

新疆维吾尔自治区和田地区16例流行性脑脊髓膜炎患者的临床特征

高学松¹ 张瑞红² 郑雪琴² 李天娇² 段雪飞¹ 刘顺爱^{3,4} 成军^{3,4}

【摘要】目的 了解新疆维吾尔自治区和田地区流行性脑脊髓膜炎的临床特征。**方法** 回顾性分析和田地区人民医院感染科2014年3月至2015年3月收治的16例流脑病例的临床资料。**结果** 流行性脑脊髓膜炎全年均有发病, 4~6月为发病高峰季节, 本研究入组对象中儿童病例11例, 占68.75%, 成人病例5例, 占31.25%。普通型14例, 暴发型2例, 暴发型均为儿童。儿童患者与成人患者临床症状相比, 儿童患者表现较重, 儿童患者的降钙素原较成人患者显著升高($t=-2.668$, $P=0.028$)。**结论** 南疆地区流行性脑脊髓膜炎发病率较高, 患者多为儿童, 且临床症状较成人重, 应早期诊断及时治疗, 并加强适龄儿童脑膜炎球菌疫苗免疫工作。

【关键词】 流行性脑脊髓膜炎; 脑膜炎奈瑟菌; 临床特征

Clinical analysis on 16 cases with epidemic cerebrospinal meningitis in Hotan, the Xinjiang Uygur Autonomous Region Gao Xuesong¹, Zhang Ruihong², Zheng Xueqin², Li Tianjiao², Duan Xuefei¹, Liu Shun'ai^{3,4}, Cheng Jun^{3,4}. ¹Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ²Department of Infectious Diseases, Hotan People's Hospital, Hotan 848000, China; ³Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ⁴Beijing Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Beijing 100015, China

Corresponding author: Cheng Jun, Email: chengj0817@sina.cn

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics of epidemic cerebrospinal meningitis in Hotan, the Xinjiang Uygur Autonomous Region. **Methods** The data of 16 patients with epidemic cerebrospinal meningitis who were admitted to Hotan People's Hospital from March 2014 to March 2015 were analyzed, retrospectively. Epidemic season, age, clinical characteristics, laboratory examination, treatment and prognosis of patients were analyzed, respectively. **Results** Cerebrospinal meningitis mainly occurred on April to June. There were 11 children (68.75%) and 5 adults (31.25%) in this research. And 14 cases were with common type and 2 cases with fulminating type. Compared with the adult patients, the clinical manifestations of children were severe, and procalcitonin of children patients was higher ($t=-2.668$, $P=0.028$). **Conclusions** There is a high occurrence of epidemic cerebrospinal meningitis in south of Xinjiang. The peak incidence of epidemic cerebrospinal meningitis occurs from April to June. Children were susceptible to epidemic cerebrospinal meningitis. The infection of children were more severe than adults. The immunization strategies are to enhance the rates of vaccine inoculation for epidemic cerebrospinal meningitis.

【Key words】 Epidemic cerebrospinal meningitis; Neisseria meningitides; Clinical characteristics

流行性脑脊髓膜炎简称流脑, 是由脑膜炎奈瑟菌引起的经由呼吸道传播的一种化脓性脑膜炎,

临床表现为突发高热、剧烈头痛、恶心呕吐和脑膜刺激征, 患者皮肤黏膜可出现瘀点、瘀斑等, 流脑具有明显的季节性和周期性流行特点^[1]。新疆维吾尔自治区近年来流脑发病率位于全国前列^[2], 南疆地区发病率又高于全疆平均发病率^[3], 为提高南疆地区临床医生对该病的认识, 本文对和田地区人民医院感染科2014至2015年收治的16例流脑患者进行分析, 现报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.05.007

基金项目: 北京市科委科技计划项目 (No. D131100005313016)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院综合科¹; 848000 和田, 和田地区人民医院感染科²; 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所³; 100015 北京, 新发突发传染病研究北京市重点实验室⁴

通讯作者: 成军, Email: chengj0817@sina.cn

资料与方法

一、一般资料

选择2014年3月至2015年3月和田地区人民医院感染科住院流脑患者16例，其中男性6例，女性10例，年龄2个月~28岁，平均年龄（11.6±11.2）岁。儿童患者11例，成人患者5例，其中，<6个月患者3例（18.75%），6个月~5岁5例（31.25%），5~9岁1例（6.25%），10~14岁1例（6.25%），15~17岁1例（6.25%），≥18岁5例（31.25%）。诊断均符合《传染病学》第8版中流脑的诊断标准^[1]。

