

1990年第1期

世界卫生组织通报

(选译)

世界卫生组织

日内瓦



世界卫生组织科学杂志

世界卫生组织委托中华人民共和国卫生部由人民卫生出版社出版本刊中文版

世界卫生组织通报 (选译)

1990年第1期

世界卫生组织编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 9.5印张 232千字

1990年9月第1版 1990年9月第1版第1次印刷

印数: 00,001—1,100

ISBN 7-117-01429-6/R·1430 定价: 4.40元

© 世界卫生组织1990

根据《世界版权公约》第二号协议书规定，世界卫生组织出版物享有版权保护。然而，其他杂志可不经批准就重印《世界卫生组织通报》中文章前面的摘要。

要获得世界卫生组织出版物的部分或全部复制或翻译的权利，应向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出申请。世界卫生组织欢迎这样的申请。

凡署名文章的观点均由作者本人负责。

本书中所用的名称和资料，特别是涉及任何国家、领土、城市或地区或其当局的合法地位，或涉及国境线或边界线的划分的内容，均不代表世界卫生组织秘书处的任何观点。

文中如提到一些公司或一些工厂的产品，并不意味着比其他未提及的同类公司或产品优先得到世界卫生组织的承认或推荐。除了错误和遗漏外，所有专利产品名称的字头均大写，以示区别

最新资料

“最新资料”分栏中的文章是在所选择的领域中和在一定年限的范围的资料中提供最新的、简明的又有权威性的评述，其内容包括生物医学和公共卫生的许多不同方面。这些文章大部分是邀请这一主题方面公认的专家执笔撰写。

发展中国家预防急性细菌性脑膜炎的方法

P. F. Wright¹

儿童期地方性流行性急性细菌性脑膜炎作为发展中国家儿童发病和死亡率增高的原因似乎已被忽视，也许因为非洲撒哈拉附近地区脑膜炎双球菌病的大流行使它相形见绌。现有的住院病人资料提示，地方性流行性脑膜炎是一种幼儿疾病，以肺炎双球菌和乙型流感嗜血杆菌（Hib）为最重要的病原体。发展中国家的流行型式有别于北欧或美国，而与阿拉斯加土著美国居民中所常见的脑膜炎发病于幼小和发病率高等情况极其相似。

发展中国家的脑膜炎死亡率远比发达国家要高。肺炎双球菌和流感嗜血杆菌的疫苗，尤其是与细菌多糖和蛋白质结合的疫苗有可能防止一些细菌所致的全身性感染。评价疫苗的效力必须对脑膜炎的发病进行详尽的调查。在使用这种疫苗之前，对脑膜炎进行细致的临床和流行病学研究，这将有助于确定本病的危害性，以及考虑如何设计干预措施。

引言

急性细菌性脑膜炎是由于鼻咽部细菌的移生和鼻粘膜的感染而引起的一种脑膜的化脓性感染，随后发生菌血症，细菌进入脑脊液及脑膜，大部分常在脉络丛。这种疾病好发于两岁以下儿童，但是任何年龄都能罹患此病。引起此病的主要细菌是乙型流感嗜血杆菌、脑膜炎球菌和脑膜炎奈瑟菌。虽然也可能有其它细菌的感染，如新生儿脑膜炎，但是发达国家和发展中国家中大多数病例是这三种细菌感染所致。然而，在发展中国家脑膜炎临床综合症的别诊断与发达国家相比，具有更广泛的病因，如疟疾、结核性脑膜炎及各类病毒性脑

膜炎，而且也依赖于腰椎穿刺和实验室对脑脊液的检查及培养。如果患者在就医前曾用抗菌素治疗，便会对确切的病原学诊断造成困难。对脑膜炎危害性的流行病学评价要求查明一定群体范围内的全部发病病例。据我们所知，在发展中国家还从来没有做到过。然而，对现在所掌握的不完整的资料的回顾却显示出了流行性和地方性脑膜炎对第三世界儿童所造成的危害。对乙型流感嗜血杆菌引起的脑膜炎，在发展中国家给予了特别注意，因为乙型流感嗜血杆菌的多酶外壳与蛋白载体结合而制成的新疫苗较有前途，甚至已能预防6月龄婴儿对流感嗜血杆菌的全身性感染。就这些致病菌而言，

脑膜炎的诊断不仅取决于医师的技术和能

¹ 美国，田纳西州 37232, Nashville 市 Vanderbilt 大学儿科教授。瑞士日内瓦世界卫生组织计划免疫规划署顾问。

脑膜炎只是可能发生的疾病的一种，因为菌血症还能够导致肺炎和其它局限性的感染。

流行病学

流行性脑膜炎

发展中国家有关脑膜炎的历史文献记载，大部分都描述了非洲撒哈拉附近地区的甲型脑膜炎双球菌病的大流行^[1]。虽然其流行病学特点已相当清楚，但是还没有完全阐明造成其特有模式的原因^[2]。曾试图接种甲型和丙型脑膜炎双球菌多糖疫苗来预防脑膜炎双球菌性脑膜炎，并已有来自许多非洲国家的证据支持甲型疫苗^[3]和来自巴西的证据支持丙型疫苗^[4]对两岁以下儿童的有效性。由于流行不常发生，而且必须在到达计划免疫的年龄前就要进行免疫接种，因而妨碍了制订统一的免疫政策。现在还没有一个国家儿童定期接种脑膜炎双球菌疫苗。由于在流行中两岁以下儿童很少发病，而且接种后对年长儿童至少有4年的保护时间，因此提示，儿童每隔两年或成人每隔4~6年接种一次疫苗也许是一种合理的政策^[5]。现已证实，一次剂量的氯霉素就有很好的疗效，因此如果能早期诊断，该病应该是比较容易治疗的^[6]。

地方性的儿童脑膜炎

在发展中国家，往往重视脑膜炎双球菌病的流行，而忽略了地方性儿童细菌性脑膜炎的发病。在发达国家中，已对儿童期脑膜炎的发病状况有了详尽的记录和了解。在北美洲，流感嗜血杆菌是大部分脑膜炎患者的病原菌（表1），而在英国和法国则常由脑膜炎双球菌（甲型和丙型）致病。脑膜炎双球菌在欧洲比在美洲重要得多，这从流行病学上尚无法解释。

