

新生儿化脓性脑膜炎的临床特点及预后不良危险因素分析

李承燕, 何永忠, 黄炳龙, 敖 当 (广东医科大学附属第一医院儿科, 广东湛江 524001)

摘 要: **目的** 分析新生儿化脓性脑膜炎临床特点及预后不良的危险因素。**方法** 回顾性分析95例新生儿化脓性脑膜炎患儿的临床资料, 按Glasgow临床结局评分分为预后良好组(44例)与预后不良组(51例), 比较两组的一般情况、临床特点及实验室检查结果, 并通过多因素Logistic回归分析预后不良的危险因素。**结果** 预后不良组住院时间长于预后良好组($P<0.01$), 而惊厥及脑脊液(CSF)白细胞 $\geq 500 \times 10^6/L$ 、糖浓度 $\leq 1.5 \text{ mmol/L}$ 、细菌培养阳性率等显著高于预后良好组($P<0.05$)。住院时间长($>21 \text{ d}$)、CSF糖降低($\leq 1.5 \text{ mmol/L}$)是预后不良的独立危险因素。**结论** 住院时间越长、CSF糖浓度越低, 新生儿化脓性脑膜炎并发症及后遗症发生率越高。

关键词: 化脓性脑膜炎; 临床特点; 预后不良; 危险因素

中图分类号: R 722.13

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)05-0628-04

Clinical characteristics and risk factor of poor prognosis in neonatal purulent meningitis

LI Cheng-yan, HE Yong-zhong, HUANG Bing-long, AO Dang (Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical features and risk factors of poor prognosis in neonatal purulent meningitis (NPM). **Methods** Clinical data of 95 NPM cases were retrospectively reviewed. According to the Glasgow clinical outcome score, they were divided into favorable prognosis ($n=44$) and poor prognosis groups ($n=51$). The general information, clinical characteristics and laboratory examination resultings were compared between two groups, and risk factors of poor prognosis were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results** Compared with favorable prognosis group, hospital stay, convulsion, and leucocytes $\geq 500 \times 10^6/L$, sugar $\leq 1.5 \text{ mmol/L}$, and positive bacterial culture of cerebrospinal fluid (CSF) were higher in poor prognosis group ($P<0.01$ or 0.05). Long hospital stay ($>21 \text{ d}$) and CSF sugar $\leq 1.5 \text{ mmol/L}$ were independent risk factors for poor prognosis. **Conclusion** The incidence of complications and sequelae is correlated positively with hospital stay and negatively with CSF sugar in NPM.

Key words: purulent meningitis; neonate; prognosis; risk factor

新生儿由于免疫功能差, 血脑屏障发育不完善, 导致新生儿细菌性脑膜炎发生率高^[1]。近年来, 随着新生儿医学及重症监护技术的发展, 新生儿化脓性脑膜炎急性期的病死率有所下降, 但总体预后仍不容乐观, 至少25%患儿留下了听力损伤、癫痫、脑积水、智力和/或运动障碍等后遗症^[2]。新生儿化脓性脑膜炎通常早期症状体征无特异性, 因此临床上了解新生儿化脓性脑膜炎的不良预后危险因素, 对降低其病死率、致残率至关重要。本研究通过对95例新生儿化脓性脑膜炎病例的回顾性分析, 探讨新生儿化脓性脑膜炎临床特点及预后不良的危险因素, 为临床诊治提供参考。

1 资料和方法

收稿日期: 2020-04-23; 修订日期: 2020-06-13

作者简介: 李承燕(1986-), 女, 博士, 主治医师

1.1 病例与分组

将2014年1月至2019年12月广东医科大学附属第一医院新生儿科收治的化脓性脑膜炎患儿的临床资料进行回顾性研究。纳入标准: 符合新生儿化脓性脑膜炎诊断标准^[3]。排除标准: (1)临床资料记录不完整者; (2)合并先天畸形者; (3)合巨细胞病毒、梅毒或真菌感染者; (4)先天性免疫缺陷者; (5)合并颅内出血者。按Glasgow临床结局评分进行分类^[4], 将Glasgow 5分者纳入预后良好组, Glasgow 1~4分者纳入预后不良组。在95例患儿中, 预后良好组有44例, 预后不良组有51例。

1.2 方法

收集患儿的临床资料, 包括一般情况、临床特点及实验室检查数据。收集起病首次血常规、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、血生化及首次脑脊液(CSF)常规、生化和病原体培养等指标。对预后良好

