

早发型新生儿细菌性脑膜炎的临床特征

侯雨阳^{1,2}, 单若冰^{1*}

¹青岛大学附属妇女儿童医院NICU, 山东 青岛

²青岛大学医学部, 山东 青岛

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月30日

摘要

目的: 探讨新生儿细菌性脑膜炎(neonatal bacterial meningitis, NBM)早发型的临床特征。方法: 收集2017年9月~2022年9月在青岛妇女儿童医院NICU住院治疗诊断NBM的新生儿(57例)及其母亲的临床资料。根据发病时间是否在生后7天内将新生儿分为早发组(27例), 晚发组(30例); 再根据胎龄分为早期早产儿组(胎龄 < 32周)、中晚期早产儿组(37 > 胎龄 ≥ 32周)及足月儿组(胎龄 ≥ 37周) 3个亚组。数据分析包括母亲信息、围产期资料、患儿的临床表现、实验室检查结果、住院时间和脑脊液3次检查结果变化情况。结果: 早发组在母亲产前发热发生率大于晚发组, 脐带炎发生率高于晚发NBM组($P < 0.05$); 在脑脊液WBC数值、脑脊液蛋白定量方面早发组低于晚发NBM组, 早发组患儿脑脊液恢复所需时间长于晚发组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在脑脊液白细胞随时间变化的比较上, 晚发组脑脊液中白细胞计数变化较早发组下降更明显, 说明在同样治疗时间下, 晚发组的治疗效果优于早发组。结论: 母亲有产前发热病史, 胎盘病理结果提示脐带炎的患儿可能更容易发生早发型NBM, 临床表现常以发热及反应差为主, 同时我们也发现早发型NBM患儿治疗效果更差, 脑脊液恢复所需要的时间更长。注意母亲产前状态, 及时完善胎盘病理检查和相关实验室检查可能有助于NBM的早期识别。

关键词

新生儿细菌性脑膜炎, 早发型, 临床特征, 脑脊液

Clinical Characteristics of Early Onset Neonatal Bacterial Meningitis

Yuyang Hou^{1,2}, Ruobing Shan^{1*}

¹NICU, Women and Children's Hospital Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 30th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics of early onset bacterial meningitis in neonates. **Methods:** Clinical data of newborns (30 cases) and their mothers who were hospitalized and diagnosed with NBM in the NICU of Qingdao Women and Children's Hospital from September 2017 to September 2022 were collected. Neonates were divided into early-onset NBM group (27 cases) and late-onset NBM group (30 cases) according to whether the onset was within 7 days; according to gestational age, they were divided into three subgroups: early preterm infants group (gestational age < 32 weeks), middle and late preterm infants group (37 > gestational age ≥ 32 weeks) and term infants group (gestational age ≥ 37 weeks). Data analysis included: information on the mother, perinatal data, clinical manifestations of the child, laboratory results, length of stay and the results of 3 tests cerebrospinal fluid. **Results:** The incidence of prenatal fever in early onset group was higher than that in late onset group, and the incidence of umbilical cord inflammation was higher than that in late onset NBM group ($P < 0.05$). The WBC value and protein quantity of CSF in early onset group were lower than those in late onset NBM group, and the recovery time of CSF in early onset group was longer than that in late onset group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In comparison with the changes of CSF white blood cells over time, the changes of CSF white blood cell count in the late onset group showed a downward trend compared with the early onset group, indicating that the treatment effect of the late onset group was better than that of the early onset group. Similar results were found in the group of late preterm and term infants. **Conclusion:** The mother has a history of prenatal fever, and the pathological results of placenta suggest that children with umbilical cord inflammation may be more prone to early-onset NBM, and the clinical manifestations are usually fever and poor reaction. Meanwhile, we also found that the treatment effect of children with early-onset NBM is worse, and it takes longer time for the cerebrospinal fluid to recover. Attention to maternal prenatal status, timely improvement of placental pathology and related laboratory tests may contribute to the early identification of NBM.

Keywords

Neonatal Bacterial Meningitis, Early-Onset, Clinical Features, Cerebrospinal Fluid

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

新生儿细菌性脑膜炎(neonatal bacterial meningitis, NBM)是新生儿时期细菌引起的以化脓性表现为主的脑膜炎症, 可导致语言运动发育落后等不良后果。虽然目前已有多种针对 NBM 的有效治疗手段, 其仍有较高的发病率及后遗症发生率[1]。新生儿细菌性脑膜炎的早期诊断和及时的抗生素治疗, 在缩短治疗时间及改善预后方面具有重要的作用[2] [3]。一方面, 由于新生儿时期的特殊性, 患儿常缺乏典型的临床表现[4]; 另一方面, 由于新生儿病情变化常较迅速, 脑脊液培养等待周期长达 3 至 5 天[5]、阳性率低且依赖细菌的浓度及既往应用抗生素情况[6], 对临床的指导具有滞后性。这使得该病的早期识别和及时干预并不容易进行。为了进一步了解该病的临床特点, 本研究收集了本院 NICU 五年来的病例, 针对早发型及晚发型 NBM 的病例进行对比分析, 以了解早发型 NBM 的临床特征, 为 NBM 的及早诊断及治疗提供依据。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

