

颅内感染与气象因素相关性研究进展

张晓芳 李常新

【摘要】 颅内感染是指病原微生物经血脑屏障通过脑的实质、被膜及血管引起的炎症,其致病原包括病毒、细菌、真菌、寄生虫和朊病毒等,因血脑屏障等保护作用,颅内感染较其他感染发生率低,但一旦发生则治疗棘手,因此,临床上应遵循以预防为主的原则,采取相应的措施控制其危险因素。气象改变为许多疾病的危险因素,但目前关于气象因素影响颅内感染发病的方式及其机制尚未完全明确。本文综合分析各致病原与气温、气压、湿度和平均风速等气象因素的相关性,并对颅内感染致病机制进行概述,以根据气象变化预测其发生,进而实现一级预防。

【关键词】 气象因素; 脑炎; 脑膜炎

Progress on the correlation between intracranial infection and meteorological factors Zhang Xiaofang, Li Changxin. Department of Internal Neurology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Li Changxin, Email: bananalcx@126.com

【Abstract】 Intracranial infection is a inflammation by the pathogenic microorganisms invading the blood-brain barrier through brain parenchyma, meninx and vascular. The pathogenic microorganisms include viruses, bacteria, *fungi* and parasites, ect. In clinic, doctors should follow the principle of prevention and take corresponding measures to control risk factors. Clinical experience and more and more studies had shown that meteorological factors and their changes had a significant impact on some common diseases and frequently-occurring diseases. In this way, the occurrence of intracranial infection could be predicted according to the weather changes and achieve the primary prevention. This paper reviewed the correlation between the pathogenesis mechanism of intracranial infection and meteorological factors.

【Key words】 Meteorological factor; Encephalitis; Meningitis

颅内感染是指病原微生物经血脑屏障通过脑的实质、被膜及血管引起的炎症。根据感染发生的部位,可分为脑炎和脑膜炎。引起颅内感染的病原体较多,有病毒、细菌、立克次体、螺旋体、真菌和寄生虫等,其中以病毒最为常见,其次为细菌,其他病原体较少见。颅内感染是神经科的一类多发病、常见病,患者病死率、致残率极高,故需注重预防。临床经验和越来越多的研究表明,气象因素及其变化对一些常见病、多发病有显著影响,通过气象预报可提前对疾病进行预测。本文针对气象因素是否与颅内感染的发生有关及其病理、生理机制作一综述。

一、颅内感染的季节分布

病毒引起颅内感染存在季节性, Espinoza等^[1]对97例颅内感染者的病原体分析,发现肠道病毒感染患者达52.6%,其中82.9%患者于暖季发生,有研究表明,我国肠道病毒性脑

炎夏秋季^[2]多发;单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒感染多见于冬春季^[2];流行性腮腺炎病毒性脑炎在4~6月份、12~1月份高发,EB病毒和流感病毒各季节散发。病毒性脑炎/脑膜炎中,肠道病毒感染最常见,于夏秋季高发^[3]。

细菌引起的颅内感染也有季节性。赵小冬^[4]选取6所哨点医院监测上报的急性脑炎/脑膜炎病例资料,通过描述流行病学的方法观察到肺炎链球菌感染全年均可发生,夏季是季节性高峰,以冬季最低,与每个月平均温度密切相关; Ndow等^[5]对塞内加尔2012年895例脑膜炎奈瑟菌感染的脑脊髓膜炎疫情分析,其中776例(86.8%)于3~7月份发病,高峰在4月份(35.8%); Schaaf等^[6]研究提示,结核性脑膜炎主要集中在冬季末春季初发病,可能因此时气候干燥,结核分枝杆菌在空气中存活时间长,加之前几周日照时间短,维生素D吸收少^[7],使患者机体抗结核能力下降,导致发病率上升。

此外,伯氏疏螺旋体导致的神经莱姆病多发于夏季,为蜱传播疾病。新型隐球菌脑膜炎^[8]、脑囊虫病^[9]和化脓性脑膜炎^[9]无明确的季节性。衣原体、支原体、真菌、原虫、

蠕虫、HIV和朊病毒等引起的颅内感染,多为个案报道。

二、颅内感染病原体与气象因素的相关性

(一) 引起人类颅内感染的病毒

传染性的虫媒病毒(主要致病原是流行性乙型脑炎病毒,东、西部马脑炎病毒,圣路易斯脑炎病毒等),传染性的非虫媒病毒(主要致病原是流感病毒、肠道病毒和流行性腮腺炎病毒),类感染性脑炎(主要是麻疹病毒),慢病毒、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒和巨细胞病毒等。其中与气象因子有关的脑炎致病原如下:

1. 流行性乙型脑炎病毒:可引起流行性乙型脑炎(简称乙脑),Impoinvil等^[10]通过对乙脑患者资料进行泊松模型统计分析发现,降水量、最低温度、南方涛动指数与乙脑发病率呈正相关,其中降水量滞后1个月(发病率增加3%),最低温度滞后6个月(发病率增加100%)和南方涛动指数滞后6个月(发病率增加40%),这些因素可影响蚊虫的密度,从而造成乙脑的流行。周毅彬等^[11]研究提示,蚊虫密度与最低气温、日照时数呈负相关,与20~20降雨量(即前一日20:00到次日20:00总降雨量)、相对湿度、日平均风速、20:00温度、8:00气压呈正相关,其中与最低气温的相关性最大。

2. 人类肠道病毒:人类肠道病毒性脑炎是常见的病毒性脑炎之一,主要有脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒A和B、埃可病毒。有关人肠道病毒引起的疾病与气象因素的相关性,小儿手足口病研究较多^[12],有报道提示气温每增高1℃则增加9.47%的病例,而大气压力每上升1 hPa(1 hPa=0.75 mmHg)病例数则下降7.53%,相对湿度每增加1%则病例数增加0.67%,日平均风速大可增加2.18%或4.57%的病例,可能由于低大气压使人体免疫力减低,高温时人体容易接触该病毒污染的生水,而日平均风速大利于病毒在空气中传播。

3. 流行性腮腺炎病毒:脑炎和脑膜炎是流行性腮腺炎主要严重并发症之一。杨超等^[13]研究发现,该病毒所致感染与平均湿度关系密切,其临界值为58%~70%。此外,发病率与当年、1年前、2年前、3年前的风速、降水量和低云量呈正相关^[14]。而且该病毒高度嗜神经,实验室数据表明,中枢神经系统感染约占50%^[15]。故可参照其与气象因子的规律以避免颅内感染的发生。

国外有研究发现^[16],2011年夏秋季暴发的穆雷谷脑炎病毒性脑炎是因当时重大洪水导致蚊子大量繁殖以及随后的病毒复制;欧洲西尼罗河病毒性脑炎的暴发主要与高温天气有关^[17];瑞典的蜱传脑炎在温暖潮湿的天气中易传播^[18],虽然我国鲜有这些病毒,但可根据国外经验对我国病毒与气象进行观察和发病预测。

(二) 引起颅内感染细菌

其中革兰阳性菌有肺炎链球菌以及李斯特杆菌,革兰

阴性菌有脑膜炎奈瑟菌及小细胞多形性嗜血杆菌。神经外科手术后颅内感染多由葡萄球菌引起,其他致病菌包括结核分枝杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、沙门菌、弗里德伦德尔杆菌、淋球菌和炭疽杆菌等,其中与气象因素有关的细菌性脑炎/脑膜炎致病菌研究如下:

1. 肺炎链球菌:是社区获得性肺炎的重要致病菌,严重者会引起脑膜炎。Shaikh等^[19]对纳瓦布沙阿83例成人肺炎链球菌感染的脑膜炎分析发现,在气温高、相对湿度低的夏季病例数最多。唐文燕等^[20]研究提示新生儿肺炎在2月份、12月份合并脑膜炎等严重并发症的病例数最多,因这两个月气象特点是温度低,气压高。故推断成人在夏季干燥环境容易发生化脓性脑膜炎,而新生儿在寒冷环境中抵抗力低,发生肺部感染时易合并颅内感染严重并发症。

2. 脑膜炎奈瑟菌:为流行性脑脊髓膜炎的致病菌,但某些情况下会发生感染,引起败血症和脑膜炎。Loh等^[21]研究证实环境温度增加使脑膜炎奈瑟菌发生免疫逃逸,脑膜炎奈瑟菌有3个独立的RNA热敏原件在此过程中发挥作用,温度增加作为一个“危险信号”,使其防御人体免疫反应。气候变化时,发生流感等炎症使鼻咽温度升高,可使鼻咽共生菌脑膜炎奈瑟菌繁殖增加,发生免疫逃逸,引起颅内感染。

3. 结核分枝杆菌:可引起结核性脑膜炎;VISSER等^[22]发现结核性脑膜炎和3个月前日照时间相关(发病率比每100 h日照时间RR=0.69, P=0.002),而日照时间与维生素D的吸收有关,多项研究^[23-24]表明,维生素D缺乏可使免疫系统的辅助T细胞水平下降,导致结核性脑膜炎的发生。

