

传染病诊疗方案(2023年版)解读

《流行性脑脊髓膜炎诊疗方案(2023年版)》解读

权敏 毕红霞 吕晓菊*

(四川大学华西医院感染性疾病中心, 成都 610041)

摘要: 流行性脑脊髓膜炎是由脑膜炎奈瑟菌感染引起的一种急性化脓性脑脊髓膜炎, 临床主要表现为发热、皮肤黏膜瘀点瘀斑、头痛, 严重者可有意识障碍、脑疝等, 死亡风险高。流脑的诊断需结合流行病学史、临床表现及病原学检查等综合判断, 治疗首选青霉素G, 重症者需同时给予各器官系统支持治疗。脑膜炎球菌疫苗是防控流脑最有效的措施, 应当根据不同地区流行菌株血清群的不同选择恰当的疫苗接种。

关键词: 流行性脑脊髓膜炎; 脑膜炎奈瑟菌; 诊断; 治疗; 疫苗

中图分类号: R978.1 文献标志码: A

Interpretation of *Diagnosis and Treatment Plan for Epidemic Cerebrospinal Meningitis (2023 Edition)*

Quan Min, Bi Hongxia, and Lü Xiaojū

(Center for Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract Epidemic cerebrospinal meningitis is an acute, purulent cerebrospinal meningitis caused by a *Neisseria meningitidis* infection. Its clinical manifestations mainly include fever, skin and mucosal ecchymosis, headache. In severe cases, consciousness disorder, brain hernia, etc. might be induced, which has a high risk of death. The diagnosis of epidemic cerebrospinal meningitis requires a comprehensive assessment based on epidemiological history, clinical manifestations, and pathogen examination. Penicillin G is preferred for treatment, and support treatment for various organ systems should be given simultaneously in severe cases. The meningococcal vaccine is the most effective measure for preventing and controlling meningitis, and appropriate vaccination should be selected based on the different serotypes of epidemic strains in different regions.

Key words Epidemic cerebrospinal meningitis; *Neisseria meningitidis*; Diagnosis; Treatment; Vaccine

流行性脑脊髓膜炎(epidemic cerebrospinal meningitis, 流脑)是由脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)感染引起的急性化脓性脑脊髓膜炎, 起病急、进展快、病情危重, 个别存活者可遗留长期后遗症。该疾病死亡风险高, 病死率可达15.9%^[1]。

目前脑膜炎仍然是全球公共卫生的重大挑战, 脑膜炎奈瑟菌作为4大主要引起细菌性脑膜炎病原体之一(<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>), 需持续关注其流行情况。2021年9月全球传染病疫情概要指出流脑病死率居第五, 死亡病

收稿日期: 2024-02-27

作者简介: 权敏, 女, 生于1993年, 博士, 讲师, 主要研究方向为感染性疾病基础与临床, E-mail: 1432440029@qq.com

*通信作者, E-mail: Lvxi@scu.edu.cn

例数位于第四^[2]。流脑在全球范围内可呈散发、小范围流行,也可呈大范围暴发流行。

流脑属于《中华人民共和国传染病防治法》中的乙类传染性疾病。本文对国家卫健委印发的2023年新版《流行性脑脊髓膜炎诊疗方案》^[3]进行解读,内容涵盖病原学、流行病学特征、临床表现、诊治及预防等方面,旨在强化流脑防控理念,促进临床医生对流脑的早期识别、合理诊治及恰当预防。

1 病原学

脑膜炎奈瑟菌,也称脑膜炎球菌(*Neisseria meningitidis*),是革兰阴性、呈肾形的双球菌,具有荚膜和鞭毛。根据荚膜多糖的结构和特征,脑膜炎奈瑟菌可分为12个特征性的血清群和不可分组血清群,前者包括A、B、C、W、X、Y、Z、E、H、I、K和L^[4]。侵袭性脑膜炎球菌病(invasive meningococcal disease, IMD)主要由6个血清群(A、B、C、W、Y和X)所致,不可分组血清群通常不致病。

