

## ·短篇论著·

## 小婴儿重症无乳链球菌感染23例临床分析

张瑾 曲东 刘谷月 吴雅慧

**【摘要】目的** 探索小婴儿重症无乳链球菌感染的临床特点。**方法** 回顾性分析首都儿科研究所附属儿童医院重症医学科2016年1月1日~2023年12月31日血培养或脑脊液细菌培养无乳链球菌阳性住院患儿的临床资料,根据预后将入组患者分为预后不良组(11例)和治愈组(12例)。**结果** 共纳入23例患儿,男女比例为14:9,年龄为5~101 d, < 3月婴儿占95.7% (22例)。血流感染合并化脓性脑膜炎13例(56.5%),合并血流感染4例(17.4%),合并化脓性脑膜炎6例(26.1%)。入组患儿中感染性休克12例(52.2%),多脏器功能衰竭12例(52.2%)。硬膜下积液8例(34.8%),脑室管膜炎4例(17.4%),脑积水7例(30.4%)。住院时间为28 h~74 d;治愈12例,死亡3例,遗留神经系统后遗症8例。预后不良组较治愈组患儿,病初白细胞计数 $[1.9 (1.1, 6.6) \times 10^9/L \text{ vs. } 11.3 (3.6, 16.1) \times 10^9/L; Z = -2.585, P = 0.010]$ 和血小板计数 $[152 (78, 233) \times 10^9/L \text{ vs. } 301 (212, 412) \times 10^9/L; Z = -2.523, P = 0.012]$ 更低,脑脊液白细胞 $[1 425 (290, 3 500) \times 10^6/L \text{ vs. } 153 (5, 1 495) \times 10^6/L]$ 更高( $Z = -2.093, P = 0.036$ ),脑脊液葡萄糖 $[0.2 (0.1, 0.3) \text{ mmol/L vs. } 2.6 (0.7, 4.1) \text{ mmol/L}]$ 更低( $Z = -3.171, P = 0.002$ ),脑脊液蛋白水平 $[5 226 (2 935, 6 892) \text{ mg/L vs. } 937 (558, 2 997) \text{ mg/L}]$ 更高( $Z = -3.077, P = 0.002$ ),凝血功能指标凝血酶原时间 $[17.8 (14.5, 19.4) \text{ s vs. } 12.9 (11.9, 15.0) \text{ s}; Z = -3.016, P = 0.003]$ 和活化部分凝血活酶时间 $[53.6 (44.2, 102.3) \text{ s vs. } 40.6 (37.2, 47.8) \text{ s}; Z = -2.893, P = 0.004]$ 均延长,pH值 $[7.3 (7.2, 7.4) \text{ vs. } 7.4 (7.3, 7.4)]$ 更低( $Z = -2.585, P = 0.010$ ),应用3种及以上抗菌药物比例(81.8% vs. 33.3%)更高( $\chi^2 = 5.490, P = 0.019$ ),成分输血比例(81.8% vs. 41.7%)更高( $\chi^2 = 3.884, P = 0.049$ ),28 d非ICU住院时间 $[0 (0, 1.0) \text{ d vs. } 8.5 (0.3, 12.5) \text{ d}]$ 更短( $Z = -2.250, P = 0.024$ ),差异均有统计学意义。**结论** 无乳链球菌所致小婴儿感染临床表现严重,对常规使用抗菌药物中青霉素、头孢菌素敏感;但中枢神经系统受累易导致严重并发症,常见神经系统后遗症。

**【关键词】** 小婴儿;无乳链球菌;重症;血流感染;脑膜炎;休克

**Clinical analysis of severe *Streptococcus agalactiae* infection in 23 small infants** Zhang Jin, Qu Dong, Liu Guyue, Wu Yahui. Department of Critical Medicine, Children's Hospital Affiliated to the Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Corresponding author: Qu Dong, Email: qudong2012@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the clinical characteristics of severe *Streptococcus agalactiae* infection in small infants. **Methods** Clinical data of hospitalized infants with *Streptococcus agalactiae* positive in blood culture or cerebrospinal fluid bacterial culture from January 1st, 2016 to December 31st, 2023 in the Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics was analyzed, retrospectively. **Results** Total of 23 infants were included, the ratio of male to female was 14:9; the diagnostic age was 5-101 days, the infants under 3 months accounted for 95.7% (22 cases). There were 13 cases (56.5%) diagnosed as septicemia and complicated with purulent meningitis, while 4 cases (17.4%) only with septicemia and 6 cases (26.1%) only with purulent meningitis. There were 12 cases (52.2%) of septic shock and 12 cases (52.2%) of multiple organ failure. Total of 8 cases (34.8%) were complicated with subdural effusion, 4 cases (17.4%) complicated with ventricular meningitis and 7 cases (30.4%) complicated with hydrocephalus. The hospitalization duration was 28 hours to 74 days. Total of 12 cases were cured,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.06.007

基金项目:北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心专项经费(No. XTCX201820)