工业发达国家中的流感嗜血杆菌感染，已证实是美国某些群体中的幼年儿童易感性增加的病原，他们是美洲印第安人、爱斯基摩人、镰刀形细胞病儿童及日托中心的儿童。在这些群体中，脑膜炎发病率和年龄分布有别于美国其它群体。在欧洲乙型流感嗜血杆菌性脑膜炎的另一特点是1岁半到5岁儿童中多发。某些

表1 5岁以下儿童中细菌性脑膜炎的病因
(包括乙型流感嗜血杆菌)

人群和国家	不同细菌所致病例百分数			
	流感嗜血杆菌	肺炎双球菌	脑膜炎双球菌	其它细菌
欧洲				
英国(17) ^a	37	12	48	3
法国(18)	41	19	37	3
北美洲				
美国(19)	70	17	10	3
非洲				
塞内加尔 ^b	41	39	10	10
尼日利亚(20)	40	39	8	13
喀麦隆(7)	42	43	3	12
非洲(脑膜炎区)				
埃及(21)	25	36	20	19
埃塞俄比亚(22)	41	22	25	12
亚洲				
巴布亚-新几内亚(8)	49	43	5	3
南美洲				
智利(23)	63	29	6	2

a. 括弧中数字为参考文献的号码

b. Trevoux C. 在达喀尔对1052例化脓性脑膜炎观察的统计研究。毕业论文，里昂大学，1972。

发展中国家发病的年龄分布列于表2。

在美国和欧洲，关于流感嗜血杆菌性脑膜炎死亡率的现有资料（表2）是从各群体得来的；而发展中国家这些资料是从大学附属医院里根据非常有限的抽样资料得来的，因此可能存在某些偏倚，因为只有危重病儿才会住进这些医院。尽管有这些局限性，这些数字还是反映了发展中国家的脑膜炎死亡率很高；相反，适当的治疗流感嗜血杆菌脑膜炎（加强护理和首先迅速作肠道外抗菌素治疗）有助于工业化国家保持现在的低死亡率。在评价中不包括脑膜炎的神经性后遗症所致的晚期死亡病例，这些患儿给家庭带来重大负担。

在若干发展中国家中有文献证实脑膜炎在住院死亡患者中占有相当大的比例，例如在雅温得（喀麦隆）的儿科医院为8.5%，在巴布亚-新几内亚高地的Goroka医院达

表 2 流感嗜血杆菌性脑膜炎在各群体中的年龄分布和死亡率

群体和国家	年 龄 组				死亡率 (%)
	<1 岁	1~2 岁	2~5 岁	5~15 岁	
欧洲					
芬兰(24) ^a	25	35	34	6	3
瑞典(25)	31	23	36	10	1.4
英国(17)	30	25	36	9	5.7
北美洲					
美国(19)	53	30	11	6	6
阿拉斯加(非本地人)(26)	50	30	18	2	无
阿拉斯加(本地人)(26)	67	24	6	3	6
那伐鹤(印地安人)(27)	77		←22→	1	8
非洲					
塞内加尔 ^b	75	14	11	0	33
尼日利亚(20)	84	8		←8→	26
喀麦隆(7)	55	25	17	3	24
亚洲					
巴布亚-新几内亚	92	8	0	0	30
南美洲					
智利(23)	82	13	4	1	11

a. 括弧内数字为参考文献的号码

b. 见表 1 的脚注 b

15%^[7,8]。

总的说来, 全身性流感嗜血杆菌病显然可以分为四种不同的流行病学和临床类型。

(1) 在北欧国家发生于年长儿童中, 而且发病率低; 会厌炎是该疾病谱中的一个重要疾病, 在芬兰占全部流感嗜血杆菌病的 23%^[9]。

(2) 在美国和阿拉斯加的非本地人中发生一种中间型流感嗜血杆菌感染, 其发病年龄比欧洲小, 而且死亡率也低。

(3) 在美洲的其它群体中, 如智利、牙买加、爱斯基摩和那伐鹤族中流感嗜血杆菌感染和发病年龄很小, 但发病率高。

(4) 在某些非洲和东南亚国家(喀麦隆、尼日利亚、巴布亚-新几内亚和塞内加尔)流感嗜血杆菌病发病年龄很小, 但有高的发病率和惊人的死亡率; 然而, 肺炎双球菌病比其它病原菌(主要是革兰氏阴性肠道菌, 包括沙门氏菌属)显得更为重要; 而会厌炎在临床上也属罕

见。

在发展中国家, 关于脑膜炎发病率的资料不很完整(表 3)。所报告的病例大部分是住院患者。然而, 在冈比亚农村 147 例双球菌性脑膜炎中, 无 1 例入院^[2]; 塞内加尔和巴布亚-新几内亚的估算资料是以医院所服务的地段人群中所以发现的患者为根据的。对未就诊的患儿, 则无法知道是哪些人。

现有流行病学证据提示, 年龄很小儿童脑膜炎发病率和死亡率与已肯定的高危人群(如阿拉斯加本地人)的发病和死亡率相似甚或超过。如果假定 5 岁以下儿童中每年每千名儿童中发生 2 例而死亡率为 30% 那么就全世界范围而言, 估计发展中国家每年就会发生 100 万例流感嗜血杆菌性脑膜炎, 其中有 30 万名儿童死亡和 20 万名儿童出现神经性损害。

试图使用干预措施时, 应该更精确地确定脑膜炎和其它流感嗜血杆菌所致的全身性疾病患

表3 流感嗜血杆菌性脑膜炎的发病率
(例数/年/1000名5岁以下儿童)

群体和国家	发病率 (%)
欧洲	
英国(17)	0.11
芬兰(24)	0.32
美洲	
美国(19)	0.19-0.63
阿拉斯加(非本地人)(26)	0.69
阿拉斯加(本地人)(26)	2.8
那伐鹤(印地安人)(27)	1.7
非洲	
塞内加尔 ^b	0.36
亚洲	
巴布亚-新几内亚(8)	2.6

a. 括弧中数字为参考文献的号码

b. 见表1脚注b

(会厌炎、败血症、脓毒性关节炎、蜂窝组织炎和肺炎)的危害程度。在巴布亚-新几内亚,流感嗜血杆菌属在肺炎患儿的肺吸出物和血液中是很常见的^[10]。虽然不完全是乙型流感嗜血杆菌属,但是在约有20%的培养物中生长较多的细菌是流感嗜血杆菌。由此提示,在评价流感嗜血杆菌和其它多糖结合的疫苗时,应考虑其它类型的全身性疾病。

