

本文引文格式:陈丽萍,邓懋清,肖婷,等. 0~3岁儿童细菌性脑膜炎临床及病原学分析[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(5): 648-651.

【论著与临床报道】

0~3岁儿童细菌性脑膜炎临床及病原学分析

陈丽萍, 邓懋清, 肖婷, 吴定昌

(福建省龙岩市第一医院, 福建医科大学附属龙岩第一医院检验科, 福建 龙岩 364000)

摘要:目的 探讨新生儿和婴幼儿细菌性脑膜炎临床特征及脑脊液病原学差异, 为本地区儿童细菌性脑膜炎早期诊疗提供依据。**方法** 回顾性分析0~3岁细菌性脑膜炎患儿临床表现、脑脊液病原菌分布及耐药性。**结果** 婴幼儿组较新生儿组更易出现呕吐和颈抵抗。主要病原菌为凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)、肺炎链球菌和大肠埃希菌, 以革兰阳性菌为主, 占76.67%(69/90)。肺炎链球菌多见于婴幼儿组, 在新生儿组中未见, 而CoNS多见于新生儿组。主要病原菌对青霉素类耐药率高, 有些甚至高达100%。婴幼儿组肺炎链球菌和大肠埃希菌对头孢菌素类耐药率亦较高, 但大肠埃希菌对阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦和碳青霉烯类敏感率100%;肺炎链球菌和CoNS对利奈唑胺和万古霉素耐药率为0, 但对大环内酯类耐药率高达80%以上。**结论** 新生儿组和婴幼儿组细菌性脑膜炎患儿临床表现和病原菌构成比存在差异, 耐药性未见差异, 但抗菌药物耐药率普遍增高, 临床上应根据患者年龄, 结合临床表现和病原菌结果, 合理选用抗菌药物。

关键词: 脑膜炎; 细菌性; 脑脊液; 耐药性; 临床特征; 婴幼儿

中图分类号: R515.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)05-0648-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.05.016

Clinical and etiological analysis of bacterial meningitis in children aged 0~3 years

Chen Liping, Deng Maoqing, Xiao Ting, Wu Dingchang

(Department of Clinical Laboratory, Longyan First Hospital, Longyan First Hospital
Affiliated to Fujian Medical University, Longyan 364000, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To investigate differences in the clinical characteristics of bacterial meningitis and its cerebrospinal etiology between newborns and infants, so as to provide evidence for early diagnosis and treatment of bacterial meningitis in children of this area. **Methods** This study retrospectively analyzed the clinical manifestations, distribution of the cerebrospinal pathogens and their drug resistance in 0~3 years old children with bacterial meningitis. **Results** The infant group was more prone to vomiting and neck resistance than the newborn group. The main pathogens were coagulase negative staphylococcus (CoNS), Streptococcus pneumoniae and Escherichia coli, with gram-positive bacteria as the dominant, accounting for 76.67%(69/90). Streptococcus pneumoniae was more common in the infant group, but not in the newborn group. CoNS was more common in the newborn group. The resistance rates of the main pathogens to penicillin were high, and some were even as high as 100%. The resistance rates of streptococcus pneumoniae and Escherichia coli to cephalosporins were also higher in the infant group, but the sensitivity rates of Escherichia coli to amikacin, piperacillin/tazobactam and carbapenem were all 100%. The drug resistance rates of Streptococcus pneumoniae and CoNS to linezolid and vancomycin were 0, but their resistance rates to macrolides were more than 80%.

Conclusion There are differences in clinical manifestations and pathogen composition between the newborn

基金项目:福建省自然科学基金项目(2019J0105);福建省卫生计生青年科研项目(2016-1-96)

第一作者简介:陈丽萍(1988-),女,硕士,主管检验师,研究方向:细菌耐药性研究, E-mail:lpchen106@163.com

通讯作者简介:吴定昌(1972-),男,硕士,主任技师,研究方向:感染性疾病机制研究, E-mail:2658720712@qq.com

group and the infant group, and no differences in drug resistance. But the antimicrobial resistance rates are generally increased. Clinically, antibiotics should be selected rationally according to patients' age, clinical manifestations and pathogenic bacteria results.

