

# 开启感染神经病学学科建设新纪元

王佳伟 刘磊 冯国栋

**【摘要】** 随着医疗卫生条件的进步,传统病原体引起的脑炎和脑膜炎发病率和病死率有所下降,但是由于神经系统感染病原谱的改变、神经系统感染病原体检测手段的提升以及病原体引发神经系统变性疾病新证据的涌现,需重新思考神经系统感染性疾病的临床特征以及防控与诊疗特点。同时新型冠状病毒感染大流行后病原体不直接侵入中枢神经系统的感染后/副感染性神经系统疾病日益增多,因此提出应重视对神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病为主题的感染神经病学学科特点和学科建设,通过多学科合作和开展专科培训以提高对神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的防控与诊疗水平。

**【关键词】** 感染神经病学(非 MeSH 词); 神经系统疾病; 感染; 综述

## Open a new era of Infectious Neurology discipline construction

WANG Jia-wei<sup>1</sup>, LIU Lei<sup>1</sup>, FENG Guo-dong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: FENG Guo-dong (Email: feng.guodong@zs-hospital.sh.cn)

**【Abstract】** With the progress of medical and health conditions, the incidence and mortality of encephalitis and meningitis caused by traditional pathogens have decreased. However, due to the change of pathogen spectrum of neurological infection, the improvement of detection methods of neurological infection pathogens and the emergence of new evidence of pathogens causing neurodegenerative diseases, it is necessary to rethink the clinical characteristics and diagnosis and treatment of neurological infectious diseases (NID). At the same time, post-infectious/para-infectious nervous system diseases (PPINDs) that do not directly enter the central nervous system are increasing after the SARS-CoV-2 epidemic. Therefore, we propose to attach importance to the disciplinary characteristics and discipline construction of Infectious Neurology with NID and PPINDs as the two major themes, and to improve the diagnosis and treatment of NID and PPINDs through multi-disciplinary cooperation and specialized training.

**【Key words】** Infectious Neurology (not in MeSH); Nervous system diseases; Infections; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82271384, 82171350, 82171349).

**Conflicts of interest:** none declared

临床神经病学发展早期,以脑炎和脑膜炎为代表的中枢神经系统感染性疾病构成疾病谱的重要组成部分,然而,随着卫生条件的改善和医疗技术的进

步,特别是抗生素和疫苗的广泛应用,神经系统感染性疾病整体发病率和患病率呈逐渐下降趋势。2002年的第2次老龄化问题世界大会指出,目前全球正处于流行病学转变阶段,从主要患传染性疾病和寄生虫病为主转变为患慢性疾病和变性疾病为主<sup>[1]</sup>。尽管次年全球发生严重急性呼吸综合征(SARS)的大流行,但社会各界包括医学界对感染性疾病的重视仍不足。2024年,《Lancet Neurol》发表《1990-2021年全球、区域和国家影响神经系统的疾病负担:2021年全球疾病负担研究的系统分析》,既往30年全球在神经系统疾病防控与治疗中取得的

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.04.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82271384);  
国家自然科学基金资助项目(项目编号:82171350);国家自然科学基金  
基金资助项目(项目编号:82171349)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科  
(王佳伟,刘磊);200032 上海,复旦大学附属中山医院神经内科(冯  
国栋)

通讯作者:冯国栋,Email:feng.guodong@zs-hospital.sh.cn

重大成就,其中神经系统感染性疾病(如脑炎、脑膜炎、脑囊虫病、狂犬病)的总体负担显著下降,即使是在全球人口数量显著增加的前提下,神经系统感染性疾病的总体负担亦明显下降<sup>[2]</sup>。如此斐然成绩与经济发展、卫生健康投入和公共卫生干预措施(抗生素和疫苗)密不可分。然而,2019年末新型冠状病毒感染的全球大流行给社会各界造成深远影响,使得医学界开始重新审视感染性疾病的防控与诊疗特点,许多无中枢神经系统新型冠状病毒(SARS-CoV-2)直接侵入证据的患者也出现广泛的神经系统疾病,因此提出,将神经系统感染性疾病的研究扩展至感染神经病学(Infectious Neurology),以涵盖病原体引发的直接或间接神经系统疾病<sup>[3]</sup>。感染神经病学聚焦病原体对神经系统的直接感染以及感染后(post-infectious)/副感染(para-infectious)性神经系统疾病两大主题。感染后神经系统疾病通常与原发感染存在一定时间间隔,如感染相关卒中(系病原体损害脑血管、影响凝血机制或血流动力学所致)和病毒性脑炎后自身免疫性脑炎(系病原体杀伤神经元后释放抗原刺激免疫系统产生抗神经元抗体所致)<sup>[4]</sup>;副感染性神经系统疾病通常与系统性原发感染同步或接踵而至,病原体并不直接侵入神经系统,而是通过细胞因子等固有免疫的炎性介质致病,如新型冠状病毒等呼吸道病毒感染相关急性坏死性脑病(ANE)<sup>[5]</sup>。本文从新时代感染神经病学转向背景及学科建设两方面阐述感染神经病学的学科特点和建设重点,以期提高临床神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的防控与诊疗水平。