预 防

多糖疫苗的研制

很早就认识到母体抗体开始减少后,与年龄有关的脑膜炎发病率随之上升;然而,通过咽喉带菌、全身性感染等交互反应逐渐获得天然抗体,从而使2岁儿童中的发病率又下降。循环抗体是宿主防御流感嗜血杆菌的关键因素。这一概念,从动物实验中和免疫力不良患儿补充丙种球蛋白而使发病减少的事实,以及使用预防性丙种球蛋白的效果中,得到进一步的证实^[11]。在了解流感嗜血杆菌的基础上,早已证实主要抗原是荚膜多糖——多核糖基核糖醇磷酸(PRP)。这种抗原具有许多多糖类抗原的特性,可诱发与T细胞无关的免疫反应,

但是婴儿产生免疫反应的能力较晚,这种反应常是免疫球蛋白M(IgM)的表型,而且重复接种疫苗并不增强其免疫力。

针对一些有荚膜细菌的多糖疫苗已在儿童和成人中进行过试验,结果充分证实要作为免疫原使用尚存在困难;但是仍有令人鼓舞的迹象。肺炎双球菌多糖,特别是通常致病菌型的,对婴幼儿的免疫力不良;尽管如此,巴布亚-新几内亚的一次研究提示,对预防呼吸道疾病所致的死亡有效^[12]。这个研究必须重复,因为没有诱发抗体反应的证据就很难合乎逻辑地解释这些资料。然而,在美国已准许肺炎双球菌疫苗用于老年人以预防肺炎。正如前述,甲型和丙型脑膜炎疫苗对儿童有效,并可能在儿童的流行性和地方性脑膜炎双球菌病的防治中发挥作用。然而,含有N¹-乙酰神经氨酸(作其细菌荚膜物质)的乙型脑膜炎双球菌疫苗对各年龄人群的抗原性都不佳。

最终,在芬兰的一次大规模的流感嗜血杆菌试验表明,此种疫苗对两岁左右的儿童有效^[13]。1985年根据芬兰结果,流感嗜血杆菌多糖疫苗已批准在美国两岁儿童中应用,在应用疫苗后,即开始监测确定其效果。结果在不同的调查中对疫苗的估价各不相同,看来疫苗的效果不甚满意,也许只有50%的保护率^[14]。在发展中国家使用这种不结合的多糖疫苗,预期是无效的,因为这些疫苗仅限于两岁的儿童中。

鉴于多糖疫苗对儿童疾病的预防缺乏直接效果,已开始努力将多糖与蛋白质载体结合,从而改变为依赖T细胞的免疫反应,这种反应能在幼儿中产生。为了获得最佳致免疫力,选用了各类蛋白质载体、结合剂以及不同的多糖制剂。所得疫苗已经过第一和第二阶段的安全性试验和致免疫力试验,并且一种流感嗜血杆菌多糖-白喉毒素疫苗已在芬兰和阿拉斯加进行了现场试验。在芬兰约有3万名儿童分别于出生后3、4、6和14个月接种该疫苗,约有80%的儿童于第3次接种后,产生一定的血清抗体反应。在跟踪9个月后,疫苗的效果达87%,其可信限为50~96%^[15]。阿拉斯加的

试验已经完成,并已正在分析其结果,初步看来其效果远比芬兰的差(J. I. Ward,个人通讯,1988年)。1987年12月,流感嗜血杆菌-白喉毒素疫苗已获准在美国使用。其它流感嗜血杆菌疫苗以白喉毒素的无毒变异株(CRM 197)、神经性脑膜炎菌外膜蛋白和破伤风毒素的结合物形式使用。这些不同成分的疫苗似乎不可能以相同免疫原发生作用。

因此,在现在试验的一系列抗流感嗜血杆菌的疫苗中;根据芬兰资料,只有一种结合物似乎具有很高效力。然而,芬兰的流感嗜血杆菌病流行病学特征有别于发展中国家,在那里的现有资料提示在发展中国家的流感嗜血杆菌病中80%发生于1岁和1岁以下儿童中。在所调查的每个群体中,半岁以下儿童几乎完全不发病,而该病发病的年龄高峰为7~12个月。因此,免疫措施必须对6月龄儿童就开始进行生效。

另一个在阿拉斯加的重要试验的结果分析也即将完成,它与发展中国家有更密切的关系,因为都是在很小年龄发病。预期从美国批准使用疫苗后的监测工作中可获得进一步的资料,这可以确定大于1岁半的儿童接种流感嗜血杆菌-结合物疫苗的效力。如果证实这些疫苗对这一年龄组有效,那么无疑应对半岁以下儿童接种疫苗的效力作出评价。

初步策略

根据这些背景资料,现正在考虑如何验证结合的流感嗜血杆菌疫苗,是否会在发展中国家获取高效并且费用合适,从而能将此种免疫接种纳入计划免疫。为此目标,建议进行下列临床研究。

(1) 婴儿的母体流感嗜血杆菌抗体水平的定义与抗体的衰减和两岁儿童抗体的获得形式。

如果血清抗体水平能反映患病型式,那么预期母体血清抗体水平高低可反映易感儿童的发病年龄。如果发病年龄小,这可能是由于母体抗体水平低,不能经胎盘转移和/或抗体较快地下降,或是发生严重的感染,以致中等

水平的被动抗体不能奏效。以后所产生的获得性抗体的速度可反映感染的程度。在发展中国家,母体抗体的保留时间和婴儿对抗原激发反应的能力是具有重要意义的问题。在4个地理条件不同地区对50名儿童的研究中,于半岁前每两个月取血清样品,以后每4个月取血清样品,直至两岁,这项研究将有助于回答这些问题。对这些观察对象的每一个都在出生时抽取了血清样品测定母体抗体作为起始值。美国和爱斯摩族的类似资料已发表。

