

新生儿化脓性脑膜炎不良预后危险因素的探讨

查萍^{1,2}, 王珺珺¹, 刘光辉², 张健², 傅燕娜²

摘要 目的 探讨新生儿化脓性脑膜炎不良预后的危险因素。方法 对 58 例明确诊断新生儿化脓性脑膜炎的患儿在其 1 岁时进行随访,分为预后不良组与预后良好组,比较两组患儿在住院期间的早期临床表现、实验室检查的差异,分析化脓性脑膜炎不良预后危险因素。结果 单因素分析显示,两组患儿在惊厥、休克、肌张力异常、贫血发生率、外周血白细胞数 $< 5 \times 10^9/L$ 或 $> 20 \times 10^9/L$ 、脑脊液有核细胞数 $> 500 \times 10^6/L$ 和蛋白含量、糖浓度差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);多因素分析显示,脑脊液糖浓度降低和白细胞数 $< 5 \times 10^9/L$ 或 $> 20 \times 10^9/L$ 均为化脓性脑膜炎预后不良的危险因素 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论 脑脊液糖浓度降低和外周血白细胞异常均为新生儿化脓性脑膜炎不良预后的危险因素。

关键词 化脓性脑膜炎;预后;危险因素;新生儿

中图分类号 R 722.13

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)07-1036-04

新生儿化脓性脑膜炎是新生儿期常见的细菌感染性疾病,起病隐匿,临床表现无特征性,病情进展快,并发症多,是新生儿死亡或预后不良的主要原因之一^[1]。若找到化脓性脑膜炎预后不良的危险因素,在疾病的早期给予足够的重视,行积极的治疗和早期干预可以改善患儿预后。此类研究^[2-4]在国内外均有报道,但研究对象均不局限于新生儿,研究方法不一致,结论也各不相同。该研究对新生儿期发病的化脓性脑膜炎不良预后的临床特点作一分析,旨在发现其危险因素,为临床医师提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2012 年 1 月~2013 年 12 月在安徽省立儿童医院新生儿科确诊为新生儿化脓性脑膜炎的患儿 72 例,在其 1 岁时进行随访,失访 14 例,死亡 3 例,实际随访 55 例。由随访中心专业人员行 Gesell 评估(依据北京市儿童保健所修订的

Gesell 发育量表中文修订版),完成发育商(development quotient, DQ)的测定, $DQ \geq 86$ 分为正常, $DQ \leq 75$ 分为发育落后,介于 75~86 分为可能有某些器质性损伤^[5]。根据检查结果及后遗症分为两组,预后不良组:①死亡(3 例);② $DQ \leq 75$ 分(21 例);预后良好组: $DQ \geq 86$ 分(34 例)。收集两组患儿的临床资料和辅助检查,将惊厥、休克、肌张力异常、贫血、瘀点、嗜睡、发热持续时间为临床观察指标。除早产儿、低血糖症、低氧缺血性脑病、颅内出血、核黄疸、遗传代谢性疾病及先天性染色体异常等病史患儿,14 例患儿 DQ 评分介于 75~86 分仍在随访中,未纳入两组。

1.1.1 新生儿化脓性脑膜炎诊断标准 ① 体温不稳、精神反应异常、吃奶差、哭声低、面色发暗、惊厥、凝视等;② 颅内压增高症:前囟膨隆、颅缝裂开、脑膜刺激征;③ 脑脊液检查:白细胞计数 $> 20 \times 10^6/L$,多核细胞 $> 60\%$,蛋白升高,糖降低;④ 脑脊液涂片或培养见到细菌^[6]。

1.1.2 辅助检查 58 例患儿入院后 24~48 h 内均行血常规、血降钙素原^[7](procalcitonin, PCT)及脑脊液生化、常规检查。

1.1.3 治疗 58 例患儿中,院外使用抗生素 46 例;入院后两组均选用能够透过血脑屏障的头孢三代抗生素,并根据病原学检查调整抗生素,部分使用地塞米松、静脉注射丙种球蛋白、血浆。两组治疗方法无差异。