组与不良组的一般资料、临床特点及实验室检查等全面进行统计学分析。

1.3 统计学处理

应用SPSS 25.0统计软件分析数据,计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较行 t 检验;采用Logistic回归分析进行独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共收治110例患儿,排除临床资料不完整10例以及合并脑出血3例、其他感染2例,最终符合纳入标准者95例。其中男65例,女30例;胎龄28~42周,平均 (38.24 ± 2.80) 周;出生身体质量 $1.25 \sim 4.50$ kg,平均 (3.06 ± 0.56) kg。预后良好组中男30例,女14例;预后不良组中男35例,女16例,两组在胎龄、性别比例、发病日龄及出生身体质量等差异无统计学意义($P > 0.05$),预后不良组的住院时间显著长于预后良好组($P < 0.01$),见表1。

2.2 两组临床特点的单因素分析

95例患者中剖宫产18例(18.9%),胎膜早破11例(11.6%);出现发热76例(80.0%),反应低下29例(30.5%),惊厥15例(15.8%),肌张力增高35例(36.8%),前囟饱满18例(18.9%),意识障碍14例(14.7%)。预后不良组的惊厥发生率显著高于预后良好组($P < 0.05$),而两组在产式、胎膜早破、发热、反

应低下、肌张力增高、意识障碍等发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 实验室检查

CSF培养培养阳性35例(36.8%),其中大肠埃希菌20例(21.1%),无乳链球菌5例,表皮葡萄球菌5例,溶血性链球菌4例,解链食子酸盐链球菌巴斯德亚种1例。外周血白细胞(WBC) $> 4 \times 10^9/L$ 或 $< 12 \times 10^9/L$ 、PCT ≥ 1 ng/L、CRP ≥ 10 mg/L、血钠 < 135 mmol/L及CSF蛋白 ≥ 1 g/L、CSF腺苷脱氨酶(ADA)值 ≥ 5 U/L等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。预后不良组CSF WBC $\geq 500 \times 10^6/L$ 、CSF糖 ≤ 1.5 mmol/L及CSF培养阳性者高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 预后不良的独立危险因素分析

将住院时间、惊厥、CSF白细胞 $\geq 500 \times 10^6/L$ 、CSF糖 ≤ 1.5 mmol/L及CSF培养阳性纳入多因素Logistic回归分析,结果显示住院时间长(> 21 d)及CSF糖浓度降低(≤ 1.5 mmol/L)是新生儿化脓性脑膜炎预后不良的独立危险因素,见表4。

3 讨论

新生儿化脓性脑膜炎发病率高,与自身未发育成熟的免疫系统及不完善血脑屏障等有关,导致病原菌转移到脑组织引起化脓性感染,其致死率、病死率较高^[1]。本研究显示新生儿化脓性脑膜炎预后不良发生率为53.7%,略高于其他年龄段患者^[5],可

表1 两组一般资料的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	胎龄/周	发病日龄/d	出生体质量/kg	住院时间/d
预后良好组	44	38.59 ± 2.44	14.73 ± 8.82	3.08 ± 0.50	21.75 ± 14.14
预后不良组	51	37.97 ± 3.05	12.41 ± 8.05	3.03 ± 0.62	32.04 ± 15.54^a

与预后良好组比较:^a $P < 0.01$

表2 两组患者临床特点单因素分析

例(%)

组别	<i>n</i>	剖宫产	胎膜早破	发热	反应低下	惊厥	肌张力增高	前囟饱满	意识障碍
预后良好组	44	11(25.0)	4(9.1)	38(86.4)	12(27.3)	3(6.8)	16(36.4)	5(11.4)	8(18.2)
预后不良组	51	7(13.7)	7(13.7)	38(74.5)	17(33.3)	12(23.5) ^a	19(37.3)	13(25.5)	6(11.8)

与预后良好组比较:^a $P < 0.05$

表3 两组患者实验室检查结果单因素分析

例(%)

组别	<i>n</i>	血WBC $> 4 \times 10^9/L$	血CRP ≥ 10 mg/L	血PCT ≥ 1 ng/L	血钠 < 135 mmol/L	CSF WBC $\geq 500 \times 10^6/L$	CSF蛋白 ≥ 1 g/L	CSF糖 ≤ 1.5 mmol/L	CSF ADA值 ≥ 5 U/L	CSF 培养阳性
预后良好组	44	25(56.8)	21(47.7)	11(25.0)	3(6.8)	10(22.7)	30(68.2)	11(25.0)	13(29.5)	9(20.5)
预后不良组	51	30(58.8)	20(39.2)	17(33.3)	5(9.8)	22(43.1) ^a	39(76.5)	33(64.7) ^a	20(39.2)	26(51.0) ^a

