

流行性脑脊髓膜炎 77 例临床预后分析

徐葵花¹ 张莉¹ 陈峰² 王彩红²

[摘要]目的:探讨流行性脑脊髓膜炎(流脑)患者的临床特征和预后。方法:对 77 例流脑患者的季节分布、年龄分布、临床特征及预后、并发症进行总结,并分析实验室检查结果。结果:77 例患者平均年龄为(23.96±18.21)岁。临床特点以发热、头痛、意识障碍及皮肤淤点、淤斑为主。普通型 55 例,暴发型 22 例,病死 4 例,未愈自动出院 6 例,并发弥漫性血管内凝血、休克、脑疝、呼吸衰竭等多器官功能损害者预后较差。13 例细菌学培养脑膜炎奈瑟菌阳性,部分标本进行分群,其中 C 群 7 例。结论:流脑病例并发其他系统损害者多,病情较重,可能与细菌菌群变迁有关。

[关键词] 脑脊髓膜炎;脑膜炎奈瑟菌;预后

[中国图书资料分类号] R 515.2 [文献标识码] A

Prognostic features of epidemic cerebrospinal meningitis: a report of 77 cases

XU Kui-hua¹ ZHANG Li¹ CHEN Feng² WANG Cai-hong²

(1. Department of Infectious, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Bengbu Center for Disease Control and Prevention, Bengbu Anhui 233000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the prognostic features of patients with epidemic cerebrospinal meningitis. **Methods:** The seasonal and age distribution, the clinical features and prognosis, and the complications of epidemic cerebrospinal meningitis were analyzed among 77 patients treated in our hospital. **Results:** The mean age of all cases was (23.96±18.21) years old. The main clinical features were as follows: fever, headache, conscious disturbance and petechia or ecchymosis of skins. In all 77 cases, 55 cases were ordinary type and 22 cases fulminant type. Four patients died in hospital and 6 patients were discharged from hospital without recovery. The factors associated with bad outcome were DIC, shock, cerebral hernia, respiratory failure or other organ function lesions. Neisseria meningitidis were found through bacteriologic culture in 13 cases, and some were identified as serogroup C. **Conclusions:** Multiple organ function lesion is a significant characteristic for epidemic cerebrospinal meningitis. The symptoms of the patients are usually heavier, and it maybe was correlated with vibration of bacterial community.

[Key words] epidemic cerebrospinal meningitis; neisseria meningitidis; prognosis

流行性脑脊髓膜炎(epidemic cerebrospinal meningitis, ECM)是由脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*, Nm)引起的急性呼吸道传染病,起病急,病情发展快,病死率高。2003 年以来,我省合肥、皖南山区等均有 ECM 疫情发生^[1]。现就近 6 年我院 ECM 的临床特征及预后进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2005 年 1 月至 2010 年 4 月,我院共收治 77 例 ECM 患者,男 37 例,女 40 例;年龄 2~74 岁,其中 10~19 岁 44 例(57.14%)。

1.2 方法 病例诊断标准按照《流脑诊断标准及处理原则》(GB16884-1997)进行。77 例患者中,确诊 19 例,临床诊断 58 例。其中普通型 55 例,暴

型 22 例。

1.3 统计学方法 采用 *t*(或 *t'*) 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 季节分布 入院时间集中在每年 1~4 月,2005~2010 年 1~4 月发病数分别为 15、10、21、7 例,2005~2009 年 5~12 月发病数分别为 3、3、1、3、1、2、4、7 例。

2.2 年龄分布 年龄 2~74 岁,其中 ≤9 岁 8 例,10~19 岁 44 例(57.14%),60 岁以上 7 例。

2.3 临床特征及预后

2.3.1 临床分型 普通型 55 例;暴发型 22 例。休克型 7 例,病死 3 例,未愈 1 例;脑膜脑炎型 12 例,未愈 5 例;混合型 3 例,病死 1 例。

