

论著·临床研究

317例儿童化脓性脑膜炎临床分析

徐青青¹ 李梅²

(1. 重庆医科大学附属儿童医院儿内科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属儿童医院神经内科 / 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 / 儿科学重庆市重点实验室 / 重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 研究化脓性脑膜炎(PM)患儿的临床特点及治疗转归。**方法** 对317例年龄在1个月至15岁的PM患儿的病例资料进行回顾性分析。**结果** PM发病以婴儿(198例, 62.6%)居多, 多有呼吸道前驱感染(171例, 53.9%)。临床以发热、惊厥、颅内高压为主要表现, 惊厥在婴儿中发生率较高(152例, 93.6%)。主要并发症为硬膜下积液(95例, 29.9%), 其中22例头颅影像学未提示而直接通过硬膜下穿刺诊断; 68例行硬膜下穿刺, 其中62例于穿刺后3~5 d内体温恢复正常。多因素logistic回归分析显示, 年龄、CSF蛋白 ≥ 1 g/L是影响PM患儿并发症和后遗症发生的主要因素(分别 $OR=0.518$ 、 1.524 , 均 $P<0.05$)。治疗上初诊时以第三代头孢为首选用药, 万古霉素、碳青霉烯类可作为替代。在对部分患儿出院后1~3个月的随访发现, 14.4%(13/90)发生延迟血管炎反应。**结论** PM多发于婴儿, 惊厥在婴儿中易发生。小婴儿、CSF蛋白 ≥ 1 g/L时会增加PM患儿并发症和后遗症的发生风险。硬膜下穿刺对硬膜下积液的诊断及治疗均有价值。部分治愈患儿存在延迟血管炎反应, 应在出院后1~3个月内进行随访。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(7): 710-714]

[关键词] 化脓性脑膜炎; 临床特征; 硬膜下穿刺; 并发症; 血管炎; 儿童

Clinical analysis of purulent meningitis in 317 children

XU Qing-Qing, LI Mei. Department of Internal Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China (Li M, Email: joylm99@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical features, treatment, and prognosis of purulent meningitis (PM) in children. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 317 children with PM aged from 1 month to 15 years. **Results** PM was commonly seen in infants (198 cases, 62.6%). Most children with PM had preceding respiratory infection (171 cases, 53.9%). The major clinical manifestations of PM were fever, convulsions, and intracranial hypertension, and convulsions were more commonly seen in infants (152 cases, 93.6%). The major complication was subdural effusion (95 cases, 29.9%). Of the 95 cases of subdural effusion, 22 cases were diagnosed by subdural puncture; 68 cases underwent subdural puncture and 62 cases restored to normal temperature 3-5 days after puncture. Risk factors associated with complications and sequelae were young age and protein ≥ 1 g/L in cerebrospinal fluid (CSF) ($OR=0.518$, 1.524 respectively; $P<0.05$). The third-generation cephalosporins were the first choice for PM, and vancomycin or carbapenems were replacement therapy. Thirteen (14.4%) out of 90 children had delayed cerebral vasculitis during a follow-up visit within 3 months after discharge. **Conclusions** PM is more commonly seen in infants, and the infants have a high incidence of convulsions. Young age and protein ≥ 1 g/L in CSF may increase the risk of complications and sequelae. Subdural puncture is not only a diagnostic method but also a therapy for subdural effusion. Some children have delayed cerebral vasculitis during a follow-up visit within 3 months after discharge, so follow-up visits should be performed within 3 months after discharge. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(7): 710-714]

Key words: Purulent meningitis; Clinical feature; Subdural puncture; Complication; Vasculitis; Child

[收稿日期] 2015-03-07; [接受日期] 2015-05-23

[作者简介] 徐青青, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 李梅, 女, 硕士, 副主任医师。

化脓性脑膜炎 (purulent meningitis, PM) 是由细菌感染引起的大脑或 (及) 脊髓周围炎症, 为一种严重且有生命危险的常见小儿中枢神经系统疾病, 为婴儿及儿童死亡的重要死因之一^[1], 惊厥、颅内高压、脑膜刺激征为主要临床表现。在发达国家 PM 的发病率为 0.2‰~1‰^[2-3], 发展中国家为 0.8‰~6.1‰^[3], 病死率约 10%^[4], 后遗症发生率达 10%~30%^[2,4-5], 包括继发性癫痫、听力损害、瘫痪、学习或活动力丧失, 严重影响患儿生活质量, 且有研究显示即使治愈的 PM 患儿也可能存在延迟血管炎的发生, 形成脑梗死或血栓^[6-7]。因此早期识别、及时诊断 PM 及其并发症, 给予合适治疗, 减少后遗症的发生, 有效随访, 对于降低 PM 病死率及提高患儿生活质量有重要意义。本研究总结了本院儿童 PM 的临床特点及随访结果, 有利于指导其合理诊疗。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007~2012 年间入住重庆医科大学附属儿童医院神经内科明确诊断为 PM 或不典型 PM^[8] 的 317 例患儿纳入本研究, 包括男 199 例, 女 118 例, 年龄 1 个月至 15 岁, 其中 <3 个月 102 例 (32.3%), 3 个月~96 例 (30.3%), 1 岁~16 例 (4.7%), 3 岁~39 例 (12.4%), 7~15 岁 64 例 (20.3%)。由脑膜炎奈瑟菌引起的 PM 因其具有传染性, 入住

