

论著·临床研究

足月儿与早产儿细菌性脑膜炎的临床分析

赵小林 郭金珍 李占魁

(西北妇女儿童医院新生儿科, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨足月儿和早产儿细菌性脑膜炎的临床特征及转归特点。**方法** 回顾性分析102例新生儿细菌性脑膜炎患儿的临床资料, 根据胎龄分为早产儿组($n=46$)及足月儿组($n=56$), 比较两组患儿临床表现、实验室结果、影像学结果及临床转归。**结果** 早产儿组临床表现主要为反应差和呼吸暂停/急促($P<0.05$), 足月儿组则以发热及抽搐多见($P<0.05$)。足月儿组脑脊液糖高于早产儿组($P<0.05$), 早产儿组C-反应蛋白、血培养阳性率及不良预后发生率高于足月儿组($P<0.05$)。两组外周血白细胞计数、脑脊液白细胞、脑脊液蛋白及脑脊液培养阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 早产儿及足月儿细菌性脑膜炎临床表现有所不同, 早产儿组不良预后发生率更高。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(10): 1044-1048]

[关键词] 细菌性脑膜炎; 临床特征; 转归; 足月儿; 早产儿

A clinical analysis of bacterial meningitis in full-term and preterm infants

ZHAO Xiao-Lin, GUO Jin-Zhen, LI Zhan-Kui. Department of Neonatology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, China (Li Z-K, Email: lzk5808@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical features and prognosis of bacterial meningitis in full-term and preterm infants. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 102 neonates with bacterial meningitis. According to the gestational age, they were divided into a preterm group ($n=46$) and a full-term group ($n=56$). The two groups were compared in terms of clinical manifestations, laboratory markers, imaging findings, and clinical outcomes. **Results** Poor response and apnea were the major clinical manifestations in the preterm group ($P<0.05$), while pyrexia and convulsions were more common in the full-term group ($P<0.05$). The full-term group had a significantly higher glucose level in cerebrospinal fluid (CSF) than the preterm group ($P<0.05$). Compared with the full-term group, the preterm group had significantly higher C-reactive protein level, positive rate of blood culture, and incidence rate of poor prognosis ($P<0.05$). There were no significant differences between the two groups in leukocyte count in peripheral blood, levels of leukocytes and protein in CSF, and positive rate of CSF culture ($P>0.05$). **Conclusions** There are certain differences in the clinical manifestations between full-term and preterm infants with bacterial meningitis. Preterm infants tend to have a higher incidence rate of poor prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(10): 1044-1048]

Key words: Bacterial meningitis; Clinical feature; Prognosis; Full-term infant; Preterm infant

新生儿细菌性脑膜炎是新生儿时期严重的中枢系统感染性疾病。由于新生儿细菌性脑膜炎早期无特异性症状及体征, 病原菌检出率低, 因此病死率相对较高, 幸存者亦有可能遗留各种严重后遗症, 如听力损伤、视力损伤、脑积水、精神运动发育迟缓等^[1-3]。以往研究发现, 血脑屏障发育不成熟是新生儿易患细菌性脑膜炎的主要原因

之一^[4]。早产儿是新生儿中一类特殊群体, 神经系统发育不完善, 尤其血脑屏障功能更不成熟^[5]。国外研究报道显示, 细菌性脑膜炎新生儿期发病率高, 不同病原菌的感染与患儿年龄、胎龄及所处地域相关^[1,6-7]。早发型感染主要是B型链球菌, 大肠埃希菌已成为极低体重儿最常见的早发败血症和细菌性脑膜炎的原因。晚发型感染与胎龄、出

