

本文引用:牛银萍,杜学丽,郭森,等.美罗培南联合头部亚低温治疗对化脓性脑膜炎患儿预后及血清和脑脊液中降钙素原、降钙素基因相关肽和 C-反应蛋白水平的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(2):151-154. DOI:10.7683/xyxyxb.2019.02.012.

【临床研究】

## 美罗培南联合头部亚低温治疗对化脓性脑膜炎患儿预后及血清和脑脊液中降钙素原、降钙素基因相关肽和 C-反应蛋白水平的影响

牛银萍, 杜学丽, 郭森, 孙元杰, 王喆

(南阳市第二人民医院儿科, 河南 南阳 473000)

**摘要:** **目的** 探讨美罗培南联合头部亚低温治疗对化脓性脑膜炎患儿预后及血清和脑脊液中降钙素原(PCT)、降钙素基因相关肽(CGRP)、C-反应蛋白(CRP)水平的影响。**方法** 选择2015年1月至2017年4月南阳市第二人民医院收治的94例化脓性脑膜炎患儿为研究对象,根据治疗方法将患儿分为观察组和对照组,每组47例。2组患儿均给予维持水电解质酸碱平衡、退热、镇静、免疫增强、降颅压等对症支持治疗;在此基础上,对照组患儿给予美罗培南治疗,观察组患儿给予美罗培南联合头部亚低温治疗。治疗结束后,采用Glasgow结局量表评分对2组患儿的预后进行评估;于治疗前及治疗后采集2组患儿外周静脉血和脑脊液,分别采用免疫荧光法、放射免疫分析法、速率散射比浊法检测血清和脑脊液中PCT、CGRP、CRP水平。**结果** 观察组和对照组患儿预后良好率分别为95.74%(45/47)、80.85%(38/47),观察组患儿预后良好率高于对照组( $\chi^2 = 4.375, P < 0.05$ )。2组患儿治疗前血清及脑脊液中PCT、CGRP、CRP水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );2组患儿治疗后血清及脑脊液中PCT、CGRP、CRP水平显著低于治疗前( $P < 0.05$ );治疗后,观察组患儿血清及脑脊液中PCT、CGRP、CRP水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 美罗培南联合亚低温治疗可显著降低化脓性脑膜炎患儿血清及脑脊液中CGRP、PCT、CRP水平,减轻炎症反应,增强感染控制效果,改善患儿预后。

**关键词:** 化脓性脑膜炎;美罗培南;亚低温治疗;降钙素原;降钙素基因相关肽;C-反应蛋白

**中图分类号:** R515.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)02-0151-04

## Effect of meropenem combined with local mild hypothermia therapy on the prognosis and the levels of procalcitonin, calcitonin gene-related peptide and C-reactive protein in serum and cerebrospinal fluid in children with purulent meningitis

NIU Yin-ping, DU Xue-li, GUO Miao, SUN Yuan-jie, WANG Zhe

(Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Nanyang City, Nanyang 473000, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of meropenem combined with local mild hypothermia therapy on the prognosis and the levels of procalcitonin (PCT), calcitonin gene-related peptide (CGRP) and C-reactive protein (CRP) in serum and cerebrospinal fluid in children with purulent meningitis. **Methods** A total of 94 children with suppurative meningitis in the Second People's Hospital of Nanyang City from January 2015 to April 2017 were selected as the subjects. The children were divided into observation group and control group according to the treatment method, 47 cases in each group. All children were given symptomatic supportive treatment such as maintenance of acid-base balance and electrolyte balance, antipyretic, sedation, immune enhancement and reducing the intracranial pressure. On the basis of routine treatment, the children in the control group were treated with meropenem, while the children in the observation group were treated with meropenem combined with local mild hypothermia. The prognosis of the children in the two groups was evaluated by Glasgow outcome scale after treatment. The peripheral venous blood and cerebrospinal fluid were collected before and after treatment. The level of PCT in serum and cerebrospinal fluid was detected by immunofluorescence, the level of CGRP in serum and cerebrospinal fluid was detected by radioimmunoassay, and the level of CRP in serum and cerebrospinal fluid was detected by velocity scattering turbidimetry. **Results** The eusemia rate in the observation group and control group was 95.74% (45/47) and 80.85% (38/47), respectively. The eusemia rate in the observation group was higher than that in the control group ( $\chi^2 = 4.375, P < 0.05$ ). There was no significant difference in the levels of PCT, CGRP and CRP in serum and cerebrospinal fluid between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). The levels of PCT, CGRP and CRP in serum and cerebrospinal fluid after