2.3.2 临床转归 院外病程 6~120 h,其中起病 24 h 内急诊入院者 53 例,24~48 h 10 例;6 例患者起病后以弥漫性血管内凝血(DIC)、急性白血病收住血液科。1 例有甲状腺功能亢进史收住内分泌科

[收稿日期] 2011-01-20

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 感染病科,安徽 蚌埠 233004; 2. 安徽省蚌埠市疾病预防控制中心 233000

[作者简介] 徐葵花(1969-),女,副主任医师。

后转入我科。入院后 24 h 内病死和未愈自动出院各 2、4 例,入院后第 4、9 天各病死 1 例,入院后第 5、13 天未愈自动出院各 1 例,其余患者均治愈或好转出院,平均住院 11.59 d。入院时除 1 例无发热外,其余均有急性发热,其中体温超过 39℃ 51 例。全身皮肤广泛淤点、淤斑 9 例,典型的呈地图样分布

(见图 1)。暴发型 ECM 中有抽搐、不同程度意识障碍、并发其他系统损害、休克、未愈和病死均多于普通型 ECM ($P < 0.05 \sim P < 0.01$),而 2 组院外病程、皮肤散在的淤点、淤斑或疱疹的发生差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。



图 1 流脑几种临床特征表现

表 1 2 组患者临床表现及预后比较 [n; 百分率 (%)]

| 分组 | n | 病程 24 h 内 | 意识障碍 | 抽搐 | 皮肤淤点、淤斑 | 疱疹 | 并发其他系统损害 | 休克 | 未愈 | 病死 |
|----------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
| 普通型 | 55 | 40(72.73) | 29(52.73) | 8(14.55) | 31(56.36) | 32(58.18) | 1(1.82) | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) |
| 暴发型 | 22 | 13(59.09) | 17(77.27) | 10(45.45) | 13(59.09) | 10(45.45) | 15(68.18) | 8(36.36) | 6(27.27) | 4(18.18) |
| 合计 | 77 | 53(68.83) | 46(59.74) | 18(23.38) | 44(57.14) | 42(54.55) | 16(20.78) | 8(10.39) | 6(7.79) | 4(5.19) |
| χ^2 | — | 1.36 | 3.94 | 8.38 | 0.05 | 1.03 | 38.11 | 18.58 | 12.69 | 7.18 |
| P | — | >0.05 | <0.05 | <0.01 | >0.05 | >0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

2.3.3 并发症 并发 DIC 6 例,皮肤感染 2 例,口腔霉菌感染 2 例,肺部感染 4 例,急性肾功能不全 4 例,多器官功能损害 4 例,失语 2 例,偏瘫 1 例,缺氧性脑病后植物状态 1 例,脑疝 4 例,呼吸衰竭 9 例,干性坏疽(见图 1) 3 例(截肢 2 例)。

2.4 实验室检查

2.4.1 血常规 2 组患者血白细胞和血小板差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$) (见表 2)。其中有 5 例普通型患者血白细胞数正常。

表 2 2 组患者血白细胞和血小板检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | n | 白细胞 ($\times 10^9/L$) | 血小板 ($\times 10^9/L$) |
|-----|----|-------------------------|-------------------------|
| 普通型 | 55 | 18.83 \pm 7.18 | 161.62 \pm 65.78 |
| 暴发型 | 22 | 23.85 \pm 8.76 | 95.86 \pm 69.88 |
| t | — | 2.60 | 3.89 |
| P | — | <0.05 | <0.01 |

2.4.2 血生化检查(检查取入院第 1 次结果)

2 组病例中血糖升高、低钾血症、低钠血症及低氯血症发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高、天门冬氨酸氨基转移酶

(AST) 升高、低钙血症发生率和肾功能损害差异均有统计学意义 ($P < 0.01$) (见表 3)。

2.4.3 脑脊液检查 部分患者因入院时 DIC 或休克未作腰穿。入院后 64 例进行脑脊液检查,16 例颅内压 $> 400 \text{ mmH}_2\text{O}$,脑脊液性状混浊 60 例,呈化脓性改变 6 例,脑脊液 WBC 数 $< 1000 \times 10^6/L$,普通型和暴发型患者脑脊液 WBC 和乳酸差异均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表 4)。治疗 6 ~ 13 d 后 28 例再做腰穿,脑脊液 WBC (29.96 ± 50.82) $\times 10^6/L$,乳酸浓度 (3.02 ± 2.00) mmol/L。