1.2 统计学处理 运用 SPSS 16.0 软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 及率的形式表示。采用 t 检验、 χ^2 检验,四格表确切概率法和二分类 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较 两组患儿在性别、胎龄、出生体重、发病日龄和住院时间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患儿临床症状及体征表现比较 预后不良组患儿在惊厥、休克、肌张力异常和贫血发生率均高于预后良好组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),两组患儿在皮肤淤点、嗜睡和发热持续时间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

2015-02-09 接收

基金项目:安徽省卫生厅科研计划项目(编号:2013FR021)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院儿科,²安徽省儿童医院新生儿科,合肥 230022

作者简介:查萍,女,主治医师;

王珺珺,女,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: wll-wywz@163.com

表1 两组患儿一般资料比较

项目	预后不良组 (n=24)	预后良好组 (n=34)	t/ χ^2 值	P值
男/女(n)	14/10	24/10	0.94	>0.05
胎龄(周) ($\bar{x} \pm s$)	38.3 ± 1.7	39.0 ± 1.3	1.78	>0.05
出生体重(g) ($\bar{x} \pm s$)	3 262.5 ± 471.8	3 295.8 ± 478.9	0.26	>0.05
发病日龄(d) ($\bar{x} \pm s$)	16.2 ± 10.3	20.4 ± 9.4	1.61	>0.05
住院时间(d) ($\bar{x} \pm s$)	16.1 ± 10.8	14.7 ± 4.9	0.59	>0.05

表2 两组患儿临床症状和体征表现比较

项目	预后不良组 (n=24)	预后良好组 (n=34)	t/ χ^2 值	P值
惊厥[n(%)]	10(41.7)	4(11.8)	6.87	<0.01
休克[n(%)]	4(16.7)	0	-	<0.05
肌张力异常[n(%)]	10(41.7)	5(14.7)	5.33	<0.05
贫血[n(%)]	11(45.8)	7(20.6)	4.19	<0.05
瘀点[n(%)]	1(4.2)	1(2.9)	-	>0.05
嗜睡[n(%)]	15(62.5)	14(41.2)	2.56	>0.05
发热持续时间(d) ($\bar{x} \pm s$)	5.0 ± 3.9	5.3 ± 3.1	0.33	>0.05

2.3 两组患儿实验室检查结果比较 两组患儿血小板计数差异无统计学意义($P > 0.05$),而两组患儿脑脊液有核细胞数 $> 500 \times 10^6/L$ 、脑脊液蛋白含量、脑脊液糖浓度及外周血白细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 或 $> 20 \times 10^9/L$ 均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表3。

表3 2组患儿实验室检查结果比较

项目	预后不良组 (n=24)	预后良好组 (n=34)	t/ χ^2 值	P值
脑脊液有核细胞数 $> 500 \times 10^6/L$ [n(%)]	9(37.50)	3(8.82)	5.41	<0.05
脑脊液蛋白含量(g/L) ($\bar{x} \pm s$)	1.98 ± 2.43	0.86 ± 0.30	2.25	<0.05
脑脊液糖浓度(mmol/L) ($\bar{x} \pm s$)	1.73 ± 1.25	2.59 ± 0.68	3.06	<0.05
外周血白细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 或 $> 20 \times 10^9/L$ [n(%)]	8(33.33)	1(2.94)	7.73	<0.01
血小板计数($\times 10^9/L$) ($\bar{x} \pm s$)	288.12 ± 182.66	334.79 ± 142.56	1.09	>0.05
PCT(ng/ml) ($\bar{x} \pm s$)	5.3 ± 3.8	3.7 ± 2.5	1.94	>0.05

2.4 患儿预后不良相关因素 对单因素分析中有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,脑脊液糖浓度和外周血白细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 或 $> 20 \times 10^9/L$ 均为新生儿化脓性脑膜炎预后不良的危险因素($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表4。

3 讨论

随着化脓性脑膜炎链球菌疫苗的广泛接种及治疗规范化普及,化脓性脑膜炎的发病率及病死率有所降低,但每年新增化脓性脑膜炎发生率约占活产儿的0.38%^[8],早发型脑膜炎死亡率为15% ~

