

## 新生儿化脓性脑膜炎临床表现及实验室检查特点分析

王华伟, 吴志新, 朱雪萍

(苏州大学附属儿童医院, 江苏 苏州 215003)

**摘要:**目的 探讨新生儿化脓性脑膜炎的临床表现及实验室检查的特征,为临床早期诊断及合理治疗提供依据。方法 对苏州大学附属儿童医院2010年1月—2016年12月期间新生儿科收治住院的186例诊断为新生儿化脓性脑膜炎患儿临床资料进行回顾性分析,根据脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)病原菌培养结果将患儿分为脑脊液病原菌培养阳性组(CSF培养阳性组,  $n=72$ ),脑脊液病原菌培养阴性组(CSF培养阴性组,  $n=114$ )两组,分析比较两组患儿的临床资料及实验室检查结果的特点。结果 CSF培养阳性组患儿平均发病日龄( $16.87 \pm 9.11$ ) d显著大于CSF培养阴性组( $13.82 \pm 10.29$ ) d,  $P < 0.05$ ;热峰( $39.05 \pm 0.95$ ) $^{\circ}\text{C}$ 显著高于CSF培养阴性组( $38.56 \pm 1.03$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,  $P < 0.05$ ;热程( $5.59 \pm 4.06$ ) d长于CSF培养阴性组( $3.94 \pm 3.53$ ) d,  $P < 0.05$ ;CSF培养阳性组患儿凝视、惊厥症状的发生率均高于CSF培养阴性组( $P < 0.05$ );CSF培养阳性组患儿外周血C反应蛋白(CRP)、CSF白细胞计数和蛋白含量均高于阴性组,而CSF中糖含量显著低于CSF培养阴性组(均  $P < 0.05$ );两组并发症及住院时间比较,CSF培养阳性组硬膜下积液、脑积水发生的比例、住院天数均高于CSF培养阴性组( $P < 0.05$ )。结论 CSF病原菌培养阳性组患儿发病日龄稍大,CSF培养阳性组的化脓性脑膜炎新生儿更易出现热峰高、热程长、凝视、惊厥、外周血CRP升高、CSF白细胞计数升高、CSF蛋白水平升高、CSF糖含量下降等,且住院周期更长,头颅MRI异常发生率更高。

**关键词:**新生儿;脑膜炎;实验室检查;临床特征;脑脊液培养

中图分类号:R722.1

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2019)06-0653-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.06.014

### Analysis of clinical manifestations and laboratory tests characteristics of purulent meningitis in neonates

Wang Huawei, Wu Zhixin, Zhu Xueping

(Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215003, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical manifestations and laboratory test characteristics in neonatal purulent meningitis in order to provide the evidences for early diagnosis and appropriate treatment. **Methods** The clinical records of 186 neonates diagnosed with neonatal purulent meningitis and admitted to the Neonatal Department of Children's Hospital of Soochow University from January 2010 to December 2016 were reviewed retrospectively. The patients were divided into positive cerebral spinal fluid (CSF) bacterial culture group ( $n=72$ ) and negative CSF bacterial culture group ( $n=114$ ) according to the results of CSF bacterial culture. The characteristics of clinical data and laboratory tests in the two groups were compared and analyzed. **Results** The average age of onset in the positive CSF bacterial culture group [ $(16.87 \pm 9.11)$  days] was obviously older than that of the negative CSF bacterial culture group [ $(13.82 \pm 10.29)$  days] ( $P < 0.05$ ). The peak fever in the positive CSF bacterial culture group [ $(39.05 \pm 0.95)^{\circ}\text{C}$ ] was higher than that of the negative CSF bacterial culture group [ $(38.56 \pm 1.03)^{\circ}\text{C}$ ] ( $P < 0.05$ ). The average fever course in the positive CSF bacterial cul-

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81771626);国家自然科学基金面上项目(81971423);江苏省妇幼健康重点人才项目(FRC201731)