作者单位:100020 北京,首都儿科研究所附属儿童医院重症医学科

通信作者:曲东, Email: qudong2012@126.com

3 cases died and 8 cases were left with neurological sequelae. Compared with the cured group, the poor prognosis group had lower white blood cell count [ $1.9 (1.1, 6.6) \times 10^9/L$  vs.  $11.3 (3.6, 16.1) \times 10^9/L$ :  $Z = -2.585$ ,  $P = 0.010$ ] and lower platelet count [ $152 (78, 233) \times 10^9/L$  vs.  $301 (212, 412) \times 10^9/L$ :  $Z = -2.523$ ,  $P = 0.012$ ], higher white blood cell count in cerebrospinal fluid [ $1\ 425 (290, 3\ 500) \times 10^6/L$  vs.  $153 (5, 1\ 495) \times 10^6/L$ :  $Z = -2.093$ ,  $P = 0.036$ ] at the beginning of illness; and had lower cerebrospinal fluid glucose [ $0.2 (0.1, 0.3) \text{ mmol/L}$  vs.  $2.6 (0.7, 4.1) \text{ mmol/L}$ :  $Z = -3.171$ ,  $P = 0.002$ ], higher cerebrospinal fluid protein [ $5\ 226 (2\ 935, 6\ 892) \text{ mg/L}$  vs.  $937 (558, 2\ 997) \text{ mg/L}$ :  $Z = -3.077$ ,  $P = 0.002$ ], longer prothrombin time [ $17.8 (14.5, 19.4) \text{ s}$  vs.  $12.9 (11.9, 15.0) \text{ s}$ :  $Z = -3.016$ ,  $P = 0.003$ ], longer activated partial thromboplastin time [ $53.6 (44.2, 102.3) \text{ s}$  vs.  $40.6 (37.2, 47.8) \text{ s}$ ,  $Z = -2.893$ ,  $P = 0.004$ ], lower pH [ $7.3 (7.2, 7.4)$  vs.  $7.4 (7.3, 7.4)$ ]:  $Z = -2.585$ ,  $P = 0.010$ ], higher proportion of three or more antibiotics application (81.8% vs. 33.3%:  $\chi^2 = 5.490$ ,  $P = 0.019$ ), higher proportion of component blood transfusion (81.8% vs. 41.7%:  $\chi^2 = 3.884$ ,  $P = 0.049$ ) and shorter 28 day-non-ICU hospitalization duration [ $0 (0, 1.0) \text{ d}$  vs.  $8.5 (0.3, 12.5) \text{ d}$ :  $Z = -2.250$ ,  $P = 0.024$ ]. **Conclusions** The clinical manifestations of infection in small infants caused by *Streptococcus agalactiae* are severe, and they are sensitive to commonly used penicillin and cephalosporins. However, central nervous system involvement can easily lead to serious complications and residual neurological sequelae.

**【Key words】** Small infant; *Streptococcus agalactiae*; Severe; Septicemia; Meningitis; Septic shock

无乳链球菌是新生儿和婴儿期感染常见的病原菌, 是引起血流感染和脑膜炎的重要病因, 具有较高致死率和致残率<sup>[1-2]</sup>。围产期筛查和抗菌药物预防可明显降低早发型新生儿感染, 但对晚发型感染无显著影响<sup>[3-4]</sup>。近年来, 我国新生儿及小婴儿无乳链球菌感染的报道呈升高趋势<sup>[5-6]</sup>, 本文对首都儿科研究所附属儿童医院重症医学科(intensive care unit, ICU) 2016年1月1日~2023年12月31日23例确诊的无乳链球菌感染病例进行分析, 以总结小婴儿重症无乳链球菌感染的临床特点, 为探索更适宜的临床治疗方案、改善预后提供一定支持, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集首都儿科研究所附属儿童医院ICU 2016年1月1日~2023年12月31日收治入院患儿的病历资料, 筛选出血液或脑脊液培养无乳链球菌呈阳性者共23例。本研究符合医学伦理学标准, 经首都儿科研究所医学伦理委员会批准(审批号: SHERLLM2024050), 并获得入组患儿家长的知情同意。

### 二、研究方法

回顾性分析入组患儿的临床资料: 年龄、性别、围产期情况、临床表现、诊断、实验室检查、影像学资料、治疗、ICU住院时间以及临床转归(治愈、死亡、遗留神经系统后遗症)。

治愈定义为临床症状体征消失、实验室检查及影像学异常恢复、无神经系统后遗症表现。遗留神经系统后遗症定义为出院时仍存在感觉障碍、运动障碍、视听障碍、智力障碍、认知障碍等。预后不良定义为死亡或出院时遗留

神经系统后遗症者。

根据预后将入组患儿分为预后不良组(11例)和治愈组(12例), 比较两组患儿上述临床资料差异。

### 三、统计学处理

应用SPSS 22.0软件对数据进行分析, 连续性变量行正态性检验, 患者年龄、体质量、氧合指数、降钙素原、C-反应蛋白、白细胞、中性粒细胞计数、血红蛋白、血小板、脑脊液-白细胞、脑脊液-葡萄糖、脑脊液-蛋白、脑脊液-潘氏试验、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶、钠、钾、白蛋白、肌酐、尿素、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体、pH、二氧化碳分压、氧分压、氧饱和度、乳酸、碱剩余、发病至就诊时间、入院后抗菌药物开始应用时间、28 d非呼吸机时间、28 d非ICU住院时间、90 d非ICU住院时间均为非正态分布计量资料, 以中位数(四分位数)[M (P25, P75)]表示, 组间比较采用Mann Whitney  $U$  检验; 计数资料(性别、产时易感因素、喂养方式、分娩方式、脑脊液细菌培养阳性、血培养阳性、合并感染性休克、白细胞降低、血红蛋白降低、血小板降低、入院前应用抗菌药物、抗菌药物治疗 $\geq 3$ 种、呼吸机支持、成分输血)采用例数(%)描述, 组间比较采用Pearson  $\chi^2$  检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、23例无乳链球菌感染患儿的临床资料

