

· 论著 ·

新生儿难治性化脓性脑膜炎病原菌特点及发病影响因素分析*

杨 赞^{1,*} 曹孟宸² 李 雪¹ 张春爱¹

1.郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院郑州儿童医院 感染防控科(河南 郑州 450018)

2.郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院郑州儿童医院 新生儿重症监护室(河南 郑州 450018)

【摘要】目的 探讨新生儿难治性化脓性脑膜炎病原菌特点并分析新生儿难治性化脓性脑膜炎发病的影响因素。方法 选取我院2021年3月至2022年12月收治的47例难治性化脓性脑膜炎新生儿患者的临床资料进行回顾性分析,将其作为观察组。同期收治47例普通化脓性脑膜炎新生儿患者的临床资料设对照组。比较两组患儿的治疗效果、病原菌分布情况、临床症状、脑脊液相关指标水平、颅脑MRI检查结果。并对新生儿发生难治性化脓性脑膜炎的影响因素进行Logistic回归分析。结果 观察组的总有效率为72.34%显著低于对照组的89.36%, ($P<0.05$)。观察组惊厥发生率25.53%显著高于对照组的8.51%, ($P<0.05$)。观察组患儿脑脊液糖含量低于对照组, ($P<0.05$)。观察组脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数、乳酸脱氢酶含量均高于对照组, ($P<0.05$)。发生惊厥、脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数、乳酸脱氢酶含量是新生儿难治性化脓性脑膜炎的危险影响因素,脑脊液糖含量是新生儿难治性化脓性脑膜炎的保护因素, ($P<0.05$)。结论 影响新生儿难治性化脓性脑膜炎的因素较多,临床医师应给予相应的干预措施,以预防该疾病的发生。

【关键词】难治性化脓性脑膜炎; 新生儿; 病原菌特点; 影响因素; 脑脊液

【中图分类号】R515.2

【文献标识码】A

【基金项目】2023年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20230592)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.1.009

Analysis of Pathogenic Bacteria Characteristics and Influencing Factors of Refractory Suppurative Meningitis in Neonates*

YANG Yun^{1,*}, CAO Meng-chen², LI Xue¹, ZHANG Chun-ai¹.

1.Infection Prevention and Control Department, Zhengzhou University Children's Hospital, Henan Provincial Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China

2.Neonatal Intensive Care Unit, Zhengzhou University Children's Hospital, Henan Provincial Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To explore the characteristics of pathogenic bacteria of refractory suppurative meningitis in newborns and analyze the influencing factors of the onset of refractory suppurative meningitis in newborns. *Methods* The clinical data of 47 neonates with refractory suppurative meningitis admitted to our hospital from March 2021 to December 2022 were retrospectively analyzed and taken as the observation group. The clinical data of 47 neonates with common suppurative meningitis admitted in the same period were set as control group. The treatment effect, distribution of pathogenic bacteria, clinical symptoms, cerebrospinal fluid related index level and brain MRI examination results of the two groups were compared. Logistic regression analysis was performed on the influencing factors of refractory suppurative meningitis in newborns. *Results* The total effective rate of the observation group was 72.34%, which was significantly lower than that of the control group (89.36%, $P<0.05$). The incidence of convulsion in the observation group was 25.53% higher than that in the control group (8.51%, $P<0.05$). The content of cerebrospinal fluid sugar in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The cerebrospinal fluid protein content, cerebrospinal fluid leukocyte count and lactate dehydrogenase content in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The occurrence of convulsion, cerebrospinal fluid protein content, cerebrospinal fluid white blood cell count and lactate dehydrogenase content are the risk factors of refractory suppurative meningitis in newborns, and the cerebrospinal fluid sugar content is the protective factor of refractory suppurative meningitis in newborns ($P<0.05$). *Conclusion* There are many factors that affect refractory suppurative meningitis in newborns. Clinicians should give corresponding intervention measures to prevent the occurrence of this disease.

Keywords: Refractory Suppurative Meningitis; Newborn; Characteristics of Pathogenic Bacteria; Influencing Factors; Cerebrospinal Fluid

化脓性脑膜炎是新生儿常见疾病,可引起高热、头痛、呕吐、颈抵抗、克氏征和布氏征阳性等症状和体征。本病是由于致病菌感染颅内所致,具有较高的病死率和致残率,存活患者可能遗留偏瘫、截瘫、交叉瘫、智力发育障碍等后遗症^[1]。目前临床一般采用早期、足量、足疗程抗感染治疗以及抗炎、降低颅内压等方法处理。但有部分患儿对常规的广谱抗生素治疗的反应性较差,称为难治性化脓性脑膜炎,具有病情危重、治疗困难、神经系统后遗症多、病死率高等特点^[2]。早期识别难治性化脓性脑膜炎的危险因素有利于临床尽早采取措施进行处理。目前临床对于难治性化脓性脑膜炎的危险因素相关研究较多,已有的研究认为,难治性化脓性脑膜炎的致病菌以大肠埃希菌、B族链球菌为主,并存在耐药现象^[3]。本研究探讨新生儿难治性化脓性脑膜炎病原菌特点以及分析影响新生儿难治性化脓性脑膜炎的发病因素,现报道如下。