DOI:10.7683/xyxyxb.2019.02.012

收稿日期:2018-07-30

作者简介:牛银萍(1972-),女,河南郑州人,学士,副主任医师,研究方向:儿童神经系统疾病。

treatment were significantly lower than those before treatment in the two groups ( $P < 0.05$ ). The levels of PCT, CGRP and CRP in serum and cerebrospinal fluid in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Meropenem combined with local mild hypothermia therapy can significantly reduce the levels of CGRP, PCT and CRP in serum and cerebrospinal fluid, alleviate inflammation, enhance the effect of infection control and improve the prognosis of children with purulent meningitis.

**Key words:** purulent meningitis; meropenem; mild hypothermia therapy; procalcitonin; calcitonin gene-related peptide; C-reactive protein

小儿的免疫功能低下, 血脑屏障功能不完善, 发生感染时易扩散进展为化脓性脑膜炎<sup>[1]</sup>。研究显示, 化脓性脑膜炎患儿的病死率达 10% ~ 15%, 致残率为 20% ~ 50%, 是导致神经系统后遗症的主要原因之一<sup>[2-3]</sup>。化脓性脑膜炎以抗菌药物治疗为主。美罗培南为人工合成的广谱碳青霉烯类抗生素, 对厌氧菌和需氧菌均具有良好的抑制作用, 且对  $\beta$ -内酰胺酶稳定, 可通过血脑屏障, 在脑脊液中具有较高浓度, 是治疗化脓性脑膜炎的常用药物, 但单一药物治疗的临床效果欠佳<sup>[4]</sup>。高热是化脓性脑膜炎患儿常见的临床症状, 其可增加机体耗氧量, 加重神经损伤, 且易造成多器官功能衰竭。因此, 在控制感染的基础上降低患者体温具有重要意义, 头部亚低温治疗可控制性降低患者头颅温度, 以保护脑组织免受损伤<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨美罗培南联合头部亚低温治疗小儿化脓性脑膜炎的临床效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 1 月至 2017 年 4 月在南阳市第二人民医院儿科住院治疗的化脓性脑膜炎患儿为研究对象, 病例纳入标准: (1) 符合化脓性脑膜炎的诊断标准<sup>[6]</sup>, 有感染、颅内压增高及脑膜刺激征等临床表现; (2) 脑脊液和(或)血培养病原学检测阳性; (3) 入组前未应用抗菌药物治疗; (4) 发病前患儿智能发育和生长发育处于正常水平。排除标准: (1) 脑膜炎奈瑟菌感染的流行性脑脊髓膜炎、结核性脑膜炎、真菌性脑膜炎及其他非细菌性中枢神经系统感染; (2) 全身性感染、免疫功能缺陷者; (3) 合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍或先天性疾病者; (4) 对研究药物过敏者。本研究共纳入化脓性脑膜炎患儿 94 例, 根据治疗方法将患儿分为观察组和对照组, 每组 47 例。对照组: 男 31 例, 女 16 例; 年龄 1 ~ 10 ( $5.74 \pm 2.48$ ) 岁, 急性生理与慢性健康评估 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 评分<sup>[7]</sup> 11 ~ 33 ( $17.38 \pm 2.46$ ) 分, 发病时间 0.5 ~ 7.0 ( $3.24 \pm 2.32$ ) d。观察组: 男 29 例, 女 18 例; 年龄 1 ~ 11 ( $5.63 \pm 3.14$ ) 岁, APACHE II 评分 13 ~ 32 ( $17.58 \pm 2.69$ ) 分, 发病时

