

# 中枢神经系统感染

骆成榆 骆萍英 肖祥熊 编著  
李培成 王祖德

同济大学出版社

## 内 容 简 介

本书共分二十七章：流行性脑脊髓膜炎；肺炎球菌脑膜炎；葡萄球菌和链球菌脑膜炎；流感杆菌脑膜炎；单核细胞增多性李司忒氏菌脑膜炎；革兰氏阴性杆菌脑膜炎；新生儿细菌性脑膜炎；老年人细菌性脑膜炎；结核性脑膜炎；隐球菌脑膜炎；脑脓肿；脊椎硬膜外脓肿；硬膜下积脓；中枢神经系统短路感染；病毒性脑膜炎；流行性乙型脑炎；疱疹性脑炎；急性散发性病毒性脑炎；免疫缺陷者的中枢神经系统感染；中枢神经系统感染的鉴别诊断；细菌性脑膜炎的宿主防卫机制；细菌性脑膜炎的外在易感因素；细菌性脑膜炎的内在易感因素和发病机理；颅内感染的免疫学诊断；细菌性脑膜炎治疗原则；头孢菌素在细菌性脑膜炎中的临床应用；细菌性脑膜炎的预防。

本书可供内、儿、传染和神经内外科医师和医学院校师生参考。

责任编辑 陆菊英  
封面设计 徐 繁

## 中 枢 神 经 系 统 感 染

骆成榆 骆萍英 肖祥熊 编著  
李培成 王祖德

同济大学出版社出版

(上海市四平路1239号)

新华书店上海发行所发行 常熟市印刷二厂印刷  
开本 787×1092 1/16 印张 12 字数 307千字  
1988年12月第1版 1989年2月第1次印刷  
印数 1—5,000

ISBN 7-5608-0196-X/R·9 定价：3.15元

# 目 录

第 一 章	流行性脑脊髓膜炎·····	( 1 )
第 二 章	肺炎球菌脑膜炎·····	( 18 )
第 三 章	葡萄球菌和链球菌脑膜炎·····	( 27 )
第 四 章	流感杆菌脑膜炎·····	( 33 )
第 五 章	单核细胞增多性李司忒氏菌脑膜炎·····	( 38 )
第 六 章	革兰氏阴性杆菌脑膜炎·····	( 42 )
第 七 章	新生儿细菌性脑膜炎·····	( 52 )
第 八 章	老年人细菌性脑膜炎·····	( 58 )
第 九 章	结核性脑膜炎·····	( 61 )
第 十 章	隐球菌脑膜炎·····	( 73 )
第 十 一 章	脑脓肿·····	( 80 )
第 十 二 章	脊椎硬膜外脓肿·····	( 93 )
第 十 三 章	硬膜下积液·····	( 98 )
第 十 四 章	中枢神经系统短路感染·····	( 102 )
第 十 五 章	病毒性脑膜炎·····	( 108 )
第 十 六 章	流行性乙型脑炎·····	( 115 )
第 十 七 章	疱疹性脑炎·····	( 128 )
第 十 八 章	急性散发性病毒性脑炎·····	( 136 )
第 十 九 章	免疫缺陷者的中枢神经系统感染·····	( 146 )
第 二 十 章	中枢神经系统感染的鉴别诊断·····	( 153 )
第 二 十 一 章	细菌性脑膜炎的宿主防卫机制·····	( 161 )
第 二 十 二 章	细菌性脑膜炎的外在易感因素·····	( 163 )
第 二 十 三 章	细菌性脑膜炎的内在易感因素和发病机理·····	( 166 )
第 二 十 四 章	颅内感染的免疫学诊断·····	( 170 )
第 二 十 五 章	细菌性脑膜炎治疗原则·····	( 174 )
第 二 十 六 章	头孢菌素在细菌性脑膜炎中的临床应用·····	( 178 )
第 二 十 七 章	细菌性脑膜炎的预防·····	( 182 )

# 第一章 流行性脑脊髓膜炎

## 第一节 病原学

**一、生物学性状：**脑膜炎球菌呈卵圆形或肾形， $0.8 \times 0.6 \mu\text{m}$ 大小。常成双排列，邻近两边扁平或凹陷。革兰氏染色阴性。无鞭毛，无动力，不产生芽胞。在体内常细胞内寄生。A、C和D群可形成荚膜。在陈旧培养基或病人标本中可见L型变异，细菌呈露珠状或丝状。在血琼脂平板上 $37^{\circ}\text{C}$ 24小时培养后，形成凸起、光滑、表面有光泽、边缘整齐、半透明、浅兰灰色、湿润、不溶血、无色素、直径约1mm的菌落。在血清肉汤中 $37^{\circ}\text{C}$ 24小时培养，轻度或中度混浊生长，有轻微颗粒或粘液沉淀生长，表面无菌膜。

某些脑膜炎球菌菌体表面具有菌毛，能使该菌粘附于宿主鼻咽部细胞表面而发挥致病作用。有菌毛的菌株粘附于宿主鼻咽部细胞表面的数量明显超过无菌毛菌株。从病人脑脊液或带菌者鼻咽部初次分离的脑膜炎球菌均有菌毛，而在实验室用同样的培养基传代后立即失去菌毛。

本菌抵抗力很弱。在室温和干燥条件下，几小时内即死亡。湿热 $55^{\circ}\text{C}$ 5分钟内被杀灭。1%石炭酸1分钟、0.1% $\text{HgCl}_2$ 立即被杀死。对青霉素、氯霉素和氨苄青霉素等都敏感。最适pH为7.4~7.6。最适温度是 $37^{\circ}\text{C}$ ，一般低于 $30^{\circ}\text{C}$ 不能生长。营养要求较高，在普通琼脂培养基上不能生长，加入血液、血清或腹水时生长良好。需氧，5~10% $\text{CO}_2$ 环境中可促进生长。能产生微弱的溶血素。

绝大多数分解葡萄糖和麦芽糖，产酸不产气。在石蕊牛乳中无反应，不还原硝酸盐，过氧化氢酶和氧化酶阳性，美兰还原阳性，

VP试验、吲哚形成和硫化氢产生均为阴性。

由于其他奈色氏菌株和相关细菌(卡他布兰汉氏菌)以及形态学相似的革兰氏阴性球杆菌(莫拉氏菌)亦可以从临床标本中分离出来，因此需作生化和免疫方法鉴定。一般奈色氏菌株氧化酶阳性。奈色氏淋球菌仅发酵葡萄糖，但不发酵麦芽糖或乳糖。而奈色氏脑膜炎球菌均发酵葡萄糖和麦芽糖，但不发酵乳糖。有时乳糖发酵奈色氏菌也可在咽拭培养中出现，并可误以为是脑膜炎球菌。该菌亦发酵葡萄糖和麦芽糖，但也发酵乳糖。

**二、抗原：**脑膜炎球菌的细胞壁由三层膜组成，即胞浆膜、肽聚糖或粘肽和外膜。外膜和抗原性、致病性和免疫性有密切关系，其化学成分是多糖、脂类和蛋白质的复合物。

抗原成分主要有4种：(1)群特异性多糖；(2)脂多糖；(3)型特异性蛋白质抗原；(4)核蛋白抗原。

(一)群特异性多糖：脑膜炎球菌荚膜群特异性多糖是一种数量有限的不同糖残基组成的单体聚合物。不同血清群菌株的多糖抗原结构、化学和免疫学性质均不相同。除了B群脑膜炎球菌多糖结构与大肠杆菌K1多糖有关外，所有具荚膜细菌的纯化多糖均有良好的免疫原性。纯化的群特异性多糖是一种不依赖胸腺的抗原，不能诱导骨髓衍化的B记忆细胞，故不能引起回忆反应。A群特异性多糖对人的免疫原性直接取决于分子量大小。平均分子量 $>10$ 万者能诱生杀菌抗体、血凝抗体、IgG和IgM抗体。分子量 $<5$ 万的多糖则不能刺激机体产生抗体。纯化A、C群多糖(分子量 $>10$ 万)对人群有

