

感 染

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001716

38例新生儿化脓性脑膜炎脑脊液检测结果的病程相关性特征

华雪莹¹,蔡方成²,赵 智³,余加林¹

(1. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科、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 400014; 2. 重庆医科大学附属儿童医院神经内科,重庆 400014; 3. 陕西省人民医院新生儿科,西安 710068)

【摘要】目的:观测分析初期病程中新生儿化脓性脑膜炎脑脊液检测结果的动态变化特征。**方法:**从 2010 至 2014 年间在重庆医科大学附属儿童医院、陕西省人民医院等 5 所医院经住院确诊为新生儿化脓性脑膜炎的 407 例中,筛选腰椎穿刺前未曾使用任何抗生素的足月儿 38 例,采用回顾性研究方法,总结分析其临床表现及脑脊液检测结果,分别计算各参数在不同病程时间段中位数,以分析在无抗生素干扰情况下脑脊液检测结果的动态变化规律。**结果:**①新生儿化脓性脑膜炎常缺乏典型临床表现,主要表现为发热(30/38,78.95%),仅约 1/3 病例具有神萎嗜睡(14/38,36.84%)和(或)抽搐(12/38,31.58%)等中枢神经受累表现。②起病 24 h 内患儿脑脊液各项主要指标大多仍在正常范围内,但随病程进展呈现一动态变化过程。即在起病一周内脑脊液中白细胞数及蛋白逐日升高,在感染后的第 3 天达到高峰,随后开始下降。脑脊液中糖的浓度逐渐降低,在感染后第 3 天出现最低值,继而上升。而脑脊液中的氯化物水平仅在感染第 3 天略有升高。**结论:**腰椎穿刺是新生儿化脓性脑膜炎的关键性实验依据,但对起病早期患儿要警惕脑脊液检测假阴性可能性,病后 2~3 d 复查常可获得更明显异常。

【关键词】化脓性脑膜炎;新生儿;脑脊液;诊断;病程相关性特征

【中图分类号】R72

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-11-09

Course-related features of cerebrospinal fluid test results in thirty-eight neonatal purulent meningitis cases

Hua Xueying¹, Cai Fangcheng², Zhao Zhi³, Yu Jialin¹

(1. Department of Neonate, the 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; 2. Department of Neurology, the Children's Hospital of Chongqing Medical University; 3. Department of Neonate, People's Hospital of Shaanxi Province)

【Abstract】Objective: To analyze the dynamic changes of cerebrospinal fluid test results in early course in the neonatal purulent meningitis. **Methods:** In four hundreds and seven neonates who were admitted to five hospitals including the Children's Hospital of Chongqing Medical University and Shanxi Provincial People's Hospital during 2010 to 2014, thirty-eight full-term infants without any antibiotics before the lumbar puncture were enrolled in this study. The data were collected retrospectively. Children's clinical manifestations and cerebrospinal fluid test results were collected to calculate their median for each parameter in different time periods. The natural dynamic changes of cerebrospinal fluid test results without the antibiotic interference were analyzed. **Results:** ① Neonatal purulent meningitis often lacks the typical clinical manifestations. The main manifestations were fever (30/38, 78.95%), and only about 1/3 of the cases have central nervous system involvement manifestations, like apathy or lethargy (14/38, 36.84%) and/or convulsions (12/38, 31.58%). ② Most of the main indicators of cerebrospinal fluid within 24 hours were in the normal range. Within the passage of course of disease, there was a dynamic process in cerebrospinal fluid results. The results of cerebrospinal fluid examination showed that, within the first week of the course, the cell number and protein of cerebrospinal fluid reached their peak on the third day and then began to decline. However, the concentration of sugar in cerebrospinal fluid was the lowest on the third day after the beginning of disease, and then increased.

作者介绍: 华雪莹, Email: joicyh@qq.com,

研究方向: 主要从事新生儿疾病研究。

通信作者: 余加林, Email: yujialin486486@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180531.0918.002.html>
(2018-05-31)

The chloride levels in cerebrospinal fluid increased only slightly on day 3. **Conclusion:** Lumbar puncture is the key experimental evidence of neonatal purulent meningitis, but we should be alert the false negative cerebrospinal fluid for the infants in early course. Repeating the lumbar puncture in 2–3 days after the disease can often get more obvious abnormalities.

