

新生儿化脓性脑膜炎发病机制及危险因素的研究进展

王文龙, 姜泓*

延安大学附属医院新生儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

摘要

新生儿化脓性脑膜炎指的是由各种化脓性细菌引起的脑膜炎症, 是儿童, 尤其是婴幼儿时期常见的中枢神经感染性疾病。文献报道不同国家其发病率和死亡率有所差别。国内新生儿化脓性脑膜炎的发生率约占活产婴儿0.2%~0.4%, 治愈率约为37.0%~83.9%, 死亡率为0%~23%。虽然国外文献报道该病死亡率较低, 但仍然存在比较严重的并发症, 给家庭、社会带来严重的经济负担。近年来虽然新生儿化脓性脑膜炎的诊断及治疗水平有所提高, 但对于这种疾病的发病机制及危险因素的认识仍然不完全清楚。因此, 本文系统的收集了近年来国内外有关新生儿化脓性的部分发病机制及其危险因素, 为新生儿化脓性脑膜炎的诊治及有效预防提供理论依据, 更好的指导临床工作。

关键词

新生儿化脓性脑膜炎, 流行病学, 临床表现, 发病机制, 危险因素

Research Progress on the Pathogenesis and Risk Factors of Neonatal Suppurative Meningitis

Wenlong Wang, Hong Jiang*

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 26th, 2022; accepted: Apr. 21st, 2022; published: Apr. 28th, 2022

Abstract

Neonatal suppurative meningitis refers to inflammation of the meninges caused by various puru-

*通讯作者。

lent bacteria, and is a common central nervous system infection in children, especially in infants and young children. The literature reports that the morbidity and mortality vary from country to country. The incidence of neonatal suppurative meningitis in China is about 0.2%~0.4% of live births, the cure rate is about 37.0%~83.9%, and the mortality rate is 0%~23%. Although foreign literature reports that the mortality rate of the disease is low, there are still serious complications, which bring a serious economic burden to the family and society. Although the diagnosis and treatment of neonatal suppurative meningitis have improved in recent years, the understanding of the pathogenesis and risk factors of this disease is still not fully understood. Therefore, this paper systematically collects some of the pathogenesis and risk factors of neonatal suppurative meningitis at home and abroad in recent years, to provide a theoretical basis for the diagnosis, treatment and effective prevention of neonatal suppurative meningitis, and to better guide clinical work.

Keywords

Neonatal Suppurative Meningitis, Epidemiology, Clinical Manifestations, Pathogenesis, Risk Factors

Copyright © 2022 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. 流行病学及临床特点

新生儿化脓性脑膜炎, 临床上简称化脑, 是各种化脓性细菌引起的脑膜炎症; 本病是儿童, 尤其是婴幼儿时期常见的中枢神经系统感染性疾病, 是感染患儿出现神经系统功能障碍的主要原因; 临床上以急性发热、惊厥、意识障碍、颅内压增高和脑膜刺激征及脑脊液脓性改变为特征[1] [2]。不同国家其发病率及病死率不尽相同。临床研究表明[3] [4], 新生儿化脓性脑膜炎的发病率足月儿占 0.02%~0.10%, 早产儿可高达 0.30%, 发展中国家发病率更高, 病死率高, 其病死率为 10%~15%, 致残率为 20%~50%。另一项论文研究表明, 新生儿化脓性脑膜炎发病率约占活产儿的 0.06%~1%, 早产儿约 3%, 在发展中国家, 死亡率约为 40%~58%, 而在发达国家, 却只有 10% [5]。尽管大部分新生儿化脓性脑膜炎主要发生在经济比较落后的发展中国家, 但大多数现有报道文献却主要来自经济发达的国家。我国在这方面相关研究报道却较少, 主要报道该病的一些区域性结果, 研究报道显示较前面报道发病率、死亡率及神经系统并发症较为低下。例如我国一项关于西南、西北地区新生儿化脓性脑膜炎的多中心回顾性临床流行病学研究显示, 该病的总体发病率则为 0.64%, 死亡率为 9.09%, 神经系统并发症的发生率为 5.9% [6], 但是国外关于该病的相关报道却较多, 荷兰乌得勒支大学医学中心报道, 新生儿脑膜炎会导致 5%~20% 的病例出现死亡, 20%~50% 的病例造成神经后遗症, 即使在高收入国家也是如此, 全球新生儿脑膜炎死亡率估计每年高达 19 万例[7]。秘鲁利马的一项多中心研究显示: 该病的发病率为 0.14%, 早产儿则高出 10 倍左右[8]。来自印度东北部的一项研究报道, 其发病率约 0.2%, 死亡率约为 2%~3% [9]。意大利一项调查研究发现新生儿化脑的发病率为 4.5%, 病死率为 15%, 神经系统后遗症为 21.6% [10]; 澳大利亚研究则显示: 新生儿晚期败血症导致的新生儿化脑的发生率为 17.2%, 死亡率为 20% [11]。新生儿化脓性脑膜炎的临床表现多样, 缺乏特异性。多数患儿发生化脓性脑膜炎时起病较急, 有时表现与败血症相似, 表现为发热或体温不升, 不吃, 反应低下, 面色苍白或灰暗, 神志萎靡、嗜睡等, 常缺乏典型症状和体征[12]。新生儿颅骨未闭合, 颅缝大, 可缓冲颅内压增高, 从而使颅内压增高表现如前凶隆起出现较晚,

