

25例停药时脑脊液仍异常的社区获得性急性细菌性脑膜炎的临床和脑脊液随访

王丹,郭虎*,金加萍,吴春风,梁超,黄艳军,金波,陆海英,卢孝鹏,郑帼

(南京医科大学附属儿童医院神经内科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:总结停药时脑脊液仍异常的社区获得性急性细菌性脑膜炎(community acquired acute purulent meningitis, CA-APM)的临床和脑脊液特点,探讨治疗后无症状仅脑脊液异常的 CA-APM 是否可以停药及停药条件。方法:回顾性分析 25 例停药时脑脊液仍异常的 CA-APM 的临床和脑脊液随访资料,所有患儿随访 6 个月了解预后。结果:25 例患儿均符合 CA-APM 诊断标准,抗菌药物治疗后体温已平稳(7~14 d),无神经系统阳性症状、体征,外周血白细胞及 C-反应蛋白正常,血液和脑脊液培养阴性,头颅影像正常或脑萎缩或硬膜下积液 2 次检查无增多,无其他发现,但脑脊液仍异常,表现为白细胞(30~200)×10⁶ 个/L,中性粒细胞 1.8%~18.0%,糖 1.51~4.12 mmol/L,蛋白 0.12~1.80 g/L;予以停药并随访 6 个月,生长发育正常,硬膜下积液吸收,其中 17 例分别在停药后(14~50 d)复查脑脊液逐渐恢复正常。结论:部分 CA-APM 治疗后无症状、体征,达到推荐疗程,且热退 7 d 以上,外周血炎症指标正常,血及脑脊液培养阴性,脑脊液蛋白水平下降及脑脊液葡萄糖>1.51 mmol/L,头颅影像正常或脑萎缩或硬膜下积液 2 次检查无明显增多,无其他发现,可以尝试停药,减少抗菌药物应用。

[关键词] 社区获得性急性细菌性脑膜炎;停药;脑脊液;临床

[中图分类号] R512.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)07-880-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20170720

社区获得性急性细菌性脑膜炎(community acquired acute purulent meningitis, CA-APM)是小儿时期常见的中枢神经系统感染性疾病之一,目前关于其诊断与治疗有较多的指南与共识^[1-2],但治疗后恢复到什么程度可以停药并无明确建议,诸福堂实用儿科学 8 版^[3]提出完成疗程时热退 1 周以上,脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)细胞数少于 20×10⁶ 个/L,且均为单核细胞,蛋白质及糖恢复正常时可停药。但在临床实践中发现实际情况与之并不完全一致,本研究回顾性分析 25 例停药时 CSF 仍异常的 CA-APM 患儿的临床资料及 CSF 随访、复查情况,探讨 CA-APM 治疗后无症状仅 CSF 异常是否可停药及停药基本条件。

1 对象和方法

1.1 对象

2010 年 10 月—2015 年 8 月南京医科大学附属儿童医院住院治疗且停药时 CSF 仍异常的 CA-APM 患儿 25 例,均无免疫缺陷、脑积水、脑脓肿、易

患细菌性脑膜炎的解剖缺陷,所有患儿既往无严重细菌感染(脓毒症、胸腹腔感染、中枢神经系统感染),且符合 CA-APM 的诊断标准^[4]:发病前 2 周内无住院史;无颅脑、脊柱手术、穿刺或外伤史;急性起病;具有急性细菌性脑膜炎临床表现且符合下列条件之一:①CSF 白细胞>1×10⁹ 个/L,且多核细胞>75%;②CSF 白细胞>1×10⁸ 个/L 伴 CSF 蛋白升高(>1.0 g/L)或葡萄糖减低(<1.66 mmol/L 或 CSF/血葡萄糖比<40%);③CSF 白细胞>1×10⁸ 个/L,血培养或涂片发现细菌;④CSF 培养或涂片发现细菌。

