

临 床 微 生 物 学 教 育 丛 书

CLINICAL MICROBIOLOGY EDUCATIONAL SERIES

主编

徐英春 王金良
倪语星 胡必杰 孙自镛

主审

司徒永康

审阅

梁皓钧 任永昌

CENTER NERVES SYSTEM
INFECTION

中枢神经系统感染

GOOD LABORATORY
PRACTICES

实验诊断规范



上海科学技术出版社

10

临 床 微 生 物 学 教 育 丛 书
CLINICAL MICROBIOLOGY EDUCATIONAL SERIES

主编

徐英春 王金良
倪语星 胡必杰 孙自镛

主审

司徒永康

审阅

梁皓钧 任永昌

CENTER NERVES SYSTEM
INFECTION

中枢神经系统感染

GOOD LABORATORY
PRACTICES

实验诊断规范

上海科学技术出版社

10

图书在版编目(CIP)数据

中枢神经系统感染实验诊断规范/徐英春等主编. —上海: 上海科学技术出版社, 2009.5

(临床微生物学教育丛书)

ISBN 978-7-5323-9746-4

I. 中... II. 徐... III. 中枢神经系统疾病-感染-实验室诊断-规范 IV. R741.04-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 027264 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行

上海科学技术出版社
(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

常熟市兴达印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 3

字数: 30 千字

2009 年 5 月第 1 版 2009 年 5 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5323-9746-4/R·2652

定价: 12.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向工厂联系调换

内容提要

本书借鉴国际上最新的观念、方法,并结合我国的实际情况,详细叙述了临床常见的中枢神经系统感染性疾病、及其感染的途径、病原体、临床标本采集、运输与处理以及实验室显微镜检查、培养检查、非培养方法、抗菌药物敏感试验、质量控制及质量评估、实验结果的报告等,旨在建立一整套具有科学性、可操作性的中枢神经系统感染实验诊断规范。

本书可供广大临床微生物学工作者及神经科医生参考使用。

主编

徐英春 王金良 倪语星 胡必杰 孙自镛

作者

赵 锐 王 贺 郭莉娜

主审

司徒永康

审阅

梁皓钧 任永昌

前言

临床微生物学诊断在感染性疾病及相关疾病的诊断、治疗、预防以及研究工作中起着越来越重要的作用。它既是实验诊断的重要组成部分，又是医学领域相对独立的学科。

在我国，临床微生物学诊断这一学科的发展相对滞后，与实验诊断的其他学科相比，尚未受到应有的、足够的重视。

医学发展的现状，尤其是感染性疾病发展的形势，要求我们必须充分重视并努力加强临床微生物学诊断这一学科的发展。

其理由：

第一，新的病原体及其所致的新的感染性疾病不断出现。WHO 已发布近 30 年来明确肯定的 30 余种新病原体，其数目现仍在不断增加。尤其是以疯牛病为代表的新病原体 prion（国内部分专家提议译为朊粒）的确定，改变了我们对传统病原体的认识，无疑对病原体的实验诊断提出了新的挑战。

第二，许多传统的老病原体出现了临床新问题，对实验诊断提出了新的要求，如霍乱弧菌 O139，多种多样的致腹泻大肠埃希菌，引起中毒性休克综合征的葡萄球菌和链球菌，迅速增加的性传播性疾病病原体，基因变异的乙型、丙型肝炎病毒等，迫使实验诊断手段必须不断改进才能与之相适应。

第三，新、老病原体的耐药性明显增强，不仅带来治疗上的困难，也向实验诊断提出挑战。许多耐药细菌，如耐甲氧西林葡萄球菌（MRSA 和 MRCNS）、耐万古霉素肠球菌（VRE）、耐青霉素肺炎链球菌（PRSP）、低

耐万古霉素金黄色葡萄球菌 (VISA)、产超广谱 β 内酰胺酶 (ESBL)、金属酶及多重耐药的肠杆菌、非发酵菌、耐多药的结核分枝杆菌等已成为临床治疗中的棘手问题。病毒的耐药性也日趋严重。这不仅要求用正确、迅速的手段检出,而且要给临床解释性判读提供可能存在的耐药机制。