常缺乏脑膜刺激征, 故早期诊断较为困难。新生儿颈部肌肉发育较差, 故颈强直甚少见, 晚期在抬头屈颈时则会有哭吵表现。惊厥仅表现为眼睑抽动或面肌小抽动如吸吮状, 要仔细观察才能发现[13]。不少临床研究显示该病的早期临床表现主要集中在发热、精神反应差, 抽搐及肌张力异常这几个方面[14] [15] [16], 故当发生上述现象时, 临床医师要高度怀疑该病的发生, 并积极给予相应的检查及治疗, 从而避免出现较为严重的并发症。

2. 发病机制

2.1. 致病菌入侵途径

根据胎儿与母亲的关系, 可分为出生前、出生时、出生后的感染。出生前如若母亲患有菌血症时, 细菌可通过胎盘屏障进而感染胎儿, 引起流产、早产, 或者出现新生儿期的化脓性脑膜炎。出生时如若母亲出现胎膜早破、产程延长、难产、阴道炎或者胎儿有宫内窒息情况, 此时大肠埃希菌等细菌则会由母亲的直肠或阴道上行污染羊水或者通过产道时由胎儿吸入, 早期多表现为败血症的症状, 若未能进行积极治疗, 则会发展为新生儿化脓性脑膜炎。出生后主要与院内感染和社区感染有关, 病原菌可由呼吸道、消化道、脐部、受损的皮肤与黏膜侵入血液循环再到达脑膜。例如中耳炎, 颅骨裂、感染性头颅血肿、脑脊膜膨出等直接侵入脑膜引起脑膜炎。但是绝大多数细菌性脑膜炎主要发生在菌血症之后, 循环细菌通过血液-中枢神经系统屏障的移位是细菌性脑膜炎发生的主要原因[17]。王丹华等人发现李斯特菌随会被污染的食物进入消化道, 通过肠道黏膜屏障, 通过内皮细胞的主动内吞作用侵犯机体[18]。刘凌、邓春等人通过临床分析, 发现该病可能与使用中心静脉置管以及较长时间使用有创呼吸机等有关[19]。综上所述, 新生儿化脓性脑膜炎的感染途径多种多样, 绝大多数都是可以积极预防, 早期发现的。这就要求我们临床大夫怀疑感染时, 应该积极给予患儿全方位的检查, 尤其是当患儿出现脐炎、头颅血肿导致的感染及较长时间使用有创呼吸机更要警惕此病的发生。急则治其标, 缓则治其本, 从而达到早诊断、早治疗的目的。