我院感染科, 因此未纳入本研究。

1.2 统计数据内容

病例统计数据内容包括患儿的流行病学、发病诱因、临床表现、并发症及后遗症、临床用药史及出院后随访结果。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 17.0 统计软件对病例相关数据进行分析。计数资料用例数和百分比表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验; 多因素影响分析采用非条件多因素 logistic 回归分析法。P<0.05 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

(1) 发病诱因: 呼吸道感染 171 例 (53.9%), 消化道感染 41 例 (12.9%), 中耳炎或内耳畸形 16 例 (5.1%), 脑外伤或脑脊液漏 10 例 (3.2%), 皮肤或软组织破损或感染 6 例 (1.9%), 其余不详。

(2) 临床表现: 发热 268 例 (84.5%), 颅内高压, 包括头痛、呕吐、前囟隆起共 227 例 (71.6%), 惊厥 174 例 (54.9%), 意识障碍 69 例 (21.8%), 脑膜刺激征 128 例 (40.4%)。对不同年龄组临床表现构成进行卡方检验, 结果显示 <3 月龄病例易发生惊厥, 3 岁以上病例头痛、呕吐、颅内高压等发生率较 3 岁以下高。

表 1 各年龄段患儿临床表现分布 [n (%)]

临床表现	<3 个月 (n=102)	3 个月~ (n=96)	1 岁~ (n=16)	3 岁~ (n=39)	7~15 岁 (n=64)	χ^2 值	P 值
发热	74(72.5)	83(86.4)	14(87.5)	38(97.4)	59(92.2)	19.428	0.01
颅内高压	53(51.9)	67(69.8)	9(56.3)	35(89.7)	63(98.4)	50.348	<0.001
头痛	0	0	3(18.7)	27(69.2)	59(92.2)	—	<0.001*
呕吐	31(30.4)	49(51.0)	9(56.2)	31(79.5)	54(84.4)	57.309	<0.001
前囟隆起	32(31.3)	45(46.9)	1(6.3)	0	0	—	<0.001*
惊厥	86(84.3)	66(68.7)	9(56.2)	8(20.5)	5(7.8)	111.023	<0.001
意识障碍	14(13.7)	22(23.0)	3(18.7)	9(23.1)	18(28.1)	5.604	0.231
脑膜刺激征	16(15.7)	38(39.6)	7(43.7)	21(53.8)	45(70.3)	50.225	<0.001

注: *Fisher 精确检验。

2.2 并发症和近期后遗症

107 例 (33.7%) 出现并发症, 包括硬膜下积液 95 例 (29.9%), 脑积水 14 例 (4.4%), 脑室管膜炎 4 例 (1.6%), 颅内出血 5 例, 感染性休克 1 例, 脑脓肿 1 例, 关节炎 1 例。住院期间已出现的后遗症有 61 例 (19.2%), 包括继发性癫痫 46 例 (14.5%), 瘫痪 22 例 (6.9%), 听力损害 16 例 (5.1%)。有 49 例合并两种及以上并发症和 (或) 后遗症。

对于硬膜下积液的诊断及治疗统计分析显示, 95 例硬膜下积液病例中, 73 例通过头颅影像学诊断, 包括 CT 或 MRI, 22 例头颅影像学未提示而直接通过硬膜下穿刺诊断。68 例行硬膜下穿刺, 其中 42 例 (62%) 于穿刺后 3 d 内体温恢复正常, 20 例 (29%) 于穿刺后 5 d 内体温恢复正常, 6 例 (9%) 穿刺后发热持续时间仍较长。