### 一、新时代感染神经病学转向背景

1. 神经系统感染病原谱的改变 随着抗生素的更新迭代、卫生条件的持续改善和疫苗的广泛接种,以细菌性脑膜炎和病毒性脑炎为代表的中枢神经系统感染性疾病发病率持续下降,脑(膜)炎似乎逐渐淡出大众视野。然而,随着免疫抑制剂的广泛应用,某些既往少见的病原体和感染形式开始浮现,例如,新型冠状病毒感染大流行期间,印度发生大规模应用激素后继发的鼻-眶-脑型毛霉菌病<sup>[6]</sup>;此外,条件致病菌和医源性感染病原体引起的神经系统感染日渐增多,李斯特菌已然成为细菌性脑膜炎的第3位病原体<sup>[7]</sup>。随着人类活动范围的扩大、国际交往的日益频繁,嗜神经性病原体如猴痘病毒输入所引发的公共卫生紧急事件亦不容忽视<sup>[8]</sup>。

2. 神经系统感染病原体检测手段的提升 除神经系统感染性疾病谱的自身变化,相关病原体检测技术包括从培养方法到核酸检测的进步,极大地提高了神经系统感染性疾病的病原学诊断效率。特别是脑脊液宏基因组学第二代测序(mNGS)的出现,在提高传统病原学诊断效率的同时,通过非目标病原体的检出发现既往未曾了解的嗜神经病原体<sup>[9]</sup>,例如,中国医学科学院北京协和医院关鸿志教授团队通过脑脊液mNGS测序首次发现伪狂犬病毒[PRV,亦称猪疱疹病毒I型(SuHV-1)]可跨种属引发人类脑炎<sup>[10]</sup>。

3. 病原体引发神经系统变性疾病新证据的涌现 新型冠状病毒感染大流行后神经系统变性疾病发病率的增加,使得病毒与神经系统变性疾病的关系再次成为焦点<sup>[11]</sup>。早在2018年,Neuron连续发表的2篇基础研究从不同角度将疱疹病毒感染与阿尔茨海默病相关联<sup>[12-13]</sup>:Eimer等<sup>[12]</sup>的研究发现,阿尔茨海默病标志性蛋白 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )通过结合单纯疱疹病毒1型(HSV-1)和人类疱疹病毒6型(HHV-6)表面糖蛋白,导致A $\beta$ 沉积,提示A $\beta$ 在中枢神经系统固有免疫中起保护作用,疱疹病毒感染则可直接促进A $\beta$ 淀粉样变性;Readhead等<sup>[13]</sup>发现,阿尔茨海默病患者脑组织HHV-6A和HHV-7丰度升高,并证实其与调控 $\beta$ -淀粉样前体蛋白(APP)代谢的一系列基因存在调节关系。次年,Dominy等<sup>[14]</sup>在阿尔茨海默病患者脑组织中发现大量导致慢性牙周炎的牙龈卟啉单胞菌及其毒素——牙龈蛋白酶,且后者与tau蛋白和泛素病理性沉积程度呈正相关;进一步的动物实验显示,小鼠口腔感染牙龈卟啉单胞菌可以导致脑组织A $\beta$ <sub>1-42</sub>生成增加,证实牙龈蛋白酶增加tau蛋白和A $\beta$ 沉积风险。

4. 对感染后/副感染性神经系统疾病认识的不断拓展 除前文介绍的感染相关脑卒中、病毒性脑炎后自身免疫性脑炎、急性坏死性脑病外,关于其他副感染性神经系统疾病如伴胼胝体压部可逆性病变的轻度脑炎/脑病(MERS)<sup>[15]</sup>、发热感染相关癫痫综合征(FIRES)<sup>[16]</sup>和脓毒症相关脑病(SAE)<sup>[17]</sup>的报道日益增多,充分了解上述疾病的临床和辅助检查特点以及可能的发病机制,对准确诊断与及时治疗至关重要。