与预后良好组比较:^a $P < 0.05$

表4 新生儿化脓性脑膜炎预后的多因素Logistic回归分析

变量	β 值	Wald	P值	OR值	95%CI
住院时间长(>21 d)	1.174	5.474	0.019	3.235	1.210~8.650
CSF白细胞数($\geq 500 \times 10^6/L$)	0.282	0.238	0.626	1.325	0.427~4.112
CSF糖浓度(≤ 1.5 mmol/L)	1.162	4.278	0.039	3.198	1.063~9.621
CSF培养阳性	0.774	1.627	0.202	2.105	0.671~6.602
惊厥	1.115	2.158	0.142	3.050	0.689~13.505

见新生儿化脓性脑膜炎总体预后较其他年龄段儿童不容乐观。有研究报道新生儿化脓性脑膜炎死亡率高达15.9%，远期神经后遗症发生率21.6%^[6]，提示及早识别预后不良高危因素对其进行早期干预并积极有效随访，有助于改善预后。国内外诸多研究对儿童化脓性脑膜炎不良预后的影响因素进行研究，并提出了多个与不良预后相关的临床及实验室指标^[5-7]，但由于研究对象选择的差异，不同研究报道的影响因素并不一致。

本研究发现预后不良组住院时间明显长于预后良好组，且为预后不良独立危险因素，与既往研究相似^[7]。这由于预后不良组并发症高，病情迁延所致。新生儿化脓性脑膜炎临床表现较不典型，常见临床表现有发热等感染中毒症状、急性脑功能障碍及颅内高压症状等^[3]。本研究显示发热是新生儿化脓性脑膜炎最常见症状，其次肌张力增高及反应低下，与文献报道相似^[6-7]。有研究显示，惊厥是发生神经系统后遗症或死亡的危险因素，后期惊厥与后遗症发生的相关性更强^[8]。本研究在单因素分析发现惊厥发生率在预后不良组显著增高，但多因素Logistic回归分析惊厥并非是预后不良的独立危险因素，本研究资料惊厥发生率低于国内研究^[5]，与国外研究相符^[6]，可见惊厥发生率可能对多因素分析结果造成影响，需要进一步性大样本流行病学调查明确其是否可作为预后不良的因素。

目前新生儿化脓性脑膜炎病原菌检出率不高，本研究病原菌检出率仅36.8%，与研究相仿^[6,9]。在不同国家或地区，引起新生儿化脓性脑膜炎的病原菌不完全相同，在发达国家以B族链球菌(GBS)和大肠埃希菌多见^[10]，在我国新生儿化脓性脑膜炎病原菌常见大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌及链球菌^[11]。本研究发现在新生儿化脓性脑膜炎中大肠埃希菌感染率最高，与国内报道相近，其次GBS及凝固酶阴性葡萄球菌。本研究结果显示35例明确病菌的患儿中，大肠埃希菌有20例，占57.1%，是新生儿化脓性脑膜炎感染率最高的菌种。

目前多个研究提示由于研究人群就诊前都不同

程度使用抗生素治疗，且新生儿在严重感染时机体反应较差，儿童外周血感染及生化指标异常，如血WBC $>4 \times 10^9/L$ 或 $<12 \times 10^9/L$ 、血PCT ≥ 1 ng/L、血CRP ≥ 10 mg/L及血钠 <135 mmol/L等，是否可作为预后不良的指标尚无统一论^[5,12]。本研究发现外周血感染指标及生化结果异常不能作为预后不良的因素。而国外文献报道CSF糖降低(≤ 1.5 mmol/L)提示预后不良^[12]，本研究与其相仿。多因素回归分析CSF糖降低(≤ 1.5 mmol/L)是预后不良的独立危险因素，结合OR值可见，CSF糖浓度越低，患儿发生并发症和后遗症的风险越高。

综上所述，住院时间长(>21 d)及CSF糖浓度降低(≤ 1.5 mmol/L)是新生儿化脓性脑膜炎预后不良的独立危险因素。在临床工作中，及早识别有上述危险因素的高危患儿，加强早期干预及神经康复，减少远期不良预后发生率。由于本研究样本量有限，关于新生儿化脓性脑膜炎远期预后仍需多中心、大样本的长期观察随访。

参考文献:

- [1] KAVUNCUOGLU S, GURSOY S, TUREL O, et al. Neonatal bacterial meningitis in Turkey: epidemiology, risk factors, and prognosis[J]. J Infect Dev Ctries, 2013, 7(2):73-81.
- [2] MOLYNEUX E M, DUBE Q, NEWBERRY L. Improving the outcome of bacterial meningitis in newborn infants in Africa: reflections on recent progress[J]. Curr Opin Infect Dis, 2015, 28(3): 215-520.
- [3] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 520-522.
- [4] KASTENBAUER S, PFISTER H W. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases[J]. Brain, 2003, 126(5): 1015-1025.
- [5] 张惠琴, 张静静, 陶小娟, 等. 儿童细菌性脑膜炎的临床特征及预后不良危险因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(24): 1859-1862.