23例无乳链球菌感染患儿中男14例, 女9例。年龄为5~101 d(中位数为48 d); 早发型(0~6 d)、晚发型感染(7~89 d)和晚晚发型( $\geq 90$  d)感染患儿分别为2例、

20例和1例；住院时间28 h~74 d（中位数为24 d）。患儿围产期情况、临床表现以及诊断详见表1。

二、23例无乳链球菌感染患儿的实验室指标

23例无乳链球菌感染患儿血常规、脏器功能及炎症指标水平见表2。

脑脊液检查：入组患儿中脑脊液指标异常19例（82.6%）。23例患儿脑脊液白细胞： $(0\sim6\ 379)\times 10^6/L$ ，19例（82.6%）患儿升高，多核细胞比例：0%~95%，升高19例（82.6%），潘氏试验：阴性~4+，19例（82.6%）患儿升高，蛋白：104.1~13 663.7 mg/L，19例（82.6%）患儿升高，葡萄糖：0~4.57 mmol/L，17例（73.9%）患儿降低，其中< 0.5 mmol/L者11例（47.8%），氯：96~122 mmol/L，4例（17.4%）患儿降低；脑脊液涂片查找菌阳性12例（52.2%），培养阳性16例（69.6%）。

细菌药敏试验：血培养及脑脊液培养共分离出34株菌株，对青霉素、万古霉素、利奈唑胺和替加环素均100%敏感，详见表3。

三、头颅影像学

入院时23例患儿均行头颅影像学检查，共20例异常，24 h内出现异常8例。24 h内头颅CT异常表现为：双侧额顶叶低密度5例，脑白质多发低密度1例，硬膜下积液1例，侧脑室饱满1例。

入院1周后21例（余2例已死亡）行头颅MRI复查，18例异常：表现为硬膜下积液8例，脑白质软化8例，双侧侧脑室增宽7例，脑膜增厚强化7例，脑实质出血5例，室管膜强化4例，第3脑室增宽3例，脑水肿脑疝1例，静脉窦血栓1例，见图1。

四、脑功能评估

18例头颅影像学异常患儿行脑电图检查，12例表现异常，其中痫样放电7例；18例头颅影像学异常者行视听诱发电位检查，12例表现异常，主要表现为视觉双侧V/I< 0.5（8例），双侧P100波潜伏期延长（11例），其中3例未通过耳声发射及听性脑干反应。

五、胸部X线或胸部CT

入组患儿胸部X异常者8例，胸部CT异常者2例，主要表现为双肺内模糊点片影。

六、治疗

1. 抗菌药物：入院前抗菌药物治疗11例，其中2例给予二代头孢抗菌药物，9例给予三代头孢抗菌药物；入院后开始抗菌药物使用时间：1~7 h；疗程：20例存活12~74 d；用药方案：单药头孢类抗菌药物3例，单药万古霉素1例，头孢类联合青霉素2例，头孢类联合万古霉素2例，头孢类联合利奈唑胺1例，美罗培南联合万古霉素2例（均死亡），先后及联合应用3种以上抗菌药物者12例。

2. 手术：对8例诊断硬膜下积液患儿行硬膜下穿刺引

表 1 23 例无乳链球菌感染患儿临床资料

| 临床资料                         | 数值         |
|------------------------------|------------|
| 性别 [例 (%) ]                  |            |
| 男                            | 14 (60.9)  |
| 女                            | 9 (39.1)   |
| 年龄 (d)                       | 5~101      |
| 感染类型 [例 (%) ]                |            |
| 早发型                          | 2 (8.7)    |
| 晚发型                          | 20 (87.0)  |
| 晚晚发型                         | 1 (4.3)    |
| 住院时间                         | 28 h~74 d  |
| 围产期情况 [例 (%) ]               |            |
| 母乳喂养                         | 1 (4.3)    |
| 绒毛膜羊膜炎                       | 1 (4.3)    |
| 阴道炎                          | 2 (8.7)    |
| 羊水早破                         | 3 (13.0)   |
| 分娩方式 [例 (%) ]                |            |
| 顺产                           | 15 (65.2)  |
| 剖宫产                          | 8 (34.8)   |
| <sup>a</sup> 早产儿 [例 (%) ]    | 7 (30.4)   |
| 足月儿 [例 (%) ]                 | 16 (69.6)  |
| <sup>b</sup> 低出生体重儿 [例 (%) ] | 5 (21.7)   |
| 喂养方式 [例 (%) ]                |            |
| 母乳                           | 10 (43.5)  |
| 混合喂养                         | 8 (34.8)   |
| 人工喂养                         | 5 (21.7)   |
| 临床表现 [例 (%) ]                |            |
| 发热                           | 23 (100.0) |
| 呻吟                           | 6 (26.1)   |
| 吐沫                           | 3 (13.0)   |
| 抽搐                           | 8 (34.8)   |
| 嗜睡                           | 3 (13.0)   |
| 哭闹烦躁                         | 4 (17.4)   |
| 反应差                          | 13 (56.5)  |
| 拒乳                           | 13 (56.5)  |
| 皮肤红肿                         | 2 (8.7)    |
| 皮肤黄染                         | 2 (8.7)    |
| 稀便                           | 1 (4.3)    |
| 前囟膨隆张力升高                     | 14 (60.9)  |
| 就诊时病程                        | 2 h~5 d    |
| 诊断 [例 (%) ]                  |            |
| 血流感染合并化脓性脑膜炎                 | 13 (56.5)  |
| 血流感染                         | 4 (17.4)   |
| 化脓性脑膜炎                       | 6 (26.1)   |
| 感染性休克                        | 12 (52.2)  |
| 多脏器功能衰竭                      | 12 (52.2)  |
| 硬膜下积液                        | 8 (34.8)   |
| 脑室管膜炎                        | 4 (17.4)   |
| 脑积水                          | 7 (30.4)   |