收集 2017 年 9 月~2022 年 9 月在青岛妇女儿童医院新生儿重症监护室住院并诊断 NBM 的新生儿及其母亲的临床资料。NBM 诊断标准参考 2016 版 ESCMID 《急性细菌性脑膜炎的诊断和治疗指南》[7]。纳入标准: ① 发病时间为生后 28 天内的新生儿; ② 根据 2016 版 ESCMID 诊断标准诊断为 NBM; ③ 进行全部必要的实验室检查。剔除标准: ① 患儿合并中枢神经系统畸形或严重并发症(如先天性脑积水、胆红素脑病、低血糖脑病等)、膈疝、呼吸系统畸形, 以及除室间隔缺损、房间隔缺损或动脉导管未闭外的严重先天性心脏病; ② 患儿患有遗传代谢疾病及染色体病。经排除后纳入研究的新生儿共 57 例, 根据患儿是否在生后 7 天内发病将新生儿分为早发型 NBM 组(27 例, 发病日龄 < 7 日龄)、晚发型 NBM 组(30 例, 发病日龄 ≥ 7 日龄), 再将患儿按胎龄分为 3 个亚组, 包括早期早产儿组(胎龄 < 32 周)、中晚期早产儿组(37 周 > 胎龄 ≥ 32 周)及足月儿(42 周 > 胎龄 ≥ 37 周)。

2.2. 临床资料收集

根据本院 HIS 电子病历系统收集新生儿的基础临床资料: ① 患儿母亲资料: 母亲年龄、妊娠期并发症病史、产前 1 周内发热情况、胎膜早破情况、产前血常规结果; ② 胎儿附属物外观及病理资料: 胎盘、羊水及脐带外观情况, 胎盘病理资料; ③ 患儿资料: 胎龄, 宫内感染情况, 出生体重, 新生儿危重病例评分(NCIS) [8], 血常规结果, 血培养及脑脊液培养结果, C-反应蛋白(CRP), 降钙素原(PCT), 抗生素使用时间, 住院时间, 治疗前、治疗 3 天后及治疗 8 天后的脑脊液白细胞计数、脑脊液积液蛋白及脑脊液葡萄糖含量。

2.3. 统计学分析

应用 SPSS 27.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布以中位数(25 百分位数, 75 百分位数) [M(P25, P75)]表示, 组间比较采用 Mann-Whitney(U)检验; 计数资料以例数(所占百分比) [n(%)]表示, 组间率的比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

Table 1. Comparison of maternal data of children with early-onset and late-onset NBM

表 1. 早发型及晚发型 NBM 患儿母亲资料的比较

指标	早发型 NBM 组(n = 27)	晚发型 NBM 组(n = 30)	t/Z/ χ^2	P 值
母亲年龄(岁)	30.85 ± 3.80	30.93 ± 5.10	-0.068	0.946
产前并发症(例)	15 (55.6%)	8 (40.0%)	1.379	0.294
产前发热(例)	10 (37.0%)	0	13.475	0.001
母亲 WBC ($10^9/L$)	13.78 ± 3.11	13.86 ± 6.72	-0.036	0.973
母亲产前 N (%)	81.25 (78.55~90.40)	84.40 (81.30~90.20)	-1.174	0.127
母亲产前 CRP (mg/L)	22.70 (11.71~66.23)	19.05 (11.61~38.50)	-0.622	0.286
胎膜早破(例)	5 (38.5%)	4 (23.5%)	0.020	1.000
胎膜早破时间(h)	0.00 (0.00~0.00)	0.00 (0.00~0.00)	-0.058	0.514

3. 结果

3.1. 早发型及晚发型 NBM 患儿母亲资料的比较

两组患儿母亲年龄、产前并发症、产前血白细胞计数(WBC)、产前血中性粒细胞百分比(N%)、产前

C-反应蛋白(CRP)、胎膜早破发生率比较均无显著性($P > 0.05$); 早发组母亲产前发热的发生率(37.0%)大于晚发型 NBM 组(0%)差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

为进一步排除不同胎龄对研究结果造成的影响, 本研究将入组患儿分为早期早产儿组、中晚期早产儿组及足月儿组进行比较。在早期早产儿中, 早发组患儿母亲产前发热的发生率明显高于晚发组; 中晚期早产儿中, 早发组患儿母亲年龄明显大于晚发组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)见表 2。

Table 2. Comparison of maternal data of early-onset and late-onset NBM children with different gestational age
表 2. 不同胎龄的早发型及晚发型 NBM 患儿的母亲资料的比较