[Key words] purulent meningitis; neonate; cerebrospinal fluid; diagnosis; course-related features

新生儿化脓性脑膜炎是新生儿期最常见的细菌性颅内感染疾病,也是导致新生儿病死率增高的主要原因。尽管近年发达国家该病的病死率有所下降,但其发病率并未发生明显变化,仍有 20%~60% 的患者遗留不同程度后遗症^[1]。脑脊液检查(cerebrospinal fluid, CSF)是诊断化脓性脑膜炎的金标准^[2],但随着近年抗生素不规范应用,特别是早期滥用抗生素使脑脊液培养阳性率降低^[3],美国的 Visser 和 Hall^[4]、Srinivasan 等^[5]专家提出,对于怀疑化脓性脑膜炎的患儿,最好应在抗生素使用前早期行腰椎穿刺检查,但未对不同时间点的 CSF 特征进行深入探讨。国内外很多研究^[6–8]也都提到,部分患儿可因腰穿时间过早而使其脑脊液常规生化检测呈现临界状态结果,从而增加其诊断和鉴别诊断的难度。

本文对重庆医科大学附属儿童医院等 5 所医院 2010 年 1 月至 2014 年 12 月间 407 例入院后被确诊为新生儿化脓性脑膜炎患儿的临床资料进行回顾性分析,从中筛选出 38 例在首次腰穿前未曾使用过任何抗生素患儿,对比分析不同病程期脑脊液检测结果,以对本病患者脑脊液的异常变化特征,以及与各自病程的相关性在国内外首次进行初步探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 1 月至 2014 年 12 月期间于重庆医科大学附属儿童医院、陕西省人民医院、西安儿童医院、咸阳儿童医院、西北妇幼保健院住院确诊为新生儿化脓性脑膜炎的患儿共 407 例(其中重庆医科大学附属儿童医院 151 例,陕西省人民医院 50 例,西安儿童医院 133 例,咸阳儿童医院 58 例,西北妇幼保健院 15 例)。男、女性别 255 例和 152 例。足月和早产儿各 301 例及 106 例。

1.2 诊断标准

依照《实用新生儿学》中的本病诊断标准^[9]。①有难以解释的体温不稳定,精神、哭声、吮乳或面色不好等。②有提示

颅内感染的表现,如嗜睡、激惹、易惊、尖叫、两眼无神、哭声微弱、惊厥或前囟紧张饱满等。③脑脊液检查。蛋白含量:足月儿,脑脊液 $>1\ 700\ \text{mg/L}$;早产儿,脑脊液 $>1\ 500\ \text{mg/L}$ 。白细胞计数:足月儿,年龄 ≤ 1 周者白细胞计数 $>32 \times 10^6$ 个/L;年龄 >1 周者,白细胞计数 $>10 \times 10^6$ 个/L,早产儿,白细胞计数 $>29 \times 10^6$ 个/L。葡萄糖 $<2.2\ \text{mmol/L}$ 或低于当时血糖的 50%。④影像学检查提示异常,如提示脑室管膜炎、硬脑膜下积液、脑脓肿、脑囊肿或脑积水等。⑤血培养提示阳性。⑥脑脊液培养提示阳性。1~5 条可进行临床诊断,当表现为第 6 条时,可以确诊。

1.3 研究方法

首先从 301 例足月儿中筛选出首次脑脊液检查前未曾使用过任何抗生素的患儿共 58 例,在进一步排除胎膜早破 7 例、羊水污染 8 例、宫内窘迫 2 例、围生期感染 3 例后,最终筛选出 38 例列为本文分析对象。除分组观察其相关临床症状外,对各例入院后首次腰穿脑脊液中的各类指标变化特征,结合腰穿时各自病程进行对比分析。所有被统计分析脑脊液标本均在行腰椎穿刺后 1 h 内被及时送检。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 及 GraphPad Prism5 软件进行分析。由于样本量限制,各个时相点数据不一定呈正态分布,故分别计算各个参数在不同时间段的中位数,并以箱型图形式显示。