1.2 方法

回顾性分析患儿发病年龄、性别、季节、出生史、既往史、临床表现、辅助检查、治疗及随访情况,每个月电话或门诊随访 1 次,随访时间 6 个月。

2 结果

2.1 流行病学特征

25 例中男 14 例(56%),女 11 例(44%),平均年龄 1 岁 10 个月,80%来自农村,发病季节春 36%,夏 4%,秋 24%,冬 36%。

2.2 临床特征

25 例(100%)均有发热、呕吐、精神萎靡,热峰 40 ℃,热程(12.64±13.90)d,呈稽留热、弛张热及不

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金面上项目(2015NJMU074)

*通信作者(Corresponding author),E-mail: drhguo@163.com

规则热型。13 例(52%)有惊厥,14 例(56%)前囟未闭伴前囟隆起,7 例(28%)有头痛,14 例(56%)有腹胀,8 例(32%)脑膜刺激征阳性,10 例(40%)病理征阳性,12 例(48%)合并脓毒症样表现,15 例(60%)有呼吸道感染症状,10 例(40%)有肠道感染症状,6 例(24%)并发硬膜下积液,无脑积水、脑脓肿等并发症。

2.3 外周血炎症指标

病初 25 例中 12 例(36%)外周血常规白细胞计数升高($12.54\sim 31.90$) $\times 10^9$ 个/L,C-反应蛋白($<8\sim 187$)mg/L;3 例(12%)外周血白细胞计数低于($2.2\sim 3.88$) $\times 10^9$ 个/L,C-反应蛋白 63~190 mg/L;10 例外周血常规白细胞计数在正常范围($5.19\sim 7.60$) $\times 10^9$ 个/L,C-反应蛋白 $<8\sim 168$ mg/L;25 例中仅 4 例 C-反应蛋白 <8 mg/L;治疗后(26.48 ± 14.46)d 外周血白细胞恢复至($4.13\sim 12.16$) $\times 10^9$ 个/L,C-反应蛋白 <8 mg/L。

2.4 细菌学检查

25 例均行血培养和脑脊液培养,13 例(52%)血培养和(或)脑脊液培养阳性。血和脑脊液培养均阳性 1 例,无乳链球菌,对头孢曲松、万古霉素敏感。脑脊液培养阴性而血培养阳性 4 例,1 例无乳链球菌,对头孢曲松、青霉素、万古霉素敏感;1 例肺炎克雷伯菌,对氨曲南、头孢西丁、亚胺培南敏感;1 例藤黄微球菌,对美罗培南、万古霉素敏感;1 例 G-杆菌(外院未鉴定,药敏未做)。9 例血培养阴性而脑脊液培养阳性,6 例肺炎链球菌,对万古霉素、氯霉素敏感,青霉素中介;2 例无乳链球菌,对氨苄西林、万古霉素、青霉素敏感;1 例肠球菌,对利奈唑胺、青霉素、万古霉素敏感。

2.5 影像学检查

25 例病初行头颅 CT 检查。23 例正常,其中 17 例治疗后复查仍未见异常,4 例治疗后复查提示硬膜下积液,2 例治疗后复查提示脑萎缩样表现。1 例病初提示两侧额叶及左颞叶低密度影,治疗 6 d 后复查提示硬膜下积液。1 例病初提示蛛网膜下腔出血可能,治疗 14 d 后复查提示硬膜下积液。硬膜下积液患儿,治疗 20 d 后复查,4 例提示积液较前减少,2 例提示积液较前无明显增多。所有病例均在体温持续不降或波动时查头颅 CT 发现硬膜下积液,停药时复查头颅 CT 硬膜下积液较前减少或无明显增多。

2.6 治疗药物选择及治疗结果

25 例在门诊和观察病房即开始治疗,收治病房后如果首选药物治疗 48 h 无效,则联合或替换为其他药物治疗。首选药物分别为头孢曲松、拉氧头

孢钠、头孢甲肟,均替换为美罗培南单药或联合万古霉素治疗。25 例中 20 例热退后体温未再反复,5 例治疗 5~7 d 后热退,热退 4~10 d 后体温再升,治疗 3~5 d 后再次热退,5 例体温反复波动患儿查头颅 CT,4 例提示硬膜下积液,1 例考虑合并呼吸道感染,再次热退后,体温未再反复。25 例治疗(12.64 ± 13.90)d 后热退,复查脑脊液及血培养阴性,(26.48 ± 14.46)d 后外周血炎症指标恢复正常,住院(30.36 ± 12.91)d,停药观察。

