

## 儿童化脓性脑膜炎研究进展

Research progress in suppurative meningitis in children

乔佩 吴玫 唐永在 王春艳 董琰<sup>通讯作者</sup>

Qiao Pei, Wu Mei, Tang Yong, Wang Chunyan, Dong Yan

(华北理工大学)

(North China University of Science and Technology)

摘要: 儿童化脓性脑膜炎是儿科中枢神经系统感染性疾病的常见病,病情变化快,易遗留严重的神经系统方面后遗症,故早期识别、诊断及治疗可改善预后,减轻患儿家庭及社会负担。本文通过对其流行病学、辅助检查等进行综合分析,以期儿童化脓性脑膜炎的早诊断、早治疗提供相关依据,以供临床医生参考。

【Abstract】 Children's purulent meningitis is a common infectious diseases of the central nervous system in pediatrics. It changes rapidly and is easy to leave serious sequelae in the nervous system. Therefore, early identification, diagnosis and treatment can improve the prognosis and reduce the family and social burden of children. This article conducts a comprehensive analysis of its epidemiology and new progress in auxiliary examinations, in order to provide relevant basis for the early diagnosis and treatment of pediatric purulent meningitis, and provide reference for clinical doctors.

关键词: 化脓性脑膜炎; 儿童; 预后; 研究进展

Keywords: purulent meningitis; Children; Prognosis; Research progress

化脓性脑膜炎 (purulent meningitis, PM), 也称细菌性脑膜炎, 与儿童高死亡率和中枢神经系统后遗症高发有关。临床上主要表现为发热、惊厥、颅内高压及脑脊液脓性改变等。我国 5 岁以下 PM 发病率为 (6.95-22.30)/10 万<sup>[1]</sup>。约 30-50% 患儿可出现神经系统并发症<sup>[2]</sup>。其主要因细菌及其代谢产物触发机体免疫反应导致大量炎症细胞因子释放造成的脑损伤。随着相关疫苗普及和现代医学诊治水平的提高, 本病死亡率有所降低, 但致残率并无明显下降, 约 1/3 幸存者可遗留包括继发癫痫、听力及视力受损、认知缺陷、运动障碍等后遗症<sup>[3]</sup>。本文从儿童化脓性脑膜炎的流行病学特点、诊断标准、辅助检查等方面进行综述, 使临床医生对儿童 PM 的认识更加深入, 做到早诊断、早治疗, 从而为改善患儿预后提供相关依据。

### 1. 流行病学特点

化脓性脑膜炎排名前 3 位的致病菌是脑膜炎双球菌、肺炎链球菌和 B 型流感嗜血杆菌, 其引起的儿童 PM 约占 80% 以上, 其次为李斯特菌、金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌、变形杆菌、厌氧菌、沙门菌、铜绿假单胞菌<sup>[4]</sup>等。PM 的致病菌因患儿年龄、地域或地区的不同而存在差异。

#### 1.1 年龄

由于小儿中枢神经系统及血脑屏障的功能发育尚不完全、免疫功能相对较差, 易受到各种病原菌感染而致 PM。已有文献报道新生儿 PM 最常见的病原菌是 B 族链球菌 (Group B Streptococcus, GBS) 和大肠埃希菌<sup>[5]</sup>。黄军等研究显示 PM 主要发生在 <1 岁的患儿, 且致病菌以葡萄球菌、肺炎链球菌和大肠埃希菌为主<sup>[6]</sup>。而黄涛等研究显示 >1 岁患儿主要致病菌为肺炎链球菌<sup>[7]</sup>。以上大量研究证实 PM 主要致病菌分布均与患儿年龄密切相关, 不同年龄阶段各有其特点。

#### 1.2 地域

PM 的病原菌在不同地域, 甚至同一地域的不同时间也不全相同。研究显示中低收入国家相比发达国家而言, 儿童 PM 发病率更高; 同时发现脑膜炎球菌是欧洲地区 PM 患儿的主要病原体; 而在非洲、美洲、东地中海、东南亚等地域脑膜炎球菌、肺炎链球菌和 Hib 是 PM 的主要致病菌<sup>[8, 9]</sup>。魏春雷等人研究发现江苏省儿童 PM 主要病原菌为肺炎双球菌<sup>[10]</sup>, 王艺等人研究表明上海地区致病菌以葡萄球菌、大肠埃希菌、肠球菌为主<sup>[11]</sup>。石红娜研究显示 2008-2010 年河南地区儿童 PM 致病菌以大肠埃希菌和葡萄球菌为主<sup>[12]</sup>; 然而王云霞等人在对 2015-2016 年河南地区儿童 PM 致病菌研究时发现主要以已变迁为肺炎链球菌为主<sup>[13]</sup>。

