

头孢噻肟钠联合万古霉素治疗小儿化脓性脑膜炎的临床研究

张智勇¹, 王精忠¹, 朱舟²

1. 监利县人民医院 神经内科, 湖北 荆州 433300

2. 湖北省华中科技大学同济医院 神经内科, 湖北 武汉 430030

摘要: **目的** 探讨头孢噻肟钠联合万古霉素治疗小儿化脓性脑膜炎的临床疗效。**方法** 选取2017年6月—2018年6月在监利县人民医院治疗的化脓性脑膜炎患儿84例,根据用药的差别分为对照组(42例)和治疗组(42例)。对照组静脉滴注注射用盐酸万古霉素,10 mg/kg加入100 mL生理盐水,1次/6 h,每次持续60 min以上;治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用头孢噻肟钠,75 mg/kg/次,1次/6 h。两组均治疗2周。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者血清学指标、临床症状消失时间、脑脊液中神经生长因子和GCS评分。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为80.95%,显著低于治疗组的97.62%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。经治疗,两组血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、白细胞介素1 β (IL-1 β)和白介素6(IL-6)水平均显著下降($P<0.05$),且治疗组CRP、PCT、MMP-9、IL-1 β 、IL-6水平明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后,治疗组脑膜刺激征消失、体温恢复正常和颅内高压恢复正常时间均明显早于对照组($P<0.05$)。经治疗,两组患儿脑脊液中胰岛素样生长因子-II(IGF-II)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 表达水平均显著下降($P<0.05$),且治疗组脑脊液中IGF-II、NSE、S-100 β 水平明显低于对照组($P<0.05$)。经治疗,两组GCS评分均显著升高($P<0.05$),且治疗组GCS评分明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 头孢噻肟钠联合万古霉素治疗小儿化脓性脑膜炎,可有效改善患儿临床症状、意识状态,降低机体炎症反应。

关键词: 注射用头孢噻肟钠;注射用盐酸万古霉素;化脓性脑膜炎;降钙素原;胰岛素样生长因子-II;神经生长因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)07-2082-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.033

Clinical study on cefotaxime sodium combined with vancomycin in treatment of children with purulent meningitis

ZHANG Zhi-yong¹, WANG Jing-zhong¹, ZHU Zhou²

1. Department of Internal Medicine-Neurology, Jianli County People's Hospital, Jingzhou 433300, China

2. Department of Internal Medicine-Neurology, Tongji Hospital of Tongji Medical College of HUST, Wuhan 430030, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of cefotaxime sodium combined with vancomycin in treatment of children with purulent meningitis. **Methods** Children (84 cases) with purulent meningitis in Jianli County People's Hospital from June 2017 to June 2018 were divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) groups based on different treatments. Children in the control group were iv administered with Vancomycin Hydrochloride for injection, 10 mg/kg added into normal saline 100 mL for more than 60 min, once every 6 h. Children in the treatment group were iv administered with Cefotaxime Sodium for injection on the basis of the control group, 75 mg/kg/time, once every 6 h. Children in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serological indexes, the disappearance time of clinical symptoms, the neurotrophic factors of cerebrospinal fluid and GCS scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.95%, which was significantly lower than 97.62% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the serum CRP, PCT, MMP-9, IL-1 β , and IL-6 levels in two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and these serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the disappearance time of meningeal irritation sign, the time of body temperature returned to normal and recovery of intracranial hypertension in the treatment group were significantly earlier than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the IGF-II, NSE, S100 β levels in cerebrospinal fluid in two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the neurotrophic factors levels in

收稿日期: 2018-12-12

作者简介: 张智勇(1974—),男,主治医师,研究方向为脑血管、神经变性疾病。E-mail: 1302387575@qq.com

the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the GCS scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cefotaxime sodium combined with vancomycin in treatment of children with purulent meningitis can effectively improve clinical symptoms and consciousness, and reduce inflammatory responses.