注：<sup>a</sup>：早产儿：孕周 32~36<sup>+</sup>4，<sup>b</sup>：低出生体重儿：体重 1 960~2 440 g

流，对4例诊断脑室管膜炎患儿行侧脑室引流术并脑室内注射万古霉素。

七、疗效

患儿治愈12例，死亡3例（分别于入院后28 h、68 h和13 d死亡），2例死亡病例发生在休克期，1例因脑疝13 d死亡，遗留神经系统后遗症8例，其中1例视力丧失，1例难治性癫痫合并智力运动发育迟滞，4例智力运动发育迟滞，2例肌张力异常。体温正常时间：2 h~52 d，3例未正常；脑脊液正常

表 2 23 例无乳链球菌感染患儿的实验室指标

| 实验室指标        | 异常例数 (%)   | 参考值                      |
|--------------|------------|--------------------------|
| 血常规          |            |                          |
| 白细胞计数        |            | $(4\sim12)\times10^9/L$  |
| 升高           | 7 (30.4)   |                          |
| 减低           | 10 (43.5)  |                          |
| 中性粒细胞计数减低    | 8 (34.8)   | $>0.5\times10^9/L$       |
| 血红蛋白水平减低     | 13 (56.5)  | 90~145 g/L               |
| 血小板计数减低      | 4 (17.4)   | $100\sim300\times10^9/L$ |
| 生化指标         |            |                          |
| 丙氨酸氨基转移酶升高   | 8 (34.8)   | 0~40 U/L                 |
| 天门冬氨酸氨基转移酶升高 | 13 (56.5)  | 0~40 U/L                 |
| 乳酸脱氢酶升高      | 6 (26.1)   | 80~300 U/L               |
| 肌酸激酶同工酶升高    | 8 (34.8)   | $\leq5.7\mu g/L$         |
| 钠            |            | 130~150 mmol/L           |
| 升高           | 3 (13.0)   |                          |
| 减低           | 5 (21.7)   |                          |
| 钾            |            | 3.5~5.5 mmol/L           |
| 升高           | 1 (4.3)    |                          |
| 减低           | 1 (4.3)    |                          |
| 白蛋白减低        | 5 (21.7)   | 35~55 g/L                |
| 肌酐升高         | 6 (26.1)   | 22.6~44.3 $\mu mol/L$    |
| 尿素升高         | 5 (21.7)   | 1.8~6.4 mmol/L           |
| 凝血指标         |            |                          |
| 凝血酶原时间延长     | 9 (39.1)   | 8.8~12.8 s               |
| 活化部分凝血活酶时间延长 | 8 (34.8)   | 24~37 s                  |
| 纤维蛋白原        |            | 2~4 g/L                  |
| 升高           | 12 (52.2)  |                          |
| 减低           | 3 (13.0)   |                          |
| D-二聚体升高      | 22 (95.7)  | 0~0.55 mg/LFEU           |
| 血气分析         |            |                          |
| pH减低         | 11 (47.8)  | 7.35~7.45                |
| 二氧化碳分压升高     | 4 (17.4)   | 35~50 mmHg               |
| 氧分压减低        | 4 (17.4)   | 50~80 mmHg               |
| 氧饱和度减低       | 2 (8.7)    | 85%~98%                  |
| 乳酸升高         | 14 (60.9)  | 0~2.2 mmol/L             |
| 碱剩余减低        | 10 (43.5)  | -6~+3 mmol/L             |
| 炎症指标         |            |                          |
| C-反应蛋白升高     | 23 (100.0) | 0~8 mg/L                 |
| 降钙素原升高       | 23 (100.0) | 0~0.5 $\mu g/L$          |

注：依据《实用新生儿学》第四版附录 1 新生儿常用化验正常值<sup>[7]</sup>及《诸福棠实用儿科学》第八版附录常用化验正常值<sup>[8]</sup>判定不同年龄段患儿的化验值是否异常



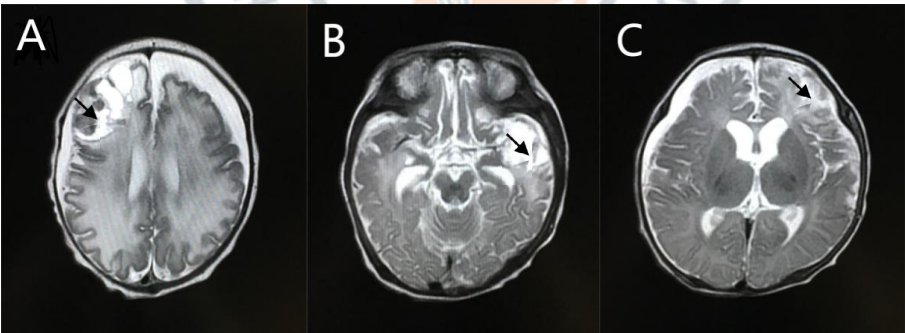
时间：5~61 d，6例未正常；3 d复查血培养及脑脊液培养：2例死亡未检测，1例死亡血培养及脑脊液未转阴，余均转阴。

