

## • 研究报告 •

## 69 例广州管圆线虫病患者脑脊液特点及临床意义

王婧 郑晓燕 阴赓宏 齐海宇 李小丽 冯曼玲 纪爱萍 栗绍刚 吴赵永

【关键词】 广州管圆线虫病； 脑脊液； 流行病学

广州管圆线虫病 (angiostrongyliasis cantonensis) 又称嗜酸粒细胞增多性脑膜脑炎或嗜酸粒细胞增多性脑脊髓膜炎, 主要是因进食生的或不熟的含有广州管圆线虫幼虫的螺肉而感染, 幼虫寄生在中枢神经系统而致病<sup>[1]</sup>。其主要临床表现为剧烈头痛、发热、颈项强直、皮肤异常感觉等, 可伴有面部或肢体麻痹、畏光、复视等, 重症患者可有持续高血压, 脑部、肺部定位性损坏造成的相应表现, 甚至意识丧失、昏迷, 严重者可致死, 早期诊断和治疗有利于提高治愈率, 减少后遗症。脑脊液 (CSF) 改变是诊断本病的主要依据之一, 现将我们收治的 69 例该病患者 CSF 特点总结如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例: 广州管圆线虫病患者 69 例均来自 2006 年 6—9 月在首都医科大学附属北京友谊医院的住院患者, 其中男 39 例, 女 30 例; 年龄 13~57 岁, 平均 (36.71±9.49) 岁。

1.2 治疗方法: 主要给予阿苯达唑, 同时辅以降颅压、营养神经等对症治疗。

1.3 检测指标及方法: 患者于入院 24 h 内行腰椎穿刺, 测定颅内压, 采集 CSF 3 ml, 检测其常规、生化、细胞学分类、寄生虫 [用 1 000 r/min (离心半径 10 cm) 离心 10 min, 取沉淀镜检]。

## 2 结果

2.1 CSF 一般性状: 69 例患者 CSF 均为无色、清澈、透明, 无凝块。颅内压升高 46 例 (占 66.7%), 其中 43 例在 1.86~3.23 kPa (1 kPa=102 mm H<sub>2</sub>O), 平均 (2.46±0.44) kPa, 另 3 例 ≥3.23 kPa; 23 例正常。

2.2 CSF 常规检测 (表 1): 白细胞计数正常 12 例; 升高 57 例。红细胞计数正常

作者单位: 100050 北京, 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京热带医学研究所

通讯作者: 阴赓宏, 医学博士, 副研究员 (Email: modscn@yahoo.com.cn)

作者简介: 王婧 (1981-), 女 (汉族), 山东省人, 硕士, 主要研究方向为感染性疾病 (Email: wangjing\_jakee@yahoo.com.cn)。

26 例; 升高 43 例。潘氏实验 15 例阳性; 14 例弱阳性; 37 例阴性; 3 例未测。

表 1 69 例患者 CSF 常规结果

指标	例数(例)	范围	均数±标准差
白细胞计数 (×10 <sup>6</sup> /L)	正常 12		
升高	57	9.4~7 200.0	227.0±205.4
红细胞计数 (×10 <sup>6</sup> /L)	正常 26		
升高	43	2.0~830.0	39.3±49.6

2.3 CSF 生化检测 (表 2): 蛋白含量正常 15 例; 升高 54 例。氯正常 31 例; 降低 38 例。葡萄糖降低 9 例; 升高 6 例; 余 54 例正常。钾正常 66 例; 轻度升高 3 例。钠正常 36 例; 轻度升高 33 例。

表 2 69 例患者 CSF 生化值结果

指标	例数(例)	范围	均数±标准差
蛋白 (mmol/L)	正常 15		
升高	54	46~156	82±32
氯 (mmol/L)	正常 31		
降低	38	110~119	117±2
葡萄糖 (mmol/L)	正常 54		
升高	6	4.0~5.5	4.4±0.6
降低	9	0.8~2.2	1.8±0.5
钾 (mmol/L)	正常 66		
升高	3	3.24~3.32	3.29±0.04
钠 (mmol/L)	正常 36		
升高	33	151~156	152.5±1.6

2.4 CSF 细胞学分类检测: 4 例未进行细胞学分类检测。余 65 例患者中 61 例嗜酸粒细胞增高 (0.02~0.74, 平均 0.35±0.19); 4 例未见嗜酸粒细胞。60 例淋巴细胞增高 (0.05~0.90, 平均 0.51±0.17); 5 例正常。

2.5 CSF 查寄生虫: 所有 CSF 离心后取沉淀显微镜下检查均未见广州管圆线虫幼虫。

## 3 讨论

CSF 由脑室系统内脉络丛产生, 经脑内静脉系统进入体循环。CSF 充满脑室和蛛网膜下腔, 包绕于脑和脊髓四周, 生理状态下血液和 CSF 之间存在血脑屏障, 病理状态下 (炎症、损伤、肿瘤、出血、缺氧等), 血脑屏障破坏、通透性增加, 可引起 CSF 性状、成分等发生改变。因此, CSF 检查对神经系统疾病诊断、观察病情、指导用药等方面有重要意义。