Key words: Cefotaxime Sodium for injection; Vancomycin Hydrochloride for injection; purulent meningitis; PCT; IGF- II; neurotrophic factor

小儿化脓性脑膜炎是儿内科常见的一种疾病,属于神经系统感染性疾病,主要是由肺炎链球菌、大肠埃希菌等多种致病菌引起的,临床以发热、颅内压增高、脑脊液化脓等为主要表现,具有发病急、病情危重等特点,若治疗不及时,可留有智力减弱、听力损伤等后遗症,其病死率及致残率极高^[1]。万古霉素能够抑制细菌细胞壁的合成,具有杀菌作用,另外还可以改变细菌细胞膜的通透性,阻碍细菌RNA的合成^[2]。头孢噻肟钠可通过与细菌内膜上青霉素结合蛋白(PBPs)结合,干扰细菌细胞壁的生物合成,导致细菌溶菌死亡,从而达到抗菌的作用^[3]。因此,本研究对小儿化脓性脑膜炎患者采用头孢噻肟钠联合万古霉素就行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2017年6月—2018年6月在监利县人民医院进行治疗的84例化脓性脑膜炎患儿为研究对象,均符合化脓性脑膜炎诊断标准^[4],且均取得患儿家属同意。其中男44例,女40例;年龄1~12岁,平均年龄(4.38 ± 1.12)岁;发病时间6 h~7 d,平均时间(3.24 ± 1.05)d。

排除标准:(1)对研究药物过敏者;(2)伴有严重肝肾功不全者;(3)正在接受其他方案治疗者;(4)感染性休克者;(5)病毒性脑炎、结核性脑炎者;(6)中途退出治疗者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用盐酸万古霉素由VIANEX S.A.生产,规格500 mg/瓶,产品批号170503;注射用头孢噻肟钠由国药集团国瑞药业有限公司生产,规格2.0 g/支,产品批号170408。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组(42例)和治疗组(42例),其中对照组男23例,女19例;年龄1~11岁,平均年龄(4.27 ± 1.04)岁;发病时间6 h~7 d,平均时间(3.12 ± 1.01)d。治疗组男21例,女11例;年龄1~12岁,平均年龄(4.45 ± 1.23)

岁;发病时间6 h~7 d,平均时间(3.32 ± 1.09)d。两组患者一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组患儿均给予吸氧、降颅内压、营养神经、保护脑细胞等常规处置。对照组静脉滴注注射用盐酸万古霉素,10 mg/kg加入100 mL生理盐水,1次/6 h,每次持续60 min以上;治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用头孢噻肟钠,75 mg/kg/次,1次/6 h。两组均治疗2周后进行效果对比。

1.4 疗效评价^[5]

治愈:经治疗,相关症状均消失,体温平稳,白细胞总数和脑脊液常规正常,培养阴性;好转:经治疗,相关症状均消失或者好转,血白细胞总数和分类正常,脑脊液常规基本正常或好转,培养阴性;无效:未达到上述标准。

有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清学指标 采用C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、白细胞介素1 β (IL-1 β)和白介素6(IL-6)检测试剂盒对患者治疗前后血清CRP、PCT、MMP-9、IL-1 β 、IL-6水平进行检测,检测方法为酶联免疫吸附法,具体操作步骤按照检测试剂盒说明书进行。

1.5.2 临床症状改善时间 对比两组脑膜刺激征消失时间、体温恢复正常时间、颅内高压复正常时间。

1.5.3 神经营养因子 采用胰岛素样生长因子-II(IGF-II)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S100 β 蛋白检测试剂盒对患者治疗前后脑脊液中IGF-II、NSE、S100 β 水平进行检测,检测方法为放射性免疫分析法,具体操作步骤按照检测试剂盒说明书进行。

1.5.4 GCS评分^[6] 分别于治疗前后采用格拉斯哥昏迷指数对患儿的睁眼反应、语言反应和肢体运动3个方面进行评价,总分3~15分,分数越低表明患者昏迷程度越严重。

1.6 不良反应

治疗期间对可能发生的过敏、胃肠道不适、低

血压、呼吸困难、头晕、耳鸣等药物相关的不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 19.0。两组相关评分, 两组 GCS 评分, 两组临床症状改善时间, 血清 CRP、PCT、MMP-9、IL-1 β 、IL-6 水平, 脑脊液中 IGF-II、NSE、S-100 β 水平的比较选用 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 21 例, 好转 13 例, 无效 8 例, 有效率为 80.95%; 治疗组治愈 32 例, 好转 9 例, 无效 1 例, 有效率为 97.62%, 两组有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 CRP、PCT、MMP-9、IL-1 β 、IL-6 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者的 CRP、PCT、MMP-9、IL-1 β 、IL-6 水平明显低于

