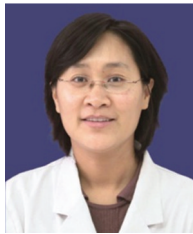


• 临床研究 •



专家介绍:

马莉,1997年毕业于河北医科大学,2008—2009年在美国费城儿童医院新生儿科做访问学者,2015—2016年在澳大利亚新南威尔士大学做访问学者。现任河北省儿童医院新生儿科主任,河北医科大学博士研究生导师,中华儿科杂志、中华围产医学杂志、中国小儿急救医学杂志通讯编委,中华医学会儿科分会新生儿学组委员,中国医师协会新生儿科医师分会委员,河北省医师协会新生儿科医师分会主任委员,河北省医学会围产医学分会常委。研究方向为新生儿危重症的临床及诊疗机制研究,承担并完成河北省级科研课题多项,发表SCI及国内核心期刊论文40余篇。获省级科技进步二等奖2项、三等奖2项。

不同种类病原体导致的新生儿中枢神经系统感染临床及实验室特征分析

蒲伟丛,刘玉,王乐,郭映辉,孙敏,马莉*

(河北省儿童医院新生儿科,河北石家庄050031)

[摘要] 目的 分析不同种类病原体导致的新生儿中枢神经系统(central nervous system,CNS)感染的临床特征、实验室检查及临床转归。方法 回顾性收集2020年1月1日—2022年12月31日河北省儿童医院新生儿重症监护室收治并明确病原体的CNS感染患儿的病历资料,依据病原学结果分为细菌性脑膜炎(bacterial meningitis, BM)与病毒性脑膜炎(viral meningitis, VM)组,比较2组的临床特征、实验室结果及转归。结果 共纳入63例患儿,BM组38例,VM组25例,胎龄中位值38.3(3.0)周,足月儿47例(74.6%),男性37例(58.7%),平均出生体重(2970±731)g,发病日龄中位值为9.6(11.0)d,主要临床表现包括发热(55例,87.3%)、黄疸(29例,46.0%)、吃奶差(20例,31.7%)、肌张力异常(20例,31.7%)等,2组一般临床特征及临床表现差异无统计学意义($P>0.05$)。BM组脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)白细胞(white blood cell, WBC)计数、WBC异常比例、多核细胞百分比、蛋白水平及血WBC计数、中性粒细胞百分比、CRP及CRP >8 mg/L的比例均显著高于VM组($P<0.05$)。BM组CSF WBC范围在6~258 233个/mm³之间,1例CSF WBC低于20个/mm³。VM组CSF WBC范围在1~1 238个/mm³之间,2例CSF WBC高于1 000个/mm³,9例低于20个/mm³。BM组病原体以大肠埃希菌(11例,28.9%)、肺炎克雷伯菌(6例,15.8%)最常见。VM组病原体以肠道病毒最常见(15例,60%)。随访结果显示BM组1例死亡,3例遗留严重的神经系统后遗症,VM组3例死亡,1例遗留严重的神经系统后遗症,其余全部预后良好。结论 仅通过临床特征难以区分新生儿CNS感染是由细菌或病毒所致,常规实验室检查在判断致病病原体上有一定帮助,开展包含病毒靶标在内的脑脊液病原检测对实现精准治疗及改善预后至关重要。

[关键词] 中枢神经系统感染;病原体;婴儿,新生 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.10.007

[中图分类号] R722.13 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)10-1168-07

Analysis of clinical and laboratory characteristics of neonates with central nervous system infection caused by different types of pathogens

PU Wei-cong, LIU Yu, WANG Le, GUO Ying-hui, SUN Min, MA Li*

(Department of Neonatology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical features, laboratory tests and clinical

[收稿日期]2024-01-26

[基金项目]河北省重点研发计划项目(20377778D)

