

大肠埃希菌致新生儿化脓性 脑膜炎 31 例临床分析

朱敏丽 麦菁芸 朱将虎 林振浪

(温州医学院附属育英儿童医院新生儿科, 浙江 温州 325027)

[摘要] 目的 化脓性脑膜炎是导致新生儿死亡、致残的重要病因, 大肠埃希菌是最常见的致病菌, 通过探讨该病的临床特点及耐药性情况, 为早期诊断及合理治疗提供依据。**方法** 对近 10 年 31 例新生儿大肠埃希菌脑膜炎的临床资料进行回顾性分析。**结果** 临床以发热、少吃或拒乳、反应差、惊厥等表现多见。并发低钠血症 17 例、脑积水 8 例、硬膜下积液 2 例、脑室管膜炎 2 例、脑梗死 1 例。CRP 升高 30 例, 占 97%。治愈 14 例, 不良预后 12 例(其中死亡 5 例)。2007 ~ 2011 年大肠埃希菌对常用的青霉素类、头孢菌素类耐药率达 50% 以上, 明显高于 2001 ~ 2006 年。2007 ~ 2011 年产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs) 菌株检出率为 57%, 而 2001 ~ 2006 年未检出产 ESBLs 菌株。**结论** 新生儿大肠埃希菌脑膜炎临床表现多样, 预后欠佳。CRP 检查有较高的早期诊断价值。大肠埃希菌对头孢菌素类抗菌药物耐药性上升最为显著, 产 ESBLs 菌株检出率近年有明显增高趋势。

[中国当代儿科杂志, 2012, 14(12): 910 - 912]

[关键词] 化脓性脑膜炎; 大肠埃希菌; 新生儿
[中图分类号] R512.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8830(2012)12 - 0910 - 03

Clinical analysis of 31 cases of neonatal purulent meningitis caused by *Escherichia coli*

ZHU Min-Li, MAI Jing-Yun, ZHU Jiang-Hu, LIN Zhen-Lang. Department of Neonatology, Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang 325027, China (Lin Z-L, Email: linzhenlang@hotmail.com)

Abstract: Objective Neonatal purulent meningitis is a severe infection responsible for high mortality and disabling sequelae. *Escherichia coli* is the main pathogen of neonatal purulent meningitis. This study explored the clinical characteristics and antibiotic resistance of *Escherichia coli*-induced neonatal meningitis. **Methods** A retrospective chart review was performed. A total of 31 cases of neonatal purulent meningitis caused by *Escherichia coli* were identified in the neonatal intensive care unit between January 1, 2001 and December 31, 2011. The clinical characteristics and antibiotic sensitivity test results were analyzed. **Results** Fever, poor feeding, lethargy and seizure were common clinical signs of neonatal purulent meningitis caused by *Escherichia coli*. Acute complications mainly included hyponatremia (17 cases), hydrocephalus (8 cases), subdural collection (2 cases), ventriculitis (2 cases) and cerebral infarction (1 case). Thirty neonates (97%) had increased CRP levels. Of the 31 patients, 14 cases were cured and 12 had adverse outcomes (5 patients died during hospitalization). *Escherichia coli* strains were resistant (> 50%) to commonly used penicillins and cephalosporins between 2007 and 2011, presenting significantly higher resistance rates than between 2001 and 2006. The detection rate of extended spectrum β -lactamases(ESBLs)-producing strains between 2007 and 2011 increased significantly compared with between 2001 and 2006 (57% vs 0). **Conclusions** The clinical manifestations of neonatal purulent meningitis caused by *Escherichia coli* are non-specific. The outcome is poor. Monitoring of CRP levels is valuable for the early diagnosis of neonatal purulent meningitis. The antimicrobial resistance rates of *Escherichia coli* are increasing, especially to cephalosporins. The percentage of ESBLs-producing strains is increasing over the years.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(12): 910 - 912]

Key words: Purulent meningitis; *Escherichia coli*; Newborn

新生儿化脓性脑膜炎是导致新生儿死亡、致残的重要病因。早期诊断、明确病原菌及选用敏感抗生素治疗是治疗的关键。近年国内外报道均显示大

肠埃希菌是新生儿化脓性脑膜炎最常见的革兰阴性致病菌^[1-3], 但目前对有关大肠埃希菌所致新生儿化脓性脑膜炎临床特点的研究很少。为了解该病的临

[收稿日期] 2012 - 06 - 20; [修回日期] 2012 - 07 - 20
[作者简介] 朱敏丽, 女, 硕士, 主治医师。
[通信作者] 林振浪, 主任医师。

床特点及耐药现状和耐药性发展趋势,现将我院新生儿病房近10年收治的31例新生儿大肠埃希菌脑膜炎临床资料及药敏结果进行回顾性分析,以指导临床早期诊治。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2001年1月至2011年12月我院新生儿科共收治新生儿大肠埃希菌脑膜炎患儿31例,诊断标准为:(1)具有新生儿感染和新生儿化脓性脑膜炎临床表现;(2)脑脊液常规、生化检查符合化脓性脑膜炎脑脊液改变;(3)血培养或者脑脊液培养检出大肠埃希菌。

