

实用临床 感染性疾病学

(下)

侯新生等◎主编

实用临床感染性疾病学

(下)

侯新生等◎主编

第八章 中枢神经系统感染

一、概述

中枢神经系统感染 (central nervous system infection) 可分为脑膜炎感染和脑实质感染两部分, 实际上两部分的病变往往相互影响, 前者虽以脑膜感染为主, 但可同时累及脑实质, 严重者可表现为脑膜炎型; 脑实质感染多数亦可累及脑膜, 引起轻度炎症。

一般细菌性脑膜炎可分为化脓性及非化脓性两大类, 前者起病急, 由各种化脓性细菌 [包括脑膜炎双球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌 (简称金葡菌) 及革兰阴性菌等] 引起; 在非化脓性组中, 由病毒及阿米巴原虫引起者起病多急, 而由结核杆菌、新型隐球菌及其他真菌所致者多呈亚急性或慢性过程。两组的鉴别还在于脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 的改变, 化脓性者外观混浊, 细胞数 $> 1 \times 10^9/L$, 以多核为主, 蛋白明显增高, 糖显著降低; 而非化脓性者 CSF 外观一般多清, 细胞数 $(0.05 \sim 0.5) \times 10^9/L$, 蛋白大多正常或轻度增高, 糖大多正常或轻度降低 (结核性及隐球菌性脑膜炎例外)。

二、流行性乙型脑炎

流行性乙型脑炎 (epidemic encephalitis B, 简称乙脑) 是由嗜神经的乙型脑炎病毒 (encephalitis B virus, 简称乙脑病毒) 引起、经蚊等吸血昆虫传播的一种急性传染病。该病毒于 1934 年首次在日本分离成功, 故也称之为日本脑炎 (Japanese encephalitis)。

(一) 病原学

乙脑病毒属于虫媒病毒黄病毒科黄病毒属 (即 B 组虫媒病毒)。电镜下病毒颗粒呈球形, 直径 $20 \sim 30\text{nm}$, 壳体为二十面体结构, 表面有糖蛋白突起, 其中有血凝素。乙脑病毒核内含单股正链 RNA, 长约 11kb , 病毒基因组编码的结构蛋白包括核衣壳蛋白 (C 蛋白)、膜蛋白 (M 蛋白)、包膜蛋白 (E 蛋白) 和非结构蛋白 (NS1 ~ NS5)。E 蛋白为糖基化蛋白, 具有特异性抗原表位, 在诱生保护性免疫中起重要作用, 其血凝素活性能凝集鸡、鸽、鹅红细胞。

乙脑病毒抵抗力不强, 对温度、乙醚及酸均很敏感。加热 100°C 2 分钟, 56°C 30 分钟均可灭活。常用含氯消毒剂、氧化消毒剂、碘酊等均可用于消毒。病毒对低温和干燥的抵抗力强, 用冰冻干燥法或在 4°C 冰箱中可保存数年。

(二) 流行病学

1. 传染源 乙脑是人兽共患的自然疫源性疾。人和动物 (包括猪、牛、羊、马、鸭、鹅、鸡等) 感染乙脑病毒后可出现病毒血症成为传染源。人感染后病毒血症期短暂, 血中病毒含量少, 故不是主要传染源, 而动物中家畜及家禽, 特别是猪是主要传染源。

2. 传播途径 蚊虫是乙脑的主要传播媒介, 国内传播乙脑病毒的蚊种有库蚊、伊蚊和按蚊的某些亚种, 其中三带喙库蚊是主要传播媒介, 它是同种蚊库中传播乙脑病毒最多的蚊种。蚊子吸血后, 乙脑病毒可在其肠道增殖, 然后移行至唾液腺增殖, 可繁殖

增长5~10万倍,且在唾液中保持高浓度,于感染后10~12日即能传播乙脑病毒。蚊感染乙脑病毒后不发病,但可带病毒越冬或经卵传代,成为乙脑病毒的长期储存宿主。此外,受感染的候鸟、蠓、蝙蝠也是乙脑病毒的长期储存宿主。

3. 人群易感性 人群对乙脑病毒普遍易感,但感染后出现典型乙脑症状的多数为隐性感染。病后免疫力强而持久。

4. 流行特征 乙脑仅分布在亚洲。在我国,仅东北北部、青海、新疆及西藏等地未见本病报告。本病有严格的季节性,80%~90%病例集中在7、8、9三个月内。

(三) 发病机制与病理改变

当人体被带病毒的蚊虫叮咬后,病毒即进入人体,首先在单核-吞噬细胞内繁殖,随后进入血流,引起病毒血症,病毒通过血-脑脊液屏障进入中枢神经系统,引起脑炎。病变广泛存在于大脑及脊髓,以大脑、中脑、丘脑的病变最为严重,大脑顶叶、额叶、海马回受侵较显著,脊髓病变最轻。肉眼观察可见软脑膜大小血管高度扩张与充血,脑的切面上可见灰质与白质中的血管高度充血、水肿,有时见粟粒或米粒大小的软化坏死灶。显微镜下可见脑内血管扩张、充血,小血管内皮细胞肿胀、坏死、脱落;神经细胞变性、肿胀与坏死;脑实质肿胀、变性、软化灶后可发生钙化或形成空洞。神经细胞病变严重者常不能修复而引起后遗症。

(四) 临床表现

潜伏期4~21日,一般为10~14日。病毒初期在单核-吞噬细胞内繁殖,再释放入血,多数人在感染后无症状,但血液中抗体可升高,称为隐性感染。部分病人出现轻度的呼吸道症状。极少数患者,病毒通过血-脑脊液屏障造成中枢神经系统病变,出现高热、意识障碍、惊厥等脑炎症状。典型患者的病程可分为4期。

1. 初期或称初热期 病初第1~3日,此时为病毒血症期。常急性起病,1~2日内体温高达38~39℃,伴头痛、恶心、呕吐,有意识障碍,如神情倦怠和嗜睡。小儿可有呼吸道症状或腹泻。极重型患者迅速出现高热、频繁抽搐,深度昏迷而进入极期。

2. 极期 病程第4~10日。进入极期后,突出表现为全身毒血症状及脑部损害症状。持续高热是乙脑患者必有表现。体温高达39~40℃以上。轻者3~5日,一般7~10日,重者可达数周。体温越高,热程越长提示病情越重。

大多数人在起病后1~3日出现不同程度的意识障碍,如嗜睡、浅昏迷、深昏迷。昏迷越早、越深常显示病情越重。意识障碍发生率可达90%,为乙脑早期特异性的表现,一般持续1周左右,重者可持续1个月以上。惊厥或抽搐多见于第3~5日,是乙脑严重症状之一。

呼吸衰竭是乙脑主要的死亡原因。主要是中枢性的呼吸衰竭,可由呼吸中枢损害、脑水肿、脑疝、低钠性脑病等原因引起。表现为呼吸表浅,节律不齐、双吸气、叹息样呼吸、呼吸暂停、潮式呼吸以致呼吸暂停。外周性呼吸衰竭通常由脊髓病变引起呼吸道痰阻,或蛔虫反流堵塞气道,肺部感染所致。主要表现为呼吸困难、呼吸频率改变、呼吸动力减弱、发绀,但节律始终整齐。中枢性呼吸衰竭可与外周性呼吸衰竭同时存在。