[作者简介]蒲伟丛(1984—),女,河北无极人,河北省儿童医院

副主任医师,医学硕士,从事新生儿危重症疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail:18503292173@163.com

outcomes of neonates with central nervous system (CNS) infection caused by different types of pathogens. **Methods** Collected the medical records of neonates with central nervous system (CNS) infection caused by specific pathogens who were admitted to the NICU of Hebei Children's Hospital from January 1, 2020, to December 31, 2022. Based on their pathogen results, the patients were divided into bacterial meningitis (BM) group and viral meningitis (VM) group. The clinical features, laboratory results and outcomes were compared between the two groups. **Results** A total of 63 eligible neonates were enrolled, including 38 patients in BM group and 25 in VM group. The median gestational age was 38.3 (3.0) weeks, including 47 full-term infants (74.6%) and 37 males (58.7%). The neonates had a mean birth weight of $(2\ 970 \pm 731)$ g and the median age of onset was 9.6 (11.0) d. The clinical manifestations were fever ($n=55$, 87.3%), jaundice ($n=29$, 46.0%), poor feeding ($n=20$, 31.7%) and dystonic abnormalities ($n=20$, 31.7%). There was no significant difference in general clinical features and clinical manifestations between the two groups ($P>0.05$). Cerebrospinal fluid (CSF) white blood cell count (WBC), abnormal ratio of WBC, percentage of polymorphonuclear cells, protein levels and blood WBC, percentage of neutrophils, C-reactive protein (CRP) and percentage of CRP > 8 mg/L were higher in the BM group than that in the VM group ($P<0.05$). In the BM group, the CSF WBC ranged from 6 to 258 233/mm³, which was below 20/mm³ in one infant. In the VM group, the CSF WBC ranged from 1 to 1 238/mm³, which was above 1 000/mm³ in two infants and below 20/mm³ in nine infants. *E.coli* ($n=11$, 28.9%) and *Klebsiella pneumoniae* ($n=6$, 15.8%) were the most common pathogens in BM group, and enterovirus ($n=15$, 60%) was the most common in VM group. The follow-up results showed that there was 1 death (2.6%) and 3 patients (7.9%) with severe neurological sequelae in the BM group, and 3 death (12%) and 1 patient (4%) with severe neurological sequelae in the VM group; The remaining patients had a good prognosis. **Conclusion** It is difficult to differentiate whether neonatal CNS infection is caused by bacteria or virus solely based on clinical features. Routine laboratory tests can be helpful to some extent in identifying pathogenic pathogens. It is crucial to detect pathogen in CSF, including viral targets, to achieve precise treatment and improve prognosis.

[Key words] central nervous system infections; pathogen; infant, newborn

新生儿由于免疫功能及血脑屏障发育不成熟,易发生中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 感染,细菌、病毒是引起 CNS 感染的主要病原体。细菌性脑膜炎 (bacterial meningitis, BM) 是一种严重的 CNS 感染,由于缺乏有效的疫苗,新生儿期 BM 的发病率在所有年龄组中最高,病死率高达 5%~20%,20%~50% 的病例遗留神经系统后遗症^[1-2]。病毒性脑膜炎 (viral meningitis, VM) 也是常见的 CNS 感染,其病程多为自限^[3-4],但有些病毒如单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus type, HSV)、水痘带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 等需早期启动抗病毒治疗,以避免不良结局的发生^[5-6]。目前仅根据临床表现或实验室特征难以区分 BM 与 VM^[4,7]。新生儿期,大多数 CNS 感染初期易被视为 BM,早期精准识别二者,可减少抗生素滥用,及时启动有效的抗病毒治疗。目前关于

分析并对比新生儿 BM 与 VM 临床及实验室特征的研究较少,本研究采取多种检测手段识别 CNS 感染病原,回顾性分析病原体明确的 BM 及 VM 新生儿病例特点及转归,为早期识别及优化新生儿 CNS 感染治疗策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日在河北省儿童医院新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 住院并明确致病病原体的 CNS 感染患儿。纳入标准:(1) 足月儿日龄 ≤ 28 d,早产儿矫正胎龄至足月后 28 d;(2) 有体温异常、反应差、吃奶差等感染临床表现;(3) 脑脊液检查结果具备下列 2 条或其中 1 条:① 脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 直接病原学检测阳性 (细菌培养、涂片找菌阳性或分子生物学技术检出病原