八、治愈组与预后不良组患儿临床资料

治愈组和预后不良组患儿性别分布、产时是否感染差异均有统计学意义（ $P$ 均 $< 0.05$ ）。预后不良患儿较治愈患儿脑脊液细菌培养阳性比例更高，白细胞计数更低，血小板计数更低，出现白细胞降低者例数更多，脑脊液-白细胞计数更高，脑脊液-葡萄糖水平更低，脑脊液-蛋白水平更高，脑脊液-潘氏试验阳性比例更高，尿素水平更高，凝血酶原时间更长，活化部分凝血活酶时间更长，pH更低，应用3种及以上抗菌药物者比例更高，成分输血者比例更高，28 d非ICU住院时间更短，差异均有统计学意义（ $P$ 均 $< 0.05$ ），见表4。

表 3 无乳链球菌药敏试验 [ (株数) %]

| 抗菌药物      | 试验菌株数 | 耐药         | 中介        | 敏感          |
|-----------|-------|------------|-----------|-------------|
| 青霉素       | 34    | 0 (0.00)   | 0 (0.00)  | 34 (100.00) |
| 万古霉素      | 34    | 0 (0.00)   | 0 (0.00)  | 34 (100.00) |
| 利奈唑胺      | 34    | 0 (0.00)   | 0 (0.00)  | 34 (100.00) |
| 替加环素      | 27    | 0 (0.00)   | 0 (0.00)  | 27 (100.00) |
| 喹奴普汀/达福普汀 | 16    | 0 (0.00)   | 0 (0.00)  | 16 (100.00) |
| 氨苄西林      | 34    | 0 (0.00)   | 1 (2.94)  | 33 (97.06)  |
| 左氧氟沙星     | 34    | 13 (38.24) | 0 (0.00)  | 21 (61.76)  |
| 环丙沙星      | 34    | 13 (38.24) | 0 (0.00)  | 21 (61.76)  |
| 莫西沙星      | 34    | 15 (44.12) | 0 (0.00)  | 19 (55.88)  |
| 四环素       | 34    | 20 (58.82) | 8 (23.53) | 6 (17.65)   |
| 克林霉素      | 34    | 33 (97.06) | 1 (2.94)  | 0 (0.00)    |



注：A：可见右侧额叶出血灶、软化灶，双侧额叶硬膜下积液；B和C为同一病例，可见左侧额叶及双侧额叶局部软化灶，双侧硬膜下积液

图1 2例典型病例的头颅影像学表现

表 4 治愈组与预后不良组患儿临床资料

| 临床资料                  | 治愈组 (12例)            | 预后不良组 (11例)          | 统计量              | $P$ 值 |
|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------|-------|
| 年龄 [M (P25, P75), d]  | 47.0 (17.0, 75.0)    | 48.0 (27.0, 80.0)    | $Z = -0.092$     | 0.926 |
| 男 [例 (%)]             | 5 (41.2)             | 9 (81.8)             | $\chi^2 = 3.884$ | 0.049 |
| 体质量 [M (P25, P75), g] | 4 380 (3 955, 5 938) | 4 700 (3 580, 5 120) | $Z = -0.247$     | 0.805 |
| 产时易感因素 [例 (%)]        |                      |                      | $\chi^2 = 4.537$ | 0.033 |
| 感染                    | 6 (50.0)             | 1 (9.1)              |                  |       |
| 无                     | 6 (50.0)             | 10 (90.9)            |                  |       |
| 母乳喂养 [例 (%)]          | 10 (83.3)            | 8 (72.7)             | $\chi^2 = 0.379$ | 0.538 |
| 分娩方式 [例 (%)]          |                      |                      | $\chi^2 = 0.524$ | 0.469 |
| 剖宫产                   | 5 (14.7)             | 3 (27.3)             |                  |       |
| 顺产                    | 7 (58.3)             | 8 (72.7)             |                  |       |