本版诊疗方案未提及全球脑膜炎奈瑟菌对抗菌药物敏感性变迁情况。2019年发表的全球荟萃分析和系统回顾研究指出,IMD发病率最高和最低的血清群分别为血清群B(48.5%)和X(0.7%)^[5]。美国疾病与预防控制中心2012—2016年数据显示,分离的695株脑膜炎奈瑟菌,以血清群B、C和Y为主,对头孢噻肟、头孢曲松和美罗培南等均敏感,79%含有嵌合体*penA*基因突变,其中0.9%对青霉素、氨苄西林、环丙沙星或左氧氟沙星耐药,同时监测到2019—2020年青霉素中介菌株不断增加^[1]。欧洲2008—2017年监测数据显示,IMD以血清群B和C为主,W和Y发生率增加^[6]。非洲2003—2016年共有5249例IMD,以血清群W和B为主,对头孢曲松、青霉素和环丙沙星敏感率分别为100%、95%和99.9%^[7]。摩洛哥2010—2019年流脑数据显示,血清群B为主,24%对青霉素G敏感性下降,未检出耐药菌株,对第三代头孢菌素均敏感^[8]。爱尔兰共和国1996—2016年分离出的1359株脑膜炎奈瑟菌中,以血清群B为主,均对头孢噻肟、环丙沙星和利福平敏感,87%对青霉素敏感^[9]。拉丁美洲一项文献回顾研究显示,血清群B、C和W多见^[10]。澳大利亚2019年监测数据显示,以血清群B、W和Y

为主,分离的167株脑膜炎奈瑟菌对头孢曲松和环丙沙星均敏感,0.6%对青霉素耐药^[11]。日本2003—2020年分离出的290株脑膜炎奈瑟菌均对头孢曲松、美罗培南和利福平敏感,检出2株阿奇霉素耐药菌株,青霉素和环丙沙星中介菌株分别占27.9%和10.3%^[12]。中国台湾地区2003—2020年分离出的脑膜炎奈瑟菌主要以血清群B为主^[13]。中国2010—2020年关于IMD流行血清群荟萃分析数据显示,主要血清群为B、C和W;2015年以来,血清群B占比快速增加^[14]。广东省2007—2019年检出的脑膜炎奈瑟菌株对头孢曲松、氯霉素、利福平、美罗培南等均敏感,对青霉素和氨苄西林的耐药率分别为3.2%和0^[15]。浙江省2011—2021年分离出的35株脑膜炎奈瑟菌对青霉素的耐药率高达22.86%^[16]。

2 流行病学特征

2.1 传染源

本版诊疗方案较2005年版诊疗要点^[17]新增了传染源部分,包括流脑患者和脑膜炎球菌带菌者。脑膜炎球菌只感染人类,无动物传染源。该方案未提及全球流脑及带菌者流行情况,不同地区不同人群发生率各异。欧洲监测数据显示,IMD发病率在2008年和2017年分别为0.95/100,000人和0.62/100,000人,降低了34.4%^[6]。非洲IMD发病率由2003年的0.97/100,000人降至2016年的0.23/100,000人,降低了76%^[7]。中国台湾地区在1993—2020年IMD的发病率低,年发病率为0.009/100,000~0.204/100,000人^[13];江西省2004—2018年流脑年均发病率为0.040/100,000人^[18];福建省2000—2018年流脑年均发病率为0.018/100,000人^[19];江苏省1999—2017年流脑年均发病率为0.058/100,000人^[20];辽宁省2006—2019年流脑年均发病率为0.030/100,000人^[21];山西省2006—2018年流脑年均发病率为0.027/100,000人^[22]。中国疾控中心2015—2019年流脑监测数据显示,年均发病率为0.78/10,000,000人^[23]。总体而言,中国流脑的发病率是降低的。带菌者作为潜在的传染源,是导致流脑发生的主要源头。2020年1篇文献综述共纳入美洲和亚洲12个国家地区,美洲和亚洲脑膜炎奈瑟菌带菌率分别为1.6%~9.9%和1.4%~14.2%^[24]。中国2005—