体);②血培养阳性且伴有CSF白细胞(white blood cell,WBC)计数增多(>20 个/ mm^3)(如有操作损伤,依据当日血常规校正)^[8-9]。排除标准:①未取得监护人知情同意;②临床资料不全;③严重颅内出血、中枢神经系统畸形、脑积水进行脑脊液引流治疗的患儿;④真菌性脑膜炎。

本研究经河北省儿童医院伦理委员会批准通过(医研伦审第82号)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料采集 本研究采用回顾性研究方法,通过查阅电子病历收集患儿资料,对纳入病例进行电话随访,追踪患儿远期预后。临床资料包括:人口学特征、临床表现、转归等;实验室检查包括CSF常规、生化及血常规、CSF及血液病原体检出情况。

1.2.2 研究分组 根据CSF及血液检出病原情况将CNS感染分为BM组和VM组。

1.2.3 病原学检测方法 所有患儿均送检外周血培养及CSF细菌培养、细菌涂片。部分患儿还采用了以下分子生物学技术进行CSF病原学检测:①单病毒荧光定量PCR:如HSV-1、HSV-2、肠道病毒(enterovirus,EV)等,采用上海宏石医疗科技有限公司SLAN96S实时荧光定量PCR仪进行检测;②多重PCR检测,采用美国应用生物系统公司ABI 3500基因分析仪进行18种病原体检测,包括无乳链球菌(group B Streptococcus,GBS)、肺炎链球菌、单核细胞李斯特菌、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、鲍曼不动杆菌、脑膜炎奈瑟菌、结核分枝杆菌、EV、巨

细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)、HSV-1、HSV-2、人类疱疹病毒6型(human herpes virus,HHV-6)、爱泼斯坦-巴尔病毒、VZV、腮腺炎病毒、肺炎支原体、新型隐球菌;③宏基因组二代测序(metagenomics next-generation sequencing,mNGS)。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0统计软件分析数据。使用Shapiro-Wilk检验计量资料是否呈正态分布,正态分布的计量资料比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料比较采用秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例的一般临床特征 研究期间本院NICU共收治明确病原体的CNS感染患儿68例,因临床资料不全、严重颅内出血、真菌性脑膜炎排除5例,最终纳入63例。其中BM组38例,VM组25例。胎龄中位值38.3(3.0)周,足月儿47例(74.6%),平均出生体重($2\,970\pm 731$)g,男性37例(58.7%),发病日龄中位值为9.6(11.0)d,发病日龄 >7 d者35例, ≤ 7 d者28例,发病日龄 >3 d者44例, ≤ 3 d者19例,15例EV感染患儿中发病日龄 >7 d者9例, ≤ 7 d者6例,发病日龄 >3 d者11例, ≤ 3 d者4例。入院日龄中位值为11.0(12.0)d,腰穿日龄中位值为14.0(9.0)d。BM与VM组一般临床特征比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 BM与VM组患儿一般临床特征

Table 1 The general clinical characteristics between BM group and VM group

组别	例数	胎龄	出生体重	入院体重	男性(例数,%)	单胎	门急诊收入院
		[M(QR),周]	($\bar{x}\pm s$,g)	($\bar{x}\pm s$,g)		(例数,%)	(例数,%)
BM组	38	38.5(4.1)	2 878±769	3 076±711	22(57.9)	38(100.0)	25(65.8)
VM组	25	38.3(2.3)	3 111±662	3 293±716	15(60.0)	24(96.0)	16(64.0)
Z/t/ χ^2 值		0.260	1.241	1.184	0.028	1.545	0.021
P值		0.795	0.219	0.241	0.868	0.214	0.884
组别	例数	入院日龄	发病日龄	发病日龄(例数,%)		腰穿日龄	腰穿前使用
		[M(QR),d]	[M(QR),d]	≤ 7 d	≤ 3 d	[M(QR),d]	抗生素(例数,%)
BM组	38	10.0(14.2)	7.0(13.5)	20(52.6)	14(36.8)	15.5(11.5)	23(60.5)
VM组	25	12.0(9.5)	11.0(7.5)	8(32.0)	5(20.0)	13.0(7.5)	11(44.0)
Z/t/ χ^2 值		0.373	0.591	2.600	2.031	1.006	1.658
P值		0.709	0.554	0.107	0.154	0.314	0.198