2.2. 致病菌侵入血脑屏障

血脑屏障主要由毛细血管内皮细胞、基膜和神经胶质膜构成。脑和脊髓的毛细血管属连续型, 其内皮细胞之间以紧密连接封闭。内皮细胞是血脑屏障的主要结构, 可阻止血液中某些物质进入神经组织, 选择性让营养物质和代谢产物顺利通过, 以维持内环境的相对稳定[20]。血脑屏障可阻挡绝大多数物质通过中枢神经系统, 所以大多数病原菌是无法通过血脑屏障的。它们要成功地成为脑膜炎病原体, 必须具有允许它们进入血流(菌血症)并跨越血脑屏障的特征。肺炎链球菌却是一个例外, 它可以从鼻咽传播引起脑膜炎, 而不需要菌血症的中间步骤, 因此可以避开正常的宿主防御机制, 跨越血脑屏障, 并在脑脊液中存活[21]。致病菌侵入细胞屏障, 主要接受宿主肌动蛋白细胞骨架重排、受体配体机制、及其他不同信号介导通道激活, 通过调节细胞内的运输过程, 从而不被溶酶体所融合, 进而侵袭人脑微血管内皮细胞并顺利通过血脑屏障。不同致病菌通过人脑微血管内皮细胞的方式有所不同[22]。研究显示, 细菌主要通过侵入和穿越脑内皮细胞(跨细胞途径), 通过破坏细胞间连接和/或导致细胞损伤(细胞旁), 或者通过感染的吞噬细胞(特洛伊木马机制)这三种主要机制突破血脑屏障。后一种机制更可能对应于细胞内的细菌, 如单核细胞增多性乳杆菌[23]。然而大多数关于细菌性脑膜炎发病机制的综述没有明确说明血脑屏障穿越后细菌的解剖位置, 而 Patrick Chan 等人发现细菌可能还有另一条途径到达脑膜; 这条通路涉及一个特殊识别的血管空间, 即 Virchow-Robin 空间(VRS); VRS 可以提供细菌进入大脑的另一条途径, 其次, VRS 可以提供细菌增殖的区域, 从而在相对接近脑膜的地方充当细菌储存库[24]。尽管不同细菌有着不同的方式入侵血脑屏障, 但是都大同小异; 都必须和血脑屏障接触才能通过不同的机制穿过血脑屏障, 从而进

一步感染中枢神经系统。

2.3. NF- κ B 激活和白细胞迁移

当细菌突破血脑屏障, 绝大多数致病菌都可以激活转录因子 NF- κ B, 导致血液和脑脊液中高水平的细胞因子和炎性细胞因子, 这是吞噬细胞刺激的结果; NF- κ B 蛋白由 p65/RelA, c-Rel, RelB, NF- κ B2/p52, and NF- κ B1/p50 五个不同的成员组成, 共享一个介导 DNA 结合和二聚化的 REL 同源结构域; 在静息细胞中, NF κ B 被抑制性 I κ B 蛋白捕获在细胞质中; NF- κ B 活化过程由 I κ B 蛋白上丝氨酸残基的磷酸化诱导, 然后进行泛素化和蛋白酶体降解; NF κ B 通常被称为人体免疫反应的中枢介质, 因为许多微生物病原体, 包括脑膜炎细菌, 可以激活这种调节炎性细胞因子, 趋化因子, 免疫受体和细胞粘附分子表达的转录因子[25] [26]。白细胞是免疫系统的细胞, 保护身体免受传染病和外来物质的侵袭; 一旦细菌侵入组织屏障, 白细胞就会迅速动员起来, 并在血管内皮细胞间迁移。加强和扩散粘连, 在血管内爬行, 白细胞通过(细胞旁)或(跨细胞)内皮细胞之间从血管腔迁移, 从而到达感染灶[27]。白细胞在血脑屏障上的迁移是一把“双刃剑”, 虽然通过穿过血脑屏障的迁移将白细胞募集到 CNS 中对于宿主防御细菌性脑膜炎是至关重要的, 但是却导致 CNS 组织损伤, 这将会出现破坏性的中枢神经系统后遗症。

3. 危险因素

我国对新生儿化脓性脑膜炎相关危险因素的研究颇多, 主要集中在危险因素及不良预后的相关危险因素, 通过对此的研究, 可以做到早期筛查, 早期干预的目的, 从而降低相关神经系统的并发症及后遗症。一项河北省新生儿化脓性脑膜炎多中心流行病学研究显, 新生儿化脓性脑膜炎的高危因素主要包括免疫力下降、早产儿、围生期窒息、低氧血症、酸中毒及侵入性操作等[28]。于瑛[29]等人通过回顾性研究发现胎龄、体重等也与新生儿化脓性脑膜炎的发生存在相关性。而深圳的一家儿童医院通过研究发现, 其不良预后的危险因素是关于临床表现方面, 主要是意识水平降低、抽搐、前囟张力高、瞳孔对光反射不灵敏或瞳孔不等大等圆等[30]。很多硕士关于其影响因素也做出了相关统计分析, 孙雪薇提出患儿出现抽搐、惊厥、烦躁等有价值的临床表现, 头颅影像学异常, 脑脊液白细胞计数 $>1500 \times 10^6/L$, 蛋白质浓度 $>2000 \text{ mg/L}$ 是新生儿化脓性脑膜炎不良预后的危险因素[31]。王悦宁则通过对比分析早产儿与足月儿, 发现早产儿母亲有阴道炎, 其母出现胎膜早破等病史; 足月儿出现羊水污染是其高危因素; 当有以上高危因素时, 发现不明原因的发热、吃奶差, 反应差、等败血症的临床表现时, 均需警惕化脓性脑膜炎的发生[32]。国外也重视其危险因素的研究。土耳其的一家医院研究显示, 新生儿危险因素是妊娠 32 周前早产, 低出生体重, 多胎, 胎儿内部监测时间延长, 男性, Apgar 评分低和窒息复苏史[33]。而国外的一项回顾性队列研究显示发热、呼吸窘迫、嗜睡和呼吸暂停等临床表现是其主要的危险因素[34]。虽然国内外关于新生儿化脓性脑膜炎的危险因素研究较多, 但是主要集中在母亲因素、胎儿因素和临床表现等方面。所以医生在治疗新生儿化脓性脑膜炎时, 一定要高度警惕其危险因素, 对于怀疑有感染的情况下, 不必等化验结果回报, 尽早应用抗生素可降低新生儿化脓性脑膜炎的发生率。

