

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.07.001

论著·临床研究

## 大肠杆菌与肺炎链球菌所致儿童化脓性脑膜炎临床特点对比分析

韩慰 蒋莉 马建南 宋晓洁 何蓉

(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 / 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 / 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 比较大肠杆菌与肺炎链球菌所致儿童化脓性脑膜炎(简称化脑)的临床特征的差异,为临床病原学不明情况下化脑患儿抗生素的选择提供帮助。**方法** 回顾性比较分析大肠杆菌( $n=12$ )与肺炎链球菌( $n=15$ )所致化脑患儿的临床资料。**结果** 大肠杆菌组发病年龄 $<3$ 个月的患儿比例及抽搐发生率显著高于肺炎链球菌组,而高热( $>39^{\circ}\text{C}$ )及意识障碍发生率、首诊白细胞计数增高( $>12\times 10^9/\text{L}$ )的患儿比例显著低于肺炎链球菌组。两组间脑脊液常规及生化检查结果比较差异无统计学意义。大肠杆菌与肺炎链球菌对头孢类抗生素耐药率均较高,对氯霉素敏感率 $>90\%$ ;大肠杆菌对美罗培南100%敏感,肺炎链球菌对万古霉素100%敏感。**结论** 大肠杆菌与肺炎链球菌所致儿童化脑的临床特征存在差异。对于高热、意识障碍、血白细胞计数增高的化脑患儿可考虑肺炎链球菌感染;而年龄 $<3$ 个月,呈中低热、抽搐频繁、血白细胞计数 $<12\times 10^9/\text{L}$ 的患儿可考虑大肠杆菌感染。  
**[中国当代儿科杂志, 2016, 18(7): 573-576]**

**[关键词]** 大肠杆菌;肺炎链球菌;化脓性脑膜炎;临床特点;儿童

### Clinical features of childhood purulent meningitis caused by *Escherichia coli* and *Streptococcus pneumoniae*: a comparative analysis

HAN Wei, JIANG Li, MA Jian-Nan, SONG Xiao-Jie, HE Rong. Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400016, China (Jiang L, Email: dr\_jiangli@126.com)

**Abstract: Objective** To investigate the differences in clinical features of childhood purulent meningitis (PM) caused by *Escherichia coli* and *Streptococcus pneumoniae*, and to provide help for the selection of antibiotics for PM children with unknown etiology. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of children with PM caused by *Escherichia coli* (12 children) or *Streptococcus pneumoniae* (15 children). **Results** Compared with the *Streptococcus pneumoniae* infection group, the *Escherichia coli* infection group had a significantly higher proportion of children with an age of onset of  $<3$  months and a significantly higher incidence rate of convulsion, but significantly lower incidence rates of severe fever ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) and disturbance of consciousness and a significantly lower proportion of children with an increased leukocyte count at diagnosis ( $>12\times 10^9/\text{L}$ ). The results of routine cerebrospinal fluid test and biochemical examinations showed no significant differences between the two groups. *Escherichia coli* and *Streptococcus pneumoniae* were resistant to cephalosporins and had a sensitivity to chloramphenicol more than 90%. *Escherichia coli* was fully sensitive to meropenem and *Streptococcus pneumoniae* was fully sensitive to vancomycin. **Conclusions** PM caused by *Escherichia coli* and *Streptococcus pneumoniae* has different clinical features. As for PM children with severe fever, disturbance of consciousness, and an increased leukocyte count, the probability of *Streptococcus pneumoniae* infection should be considered. For PM children with an age of onset of  $<3$  months, medium- and low-grade fever, frequent convulsions, and a leukocyte count of  $<12\times 10^9/\text{L}$ , the probability of *Escherichia coli* infection should be considered.  
**[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(7): 573-576]**