间 0.5 ~ 6.0 ( $3.12 \pm 2.26$ ) d。2 组患儿的性别、年龄、APACHE II 评分及发病时间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准, 患儿监护人对本研究知情并签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 2 组患儿均给予维持水电解质酸碱平衡、退热、镇静、免疫增强、降颅压等对症支持治疗。在对症支持治疗基础上, 对照组患儿给予美罗培南 (日本 Sumitomo Pharmaceuticals 公司, 进口药品注册证号: X20010514)  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 静脉滴注, 每 8 h 1 次, 持续治疗 1 周。在对照组患儿治疗基础上, 观察组患儿给予头部亚低温治疗: 将患儿置于治疗床上, 半导体循环水冷法进行头部选择性亚低温治疗, 冰帽置于患儿头部, 温度探头置于患儿鼻咽部, 鼻咽部温度维持在  $33.5 \sim 34.0 \text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h 内直肠温度维持在  $34.5 \sim 35.5 \text{ }^\circ\text{C}$ , 治疗时间持续 72 h, 停用亚低温治疗后患儿自然复温, 6 h 内体温未恢复至  $36 \text{ }^\circ\text{C}$  者给予远红外辐射复温。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 预后评估** 治疗结束后, 采用 Glasgow 结局量表 (Glasgow outcome scale, GOS) 评分<sup>[7]</sup> 对 2 组患儿的预后进行评估。GOS 评分 1 ~ 4 分为预后不良, 5 分为预后良好。

**1.3.2 血清及脑脊液中降钙素原 (procalcitonin, PCT)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 和 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平** 分别于治疗前后采集 2 组患儿外周静脉血和脑脊液各 3 mL, 采用免疫荧光法检测血清和脑脊液中 PCT 水平 (试剂盒购自深圳新产业生物医学工程股份有限公司), 采用放射免疫分析法检测血清和脑脊液中 CGRP 水平 (试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司), 采用速率散射比浊法检测血清和脑脊液中 CRP 水平 (试剂盒购自南京基蛋生物科技股份有限公司), 操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两两比较采用  $t$  检验; 计数资料以百分率表示, 组间

比较采用 $\chi^2$ 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患儿预后比较** 观察组患儿GOS评分3分1例,4分1例,5分45例,预后良好率为95.74%(45/47);对照组患儿GOS评分1分1例,2分2例,3分2例,4分4例,5分38例,预后良好率为80.85%(38/47);观察组患儿预后良好率高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.375, P < 0.05$ )。

**2.2 2组患儿血清和脑脊液中PCT、CGRP及CRP水平比较** 结果见表1和表2。2组患儿治疗前血清及脑脊液中PCT、CGRP、CRP水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组患儿治疗后血清及脑脊液中PCT、CGRP、CRP水平显著低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患儿血清及脑脊液中PCT、CGRP、CRP水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 2组化脓性脑膜炎患儿血清中PCT、CGRP及CRP水平比较

Tab.1 Comparison of the levels of serum PCT, CGRP and CRP of children with purulent meningitis between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PCT/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	CGRP/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	CRP/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照组	47			
治疗前		8.54 ± 2.17	93.54 ± 31.79	85.62 ± 35.19
治疗后		1.24 ± 0.53 <sup>a</sup>	31.05 ± 6.32 <sup>a</sup>	9.24 ± 5.38 <sup>a</sup>
观察组	47			
治疗前		8.85 ± 2.09	94.15 ± 23.62	88.42 ± 32.86
治疗后		0.57 ± 0.22 <sup>ab</sup>	19.33 ± 3.35 <sup>ab</sup>	5.30 ± 2.96 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表2 2组化脓性脑膜炎患儿脑脊液中PCT、CGRP及CRP水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of PCT, CGRP and CRP in cerebrospinal fluid of children with purulent meningitis between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PCT/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	CGRP/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	CRP/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照组	47			
治疗前		5.38 ± 1.85	77.08 ± 25.84	21.05 ± 5.83
治疗后		0.85 ± 0.37 <sup>a</sup>	28.35 ± 6.82 <sup>a</sup>	5.94 ± 3.25 <sup>a</sup>
观察组	47			
治疗前		5.47 ± 1.62	80.46 ± 27.32	21.98 ± 4.75
治疗后		0.43 ± 0.28 <sup>ab</sup>	17.35 ± 3.85 <sup>ab</sup>	3.15 ± 2.08 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

