

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20227920

· 综述 ·

细菌性脑膜炎概述

彭 忠¹, 李春辉², 陈焕春¹, 王湘如¹

(1. 华中农业大学动物医学院 农业微生物学国家重点实验室 生猪健康养殖协同创新中心, 湖北 武汉 430070; 2. 中南大学湘雅医院医院感染控制中心, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 社区获得性细菌性脑膜炎依然是一种在世界范围内具有较高发病率和病死率的感染性疾病,也是一种需要被紧急救治的疾病。早期准确诊断、及时治疗以及提前预防是有效降低细菌性脑膜炎发病率的关键因素。本文对引起细菌性脑膜炎的主要病原菌及其流行病学、细菌性脑膜炎的发生机制以及该病的诊断、治疗和预防现状进行综述,为进一步认识细菌性脑膜炎的发生发展及防控治疗提供参考。

[关键词] 细菌性脑膜炎; 病原学; 流行病学; 发生机制; 诊断; 治疗; 疫苗

[中图分类号] R515.2

An overview of bacterial meningitis

PENG Zhong¹, LI Chun-hui², CHEN Huan-chun¹, WANG Xiang-ru¹ (1. The Cooperative Innovation Center for Sustainable Pig Production, State Key Laboratory of Agricultural Microbiology, College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China; 2. Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] Community-acquired bacterial meningitis is still a worldwide infectious disease with high morbidity and mortality, it is also a disease that needs urgent treatment. Early and correct diagnosis, timely treatment and early prevention are the key factors to reduce morbidity of bacterial meningitis. This paper reviews the main pathogens, epidemiology and occurrence mechanism of bacterial meningitis as well as the current situation of diagnosis, treatment and prevention of this disease, so as to provide reference for further understanding of the occurrence, development, prevention, control and treatment of bacterial meningitis.

[Key words] bacterial meningitis; pathogenesis; epidemiology; occurrence mechanism; diagnosis; treatment; vaccine

细菌性脑膜炎(bacterial meningitis, BM)是指由于病原菌感染蛛网膜下腔从而导致宿主大脑皮层发生炎症的一种在世界范围内均具有较高发病率和病死率的感染性疾病^[1]。BM 每年在全球范围内造成数十万人死亡,并且 30%~50% 的存活者表现出不同程度的神经系统后遗症^[2]。在发达国家, BM 每年人群发病率约为 5/100 000(成年人);而在次发达国家,这一比例约为发达国家的 10 倍^[3]。BM 也

是兽医临床上常见的疾病之一,严重危害家畜、家禽及野生动物的健康安全和畜牧业的健康发展。

近年来,疫苗的大规模接种和医疗水平的大幅度提高较好地控制了 BM 在世界范围内的大流行^[1],但社区获得性 BM (community-acquired bacterial meningitis, CA-BM)依然是世界各国尤其是低收入国家引起较高发病率和病死率的重要疾病^[4]。近年来,随着研究的不断深入,人们对 BM 的发生机制已

[收稿日期] 2021-04-06

[基金项目] 国家自然科学基金(31902241、31772736);中国博士后科学基金(2018M640719)

[作者简介] 彭忠(1987-),男(汉族),湖北省武汉市人,副研究员,主要从事人兽共患病原菌的病原学和致病机制研究。

[通信作者] 王湘如 E-mail: wangxr228@mail.hzau.edu.cn

有较为清晰的认识。本文将重点围绕 BM 的病原学和流行病学特点、发病机制及诊断治疗现状进行综述,为进一步认识 BM 的发生发展及防控治疗提供参考。

1 BM 的病原学和流行病学

理论上,几乎所有对人或者动物具有致病性的细菌均可引起脑膜炎^[1]。历史上,流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)尤其是 b 型流感嗜血杆菌(Hib)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, SP)和脑膜炎奈瑟氏菌(*Neisseria meningitidis*, NM)是世界范围内引起 BM 的三大致病菌^[3]。然而随着预防措施的持续加强,尤其是 Hib 疫苗在儿童中的大规模接种,使流感嗜血杆菌脑膜炎在发达国家几乎被根除。取而代之的是 SP 成为引起非新生儿阶段群体脑膜炎的最常见病原菌。近年的研究^[5-6]表明,SP 和 NM 已成为引起 CA-BM 的最常见病原菌,但是这两种病原菌在不同的年龄群体以及不同地区间表现为不同的流行趋势。通常情况下,SP 脑膜炎多见于 5 岁以下的儿童以及 65 岁以上的老年群体^[7]。需要特别注意的是,临床上 SP 耐药菌株尤其是耐青霉素 SP 的增加正在加重其感染的治疗负担。在美国部分地区,耐药 SP 的流行高达 50%~70%,已经对临床治疗造成重要影响^[6]。NM 脑膜炎则多见于年轻成人,并且多表现为散发^[7]。NM 脑膜炎一般在冬季和早春达到发病高峰,其不同地区的发病率也不尽相同,小范围暴发可见于学校学生宿舍等人口聚集的地方,而其大规模流行亦可周期性地发生于撒哈拉以南的非洲、欧洲、亚洲和南美洲的许多地方^[8]。