**Key words:** *Escherichia coli*; *Streptococcus pneumoniae*; Purulent meningitis; Clinical feature; Child

[收稿日期] 2016-04-03; [接受日期] 2016-05-05

[作者简介] 韩慰,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 蒋莉,女,主任医师,教授。

化脓性脑膜炎(purulent meningitis, 简称化脑), 是小儿时期常见的中枢神经系统感染性疾病, 以发热、颅内压增高、脑膜刺激征以及脑脊液脓性改变为主要临床特征<sup>[1]</sup>。在发展中国家其发病率为0.8‰~6.1‰, 病死率为12%~15%, 存活者也有25%~50%留有神经后遗症<sup>[2-4]</sup>。早期诊断、及时给予敏感抗生素治疗是降低化脑病死率和后遗症的关键。化脑的病原学检出率低, 目前国内报道的最高病原学阳性率仅为35.8%<sup>[5]</sup>, 这给临床抗生素的选择带来了困难。本研究通过分析比较大肠杆菌与肺炎链球菌所致化脑的患儿临床特征的差异, 为病原菌不明情况下的化脑患儿抗生素使用的选择和临床诊治提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例来源、纳入标准及排除标准

研究对象为重庆医科大学附属儿童医院神经内科2008年1月至2015年6月病原学检查明确为肺炎链球菌或大肠杆菌的化脑患儿。纳入标准: (1) 参照《诸福棠实用儿科学》<sup>[6]</sup>, 具有儿童化脑的临床表现和脑脊液改变; (2) 血培养和/或脑脊液培养仅检出大肠杆菌或肺炎链球菌其中一种病原; (3) 发病年龄为28 d至14岁。

### 1.2 方法

依据病原学结果分为大肠杆菌化脑组与肺炎链球菌化脑组。收集以下资料进行回顾性分析: 一般情况(性别、年龄、起病季节)、临床表现(发热、呕吐、抽搐等典型表现)、辅助检查(血常规、脑脊液检查及影像学检查)及药敏试验结果等。

### 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。计数资料用例数(百分率)(%)表示, 组间比较采用Fisher确切概率法, 以双侧 $P < 0.05$ 判断差异是否具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

2008年1月至2015年6月我科临床诊断为化脑729例, 其中27例患儿符合入选标准, 其中明确为大肠杆菌感染12例, 肺炎链球菌感染15例。如表1所示, 大肠杆菌组患儿发病年龄 $< 3$ 个月的比例显著高于肺炎链球菌组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。两组患儿均以男性患儿多见, 冬季起病较常见。

表1 大肠杆菌与肺炎链球菌化脑患儿一般情况 [例(%)]

组别	例数	年龄 $< 3$ 个月	男性比例	冬季起病
大肠杆菌组	12	9(75)	8(67)	4(33)
肺炎链球菌组	15	1(7)	11(73)	7(47)
<i>P</i> 值		0.001	1.000	0.696

### 2.2 临床表现

两组临床表现如表2所示, 两组患儿均有不同程度的发热, 但大肠杆菌感染组患儿以中低热为主, 而肺炎链球菌组以高热常见( $P < 0.05$ )。大肠杆菌组抽搐发生率显著高于肺炎链球菌组( $P < 0.05$ ), 而肺炎链球菌组意识障碍发生率显著高于大肠杆菌组( $P < 0.05$ )。两组间呕吐及脑膜刺激征阳性的发生率差异无统计学意义。

表2 大肠杆菌与肺炎链球菌化脑患儿的临床表现比较 [例(%)]

组别	例数	发热 $> 39^{\circ}\text{C}$	呕吐	抽搐	脑膜刺激征阳性	意识障碍
大肠杆菌组	12	2(17)	6(50)	10(83)	3(25)	5(42)
肺炎链球菌组	15	13(87)	9(60)	6(40)	9(60)	13(87)
<i>P</i> 值		$< 0.001$	0.603	0.047	0.121	0.037

### 2.3 辅助检查

在首次血常规检测结果方面, 肺炎链球菌组WBC增高( $> 12 \times 10^9/\text{L}$ )的患儿比例高于大肠杆菌组( $P < 0.05$ ); 两组患儿CRP均有不同程度的

升高, 其升高比例差异无统计学意义。两组入院后首次脑脊液检查各指标比较差异无统计学意义。所有患儿均行CT/MRI检查, 两组异常率差异无统计学意义。见表3。

表3 大肠杆菌与肺炎链球菌化脑患儿的辅助检查结果的比较 [例(%)]

组别	例数	WBC>12×10 <sup>9</sup> /L	CRP>8 mg/L	脑脊液细胞 >500×10 <sup>9</sup> /L	脑脊液蛋白 >1 g/L	脑脊液糖 <2 mmol/L	影像学异常 <sup>#</sup>
大肠杆菌组	12	4(33)	8(66)	9(75)	7(58)	6(50)	8(67)
肺炎链球菌组	15	12(80)	12(80)	8(53)	11(73)	6(40)	12(80)
<i>P</i> 值		0.022	0.662	0.424	0.448	0.707	0.662