续表 4

| 临床资料  | 治愈组 (12例)           | 预后不良组 (11例)          | 统计量              | P值      |
|---|---------------------|----------------------|------------------|---------|
| 脑脊液细菌培养阳性 [例 (%) ]                              | 6 (50.0)            | 10 (91.0)            | $\chi^2 = 4.537$ | 0.033   |
| 血培养阳性 [例 (%) ]                                  | 9 (75.0)            | 8 (72.7)             | $\chi^2 = 0.015$ | 0.901   |
| 合并感染性休克 [例 (%) ]                                | 5 (41.7)            | 7 (63.6)             | $\chi^2 = 1.579$ | 0.454   |
| 氧合指数 [M (P25, P75), P/F]                        | 293 (230, 403)      | 229 (121, 299)       | $Z = -1.846$     | 0.065   |
| 降钙素原 [M (P25, P75), $\mu\text{g/L}$ ]           | 112.6 (13.5, 180.4) | 161.2 (35.0, 200.0)  | $Z = -0.993$     | 0.321   |
| C-反应蛋白 [M (P25, P75), $\text{mg/L}$ ]           | 120.0 (87.3, 171.8) | 151.0 (109.7, 208.0) | $Z = -0.923$     | 0.356   |
| 白细胞 [M (P25, P75), $\times 10^9/\text{L}$ ]     | 11.3 (3.6, 16.1)    | 1.9 (1.1, 6.6)       | $Z = -2.585$     | 0.010   |
| 血红蛋白 [M (P25, P75), $\text{g/L}$ ]              | 90 (79, 128)        | 87 (69, 105)         | $Z = -0.062$     | 0.951   |
| 血小板 [M (P25, P75), $\times 10^9/\text{L}$ ]     | 301 (212, 412)      | 152 (78, 233)        | $Z = -2.523$     | 0.012   |
| 白细胞减少 [例 (%) ]                                  | 3 (25.0)            | 8 (72.7)             | $\chi^2 = 5.239$ | 0.022   |
| 血红蛋白降低 [例 (%) ]                                 | 7 (58.3)            | 6 (54.5)             | $\chi^2 = 0.034$ | 0.855   |
| 血小板降低 [例 (%) ]                                  | 1 (8.3)             | 3 (27.2)             | $\chi^2 = 1.433$ | 0.231   |
| 脑脊液-白细胞 [M (P25, P75), $\times 10^6/\text{L}$ ] | 153 (5, 1 495)      | 1 425 (290, 3 500)   | $Z = -2.093$     | 0.036   |
| 脑脊液-葡萄糖 [M (P25, P75), $\text{mmol/L}$ ]        | 2.6 (0.7, 4.1)      | 0.2 (0.1, 0.3)       | $Z = -3.171$     | 0.002   |
| 脑脊液-蛋白 [M (P25, P75), $\text{mg/L}$ ]           | 937 (558, 2 997)    | 5 226 (2 935, 6 892) | $Z = -3.077$     | 0.002   |
| 脑脊液-潘氏试验  | 1.0 (0, 2.0)        | 3.0 (3.0, 4.0)       | $Z = -3.674$     | < 0.001 |
| 尿素 [M (P25, P75), $\mu\text{mol/L}$ ]           | 3.5 (2.9, 4.4)      | 4.91 (4.3, 8.6)      | $Z = -2.464$     | 0.014   |
| 凝血酶原时间 [M (P25, P75), s]                        | 12.9 (11.9, 15.0)   | 17.8 (14.5, 19.4)    | $Z = -3.016$     | 0.003   |
| 活化部分凝血活酶时间 [M (P25, P75), s]                    | 40.6 (37.2, 47.8)   | 53.6 (44.2, 102.3)   | $Z = -2.893$     | 0.004   |
| pH [M (P25, P75)]                               | 7.38 (7.3, 7.4)     | 7.3 (7.2, 7.4)       | $Z = -2.585$     | 0.010   |
| 发病至就诊时间 [M (P25, P75), h]                       | 24.0 (12.8, 48.0)   | 36.0 (15.0, 66.0)    | $Z = -0.978$     | 0.328   |
| 入院前应用抗菌药物 [例 (%) ]                              | 8 (66.7)            | 3 (27.2)             | $\chi^2 = 3.569$ | 0.059   |
| 入院后抗菌药物开始应用时间 [M (P25, P75), h]                 | 2.3 (1.6, 3.4)      | 2.0 (1.0, 3.0)       | $Z = -0.823$     | 0.411   |
| $\geq 3$ 种抗菌药物治疗 [例 (%) ]                       | 4 (33.3)            | 9 (81.8)             | $\chi^2 = 5.490$ | 0.019   |
| 呼吸机支持 [例 (%) ]                                  | 5 (41.7)            | 7 (63.6)             | $\chi^2 = 1.110$ | 0.292   |
| 成分输血 [例 (%) ]                                   | 5 (41.7)            | 9 (81.8)             | $\chi^2 = 3.884$ | 0.049   |
| 28 d非呼吸机时间 [M (P25, P75), d]                    | 28.0 (22.1, 28.0)   | 20.2 (15.3, 28.0)    | $Z = -1.565$     | 0.118   |
| 28 d非ICU住院时间 [M (P25, P75), d]                  | 8.5 (0.3, 12.5)     | 0 (0, 1.0)           | $Z = -2.250$     | 0.024   |
| 90 d非ICU住院时间 [M (P25, P75), d]                  | 70.5 (42.0, 74.5)   | 40.0 (26.0, 63.0)    | $Z = -1.940$     | 0.052   |

讨 论

无乳链球菌是定植于人生殖道和胃肠道的常见革兰阳性球菌。母体定植是新生儿和小婴儿无乳链球菌感染的主要危险因素,其中早发型感染是新生儿在子宫内通过羊膜腔感染或胎膜破裂获得,或在阴道分娩时获得,而晚发型感染可能为与存在无乳链球菌定植的母亲或家人密切接触所致<sup>[4, 9-10]</sup>。一项研究追踪了1例21天晚发型无乳链球菌败血症的低体重早产儿,通过全基因组测序明确其感染来源于母乳,而非宫颈分泌物<sup>[11]</sup>。本研究入组患儿足月及近足月儿占比高,无极低和超低出生体重儿,出生史无明显异常,未发现明显产时易发感染因素。患儿以晚发型感染为主,65.2% (15/23)为经阴道顺产,以母乳和混合喂养为主,患儿母亲均未行围产期筛查和抗菌药物预防,考虑密

切接触定植母亲或家人水平传播所致可能性大。故应加强围产期母亲的无乳链球菌定植筛查,有助于早期识别高危患儿<sup>[12-13]</sup>。

新生儿和小婴儿无乳链球菌感染以血流感染、脑膜炎和肺炎为主要表现,另外少部分可表现为化脓性关节炎、骨髓炎以及蜂窝织炎-淋巴结炎。无论是早发型还是晚发型无乳链球菌感染,临床表现均缺乏特异性,给临床早期识别带来了一定困难。本研究入组患儿就诊时间大多为发病后24~48 h,临床表现均出现发热,精神异常(嗜睡、烦躁哭闹)、反应差以及纳食异常表现比例高,提示需注意患儿临床表现变化。