在高收入国家,疫苗的广泛接种使 BM 发病率持续下降。在过去 10~20 年,芬兰、荷兰、美国等欧美国家 BM 发病率从每年 3%~4% 下降至每年 0.7/100 000~0.9/100 000^[8]。与欧美发达国家形成强烈对比的是布基纳法索、马拉维等非洲国家,BM 发病率仍以每年 10/100 000~40/100 000 的速度递增^[8-9]。

B 群链球菌(group B streptococcus, GBS)和单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)也是引起脑膜炎的常见病原菌^[6]。GBS 可引起新生儿败血症和脑膜炎;而 LM 引起的脑膜炎则多见于新生儿和酗酒、免疫力低下或铁过载的成年人以及妊娠妇女和老年群体。此外,尽管在常规接

种 Hib 疫苗的国家流感嗜血杆菌脑膜炎已经变得极少见,但是在世界上的许多地区尤其是低收入地区,Hib 依然是引起儿童脑膜炎的重要病原菌^[8]。已报道的可以引起脑膜炎的病原菌还包括脑膜炎球菌、大肠埃希菌(*Escherichia coli*)、多杀性巴氏杆菌(*Pasteurella multocida*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)^[2, 10-12]。我国曾在 1938—1977 年发生过 5 次 A 群脑膜炎球菌病(MenA)暴发,发病高峰出现在 1967 年,达 403/100 000;然而在 20 世纪 80 年代,由于 MenA 多糖疫苗的接种使该病的发病率大幅下降。20 世纪 50~80 年代,我国以 MenA 为主,流行菌株的序列型(sequence type, ST 型)ST5、ST3 和 ST7;2003 年 C 群脑膜炎球菌(ST4821)开始出现并流行;2006 年, W135 群脑膜炎球菌(ST11)开始出现并流行;2015 年开始出现 MenB (ST4821)的流行;2016 年,从我国天津一例患者体内分离出 NM 血清群 Y,但之后在我国并未出现 MenY 本土病例的报道^[10]。在部分养猪业比较发达的亚洲国家如中国、越南和泰国,R 群产溶血素链球菌(链球菌 2 型)也是导致脑膜炎的主要病原菌^[13]。

2 BM 发生的风险因素及机制

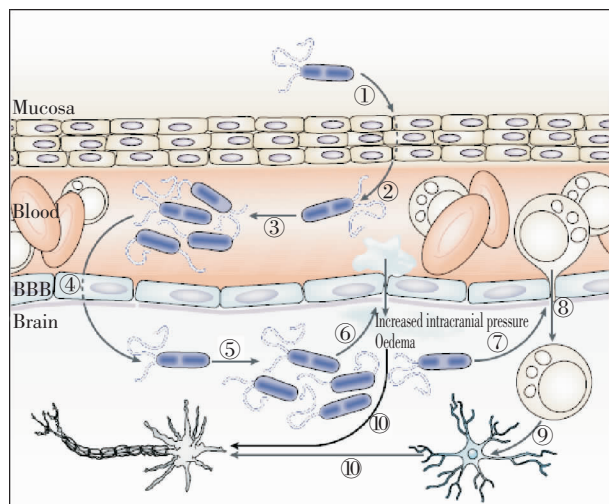
BM 发生的风险因素包括年龄、免疫功能、遗传因素以及不良的生活习惯^[6]。一般而言,新生儿和老年人是 BM 的多发群体;而免疫功能缺陷群体易暴露在某些病原菌如 SP 和 LM 引起脑膜炎的风险中;有某些免疫抑制性病原体如人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的 T 细胞缺失患者也容易患该病;遗传性因素如先天补体成分缺失或者无脾以及不良的生活和社交习惯如吸烟等也会增加 BM 的发生风险^[14-15]。此外,特定的种族也被发现具有更高的 BM 发病率,如印第安土著居民相对于美国普通群体而言具有更高的 Hib 脑膜炎发病率^[16]。