正常情况下,由于血脑屏障的存在,脑部感染的概率低于机体其他部位。但由于儿童尤其是新生儿的血脑屏障不完善,中枢神经系统免疫力低下,各种

化脓性细菌急性感染均可导致脑膜和蛛网膜下腔炎症<sup>[8]</sup>。化脓性脑膜炎患儿的病死率和致残率较高,且易遗留失听、失明、癫痫、脑积水、智力障碍、运动功能障碍等后遗症<sup>[9]</sup>。小儿化脓性脑膜炎以敏感抗菌药物治疗为主,碳青霉烯类抗生素是抗菌谱最广、抗菌活性最强的新型 $\beta$ -内酰胺类抗生素,美罗培南是临床评价较高的碳青霉烯类抗生素,化脓性脑膜炎一旦确诊,临床多选用美罗培南为首选治疗药物,病原菌明确后再根据药物敏感性试验结果调整抗生素<sup>[10]</sup>。

化脓性脑膜炎感染及体温调节中枢损害可导致体温调节中枢功能失常,引发高热、惊厥、消化道出血、呼吸和循环衰竭等一系列严重并发症,及时有效的降温措施对预防和减轻多器官功能损害具有重要意义<sup>[11]</sup>。亚低温治疗可以降低脑组织葡萄糖利用率和耗氧量,减缓脑代谢,具有脑保护作用,临床应用于重症脑卒中、颅脑外伤、新生儿缺血缺氧性脑病均取得了良好效果<sup>[12]</sup>。亚低温治疗的脑保护作用机制主要包括<sup>[13-15]</sup>:(1)降低脑组织氧耗量,减少脑组织乳酸堆积;(2)保护血脑屏障,减轻缺血再灌注损伤;(3)抑制炎性介质和炎症反应;(4)炎性渗出可使蛛网膜下腔发生粘连,阻塞大脑导水管、室间孔等,影响脑脊液循环,引起梗阻性脑积水,亚低温治疗可以抑制炎性介质和炎症反应,减轻脑水肿;(5)减少脑细胞结构蛋白破坏,促进脑细胞结构和功能恢复。本研究结果显示,观察组患儿预后良好率高于对照组,提示美罗培南联合亚低温治疗可以改善化脓性脑膜炎患儿的预后。

CGRP为分布于中枢和外周神经系统的具有扩张血管活性的神经肽,细菌感染时,内毒素可刺激含CGRP的感觉神经兴奋,导致CGRP分泌增加,发挥免疫调节作用;CGRP在化脓性脑膜炎患儿脑脊液和血清中均显著升高,可作为鉴别中枢神经系统细菌与病毒感染的指标<sup>[16]</sup>。PCT为降钙素的前体,健康人体血清中PCT水平极低,细菌感染特别是重症感染时巨噬细胞、淋巴细胞、内分泌细胞等均可合成分泌PCT,导致PCT水平升高<sup>[17-18]</sup>。CRP是肝脏合成的急性时相反应蛋白,炎症反应时CRP合成增加,临床可作为细菌感染诊断和治疗效果的评价指标<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,2组患儿治疗后血清及脑脊液中PCT、CGRP、CRP水平显著低于治疗前;治疗后,观察组患儿血清及脑脊液中PCT、CGRP、CRP水平显著低于对照组;提示美罗培南联合亚低温治疗可以显著降低化脓性脑膜炎患儿的炎性反应。

综上所述,美罗培南联合亚低温治疗可降低化

脓性脑膜炎患儿血清及脑脊液中 CGRP、PCT、CRP 水平,减轻炎症反应,增强感染控制效果,改善患儿预后。

参考文献:

[1] 胡月圆,高喜容,占彩霞,等. 新生儿不同病原菌化脓性脑膜炎临床分析[J]. 临床儿科杂志,2015,33(1):13-16.

[2] 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(15):419-424.

[3] 吴丽文,韩蔚,王国丽,等. 中西部地区儿童细菌性脑膜炎的病原学及诊断分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(10):778-782.

[4] 毛劲,栗燕,石芸. 地塞米松联合美罗培南治疗小儿化脓性脑膜炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(8):1491-1494.