注：<sup>#</sup>影像学异常指CT/MRI检查发现硬膜下积液/积脓、脑积水、颅内炎症、脑外间隙增宽等异常表现。

### 2.4 药敏试验

肺炎链球菌组有2例为外院细菌培养阳性，我院培养阳性菌株的药敏结果见表4。肺炎链球菌无万古霉素耐药菌株；对头孢吡肟、青霉素、头孢噻肟钠耐药率均高；仅3例菌株对美罗培南敏

感。大肠杆菌对美罗培南100%敏感；对青霉素仅2例敏感；对头孢吡肟、头孢噻肟钠耐药率分别为75%、67%，且从2012年后均为耐药菌株。肺炎链球菌和大肠杆菌仅各1例对氯霉素耐药。

表4 大肠杆菌与肺炎链球菌化脑患儿的药敏情况 [例(%)]

组别	例数	万古霉素	美罗培南	青霉素	头孢吡肟	头孢噻肟钠	氯霉素
大肠杆菌组	12	0(0)	12(100)	2(17)	3(25)	4(33)	11(92)
肺炎链球菌组	13	13(100)	3(23)	7(54)	3(23)	4(31)	12(92)

### 3 讨论

化脑是儿童致死、致残的重要病因，尽早有效治疗对改善化脑的预后具有重要意义。但由于化脑患者脑脊液/血液中细菌培养阳性率低，这从客观上可能延误对该病的有效治疗。革兰阳性球菌和阴性杆菌是导致化脑的最主要的致病菌，两类细菌对抗生素的敏感性各有不同。因此，如能早期根据化脑患儿的临床表现及实验室检查结果大致判断出致病菌的种类，进而指导临床选择抗生素，将有益于降低化脑患儿的病死率和后遗症发生率。

我国报道的已明确病原的儿童化脑的致病菌中，肺炎链球菌是革兰阳性菌的代表，肺炎链球菌感染所致儿童化脑的发病率为20%~30%，病死率10%<sup>[7]</sup>。近年来抗生素的滥用导致细菌变迁，革兰阴性菌感染特别是大肠杆菌感染率逐年升高，耐药菌株逐年增多<sup>[8]</sup>。因此本研究通过分析比较两种不同细菌所致化脑的患儿临床表现及实验室检查结果的差异，推测出革兰阳性球菌和阴性杆菌所致儿童化脑的不同临床特点，进而结合药敏特点，以期指导病原菌不明情况下化脑患儿的抗生素用药。

本研究显示，与肺炎链球菌组相比，大肠杆

菌组发病年龄<3个月的患儿比例更高，这可能是由于小婴儿尤其是新生儿缺乏完善的免疫功能，自身免疫球蛋白合成能力低下，大肠杆菌的抗体是IgM，其难以通过胎盘，导致小婴儿先天对大肠杆菌缺乏免疫；血脑屏障尚不完善<sup>[9]</sup>，一旦感染很容易扩散发展为化脑。而肺炎链球菌感染多见于1~5岁幼儿，这与该菌在幼儿鼻咽部定植率高(20%~40%)<sup>[10]</sup>，且幼儿IgG2含量低、免疫力低下，易进一步播散致其他部位引起颅内感染有关<sup>[11]</sup>。

本研究显示，大肠杆菌与肺炎链球菌所致化脑的临床表现均以感染中毒症状、颅内压增高及脑膜刺激征为主要表现，但肺炎链球菌感染更易致患儿高热及意识障碍，这可能与肺炎链球菌为革兰阳性菌，致病物质主要是荚膜有关。大肠杆菌为革兰阴性细菌，致脑膜炎的多为各种毒力因子的D型菌株，高达90%具备多糖荚膜K1抗原，而此种抗原具有抵抗抗体、抗吞噬及补体作用，细菌陆续释放内毒素，毒力在机体中难清除，因此吞噬细胞产生IL-1、IL-6及TNF-α等细胞因子引起机体发热持续时间长，但热峰不高。大肠杆菌组患儿抽搐发生率较高，可能与大肠杆菌一般系小婴儿感染有关，因为小婴儿神经系统发育不完善，未成熟神经元对外环境炎症刺激更为敏感。