(2) 发展中国家中疫苗的安全性和致免疫力的比较

另一个步骤是用结合的流感嗜血杆菌疫苗进行致免疫力试验、接种时间表与计划免疫的安排一致。这些疫苗的安全性不是主要问题,但必须要在发展中国家中确立其致免疫力。这不仅对上述的多核糖基核糖醇磷酸疫苗,而且作为抗其它有荚膜细菌的疫苗原型都是重要的。对于这些疫苗,年龄和剂量间隔可能很重要。必须表明它们能与白喉-破伤风-百日咳(DTP)疫苗一起使用,而不丧失其活力,也不会有过量的载体蛋白质(因为在白喉或破伤风疫苗的成分中已有载体)。这些疫苗所产生的抗体与在体内的持续时间应有明显关系,因出生后的一系列疫苗接种一定要提供保护作用,直至通过自然感染而诱发强烈的抗体反应。

对第三世界的两个或3个有代表性的地区进行疫苗和对照组(每组50名儿童)的研究,将足以确定其免疫原性。应在发展中国家的标准实验室作抗体水平的测定,以保证结果的标准。在美国进行的同类实验可作为对比资料。

必须承认不同的多糖结合物的免疫原性可能各异。在美国和其它地区得出有关资料可用于在发达国家研制最合适的疫苗制剂。但是这些结果一定要在发展中国家进行重复试验。阿拉斯加的资料似乎肯定了这种需要。

(3) 年龄别脑膜炎发病率的定义

应选择能对某些人群提供高质量的临床服务和细菌学检查的地区,对在一年内的全部脑膜炎病例都要确诊,同时对前一年的回顾性调

查会得出有意义的对比资料。必须努力对就诊患者进行确诊,并查明未经医治儿童的死因,因为脑膜炎可能成为发生症状后24小时内致死的一种急性疾患。

脑膜炎可分为三类:(1)经细菌学确证的;(2)有抗原阳性和脑脊液变化的证据的;(3)经临床诊断的。近年在埃塞俄比亚的研究表明,有一种灵敏和特异的抗原检查方法^[16],但是这不能取代腰椎穿刺或良好的细菌学检查。

如果发展中国家里5岁以下儿童占总人口的20%,而该年龄组估计的流感嗜血杆菌脑膜炎发病率是每年2%,则必须对38000人监测一年,才能肯定其真正的发病率达±1%。我们认为要发展中国家的某些合作中心提供这些资料是不现实的。

另一个问题是在儿童死亡后立即访问其父母,询问是否有发烧的神经病征(如颈强直或抽搐)来确定准确的死因。事实上未经治疗的脑膜炎常是致命的。这些门诊部与医院相结合的记录也许可得到比较完整的病例资料。最好首先是在无疟地区进行,因为疟疾也是易与急性发烧并且致死的疾病混淆。在中非所得出的相反结论是由于镰形细胞和其它血红蛋白病可使有荚膜细菌所致全身性感染的危险明显地增加。如果死因调查能够作为检查脑膜炎和其它各类疾病的有效工具,那么这种调查将是有意义的。在冈比亚和埃及也正在研究这个问题。然而,值得注意的是在英国的96名致死性脑膜炎病例中有26名在尸检前未能作出诊断^[17]。

确定脑膜炎所带来的各种危害和负担会突出使用疫苗的重要性。为了要确定发展中国家使用疫苗的效果,将有必要估算这项试验所需的规模。显然,这项试验可同时确定其它全身性流感嗜血杆菌、脑膜炎双球菌和肺炎双球菌疾病的诊断依据,特别是靠血培养检查提供依据的。因为确诊肺炎的细菌学病因,比脓毒症和脑膜炎更为困难。

(4) 疫苗的费用及稳定性的评价

在进一步探索疫苗之前,必须利用上述三项研究的结果,评价其实际的费用。在工业化

国家中,由于需求量较大,也许在收回研制费用后,会使价格降低到可承受的水平。

(5) 效果试验

为了确定疫苗是否会及时产生抗体以防止早年发病,将必须在发展中国家用最适宜的疫苗制剂进行效果试验。一种办法是在肺炎双球菌疫苗研究中使用流感嗜血杆菌的结合物疫苗。流感嗜血杆菌疫苗除了有效预防脑膜炎之外,也许还可以使肺炎病人减少,因为肺炎病人中约有10%是由流感嗜血杆菌引起的,由于这两种疫苗均可能降低脑膜炎和呼吸道疾病,需要非常细致地确定各病例的特异病因。这是最初在芬兰研究甲型脑膜炎双球菌和流感嗜血杆菌疫苗所用的方法。在评价有荚膜细菌危害的任何研究中,即使主要目标是急性呼吸道疾患,也应在研究草案中规定要细致检查全身性疾病,因为需考虑到其它疾病的影响及其检测终点的正确性。

这一试验应有较大的规模。在芬兰对6万名儿童平均观察了9个月,来确定疫苗的效果。这些儿童的发病率为发展中国家预期发病率的十分之一,但是显然在发展中国家里监测有效性较差。

(6) 正确途径的判断

应用上述的方法来确立发展中国家免疫计划中一种特定疫苗的作用并在决定进行使用之前,必须逐步完成一些必要的研究(包括某些十分简单的研究),因为目前的流行病学和临床依据尚不充分。

参 考 文 献

1. Lapeyssonnie, L. La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28:3~114(1963).
2. Greenwood, B. M. et al. Factors influencing susceptibility to meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa. *Journal of infection*, 14: 167~184(1987).
3. Greenwood, B. M. Selective primary health care, strategies for control of disease