[收稿日期] 2019-05-05; [接受日期] 2019-08-06

[基金项目] 陕西省卫生计生科研基金项目(2016B007); 陕西省科技厅重点研发项目(2018SF-070)。

[作者简介] 赵小林, 女, 博士研究生, 主治医师。

[通信作者] 李占魁, 男, 主任医师。Email: lzk5808@163.com。

生体重直接相关，最常见的病原菌是葡萄球菌，其次是大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌^[8]。国内目前关于新生儿细菌性脑膜炎临床特点的大样本研究较多^[9-11]，但关于足月儿和早产儿细菌性脑膜炎临床特点异同的研究相对较少^[12-13]。已有研究表明，早产儿细菌性脑膜炎病死率远高于足月儿，但是随着早产儿救治技术的快速发展、感染性疾病识别及救治水平的提高，新近国内关于足月儿和早产儿细菌性脑膜炎临床特点分析报道仍缺乏。本研究回顾性分析近 5 年足月儿及早产儿细菌性脑膜炎的临床表现、血液及脑脊液结果、病原菌特点及影像学资料的异同，比较足月儿和早产儿细菌性脑膜炎临床差别，为早期识别诊断、早期积极治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 5 月至 2018 年 12 月西北妇女儿童医院新生儿科确诊的 102 例细菌性脑膜炎患儿为研究对象，根据胎龄分为早产儿组（胎龄 < 37 周， $n=46$ ）和足月儿组（胎龄 ≥ 37 周， $n=56$ ）。纳入标准：（1）足月儿日龄 ≤ 28 d，早产儿矫正胎龄 ≤ 44 周；（2）诊断标准参照《实用新生儿学》第 4 版^[14]，即具备新生儿感染和细菌性脑膜炎临床表现和体征，脑脊液常规生化结果符合细菌性脑膜炎诊断标准或脑脊液培养或涂片有病原学证据。考虑到对预后的影响，本研究排除先天发育畸形、有遗传代谢病及出生窒息史的患儿。

本研究通过西北妇女儿童医院伦理委员会伦理审批（2019-017），并获得监护人知情同意。

1.2 研究方法

回顾性收集患儿的临床资料，包括（1）出生情况：性别、胎龄、出生体重及出生方式；（2）临床表现：起病时间、临床症状、体征等；（3）实验室检查：白细胞计数、C-反应蛋白及脑脊液检查等；（4）影像学检查：头颅 MRI 结果等。

早发型细菌性脑膜炎是指生后 7 d 内获得感染，晚发型细菌性脑膜炎是指生后 8~28 d 获得感染^[15]。并发症的诊断主要根据头颅 MRI 结果，包括脑积水、脑脓肿、硬膜下积液、脑软化、脑梗死、脑白质异常信号和颅内出血等^[15]。轻度脑损伤定

义为头颅 MRI 未报告上述定义的并发症，但也未报告正常。有并发症的人数与完成头颅 MRI 检查人数的比值为不良预后发生率。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布计量资料以中位数（四分位间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较采取 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用率 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况及临床表现比较

早产儿组与足月儿组性别构成比、出生方式差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。早产儿组出生体重及胎龄低于足月组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

足月儿组发热、抽搐发生率高于早产儿组，早产儿组反应差、呼吸暂停 / 急促发生率高于足月儿组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组黄疸、咳嗽、肌张力异常以及呕吐的发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 早产儿组与足月儿组一般情况比较

项目	早产儿组 ($n=46$)	足月儿组 ($n=56$)	χ^2/t 值	P 值
性别 [$n(\%)$]				
男	30(65)	32(57)	0.691	0.406
女	16(35)	24(43)		
出生胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	33.3 \pm 1.0	39.1 \pm 2.4	16.500	<0.001
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1917 \pm 86	3386 \pm 58	11.910	<0.001
出生方式 [$n(\%)$]				
剖宫产	20(43)	23(41)	0.060	0.807
顺产	26(57)	33(59)		

表 2 早产儿组与足月儿组临床表现比较 [$n(\%)$]