Key words: meningitis, bacterial; cerebrospinal fluid; drug resistance; clinical characteristics; infants

急性细菌性脑膜炎为全球性公共卫生问题,是小儿常见中枢神经系统感染性疾病,起病隐匿,进展迅速,发病率、病死率及后遗症发生率较高^[1-2]。由于缺乏特异性诊断指标,目前脑脊液培养仍是诊断细菌性脑膜炎的金标准^[3];但由于新生儿及小婴儿免疫系统尚不完善,临床表现不典型、脑脊液细菌培养阳性率低以及抗菌药物高耐药率的出现,致使小儿细菌性脑膜炎的早期诊疗难度增加^[4-5]。抗菌药物的经验性用药依赖于该地区病原菌构成以及耐药情况,大量研究显示儿童细菌性脑膜炎的病原学存在年龄和地域差异^[5]。因此,本研究通过对2014—2019年我院收治的0~3岁细菌性脑膜炎患儿临床特征、脑脊液病原菌分布及耐药性进行回顾性分析,了解本地区小儿细菌性脑膜炎临床及病原学特点,为临床医生早期诊断、合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2014年1月—2019年12月福建省龙岩市第一医院新生儿科及儿内科收治的脑脊液培养阳性患儿临床资料。所有患儿均符合《诸福棠实用儿科学》细菌性脑膜炎的诊断标准^[6],排除:颅脑外伤、开颅手术、脑肿瘤、其他感染性疾病以及免疫系统疾病。本研究共纳入患儿90例,男46例,女44例,发病年龄1h~3岁。其中年龄28d内为新生儿组,年龄29d~3岁为婴幼儿组。新生儿组(62例):男32例,女30例,年龄1h~28d;婴幼儿组(28例):男14例,女14例,年龄29d~3岁。

1.2 临床资料收集 对可疑细菌性脑膜炎患儿行腰椎穿刺术,采集5~10ml脑脊液标本于培养瓶中进行细菌培养。同时通过电子病历对患儿年龄、性别、临床表现、合并症、感染原因等临床资料进行收集整理。

1.3 细菌鉴定及药敏分析 采用美国全自动微生物分析仪BD Phoenix100及配套试剂进行细菌鉴定和药敏试验,并根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)2020标准对病原菌的药物敏感性进行判读。念珠菌鉴定显色平板购自郑州安图公司。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC[®]25923、大肠埃希菌 ATCC[®]25922、铜绿假单胞菌 ATCC[®]27853、粪肠球菌 ATCC[®]29212。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS 19.0软件,用 $(\bar{x} \pm s)$ 、中位数(四分位间距)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]或例数(率)表示,组间比较采用 t 检验、非参数秩和检验或

Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组细菌性脑膜炎患儿临床特征 婴幼儿组较新生儿组更易出现呕吐和颈抵抗,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而发热、惊跳、抽搐、气促/呻吟、肌张力异常、呼吸衰竭/呼吸暂停、反应差、硬膜下积液、脑积水/脑水肿、呼吸机使用情况等临床表现,以及预后、性别、分娩方式、胎膜早破、出生体重、胎龄、住院天数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 新生儿组和婴幼儿组细菌性脑膜炎患儿的临床基础资料

基础资料	新生儿组 ($n=62$)	婴幼儿组 ($n=28$)	$\chi^2/t/Z$	P
临床表现				
发热	55(88.71)	27(96.43)	0.626	0.427
惊跳	8(12.90)	6(21.43)	0.517	0.472
抽搐	7(11.29)	7(25.00)	1.815	0.120
气促/呻吟	29(46.77)	8(28.57)	1.942	0.164
呕吐	6(9.68)	17(60.71)	26.409	<0.001
肌张力异常	13(20.97)	6(21.43)	0.003	0.960
呼吸衰竭/呼吸暂停	6(9.68)	0(0.00)	1.556	0.212
反应差	58(93.55)	26(92.86)	0.112	0.738
硬膜下积液	1(1.61)	3(10.71)	1.924	0.165
脑水肿或脑积水	3(4.84)	3(10.71)	0.334	0.563
颈抵抗	0(0.00)	10(35.71)	21.426	<0.001
呼吸机使用情况	7(11.29)	2(7.14)	0.052	0.820
预后(好转或痊愈)	47(75.81)	18(64.29)	1.276	0.259
男性	32(51.61)	14(50.00)	0.020	0.887
分娩方式(顺产)	42(67.74)	17(60.71)	0.422	0.516
胎膜早破	8(12.90)	1(3.57)	0.974	0.324
出生体重/g	3184±482	2923±683	1.829	0.075
胎龄/d	274(267~280)	280(280~280)	-1.925	0.054
住院天数/d	25(18~41.5)	23(19.50~29.75)	-0.353	0.128