4. 总结

本研究通过其流行病学及临床特点、发病机制和危险因素三个方面阐述了新生儿化脑的大致情况。虽然随着医疗水平的提高, 新生儿化脓性脑膜炎的发病率较前有了明显的好转, 但仍然是我国和全球的一个非常令人担忧的问题。各国通过对其流行病学、临床特点及发病机制、致病菌、高危因素等做了大量的临床研究, 对该病的诊治提供了不可磨灭的贡献。通过研究发现, 我们主要的研究集中在流行病学等临床研究上, 对其发病机制等的基础研究较少, 对于病原体如何穿越血液 - 中枢神经系统屏障,

主要集中在血脑屏障上, 而其他穿越方式则需要进一步的思考。我们在确定细菌性脑膜炎期间宿主-病原体相互作用的机制方面已经取得了重大进展, 但仍需要做出更多努力来确定细菌和宿主细胞靶标。不同细菌有着不同的感染机制, 所以这些病原体使用的机制的多样性表明有必要进行进一步研究。最后, 则希望我们通过对该病的更进一步层次的认识, 降低该病的发病率、致死率及神经系统后遗症, 为我们的新生儿保驾护航。

参考文献

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2] Baud, O. and Aujard, Y. (2013) Neonatal Bacterial Meningitis. *Handbook of Clinical Neurology*, **112**, 1109-1113. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00030-1>
- [3] 曹虹, 何肖龙, 赵卫. 新生儿脑膜炎防治研究进展[C]//广东省预防医学会医学病毒学专业委员会. 新发传染病防治热点研讨会论文集. 出版者不详, 2014: 39-43.
- [4] Berardi, A., Lugli, L., Rossi, C., et al. (2010) Neonatal Bacterial Meningitis. *Seminars in Neonatology*, **62**, 51-54.
- [5] Stevens, J.P., Eames, M., Kent, A., et al. (2003) Long Term Outcome of Neonatal Meningitis. *ADC Fetal & Neonatal*, **88**, F179-F184. <https://doi.org/10.1136/fn.88.3.F179>
- [6] 赵智. 新生儿化脓性脑膜炎的多中心回顾性临床流行病学研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [7] van der Flier, M. (2021) Neonatal Meningitis: Small Babies, Big Problem. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **5**, 386-387. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00092-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00092-4)
- [8] Guillén-Pinto, D., Málaga-Espinoza, B., Ye-Tay, J., et al. (2020) Neonatal Meningitis: A Multicenter Study in Lima, Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, **37**, 210-219.
- [9] Devi, U., Bora, R., Malik, V., et al. (2017) Bacterial Aetiology of Neonatal Meningitis: A Study from North-East India. *The Indian Journal of Medical Research*, **145**, 138-143.
- [10] Ben Hamouda, H., Ben Haj Khalifa, A., Hamza, M.A., et al. (2013) Clinical Outcome and Prognosis of Neonatal Bacterial Meningitis. *Archives de Pédiatrie*, **20**, 938-944. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.05.005>
- [11] Tiskumara, R., Fakharee, S.H., Liu, C.Q., et al. (2009) Neonatal Infections in Asia. *ADC Fetal & Neonatal*, **94**, 144-148. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.139865>
- [12] Xu, M., Hu, L., Huang, H., Wang, L., Tan, J., Zhang, Y., Chen, C., Zhang, X. and Huang, L. (2019) Etiology and Clinical Features of Full-Term Neonatal Bacterial Meningitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article No. 31. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00031>
- [13] 王睿, 尹飞. 新生儿化脓性脑膜炎 91 例临床分析[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(6): 919-922.
- [14] 赵乐. 足月新生儿化脓性脑膜炎 69 例临床分析[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(8): 1388-1390.
- [15] 赵晓芬, 李杨方, 朱双燕, 胡浩, 张丽萍. 新生儿化脓性脑膜炎 148 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2021, 19(10): 54-56. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2021.10.023>
- [16] 徐业燕, 韦秋芬, 李燕, 沈开颜, 莫艳. 新生儿化脓性脑膜炎临床特点分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(5): 566-570.
- [17] McGill, F., Heyderman, R.S., Panagiotou, S., Tunkel, A.R. and Solomon, T. (2016) Acute Bacterial Meningitis in Adults. *The Lancet*, **388**, 3036-3047. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30654-7)
- [18] 沈菁, 王丹华. 新生儿李斯特菌病例分析[J]. 医学研究杂志, 2006(3): 85-87.
- [19] 刘凌, 邓春. 437 例新生儿化脓性脑膜炎临床分析[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(9): 21-24. <https://doi.org/10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.09.007>
- [20] Hawkins, R.A., Peterson, D.R. and Vina, J.R. (2002) The Complementary Membranes Forming the Blood-Brain Barrier. *IUBMB Life*, **54**, 101-107. <https://doi.org/10.1080/15216540214541>
- [21] Weber, J.R. and Tuomanen, E.I. (2007) Cellular Damage in Bacterial Meningitis: An Interplay of Bacterial and Host Driven Toxicity. *Journal of Neuroimmunology*, **184**, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.016>
- [22] 韦冰梅, 韦巧珍, 陈玉君. 新生儿细菌性脑膜炎常见病原菌跨膜机制的研究进展[J]. 广西医学, 2021, 43(2): 228-230+237.
- [23] Kim, K.S. (2008) Mechanisms of Microbial Traversal of the Blood-Brain Barrier. *Nature Reviews Microbiology*, **6**, 625-634. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1952>