项目	早产儿组 ($n=46$)	足月儿组 ($n=56$)	χ^2 值	P 值
发热	17(37)	33(59)	4.879	0.027
反应差	19(41)	4(7)	16.881	<0.001
呼吸暂停 / 急促	21(46)	8(14)	12.212	0.005
抽搐	4(9)	16(29)	6.392	0.012
黄疸	10(22)	12(21)	0.001	0.969
咳嗽	5(11)	8(14)	0.265	0.607
肌张力异常	4(9)	7(12)	0.379	0.538
呕吐	5(11)	9(16)	0.577	0.448

2.2 外周血白细胞计数、C-反应蛋白及脑脊液检查结果比较

早产儿组 C-反应蛋白高于足月儿组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。足月儿组脑脊液糖高于早

产儿组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组外周血白细胞计数、脑脊液白细胞和蛋白比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 早产儿组与足月儿组外周血及脑脊液检查结果比较

项目	早产儿组 (n=46)	足月儿组 (n=56)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
外周血				
白细胞 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	17.0 \pm 3.4	14.8 \pm 1.1	0.662	0.509
C-反应蛋白 [$M(P_{25}, P_{75}), mg/L$]	29.8(9.2, 91.4)	11.4(5.0, 39.9)	1.618	0.016
培养阳性 [n(%)]	36(78)	32(57)	5.068	0.024
脑脊液				
白细胞 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^6/L$]	188.2(37.5, 845.5)	113.3(33.5, 700.0)	1.035	0.305
蛋白 [$M(P_{25}, P_{75}), g/L$]	1.89(1.24, 3.53)	1.46(0.82, 1.96)	0.599	0.551
糖 ($\bar{x} \pm s, mmol/L$)	1.46 \pm 0.14	2.07 \pm 0.13	3.295	0.001
培养阳性 [n(%)]	8(17)	14(25)	0.864	0.352

2.3 血培养及脑脊液培养结果比较

102 例患儿中，血培养阳性 68 例，总检出率为 66.7%。早产儿组血培养阳性率高于足月儿组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。脑脊液培养阳性 23 例，总检出率为 22.5%。两组脑脊液培养阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

早产儿组血培养阳性中早发型 13 例，晚发型 23 例。足月儿组血培养阳性早发型 16 例，晚发型 16 例。早产儿组脑脊液培养阳性中早发型 4 例，晚发型 4 例。足月儿组脑脊液培养阳性中早发型 5 例，晚发型 9 例。早产儿组早发型感染以李斯特菌 (57%, 8/14) 最多，晚发型感染以肺炎克雷伯杆菌最多 (41%, 13/32)。足月儿组早发型感染以无乳链球菌 (17%, 4/24) 最多，晚发型感染以大肠埃希菌 (16%, 5/32) 最多。见表 4。

2.4 头颅影像学检查及预后

足月儿组 51 例完成头颅 MRI 检查，24 例存在并发症 (脑积水 7 例，脑脓肿 1 例，硬膜下积液 1 例，脑软化 3 例，脑白质异常信号 14 例及颅内出血 6 例)，7 例存在轻度脑损伤，20 例无异常，不良预后发生率为 47%；早产儿组 44 例完成头颅 MRI 检查，28 例存在并发症 (脑积水 4 例，脑脓肿 4 例，硬膜下积液 2 例，脑软化 5 例，脑白质异常信号 13 例及颅内出血 2 例)，5 例存在轻度脑损伤，11 例无异常，不良预后发生率为 64%。早产儿组不良预后发生率明显高于足月儿组，差

