

动脉弹性的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(2):94-97.

2 刘 灿, 黄雨晴, 余雪菊, 等. 高龄男性原发性高血压患者尿酸血症患病率调查及相关因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(3):251-253.

3 张 莹, 焦怡琳, 王吉春, 等. 我国儿童青少年原发性高血压影响因素的 Meta 分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(2):165-168.

4 温 锐, 姜 艳. 厄贝沙坦氢氯噻嗪治疗原发性高血压行护理干预对疗效及不良反应的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12):1525-1527.

5 苏 瑾, 杨 恽, 易春涛. 硝苯地平与氨氯地平治疗原发性高血压的疗效对比分析[J]. 世界中医药, 2016, 16(B6):2181-2182.

6 罗川湘. 心血管药物临床实验评价方法的建议[J]. 大家健康(上旬版), 2016, (2):60-61.

7 洪忠新, 丁冰杰. 平衡膳食是防治原发性高血压病的基石[J]. 中国全科医学, 2017, 20(3):283-289.

8 张 娜, 于红芳, 张贺燕. 保定市某工厂社区居民原发性高血压患病率及影响因素分析[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(1):17-19.

9 李玉霞. 厄贝沙坦联合阿魏酸钠治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(7):650-653.

10 刘新胜. 前列地尔联合厄贝沙坦治疗对早期糖尿病肾病患者血流变学及肾功能的影响[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(9):883-886.

11 毕晓伟, 张 艳, 杨 清. 厄贝沙坦联合氨氯地平对高血压病人肾功能保护及 TGF- β_1 、内皮素-1 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(13):1618-1620.

[收稿日期 2018-03-09][本文编辑 韦所苏 刘京虹]

临床论著

小儿难治性化脓性脑膜炎的临床特点及致病菌药敏分析

王 菲

作者单位: 541002 桂林, 广西壮族自治区南溪山医院小儿内科

作者简介: 王 菲(1980-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 小儿呼吸、消化、神经系统疾病的诊治。E-mail: wjt120688@126.com

[摘要] 目的 分析小儿难治性化脓性脑膜炎的临床特点, 并探讨相关致病因素。方法 选择 2015-01 ~ 2017-06 期间收治确诊为小儿难治性化脓性脑膜炎共 60 例, 对其临床特点以及致病菌药敏进行分析。结果 60 例患儿中 41 例可见发热症状, 28 例脑膜刺激征, 11 例巴氏征, 12 例皮肤红肿症, 9 例呼吸异常征。60 例患儿脑脊液细菌学检查培养菌检结果均为阳性, 致病菌以细菌性脑膜炎常见的脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌及大肠杆菌。经临床治疗后共 56 例患儿痊愈, 3 例患儿因合并真菌性脑膜炎转上级医院治疗, 1 例遗留微小病灶随访 6 个月无复发。**结论** 小儿难治性化脓性脑膜炎临床表现复杂, 以发热为主, 常见脑膜刺激征等临床表现, 多数患儿发病后白细胞计数以及 C-反应蛋白检出值异常上升, 经脑脊液细菌学培养检查发现脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌及大肠杆菌, 需要对抗生素给药方案进行合理调整, 通过采用 IDSA 细菌性脑膜炎治疗指南进行抗菌治疗并观察临床治疗效果。

[关键词] 化脓性脑膜炎; 小儿; 临床特点; 致病因素

[中图分类号] R 725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)02-0200-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.02.22