注:表内计数资料数据用 $[n(\%)]$ 表示,正态分布计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,非正态分布计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

2.2 两组患儿主要细菌构成比较 细菌性脑膜炎患儿致病菌以革兰阳性菌为主,占76.67%(69/90),而革兰阴性菌占23.33%(21/90),其中凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)、肺炎链球菌和大肠埃希菌为主要病原菌;肺炎链球菌多见于婴幼儿组,在新生儿组中未见,而CoNS多见于新生儿组,比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表 2 两组患儿病原菌构成比较

病原菌	新生儿组 (n=62)		婴幼儿组 (n=28)	
	株数	构成比	株数	构成比
革兰阳性菌	47	75.81	22	78.57
凝固酶阴性葡萄球菌	37	59.68	6	21.43
无乳链球菌	7	11.29	2	7.14
肠球菌属	1	1.61	1	3.57
肺炎链球菌	—	—	13	46.43
金黄色葡萄球菌	1	1.61	—	—
产单核李斯特菌	1	1.61	—	—
革兰阴性菌	15	24.19	6	21.43
大肠埃希菌	10	16.13	5	17.86
脑膜脓毒金黄杆菌	3	4.84	—	—
肺炎克雷伯菌	1	1.61	—	—
嗜麦芽窄食单胞菌	1	1.61	—	—
脆弱拟杆菌	—	—	1	3.57

2.3 两组患儿主要病原菌耐药率比较 两组患儿 CoNS 均未发现对阿米卡星、利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素耐药,且氨苄西林、青霉素 G、苯唑西林、红霉素耐药率高达 80% 以上,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。两组患儿大肠埃希菌均未发现对阿米卡星、亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦耐药,但对青霉素类、喹诺酮类耐药性均较高 ($> 40%$),见表 4。婴幼儿组肺炎链球菌未发现对莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、万古霉素耐药;除氯霉素、头孢噻肟外,青霉素 G、克林霉素、红霉素、四环素、美罗培南、头孢吡肟耐药率均 $> 90%$,见表 5。此外,婴幼儿组大肠埃希菌对头孢菌素类耐药性亦较高 ($> 40%$),见表 4。

表 3 两组患儿 CoNS 对抗菌药物的耐药率比较

抗菌药物	新生儿组 (n=37)		婴幼儿组 (n=6)	
	株数	构成比	株数	构成比
氨苄西林	34	91.89	6	100.00
青霉素 G	34	91.89	6	100.00
苯唑西林	33	89.19	6	100.00
红霉素	31	83.78	6	100.00
复方新诺明	22	59.46	3	50.00
阿莫西林/克拉维酸	21	56.76	2	33.33
庆大霉素	18	48.65	2	33.33
妥布霉素	17	45.95	2	33.33
环丙沙星	14	37.84	1	16.67
克林霉素	12	32.43	3	50.00
利福平	7	18.92	1	16.67
四环素	7	18.92	1	16.67
奎奴普汀/达福普汀	2	5.41	0	0.0
阿米卡星	0	0.0	0	0.0
利奈唑胺	0	0.0	0	0.0
替考拉宁	0	0.0	0	0.0
万古霉素	0	0.0	0	0.0

