

细菌性脑膜炎对儿童认知行为的影响

陈品璇, 洪思琦*

重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 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

收稿日期: 2023年3月13日; 录用日期: 2023年4月9日; 发布日期: 2023年4月17日

摘要

细菌性脑膜炎是由多种病原菌感染引起的软脑膜和蛛网膜的化脓性炎症, 是儿童常见的中枢神经系统感染性疾病, 导致高死亡率。高达30%的幸存者有某种类型的神经或神经行为后遗症, 其中认知障碍、行为障碍、心理问题等不典型后遗症是被严重低估的, 并且严重影响生活质量。本文总结了现有的证据, 以更好地了解细菌性脑膜炎患儿的认知、行为发育障碍及情绪心理问题等不典型后遗症的表现, 提高大众对幸存者不典型后遗症的关注及重视, 为制定新的随访管理指南提供帮助。

关键词

儿童, 细菌性脑膜炎, 认知及行为发育障碍, 健康相关生活质量(HRQoL)

Effects of Bacterial Meningitis on the Cognitive Behavior of Children

Pinxuan Chen, Siqi Hong*

Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, 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

Received: Mar. 13th, 2023; accepted: Apr. 9th, 2023; published: Apr. 17th, 2023

Abstract

Bacterial meningitis is a suppurative inflammation of the pia meninges and arachnoid membranes caused by a variety of pathogenic bacteria. It is a common infectious disease of the central nervous

*通讯作者。

system in children, leading to a high mortality rate. Up to 30% of survivors have some type of neurological or neurobehavioral sequelae, among which atypical sequelae such as cognitive impairment, behavioral disorder and psychological problems are grossly underestimated and seriously affect quality of life. This paper summarizes the existing evidence, so as to better understand the manifestations of atypical sequelae of children with bacterial meningitis, such as cognitive and behavioral developmental disorders and psychological problems, raise the public's attention to atypical sequelae of survivors, and provide help for the development of new guidelines for follow-up management.

Keywords

Children, Bacterial Meningitis, Cognitive and Behavioral Developmental Disorders, Health-Related Quality-of-Life (HRQoL)

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细菌性脑膜炎是由多种病原菌感染引起的软脑膜和蛛网膜的化脓性炎症[1], 是儿童时期最常见的中枢神经系统感染性疾病, 最常见于 1 岁以下儿童[2]。由于儿童免疫计划的成功, 预防措施的重点已从三种最常见的致病病原体肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌和流感嗜血杆菌转向其他常见的脑膜炎致病菌, 如大肠埃希菌、B 组链球菌、单增李斯特菌等[3] [4]。无乳链球菌(B 组链球菌)是新生儿和小婴儿细菌性脑膜炎的最常见病原体[3]。尽管有疫苗推出后儿童脑膜炎发病率明显下降, 但仅在 2019 年, 全球仍有超过 250 万例细菌性脑膜炎新病例和超过 236,000 人死亡[5]。

在儿童细菌性脑膜炎的幸存者中发现了许多后遗症, 例如常见后遗症: 癫痫发作、听力和视力丧失、神经功能障碍和脑积水, 还有报道较不常见后遗症如细菌性脑膜炎后的认知和行为后遗症[6] [7]; 然而, 这些不典型的后遗症有时可能未被及时诊断出来, 或者直接遗漏, 这些不典型后遗症可能会对幸存者的学习和工作表现产生深远的不利影响, 导致其生活质量降低。因此, 对细菌性脑膜炎幸存者进行适当并合理的随访, 对于指导制定新的管理指南至关重要。

2. 认知及行为发育障碍

在 Edmond 等人的荟萃分析的关于儿童细菌性脑膜炎后遗症的 132 项研究中, 认知及行为发育障碍影响了很大一部分幸存者, 其表现包括智力低下、学习障碍、注意缺陷多动障碍、情绪障碍/行为改变等[8]。