本研究还显示，大肠杆菌所致化脑的患儿，

首诊血 WBC 可正常或轻微升高, 其血 WBC 升高患儿比例显著低于肺炎链球菌感染的患儿, 而两组患儿脑脊液检测结果无明显差异。大肠杆菌感染患儿首诊血 WBC 升高不明显可能与感染早期内毒素释放入血后, 中性粒细胞粘附至毛细血管上, 早期血中的中性粒细胞相对减少有关, 但内毒素可诱生中性粒细胞释放因子促进骨髓中的中性粒细胞释放入血, 后期数量可显著增加。此外, 可能与大肠杆菌可直接进入颅内引起脑膜炎, 而仅有短暂的菌血症相关。

近年来, 随着抗菌药物的大量使用, 耐药菌株广泛流行。大肠杆菌对头孢菌素类抗菌药的耐药性增加, 且呈多重耐药趋势<sup>[12]</sup>。本研究中, 2012年后大肠杆菌对头孢吡肟、头孢噻肟钠均为耐药菌株, 而对美罗培南尚未发现耐药。有研究认为, 美罗培南脑膜渗透性好, 安全性高, 耐受性好<sup>[13]</sup>。本研究中, 肺炎链球菌对青霉素耐药严重, 对头孢吡肟、头孢噻肟钠及美罗培南敏感仅为30%左右, 但对万古霉素未发现耐药。国外研究者认为, 在耐青霉素肺炎链球菌菌株流行地区, 对于化脑的经验选药必须包括万古霉素; 另外, 大肠杆菌与肺炎链球菌对氯霉素敏感性均高<sup>[14]</sup>。

综上, 应重点关注化脑患儿病程中热峰热型、抽搐情况, 尽早完善血常规、脑脊液检查及病原学检查, 及时行影像学检查, 警惕并发症的发生。若患儿病原学阴性, 对于高热、意识障碍、血 WBC 计数增高的化脑患儿可考虑肺炎链球菌感染, 应尽早足量足疗程使用万古霉素抗感染; 而年龄 <3 个月、呈中低热、抽搐频繁、首诊血 WBC 计数 <  $12 \times 10^9/L$  的化脑患儿可考虑大肠杆菌感染, 可尽早换用美罗培南抗感染, 必要时加用氯霉素, 减少后遗症, 改善预后。

#### [参 考 文 献]

[1] Amarilyo G, Alper A, Ben-Tov A, et al. Diagnostic accuracy

of clinical symptoms and signs in children with meningitis[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2011, 27(3): 196-199.

[2] 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.

[3] Molyneux E, Riordan FA, Walsh A. Acute bacterial meningitis in children presenting to the Royal Liverpool Children's Hospital, Liverpool, UK and the Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi: a world of difference[J]. *Ann Trop Paediatr*, 2006, 26(1): 29-37.

[4] 刘钢, 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.

[5] 王艺, 王传清, 王晓红. 细菌性脑膜炎 266 例病原学与耐药性分析[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(6): 355-356.

[6] 樊寻梅, 周永涛. 化脓性脑膜炎 [M] // 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 912-926.

[7] Brauteset LV, Høiby EA, Syversen G, et al. Invasive pneumococcal disease in children in Oslo 1998-2004[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2008, 128 (12): 1380-1383.

[8] 张晓莉, 贾天明, 牛国辉, 等. 氯霉素治疗小儿难治性化脓性脑膜炎的疗效和安全性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29 (8): 1281-1283.

[9] Braun V, Eskens U, Hartmann A, et al. Focal bacterial meningitis following ascending bite wound infection leading to paraparesis in a captive California sea lion (*Zalophus californianus*) [J]. *J Zoo Wildl Med*, 2015, 46(1): 135-140.

[10] Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16(3): 217-225.

[11] Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade AL, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents[J]. *J Med Microbiol*, 2008, 57(Pt 2): 185-189.

[12] 朱敏丽, 林振浪, 林锦. 新生儿大肠埃希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.

[13] Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients[J]. *J Chemother*, 2008, 20(5): 615-621.

[14] Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(1): 32-42.

(本文编辑: 邓芳明)