本组患儿病情进展快,临床表现较重,超过50% (12例)患儿合并休克和多脏器功能衰竭。有2例死亡病例发生在休克期,休克纠正后除神经系统外,其他系统未遗留严重

继发损伤。预后不良组患儿发病初白细胞和血小板计数更低,白细胞减低比例显著高于治愈组,脑脊液出现异常比例更高,凝血功能更差,代谢性酸中毒更明显,应用3种及以上抗菌药物比例更高,成分输血比例更高,住院时间更长,与既往研究一致<sup>[14-15]</sup>。预后不良组患儿较治愈组降钙素原水平更高,虽差异无统计学意义,但结合患儿白细胞计数减低和血小板计数绝对值减低可早期评估患儿预后。

既往研究显示,晚发型无乳链球菌感染者病死率为6%~14%,而生存者仍有较高风险发生神经系统后遗症和终生损害,26%~77%脑膜炎存活婴儿存在神经发育障碍,其中19%~41%存活婴儿出现严重的神经发育障碍<sup>[16-20]</sup>。本研究入组患儿预后不良比例高达47.8% (11/23),3例休克合并脑膜炎死亡,病死率达13.0%;8例遗留神经系统后遗症,其中6例为严重影响生活的神经系统后遗症。患儿头颅影像学异常比例高达87.0% (20/23),包括仅有血培养阳性而临床表现和脑脊液检查均未见神经系统受累者,15例患儿24 h内头颅影像学显示正常,在病程1周后12例(80%)出现异常,提示无乳链球菌感染患儿早期及动态监测头颅影像学检查有助于早期诊断、明确感染受累范围及程度,更有助于及时规范地给予相应治疗,从而降低病死率和神经系统后遗症发生率。患儿脑电图和视听诱发电位异常比例高,多与远期预后不良相关<sup>[16, 18-19]</sup>。硬膜下积液通常是细菌性脑膜炎最常见的影像学异常表现,但有临床意义的硬膜下积液较少见,大部分硬膜下积液可自行消退。本研究中8例患儿硬膜下积液行引流穿刺均证实为积脓,显著高于既往报道的其他细菌感染所致脑膜炎<sup>[18-21]</sup>。而硬膜下积脓与预后不良相关,需积极治疗。脑实质软化及出血常导致神经系统后遗症,本研究表明脑实质软化及出血占比达34.8% (8/23),显示无乳链球菌感染更易造成脑实质损害<sup>[2, 4, 18]</sup>。

本研究入组患儿均选用了敏感抗菌药物治疗,但临床药物实际疗效与体外试验常不符,尤其合并化脓性脑膜炎的部分患儿持续或反复出现发热,脑脊液持续出现白细胞计数增高,蛋白水平升高,葡萄糖水平降低,抗感染疗效更差,预后不佳比例更高。这可能与本研究中大部分脑膜炎患儿脑脊液细菌涂片阳性有关,提示脑脊液细菌浓度高,而高细菌浓度可导致更高浓度的炎性介质,从而加重神经系统受累。既往研究显示,炎症反应可损伤血脑屏障,出现血管源性脑水肿、脑血管自动调节功能丧失以及颅内压升高,导致局部区域出现脑缺血、细胞毒性损伤及神经元凋亡<sup>[16]</sup>。有研究显示无乳链球菌存在持续黏膜定植的特性<sup>[22-25]</sup>,本研究中硬膜下积液持续存在,且呈现明显炎症改变,与以上结论相符。另外,抗菌药物透过血脑屏障存在局限性,大多数药物在脑脊液中的峰浓度仅为血清峰浓度的10%~20%,且炎症后期脑脊液中药物峰浓度会

随血脑屏障通透性下降而下降。脑室内给药的药物选择有限,无乳链球菌首选的青霉素并无脑室内给药推荐,而有明确婴儿治疗适应证的万古霉素为抑菌药物而非杀菌药物,这均可能是影响疗效的因素。有研究显示早期应用抗炎治疗减轻炎症反应从而可以改善神经系统预后<sup>[26]</sup>。

另外,本研究预后不良组患儿较治愈组就诊时间更晚,院外应用抗菌药物比例更低,虽差异无统计学意义,但也提示早期识别和就诊的重要性。本研究及既往研究均未发现晚发型感染与围产期因素有明确关系,早期识别和诊治是目前改善预后的主要手段,有研究表明注射疫苗能降低晚发型感染风险<sup>[27-29]</sup>。

综上,无乳链球菌所致小婴儿感染临床表现严重,易引起不良预后,遗留严重神经系统后遗症。对于3月内小婴儿,出现严重感染时,应警惕无乳链球菌感染,并早期应用敏感抗菌药物。