分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 5)	晚发型 NBM 组 (n=8)	$t/Z/\chi^2$	P 值
早期早产儿 (胎龄 < 32 周)	母亲年龄(岁)	31.40 ± 5.08	33.13 ± 5.03	-0.60	0.561
	产前并发症(例)	3 (60.0%)	5 (62.5%)	0.008	1.000
	产前发热(例)	3 (60.0%)	0 (0.0%)	6.240	0.035
	母亲 WBC ($10^9/L$)	14.54 ± 3.09	17.41 ± 5.74	-0.999	0.344
	胎膜早破(例)	1 (20.0%)	1 (12.5.0%)	0.133	1.000
	胎膜早破时间(h)	0.00 (0.00~60.00)	0.00 (0.00~0.00)	-0.465	0.256
分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 8)	晚发型 NBM 组 (n = 5)	$t/Z/\chi^2$	P 值
中晚期早产儿 (37 周 > 胎龄 ≥ 32 周)	母亲年龄(岁)	32.13 ± 3.09	27.80 ± 3.70	-2.281	0.043
	产前并发症(例)	6 (75.0%)	4 (80.0%)	0.043	1.000
	产前发热(例)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	3.611	0.105
	母亲 WBC ($10^9/L$)	11.64 (11.27~12.58)	7.64 (1.80-)	-0.745	0.571
	胎膜早破(例)	3 (37.5%)	4 (80.0%)	2.236	0.266
	胎膜早破时间(h)	0.00 (0.00~14.25)	7.00 (1.50~54.00)	-1.234	0.263
分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 14)	晚发型 NBM 组 (n = 17)	$t/Z/\chi^2$	P 值
足月儿 (胎龄 ≥ 37 周)	母亲年龄(岁)	29.93 ± 3.71	30.82 ± 5.21	0.539	0.594
	产前并发症(例)	6 (42.9%)	3 (17.6%)	2.368	0.233
	产前发热(例)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	4.033	0.081
	母亲 WBC ($10^9/L$)	15.71 ± 4.66	11.27 ± 2.98	-1.164	0.329
	胎膜早破(例)	1 (7.1%)	1 (5.9%)	0.020	1.000
	胎膜早破时间(h)	0.00 (0.00~0.00)	0.00 (0.00~0.00)	-0.186	0.744

3.2. 早发型及晚发型 NBM 患儿胎儿附属物的资料比较

对早产儿进行胎盘附属物的病理检查, 两组间病理性绒毛膜羊膜炎(蜕膜、绒毛膜及羊膜中性粒细胞浸润)发生率、羊水外观、胎盘外观、脐带外观比较差异均无显著性($P > 0.05$); 早发型 NBM 组脐带炎(脐带轻度水肿伴中性粒细胞浸润)发生率(25.9%)高于晚发型 NBM 组(6.7%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。羊水外观异常包括: 血性、浑浊、黄绿色、粘稠、稀少等, 胎盘异常包括: 球拍状、早期剥离、前置胎盘等, 脐带异常包括: 胶质、扭转、胸前堆积等。见表 3。

Table 3. Comparison of fetal appendages in children with early-onset and late-onset NBM
表 3. 早发型及晚发型 NBM 患儿胎儿附属物资料的比较

指标	早发型 NBM 组(n = 27)	晚发型 NBM 组(n = 30)	t/Z/ χ^2	P 值
绒毛膜羊膜炎(例)	7 (25.9%)	7 (23.3%)	0.938	1.000
脐带炎(例)	7 (25.9%)	2 (6.7%)	5.402	0.041
羊水外观异常(例)	7 (25.9%)	3 (10.0%)	2.946	-
胎盘外观异常(例)	1 (3.7%)	2 (6.7%)	0.315	1.000
脐带外观异常(例)	10 (37.0%)	6 (20.0%)	1.623	0.245

将患儿按照不同胎龄进行分组后发现, 不同胎龄患儿在胎盘病理分期及绒毛膜羊膜炎的发生率上无显著差别; 在早期早产儿组中早发组的脐带炎的发生率明显高于晚发组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

Table 4. Comparison of fetal appendages in children with early-onset and late-onset NBM with different gestational age
表 4. 不同胎龄早发型及晚发型 NBM 患儿胎儿附属物资料的比较

分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 5)	晚发型 NBM 组 (n = 8)	t/Z/ χ^2	P 值
早期早产儿 (胎龄 < 32 周)	绒毛膜羊膜炎(例)	4 (80.0%)	5 (62.5%)	-	-
	胎盘病理晚期(例)	2 (25.0%)	2 (40.0%)	0.533	1.000
	脐带炎(例)	4 (80.0%)	1 (12.5%)	5.760	0.048
分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 8)	晚发型 NBM 组 (n = 5)	t/Z/ χ^2	P 值
中晚期早产儿 (37 周 > 胎龄 \geq 32 周)	绒毛膜羊膜炎(例)	3 (37.5%)	3 (60.0%)	0.600	1.000
	胎盘病理晚期(例)	4 (50.0%)	2 (40.0%)	-	-
	脐带炎(例)	3 (37.5%)	1 (20.0)	0.800	1.000

3.3. 早发型及晚发型 NBM 患儿基本资料及临床表现的比较

患儿胎龄、出生体重、宫内感染发生率、Apgar 评分、NCIS 程度、抗生素使用时间、住院时间、静脉营养时间在两组间的比较, 差异均无显著性($P > 0.05$)。临床表现方面, 早发组患儿以发热、反应差、惊厥为主, 晚发组患儿以发热、反应差前凶张力增高为主。见表 5。

Table 5. Comparison of basic data and clinical manifestations in children with early-onset and late-onset NBM and late-onset NBM**表 5.** 早发型及晚发型 NBM 患儿基本资料及临床表现的比较