2.2 临床表现 CNS感染最常见的临床表现包括发热55例(87.3%)、黄疸29例(46.0%)、吃奶差20例(31.7%)、肌张力异常20例(31.7%)等。其他还

包括惊厥、嗜睡、易激惹、腹胀、皮疹、前囟膨隆等。VM组与BM组临床表现比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 BM与VM组患儿临床表现

Table 2 The clinical manifestations of neonates between BM group and VM group

临床表现	例数	(例数,%)									
		发热	黄疸	吃奶差	肌张力异常	惊厥	嗜睡	易激惹	腹胀	皮疹	前囟膨隆
BM组	38	35(92.1)	17(44.7)	12(31.6)	13(34.2)	5(13.2)	5(13.2)	6(15.8)	7(18.4)	2(5.3)	2(5.3)
VM组	25	20(80.0)	12(48.0)	8(32.0)	7(28.0)	5(20.0)	5(20.0)	2(8.0)	4(16.0)	2(8.0)	0(0.0)
χ^2 值		1.993	0.065	0.001	0.268	0.529	0.529	0.825	0.061	0.190	1.359
P 值		0.158	0.799	0.972	0.604	0.467	0.467	0.364	0.804	0.663	0.244

2.3 实验室检查

2.3.1 脑脊液指标 38例BM患儿中,CSF中WBC中位值78个/mm³,范围6~258 233个/mm³,其中10例CSF WBC低于100个/mm³,1例低于20个/mm³。25例VM患儿中,CSF WBC中位值67个/mm³,范围1~1 238个/mm³,其中2例CSF WBC高于1 000个/mm³,9例低于20

个/mm³。BM组CSF中WBC计数、WBC>20个/mm³比例、多核细胞百分比、蛋白水平均显著高于VM组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3.2 血常规指标 BM组WBC计数、中性粒细胞百分比、CRP及CRP>8 mg/L比例显著高于VM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表3 BM与VM组脑脊液指标

Table 3 The cerebrospinal fluid indicators between BM group and VM group

组别	例数	WBC计数	WBC>	WBC>	多核细胞百分比	蛋白	糖($\bar{x}\pm s$,	氯化物
		[M(QR), 个/mm ³]	20个/mm ³	1 000个/mm ³				
BM组	38	78.0(657.0)	37(97.4)	7(18.4)	34.0(51.7)	1.1(1.1)	1.9±1.0	119.2(6.5)
VM组	25	67.0(331.0)	16.0(64.0)	2(8.0)	17.0(25.5)	1.0(0.7)	2.3±0.7	119.7(5.3)
Z/ χ^2 /t 值		2.016	12.574	1.337	2.494	1.981	1.825	0.745
P 值		0.044	<0.001	0.247	0.013	0.048	0.073	0.456

表4 BM与VM组血常规指标

Table 4 Blood routine indicators between BM group and VM group

组别	例数	WBC计数	血小板	中性粒细胞百分比	CRP	CRP>8 mg/L
		[M(QR),×10 ⁹ /L]	($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	($\bar{x}\pm s$,%)	[M(QR),mg/L]	(例数,%)
BM组	38	14.5(11.7)	265.0±144.0	58.8±18.5	20.7(54.6)	23(60.5)
VM组	25	9.1(4.4)	308.0±122.0	48.8±17.4	1.2(8.3)	6(24.0)
Z/t/ χ^2 值		2.150	1.236	2.154	3.691	8.098
P 值		0.032	0.221	0.035	<0.001	0.004

2.4 血液及CSF病原体检出情况

2.4.1 BM组病原学 BM组病原体以大肠埃希菌(11例,28.9%)、肺炎克雷伯菌(6例,15.8%)最常见,其次为表皮葡萄球菌(4例,10.5%)和GBS(3例,7.9%)等。血培养阳性者30例,脑脊液阳性者

17例,脑脊液病原学检测阳性但血培养阴性8例,脑脊液病原学与血培养结果均阳性且结果一致7例,血培养及脑脊液检测均阳性2例,但结果不一致。具体病原体分布情况见表5。