- in the developing world. XIII. Acute bacterial meningitis. *Reviews of infectious diseases*, 6:374~389(1984).
4. Taunay, A. E. et al. [Assessment of the protection conferred by anti-group C meningococcal polysaccharide vaccine to 6~36-month-old children.] *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 38:77~82(1978) (in Portuguese).
 5. Mohammed, I. et al. Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination. *Journal of infection*, 9:190~196 (1984).
 6. Vimont-Vicary, P. & Rogerie, F. Epidémie de méningite cérébrospinale à *Neisseria meningitidis* dans la région sanitaire de Ruhengeri(Rwanda). *Medicine tropicale*. 43:155~161(1983).
 7. Bemard-Bonin, A. C. & Ekoe, T. Les méningites purulentes de l'enfant à Yaoundé, aspects épidémiologiques et pronostiques. *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 65:59~68(1985).
 8. Graten, M. et al. The aetiology of purulent meningitis in highland children; a bacteriologic study. *Papua New Guinea medical journal*, 28:233~240(1984).
 9. Petola, H. & Virtanen, M. Systemic *Haemophilus influenzae* infection in Finland. *Clinical pediatrics*, 23:275~278 (1984).
 10. Shann, F. et al. Aetiology of pneumonia in children in Goroka hospital, Papua New Guinea. *Lancet*, 2:537~541(1984).
 11. Santosham, M. et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infections in high-risk infants treated with bacterial polysaccharide immune globulin. *New England journal of medicine*, 317:923~929(1987).
 12. Riley, I. D. et al. Pneumococcal vaccine prevents death from acute lower-respiratory-tract infections in Papua New Guinean children. *Lancet*, 2:877~881(1986).
 13. Peltola, H. et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *New England journal of medicine*. 310:1561~1566(1984).
 14. Immunization Practices Advisory Committee. Update, Prevention of *Haemophilus influenzae* type B disease. *Morbidity and mortality weekly report*, 36:529(1987).
 15. Eskola, J. et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *New England journal of medicine*. 317:717~722(1987).
 16. Habte-Gabr, E. et al. Rapid etiologic diagnosis of pyogenic meningitis by coagglutination, latex agglutination and immuno-osmophoresis of cerebrospinal fluid, serum and urine. *Tropical and geographical medicine*, 39:137~143 (1987).
 17. Goldacre, M. J. Acute bacterial meningitis in childhood. *Lancet*, 1:28~31(1976).
 18. Olivares, R. & Vacarie, M. Méningites bactériennes de l'enfant à Paris de 1982 à 1986 épidémiologie et pronostic. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (France)*. 47:185~186(1987).
 19. Fraser, D. W. et al. Bacterial meningitis in Bernalillo county, New Mexico, a comparison with three other American populations. *American journal of epidemiology*, 100:29~34(1974).
 20. Nottidge, V. A. *Haemophilus influenzae* meningitis, a 5-year study in Ibadan, Nigeria. *Journal of infection*, 11:109~117(1985).
 21. Guirguis, N. et al. Bacterial meningitis in Egypt, analysis of CSF isolates from hospital patients in Cairo, 1977~78. *Bulletin of the World Health Organization*, 61:517~524(1983).
 22. Hailemeskel, H. & Tafari, N. Bacterial

- meningitis in childhood in an African city. *Acta paediatrica scandinavica*, 67:725~730(1978).
23. Juliet, C. et al. [Bacterial meningitis in children, experience with 441 cases.] *Revista medica de Chile*, 111:690~698 (1983)(in Spanish).
24. Valmari, P. et al. Invasive *Haemophilus influenzae* and meningococcal infections in Finland. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 19:19~27(1987).
25. Claesson, B. et al. Incidence and prognosis of *Haemophilus influenzae* meningitis in children in a Swedish region. *Pediatric infectious disease*, 3:35~39 (1984).
26. Ward, J. I. et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Alaska, background epidemiology for a vaccine efficacy trial. *Journal of infectious diseases*, 153:17~25(1986).
27. Coulehan, J. L. et al. Bacterial meningitis in Navajo Indians. *Public health reports*, 91:464~468(1976).

[原载: Bulletin of the WHO, vol. 67, No. 5, pp. 479~486, 1989, 吕伯钦译]

新生儿淋球菌结膜炎的流行病学研究和控制

M. Laga¹, A. Meheus², 和 P. Piot

从公共卫生学观点来看, 新生儿淋球菌结膜炎 (GCON) 很重要, 因为该病可迅速导致失明。GCON 发生的频率取决于母亲淋球菌感染的情况。在大多数工业化国家中, 孕产妇淋球菌感染率低于 1%, 在发展中国家, 感染率¹是 3%~15%, 其中 50% 以上是由青霉素酶产生奈瑟氏菌属淋病株 (PPNG) 引起的。母婴传播率在 30%~50% 之间。

控制 GCON 的策略包括: (1) 预防育龄妇女的淋球菌感染, (2) 检测。治疗孕妇的淋球菌感染, (3) 新生儿出生时眼部的预防, (4) 诊断并治疗 GCON。出生后立即滴 1% 硝酸银眼药水或 1% 四环素眼药膏进行眼部预防是非常有效的。这种方法可使 GCON 的发病率降低 80%~95%, 而且成本效益很高, 特别是在高危环境下。

流行病学

疾病现象

新生儿结膜炎 (ON) 的定义是小于 30 天的婴儿发生的化脓性结膜炎, 眼革兰氏染色涂片在高倍镜下致少每个视野有一个多形核。在多种病原菌中, 奈瑟氏淋球菌和沙眼衣原体是两类主要的病菌。虽然该病有不同的疾病型, 但是对任何一种病原菌都不能仅凭临床表现做出病原学诊断。

新生儿淋球菌眼炎 (GCON) 有比衣原体感染发生早而且更严重的趋势。表 1 显示了在内罗毕用医院病例进行的横向研究和在人群中进行的队列研究获得的不同病原菌新生儿结膜炎的发病率。对 1019 对母~婴进行一个月的追踪观察, 在确诊的病原体中, 以沙眼衣原体的频率最高, 而奈瑟氏淋球菌在性传播疾病门诊中是主要原因。GCON 在出生后 1~13 天开始发病, 且多为双侧化脓性, 结膜和眼睑水肿、充血。如果不进行治疗, 扩散到角膜上皮水肿, 就有角膜呈淡灰色的危险, 在角膜和巩膜的交界处出现粗糙的白色混浊 (浸润), 到第二或第三周可扩大形成溃疡。这些溃疡能引起眼球穿孔导致失明。新生血管侵入角膜, 会形成角膜疤痕。最初阶段的有效治疗能够显著地