目前,关于 BM 的发生机制尚不完全清楚。致脑膜炎病原菌可通过血流或者经由与大脑邻近的部位如鼻旁窦、内耳乳突等感染到达蛛网膜下腔。病原菌随血流入侵一般被认为是其进入蛛网膜下腔的主要途径,涉及到病原菌的黏膜定植、侵入血液、在血液中生存和复制以及最终穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)等多个过程^[2, 6, 17],见图 1。其中病原菌在血液中生存、复制并形成高滴度的菌血症有助于病原菌随着血流到达 BBB^[17-18]。然而并非所有的个体在病原菌侵入血液后都会发生血流感

染。尽管对其中的相关机制还不十分清楚,但是已有研究表明这可能涉及到环境因素以及宿主和病原先天因素的相互作用。例如细菌血流感染多见于某些病毒如流感病毒感染之后的患者或者有不良生活习惯如吸烟、酗酒的患者^[14, 19]。此外,先天性无脾、补体缺失、接受过免疫抑制剂治疗以及抗体缺陷的患者也易发生血流感染^[20]。某些遗传因素如核转录因子 κ B 抑制因子 α (IkB α) 发生突变的个体或者是免疫相关受体分子如 Toll 样受体 9 分子发生基因突变的个体也容易发生 SP 或者脑膜炎球菌感染^[21-22]。

进入血流后,致脑膜炎病原菌可以在多种细菌表面成分如多糖荚膜以及表面蛋白(例如外膜蛋白 A、SP 表面蛋白 PspA、PspC 和溶血素蛋白 Ply;NM 的外膜蛋白 H 结合蛋白 fHbp、表面蛋白 NspA、孔蛋白 B 以及自动转运单白 Na1P 等)的帮助下抵抗细胞吞噬或膜攻击复合物(MAC)诱导的溶解作用从而实现生存和复制^[6],进而保证病原菌随血流到达 BBB。到达 BBB 后,致脑膜炎病原菌一般通过三种途径突破血脑屏障,即跨细胞途径(transcellular)、细胞旁路途径(paracellular)和木马途径(trojan-horse)^[11]。在跨细胞途径中,病原菌直接通过内化侵入和穿过脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cell, BMEC),不破坏细胞间的紧密连接;细胞旁路途径则是通过破坏细胞间的连接以及诱导细胞损伤来实现的;木马途径主要借助于感染的吞噬细胞实现,见图 2。跨细胞途径是绝

大多数致脑膜炎病原菌突破 BBB 的常见方式^[18]。当病原菌黏附到 BMEC 时会介导其在细胞中的内化,这一过程中病原菌会被细胞膜形成的膜结合液泡包裹,形成闭合的液泡并以该方式穿过 BMEC 单层细胞;在这一过程中病原菌既不会进入胞质,也不会胞内增殖,同时也不会影响 BMEC 的可塑性和完整性以及 BBB 的渗透性^[18, 23]。



①:病原菌在黏膜定植;②:病原菌进入血液循环;③:病原菌在血液中增殖,形成高滴度菌血症;④:病原菌穿过血脑屏障;⑤:病原菌入侵脑部及中枢神经系统;⑥:血脑屏障通透性升高;⑦:炎性细胞进入脑组织,脑脊液细胞增多;⑧:水肿及颅内压增高;⑨:进入中枢神经系统的白细胞及炎性细胞释放促炎因子作用于神经元;⑩:神经元损伤。

图 1 病原菌引起 BM 的一般过程^[12]