指标	早发型 NBM 组(n = 27)	晚发型 NBM 组(n = 30)	t/Z/ χ^2	P 值
胎龄(周)	37.71 (33.29~39.29)	38.50 (31.32~39.86)	-0.056	0.959
出生体重(kg)	2.88 (1.94~3.51)	2.85 (1.49~3.46)	-0.568	0.576
宫内感染(例)	11 (40.7%)	9 (30.0%)	0.720	0.420
1 分钟 Apgar 评分	9.50 (7.25~10.00)	10.00 (8.00~10.00)	-0.650	0.261
5 分钟 Apgar 评分	10.00 (10.00~10.00)	10.00 (9.00~10.00)	-1.196	0.123
NCIS 程度	90.00 (76.00~92.00)	89.00 (82.00~96.00)	-0.858	0.198
抗生素使用时间(天)	21.00 (16.00~26.00)	23.50 (17.00~37.75)	-1.600	0.055
住院时间(天)	21.00 (16.00~28.00)	24.50 (17.75~42.00)	-1.352	0.090

Continued

反应差(例)	11 (40.7%)	16 (53.3%)	0.904	0.429
发热(例)	16 (59.3%)	24 (80.0%)	2.921	0.146
易激惹(例)	5 (18.5%)	8 (26.7%)	0.536	0.538
前囟张力增高(例)	4 (14.8%)	10 (33.3%)	2.630	0.132
惊厥(例)	7 (25.9%)	6 (20.0%)	0.283	0.754

将入组患儿按胎龄进行分组后经分析发现。早期早产儿中, 早发型组以反应差(60.0%)为主要表现, 晚发型组以反应差(50.0%)及发热(50.0%)为主要表现; 中晚期早产儿中, 早发型组以发热(62.5%)、反应差(50.0%)为主要表现, 晚发型组以发热(60.0%)、反应差(60.0%)及前囟张力增高(60.0%)为主要表现; 足月儿组中, 早发型组以发热(71.4%)、惊厥(42.9%)为主要表现, 晚发型组以发热(100.0%)、反应差(52.9%)为主要表现。见表 6。

Table 6. Comparison of basic data and clinical manifestations in children with early-onset and late-onset NBM with different gestational age

表 6. 不同胎龄早发型及晚发型 NBM 患儿基本资料及临床表现的比较

分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 5)	晚发型 NBM 组 (n = 8)	$t/Z/\chi^2$	P 值
早期早产儿 (胎龄 < 32 周)	宫内感染(例)	5 (100.0%)	6 (75.0%)	1.477	0.487
	1 分钟 Apgar 评分	6.60 ± 2.30	7.88 ± 1.13	-1.353	0.203
	5 分钟 Apgar 评分	8.40 ± 2.07	8.63 ± 1.20	-0.252	0.806
	NCIS 程度	78.00 ± 13.12.96	82.25 ± 8.447	-0.722	0.485
	抗生素使用时间(天)	26.40 ± 11.78	49.88 ± 26.6	-1.669	0.123
	住院时间(天)	37.00 (19.50~37.00)	38.50 (36.00~100.75)	-0.661	0.275
分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 8)	晚发型 NBM 组 (n = 5)	$t/Z/\chi^2$	P 值
中晚期早产儿 (37 周 > 胎龄 ≥ 32 周)	宫内感染(例)	4 (50.0%)	2 (40.0%)	0.124	1.000
	1 分钟 Apgar 评分	8.00 (8.00~10.00)	9.50 (7.50~10.00)	-0.400	0.742
	5 分钟 Apgar 评分	10.00 (10.00~10.00)	10.00 (8.50~10.00)	-1.402	0.509
	NCIS 程度	86.50 ± 10.62	91.20 ± 7.16	0.867	0.404
	抗生素使用时间(天)	21.38 ± 7.05	19.80 ± 10.40	-0.328	0.749
	住院时间(天)	24.50 ± 12.26	23.80 ± 13.609	0.096	0.925
分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 14)	晚发型 NBM 组 (n = 17)	$t/Z/\chi^2$	P 值
足月儿 (胎龄 ≥ 37 周)	宫内感染(例)	2 (14.3%)	1 (5.9%)	0.620	0.576
	1 分钟 Apgar 评分	10.00 (9.25~10.00)	10.00 (10.00~10.00)	-1.576	0.229
	5 分钟 Apgar 评分	10.00 (10.00~10.00)	10.00 (10.00~10.00)	-1.255	0.486
	NCIS 程度	90.00 (77.50~96.00)	92.00 (87.00~96.00)	-0.831	0.417
	抗生素使用时间(天)	19.00 (16.00~22.00)	20.00 (16.00~33.00)	-0.915	0.371
	住院时间(天)	20.00 (14.00~22.75)	22.00 (13.50~39.00)	-0.835	0.415

3.4. 早发型及晚发型 NBM 患儿感染指标及治疗前脑脊液检查结果的比较

两组患儿 CRP、PCT、血培养、脑脊液培养、脑脊液葡萄糖及脑脊液氯化物比较无显著性($P > 0.05$); 早发 NBM 组患儿白细胞计数(WBC)及中性粒细胞(N)百分比高于晚发 NBM 组, 差异有统计学意义, 早发 NBM 组患儿脑脊液 WBC 数值、脑脊液蛋白定量低于晚发 NBM 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 7。血培养方面早发组以李斯特菌(4 例, 14.8%)、大肠埃希菌(4 例, 14.8%)及无乳链球菌(5 例, 18.5%)为主, 66.7% (8 例)的病原菌对美罗培南敏感; 晚发组以大肠埃希菌(6 例, 20.0%)及无乳链球菌(3 例, 10.0%)为主, 44.4% (8 例)的病原菌对美罗培南敏感, 33.3% (6 例)的病原菌对万古霉素敏感; 脑脊液培养方面, 早发组脑脊液培养分别为李斯特菌、粪肠球菌、无乳链球菌及肺炎克雷伯菌各 1 例, 晚发组脑脊液培养以大肠埃希菌(3 例, 10.0%)及无乳链球菌(3 例, 10.0%)为主。