改变病程和结局, 通常在 24 小时内症状就有明显的改善。

很难估计与淋球菌结膜炎有关的失明的危险性。在一百多年前的 1880 年, 斯图加特 GCON 发病率的变化为 1%~14%, 慈善机构中失明的儿童 20%~79% 有患 GCON 的历史。引入出生时眼部预防法后, GCON 显著减少而且慈善机构中由 GCON 造成失明的儿童所占的百分比稳步下降。目前在许多发展中国家, 虽然报告的儿童失明患病率不是很高, 但是 GCON 的发病率仍然很高。然而, 由于失明儿童的死亡率较高, 现患率调查不能反映真实情况。在医院对 64 名患 GCON 的新生儿进行的研究中, 16% 证实有巩膜受累⁽¹⁰⁾。还不清楚哪些因素与病程的爆发有关, 有人认为某些菌株的毒力, 或宿主的异常敏感性, 例如早产儿病例, 是可能的因素。

淋球菌感染

孕妇患病情况: 从接受产前检查孕妇中得到的淋球菌感染资料可以估计产后母亲和新生

¹ Department of Microbiology, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium.

² Programme of sexually Transmitted Diseases, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland. 需要复印件者可向该作者索取

表 1 在内罗毕进行的队列研究和临床研究的新生儿结膜炎的发病和病原比较

	队 列 研 究		横 向 研 究 占 所 有 ON 的 百 分 比 (n = 149)
	每 100 名 活 产 儿 的 发 病	占 所 有 ON 的 百 分 比 (n = 181)	
淋球菌结膜炎	2.8	12%	43%
衣原体结膜炎	7.3	32%	13%
淋球菌和衣原体结膜炎	0.8	3%	4%
非淋球菌, 非衣原体结膜炎	12.3	53%	40%
合计	23.2		

a. 数据来自参考文献10和17

b. 在婴儿生后第一个月追踪1019对母亲和婴儿

c. 在内罗毕性病门诊患 ON 的新生儿调查

表 2 世界各国的孕产妇淋球菌感染患病率

地点	检查人数	宫颈淋球菌 感染率 (%)	年/参考文献
非洲			
喀麦隆: 雅温得	296	14	1984/11
农村地区		22	
加蓬: 马苏库	530	5.5	1984/29
冈比亚: 巴考		6.7	1984/19
加纳: 阿克拉	148	3.4	1985/3
肯尼亚: 内罗毕	3751	6.5	1986/17
南非: 布隆方坦	1200	11.7	1986/28
赞比亚: 卢萨卡	—	11.2	1986/14
亚洲			
马来西亚: 库拉伦波	744	0.54	1981/12
欧洲			
挪威: 特隆赫姆	686	0.3	1986/24
英国: 加的夫	625	0.16	1975/25
格拉斯哥	1000	0.2	
纽卡斯尔	311	0	
美国			
明尼苏达	6464	2.7	1978/8
旧金山	6854	0.6	1987/26
西雅图	543	2	1986/13
纽约	1082	2.6	1985/20

a. 以前称做弗朗斯维尔

儿潜在的合并症。表 2 总结了不同国家孕妇淋球菌感染调查结果。美国不同地区报告的淋球菌感染率有很大差别从 0.6%~7.6%。在美国

观察到的感染率比其它工业国高得多, 其它工业国家的感染率大多数在 1% 以下。在大多数非洲国家, 产前检查门诊中的病人, 感染率高达

表 3 不同国家青霉素酶产生的奈瑟氏菌属淋病株占淋球菌感染的百分比

国家	PPNG 株 (%)	年/参考文献
比利时	6	1986/15
荷兰	11	1986/7
英国	2	1985/1
美国	0.5	1982/6
肯尼亚	55	1986/17
赞比亚	41	1986/14
卢旺达 (基加利)	51.9	1984/4
坦桑尼亚 (达累斯萨拉姆)	19.2	1984/21

表 4 母亲淋球菌感染的患病率和在没有眼部预防情况下的母婴传播率

地点和参考文献	患病率	患 GCON 的新生儿数	传播率	每 100 名活产儿的发病数
肯尼亚 (内罗毕) (17)	7(67/1019) ^a	28	42 ^b	3.6
喀麦隆 (雅温得) (11)	4(40/296)	12	30	4

a. 括号中的数字代表感染的妇女数/检查的妇女数。

b. 这个数字是最低估计, 因为 67 名儿童中有 7 名失访, 真正的传播率在 42%~52% 之间。

3%~22%。从其它洲为数不多的调查结果来看, 有些国家, 但并不是所有国家, 与非洲有类似的感染率。

从 70 年代中期, 青霉素酶产生的奈瑟氏菌属淋病株 (PPNG) 在全世界传播, 由染色体传递的青霉素和四环素抗药株不断增加。表 3 总结了 PPNG 占淋球菌感染的百分比, 由此可以看出需要采用新的方法治疗淋球菌感染。

母婴传播率: 在分娩时, 新生儿通过感染的产道感染 GCON。偶儿剖腹产接生的新生儿如腹膜切口过长, 也发生 GCON(27)。

在非洲进行了两个未施行眼部预防的母婴传播率的前瞻性研究 (表 4)。在肯尼亚的内罗毕 67 名母亲感染奈瑟氏淋球菌的婴儿中有 28 名患 GCON, 传播率是 42%(7 名婴儿失访), 在喀麦隆 30% (12/40) 的暴露婴儿患 GCON, 因此, 发病率分别是每 100 个活产儿中 3.6 和 4 个。这个发病率与西方国家相比 (平均 0.06%) 是非常高的。无症状的奈瑟氏淋球菌

携带者眼睛有轻微的炎症 (23)。上述在非洲进行的研究中, 没有被确诊为无症状淋球菌感染的儿童。

在肯尼亚的研究表明 PPNG 株和非 PPNG 株的传播率相似。如果母亲同时感染奈瑟氏淋球菌和沙眼衣原体, 母婴传播率明显增高 (由 31% 上升到 68%, $P < 0.01$) (17)。这项研究还表明母亲的产后子宫内膜炎是 GCON 的一个重要危险因素。GCON 是否发生, 与不同菌株的致病力, 母亲的羊膜绒毛膜条件, 保护母亲产后免于上生殖道感染的因素有关, 这些因素也可以保护新生儿免于眼部感染。