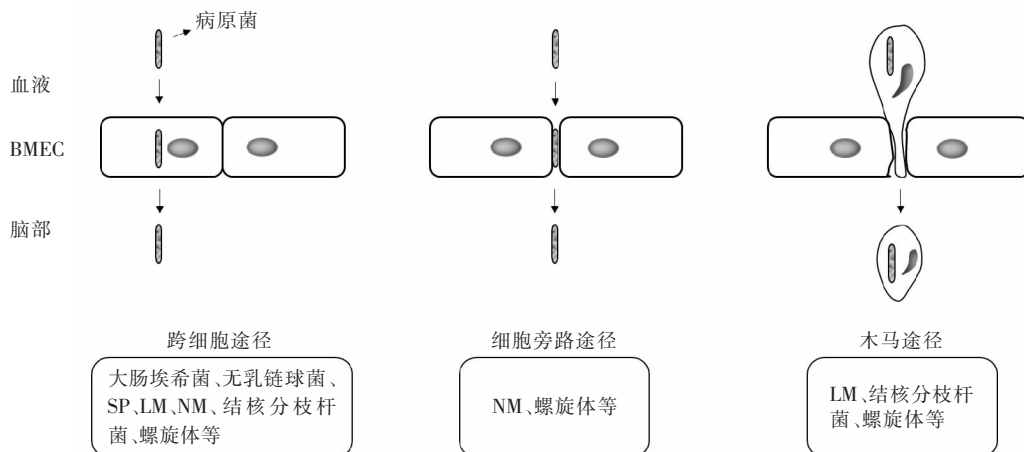


图 2 不同病原菌突破血脑屏障的作用机制

炎症反应是致脑膜炎病原菌感染过程中引起 BBB 通透性破坏的重要因素之一。在 BM 发生过程中,为了应对菌血症(有时也会伴随败血症性体

克)和中枢神经系统感染,内皮细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞、室管膜细胞甚至是巨噬细胞等会产生多种促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的释放,

启动炎症级联反应和免疫细胞招募,促进基质蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)产生;MMP 的产生会降解细胞外基质,增加 BBB 的通透性,而炎症级联反应会促进内皮细胞表面的黏附分子如 P-Selectin 和 E-Selectin、细胞间黏附分子 ICAM-1、血管细胞黏附蛋白 VCAM-1 等表达,这些黏附分子会招募多种白细胞迁移并黏附到 BMEC 细胞,产生对 BMEC 的毒性并引起 BMEC 凋亡,导致 BBB 通透性改变和破坏,随后多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN)进入脑部,最终引起颅内压升高、中枢炎症风暴、神经元损伤以及中枢神经系统机能紊乱甚至死亡^[18, 23]。此外,在急性脑膜炎病例中,脑血管内皮细胞还会产生内皮缩血管肽,内皮细胞和小胶质细胞还会产生活性氧(ROS)以及活性氮(RNS),这些分子均能加重脑部血管的损伤^[23]。

BM 发生过程中促炎因子的释放、炎症级联反应的启动以及免疫细胞招募与多种信号通路如 NF- κ B 信号、Toll 样受体信号(TLRs)、胞嘧啶结合寡聚结构域样受体信号(NLRs)的激活有关,其中以 NF- κ B 信号的激活尤为重要^[6, 24]。已有研究发现,当致脑膜炎病原菌黏附到 BMEC 时,其某些毒力因子(如 E. coli K1 的 IbeA 蛋白和 FimH 蛋白等)与细胞膜上的受体蛋白结合后会激活 I κ B 激酶(IKK)复合物($\alpha/\beta/\gamma$)。IKK 反过来使 NF- κ B 的抑制分子 I κ B α 磷酸化,进而导致 I κ B α 和 NF- κ B 的分离并最终导致 I κ B α 的降解。随后,活化的 NF- κ B 进入细胞核调控炎症因子、免疫受体及细胞黏附分子等的表达和嗜中性粒细胞以及单核细胞的招募,进而引发 BBB 通透性破坏等一系列反应;病原菌黏附入侵 BMEC、BMEC 中 NF- κ B 激活以及 PMN 穿过 BBB 被认为是 BM 发生的三个重要的标志性事件,其中 NF- κ B 的激活与 BBB 的破坏及 PMN 突破 BBB 引起炎症风暴直接相关^[24]。

3 BM 的诊断、预防及治疗

BM 作为一种需要被紧急救治的疾病,快速、准确的诊断和及时治疗尤为重要^[6]。临床症状可以帮助诊断 BM,但是最终结果应以实验室诊断为准。不同年龄阶段的患者可表现出不同的临床症状。一般而言,新生儿患者多表现出食欲减退、烦躁易怒、肌张力过高或张力减退、呼吸困难等非典型症状;此

