	脑软化
足月儿组	20	6	1	2	2	7	3
早产儿组	8	2	1	1	1	4	2
χ^2 值		<0.001	-	-	-	0.094	0.006
P值		1	0.497	1	1	0.760	0.938

2.3 出院情况及电话随访结果

明确诊断后继续接受治疗的78例患儿中(足月儿组57例,早产儿组21例),临床治愈率欠理想,治愈33例(足月儿组25例,早产儿组8例),总体治愈率42.31%;分别统计组内治愈率:足月儿组43.86%,早产儿组38.10%。治愈患儿总体住院天数为 $(25.56 \pm 10.83) \text{d}$,足月儿组为 $(22.92 \pm 7.69) \text{d}$,早产儿组为 $(33.88 \pm 15.16) \text{d}$,t检验结果提示无统计学差异($t = 1.965$, $P = 0.084$)。

电话随访共收集到49例(足月儿32例,早产儿17例)患儿的目前状况。其中,8例为明确诊断后因社会等多因素放弃治疗者,均于出院1周内死亡(足月儿组4例,早产儿组4例)。足月儿组、早产儿组的病死率分别为12.50%、23.53%。余41例均为明确诊断后有接受我院治疗的患儿。目前无明显体格及神经心理发育异常者共28例(足月儿组20例,早产儿组8例),合并运动障碍或/和视力障碍者共8例(足月儿组5例,早产儿组3例),存在体格生长落后共2例(足月儿组1例,早产儿组1例),存在运动发育落后共2例(足月儿组2例,早产儿组0例),另1例为早产儿,性格孤僻、脾气暴躁、动辄打人。足月儿组、早产儿组遗留后遗症的比例分别为25.00%、29.41%。两组患儿后遗症均以运动障碍、视力障碍多见。其中,运动障碍主要表现为单侧肢体肌张力明显增高、“八”字步态、跛行,视力障碍主要表现为斜视、弱视、散光,且绝大多数于1岁后逐渐出现。

表1 足月儿及早产儿组患儿临床表现比较

组别	例数	发热	惊厥	颅内压增高	脑膜刺激征	反应差	纳差	肌张力降低	原始反射减弱、消失	黄疸
足月儿组	67	54	29	13	8	46	46	11	50	21
早产儿组	31	14	6	3	1	27	25	15	27	11
χ^2 值		12.529	5.286	1.467	1.026	3.792	1.526	11.113	1.957	0.165
P值		<0.001	0.022	0.266	0.311	0.051	0.217	0.001	0.162	0.684

3 讨论

本研究结果显示,足月儿组、早产儿组一些非特异性临床表现发生率均较高,如反应差、纳差和原始反射的减弱或消失。在提示颅内感染的体征上,如颅内压增高、脑膜刺激征,仅部分患儿会表现为前囟饱满、张力稍高,颈阻阳性,两组的发生率均较低,足月儿组与早产儿组分别为21、4例。足月儿组以发热($\chi^2 = 12.529, P < 0.001$)、抽搐($\chi^2 = 5.286, P = 0.022$)为突出表现,而早产儿组则以肌张力降低为突出表现($\chi^2 = 11.113, P = 0.001$)。可见,早产儿较足月儿临床表现更不典型。早产儿发热、抽搐发生率明显低于足月儿组,考虑与其体温调节系统和神经系统未发育成熟有关。新生儿化脑常合并其他系统感染性疾病,如肺炎、败血症。本研究中两组患儿5项其他系统感染性疾病的对比结果均提示无统计学差异($P > 0.05$)。

足月儿组、早产儿组病原体培养阳性率均较低。文献[5-6]表明,新生儿化脑脑脊液培养阳性率仅为0.6%,美国一项多中心研究亦显示脑脊液培养阳性率为1.0%。2012年法国的一项研究亦证实大肠杆菌是继B组链球菌第2个主要病原体,且认为大肠杆菌性新生儿化脑在早产儿中更为流行,进而推断这种病原学分布特点可能在某种程度上造成早产儿较足月儿有更高病死率的结果^[7]。本研究中,两组脑脊液培养结果亦发现以大肠杆菌多见。