高热、抽搐及呼吸衰竭是乙脑急性期的三联症,常互为因果,相互影响,加重病情。其他常见表现还包括颅内压增高、脑膜刺激征等,部分乙脑患者可发生循环衰竭,表现为血压下降,脉率细速。偶有消化道出血。多数病人在本期末体温下降,病情改善,进入恢复期。少数病人因严重并发症或脑部损害重而死于本期。

3. 恢复期 极期过后体温在2~5日降至正常,昏迷转为清醒,有的患者有一短期精神“呆滞阶段”,以后言语、表情、运动及神经反射逐渐恢复正常。部分病人恢复较慢,需1~3个月以上。个别重症病人表现为低热、多汗、失语、瘫痪等。但经积极治疗,常可在6个月内恢复。

4. 后遗症期 虽经积极治疗,部分患者在发病6个月后仍留有神经、精神症状,称为后遗症。发生率约5%~20%。以失语、强直性或扭转性痉挛、瘫痪、癫痫及精神障碍等最为多见。如继续积极治疗,仅部分患者可有一定程度的恢复。乙脑临床症状以轻型和普通型居多,约占总病例数的2/3。流行初期重型多见,而流行后期轻型多见。

根据乙型脑炎病情轻重及特殊临床,可分为4型:

(1) 轻型:患者神志始终清晰,有不同程度嗜睡,一般无抽搐,轻度脑膜刺激征或不明显。体温通常在38~39℃之间,多在一周内恢复,无后遗症;

(2) 中型(普通型):有意识障碍如昏睡或浅昏迷。腹壁反射和提睾反射消失。偶有抽搐。体温常在40℃左右,病程约为10日,多无恢复期症状;

(3) 重型:神志昏迷,体温在40℃以上,有反复或持续性抽搐。深反射先消失后亢进,浅反射消失,病理反射强阳性,常有定位病变。可出现呼吸衰竭。病程多在2周以上,恢复期常有不同程度的精神异常及瘫痪表现,部分病人可有后遗症。脑干型脑炎为重型中的一种特殊类型。少数病人入院时神志清醒,属普通型,但表现呛咳,咽喉分泌物增加,吞咽困难,软腭麻痹,病情迅速进展,呼吸浅而不规则,发绀,甚至呼吸突然停止,提示发病以脑干症状为主;

(4) 暴发型:本型少见。起病急骤,有高热或超高热,1日后迅速出现深昏迷并有反复强烈抽搐。如不积极抢救,可在短期内因中枢性呼吸衰竭而死亡。幸存者也有严重后遗症。

(五) 实验室检查

1. 血象 白细胞计数一般在 $(10 \sim 30) \times 10^9/L$,中粒细胞增至80%以上,核左移,嗜酸粒细胞可减少。少数患者血象可正常。

2. 脑脊液(CSF)检查外观澄清或微混,白细胞计数增加,多数在 $(0.05 \sim 0.5) \times 10^9/L$ 之间,个别病人可达 $1 \times 10^9/L$ 以上,或始终正常;在病初以中性粒细胞占多数,以后逐渐以淋巴细胞为多。蛋白稍增加,糖定量正常或偏高,氯化物正常。CSF中免疫球蛋白测定有助于鉴别诊断,化脓性脑膜炎患者CSF中的IgM明显升高,结核性脑膜炎患者则IgA、IgG显著升高,而病毒性脑膜炎患者在后期时IgG可有升高。

3. 血清学检查

(1) 血凝抑制试验:可测定IgM抗体及IgG抗体,敏感性高,方法简便快速,但试验要求严格,偶见假阳性反应(如乙脑的血凝素抗原可与登革热、黄热病病毒出现弱的交叉反应)。双份血清效价增长4倍以上可确诊,单份血清抗体效价1:100为可疑,1:320可做诊断,1:640可确诊。

(2) 二巯基乙醇(2ME)耐性试验:检测IgM抗体,患者血清标本在2ME处理前、后分别作血凝抑制试验,如处理后血凝抑制抗体效价下降1/2~3/4,表示特异性IgM已被2ME裂解,即为试验阳性。本法可在起病第4~8日即呈阳性,且由于单份血清即有辅助诊断价值,故可对乙脑进行早期诊断。

4. 病毒分离 病初可取血清或CSF接种乳鼠以分离病毒,但阳性率较低。通常仅

于死后尸检或以延髓穿刺取脑组织制成悬液，离心后取上清液接种乳鼠脑内，传代后做鉴定，若免疫荧光技术在脑组织或细胞培养中检测抗原，或用分子诊断技术 RT-PCR 检测培养上清液乙脑病毒基因，即可作出确诊。

（六）诊断和鉴别诊断

乙脑流行有明确的季节性和地域性，结合病人流行病学特征以及典型的临床表现和实验室发现，诊断并不困难，血清学检查乙脑抗体高滴度阳性或 4 倍增高可以确诊。乙脑需与下列疾病鉴别：

1. 中毒型菌痢 本病亦多见于夏秋季，多发，病初胃肠症状出现前即可有高热及神经症状（昏迷、惊厥），故易与乙脑混淆。但本病早期即有休克，一般无脑膜刺激征，CSF 无改变，大便或灌肠液可查见红细胞、脓细胞及巨噬细胞，培养有痢疾杆菌生长，可与乙脑相区别。

2. 化脓性脑膜炎 症状类似乙脑，但冬春季节多见，病情发展较速，重者病后 1～2 日内即可进入昏迷。必要时可查 CSF 加以鉴别。

3. 钩端螺旋体病 本病的脑膜炎型易与乙脑混淆，但多有疫水接触史，出现乏力、腓肠肌痛、结膜充血、腋下或腹股沟淋巴结肿大，CSF 变化轻微。可用血清学试验加以证实。

4. 其他 脑型疟疾、结核性脑膜炎、新型隐球菌性脑膜炎、中暑、脑血管意外、蛛网膜下腔出血、急性脑型血吸虫病、斑疹伤寒及败血症等所致脑病，亦应根据发病地区、临床表现及实验室检查予以鉴别。

（七）治疗

乙脑病情重，变化快，高热、抽搐、呼吸衰竭是本病的三个重要症状，因此必须及时发现，抓住主要矛盾，尽快治疗。

1. 一般治疗 病室应安静，密切监测精神、意识、体温、呼吸、脉搏、血压以及瞳孔的变化。给予足够的营养及维生素。

2. 降温 采用物理方法或药物使体温控制在 38°C 以下，必要时可采用亚冬眠疗法，肌肉注射氯丙嗪及异丙嗪各 $0.5 \sim 1\text{mg/kg}$ ，每 4～6 小时一次；同时加用物理降温，使体温降至 38°C 左右。氯丙嗪的缺点是导致呼吸道分泌物增多，甚至痰堵。

3. 惊厥或抽搐处理 应根据惊厥、抽搐原因采取针对性的措施如下：①多数由高热所致抽搐者，降温后即可止惊；②呼吸道分泌物阻塞所致缺氧者，应及时吸痰，保持呼吸道通畅；③脑水肿或脑疝者，应立即采用脱水剂治疗。一般可用 20% 甘露醇 $1 \sim 1.5\text{g/kg}$ 静脉注射或快速静滴。必要时做气管切开；④脑实质炎症引起的抽搐可用中药、新针治疗。给予镇静剂或亚冬眠疗法。频繁的抽搐可同时加用氯化可的松治疗；⑤低血钙引起的抽搐应及时补充钙剂；⑥由脑性低血钠引起的抽搐可用 3% 生理盐水滴注。