菌群变迁还与菌株变异、人员流动传播、抗生素滥用、疫苗普及及接种等多种因素相关。一些条件致病菌也有致病率增长趋势<sup>[14]</sup>。在过去的 30 年间, 由于流感嗜血杆菌血清型 b(Hib)、脑膜炎球菌和肺炎链球菌等相关疫苗的逐渐普及, 全球范围内 PM 的发病率下降, 其流行病学特征也发生了改变。

### 2. 诊断标准

化脓性脑膜炎的诊断级别分为临床诊断和病原学确诊。

#### 2.1 临床诊断

2.1.1. 临床表现: (1) 急性起病, 出现高热或其它感染表现。(2) 颅高压表现: 头痛、呕吐、视乳头水肿等表现。(3) 出现不同程度意识或精神的改变。(4) 脑膜刺激征: 出现颈强直、克尼格征或布鲁津斯征阳性。(5) 伴随症状: 癫痫、单瘫等局灶性神经功能缺失或障碍。(6) 继发症状: 出现水电解质平衡紊乱、蛛网膜颗粒吸收障碍导致的脑脊液循环障碍、内分泌代谢功能异常等。

2.1.2. 血液感染指标: 血常规中的白细胞和中性粒细胞比值增高, C 反应蛋白、降钙素原水平可增高超出正常范围。

2.1.3. 颅内压测定和脑脊液化验: 脑脊液多呈浑浊或脓性, 压力值经常大于 200 mmH<sub>2</sub>O, 白细胞计数常超过  $100 \times 10^6/L$ , 中性粒细胞为主, 脑脊液中葡萄糖含量的绝对值常低于 2.2 mmol/L, 葡萄糖脑脊液含量/血清含量低于 40%。

2.1.4. 影像学改变: 头颅 MRI 成像 DWI、FLAIR、T1 增强序列上, 可见化脓性脑膜炎的病灶、渗出、脑实质或软脑膜异常强化; 化脓性脑膜炎患者中可出现脑室系统扩张、脓性液平面、液气平面伴坏死组织和碎片; 脑脓肿在包膜形成期可见明显环形异常强化。

#### 2.2 病原学确诊

在符合临床诊断的基础上, 同时符合以下条件可确诊。脑脊液涂片和微生物培养阳性, 是诊断化脓性颅内感染的“金标准”。病原微生物宏基因组二代测序 (mNGS) 也能协助诊断。

有些病例临床表现可不典型, 如婴幼儿或腰椎穿刺前经不规则治疗的。有研究发现严重细菌感染或合并败血症时可表现为白细胞计数降低<sup>[15]</sup>, 故应结合患儿临床表现、病史、体格检查等进行综合判断。

#### 3. 辅助检查

除上述诊断标准中提及的外周血白细胞、降钙素、C 反应蛋白及脑脊液常规、生化、培养外, 近些年对于细胞因子及脑脊液代谢指标的研究逐渐成为热门。

### 3.1 细胞因子

由于病原体不同, PM 感染可能会出现不同的细胞因子谱。近年来,有研究发现促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10 水平在脑脊液和血清中均升高,在一定程度上可反映疾病严重程度<sup>[16]</sup>。多项研究表明,PM 患儿的脑脊液中 IL-6 较正常患儿明显升高,对于 PM 的诊断有着较高的特异性及敏感度<sup>[17]</sup>。IL-6 是主要由 T 细胞和巨噬细胞合成具有强烈的致炎活性,并可使自身免疫功能紊乱<sup>[18]</sup>,IL-10 主要由 Th2 细胞、单核/巨噬细胞合成,能释放 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-18 等致炎介质。炎性因子 IL-10 在血液循环中的表达与病源感染存在紧密联系,当机体出现感染时,会大量分泌 IL-10<sup>[16]</sup>,对于诊断儿童 PM 有重要意义。

### 3.2 脑脊液代谢指标

正常脑脊液中酶含量极低,当细菌感染中枢神经系统导致脑细胞破坏后酶释放使血脑屏障通透性增加,血中的酶进入脑脊液中致使其中相关指标出现不同程度的升高<sup>[19]</sup>。乳酸为机体缺氧缺血时产生的产物。有文献报道,当细菌感染时,脑组织缺氧缺血可引起脑脊液乳酸增高;乳酸脱氢酶是葡萄糖无氧酵解的限速酶,正常情况下不存在于脑脊液中,当脑细胞大量坏死时可见脑脊液乳酸脱氢酶明显升高;乳酸、乳酸脱氢酶水平可早期鉴别诊断细菌及病毒等颅内感染<sup>[20]</sup>。也有研究表明当中枢神经系统病变时,测定颅内感染患儿脑脊液中  $\beta$ 2-微球蛋白、天冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、羟丁酸脱氢酶含量,有助于鉴别结核性脑膜炎、化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎<sup>[21]</sup>。故对脑脊液代谢指标的测定在一定程度上有利于儿童 PM 的早期鉴别诊断。