### 二、感染神经病学学科建设

感染神经病学是特定的医学领域,通过临床评估、实验室检查、影像学检查、药物临床试验对神经

系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病进行评估、监测、防控和治疗。感染神经病学医师需要:(1)参与神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的多学科诊疗模式(MDT),涉及流行病学、基础科学、临床微生物学、临床神经病学、感染病学、儿科学、神经影像学、检验医学、重症医学、神经康复学等学科。(2)掌握神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的流行病学、临床症状与体征、辅助检查及诊断标准。(3)参与专病门诊、病房及重症监护病房患者的管理。(4)积极参与神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的科普宣教。专业方面,加强感染神经病学的人才梯队建设、开展感染神经病学的专科培训势在必行。感染神经病学专科培训应包括:(1)了解常见神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的发病机制及流行病学特点。(2)掌握神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的病史采集及体格检查。(3)掌握神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的临床特点和诊断流程。(4)掌握神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的治疗原则,包括抗感染治疗、免疫治疗、对症支持治疗及外科手术时机。继续教育方面,通过中国医师协会神经内科医师分会开展面向基层的培训,借助中华医学会神经病学分会交流临床与基础研究进展。此外,依托中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组以及中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病专业委员会,建立神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的全国协作网络;同时完善流行病学调查,开展高质量队列研究和临床试验,继续推出适合我国国情的临床指南和专家共识,同时加强多学科交流与合作。

### 三、展望

感染神经病学涉及的疾病通常表现为急危重症,存在一定的诊疗难度。加之我国幅员辽阔、人口众多,医疗条件和疾病谱存在地区差异,各地对神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的防控与诊疗水平存在明显的不均衡性。未来应积极构建神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的前期预警、早期诊断、疾病严重程度评估、精准治疗及预后判断的流程体系,探索并推广新型、精准化干预新模式,提高神经系统感染性疾病和感染后/副感染性神经系统疾病的缓

解率和治愈率;同时,组建国家级和地区级感染神经病学医学临床中心,建立区域网络辐射和协同创新作用机制;以及逐渐形成专业人才梯队,通过提升队伍科研和临床服务能力,应对新时代的挑战。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Butler RN. Report and commentary from Madrid: the United Nations World Assembly on Ageing[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2002, 57:M770-M771.
- [2] GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet Neurol, 2024, 23:344-381.
- [3] van de Beek D, Brouwer MC. Neurological infections in 2023: surveillance and prevention[J]. Lancet Neurol, 2024, 23:30-32.
- [4] Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, Borowski K, Ahnert-Hilger G, Harms L, Schwab JM, Ploner CJ, Komorowski L, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis[J]. Ann Neurol, 2012, 72:902-911.
- [5] Rettenmaier LA, Abdel-Wahed L, Abdelmotilib H, Conway KS, Narayanan N, Groth CL. COVID - 19 - associated necrotizing encephalopathy presenting without active respiratory symptoms: a case report with histopathology[J]. J Neurovirol, 2022, 28:172-176.
- [6] Selarka L, Sharma S, Saini D, Sharma S, Batra A, Waghmare VT, Dileep P, Patel S, Shah M, Parikh T, Darji P, Patel A, Goswami G, Shah A, Shah S, Lathiya H, Shah M, Sharma P, Chopra S, Gupta A, Jain N, Khan E, Sharma VK, Sharma AK, Chan ACY, Ong JY. Mucormycosis and COVID - 19: an epidemic within a pandemic in India[J]. Mycoses, 2021, 64: 1253-1260.
- [7] van de Beek D, Cabellos C, Dzunpova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 Suppl 3:S37-S62.
- [8] Di XM, Liu L, Wang JW. Research advances in the neurological manifestations of monkeypox virus infection [J]. Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2024, 41:99-102.[狄晓萌, 刘磊, 王佳伟. 猴痘病毒感染的神经系统表现研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41:99-102.]
- [9] Liu L, Zhang JX, Di XM, Xie ZX, Wang JW. Discussion on objective inclusion criteria for sending cerebrospinal fluid pathogen metagenomic next - generation sequencing [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2021, 21:350-357. [刘磊, 张景晓, 狄晓萌, 谢竹霄, 王佳伟. 送检脑脊液病原宏基因组第二代测序技术客观标准再探讨[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21:350-357.]
- [10] Fan S, Yuan H, Liu L, Li H, Wang S, Zhao W, Wu Y, Wang P, Hu Y, Han J, Lyu Y, Zhang W, Chen P, Wu H, Gong Y, Ma Z, Li Y, Yu J, Qiao X, Li G, Zhao Y, Wang D, Ren H, Peng B, Cui L, Wang J, Guan H. Pseudorabies virus encephalitis in humans: a case series study[J]. J Neurovirol, 2020, 26:556-564.
- [11] Blackhurst BM, Funk KE. Viral pathogens increase risk of neurodegenerative disease[J]. Nat Rev Neurol, 2023, 19:259-260.
- [12] Eimer WA, Vijaya Kumar DK, Navalpur Shanmugam NK, Rodriguez AS, Mitchell T, Washicosky KJ, György B,