第四,临床微生物学诊断技术日新月异,明显地提高了诊断的敏感性、特异性和及时性,其突出表现是分子生物学技术的进步,微生物的基因检测手段和检验的自动化或半自动化正在改变着微生物检验的面貌。

这一切要求临床微生物学检验工作者重新学习、更新知识、改进技术、提高水平,于是“临床微生物学教育丛书”就应运而生了。

本丛书编写的指导思想及其特点是:

一、突出规范化操作这一中心。就微生物学诊断的主要领域各成一分册,如血培养操作规范、抗微生物药物敏感性试验规范(第一版)、细菌性腹泻实验诊断规范等已出版。

二、重在规范常规检验技术,介绍国内外认可的、最为适用的、可靠的技术方法,同时力求反映微生物实验诊断的最新成果与信息。

三、吸取美国微生物学会(ASM)的 CUMITECH 先进经验,并努力结合我国的实际情况,力求兼具先进性与实用性。

四、每分册均由国内富有经验的专家编写并集体讨论,由香港专家指导审阅,由香港中文大学微生物科主任司徒永康教授主审。

全体编审者热切希望本丛书能为规范我国的微生物学检验技术做出努力,但规范也要随着技术发展而改变,正如 CUMITECH 仍在不断更新一样。我们希望本丛书在国内同仁们的实践中不断完善。我们真诚期待大家的评论与指正。

主 编

目 录

3	一、临床常见的中枢神经系统感染疾病
4	二、中枢神经系统感染的途径
6	三、中枢神经系统感染常见的病原体
11	四、临床标本采集、运输与处理
	(一) 标本采集 11
	(二) 标本运输与处理 11
	(三) 标本拒收 16
17	五、实验室显微镜检查
	(一) 细菌显微镜检查 17
	(二) 真菌显微镜检查 18
	(三) 分枝杆菌显微镜检查 19
20	六、实验室培养检查
	(一) 细菌培养检查 20
	(二) 真菌培养检查 23
	(三) 分枝杆菌培养检查 24
	(四) 病毒培养检查 24
26	七、非培养方法
	(一) 凝集试验 27
	(二) 特异性抗体检测技术 27
	(三) ELISA法 27
	(四) 酶反应试验 28
	(五) 脑脊液乳酸盐试验 28

	(六) 气-液色谱法	28
	(七) 分子生物学技术	28
	(八) 其他标志物的检测	29
31	八、抗菌药物敏感试验	
33	九、质量控制及质量评估	
34	十、实验结果的报告	
36	参考文献	

临床医生为及时、准确诊断中枢神经系统感染，应该掌握中枢神经系统的特殊生理解剖结构，这样有利于获得合格的实验室诊断标本。中枢神经系统(CNS)是由大脑、小脑、脑桥、脑干、脊髓以及它们的覆膜(脑膜)构成的。其独特的解剖和生理学特点使中枢神经系统感染的诊断成为微生物学家和临床医生所面临的一个难题。

中枢神经系统位于一个骨性空腔内，除了幼年阶段外此空腔在整个生命过程中都是很坚硬的，因此，对于炎症引发的脑水肿，中枢神经系统的耐受性很差。中枢神经系统的重要生命调节功能以及用于维持这些功能的高代谢需求很容易被感染所干扰，继而引起局部酸中毒、缺氧和神经损伤，而且颅内压升高、生化异常以及组织坏死造成的影响可以是严重的，甚至是不可逆的。

血脑屏障是中枢神经系统一个特殊的防御功能，它能减少或阻止感染性物质和潜在毒性代谢物从血液进入脑脊液和脑组织。也能调节血浆蛋白、葡萄糖、电解质的转运速率。但是在感染发生时，血脑屏障也会阻止抗菌药物、抗体、补体进入中枢神经系统。

脑膜由相对较厚的硬膜及其下较薄的蛛网膜和软膜构成。大脑由外层的灰质以及内部的白质构成，它占据了颅内的大部分空间，小脑、脑桥和脑干则处在一个靠后靠下的位置。

脑内部有一些空腔，称为脑室，脑脊液即由脑室的脉络丛产生。脉络丛产生的脑脊液充满左右半球的侧脑室之后，经左右室间孔流入中央的第三脑室，然后再经中脑水管进入第四脑室，经第四脑室的三个孔流入蛛网膜下腔，继而