2 结果

2.1 一般情况

筛选出的 38 例中,男 23 例(60.53%),女 15 例(39.47%)。平均发病日龄 $(17.55 \pm 9.35)\ \text{d}$,平均孕周 (38.66 ± 1.73) 周。阴道分娩 26 例(68.42%),剖宫产 12 例(31.58%)。平均出生体质量 $(3\ 266.58 \pm 564.29)\ \text{g}$ 。均无出生异常史。

2.2 临床表现

本组患儿主要临床表现包括:发热、呼吸暂停、纳差、神萎嗜睡、抽搐和黄疸等,其中以发热的发生率最高,为 78.95%;其次是神萎嗜睡,占 36.84%;31.58%有全身或局灶性抽搐发生;其他临床表现详见表 1。

2.3 脑脊液检查

表 2 显示起病 1 周内首次脑脊液检查的各项指标中位数,其中起病 8 d 后首次实施腰穿 5 例,以及起病第 5 天及第 6 天完成脑脊液检查各 1 例,因不具代表性而未纳入统计

分析。从表 2 可以看出,第 1 天(即起病 24 h 内)的脑脊液检查中,白细胞数、葡萄糖、蛋白质 3 项指标均在正常范围,无特异改变。随病程延长,起病第 2 天的脑脊液各项指标开始出现异常的改变,第 3 天的各项指标改变最典型。其中以白细胞数变化最明显,随病程进展,在第 3 天达到第 1 个高峰 $1\,220 \times 10^6$ 个/L,超出正常参考值约 120 倍,随后开始下降,第 7 天又出现第 2 个高峰,但未超过第 1 次峰值。蛋白质含量也是逐渐升高,在起病第 3 天时出现高峰,达 $3\,343$ mg/L,约为正常参考值 2 倍,随后逐渐降低。脑脊液中糖的浓度在第 3 天出现最低值 1.03 mmol/L,随后开始上升。同样,脑脊液中的氯化物水平在第 3 天出现高峰 122.5 mmol/L,但变化幅度不大。

表 1 38 例新生儿化脓性脑膜炎的主要临床表现

症状	例数 (n)	比例 (%)
发热	30	78.95
神萎、嗜睡	14	36.84
抽搐	12	31.58
纳差	9	23.68
黄疸加重	7	18.42
肌张力异常	3	7.89
呼吸暂停	1	2.63

3 讨论

新生儿化脓性脑膜炎早期临床症状常不典型,往往与败血症相似^[9]。本项研究显示,发热仍是该病的重要表现;神萎嗜睡、抽搐的患儿各占 1/3 左右;纳差、黄疸加重也是较常见的症状。故当以上症状出现时,应引起重视,密切观察并及时行腰椎穿刺检查。

脑脊液检查是确诊新生儿化脓性脑膜炎,确认其致病菌的关键性依据。但脑脊液培养受多种因素影响,阳性率不高^[10]。贺艳萍^[11]的研究发现,CSF 检测穿刺中损伤使标本纯度不够,腰穿前绝大部分患

儿已使用过抗生素,均会影响 CSF 检查的准确性。同时检测时间对脑脊液参数也有较大影响,Rajesh 等^[12]提出脑脊液标本的细胞数和葡萄糖水平随时间快速下降,将脑脊液放置 2 h 和 4 h 再次检查,化脓性脑膜炎的漏诊率分别为 52.6% 和 78.9%。美国 1 项多中心研究以及 1 项关于晚发性新生儿感染的研究显示,脑脊液培养的阳性率分别为 1%、1.3%~3.5%^[13-14]。故为提高诊断阳性率,应争取在抗生素应用前尽早进行脑脊液检查,标本要及时送检。