二、方法

收集16例患者的性别、年龄、发病季节、症状、体征、实验室检查、治疗和预后的临床资料进行回顾性分析。所有患者均在入院后当天采血，检测血常规、C-反应蛋白、降钙素原和脑脊液。采用全自动荧光免疫定量测量降钙素原，试剂盒购自Sigma公司。

三、统计学处理

数据采用SPSS 20.0软件进行统计，正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，数据比较采用独立样本的 t 检验，非参数检验采用Mann-Whiney U 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、发病季节

入组患者中，4~8月份和11月份发病患者分别为3例、5例、4例、1例、1例和2例，4~6月份为发病高峰，占全年总病例的75%。

二、临床特征

全部病例均急性起病，从发病到入院最短时间为12 h，最长4 d，临床表现详见表1。

三、实验室检查

血常规：外周血白细胞计数（12.53~44.34）×10⁹/L，平均为（23.84±10.89）×10⁹/L；中性粒细胞

比值为40.4%~92.71%，平均（71.84±25.87）%；血小板下降（<100×10⁹）5例（31.25%）。C-反应蛋白为47~270 mg/L，平均为（166.62±70.71）mg/L，降钙素原0.73~200 μg/L，平均为（39.06±47.65）μg/L。

14例患者行脑脊液检查，3例白细胞计数正常，其余脑脊液外观微混或浑浊，潘氏试验阳性，10例白细胞>1000×10⁶，白细胞计数（0.9~86.6）×10⁹/L，平均（14.10±25.95）×10⁹/L，脑脊液蛋白含量升高11例（78.57%），脑脊液葡萄糖下降7例（50%），2例患者因病情危重未行腰椎穿刺。14例患者行脑脊液和血培养，均无阳性结果。

所有病例C-反应蛋白和降钙素原均有显著升高。儿童组与成人组相比，血白细胞、C-反应蛋白、脑脊液白细胞的升高无统计学差异，而降钙素原的升高具有统计学差异（ $t = -2.668$ ， $P = 0.028$ ），详见表2。

四、治疗情况

抗感染治疗单用青霉素者5例，青霉素联合头孢噻肟钠者5例，青霉素联合头孢曲松者4例，并予

表 1 16 例患者的临床表现

| 临床表现 | 儿童（例） | 成人（例） | 总计 [例（%）] |
|---------|-------|-------|------------|
| 发热 | 11 | 5 | 16（100.00） |
| ≤ 39℃ | 6 | 3 | 9（56.25） |
| > 39℃ | 5 | 2 | 7（43.75） |
| 头痛 | 6 | 3 | 9（56.25） |
| 恶心、呕吐 | 5 | 3 | 8（50.00） |
| 抽搐 | 3 | 1 | 3（18.75） |
| 意识障碍 | 5 | 2 | 7（43.75） |
| 皮肤瘀点瘀斑 | 8 | 2 | 10（62.50） |
| 颈抵抗 | 5 | 3 | 8（50.00） |
| 克氏征/巴氏征 | 5 | 1 | 6（37.50） |
| 血压下降/休克 | 3 | 0 | 3（18.75） |
| I型呼吸衰竭 | 3 | 1 | 4（25.00） |
| 分型 | | | |
| 普通型 | 0 | 14 | 14（87.50） |
| 暴发型 | 2 | 0 | 2（12.50） |

表 2 儿童与成人患者感染指标的比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

| 组别 | 例数 | 血白细胞（×10 ⁹ /L） | C-反应蛋白（mg/L） | 降钙素原（ng/L） | 脑脊液白细胞（×10 ⁹ /L） |
|-------|----|---------------------------|--------------|--------------|-----------------------------|
| 儿童 | 11 | 25.5±12.3 | 172.7±81.7 | 72.8±69.6 | 31.9±19.6 |
| 成人 | 5 | 20.9±8.1 | 153.1±42.9 | 10.5±5.2 | 4.4±4.1 |
| 统计量 | | $t = -0.748$ | $t = -0.447$ | $t = -2.668$ | $Z = -0.200$ |
| P 值 | | 0.469 | 0.663 | 0.028 | 0.841 |

甘露醇脱水降低颅内压, 甲泼尼龙减少炎症渗出、减轻毒血症治疗, 以及其他常规补液和营养支持等辅助治疗。2例患者入院时已出现呼吸循环衰竭, 因抢救无效死亡, 未抗感染治疗。

五、预后

2例患者死亡, 其中男性患儿1例, 年龄2个月, 女性患儿1例, 年龄5个月。其余患者均好转或治愈出院, 无后遗症。患者住院天数1~21 d, 平均为 (8.2 ± 5.1) d。