循环于整个中枢神经系统,为脑组织供应营养以及充当“水力垫”的作用,最后,脑脊液被脑膜的静脉系统重吸收。若脑脊液正常流动发生障碍,无论是内部系统(脑室)还是外部系统(蛛网膜)的原因,都会引起颅内压升高,因为脉络丛仍在继续产生脑脊液。脑脊液正常流动或重吸收障碍常与某些感染发生有关,这些感染能引起严重的脑膜炎症和纤维症,并可能导致脑室扩张、脑组织压缩和脑积水。

脑积水的其他原因包括肿瘤、出血和遗传性缺陷。对于这些因素以及某些感染,则需借助外科分流管安置术来降低颅内压,但这种置入术可能带来了一个特殊的感染性难题,因为一旦这个假体有细菌定植则可成为一个慢性感染的来源。通常低致病性的细菌,如表皮葡萄球菌和类白喉群,在这种情况下可成为严重的致病菌。

一、临床常见的中枢神经系统感染疾病

只有掌握中枢神经系统的生理解剖结构，才有助于理解临床常用的中枢神经系统感染的名词及其相应的生理解剖学位置，如：①化脓性脑膜炎指由细菌、真菌以及偶尔由寄生虫引起的脑膜感染。颅脑内的中枢神经系统组织感染也包括，如脑室系统炎症（脑室炎）。②无菌性脑膜炎并非由上面提及的细菌、真菌等病原体所引起的，病毒是最常见的病原体，其他潜在原因包括肿瘤、出血、自身免疫病以及对进入中枢神经系统药物的非特异性反应。炎症发生的主要部位是脑膜，没有神经组织受累的临床证据。患无菌性脑膜炎的患者可以表现为头痛、颈项强直、恶心、呕吐和脑脊液内淋巴细胞增多。③脑炎也主要由病

毒引起，另外，伴或不伴炎症的急慢性脱髓鞘性疾病也包括在内。后者包括一种称为感染后或过敏性脑脊髓炎综合征，这种疾病的病理变化是由于免疫因素而不是原发的感染性因素。临床上，脑炎这个词专用于有明显的中枢神经系统功能受损表现的患者，如癫痫发作、麻痹和精神紊乱。因为脑炎的症状和脑脊液特点与无菌性脑膜炎相关，因此临床医生常用脑膜脑炎这个词来描述这些疾病。④脊髓灰质炎特指脊髓、脑干或两者的前角运动神经细胞的选择性损伤，导致迟缓或肌群麻痹。脊髓灰质炎病毒是主要的病原体，柯萨奇病毒和其他肠道病毒也能导致该病发生。脊髓灰质炎的特点是不对称的、迟缓性的麻痹。

二、中枢神经系统感染的途径

大多数中枢神经系统感染是血行播散的结果。由远端组织感染引发的细菌血症、真菌血症、寄生虫血症或病毒血症可以导致病原体的播散并透过血脑屏障。导致血行传播的原发性感染源可以是隐匿的或明显的（如肺炎、咽喉炎、皮肤蜂窝织炎、细菌性心内膜炎等）。

邻近中枢神经系统的局部感染是一个较少见的感染途径，包括中耳炎、乳突炎、鼻窦炎或化脓性头皮和颅骨感染。感染可以直接侵入中枢神经系统或间接通过静脉和淋巴途径侵入，也可侵入脑神经和脊神经鞘。

某些情况下，临近中枢神经系统的解剖结构损伤可以导致感染性病原体侵入中枢神经系统并繁殖，这些损伤可能是外伤或手术引起的，也可能是遗传性缺陷。例如，基底部颅骨骨

折可以将中枢神经系统与鼻窦、鼻道（筛状板损伤）、乳突或中耳接通，所有这些部位都与上呼吸道相邻，因此微生物菌群可以在这种情况下进入中枢神经系统。神经外科手术也可为微生物感染提供机会。如置入引流管一类的假体，感染的危险性就更高。遗传性缺陷，如脊髓膜脊髓膨出以及颅骨或脊髓上的窦道，都可以成为感染的途径。如果窦道的开口只是皮肤上一个很小的开口或者向内开口于肠道（这种情况极少见），则很容易被忽视。若一个健康人有再发的化脓性脑膜炎、中枢神经系统不常见菌群感染或混合菌群感染，则有必要仔细搜寻有无这类伤口。