异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 早产儿组与足月儿组血培养及脑脊液培养细菌分布

细菌	早产儿组 (n=46)		足月儿组 (n=56)	
	早发型 (n=14)	晚发型 (n=32)	早发型 (n=24)	晚发型 (n=32)
肺炎克雷伯杆菌	0	13	1	2
大肠埃希菌	3(1)*	5(3)	0	5(3)
李斯特菌	8(3)	0	3(2)	1(3)
无乳链球菌	1	0	4	0
表皮葡萄球菌	0	1	2(2)	3(1)
人葡萄球菌	0	0	1	2(1)
溶血葡萄球菌	0	0	2(1)	1
金色葡萄球菌	0	1	0	1
尿肠球菌	1	1(1)	0	0(1)
粪肠球菌	0	1	1	0
星状链球菌	0	0	0	1
粘质沙雷菌	0	1	0	0
曼氏不动杆菌	0	0	1	0
木糖醇氧化酶	0	0	1	0

注：* 示表格中括号内数据为脑脊液培养阳性例数。

表 5 早产儿组与足月儿组头颅 MRI 结果比较 [n (%)]

项目	早产儿组 (n=44)	足月儿组 (n=51)	χ^2 值	P 值
有并发症	28(64)	24(47)	3.954	0.047
无并发症	16(36)	27(53)		

3 讨论

新生儿细菌性脑膜炎临床症状不典型。本研究发现,足月儿组以发热、抽搐表现为主,早产儿组以反应差、呼吸暂停/急促发生为主,差异均有统计学意义。早产儿免疫系统较足月儿发育更不成熟,从母体获得免疫球蛋白较少,抵抗力差^[14]。同时,早产儿神经系统发育不成熟,体温调节中枢功能不完善^[17],因此,在本研究中,早产儿组出现发热比例显著低于足月儿组。早产儿血脑屏障发育不成熟,发生感染时中枢神经系统易受到影响,因此,本研究发现早产儿临床表现以反应差、呼吸暂停等相对隐匿临床症状为主,这就造成早产儿更容易发生误诊和漏诊,这也可能是导致早产儿组预后较差的原因之一。

细菌性脑膜炎脑脊液检查典型改变为蛋白升高、葡萄糖降低、细胞数明显升高且以中性粒细胞为主。鉴于新生儿细菌性脑膜炎常不出现典型的症状和体征,脑脊液检查是细菌性脑膜炎的特异性手段,特别是脑脊液病原学检查作为细菌性脑膜炎最可靠的确诊标准^[14],本研究中血培养和脑脊液培养阳性率分别为66.7%和22.5%。与国内殷张华等^[12]研究报道并不一致,该研究中细菌性脑膜炎血培养及脑脊液培养阳性率分别为36%和15%,低于本研究,考虑可能主要与两个研究的研究对象时间段不一致以及不同中心诊疗常规差异有关。但是总体来讲,血培养和脑脊液培养的阳性率均较低,培养需要时间较长,因此对细菌性脑膜炎新生儿早期临床表现识别及经验性积极用药显得尤为重要。

新生儿细菌性脑膜炎的病原菌分布存在地域性差异,据文献报道发达国家主要病原菌为无乳链球菌,其次为大肠埃希菌^[18]。我国华南地区多中心大样本研究调查显示,早产儿培养阳性病原菌前3位依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌和无乳链球菌。足月儿培养阳性病原菌前3位依次为无乳链球菌、大肠埃希菌及凝固酶阴性葡萄球菌^[10]。本研究中,早产儿早发型感染以李斯特菌最多,晚发型感染以肺炎克雷伯杆菌最多。足月儿感染细菌谱较为复杂,早发型感染无乳链球菌居第一位,晚发型感染大肠埃希菌居第一位。河北省一项多中心研究显示早发型感染以肺炎克雷

伯杆菌和表皮葡萄球菌为主要病原菌,晚发型感染以大肠埃希菌和溶血葡萄球菌为主^[11]。基于以上研究结论,我们发现不同国家不同地区之间细菌谱并不一致,而且早产儿和足月儿细菌谱分布也不一致,因此,在不同地区分别建立足月儿和早产儿细菌性脑膜炎的诊疗常规,进一步指导、规范临床治疗是非常必要的。