外有 40% 以内的新生儿患者会出现发热,而有 35% 以内的新生儿患者会出现癫痫。非新生儿患者则可表现为头痛(83%)、颈部强直(74%)、发热(74% 患者体温 $>38^{\circ}\text{C}$)、恐光、恶心及呕吐等症状;部分成人患者还可见失语、轻偏瘫、癫痫、脑神经麻痹等局部性神经症状。需要注意的是,瘀斑皮疹常被作为脑膜炎球菌感染的一个标志,但也可见于 SP 感染的病例中。

对于疑似 BM 患者应进行腰椎穿刺,收集脑脊液(CSF)标本进行实验室检测。50%~80% 的患者也可通过血培养出病原菌。CSF 中白细胞的数量以及蛋白和葡萄糖的含量均可以作为诊断 BM 的重要指标。一般而言,对于 BM 患者,其往往表现为腰椎穿刺时压力升高,CSF 白细胞计数 $>1\ 000$ 个/ μL 、中性粒细胞计数增多、CSF 中蛋白含量升高 (>100 mg/dL)、葡萄糖含量下降 (<30 mg/dL)^[25]。需要注意的是,临床上有大约 0.2% 的 SP 脑膜炎患者和 10% 的脑膜炎球菌感染者不会表现出 CSF 细胞增多^[26]。因此,即便是对于白细胞计数正常的疑似患者,依然需要进行 CSF 细菌培养和 CSF 革兰染色检查。需要特别指出的是,临床上还应注意 BM 和病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎的鉴别诊断。

随着分子生物学技术的发展,近年来下一代测序技术(next-generation sequencing, NGS)也被应用于 BM 的快速诊断^[27-29]。相对于传统的诊断方法而言,NGS 诊断具备更高的敏感性、准确性和诊断效率^[30-31]。例如,在最近的一篇报道^[27]中,NGS 技术帮助 1 例临床症状疑似结核性脑膜炎,但最终确诊为 LM 感染的患者大大节约了诊断时间,为及时治疗提供了保证。此外,NGS 技术在快速诊断由新病原菌引起的脑膜炎病例以及开展病原菌溯源等方面也具备优势。在一项报道中,利用 NGS 技术发现导致日本一家农场工人脑膜炎的链球菌 2 型 ST28 与分离自猪体的链球菌亲缘关系较高,表明该型菌株可能来源于猪^[29]。

对于确诊患者应当及时给予抗菌药物治疗,但治疗早期抗菌药物的选择应基于患者的年龄、临床表现以及病原菌的药敏试验结果作出综合判断。在病原学未明确之前也可结合感染流行病学特点给予经验性抗感染治疗。不同感染病原菌 BM 患者抗菌药物治疗给药方案推荐^[6]见表 1。另外,在使用抗菌药物治疗的过程中应充分考虑细菌的耐药性问题,从而作出最佳的用药方案。

表 1 不同感染病原菌脑膜炎患者抗菌药物治疗给药方案

病原菌	药物敏感性测试	推荐治疗药物	替代药物
SP	青霉素 MIC<0.06 μg/mL	青霉素 G、阿莫西林或氨苄西林	头孢噻肟或头孢曲松
	青霉素 MIC>0.12 μg/mL		
	头孢噻肟或头孢曲松 MIC<1.0 μg/mL	头孢噻肟或头孢曲松	头孢吡肟或美罗培南
	头孢噻肟或头孢曲松 MIC>1.0 μg/mL	万古霉素与头孢噻肟或头孢曲松联合用药	万古霉素与莫西沙星联合用药
LM	-	阿莫西林、氨苄西林或青霉素	复方磺胺甲噁唑
NM	青霉素 MIC<1.0 μg/mL	青霉素 G、阿莫西林或氨苄西林	头孢噻肟或头孢曲松
	青霉素 MIC>1.0 μg/mL	头孢噻肟或头孢曲松	头孢吡肟、氟喹诺酮或美罗培南
无乳链球菌	-	阿莫西林、氨苄西林或青霉素 G	头孢噻肟、头孢曲松或万古霉素
流感嗜血杆菌	β-内酰胺酶阴性	阿莫西林或氨苄西林	头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟、氨曲南或氟喹诺酮
	β-内酰胺酶阳性	头孢噻肟或头孢曲松	头孢吡肟、氟喹诺酮或美罗培南
大肠埃希菌	-	阿莫西林或氨苄西林与 1 种氨基糖苷联合用药	头孢噻肟、头孢曲松或万古霉素

