阿奇霉素治疗新生儿微小脲原体脑膜炎 1 例并文献复习

孟　瑶，郑　旭，吴海兰，刘仕琪，王晓玲，齐宇洁*
（国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院新生儿中心，北京 100045）

摘要：报道 1 例新生儿微小脲原体脑膜炎及其药物治疗，并回顾既往脲原体相关中枢神经系统感染及药物治疗的中外文献。经宏基因组二代测序（metagenomics next-generation sequencing，mNGS）确诊微小脲原体脑膜炎的患儿，经阿奇霉素治疗后，有效控制感染并停药，预后良好，患儿随访至 3 岁。mNGS 可辅助用于常规抗感染疗效不佳患儿的病原确诊，静脉应用阿奇霉素可有效治疗脲原体脑膜炎，且安全性较佳。

关键词：阿奇霉素；新生儿；脲原体；脑膜炎
中图分类号：R722.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）02-0175-03
DOI：10.13683/j.wph.2023.02.012

Azithromycin in the treatment of neonatal *Ureaplasma microparum* meningitis: a case report and literature review

MENG Yao, ZHENG Xu, WU Hailan, LIU Shiqi, WANG Xiaoling, QI Yujie*
(*Neonatal Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China*)

Key words: azithromycin; neonatal; *Ureaplasma microparum*; meningitis

脲原体可引起新生儿菌血症、肺炎、脑膜炎及其他感染性疾病，推测感染可能在宫内或经产道获得[1—2]，其中脑膜炎诊治难度最大。脲原体在新生儿尤其是早产儿中较常见[3]，其并发症可能涉及脑室扩张、脑积水、脑梗死及脑室周围 - 脑室内出血等[4—8]，对于患儿远期神经系统发育有重要影响。

脲原体药物治疗与一般细菌感染的经验性抗感染不同，故尽早确诊并调整治疗方案，对改善患儿预后至关重要。目前国内外相关文献报道尚少，现报道 1 例新生儿微小脲原体脑膜炎及其药物治疗，并回顾既往脲原体相关中枢神经系统感染及药物治疗中外文献，以期帮助临床医生提高对该病的认识。

1　病历资料

患儿，女，第 3 胎第 2 产，孕 41 周＋1 d，于 2018 年 7 月 10 日自然分娩，出生体质量 3 940 g，阿普加评分均为 10 分，无胎膜早破，羊水性状：Ⅰ度污染，脐绕颈 1 周，否认围生期窒息缺氧史。母亲 34 岁，孕晚期因阴道炎曾外用克林霉素磷酸酯阴道乳膏 2 d，否认妊娠高血压、糖尿病及产前发热等病史。

2018 年 7 月 13 日（生后 D3），患儿无明显诱因出现间断发热，最高体温 39 ℃，无惊厥，无皮疹，无纳差、反应弱，无气促，无咳嗽、呛奶等表现，曾以“发热待查”收住院。辅助检查结果如下。血常规＋ C 反应蛋白（C reactive protein，CRP）＋降钙素原（procalcitonin，PCT）：白细胞（white blood cell，WBC）16.11×10^9/L，中性粒细胞 63.8%，血红蛋白、血小板、CRP 及 PCT 正常。脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）常规：血性混浊，总细胞数 21 480×10^6/L，WBC 258×10^6/L，单个核细胞比例 70%，矫正 WBC 160/μl。CSF 生化：氯化物 115.4 mmol/L，葡萄糖 1.0 mmol/L，蛋白质 229 mg/dl。头颅超声：左侧大脑后动脉供血区缺氧、缺血改变，局部脑实质

收稿日期：2022-04-21
作者简介：孟瑶，主管药师，研究方向：小儿用药、新生儿专科用药。
通信作者：齐宇洁，主任医师，研究方向：新生儿重症。

出血。诊断：①新生儿化脓性脑膜炎。②新生儿败血症。

2018 年 8 月 2 日（生后 D23）转入我院，主诉间断发热 20 d。因患儿为转院，故参考外院诊断及辅助检查结果。入院查体：体温 37 ℃，脉搏 152 次 /min，呼吸 48 次 /min，血压 86/61 mmHg，精神反应稍弱，全身皮肤苍白稍发花，前囟平软，2.5 cm×2.5 cm 大小，张力高，颈抵抗阴性，双肺呼吸音清，未闻及啰音，心音有力，律齐，未闻及杂音，腹平软，不胀，肝脾未及。四肢肌张力正常，新生儿反射引出完全。入院诊断：①中枢神经系统感染。②新生儿颅内出血。③新生儿贫血。