- Breakefield XO, Tanzi RE, Moir RD. Alzheimer's disease - associated  $\beta$  - amyloid is rapidly seeded by herpesviridae to protect against brain infection[J]. *Neuron*, 2018, 99:56-63.e3.
- [13] Readhead B, Haure - Mirande JV, Funk CC, Richards MA, Shannon P, Haroutunian V, Sano M, Liang WS, Beckmann ND, Price ND, Reiman EM, Schadt EE, Ehrlich ME, Gandy S, Dudley JT. Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption of molecular, genetic, and clinical networks by human herpesvirus[J]. *Neuron*, 2018, 99:64-82.e7.
- [14] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu - Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunov M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors[J]. *Sci Adv*, 2019, 5:eaa3333.
- [15] Takanashi JI, Uetani H. Neuroimaging in acute infection - triggered encephalopathy syndromes[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17:1235364.
- [16] Moreno-Brauer D, Häusler M, Kluger G, Hensler J, van Baalen A. Spectrum, evolution, and clinical relationship of magnetic resonance imaging in 31 children with febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. *Neuropediatrics*, 2024, 55:9-15.
- [17] Sonnevile R, Benghanem S, Jeantin L, de Montmollin E, Doman M, Gaudemer A, Thy M, Timsit JF. The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: a clinical perspective[J]. *Crit Care*, 2023, 27:386.

(收稿日期:2024-03-18)

(本文编辑:彭一帆)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

- $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体  
 $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor(AMPA)
- $\gamma$ -氨基丁酸  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA)
- $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体  
 $\gamma$ -aminobutyric acid receptor type B(GABA<sub>B</sub>R)
- 白细胞介素-6 interleukin-6(IL-6)
- 半乳糖甘露聚糖 galactomannan(GM)
- 伴胼胝体压部可逆性病变的轻度脑炎/脑病  
mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion(MERS)
- 胞质型抗中性粒细胞胞质抗体  
cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody(cANCA)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- Aujeszky 病病毒 Aujeszky's disease virus(ADV)
- EB 病毒 Epstein-Barr virus(EBV)
- 超敏 C-反应蛋白  
high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)
- 促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone(TSH)
- 促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)
- 促性腺激素释放激素  
gonadotropin-releasing hormone(GnRH)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单纯疱疹病毒 1 型 herpes simplex virus type 1(HSV-1)
- 单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
- 蛋白酶 3 proteinase 3(PR3)
- 低密度脂蛋白胆固醇  
low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)
- 第二代测序 next-generation sequencing(NGS)
- 电压门控性钾离子通道  
voltage-gated potassium channel(VGKC)
- $\beta$ -淀粉样蛋白 amyloid  $\beta$ -protein(A $\beta$ )
- $\beta$ -淀粉样前体蛋白 amyloid  $\beta$ -protein precursor(APP)
- 动脉血氧饱和度 artery oxygen saturation(SaO<sub>2</sub>)
- 动态脑电图 ambulatory electroencephalography(AEEG)
- 多巴反应性肌张力障碍 dopa-responsive dystonia(DRD)
- 多重连接探针扩增技术  
multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)
- 多学科诊疗模式 multi-disciplinary team(MDT)
- 发热感染相关癫痫综合征  
febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1  
leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 干扰素- $\gamma$  interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )
- 甘油三酯 triglyceride(TG)
- 高密度脂蛋白胆固醇  
high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)
- 高敏肌钙蛋白 high-sensitivity cardiac troponin(hs-cTn)
- 高眼压症 ocular hypertension(OH)
- 功能独立性评价 Function Independent Measure(FIM)
- 功能性步行分级量表  
Functional Ambulation Category Scale(FAC)
- 光学相干断层扫描术 optical coherence tomography(OCT)
- 广义线性模型 generalized linear models(GLM)
- 国际抗癫痫联盟  
International League Against Epilepsy(ILAE)
- 核周型抗中性粒细胞胞质抗体  
perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody(pANCA)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 宏基因组学第二代测序  
metagenomic next-generation sequencing(mNGS)
- 环磷酸腺苷 cyclic adenosine monophosphate(cAMP)
- 活化部分凝血活酶时间  
activated partial thromboplastin time(APTT)