表5 BM组血液及CSF病原体结果

Table 5 The blood and CSF pathogen results of BM group

标本	例数	革兰阴性菌									
		大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	阴沟肠杆菌	摩根杆菌	铜绿假单胞菌	施氏假单胞菌	嗜水气单胞菌	局不同地克雷伯菌	流感嗜血杆菌	
血液	30	8(26.7)	5(16.7)	2(6.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	1(3.3)	0(0.0)	
脑脊液	17	6(35.3)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.9)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.9)	
标本	例数	革兰阳性菌									
		表皮葡萄球菌	无乳链球菌	李斯特菌	人葡萄球菌	溶血葡萄球菌	耐久肠球菌	屎肠球菌	类芽孢杆菌		
血液	30	3(10.0)	2(6.7)	2(6.7)	2(6.7)	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3)	0(0.0)		
脑脊液	17	1(5.9)	2(11.8)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.9)	1(5.9)	1(5.9)		

2.4.2 VM组病原学 在25例VM患儿中,血培

养及脑脊液培养均阴性,脑脊液病毒学检测均阳性,

以肠道病毒最为常见(15例,60%),其次为 HHV-6 (4例,16%)、HSV-2(3例,12%)、人副肠肌病毒(human parechovirus, HPeV)(2例,8%)和 CMV (1例,4%)。25例 VM 患儿中 24 例由单病毒荧光定量 PCR 或多重 PCR 检出,1 例系 mNGS 检出。

2.5 临床转归

2.5.1 BM 组临床转归 38 例 BM 患儿治愈及好转出院者共 34 例(89.5%),余 4 例患儿中,2 例放弃治疗(1 例合并肌纤维瘤病,另 1 例血培养及脑脊液培养均为耐久肠球菌,头颅 MRI 重度异常),2 例转至上级医院(1 例合并右侧输尿管返流、后尿道瓣膜转院,另 1 例血培养及脑脊液培养均为屎肠球菌,因脑脊液白细胞反复转院)。远期随访:完成随访者 35 例(92.1%),其中 1 例死亡,死亡原因为合并肌纤

维瘤病;3 例遗留严重的神经系统后遗症,不良预后直接与 BM 相关;余 31 例患儿运动、语言、智力发育未见异常。

2.5.2 VM 组临床转归 25 例 BM 患儿治愈及好转出院者共 21 例(84.0%),余 4 例患儿中,放弃治疗 4 例(2 例为 HSV 感染,1 例为先天性 CMV 感染,1 例合并左颞顶枕叶微小脑回畸形)。远期随访:完成随访者 23 例(92.0%),其中 3 例死亡,2 例死亡原因与 VM 直接相关,另外 1 例系存在左颞顶枕叶微小脑回畸形、频繁惊厥致死亡;1 例遗留严重的神经系统后遗症,与先天性 CMV 感染相关;其余 19 例患儿运动、语言、智力发育未见异常。2 组预后不良患儿具体情况见表 6。