较高的免疫原性,而B群则无。y群的荚膜多糖在人体中能诱生高水平杀菌抗体。

(二)脂多糖:脑膜炎球菌脂多糖(内毒素)有良好的免疫原性,系由20%类脂和葡糖胺、半乳糖及神经氨酸所组成,尚含有<1%的蛋白质和核酸。

脂多糖主要存在于脑膜炎球菌的外膜中。当脑膜炎球菌在体外培养进入对数生长期时,可大量合成脂多糖。在合成过程中,菌细胞形态亦发生变化,外膜形成一长形类似管状结构,其大小约 $25 \times 50 \sim 75$  nm,并不断将脂多糖释放至培养基中。而在病人的脑膜炎球菌血症时的严重内毒素中毒反应中,象在体外观察到的那样,从菌细胞外膜不断将脂多糖释放至病人血液中致使疾病发展到十分重要的作用。

脂多糖尚能引起人和家兔的弥散性血管内凝血、外周血白细胞减少、局部出血性坏死性的许旺氏反应、出血性病灶、循环衰竭等,这些均为引起暴发性败血症脑膜炎的主要特征。

(三)型特异性蛋白质抗原:脑膜炎球菌中型特异性蛋白质抗原主要为外膜蛋白。菌体的外膜蛋白质系由脂蛋白和脂多糖组成。其主要蛋白部分具有血清型特异性。

用血凝、对流免疫电泳等方法测定,型特异性抗原与群抗原分子量不同。前者分子量为20万的蛋白质,能在pH4.5醋酸溶液中沉淀,且能被蛋白酶和胰酶分解。用交叉免疫电泳法制备B群乙型菌株的外膜蛋白,发现有7条沉淀线。沉淀线I为多糖成分;II为较小的细胞外膜蛋白;III和IV为脂多糖;V、VI和VII为主要外膜蛋白。每个菌株的主要外膜蛋白均有一种特异性的糜蛋白酶多肽图谱,显示不同菌株主要外膜蛋白结构上存在着明显差异,并可能系不同基因密码所致。

(四)核蛋白抗原:又称P抗原,与遗传变异和毒力有一定关系。

三、血清学分群和血清型:国际上共发现脑膜炎球菌有A、B、C、D、29E、W135、X、Y、Z等9个群,细菌的荚膜多糖体为群特异抗原。

不同的群的致病能力有所不同,所引起的流行范围的大小也不同。多数(95%)脑膜炎球菌病由A、B、C和Y群引起。

血清型分型有:(1)细菌素分型;(2)杀菌力分型;(3)外膜蛋白质和脂多糖分型等。

(一)细菌素分型:某些脑膜炎球菌菌株能产生特异性很强的细菌素,称为脑膜炎球菌素。可用平皿交叉画线法,测定对指示菌的抑菌谱型。Counts利用6株指示菌的细菌素将B群脑膜炎球菌分为32个型,C群分为11个型。国内有学者采用Counts改良法将A群菌株分为17个细菌素型(1~17),其中1、2、3型最多见,分别占31.9%、21.1%和27.5%,三个型共占80.5%,其他4~17型合计占19.5%。

(二)杀菌力分型:在补体的参与下,特异性抗体与细菌作用能杀死相应细菌,这种试验即为杀菌力试验。

Gold等首先创建了脑膜炎球菌杀菌力试验的分型方法,将C群分为6个血清型。应用微量杀菌力试验,Frasch等将B群菌株分为15个不同的杀菌力型,Ouan等将A群菌株分为4个血清型。

(三)外膜蛋白质和脂多糖分型:外膜蛋白质和脂多糖均具有独立的血清型特异性。根据脑膜炎球菌的主要外膜蛋白的型特异性,Fresch等采用免疫扩散和固相放射免疫法,将不同脑膜炎球菌分为15~18个外膜蛋白型,并将B、C群的乙型菌株进一步分为Za、Zb、Zc三个亚型,其抗原决定簇的蛋白分子量分别为41,000、41,500、41,500。

根据血清学上的差异和血清型的某些特征又可将脑膜炎球菌分为许多脂多糖型。Mandrell等将不同菌型中提取的脂多糖致

敏绵羊红细胞作血凝抑制试验,可将脑膜炎球菌分为8个脂多糖型,即L1~L8。

## 第二节 流行病学

脑膜炎球菌的自然贮存宿主为人鼻咽部。传染通过气溶胶或密切接触。感染方式为无症状带菌状态(最普通类型)、散发病例、有限暴发和广泛流行。冬、春为主要流行季节,但其他月份亦可散在发病。传播主要通过带菌者,而非病人与病人之间的传播。

人群带菌状态波动较大。一般在非流行期,居民带菌率为3~10%,带菌持续时间可由几周到数月。密切接触家庭带菌率增加,可达40%。拥挤人群(兵营)带菌率为20~60%,流行期可达90%。人群带菌率如果超过20%,就有流行可能。带菌率亦随年龄而异,3~48月婴幼儿为0.5%~1.0%,14~17岁青少年为5%,30~40岁健康带菌者可达30%以上。国内带菌多为B、C群,流行则以A群为主。一般A群带菌率和发病率平行。

各地区由于各年龄组的免疫力不同,结果造成发病率的差异。常有周期出现流行的特点。在人口密集、交通频繁的城乡每3~5年一次小流行,每8~10年一次大流行。在我国历史上,已有4次流行高峰,即1937~1938年、1948~1949年、1958~1959年和1966~1967年。各地区各年份发病悬殊,相差可达几十倍或几百倍。一般非流行地区发病率3~10/10万,小流行年在20~50/10万,大流行年可达100~500/10万以上。

本病的发病率在卫生条件较好的国家一般比较低,所流行的菌群也不同。在亚洲、南美、非洲一带发病率仍然高,流行菌群仍以A群为主。好发年龄有4组:(1)2岁以下小儿;(2)学龄前儿童;(3)学龄青少年;(4)15~24岁青年,但其他年龄组亦可发病。

医院内感染偶有发生,医务人员偶可因对感染病人进行口对口复苏而得病。由于Y

群脑膜炎球菌特别易引起脑膜炎球菌肺炎,因此这些病人,如不隔离,就可引起医院内播散。

不同群的脑膜炎球菌,致病性亦有所不同。A群发病率最高,B群及C群次之,Y群更次之。根据美国观察报告,C群带菌者每600人中即有一人发病,而B群带菌者每3,800人中有一人发病,Y群带菌者每13,000人中才有一人发病。至于D、X、Z及29E群则极少引起发病。

流行的菌群,近30年来不同的地区有不同程度的变化。在四十年代,世界各地均以A群为流行株,B群及C群仅能引起较小流行或散发病例。对磺胺药极为敏感,无论作为治疗用或集体预防控制带菌率用均有效。六十年代,流行群别即发生变异。因B群首先出现耐磺胺现象,故其发病率即明显升高,而A群的发病率明显下降。根据美国1961~1969年统计,B群占50%,Y群占20%,而C群及W 135群分别占1~6%。七十年代,美国B群脑膜炎球菌又减少,而C群则上升成为主要流行菌群,Y群菌株也多发现,C群耐磺胺现象也明显上升。目前,在欧洲国家的脑膜炎球菌病大多以B群为主,例如英国1977年报告B群占55%,A群占19%,C群占18%,其他的W 135、Y、D等群及未分群的仅占少数。挪威、西德亦相似。