Clinical characteristics of refractory purulent meningitis in children and drug susceptibility analysis of pathogenic bacteria WANG Fei. Department of Paediatric Internal Medicine, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical features and the related pathogenic factors of refractory purulent meningitis in children. **Methods** A total of 60 cases of pediatric refractory purulent meningitis diagnosed during January 2015 and June 2017 were included in this study. The clinical data were retrospectively analyzed to study the

clinical features and pathogenic factors of refractory purulent meningitis in children. **Results** Of the 60 paediatric patients, 41 cases had symptoms of fever, 28 cases had meningeal irritation, 11 cases had Babinski sign(+), 12 cases had skin irritation, and 9 cases had respiratory abnormalities. The cerebrospinal fluid bacteriological examination of bacteria was positive in all of the 60 children. The most common pathogens causing bacterial meningitis in the cerebrospinal fluid cultures were *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* and *bacillus coli*. After treatment, a total of 56 children were cured, 3 children with fungal meningitis were transferred to a superior hospital. 1 case of minor lesions was followed up for 6 months and no recurrence was found. **Conclusion** The clinical manifestations of refractory purulent meningitis in children are mainly complicated with fever, common clinical signs such as meningeal irritation, abnormally increased leukocyte count and C-reactive protein. Such as *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* and *bacillus coli* are found in CSF. Reasonable use of antibiotics should be adjusted according to the results of bacterial culture and IDSA bacterial meningitis treatment guidelines.

[**Key words**] Suppurative meningitis; Children; Clinical characteristics; Pathogenic factors

既往报道中明确指出^[1-3],小儿化脓性脑膜炎是常见中枢神经系统感染性病变,病情严重,起病急促,临床表现多样,如治疗不及时将会导致患儿出现一系列后遗症,严重时危及生命,还遗留精神损害,对儿童身心健康产生非常不利的影响^[4-6]。在抗生素药物应用日益成熟的背景下,化脓性脑膜炎的治愈率正逐步提高,后遗症发生率也不断降低。但临床报道中显示,也有部分患儿在常规抗生素类药物干预下治疗效果不佳,症状反复发作,致残率以及病死率较高,与感染的细菌种类特点密切相关,此类患儿属于难治性化脓性脑膜炎,必须引起临床医师的高度重视。本研究对我院2015-01~2017-06期间所收治确诊小儿难治性化脓性脑膜炎患儿的临床资料进行回顾性分析,并探讨相关致病菌的药物敏感性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院儿科住院部2015-01~2017-06期间收治确诊小儿难治性化脓性脑膜炎的共60例作为研究对象。纳入标准:(1)符合难治性化脓性脑膜炎诊断标准,经化脓性脑膜炎常规抗生素如头孢噻肟、头孢曲松等治疗1周后仍然存在发热症状或化脓性脑膜炎反复发作症状;(2)年龄在1个月~2周岁范围内;(3)患儿家长自愿参与临床研究,签署知情同意书。排除标准:(1)年龄在1个月以内或2周岁以上;(2)已接受可能对治疗疗效判定产生影响的治疗干预;(3)合并其他脏器官功能损伤症状。60例患儿中男23例,女37例,年龄1个月~2周岁,平均年龄为(0.8±0.2)岁;病程为26~59(43.5±3.6)d。发病前均合并其他感染症状,其中50例为呼吸道感染,10例为消化道感染。