2022年荟萃分析显示,脑膜炎奈瑟菌总体带菌率为2.86%,不同地区、不同年龄带菌率不同,吉林地区带菌率为0,而新疆地区高达15.50%; ≥ 15 岁组带菌率最高(4.38%),0~6岁组最低(1.01%)^[25]。

2.2 传播途径

本版诊疗方案较2005版诊疗要点新增了传播途径部分,脑膜炎奈瑟菌可定植于10%的人类鼻咽部,主要通过呼吸道飞沫传播。由于脑膜炎奈瑟菌体外存活时间短,通常不通过物品间接传播,但哺乳、接吻及同寝等密切接触可能引起 ≤ 2 岁婴幼儿感染^[26]。有研究指出,尼泊尔2017—2019年IMD家庭接触者带菌率为15%^[27]。

2.3 易感人群

本版诊疗方案较2005版诊疗要点新增了此部分,指出人群普遍易感流脑,6月龄~2岁时发病率最高,随着年龄的增长发病率降低。欧洲2008—2017年监测数据显示,婴儿和1~4岁儿童IMD发病率下降, ≥ 65 岁人群发病率增加了51.7%^[6]。在澳大利亚,婴儿IMD发病率最高,其次是青少年和年轻人^[28]。希腊的一项研究显示,2006—2016年0~4岁人群IMD发生率最高(2.9~7.7/100,000人), ≥ 20 岁人群发生率有所增加^[29]。江西省2004—2018年流脑病例以15岁人群居多^[18],福建省2000—2018年流脑患者以7~15岁人群为主^[19],江苏省1999—2017年流脑发病主要为 < 15 岁儿童^[20],辽宁省2006—2019年流脑发病集中在 < 20 岁^[21],山西省2006—2018年流脑人群集中在 < 20 岁^[22]。

3 发病机制

本版诊疗方案指出脑膜炎奈瑟菌定植于鼻咽部后,人体免疫力正常可快速将其杀灭,或成为带菌者;若人体免疫力降低或病原菌毒力较强时,病原菌可侵入人体、进入血液,引起菌血症、败血症,如穿过血-脑屏障,可引起化脓性脑脊髓膜炎。

细菌释放的内毒素可致全身施瓦兹曼反应,激活补体,产生血清炎症因子,引起微循环障碍甚至休克。根据病原菌侵入部位的不同,可分为败血症期和脑膜炎期。在败血症期,病原菌常常累及皮肤血管内皮导致栓塞、坏死和出血,从而引起皮肤黏膜出现瘀点瘀斑。由于血栓的形成、血小板减少或

内毒素作用,各内脏器官可有不同程度出血。在脑膜炎期,脑膜及脊髓膜血管内皮细胞肿胀、坏死、出血及通透性增加,重者出现脑实质水肿或充血,严重者可出现颅内高压甚至发生脑疝。

4 病理改变

本版诊疗方案较2005版新增了此部分,阐明脑膜炎奈瑟菌所致的病理改变。主要病变为血管内皮的损害,血管壁可有炎症、坏死和血栓形成,血管周围、皮下、黏膜和浆膜可有出血,严重者皮肤黏膜、心、肺和胃肠道等器官脏器可出现广泛性出血。此外,脑膜病变主要以软脑膜为主,早期呈现为充血、少量浆液性渗出和局灶性小出血点,后期可有大量纤维蛋白、中性粒细胞及细菌的出现,病变可累及大脑半球和颅底,引起视神经、面神经及听神经等脑神经损害,严重者可累及脑实质。

5 临床表现

2005年版诊疗要点指出流脑潜伏期1~10 d,短者数小时,多为2~3 d。本版诊疗方案提出潜伏期为1~7 d,一般为2~3 d,可能有更短或更长者,取决于细菌暴露量与宿主免疫功能高低。对于分型,本版诊疗方案较前新增了慢性败血症型,单独列出了特殊人群流脑的特点。

5.1 普通型

5.1.1 前驱期

以低热、咳嗽及鼻塞等上呼吸道症状为主,仅部分患者可有此表现。约持续1~2 d。

5.1.2 败血症期

可无前驱期症状,突发高热、寒战,体温迅速升至40℃左右,可伴中枢神经系统症状,如头痛、神志淡漠等。多数患者可有皮肤黏膜瘀点瘀斑,严重者瘀点瘀斑迅速增多、范围广泛,甚至出现皮肤坏死。可持续1~2 d。