## 第三节 免疫学

一、补体和免疫球蛋白:脑膜炎球菌能在血清中无杀菌抗体的人群及缺乏补体成分的人群中繁殖和定居。在有免疫力宿主血清中,杀菌活性需有补体介导,缺乏补体的病人可反复发生脑膜炎球菌病。Merino等观察到,30%的再发性脑膜炎球菌败血症的病人缺乏补体。先天性C2、C3、C5、C6、C7、或C8缺乏者可反复发生细菌感染,C6~C9与体外的溶菌活性和体内的灭活内毒素作用有关。

缺乏 IgM 的人对脑膜炎球菌的易感性较正常人为高。膜脑炎球菌的带菌者可因细菌刺激而产生三种主要抗体,即 IgM、IgG 和 IgA。但 IgA 的出现则可抑制 IgM 和 IgG 的杀菌活力。全身感染初期,免疫反应在机体内开始升高时,由于早期诱生的特异性 IgA 的抑制免疫溶菌作用而使细菌能继续在体内生长而导致疾病的发生。

Edwards 等发现急性脑膜炎多发生于缺乏血清杀菌抗体(IgG)的儿童,并发现有 5~10% 的患者血清缺乏补体。群特异性的脑膜炎球菌抗体或补体单独存在时,只能刺激一小部分中性白细胞吞噬及消灭脑膜炎球菌,而只有两者都具备时,才能最大限度地刺激中性白细胞的此种功能。

Bass 等报告,缺乏血清 IgG<sub>2</sub> 亚型者可反复发生脑膜炎球菌感染。

## 二、人群对脑膜炎球菌的自然免疫性:

无论是经胎盘转移的免疫球蛋白被动免疫或是脑膜炎球菌鼻咽部感染所致的主动免疫均能获得保护性抗体。但两者不影响亚临床全身感染后的主动免疫。

获得性被动免疫时间短暂,对保护婴儿防止脑膜炎球菌病是有效的,从而使出生后 6 个月内婴儿发病率降低。6 个月以后的婴儿易感性随年龄增大而增高,这与该组儿童血清中杀菌抗体逐步减少有关。一般 6~24 个月儿童血清杀菌抗体最低,因而发病率也最高。2 岁以上儿童因血清中杀菌抗体活性上升而发病率也就相应下降,10 岁以后水平与成人相当。因此脑膜炎球菌病的年龄发病率与抗脑膜炎球菌杀菌抗体滴度(对 A、B、C 群)呈反比。出生后 50% 婴儿有杀菌抗体,6~24 个月杀菌抗体滴度最低,以后逐渐增加,青少年 70% 有杀菌抗体。

脑膜炎球菌的鼻咽部带菌是有效的免疫过程。带菌后在 5~12 天内体内杀菌抗体滴度增加。脑膜炎球菌的 B、C 或 Y 群的 90% 带菌者对寄居菌(主要,也对异型菌株)的

清杀菌滴度增加。

人群对脑膜炎球菌的自然免疫性,可在日常生活中与不同菌群反复接触和周期性带菌而得到增强,此可用来解释人群中带菌率高(非流行期 5~30%)而发病较低的原因。Goldschneider 曾报告即使在流行期美国某军队士兵中鼻咽部带菌率高达 95%,而发病率仍低于 1%。

大多数鼻咽部带菌者不仅可诱生同群抗体而且也能诱生异群抗体。此种异原免疫性系由非荚膜抗原所致。Zollinger 等测定了 B 群和 C 群菌株感染后的血清抗体反应,发现有全身症状的脑膜炎病人血清中具有表面脂多糖抗原、蛋白抗原和荚膜多糖抗原的抗体。由 B 群菌株引起的脑膜炎虽对脂多糖和蛋白抗原呈现强的血清反应,而对荚膜多糖仅有极低血清抗体反应。A 群脑膜炎球菌带菌者血清中可产生以上三种抗体,而 B 群带菌者虽有抗脂多糖和蛋白抗体,而无荚膜多糖抗体。

同样,非脑膜炎球菌菌群的鼻咽部带菌也能产生对抗其他致病性菌群的抗体。在儿童,乳糖发酵奈色氏菌的寄居可引出对脑膜炎球菌的交叉反应性抗体,从而获得自然免疫力。该菌相对来说无毒力,仅偶而引起全身感染。在 8 岁前儿童,脑膜炎球菌带菌率为 0.5~2%,而乳糖发酵奈色氏菌的带菌率颇高(4~20%)。

人群对脑膜炎球菌病的保护力还与接触和脑膜炎球菌有抗原交叉的细菌有关,此种交叉抗原对防止脑膜炎球菌病有一定作用。

(1) 埃希氏大肠杆菌 07:K1(L):NM 株的荚膜多糖与 B 群脑膜炎球菌在免疫学和化学结构上相似;(2) 某些肠道细菌与 A 和 C 群脑膜炎球菌有血清学上交叉;(3) 短小芽胞杆菌抗原与 A 群菌株亦有交叉。由于交叉抗原的存在,可解释某些年幼儿童即使本身缺乏脑膜炎球菌的特异性抗体亦能呈现保护作用。例如部分 6~24 个月儿童血清中虽

无杀菌抗体，但却具有抵抗脑膜炎球菌感染的能力，此与血清中的交叉抗体有关。

#### 第四节 病理生理和发病机理

感染脑膜炎球菌后，是引起鼻咽部带菌还是发生严重感染的决定因素还不清楚。

感染后大约有 1/3 病例有以上呼吸道感染为主的前驱症状。由于许多脑膜炎球菌病发生在病毒性上呼吸道感染流行的冬天，因此就难于决定前驱症状是由脑膜炎球菌引起，还是由病毒性上呼吸道感染引起。在同一单位，流感 A<sub>2</sub> 感染和全身性脑膜炎球菌病同时暴发流行，或许流感感染是引起脑膜炎球菌上呼吸道感染的易感因素。

本病的潜伏期（从鼻咽部感染到血流播散）大约在 10 天以内。在同一家庭内，首发病例和二代发病的间隙仅 1~4 天，说明潜伏期很短。细菌一旦进入血液，90% 以上患者发生脑膜炎或脑膜炎球菌败血症。

细菌首先在鼻咽部寄居，其附着作用由细菌表面的菌毛引起。接着通过粘膜屏障和穿过鼻咽部细胞，在内皮下组织处，细菌进入血流。在血中，细菌的抗吞噬荚膜保护细菌免受吞噬。其次是细菌的某些表面抗原能对抗杀菌活性或封闭 IgA，使细菌免受杀死。最后，细菌通过血脑屏障进入脑脊髓液。

在暴发性脑膜炎球菌败血症，总血容量并不减少，但有效血容量减少。微小动脉呈收缩状态，因此周围血管阻力增加。一般无充血性心衰，但有心搏出量降低。病理解剖虽有肾上腺皮质出血、静脉血栓形成等，但血皮质激素量常增高，以及伴有半衰期延长，这与皮质激素量产生增加和肝脏灭活降低有关。

用免疫电泳测定脑膜炎病人血清中群特异性多糖水平，发现暴发型和重症败血症病人血清中抗原及其持续时间远高于一般脑膜炎病例。具有群特异性多糖抗原血症的病

人，大多出现严重的低血压，白细胞、血小板、补体含量及纤维蛋白原降低，并有出血倾向。且血清中形成杀菌抗体的诱导期也比无抗原血症者为长。因而认为脑膜炎病人血清中群特异性多糖抗原的水平与血清中脑膜炎球菌内毒素水平有关。群特异性多糖抗原在血中持续时间和含量决定于单核巨噬细胞系统的吞噬活力和特异性抗体反应。

