

论著·临床研究

小于胎龄儿与适于胎龄儿化脓性脑膜炎 临床特点的比较

张明明¹ 李毅平² 俞生林¹

(1. 苏州大学附属儿童医院新生儿科, 江苏 苏州 215003;
2. 苏州大学附属儿童医院儿科研究所, 江苏 苏州 215003)

[摘要] **目的** 探讨小于胎龄儿(SGA)和适于胎龄儿(AGA)化脓性脑膜炎(PM)临床特征的差异。**方法** 选取58例足月新生儿PM患儿作为研究对象进行回顾性研究。根据出生体重与胎龄,将PM患儿分为SGA组(13例)和AGA组(45例)。比较两组临床表现、实验室检查结果及预后的差异。**结果** SGA组的肌张力降低发生率高于AGA组($P<0.05$);SGA组脑脊液潘氏实验阳性率高于AGA组($P<0.05$);脑部影像学检查提示,SGA组的脑损伤发生率明显高于AGA组($P<0.05$)。**结论** SGA发生PM后,脑损伤发生率更高,提示其预后较AGA更差。**[中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1028-1031]**

[关键词] 化脓性脑膜炎;脑损伤;小于胎龄儿;适于胎龄儿

Comparison of clinical features of purulent meningitis between small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants

ZHANG Ming-Ming, LI Yi-Ping, YU Sheng-Lin. Department of Neonatology, Soochow University Affiliated Children's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215003, China (Yu S-L, Email: wm1971@sina.com)

Abstract: Objective To study the differences in the clinical features of purulent meningitis (PM) between small-for-gestational-age (SGA) and appropriate-for-gestational-age (AGA) infants. **Methods** The clinical data of 58 full-term infants with PM were analyzed retrospectively. The infants were classified into a SGA group (13 cases) and an AGA group (45 cases) according to their birth weight and gestational age. Clinical manifestations, laboratory results, and outcomes were compared between the two groups. **Results** The incidence of decreased muscle tone in the SGA group was significantly higher than that in the AGA group ($P<0.05$); the positive rate in the Pandy's test for cerebrospinal fluid in the SGA group was significantly higher than that in the AGA group ($P<0.05$). Brain imaging examination showed that the incidence of brain injuries in the SGA group was significantly higher than that in the AGA group ($P<0.05$). **Conclusions** SGA infants with PM display a higher risk of brain injury, suggesting a poorer outcome, compared with AGA infants. **[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(10): 1028-1031]**

Key words: Purulent meningitis; Brain injury; Small-for-gestational-age infant; Appropriate-for-gestational-age infant

新生儿化脓性脑膜炎(purulent meningitis, PM)是新生儿时期严重的感染性疾病,如不及时治疗,可导致新生儿死亡,幸存者亦有可能遗留失听、失明、癫痫等多种后遗症^[1-2]。血脑屏障发育不完善是新生儿易发PM的主要原因^[3-4]。小于胎龄儿(small-for-gestational-age, SGA)是新生

中的一类特殊群体^[5]。研究表明,SGA存在宫内发育迟缓,神经系统发育不成熟,尤其血脑屏障功能更不完善^[6]。SGA发生PM时是否病情会更严重目前国内尚无此方面的报道。本研究回顾性分析新生儿PM的临床资料,对比分析SGA和适于胎龄儿(appropriate-for-gestational-age, AGA)PM

[收稿日期] 2015-02-16; [接受日期] 2015-04-19

[基金项目] 苏州市科技计划项目(SYS201241)。

[作者简介] 张明明,男,硕士研究生。

[通信作者] 俞生林,男,主任医师。

临床特点的异同,以了解 SGA 患儿 PM 的临床特点,为其临床诊断和治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择苏州大学附属儿童医院新生儿科 2009 年 1 月至 2014 年 1 月确诊的 58 例足月新生儿 PM 患儿为研究对象,包括 AGA 45 例,SGA 13 例。AGA 组中,男 26 例,女 19 例;胎龄 37.9~41.7 周,平均胎龄 39.4 ± 0.9 周;发病年龄 0~7 d 9 例,8~28 d 36 例。SGA 组中,男 10 例,女 3 例;胎龄 37.3~41.0 周,平均胎龄 39.0 ± 1.1 周;发病年龄 0~7 d 2 例,8~28 d 11 例。两组患儿一般情况见表 1。