1 资料与方法

【第一作者】杨 赞,女,住院医师,主要研究方向:新生儿 Email: 15738382500@163.com

【通讯作者】杨 赞

1.1 一般资料 选取我院2021年3月至2022年12月收治的47例难治性化脓性脑膜炎新生儿患者的临床资料进行回顾性分析,将其作为观察组。同期收治47例普通化脓性脑膜炎新生儿患者的临床资料设对照组。观察组男27例,女20例,胎龄37.18~40.42周,平均 (39.36 ± 1.24) 周,出生体重2461.33~3828.59克,平均 (3029.26 ± 208.17) 克。对照组男26例,女21例,胎龄38.30~41.28周,平均 (39.45 ± 1.18) 周,出生体重2396.88~3857.46克,平均 (2996.75 ± 215.38) 克。两组一般资料对比无显著差异 ($P>0.05$)。

纳入标准: 患儿均符合难治性化脓性脑膜炎的诊断标准:采用化脓性脑膜炎常规抗生素治疗7天后仍发热或化脓性脑膜炎症状反复发作^[4]。脑脊液培养阳性。排除标准:患其它先天性疾病者;先天性免疫缺陷患儿;合并真菌感染资料不全者,中途转院者。

1.2 治疗方法 所有患儿确诊后均给予经验性抗生素治疗及抗炎、脱水降颅压等对症支持治疗。

1.3 观察指标与评价方法 收集患儿病程中出现的症状包括发

热、反应差、肌张力异常等。收集患儿入院时的头颅磁共振成像(MRI)资料,观察患儿脑膜强化、脑外间隙增宽、颅内出血、脑室管膜增厚情况。分析患儿的病原菌分布情况及脑脊液各指标含量。病原菌包括革兰阴性菌(大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等)和革兰阳性菌(无乳链球菌、溶血葡萄球菌等)。脑脊液指标包括脑脊液糖含量、脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数、乳酸脱氢酶。

1.4 新生儿难治性化脓性脑膜炎临床疗效 根据我院自拟标准,痊愈:症状基本消失,各体征恢复正常,细菌学、实验室指标检查正常;显效:症状、体征、细菌学以及实验室指标恢复3个;有效:症状、体征、细菌学以及实验室指标恢复2个;无效:上述标准均未达到。

1.5 统计学方法 数据分析采用SPSS 22.0软件,计量资料包括:年龄、脑脊液糖含量等,数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,独立样本t检验分析组间指标差异;计数资料包括:性别、革兰氏性菌、革兰氏性菌等,2检验分析组间指标差异;难治性化脓性脑膜炎发病的影响因素采用Logistic回归分析。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 比较两组患儿治疗效果 观察组总有效率为72.34%显著低于

对照组的89.36%, ($P<0.05$)。见表1。

2.2 对比两组患儿病原菌分布情况 两组患儿病原菌分布进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组患儿临床症状比较 两组患儿发热、反应差、肌张力异常症状进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组惊厥发生率25.53%显著高于对照组的8.51%, ($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患儿脑脊液指标对比 观察组患儿脑脊液糖含量低于对照组($P<0.05$),观察组脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数、乳酸脱氢酶含量均高于对照组($P<0.05$)。见表4。

2.5 对比两组患儿MRI检查结果 两组患儿脑膜强化、脑外间隙增宽、颅内出血、脑室管膜增厚发生对比无显著差异, ($P>0.05$)。见表5。

2.6 多因素分析结果 将发生惊厥、脑脊液糖含量、脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数以及乳酸脱氢酶含量作为自变量,新生儿化脓性脑膜炎是否是难治性作为因变量,进行Logistic回归分析,结果表明:发生惊厥、脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数、乳酸脱氢酶含量是新生儿难治性化脓性脑膜炎的危险影响因素,脑脊液糖含量是新生儿难治性化脓性脑膜炎的保护因素, ($P<0.05$)。见表6。

表1 两组新生儿治疗效果对比						
组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	47	14(29.79)	11(23.40)	9(19.15)	13(27.66)	34(72.34)
对照组	47	19(40.43)	13(27.66)	10(21.28)	5(10.64)	42(89.36)
χ^2						4.398
P						0.036