2.4.4 细菌学检查 脑脊液涂片发现革兰阴性双球菌 14 例,淤点、淤斑涂片发现革兰阴性双球菌 2 例。脑脊液或血培养阳性 13 例,其中血培养阳性 2 例,脑脊液普通和 L 型培养均阳性 1 例。部分标本送往蚌埠市或安徽省疾病预防控制中心进行分群,其中 Nm A 群 1 例, B 群 1 例, C 群 7 例。9 例细菌培养阳性标本药敏试验显示对氨苄西林、头孢唑林、头孢吡肟、头孢曲松均敏感,而对磺胺甲基异恶唑、利福平、苯唑西林、头孢他啶、阿米卡星及环丙沙星等均有不同程度的耐药。

表 3 2 组患者血生化检查结果比较 [n; 百分率(%)]

| 分组 | n | ALT 升高 | AST 升高 | 低钾 | 低钠 | 低氯 | 低钙 | 血糖升高 | 肌酐升高 | 尿素氮升高 |
|----------|----|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 普通型 | 55 | 5(9.09) | 7(12.73) | 4(7.27) | 10(18.18) | 10(18.18) | 5(9.09) | 39(70.91) | 0(0.00) | 0(0.00) |
| 暴发型 | 22 | 10(45.45) | 10(45.45) | 5(22.73) | 6(27.27) | 5(22.73) | 11(50) | 15(68.18) | 12(54.55) | 14(63.64) |
| 合计 | 77 | 15(19.48) | 17(22.08) | 9(11.69) | 16(20.78) | 15(19.48) | 16(20.78) | 54(70.13) | 12(15.58) | 14(18.18) |
| χ^2 | — | 11.03 | 9.97 | 2.29 | 0.33 | 0.02 | 13.59 | 0.06 | 31.51 | 38.61 |
| P | — | <0.01 | <0.01 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | <0.01 | >0.05 | <0.01 | <0.01 |

表 4 2 组患者脑脊液检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | n | CSF 白细胞 ($10^6/L$) | CSF 生化(mmol/L) | | | |
|-----|----|-------------------------|-----------------|---------------|-------------------|-------------------|
| | | | 葡萄糖 | 氯化物 | 蛋白定量 | 乳酸 |
| 普通型 | 52 | 11 099.37 ± 11 281.65 | 2.00 ± 0.92 | 107.58 ± 6.99 | 1.50 ± 1.04 | 12.77 ± 5.78 |
| 暴发型 | 12 | 6 232.67 ± 4 256.40 | 2.49 ± 0.92 | 109.18 ± 9.20 | 3.07 ± 2.67 | 16.50 ± 3.31 |
| t | — | 2.45 [△] | 1.66 | 0.67 | 2.00 [△] | 2.99 [△] |
| P | — | <0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | <0.05 |

△示 t 值

2.5 治疗及预后 所有患者给予大剂量青霉素、头孢曲松或氯霉素联合治疗,及时有效的脱水、抗 DIC、抗休克及气管插管等相应治疗,部分患者早期加用丙种球蛋白、小剂量肝素和肾上腺糖皮质激素,除 4 例病死、6 例未愈自动出院外,其余患者均治愈或好转出院。