**第一作者简介:**王华伟(1987-),男,硕士,住院医师,研究方向:新生儿疾病,E-mail:wanghwah@163.com.

**通讯作者简介:**朱雪萍(1968-),女,博士,主任医师,研究方向:新生儿疾病,E-mail:zhuxueping4637@hotmail.com

ture group  $[(5.59 \pm 4.06) \text{ days}]$  was longer than that of the negative CSF bacterial culture group  $[(3.94 \pm 3.53) \text{ days}]$  ( $P < 0.05$ ). Compared to the negative CSF bacterial culture group, neonatal patients in the positive CSF bacterial culture group had higher incidences of both gaze and seizure symptoms ( $P < 0.05$ ). Neonatal patients in the positive CSF bacterial culture group had higher peripheral blood C-reactive protein (CRP), higher CSF white blood cell count, higher CSF protein amount and lower CSF glucose concentration than those in the negative CSF bacterial culture group (all  $P < 0.05$ ). Comparison of complications and hospitalization duration between the two groups showed that the positive CSF bacterial culture group had higher incidences of subdural effusion and hydrocephalus and longer hospitalization duration than the negative CSF bacterial culture group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The attack day-age is older in neonatal patients in positive CSF bacterial culture group. Neonates in the positive CSF bacterial culture group are more likely to present high peak fever, long fever process, gaze, seizure, elevated peripheral blood CRP, high CSF white blood cell count, increased CSF protein concentration and decreased CSF glucose concentration, furthermore, longer hospitalization duration and higher incidence of brain MRI abnormalities.

**Key words:** neonate; meningitis; laboratory test; clinical characteristics; cerebral spinal fluid culture

新生儿化脓性脑膜炎是一种严重危害新生儿健康的感染性疾病,目前发病率为1/10000~4/10000,而早产儿及长期住院的患儿,其发病率更高<sup>[1]</sup>。部分地区化脓性脑膜炎患儿死亡率接近10%,而幸存者中有20%~50%出现癫痫、认知缺陷、运动异常等后遗症<sup>[2]</sup>。目前新生儿化脓性脑膜炎的病原菌检出率不高,诊断常依赖临床表现及脑脊液(CSF)的白细胞、蛋白、糖含量等改变。本研究通过对本院诊断的186例化脓性脑膜炎新生儿进行回顾性分析,将患儿分为CSF病原菌培养阳性组与阴性组进行比较,探讨两组患儿的临床特点,为临床早期诊断及合理治疗提供依据。

## 1 资料及方法

1.1 研究对象与分组 收集2010年1月—2016年12月期间苏州大学附属儿童医院新生儿科住院治疗的186例新生儿化脓性脑膜炎的临床资料,包括如一般资料、临床表现、实验室检查、影像学结果、治疗疗程、转归、住院时间等,根据CSF病原菌培养结果进行分组,其中CSF病原菌培养阳性组72例,CSF病原菌培养阴性组114例,所有入选患儿均符合新生儿化脓性脑膜炎的临床诊断标准。入选标准:①符合新生儿化脓性脑膜炎临床诊断标准;②所有患儿均按照化脓性脑膜炎完成治疗,提前出院者或放弃治疗者除外。排除标准:①合并先天性梅毒、巨细胞、真菌感染者;②先天性畸形者;③颅内出血、缺氧缺血性脑病者。

1.2 诊断标准 新生儿化脓性脑膜炎诊断标准<sup>[3]</sup>:①有新生儿感染和新生儿化脓性脑膜炎临床表现,脑脊液常规、生化检查符合化脓性脑膜炎CSF改变,脑脊液培养检出病原菌,并除外可能污染的病原菌;②有新生儿感染和新生儿化脓性脑膜炎的临床表现,CSF培养阴性,但脑脊液常规、生化检查符合化脓性脑膜炎脑

脊液改变。满足以上任意一项者,即可诊断。

1.3 头颅影像学异常诊断标准 在脑炎疗程完成后,3日内完善头颅MR检查,影像学异常主要包括:脑外间隙异常(脑外间隙异常包括蛛网膜下腔/硬膜下/硬膜外的任何信号和/或形态异常)、脑室扩张、脑实质异常信号等。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0分析软件,符合正态分布计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计量资料采用 $t$ 检验,非正态分布计量资料以Mann-Whitney  $U$ 检验或中位数及四分位数区间 $M(Q_{25} \sim Q_{75})$ 表示。计数资料以频数( $n$ )和百分比( $\%$ )表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组患儿平均发病日龄差异显著( $P < 0.05$ )。两组患儿在性别、胎膜早破发生率、羊水粪染发生率、出生胎龄、出生体重比较差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表1。