讨 论

流脑为由脑膜炎奈瑟菌引起的一种化脓性疾病。脑膜炎奈瑟菌根据荚膜多糖的结构特征分为12个血清群, 其中A、B、C、W135、Y和X群是目前主要流行的致病菌群, 我国目前仍以A群和C群为主, 不同地区优势流行血清群和克隆群存在差异^[4]。

流脑全年均有发病, 但有明显的季节性, 以冬春两季流行, 多发生于11月至次年5月, 2~4月份为高峰, 2005至2010年流行病学调查显示, 2~4月份发病例数占全年的55.3%, 西北和西南等经济欠发达地区流脑的发病率较高^[2]。本研究中4~6月份的病例占全年发病总数的75%, 较内地发病高峰时间稍晚^[5], 但符合新疆的流行性脑炎发病的流行病学特征^[3]。本研究显示, 2岁以内的病例有5例, 占发病人数的31.25%, 说明该年龄段的儿童在从母体携带的抗体消失后, 自身免疫功能尚未发育完全, 为易感人群。和田地区2014年2~3岁儿童疫苗接种率调查分析显示, A群流脑疫苗疫苗接种率3岁组和2岁组分别为86.4%和79.6%^[6], 提示应加强该年龄段的预防免疫工作。乌鲁木齐市沙依巴克区健康人群的流脑调查显示, A群抗-流脑阳性率为72.81%, C群抗-流脑阳性率为76.32%, 本研究结果提示, 健康人群血清中A群和C抗-流脑水平有待进一步提高^[7]。

流脑患者的脑脊液外观一般浑浊, 白细胞计数显著升高, 以多核细胞为主, 但有部分患者的脑脊液外观清凉, 白细胞计数不高, 蛋白质及糖含量无显著变化, 考虑患者处于早期败血症期^[8]。流脑的细菌性检测对于诊断和治疗有着重要意义, 应在使用抗菌药物前及时留取标本, 本研究中无血液和脑脊液培养阳性病例, 考虑除脑膜炎奈瑟球菌体存活能力差外, 还与送检不及时导致细菌自溶以及使

用抗菌药物后留取标本有关。

Meta分析显示, PCT为细菌性脑膜炎诊断的有效生物标志物^[9]。在细菌性脑膜炎儿童患者中, 脓毒症或脓毒症休克患者的PCT显著高于轻症患者, 可以用于判断病情的严重程度及预后评估^[10-11]。本研究中儿童组患者的PCT较成人组显著升高, 提示儿童感染较成人重, 而临床转归显示2例(12.5%)患者死亡, 年龄均在6个月以下, 均为流脑暴发型中的休克型, 死亡原因为休克和多器官功能衰竭, 提示尽管流脑的病死率已显著下降, 但暴发型流脑仍非常凶险, 尤其对于儿童患者, 容易导致严重并发症甚至死亡^[12]。有研究显示, 休克和呼吸功能障碍是儿童暴发性流脑常见的问题, 早期呼吸支持治疗可提高治愈率。本研究中4例患者合并I型呼吸衰竭, 2例死亡, 今后治疗中可以考虑给予早期呼吸支持治疗^[13]。在阿克苏市的1例暴发型流脑死亡病例调查分析中, 患儿主要症状为四肢臀部出现散在瘀点、瘀斑, 血液标本未能培养出脑膜炎奈瑟菌, 通过荧光定量PCR检测确诊患儿为A群脑膜炎奈瑟菌感染, 提示年幼儿童流脑早期诊断较为困难, 要加强婴幼儿在流脑高发季节的鉴别诊断, 才能提高治疗抢救的成功率^[14], 同时提示聚合酶链反应为流脑的早期、快速诊断提供了一种重要的技术手段^[15]。本研究中>20岁的患者4例(25%), 有文献分析认为近年来部分地区C群流脑发病率增加, 流脑流行优势菌群由A群变迁为C群, 导致发病率上升, 患者年龄呈高移现象, 出现了新的流行特征^[16-18]。治疗使用的抗菌药物选择青霉素和或头孢曲松钠或头孢噻肟钠, 与国内报道大致相同, 符合优选抗菌药物治疗的原则^[19]。

本研究对象仅为1年中发病病例, 时间短、病例少, 因此在发病高峰时间、患者年龄等流行病学方面的调查存在一定局限性, 但既往研究显示, 新疆流脑发病率居全国前5位, 流脑一年四季均有发病, 但存在明显的季节性, 发病呈单峰分布, 2~6月份为高峰, 流脑年发病率最高的是和田地区, 而南疆地区流脑发病率高于全疆平均发病率^[3]。本研究符合既往新疆维吾尔自治区流脑发病的流行病学特征, 与其他地区稍有差异。如流脑发病率较高的安徽省, 呈低水平散发状态, 发病季节均以冬春季为主, 3~5月份为高峰, 发病年龄高峰上移, 以青少年为主。而对于发病率较低的山东省, 发病率呈