表 1 两组患儿一般情况及临床表现比较

项目	AGA (n=45)	SGA (n=13)	统计量	P 值
男/女(例)	26/19	10/3	1.57	0.21
胎龄($\bar{x} \pm s$, 周)	39.4 ± 0.9	39.0 ± 1.1	1.52	0.14
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	3.4 ± 0.4	2.5 ± 0.3	7.71	<0.001
最高体温($\bar{x} \pm s$, $^{\circ}\text{C}$)	38.5 ± 0.9	38.2 ± 0.9	0.81	0.42
拒奶[n(%)]	24(53)	8(62)	0.28	0.6
反应差[n(%)]	23(51)	5(38)	0.65	0.42
黄疸[n(%)]	21(47)	4(31)	1.00	0.3
呼吸急促或暂停[n(%)]	17(38)	3(23)	0.97	0.33
意识障碍[n(%)]	19(42)	6(46)	0.06	0.8
前囟隆起或紧张[n(%)]	8(18)	4(31)	1.04	0.31
肌张力降低[n(%)]	7(16)	6(46)	5.43	0.02
脑膜刺激征[n(%)]	6(13)	3(23)	0.73	0.39
发热天数[M(P_{25} , P_{75}), d]	5(3, 8)	6(2, 9)	2.94	0.98
治疗天数($\bar{x} \pm s$, d)	23 ± 10	25 ± 9	0.72	0.5

1.2 诊断标准

新生儿 PM 诊断标准参考《实用新生儿学》^[7]: (1) 体温异常(或高或低)、精神差、拒奶、

惊厥以及凝视等;(2) 颅内压增高表现:前囟隆起,骨缝裂开;(3) 脑脊液(CSF):压力 $>30 \sim 80 \text{ mm H}_2\text{O}$ ($2.94 \sim 7.84 \text{ kPa}$);外观不清或者浑浊;白细胞 $>20 \times 10^6/\text{L}$;葡萄糖 $<1.1 \sim 2.2 \text{ mmol/L}$ ($20 \sim 40 \text{ mg/dL}$);(4) CSF 细菌培养阳性或涂片可见细菌。符合(1)~(3)可临床诊断,具备(4)可确诊。

1.3 研究方法

对两组患儿的临床表现、实验室检查以及头颅影像学检查等临床资料进行回顾性分析与比较。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采取两组独立样本的 t 检验或秩和检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

SGA 组和 AGA 组均以体温异常(发热或低体温)、拒奶、反应差、意识障碍(激惹、嗜睡或昏迷)、呼吸急促或暂停、黄疸等临床表现为主,神经系统多表现为前囟隆起或平紧、肌张力改变。SGA 组肌张力降低的发生率明显高于 AGA 组($P=0.02$),见表 1。

2.2 实验室检查

(1) 血常规、C 反应蛋白(CRP)及脑脊液检查: AGA 组与 SGA 组的外周血白细胞升高不明显,但两组超敏 CRP 均显著增高;两组外周血白细胞和 CRP 的差异无统计学意义($P > 0.05$);SGA 组患儿 CSF 潘氏试验阳性发生率较 AGA 组高,差异有统计学意义($\chi^2=5.25$, $P=0.02$) (表 2)。

表 2 两组外周血及 CSF 检查结果比较

项目	AGA (n=45)	SGA (n=13)	统计量	P 值
外周血				
白细胞 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	12 $\pm$ 6	11 $\pm$ 7	0.66	0.5
CRP 增高 (>8 mg/L) [n(%)]	29(64)	8(62)	0.04	0.8
血培养阳性 [n(%)]	15(33)	4(31)	0.03	0.86
CSF				
白细胞 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^6/L$]	90(31, 798)	120(74, 1 075)	-0.91	0.4
蛋白质 [$M(P_{25}, P_{75}), mg/L$]	578(346, 1674)	1 748(1 095, 2 966)	-1.2	0.2
葡萄糖 ($\bar{x} \pm s, mmol/L$)	2.1 $\pm$ 1.0	2.5 $\pm$ 1.5	0.2	0.3
潘氏实验阳性 [n(%)]	22(49)	11(85)	5.25	0.02
CSF 培养阳性 [n(%)]	15(33)	7(54)	1.8	0.2