### 4. 遗传相关性

细菌性脑膜炎是一种细菌感染引起的疾病,近年来一些研究发现免疫系统遗传变异与 PM 的易感性、病情严重程度及预后相关<sup>[22,23]</sup>。

### 5. 小结

儿童 PM 的病死及致残率较高,部分患儿由于各种因素影响使表现不典型或缺乏特异性,使临床医生不能早期对本病做出准确诊断及干预,从而对于患儿预后有一定影响。在我国已有的诊断标准基础上结合 PM 的流行病学特征及新近研究的细胞因子、脑脊液代谢物等检测指标可有效帮助早期诊断、针对性采取治疗措施,改善患儿预后。

### 参考文献:

- [1]中华医学会儿科学分会感染学组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童细菌性脑膜炎并发症诊疗专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(2): 108-16.
- [2]LI Y, YIN Z, SHAO Z, et al. Population-based surveillance for bacterial meningitis in China, September 2006-December 2009 [J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20(1): 61-9.
- [3]EDMOND K, CLARK A, KORCZAK V S, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(5): 317-28.
- [4]胡越, 蒋莉. 儿童化脓性脑膜炎的诊断与治疗 [J]. 儿科药理学杂志, 2010, 16(04): 1-4.
- [5]LE GUENNEC L, COUREUIL M, NASSIF X, et al. Strategies used by bacterial pathogens to cross the blood-brain barrier [J]. Cell Microbiol, 2020, 22(1): e13132.
- [6]黄军, 刘祥玉, 童辉纯. 中山地区 70 例儿童化脓性脑膜炎病

原学及临床特征分析 [J]. 右江医学, 2020, 48(09): 680-5.

[7]黄涛, 刘星苗, 陈朝晖, 等. 2014—2018 年天津市儿童医院化脓性脑膜炎病原菌分布及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(06): 1909-14.

[8]JOORDT-SPEETS A M, BOLIJN R, VAN HOORN R C, et al. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198772.

[9]NAKAMURA T, COHEN A L, SCHWARTZ S, et al. The Global Landscape of Pediatric Bacterial Meningitis Data Reported to the World Health Organization-Coordinated Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2014-2019 [J]. J Infect Dis, 2021, 224(12 Suppl 2): S161-s73.

[10]魏春雷, 孙军. 儿童化脓性脑膜炎 126 例病原学及治疗分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(22): 3345-6.

[11]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, (06): 355-6+66.

[12]石红娜. 婴幼儿化脓性脑膜炎病原菌分布及耐药性临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(03): 58-9.

[13]王云霞, 王培鹏, 李晓萌, 等. 儿童化脓性脑膜炎病原菌及耐药性与醒脑静治疗效果研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(11): 2607-9+21.

[14]王欣, 杨花芳, 王媛媛, 等. 儿童化脓性脑膜炎 312 例临床分析 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(02): 80-4.

[15]李丽. 新生儿化脓性脑膜炎实验室指标变化分析 [J]. 首都食品与医药, 2017, 24(24): 59-60.

[16]赵恒, 许彬, 赵广周, 等. 脑脊液可溶性髓系细胞触发受体-1、白介素-6 及白介素-10 在儿童化脓性脑膜炎中的诊断价值 [J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(08): 121-5

[17]高鸿博, 黄月艳. 儿童难治性化脓性脑膜炎中 IL-6、IL-17 及颅脑 MRI 研究进展 [J]. 辽宁医学杂志, 2020, 34(01): 53-5.

[18]孙梦杰, 屠亚茹, 欧阳慧子, 等. 血必净注射液及其药代标示物对脓毒症大鼠炎性因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-10 表达的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(01): 13-5.

[19]杨宗强, 孙延龙. 脑脊液中蛋白和酶学检测对新生儿化脓性脑膜炎早期诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(10): 1326-8.

[20]倪莉. 脑脊液乳酸、乳酸脱氢酶测定在儿童化脓性脑膜炎和病毒性脑膜炎中的诊断价值; proceedings of the 2014 年浙江省检验医学学术年会, 中国浙江杭州, F, 2014 [C].

[21]THE COLLABORATIVE GROUP FOR NEONATAL MENINGITIS STUDY T C, LIU C Q. [Epidemiology of neonatal purulent meningitis in Hebei Province, China: a multicenter study] [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2015, 17(5): 419-24.

[22]KLOEK A T, VAN SETTEN J, VAN DER ENDE A, et al. Exome Array Analysis of Susceptibility to Pneumococcal Meningitis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 29351.

[23]ZHANG P, ZHANG N, LIU L, et al. Polymorphisms of toll-like receptors 2 and 9 and severity and prognosis of bacterial meningitis in Chinese children [J]. Sci Rep, 2017, 7: 42796.

作者简介: 第一作者乔佩 (1990--), 女, 汉族, 河北省石家庄人, 在读研究生, 研究方向: 儿科学。

通讯作者: 董琰 (1965--), 女, 汉族, 内蒙古赤峰人, 研究生硕士, 专业: 小儿神经内科学。