2 诊疗过程

患儿共经历至少 4 轮感染过程。生后 D3 起，接受抗感染治疗，曾使用美罗培南、阿昔洛韦、万古霉素及氟康唑等，第 3 轮感染接受治疗后，仍出现体温反复波动。生后 D23 ～ D66，查 CSF WBC 360×10^6 ～ 720×10^6/L，葡萄糖 0.12 ～ 0.25 mmol/L，蛋白质 3 371 ～ 4 863 mg/L，并出现梗阻性脑积水，进行性加重。2018 年 9 月 13 日（生后 D66），抗感染治疗药物为万古霉素、哌拉西林他唑巴坦联合氟康唑，为查找病原送 CSF 宏基因组二代测序（metagenomics next-generation sequencing，mNGS）检测，结果提示细小脲原体检出序列数高达 2.5×10^5，停哌拉西林他唑巴坦及氟康唑，改为阿奇霉素静脉滴注，一日 1 次，每次 10 mg/kg，连续治疗 7 d，停用 3 d 后再用第 2 轮抗感染治疗 3 d，共计 4 轮，后 3 轮均为 3 d，期间停药时间 3 d，联合万古霉素抗感染治疗。2018 年 9 月 21 日（生后 D74），行脑室外引流术，术后 D2，患儿右上肢有间断性抽动，明确诊断新生儿惊厥，予苯巴比妥口服，每 12 h 1 次，每次 2.5 mg/kg。复查血生化谷草转氨酶、谷丙转氨酶均稍高，诊断肝功能损害，予谷胱甘肽保肝治疗。2018 年 10 月 14 日（生后 D97），患儿复查 CSF mNGS 阴性，停用抗感染药物。

出院后随访至 3 岁，3 岁时体质量 14 kg，听力筛查均正常，神经系统发育：大运动、精细动作、语言发育良好，未再出现惊厥发作。

3 讨论

本病例来源于母亲的感染高危因素为孕晚期阴道炎病史，且不排除经产道被生殖道定植的脲原体感染。根据患儿药物治疗史，不排除经广谱抗菌药物较长时间治疗后，筛选出对常规治疗药物不敏感的非典型病原体，导致感染再次加重。革兰氏染色不能显示微小脲原体，在常规培养基中可能无法生长，故不能经由常规送检血培养或 CSF 培养而确诊。本病例经常规抗感染疗效不佳，病情反复，故送检 CSF mNGS，筛选潜在的中枢神经系统感染的病原微生物，为诊断提供线索，最终确诊为微小脲原体脑膜炎，并更改针对性治疗方案。

对于抗感染药物的选择，既往文献报道的药物各异。回顾既往 5 年内相关文献，使用最多的药物是红霉素 [9—13]，其次为阿奇霉素 [9,14—15]、克拉霉素 [16]，均属于大环内酯类。其他还包括环丙沙星 [9,14]、多西环素（由于效果不佳或易复发均加用其他药物）[13]。既往文献中也曾用氯霉素 [4]、庆大霉素 [5] 及甲砜霉素 [7] 等。考虑到新生儿用药安全性，且我院应用乳糖酸红霉素和阿奇霉素经验较多，且阿奇霉素上市较晚，对部分红霉素耐药的非典型病原体有较好疗效，本患儿为中枢神经系统感染，病情较重，故首选静脉使用阿奇霉素。

研究显示，阿奇霉素在清除呼吸道中脲原体方面效果显著 [3,17]，给药剂量为一日 1 次，每次 20 mg/kg，连续给药 3 d。文献剂量大于常用的临床剂量，根据《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》[18]，选用阿奇霉素剂量一日 1 次，每次 10 mg/kg。由于阿奇霉素有较长的抗生素后效应，故连续给药 7 d 后停药 3 d，考虑到脑膜炎推荐疗程为 2 ～ 6 周 [19]，故本研究共计使用 4 轮阿奇霉素，疗程共计 28 d。提示阿奇霉素针对脲原体相关中枢神经系统感染疗效较好。

阿奇霉素在新生儿中常见的不良反应为消化道症状、注射部位疼痛，配制注射液时其浓度不高于 2 mg/ml，口服时可能导致幽门肥厚性狭窄，需特别关注。既往还有报道患儿出现肝酶升高等，罕见但严重的不良反应为 QT 间期延长，本例患儿未出现此类不良反应。

临床上关于新生儿脲原体感染治疗的报道仅限于病例报道及小型病例研究，若婴儿无症状，脲原体培养阳性并不提示需给予治疗，而不经抗生素治疗，CSF 中的这些微生物也可能消失[20]。本例患儿由于经较长时间药物治疗仍无法恢复正常，故针对脲原体进行抗感染治疗，后情况好转。