5.1.3 脑膜炎期

此期症状可与败血症期症状同时出现,主要表现为剧烈头痛,恶心,喷射状呕吐,躁动,查体可出现颈项强直、克尼格(Kernig)征及布鲁津斯基(Brudzinski)征等脑膜刺激征。严重者可表现为谵妄、抽搐及意识障碍。可持续2~5 d。

5.1.4 恢复期

患者体温逐渐下降至正常, 皮肤黏膜瘀点瘀斑逐渐消退, 意识及精神状态好转。此外, 约10%的患者在此期可出现唇周疱疹。

5.2 暴发型

少数患者起病急骤, 病情凶险, 进展迅速, 若不及时救治, 常于24 h内死亡。

5.2.1 休克型

多见于儿童, 主要表现为循环衰竭, 出现面色苍白、脉搏细速、四肢厥冷、唇及指端发绀、血压下降、尿量减少甚至无尿等。若出现皮肤黏膜瘀点瘀斑增多甚至融合成片、血小板明显减少、凝血酶原时间延长、纤维蛋白原减少及D-二聚体升高时应高度警惕并发DIC。查体脑膜刺激征大多缺如, 脑脊液检查多正常或仅细胞数轻度增加。

5.2.2 脑膜脑炎型

主要表现为脑膜和脑实质的损害, 可在24 h内出现反复惊厥、意识障碍, 严重者可并发脑疝。

5.2.3 混合型

兼具上述两种分型的临床表现, 常同时或先后出现。此型是本病最严重的类型。

5.3 轻型

主要表现为低热、轻微头痛、咳嗽等上呼吸道症状, 亦可有少许皮肤黏膜出血点。

5.4 慢性败血症型

本型少见, 多见于免疫力低下或有其他慢性疾病患者中, 主要表现为超过一周的间断畏寒、寒战、发热、皮疹及关节痛等^[30]。其中, 皮疹多呈充血性斑丘疹, 也可为结节样红斑。四肢关节痛多呈游走性, 发热时为甚。

5.5 特殊人群流脑的特点

5.5.1 婴幼儿

由于患儿颅骨骨缝及囟门未闭, 颅内高压表现不明显, 可为前凶隆起、张力高。

5.5.2 老年人

由于基础疾病多、免疫力低下, 临床表现通常不典型, 外周血白细胞计数也可不升高, 预后差, 病死率高。

5.6 并发症与后遗症

本版诊疗方案未提及流脑相关并发症与后遗症。脑膜炎球菌病患者有11%~19%可能出现长期并发症, 如慢性疼痛、皮肤瘢痕、神经损伤、脑损伤、关节炎及感染后炎症综合征等^[31]。流脑后遗症包括颅神经受损、脑实质受损所致瘫痪、癫痫和精神行为异常等^[32]。

6 实验室检查

本版诊疗方案较2005年版在病原学检测方法上新增了病原体核酸检测。

6.1 血常规

白细胞计数升高, 通常以中性粒细胞升高为主。

6.2 脑脊液检查

脑脊液压力升高, 外观浑浊, 白细胞计数可明显增高至成千上万, 以多核细胞为主; 糖和氯化物明显降低, 蛋白含量升高。

6.3 病原学检查

血液、瘀点瘀斑组织液、脑脊液样本均可用于病原学诊断。健康人咽喉部带菌率较高, 故咽拭子标本通常不用于流脑病原学诊断。需注意所有标本一经采集, 应当立即送检, 以床旁及时接种最佳。

6.3.1 细菌涂片革兰染色镜检

瘀点瘀斑组织液和脑脊液涂片革兰染色镜检可在多核细胞中查见革兰染色阴性肾形双球菌。

6.3.2 细菌培养

血液、瘀点瘀斑组织液及脑脊液培养使脑膜炎球菌生长。

6.3.3 核酸检测

血液、瘀点瘀斑组织液及脑脊液测出脑膜炎球菌核酸阳性。本版诊疗方案未具体指出核酸检测方法, 包括环介导等温扩增(loop mediated isothermal amplification, LAMP)、多重实时PCR、新兴的分子检测手段宏基因组测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)等^[33]。