人吃了生的或不熟的含有广州管圆

线虫第三期幼虫的螺肉即可罹患广州管圆线虫病。幼虫经胃肠壁的血管或淋巴管液体进入血液; 并随血流散布至全身, 但主要聚集于脑内, 再蜕皮两次, 变为第五期幼虫即童虫, 10 余日后移至蛛网膜下腔内, 大多不再发育, 极少有再发育为成虫者。幼虫移行可产生炎症反应及嗜酸性肉芽肿, 在死亡变性虫体周围反应最强, 在脑膜、脑内炎症部位及蛛网膜下腔虫体周围可见到嗜酸粒细胞<sup>[2]</sup>。

广州管圆线虫病患者 CSF 均清澈透明, 无凝块。大多数患者颅内压升高, 与炎性水肿导致的渗出增多有关, 且头痛明显, 静脉滴注甘露醇或甘油果糖后症状能明显缓解。早期发现颅内压升高时及时给予脱水治疗, 可以有效防止脑水肿或脑疝的发生, 减少后遗症。

正常 CSF 中含极微量蛋白, 其中绝大部分是白蛋白, 仅有微量球蛋白。在发生本病时, 炎症介质增多<sup>[3]</sup>, 导致脑血管或脉络丛通透性增加, 大量蛋白进入 CSF, 其增高程度通常同炎症反应成正比。而 CSF 糖含量则无明显的特异性, 有的降低, 有的升高。降低的原因可能为虫体释放葡萄糖分解酶, 使葡萄糖变为乳酸, 致使 CSF 糖含量减少; 另外, 炎性代谢产物增加, 抑制了细胞膜的葡萄糖转运功能。升高的原因可能与应激有关, 亦可受饮食影响。CSF 氯化物含量降低常因虫体将 CSF 的葡萄糖分解为乳酸和丙酮酸, 使 CSF 的 pH 值降低, 导致 CSF 氯化物含量降低。因此, CSF 糖含量降低常伴随 CSF 氯化物含量降低。由于脑膜炎常有颅底、脑膜等多处粘连, 氯化物易附着在粘连处, 亦可使 CSF 氯化物含量进一步降低。结核性脑膜炎 CSF 蛋白质升高, 氯化物和葡萄糖大多降低<sup>[4]</sup>, 与本病有相似之处, 易误诊。因此, 仅凭 CSF 常规和生化检查不足以明确诊断, 需进行 CSF 细胞学分类计数。

CSF 细胞学观察对了解中枢神经系统疾病的病理过程和协助诊断起很大作用, 通过分析其演变过程还可评估疗效。同其他脑部寄生虫一样, 广州管圆线虫

病患者 CSF 以嗜酸粒细胞升高为特点,最高可达 0.74。同时激活淋巴细胞,引起淋巴细胞比例升高。治疗好转后各项指标有所恢复,根据我们复查 CSF 结果来看,多数患者 CSF 的总细胞数、嗜酸粒细胞比例、蛋白等指标明显下降,提示病情控制,治疗有效。但我们在临床中发现个别患者的 CSF 指标反而有所升高,考虑可能与炎症反应尚未消失、死亡虫体未完全吸收、或者虫体崩解时大量释放异性蛋白有关,特别是异性蛋白的释放相当于一个强烈刺激,致使嗜酸粒细胞大量产生,并有一过性加重的临床表现<sup>[6]</sup>,此期过后,各项指标均将逐渐下降。因此,细胞学检查可以作为临床诊断的重要依据,能够逆转早期错误的临床判断,对临床分期、鉴别诊断、追踪观察疗效亦有着不可替代的作用。

血脑屏障破坏可引起 CSF 性状改变,其主要与纤溶酶原活化因子(PAs)和基质金属蛋白酶(MMPs)两个酶系统有关。广州管圆线虫进入人体后激活这两个酶系统,是 CSF 异常、血脑屏障被破坏的原发因素。因此,在治疗上,我们可采用多个靶点共同用药,治疗原发病,

降低酶系统活性,保护血脑屏障完整性。在广州管圆线虫病小鼠动物模型中,组织型 PA (tPA)、尿激酶型 PA (uPA)、MMP-9 均明显升高,MMP-9 的特异性抑制物 GM6001 可使 MMP-9 活性降低<sup>[6]</sup>。有研究发现 MMP-9 与广州管圆线虫病病情严重程度密切相关,且可成为广州管圆线虫脑炎的检测标记物<sup>[7]</sup>。还有研究证明,用阿苯达唑与 GM-6001 共同治疗,MMP-9 活性降低 89.2%,提示阿苯达唑与 GM-6001 共同治疗将成为有效的治疗策略<sup>[7]</sup>。

广州管圆线虫病的确诊依赖病原学诊断,但病原学检出率极低,考虑可能与虫体数量、移行部位等因素有关。CSF 中虫体量少,分布密度低,而通常 CSF 样本仅 3 ml,难以提高检出率;当虫体移行至脑实质等部位时,CSF 中难以检测到虫体。因此,要更重视 CSF 的特点分析,从而为明确临床诊断提供依据。

#### 参考文献:

- 1 阴赓宏,甘绍伯,刘建,等执笔. 广州管圆线虫病诊疗方案(试行)[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(11):647-648.
- 2 阴赓宏,王婧,甘绍伯. 广州管圆线虫病临

床诊治与预防[J]. 中国医刊,2006,41(9):4-6.