镇静剂应用原则及注意事项：

- （1）宜早用，在有抽搐先兆、高热、烦躁、惊厥及肌张力增加时，即予以应用；
- （2）当肌肉松弛后应及时停药；
- （3）掌握剂量，注意给药时间。

4. 呼吸衰竭处理 ①保持呼吸道畅通：定时翻身拍背、吸痰、给予雾化吸入以稀释分泌物；②给氧：一般用鼻导管低流量给氧；③气管切开：凡有昏迷、反复抽搐、呼吸道分泌物堵塞而致发绀，肺部呼吸音减弱或消失，反复吸痰无效者，应及早气管

切开；④应用呼吸兴奋剂：在自主呼吸未完全停止时使用效果较佳。可用洛贝林、尼可刹米、哌甲酯等；⑤应用脱水剂：脑水肿所致颅内高压是乙脑常见的征象，亦为昏迷、抽搐及中枢性呼吸衰竭的原因，并可形成脑疝，故应及时处理。具体方法为：20%甘露醇或25%山梨醇静注，每次1~2g/kg，15~20分钟推完，每4~6小时一次。有脑疝者可用2~3g/kg，应用脱水疗法时应注意水与电解质平衡。必要时应用人工呼吸机。

5. 循环衰竭处理 重型乙脑患者于疾病后期常可与呼吸衰竭同时出现，可根据病情选用强心剂、升压药、利尿剂，补充血容量，注意电解质平衡。

6. 其他 糖皮质激素多用于中、重型病人，有抗感染、减轻脑水肿、解毒、退热等作用。

目前尚无抗病毒特异治疗，有人建议早期可采用干扰素加上利巴韦林或膦甲酸钠等，可能有一定疗效。

（八）预后

重型患者病死率仍在20%以上，大多发生在极期。由于重度脑水肿、中枢性呼吸衰竭、脑疝等致死，幼儿及老年重型患者病死率高，而轻型及普通型大多顺利恢复，重型存活者有5%~10%发生后遗症。

（九）预防

乙脑的预防主要采取两个方面的措施，即灭蚊防蚊和预防接种。目前被推荐的乙脑疫苗有两种，分别为日本的鼠脑提纯灭活疫苗和中国的地鼠肾细胞灭活疫苗。日本鼠脑灭活疫苗的保护率为80%~97%。减毒活疫苗我国正在试用中，该疫苗系选用60年代SA14株经地鼠肾细胞连续传代，紫外线照射等措施后获得的三个减毒活疫苗株，远较国外的减毒株毒力低，而免疫原性良好。

猪是乙脑传播的主要中间宿主。在乡村及饲养场要做好猪的环境卫生工作，管好家禽。对母猪及家禽有条件可进行疫苗接种，从而控制猪感染乙脑病毒，有效降低该地区乙脑发病率。

.....（周柏玉）

三、流行性脑脊髓膜炎

流行性脑脊髓膜炎（epidemic cerebrospinal meningitis，简称流脑），是由脑膜炎奈瑟菌又称脑膜炎球菌引起的化脓性脑膜炎，临床特征为起病急，突起发热、头痛、皮肤、黏膜瘀点和脑膜刺激征。重者可留有后遗症或死亡。

（一）病原学

流脑的病原菌为脑膜炎奈瑟菌。该菌仅存在于人体，系革兰阴性双球菌，呈肾形或卵圆形，多数成对排列。该菌能产生毒力较强的内毒素。体外生存力很弱，如不及时送检接种会产生自溶酶而自溶死亡。对干燥、寒冷、热及阳光和常用消毒剂均甚敏感，温度低于30℃或高于50℃时皆易死亡，具纤毛的脑膜炎球菌更易侵犯鼻咽细胞。

迄今为止，根据菌群特异性荚膜多糖（CPS）结构，可分为13个群，其中A、B、C三群最为常见，占90%以上，C群致病力最强，B群次之，Y群最弱，B群和C群主要分布于西方国家，亚洲主要是A群，我国95%以上流行菌群为A群。近年C群也有小范围流行。

（二）流行病学

1. 传染源 带菌者和病人是本病的主要传染源。本菌可隐藏于带菌者鼻咽部黏膜处，不引起症状，在流脑散发时人群鼻咽带菌率 5% ~ 10%，在流行期间可达 50%。流行期间以 A 群为主，占 90%。非流行期则以 B 群和 C 群为主，B 群占 70%。病人在潜伏末期和急性期均具有传染性，一般不超过发病后 10 日，经抗菌治疗后细菌很快消失，所以带菌者对周围人群的威胁更大。

2. 传播途径 以飞沫直接从空气中传播，在空气不流通处 2 米以内接触者均有被感染的危险，而间接传播的机会极少。

3. 人群易感性 任何年龄都可患病，但 6 个月至 2 岁婴幼儿患病率最高。本病常呈周期性流行，平均 10 年左右有一次流行高峰。这是由于相隔一定时间后人群的免疫力下降，新的易感者逐渐积累增加所致。采取防治措施后能改变周期性流行规律，近年来发病率明显降低。

（三）发病机制与病理改变

病原菌自鼻咽部侵入人体，但多被免疫系统清除，仅少数病人发展为败血症。在败血症期间，细菌侵袭皮肤小血管内皮细胞，引起栓塞、坏死、出血及细胞浸润，从而出现瘀点或瘀斑。由于血栓形成，血小板减少及内毒素作用，内脏有广泛出血，肾上腺也可有出血、坏死等严重病变。细菌内毒素可致微循环障碍，引起内毒素性休克，常发生弥漫性血管内凝血（DIC）。临床上出现血压下降及出血现象，发生重型流脑。形成败血症后，病原菌即可经血传播进入脑脊髓膜，引起化脓性炎症。

暴发型败血症的发病机制：

1. 一直是医学界备受关注的问题；

2. 研究证实内毒素、细菌的外膜蛋白、中性粒细胞和细胞因子的相互和多重作用导致血管内皮细胞损伤，发生微循环障碍致毒素性休克，最终导致 DIC 是其主要病理生理基础；

3. 暴发型脑膜脑炎的发生亦与内毒素有关，III型变态反应可能在发病机制中起某些作用，如在受损的血管内可见免疫球蛋白、补体及脑膜炎球菌抗原的沉。

败血症期主要病理改变是血管内皮细胞损害、炎症、坏死和血栓形成。暴发型败血症的皮肤及内脏血管内皮细胞破坏和脱落、血栓形成，内脏广泛出血，皮肤、心、肺、胃肠道和肾上腺有广泛出血。心肌炎和肺水肿亦颇为常见。

脑膜炎期主要病变部位在软脑膜、蛛网膜和脑脊髓膜。早期有充血、少量浆液性渗出以及局灶性小出血点。后期则有大量纤维蛋白存在，伴中性粒细胞浸润、血浆外渗、CSF 混浊。渗出液在颅底和脊髓背侧沉积尤为显著。由于颅底部炎症和粘连可累及视神经、动眼神经、面神经、听神经等，从而对脑神经造成损害。脑组织表面由于毒素影响而有退行性改变。暴发型脑膜脑炎的病变以脑组织为主、有明显的充血和水肿，产生高热、惊厥、昏迷等现象。细菌裂解后释放强烈内毒素，引起严重的微循环障碍。部分病人伴脑疝。慢性病人可由于脑室孔阻塞，造成 CSF 循环障碍而发生脑积水。