## 参 考 文 献

- [1] Lohrmann F, Hufnagel M, Kunze M, et al. Neonatal invasive disease caused by *Streptococcus agalactiae* in Europe: the DEVANI multicenter study[J]. *Infection*, 2023, 51(4):981-991.
- [2] Mynarek M, Bjellmo S, Lydersen S, et al. Incidence of invasive Group B *Streptococcal* infection and the risk of infant death and cerebral palsy: a Norwegian Cohort Study[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(6):1541-1548.
- [3] Coggins SA, Puopolo KM. Neonatal group B *Streptococcus* disease[J]. *Pediatr Rev*, 2024, 45(2):63-73.
- [4] Bartlett AW, Smith B, George CR, et al. Epidemiology of late and very late onset group B *Streptococcal* disease: Fifteen-year experience from two Australian tertiary pediatric facilities[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(1):20-24.
- [5] 王彩云, 许红梅, 田姣, 等. 儿童急性细菌性脑膜炎多中心流行病学研究[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(10):1045-1053.
- [6] 刘玉, 蒲伟丛, 王乐, 等. 新生儿中枢神经系统感染101例临床特征及病原学分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2023, 30(08):578-583.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:1068-1091.
- [8] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 褚福堂实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:2881-2887.
- [9] Furuta A, Brokaw A, Manuel G, et al. Bacterial and host determinants of group B *Streptococcal* infection of the neonate and infant[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:820365.
- [10] Mejia ME, Robertson CM, Patras KA. Interspecies interactions within the host: the social network of group B *Streptococcus*[J]. *Infect Immun*, 2023, 91(4):e0044022.
- [11] Li A, Fang M, Hao D, et al. Late-onset sepsis in a premature infant mediated by breast milk: mother-to-infant transmission of group B *Streptococcus* detected by whole-genome sequencing[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15:5345-5352.
- [12] Berardi A, Trevisani V, Di Caprio A, et al. Understanding factors in group B *Streptococcus* late-onset disease[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14:3207-3218.
- [13] Karampatsas K, Davies H, Mynarek M, et al. Clinical risk factors associated with late-onset invasive group B *Streptococcal* disease:



- systematic review and Meta-analyses[J]. Clin Infect Dis,2022,75(7):1255-1264.
- [14] Ouchenir L, Renaud C, Khan S, et al. The Epidemiology, management, and outcomes of bacterial meningitis in infants[J]. Pediatrics,2017,140(1):e20170476.
- [15] Lawn JE, Chandna J, Paul P, et al. Every country, every family: time to act for group B Streptococcal disease worldwide[J]. Clin Infect Dis,2022,74(Suppl 1):S1-S4.
- [16] Tavares T, Pinho L, Bonifácio Andrade E. Group B Streptococcal neonatal meningitis[J]. Clin Microbiol Rev,2022,35(2):e0007921.
- [17] Bramugy J, Mucasse H, Massora S, et al. Short- and long-term outcomes of group B *Streptococcus* invasive disease in mozambican children: results of a matched cohort and retrospective observational study and implications for future vaccine introduction[J]. Clin Infect Dis,2022,74(Suppl 1):S14-S23.
- [18] Horváth-Puhó E, van Kassel MN, Gonçalves BP, et al. Mortality, neurodevelopmental impairments, and economic outcomes after invasive group B streptococcal disease in early infancy in Denmark and the Netherlands: a national matched cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health,2021,5(6):398-407.
- [19] John HB, Arumugam A, Priya M, et al. South Indian Children's neurodevelopmental outcomes after group B *Streptococcus* invasive disease: A matched-cohort study[J]. Clin Infect Dis,2022,74(Suppl 1):S24-S34.
- [20] Hsu JF, Lu JJ, Chu SM, et al. The clinical and genetic characteristics of *Streptococcus agalactiae* meningitis in neonates[J]. Int J Mol Sci,2023,24(20):15387.
- [21] Volpe J, Inder T, Darras B, et al. Volpe's neurology of the newborn[M]. 6th. Elsevier, Philadelphia, 2017:1050.
- [22] Sbaa G, Delettre N, Guyonnet C, et al. Recurrent group B *Streptococcus* neonatal invasive infections, France, 2007-2021[J]. J Infect Dis,2024. [online publishing before print].
- [23] Moylett EH, Fernandez M, Rench MA, et al. A 5-year review of recurrent group B streptococcal disease: lessons from twin infants[J]. Clin Infect Dis,2000,30(2):282-287.
- [24] Chaguzza C, Jamrozny D, Bijlsma MW, et al. Population genomics of Group B *Streptococcus* reveals the genetics of neonatal disease onset and meningeal invasion[J]. Nat Commun,2022,13(1):4215.
- [25] Moon CJ, Kwon TH, Lee KS, et al. Recurrent neonatal sepsis and progressive white matter injury in a premature newborn culture-positive for group B *Streptococcus*: A case report[J]. Medicine (Baltimore),2021,100(25):e26387.
- [26] Doran KS, Fulde M, Gratz N, et al. Host-pathogen interactions in bacterial meningitis[J]. Acta Neuropathol,2016,131(2):185-209.
- [27] Dzanibe S, Madhi SA. Systematic review of the clinical development of group B *Streptococcus* serotype-specific capsular polysaccharide-based vaccines[J]. Expert Rev Vaccines,2018,17(7): 635-651.
- [28] Hartley J, Li Y, Kunkel L, et al. The burden of infant group B streptococcal infections in Ontario: Analysis of administrative data to estimate the potential benefits of new vaccines[J]. Hum Vaccin Immunother,2019,15(1):193-202.
- [29] Pena JMS, Lannes-Costa PS, Nagao PE. Vaccines for *Streptococcus agalactiae*: current status and future perspectives[J]. Front Immunol,2024,15:1430901.

(收稿日期: 2024-08-09)

(本文编辑: 孙荣华)

张瑾, 曲东, 刘谷月, 等. 小婴儿重症无乳链球菌感染 23 例临床分析 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2024,18(6):369-376.

中华医学会