(2) 血培养及脑脊液培养结果: 所有患儿均查血培养和脑脊液培养, 其中 AGA 组血培养阳性者 15 例, 阳性率为 33%, SGA 组血培养阳性 4 例, 阳性率为 31%, 两组相比差异无统计学意义 ($\chi^2=0.03, P=0.86$); AGA 组 CSF 培养阳性 15 例, 阳性率为 33.3%, SGA 组 CSF 培养阳性 7 例, 阳性率为 46.7%, 两组相比差异无统计学意义 ($\chi^2=0.86, P=0.35$)。AGA 组和 SGA 组血培养和脑脊液培养均为阳性的分别为 8 例和 3 例, AGA 组中 6 例患儿 CSF 培养与血培养为同一种细菌, 分别为无乳链球菌 2 例, 大肠埃希菌、大肠杆菌、溶血链球菌、肠炎 (沙门菌) 各 1 例; SGA 组中 2 例患儿 CSF 培养与血培养为同一种细菌, 均为大肠埃希菌 (表 3)。

(3) 影像学检查及预后: 患儿经过对症治疗后, 复查血常规、血培养、脑脊液常规、脑脊液生化及脑脊液培养, 均降至正常, 然后进行头颅 MRI 检查, 了解患儿 PM 的并发症。其中, AGA 组 41 例接受头颅 MRI 检查, 接受 MRI 检查时平均日龄为 40 ± 2 d, 24 例存在脑损伤, 发生率为 59%; SGA 组 13 例接受头颅 MRI 检查, 其接受 MRI 检查时平均日龄为 43 ± 11 d, 其中 12 例存在脑损伤, 发生率为 92%。两组患儿接受 MRI 检查时日龄的差异无统计学意义 ($P>0.05$); SGA 组脑损伤发生率明显高于 AGA 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 3 患儿血培养及 CSF 培养细菌分布 (n)

细菌	AGA 血培养阳性组 (n=15)	SGA 血培养阳性组 (n=4)	AGA CSF 培养阳性组 (n=15)	SGA 组 CSF 培养阳性组 (n=7)
大肠埃希菌	6	4	1	3
无乳链球菌	3	-	6	-
肺炎克雷伯杆菌	1	-	-	-
表皮葡萄球菌	1	-	1	2
金黄色葡萄球菌	1	-	-	-
大肠杆菌	1	-	1	-
溶血链球菌	1	-	1	-
肠炎 (沙门菌)	1	-	1	-
人葡萄球菌	-	-	1	-
沃氏葡萄球菌	-	-	1	-
模仿葡萄球菌	-	-	1	-
产单核李斯特菌	-	-	1	-
屎肠球菌	-	-	-	1
革兰阳性球菌	-	-	-	1

注: “-” 表示培养结果为阴性。

表 4 两组患儿影像学检查结果比较 [n (%)]

项目	AGA (n=41)	SGA (n=13)	χ^2 值	P 值
影像学检查异常	24(59)	12(93)	5.07	0.02
脑白质信号异常	8(20)	7(54)	5.8	0.02
脑水肿	3(7)	1(8)	0.02	0.96
脑出血	2(5)	1(8)	0.15	0.7
脑萎缩	0(0)	1(8)	-	-
脑软化	2(5)	0(0)	-	-
囊肿	1(2)	0(0)	-	-
脑积水	1(2)	0(0)	-	-
两处脑损伤及以上者	7(17)	3(23)	0.24	0.63