最罕见的中枢神经系统感染途径是通过神经内途径。可以通过这种途径直接传播入中枢神经系统的病原体

包括狂犬病病毒、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒和一些虫媒病毒(树木病毒)。

相对于化脓性脑膜炎来说,中枢神经系统脓肿较少见,但它常常引发临床治疗和微生物学诊断上的难题。它可以发生于中枢神经系统内部(如脑脓肿),也可以发生于硬膜下腔或硬膜外腔。有时候,中枢神经系统脓肿是化脓性脑膜炎的并发症。很多情况下,它们是细菌或真菌定植的结果,而这些菌群可能来源于远端局部组织

感染(如心内膜炎或肺脓肿),也可能是邻近组织感染的扩散(如鼻窦炎或乳突炎)。

要点:

中枢神经系统感染的主要途径是血行播散,主要由颅脑解剖结构损伤引起的,少见邻近中枢神经系统的局部感染并发症。

三、中枢神经系统感染常见的病原体

中枢神经系统感染的常见病原体主要包括：①细菌：流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、结核分枝杆菌、梅毒螺旋体、钩端螺旋体。②真菌：新型隐球菌、灰酪孢子菌。③寄生虫：刚地弓形虫、布氏锥虫、福氏耐格里阿米巴、棘阿米巴属、弓首线虫属、旋毛形线虫、广州管圆线虫（嗜酸性粒细胞增多性脑膜炎）、猪肉绦虫（囊虫病）。④新生儿易感染的病原体，包括：B群链球菌、大肠埃希菌、单核细胞增生李斯特菌、梅毒螺旋体、单纯疱疹病毒、肠道病毒。⑤ AIDS 患者易感染的病原体，包括：新型隐球菌、刚地弓形虫、疱疹病毒、产荚膜的细菌、梅毒螺旋体、分枝杆菌、poliomavirus JC 病毒，其他免疫缺陷状态（病原体与 AIDS 患者所感染病原体相似，还包含以下几种：奴卡菌、荚膜组织胞浆菌、

曲霉菌、接合菌（如根霉菌、毛霉菌等）、肠道病毒（慢性肠道病毒感染）、脑膜炎奈瑟菌（C8 缺乏）。⑥与外伤、神经外科手术或颅内假体置入术相关的脑膜炎或脑脓肿病原体，包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、革兰阴性或革兰阳性厌氧菌、假单胞菌；与外伤或手术无关的颅内脓肿：微需氧或厌氧链球菌、革兰阴性厌氧菌常为上呼吸道的混合菌群、病毒等，在众多的病毒中，肠道病毒、单纯疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒 1 型、虫媒病毒、EB 病毒是目前最常见的。这些病毒引起的疾病在临床症状上有很大的相似性；每种病毒都能引起无菌性脑膜炎、脑炎或其他急性中枢神经系统综合征。因为临床和脑脊液的特点都难以区分出特定的病原体，所以当地的流行病学特征调查研究对病原学诊断有较大帮助。

急性脑膜炎常见的细菌按年龄分组：新生儿多为大肠埃希菌、B群无乳链球菌、单核细胞增生李斯特菌；<2个月多为无乳链球菌、单核细胞增生李斯特菌、大肠埃希菌；<10岁多为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌；青年人多为脑膜炎奈瑟菌；成人多为肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌；老人多为肺炎链球菌、革兰阴性杆菌、单核细胞增生李斯特菌。

能引起中枢神经系统感染的病原体，包括病毒、细菌、分枝杆菌、真菌以及寄生虫等，在特殊的个体中，如免疫缺陷患者，出现不常见的或未知的病原体感染或存在两种甚至多种病原体共同感染的情况是不足为奇的。细菌性感染类型依患者年龄、基础性疾病和接触动物病或环境暴露因素而异。常见的细菌性和真菌性中枢神经系统感染病原体都带有荚膜以利其定植。