脑膜炎球菌和肠道杆菌都含有较强的内毒素成分，但前者的脂多糖在诱导皮肤损伤性许旺氏反应能力上比肠道杆菌大 5~10 倍。这就解释了脑膜炎球菌败血症中皮肤粘膜出血性紫癜更常见的原因。

内毒素通过其 (1) 有拟交感作用，使机体释放儿茶酚胺；(2) 作用于白细胞及血小板，释放出组胺、5-羟色胺、缓激肽等体液性因子；(3) 提高微血管对儿茶酚胺反应的敏感性等，从而引起微血管收缩。内毒素又 (1) 直接或通过激活激肽、补体等有关环节来激活 XII 因子；(2) 使血小板聚集和破坏，并释放血小板 3 因子等促凝物质；(3) 粘附于白细胞上，促使广泛内皮受损；或与白细胞结合，构成复合物产生强力的促凝作用；(4) 直接作用于纤维蛋白单体，使之形成微血栓等，引起弥散性血管内凝血。

休克时，血内的组胺、5-羟色胺、缓激肽、酸性、渗透压升高等因素，使内皮细胞内的微丝收缩，内皮细胞间的裂缝加大，因而毛细血管通透性升高。此外，毛细血管内皮细胞水肿、变性、坏死和基底膜的破坏均加重微血管壁的损伤，并引起血浆和血液有形成分之漏渗。并在各种病因的作用下，血细胞与微血管间、血细胞相互间粘附力增加，使微血流不畅，从而加大微血流(后)阻力，进一步促成血细胞聚集，即所谓血泥现象。又由于微血管张力降低或麻痹，使局部微静脉和毛细血管扩张，并淤积了无效的血，即所谓微小血池形成。

因此，弥散性血管内凝血是急性脑膜炎



球菌败血症病人最常见的病理反应，其皮肤损害是局部许旺氏反应所致。此外，免疫因素可能是持续损伤的致病原因，因在多数病人的血管壁中发现免疫球蛋白和补体的沉淀。即暴发型脑膜炎球菌败血症先是细菌大量繁殖，释放内毒素，引起广泛血管内皮损伤，发生超凝状态和弥散性血管内凝血，进而转为低凝状态和出血倾向。同时免疫球蛋白和补体等免疫因素也引起血管进一步损害，加重出血、坏死等病理变化。

至于暴发性脑膜炎球菌脑膜脑炎脑水肿的发病机理，可能与下列因素有关：(1)炎症产物的直接细胞毒性作用（细胞毒性脑水肿）；(2)脑毛细血管渗透性增加（紧密连接处开放、内皮细胞吞饮作用加强——血管源性脑水肿）；(3)脑脊液吸收障碍（间质水肿）；(4)高碳酸血症；(5)皮质静脉血栓形成，使脑静脉压增加等。

## 第五节 病 理

在败血症期，主要是血管壁的炎症、坏死、血栓形成和血管周围出血。瘀点(斑)由广泛性皮肤深层血管损害引起，即毛细血管和小动脉扩张、充血、内皮细胞肿胀，伴血管周围浸润和出血。在暴发性脑膜炎球菌败血症病人，皮肤血管内皮细胞内及腔内均可发现大量革兰氏阴性双球菌。皮肤及内脏血管损害更为严重而广泛，有内皮细胞破坏和脱落，血管腔内有纤维蛋白-白细胞-血小板血栓。皮肤、肺、心、胃肠道和肾上腺均有广泛出血。心肌炎和肺水肿亦常见。

脑膜炎期的主要病变部位在软脑膜和蛛网膜。脑膜血管充血、出血和水肿，大量纤维蛋白、白细胞和血浆外渗，脑脊液混浊。渗出液在脑底和脊髓背侧沉积尤为显著。炎症可波及颅神经及脊神经根。病程稍长者可发生脑膜粘连及小房形成。在暴发性脑膜炎球菌脑膜炎病人，其最突出的病理是脑水肿和

充血，伴毛细血管血栓形成，血管周围出血和浸润。少数患者有脑广泛毛细血管血栓形成，明显出血灶和血管周围白细胞浸润，伴神经退行性变，但不伴脱髓鞘变。

除脑膜的化脓性炎症外，化脓性迁徙病灶也偶而见于其他脏器，如心内膜炎、心包炎、化脓性关节炎、肺炎等。

## 第六节 临床表现

临床症状可经历(1)上呼吸道感染期；(2)败血症期；(3)脑脊髓膜炎期；(4)其他脏器化脓性迁徙性病灶等4个病期。

在上呼吸道感染期，主要表现为发热和鼻咽炎。婴幼儿常为鼻炎，年长儿则以咽炎较显著，极少数患儿以结膜炎为主要体征。败血症期的主要病变为血管炎症。在流行期，60%以上患者有皮肤和/或粘膜瘀点。非流行期，约10%~20%病人有瘀点。病人的感染性中毒症状比较明显，可伴关节、肌肉疼痛。脑脊髓膜炎期，细菌多经血液侵入脑膜。少数缺乏分泌型IgA病人，细菌可经筛板直接进入脑膜和脑组织。一般脑膜炎球菌败血症-脑膜炎较单纯性脑膜炎更常见。临床特征既表现为败血症症状，又表现为脑膜炎症状。少数病人可出现脑实质病变，表现为暴发性脑膜脑炎。脑膜炎球菌感染还可引起其他组织脏器的疾病，可单独或作为并发症出现。(1)心血管：心包炎、心肌炎、心内膜炎、结节性多动脉炎；(2)肺部：肺炎、肺水肿；(3)眼：内膜炎、全眼炎、虹膜脉络膜炎、结膜炎、角膜炎；(4)泌尿生殖道：前列腺炎、睾丸炎、附睾炎、尿道炎、宫颈感染、阴道炎、输卵管炎、盆腔炎、产后感染等。

原发性脑膜炎球菌肺炎最常由Y群引起。可分节段、叶或支气管肺炎型。临床特征与一般肺炎相似，渐起或突然起病，常受累下叶，15%病例有菌血症。有些病例有脓痰，痰中带有大量革兰氏阴性双球菌，另一

些病例痰少。诊断有赖于气管内痰培养或血培养，经青霉素治疗可迅速恢复。脑膜炎球菌肺炎偶可出现于临床脑膜炎球菌败血症或脑膜炎过程中，此时肺炎的临床特征常为肺外表现所遮盖。

表 1-1 1501 例流行性脑膜炎的  
症状及体征

症状及体征	病例数	%
发热	1441	96
头痛	1272	84
呕吐	1154	76
面色苍白	530	35
惊厥	75	5
烦躁	64	4
谵妄	54	3
昏迷	421	28
项强	1309	87
克氏征	1079	71
布氏征	1037	69
巴氏征	28	2
膝反射异常	161	10
瞳孔异常	90	6
呼吸异常	129	8
呼吸停止	23	2
休克	108	7
皮肤粘膜出血点	1390	92

表 1-2 1501 例流行性脑膜炎的合并症

合并症	病例数	%
疱疹	417	27
脑干功能障碍	104	7
循环衰竭	100	7
精神神经系损害	55	4
肺炎	16	1
关节炎	9	0.6
肺水肿	4	0.2
角膜炎	1	0.06
结膜炎	1	0.06
胃肠道出血	4	0.27

2~16%急性脑膜炎球菌病例可并发关节炎。临床类型有(1)单纯急性化脓性脑膜炎球菌关节炎：较少见，发生于无脑膜炎或临床脑膜炎球菌败血症患者，关节液有典型败血性关节炎的特征。(2)在脑膜炎球菌败血症或脑膜炎病程中，早期(头2~3天)发生的关节炎：为最常见类型，表现为有急性炎症关节的多关节炎，渗出量少或无，青霉素治疗见效快。(3)后期发生(第4~10天，当