Table 7. Comparison of blood infection indexes and primary cerebrospinal fluid examination indexes in children with early-onset and late-onset NBM

表 7. 早发型及晚发型 NBM 患儿血感染指标及初次脑脊液检查指标的比较

指标	早发型 NBM 组(n = 27)	晚发型 NBM 组(n = 30)	$t/Z/\chi^2$	P 值
WBC ($\times 10^9/L$)	17.89 (9.23~25.89)	12.04 (7.72~16.24)	-1.741	0.042
N (%)	64.06 \pm 17.95	53.95 \pm 15.98	2.106	0.040
CRP (mg/L)	9.82 (0.80~38.35)	33.19 (0.80~68.53)	-0.813	0.211
PCT (ng/ml)	7.53 (0.90~38.35)	11.05 (0.91~38.91)	-0.183	0.431
脑脊液 WBC ($\times 10^6/L$)	110.00 (34.00~861.00)	179.50 (82.00~2268.50)	-1.734	0.042
脑脊液葡萄糖	2.08 (1.75~2.71)	1.85 (0.64~2.80)	-0.931	0.179
脑脊液蛋白定量	150.53 (107.08~214.36)	244.03 (161.00~338.20)	-2.711	0.003
脑脊液生氯化物	124.00 (119.00~126.33)	122.00 (117.50~126.00)	0.540	0.300

按胎龄进行分组后, 再进行统计学分析。早期早产儿中, 血白细胞计数及脑脊液白细胞计数, 早发组明显高于晚发组; 中晚期早产儿中, 脑脊液蛋白定量, 晚发组明显高于早发组, 在足月儿组中, 晚发组的脑脊液白细胞计数明显高于早发组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 8。

Table 8. Comparison of blood indexes and primary cerebrospinal fluid examination indexes in children with early-onset and late-onset NBM with different gestational age

表 8. 不同胎龄早发型及晚发型 NBM 患儿血液及脑脊液检查指标的比较

分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 5)	晚发型 NBM 组 (n = 8)	$t/Z/\chi^2$	P 值
早期早产儿 (胎龄 < 32 周)	WBC ($\times 10^9/L$)	30.84 \pm 11.11	11.88 \pm 7.09	3.793	0.003
	CRP (mg/L)	3.80 (0.80~10.47)	6.70 (0.39~53.19)	-0.171	0.469
	PCT (ng/ml)	9.41 \pm 9.04	21.86 \pm 21.55	-1.065	0.328
	脑脊液 WBC ($\times 10^6/L$)	384.00 (38.50~3180.50)	74.00 (27.00~99.75)	-1.171	0.142
	脑脊液葡萄糖	2.18 \pm 0.59	1.44 \pm 0.73	1.811	0.104
	脑脊液蛋白定量	251.95.38 \pm 113.23	307.62 \pm 135.41	-0.729	0.484

Continued

分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 8)	晚发型 NBM 组 (n = 5)	$t/Z/\chi^2$	P 值
中晚期早产儿 (37 周 > 胎龄 ≥ 32 周)	WBC ($\times 10^9/L$)	16.57 ± 9.57	13.14 ± 8.59	-0.652	0.528
	CRP (mg/L)	15.79 (0.81~39.45)	5.45 (0.65~135.85)	-0.073	0.974
	PCT (ng/ml)	8.27 (0.53~48.05)	4.89 (0.15~9.24)	-1.149	0.310
	脑脊液 WBC ($\times 10^6/L$)	85.50 (31.25~310.75)	159.00 (111.50~4864.50)	-1.317	0.222
	脑脊液葡萄糖	1.92 ± 0.62	2.73 ± 2.29	0.711	0.480
	脑脊液蛋白定量	139.59 ± 44.85	215.14 ± 69.72	2.400	0.035
分组	指标	早发型 NBM 组 (n = 14)	晚发型 NBM 组 (n = 17)	$t/Z/\chi^2$	P 值
足月儿 (胎龄 ≥ 37 周)	WBC ($\times 10^9/L$)	12.25 (7.08~23.97)	12.81 (8.43~16.94)	-0.063	0.967
	CRP (mg/L)	9.82 (1.08~73.70)	42.64 (11.15~131.01)	-1.110	0.281
	PCT (ng/ml)	8.22 (0.74~62.99)	11.52 (3.54~62.05)	-0.124	0.914
	脑脊液 WBC ($\times 10^6/L$)	109.00 (31.00~1214.25)	1300 (177.50~5243.50)	-2.302	0.020
	脑脊液葡萄糖	2.32 ± 0.52	2.29 ± 2.38	-0.033	0.974
	脑脊液蛋白定量	159.43 ± 120.39	303.05 ± 244.32	1.638	0.116

