



电子、语音版

·论著·

细菌性颅内感染早发性癫痫的影响因素分析

罗聪丽¹, 易坤昌¹, 赖有连¹, 郑文富¹, 阳清伟²

1. 龙岩市第二医院神经内科, 福建 龙岩 364000

2. 厦门大学附属中山医院神经内科, 福建 厦门 361004

摘要:目的 探讨细菌性颅内感染继发早发性癫痫(EE)的影响因素。方法 回顾性分析2014年12月至2024年12月厦门大学附属中山医院和龙岩市第二医院收治的213例细菌性颅内感染患者的临床资料。根据是否发生EE分为EE组(23例)和非EE组(190例)。结果 EE组入院体温 ≥ 38.5 °C和入院格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分 ≤ 8 分的比例高于非EE组($P < 0.05$)。EE组血清乳酸脱氢酶、脑脊液葡萄糖、脑脊液微量总蛋白与非EE组患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素Logistic回归分析显示,入院体温 ≥ 38.5 °C、入院GCS评分 ≤ 8 分、血清电解质异常以及血清乳酸脱氢酶、脑脊液葡萄糖、脑脊液微量总蛋白水平与继发EE相关。多因素Logistic回归分析显示,高血清乳酸脱氢酶、低脑脊液葡萄糖、高脑脊液微量总蛋白是继发EE的危险因素。结论 高血清乳酸脱氢酶、低脑脊液葡萄糖、高脑脊液微量蛋白是细菌性颅内感染继发EE的危险因素。

关键词: 癫痫; 颅内感染; 早发性癫痫; 细菌

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.03.005

Influencing factors for early-onset epilepsy secondary to bacterial intracranial infection

LUO Congli¹, YI Kunchang¹, LAI Youlian¹, ZHENG Wenfu¹, YANG Qingwei²

1. Department of Neurology, The Second Hospital of Longyan, Longyan, Fujian 364000, China

2. Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China

Corresponding author: YANG Qingwei, Email: yiheng66@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the influencing factors for early-onset epilepsy (EE) secondary to bacterial intracranial infection. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 213 patients with bacterial intracranial infection who were admitted to Zhongshan Hospital, Xiamen University and The Second Hospital of Longyan from December 2014 to December 2024. According to the presence or absence of EE, the patients were divided into EE group with 23 patients and non-EE group with 190 patients. **Results** Compared with the non-EE group, the EE group had a significantly higher proportion of patients with a body temperature of ≥ 38.5 °C or a Glasgow Coma Scale (GCS) score of ≤ 8 on admission ($P < 0.05$). There were significant differences between the EE group and the non-EE group in serum lactate dehydrogenase, cerebrospinal fluid glucose, and cerebrospinal fluid protein ($P < 0.05$). The univariate Logistic regression analysis showed that a body temperature of ≥ 38.5 °C on admission, a GCS score of ≤ 8 on admission, abnormal serum electrolytes, high serum lactate dehydrogenase, low cerebrospinal fluid glucose, and high cerebrospinal fluid protein were associated with secondary EE. The multivariate Logistic regression analysis showed that high serum lactate dehydrogenase, low cerebrospinal fluid glucose, and high cerebrospinal fluid protein were risk factors for secondary EE. **Conclusions** High serum lactate dehydrogenase, low cerebrospinal fluid glucose, and high cerebrospinal fluid protein are influencing factors for EE secondary to bacterial risk infection.

Keywords: epilepsy; intracranial infection; early-onset epilepsy; bacteria

基金项目:福建省自然科学基金(3502Z20224ZD1038)。

收稿日期:2025-02-04;修回日期:2025-06-02

作者简介:罗聪丽(1990—),女,本科,在读研究生,主治医师,从事神经内科的基础和临床研究。

通信作者:阳清伟(1977—),男,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,从事神经内科基础和临床研究。Email:yiheng66@126.com。

细菌性颅内感染(bacterial intracranial infection, BII)是神经科常见的急危重症,而癫痫是BII常见的并发症之一。在发病2周内发生的癫痫可称之为早发性癫痫(early epilepsy, EE)。EE是BII病情加重的重要原因之一,也是影响其预后的重要因素。本文将探讨BII继发EE的影响因素,为早期识别和预防EE提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析厦门大学附属中山医院和龙岩市第二人民医院神经内科2014年12月至2024年12月收治的213例BII患者的临床资料。

纳入标准:①符合BII的诊断标准^[1];②有明确的病史和发病时间;③癫痫发作前未使用抗癫痫药物;④既往无癫痫病史;⑤发病7 d内入院,且入院前未使用抗生素治疗;⑥入院后24 h内未使用抗生素前,并已采集血液和脑脊液标本。