在全球范围内, 细菌性脑膜炎患儿的认知及行为发育障碍表现逐渐引起大家的关注。即使是在有疫苗预防和及时抗生素治疗的高收入国家中, 急性细菌性脑膜炎患儿仍可能存在神经系统后遗症, 尤其是在长期随访中提示幸存者存在认知、行为发育障碍的表现。例如, 美国最近一项关于小儿细菌性脑膜炎的研究表明, 大约一半(49.1%)的儿童细菌性脑膜炎的长期生存(指定为有至少 5 年的随访时间)经历后遗症, 其中大多数(78%)出现智力和、或行为缺陷[9]。对于低收入和中等收入国家, 另一项针对 102 名 2 至 59 个月大的孟加拉儿童肺炎球菌脑膜炎的短期和长期影响的后续研究发现, 患儿认知障碍发生率很高, 并影响了学习能力、语言发展和社会关系。一半的患者在出院后 30~40 天进行了随访, 另一半在出

院后 6~24 个月进行了随访, 其中将认知缺陷定义为心理发展评分 < 70 Bailey 婴儿发育量表指数或斯坦福-比纳智力量表(Stanforde Binet Intelligence scale), 在两组中, 51 名儿童中的 21 名(41%)在认知发展方面存在显著缺陷[10]。

3. 目前存在的问题

3.1. 随访机制的缺陷

近年来我国对于细菌性脑膜炎患儿主要后遗症的发病率及类型也有著多报道[11] [12] [13], 但国内幸存者中的不典型后遗症, 如轻-中度认知功能障碍、行为问题的报道较缺乏, 这可能与国内随访机制相关, 一方面, 在我国的农村地区, 大部分患儿家属缺乏定期体检的意识以及对于神经心理发育的重视, 家属很难将学习困难、注意缺陷多动障碍等表现与细菌性脑膜炎后遗症联系起来, 因而进行随访及寻求专业的评估和治疗; 另一方面, 由于缺少标准化的评估工具和心理医生进行随访, 认知及行为发育障碍等不典型表现的后遗症发生率被明显低估了。

3.2. 随访时间的标准化

研究随访时间也是一个重要组成部分, 因为不明显的缺陷, 包括学习成绩差、行为问题和未确诊的注意力缺陷障碍, 最初可能不被重视, 直到多年以后会逐渐显现出来[14] [15]。Grimwood 等人证明[1] [16] [17], 在发病后平均 7 年和 12 年, 脑膜炎组发生的行为问题明显多于健康对照组, 与 11% 表现出轻微残疾的对照组(同班同学)相比, 27% 幸存的脑膜炎儿童患有神经功能缺陷和认知或行为障碍, 主要表现在语言技能和组织能力。这些轻微后遗症可能仅在急性感染恢复数年后才会出现, 例如孩子开始上学时期, 需要独立思考和推理时才变得明显。

Chandra 等人在 2011 年进行的系统文献综述特别关注急性发作五年或更长时间后的神经系统后遗症。通过搜索 1970 年至 2010 年全球发表的关于儿童(1 月至 18 岁)细菌性脑膜炎后果或后遗症的文章, 他们将“长期”定义为 5 年或更长时间, 发现幸存者中几乎有一半患有某种类型的后遗症, 其中超过四分之三的人患有智力障碍或行为问题[18]。这一观察结果与其他综合性文献综述不同, 后者将“长期”定义为出院后的任何时间发生, 无形中提高了神经系统和听力障碍的患病率[15] [19] [20] [21], 同时, 过短的随访时间可能遗漏认知、行为缺陷等表现, 使幸存者的认知、行为缺陷及情绪障碍等不典型后遗症的发生率被低估。

3.3. 基线发生率的控制

同时, 对于目前已有的文献报道中, 大多数研究没有控制人群中神经系统疾病的基线发生率——比较有或没有脑膜炎病史的儿童的后遗症发生率, 这可能导致相关后遗症的发生率被估高。在塞内加尔的一项前瞻性队列研究中使用了这种方法, 该研究对对照组和受影响组都使用了标准化的评估工具。与社区对照组相比, 塞内加尔受影响的儿童在患细菌性脑膜炎后出现严重残疾(如重度认知/运动缺陷、听力障碍或癫痫发作)的几率高出 3 倍[22]。本研究的结果强调了纳入对照组的重要性, 该结果表明, 虽然 51.8% 的既往患脑膜炎患儿有听力障碍, 但对照组中有相当数量(30.3%)的儿童也有听力损失, 这可能是由于人群中未经治疗的中耳炎所致。与未患脑膜炎病史的患儿相关神经系统疾病发生率相对比, 可以提供更准确的细菌性脑膜炎后遗症风险图。