注: “-” 表示两组该项发生病例数均少, 未进行统计学分析。

3 讨论

以往研究发现, 新生儿 PM 发生率较其他任何年龄段都高, 其原因主要是新生儿期神经系统发育不完善, 尤其是血脑屏障功能存在缺陷, 病

原体易侵入中枢神经系统而引起炎症^[3-4]。SGA是产科重要并发症之一，其发生原因较为复杂，通常认为与妊娠期高血压、糖尿病、感染、胎盘功能不全、被动吸烟以及孕前体重指数（body mass index, BMI）等有关，这些因素可导致胎儿微循环灌注减少、低氧血症等，从而使胎儿未能达到遗传的全部生长潜能，导致宫内生长发育迟缓，即胎儿生长受限（FGR）^[8-10]。报道指出，SGA患儿在出生后各系统发育不成熟，尤其是神经系统和免疫系统^[6]。因此，SGA较AGA更易发生感染并导致严重的炎症损伤，如新生儿肺炎、败血症、坏死性肠炎等^[11]。

本研究发现，AGA组和SGA组患儿均表现出体温升高或降低、拒奶、反应差、意识障碍（激惹、嗜睡或昏迷）、呼吸急促或暂停、黄疸等。两组外周血白细胞计数和CRP的差异均无统计学意义。但SGA组患儿肌张力降低的发生率高于AGA患儿，分析其原因，一方面SGA运动系统发育不成熟，可导致其对牵张产生的反应不敏感^[12]；另外，由于SGA中枢神经系统发育不完善^[6]，当发生PM时，SGA组神经系统功能完整性的破坏可能较AGA组更为严重，致使中枢神经系统对肌张力的调节能力更弱。有研究指出，肌张力异常可间接作为早期判断中枢神经系统损伤的表现之一^[13]，SGA发生PM后，肌张力降低可作为其神经系统损伤的早期指标，为早期干预提供依据。

本研究发现SGA组患儿CSF潘氏试验阳性率明显高于AGA组。研究表明，SGA生后常伴有不同程度的神经系统功能障碍，特别是血脑屏障存在缺陷^[4,6]。病原体可能更易通过血脑屏障，导致中枢神经系统感染发生。严重的中枢神经系统感染可进一步破坏血脑屏障功能，使白蛋白、球蛋白等易于通过血脑屏障进入CSF中，这可能是SGA组CSF潘氏试验阳性率较AGA组高的原因。已有文献表明，CSF中蛋白增高提示预后差，脑积水、脑出血等脑损伤发生率高^[7]。本研究发现，SGA组的脑损伤发生率明显高于AGA组，提示

SGA发生PM后，病情可能更重，预后更差。

综上，发生PM时SGA患儿发生脑损伤风险明显高于AGA患儿。因此，在诊断和治疗新生儿PM时，应给予SGA患儿更多关注。

[参 考 文 献]

- [1] Edmonnd E, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(5): 317-328.
- [2] Hudson LD, Viner RM, Christie D. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15(3): 236-241.
- [3] Xu C, Zhu H, Wu J, et al. Increased permeability of blood-brain barrier is mediated by serine protease during *Cryptococcus meningitis*[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(1): 85-92.
- [4] 刘俊英. 中枢神经系统感染患儿血清、脑脊液基质金属蛋白酶水平与血脑屏障损伤的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学学位论文, 2006.
- [5] Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, et al. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(4): 371-375.
- [6] Hogeneen M, Blom HJ, Den HM. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(1): 130-136.
- [7] 余加林, 吴仕孝. 化脓性脑膜炎[M] // 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 2011: 347-351.
- [8] Nardoza L, Araujo Júnior E, Barbosa M, et al. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(1): 1-13.
- [9] Francesc F, Jason G. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(4): 288-300.
- [10] 钟鑫琪, 崔其亮. 早产儿和小于胎龄儿发生的危险因素的比较分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(12): 1202-1205.
- [11] Mericq V, Ong KK, Bazaes R, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small-and appropriate-for-gestational-age children[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(12): 2609-2614.
- [12] Heidi Furre O, Jon S, Marit M, et al. Neuropsychological Deficits in young adults born small-for-gestational age (SGA) at term[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2014, 20(3): 313-323.
- [13] 徐虹, 马扬, 刘莉, 等. 100例双下肢肌张力偏高婴儿早期干预效果评估[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(23): 3789-3790.

（本文编辑：王庆红）