2.7 脑脊液转归及随访

25 例初次脑脊液检查白细胞($200\sim 12\ 220$) $\times 10^6$ 个/L,中性粒细胞 43.0%~91.6%,葡萄糖 0.04~2.04 mmol/L 和蛋白 0.77~4.12 g/L,其中 12 例(48%)葡萄糖 <1.5 mmol/L 和(或)14 例(56%)蛋白 >1.0 g/L。初次热退时复查脑脊液,4 例葡萄糖升到正常范围,3 例蛋白正常,25 例脑脊液白细胞仍异常。治疗(30.36 ± 12.91)d 后,热退 7~14 d 时复查脑脊液白细胞($30\sim 200$) $\times 10^6$ 个/L,中性粒细胞 1.8%~18.0%,糖 1.51~4.12 mmol/L,蛋白 0.12~1.80 g/L,予以停药观察或出院随访。17 例(68%)再次复查脑脊液,1 例停药后 7 d 复查,7 例停药后 14~16 d 复查,3 例停药后 18~20 d 复查,5 例停药后 25~30 d 复查,1 例停药后 50 d 复查,最终脑脊液白细胞($10\sim 30$) $\times 10^6$ 个/L,中性粒细胞 0%,糖 2.01~4.10 mmol/L,蛋白 0.12~0.80 g/L。5 例硬膜下积液患儿在停药后 2~4 个月复查头颅 CT 硬膜下积液吸收。25 例随访 6 个月生长发育均正常。

3 讨论

CA-APM 是小儿时期严重的中枢神经系统细菌感染性疾病,多发生在伴或不伴免疫功能低下的年幼儿童,冬春季节多见,常年散发,临床表现为发热、前囟隆起、嗜睡、头痛、呕吐、腹胀等,可出现硬膜下积液、脑积水、脑脓肿等并发症,严重者危及生命,部分患儿可遗留听力障碍、语言运动障碍、智力障碍、癫痫等后遗症。本文 25 例平均年龄 1 岁 10 个月,冬春季节(72%)明显高于夏秋季节(28%),100%发热、呕吐、精神萎靡,52%有惊厥,56%前囟未闭伴前囟隆起,因此当患儿出现上述表现时应警惕 CA-APM 可能,及时检查、治疗。CA-APM 经验性治疗一般首选头孢曲松或头孢噻肟钠单药或联合万古霉素,即使选择上述药物,患儿预后不良者仍高达 20.27%,这可能与体外药敏试验有时与临床实际情况不一致有关,在肺炎链球菌和无乳链球菌感染患儿根据体外药敏试验选择抗菌药物治疗时并未取

得预想临床效果,在调整为美罗培南和万古霉素或利奈唑胺后取得临床治愈,肺炎链球菌和无乳链球菌是引起 CA-APM 迁延不愈和出现严重并发症的病原菌^[5-7]。本文 25 例血或脑脊液培养阳性 13 例,肺炎链球菌和无乳链球菌 10 例,占 76.92%,在初始抗菌药物治疗 48 h 无效时,调整为美罗培南单药或联合万古霉素,取得较好治疗效果,与文献报道 CA-APM 病原菌对美罗培南耐药率低一致^[2,7],且美罗培南对于单核细胞增多的李斯特菌也有效^[8],故 CA-APM 初始美罗培南治疗可能是较好的选择。