[5] 蒙钟文,杨恒,黄维国. 亚低温辅助治疗颅内感染合并高热临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(15):3739-3741.

[6] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2002:912-916.

[7] 洪舒婷. 儿童化脓性脑膜炎临床及近期不良预后的危险因素分析[D]. 福州:福建医科大学,2014.

[8] 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.

[9] 高洁,杨丽,毛雪,等. 新生儿化脓性脑膜炎临床分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2014,10(1):9-12. DOI:10.3877/

cma.j. issn. 1673-5250. 2014. 01. 003.

[10] 胡伟,王秉圆,李继安,等. 儿童化脓性脑膜炎病原菌分布及其耐药性分析[J]. 临床儿科杂志,2017,35(5):366-368.

[11] 张丽娜,吴铁军,田锁臣,等. 血管内热交换技术成功救治重度化脓性脑膜炎伴持续高热1例[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(4):319-320.

[12] 张赛. 亚低温对急性神经损伤保护作用的争议与展望[J]. 中华神经外科杂志,2013,29(2):112-115.

[13] 王学义,马承君,王莹莹,等. 亚低温方案的临床应用[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(7):741-745.

[14] 冯金周,曾俊,江华,等. 亚低温对重型颅脑损伤患者静息能力消耗影响的随机对照研究[J]. 中华神经外科杂志,2015,31(2):192-195.

[15] 胡雪姣,李映良,梁平,等. 婴幼儿细菌性脑膜炎后脑积水的治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(6):478-480.

[16] 李静,李占魁,黄绍平. 化脓性脑膜炎和病毒性脑膜炎患儿脑脊液中 TNF- $\alpha$  和 CGRP 水平测定与临床意义[J]. 陕西医学杂志,2003,32(4):340-341.

[17] 李振光,刘刚. 化脓性脑膜炎患儿血液及脑脊液中 CD64、PCT 水平变化[J]. 山东医药,2014,54(7):76-77.

[18] 李福照. 降钙素原临床应用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2017,34(8):776-778.

[19] 王文徽,韩虹,武运红,等. C 反应蛋白、白细胞计数及脑脊液降钙素原在化脓性脑膜炎中的诊断价值[J]. 中国药物与临床,2015,15(10):1410-1412.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

( 上接第 150 页)

[13] SRISKANDAN S,ALTMANN D M. The immunology of sepsis[J]. *J Pathol*,2010,214(2):211-223.

[14] 刘安雷,朱华栋,于学忠,等. 脂多糖诱导脓毒症小鼠心功能障碍机制研究[J]. 中华急诊医学杂志,2015,24(8):825-829.

[15] 王晶晶,杨敬平,齐明禄. TLR4 介导的信号通路与脓毒症相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2015,20(4):725-727.

[16] VAN ZOELLEN M A D,ACHOUTI A,VAN D P T. The role of receptor for advanced glycation endproducts ( RAGE) in infection [J]. *Critical Care*,2011,15(2):208.

[17] KAWAI T,AKIRA S. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2010,1143(1):1-20.

[18] OPITZ B,EITEL J,MEIXENBERGER K,et al. Role of Toll-like receptors, NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in endothelial cells and systemic infections [J]. *Thromb Haemost*,2009,102(6):1103-1109.

[19] MARTINVALET D,DYKXHOORN D M,FERRINI R,et al. Granzyme A cleaves a mitochondrial complex I protein to initiate caspase-independent cell death [J]. *Cell*,2008,133(4):681-692.

[20] ELLIOTT T S,SWARTZ D A,PAISLEY E A,et al. F1Fo-ATPase subunit e gene isolated in a screen for diet regulated genes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1993,190(1):167-174.

[21] JORDAN E M,BREEN G A. Molecular cloning of an import precursor of the delta-subunit of the human mitochondrial ATP synthase complex [J]. *Biochim Biophys Acta*,1992,1130(1):123-126.

[22] TRIEPELS R,SMEITINK J,LOEFFEN J,et al. Characterization of the human complex I NDUFB7 and 17. 2-kDa cDNAs and mutational analysis of 19 genes of the HP fraction in complex I-deficient-patients [J]. *Hum Genet*,2000,106(4):385-391.

( 本文编辑:孟月 英文编辑:孟月)