脑膜炎好转时)关节炎：通常为亚急性单关节炎伴关节积液。病人发热再燃，可同时伴有胸膜心包炎，偶而出现新的丘疹大疱样皮肤损害。滑膜液和心包液的特点是呈浆液血性(但有时为化脓性)，一般无菌。滑膜损害的免疫病理研究为免疫复合物形成，治疗包括关节穿刺和使用抗炎剂。

心包炎见于2~20%脑膜炎球菌病患者，临床类型有(1)早期发生心包炎：出现于临床脑膜炎球菌败血症或脑膜炎的头几天，呈化脓性，由脑膜炎球菌侵犯所致。(2)后期发生心包炎：出现于脑膜炎开始后的4~10天，可引起大量无菌性浆液血性积液，一般对抗炎剂和肾上腺皮质激素反应好，提示为高敏性反应。(3)单纯化脓性心包炎：出现于无临床脑膜炎球菌败血症或脑膜炎患者，是较少见类型，常有化脓性积液，并可引起心包填塞而需外科探查。

表 1-3 1501 例流行性脑膜炎的临床类型

临床类型	病例数	%
脑膜炎型	1177	78
其中轻型	(688)	(58)
中型	(307)	(26)
重型	(182)	(15)
一般败血症型	118	8
暴发型败血症	100	7
其中轻型(收缩压 90~70 mmHg)	(20)	(20)
中型(收缩压 70~50 mmHg)	(53)	(53)
重型(收缩压 <50 mmHg)	(27)	(27)
暴发型脑膜脑炎型	106	7
暴发型混合型	14	0.9

\* 神志昏迷在发病 12 小时内者

表 1-4 1390 例流行性脑膜炎的皮疹性质

皮疹性质	病例数	%
I度(全为瘀点)	1031	74
II度(多为瘀点,间有瘀斑)	264	19
III度(全为瘀斑,间有瘀点)	8	0.6
未分度	87	6

临床类型有(1)急性脑膜炎球菌败血症；(2)普通型脑膜炎球菌脑膜炎；(3)暴发性脑膜炎球菌败血症(休克型)；(4)暴发性脑膜炎球菌脑膜脑炎；(5)慢性脑膜炎球菌败血症。

一、急性脑膜炎球菌败血症：为最常见的脑膜炎球菌败血症类型，以迅速出现不适、发热、寒颤、肌痛和关节痛为特征，少数病人以腹泻为早期症状。疾病经过有以下几个类型：(1) 症状在2或3天内减轻，诊断有赖于血培养分离出脑膜炎球菌。(2) 发病后24~48小时出现瘀点，呼吸急促和心动过速常见，可有轻度低血压。脑膜炎球菌败血症-脑膜炎者则有头痛、项强和意识障碍。(3) 偶而不适、发热和关节痛(伴少量瘀点和瘀斑)可持续1周，并出现一个或多个关节积液，血培养脑膜炎球菌阳性，经青霉素治疗后症状可迅速消散。皮疹特征：初起为斑疹或斑丘疹，压之退色，常见于躯干下部、臀部和腿部。如早期治疗则可消退，否则于数小时内转变为瘀点。瘀点和瘀斑一般分布于躯干和四肢，瘀斑溃破，可伴溃疡形成(坏死性瘀斑)。瘀点涂片80%病例可找到脑膜炎球菌。但不是每1例流行性脑膜炎都发生皮疹，在流行期，一般50~60%病例可有皮疹，并且无皮疹的流行性脑膜炎容易引起误诊。皮疹数目，一名急性脑膜炎球菌败血症者通常为20或30个，有时可多达100个以上。而伴暴发型瘀斑者则皮疹可复盖全身，皮肤可有大片出血，这一般仅见于暴发性脑膜炎球菌败血症患者。在诊断方面，发热伴瘀点(斑)病人应考虑脑膜炎球菌败血症，并作瘀点涂片检查。血培养可获得阳性结果，但对早期诊断无帮助。除流行性脑膜炎外，葡萄球菌和肺炎球菌败血症亦可发生瘀点，偶而流感杆菌脑膜炎亦可伴有皮疹。

二、普通型脑膜炎球菌脑膜炎：脑膜炎球菌败血症如继续进展，则发展到脑膜炎。脑膜炎症状可与败血症症状同时出现，但大多数于起病后24小时左右才较为明显，少数脑膜炎病人可无败血症临床表现。此期病人可高热持续不退，头痛剧烈，频繁喷射性呕吐等。常有嗜睡、烦躁，甚至谵妄、昏迷、意识障碍。由于神经根受刺激而出现颈项强直、

阳性克氏征和布氏征等脑膜刺激征。

婴幼儿因颅骨缝和囟门未闭，中枢神经系统发育不成熟，脑膜炎的临床表现常不典型。病人有高热、呕吐、拒乳、烦躁、睡中尖叫、醒时双目发呆、惊厥、囟门隆起紧张等，而脑膜刺激征可能不明显。

表 1-5 12例暴发型流行性脑膜炎的临床特征

临床表现	病例数	%
畏寒	10	83
发热	11	91
头痛	9	75
呕吐	10	83
全身不适	4	33
腹泻	1	8
鼻衄	1	8
昏迷	2	16
紫绀	5	41
皮肤瘀点瘀斑	12	100
休克	12	100
项强	7	58
克氏征	7	58
布氏征	4	33
巴氏征	4	33
血肿	2	16
肺水肿	2	16
脑水肿	2	16

表 1-6 暴发型流行性脑膜炎的血清电解质改变

血清电解质	病例数	%
二氧化碳结合力(容积/dl)		
<10	1/120	2
10~19	14/120	11
20~29	35/120	29
30~39	33/120	27
40~49	34/120	28
>50	3/120	3
血钾(mEq/L)		
<2.5	15/102	14
2.5~2.9	29/102	28
3.0~3.4	30/102	30
>3.5	28/102	28
血钠(mEq/L)		
<120	38/102	37
120~134	51/102	50
<135	13/102	13
血氯(mEq/L)		
<70	1/102	2
70~89	33/102	32
>90	68/102	66

**三、暴发性脑膜炎球菌败血症（休克型）：**起病急骤，进展极为迅速，偶而从起病到终末期不超过10小时，约见于10%的脑膜炎球菌病人。病人于数小时内出现极度寒颤、高热、头痛和极度乏力。瘀点初见于四肢，以后迅速增多、扩大、并有融合。脉搏细速，血压先是不稳或偏低，脉压变小，随即明显下降，甚至不能测出。弥散性血管内出血常见，伴皮肤、粘膜和胃肠道出血。脑膜刺激征大多缺如，脑脊液亦多澄清，细胞数正常或轻度增加。如为混合型者则除周围循环衰竭外，同时还有昏迷，否则病人一般意识清楚。终末期可出现心衰（心肌炎）和休克肺。

**四、暴发性脑膜炎球菌脑膜脑炎：**突出表现是剧烈头痛、烦躁不安、频繁呕吐、迅速陷入深昏迷、反复惊厥、常有阳性锥体束征。眼底有静脉纡曲或乳头水肿，血压偏高。病人可有瘀点，但亦可无瘀点。病人血压正常，不伴休克。部分病人发展为脑疝，表现为昏迷加深，瞳孔明显缩小或散大，或忽大忽小，对光反应迟钝或消失，眼球固定或外展。双侧肢体张力增加，上肢多内旋，下肢呈伸强直。呼吸不规则，快慢深浅不一，或暂停，或为抽泣样、叹息样、点头样或为潮式。