脑脊液是诊断 CA-APM 的必须检查,也是观察预后的主要指标之一^[9],入院时脑脊液糖 ≤ 1.5 mmol/L、蛋白 >1.0 g/L 是 CA-APM 预后不良的危险因素,对有预后不良因素者进行更为积极有效的治疗可以在一定程度上改善其预后^[10],本研究中具有上述脑脊液改变患儿经及时应用美罗培南单药或联合万古霉素治疗后均取得较好效果。以往分析脑脊液正常与否多参照成人参考值,小儿脑脊液正常参考值与年龄有一定关系,一般参考值定义为特定年龄的第 5 至第 95 百分位数范围,文献提示正常情况下新生儿脑脊液白细胞第 95 百分位数为 19×10^6 个/L,出生 29~56 d 的小婴儿第 95 百分位数为 9×10^6 个/L^[11]。脑脊液葡萄糖第 5 百分位数 1.8~2.9 mmol/L 和第 95 百分位数 3.8~5.6 mmol/L,脑脊液/血浆葡萄糖比第 5 百分位数 0.41~0.53 和第 95 百分位数 0.82~1.19^[12]。正常情况下新生儿脑脊液蛋白可达 1.0 g/L,4 个月~14 岁超过 0.3 g/L^[13]。CA-APM 治疗后脑脊液恢复到什么情况下可以停药出院,诸福堂实用儿科学 8 版^[3]提出完成疗程时热退 1 周以上,CSF 细胞数少于 20×10^6 个/L,且均为单核细胞,蛋白质及糖恢复正常情况可以停药。但在临床实践中发现实际情况与之并不完全一致,本研究中 25 例治疗 (12.64 \pm 13.90)d 后热退,复查脑脊液及血培养阴性, (26.48 \pm 14.46)d 后外周血炎症指标恢复正常,住院 (30.36 \pm 12.91)d,无阳性症状、体征,头颅 CT 复查提示正常、脑萎缩、硬膜下积液较前减少或无明显增多,已达到文献推荐疗程^[1-2],脑脊液仍有异常,表现为白细胞 (30~200) $\times 10^6$ 个/L,中性粒细胞 1.8%~18.0%,糖 1.51~4.12 mmol/L,蛋白 0.12~1.80 g/L;与家长有效沟通后,停药观察,8 例(32%)未同意再次复查脑脊液,17 例(68%)停药后 14~50 d 复查脑脊液白细胞 (10~30) $\times 10^6$ 个/L,中性粒细胞 0%,糖 2.01~4.10 mmol/L,蛋白 0.12~0.80 g/L,硬膜下积液患儿在

停药后 2~4 个月复查头颅 CT 硬膜下积液吸收,25 例随访 6 个月生长发育正常,说明部分 CA-APM 治疗后即使脑脊液白细胞、蛋白仍高于正常参考值,脑脊液葡萄糖低于正常参考值,达到上述条件时可以在有效沟通后停药观察,减少抗菌药物应用。

[参考文献]

- [1] 郭虎,郑帆. 社区获得性急性细菌性脑膜炎患儿的管理[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(22):1758-1760
- [2] Le Saux N, Canadian PS, Infect Dis Immunization Comm. Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial meningitis in Canadian children older than one month of age[J]. Paediatr Child Health,2014,19(3):141-146
- [3] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福堂实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:987-989
- [4] Molyneux E, Nizami SQ, Saha SA, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study [J]. Lancet,2011,377(9780):1837-1845
- [5] 王晓敏. 无乳链球菌感染致化脓性脑膜炎 2 例报道[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(6):574-576
- [6] 张贇,丁明杰,韩玉玲,等. 肺炎链球菌脑膜炎 15 例临床特征及预后分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(10):754-757
- [7] 赵宁,王萍,魏谋,等. 无乳链球菌致新生儿脑膜炎的临床特点分析[J]. 中国小儿急救医学,2015,22(3):177-179
- [8] 郭虎,徐飞,陆世丰. 儿童产单核细胞李斯特菌脑膜炎二例[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(5):470-471
- [9] 蓝明平,蒋莉. 婴儿化脓性脑膜炎并发硬膜下积液的早期诊断[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(1):82-87
- [10] 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):148-152
- [11] Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, et al. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants [J]. Pediatrics,2010,125(2):257-264
- [12] Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: Age-specific reference values and implications for clinical practice [J]. PLoS One,2012,7(8):e42745
- [13] Wong M, Schlaggar BL, Buller RS, et al. Cerebrospinal fluid protein concentration in pediatric patients: defining clinically relevant reference values [J]. Arch Pediatr Adolesc Med,2000,154(8):827-831

[收稿日期] 2016-06-21