表2 两组患儿病原菌分布情况比较				
组别	观察组(n=47)	对照组(n=47)	χ^2	P
革兰阴性菌				
大肠埃希菌	17(36.17)	11(23.40)	1.831	0.176
肺炎克雷伯菌	5(10.64)	6(12.77)	0.103	0.748
阴沟肠杆菌	8(17.02)	5(10.64)	0.803	0.370
革兰阳性菌				
无乳链球菌	4(8.51)	9(19.15)	2.232	0.135
溶血葡萄球菌	2(4.26)	1(2.13)	0.344	0.557
李斯特菌	2(4.26)	3(6.38)	0.211	0.646
金黄色葡萄球菌	3(6.38)	1(2.13)	1.044	0.307
表皮葡萄球菌	2(4.26)	2(4.26)	0.000	1.000
芽孢杆菌	1(2.13)	5(10.64)	2.848	0.091
人葡萄球菌	3(6.38)	4(8.51)	0.154	0.694

表3 两组患儿临床症状对比					
组别	n	发热	惊厥	反应差	肌张力异常
观察组	47	36(76.60)	12(25.53)	13(27.66)	13(27.66)
对照组	47	28(59.57)	4(8.51)	7(14.89)	5(12.77)
χ^2		3.133	4.820	2.286	3.232
P		0.077	0.028	0.131	0.072

儿脑脊液指标	
组别	指标
观察组	脑脊液白细胞计数($\times 10^6/L$) 乳酸脱氢酶含量(U/L)
观察组	898.33 $\pm$ 189.22 42.26 $\pm$ 9.74
对照组	247.36 $\pm$ 58.53 33.55 $\pm$ 8.27
t	22.532 4.673
P	0.000 0.000

表5 两组患儿颅脑MRI检查结果对比					
组别	n	脑膜强化	脑外间隙增宽	颅内出血	脑室管膜增厚
观察组	47	24(51.06)	14(29.79)	12(25.53)	12(25.53)
对照组	47	23(48.94)	15(31.91)	8(17.02)	7(14.89)
χ^2		0.043	0.050	1.016	1.649
P		0.837	0.823	0.313	0.199

表6 新生儿难治性化脓性脑膜炎的多因素分析						
因素	β	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
发生惊厥	1.304	0.621	4.418	0.036	3.666	1.092~12.439
脑脊液糖含量	-2.988	0.750	15.890	0.000	0.050	0.012~0.219
脑脊液蛋白含量	7.922	1.978	16.040	0.000	8.724	5.087~18.292
脑脊液白细胞计数	9.775	2.368	18.153	0.000	9.605	6.224~20.177
乳酸脱氢酶含量	6.879	1.239	12.338	0.000	5.878	3.649~15.223

3 讨 论

新生儿机体免疫功能和血脑屏障未发育完善,容易感染化脓性脑膜炎。患儿脑组织炎性改变、缺氧等会对神经元产生持续损害,有研究发现,新生儿化脓性脑膜炎的病死率高达15%,致残率为20%-50%^[5]。发达国家新生儿发病率低于发展中国家。近年来随着新生儿科医疗技术水平的提高,中国新生儿化脓性脑膜炎

的病死率有所降低,但存活患儿常遗留多种后遗症^[6]。抗生素的滥用使得耐药菌增多,导致难治性化脓性脑膜炎也随之增多。而难治性化脓性脑膜炎患儿的病死率处于较高水平,是目前临床研究的热点与难点问题^[7]。

目前临床关于难治性化脓性脑膜炎的致病菌的研究较多。本研究发现,化脓性脑膜炎患儿的病原菌以无乳链球菌、大肠埃希

菌为主与王译等^[8]学者的研究结果基本相符。难治性化脓性脑膜炎患儿与普通化脓性脑膜炎患儿病原菌分布情况无显著差异。这与已有的研究结论基本一致。大肠埃希菌是肠道、生殖道中重要菌群,其抗体不能通过胎盘,因此新生儿对此菌缺乏先天的免疫能力。而在分娩过程中新生儿暴露于大肠埃希菌,出生数小时后进入肠道。新生儿免疫功能发育尚不完善,肠道黏膜通透性较大时可成为条件致病菌,引起化脓性感染^[9]。女性阴道是无乳链球菌的寄生地,可在分娩时通过产道侵入新生儿体内,引起化脓性脑膜炎^[10]。

患儿局部炎症可引起脑膜强化,局部脓肿可引起脑外间隙增宽、颅内出血、脑室管膜增厚等病理改变^[11]。本研究发现,两组患儿脑膜强化、脑外间隙增宽、颅内出血、脑室管膜增厚情况相当。这一结果提示,难治性化脓性脑膜炎与普通化脓性脑膜炎均可导致脑外间隙增宽、颅内出血、脑室管膜增厚,两者脑损伤的严重程度无显著差异。