(三) 引起颅内感染的其他病原体

1. 新型隐球菌:新型隐球菌脑膜炎是中枢神经系统最常见的真菌感染。新型隐球菌主要分布在鸽子粪中,鸽子和其他鸟类为其中间宿主,与热带和亚热带气候区的桉树有关^[25]。Lopez等^[26]对来自墨西哥的20例新型隐球菌脑膜炎回顾性研究发现,有14例患者居住在气候温和的墨西哥城区,6例来自热带和亚热带气候区。Kuroki等^[27]将泰国发生新型隐球菌感染的艾滋病流行区进行环境隔离,分离房屋中鸡粪里的隐球菌,发现旱季时36/150(24%)房屋分离出隐球菌,而雨季仅为6/150(4%)。由此推断隐球菌可能更喜欢温和干燥的环境。

2. 阿米巴原虫:原发性阿米巴脑膜炎是由福氏耐格里阿米巴或棘阿米巴引起感染。多项个案报道表明,该感染主要发生在青年人,接触到夏季温暖的淡水池和储水池^[28-29]而发病。

3. 螺旋体:苍白密螺旋体是密螺旋体的主要代表,可致神经梅毒,在温暖、潮湿、季节性降雨和天气恶劣时发病率升高^[30];伯氏疏螺旋体是疏螺旋体的主要代表,可导致莱姆病,为蜱传疾病,草地、灌木丛中有大量的伯氏

疏螺旋体, 此类环境气温变化小, 空气湿度大, 当人体接触就有可能感染; 同样, 神经系统钩端螺旋体病高发于温暖、潮湿的环境。

三、相关的气象因素致病机制

感染的发生需同时具备病原体、宿主和环境3个因素, 而气象因素属于主要的环境因素, 同时, 气象变化可以引起机体的一些病理生理变化, 从而造成感染, 具体机制为:

1. 气温: 乙型脑炎病毒、流行性腮腺炎病毒和脑膜炎奈瑟菌等引发的颅内感染与最低温度呈正相关。杨思俊等^[31]将108只大鼠分为20℃、4℃和-12℃共3个环境温度组, 观察到大鼠的TLR4、CD4⁺CD25⁺及CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg表达率在4~-12℃组均低于20℃组, 而这些分子在机体免疫过程中发挥重要作用, 间接说明低温时机体易发感染。而且低温时红细胞的变形性差、脆性高、易聚集, 使血液黏度增加, 另外, 低温时兴奋交感神经而使血管痉挛, 造成缺氧、脑部血管收缩、脑循环障碍, 这时病原菌就容易进入血脑屏障, 导致颅内感染的发生。

而肠道病毒引发的颅内感染与日最高气温呈正相关, 是由于天气炎热时食物较易腐败, 加之食用生水、生食频繁, 肠道病毒感染几率增加。

2. 气压: 流行性腮腺炎病毒引起的颅内感染与日平均气压呈负相关, 在低压天气下, 氧分压低, 人体动脉血氧分压和饱和度也随之降低, 当血氧饱和度降低到一定程度, 即可引起各器官组织供氧不足, 产生功能或器质性变化, 出现缺氧症状, 进而使人体抵抗力下降, 当该病毒进入人体, 就容易通过血脑屏障引发颅内感染。

人类肠道病毒引起的颅内感染与气压呈正相关, 这是因城市污染严重, 大量废气、烟尘在高压时弥散于空气中不易消散^[32], 附着在空气悬着物上的病原体进入人体, 增加颅内感染机会。

3. 相对湿度: 虫媒病毒感染与湿度呈正相关, 湿度虽不直接影响幼虫变化, 但影响成蚊存活时间, 湿度大, 适宜蚊虫的滋生繁殖, 种群数量增加^[33], 这样依靠虫媒传播的病原体接触机体的机会增加, 颅内感染发病率也就随之升高。

4. 降水量: 降水量较大时, 局部地区空气湿度会增高, 易于病原微生物的繁殖。而局部地区降水稀少, 空气相对湿度低, 空气中漂浮的颗粒物多, 由于气道黏膜损伤、细胞毒作用致纤毛清除力下降, 分泌增加, 使利用呼吸道进入并以气溶胶吸入或感染性鼻咽分泌物机械传送的致病原散播, 发生感染, 严重者病原体会通过血行途径引发颅内感染。