4. 评估方法

幸存者的在躯体方面的后遗症通常得到了很好的描述, 例如可通过头颅影像学、听力检测、脑电图等检测手段确诊, 但对相关的行为和情绪后遗症所知甚少。在低收入国家的许多研究中, 由于没有使用

标准化的评估工具和彻底的神经系统检查, 因此可能错过一些不典型表现, 例如认知障碍或情绪改变。评估通常经过专业心理医生进行测试, 下列是报道中一些较专业的评估方法[23]。

4.1. 认知障碍评估

智商、记忆力和学习能力使用经过充分验证的标准化测量方法进行评估。3~6 岁儿童适合韦氏幼儿智力量表(WPPSI-R)简式版本, 6~16 岁儿童可使用韦氏儿童智力测试(WISC)以及>16 岁儿童使用韦氏成人智力测验(WASI)估计全面、言语和操作智商, 临界智商或低智商定义为分值 < 80 [24]; 对于 6~16 岁的受试者, 可使用韦氏客观阅读维度(WORD)和韦氏客观数值维度(WOND)来评估识字和计算能力; 使用加州语言学习测验(CVLT)和复杂图形测试(Rey-Osterrieth)来评估短期和长期的视觉和语言记忆。

4.2. 行为及情绪障碍评估

对于 16 岁以上患儿评估情绪及抑郁症状使用贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory); 情绪和感觉问卷(MFQ)由两部分组成, 对于 4~15 岁受试者由父母填写父母报告简表, 而 8~15 岁患儿可自行完成自我报告版; 强项和困难问卷(SDQ)可用来评估心理问题, 其中包括四个问题子量表(情绪问题、品行问题、多动症和朋友相处问题), 最后分数结合在一起形成总分, 同样有两个版本进行检测——父母需完成 3~16 岁受试者的家长报告版, 11~16 岁的儿童完成自我报告版。

4.3. 其他

有些研究以随访患儿是否完成学业及期末考试成绩进行粗略评估, 完成学业包括是否上学、上特殊教育学校及普通学校[25]。

5. 对生活质量的影

与健康相关的生活质量定义为受健康、疾病和残疾影响的身体、社会 and 情感的感知, 尚未在细菌性脑膜炎幸存儿童中得到解决。现在虽然有一个共识, 即脑膜炎后行为问题的发生率升高, 但尚未明确探讨对生活质量的影。了解细菌性脑膜炎对学习成、行为和健相关生活质量的影响对脑膜炎后儿童的随访很重要。在最近的一项研究中, Legood 等人使健康效用指数(Health Utility Index)调查了肺炎球菌性脑膜炎患者的健康相关生活质量(HRQoL), 发现幸存者的总体 HRQoL 低于其兄弟姐妹对照[26]。

一项针对 1992 年至 2007 年间在英国儿童医院收治的 112 名确诊脑膜炎患者的研究显示, 急性脑膜炎发生 8 年后, 通过儿科生活质量清单(PedsQL)测量的生活质量(HRQoL), 父母(32%)和教师(19%)都报告了行为问题并降低了与健康相关的儿科生活质量。这篇综述的作者强烈建议对脑膜炎幸存者在某些发育阶段进行专门的精神和神经行为障碍筛查[27]。

在幸存者中, 尤其是青少年和年轻人中, 自尊、友谊、幸福感和学校表现是良好生活质量的重要方面。但令人震惊的是, 不管是高收入国家, 还是中低收入国家, 有关青少年和成人在脑膜炎后如何表现的数据都是缺乏的, 例如评估脑膜炎对情绪、心理、社会和行影响的 HRQoL 研究。2018 年, 在高收入国家中侵袭性脑膜炎球菌病对患者和护理人员的生活质量影响的系统评价发现, 没有研究描述脑膜炎后遗症患者的 HRQoL [28]。

6. 预后

由于存在的认知、行为发育障碍后遗症表现, 随着年龄的增长, 幸存者发生抑郁症风险大大增加, 严重影响其生活质量, 特别是在一般健康认知、情绪和自尊方面, 同时会给家庭带来额外负担。以上研究结果表明, 在后期的随访中, 细菌性脑膜炎患儿应在关键的发展过渡期间(如入学或从初中到高中的过