- 3 Tu W C, Lai S C. Induction of tumour necrosis factor, interleukin-1beta and matrix metalloproteinases in pulmonary fibrosis of rats infected with angiostrongylus cantonensis [J]. J Helminthol, 2006,80(3):305-311.
- 4 Sengoz G. Evaluating 82 cases of tuberculous meningitis [J]. Tuberk Toraks, 2005, 53(1):51-56.
- 5 纪爱萍,冯曼玲,阴赓宏,等. 广州管圆线虫病 24 例临床分析 [J]. 中国医刊,2006, 41(11):44-45.
- 6 Chen K M, Liu J Y, Lai S C, et al. Association of plasminogen activators and matrix metalloproteinase-9 proteolytic cascade with blood-CNS barrier damage of angiostrongyliasis [J]. Int J Exp Pathol, 2006, 87(2):113-119.
- 7 Lee H H, Chou H L, Chen K M, et al. Association of matrix metalloproteinase-9 in eosinophilic meningitis of BALB/c mice caused by angiostrongylus cantonensis [J]. Parasitol Res, 2004, 94(5):321-328.

(收稿日期:2007-03-27)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 肠内康复疗法有助于治疗肠衰竭

为分析肠内康复疗法(IRP)治疗肠衰竭的疗效,美国学者对 4 年内接受 IRP 的 51 例依赖胃肠外营养(PN)患儿进行了观察。这些纳入试验的患儿初步诊断为腹裂畸形、坏死性小肠结肠炎、肠扭转和先天性闭锁;平均年龄 1.7 岁;中段小肠的肠内长度为 35 cm,多数患儿仅有空肠保留肠解剖结构。其中 36 例患儿有以肝硬化和肝门及门静脉周围纤维化为特征的肝病。在研究开始和终止时测量其身高和体重评分、血小板计数、白蛋白和胆红素水平。在 51 例患儿中,29 例接受了 46 例次不同的外科肠修复手术;36 例伴有肝病的患儿中有 29 例血胆红素水平过高接受了降血清胆红素治疗;10 例患儿接受了移植手术;5 例患儿死于脓毒症、流行性感冒或肠移植后并发症。在接受 IRP 的 37 例存活患儿中,31 例在接受 PN 时已断奶(其中 5 例有肝硬化),6 例在断奶过程中。观察发现:接受 IRP 治疗的患儿存活率为 90%;生长发育按正常曲线发展,一些患儿显示出了显著的疗效。因此研究者认为,通过有效的外科治疗,可以使肠衰竭和进展性肝病的患儿避免肠移植;同时接受 IRP 可改善肝功能,并且停止 PN 后仍可提升营养参数。未发展为进展性肝病的患儿应尽早到专业的中心接受 IRP。

耿世佳,编译自《J Pediatr Gastroenterol Nutr》,2007,45(2):204-212;胡森,审校

### 脓毒性休克患儿入院时的血管生成素水平与预后有关

血管生成素-1(Ang-1)和 Ang-2 是胚胎血管发生期时首先进入循环发挥作用的蛋白质。两者都可以与酪氨酸激酶结合,影响内皮细胞表皮生长因子(Tie)的作用,Ang-1 是促进剂,而 Ang-2 是拮抗剂。在血管系统的发育过程中,Ang-1 的作用是维持血管通透性,而 Ang-2 的作用是增加血管通透性。为了研究 Ang 对脓毒性休克时血管通透性变化的影响,美国学者对确诊为全身炎症反应综合征(SIRS,  $n=20$ )、脓毒症( $n=20$ )和脓毒性休克( $n=61$ )24 h 内的重症患儿血浆 Ang 水平进行了研究,并与 15 例健康儿童作对照。通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定 Ang-1 和 Ang-2 的血浆水平,发现与健康儿童比较,脓毒症患儿血浆 Ang-2 水平显著升高;而与患有 SIRS 或脓毒症的重症患儿比较,其血浆 Ang-1 水平显著降低;此外患有 SIRS 或脓毒症的重症患儿中循环 Ang-2 水平与疾病的严重程度和预后相关。比较 Ang-1 和 Ang-2 对血管内皮组织的作用,研究者认为这两种因子在脓毒性休克患儿的发病过程中起重要的作用,有必要进行深入研究。

耿世佳,编译自《Shock》,2007-07-19(电子版);胡森,审校