5. 平均风速: 流行性腮腺炎病毒、蚊虫密度和平均风

速呈正相关。一方面, 平均风速间接影响平均温度和平均相对湿度, 风速大, 平均温度低, 相对湿度低, 皮肤黏膜干燥, 病原体容易进入机体; 另一方面, 平均风速可影响蚊虫的传播, 进而影响其携带病原的传染。

6. 日照时间: 蚊虫的种群密度与日照时间呈负相关, 是由于蚊虫在低温、短光照条件下, 体内脂肪含量多、寿命长, 在高温、长光照条件下, 则脂肪含量少、寿命短^[34]。而结核性脑膜炎的发病率与日照时间呈负相关, 是由于在紫外线照射下, 皮肤中的7-脱氢胆固醇迅速转化成维生素D₃原, 然后再转化成维生素D₃, 因而日照时间直接影响维生素D的水平。维生素D可以调节通过维生素D受体表达的免疫系统的辅助T细胞, 当维生素D水平下降, 免疫功能下降, 结核性脑膜炎就容易发生^[35]。

综上所述, 颅内感染的发生机制复杂, 病因诊断的确诊率和时效性等均面临不少困难, 目前治疗棘手, 因此, 临床上应遵循预防为主的原则, 采取相应的措施控制危险因素以免发病。通过研究气象因素与颅内感染的相关性, 探讨各气象因子的变化是否会作为触发因素, 导致病原体进入中枢神经系统引起急性发病, 可为危险人群的预防制定合理的方案。

在未来研究中应注意以下几个方面: ①进一步加强气候变化与颅内感染病原体、媒介生物、机体生理变化间关系的研究; ②通过不断完善和引入更为先进合理的模型, 加强基于气象因子的不同疾病早期预警系统开发; ③加强在气候变化背景下, 风险区划和脆弱人群识别等媒传疾病防控和适应机制研究。

因颅内感染病原体繁多, 本文仅简单综述了各病原体致病的一般气象规律, 气象因素与颅内感染的相关性则更希望确定气象因素是否作为颅内感染发生的诱因“扳机”之一, 以便对颅内感染高危人群实施更有效的预防措施, 仍需进一步研究气象因素对机体的生理、病理和免疫等机制。

参 考 文 献

- [1] Espinoza IO, Ochoa TJ, Mosquito S, et al. Enteroviral central nervous system infections in children treated at a hospital in Lima, Peru[J]. Rev Peru Med Exp Salud Pública, 2011, 28(4):602-609.
- [2] 巴庆华. 病毒性脑炎脑脊液病毒特异性抗体ELISA检测结果分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2013, 8(10):944-948.
- [3] Joshi R, Kalantri SP, Reingold A, et al. Changing landscape of acute encephalitis syndrome in India: A systematic review[J]. Natl Med J India, 2012, 25(4):212-220.
- [4] 赵小冬. 济南市急性脑炎/脑膜炎症候群监测病例流行特征与病原谱分析[D]. 山东大学, 2012:28-52.
- [5] Ndow G, Manga NM, Ba IO, et al. Role of *Neisseria meningitidis* W135 in the cerebrospinal meningitis outbreak in Senegal in 2012: epidemiological and biological characteristics[J]. Int J Infect Dis, 2014, 21(Suppl 1):148.