排除标准:外伤、手术等继发的BII。

癫痫诊断标准参考2014年国际抗癫痫联盟的诊断标准,以发病2周内发生的癫痫为EE,2周后发生的癫痫为晚发性癫痫^[2]。

符合以上条件的EE患者共23例。

1.2 观察指标

观察指标:①一般指标,包括年龄、性别、高血压史、糖尿病史、入院体温、入院格拉斯哥昏迷量表(Glasgow

Coma Scale, GCS)评分;②血清指标,包括电解质[钠(正常值135~145 mmol/L)、钾(正常值3.5~5.5 mmol/L),高于或低于正常值为电解质异常]、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、白细胞、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT);③脑脊液指标,包括白细胞、葡萄糖、微量总蛋白以及微量总蛋白与葡萄糖的比值。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数和百分率[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。

采用R软件(4.2.1版本)及rms(6.4.0)、ResourceSelection(0.3-5)包进行影响因素分析。首先采用glm函数进行单因素二元Logistic回归分析,以 $P<0.1$ 作为筛选变量的阈值。将单因素分析中筛选出的变量纳入多因素二元Logistic回归分析模型。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的临床资料比较

共纳入213例BII患者,其中23例继发EE,发生率为10.8%。与非EE组患者相比,EE组患者的入院体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ 和入院GCS评分 ≤ 8 分的比例更高($P<0.05$)。两组间血清LDH、脑脊液葡萄糖及脑脊液微量总蛋白水平比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者的临床资料比较

项目	EE组($n=23$)	非EE组($n=190$)	χ^2/Z 值	P 值
性别[$n(\%)$]			0.010	0.919
男	12(52.2)	97(51.1)		
女	11(47.8)	93(48.9)		
年龄/岁;[$M(Q_1, Q_3)$]	46(37, 59)	48(39, 58)	0.294	0.771
高血压史[$n(\%)$]			0.007	0.932
有	3(13)	26(13.7)		
无	20(87)	164(86.3)		
糖尿病史[$n(\%)$]			0.125	0.724
有	2(8.7)	21(11.1)		
无	21(91.3)	169(88.9)		
入院体温[$n(\%)$]			5.889	0.015
$\geq 38.5^\circ\text{C}$	18(78.3)	98(51.6)		
$<38.5^\circ\text{C}$	5(21.7)	92(48.4)		
入院GCS评分[$n(\%)$]			7.064	0.008
>8 分	5(21.7)	97(51.1)		
≤ 8 分	18(78.3)	93(48.9)		
血清电解质异常[$n(\%)$]			3.577	0.059
有	19(82.6)	101(53.2)		
无	4(17.4)	89(46.8)		
血清LDH/(IU/L);[$M(Q_1, Q_3)$]	374(284, 515)	210.5(130.5, 323.75)	4.605	<0.001
血清白细胞/ $(\times 10^9/L)$;[$M(Q_1, Q_3)$]	19.2(12.7, 21.5)	18.1(12.18, 22.1)	0.398	0.693
血清CRP/(ng/L);[$M(Q_1, Q_3)$]	124.22(61.96, 218)	121(59.17, 176.24)	0.577	0.567
血清PCT/(ng/mL);[$M(Q_1, Q_3)$]	13.83(5.73, 17.9)	11.46(6.43, 16.86)	0.616	0.541
脑脊液葡萄糖/(mmol/L);[$M(Q_1, Q_3)$]	0.84(0.49, 1.32)	2.34(1.4, 3.3)	5.839	<0.001
脑脊液葡萄糖和血清葡萄糖比值[$M(Q_1, Q_3)$]	0.24(0.18, 0.34)	0.28(0.18, 0.39)	1.054	0.294
脑脊液微量总蛋白/(mg/dL);[$M(Q_1, Q_3)$]	329(178, 517)	175.5(113.75, 247)	4.512	<0.001
脑脊液白细胞/ $(\times 10^6/L)$;[$M(Q_1, Q_3)$]	4 407(3 290, 5 856)	4 363(3 166.5, 5 469.25)	0.609	0.546

注:GCS=格拉斯哥昏迷量表;LDH=乳酸脱氢酶;CRP=C反应蛋白;PCT=降钙素原。

2.2 单因素和多因素 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析显示,入院体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 、入院 GCS 评分 ≤ 8 分、血清 LDH、脑脊液葡萄糖及脑脊液微量总蛋白水平与 BII 继发 EE 相关($P < 0.05$)。多因素

Logistic 回归分析显示,血清 LDH 升高、脑脊液葡萄糖降低以及脑脊液微量总蛋白升高是 BII 继发 EE 的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 BII 继发 EE 的单因素和多因素 Logistic 回归分析结果