除了抗菌药物治疗外,接种疫苗也是预防 BM 发生的有效方法。第一代脑膜炎球菌、SP 以及 Hib 疫苗主要基于纯化的荚膜多糖研发,这些疫苗在 2 岁以下幼儿中的效果有限。目前使用的商业化疫苗多为包含荚膜多糖和载体蛋白等多种成分的疫

苗,这类蛋白-多糖疫苗能够有效激发不同人群甚至是新生儿的 T 细胞免疫应答;此外,还有基于蛋白抗原的 B 群 NM 疫苗^[15]。见表 2。这些疫苗的扩大接种可有效降低 BM 在世界范围内的发病率和病死率。

表 2 用于预防主要致脑膜炎病原菌的疫苗

疫苗设计	病原菌血清型	接种人群	已经使用的国家或地区
流感嗜血杆菌			
蛋白 + 多糖	B 型 多与联苗一起使用	新生儿	192 个国家和地区
SP			
蛋白 + 多糖	10 或 13 种血清型	10 价和 13 价疫苗多用于新生儿以及 5 岁以下幼儿	2014 年底已在 117 个国家的新生儿中使用;在美国作为 65 岁以上人群的常规疫苗
多糖	23 种血清型	2 岁以上的群体	在一些中等收入或高收入国家使用;多用于 65 岁以上人群或者处于高风险医疗状况的年轻人
NM			
蛋白 + 多糖	A 群单价苗	1~29 岁群体 9~18 个月婴幼儿常规使用	脑膜炎流行的国家
	C 群单价苗(常单独或者与 Hib 疫苗联合使用)	新生儿或者是 24 岁以下的成人	欧洲国家常规使用
	四价苗(A/C/W/Y)	2~55 岁个体接种 1 个剂量 9~23 个月儿童接种 2 个剂量	在美国、加拿大及欧洲特定人群中常规使用,包括大学生群体,处于高风险医疗状况的群体,实验室工作者以及到高风险地区旅行的群体
多糖	二价苗(A/C),三价苗(A/C/W),四价苗(A/C/W/Y)	2 岁或 2 岁以上个体	特殊状况下使用(如脑膜炎暴发但是没有可用疫苗的情况下)
蛋白	B 群菌株	儿童或者高风险成人	在英国作为常规疫苗应用 高危群体,如免疫低下人群以及实验室工作者

4 展望

BM 依然是在世界范围内流行并且具有较高病死率的传染病之一,尤其是在非洲和亚洲等经济落后的国家和地区,BM 的流行和发病依然十分严重。提前预防、快速准确诊断和及时给予疑似或者确诊 BM 患者合适的治疗是有效降低该病发病率和病死率的关键。尽管现代医学在针对 BM 的疫苗研发、科学管理和合理治疗等方面已经取得了长足的进步,但是随着细菌耐药性的产生和广泛传播以及不断有新血清群的致脑膜炎病原菌的发生与流行,研发新的治疗型抗菌药物以及开发新的疫苗在未来十分必要。此外,防控 BM 的流行还应加强医疗公共卫生领域的投入,提升医疗硬件设施和水平,同时也需要强化对公众的公共卫生宣传和教育培训,使得传染病防控的观念深入人心。

[参考文献]