暴发性脑膜炎球菌败血症和暴发性脑膜炎球菌脑膜脑炎有时可同时并存，病情最为严重。

**五、慢性脑膜炎球菌败血症：**为脑膜炎球菌败血症的不常见类型。临床特征为间隙性发热，持续1~6天，偶而持续发热达几周。一开始发热可有寒颤、游走性关节炎（或偶而轻度关节炎）及头痛，但毒血症状较少。皮疹数目少，涂片或培养偶而阳性。皮疹活检为白细胞浸润性血管炎，并可误诊为胶原病或过敏性血管炎。20%病例有脾肿大。无热期血培养阴性，第二次或第三次发热发作后细菌才阳性。不经治疗，20%病例最后发展为脑膜炎。少见的并发症有心内膜炎和附睾炎。

咽拭培养无脑膜炎球菌。有先天性补体缺乏症者可发生慢性脑膜炎球菌败血症。

## 第七节 实验室检查

血象白细胞数一般为20,000/ $\mu$ l或更高，中性粒细胞在80~90%以上。暴发性脑膜炎球菌败血症伴有弥散性血管内凝血者血小板可明显减少。

脑脊液检查在疾病初期或休克型，脑脊液可外观正常，细胞数、蛋白和糖量无变化，压力往往增高。至脑膜炎期外观米汤样或脓样，细胞数高达数千/ $\mu$ l以上，绝大多数为中性粒细胞，蛋白明显升高，糖、氯化物减低。

细菌学诊断有赖于从感染灶涂片检查发现细菌、从血或感染体液分离出脑膜炎球菌、从血或脑脊液中用对流免疫电泳法或胶乳凝集法证实有A、B、C或Y群多糖抗原。血培养阳性见于1/3脑膜炎球菌脑膜炎患者，和50~75%在临床上有脑膜炎球菌败血症或脑膜炎球菌败血症-脑膜炎患者。偶有少数暴发性脑膜炎球菌败血症患者血革兰氏染色涂片可找到双球菌。

由于奈色氏淋球菌可从咽部分离出，脑膜炎球菌亦偶而可在生殖道被发现，两菌又均可侵入血流，并且淋球菌和乳糖发酵奈色氏菌偶而可引起脑膜炎。因此，准确的细菌学鉴定十分重要。但是，有0.5~5%的脑膜炎球菌可不发酵麦芽糖，故可与淋球菌发生混淆。

大约70%的脑膜炎球菌脑膜炎病例的脑脊液中可找到脑膜炎球菌多糖抗原。抗原亦可在10~25%的脑膜炎球菌败血症病人的血中测出。血中存在抗原一般预后较差，并有较高的后期发生的关节炎发生率。

## 第八节 免疫学检查

### 一、检测脑膜炎球菌荚膜多糖抗原：

用于检测脑膜炎球菌荚膜多糖抗原的方法有：

(一) 对流免疫电泳法：可检查病人血、脑脊液及皮肤瘀点中的抗原，阳性率约为60%。

表1-7 各种细菌学与免疫学对流行性脑膜炎病例检测的阳性率

类别	检查例数	阳性例数	%
皮肤出血点涂片	166	102	61
脑脊液涂片	235	142	60
脑脊液培养	197	50	25
血培养	109	7	6
对流免疫电泳法脑脊液(抗原)	64	9	14
血抗原	84	4	4
反向血凝法脑脊液(抗原)	57	19	33
血抗原	75	40	53
酶联免疫吸附法脑脊液(抗原)	54	35	64
血抗原	74	40	54
抗体	26	21	80
被动血凝法(血抗体)	81	54	66

\* 脑膜炎球菌 A 群抗原中抗体

表1-8 80例细菌性脑膜炎酶联免疫吸附法检测脑脊液中脑膜炎球菌 A 群抗原特异性

临床诊断病原学检查	ELISA 法检测脑膜炎球菌 A 群抗原	
	检测例数	阳性例数
流行性脑膜炎 检出	36	29
	未检出	5
化脓性脑膜炎 检出	5	0
	未检出	7
结核性脑膜炎 检出	3	0
	未查出	3
隐球菌脑膜炎 检出	1	0

\* 4例肺炎球菌, 1例流感杆菌

表1-9 36例确诊流行性脑膜炎病例脑脊液酶联免疫吸附法等诊断方法敏感性比较

方法	检测例数	阳性例数	阳性率(%)
酶联免疫吸附法	36	29	80
反向被动血凝法	27	15	55
对流免疫电泳法	27	11	40
培养	33	13	39
涂片	36	26	72
酶联免疫吸附法+涂片	37	31	86

\* 免疫学方法均检测脑膜炎球菌 A 群抗原

(二) 胶乳凝集法：检查患者脑脊液中的抗原，阳性率与对流免疫电泳法相近，方法简便快速。

(三) 血凝抑制法：可测抗原及作分群鉴定。

(四) 反向被动血凝法：可检出 A 群抗原的量约为 0.5~0.25 ng/ml，脑脊液阳性率高达 90.5~91.3%，比培养和对流免疫电泳法(42.9%)敏感一倍以上。检查病人血清的阳性率为 78.4%。

(五) 炭凝法：阳性率可达 80%。

(六) 葡萄球菌 A 蛋白协同凝集法：将脑膜炎球菌多价或单价诊断血清致敏葡萄球菌 A 蛋白，用此种葡萄球菌 A 蛋白与被检标本(体液或菌液)作玻片凝集试验，以达到诊断疾病或鉴定菌种的目的。可用于脑膜炎球菌的分群、分型鉴定及测定脑膜炎病人血清、脑脊液和尿液中可溶性抗原，并可用作早期快速诊断。具有特异性强、敏感性高的优点。

(七) 放射免疫分析法：可测出 0.5 ng/ml 的荚膜多糖抗原，故灵敏度很高。

(八) 酶联免疫吸附法：用双抗体夹心法测脑膜炎球菌 A 群抗原，其效价可达 1:320 万，能检出抗原的最低浓度为 0.63 ng/ml，敏感性较反向血凝法高 1.5 倍，比对流免疫电泳法高 300 倍。用本法检查临床诊断为脑膜炎病人血清的阳性率为 58.1%，尿液的阳性率为 82.7%，而用反向被动血凝法检查同类血清和尿液，阳性率分别为 22.6% 和 33%。

(九) 免疫荧光法：用异硫氰酸盐荧光素和脑膜炎球菌抗体结合，以测定其抗原，脑脊液标本的阳性率为 85%。

(十) 光散射比浊法定量免疫化学测定脑膜炎球菌荚膜多糖抗原：具有简便、快速、价廉等特点。并可对多价多糖菌苗进行定性和定量分析。它可检测 A、C、Y 和 W135 群脑膜炎球菌多糖菌苗的含量(1~4μg/ml)。

二、检测脑膜炎球菌的抗体：用于检测脑膜炎球菌的抗体方法有：(一)间接血凝；(二)补体结合；(三)沉淀素；(四)免疫荧光；(五)放射免疫；(六)酶联免疫吸附；(七)小白鼠保护力；(八)血清杀菌力试验。其中血清杀菌力试验是一种在补体参与下的免疫学反应。其原理是当杀菌性抗体与相应抗原(活菌)结合后，激活补体，导致菌细胞溶解、死亡。具有特异性强和敏感性高的特点，可用于检测人群中脑膜炎球菌抗体。其最低检出量可达 0.1ng/ml。Artenstein 认为在衡量个体和人群免疫状态时，杀菌力试验是唯一具有一定价值，能预示免疫状态的试验方法。因而常用来测定病人、带菌者、健康人群和菌苗免疫人群的血清杀菌抗体。