表4 患儿预后不良多因素 Logistic 回归分析

预后因素	β	Wald	P值	OR值(95%CI)
惊厥	1.652	1.798	>0.05	5.216(0.466 ~ 58.337)
肌张力异常	0.403	0.060	>0.05	1.497(0.059 ~ 38.103)
贫血	0.102	0.010	>0.05	0.903(0.124 ~ 6.596)
外周血白细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 或 $> 20 \times 10^9/L$	4.630	1.914	<0.05	102.551(2.407 ~ 4 370.908)
脑脊液糖浓度	-1.753	8.241	<0.01	0.173(0.052 ~ 0.573)
脑脊液蛋白含量	0.612	0.621	>0.05	1.843(0.403 ~ 8.435)
脑脊液有核细胞数 $> 500 \times 10^6/L$	0.608	0.222	>0.05	1.836(0.147 ~ 22.948)

70% 迟发型脑膜炎死亡率为10% ~ 20%^[9],而幸存者25% ~ 50%存在耳聋、失明、脑瘫、癫痫发作、脑积水或认知障碍等后遗症^[10]。

研究^[11]显示,年龄与化脓性脑膜炎预后不良有关,Namani et al^[12]认为年龄小于1岁发病的化脓性脑膜炎患儿,其病死率及后遗症发生率较年长儿童明显升高。而新生儿由于细胞、体液免疫系统发育不成熟,细菌感染时容易透过血脑屏障引发化脓性脑膜炎,且感染不易局限致多脏器功能损伤而死亡。

化脓性脑膜炎在不同年龄其临床表现不同,新生儿表现为发热、惊厥、贫血、意识障碍、休克等。Lin et al^[13]认为住院后惊厥持续时间 > 12 h 是化脓性脑膜炎预后不良的相关因素。在本研究中,惊厥是新生儿化脓性脑膜炎不良预后相关因素,却并不是独立危险因素。这可能与新生儿惊厥发作的特点多为微小型有关^[14],部分患儿仅表现为间断性呃嘴、挤眼、不自主肢体抖动等,临床极易漏察;且早期的抽搐伴有发热时,可能与炎症有关,而病程后期的无热抽搐,可能与化脓性脑膜炎并发症有关,病程后期抽搐提示预后不佳。本研究显示贫血是脓性脑膜炎不良预后的相关因素,与报道^[15]相似。当细菌感染机体时,机体产生一系列细胞因子使得单核巨噬细胞活化,巨噬细胞吞噬能力变强,红细胞破化过多造成贫血;而贫血可致机体免疫功能低下,使得感染进一步加重。在本研究中,休克与化脓性脑膜炎不良预后呈相关性,但并不是独立因素,这与王钰等^[2]研究结果并不相同,考虑与样本量过少有关。de Jonge et al^[11]认为发热持续时间 > 7 d 与预后不良具有相关性,但本研究显示两组间差异无统计学意义,考虑大部分患儿均存在院外使用抗生素及地塞米松减轻炎症反应等治疗有关。

实验室检查显示外周血白细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 或 $> 20 \times 10^9/L$,是发生预后不良的独立因素,与报道^[3]相似。一般细菌感染时白细胞常明显升高,但

是当严重感染或免疫功能低下时,外周血白细胞可不增高,反而降低,即血象偏离正常值越远,其预后越差。PCT在正常生理情况下由甲状腺C细胞产生,在健康人群中量很少,当细菌感染时由甲状腺以外的组织产生,血清中PCT含量明显升高,在细菌感染时敏感性及其特异性均较高^[4]。研究^[7]表明PCT在细菌性脑炎中异常增高的程度与感染的严重程度相关,而在本研究中,PCT与新生儿化脓性脑膜炎不良预后并无相关性,这与PCT半衰期较短、病程中缺少动态监测其变化有关。本研究显示,脑脊液有核细胞数 $>500 \times 10^6/L$ 、脑脊液蛋白含量均是化脓性脑膜炎不良预后的危险因素,但均不是独立因素,考虑与部分患儿在疾病早期就诊,而化脓性脑膜炎脑脊液典型异常改变需在发病24~48h后才出现有关;另外新生儿腰椎穿刺极易损伤,脑脊液蛋白含量可明显升高。多因素分析显示脑脊液中葡萄糖浓度越低发生预后不良的风险越高,是化脓性脑膜炎预后不良的独立危险因素。化脓性脑膜炎急性期,细菌破坏血脑屏障进入颅内,细菌的繁殖消耗葡萄糖,故葡萄糖水平降低的程度可反映细菌的繁殖力。