- [6] BEN HAMOUDA H, BEN HAJ KHALIFA A, HAMZA M A, et al. Clinical outcome and prognosis of neonatal bacterial meningitis[J]. Arch Pediatr, 2013, 20(9): 938-944.
- [7] 刘刚, 张二清, 陈荷英, 等. 儿童化脓性脑膜炎不良预后危险因素探讨[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(2): 148-152.
- [8] ZAHID M F, SAAD SHAUKAT M H, AHMED B, et al. Comparison of the clinical presentations of naegleria fowleri primary amoebic meningoencephalitis with pneumococcal meningitis: a case-control study[J]. Infection, 2016, 44(4): 505-511.
- [9] 朱伟伟, 卢刻羽. 100例新生儿不同病原菌化脓性脑膜炎的临床分析及预后因素[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(6): 172-174.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] NAMANI S, MILENKOVIC Z, KUCHARET E, et al. Mortality from bacterial meningitis in children in Kosovo[J]. J Child Neurol, 2012, 27(1): 46-50.

同型半胱氨酸水平与脑血管病认知损伤的关系

李娜¹, 阮炎鹏², 周磊乐^{1*} (1. 广东省开平市中心医院内三科, 广东江门 529300; 2. 广东省江门市人民医院神经内科二区, 广东江门 529000)

摘要:目的 了解同型半胱氨酸(Hcy)水平与脑血管病认知损伤的关系。**方法** 测定100名脑血管病患者(研究组)和100名健康人(对照组)血浆Hcy、叶酸、维生素B₁₂、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量, 分析Hcy水平与蒙特利尔认知评估量表(MMSE)、简明精神状态量表(MoCA)评分的相关性。**结果** 研究组Hcy、hs-CRP、MMP-9、TNF- α 水平和高同型半胱氨酸血症发生率均明显高于对照组, 而叶酸和维生素B₁₂含量低于对照组($P<0.01$)。血浆Hcy水平与MoCA($r=-0.685$, $P<0.05$)、MMSE得分呈负相关($r=-0.623$, $P<0.05$)。**结论** Hcy水平升高可能促进炎症相关因子hs-CRP、MMP-9和TNF- α 表达, 诱发认知功能损伤。

关键词: 同型半胱氨酸; 脑血管病; 认知损伤

中图分类号: R 749

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)04-0631-03

Relationship between homocysteine level and cognitive impairment in cerebrovascular diseases

LI Na¹, RUAN Yan-peng², ZHOU Lei-le^{1*} (1. Department III of Internal Medicine, Kaiping Central Hospital, Jiangmen 529300, China; 2. Department II of Neurology, Jiangmen People's Hospital, Jiangmen 529000, China)

Abstract: Objective To study the relationship between homocysteine level and cognitive impairment in cerebrovascular diseases (CVD). **Methods** Plasma levels of homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), MMP-9 and TNF- α 100 were detected in 100 CVD patients (study group) and 100 healthy subjects (control group). The correlation between homocysteine level and Montreal Cognitive Assessment Scale (MMSE) or Concise Mental State Scale (MoCA) was analyzed. **Results** Compared with control group, levels of homocysteine, hs-CRP, MMP-9, TNF- α and incidence of hyperhomocysteinemia were higher, while levels of folic acid and vitamin B₁₂ were lower in study group ($P<0.01$). Plasma homocysteine level was negatively correlated with MoCA ($r=-0.685$, $P<0.05$) and MMSE scores ($r=-0.623$, $P<0.05$). **Conclusion** The incremental level of homocysteine might induce cognitive impairment through upregulation of inflammatory-associated factors hs-CRP, MMP-9 and TNF- α in CVD.

Key words: homocysteine; cerebrovascular diseases; cognitive impairment

收稿日期: 2020-01-30; 修订日期: 2020-04-07

作者简介: 李娜(1981-), 女, 本科, 主治医师

通信作者: 周磊乐(1976-), 男, 本科, 副主任医师