1.2 方法

对31例新生儿大肠埃希菌脑膜炎患儿的临床表现、实验室检查及预后等临床资料及药敏试验耐药性结果进行回顾性分析。

1.3 统计学分析

应用SPSS 17.0统计学软件对数据进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用率(%)表示,两组耐药率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

近10年我院新生儿科共收治新生儿化脓性脑膜炎269例,血培养或脑脊液培养阳性的病例102例,以大肠埃希菌感染为最多,共31例,其中男19例,女12例;早产儿6例(极低出生体重儿1例),足月儿25例。平均出生胎龄 267 ± 22 d,平均出生体重 2956 ± 127 g。发病时日龄 ≤ 7 d 8例(其中 ≤ 3 d 3例),8~28 d 23例。医院出生25例,私人诊所或家中出生6例;阴道产26例,剖宫产5例。初始治疗:22例选用大剂量青霉素和头孢三嗪或头孢噻肟,8例开始即选用美罗培南治疗,1例为头孢呋新和青霉素,明确诊断或病原菌后,参照药敏试验结果适当调整敏感抗生素,同时给予相应对症支持治疗。31例患儿中治愈14例(45%),好转5例(16%),不良预后12例(39%),其中因严重并发症放弃治疗7例,死亡5例。

2.2 临床表现

临床以发热(29例,94%),少吃或拒乳(23例,74%)、反应差(21例,68%)及惊厥(18例,58%)多

见。18例惊厥患儿中,以多灶性阵挛型为主(10例)。宫内或产时感染8例(家中或诊所出生6例,胎膜早破3例),新生儿肺炎3例,脐炎3例,腹泻病3例,皮肤感染2例,尿路感染2例,头颅血肿感染、化脓性关节炎、皮肤针挑损伤各1例。合并先天性疾病4例(消化道畸形2例,先天性心脏病1例,21-三体综合征1例)。并发低钠血症17例,脑积水8例,代谢性酸中毒6例,头颅血肿5例,多脏器功能受损3例,硬膜下积液2例,脑室管膜炎2例,颅内出血2例,脑梗死1例。

2.3 实验室检查

外周血常规异常23例(74%):白细胞 $> 20 \times 10^9/L$ 11例,白细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 3例,血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 5例。C反应蛋白异常(> 10 mg/L) 30例(97%),其中 > 50 mg/L者25例, > 100 mg/L者13例。白细胞和C反应蛋白两者均正常为1例。脑脊液检查结果:白细胞 $40 \sim 14400 \times 10^6/L$,嗜中性粒细胞 $0.03 \sim 0.93$,蛋白 $0.19 \sim 30$ g/L,氯化物 $97 \sim 122$ mmol/L。血培养阳性27例,脑脊液培养阳性10例(其中3例血培养阴性),腹水培养、脓液培养阳性各1例。2007~2011年产超产谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌株检出率为57%,而2001~2006年未检出产ESBLs菌株。

2.4 药敏试验结果

2001~2006年大肠埃希菌对常用抗生素耐药率低或不耐药;而2007~2011年大肠埃希菌对常用的青霉素类、头孢菌素类耐药率均较高($> 50\%$)。见表1。

表1 不同时期新生儿化脓性脑膜炎大肠埃希菌耐药性比较 [例(%)]

	2001~2006年	2007~2011年	χ^2 值	P值
庆大霉素	3/10(30)	9/20(45)	0.625	0.694
丁胺卡那	0/10(0)	0/21(0)	-	-
氨苄西林	4/10(40)	18/21(86)	6.871	0.015
环丙沙星	0/10(0)	2/20(10)	1.071	0.540
头孢唑肟	0/10(0)	13/21(62)	10.661	0.001
头孢呋新	0/10(0)	12/21(57)	9.323	0.004
头孢噻肟	0/10(0)	12/21(57)	9.323	0.004
头孢他啶	0/10(0)	12/21(57)	9.323	0.004
头孢吡肟	0/10(0)	12/21(57)	9.323	0.004
亚胺培南	0/10(0)	0/21(0)	-	-
氨苄西林/舒巴坦	0/6(0)	11/20(55)	5.720	0.024
阿莫西林/棒酸	0/7(0)	2/20(10)	0.756	1.000
哌拉西林/他唑巴坦	0/7(0)	1/19(5)	0.383	1.000
头孢哌酮/舒巴坦	0/8(0)	0/3(0)	-	-

3 讨论

新生儿化脓性脑膜炎预后欠佳,其病原菌不同于其他年龄患者,在发达国家,B 族链球菌是新生儿化脓性脑膜炎最常见的病原菌,其次为大肠埃希菌^[3]。在我国,近年各地报道新生儿大肠埃希菌感染发病率无明显下降^[4],新生儿大肠埃希菌败血症易并发化脓性脑膜炎^[5],我院近 10 年的资料也显示大肠埃希菌是新生儿化脓性脑膜炎最常见的病原菌之一。

