

论著·临床研究

新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素分析

刘梦迪 徐发林 段稳丽 刘嘉欣 李潇男 刘亚璇 王银娟

(郑州大学第三附属医院新生儿科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素。**方法** 回顾性分析 152 例细菌性脑膜炎新生儿的临床资料, 根据转归分为预后良好组 ($n=122$) 与预后不良组 ($n=30$), 比较两组患儿的一般情况、首发症状及实验室检查结果, 分析预后不良的危险因素。**结果** 预后不良组极低出生体重、外周血 WBC $<5 \times 10^9/L$ 或 $>20 \times 10^9/L$ 、C-反应蛋白 $>50 \text{ mg/L}$ 、脑脊液 WBC $>500 \times 10^6/L$ 、脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$ 、脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$ 比例高于预后良好组 ($P<0.05$), 血培养和/或脑脊液培养阳性率、革兰阳性菌及无乳链球菌培养阳性率高于预后良好组 ($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, 脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$ 、脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$ 是新生儿细菌性脑膜炎预后不良的独立危险因素。**结论** 脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$ 、脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$ 是新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素。
[中国当代儿科杂志, 2019, 21(11): 1064-1068]

[关键词] 脑膜炎; 细菌; 预后; 新生儿

Risk factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis

LIU Meng-Di, XU Fa-Lin, DUAN Wen-Li, LIU Jia-Xin, LI Xiao-Nan, LIU Ya-Xuan, WANG Yin-Juan. Department of Neonatology, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Xu F-L, Email: xufalin72@126.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 152 children with neonatal bacterial meningitis. According to their prognosis, they were divided into a good prognosis group with 122 children and a poor prognosis group with 30 children. The two groups were compared in terms of general status, initial symptoms, and laboratory findings, and the risk factors for poor prognosis were analyzed. **Results** Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had a significantly higher proportion of children with a very low birth weight, a peripheral blood white blood cell count (WBC) of $<5 \times 10^9/L$ or $>20 \times 10^9/L$, a C-reactive protein level of $>50 \text{ mg/L}$, a cerebrospinal fluid (CSF) WBC of $>500 \times 10^6/L$, a CSF glucose level of $<1 \text{ mmol/L}$, or a CSF protein level of $>2 \text{ g/L}$, as well as significantly higher positive rates of blood culture and/or CSF culture, Gram-positive bacteria, and *Streptococcus agalactiae* ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that a CSF glucose level of $<1 \text{ mmol/L}$ and a CSF protein level of $>2 \text{ g/L}$ were independent risk factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis. **Conclusions** A CSF glucose level of $<1 \text{ mmol/L}$ and a CSF protein level of $>2 \text{ g/L}$ are risk factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(11): 1064-1068]

Key words: Meningitis; Bacteria; Prognosis; Neonate

细菌性脑膜炎是新生儿常见的感染性疾病之一,起病急,临床症状不典型,病情重,病死率高。据统计,新生儿细菌性脑膜炎发生率占活产新生儿的0.02%~0.1%,早产儿可高达3%^[1]。近二十年来,新生儿细菌性脑膜炎病死率由25%降至10%,但

致残率并无明显变化^[2-3],20%~50%存活者可遗留失听、失明、癫痫、脑积水、智力和/或运动障碍等后遗症^[4]。早期识别影响细菌性脑膜炎预后的因素,及时予以针对性干预,对降低患儿病死率及致残率意义重大^[2]。国内外有关成人及儿童细菌性

[收稿日期] 2019-07-17; **[接受日期]** 2019-09-17

[作者简介] 刘梦迪,女,硕士研究生,医师。

[通信作者] 徐发林,男,主任医师,教授。Email: xufalin72@126.com。

脑膜炎预后影响因素的研究较多,但仅以新生儿为研究对象的尚少;且关于预后与围生期情况、临床表现及实验室检查之间关系的结论亦不尽相同^[5-9]。现就本院152例细菌性脑膜炎新生儿的临床资料及预后进行分析,旨在探讨新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素,为临床诊治、预后评估及出院后管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2013年6月至2018年6月于郑州大学第三附属医院新生儿科住院的细菌性脑膜炎患儿为研究对象,纳入标准:(1)符合细菌性脑膜炎诊断标准(满足2条中任意1条即可诊断)^[1],即①有感染临床表现且脑脊液培养阳性;②有感染临床表现,脑脊液培养阴性但脑脊液WBC升高(足月儿:日龄<1周, $>32 \times 10^6/L$;日龄 ≥ 1 周, $>10 \times 10^6/L$ 。早产儿: $>29 \times 10^6/L$)、糖浓度降低($<1.1 \sim 2.2 \text{ mmol/L}$ 或低于同期血糖的50%)及蛋白含量升高(足月儿 $>0.1 \sim 1.7 \text{ g/L}$,早产儿 $>0.65 \sim 1.5 \text{ g/L}$)。(2)确诊日龄 $\leq 28 \text{ d}$ 者。排除标准:(1)合并新生儿缺氧缺血性脑病、胆红素脑病、先天性遗传代谢病及神经系统发育畸形(如脑脊膜膨出、脊柱裂等)者;(2)临床资料记录不完整者。