渡)进行心理社会困难筛查, 还需要进一步研究个人和家庭应对方式和家庭功能等因素及其对长期社会心理结果的影响。专家建议在出院后 4~6 周进行及时的儿科随访[29], 并且应在关键的发育过渡期(例如入学时)进行教育、心理和社会方面筛查[1]。

7. 讨论

儿童细菌性脑膜炎严重的后遗症可表现为癫痫发作、听力和视力丧失、神经运动功能障碍等, 其中, 认知障碍、行为改变等不典型的影响很可能经常被忽视, 长时间随访发现其对患儿学习和工作表现会产生不利影响, 对其生活质量降低息息相关。尤其是在中低收入国家, 由于缺乏标准化的评估工具和专业的心理医生进行随访, 这些不典型后遗症被大大低估。对于细菌性脑膜炎幸存者, 我们不仅要关注器质性后遗症, 而且需提高对其认知、行为发育问题的关注。

重要的是, 大多数研究在五年后都没有跟踪患者, 对于细菌性脑膜炎患儿的认知及行为发育障碍及生活质量被严重低估。卫生保健工作者、教师和父母都应该意识到脑膜炎后儿童的学习和/或行为限制的发生率很高, 以及对生活质量的负面影响。通过意识到这些风险, 并由儿科医生、全科医生或校医对脑膜炎后儿童进行仔细的随访, 或许可以预防或至少减少这些限制的程度。因此, 细菌性脑膜炎患儿不仅应出院后 4~6 周及时进行随访, 同时在关键的发育过渡期(例如入学时或从初中到高中的过渡)进行学习、心理社会困难筛查也是至关重要, 有助于了解幸存者的健康相关生活质量并及时进行引导帮助。

参考文献

- [1] 李承, 孙丹, 王晶, 等. 90 例儿童化脓性脑膜炎病原学及临床表现和预后[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(18): 2856-2859.
- [2] 李鸿, 张玉琴, 朱近, 等. 不同年龄化脓性脑膜炎临床特点及致病菌分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(3): 206-208+211.
- [3] van de Beek, D., Brouwer, M.C., Koedel, U., *et al.* (2021) Community-Acquired Bacterial Meningitis. *The Lancet*, **398**, 1171-1183. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00883-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00883-7)
- [4] 霍亮, 姜春颖, 范玉颖, 等. 儿童化脓性脑膜炎 267 例合并脑积水临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(7): 532-537.
- [5] Schiess, N., Groce, N.E. and Dua, T. (2021) The Impact and Burden of Neurological Sequelae Following Bacterial Meningitis: A Narrative Review. *Microorganisms*, **9**, Article 900. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050900>
- [6] van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., *et al.* (2016) ESCMID Guideline: Diagnosis and Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology and Infection*, **22**, S37-S62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
- [7] Edmond, K., Clark, A., Korczak, V.S., *et al.* (2010) Global and Regional Risk of Disabling Sequelae from Bacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **10**, 317-328. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70048-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70048-7)
- [8] Carter, J.A., Neville, B.G. and Newton, C.R. (2003) Neuro-Cognitive Impairment Following Acquired Central Nervous System Infections in Childhood: A Systematic Review. *Brain Research Reviews*, **43**, 57-69. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00192-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00192-9)
- [9] Adil, S.M., Hodges, S.E., Charalambous, L.T., *et al.* (2021) Paediatric Bacterial Meningitis in the USA: Outcomes and Healthcare Resource Utilization of Nosocomial versus Community-Acquired Infection. *Journal of Medical Microbiology*, **70**, Article 001276. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001276>
- [10] Saha, S.K., Khan, N.Z., Ahmed, A.S., *et al.* (2009) Neurodevelopmental Sequelae in Pneumococcal Meningitis Cases in Bangladesh: A Comprehensive Follow-Up Study. *Clinical Infectious Diseases*, **48**, S90-S96. <https://doi.org/10.1086/596545>
- [11] 史晓玲, 马小云, 拜翠莲. 儿童肺炎链球菌脑膜炎 120 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(5): 523-529.
- [12] 刘巧美, 周进芳, 宫莉. 472 例儿童化脓性脑膜炎预后不良因素分析[J]. 安徽医学, 2020, 41(11): 1340-1343.
- [13] 刘瑞, 刘娟, 白文翠, 刘永林. 儿童化脓性脑膜炎 48 例临床分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(12): 1711-1716.
- [14] Victora, C.G., Wagstaff, A., Schellenberg, J.A., *et al.* (2003) Applying an Equity Lens to Child Health and Mortality:

- More of the Same Is Not Enough. *The Lancet*, **62**, 233-241. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13917-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13917-7)
- [15] Berg, S., Trollfors, B., Hugosson, S., *et al.* (2002) Long-Term Follow-Up of Children with Bacterial Meningitis with Emphasis on Behavioural Characteristics. *The European Journal of Pediatrics*, **161**, 330-336. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-0957-1>
- [16] Grimwood, K., Nolan, T.M., Bond, L., *et al.* (1996) Risk Factors for Adverse Outcomes of Bacterial Meningitis. *The Journal of Paediatrics and Child Health*, **32**, 457-462. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1996.tb00949.x>
- [17] Grimwood, K., Anderson, P., Anderson, V., *et al.* (2000) Twelve Year Outcomes Following Bacterial Meningitis: Further Evidence for Persisting Effects. *Archives of Disease in Childhood*, **83**, 111-116. <https://doi.org/10.1136/adc.83.2.111>
- [18] Chandran, A., Herbert, H., Misurski, D., *et al.* (2011) Long-Term Sequelae of Childhood Bacterial Meningitis: An Underappreciated Problem. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **30**, 3-6. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181ef25f7>
- [19] Ramakrishnan, M., Ulland, A.J., Steinhardt, L.C., *et al.* (2009) Sequelae Due to Bacterial Meningitis among African Children: A Systematic Literature Review. *BMC Medicine*, **7**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-47>
- [20] Baraff, L.J., Lee, S.I. and Schriger, D.L. (1993) Outcomes of Bacterial Meningitis in Children: A Meta-Analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **12**, 389-394. <https://doi.org/10.1097/00006454-199305000-00008>
- [21] Hodgson, A., Smith, T., Gagneux, S., *et al.* (2001) Survival and Sequelae of Meningococcal Meningitis in Ghana. *International Journal of Epidemiology*, **30**, 1440-1446. <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1440>
- [22] Edmond, K., Dieye, Y., Griffiths, U.K., *et al.* (2010) Prospective Cohort Study of Disabling Sequelae and Quality of Life in Children with Bacterial Meningitis in Urban Senega. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **29**, 1023-1029. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181e598ea>
- [23] Christie, D., Viner, R.M., Knox, K., *et al.* (2011) Long-Term Outcomes of Pneumococcal Meningitis in Childhood and Adolescence. *European Journal of Pediatrics*, **170**, 997-1006. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1390-5>
- [24] Fuggle, P.W., Tokar, S., Grant, D.B., *et al.* (1992) Rising IQ Scores in British Children: Recent Evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **33**, 1241-1247. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1992.tb00942.x>
- [25] Pedersen, E., Köhler-Forsberg, O., Nordentoft, M., *et al.* (2020) Infections of the Central Nervous System as a Risk Factor for Mental Disorders and Cognitive Impairment: A Nationwide Register-Based Study. *Brain, Behavior, and Immunity*, **88**, 668-674. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.072>
- [26] Legood, R., Coen, P.G., Knox, K., *et al.* (2009) Health Related Quality of Life in Survivors of Pneumococcal Meningitis. *Acta Paediatrica*, **98**, 543-547. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01136.x>
- [27] Sumpter, R., Brunklaus, A., McWilliam, R., *et al.* (2011) Health-Related Quality-of-Life and Behavioural Outcome in Survivors of Childhood Meningitis. *Brain Injury*, **25**, 1288-1295. <https://doi.org/10.3109/02699052.2011.613090>
- [28] Olbrich, K.J., Müller, D., Schumacher, S., *et al.* (2018) Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infectious Diseases and Therapy*, **7**, 421-438. <https://doi.org/10.3109/02699052.2011.613090>
- [29] Cremeens, J., Eiser, C. and Blades, M. (2006) Factors Influencing Agreement between Child Self-Report and Parent Proxy-Reports on the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 (PedsQL™) Generic Core Scales. *Health and Quality of Life Outcomes*, **4**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-58>