2.3 并发症及后遗症影响因素

为探索并发症和早期后遗症 (以下合称两者为并发症) 发生的影响因素, 对发生与未发生并发症两组进行年龄、性别、临床表现、实验室检查结果进行卡方检验, 显示年龄、惊厥、CSF 蛋白 ≥ 1 g/L、CSF 糖 ≤ 2 mmol/L 等 4 个因素影响并发症和后遗症的发生 (表 2)。将这 4 个影响因素进行非条件多因素 logistic 回归分析, 结果显示年龄和 CSF 蛋白 ≥ 1 g/L 为独立影响因素 (表 3), 即 CSF 蛋白越高、年龄越小, 并发症和后遗症发生率越高。

2.4 血培养和脑脊液细菌培养

血培养阳性 44 例 (13.8%), 其中葡萄球菌属 14 例, 肺炎链球菌 10 例, 大肠杆菌 11 例, 以及肠球菌 6 例, 溶血性链球菌 2 例, 产单核李斯特菌 2 例, 藤黄微球菌 1 例, 其中 2 例合并两种细菌感染。脑脊液细菌培养 42 例 (13.7%) 阳性,

包括肺炎链球菌 20 例, 葡萄球菌属 12 例, 大肠杆菌 4 例, 以及肺炎克雷伯亚种 2 例, 屎肠球菌 1 例, 不明 3 例。所有病例中仅有 5 例血培养和脑脊液同时阳性, 其中 2 例培养为肺炎链球菌。

统计本研究中较常见致病菌的药敏资料 (表 4), 显示致病菌对第三代头孢、泰能、氯霉素、利福平敏感性高, 对青霉素敏感性低, 各种致病菌对万古霉素完全敏感。

表 2 PM 患儿并发症和后遗症影响因素的单因素分析

[n (%)]

因素	无并发症组 (n=198)	有并发症组 (n=119)	χ^2 值	P 值
性别				
男	114(57.5)	85(71.4)	3.721	0.054
女	84(42.4)	34(28.6)		
年龄				
<1 岁	106(53.5)	92(77.3)	23.8	<0.001
1 岁 ~	8(6.7)	8(6.7)		
3 ~15 岁	84(42.4)	19(16.0)		
发热	149(75.3)	119(100)	0.857	0.355
颅内高压	135(68.2)	93(78.1)	2.487	0.115
惊厥	79(39.9)	95(79.8)	19.210	<0.001
昏迷	10(5.1)	10(8.4)	0.363	0.547
脑膜刺激征	71(35.9)	58(48.7)	0.180	0.671
血培养阳性	25(12.6)	17(14.3)	0.032	0.857
CSF 细菌培养阳性	27(13.6)	13(10.9)	3.182	0.074
血白细胞 $<4 \times 10^9$ /L 或 $>12 \times 10^9$ /L	114(57.6)	83(69.7)	0.263	0.608
血中性粒细胞 $\geq 60\%$	100(50.5)	67(56.3)	1.702	0.192
血 CRP ≥ 10 mg/L	68(34.3)	38(31.9)	2.361	0.124
CSF 白细胞 $\geq 500 \times 10^6$ /L	32(16.2)	29(24.3)	0.236	0.627
CSF 蛋白 ≥ 1 g/L	34(17.2)	70(58.8)	10.022	0.002
CSF 葡萄糖 ≤ 2 mmol/L	49(24.7)	62(52.1)	15.614	<0.001

表 3 PM 并发症和后遗症影响因素的 logistic 多因素回归分析

变量	b	S_b	χ^2	P	OR	95% CI
年龄	-0.657	0.191	11.836	0.001	0.518	0.356~0.754
惊厥	-0.246	0.330	0.554	0.892	0.782	0.410~1.494
CSF 蛋白 ≥ 1 g/L	0.421	0.185	5.186	0.023	1.524	1.060~2.190
CSF 葡萄糖 ≤ 2 mmol/L	-0.181	0.118	2.356	0.125	0.834	0.662~1.051
常量	0.661	0.528	1.570	0.21	1.937	

表4 血培养及脑脊液培养阳性致病菌药敏试验结果 (例)

抗菌素	肺炎链球菌	葡萄球菌属	大肠杆菌	溶血链球菌	屎肠球菌	产单核李斯特菌
青霉素	1/9	0/7	0/1	0/2	0/2	1/1
泰能	5/6	0/2	3/3	1/1	1/1	-
头孢噻肟	8/8	0/2	2/4	0/1	-	-
头孢唑肟	1/1	0/4	1/3	-	-	-
头孢西丁	-	0/4	1/1	-	-	0/3
氯霉素	9/11	2/2	2/4	0/1	-	-
万古霉素	9/9	9/9	1/1	2/2	3/3	1/1
替考拉宁	1/1	5/5	-	1/1	3/3	1/1
利福平	3/3	8/9	-	2/2	0/1	1/1
阿米卡星	0/2	5/5	4/4	2/5	-	-
阿莫西林	3/3	1/7	3/4	1/3	0/1	-
哌拉西林	-	-	3/3	-	-	-