表 6 8 例预后不良患儿具体情况

Table 6 The specific situation of 8 neonates with poor prognosis

患儿	性别	胎龄 (周)	发病日龄 (d)	CSF WBC (个/mm ³)	病原体	MRI	合并症	结局
1	男	40 ⁺⁵	2	523	耐久肠球菌(血及脑脊液培养)	双侧大脑半球多发囊性脑软化伴皮层坏死,基底节区、丘脑、胼胝体受累,脑室扩张	脑软化、化脓性关节炎	3 周岁,脑瘫,智力、运动、语言发育明显落后
2	女	38 ⁺¹	17	258 233	大肠埃希菌(血及脑脊液培养)	脑室系统明显扩张,脑室内信号不均,考虑积脓,双侧枕叶、胼胝体区异常信号	脑室膜炎、脑积水, Ommaya 囊置入术	9 个月,语言重度发育迟缓,运动发育极落后,精细动作中度发育迟缓
3	女	38 ⁺¹	9	满视野(外院) 50(我院)	大肠埃希菌(脑脊液培养)	颅面部多发结节影,考虑肌纤维瘤病,双侧小脑幕硬膜下出血	肌纤维瘤病	因肌纤维瘤病拒绝化疗死亡
4	男	38 ⁺¹	5	703	G ⁺ 类芽孢杆菌属(脑脊液宏基因)嗜水气单胞菌(血培养)	双侧大脑半球多发异常信号,多发囊性脑软化伴皮层层状坏死,左额叶脑脓肿	脑软化、脑坏死、脑脓肿	11 个月,不能抬头、独坐,智力、语言、运动发育明显落后
5	男	37 ⁺⁶	11	175	HSV(脑脊液 mNGS)	双侧大脑半球、基底节区、丘脑及脑干广泛异常信号,皮层层状坏死,脑沟 FLAIR 高信号,考虑脑膜脑炎	脑膜脑炎、皮层层状坏死	死亡
6	男	37 ⁺⁵	23	67	HSV(脑脊液 PCR)	双侧大脑半球、基底节区弥漫性脑损伤、脑软化,幕上脑室扩张,双侧硬膜下积液	脑软化、硬膜下积液	死亡
7	男	40 ⁺¹	3	7	HHV-6(脑脊液 PCR)	左颞顶枕叶微小脑回畸形	颅脑发育异常	死亡
8	女	37	1	21	CMV(血及脑脊液 PCR)	多发小脑回畸形,双侧大脑半球长 T2 信号范围较大,小脑小片状异常信号,脑室扩张	多发小脑回畸形	2 岁 9 个月,脑瘫,智力、运动、语言发育明显落后

3 讨论

CNS 感染是新生儿期的一种严重感染性疾病,早期识别病原体是精确治疗的关键,对于改善预后

至关重要^[8,10]。本研究通过对 63 例明确病原体的 CNS 感染患儿病例进行回顾性分析,发现从临床特征上无法鉴别细菌或是病毒感染,实验室检查方面差异有统计学意义,但也存在交叉。对于可疑 CNS

感染患儿,需尽早完善包括病毒在内的 CSF 病原学检测,以实现精准诊断与治疗。

本研究结果显示,BM 组与 VM 组患儿一般临床特征类似。对于早发型脓毒症,通常更关注细菌^[11],而病毒如常见的 EV 主要通过粪-口或呼吸道途径传播^[12],一般认为其发病日龄较晚,国外有研究指出,新生儿 EV 脑膜炎从生后第 2 周(8~24 d)发病^[4]。本研究结果发现,15 例 EV 感染患儿中 4 例发病日龄在生后 3 d 内,6 例在 7 d 内。Kadambari 等^[13]报道近 10% 的 EV/HPeV 病例在生后 7 d 内确诊。Modlin 等^[14]报道 7 例感染新生儿中有 4 例生后 3 d 在呼吸道或胃肠道检测到 EV,其母亲也同时检测到此病毒,因发病时间早,考虑 EV 可能经胎盘垂直传播感染胎儿。因此,对发病日龄较早的 CNS 感染,除关注常见的细菌外,病毒感染也不容忽视。

儿童或成人 CNS 感染常出现头痛、发热、颈强直、精神错乱、克氏征、布氏征阳性等特点^[15-16],而新生儿由于存在前凶、后凶缓冲,颅缝未闭、颈肌发育差等因素,较少出现上述典型症状或体征。既往研究中,新生儿或小婴儿 CNS 感染最常见的临床表现为发热、黄疸、精神差、吃奶差、呼吸暂停等非特异性症状^[13,17],本研究 CNS 感染临床表现与其类似,且未发现 VM 与 BM 之间存在显著差异,故很难从临床表现上鉴别二者。