表 4 两组患儿大肠埃希菌对抗菌药物的耐药率比较

抗菌药物	新生儿组 (n=10)		婴幼儿组 (n=5)	
	株数	构成比	株数	构成比
四环素	9	90.00	4	80.00
头孢唑啉	7	70.00	5	100.00
氨苄西林	6	60.00	4	80.00
哌拉西林	6	60.00	4	80.00
复方新诺明	6	60.00	4	80.00
环丙沙星	4	40.00	4	80.00
莫西沙星	4	40.00	4	80.00
左氧氟沙星	4	40.00	4	80.00
氨苄西林/舒巴坦	2	20.00	3	60.00
庆大霉素	2	20.00	2	40.00
头孢噻肟	1	10.00	3	60.00
头孢曲松	1	10.00	3	60.00
头孢哌酮/舒巴坦	1	10.00	2	40.00
头孢吡肟	1	10.00	2	40.00
氨基糖苷	0	0.0	2	40.00
头孢他啶	0	0.0	1	20.00
氯霉素	0	0.0	1	20.00
阿米卡星	0	0.0	0	0.0
亚胺培南	0	0.0	0	0.0
美罗培南	0	0.0	0	0.0
哌拉西林/他唑巴坦	0	0.0	0	0.0

表 5 婴幼儿组肺炎链球菌对抗菌药物的耐药率比较

抗菌药物	婴幼儿组 (n=13)	
	株数	构成比
青霉素 G	13	100.00
克林霉素	13	100.00
红霉素	13	100.00
四环素	13	100.00
美罗培南	12	92.31
头孢吡肟	12	92.31
头孢噻肟	11	84.62
氯霉素	3	23.08
莫西沙星	0	0.0
左氧氟沙星	0	0.0
利奈唑胺	0	0.0
万古霉素	0	0.0

3 讨论

细菌性脑膜炎是一种以脑膜感染和炎症为特征的感染性疾病,婴儿发生率高。研究发现细菌性脑膜炎患者的年龄、机体免疫状态及前期治疗均会导致脑脊液结果及临床症状的不同^[7]。本研究显示,新生儿组临床表现主要以发热、气促/呻吟、反应差为主。婴幼儿组患儿临床表现主要以发热、呕吐、反应差、颈抵抗为主。两组间比较,婴幼儿组患儿更易出现呕吐和颈抵抗,差异具有统计学意义;而其它症状在两组间无明显差异。可见,新生儿和婴幼儿细菌性脑膜炎临床表现多以发热、反应差等感染中毒症状为主,新生儿组与婴幼儿组临床特征存在一定差异,且婴幼儿比新生儿症状更典型。

细菌性脑膜炎感染病原菌因患者年龄、疫苗接种

状况、地域分布、手术条件、基本医疗条件以及社区接受治疗情况不同而不同^[8]。细菌性脑膜炎细菌谱多样。大量研究显示新生儿化脓性脑膜炎病原菌主要以无乳链球菌、大肠埃希菌和产单核李斯特菌为主,而儿童和成人则以肺炎链球菌和脑膜炎奈瑟菌为主^[4-5,9];肺炎链球菌是5岁以下儿童细菌性脑膜炎的主要病因^[10]。另有研究表明 CoNS 亦可引起脑膜炎,特别是免疫功能低下病人和新生儿,通常与外伤、侵入性操作以及脑脊液分流有关^[11]。吴丽文等^[12]研究显示1岁内细菌性脑膜炎患儿最常见致病菌依次为大肠埃希菌、CoNS,1岁以上肺炎链球菌占绝对优势。本研究显示,2014—2019年0~3岁细菌性脑膜炎患儿致病菌以革兰阳性菌为主,占76.67%(69/90),主要为CoNS和肺炎链球菌,CoNS多见于新生儿组;本研究结果与国内外报道不尽相同,无乳链球菌感染率的下降可能与重视孕妇B群链球菌产前筛查有关。肺炎链球菌多见于婴幼儿,在新生儿组中未见,这与刘成义等^[13]研究相一致;可能与肺炎链球菌易在上呼吸道定植和此年龄段易感有关。而且在大多数疫苗覆盖率高的地区,肺炎链球菌是所有年龄段儿童细菌性脑膜炎最常见致病菌^[5,14]。可见,细菌性脑膜炎病原菌在不同年龄段分布存在差异。