化脓性脑膜炎可引起颅内炎症反应,致病菌进入脑脊液后大量繁殖,导致炎症细胞因子大量释放,引起血脑屏障通透性增加,大量白细胞、血浆蛋白进入脑脊液^[12-13]。细菌对脑脊液中葡萄糖的分解增加,引起脑脊液中糖含量明显减少^[14]。乳酸脱氢酶是临床常用的检验指标,其在病理性原因的作用下回显著升高且其不易受到非疾病因素的影响,具有较高的灵敏度^[15]。本研究发现,难治性化脓性脑膜炎患儿的总有效率、脑脊液糖含量低于普通化脓性脑膜炎患儿,难治性化脓性脑膜炎患儿惊厥发生率、脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数、乳酸脱氢酶含量均高于普通化脓性脑膜炎患儿。这一结果提示,新生儿难治性化脓性脑膜炎患儿的疗效较差,更易发生惊厥,脑脊液糖含量更低、脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数、乳酸脱氢酶含量更高。这是由于难治性化脓性脑膜炎患儿对治疗的反应性差,颅脑炎症反应程度、脑水肿程度更重,颅内压更高,其脑组织的损伤更加严重,因此更易发生惊厥。

新生儿难治性化脓性脑膜炎发病的影响因素是发生惊厥、脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数、乳酸脱氢酶含量、脑脊液糖含量。提示在今后的临床工作中,应重视观察患儿是否发生惊厥,做好脑脊液糖含量、脑脊液蛋白含量、脑脊液白细胞计数、乳酸脱氢酶含量检测,以便更好地掌握患儿的病情变化。

综上所述,影响新生儿难治性化脓性脑膜炎发病的因素较多,临床医师应给予相应的干预措施,以预防该疾病的发生。

参考文献

- [1] 任荣,白亚飞,罗少龙. 新生儿化脓性脑膜炎的临床特点、病原菌分布及预后影响因素分析[J]. 海南医学, 2022, 33(21): 2798-2801.
- [2] Otake S, Okada Y, Forsythe SJ, et al. Meningitis and brain abscess formation caused by *Cronobacter malonaticus* sequence type 440 in a full term neonate[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(11): 1648-1652.
- [3] 李笑, 彭小明, 颜卫群, 等. 新生儿难治性化脓性脑膜炎的临床特点分析[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2020, 29(6): 356-360.
- [4] 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: 349-351.
- [5] 张玲毓, 胡越. 儿童化脓性脑膜炎流行病学、治疗及遗传学研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(8): 519-523.
- [6] 侯秋英, 应勤来, 张梅娟, 等. 新生儿化脓性脑膜炎神经系统并发症与血清NSE、S-100B、NT-proCNP水平的关系研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(18): 2009-2012.
- [7] 何疏梅, 赵晓芬, 和灿林, 等. 新生儿难治性化脓性脑膜炎临床特点及高危因素分析[J]. 中国医药导报, 2022, 19(24): 93-97.
- [8] 王译, 胡旭红, 曾雯, 等. 70例新生儿难治性化脓性脑膜炎临床特征分析[J]. 发育医学电子杂志, 2021, 9(6): 413-419.
- [9] 李承燕, 黄炳龙, 王优. 新生儿化脓性脑膜炎不同细菌感染的临床特点及近期预后不良危险因素分析[J]. 海南医学, 2021, 32(6): 723-726.
- [10] 王睿, 尹飞. 新生儿化脓性脑膜炎91例临床分析[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(6): 919-922.
- [11] 陈斌, 吴菲潇, 曹云, 等. 磁共振成像表现扩散系数变化对新生儿化脓性脑膜炎脑损伤纵向评估[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(5): 344-350.
- [12] 郑孟秋, 曹传顶, 丁颖, 等. 81例新生儿化脓性脑膜炎临床分析[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(5): 440-446.
- [13] 李静, 杨赞章, 张娜, 等. 化脓性脑膜炎患儿血清、脑脊液促炎因子水平变化及其与病情、血脑屏障破坏程度的关系[J]. 山东医药, 2020, 60(14): 71-73.
- [14] 王海如, 秦梓健, 王斌, 等. 新生儿化脓性脑膜炎并发脑白质损伤危险因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(2): 104-109.
- [15] Demaerel V, Vermeulen F, Desmet L, et al. A 2-year-old boy with an unusual bacterial meningitis and multiple brain abscesses[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021, 10(2): 207-209.

(收稿日期: 2024-06-25)

(校对编辑: 江丽华)