3.5. 早发型及晚发型 NBM 患儿治疗 3 天后治疗 8 天后脑积液检查结果的比较

两组患儿在治疗 3 天后及治疗 8 天后复测脑脊液检查结果的比较中发现, 两组患儿脑脊液 WBC、蛋白定量的比较均无显著性($P > 0.05$)。在治疗 8 天时早发型 NBM 组的脑脊液葡萄糖高于晚发型 NBM 组, 差异有统计学意义; 早发型 NBM 组患儿的脑脊液恢复时间明显长于晚发组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)见表 9。

Table 9. Comparison of the results of cerebral effusion after 3 days and 8 days of treatment in children with early-onset and late-onset NBM

表 9. 早发型及晚发型 NBM 患儿治疗 3 天后治疗 8 天后脑积液检查结果的比较

指标	早发型 NBM 组(n = 27)	晚发型 NBM 组(n = 30)	$t/Z/\chi^2$	P 值
(3 天后) 脑脊液 WBC	66.50 (36.00~293.75)	58.00 (16.00~204.00)	-0.821	0.209
(3 天后) 蛋白定量	146.38 (114.54~188.90)	177.73 (104.52~225.88)	-0.758	0.228
(3 天后) 葡萄糖	2.24 (1.79~2.63)	2.46 (1.62~2.94)	-0.695	0.248
(8 天后) 脑脊液 WBC	27.00 (13.50~62.75)	18.00 (8.50~87.00)	-0.220	0.416
(8 天后) 蛋白定量	130.69 (94.08~180.50)	134.52 (90.95~244.11)	-0.469	0.326
(8 天后) 葡萄糖	2.40 (1.87~2.82)	1.77 (1.27~2.43)	-2.448	0.007
脑脊液恢复时 间(天)	16.00 (9.50~19.50)	12.00 (7.00~15.75)	-1.901	0.029

3.6. 早发型及晚发型 NBM 患儿脑脊液白细胞计数随治疗时间变化的比较

通过比较早发型及晚发型 NBM 患儿脑脊液白细胞计数随时间的变化情况, 发现在进行抗生素治疗后, 早发型及晚发型 NBM 患儿的脑脊液白细胞计数治疗前后各时间点差值如表所示, 随着治疗时间的延长, 早发型 NBM 组与晚发型 NBM 组脑脊液白细胞计数下降的幅度不同, 晚发型 NBM 组脑脊液白细胞计数下降幅度大(见图 1)。这说明在治疗效果上, 晚发型 NBM 患儿优于早发型 NBM 患儿。见表 10。

Table 10. Comparison of cerebrospinal fluid white blood cell values over treatment time in children with hair-type and late-type NBM

表 10. 早发型及晚发型 NBM 患儿脑脊液白细胞数值随治疗时间变化的比较

检测时间	早发型 NBM 组(n = 27)	晚发型 NBM 组(n = 30)	Z	P 值
治疗前 - 治疗 3 天后	65.0 (11.0~416.5)	459.5 (110.3~1626.3)	-2.304	0.021
治疗前 - 治疗 8 天后	166.0 (35.0~713.5)	561.5 (145.0~1721.3)	-2.190	0.029

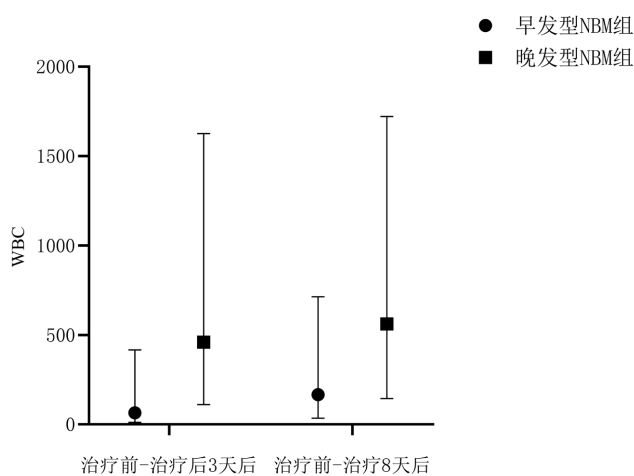


Figure 1. Comparison of cerebrospinal fluid white blood cell values over treatment time in children with hair-type and late-type NBM

图 1. 早发型及晚发型 NBM 患儿脑脊液白细胞数值随治疗时间变化的比较

通过比较不同胎龄的早发型及晚发型 NBM 患儿脑脊液白细胞计数随时间的变化情况, 发现在进行抗生素治疗后。在早期早产儿及中晚期早产儿中, 早发型及晚发型 NBM 患儿的脑脊液白细胞计数治疗前后各时间点差值无统计学意义。而在足月儿中, 晚发型组脑脊液白细胞计数降低幅度明显高于早发型 NBM 组。见表 11。

Table 11. Comparison of cerebrospinal fluid leukocyte values over treatment time in newborns of different gestational ages with early-onset and late-onset NBM

表 11. 不同胎龄早发型及晚发型 NBM 患儿脑脊液白细胞数值随治疗时间变化的比较

	检测时间	早发型 NBM 组	晚发型 NBM 组	Z	P 值
早期早产儿	治疗前 - 治疗 3 天后	187.0 (0.0~518.0)	102.0 (56.0~558.0)	-0.189	0.885
	治疗前 - 治疗 8 天后	519.5 (113.25~4119.3)	258.0 (81.8~943.3)	-0.213	0.914
中晚期早产儿	治疗前 - 治疗 3 天后	48.0 (11.5~264.0)	143.0 (0.0~4756.0)	-0.732	0.464
	治疗前 - 治疗 8 天后	88.0 (34.5~260.0)	149.0 (103.5~4837.0)	-1.171	0.284
足月儿	治疗前 - 治疗 3 天后	102.5 (16.8~465.5)	701.0 (146.0~3140.0)	-2.314	0.020
	治疗前 - 治疗 8 天后	166.0 (42.5~757.0)	1087.0 (201.5~4013.0)	-2.282	0.022