早产儿组脑脊液中葡萄糖较足月儿明显降低, t 检验提示两组有统计学差异($t = -2.613, P = 0.010$)。考虑早产儿脑血管尚未发育成熟,易受炎症等因素的影响,导致颅内压及脑血流的变化^[2],从而出现脑脊液低葡萄糖水平,进而推测其与早产儿易发生脑损伤有关。同时,由于样本资料缺少每例患儿的血糖值(行脑脊液检测的同时抽血得到的血糖值),故两组患儿脑脊液的下降程度是否存在差异有待进一步研究。

新生儿化脑病理改变不仅局限于脑膜,更重要的是涉及脑实质及脑室系统的受累,尤其是脑白质损伤^[1]。Malik等^[8]也曾报道中枢神经系统感染与脑白质损伤有密切关系。由于早产儿脑发育较足月儿更不成熟,脑白质的少突胶质细胞正处于快速分化时期,具有高度的易损性。有研究表明,胎龄24~35周的新生儿最易发生脑白质损伤^[2]。DWI在化脑感染早期即可表现出异常高信号,同时对脑脓肿、硬膜下积液或积脓均有鉴别诊断意义^[9]。然而,目前尚无新生儿化脑并发症在MRI上的统一分类标准^[10]。本研究中,足月儿组及早产儿组均以颅内出血、脑白质异常信号等新生儿脑损伤表现较多见,而硬膜下积液较少。早

产儿、低体质量儿、缺氧等多因素均可导致新生儿颅内出血的出现^[11],故发病率较高。有研究表明,新生儿发生硬膜下积液的概率为5%^[12]。硬膜下积液在新生儿脑膜炎时罕见^[4]。本研究由于样本量的限制,尚未发现早产儿更易发生脑白质损伤等并发症的证据。本研究中早产儿组的治愈率低于足月儿组;治愈患儿中,早产儿组住院天数整体较足月儿组长;早产儿组因社会因素等原因放弃治疗死亡比例较足月儿组高;早产儿组遗留后遗症的比例亦较高。可见,早产儿组的治愈所需时间较足月儿组长,疗效较足月儿组欠理想;且早产儿组遗留严重后遗症比例更高,预后更差。

综上所述,与足月儿化脑相比,早产儿化脑临床表现更不典型,且预后更不理想,故需加强重视对早产儿群体化脑患儿的早期诊断和治疗。对于足月儿与早产儿化脑患儿在脑脊液中的葡萄糖降低程度、影像学表现等是否存在差异有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Shah D K, Daley A J, Hunt R W, et al. Cerebral white matter injury in the newborn following *Escherichia coli* meningitis[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2005, 9(1): 13-17.
- [2] Stoll B J, Hansen N I, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection[J]. JAMA, 2004, 292(19): 2357-2365.
- [3] Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 141(1): 3-9.
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:347-351.
- [5] Bentlin M R, Ferreira G L, Rugolo L M, 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.
- [6] Chiba N, Murayama S Y, Morozumi M, et al. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR[J]. J Infect Chemother, 2009, 15(2): 92-98.
- [7] Gaschnigard J, Levy C, Bingen E, et al. Epidemiology of *Escherichia coli* neonatal meningitis[J]. Arch Pediatr, 2012, 19(Suppl 3): S129-S134.
- [8] Malik G K, Trivedi R, Gupta A, et al. Quantitative DTI assessment of periventricular white matter changes in neonatal meningitis[J]. Brain Dev, 2008, 30(5): 334-341.
- [9] Han K T, Choi D S, Ryoo J W, et al. Diffusion-weighted MR imaging of pyogenic intraventricular empyema[J]. Neuroradiology, 2007, 49(10): 813-818.
- [10] 张静,毛健,李娟,等.新生儿不同病原菌化脓性脑膜炎在磁共振影像学上的特点[J].中国当代儿科杂志,2012,14(7):489-495.
- [11] 梁健,王雪梅,梁文,等.345例新生儿脑室内出血发生率分析[J].华夏医学,2008,21(5):933-935.
- [12] 米荣,徐放生,李莉,等.新生儿、小婴儿化脓性脑膜炎73例[J].实用儿科临床杂志,2007,22(10):751-752,756.

(收稿:2013-04-18;修回:2013-07-03)

(编辑 黄超)