6.3.4 抗原抗体检查

本版诊疗方案相比2005年版侧重于抗原抗体检测阳性的判别, 提出在流脑急性期脑脊液或/和血液脑膜炎球菌特异性多糖抗原检测阳性, 血清IgG抗体

阳转或恢复期较急性期抗体滴度呈4倍及以上升高。

7 诊断

流脑的诊断主要根据流行病学史、临床表现和实验室检查等综合判断。

7.1 疑似病例

本版诊疗方案对疑似病例的定义有别于2005年版，2005年版指出疑似病例为有流脑的流行病学史、临床表现及脑脊液检查符合化脓性脑膜炎；而本版则指出在流脑流行季节，有相关临床表现或脑脊液检查符合化脓性脑膜炎。

7.2 临床诊断病例

本版诊疗方案指出同时满足：流脑疑似病例伴有皮肤黏膜瘀点瘀斑和瘀点瘀斑组织液、脑脊液涂片查见革兰染色阴性肾形双球菌，而2005年版诊疗要点并未指出需满足病原学涂片镜检阳性。

7.3 确诊病例

本版诊疗方案指出疑似或临床诊断病例，具有以下病原学任一项者为流脑确诊病例：

(1)血液、瘀点瘀斑组织液和脑脊液培养示脑膜炎球菌生长；

(2)血液、瘀点瘀斑组织液和脑脊液脑膜炎球菌核酸检测阳性；

(3)脑膜炎球菌特异性多糖抗原检测阳性；

(4)血清脑膜炎球菌IgG抗体阳转或恢复期较急性期滴度呈4倍及以上升高。

在2005年版诊疗要点中阐明临床诊断病例基础上，符合病原学或血清学检测阳性可诊断为确诊病例。

8 鉴别诊断

本版诊疗方案指出流脑主要需与其它病原体所致化脓性脑膜炎(包括早期结核性脑膜炎)相鉴别。此外，还需与上呼吸道感染、其他原因的败血症、各种原因的紫癜、脑脓肿、其他病毒性脑膜炎(含流行性乙型脑炎)及脑炎相鉴别。

对于其他病原体所致化脓性脑膜炎，病原体包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等，这些细菌无明显季节性，散发为主，确诊主要依赖于病原学的检测。此外，结核分枝杆菌所致早期化脓性脑膜炎需注意，通常伴有结核消耗症状，

如低热、盗汗、消瘦等，脑脊液细胞数初期可能以多核为主，逐渐变为以单核为主；脑脊液涂片可查见抗酸染色阳性杆菌；外周血T-SPOT、脑脊液结核分枝杆菌培养或核酸检测阳性可确诊。

9 治疗

在治疗上，本版诊疗方案主要侧重于一般治疗、抗菌方案的选择、器官系统的支持治疗以及中医治疗；2005年版诊疗要点则按照临床表现分型阐述治疗方案。

9.1 一般治疗

按照呼吸道传染病隔离。患者需卧床休息，注意维持内环境稳定。密切监测病情变化，预防并发症。对于暴发型流脑需严密监测生命体征，特别是瞳孔和呼吸节律的变化。高热患者可进行物理降温或予退热药物，注意各器官系统功能支持。

9.2 抗菌药物方案

流脑治疗的关键是早期、足量使用敏感且能穿透血-脑屏障的抗菌药物，疗程通常为7 d(必要时酌情延长)。在开始抗菌治疗前应当留取标本并立即送检。

9.2.1 青霉素类

首选窄谱青霉素G，也可选择广谱阿莫西林、氨苄西林(表1)。

9.2.2 头孢菌素类

青霉素过敏或耐药(MIC \geq 0.1 mg/L)时，可选用第三代头孢菌素，如头孢曲松、头孢噻肟(表1)。

2005年版诊疗要点指出尚未发现青霉素G耐药菌株。目前中国已有关于脑膜炎奈瑟菌对青霉素耐药的报道，可用头孢曲松或美罗培南治疗。氯霉素因其骨髓抑制副作用需慎用。

9.3 管理各器官系统功能

9.3.1 降颅压治疗

及早发现脑水肿，积极脱水治疗，预防脑疝。临床常使用20%甘露醇快速静脉滴注，必要时联用利尿剂。如果颅内高压明显，脑脊液明显化脓性改变，应酌情给予腰大池持续引流，降颅压并引流排出脓性脑脊液。还提出在脱水治疗同时，注意保持呼吸道通常畅，意识障碍患者必要时行气管插管或气管切开或呼吸机辅助治疗。