4. 讨论

新生儿细菌性脑膜炎是新生儿时期常见的由细菌感染引起, 以化脓性改变为主要病理表现的中枢神经系统感染性疾病, 发病率及死亡率均较高, 有较高的神经系统后遗症发生率, 是造成新生儿时期死亡的重要原因之一[1]。有研究表明生后 72 小时内为细菌感染的高发时期, 约占新生儿感染的一半[9], 而在全球范围内, 75%和 42%的新生儿死亡分别发生在出生的前 7 天和前 24 小时内[10]。由此可见, 新生儿早期作为疾病发生发展的重要时期, 进行早期识别及干预在改善患儿远期预后, 减少不良后果的发生上具有重要意义。因此本研究针对生后日龄 < 7 天的早发型 NBM 患儿进行了临床研究。

传统观念认为 NBM 病例常继发于新生儿败血症, 在其临床表现上具有高度的相关性[11]。以往的研究表明, 大多数新生儿早期的感染与围产期的不良事件发生有关, 60%的患儿合并有绒毛膜羊膜炎, 胎膜早破与多种早期感染性疾病的发生有关[12] [13]。在本研究中我们发现, 早发型 NBM 组的产前发热发生率明显高于晚发 NBM 组, 这与前面提到的研究一致。在晚期早产儿组的比较上, 早发组母亲年龄明显高于晚发组, 这说明母亲在妊娠期尤其是妊娠晚期的整体状态, 对新生儿具有较大的影响。而在胎盘病理表现上, 脐带炎在早发型 NBM 患儿中的发生率明显增加, 这可能与宫内感染的病理进展有关, 脐带的炎性浸润可能意味着更严重的病理改变。相对于胎盘病理, 胎盘、羊水及脐带的肉眼外观在两组间的差异并无统计学意义。因此积极防治妊娠期并发症及孕晚期的感染可能有助于减少早发型 NBM 的发生, 对于存在产前发热的母亲, 及时进行胎盘病理检查, 有助于早发型 NBM 的早期识别。

在病原菌的比较上, 既往的研究表明, 在发达国家新生儿期感染的病原菌以 B 组溶血性链球菌为主, 而在我国以大肠埃希菌等革兰氏阴性杆菌为主[14]。在本研究中我们发现, 早发组血培养阳性菌均以无乳链球菌及李斯特菌为主, 晚发组血培养阳性以无乳链球菌与大肠埃希菌为主。对两组患儿的药敏结果进行分析后我们发现早发型 NBM 组大部分病原菌对美罗培南敏感, 晚发型 NBM 组大部分病原菌对美罗培南及万古霉素有较好的敏感性。因此针对早发型 NBM 患儿, 在未确定病原菌前可使用美罗培南进行抗感染治疗, 可对大部分病原菌有效。

新生儿 NBM 常缺乏典型的临床表现, 甚至无症状。在本研究中, 早发型患儿以发热、反应差、惊厥为主, 晚发组患儿以发热、反应差前囟张力增高为主。在足月儿中发热的表现更加明显, 因此, 对于新生儿出现的各种临床表现更应仔细观察, 进行综合判断及时进行相关实验室检查。

虽然脑脊液培养是确诊新生儿细菌性脑膜炎的金标准, 但由于新生儿病情进展迅速, 脑脊液培养周期长、阳性率低[5], 对临床的指导常具有局限性和滞后性。因此脑膜炎的快速诊断通常基于脑脊液 WBC、脑脊液葡萄糖和脑脊液蛋白定量的值进行综合判断, 脑脊液常规及生化检查在 NBM 的早期识别方面具有重要意义。根据本研究的结果, 早发型 NBM 组的脑脊液 WBC 及脑脊液蛋白定量升高幅度低, 在足月儿组中也有同样的改变。这可能是由于新生儿早期免疫系统发育不完善, 在细菌侵犯血脑屏障时无法及时进行免疫应答所致。然而在早期早产儿中, 早发组脑脊液白细胞计数明显高于晚发组, 结合早期早产儿早发组血液中白细胞计数明显升高, 考虑与早期早产儿血脑屏障发育不完善, 白细胞易透过血脑屏障, 因此在颅内感染时脑脊液 WBC 升高更明显。同时有研究表明脑脊液蛋白可作为诊断 NBM 的独立因素[15], 并且脑脊液蛋白的增高与细菌性脑膜炎的不良预后相关[16]。正是由于新生儿生后早期免疫系统不成熟, 感染指标变化更不明显, 更需临床医生增强对早发型 NBM 的重视。对具有中枢神经系统感染表现, 但脑脊液检查结果不符合 NBM 诊断的患儿, 若治疗后症状改善不明显应注意再次进行腰椎穿刺检查, 减少漏诊。