对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组临床症状改善时间比较

治疗后, 治疗组脑膜刺激征消失、体温恢复正常和颅内高压恢复正常时间均明显早于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组脑脊液中神经营养因子比较

治疗后, 两组患儿脑脊液中 IGF-II、NSE、S-100 β 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组脑脊液中 IGF-II、NSE、S-100 β 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 GCS 评分比较

治疗后, 两组 GCS 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 GCS 评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	42	21	13	8	80.95
治疗	42	32	9	1	97.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	PCT/(ng·mL ⁻¹)	MMP-9/(μ g·L ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
对照	42	治疗前	113.74 $\pm$ 25.43	5.74 $\pm$ 0.45	486.72 $\pm$ 54.39	25.67 $\pm$ 6.52	35.62 $\pm$ 3.22
		治疗后	35.45 $\pm$ 9.36*	2.42 $\pm$ 0.13*	187.48 $\pm$ 32.86*	18.79 $\pm$ 4.63*	15.67 $\pm$ 4.22*
治疗	42	治疗前	113.65 $\pm$ 25.37	5.76 $\pm$ 0.47	486.67 $\pm$ 54.34	25.64 $\pm$ 6.48	35.67 $\pm$ 3.19
		治疗后	23.37 $\pm$ 9.28* [▲]	0.34 $\pm$ 0.06* [▲]	135.65 $\pm$ 32.75* [▲]	14.47 $\pm$ 4.52* [▲]	10.67 $\pm$ 4.52* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on improvement time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	脑膜刺激征消失时间/d	体温恢复正常时间/d	颅内高压恢复正常时间/d
对照	42	3.69 $\pm$ 0.49	4.45 $\pm$ 0.37	3.23 $\pm$ 0.25
治疗	42	2.05 $\pm$ 0.43*	2.87 $\pm$ 0.25*	1.45 $\pm$ 0.13*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组脑脊液中神经营养因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on neurotrophic factors of cerebrospinal fluid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IGF-II/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	NSE/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	S100 β /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	42	治疗前	42.81 $\pm$ 6.52	39.52 $\pm$ 9.87	8.93 $\pm$ 0.78
		治疗后	29.62 $\pm$ 5.51*	15.45 $\pm$ 2.86*	3.85 $\pm$ 0.53*
治疗	42	治疗前	42.76 $\pm$ 6.45	36.46 $\pm$ 9.83	8.96 $\pm$ 0.75
		治疗后	20.53 $\pm$ 5.47* Δ	8.35 $\pm$ 2.75* Δ	1.54 $\pm$ 0.47* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment表5 两组GCS评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on GCS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	GCS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	42	5.64 $\pm$ 1.42	10.77 $\pm$ 2.63*
治疗	42	5.39 $\pm$ 1.68	13.15 $\pm$ 2.58* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

化脓性脑膜炎是临床儿科常见的感染性疾病,据相关研究报道,化脓性脑膜炎仍然是全世界高病死率、高发病率的疾病,在发达国家的发病率在0.003%左右,而发展中国家发病率更高。该病起病急,可导致患儿听力或智力受损,严重影响患儿生命安全。万古霉素能够抑制细菌细胞壁的合成,具有杀菌作用,另外还可以改变细菌细胞膜的通透性,阻碍细菌RNA的合成^[2]。头孢噻肟钠属于第3头孢菌素,具有抗菌谱广和不易被 β -内酰胺酶水解的特点,主要通过和细菌内膜上PBP_s结合,干扰细菌细胞壁的生物合成,导致细菌溶菌死亡,从而达到抗菌的作用^[3]。