1.2 分组

依据患儿出院转归情况分为预后良好组与预后不良组。预后不良指出现细菌性脑膜炎并发症(硬膜下积液、脑室管膜炎、脑积水、脑软化、脑脓肿)、放弃治疗或死亡^[1,10-11]。

1.3 临床资料收集

设计新生儿细菌性脑膜炎调查表,收集以下资料,包括性别、出生胎龄(gestational age, GA)、出生体重(birth weight, BW)、围生期情况、发病日龄、首发症状、并发症、确诊时实验

室检查结果[脑脊液常规、生化及培养,血常规, C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)及血培养]、头颅影像学检查、住院天数、住院费用、临床转归等。

相关定义及检查方法:(1)早发型及晚发型细菌性脑膜炎^[11]:生后7d以内(0~6d)出现感染症状定义为早发型脑膜炎,7~28d出现感染症状为晚发型脑膜炎。(2)并发症诊断:主要依据临床表现及影像学检查结果。(3)影像学检查:头颅MRI或CT在感染2~3周或出现不明原因病情加重或惊厥、颅内压增高、头围增大等异常临床表现时进行;头颅B超住院期间每周1次,必要时根据病情适当增加。(4)培养阳性:指血培养和/或脑脊液培养阳性。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件进行数据处理。计量资料以中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例数和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或Fisher精确概率法。多因素logistic回归分析进行独立危险因素的分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较

最终共纳入152例患儿,其中预后良好组122例(80.3%),预后不良组30例(19.7%)。两组患儿性别、GA、出生方式、胎膜早破 $>18 \text{ h}$ 、羊水污染、宫内窘迫、窒息史、发病日龄方面差异均无统计学意义($P > 0.05$);预后不良组患儿极低出生体重比例、住院时间及住院费用均高于预后良好组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患儿首发症状比较

两组患儿各种首发症状发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表1 预后良好组与预后不良组一般情况比较

项目	预后良好组 (n=122)	预后不良组 (n=30)	Z/ χ^2 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	73(59.8)	15(50.0)	0.956	0.328
女	49(40.2)	15(50.0)		
GA [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	39.0(37.0, 40.0)	38.5(35.0, 40.0)	-1.246	0.213
32周 $\leq$ GA<37周 [例 (%)]	22(18.0)	6(20.0)	0.062	0.803
GA<32周 [例 (%)]	5(4.1)	3(10.0)	0.707	0.401
BW [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	3 200(2 650, 3 500)	3 100(2 100, 3 550)	-0.950	0.342
1 500 g $\leq$ BW<2 500 g [例 (%)]	21(17.2)	8(26.7)	1.394	0.238
BW<1 500 g [例 (%)]	1(0.8)	4(13.3)	-	0.006
剖宫产 [例 (%)]	69(56.6)	12(40.0)	2.652	0.103
胎膜早破>18 h [例 (%)]	15(12.3)	3(10.0)	0.001	0.974
羊水污染 [例 (%)]	32(26.2)	4(13.3)	2.216	0.137
宫内窘迫 [例 (%)]	19(15.6)	4(13.3)	0.001	0.982
窒息史 [例 (%)]	16(13.1)	4(13.3)	0.000	1.000
早发型 [例 (%)]	59(48.4)	15(50.0)	0.026	0.872
发病日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	7.0(3.0, 12.0)	6.5(3.0, 11.0)	-0.165	0.869
住院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	17(13, 21)	25(19, 43)	-3.657	<0.001
住院费用 [$M(P_{25}, P_{75})$, 元]	20 637.84(14 746.49, 26 293.09)	29 921.58(20 274.03, 61 239.50)	-3.564	<0.001

注: [GA] 出生胎龄; [BW] 出生体重。

表2 预后良好组与预后不良组首发症状比较 [例 (%)]

项目	预后良好组 (n=122)	预后不良组 (n=30)	χ^2 值	P 值
发热	79(64.8)	16(53.3)	1.340	0.247
精神反应差	15(12.3)	5(16.7)	0.111	0.739
黄疸	11(9.0)	4(13.3)	0.136	0.712
呼吸暂停/窘迫	8(6.6)	2(6.7)	0.000	1.000
喂养困难	5(4.1)	3(10.0)	0.707	0.401
易激惹	3(2.5)	0(0)	-	1.000
惊厥	1(0.8)	0(0)	-	1.000