两组病例在脑脊液白细胞恢复时间上存在明显差别, 早发型 NBM 患儿脑脊液恢复时间长, 这可能与早发型 NBM 组感染更重且日龄更小, 影响了免疫系统的功能及抗感染治疗的效果有关。通过对 3 次

脑脊液白细胞检查结果进行分析后发现, 随着治疗时间的延长早发组及晚发组患儿的脑脊液白细胞数均有明显降低, 然而晚发组降低的幅度较早发组更加明显, 说明在治疗效果上, 晚发组较早发组治疗效果更好。根据胎龄进行分组比较后, 在早期早产儿组及中晚期早产儿组中脑脊液白细胞的变化差异无统计学意义。结合原始检查结果发现, 在早产儿中有 20% (5 例) 的患儿在治疗 3 天后脑脊液白细胞计数出现了升高, 在抗生素升级或联合应用后出现下降。这说明对早产的早发型 NBM 患儿治疗难度更大, 及时、足量的抗生素使用尤为重要。

5. 总结

综上所述, 早发型 NBM 患儿母亲常有产前发热, 病理检查合并脐带炎。患儿常合并有发热及反应差表现; 早发型 NBM 患儿脑脊液白细胞治疗前升高不明显, 且恢复所需时间长, 部分早产的早发型 NBM 患儿治疗后短期内脑脊液白细胞数仍有升高。美罗培南对大部分早发型 NBM 患儿的病原菌有效。然而由于本研究为单中心研究, 且样本量少, 结果可能存在偏倚, 还需多中心、大样本研究。早发型 NBM 在脑脊液实验室检查上不典型, 然而其具体发生机制及变化情况, 可能还需要更多的基础研究来进行支持及验证。

参考文献

- [1] Hamouda, H.B., Haj Khalifa, A.B., Hamza, M.A., *et al.* (2013) Aspects cliniques et évolutifs des méningites bactériennes néonatales [Clinical Outcome and Prognosis of Neonatal Bacterial Meningitis]. *Archives de Pédiatrie*, **20**, 938-944. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.05.005>
- [2] Liu, G., He, S., Zhu, X. and Li, Z. (2020) Early Onset Neonatal Bacterial Meningitis in Term Infants: The Clinical Features, Perinatal Conditions, and in-Hospital Outcomes: A Single Center Retrospective Analysis. *Medicine*, **99**, e22748. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022748>
- [3] Bedetti, L., Marrozzini, L., Baraldi, A., *et al.* (2019) Pitfalls in the Diagnosis of Meningitis in Neonates and Young Infants: The Role of Lumbar Puncture. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**, 4029-4035. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1481031>
- [4] Baud, O. and Aujard, Y. (2013) Neonatal Bacterial Meningitis. In: Dulac, O., Lassoche, M. and Sarnat, H.B., Eds., *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 112, Elsevier, Amsterdam, 1109-1113. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00030-1>
- [5] Graff, K., Dominguez, S.R. and Messacar, K. (2021) Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosis of Pediatric Meningitis and Encephalitis: A Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **10**, S78-S87. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab067>
- [6] Srinivasan, L., Harris, M.C. and Shah, S.S. (2012) Lumbar Puncture in the Neonate: Challenges in Decision Making and Interpretation. *Seminars in Perinatology*, **36**, 445-453. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2012.06.007>
- [7] 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>
- [8] 孙莹, 单若冰. 4 种疾病危重评分方法预测小早产及极低出生体质量儿死亡风险比较[J]. 齐鲁医学杂志, 2011, 26(5): 443-445.
- [9] Wynn, J.L. (2019) Early Onset and Hospital Acquired Neonatal Sepsis Associated with High Mortality. *The Journal of Pediatrics*, **204**, 320-323. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.075>
- [10] Tesfay, N., Tariku, R., Zenebe, A., Dejene, Z. and Woldeyohannes, F. (2022) Cause and Risk Factors of Early Neonatal Death in Ethiopia. *PLOS ONE*, **17**, e0275475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275475>
- [11] Glaser, M.A., Hughes, L.M., Jnah, A., *et al.* (2021) Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Advances in Neonatal Care*, **21**, 49-60. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000769>
- [12] Lorthe, E. (2018) Épidémiologie, facteurs de risque et pronostic de l'enfant. RPC: Rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF [Epidemiology, Risk Factors and Child Prognosis: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines]. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, **46**, 1004-1021. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.019>
- [13] Wortham, J.M., Hansen, N.I., Schrag, S.J., *et al.* (2016) Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics*, **137**, e20152323. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2323>

-
- [14] Zhai, Q., Li, S., Zhang, L., *et al.* (2022) Changes in Pathogens of Neonatal Bacterial Meningitis Over the Past 12 Years: A Single-Center Retrospective Study. *Translational Pediatrics*, **11**, 1595-1603. <https://doi.org/10.21037/tp-22-103>
- [15] Singhal, N., Kumar, M., Kanaujia, P.K. and Virdi, J.S. (2015) MALDI-TOF Mass Spectrometry: An Emerging Technology for Microbial Identification and Diagnosis. *Frontiers in Microbiology*, **6**, Article No. 791. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791>
- [16] Jordan, I., Calzada, Y., Monfort, L., *et al.* (2016) Clinical, Biochemical and Microbiological Factors Associated with the Prognosis of Pneumococcal Meningitis in Children. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, **34**, 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.004>