（四）临床表现

潜伏期 1 ~ 10 日，平均 2 ~ 3 日。分为四种临床类型：普通型、暴发型、轻型及慢性败血症型。

1. 普通型本型最常见，约占 90%。可分为以下 3 期：

(1) 上呼吸道感染期：传染性最强，大多数患者无明确症状，可表现低热、咽痛、咳嗽，持续 1～2 日，鼻咽拭子培养可发现病原菌。由于健康携带者多见，一般情况下很难确诊。

(2) 败血症期：多突然发热，伴头痛、呕吐、寒战、全身乏力、肌肉酸痛、神志淡漠等。此期主要而显著的体征为瘀点，见于约 85% 的病人。皮疹在病后不久即可出现：可先为玫瑰疹，迅速转为瘀点或瘀斑，但大多数皮疹开始时即为瘀点或瘀斑，见于全身皮肤、眼结膜和口腔黏膜，1～2mm 至 1cm 大小，初为鲜红，后为紫色。病情重者瘀斑迅速扩大，中央呈紫黑色坏死或形成大疱。约 10% 病人发病后 2 日唇周可见单纯疱疹。部分病人可仅有败血症期而不发展为脑膜炎，此期血培养可阳性。瘀点涂片可找到病原菌，而 CSF 可能正常。

少数病人呈出血点型感染，是指在流行期部分人群受感染后仅发生皮肤出血点。涂片可找到脑膜炎球菌，而无其他症状，2 周后血清出现特异性抗体。该型多见于 15 岁以下儿童，可不治而愈，血培养常呈阳性。

(3) 脑膜炎期：多数败血症病人于 24 小时内出现中枢神经系统症状，高热不退、头痛呕吐、烦躁不安、惊厥、昏迷，脑膜刺激征阳性。CSF 呈化脓性改变，细菌培养阳性。

2. 暴发型 较少见，但病情凶险，病死率高，可分为以下 3 型：

(1) 休克型：小儿多见，亦可见于成人。起病急骤，以高热、寒战、头痛、呕吐开始，中毒症状严重，精神极度萎靡，可有意识障碍或惊厥。短期内（12 小时）出现广泛皮肤、黏膜瘀点及瘀斑，且迅速发展并融合成大片状皮下出血，中央坏死。同时有严重的循环衰竭，面色苍白、皮肤花斑状且发绀、肢冷、脉细速、呼吸急促、血压下降等。脑膜刺激征大多缺如。早期 CSF 可澄清，很快呈化脓性改变。瘀点涂片及血培养检查细菌往往阳性。此型临床上有 DIC 表现。

(2) 脑膜脑炎型：小儿为主，除高热、皮肤瘀斑外，脑实质损害的临床表现明显。突出表现为剧烈头痛、反复惊厥，并迅速进入昏迷。部分病人可发生脑疝。临床上有呼吸衰竭现象，表现为呼吸快慢及深浅不均，甚至呼吸暂停；瞳孔大小不等、边缘不整，对光反应迟钝或消失，眼球固定等。如不及时抢救，可因呼吸衰竭而死亡。

(3) 混合型：兼有休克型与脑膜脑炎型的临床表现，病情危重，病死率高。

3. 轻型 多见于流行后期，表现为低热、细小出血点、轻度头痛或呕吐，且常因病程短、症状轻而易漏诊。

4. 慢性败血症型 少见，多为成年人，以间歇发热、皮疹及关节疼痛为特征，约 20% 的病人有脾肿大，需多次培养才能找到致病菌。

5. C 群流脑临床特征 常表现为暴发型，可在发病 24 小时内死亡，以高热为首发症状，伴有头痛、全身酸痛、咳嗽，部分病人出现皮肤瘀点、瘀斑、颈部强直、喷射性呕吐等。

(五) 并发症

病程中可并发肺炎、全眼球炎、中耳炎、化脓性关节炎、心内膜炎、心肌炎、心包炎、睾丸炎、视神经炎和皮肤坏死等。脑组织炎症或脓液积聚粘连可引起第 II、III、VII 及 VIII 对脑神经损害，肢体运动障碍，失语，癫痫。桥静脉发生栓塞性静脉炎后可形成硬膜下积液，多见于 1～2 岁婴幼儿，临床上如经及时和适当的治疗效果仍不满意，出现抽搐、喷射性呕吐、特别伴有神经定位体征、颅内压持续升高以及发热等应考虑该并发

症存在的可能。

部分患儿因病情严重或延误诊断而合并脑室膜炎，临床表现为频繁惊厥、发热持续不退及中枢性呼吸衰竭等，常合并硬膜下积液或积脓。做脑室穿刺、脑超声波及 CT 检查有利于诊断。

(六) 实验室检查

1. 血象 白细胞总数明显增高，一般在 $20 \times 10^9/L$ 左右，高者可达 $40 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞占 80% ~ 90%。暴发型有 DIC 者常见血小板减少。

2. CSF 检查 压力升高，外观混浊或呈米汤样，白细胞数每升可达数百万，以中性粒细胞为主。蛋白含量增高，糖明显减少。氯化物降低。如果发病初期临床上有脑膜炎症状及体征，而早期 CSF 检查正常，应于 12 ~ 24 小时后复查 CSF。CSF 涂片和培养可发现病原菌。

3. 细菌学检查 涂片用针尖刺破皮肤瘀点，尽可能在出血的情况下，挤出少许组织液，涂片染色后显微镜检查，阳性率高达 80% 以上。CSF 经高速离心后取沉淀物做涂片的阳性率达 60% ~ 70%。细菌培养应在使用抗生素前采血和 CSF 标本，培养阳性者作药敏试验。

4. 免疫学检查 特异性抗原：采用对流免疫电泳法（阳性率约 80%）、乳胶凝集试验（85% ~ 93%），ELISA 或免疫荧光法灵敏度高、特异性强，快捷。特异性抗体：采用间接血凝法，杀菌抗体试验，ELISA 及 RIA 法检测（阳性率约 70%）SPRIA（阳性率约 90%）。

5. 其他 PCR 检测病原菌特异性 DNA 片段更敏感，尤其对已用抗生素者（阳性率约 92%）。RIA 法检测 CSF 微球蛋白，流脑病人明显增高，且与 CSF 中蛋白及白细胞数一致，尤其在 CSF 尚无改变时即可升高。

6. 快速非特异性方法包括 C 反应蛋白动态观察、CSF 中乳酸浓度和免疫球蛋白测定及乳酸脱氢酶及酶谱的检测，都有利于诊断化脓性脑膜炎。

(七) 诊断与鉴别诊断

1. 诊断 本病在冬春季流行，主要见于儿童。凡在流行季节突起高热、头痛、呕吐，皮肤出现瘀点、瘀斑，脑膜刺激征阳性者，临床即可初步诊断。确诊有赖于病原菌的发现，免疫学检查有助于及早确立诊断。