- [24] Chan, P., Meerdink, D.J. and Uchizono, J.A. (2017) Potential Role of the Virchow Robin Space in the Pathogenesis of Bacterial Meningitis. *Medical Hypotheses*, **109**, 114-118. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.09.014>
- [25] Wang, S., Peng, L., Gai, Z., Zhang, L., Jong, A., Cao, H. and Huang, S.H. (2016) Pathogenic Triad in Bacterial Meningitis: Pathogen Invasion, NF- κ B Activation, and Leukocyte Transmigration that Occur at the Blood-Brain Barrier. *Frontiers in Microbiology*, **7**, Article No. 148. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00148>
- [26] Cain, M.D., Salimi, H., Diamond, M.S. and Klein, R.S. (2019) Mechanisms of Pathogen Invasion into the Central Nervous System. *Neuron*, **103**, 771-783. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.015>
- [27] Schmidt, E.P., Lee, W.L., Zemans, R.L., Yamashita, C. and Downey, G.P. (2011) On, around, and through: Neutrophil-Endothelial Interactions in Innate Immunity. *Physiology*, **26**, 334-347. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2011>
- [28] 马莉. 河北省新生儿化脓性脑膜炎多中心流行病学研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 419-424.
- [29] 于瑛. 新生儿化脓性脑膜炎相关危险因素分析及疗效观察的临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(4): 518-520.
- [30] 杨慧, 魏雪梅, 林素芳, 黄惠君, 付雪梅. 新生儿化脓性脑膜炎预后不良危险因素分析[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(5): 13-16. <https://doi.org/10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2015.05.005>
- [31] 孙雪薇. 新生儿化脓性脑膜炎不良预后及其危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [32] 王悦宁. 评价足月儿和早产儿化脓性脑膜炎的高危风险[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安医学院, 2018.
- [33] Kavuncuoğlu, S., Gürsoy, S., Türel, Ö., *et al.* (2013) Neonatal Bacterial Meningitis in Turkey: Epidemiology, Risk Factors, and Prognosis. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **7**, 73-81. <https://doi.org/10.3855/jidc.2652>
- [34] Aykanat, A., Celik, H.T., Hazirolan, G., *et al.* (2021) Neonatal Bacterial Meningitis: Single Reference Center Experience and Review of Current Literature: A Retrospective Cohort Study. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*, **27**, 289-293. <https://doi.org/10.21613/GORM.2021.1142>