1.2 方法 对60例患儿的临床资料进行回顾性分

析,收集所有患儿在临床表现、典型症状、实验室检查结果、微生物培养结果以及治疗效果等方面的具体情况。实验室检查指标包括白细胞计数、脑脊液数目。致病菌检验方法:在无菌操作流程下经患儿股静脉抽取2.0 ml血液样本进行送检。同时腰椎穿刺,取脑脊液1.0~2.0 ml,分别进行脑脊液常规、生化免疫、细菌学涂片染色以及培养检查。脑脊液常规检查,使用FMU-5脑脊液细胞玻片离心沉淀器对脑脊液细胞进行收集检查,使用MGG染色法进行染色,随后利用普通光学显微镜对细胞进行观察,并分类计数。脑脊液病原菌分离培养,将脑脊液1~3 ml接种到专用的培养瓶中,放置在全自动微生物培养仪内进行培养,报告阳性则从培养瓶中取出培养液,转种到血液琼脂和巧克力琼脂平板中,在5% CO₂环境下培养18 h,挑去菌落做分离和鉴定,使用全自动微生物分析仪系统进行菌落鉴定。病原菌药敏试验,使用K-B法进行抗生素敏感试验,将菌株配成0.5%麦氏比浊,用无菌棉拭子接种到水解酪蛋白琼脂,孵育18 h后,按照GLSI-M100-S17规格判断药敏试验。所有患儿参考美国感染病学会细菌性脑膜炎治疗指南(2004年版)明确诊断为小儿难治性化脓性脑膜炎后保障充足时间休息,完善相关检查,给予降颅内压、抗惊厥和抗感染治疗,并保护脑细胞,给予营养支持和改善酸碱平衡,停止使用青霉素及头孢菌素类药物,根据脑脊液药敏结果给予美罗培南120 mg/(kg·d),40 mg/(kg·次)·Q8h,联合万古霉素60 mg/(kg·d),10 mg/kg·Q6h,连续治疗14 d,症状有缓解的患者给予使用此方案治疗4 d。症状无缓解的患者,改为万古霉素联合地塞米松鞘内注射,剂量为10 mg万古霉素+2 mg地塞米松+生理盐水3 ml,经腰椎穿刺后给药,1次/d,治疗5~8 d。

2 结果

2.1 临床特点 临床表现:60例患儿中发热41例(68.33%),抽搐6例(10.00%),咳嗽5例(8.33%),呕吐4例(6.67%),嗜睡4例(6.67%)。临床体征:60例患儿中28例(46.67%)可见脑膜刺激征,11例(18.33%)可见巴氏征,12例(20.00%)患儿可见皮肤红肿症,9例(15.00%)可见呼吸异常征。实验室检查:60例患儿中,白细胞计数异常升高36例(60.00%),未升高24例(40.00%);脑脊液细胞数目异常升高41例(68.33%),未升高19例(31.67%)。

2.2 致病菌检查及药敏试验结果 60例患儿中血培养阳性共26例(43.33%),脑脊液培养阳性共56例(93.33%),双阳性26例(43.33%)。细菌培养检出致病菌以脑膜炎奈瑟菌为主,其次为肺炎链球菌。见表1。药物敏感性试验中,致病菌对美罗培南和万古霉素的敏感性较高。见表2。

表1 60例小儿难治性化脓性脑膜炎致病菌培养结果[n(%)]

病原菌	脑脊液培养阳性 (n=56)	血培养阳性 (n=26)	双阳性 (n=26)
脑膜炎奈瑟菌	23(41.07)	16(61.54)	16(61.54)
肺炎链球菌	12(21.43)	4(15.38)	4(15.38)
大肠杆菌	10(17.86)	3(11.54)	3(11.54)
嗜血流感杆菌	5(8.93)	3(11.54)	3(11.54)
克雷伯菌	3(5.36)	0(0.00)	0(0.00)
无乳链球菌	2(3.57)	0(0.00)	0(0.00)
铜绿假单胞菌	1(1.79)	0(0.00)	0(0.00)

表2 60例小儿难治性化脓性脑膜炎致病菌
药物敏感性试验结果[n(%)]

抗菌药物	脑膜炎奈瑟菌 (n=16)	肺炎链球菌 (n=4)	大肠杆菌 (n=3)	嗜血流感杆菌 (n=3)
青霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
阿莫西林	0(0.00)	1(25.00)	1(33.33)	1(33.33)
哌拉西林/ 他唑巴坦	4(25.00)	1(25.00)	1(33.33)	2(66.67)
头孢唑辛	9(56.25)	2(50.00)	1(33.33)	1(33.33)
头孢曲松	6(37.50)	2(50.00)	2(66.67)	2(66.67)
庆大霉素	8(50.00)	1(25.00)	1(33.33)	1(33.33)
克林霉素	6(37.50)	2(50.00)	2(66.67)	1(33.33)
环丙沙星	9(56.25)	2(50.00)	1(33.33)	2(66.67)
万古霉素	16(100.00)	4(100.00)	3(100.00)	3(100.00)
美罗培南	16(100.00)	4(100.00)	3(100.00)	3(100.00)