注:表中数字代表药敏阳性/该细菌完成此药物药敏总例数。不同年份我院不同细菌药敏药物种类有差别,部分阳性致病菌药敏结果无法统计(“-”表示无法统计)。

2.5 治疗

253例已于院外抗感染治疗。入院后第1天均使用抗生素治疗,其中265例仅使用第三代头孢或加青霉素类,36例选用第三代头孢联合万古霉素,7例联合头孢及万古霉素或碳青霉烯类,9例选用其他。其中28例因不同原因选用(或换用)万古霉素和(或)氯霉素,7例换用碳青霉烯类。更换抗生素原因中,因规范抗感染治疗3d后仍发热换用的病例最多,其次为根据药敏试验结果换用抗生素。换用万古霉素和(或)氯霉素、碳青霉烯类后治疗有效,未再换用其他抗生素,仅1例药敏试验结果示对万古霉素敏感,换用万古霉素和泰能治疗仍有发热,后加用利福平治疗病情好转。

2.6 随访

对本研究中129例(2011及2012年的病例)进行了电话随访,其中90例获得成功随访。90例中有79例出院时肢体活动正常,且其MRI表现正常,而其中13例在出院后1~3个月内出现肢体运动障碍,或者其头颅MRI提示异常信号,如脑软化、萎缩或脑水肿,13例中在出院时有4例合并轻微异常脑脊液,3例并发硬膜下积液。

3 讨论

本研究表明PM多发于婴儿,可能与婴儿免疫系统未发育成熟,血脑屏障功能较差有关,此外可能与疫苗接种不完善有关。本研究显示发热、

颅内高压、惊厥、脑膜刺激征、意识障碍等为主要临床表现,与国内外报道一致^[2,9-10]。惊厥易发生在婴儿中,可能与婴儿大脑发育不成熟,皮层异常放电易泛化相关,但婴儿颅内高压及脑膜刺激征表现不如年长儿典型,可能与婴儿前囟未闭可缓冲颅内压力有关。

硬膜下积液是指脑脊液进入硬脑膜及蛛网膜之间的硬膜下腔隙,研究显示其为PM的主要并发症^[3,9,11],在本研究中发生率高达29.9%,可引起反复发热、颅内高压,甚至导致意识障碍,大量积液压迫脑组织,致脑萎缩^[8],严重影响儿童生活质量。硬膜下积液诊断方式最常见的为头颅B超和CT扫描^[11-12],但有统计显示,如果通过硬膜下穿刺,硬膜下积液发现率可达到50%^[11],本研究中部分硬膜下积液需经过硬膜下穿刺发现,提示硬膜下穿刺对于硬膜下积液的诊断有一定价值。硬膜下积液的治疗目前尚无统一方案,对于积液较多或症状明显者,硬膜下穿刺可作为主要治疗方法之一^[12]。有研究报道,在经硬膜下穿刺后成活病例中,积液在6个月内全部被吸收;另有研究显示经硬膜下穿刺后,患儿病情明显好转^[12]。本研究中大部分并发硬膜下积液患儿经硬膜下穿刺后,其体温逐渐下降,显示硬膜下穿刺在治疗硬膜下积液中的价值。Yang等^[14]在硬膜下积液病例分析中也肯定了硬膜下穿刺的价值。

本研究单因素分析显示,年龄、惊厥、CSF蛋白 ≥ 1 g/L、CSF糖 ≤ 2 mmol/L为影响并发症及

后遗症发生的因素;多因素 logistic 回归分析显示,年龄越小、CSF 蛋白越高,并发症和后遗症发生率越高,与文献报道一致^[2,11,15]。建议临床上小婴儿、惊厥频繁、CSF 蛋白 ≥ 1 g/L、CSF 糖 ≤ 2 mmol/L 时应高度警惕 PM 并发症和后遗症的发生。

对于 PM 合适的抗生素选择原则,包括对抗致病菌的杀菌力,以及透过血脑屏障能力及在脑脊液中保持高浓度。已证实第三代头孢,如头孢曲松可作为经验治疗首选^[16]。本研究中细菌培养阳性菌对第三代头孢敏感性高,且部分病例选用头孢唑肟,提示头孢唑肟也具有头孢曲松类似作用。本研究中 1 例患儿根据药敏试验结果应用万古霉素和泰能治疗后发热不退,后加用利福平治疗病情好转。Spreer 等^[17]对 PM 动物模型给予短时间利福平治疗,发现利福平可减轻炎症反应,减少脑细胞死亡。以上提示利福平可能为 PM 常规有效抗生素治疗效果不佳时的另一选择。