## 第九节 鉴别诊断

在临床上，无脑膜炎球菌败血症的脑膜炎球菌脑膜炎病人需与呈化脓性脑脊液的其他急性脑膜炎作鉴别。有脑膜炎球菌败血症-脑膜炎者，应想到偶而个别流感杆菌和肺炎球菌脑膜炎患者可伴有瘀点样皮损。个别肠道病毒性脑膜炎病人可有脑脊液白细胞增多(达几千细胞数，中性为 50~80%)，并伴有斑丘疹。

偶而由金黄色葡萄球菌引起的败血症或急性细菌性心内膜炎，其临床特征与脑膜炎球菌败血症-脑膜炎相类似，有脑脊液多形核白细胞增多、瘀点和瘀斑样皮损。金葡菌心内膜炎少数有化脓性瘀斑样皮损者，瘀斑涂片可找到金葡菌。

偶而麻疹或其他病毒性皮疹可类似于早期脑膜炎球菌败血症。立克次氏体斑疹伤寒亦可类似于脑膜炎球菌败血症，但前者一般无脑膜炎，流行病学和病原学检查有助于两者的鉴别。

慢性脑膜炎球菌败血症，由于其多方面

的表现，可误以为是(1)紫癜；(2)急性血管炎；(3)淋球菌败血症；(4)风湿热；(5)亚急性细菌性心内膜炎。

## 第十节 治疗

一、抗生素治疗：一旦诊断成立，病人应立即作呼吸道隔离，以避免感染在医院内播散。在美国，1963年以前所有分离到的脑膜炎球菌株均对磺胺嘧啶敏感。以后耐药株日见增加，在1970年有67%的菌株为耐药株。1980年以后，耐药率又下降到12%(B群为8%，C群为30%，W 135群为4%，Y群均敏感)。国内A、B和C群耐磺胺药者分别占16.7%、25%和20%。因此，在普通型脑膜炎病人，磺胺药仍可列为首选药物。如细菌药敏证实为耐药菌株，24小时内病情有进行性加剧或24~48小时病情不见好转，以及有肝肾疾病，休克无尿，或对磺胺药有过敏反应者均须改用青霉素G或其它抗菌药物。

脑膜炎球菌可产生耐药的质粒(R因子)，但与磺胺耐药性无关，而可能与对青霉素和头孢菌素耐药性有联系。

磺胺嘧啶的用量为150~200mg/kg体重/日，分4~6次给予。儿童全日用量不超过6g。成人不超过8g(静注日量不超过6g)。一般儿童对磺胺的耐受性较成人好。

磺胺嘧啶(SD)在脑脊液中的浓度(为血浓度的50~80%)较磺胺甲基异噁唑(SMZ)为高，同时血浆蛋白结合率前者为45%，后者为68%，故用SD治疗流行性脑膜炎较SMZ为优。

对普通型流行性脑膜炎，用复方新诺明治疗亦有效。

由于磺胺耐药株的出现，因此目前国内外多以青霉素G为首选药物。在脑膜无炎症的情况下，青霉素不能进入血脑屏障。脑脊液的药物浓度主要取决于脑膜炎的程

度。当脑脊液的白细胞数在1,000~10,000时,脑脊液的药物浓度为血浓度的3~10%。当白细胞数超过10,000时,则占血浓度的20%。青霉素对脑膜炎球菌的最小抑菌浓度为0.02~0.04 μg/ml,静脉给予常用剂量时,脑脊液药物浓度可达1.0~1.5 μg/ml,大于该菌最小抑菌浓度20~50倍。随着脑膜炎症状的消退,脑脊液药物浓度减少到0.2 μg/ml,但仍超过细菌最小抑菌浓度4~7倍。

成人青霉素G的剂量为每天1,000~2,000万单位左右,分4~6次静脉给药。儿童的剂量为20~40万单位/kg体重/天,新生儿的剂量为15~20万单位/kg体重/天。其中对无脑膜炎的脑膜炎球菌败血症患者,每天静注800~1,000万单位青霉素就足以清除血和大多数转移性感染灶。但对有脑膜炎者,该剂量不能获得治疗性脑脊液浓度,因此开始时需用“脑膜炎”剂量(每天2,400万单位,分剂每2~4小时静注)。疗程应是热退后再继续5天。对慢性脑膜炎球菌败血症,可用每天500~800万单位青霉素静注治疗。

由于氯霉素对脑膜炎球菌有良好抗菌活性,其脑脊液浓度为血浓度的30~50%,药物的渗透性不受有或无脑膜炎的影响,因此对青霉素过敏的病人可改用氯霉素治疗。剂量为50~100 mg/kg体重/日,成人不超过3g/日,一般静脉给药,疗程5~7日。新生儿最好不用。

由于氨苄青霉素对脑膜炎球菌、流感杆菌和肺炎球菌皆有较强抗菌作用,达到脑脊液量亦较青霉素为多,因此适用于病原菌尚未明确的重症幼儿病人。剂量为200 mg/kg体重/日,分4~6次静注,成人12g/日,疗程随细菌而异。

在第三代头孢菌素中,头孢噻肟、头孢三嗪和羧苄酰胺菌素对脑膜炎球菌、流感杆菌和大肠杆菌均有很高抗菌活性,

同时药物易于穿透血脑屏障,因此均可用于治疗流行性脑膜炎。剂量儿童为200~300 mg/kg体重/日,成人6~12g/日,疗程亦随细菌而异。

## 二、暴发性脑膜炎球菌败血症(休克型)治疗:

### 救治方案I:

1. 即时送验血培养、血型交叉、配血、血色素、白细胞数、血片分类、血小板计数、血清电解质、血液气体分析、血糖、血钙、尿素氮测定。腰穿延缓或省去,直至休克已控制。

2. 败血症的治疗开始用直接静脉路线。首剂快速给氨苄青霉素约70 mg/kg体重,继以400 mg/kg体重/日,分剂每4小时一次,连给7天。

3. 放置中心静脉导管以给持久的静脉治疗。由此每5~30分钟测量中心静脉压(CVP),以作为病情及给液的依据(正常CVP是8~12 cm水柱)。

4. 静脉补液扩容。液体包括盐水、林格氏液20 ml/kg体重在1小时内给予或给新鲜血20 ml/kg体重。扩容液体给至休克解除或CVP升至12 cm水柱。

5. 肾上腺皮质激素给予药理剂量。首次给氢化考的松50 mg/kg体重,或用此等量注入静点管内。需要时此等剂量每小时给予连续4剂,以后减至15 mg/kg体重每3小时一次直至48小时。

6. 应用异丙基肾上腺素。当休克状态CVP已升至12 cm水柱时,该药可扩张末梢血管,使CVP下降和提高心搏出量。但当心率超过200次/分则不能应用。一般用1 mg异丙基肾上腺素加于5%葡萄糖水250 ml中,根据心率、CVP及血压情况静脉给药。

7. 地高辛使用。于CVP升至12 cm水柱、心动过速超过200次/分时给予。地高辛可增加心搏出量和减慢心率。应行快速毛地黄化,当心率降至200次/分以下时,则给

予异丙基肾上腺素。

8、在接到血实验室报告以前，当给5%碳酸氢钠，首剂按2 ml/kg体重静滴，而后根据血气测定结果给予。

9、如病人有弥散性血管内凝血可疑，首剂给肝素75单位/kg体重，如此可使病人肝素化2个小时。如果凝血测定不正常或再需要肝素时，应请血液科会诊商讨。

救治方案Ⅱ(大剂量多巴胺与酚妥拉明联合治疗暴发性脑膜炎球菌败血症)：

1. 病人入院后立即抽血送验：血培养、血型交叉、配血、血常规、血液气体分析、血清电解质、血糖、血球压积、血尿素氮和肌酐、试管法凝血时间、凝血酶原时间、白陶土部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、血浆鱼精蛋白副凝固时间和血小板等。