2. 鉴别诊断

(1) 其他化脓性脑膜炎：肺炎链球菌脑膜炎以 2 岁以下幼儿及老年人多见，常继发于肺炎、中耳炎；葡萄球菌性脑膜炎常继发于皮肤感染、败血症；流感嗜血杆菌脑膜炎常发生于婴幼儿；大肠埃希菌脑膜炎常见于新生儿；铜绿假单胞菌脑膜炎常继发于腰椎穿刺、麻醉、造影或手术后。上述化脓性脑膜炎发病无明显季节性，少见瘀点及瘀斑，罕见 DIC。确切的鉴别诊断有赖于 CSF 和血液的细菌学检查。

(2) 结核性脑膜炎：起病缓慢，以低热、盗汗、消瘦等开始，1 ~ 2 周后出现神经系统症状。多有结核病接触史和结核病灶，无瘀点。CSF 呈毛玻璃样，静置后有薄膜形成，薄膜和 CSF 沉淀涂片可找到结核杆菌，培养和动物接种可获得阳性。细胞数 $(100 \sim 500) \times 10^9/L$ ，以淋巴细胞为主，蛋白增高，糖和氯化物降低。

(3) 乙脑：患者以儿童多见，有严格季节性。多在 7 ~ 9 月间流行。脑实质损害严重，昏迷、惊厥多见，皮肤无瘀点。CSF 较清，细胞数多在 $500 \times 10^9/L$ 以下，以淋巴细

胞为主,糖和氯化物正常。特异性 IgM、补体结合试验有助诊断。

(4) 虚性脑膜炎:在患败血症、伤寒、细菌性肺炎等严重毒血症时,可出现脑膜刺激征,CSF 压力稍增高,其余均正常。

(八) 预后

本病轻型和普通型经及时而适当的药物治疗预后良好。1 岁以下及 60 岁以上者预后较差,未及时治疗的病死率约为 5%。暴发型病死率高,如能及早诊断和治疗,病死率可降至 10% 左右。

(九) 治疗

1. 普通型流脑的治疗

(1) 病因治疗:1) 青霉素及氯霉素:青霉素为首选用药,CSF 浓度是血浓度的 10% ~ 30%,应大剂量、间断静脉滴注,成人每日 800 万 ~ 1200 万 /kg;儿童每日 20 万 ~ 40 万 U/kg,至少持续 7 日或至热退后 4 ~ 5 日,近年耐药菌株呈现上升趋势。氯霉素易透过血 - 脑脊液屏障,CSF 浓度为血浓度的 30% ~ 50%。20 世纪 90 年代以前曾出现明显耐药现象 (26.7%),儿童剂量每日 30 ~ 50mg/kg,成人每日 2 ~ 4g,分 4 次静脉滴注。青霉素过敏者,氯霉素可作为首选,注意抑制骨髓不良反应。成人首次剂量为 2g,以后每次 1g,每日 2 次;儿童每次 30mg/kg,每日 2 次。也可选用头孢或磺胺类药物;2) 头孢菌素:严重患者应及时选用抗菌谱广、抗菌活性高的第三代头孢菌素如头孢曲松和头孢噻肟钠;C 群菌株对第三代头孢菌素敏感,故应作为首选。这类药物毒性低,对 β 内酰胺酶稳定,且 CSF 内浓度较高,尤其当不能排除其他病原菌所致脑膜炎时,可与氯霉素同时应用;3) 磺胺药:鉴于我国流行的 A 群菌株大多对磺胺药敏感,故仍可作为首选,且易穿透血 - 脑脊液屏障,当脑膜有炎症时可达血浓度的 80% ~ 90%。但自 1960 年耐药性逐年增高,达 48.3% ~ 70%。首次剂量在成人 2g,以后每次 1g,每日 2 次;儿童每次 30mg/kg,每日 2 次。复方磺胺甲噁唑作用较单独用磺胺甲噁唑为强,两者均可静脉滴入。治疗 48 小时后症状无减轻、体温不下降,则考虑耐药而改用其他药物。如培养阳性,则依据药敏结果指导抗生素应用。

(2) 对症治疗:高热时可予物理降温及退热药物,颅内高压用脱水剂;惊厥时给止痉剂。

(3) 一般治疗:强调早诊断,早隔离,早治疗。做好护理,保持皮肤清洁,防止瘀斑感染;保护呼吸道通畅,注意水和电解质平衡,预防并发症。

2. 暴发型流脑的治疗

(1) 败血症休克型:除积极应用以青霉素为主的抗生素外,应迅速纠正休克。对皮肤瘀点不断增多且融合成瘀斑,无论有无休克均可应用肝素,每次剂量 1mg/kg,静脉推注。同时测定血小板计数,若血小板继续下降或瘀点继续增多,4 ~ 6 小时可重复用。疗程不宜过长,多数用 1 ~ 2 次即可见效。使用肝素后瘀点仍增加,可输新鲜血液或血浆以补充被消耗的凝血因子,同时给予维生素 K。

(2) 脑膜脑炎型:除用抗生素外,治疗中应以减轻脑水肿,防止脑疝和呼吸衰竭为重点。脱水剂常选用 20% 甘露醇,小儿剂量可每次用 0.25g/kg 静脉推注,成人每次常用 1g/kg。小剂量甘露醇 0.2g/kg 同样可起到脱水作用,可减少因大量甘露醇推注而加重的心功能不全,并可减轻因药物引起的局部血管的刺激。甘露醇可与 50% 葡萄糖液每次 40 ~ 60ml 交替使用。必要时可加用呋塞米每次 1 ~ 2mg/kg 肌肉注射或静脉注射。

脱水剂使用至呼吸、血压恢复正常，瞳孔等大及其他颅内高压症状好转为止。但要注意钾盐和其他电解质的补充。

对有呼吸衰竭的病人，可予山梗菜碱（洛贝林）、尼可刹米等呼吸中枢兴奋剂。大剂量洛贝林（每次 1mg/kg）静脉注射能改善微循环，减轻脑水肿。糖皮质激素对减轻脑水肿有一定疗效，必要时可用地塞米松每次 2～3mg/kg，每日 1 次，疗程不超过 3 日。呼吸停止时应立即行器官插管或切开给氧，进行间歇正压呼吸。

（3）糖皮质激素：重症患者可早期、足量、短程应用，可起到减轻毒血症，稳定溶酶体，增强心肌收缩力及抑制血小板凝集，有利于纠正休克。

（十）预防

1. 管理传染源 流行期间要做好卫生宣传和个人卫生措施。病人应呼吸道隔离至病后 7 日，对接触者需医学观察 7 日。

2. 药物预防 利福平按成人每日 600mg，儿童每 12 小时 5mg/kg，共用 2 日，可根除带菌达 95%～对磺胺药敏感的地区，仍可选用磺胺甲噁唑，儿童每日 50～60mg/kg，成人每日 2g，连用 3 日。或肌内注射头孢曲松 250mg。米诺环素亦有效，但有眩晕等不良反应。

3. 菌苗

（1）荚膜多糖菌：1978 年以来国际上已研制出有效针对 A、C、Y 和 W135 四联菌株的多糖菌苗，被广泛推荐的两种疫苗为 A-C-Y-W135 四价联合疫苗（18 个月以下无效）和 A～C 两价疫苗。要 1～2 周产生有效抗体，不主张对散发病人暴露者进行常规接种，2 岁以下小儿接种 C 群多糖疫苗不能产生有效保护。我国生产的 A 群多糖疫苗，对学龄儿童和成年人的保护率可达 90%，对 3～11 个月婴儿保护作用不完全。