新生儿脲原体脑膜炎的典型临床症状包括脓毒症样症状、呼吸暂停和癫痫发作，并发脑积水，通常伴长期神经发育障碍，且伴特征性 CSF 表现，包括 WBC、蛋白水平升高，CSF 葡萄糖水平下降，都可作为临床诊断提示。本例患儿接受阿奇霉素治疗后好转出院，并跟踪随访至 3 岁，相较检索到的文献，随访时间更长，远期结局佳。

对接受常规经验性抗感染治疗后效果不佳的患儿，更有必要针对性地送检脲原体培养或 mNGS，检测并查找脲原体及其他非典型病原体，并根据结果针对性调整治疗药物。对于脲原体脑膜炎患儿，阿奇霉素安全且有效，为较适宜的治疗药物。

参考文献：

[1] Soby S, Caldera S, Bates R. Detoxification of the phytoalexins maackiain and medicarpin by fungal pathogens of Alfalfa[J]. Phytochemistry, 1996, 41(3): 759-765.

[2] Alonso-Vega C, Wauters N, Vermeylen D, *et al*. A fatal case of mycoplasma hominis meningoencephalitis in a full-term newborn[J]. J Clin Microbiol, 1997, 35(3): 286-287.

[3] Waites KB, Rudd PT, Crouse DT, *et al*. Chronic *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections of central nervous system in preterm infants[J]. Lancet, 1988, 1(8575-8576): 17-21.

[4] Stahelin-Massik J, Levy F, Friderich P, *et al*. Meningitis caused by *Ureaplasma urealyticum* in a full term neonate[J]. Pediatr Infect Dis J, 1994, 13(5): 419-421.

[5] Rao RP, Ghanayem NS, Kaufman BA, *et al*. Mycoplasma hominis and *Ureaplasma* species brain abscess in a neonate[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(11): 1083-1085.

[6] Clifford V, Tebruegge M, Everest N, *et al*. *Ureaplasma*: pathogen or passenger in neonatal meningitis?[J]. Pediatr Infect Dis J, 2010, 29(1): 60-64.

[7] Biran V, Dumitrescu AM, Doit C, *et al*. *Ureaplasma parvum* meningitis in a full-term newborn[J]. Pediatr Infect Dis J, 2010, 29(12): 1154.

[8] Gwee A, Chinnappan M, Starr M, *et al*. *Ureaplasma* meningitis and subdural collections in a neonate[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(9): 1043-1044.

[9] Keus AMJMH, Peeters DD, Bekker VV, *et al*. Neonatal meningitis and subdural empyema caused by an unusual pathogen[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(12): e329-e331.

[10] Wang Q, Wang K, Zhang Y, *et al*. Neonatal *Ureaplasma parvum* meningitis: a case report and literature review[J]. Transl Pediatr, 2020, 9(2): 174-179.

[11] Zhan C, Chen L, Hu L. Neonatal *Ureaplasma parvum* meningitis complicated with subdural hematoma: a case report and literature review[J]. Bio Med Cencral Infect Dis, 2021, 21(1): 268.

[12] 徐齐齐, 雷冰, 徐佳瑶, 等. 宏基因组二代测序诊断新生儿微小脲原体脑膜炎一例并文献复习[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(2): 155-158.

[13] 谢晶晶, 庄严, 吴运芹, 等. 新生儿脲原体脑膜炎2例并文献复习[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2023, 38(2): 86-91.

[14] Jepp CK, Foley DA, Chua IJ, *et al*. *Ureaplasma urealyticum* meningitis complicated by hydrocephalus in a preterm neonate[J]. J Paediatr Child Health, 2022, 58(3): 529-531.

[15] 张丽花, 韩军, 于泽堃, 等. 阿奇霉素成功治疗脲原体脑膜炎1例[J]. 中华新生儿科杂志, 2022, 37(2): 177-178.

[16] Glaser K, Wohlleben M, Speer CP. An 8-month history of meningitis in an extremely low birth weight infant – Long-lasting infection with *Ureaplasma parvum*[J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2015, 219(1): 52-56.

[17] Merchan LM, Hassan HE, Terrin ML, *et al*. Pharmacokinetics, microbial response, and pulmonary outcomes of multidose intravenous azithromycin in preterm infants at risk for *Ureaplasma* respiratory colonization[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(1): 570-578.

[18] Zhou P, Wang X, Zhang X, *et al*. Recommendations on off-label use of intravenous azithromycin in children[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(7): e14010.

[19] Ku LC, Boggess KA, Boggess KA. Bacterial meningitis in infants[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(1): 29-45.

[20] Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, *et al*. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases[M]. 31st ed, Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018.

（编辑：虞　瑛）