2.3 两组患儿实验室检查比较

预后不良组外周血 WBC $<5 \times 10^9/L$ 或 $>20 \times 10^9/L$ 、CRP $>50 \text{ mg/L}$ 、脑脊液 WBC $>500 \times 10^6/L$ 、脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$ 、脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$ 比例均高于预后良好组 ($P<0.05$)，见表3。

表3 预后良好组与预后不良组实验室检查比较 [例 (%)]

项目	预后良好组 (n=122)	预后不良组 (n=30)	χ^2 值	P 值
外周血 WBC $<5 \times 10^9/L$ 或 $>20 \times 10^9/L$	14(11.5)	11(36.7)	9.362	0.002
PLT $<100 \times 10^9/L$	20(16.4)	6(20.0)	0.128	0.720
CRP $>50 \text{ mg/L}$	9(7.4)	7(23.3)	4.925	0.026
脑脊液 WBC $>500 \times 10^6/L$	11(9.0)	15(50.0)	28.523	<0.001
脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$	9(7.4)	20(66.7)	54.825	<0.001
脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$	10(8.2)	16(53.3)	34.597	<0.001

注: [WBC] 白细胞; [PLT] 血小板; [CRP] C-反应蛋白。

2.4 两组患儿病原菌分析

152例患儿培养阳性37例(24.3%)，其中血培养阳性29例(19.1%)，脑脊液培养阳性17例(11.2%)，二者培养一致有9例；病原菌为革兰阴性菌21例(56.8%)，革兰阳性菌16例(43.2%)。

预后不良组血培养和/或脑脊液培养阳性率、革兰阳性菌培养阳性率高于预后良好组($P<0.05$)；革兰阳性菌中，预后不良组无乳链球菌培养阳性率高于预后良好组($P<0.05$)，余细菌培养阳性率两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.5 新生儿细菌性脑膜炎预后的危险因素分析

将两组间单因素分析差异有统计学意义的因素包括极低出生体重、外周血WBC $<5 \times 10^9/L$ 或 $>20 \times 10^9/L$ 、CRP $>50 \text{ mg/L}$ 、脑脊液WBC $>500 \times 10^6/L$ 、脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$ 、脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$ 比例及血培养和/或脑脊液培养阳性率作为自变量，以预后不良作为因变量，进行多因素logistic回归分析发现，脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$ 、脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$ 是新生儿细菌性脑膜炎预后不良的独立危险因素，见表5。

表4 预后良好组与预后不良组病原菌比较 [例(%)]

项目	预后良好组 (n=122)	预后不良组 (n=30)	χ^2 值	P 值
培养阳性	23(18.9)	14(46.7)	12.387	<0.001
革兰阴性菌	15(12.3)	6(20.0)	0.641	0.423
大肠埃希菌	7(5.7)	3(10.0)	0.187	0.665
肺炎克雷伯菌	7(5.7)	2(6.7)	0.000	1.000
臭鼻克雷伯菌	0(0)	1(3.3)	—	0.211
长期肠杆菌	1(0.8)	0(0)	—	1.000
革兰阳性菌	8(6.6)	8(26.7)	7.174	0.007
表皮葡萄球菌	3(2.5)	1(3.3)	—	1.000
无乳链球菌	0(0)	2(6.7)	—	0.043
产单核细胞李斯特菌	1(0.8)	1(3.3)	—	0.378
屎肠球菌	1(0.8)	1(3.3)	—	0.378
牛链球菌	0(0)	1(3.3)	—	0.211
血液链球菌	0(0)	1(3.3)	—	0.211
缓症链球菌	0(0)	1(3.3)	—	0.211
溶血葡萄球菌	1(0.8)	0(0)	—	1.000
人葡萄球菌	1(0.8)	0(0)	—	1.000
伊奴凡李斯特菌	1(0.8)	0(0)	—	1.000

表5 新生儿细菌性脑膜炎预后不良的多因素 logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数项	-2.937	0.420	48.884	<0.001		
脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$	2.432	0.687	12.536	<0.001	11.380	2.961~43.732
脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$	1.380	0.634	4.739	0.029	3.975	1.147~13.772

3 讨论

新生儿细菌性脑膜炎是生后4周内由细菌引起的脑膜炎症，由于免疫功能低下，血脑屏障发育不成熟、通透性大，新生儿较其他年龄段儿童更易发生^[10]；其临床表现不特异，早期识别困难，病死率高，且存活者常遗留不同形式的后遗症，给家庭造成沉重的负担。

本研究中，与预后良好组相比，预后不良组极低出生体重比例升高而出生胎龄差异无统计学意义；而Lin等^[5]认为早产是新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素，未对出生胎龄及体重进一步分析。本研究发现，围生期感染高危因素如胎膜早破 $>18 \text{ h}$ 、羊水污染、宫内窘迫、窒息史，并非新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素，