结膜感染是新生儿奈瑟氏淋球菌感染的最常见的临床表现。但是阴道粘膜、咽、直肠和耳道也可能有淋球菌聚集。患淋球菌 ON 的新生儿咽部奈瑟氏淋球菌的分离率是 7%~15% (10, 17)。不存在 GCON 情况下的奈瑟氏淋球菌从母亲子宫颈向婴儿眼部的传播率尚未确定。眼外淋球菌感染的自然史尚不清楚。患淋

球菌 ON 的新生儿有眼外寄生奈瑟氏淋球菌的可能, 有治疗意义, 因而任何时候都应对 GCON 进行系统的治疗。

控制策略

若要在新生儿当中控制 GCON, 可采用以下四种不同的方法

1. 一级预防

妇女(无论怀孕与否)及其性对象, 为了免受淋球菌感染, 可以通过行为的变化或者障碍性避孕来达到目的。尽管一级预防过去控制性病的效果大都不太理想, 然而由于现在有越来越多难以治愈的病毒性感染通过性行为得以传染, 例如 AIDS, 因此, 作为防止性病的途径, 一级预防又重新引起人们的重视。

至于改变行为和使用避孕套是否能够降低妇女淋球菌感染患病率, 目前我们尚未取得调查数据。

2. 筛选: 在妊娠期发现及治疗淋球菌感染

人们早期发现以及(或者)治疗淋球菌感染有两种基本方法, 这两种方法要视是否有实验室而定: (1)通过实验室证明(群体筛选或选择筛选)来确定感染; (2)倘若没有实验室, 就进行不加区分或选择的群体治疗。

• **群体筛选。**发病率最高因而迫切需要检查方案的国家往往都是那些最没有能力提供群体筛选的国家。在欧洲许多国家, 孕妇淋球菌感染的定期筛选已经不再进行, 因为那些国家的发病率实在太低。不过, 在美国仍然实行定期筛选。大多数发展中国家, 因为缺乏诊断设备, 至今还没能推行这一措施。关于进行成本效益的筛选所必需的最低患病率, 这在目前尚无定论, 但考虑到母亲和新生儿的复杂情况是可以防止的, 患病率很有可能仅需百分之一左右。另一种复杂情况是, 最有可能受到淋球菌感染的往往是那些不做产前护理的妇女。

通过实验室培养来诊断淋病是最好的方法, 可另有一种更省钱的方法, 即直接用显微镜检查经过革兰氏染色处理的子宫颈分泌物, 不过这种方法的化验结果往往不太准确, 在那

些淋球菌感染患病率为 5%, 15% 和 25% 的妇女病例中, 用该方法得出的阳性预期值分别是 29%, 47% 和 63%。因此, 除了在那些妇女淋球菌感染患病率很高 (>15%) 的地区, 最好不用革兰氏染色筛选法。

• **选择筛选。**如果能针对易受感染的人群进行筛选, 那么筛选的成本就会带来更多的效益。限定这些人群可以依据流行病学的危险性情况, 具有症状或者存在子宫颈炎的临床病症。

在连续对内罗毕的一千名孕妇进行筛选后, 我们发现独身和居住地是受到淋球菌感染的危险因素 (17)。

• **群体治疗。**只有当群体治疗比前面讲的检查方法成本效益更高时, 或者根本无法进行检查的情况下, 我们才采取群体治疗。因为, 在许多地区孕妇淋球菌感染患病率均超过 5% (见表 2), 所以, 只要能估计到由于母体淋球菌感染引起的所有母体的和围产期的并发症, 不加区分的群体治疗, 就能成为最富有成效的策略。

虽然上述两种策略很复杂, 代价大, 而且施行起来困难又多, 但是它们能给我们带来不少益处, 除了降低 GCON 的患病率, 它们还降低了与奈瑟氏淋球菌有关的其它并发症(产后子宫内膜炎)。为了评估反复进行群体治疗以及是否包含性对象的必要性, 必须仔细检查再感染率。评估经过选择确定的治疗体系的功效、抵抗力的增强(在 PPNG 患病率较高的地区)、副作用以及成本。

3. 出生婴儿眼部的预防法

婴儿出生后立即使用眼药水或眼药膏, 可以防止奈瑟氏淋球菌从产妇的子宫颈传染到婴儿的眼睛。

至今已经提出了三种不同的方法: 1% 硝酸银眼药水, 1% 四环霉素眼药膏以及 0.5% 红霉素眼药膏, 其中硝酸银眼药水和四环素眼药膏已在具有多种抗体的淋球菌菌株比例大的地区进行过预期性评估, 那些菌株包括青霉素酶产生的奈瑟氏菌属淋病株。在肯尼亚进行的评估结果表明, 硝酸银眼药水和四环素眼药膏预防 GCON 功效一样。用过硝酸银和四环素后的患

表 5 在暴露新生儿中接受硝酸银、四环素预防和未进行预防的GCON发病率^a

	硝酸银	四环素	未预防 ^b
GCON发病率 (%) ^c	7.0(5/71) ^d	3.0(2/66)	46.6(28/60)
与未进行预防相比的功效	83%	93%	

a. 仅包括追踪访视中的暴露新生儿；资料引自参考文献18。

b. 婴儿来自历史性队列。

c. 硝酸银组和四环素组的差别是4.0%(95%可信区间, -3.4~11.4)。

d. 括号中的数字为患淋球菌结膜炎的新生儿数/暴露于奈瑟氏淋球菌的新生儿数。

病率分别是7%和3% (见表5)。这些结果跟采取了预防措施之后母亲传给婴儿的危险程度相同(2, 27)。

在关于这三种方法预防GCON的功效的研究中(全是回顾性的), 母亲淋球菌感染的现患率经常不为人知, 而且GCON的期望率实在太低, 以致无法看出任何保护效果。

关于眼部预防法为什么无法防止新生儿结膜炎, 有许多种解释: 腹膜切口过长, 婴儿在子宫里受到感染, 药剂没有直接滴入结膜囊, 在施用预防化学性结膜炎的硝酸银眼药水后眼睛发红, 产后由于自体感染或者从其它感染的病人那儿感染上GCON, 以及不能把衣原体结膜炎从GCON中区分出来。