2.3 治疗效果 60例患儿经临床治疗后共56例痊愈,其中54例治疗2周内脑脊液细胞数目以及白细胞计数恢复正常,2例经治疗3周后脑脊液细胞数目以及白细胞计数基本恢复正常,但仍有轻度升

高,延长治疗时间至28d可恢复正常。3例患儿因合并真菌性脑膜炎转上级医院治疗,1例遗留微小病灶,经随访6个月无复发。

3 讨论

3.1 小儿难治性化脓性脑膜炎患者特点 本研究显示,60例患儿中41例(68.33%)可见发热症状,28例(46.67%)可见脑膜刺激征,11例(18.33%)可见巴氏征,12例(20.00%)可见皮肤红肿症,9例(15.00%)可见呼吸异常征。60例患儿均行脑脊液细菌学检查,白细胞计数异常升高以及脑脊液细胞数目异常。这提示,难治性化脓性脑膜炎患儿的特点较多,以呼吸道屏障突破和血流感染为主,临床表现以及体征比较复杂,以发热为主,常见脑膜刺激征等临床表现,多数患儿发病后脑脊液细胞数目以及白细胞计数会发生明显改变,因此可将脑脊液检查作为临床诊断的基本依据。

3.2 难治性化脓性脑膜炎患儿的细菌学检查结果 本研究对60例难治性化脓性脑膜炎患儿均进行脑脊液常规细菌学检验并分析致病菌。结果显示,60例患儿脑脊液中血培养阳性共26例(43.33%),脑脊液培养阳性共56例(93.33%),双阳性共26例(43.33%)。在细菌学培养方面,血培养阳性检出率低于脑脊液培养阳性检出率。另有43.33%(26/60)患儿同时检出阳性,但该部分患儿头面部均未见明显感染性病灶组织,可能机制为病原菌直接侵入脑膜组织或在短时间内大量菌血症后经血行感染所致病变的产生^[7-10]。小儿难治性化脓性脑膜炎的致病菌复杂多样。目前认为,新生儿细菌性脑膜炎常见病原体是大肠杆菌,儿童期细菌性脑膜炎最常见的病原体是脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌。本研究显示,在细菌培养检出结果方面,致病菌以脑膜炎奈瑟菌为主。与既往研究^[11]结论基本一致,证实了以大肠杆菌为主的革兰氏阴性菌在小儿难治性化脓性脑膜炎发病方面的重要作用。而在致病菌耐药性方面可以看出,难治性化脓性脑膜炎患者对多种药物均出现耐药情况,如青霉素、头孢菌素等,仅对美罗培南和万古霉素有较好的敏感性,提示在临床治疗过程中,对难治性化脓性脑膜炎患者,一旦发现治疗效果较差,立即停用常规抗菌药物,改用美罗培南联合万古霉素治疗。且需要进行药敏试验,以分析选择合适的抗菌药物^[12-14]。

3.3 难治性化脓性脑膜炎患儿的临床治疗 本研究中患儿使用美罗培南联合万古霉素进行治疗,耐药性较低。同时在治疗过程中,注意观察患儿的病

情好转情况,治疗方案对患儿症状改善较好,则继续给药;治疗方案所取得的效果较差,则调整为鞘内给药。这主要是由于静脉给药,需要通过血脑屏障,进而在颅内达到一定的药物浓度,而鞘内给药治疗是进行腰椎穿刺将药物直接注入到蛛网膜下腔进而进入到侧脑室,抗菌效果较好,地塞米松联合万古霉素,可以减少炎症反应和纤维素渗出,减少颅内粘连情况^[15,16]。