- [1] Rodrigues CMC, Maiden MCJ. A world without bacterial meningitis; how genomic epidemiology can inform vaccination strategy[J]. *F1000Res*, 2018, 7: 401.
- [2] Kim KS. Human meningitis-associated *Escherichia coli* [J]. *EcoSal Plus*, 2016, 7(1): 10. 1128/ecosalplus. ESP - 0015 - 2015.
- [3] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990 - 2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 385(9963): 117 - 171.
- [4] Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis[J]. *J Infect*, 2016, 73(1): 18 - 27.
- [5] Polkowska A, Toropainen M, Ollgren J, et al. Bacterial meningitis in Finland, 1995 - 2014: a population-based observational study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(5): e015080.
- [6] Van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, et al. Community-acquired bacterial meningitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16074.
- [7] Bijlsma MW, Bekker V, Brouwer MC, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960 - 2012: an analysis of national surveillance data[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(9): 805 - 812.
- [8] Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(1): 78 - 84.
- [9] Kambiré D, Soeters HM, Ouédraogo-Traoré R, et al. Nationwide trends in bacterial meningitis before the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine-Burkina Faso, 2011 - 2013[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166384.
- [10] Li JH, Shao ZJ, Liu G, et al. Meningococcal disease and control in China: findings and updates from the global meningococcal initiative (GMI)[J]. *J Infect*, 2018, 76(5): 429 - 437.
- [11] Wilkinson RJ, Rohlwin U, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(10): 581 - 598.
- [12] Katechakis N, Maraki S, Dramitinou I, et al. An unusual case of *Pasteurella multocida* bacteremic meningitis[J]. *J Infect Public Health*, 2019, 12(1): 95 - 96.
- [13] Van Samkar A, Brouwer MC, Schultsz C, et al. *Streptococcus suis* meningitis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(10): e0004191.
- [14] Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SGB, et al. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(1): 31 - 44.
- [15] Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(10): 979 - 983.
- [16] Singleton R, Holve S, Groom A, et al. Impact of immunizations on the disease burden of American Indian and Alaska native children[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163(5): 446 - 453.
- [17] Kim KS. Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(5): 376 - 385.
- [18] Kim KS. Investigating bacterial penetration of the blood-brain barrier for the pathogenesis, prevention, and therapy of bacterial meningitis[J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(1): 34 - 42.
- [19] Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease[J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(3): 144 - 154.
- [20] Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, et al. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(3): 557 - 591.
- [21] Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89(6): 403 - 425.
- [22] 李文娟, 梅家平, 杨勇, 等. NF- κ B 基因多态性与新生儿细菌性脑膜炎易感性相关性分析[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(6): 19 - 22.
- [23] Li WJ, Mei JP, Yang Y, et al. Correlation analysis between NF- κ B gene polymorphism and neonatal bacterial meningitis susceptibility[J]. *China Medical Herald*, 2020, 17(6): 19 - 22.
- [24] Le Guennec L, Coureuil M, Nassif X, et al. Strategies used by bacterial pathogens to cross the blood-brain barrier[J]. *Cell Microbiol*, 2020, 22(1): e13132.
- [25] Wang SF, Peng L, Gai ZT, et al. Pathogenic triad in bacterial meningitis: pathogen invasion, NF- κ B activation, and leukocyte transmigration that occur at the blood-brain barrier[J].

Front Microbiol, 2016, 7: 148.

- [25] Hasbun R. Update and advances in community acquired bacterial meningitis[J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32(3): 233 - 238.
- [26] Erdem H, Ozturk-Engin D, Cag Y, et al. Central nervous system infections in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis [J]. Int J Infect Dis, 2017, 65: 107 - 109.
- [27] Lan ZW, Xiao MJ, Guan YL, et al. Detection of listeria monocytogenes in a patient with meningoencephalitis using next-generation sequencing: a case report [J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 721.
- [28] Yan LP, Sun WW, Lu ZH, et al. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of tuberculosis meningitis in HIV-negative population [J]. Int J Infect Dis, 2020, 96: 270 - 275.
- [29] Hayashi T, Tsukagoshi H, Sekizuka T, et al. Next-generation DNA sequencing analysis of two *Streptococcus suis* ST28 isolates associated with human infective endocarditis and meningitis in Gunma, Japan: a case report [J]. Infect Dis (Lond), 2019, 51(1): 62 - 66.
- [30] 尚晶,上官丽娟,王燕宏,等. 宏基因组二代测序法诊断细菌性脑膜炎的应用价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(15): 2545 - 2548.
- Shang J, Shanguan LJ, Wang YH, et al. The application

value of macrogenomic second-generation sequencing method for the diagnosis of bacterial meningitis[J]. Journal of Integrative Medicine and Cardiovascular Diseases, 2020, 18(15): 2545 - 2548.

- [31] 张梦瑶,任建发,陈亚南,等. 脑脊液宏基因组二代测序技术及其在中枢神经系统感染性疾病诊断中的应用进展[J]. 山东医药, 2020, 60(27): 86 - 90.
- Zhang MY, Ren JF, Chen YN, et al. Advances in second-generation sequencing of cerebrospinal fluid macrogenome and its application in the diagnosis of central nervous system infectious diseases[J]. Shandong Medicine, 2020, 60(27): 86 - 90.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:彭忠,李春辉,陈焕春,等. 细菌性脑膜炎概述[J]. 中国感染控制杂志,2022,21(1):97 - 103. DOI:10.12138/j.issn.1671 - 9638.20227920.

Cite this article as: PENG Zhong, LI Chun-hui, CHEN Huan-chun, et al. An overview of bacterial meningitis[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(1): 97 - 103. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20227920.