CRP为急性时相蛋白,是反映机体炎症水平的一个重要指标^[7]。PCT是临床用于诊断和评估感染性疾病的新标志物^[8]。MMP-9具有降解细胞外基质的作用,引起脑组织水肿和血管源性脑损害^[9]。IL-1 β 为炎症因子,其可参与机体多种病理损伤过程,其可上调MMP表达,促进细胞外基质降解,促使血脑屏障损伤,进而造成血管源性脑水肿和继发性脑组织损伤^[9]。IL-6是炎症反应的重要递质,在炎症反应中可促进炎症反应和诱导急性反应蛋白生成^[10]。本研究中,经治疗两组血清CRP、PCT、MMP-9、IL-1 β 、IL-6均下降,且下降的程度均以治

疗组最明显,说明小儿化脓性脑膜炎采用头孢噻肟钠联合万古霉素治疗可有效降低机体炎症反应。IGF-II为多功能细胞增殖调控因子,参与机体细胞增殖、分化等,当中枢神经系统发生感染时,血脑屏障遭受破坏后,血浆IGF-II可大量进入脑脊液中,使其在脑脊液中水平增高^[11]。NSE是神经元所特有的一种烯醇化酶,发生脑炎时,脑膜表面会有大量炎性渗出物覆盖,并穿透脑膜和室管膜,进而引起脑细胞水平、变性,致使NSE渗出^[12]。S-100 β 是反映脑损伤及评估预后的特异性蛋白^[13]。本研究中,经治疗两组患儿脑脊液中IGF-II、NSE、S100 β 表达均显著下降,且治疗组下降程度更明显,说明小儿化脓性脑膜炎采用头孢噻肟钠联合万古霉素治疗可有效改善患者神经功能。此外,经治疗,对照组有效率为80.95%,显著低于治疗组的97.62%。在脑膜刺激征消失时间、体温恢复正常时间、颅内高压恢复正常时间上治疗组早于对照组。经治疗,两组GCS评分均降低,且治疗组降低更显著,说明头孢噻肟钠联合万古霉素治疗小儿化脓性脑膜炎效果显著。

综上所述,头孢噻肟钠联合万古霉素治疗小儿化脓性脑膜炎可有效改善患儿临床症状,改善患儿意识状态,降低机体炎症反应,改善脑脊液中神经营养因子水平,有着良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 蔡露良. 小儿化脓性脑膜炎78例临床分析 [J]. 海南医学, 2014, 25(18): 2765-2767.
- [2] 刘永芳, 吕晓菊. 万古霉素的临床应用及耐药现状 [J]. 华西医学, 2005, 20(1): 199-200.
- [3] 杨文吉, 邵振俊, 曾云, 等. 头孢噻肟和舒巴坦复方制剂体内抗菌活性研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(8): 487-490.
- [4] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第

- 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 854-990.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 273.
- [6] 卢洪流. 中英对照 GCS 评分 [J]. 中华神经医学杂志, 2005, 4(5): 497.
- [7] 孙兴元, 石寒冰, 赵 焕. 血清降钙素原、C-反应蛋白、白介素-6 联合检测对中枢神经系统感染的诊断意义 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(8): 1502-1504.
- [8] 王瑞华, 唐碧波, 李如伟, 等. 血清降钙素原联合 C 反应蛋白、白细胞检测对脑膜炎患儿的诊断价值 [J]. 重庆医学, 2017, 46(34): 4846-4848.
- [9] 王艳萍, 徐晓华, 华 颖, 等. 中枢神经系统感染患儿血清、脑脊液 MMP-9 和 IL-1 β 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2014, 54(39): 23-26.
- [10] 宁沛雯, 候 茜. 血清 C 反应蛋白、白介素-6 及降钙素原联合检测对小儿脑膜炎的诊断价值 [J]. 海南医学, 2018, 29(15): 2122-2125.
- [11] 李海波, 张 波, 常桂芬, 等. 小儿化脓性脑膜炎和病毒性脑膜炎患者脑脊液中 IGF-II 和 IGFBP-3 的检测及临床意义 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(1): 167-169.
- [12] 陈婷婷. 化脓性脑膜炎患儿血液神经元特异性烯醇化酶、乳酸水平检测的临床应用价值 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2017, 11(7): 1107-1109.
- [13] 赵小燕, 李京洲, 杨喜永, 等. 化脓性脑膜炎患儿血清和脑脊液 hs-CRP、S-100 β 、NSE 及 BMP 的临床意义 [J]. 中国热带医学, 2018, 18(4): 391-394.