然而,国内外多项研究发现^[14-17],病后早期腰椎穿刺可能导致脑脊液检测结果假性正常,经随后复查始获得真实的异常结果,脑脊液检查暂时正常不能完全排除化脓性脑膜炎的可能性。由于新生儿化脓性脑膜炎患儿经常存在早期接受抗生素治疗等多种因素干扰,导致迄今仍缺乏对其变化规律的相关性研究。本研究在完全排除抗生素干扰前提下,起病 24 h 内行脑脊液检查的 6 例患儿中,有 5 例脑脊液白细胞数、葡萄糖和蛋白质定量 3 项指标均保持在正常范围内。杨中等^[18]也曾提出化脓性脑膜炎发病早期(24 h)内脑脊液变化不明显的观点,与本研究结果相符。Sarff 等^[19]在 1 项 119 例化脓性脑膜炎患儿的研究中也报道有 1 例患儿在最初的脑脊液镜检时完全正常。相关研究均一致提示,虽然脑脊液检测对及早确立新生儿化脓性脑膜炎诊断至关重要,但起病头 24 h 内一些患儿脑脊液仍可处在临界状态,呈现假阴性结果。对疑似病例应在继后 1~2 d 内复查。

本研究尚发现,在使用抗生素前,脑脊液中的各项指标随病情进展有一自然动态变化过程。由于化脓性脑膜炎通常是细菌进入脑脊液后迅速繁殖,各种致炎因子大量释放,刺激产生多种细胞因子,使得血脑屏障通透性增加,致使白细胞和血浆蛋白大量进入脑脊液^[20]。本研究中白细胞数及蛋白质在起

表 2 新生儿化脓性脑膜炎脑脊液检查各项指标中位数(范围)

感染发生时间(n)	白细胞数($\times 10^6$ 个/L)	葡萄糖 (mmol/L)	蛋白质 (mg/L)	氯化物 (mmol/L)
1 d(6)	3.5 (0.0~95.0)	2.59 (0.09~3.22)	1 090.5 (751.0~4 200.0)	115.5 (84.0~131.0)
2 d(6)	105.0 (2.0~780.0)	1.92 (0.40~2.63)	1 439.0 (720.0~3 295.0)	116.0 (112.0~123.0)
3 d(5)	1 220.0 (100.0~9 000.0)	1.03 (0.10~2.40)	3 343.0 (1 403.0~4 700.0)	122.5 (109.0~125.0)
4 d(6)	300.0 (37.0~3360.0)	2.20 (0.83~2.79)	1 191.0 (590.0~3 600.0)	117.0 (114.0~120.0)
7 d(5)	445.0 (30.0~8750.0)	1.77 (0.56~2.67)	1 479.5 (925.0~2 760.0)	119.5 (116.0~123.0)
8 d(3)	15.0 (12.0~98.0)	1.95 (0.70~2.79)	1 460.0 (750.0~1 790.0)	118.0 (112.0~120.0)

注:总数未达到 38 例,因排除了第 4、5 天病例数各 1 例,及起病 8 d 后病例数 5 例

病后逐渐升高,在病程第 3 天出现明显的高峰,白细胞数高达 $1\ 220 \times 10^6$ 个/L,约为正常参考值的 120 倍,蛋白质含量达 $3\ 343\ \text{mg/L}$,约为正常参考值的 2 倍,呈现典型改变,继后逐渐下降。同样,由于脑脊液中大量白细胞消耗葡萄糖,致病菌对葡萄糖的分解及细菌毒素致炎性代谢产物的增加,抑制了细胞膜的葡萄糖转运功能,使脑脊液中葡萄糖的含量随之减少^[3]。正如本研究所示,起病后 1 周内脑脊液中葡萄糖的浓度随时间逐渐下降,在起病第 3 天也有典型改变,出现最低值 $1.03\ \text{mmol/L}$ 。继后逐渐升高。查萍等^[21]在 1 项关于新生儿化脓性脑膜炎不良预后因素的研究中同样提出,化脓性脑膜炎脑脊液典型异常改变通常在发病 24~48 h 后才出现,与本研究显示的脑脊液指标的动态变化规律相符。