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
年龄	0.994(0.958~1.032)	0.772		
入院 GCS 评分 ≤ 8 分	0.266(0.095~0.747)	0.012	0.373(0.060~2.332)	0.291
入院体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	3.380(1.206~9.474)	0.021	3.115(0.492~19.736)	0.228
血清电解质异常	0.239(0.078~0.729)	0.012	0.381(0.060~2.413)	0.306
血清 LDH	1.012(1.007~1.017)	< 0.001	1.017(1.008~1.025)	< 0.001
脑脊液葡萄糖	0.799(0.726~0.879)	< 0.001	0.811(0.699~0.942)	0.006
脑脊液微量总蛋白	1.014(1.009~1.019)	< 0.001	1.012(1.003~1.021)	0.009

注:GCS=格拉斯哥昏迷量表;LDH=乳酸脱氢酶。

3 讨论

BII 是指由细菌引起的中枢神经系统感染,包括脑膜炎、脑脓肿和脑实质感染等。典型的症状包括突发高热、剧烈头痛、颈部强直、畏光、恶心和呕吐等。然而,在儿童中(特别是新生儿)可表现出一些非特异性的症状,如进食困难、嗜睡、易怒、呼吸暂停或无反应。据估计,每年全球新增细菌性脑膜炎病例(不包括结核性和隐球菌性脑膜炎)超过 250 万例^[3]。BII 有较高的致死率和致残率,因此 BII 仍是全球公共卫生的主要问题。

脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌为 BII 的主要病原体。由于流感嗜血杆菌 B 型和肺炎链球菌结合疫苗在许多国家的使用,B 群链球菌和大肠杆菌为致病菌的概率增加。疫苗的使用使脑膜炎患者的发病年龄已从 1986 年的 15 个月增加到最近的 35 岁,所以成年 BII 相对较多,据不完全统计,17%~47% 的 BII 患者可出现癫痫发作^[3]。

EE 常发生在脑膜炎急性期或随后不久,在机制上与慢性癫痫有所不同。然而,EE 是晚发性癫痫的一个危险因素,但并不是所有 EE 后期都会发展为癫痫,也并非所有晚发性癫痫患者都有 EE 发作,在急性 BII 期间发生的 EE 与晚发性癫痫发作和永久性神经功能缺损高度相关^[4]。需要注意的是,大多数有 EE 的儿童后续并不会出现永久性神经后遗症,包括癫痫。这可能与儿童神经可塑性较高,修复能力较强有关^[5]。

本研究的 213 例 BII 中有 23 例发生 EE,单因素 Logistic 回归分析显示,入院体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 、入院 GCS 评分 ≤ 8 分、血清电解质异常、血清 LDH 升高、脑脊液葡萄糖降低、脑脊液微量总蛋白升高与 EE 密切相关。多因素 Logistic 回归分析显示,高血清 LDH、低脑脊液葡萄糖、高脑脊液微量总蛋白是 BII 继发 EE 的危险因素,为早期预

警提供了生化依据。

高热是 BII 的重要体征,可能导致脑组织损伤,加重炎症反应和脑水肿,从而引发癫痫发作。本研究单因素 Logistic 回归分析证明,高热与 EE 发生相关。血清白细胞、CRP 和 PCT 是临床上用于评估炎症反应的重要指标。高热患者体内炎症反应活跃时,这些指标常会升高。值得注意的是,在高热状态下,患者可能表现出较高的神经兴奋性,癫痫发作的风险也可能有所增加。一般而言,体温越高,提示体内炎症反应可能越明显。不过,目前尚无充分证据表明,体温升高与癫痫发作之间似乎存在直接的因果联系。在此提及体温升高和后续可能涉及的与 EE 相关的情况,仅是基于临床现象所做出的关联性提示。实际上,二者之间确切的内在作用机制尚不明确,有待开展进一步的科学研究来加以阐明。

文献报道,入院时意识障碍明显的 BII 患者癫痫发生率较高^[4]。GCS 是评估意识功能的重要指标,评分降低通常与中枢神经系统的严重损伤相关。低 GCS 评分提示较重的脑损伤和严重的颅内感染,可能导致癫痫易感性增强。本研究采用 GCS 评分作为评估 BII 患者意识功能的指标,单因素 Logistic 回归分析提示,入院 GCS 评分 ≤ 8 分的 EE 发生率较高。这与相关文献报道^[3]一致。

电解质平衡对神经元的正常功能至关重要。有学者报道,电解质失衡,尤其是钠、钙、镁等离子的异常,可能会导致神经兴奋性增强,诱发癫痫发作^[2]。BII 患者早期常由于昏迷、禁食以及脱水利尿剂的使用,极易导致水电解质失衡,从而发生癫痫。本研究单因素 Logistic 回归分析显示,电解质紊乱与 EE 的发生相关。