硝酸银价格便宜, 但存放不当引起浓缩则具有毒性。一次用量的安瓿价格要昂贵得多, 而且不易生产。四环素没有毒性, 而且因为它是眼膏, 还可以在眼睛里停留更长的时间, 多次用量装在一起的制剂价格不贵, 在发展中国家广泛使用。在内罗比的实验中, 这些制剂没有引起并发症。红霉素眼药膏价钱很贵, 在许多贫穷的国家中很少使用。

研究结果表明, 如果不在婴儿出生四小时内及时采取预防措施, 任何延误都将使GCON患病危险性增大4~5倍(22)。因此, 出生后的预防措施采取得愈快愈好。不管是在医院里还是在家里生产, 最好在一小时内进行预防。传统接生员的药箱里必须配备一次用量的药, 以此作为眼部预防的实施方法。毫无疑问, 在所有四种方法中, 这种预防措施切实可行, 而且成本效益最高。在孕妇淋球菌感染患病率高

的地区, 出生时的预防措施必须立即加强或者再次使用, 以此作为降低与妊娠期性病有关的婴儿发病率的最初步骤。

4. GCON 的诊断与治疗

淋球菌结膜炎的早期诊断与相应的治疗至关重要, 因为这种感染能够迅速导致失明, 如果有大量抗青霉素的菌株存在, 那么在世界大多数地区都需要使用价格昂贵的治疗方法。

一些淋球菌感染患病率较低的国家(例如荷兰), 采取了在新生儿中进行GCON诊断与治疗的策略。倘若新生儿受到感染, 就表明他的父母也被感染了。这样, 妊娠期筛选就不必进行了。在患病率极低的地区, 只要卫生设备相当普及, 这种策略有可能是成本效益最高的。不过, 对此还没有进行过系统性的评估。不幸的是, 在大多数患病率极高的国家, 诊断设备和相应的治疗方法都不具备。因此, 必须把注意力集中在眼部的预防上来加以控制。

人们设想的干预措施

文化上的可接受性, 政策上的可行性以及社会心理效果

对于使用硝酸银眼药水疗法, 主要的反对意见是它引起化学性结膜炎的发病率高。一些发展中国家甚至因此而放弃眼部预防法。解决这个问题可以用四环素眼药膏取代硝酸银眼药水, 它们至少效果相同, 而且四环素眼药膏无副作用。

在新生儿眼睛里滴入眼药水或眼膏可能会影响新生儿头几个小时的视觉, 对于那些认为减少眼神交流会损害母亲——婴儿关系的人来

表 6 估计在 1000 名淋球菌感染患病率分别是 10% 和 1% 的孕妇中控制 GCON 的花费

	硝酸银	四环素	未预防
一次剂量的花费	0.10 美元 (一次剂量的安瓿)	0.05 美元 (一管多剂量)	
1000 个新生儿的花费	100 美元	50 美元	
新生儿 GCON 发病率 ^a	7%	3%	47%
10% 患病率			
治疗 GCON 的花费(一次剂量, 5 美元) ^b	35 美元	15 美元	235 美元
总花费	135 美元	65 美元	235 美元
副作用的花费 ^c	2.90 美元	1.40 美元	5 美元
1% 患病率			
治疗 GCON 的花费(一次剂量 5 美元) ^b	3.50 美元	1.50 美元	23.50 美元
总花费	103.50 美元	51.50 美元	23.50 美元
副作用的花费	22 美元	11 美元	5 美元

a. 发病率来自内罗毕的临床试验(17, 18); 见表 5。

b. 对 GCON 最理想的治疗是 ceftriaxone 125mg, 一次剂量, 肌内注射

c. 此处副作用仅包括 GCON。

讲, 这些问题值得重视。但是, 因为延误眼睛的预防可增加患 GCON 的危险性, 所以它比任何其它潜在因素更能损害母亲——婴儿关系。

成本效益和可行性

在孕妇中检测和治疗淋球菌感染的策略, 不仅有利于减少 GCON, 而且也有利于减少母亲的其它并发症。然而, 这项策略的花费很高(如果目的是减少 GCON), 而且实施较复杂, 目前, 在大多数发展中国家还不可行。

在淋球菌感染的患病率为 10% 的 1000 名妇女中比较眼部预防法与早期诊断治疗 GCON 的花费(见表 6)。采用预防法 1000 人 1% 硝酸银眼药水(一次用量的安瓿) 花费为 100 美元, 1% 四环素眼药膏(10 个婴儿用一管, 每管 0.5 美元) 花费为 50 美元。尽管采用了眼部预防, 估计硝酸银和四环素组婴儿的 GCON 发病率分别是 7% 和 3%, 未进行预防的发病率是 47%。

用一种方法治疗 GCON 的价格变化从 5 美元(ceftriaxone 125mg, 肌内注射一次剂量)到 2 美元(卡那霉素 75mg 加局部用四环素)(16)。假定条件是各种情况下, GCON(患者)都能到医疗机构并得到适当治疗。

在 1000 名 GCON 的患病率为 10% 的妇女中, 三种方法(硝酸银、四环素和不预防)的总花费分别为 135 美元, 65 美元和 235 美元, 每种方法副作用的花费分别是 2.90 美元, 1.40 美元和 5 美元(见表 6)。没有考虑由于治疗不及时或不当引起视力损害的间接花费。

很明显, 眼部预防法比早期诊治的效益高, 更有说服力的是进一步从人道主义方面考虑, 特别是在缺少有效药物的地区。

在母亲淋球菌感染患病率低(<1%)的地区, 眼部预防的花费比治疗 GCON 急性病例的花费高(见表 6)。然而, 在所有不能得到适当健康保健的国家中, 存在失明的潜在危险(如果治疗不当)是进一步实施眼部预防的根据。

参考文献

1. Adler, M. W. Epidemiology and treatment of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. In: Oriel, D. J. & Harris, J. R. W., ed. *Recent advances in sexually transmitted diseases*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1985, pp. 23~38.
2. Armstrong, J. H. et al. Ophthalmia neo-