在随访中主要针对于出院后 1~3 个月内病情,本研究显示治愈出院或 CSF 未恢复而终止治疗或合并硬膜下积液的 PM 患儿存在延迟脑血管炎反应。近年来越来越多的报道显示 PM 即使治愈后通过头颅影像学提示存在脑动脉血栓形成或脑梗塞等脑血管病变发生^[6-7,18],或在病程中颅脑影像学显示正常,但在出院随访中发现脑血栓^[19]。其发生机制尚不明确,一些研究提示可能为炎症渗透导致血管痉挛所致^[7]。研究者分析发生脑血管病变危险因素包括高脑脊液中白细胞、糖及糖/血糖比值^[7],另有研究示由肺炎链球菌、副流感嗜血杆菌所致的 PM 更易发生脑卒中,且多在病程最严重的数日内或更长时间出现^[18,20],因此建议对于脑脊液检查中白细胞高,或糖/血糖比值低及肺炎链球菌、副流感嗜血杆菌感染的 PM 患儿应注意有无血管炎相应症状体征,对于 PM 治愈患儿特别是 CSF 未恢复者及有以上危险因素者,出院后应告知在 1~3 个月内或更长时间内进行随访,完善头颅影像学检查,警惕血管炎及其他后遗症的发生。

[参 考 文 献]

- [1] Cantey JB, Lopez-Medina E, Nguyen S, et al. Empiric antibiotics for serious bacterial infection in young infants: opportunities for stewardship[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2015. [Epub ahead of print].
- [2] Vasilopoulou VA, Kara M, Theodoridou K, et al. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: data from a Greek meningitis registry[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 214.
- [3] Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(1 Suppl): S3-S9.
- [4] Juganariu G, Miftode E, Teodor D, et al. Clinical features and course of bacterial meningitis in children[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2011, 116(3): 722-726.
- [5] Edmond K, 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.
- [6] Schut ES, Brouwer MC, De Gans J, et al. Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis[J]. *Neurology*, 2009, 73(23): 1988-1995.
- [7] Klein M, Koedel U, Pfefferkorn T, et al. Arterial cerebrovascular complications in 94 adults with acute bacterial meningitis[J]. *Crit Care*, 2011, 15(6): R281.
- [8] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 915.
- [9] 李宁. 144 例儿童化脓性脑膜炎临床分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(19): 174-175.
- [10] Brouwer MC, Allan R, Diederik VD. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(3): 467-492.
- [11] Namani SA, Koci BM, Milenković Z, et al. Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo)[J]. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29(2): 275-280.
- [12] 吕祖芳, 张立明, 段全纪, 等. 穿刺引流治疗小儿化脓性脑膜炎并发难治性硬膜下积液 8 例临床分析[J]. *潍坊医学院学报*, 2009, 31(4): 305-306.
- [13] 汪奇伟. 化脓性脑膜炎合并硬膜下积液 80 例分析[J]. *中国全科医学*, 2004, 7(6): 419-420.
- [14] Yang Q, Li M. Subdural puncture in diagnosis and treatment of subdural fluid collection in infants or toddlers with purulent meningitis: report of 207 cases[J]. *J Third Mil Med Univ*, 2009, 31(7): 623-625.
- [15] Antoniuk SA, Hamdar F, Ducci RD, et al. Childhood acute bacterial meningitis: risk factors for acute neurological complications and neurological sequelae[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2012, 87(6): 184-185.
- [16] Agrawal S, Nadel S. Acute bacterial meningitis in infants and children: epidemiology and management[J]. *Pediatr Drugs*, 2011, 13(6): 385-400.
- [17] Spreer A, Lugert R, Stoltefaut V, et al. Short-term rifampicin pretreatment reduces inflammation and neuronal cell death in a rabbit model of bacterial meningitis[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7): 2253-2258.
- [18] Kato Y, Takeda H, Dembo T, et al. Delayed recurrent ischemic stroke after initial good recovery from pneumococcal meningitis[J]. *Intern Med*, 2012, 51(6): 647-650.
- [19] Bozzola E, Bozzola M, Colafati GS, et al. Multiple cerebral sinus thromboses complicating meningococcal meningitis: a pediatric case report[J]. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 147.
- [20] Palacio S, Hart RG, Vollmer DG, et al. Late developing cerebral arteriopathy after pyogenic meningitis[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(3): 431-433.

(本文编辑: 邓芳明)