综上所述,对于疑诊化脓性脑膜炎的新生儿应及早行腰穿检查,但在起病初期,脑脊液细胞数、葡萄糖以及蛋白质参数值均可呈现一过性正常,临床实践中应参照腰穿时的病程对结果进行合理分析,必要时需及时复查,以避免误判。由于绝大部分新生儿化脓性脑膜炎患儿在行脑脊液检查前已被使用抗生素,长期以来一直缺乏对未曾使用抗生素的新生儿化脓性脑膜炎脑脊液结果动态变化的临床研究,本文从我国西南和西北地区 5 家具有良好救治新生儿疾病能力的三级医院收集了 407 例新生儿化脓性脑膜炎患儿,从中筛选出 38 例因病人家属延迟就诊而未经抗生素治疗的患儿,进行不同病程脑脊液对照分析,总结起病初期新生儿化脓性脑膜炎脑脊液变化与病程的关联性与特征,提示临床医生需要结合病程对其脑脊液检查结果进行客观正确分析。在此基础上,还应开展更多中心更大样本的相关研究,以对新生儿化脓性脑膜炎脑脊液动态变化规律有更深入的了解。

参 考 文 献

[1] 胡志强,张伶俐,李幼平,等. 新生儿细菌性脑膜炎药物治疗循证指南的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2015,15(1):28-35.
[2] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:347-351.
[3] 蒋友信. 脑脊液免疫球蛋白及脑脊液糖与血糖比值对化脓性脑膜炎与病毒性脑炎诊断意义[J]. 中国中医药咨讯,2012,4(1):359-

360.

[4] Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis[J]. J Pediatr, 1980, 96(6):1063-1067.
[5] Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation[J]. Semin Perinatol, 2012, 36(6):445-453.
[6] 高洁群. 早期诊断对新生儿化脓性脑膜炎的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(11):86-87.
[7] 阮婉芬,潘敏仪. 新生儿化脓性脑膜炎早期诊断治疗体系的建立[J]. 中国社区医师, 2012, 14(14):164-165.
[8] Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(1):29-45.
[9] 赵小玮,黄亦男,李迪,等. 新生儿化脓性脑膜炎的临床诊治分析[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(29):92-93, 94.
[10] Bentlin MR, Ferreira GL, Ruqolo LM, et al. Neonatal meningitis according to the microbiological diagnosis: a decade of experience in a tertiary center[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68(6):882-887.
[11] 贺艳萍. 新生儿化脓性脑膜炎 21 例误漏诊讨论[J]. 临床误诊误治, 2011, 24(4):32-33.
[12] Rajesh NT, Dutta S, Prasad R, et al. Effect of delay in analysis on neonatal cerebrospinal fluid parameters[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2010, 95(1):25-29.
[13] Malbon K, Mohan R, Nicholl R. Should a neonate with possible late onset infection always have a lumbar puncture?[J]. Arch Dis Child, 2006, 91(1):75-76.
[14] Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters?[J]. Pediatrics, 2006, 117(4):1094-1100.
[15] 河北省新生儿脑膜炎研究协作组. 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.
[16] 张红爱,祝颢英,周南,等. 16SrRNA 检测在新生儿化脓性脑膜炎诊断中的应用[J]. 中国妇幼健康研究, 2012, 23(1):112-113.
[17] Kanegaye JT, Solimanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment[J]. Pediatrics, 2001, 108(5):1169-1174.
[18] 杨中文,赵新萍,杨萍. 新生儿化脓性脑膜炎早期诊断和治疗(附 31 例报告)[J]. 中国实用医刊, 2010, 37(7):32-33.
[19] Sarff LD, Platt LH, McCracken GH Jr. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis[J]. J Pediatr, 1976, 88(3):473-477.
[20] 潘怡然,林忠东. 脑脊液中蛋白含量与儿童化脓性脑膜炎危重度及预后的关系[J]. 温州医学院学报, 2011, 41(5):483-485.
[21] 查萍,王琰琰,刘光辉,等. 新生儿化脓性脑膜炎不良预后危险因素的探讨[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(7):1036-1039.

(责任编辑:方 济)