本研究的多因素 Logistic 回归分析显示,体温升高、入院时意识水平和电解质紊乱并非 EE 发生的危险因素,这可能和研究样本量较少有关。

血清LDH是细胞损伤和代谢异常的标志物,其升高与BII的临床严重程度相关,LDH水平升高可能反映了脑组织的严重损伤,也反映了EE风险的增加。但癫痫发作导致肌肉收缩,骨骼肌、心肌缺血缺氧后,也可以导致心肌酶明显升高。本研究结果提示,血清LDH是EE的危险因素,但EE患者出现血清LDH升高是原因还是结果尚不明了^[6]。

脑脊液葡萄糖降低和脑脊液微量总蛋白升高为BII的特征性表现。通常与广泛的神经组织损害和炎症反应相关,常反映炎症反应的严重性和细菌的毒力,这可能增加发生EE的风险。本研究显示,EE组与非EE组比较,脑脊液葡萄糖降低和脑脊液微量总蛋白升高,这与相关文献报道^[7-8]一致。

有文献认为,影像学异常,如脑积水、脑梗死和硬膜下积液是癫痫发作的危险因素^[9]。由于本研究分析的是EE,BII患者早期由于病情较重,大部分患者只进行了头颅计算机断层扫描检查而未进行头颅磁共振成像检查,所以未做相关统计分析。但是,对23例EE患者中的9例患者进行了磁共振成像检查发现,其T2液体抑制反转恢复序列上显示额颞皮质高信号较为明显,这和相关文献报道^[10]一致。

本研究存在以下不足:①本研究为小样本、回顾性研究,跨度时间较长,可能存在选择偏倚等导致统计上的误差。且EE组仅23例,统计效能不足;②对于EE的定义,目前尚未统一标准,有学者报道为发病后1周、2周和1个月^[2,11],本研究采用2周为界限,这可能对研究结果产生影响;③视频脑电图是诊断癫痫的金标准,本研究并未对每例BII患者进行视频脑电监测,EE的诊断主要依据临床表现,这可能会遗漏部分临床症状轻微或无临床表现,但脑电图阳性的患者,进而导致研究结果出现偏差。

本研究通过对213例BII患者进行分析,发现高血清LDH、低脑脊液葡萄糖、高脑脊液微量总蛋白是发生EE的危险因素。这一发现为早期识别EE高危患者提供了关键的生化指标组合。由于癫痫发生和预后密切相关,所以我们对高危患者需进行更加严密的监测,必要时采

取相关预防措施。

参 考 文 献

- [1] 张勇,董红娟,梁静静,等. 成人急性细菌性脑膜炎的临床特征和不良预后的危险因素分析[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(4): 509-512.
- [2] 吴仰宗,徐云峰,林堃,等. 慢性硬膜下血肿术后早发性癫痫的影响因素[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 21-25.
- [3] YACUBIAN EMT, KAKOOZA-MWESIGE A, SINGH G, et al. Common infectious and parasitic diseases as a cause of seizures: geographic distribution and contribution to the burden of epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2022, 24(6): 994-1019.
- [4] MURTHY JMK, PRABHAKAR S. Bacterial meningitis and epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 6: 8-12.
- [5] PAVONE P, PAPPALARDO XG, PARANO E, et al. Fever-associated seizures or epilepsy: an overview of old and recent literature acquisitions[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 858945.
- [6] 任勇,陈鹏,王文娟,等. 颅内感染继发癫痫病例分析[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2022(4): 223-226.
- [7] MAO DH, MIAO JK, ZOU X, et al. Risk factors in predicting prognosis of neonatal bacterial meningitis: a systematic review[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 929.
- [8] TAN JT, KAN J, QIU G, et al. Clinical prognosis in neonatal bacterial meningitis: the role of cerebrospinal fluid protein[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141620.
- [9] PATHAN AF, SETH NH, DEODHE NP. Scope of an integrative neurophysiotherapy approach in achieving gross motor milestones in a child with meningitis: a case report[J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e49540.
- [10] GADDAMANUGU S, SHAFAT O, SOTOUDEH H, et al. Clinical applications of diffusion-weighted sequence in brain imaging: beyond stroke[J]. *Neuroradiology*, 2022, 64(1): 15-30.
- [11] FREUND BE, FEYISSA AM, KHAN A, et al. Early postoperative seizures following awake craniotomy and functional brain mapping for lesionectomy[J]. *World Neurosurg*, 2024, 181: e732-e742.

责任编辑:龚学民