（2）多糖-蛋白偶联菌苗：由于荚膜多糖抗原是 T 细胞非依赖抗原，不能引起回忆反应，即重复接种后抗体无回忆反应效应。对小于 2 岁婴幼儿无免疫原性。目前临床使用的 A、C 群即多糖白喉类毒素偶联菌苗的效果，具有初次免疫记忆，重复接种可产生加强作用。优于多糖菌苗，使用安全，在 2 个月龄以上婴儿可常规接种。针对婴幼儿的单价 A 群疫苗已经进入临床验证，预计将在 2010 年产生结果。

（3）B 群外膜蛋白的菌苗：目前国际上尚无成功的 B 群疫苗。由于 B 群荚膜多糖中的结构与胎儿神经组织中的唾液酸分子结构相似，致使 B 群多糖菌苗的免疫性差，即使与蛋白偶联后仍不具有免疫原性。为预防 B 群流脑，可采用无荚膜抗原即外膜蛋白制备菌苗。经证实该菌苗对大龄儿童和成人安全，并具有免疫原性，能有效控制流行，但对婴幼儿保护不理想，且外膜蛋白的杀菌抗体具有型和亚型特异性，保护作用有限。

.....（周柏玉）

四、其他化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎（purulent meningitis，简称化脑）是由化脓性细菌引起的中枢神经系统感染性疾病。其临床特点为发热、头痛、呕吐、惊厥、甚至昏迷。脑膜刺激征阳性，CSF 呈化脓性改变。随着早期诊断及抗生素的合理使用，病死率已明显下降，但部分病例仍有耳聋、癫痫、智能落后、肢体瘫痪等神经系统后遗症。

（一）病原学

多数化脓性球菌均可引起化脓性脑膜炎，以肺炎链球菌、脑膜炎球菌及流感嗜血杆

菌最常见，其次有葡萄球菌、肠道革兰阴性杆菌（大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、沙门菌属等）及厌氧菌等。

（二）流行病学

1. 年龄 小于2个月的婴儿患者，病原体多为大肠埃希菌、B组链球菌（国内较少见）及李斯特菌；3个月至3岁幼儿以流感嗜血杆菌脑膜炎为多见，1岁以下的肺炎链球菌脑膜炎发病率甚高，约20%的老年肺炎患者伴菌血症，故本病在老年人发病率亦高，但其他各年龄组均可发病。

2. 季节 流脑有严格的季节性，冬春季为多见；流感嗜血杆菌脑膜炎亦以冬春季为多；肺炎链球菌脑膜炎全年均可发病，但冬春两季的发病率较高；腮腺炎病毒脑膜炎亦然；夏秋季节则以肠道病毒脑膜炎为多见。

（三）发病机制与病理改变

病变主要在中枢神经系统。细菌入侵脑膜后引起软脑膜及蛛网膜化脓性炎症，蛛网膜下隙充满大量炎症渗出物，使整个脑组织表面及底部都覆盖一层脓性液体。肺炎链球菌感染时，稠厚的脓性纤维素性渗出物主要覆盖于大脑表面，尤以顶部为甚，并可迅速形成粘连和包裹性积液，甚至发生硬脑膜下积液或积脓。由于脑膜血管通透性增加，蛋白易透过而形成积液。化脑过程中硬脑膜及脑血管浅表静脉尤其是桥静脉的炎症栓塞和血管壁损伤的影响，可导致渗出、出血，使局部渗透压增高，从而使周围水分进入硬膜下腔，形成硬膜下积液。脑膜表面的血管极度充血，常见血管炎性病变，包括血管或血管的血栓形成，血管壁坏死、破裂与出血。如未能及早诊断和治疗，脓性炎症渗出物逆流而上，亦可引起败血症。感染累及脑室内形成脑室膜炎。大脑表面和脑室附近的脑实质常有炎性改变，表现为充血、水肿、脑细胞变性坏死，炎性细胞浸润等，形成脑膜脑炎。炎症累及脑神经，或因颅内压增高致使脑神经受压、坏死，从而引起相应的脑神经损害等，表现如失明、耳聋、面瘫等。如脓液黏稠或治疗不彻底则可发生粘连，阻塞脑室孔，或大脑表面蛛网膜颗粒因炎症后发生粘连及萎缩，致使CSF循环受阻及吸收障碍而形成脑积水。

（四）临床表现

各种细菌所致的化脑，有相似的临床表现，可归纳为感染、颅内压增高和脑膜刺激征三方面。临床表现很大程度取决于年龄，年长儿及成人可出现典型表现。常见病原菌引起的化脑的临床特点有：

1. 肺炎链球菌脑膜炎 发病率仅次于流脑，多见于1岁以下的婴儿（占80%）和老年人，冬春季较多，常继发于肺炎、中耳炎、乳突炎、鼻窦炎、败血症或颅脑外伤。其炎症渗出物多分布于大脑顶部表面，故早期颈项强直不明显。由于渗出物中纤维蛋白较多，易致粘连和包裹性脓肿，且硬膜下积液或积脓、脑脓肿、脑积水等并发症较其他化脑多见。患者一般病情较重，病程多迁延和反复，CSF涂片及培养阳性率较高。

2. 流感嗜血杆菌脑膜炎 主要由B型流感嗜血杆菌引起，多见于出生3个月～3岁幼儿，秋季较多，多数起病急，突发高热、呕吐、惊厥；部分起病稍慢，先有明显的呼吸道感染，经数日或数周后才出现脑膜炎表现。偶见皮疹，常并发硬膜下积液，亦可有会厌炎、关节炎、蜂窝织炎及肺炎。易发生轻度贫血。CSF涂片常见极短小的革兰阴性杆菌。

3. 葡萄球菌脑膜炎 主要由金葡菌引起，各年龄组均可患病，但以新生儿及年长

儿多见。多发生于夏季。常先有化脓性病灶如新生儿脐炎、脓疱疹、蜂窝织炎、败血症等，常为金葡菌脓毒症的迁徙病灶之一。病程中可见荨麻疹、猩红热样皮疹和小脓疱。CSF 呈脓性、混浊、易凝固，涂片见成堆革兰阳性球菌。血及 CSF 培养可获阳性结果。

4. 大肠埃希菌脑膜炎 多见于出生 3 个月内婴儿，特别是新生儿及早产儿。本菌主要来自母亲产道、婴儿肠道及脐部等。此外，脊柱裂、尿布皮炎、中耳炎亦可为侵入门户。年长儿患病时应仔细检查背部中线皮肤有无交通窦道。CSF 除化脓性改变外，常有臭味。预后差，病死率高。

（五）实验室检查

1. 血象 白细胞明显增高，可达 $(20 \sim 40) \times 10^9/L$ ，以中性粒细胞为主，可达 80% ~ 90%。严重者白细胞总数可减少。C 反应蛋白 (CRP) 是一种重要的急性期蛋白，细菌感染时 CRP 浓度升高。有学者研究发现，革兰阴性菌脑膜炎的 CSF 和血清 CRP 含量均高于革兰阳性菌脑膜炎，可作为辅助检查方法。