新生儿中枢神经系统感染主要是由出生时母亲阴道内的菌群所引起，最常见的病原体是大肠埃希菌、B群链球菌和单核细胞增生李斯特菌，其他的肠杆菌科细菌和肠球菌也可引起新生儿感染，但不常见。在流感嗜血杆菌B型疫苗推广以前，婴儿和4岁

以下的儿童经常遭受流感嗜血杆菌的感染，现在这种细菌感染率已明显降低。脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌可以引起儿童的脑膜炎。另有一些少见的病原体可以引起机会性脑膜炎，如 *Elizabethkingia meningoseptica* (原名：脑膜炎败血色杆菌)，由于他们对抗菌药物易产生耐药性，因此需予以足够的重视。脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌是引起较大儿童和成人中枢神经系统感染的主要病原体。

免疫缺陷患者和中枢神经系统解剖结构缺陷患者可以被很多病原体感染。单核细胞增生李斯特菌感染常发生于淋巴瘤患者或接受大剂量氢化可的松治疗的患者。严重的白细胞减少和白细胞功能异常（如慢性肉芽肿病）与中枢神经系统感染有关，包括奴卡菌感染、假单胞菌或窄食单胞菌感染。免疫球蛋白缺陷患者容易发生带荚膜细菌的感染，偶尔还可由于肠病毒在中枢神经系统内持续存在而引发慢性进行性的脑膜脑炎。补体成分C5-C9或备解素的缺乏导致患者易发生脑膜炎奈瑟菌感染；C3缺乏导致患者对肺炎链球菌和流感嗜血杆菌易感性升高。目前最复杂的中枢神经系

统感染诊断是发生于人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 感染的患者,特别是当 AIDS 症状逐渐明显的时候。在感染的早期阶段,急性的、短期的无菌性脑膜炎或脑炎可以由 HIV-1 引发。首次发作后数月或数年,亚急性脑炎 (AIDS 痴呆综合征)、周围神经病变和脊髓病变就会出现,这些也主要归因于 HIV-1。进行性的免疫缺陷导致机体对一系列不同的病原体易感性增强,特别是带荚膜的细菌、结核分枝杆菌、刚地弓形虫和新型隐球菌。感染病毒者在临床上也很难与上万种可能的病原体区分开来。这些病毒包括 EB 病毒 (目前认为与 AIDS 患者原发性中枢神经系统淋巴瘤有一定关系)、Polyomavirus JC 病毒 (可以在 AIDS 患者和其他严重免疫缺陷病患者中引起进行性痴呆)。值得注意的是在 HIV-1 感染的患者中,多种病原体可以同时存在并引起中枢神经系统症状。

结核分枝杆菌可以引起亚急性脑膜炎。患者通常先有两周的感冒样症状,接着由于头痛、颈项强直和脑病而就医。脑病可以表现为行为异常和脑神经麻痹 (通常影响第六脑神经,

引起复视)。结核性脑膜炎通常是播散性肺结核的一个临床表现。若没有有效的药物治疗,这种疾病在 8 周内即可致命。不断升高的肺结核发生率以及结核分枝杆菌多重耐药要求我们对其予以重视。

钩端螺旋体常感染中枢神经系统,很少能检测出,感染前通常有动物或实验室接触史,它主要引起急性的无菌性脑膜炎,并伴随多系统损伤 (如肾或肝损伤)。梅毒螺旋体和伯氏疏螺旋体 (莱姆病的病原体) 都能在健康人体中引发急性或慢性的中枢神经系统感染。

脑脓肿的病原体常常是机体内源性菌群,常见的有厌氧菌 (最常见的为消化链球菌、梭杆菌、普雷沃菌属和紫单胞菌属)、葡萄球菌属、草绿色链球菌以及其他链球菌。而类白喉菌群、表皮葡萄球菌和其他常见的腐生菌常在中枢神经系统分流管置入术后的患者中发现。隐球菌脑膜炎经常发生于衰弱或免疫缺陷的患者。接合菌和曲霉菌可以在免疫缺陷患者或血糖控制较差的糖尿病患者中引起快速的进行性脑部感染,后两种病原体常通过靠近大脑额叶的窦道进入中枢神经