表1 不同年龄段流脑患者抗菌药物及其他药物剂量推荐

Tab. 1	Recommend dosages of antibacterials and other medications for patients with epidemic cerebrospinal meningitis in different age group		
药物	成人及 ≥12岁	儿童(<12岁)	备注
青霉素类			
青霉素G	1600~2400万 IU/d, ivgtt, 分为q4~6h给药	20~40万 IU/(kg·d), ivgtt, 分为q4~6h给药, 最大剂量不超成人剂量	
阿莫西林	3~4 g/d, ivgtt, 分为q6~8h给药	50~100 mg/(kg·d), ivgtt, 分为q6~8h给药	
氨苄西林	8~12 g/d, ivgtt, 分为q4~6h给药	200~300 mg/(kg·d), ivgtt, 分为q4~6h给药	
头孢菌素类			
青霉素过敏或耐药时			
头孢曲松	2~4 g/d, ivgtt, 分为q12~24h给药	50~100 mg/(kg·d), ivgtt, 分为q12~24h给药, 最大剂量不超成人剂量	
头孢噻肟	8~12 g/d, ivgtt, 分为q6h给药	200~300 mg/(kg·d), ivgtt, 分为q6h给药	
美罗培南	6 g/d, ivgtt, 分为q8h给药	120 mg/(kg·d), ivgtt, 分为q8h给药	青霉素及头孢菌素过敏者
去甲肾上腺素	0.1~1.0 μg/(kg·min)	0.02~0.1 μg/(kg·min)	需监测血流动力学, 若剂量达0.25~0.5 μg/(kg·min)后平均动脉压(MAP)仍不达标者, 加用血管加压素
血管加压素	最大量 0.03 U/min		使用去甲肾上腺素和血管加压素后MAP仍不达标者, 加用肾上腺素
肾上腺素	0.01~0.02 μg/(kg·min)		
多巴酚丁胺	2~20 μg/(kg·min)		休克伴心衰, 在容量状态+动脉血压足够时, 组织灌注仍持续不足, 可加用多巴酚丁胺
氢化可的松	3~5 mg/(kg·d)		经充分扩容且足量血管活性药物后, MAP仍不能纠正者可使用, 总疗程3~5 d
甲基泼尼松龙	1~2 mg/(kg·d)		

9.3.2 抗休克治疗

在充分液体复苏的基础上, 合理使用血管活性药物(表1)。推荐在复苏前3 h至少输注30 mL/kg的晶体溶液进行复苏, 当需要大量晶体液时, 推荐联合使用人血白蛋白。血管活性药物首选去甲肾上腺素, 根据情况可联合使用血管加压素, 若仍无法维持血压可加用肾上腺素。2005年版诊疗要点推荐的血管活性药物大不相同, 常用山莨菪碱、多巴胺和间羟胺等。对于使用充分扩容和足量血管活动药物仍不能维持血压者, 可使用糖皮质激素, 如氢化可的松或甲基泼尼松龙, 疗程通常为3~5 d(见表1)。