既往有文献报道 CSF WBC 高于 1 000 个/mm³是 BM 的典型实验室特征,分类以中性粒细胞为主,伴 CSF 蛋白升高和葡萄糖降低^[18]。本研究结果显示,虽然 2 组间 CSF WBC 计数、WBC 异常比例、多核细胞百分比、蛋白水平差异有统计学意义,但具体病例中,CSF 常规生化改变在 BM 与 VM 中有较高的重叠现象,2 例 VM 患儿 CSF WBC 高于 1 000 个/mm³,而 11 例 BM 患儿 CSF WBC 低于 100 个/mm³,1 例低于 20 个/mm³。新加坡学者也曾观察到 1 例 VM 患儿 CSF WBC 高达 4 608 个/mm³,达到诊断 BM 标准,该研究者还观察到 CSF WBC 数值的浮动程度具有年龄依赖性,即年龄越小,变异区间越大^[19]。Garges 等^[20]报道 95 例 CSF 细菌培养阳性的患儿中有 12 例 CSF WBC 低于 20 个/mm³,蛋白和葡萄糖含量均在正常水平。本研究团队前期工作也显示 36 例 CSF 细菌培养阳性的病例中有 9 例 CSF WBC 低于 20 个/mm³^[21]。因此,仅依赖 CSF 常规及生化特征区分 BM 与 VM 也存在困难。

本研究中,25 例 VM 患儿中有 9 例(36%)CSF

WBC 计数未见异常增多,这与既往报道相符,Kadambari 等^[13]纳入 703 例 90 d 内 VM 婴儿,52% 患儿 CSF WBC 计数处于正常范围。Blachez 等^[22]发现 22%~41% CSF 正常的婴儿检出 EV。Yun 等^[23]回顾 390 例 EV 儿童,发现年龄越小,CSF WBC 异常比例越低,可能与年龄较小的患儿免疫功能不成熟,尚不足以招募白细胞到感染部位有关。因此,对疑似 CNS 感染患儿,无论 CSF WBC 计数是否异常,应完善 CSF 病毒检测,以降低漏诊率,缩短抗生素应用时间及住院时间。

新生儿 BM 病原菌分布存在地域差异,GBS 和大肠埃希菌是大多数发达国家和我国较发达地区引起 BM 的常见病原体^[24-25],不同的病原体导致的病死率及致残率也存在差异。本研究中 BM 患儿以 E.coli、肺炎克雷伯菌为主要致病菌,而造成严重的神经系统后遗症的病原菌为:耐久肠球菌、E.coli、G⁺类芽孢杆菌。VM 患儿中 EV 感染最常见,与既往研究一致^[4,19],其次为 HHV-6 和 HSV-2。EV 所致 CNS 感染经随访预后均良好。HSV 感染是一种罕见且具有潜在毁灭性的疾病,其症状无特异性,常与细菌感染症状重叠,若未得到及时治疗,患者病死率高达 60%^[5,26]。本研究 VM 病例中有 3 例病原体为 HSV,2 例患儿最终死亡。如果能尽早诊断及治疗,可能在部分程度上减少不良预后的发生。

由于分子诊断技术普及,过去十年,许多发达国家 VM 诊断率显著提升。在中国,CSF 病毒检测仍是微生物检测的短板。临床实践中,许多新生儿科医生对于有临床表现、CSF WBC 高于 20 个/mm³的患儿经验性按 BM 诊治^[27],未常规开展病毒检测,故导致国内 VM 发生率被低估。本研究采取多种检测手段识别病原体,在一定程度上避免了 VM 漏诊。

本文存在一定局限性,①为单中心回顾性研究;②研究期间并非所有可疑 CNS 患儿全部接受病毒学检测,部分 CSF WBC 计数正常的 CNS 感染患儿在研究期间可能被漏诊,未纳入研究;③本研究未能对母亲是否携带相同病原体进行检测。

综上所述,通过患儿临床特征很难区分细菌或是病毒所致的脑膜炎,病毒引起的中枢神经系统感染可以发生在生后早期,常规实验室检查在判断病毒或细菌方面有一定帮助,开展包括病毒在内的脑脊液病原学检测是实现精准诊断、及时治疗的前提。

[参考文献]