3 讨论

根据 Nm 荚膜抗原特异性的不同,Nm 可分为 13 个血清群,即 A、B、C、H、I、K、L、M、X、Y、Z、29E 和 W135(D 群不再被认可),其中 A、B、C、Y 和 W135 群为主要流行菌群。在亚洲和非洲以 A 群和 C 群为主,在欧洲和美洲多数由 B 群和 C 群所致。W135 群的发病呈增多趋势。近年来,在非洲尼日尔发现 X 群 Nm 的感染显著增加^[2]。我国一直以 A 群为流行优势菌株,自 1982 年普遍接种 A 群 ECM 多糖疫苗以来,我国 ECM 发病率逐年下降。历史上,安徽省是 ECM 高发地区之一,又是近年来最早出现 C 群 ECM 疫情地区之一,C 群 Nm 已经成为安徽省流行优势菌群^[3],已经证实主要是由一种新出现的 ST-4821 型 C 群 Nm 菌株引起^[4]。而蚌埠市为安徽省 ECM 年发病率居前 3 位的城市之一(0.89/10 万)^[5]。

本组患者 1~4 月发病 53 例(68.83%),每年 10~12 月病例逐渐增加,发病年龄以 2~19 岁年龄组为主(67.53%),60 岁以上成人感染发病占 9.09%,与国外文献报道^[6]的高发人群不同。夏秋季有散在发病,发病年龄有后移趋势,原因可能是青

少年或成人未接种 ECM 二价多糖菌苗(A+C),而预防接种使人群产生针对某血清群的免疫压力,会促使病原体变异^[7],另外,人群针对性免疫压力会引起病菌寄生环境改变,使得非疫苗针对性血清群病菌得以优势生长,这些可能与流行优势血清群转变有关。

院外病程中除 1 例无发热外,其余均有急性发热,以高热为主,伴有头痛、颈抵抗及不同程度的意识障碍。入院时有意识障碍、抽搐或休克者提示预后不良。本组 ECM 病例中暴发型高达 28.57%,暴发型 ECM 的发病机制是内毒素血症导致的急性微循环障碍,从而引起感染性休克、DIC,造成全身广泛的病理损害,这种多系统损害以皮肤损害最常见。病死病例以暴发休克型及并发多器官功能损害的病例为主,因此临床医生既要兼顾抗感染和炎症免疫治疗,又要实行各脏器功能均衡支持。

暴发型病例外周血象中 WBC 升高、血小板降低、低钙血症和肝肾功能损害表现尤其突出,但多例普通型病例出现血白细胞数正常,应引起临床医生的重视。ECM 患者的脑脊液外观多呈“淘米水样”化脓性改变,脑脊液 WBC 数低者,多为院外曾予抗菌药物、败血症、脑膜炎早期或休克的患者。暴发型病例脑脊液 WBC 数升高,葡萄糖浓度降低、蛋白定量和乳酸浓度升高,与普通型病例比较有统计学意义。治疗 6~13 d 后,28 例患者再做腰穿,脑脊液 WBC 数及乳酸浓度未恢复正常,是否须延长疗程,有待进一步探讨。

(下转第 1193 页)

血浆中 EGFR 基因突变检测可以作为靶向治疗的参考,而尿中尚未能检测出 EGFR 突变,其 DNA 提取方法、测序技术等需要进一步优化。我们将在后续的试验中,留取患者接受任何治疗前的标本,尽量避免化疗等抗肿瘤治疗影响外周血或尿中 DNA 的含量,避免对检测 EGFR 基因突变状态产生影响。

[参 考 文 献]