9.3.3 DIC治疗

若无出血禁忌, 可予以肝素或低分子肝素抗凝, 同时根据实验室检查结果输注成分血。

9.4 中医治疗

相比2005年版诊疗要点, 本版诊疗方案新增了中医治疗措施。细节参见诊疗方案相关内容。

10 预防

10.1 一般预防

本版诊疗方案较2005版诊疗要点新增了此版块, 指出要保持良好的生活习惯, 生活环境需干净整洁、通风, 在流脑流行季节避免前往人流密集、通风条件差的场所。

10.2 疫苗接种

本版诊疗方案较前增加了流脑疫苗接种内容, 指出接种脑膜炎球菌疫苗是防控流脑感染与传播最有效的措施, 具体接种详情参考《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021年版)》执行。目前中国上市的脑膜炎球菌疫苗主要包括脑膜炎球菌多糖疫苗(meningococcal polysaccharide vaccine, MPSV)、脑膜炎球菌多糖结合疫苗(meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV)和含MPCV的联合疫苗^[34]。2021年发表的一项荟萃分析和文献回顾研究指出, C群、ACWY群脑膜炎球菌结合疫苗和外膜囊泡疫苗(outer membrane vesicle, OMV)能够有效减少IMD的发生; 少数研究表明单价C群结合疫苗可减少鼻咽部带菌, 但尚无证据表明ACWY群脑膜炎球菌疫苗、OMV和重组B群疫苗可减少

鼻咽部带菌^[35]。南澳大利亚研究结果显示,青少年接种多组分蛋白B群脑膜炎球菌疫苗(Serogroup B meningococcal four component vaccine, 4CMenB)可以降低B群脑膜炎球菌病发生率^[28]。此外,本版诊疗方案尚无对于高危人群接种推荐。丹麦一项研究共纳入1977—2018年1221例患者,结果指出肝肾疾病、免疫紊乱、肿瘤、实体器官移植患者发生IMD病风险增加2~40倍^[36]。对于流脑疫情所开展的应急疫苗接种,应当根据地区流行菌株类型的不同选择适当的疫苗。

参考文献

- [1] Potts Caelin C, Rodriguez-Rivera Lorraine D, Retchless Adam C, et al. Antimicrobial susceptibility survey of invasive *Neisseria meningitidis*, United States 2012—2016[J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(11): 1871-1875.
- [2] 韩辉, 伍波, 贾娇娇, 等. 2021年9月全球传染病疫情概要[J]. *疾病监测*, 2021, 36(10): 978-980.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卫生部关于印发《流行性脑脊髓膜炎诊疗方案(2023年版)》的通知[J]. *中华人民共和国卫生部公报*, 2023.
- [4] E Peterson M, Li Y, Shanks H, et al. Serogroup-specific meningococcal carriage by age group: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4): e024343.
- [5] Purmohamad A, Abasi E, Azimi T, et al. Global estimate of *Neisseria meningitidis* serogroups proportion in invasive meningococcal disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Microb Pathog*, 2019, 134: 103571.
- [6] Nuttens C, Findlow J, Balmer P, et al. Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017[J]. *Euro Surveill*, 2022, 27(3): 2002075.
- [7] Meiring S, Cohen C, de Gouveia L, et al. Declining incidence of invasive meningococcal disease in South Africa: 2003-2016[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(3): 495-504.
- [8] Mouss K A, Razki A, Hong E, et al. Epidemiological profile of *Neisseria meningitidis* in Casablanca, Morocco: 2010-2019[J]. *Access Microbiol*, 2020, 2(9): acmi000157.
- [9] E Bennett D, L Meyler K, T Cafferkey M, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive *Neisseria meningitidis* recovered in the Republic of Ireland, 1996 to 2016[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(6): 1127-1136.
- [10] Presa J V, Abalos M G, de Almeida R S, et al. Epidemiological burden of meningococcal disease in Latin America: A systematic literature review[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 85: 37-48.
- [11] M Lahra M, R Hogan T, National Neisseria Network, Australia. Australian meningococcal surveillance programme annual report, 2019[J]. *Commun Dis Intell*, (2018) 2020: 44.
- [12] Takahashi H, Marita M, Kamiya H, et al. Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* isolates in Japan between 2003 and 2020 and its genetic features[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(11): e0074423.
- [13] Chiou C, Liao Y, Chen B, et al. Demographic features of invasive meningococcal disease in Taiwan, China, 1993 to 2020, and genetic characteristics of *Neisseria meningitidis* isolates, 2003 to 2020[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0088222.
- [14] Xu J, Chen Y, Yue M, et al. Prevalence of *Neisseria meningitidis* serogroups in invasive meningococcal disease in China, 2010-2020: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(5): 2071077.
- [15] 刘美真, 梁剑, 李振翠, 等. 广东省2006—2021年流行性脑脊髓膜炎流行病学和病原学监测[J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(6): 659-665.
- [16] Zhang Y, Deng X, Jiang Y, et al. The epidemiology of meningococcal disease and carriage, genotypic characteristics and antibiotic resistance of *Neisseria meningitidis* isolates in Zhejiang Province, China, 2011-2021[J]. *Front Microbiol*, 2022, 12: 801196.
- [17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卫生部关于印发《流行性脑脊髓膜炎诊疗要点(2005年版)》的通知[J]. *中华人民共和国卫生部公报*, 2005.
- [18] 伍风云, 赵红平, 郑敏, 等. 2004—2018年江西省流行性脑脊髓膜炎流行病学分析[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(2): 207-210.
- [19] 谢芳钦, 罗朝晨, 李曲文, 等. 2000—2018年福建省流行性脑脊髓膜炎流行病学特征分析[J]. *预防医学论坛*, 2019, 25(8): 575-577.
- [20] 许燕, 刘元宝, 孙翔, 等. 1999—2017年江苏省流行性脑脊髓膜炎流行特征分析[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(17): 3089-3092.
- [21] 王燕, 顾松义, 付荣华, 等. 2006—2019年辽宁省流行性脑脊髓膜炎流行特征分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2021, 37(5): 662-665.
- [22] 梁海峰, 王慧, 张萍. 2006—2018年山西省流行性脑脊髓膜炎流行病学特征及菌群变迁趋势分析[J]. *预防医学论坛*, 2020, 26(1): 40-42.
- [23] 李军宏, 吴丹, 温宁, 等. 2015—2019年中国流行性脑脊