[1] van der Flier M. Neonatal meningitis: small babies, big

- problem[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(6): 386-387.
- [2] Wright C, Blake N, Glennie L, et al. The global burden of meningitis in children: challenges with interpreting global health estimates[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2): 377.
- [3] Brisca G, Bellini T, Pasquinucci M, et al. Clinical course and peculiarities of Parechovirus and Enterovirus central nervous system infections in newborns: a single-center experience[J]. *Eur J Pediatr*, 2024, 183(6): 2615-2623.
- [4] Moliner-Calderón E, Rabella-Garcia N, Turón-Viñas E, et al. Relevance of enteroviruses in neonatal meningitis[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2024, 42(1): 17-23.
- [5] Cruz AT, Freedman SB, Kulik DM, et al. HSV Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Herpes simplex virus infection in infants undergoing meningitis evaluation[J]. *Pediatrics*, 2018, 141(2): e20171688.
- [6] Kennedy PGE, Mogensen TH, Cohrs RJ. Recent issues in varicella-zoster virus latency[J]. *Viruses*, 2021, 13(10): 2018.
- [7] 金芳, 夏世文. 新生儿中枢神经系统肠道病毒感染的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(23): 47-51.
- [8] Ge M, Gan M, Yan K, et al. Combining metagenomic sequencing with whole exome sequencing to optimize clinical strategies in neonates with a suspected central nervous system infection[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 671109.
- [9] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 520-523.
- [10] Hasan MR, Sundararaju S, Tang P, et al. A metagenomics-based diagnostic approach for central nervous system infections in hospital acute care setting[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11194.
- [11] Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(11): 937-941.
- [12] Tomatis Souverbielle C, Erdem G, Sánchez PJ. Update on nonpolio enterovirus and parechovirus infections in neonates and young infants[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2023, 35(3): 380-389.
- [13] Kadambari S, Braccio S, Ribeiro S, et al. Enterovirus and parechovirus meningitis in infants younger than 90 days old in the UK and Republic of Ireland: a British Paediatric Surveillance Unit study[J]. *Arch Dis Child*, 2019, 104(6): 552-557.
- [14] Modlin JF, Polk BF, Horton P, et al. Perinatal echovirus infection: risk of transmission during a community outbreak[J]. *N Engl J Med*, 1981, 305(7): 368-371.
- [15] Rynkevič G, Žilinskas E, Streckytė D, et al. Etiology, clinical presentation, and outcomes of bacterial meningitis in adult patients: a retrospective study in lithuania (2018-2021)[J]. *Med Sci Monit*, 2024, 30: e942904.
- [16] Sirijatuphat R, Rungrotsakhon A, Leelaporn A. Clinical characteristics and outcomes of acute bacterial meningitis in adults at a tertiary university hospital in Thailand [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(8): e37301.
- [17] 柳艳丽, 蔡娇娇, 张晓毅, 等. 新生儿化脓性脑膜炎病原学特征的多中心研究[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(6): 393-400.
- [18] Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis[J]. *JAMA*, 2007, 297(1): 52-60.
- [19] Tan NW, Lee EY, Khoo GM, et al. Cerebrospinal fluid white cell count: discriminatory or otherwise for enteroviral meningitis in infants and young children? [J]. *J Neurovirol*, 2016, 22(2): 213-217.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Blachez M, Bouscier J, Mariani P, et al. Detection of enterovirus in cerebrospinal fluids without pleocytosis in febrile infants under 3 months old reduces antibiotherapy duration[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1122460.
- [23] Yun KW, Choi EH, Cheon DS, et al. Enteroviral meningitis without pleocytosis in children[J]. *Arch Dis Child*, 2012, 97(10): 874-878.
- [24] Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial meningitis in children: neurological complications, associated risk factors, and prevention[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(3): 535.
- [25] Xu M, Hu L, Huang H, et al. Etiology and clinical features of full-term neonatal bacterial meningitis: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 31.
- [26] Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection[J]. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(3): e300-e309.
- [27] Xu M, Hu L, Huang H, et al. Etiology and clinical features of full-term neonatal bacterial meningitis: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 31.

(本文编辑:赵丽洁)