参考文献

- [1] Liu L, Johnson H L, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9832): 2151-61.
- [2] 王钰,王海燕,林瑜等.小儿化脓性脑膜炎预后不良因素分析[J]. *中国临床医生* 2012, 40(2): 43-5.
- [3] 刘钢,张二清,陈荷英等.儿童化脓性脑膜炎不良预后危险因素探讨[J]. *临床儿科杂志* 2011, 29(2): 148-52.
- [4] 彭宝玲,朱翠平,万根平.降钙素原在儿童细菌感染性疾病中

- 的应用[J]. *中华医院感染学杂志* 2012, 22(14): 3197-200.
- [5] 徐珊珊. 婴幼儿诊断性发育量表研究及应用进展[J]. *中国儿童保健志* 2010, 18(11): 859-61.
- [6] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 349-54.
- [7] 林应荣, 江金彪, 罗玲玲, 等. 降钙素原在儿童不同病原体感染脑膜炎鉴别中的临床应用研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(2): 492-4.
- [8] Okike I O, Johnson A P, Henderson K L, et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(10): e150-7.
- [9] Kavuncuoğlu S, Gürsoy S, Türel Ö, et al. Neonatal bacterial meningitis in Turkey: epidemiology, risk factors, and prognosis [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2013, 7(2): 73-81.
- [10] Barichello T, Fagundes G D, Generoso J S, et al. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis [J]. *J Med Microbiol*, 2013, 62(Pt 12): 1781-9.
- [11] de Jonge R C, van Furth A M, Wassenaar M, et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 232.
- [12] Namani S A, Koci B M, Milenković Z, et al. Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo) [J]. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29(2): 275-80.
- [13] Lin M C, Chi H, Chiu N C, et al. Factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis in a medical center in Northern Taiwan [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45(6): 442-7.
- [14] 戎俊陶, 李杨芳. 新生儿惊厥56例临床分析[J]. *中国医药指南* 2013, 11(1): 176-7.
- [15] Lovera D, Arbo A. Risk factors for mortality in Paraguayan children with pneumococcal bacterial meningitis [J]. *Trop Med Int Health*, 2005, 10(12): 1235-41.

Analysis of risk factors on poor prognosis of purulent meningitis in neonates

Zha Ping^{1,2}, Wang Lili¹, Liu Guanghui², et al

¹Dept of Neonatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University,

²Dept of Neonatology Anhui Province Children's Hospital, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the risk factors of neonatal purulent meningitis with poor prognosis. **Methods** 58 neonates with purulent meningitis were divided into poor prognosis and good prognosis group according to the results of follow-up at one age, compared the difference of two groups on clinical manifestation, laboratory examination and analyzed the risk factors of poor prognosis of neonatal purulent meningitis. **Results** The single factor analysis showed that seizures, shock, abnormal tension of muscle, anemia, peripheral blood leukocyte count ($<5 \times 10^9/L$ or $>20 \times 10^9/L$), nucleated cells ($>500 \times 10^6/L$), protein and sugar of cerebrospinal fluid, were related to poor prognosis ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Multivariate analysis showed that the low sugar concentration of cerebrospi-

◇ 经验与体会 ◇

全腹腔镜与开放食管癌三野淋巴结清扫术的临床应用与分析

吴君旭, 张明军, 石开虎, 赵旭东, 沙纪名, 汪裕琪, 徐 彪

摘要 回顾性分析食管癌患者 826 例, 其中行颈、胸、腹三切口食管癌三野淋巴结清扫术 52 例(开放组), 全腹腔镜下三野淋巴结清扫术 21 例(腹腔镜组), 比较全腹腔镜与开放手术在食管癌三野淋巴结清扫术中国术期并发症发生情况与疗效分析。开放组在手术时间、住院时间、术后引流、术后止痛药物应用时间、胸腔引流管拔除时间上明显长于腹腔镜组, 而在淋巴结清扫个数、左右喉返神经旁淋巴结清扫个数, 明显少于腹腔镜组, 心肺并发症、吻合口瘘明显多于腹腔镜组。全腹腔镜下食管癌三野淋巴结清扫术只是手术方式的改变, 在技术上安全可行, 值得推广。