表1 两组化脓性脑膜炎患儿的基本信息

项目	CSF培养阳性组( $n=72$ )	CSF培养阴性组( $n=114$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别(男/女)	37/35	62/52	0.159	0.690
胎龄( $\bar{x} \pm s, w$ )	38.34 $\pm$ 2.83	37.42 $\pm$ 3.51	1.872	0.063
出生体重( $\bar{x} \pm s, g$ )	3070.38 $\pm$ 942.61	2919.77 $\pm$ 787.16	1.176	0.241
发病日龄( $\bar{x} \pm s, d$ )	16.87 $\pm$ 9.11	13.82 $\pm$ 10.29	2.057	0.041
胎膜早破( $n$ )	10	20	0.436	0.509
羊水粪染( $n$ )	13	18	0.163	0.686

2.2 临床表现 两组患儿均有不同程度的发热,CSF病原菌培养阳性组患儿热程明显长于阴性组, $P < 0.05$ ;CSF病原菌培养阳性组患儿热峰高于阴性组, $P < 0.05$ 。CSF病原菌培养阳性组患儿临床表现如凝视、惊厥的发生率明显高于阴性组,差异具有统计学意

义( $P < 0.05$ )。两组患儿纳差、反应低下等临床表现差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表2。

表2 两组患儿临床表现及神经系统症状比较

症状	CSF培养阳性		CSF培养阴性	
	组( $n=72$ )	组( $n=114$ )	$t/\chi^2$	$P$
热程( $\bar{x} \pm s, d$ )	5.59 $\pm$ 4.06	3.94 $\pm$ 3.53	2.928	0.004
热峰( $\bar{x} \pm s, ^\circ C$ )	39.05 $\pm$ 0.95	38.56 $\pm$ 1.03	3.255	0.001
纳差( $n, \%$ )	41(56.94)	57(50.00)	0.854	0.356
凝视( $n, \%$ )	17(23.61)	7(6.14)	11.985	0.001
反应低下( $n, \%$ )	60(83.33)	90(78.95)	0.544	0.461
惊厥( $n, \%$ )	24(33.33)	20(17.54)	6.092	0.014

表3 两组CSF患儿实验室检查结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	CSF培养阳性		CSF培养阴性	
	组( $n=72$ )	组( $n=114$ )	$t/Z$	$P$
WBC( $\times 10^9/L$ )	11.42 $\pm$ 7.30	12.42 $\pm$ 7.13	0.923	0.357
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )	6.09 $\pm$ 5.53	7.33 $\pm$ 5.30	1.528	0.128
血红蛋白(g/L)	125.96 $\pm$ 29.85	129.95 $\pm$ 24.54	0.992	0.322
PLT( $\times 10^9/L$ )	283.96 $\pm$ 170.71	256.14 $\pm$ 150.59	1.165	0.246
CRP(mg/L)	35.73 $\pm$ 10.00	20.69 $\pm$ 8.17	11.200	$< 0.001$
PCT(ng)	2.89(0.42~9.39)	1.18(0.20~5.49)	1.604	0.110
白蛋白(g/L)	34.09 $\pm$ 4.16	34.35 $\pm$ 4.17	0.415	0.679
ALT(U/L)	14.40(8.50~19.40)	12.00(6.80~17.50)	0.421	0.675
AST(U/L)	23.05(17.05~31.00)	28.50(21.80~48.00)	0.996	0.321
前白蛋白(mg/L)	78.57 $\pm$ 35.92	87.34 $\pm$ 40.09	1.512	0.132
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	134.19 $\pm$ 3.47	135.39 $\pm$ 4.56	1.910	0.058
CSF白细胞计数( $\times 10^6/L$ )	956.00(545.00~1894.00)	135.00(54.00~357.00)	12.306	0.001
CSF糖含量(mmol/L)	1.62 $\pm$ 1.21	2.08 $\pm$ 0.88	2.996	0.003
CSF蛋白含量(mg/L)	2355.52 $\pm$ 1381.23	1722.47 $\pm$ 1202.44	3.300	$< 0.001$