- 髓膜炎血清群分布特征[J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(3): 241-244.
- [24] Serra L, Presa J, Christensen H, *et al.* Carriage of *Neisseria meningitidis* in low and middle income countries of the Americas and Asia: A review of the literature[J]. *Infect Dis Ther*, 2020, 9(2): 209-240.
- [25] Yue M, Xu J, Yu J, *et al.* Carriage prevalence of *Neisseria meningitidis* in China, 2005-2022: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 594.
- [26] 汤健闻. 流行性脑脊髓膜炎的流行及防治研究概况[J]. 右江医学, 2006, (4): 429-431.
- [27] Sharma S, Acharya J, Caugant D A, *et al.* Meningococcal carriage among household contacts of patients with invasive meningococcal disease in Kathmandu, Nepal: A longitudinal study[J]. *Pathogens*, 2021, 10(7): 781.
- [28] McMillan M, Wang B, Koehler A P, *et al.* Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(1): e233-e237.
- [29] Flountzi A, Georgakopoulou T, Balasegaram S, *et al.* Epidemiology of invasive meningococcal disease in Greece, 2006-2016[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(12): 2197-2203.
- [30] Cardona R S B, do Carmo F, Beltrão S V, *et al.* Chronic meningococemia in a vertically HIV-infected adolescent[J]. *IDCases*, 2020, 20: e00764.
- [31] Nguyen N, Ashong D. Meningococcal Disease (*Neisseria meningitidis* infection) [Updated 2024 Feb 27]. In: StatPearls [Internet][EB/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>.
- [32] 中华预防医学会. 脑膜炎奈瑟菌感染的临床学进展[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(2): 238-242.
- [33] 石刚, 徐颖华, 叶强. 流行性脑脊髓膜炎的实验室分子诊断研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4): 539-542.
- [34] 中华预防医学会. 中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识(2023年版)[J]. 中国疫苗和免疫, 2023, 29(1): 90-101.
- [35] McMillan M, Chandrakumar A, Rachael Wang H L. Effectiveness of meningococcal vaccines at reducing invasive meningococcal disease and pharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(3): e609-e619.
- [36] Lundbo L F, Harboe Z B, Sandholdt H, *et al.* Comorbidity increases the risk of invasive meningococcal disease in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(1): 125-130.