王飞玲等^[15]研究显示儿童脑膜炎肺炎链球菌感染时,青霉素耐药率高。本研究显示,儿童细菌性脑膜炎主要病原菌对青霉素类耐药率普遍高,且肺炎链球菌和大肠埃希菌对头孢菌素类耐药性亦较高,有些甚至高达80%以上,因此,不适合作为经验性用药。大肠埃希菌虽未发现对阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦和碳青霉烯类耐药,但哌拉西林/他唑巴坦等加酶抑制剂复合药脑脊液通透性低,对细菌性脑膜炎患儿不宜选用,而碳青霉烯类美罗培南脑脊液浓度高,危重症患儿可选用。婴幼儿组耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)检出率要高于新生儿组,肺炎链球菌和CoNS均未发现对利奈唑胺和万古霉素耐药,利奈唑胺对耐甲氧西林葡萄球菌具有很强的抗菌活性,且容易穿透脑脊液;万古霉素对脑脊液渗透取决于脑膜炎症状和血脑屏障的完整性^[11],故可作为治疗儿童细菌性脑膜炎的首选用药。可见,细菌性脑膜炎病原菌耐药性与发病年龄等无关。耐药率增高,与近年来抗生素滥用及广谱抗生素的大范围使用有关,合理抗生素使用,减少侵入性操作可以减少耐药的发生。此外,本研究还存在样本量小、只考虑脑脊液培养结果,未考虑血培养等不足。综上所述,本院细菌性脑膜炎多以新生儿发病为主。新生儿组与婴幼儿组患儿临床特征和病原菌分布存在差异,新生儿组以CoNS为主而婴幼儿组则以肺炎链球菌为主。各病原菌普遍高耐药率,但两组患儿间CoNS耐药率未见差异。因此,临床上应认真对比患儿临床特征和脑脊液病原学结果,合

理选择抗菌药物,为本地区儿童细菌性脑膜炎早期诊断、指导临床合理用药提供重要帮助,提高患儿治愈率。

参考文献:

- [1] Zhao Z, Hua XY, Yu JL, et al. Duration of empirical therapy in neonatal bacterial meningitis with third generation cephalosporin: a multicenter retrospective study[J]. Arch Med Sci, 2019, 15(6): 1482-1489.
- [2] Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial meningitis in children: neurological complications, associated risk factors, and prevention [J]. Microorganisms, 2021, 9(3): 535.
- [3] 王华伟, 吴志新, 朱雪萍. 新生儿化脓性脑膜炎临床表现及实验室检查特点分析[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(6): 653-656.
- [4] 郑可鲁, 张雅妮, 宁书尧, 等. 新生儿和小婴儿化脓性脑膜炎的临床特征和致病菌特点[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(14): 5-9.
- [5] Oordt-Speets AM, Boliijn R, van Hoorn RC, et al. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198772.
- [6] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 981-1004.
- [7] Zhang D, Xu S, Wang YT, et al. The potentials of melatonin in the prevention and treatment of bacterial meningitis disease[J]. Molecules, 2021, 26(5): 1419.
- [8] Alamarat Z, Hasbun R. Management of acute bacterial meningitis in children[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 4077-4089.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial Meningitis 2017 [updated January 25, 2017].
- [10] Awulachew E, Diriba K, Awoke N. Bacterial isolates from CSF samples and their antimicrobial resistance patterns among children under five suspected to have meningitis in dilla university referral hospital[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 4193-4202.
- [11] Azimi T, Mirzadeh M, Sabour S, et al. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) meningitis: a narrative review of the literature from 2000 to 2020[J]. New Microbes New Infect, 2020, 37: 100755.
- [12] 吴丽文, 韩蔚, 王国丽, 等. 中西部地区儿童细菌性脑膜炎的病原学及诊断分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(10): 778-782.
- [13] 刘成义, 穆小萍, 郭军飞, 等. 新生儿、儿童细菌性脑膜炎病原菌分布及耐药分析[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(15): 2503-2507.
- [14] Boni-Cisse C, Jarju S, Rowan E Bancroft, et al. Etiology of bacterial meningitis among children < 5 years old in Côte d'Ivoire: findings of hospital-based surveillance before and after pneumococcal conjugate vaccine introduction[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 2): S114-S120.
- [15] 王飞玲, 刘小月, 董瑞, 等. 2012年至2018年深圳宝安区住院儿童肺炎链球菌分离特征及耐药性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(8): 600-604.

收稿日期: 2021-07-20; 修回日期: 2021-09-08