注:WBC:白细胞;PLT:血小板;CRP:降钙素原;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;Na<sup>+</sup>:钠离子

2.4 住院天数、头颅MR影像学结果 CSF病原菌培养阳性组患儿平均住院时间高于阴性组, $P < 0.05$ 。CSF病原菌培养阳性组患儿影像学表现异常者共53例,阴性组共46例,两组差异明显( $P < 0.05$ )。CSF培养阳性组更易出现硬膜下积液、脑积水异常( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表4。

表4 两组住院天数及头颅MR影像学比较

项目	CSF培养阳性		CSF培养阴性	
	组( $n=72$ )	组( $n=114$ )	$t/\chi^2$	$P$
住院天数( $\bar{x} \pm s, d$ ) <sup>a</sup>	37.10 $\pm$ 25.80	28.40 $\pm$ 14.70	2.928	0.004
脑室周围密度降低( $n$ )	9	11	0.374	0.541
脑室扩大( $n$ )	7	4	2.047	0.153
脑外间隙异常( $n$ )	6	9	0.011	0.915
脑室内出血( $n$ )	8	9	0.550	0.458
大脑皮层异常信号( $n$ )	8	8	0.941	0.322
硬膜下积液( $n$ )	8	3	4.280	0.039
脑积水( $n$ )	7	2	4.477	0.034
总例数( $n$ )	53	46	19.609	$< 0.001$

### 3 讨论

临床广谱抗菌素的广泛应用,导致CSF病原菌检

2.3 实验室检查 CSF病原菌培养阳性组患儿外周血CRP明显高于阴性组, $P < 0.05$ ;病原菌培养阳性组患儿脑脊液白细胞计数高于阴性组, $P < 0.05$ ;病原菌培养阳性组患儿CSF蛋白含量高于阴性组, $P < 0.01$ ;CSF糖含量低于阴性组, $P < 0.05$ ;两组患儿的外周血中白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白、血小板、降钙素原、白蛋白含量、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、前白蛋白、电解质钠差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表3。

出率较低<sup>[4]</sup>,给化脓性脑膜炎的早期诊断及治疗带来困难。本研究结果显示,CSF病原菌培养阳性化脓性脑膜炎患儿所占比例亦较低。

新生儿化脓性脑膜炎可分为早发型及晚发型,常见致病原菌、严重程度及远期预后各异<sup>[5]</sup>,胡月圆等<sup>[6]</sup>研究发现新生儿化脓性脑膜炎患儿的一般发病日龄为14d左右,与本研究结果相似,考虑社区获得性感染,患儿发病日龄大,临床症状较明显,可较早完成CSF检查,故CSF病原菌培养阳性组患儿,平均发病日龄大于阴性组。

发热为新生儿感染后就诊的常见症状,化脓性脑膜炎常首先呈败血症表现<sup>[7]</sup>。既往研究证实<sup>[8]</sup>,发热及惊厥为新生儿化脓性脑膜炎的常见临床表现。He等<sup>[9]</sup>研究亦发现,新生儿化脓性脑膜炎的患儿出现发热的比例高达89.3%。本研究中,两组化脓性脑膜炎患儿临床表现均以发热为主,CSF病原菌培养阳性组患儿发热热峰更高、热程更长,提示其炎症反应可能更为强烈、感染程度更为严重。化脓性脑膜炎的诸多临床表现中,除发热外,神经系统症状如惊厥亦常见。Soul<sup>[10]</sup>发现,惊厥是中枢神经系统感染的常见临床表现。Lin