本研究发现,早产儿组不良预后发生率明显高于足月儿组。国外研究发现,早产儿细菌性脑膜炎病死率高达15%^[7],原因可能如下:早产儿由于其特殊性,器官发育不成熟,免疫力低下,易发生感染^[19];早产儿血脑屏障发育不成熟,病原菌更易透过血脑屏障,导致中枢神经系统感染的发生,严重感染进一步破坏血脑屏障功能,脑脊液中蛋白含量增多,进一步加重脑损伤及不良预后的发生^[20];早产儿细菌性脑膜炎早期缺乏典型临床表现和神经系统症状体征,错失治疗最佳时机。由于本研究样本量少,未能将中枢神经系统感染及早产这两个因素对预后的影响进行进一步分析。早产儿不良预后率可能与病原菌分布谱不同也有关,这些问题均有待于进一步研究。

本研究存在一些局限性。首先,关于预后的判断仅限于出院时头颅MRI检查结果,并未进行长期预后随访。其次,本研究并未单独追踪某一病原菌感染所致细菌性脑膜炎在足月儿组和早产儿组的不同特征,待临床样本量扩大后,将需要进一步研究。

综上所述,早产儿及足月儿细菌性脑膜炎临床表现及病原菌分布有所不同,早产儿组不良预后发生率较高。因此,应熟悉掌握足月儿和早产儿细菌性脑膜炎临床特点,在一定程度上降低新生儿特别是早产儿的病死率及致残率。

[参 考 文 献]

- [1] Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(5): 317-328.
- [2] Hudson LD, Viner RM, Christie D. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15(3): 236-241.
- [3] Harvey D, Holt DE, Bedford H. Bacterial meningitis in the newborn: a prospective study of mortality and morbidity[J]. *Semin Perinatol*, 1999, 23(3): 218-225.

- [4] Xu CY, Zhu HM, Wu JH, et al. Increased permeability of blood-brain barrier is mediated by serine protease during *Cryptococcus meningitis*[J]. J Int Med Res, 2014, 42(1): 85-92.
- [5] Edwards AD, Tan S. Perinatal infections, prematurity and brain injury[J]. Curr Opin Pediatr, 2006, 18(2): 119-124.
- [6] Gordon SM, Srinivasan L, Harris MC. Neonatal meningitis: overcoming challenges in diagnosis, prognosis, and treatment with omics[J]. Front Pediatr, 2017, 5: 139.
- [7] Gaschignard J, Levy C, Bingen E, et al. Epidemiology of *Escherichia coli* neonatal meningitis[J]. Arch Pediatr, 2012, 19(Suppl 3): S129-S134.
- [8] Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(1): 29-45, vii-viii.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 河北省新生儿脑膜炎研究协作组. 河北省新生儿化脓性脑膜炎多中心流行病学研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 419-424.
- [12] 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.
- [13] 韦巧珍, 林宝利, 苏萍, 等. 早产儿及足月儿化脓性脑膜炎临床特点比较分析 [J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(3): 500-502.
- [14] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 347-351.
- [15] 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.
- [16] Liu A, Wang C, Liang Z, et al. High-throughput sequencing of 16S rDNA amplicons characterizes bacterial composition in cerebrospinal fluid samples from patients with purulent meningitis[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 4417-4429.
- [17] Kępa L, Oczko-Grzesik B, Boroń-Kaczmarek A. Cerebrospinal fluid interleukin-6 concentration in patients with purulent, bacterial meningitis—own observations[J]. Przegl Epidemiol, 2014, 68(4): 645-649.
- [18] Gaschignard 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.
- [19] Gouyon JB, Vintejoux A, Sagot P, et al. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation[J]. Int J Epidemiol, 2010, 39(3): 769-776.
- [20] Tan J, Kan J, Qiu G, et al. Clinical prognosis in neonatal bacterial meningitis: the role of cerebrospinal fluid protein[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141620.

(本文编辑: 王颖)