关键词 全腹腔镜; 食管癌根治; 三野淋巴结清扫

中图分类号 R 655.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)07-1039-04

食管癌是我国较常见的一种消化道恶性肿瘤, 发病率逐年上升, 手术切除肿瘤仍是目前最有效的治疗手段之一^[1], 近年来微创食管外科的发展, 全腹腔镜食管癌根治术逐渐成为常规手术^[2]。自上世纪 80 年代开始开展的食管癌三野淋巴结清扫术, 与二野淋巴结清扫术比较, 研究^[3-4]报道其 5 年生存率明显提高。特别对于胸中、上段食管癌患者, 三野淋巴结清扫术同时清扫颈、胸、腹三个手术区域的淋巴结, 显著降低了上纵隔及颈部局部淋巴结复发, 提高了术后 5 年生存率。该研究回顾性分析了安徽医科大学第二附属医院 2009 年 4 月 5 日~2014 年 12 月 5 日收治的食管癌患者 826 例患者的临床资料, 其中行传统经颈胸腹三切口联合三野淋巴结清扫术患者 52 例, 全腹腔镜食管癌根治联合三野淋巴结清扫

术 21 例, 结果分析报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料 全组食管癌患者共 73 例, 行传统经颈胸腹三切口联合三野淋巴结清扫术患者 52 例作为开放组, 其中男 35 例, 女 17 例; 年龄 45~72 岁, 中位年龄 61 岁; 其中 I 期 7 例, II 期 31 例, III 期 14 例。全腹腔镜食管癌根治联合三野淋巴结清扫术 21 例作为腹腔镜组, 男 13 例, 女 8 例; 年龄 41~76 岁, 中位年龄 64 岁; 其中 I 期 4 例, II 期 11 例, III 期 6 例。术前均经纤维胃镜并行病理检查确诊。常规行颈胸腹部增强 CT 和颈部彩超检查, 其中胸上段食管癌 26 例、中段 35 例、下段 12 例, 病理类型均为鳞状细胞癌。纳入标准: 胸中、上以及部分下段食管癌, 术前 CT 和超声内镜未提示明显外侵, 无远处脏器转移, 无严重心肺功能不全。中上段患者术前显示上纵隔及颈部有肿大淋巴结, 行三野淋巴结清扫, 下段食管癌患者术中显示上纵隔有肿大淋巴结且术中病理为转移者行三野淋巴结清扫。所有病例既往无胸部手术史, 6 例有腹部手术史。切除的淋巴结分组, 与食管标本一起送病理检查。

1.2 手术方法 腹腔镜组: 全麻插入双腔气管导管或使用封堵器的单腔气管导管, 封堵右侧支气管满意后摆放体位。全胸腔镜下分离食管并清扫胸部淋巴结。患者左侧卧位, 观察孔选择在第 7 肋间腋中线, 右侧第 4 肋间腋前线切口 4 cm 作为主操作口; 右腋后线第 5 肋间切口 0.5 cm, 右第 8 肋间肩胛下角线 1 cm 切口作为辅助操作孔, 胸腔镜下分离下肺韧带, 显露下肺静脉并清扫下肺静脉淋巴结。切开纵隔胸膜于食管裂孔上方切开纵隔胸膜, 游离食管, 切断奇静脉。用电凝钩、超声刀游离食管及周围脂肪组织, 将食管充分游离至胸廓入口后系统分离并清

2015-04-24 接收

基金项目: 安徽省科技厅基金项目(编号: 11070403051)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院心胸外科, 合肥 230601

作者简介: 吴君旭, 硕士, 副主任医师, 责任作者, E-mail: wujunxu01@

163.com

nal fluid and peripheral blood leukocyte count ($< 5 \times 10^9/L$ or $> 20 \times 10^9/L$) were risk factors of poor prognosis of purulent meningitis in neonates. **Conclusion** The risk factors of poor prognosis of neonatal purulent meningitis were low sugar level of cerebrospinal fluid and abnormal peripheral blood leukocyte count.

Key words purulent meningitis; prognosis; risk factors; neonate