2. CSF 检查 压力增加，外观混浊或脓样。白细胞数明显增加，达 $1000 \times 10^9/L$ 以上，高者达数万，以中性粒细胞为主。蛋白明显增加，糖及氯化物早期可正常，晚期则降低。CSF 涂片及培养可找到病原菌。对初次腰椎穿刺 CSF 正常的可疑者，可再次复查。

3. 细菌学检查 ①涂片检查：CSF 沉淀涂片用革兰染色常可找到病原菌；②细菌培养：取鼻咽拭子、血及 CSF 培养可获得病原菌。血培养阳性率为 40% ~ 50%。对 CSF 常规阴性者，有时培养也可获致病菌。

（六）诊断与鉴别诊断

早期诊断是治疗成功与否的关键；通过早期正确治疗，可减少后遗症，提高治愈率。典型病例根据临床症状、体征及 CSF 检查可明确诊断。对经过不规则抗生素治疗后的化脑，CSF 检查结果不典型，涂片和培养均阴性者，应结合病史及临床表现等综合考虑作出诊断。化脑应与病毒性脑膜炎、结脑、隐球菌性脑膜炎等鉴别。

（七）预后

目前，发达国家的化脑患儿成活率有了明显改善，总病死率低于 10%，脑膜炎球菌脑膜炎低于 5%，但是持续性后遗症的发生率仍未明显下降，约 10% ~ 30%。

（八）治疗

化脑的治疗主要是抗菌、对症及支持治疗。

1. 抗生素治疗

(1) 抗生素治疗的选用原则是：1) 对病原菌敏感；2) 在 CSF 中浓度高；3) 能快速杀菌达到无菌化。

(2) 各种细菌性脑膜炎的治疗

1) 肺炎链球菌脑膜炎：肺炎球菌对青霉素一般仍敏感。但本病的炎症反应剧烈，常在脑组织中形成粘连，造成脑积水或失语、偏瘫等后遗症，病死率仍高达 28% 左右。常用青霉素或氨苄西林，后者的剂量为成人每日 12g，儿童每日 150 ~ 250mg/kg，新生儿每日 100 ~ 150mg/kg，静注或静滴。近已发现肺炎链球菌的耐药株，青霉素的 MIC 达 1 ~ 2mg/L，国外报道耐药率为 20%，对此临床上应引起警惕。如分离菌株对青霉素高度耐药，应选用头孢曲松或万古霉素。青霉素如与氯霉素同用时，由于两者作用机制不同（前者为繁殖期杀菌剂，而后者为快效抑菌剂），应先予以青霉素，再用氯霉素，并不宜同瓶静滴。

2) 流感嗜血杆菌脑膜炎：国内大多采用氨苄西林或氯霉素作为首选药物，因氯霉素对新生儿的毒性较大，故其剂量宜减为每日 20mg/kg，亦有学者主张二药合用，待细菌药敏结果获知后再停用其中之一。国外报道 B 型流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率高达 30%，对氯霉素的耐药率则各地报道不一，如在西班牙高达 50%，美国则在 10% 以下；上述地区对流感嗜血杆菌脑膜炎（尤其多重耐药菌）的治疗已广泛应用头孢呋辛、头孢噻肟或头孢曲松，在临床实践中均已取得良好疗效。

3) 金葡菌脑膜炎：金葡菌对多种常用抗菌药物耐药，因此宜采用耐酶青霉素如苯唑西林或氯唑西林；成人剂量每日 12g，儿童每日 40mg/kg，溶于生理盐水中分 2 次静脉缓滴。利福平的成人剂量为每日 600mg，儿童每日 15mg/kg，分 2 次口服。用药期间注意肝、肾功能，需与其他药物联合应用。

4) 厌氧菌脑膜炎：较少见，甲硝唑对厌氧菌抗菌作用强，CSF 中浓度高，是治疗本病的有效药物；成人剂量每日 2g（0.5% 溶液）静滴。此外克林霉素（成人剂量为每日 1.8 ~ 2.4g）、氯霉素亦可作为治疗药物。如能除外脆弱类杆菌感染，则可采用大剂量青霉素。

5) 革兰阴性杆菌脑膜炎：病原菌多为大肠埃希菌、肺炎杆菌、铜绿假单胞菌等，往往发生于神经外科手术、慢性中耳炎、乳突炎、长期应用广谱抗生素及免疫抑制剂等之后，以及老年患者有严重原发病者，且多为医院内感染，病死率高达 50% ~ 75%。应迅速查出病原菌，做药敏测定。

革兰阴性杆菌脑膜炎可供选用的药物有：

1) 氨基糖苷类：庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星；

2) 青霉素类哌拉西林：成人每日 12 ~ 16g；

3) 头孢菌素类：头孢呋辛每日 6.75g，头孢噻肟每日 4g，头孢他啶每日 4g，头孢曲松每日 4g（均为成人量）。每日剂量分 2 ~ 4 次静脉给药。一般采用哌拉西林与庆大霉素或阿米卡星联合，亦可单独应用第三代头孢菌素。

2. 对症支持疗法高热时用物理或退热剂降温；惊厥者可给予地西泮（安定），每次 0.2 ~ 0.3mg/kg（最大剂量不超过 10mg），缓慢静脉注射，或用苯巴比妥钠负荷剂量 10 ~ 20mg/kg，12 小时后给维持量每日 4 ~ 5mg/kg，肌肉注射。此外，有休克或颅内压增高时，应积极采用抗休克及降颅内压处理。保证足够的热量与液体量，对意识障碍及呕吐的患者应暂禁食，宜静脉补液，并精确记录 24 小时出入量，仔细检查有无异常的抗利尿激素分泌。如有液体潴留，必须限制液体量至每日 30 ~ 40ml/kg。当血钠达 140mmol/L 时，液体量可逐渐增加到每日 60 ~ 70ml/kg。对年幼、体弱或营养不良者，可补充血浆或少量新鲜血。

3. 糖皮质激素 目前认为糖皮质激素作为抗炎物质在化脑时可减少细胞因子释放，减轻脑水肿，降低颅内压。地塞米松能减少脑膜炎患者中后遗症的发生及耳聋的发生率。一般轻型病例不用，重症病人在有效抗生素应用前或同时给药，当前较公认的治疗方案为 0.15mg/kg，每 6 小时 1 次，连续应用 4 日，或 0.4mg/kg，每 12 小时 1 次，连续应用 2 日。无菌性及部分治疗后脑膜炎及小于 6 周的患儿均不宜使用糖皮质激素。

（九）预防

化脑再发的原因多与免疫功能低下、先天畸形及后天损伤有关，必须及时治疗。

1. 药物预防 肺炎链球菌脑膜炎的药物预防可试用利福平，剂量 10mg/kg，每日 2

次。服用 2 日但鼻咽部细菌清除率仅 70%。

2. 免疫预防

(1) 肺炎链球菌脑膜炎的免疫预防：目前有 23 价肺炎链球菌疫苗推荐适用于 2 岁以上肺炎链球菌疾病高危人群，包括年龄在 65 岁以上、糖尿病、充血性心力衰竭、肝病、肾病、其他心或肺疾病、HIV 感染、CSF 渗漏、慢性酗酒及脾切除病人。前往肺炎链球菌疾病高发区者亦应接种。