- [6] Schaaf HS, Nel ED, Beyers N, et al. A decade of experience with Mycobacterium tuberculosis culture from children: a seasonal influence on incidence of childhood tuberculosis[J]. Tubercle Lung Dis,1996,77(1):43-46.
- [7] Saccone D, Asani F, Bornman L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment,genetics and epigenetics[J]. Gene,2015,561(2):171-180.
- [8] Le T, Wolbers M, Chi NH, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam[J]. Clin Infect Dis,2011,52(7):945-952.
- [9] 何俊琪, 何红彦, 崔会娟, 等. 石家庄地区中枢神经系统感染的住院资料分析[J]. 中华神经科杂志,2007,40(10):671-674.
- [10] Impoinvil DE, Ooi MH, Diggle PJ, et al. The effect of vaccination coverage and climate on Japanese encephalitis in Sarawak, Malaysia[J]. PLoS Negl Trop Dis,2013,7(8):1-9.
- [11] 周毅彬, 冷培恩, 顾君忠, 等. 上海市白纹伊蚊密度与气象因素关系的研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2014,25(5):405-407.
- [12] Li T, Yang Z, Di B, et al. Hand-foot-and-mouth disease and weather factors in Guangzhou, Southern China[J]. Epidemiol Infect,2014,142(8):1741-1750.
- [13] 杨超, 郭淑珍, 周浩, 等. 高寒地区气象因素对城市主要传染病消长的影响研究[J]. 中国初级卫生保健,2011,25(4):79-82.
- [14] 张轩, 贺娟. 北京地区1990年-2004年流行性腮腺炎发病与气象因素的相关性研究(英文)[J]. 中华中医药杂志,2014,29(5):1740-1745.
- [15] Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, et al. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus[J]. J Pathol,2015,235(2):242-252.
- [16] Selvey LA, Dailey L, Lindsay M, et al. The changing epidemiology of Murray Valley encephalitis in Australia: the 2011 outbreak and a review of the literature[J]. PLoS Negl Trop Dis,2014,8(1):e2656.
- [17] Platonov AE, Tolpin VA, Gridneva KA, et al. The incidence of West Nile disease in Russia in relation to climatic and environmental factors[J]. Int J Environ Res Public Health,2014,11(2):1211-1232.
- [18] Jaenson TG, Hjertqvist M, Bergström T, et al. Why is tick-borne encephalitis increasing? A review of the key factors causing the increasing incidence of human TBE in Sweden[J]. Parasit Vectors,2012,5:184.
- [19] Shaikh S, Shaikh RB, Faiz MS. Seasonal paradox in acute meningitis at Nawabshah[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2003,13(4):207-209.
- [20] 唐文燕, 刘淮, 谭玮, 等. 不同季节气候与新生儿肺炎发生规律的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2013,28(3):439-442.
- [21] Loh E, Kugelberg E, Tracy A, et al. Temperature triggers immune evasion by *Neisseria meningitidis*[J]. Nature,2013,502(7470):237-240.
- [22] Visser DH, Schoeman JF, Furth AM. Seasonal variation in the incidence rate of tuberculous meningitis is associated with sunshine hours[J]. Epidemiol Infect,2013,141(3):459-462.
- [23] Arnedo PA, Juan CJV, Romeu GA, et al. Vitamin D status and incidence of tuberculosis among contacts of pulmonary tuberculosis patients[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2015,19(1):65-69.
- [24] Salimi S, Farajian M, Alavi N, et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes with pulmonary tuberculosis[J]. Biomed Rep,2015,3(2):189-194.
- [25] Manoj KP, Narahari NK, Venugopal JA, et al. Pulmonary cryptococcosis with *Cryptococcal meningitis* in an immunocompetent host[J]. Lung India,2014,31(2):152-154.
- [26] Lopez MR, Soto HJL, Ostrosky ZL, et al. *Cryptococcus neoformans* var. gattii among patients with *Cryptococcal meningitis* in Mexico. First observations[J]. Mycopathologia,1996,134(2):61-64.
- [27] Kuroki M, Phichaichumpon C, Yasuoka A, et al. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* from an endemic region of HIV-associated cryptococcosis in Thailand[J]. Yeast,2004,21(10):809-812.
- [28] Yoder JS, Eddy BA, Visvesvara GS, et al. The epidemiology of primary amoebic meningoencephalitis in the USA, 1962-2008[J]. Epidemiol Infect,2010,138(7):968-975.
- [29] Sharma A, Sharma A, Guleria S. Successful treatment of a case of primary amoebic meningoencephalitis: How important is history taking[J]. Indian J Crit Care Med,2015,19(2):126-127.
- [30] Vinetz JM. Leptospirosis is everywhere, just have to know what to look for. But how?[J]. Swiss Med Wkly,2004,134(23-24):331-332.
- [31] 杨思俊, 胡微煦, 文珠, 等. 冷应激对大鼠细胞免疫的影响[J]. 现代预防医学,2014,41(12):2215-2219.
- [32] 安爱萍, 郭琳芳, 董慧清. 我国大气污染及气象因素对人体健康影响的研究进展[J]. 环境与职业医学,2005,22(3):279-282.
- [33] Jetten TH, Focks DA. Potential change in the distribution of dengue transmission under climate warming[J]. Am J Trop Med Hyg,1997,57(3):285-297.
- [34] 刘凤梅, 甄天民, 王怀位, 等. 光周期和温度对3种蚊虫寿命影响的观察[J]. 中国寄生虫病防治杂志,1998,11(1):58-60.
- [35] Zhan Y, Jiang L. Status of vitamin D, antimicrobial peptide cathelicidin and T helper-associated cytokines in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis[J]. Exp Ther Med,2015,9(1):11-16.

(收稿日期: 2015-10-13)

(本文编辑: 孙荣华)

张晓芳, 李常新. 颅内感染与气象因素相关性研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017,11(1):10-13.