与华雪莹等^[6]研究一致。本研究中，新生儿细菌性脑膜炎常见首发症状依次是发热、精神反应差、黄疸、呼吸暂停/窘迫、喂养困难、易激惹、惊厥，但未发现各种首发症状对其预后不良有提示意义；台湾一项研究认为入院时或住院期间惊厥发作是其预后不良的危险因素^[5]；国外一项研究报道提示入院时精神反应差是其预后不良的危险因素^[7]；而Tan等^[8]发现喂养困难为其预后不良的危险因素。

本研究中，外周血WBC $<5 \times 10^9/L$ 或 $>20 \times 10^9/L$ 、CRP $>50 \text{ mg/L}$ 比例在预后不良组中较高，但并非预后不良的危险因素，这些指标异常提示败血症等严重感染，发生血源性传播的细菌性脑膜炎机率增大；而国内一项研究认为外周血WBC $<5 \times 10^9/L$ 或 $>20 \times 10^9/L$ 是新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素^[9]。本研究发现，预后不良

组脑脊液 WBC $>500 \times 10^6/L$ 、脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$ 、脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$ 比例高于预后良好组,且后两者为新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素;阎贝贝等^[12]研究显示,脑脊液 WBC $>1000 \times 10^6/L$ 、脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$ 、脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$,需警惕难治性脑炎,其并发症多且重,治疗困难,患儿多预后不良;Tan 等^[8]认为脑脊液蛋白明显升高($>1.88 \text{ g/L}$)为新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素;查萍等^[9]认为脑脊液糖浓度降低为新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素。

本研究中病原菌培养阳性率(24.3%)、血培养阳性率(19.1%)、脑脊液培养阳性率(11.2%),与国内研究^[13]基本一致。本研究发现,预后不良组血培养和/或脑脊液培养阳性率及革兰阳性菌培养阳性率明显升高,与李淑娟等^[14]研究结果相似。本研究发现,与预后良好组相比,预后不良组仅无乳链球菌培养阳性率显著升高,与国内外对新生儿无乳链球菌脑膜炎远期预后报道一致^[15-16];朱敏丽等^[15]报道13例新生儿无乳链球菌脑膜炎患儿治疗困难,住院时间长,出院随访仅3例神经发育正常;Libster 等^[16]报道,随着诊治水平提高,无乳链球菌脑膜炎急性期病死率有下降趋势,但是其远期结局仍无明显改善,近50%儿童存在不同程度的后遗症。

综上所述,脑脊液糖 $<1 \text{ mmol/L}$ 、脑脊液蛋白 $>2 \text{ g/L}$ 是新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素。因此,对存在以上异常指标的患儿应给予积极治疗并加强出院后随访管理,以改善患儿预后,提高其生活质量。本研究未对患儿远期生存质量进行分析,有待临床进一步研究予以验证。

[参考文献]

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2019:520-523.
- [2] Galiza EP, Heath PT. Improving the outcome of neonatal meningitis[J]. Curr Opin Infect Dis, 2009, 22(3): 229-234.
- [3] Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better?[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 719: 11-24.
- [4] Baud O, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 112: 1109-1113.
- [5] 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.
- [6] 华雪莹,赵智,余加林.新生儿化脓性脑膜炎预后影响因素附151例病例分析[J].儿科药学杂志,2017,23(6): 9-11.
- [7] Roine I, Peltola H, Fernández J, et al. Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(8): 1248-1252.
- [8] Tan J, Kan J, Qiu G, et al. Clinical prognosis in neonatal bacterial meningitis: the role of cerebrospinal fluid protein[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141620.
- [9] 查萍,王琰琰,刘光辉,等.新生儿化脓性脑膜炎不良预后危险因素的探讨[J].安徽医科大学学报,2015,50(7): 1036-1038.
- [10] 曹云,程国强,侯新琳,等.新生儿细菌性脑膜炎病因、诊断与治疗[J].中华围产医学杂志,2016,19(12): 881-884.
- [11] 李珊,王颖.新生儿细菌性脑膜炎的诊治及观点更新[J].中国小儿急救医学,2017,24(5): 326-329.
- [12] 闫贝贝,李晓莺.新生儿难治性化脓性脑膜炎的临床分析[J].中国医药指南,2018,16(1): 14-15.
- [13] 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.
- [14] 李淑娟,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.
- [15] 朱敏丽,朱将虎,李海静,等.新生儿B族链球菌脑膜炎13例临床分析和随访[J].中华儿科杂志,2014,52(2): 133-136.
- [16] Libster R, Edwards KM, Levent F, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis[J]. Pediatrics, 2012, 130(1): e8-e15.

(本文编辑:王颖)