(2) 流感嗜血杆菌脑膜炎的免疫预防：流感嗜血杆菌 B 型荚膜多糖疫苗由磷酸多核糖基核醇 (PRP) 组成，在 18 个月至 6 岁儿童有效率为 90%，但对婴儿无效，而此组人群对流感嗜血杆菌高度易感。两种组合疫苗、白喉 CRM197 蛋白结合疫苗 (HbOC) 及脑膜炎球菌结合疫苗 (PRP-OMP) 可适用于所有儿童。

..... (周柏玉)

五、结核性脑膜炎

结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis) 简称结脑，是由结核杆菌引起的脑膜非化脓性炎症，是结核病中最重要的一种类型，可继发于粟粒性结核及其他器官的结核病灶。在抗结核药物问世以前，其病死率几乎高达 100%。我国自普遍推广接种卡介苗和大力开展结核病防治以来，本病的发病率较过去明显下降，预后有很大改善。若早期诊断和早期合理治疗，大多数病例可获痊愈。然而，如诊断不及时或治疗不恰当，其病死率及后遗症的发生率仍然较高。

(一) 病原学

结核分枝杆菌是小型、杆状、需氧、不产芽胞的细菌。可在环境中发现，主要存在于土壤和水中。结核分枝杆菌及其他大多数分枝杆菌生长皆极为缓慢；在多数培养质中的倍增时间均达 18 ~ 24 小时。在固体培养基上，2.5 ~ 5 周亦难见到可分辨的菌落。

(二) 流行病学

本病半数以上患者为成人，其余为儿童，结核杆菌的播散有以下数种途径：①儿童大多继发于粟粒性结核，经血行播散而来；②婴幼儿结脑往往来源于原发综合征，尤其是纵隔淋巴结的干酪样坏死破溃到血管，细菌大量侵入血液循环，从而导致本病；③少数患者可由脑内结核瘤、结核性中耳炎或脊椎结核直接蔓延引起；④除原发综合征外，肺部、泌尿生殖系、消化道等结核常是成人的原发病灶。成人结脑中 3/4 有上述病灶，且以肺外为主。根据该病可并发于粟粒性肺结核，且通常在发病后数周才出现，也有人认为系因室管膜下结核灶 (Rich 灶) 破溃至蛛网膜下腔所致，而非直接由血行播散至脑膜。

(三) 发病机制与病理改变

1. 发病机制 结核杆菌到达蛛网膜下腔，在人体过敏性增高的情况下，引起变态反应性炎症，感染波及软脑膜、蛛网膜，形成多数散在的以单核细胞及淋巴细胞浸润为主的细小结节。若治疗及时、有效，病变可完全吸收。反之，病变转至慢性和出现典型结核病理改变，如结核性肉芽肿、干酪样坏死等。病灶周围有炎症和纤维蛋白性渗出，后者多集中于脑底部，分布在 Willis 动脉环、脚间池、视交叉及环池等处。渗出物可压迫和损害视交叉、动眼神经和面神经等，导致视力减退、全盲及其他相应的脑神经症状。炎症累及下丘脑，可引起自主神经功能紊乱。渗出物阻塞环池则引起脑积水。

病程后期由于炎性粘连,使蛛网膜结及浅表血管间隙回收 CSF 的能力减弱,导致非阻塞性脑积水。受脑膜病变的波及,脑实质浅层亦出现炎症,严重者可出现结核结节乃至结核瘤。下丘脑病变常引起自主神经功能紊乱。脑内动脉亦常受累,若形成血栓则引起脑梗死。中脑动脉最易累及,并导致偏瘫;较小动脉栓塞则引起类似大脑炎的各种症状。脊髓蛛网膜和脊髓实质亦常出现渗出、结节和干酪样坏死。

2. 病理改变

(1) 脑膜:脑膜弥漫性充血,脑回普遍变平,尤以脑底部病变最为明显,故又有脑底脑膜炎之称。延髓、脑桥、脚间池、视神经交叉及大脑外侧裂等处的蛛网膜下腔内,积有大量灰白色或灰绿色的浓稠、胶性渗出物。浓稠的渗出物及脑水肿可包围和挤压脑神经,引起脑神经损害。有时炎症可蔓延到脊髓及神经根。

(2) 脑血管:早期主要表现为急性动脉内膜炎。病程越长则脑血管增生性病变越明显,可见闭塞性动脉内膜炎,表现为炎性渗出,内皮细胞增生,使管腔狭窄,终致脑实质软化或出血有研究发现脑血管病变者占 61.2%。

(3) 脑实质:炎性病变从脑膜蔓延到脑实质,或脑实质原来就有结核病变,可致结核性脑膜脑炎,少数病例在脑实质内有结核瘤。据报道,152 例结脑病理检查,有结核性脑膜脑炎者占 75%,有单发或多发结核瘤者占 16.4%。

(4) 脑积水:结脑常常发生急性脑积水脑水肿。初期由于脉络膜充血及室管膜炎而致 CSF 生成增加;后期由于脑膜炎症粘连,使脑蛛网膜粒及其他表浅部的血管间隙神经根周围间隙 CSF 回吸收功能障碍,两种情况均可导致交通性脑积水。浓稠的炎性渗出物积聚于小脑延髓池或堵塞大脑导水管及第四脑室诸孔,可导致阻塞性脑积水。脑室内积液过多或使脑室扩大,脑实质受挤压而萎缩变薄。病理资料证实,有脑室扩张者占 64.4%,且脑积水发生甚早,有 4 例在病程 1 周即已发生明显脑积水。

3. 结脑的病理分型 根据病理改变,结脑可分为以下 4 型:①浆液型:其特点是浆液渗出物仅限于颅底,脑膜刺激征及脑神经障碍不明显,CSF 改变轻微。此型属早期病例;②颅底脑膜炎型:炎性病变主要位于颅底,但浆液纤维蛋白性渗出物可呈弥散分布。其临床特点是明显的脑膜刺激征及脑神经障碍,有不同程度的颅压增高及脑积水症状。但无脑实质局灶性症状,CSF 呈典型的结脑改变。此型临床上最为常见;③脑膜脑炎型:炎症病变从脑膜蔓延到脑实质。可见脑实质炎性充血,多数可见点状出血,少数呈弥漫性 or 大片状出血,有闭塞性脉管炎时,可见脑软化及坏死。部分病例可见单发或多发结核瘤,可引起局灶性症状。脑膜刺激征、脑神经受损及脑实质损害症状不平行。本型以 3 岁以下小儿多见,远较前两型严重,病程长,迁延反复,预后恶劣,常留有严重后遗症;④结核性脊髓软膜脑膜炎型(脊髓型):炎性病变蔓延到脊髓膜及脊髓,除脑和脑膜症状外。有脊髓及其神经根的损害症状。此型多见于年长儿,病程长,恢复慢。如未合并脑积水,病死率不高。但常遗留截瘫等后遗症。

(四) 临床表现

1. 一般症状 起病缓急不一,以缓慢者居多。常见低热或中度发热,亦可为高热,常伴畏寒、全身酸痛、乏力、畏光、精神萎靡、食欲减退等。小儿结脑的临床表现多较隐匿,缺少特征性。

2. 神经系统症状、体征

(1) 脑膜刺激征:多数病例早期即出现。在粟粒性肺结核,有时 CSF 已出现显著