等<sup>[11]</sup>亦研究发现,新生儿化脓性脑膜炎患儿病程中并发惊厥,常提示预后不佳。我们分析,其可能原因为化脓性脑膜炎可导致中枢神经缺血缺氧以及炎症介质的释放等导致神经细胞和突触的兴奋性增高,神经网络的兴奋性和抑制性活动相对不平衡,从而导致惊厥发生。因此,发生惊厥可反映中枢神经系统缺血缺氧以及炎症反应更加严重<sup>[12]</sup>。本研究发现,病原菌培养阳性组患儿惊厥及凝视的发生率更高,提示其中枢神经系统缺血缺氧以及炎症反应更加严重。

CSF 检查为新生儿化脓性脑膜炎的主要诊断依据<sup>[13]</sup>。而 CSF 病原菌培养阳性作为化脓性脑膜炎诊断的“金标准”,受到诸多因素的干扰,一般检出率较低,故常结合患儿临床表现及 CSF 指标的白细胞数量、蛋白含量、糖含量等综合判断<sup>[14]</sup>。Levent 等<sup>[15]</sup>研究证实,化脓性脑膜炎患儿中枢神经系统内出现细菌感染,诱导产生如白细胞介素-1 等细胞因子,作用于中枢神经血管内皮细胞,致使血脑屏障通透性增高,白细胞、蛋白等渗入 CSF。而 CSF 白细胞数量升高、糖水平下降及蛋白水平升高明显,提示颅内炎症反应强烈,病情重、治疗难度大、预后欠佳等<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,病原菌培养阳性组患儿 CSF 白细胞、蛋白水平明显升高,而糖含量下降明显,考虑病原菌培养阳性组患儿颅内感染程度更为严重,治疗难度更大,远期预后欠佳。而 CRP 为临床非特异性感染指标,亦可预测感染严重程度。

头颅 MRI 目前广泛应用于新生儿脑损伤的评价 Oliveira 等<sup>[17]</sup>研究显示,81% 的新生儿化脓性脑膜炎患儿的头颅 MRI 检查可出现异常表现,有异常表现的患儿所需抗感染治疗疗程更长,部分表现为脑室扩张的患儿需要神经外科干预治疗。本研究显示,病原菌阳性组患儿出现颅脑影像学异常例数、脑积水、硬膜下积液例数明显高于阴性组。同时其住院时间较长,提示阳性组患儿治疗难度大、周期长、并发症较多。

综上所述,CSF 病原菌培养阳性组患儿发病日龄稍大,临床表现热程长,抽搐、凝视等发生率高,外周血中 CRP 水平、CSF 白细胞、蛋白升高明显,糖含量下降,治疗时间长,且出现硬膜下积液、脑积水比例高。通过本次研究,对 CSF 病原菌培养不同结果的化脓性脑膜炎患儿的临床表现及预后有了一定的认识,为临床医师及时准确治疗提供了参考依据。

#### 参考文献:

[1] Okike IO, Ribeiro S, Ramsay ME, et al. Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004-11: an observational study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2014, 14(4): 301-307.

- [2] Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies[J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28(1 Suppl): S3-S9.
- [3] 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.
- [4] 朱敏丽, 胡钱红, 麦菁芸, 等. 新生儿化脓性脑膜炎病原菌分布特点及耐药性分析[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(1): 51-56.
- [5] 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*, 2018, 33(3): 182-186.
- [6] 胡月圆, 高喜容, 占彩霞, 等. 新生儿不同病原菌化脓性脑膜炎临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(1): 13-16.
- [7] 展世宏, 缪珀, 孙斌, 等. 新生儿 B 族溶血链球菌败血症临床特征分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(5): 459-461, 476.
- [8] 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.
- [9] He Z, Li X, Jiang L. Clinical analysis on 430 cases of infantile purulent meningitis[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1994.
- [10] Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(3): 183-190.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl 3): S37-S62.
- [14] 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.
- [15] Levent F, Baker CJ, Rench MA, et al. Early outcomes of group B streptococcal meningitis in the 21st century[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(11): 1009-1012.
- [16] de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2010, 10: 232.
- [17] Oliveira CR, Morriss MC, Mistrot JG, et al. Brain magnetic resonance imaging of infants with bacterial meningitis. [J]. *Journal of Pediatrics*, 2014, 165(1): 134-139.

收稿日期: 2019-08-27; 修回日期: 2019-10-25