综上所述,小儿难治性化脓性脑膜炎临床表现复杂,以发热为主,常见脑膜刺激征等临床表现,多数患儿发病后白细胞计数以及C-反应蛋白检出值异常上升。经脑脊液细菌学培养检查,发现脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌和大肠杆菌等革兰氏阴性菌在小儿难治性化脓性脑膜炎发病方面起重要作用。由于常规治疗方法对小儿难治性化脓性脑膜炎的治疗效果不甚理想,且症状容易反复发作,故需要对抗生素给药方案进行合理调整,采用敏感性抗菌药物或鞘内给药进行治疗的方式以进一步巩固治疗效果,改善患儿预后。

参考文献

- 张萍萍,刘 钢. 脑脊液微小 RNA 对化脓性脑膜炎及病毒性脑炎鉴别诊断的价值[J]. 中华传染病杂志,2016,34(12):743-746.
- 牛晓艳,王妍柏,刘 强,等. 宁夏地区成人化脓性脑膜炎脑脊液细菌构成及特点[J]. 第三军医大学学报,2015,37(16):1684-1687.
- 梁 剑,刘美真,郑慧贞,等. 广东省2010~2013年健康人群C群脑膜炎奈瑟菌抗体水平分析[J]. 中国疫苗和免疫,2015,21(2):177-180,215.
- 张春晓,张 崇,曹建玺,等. 莫西沙星与抗结核药物联用综合治疗难治性结核性脑膜炎的疗效[J]. 中国老年学杂志,2015,35

- (8):2085-2086.
- 何 瞻,丁 方,戎建东,等. 以慢性硬脑膜下血肿为发病表现的特发性肥厚性硬脑膜炎一例[J]. 浙江大学学报(医学版),2016,45(5):540-543.
- 强光峰,胡 冰,刘 钢. 婴儿屎肠球菌脑膜炎一例[J]. 中华传染病杂志,2016,34(11):692-694.
- 陈学兵. 单核细胞增生李斯特菌血流感染并发脑膜炎脑梗死1例[J]. 中国感染与化疗杂志,2015,15(2):178-179.
- 唐书福,王 涛,张建勇,等. 原发性广泛耐药结核性脑膜炎一例报告并文献复习[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2016,15(4):344-347.
- 张 英,朱建芸,林国莉,等. 抗真菌药物联合脑室-腹腔分流术治疗新型隐球菌性脑膜炎[J]. 中山大学学报(医学科学版),2016,37(4):575-578.
- 吴春芳,柴树洁,贺维亚. 化脓性脑膜炎的病原菌分布与药敏试验分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(13):2926-2928.
- 郭惠娟. 三黄甘草合剂联合抗生素治疗小儿化脓性脑膜炎的疗效及安全性[J]. 中国生化药物杂志,2016,37(6):161-163.
- 魏超平,余 文,赵 喆,等. 新生儿脑膜炎患儿血清C-反应蛋白和神经元特异性烯醇化酶检测的临床意义[J]. 中国妇幼保健,2015,30(29):4975-4977.
- Muñoz-Gómez S, Wirkowski E, Cunha BA. Post craniotomy extraventricular drain (EVD) associated nosocomial meningitis: CSF diagnostic criteria[J]. Heart Lung,2015,44(2):158-160.
- Bush LM, Vijayvariya P, Perez MT. Neurocysticercosis presenting as chronic relapsing aseptic meningitis[J]. IDCOP,2015,23(1):48-51.
- Roguski M, Rughani A, Lin CT, et al. Survival following Ommaya reservoir placement for neoplastic meningitis[J]. J Clin Neurosci,2015,22(9):1467-1472.
- Imam YZ, Ahmedullah HS, Akhtar N, et al. Adult tuberculous meningitis in Qatar: a descriptive retrospective study from its referral center[J]. Eur Neurol,2015,73(1-2):90-97.

[收稿日期 2018-03-26][本文编辑 韦所苏 刘京虹]