本研究显示新生儿大肠埃希菌脑膜炎表现非特异性,以发热、少吃或拒乳、反应差较常见,除 2 例早产儿无发热外(发病时校正胎龄分别为 30⁺2 周及 32⁺3 周,其中 1 例表现为体温偏低),其余病例均有发热表现。神经系统表现则以惊厥最为常见,常表现为多灶性阵挛型发作,疾病早期表现不典型,早期诊断不易。本研究中,血常规检查异常率达 74%,而 C 反应蛋白异常率更高达 97%,其中 >100 mg/L 者 13 例,最高达 250 mg/L,提示血常规和 C 反应蛋白对早期诊断有一定的价值。Hemmati 等^[6]报道也认为 C 反应蛋白检查对早期诊断有较高的价值,并认为持续的 C 反应蛋白升高不仅提示持续感染,也提示化脓性脑膜炎严重的并发症如脑积水等。本研究中,约有 55% 的病例发生低钠血症,考虑炎症刺激垂体后叶致抗利尿激素过量分泌引起,低钠血症可加重脑水肿,致惊厥和意识障碍加重,或直接因低钠血症引起惊厥发作。

新生儿化脓性脑膜炎病原菌一般认为与败血症一致,但有些脑膜炎可无败血症,而由病原菌直接侵入脑膜或仅有短暂的菌血症。本研究中有 3 例血培养阴性,脑脊液培养阳性即符合,其中 1 例患儿入院第 1 天脑脊液检查正常,2 d 后复查异常。国外学者主张对任何疑诊为败血症的患儿应常规做脑脊液检查,由于已用过抗生素或菌血症、败血症期细菌虽通过血脑屏障,但脑脊液尚未发生炎症反应,此时脑脊液改变不典型,可能正常。故临床上疑诊为脑膜炎第 1 次腰穿脑脊液正常者,必要时做第 2 次腰穿,并进行综合分析,以免延误诊断和治疗。

近年来,大肠埃希菌在新生儿感染中耐药性发展较快,以对头孢菌素类抗菌药物耐药性上升最为显著,且呈多重耐药趋势^[5,7]。本研究中大肠埃希菌对常用的青霉素、头孢菌素耐药性较高,对头孢哌

酮/舒巴坦、亚胺培南未发现耐药,对环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率低,对常用头孢类较国内文献报道的耐药性更高^[1-2],应引起临床高度重视。

大肠埃希菌对 β-内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制是产 ESBLs,β-内酰胺类抗菌药物尤其是头孢菌素类是细菌产 ESBLs 强有力的诱导剂。本研究发现大肠埃希菌 2007~2011 年组较 2001~2006 年组对头孢类等耐药率显著上升,考虑与本科近年来将头孢类作为临床第一线用药有关。另外,2007~2011 年组产 ESBLs 菌株(57%)较 2001~2006 年组(0)明显升高,与大肠埃希菌对头孢菌素类耐药率增高相平行,亦说明大肠埃希菌对头孢菌素类耐药率的快速增长可能主要与产生 ESBLs 有关。

目前因大肠埃希菌 ESBLs 阳性率高,对头孢菌素类耐药率高,应避免经验性首选用药,另外,加酶抑制剂复合抗菌药物如头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等虽敏感性高,但脑脊液通透性低,故对化脓性脑膜炎患儿不宜选用。由于碳青霉烯类美罗培南脑脊液浓度高,重症患儿可选用。一旦确诊大肠埃希菌脑膜炎,对不产 ESBLs 菌株感染的患者可使用头孢噻肟、头孢曲松;产 ESBLs 菌株感染的患儿则首选美罗培南。同时,由于 ESBLs 菌株可经质粒介导在不同菌株间传递,临床上一旦发现产 ESBLs 菌感染的病例,应及时采取隔离措施以避免医院内产 ESBLs 菌株的流行。

[参 考 文 献]

[1] 赖源,李先斌,尤灿,张林,蒋玉莲. 156 例新生儿化脓性脑膜炎病原菌分布及其耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志,2007,6(2):117-119.
[2] 邱玉芳,晏路标,余章斌. 新生儿化脓性脑膜炎临床特征和病原菌变迁及耐药性分析[J]. 现代医学,2008,36(5):334-337.
[3] Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 cases in 7 years[J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(3): 212-217.
[4] 朱绪亮,杨嘉琛,吴星恒,赵玲,陈晓. 176 例新生儿败血症临床分析[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(5):407-409.
[5] 朱敏丽,林振浪,林锦. 新生儿大肠杆菌败血症临床及耐药性变迁分析[J]. 中国新生儿科杂志,2009,24(4):217-219.
[6] Hemmati F, Pishva N. C-reactive protein as an indicator of aqueductal gliosis and hydrocephaly inneonatal meningitis[J]. Singapore Med J, 2008, 49(6): e163.
[7] 敖当,张慧琼,蔡娜莉. 新生儿败血症病原菌十年变迁及耐药性分析[J]. 中国新生儿科杂志,2008,23(5):261-264.

(本文编辑:王庆红)