逐年下降趋势,1~4月份为高峰,以15岁以下儿童为主。不同地区的发病高峰以及主体人群可能与人口流动和优势菌群的变迁有关^[17,20]。

总之,在和田地区应继续加强适龄儿童流脑疫苗的接种工作,提高儿童免疫水平。在流脑流行季节,加强流脑等呼吸道疾病的宣传和防控工作,因流脑的病原培养阳性率较低,对就诊疑似患者应及时行血常规及脑脊液相关检查,早期诊断及有效抗菌治疗是治愈患者的关键。

参 考 文 献

- 1 李兰娟,任红主编.传染病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:207-212.
- 2 Li JH, Li LX, Shao ZJ, et al. Prevalence of meningococcal meningitis in China from 2005 to 2010[J]. *Vaccine*,2015,33(8):1092-1097.
- 3 谢娜,刘继文,陈涛,等.新疆维吾尔自治区2004-2012年流行性脑脊髓膜炎流行病学特征分析[J]. *中国疫苗和免疫*,2013,19(6):533-535.
- 4 邵祝军.中国流行性脑脊髓膜炎流行变异趋势[J]. *中国预防医学杂志*,2013,47(10):891-893.
- 5 张莉,徐葵花.流行性脑脊髓膜炎85例临床分析[J]. *齐齐哈尔医学院院报*,2014,35(7):988-989.
- 6 艾力·依明尼亚孜,图尔荪江·纳麦提.和田市2014年2-3岁儿童疫苗接种率调查分析[J]. *医学信息*,2014,27(31):256-257.
- 7 易春霞,祁玲,张建.乌鲁木齐市沙依巴克区2013年健康人群流脑A群,C群抗体水平监测分析[J]. *医药与保健*,2014,22(10):93-94.
- 8 李梦东,王宇明主编.实用传染病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2005:691-700.
- 9 Wei TT, Hu ZD, Qin BD, et al. Diagnostic Accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*,2016,95(11):e3079.
- 10 Hu R, Gong Y, Wang Y. Relationship of serum procalcitonin levels to severity and prognosis in pediatric bacterial meningitis[J]. *Clin Pediatr (Phila)*,2015,54(12):1141-1144.
- 11 Shokrollahi MR, Shabanzadeh K, Noorbakhsh S, et al. Diagnostic value of CRP, procalcitonin, and ferritin levels in cerebrospinal fluid of children with meningitis[J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*,2016. [Epub ahead of print]
- 12 郑祥,林苗苗,何时军.69例儿童流行性脑脊髓膜炎的临床特征及危险因素分析[J]. *中国小儿急救医学*,2014,21(9):569-573.
- 13 郭熙英,彭怡.暴发性流行性脑脊髓膜炎22例的对症支持疗法体会[J]. *中国热带医学*,2010,10(10):1235.
- 14 谢娜,陈兆云,陈涛,等.新疆阿克苏市一例暴发型流脑死亡病例调查分析[J]. *新疆医科大学学报*,2013,36(11):1667-1668,1672.
- 15 王寅寅,张丽,叶绪芳,等.聚合酶链反应在流行性脑脊髓膜炎检测中的应用[J]. *疾病监测与控制*,2015,9(8):525-527.
- 16 霍雪平,谢琴秀,周仲松,等.1983-2012年154例流行性脑脊髓膜炎临床特征及流行病学分析[J]. *安徽医药*,2015,19(2):324-326.
- 17 罗献伟.安徽省2004-2013年流行性脑脊髓膜炎流行病学特征[J]. *公共卫生与预防医学*,2014,25(6):20-23.
- 18 郭建花,张世勇,陆辉,等.1949年至2014年石家庄市流行性脑脊髓膜炎流行趋势分析[J]. *中华传染病杂志*,2016,34(3):166-169.
- 19 Tan YC, Gill AK, Kim KS. Treatment strategies for central nervous system infections: an update[J]. *Expert Opin Pharmacother*,2015,16(2):187-203.
- 20 冯蕾,熊萍,李漫时,等.山东省2006-2013年流行性脑脊髓膜炎流行特征及病原学监测[J]. *中华流行病学杂志*,2014,35(12):1407-1408.

(收稿日期:2015-10-27)

(本文编辑:孙荣华)

高学松,张瑞红,郑雪琴,等.新疆维吾尔自治区和田地区16例流行性脑脊髓膜炎患者的临床特征[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(5):546-549.