- [1] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [2] Asano H, Toyooka S, Tokumo M *et al.* Detection of EGFR gene mutation in lung cancer by mutant-enriched polymerase chain reaction assay [J]. *Clin Cancer Res* 2006, 12(1): 43-48.
- [3] Bai H, Mao L, Wang HS *et al.* Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stages III β to IV non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol* 2009, 27(16): 2653-2659.
- [4] He C, Liu M, Zhou C *et al.* Detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by mutant-enriched PCR assay for prediction of the response to gefitinib in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Int J Cancer* 2009, 125(10): 2393-2399.
- [5] Kimura H, Suminoe M, Kasahara K *et al.* Evaluation of epidermal growth factor receptor mutation status in serum DNA as a predictor of response to gefitinib (IRESSA) [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(6): 778-784.
- [6] 董强刚, 韩宝惠, 黄进肃, 等. 晚期肺癌血清游离 DNA 中 EGFR 外显子 19 的基因突变研究 [J]. *肿瘤*, 2006, 26(1): 59-63.
- [7] Su YH, Wang M, Brenner DE *et al.* Detection of mutated K-ras DNA in urine, plasma, and serum of patients with colorectal carcinoma or adenomatous polyps [J]. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1137: 197-206.
- [8] Schiller JH, Harrington D, Belani CP *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer [J]. *N Engl J Med* 2002, 346(2): 92-98.
- [9] Janne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(14): 3227-3234.
- [10] Rieley GJ, Politi KA, Miller VA *et al.* Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res* 2006, 12(24): 7232-7241.
- [11] Jiang B, Zhu ZZ, Liu F *et al.* Prevalence of mutation in the epidermal growth factor receptor gene in Chinese patients with non-small cell lung cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006, 18(8): 635.
- [12] Pathak AK, Bhutani M, Kumar S *et al.* Circulating cell-free DNA in plasma/serum of lung cancer patients as a potential screening and prognostic tool [J]. *Clin Chem* 2006, 52(10): 1833-1842.
- [13] Su YH, Wang M, Brenner DE *et al.* Human urine contains small, 150 to 250 nucleotide-sized, soluble DNA derived from the circulation and may be useful in the detection of colorectal cancer [J]. *J Mol Diagn* 2004, 6(2): 101-107.

(本文编辑 姚仁斌)

(上接第 1189 页)

本组 ECM 患者中,被检测出 Nm C 群 7 例, A 群 1 例, B 群 1 例, 与钱怀斌等^[8]报道相一致。7 例 C 群 ECM 中普通型 6 例, 暴发脑膜脑炎型 1 例, 与在挪威曾发现的高毒力株 C 群 ECM ST-32 和 ST-11 引起的病死率高达 21.1% 和 18.2% 不相符^[9], 不同地区 C 群 ECM 临床分型和病死率有差别, 原因可能是感染菌株的基因核苷酸序列之间有差异。

[参 考 文 献]

- [1] 倪进东, 刘丹青, 沈永刚, 等. 安徽省流行性脑脊髓膜炎流行趋势分析 [J]. *中国公共卫生* 2010, 26(2): 192-193.
- [2] Boissier P, Nicolas P, Djibo S *et al.* Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger [J]. *Clin Infect Dis* 2007, 44(5): 657-663.
- [3] 戴冰, 倪进东, 靳玉惠, 等. 合肥市流行性脑脊髓膜炎流行特征分析 [J]. *中国公共卫生* 2009, 25(1): 79-80.
- [4] Shao Z, Li W, Ren J *et al.* Identification of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C clone from Anhui province, China [J]. *Lancet* 2006, 367(9508): 419-423.
- [5] 刘丹青, 王建军, 王斌冰, 等. 安徽省 C 群流行性脑脊髓膜炎人群分布特征研究 [J]. *中华疾病控制杂志* 2010, 14(3): 240-244.
- [6] O'Brien JA, Caro JJ, Getsios D. Managing meningococcal disease in the United States: hospital case characteristics and costs by age [J]. *Value in Health* 2006, 9(4): 236-243.
- [7] Diggle MA, Clarke SC. Increased genetic diversity of *Neisseria meningitidis* isolates after the introduction of meningococcal serogroup C polysaccharide conjugate vaccines [J]. *J Clin Microbiol* 2005, 43(9): 4649-4653.
- [8] 钱怀斌, 何泽民, 符小兰. 44 例流行性脑脊髓膜炎的调查分析 [J]. *现代预防医学* 2006, 33(2): 168-171.
- [9] Smith I, Caugant DA, Høiby EA *et al.* High case-fatality rates of meningococcal disease in Western Norway caused by serogroup C strains belonging to both sequence type (ST)-32 and ST-11 complexes, 1985-2002 [J]. *Epidemiol Infect*, 2006, 134(6): 1195-1202.

(本文编辑 姚仁斌)