2. 肝素25~50 mg静注，并用试管法凝血时间监护。

3. 大剂量青霉素钠(1,000~2,000万单位/日)分剂每2~4小时静注。

4. 5%碳酸氢钠250~500 ml静滴，并根据血气分析结果决定是否重复使用。

5. 多巴胺60~120 mg、酚妥拉明30~60 mg加于5%葡萄糖生理盐水中静脉滴注，剂量和液速根据血压降底和尿量多少调整。

6. 心率超过140次/分以上者，静注西地兰0.4 mg，以后按临床需要重复使用，总量不超过1.2 mg/24小时。

7. 肾上腺皮质激素使用药理剂量。地塞米松3 mg/kg体重，或40~100 mg静注，使用1~2剂。

8. 尿量如少于输液量的1/10，或少于30 ml/小时，则要减少晶体输液量。

9. 重症患者，于大剂量多巴胺和酚妥拉明静滴的同时，应给予血浆或鲜血200~800 ml，以后根据病情决定是否重复使用。

10. 每15~30分钟测血压、脉搏、呼吸一次，并经常检查肺底有无湿罗音。有尿潴留者应予留置导尿。

救治方案Ⅲ(双管输液、程序进药法)：

1. 静滴甲管(抢救管)：首次用5%碳酸氢钠静注(按5 ml/kg体重/次)，接着用低分子右旋糖酐静注或快滴(按10 mg/kg体重/次)，此间可静注山莨菪碱0.5~2 mg/kg体重/次，每15~30分钟一次，如好转后延长给药时间至停药。以后用生理盐水静滴(按10 ml/kg体重/次)。于首批输液后缓慢静注毒毛旋花子K常规量一次。必要时静滴血管活性药(常用多巴胺、异丙基肾上腺素或加间羟胺)。以后静注第二次碳酸氢钠(量同前)，或继之以第二次低分子右旋糖酐(量同前)，或输新鲜血或血浆。仍无好转时维持输液，内容根据需要继续抗休克治疗。

2. 静滴乙管(抗凝、抗菌管)：肝素稀释后静注(按1 mg/kg体重/次)，青霉素钠盐静滴(按20~40万单位/kg体重/日)。必要时每4~6小时第二剂或第三剂肝素(量同上)稀释后静注。

治疗暴发性脑膜炎球菌败血症，鉴于本病存在微循环障碍、血液分布失衡、有效血容量降低、组织灌注减少、心肌抑制、酸中毒、弥散性血管内凝血等一系列血液动力学改变和内环境失去平衡。因此在抢救过程中，应对各环节造成的失平衡同步进行治疗，如扩容与纠酸、抗菌与肝素早期使用，晶体溶液与胶体溶液、血管活性药物与激素使用，以及对混合型患者的补液和脱水治疗均宜同步进行。输液的选择，原则上应与人体细胞外液成分相符。鉴于5%碳酸氢钠既能纠酸又可扩容，因此可首先使用。在大量输液开始和中途，宜应用快速洋地黄制剂，以维持心功能。已用血管收缩剂者，禁止大量输液，否则易产生肺水肿。尿量最好达总输液量的1/7~1/4。如少于输液量的1/10，则要减少或停止大量输液，并应考虑是否有肾功能障碍，避免肺水肿产生。最好测中心静脉压，用以控制入量和速度，防止肺水肿产生。

由于血浆蛋白分子不能自由透过毛细血



管膜,因此对体液的分布,尤其是调节和控制毛细血管内外水的转移和平衡,维持血管内血容量的稳定有重要作用。同时,即使在左室充盈压正常时,胶渗压下降也会引起肺水肿。而大量输入晶体液,可在稀释的基础上促使胶渗压下降。因此,大量补液时宜先给胶性液维持血浆胶渗压,以减少纠正低血容量所需的液体用量,从而减少肺水肿的发生。

由于代谢性酸中毒可引起:(1)内皮细胞水肿、膜去极化、触发红细胞、血小板凝集;(2)导致溶酶体膜通透性升高,完整性破坏,溶酶体裂解,释放溶酶体酶;(3)激活凝血酶系统、纤溶系统和激肽系统;(4)刺激呼吸中枢,使呼吸加快、加深;(5)心肌收缩力降低;(6)心律紊乱;(7)心肌和血管对交感神经和儿茶酚胺刺激的反应性降低;(8)促凝作用等。因此在暴发性脑膜炎球菌败血症的抢救过程中,应尽量纠正酸中毒。

使用血管活性药物,宜首选扩血管药,其中以酚妥拉明的扩血管作用最强而快,因此可首先选用。多巴胺因其对外周血管有轻度收缩作用,但对内脏血管则有扩张作用,并且毒性较其他药为少,因此与酚妥拉明联合应用有较好协同作用。但使用扩血管药物应在充分扩容、补充有效血容量的基础上进行,并应特别强调补充胶体液,以维持血浆胶渗压,从而保证有效的组织灌溉流量。缩血管药虽使血管管径缩小,但可增高血流灌注压。因此在血压骤降、血容量一时不能补足的情况下,仍可短期小剂量应用,以提高血压,加强心肌收缩力,保证心、脑的血供,以争取时间进行其他措施。缩血管药与 $\alpha$ 受体阻滞剂合用可以消除其 $\alpha$ 受体兴奋作用而仍保留其 $\beta$ 受体兴奋作用,同时可对抗阻滞剂的降压作用。因此,缩血管药如使用得当,仍可发挥其有利的一面,但需严密观察肾功能和肺功能。在扩容治疗和血管活性药物使用过程中,下列指标可作为判断疗效的标准:(1)输

液中应密切观察有无气促或肺底罗音出现;(2)颈外静脉的充盈度;(3)组织灌溉是否良好;神清、口唇红润、肢端温暖、紫绀消失;(4)收缩压大于90 mmHg,脉压大于30 mmHg;(5)尿量超过30 ml/小时;(6)血红蛋白或血球压积回复至基础水平,血液浓缩现象消失。

肾上腺皮质激素除了有(1)降低外周阻力、扩张血管;(2)增加心搏出量;(3)保持血管壁、细胞膜、血小板及溶酶体膜的完整性与稳定性;(4)稳定补体系统;(5)维护肝脏线粒体的正常氧化磷酸化过程和肝脏酶系统的功能;(6)减轻毛细血管通透性,抑制炎症反应;(7)拮抗内毒素、减轻毒血症等作用外,还通过下列作用机制对抗休克:(1)抑制补体介导多形核白细胞凝集和内皮细胞细胞毒作用;(2)抑制活化的多形核白细胞产生的花生四烯酸衍生物;(3)使肺毛细血管漏出减少;(4)由于 $\beta$ -内啡肽前体结构与ACTH分子相似,因此激素既抑制ACTH释放,也竞争性抑制内啡肽释放。而内啡肽引起低血压的机理是:垂体内啡肽进入中枢神经系统与特殊鸦片受体起反应(部位可能在副交感、脑干中枢),使迷走-胆碱能神经张力增加,从而使心搏出量减少和动脉压降低。

在暴发性脑膜炎球菌败血症的治疗中,肝素应用应越早越好,其理由是:在正常情况下,Xa因子使凝血酶原转变为凝血酶,凝血酶又将纤维蛋白原转变为纤维蛋白,从而导致纤维血栓的形成。而肝素的作用有赖于正常血浆中存在的一种 $\alpha_2$ 球蛋白,即抗凝血酶Ⅲ(肝素协同因子),后者能中和Xa因子和凝血酶,且少量肝素便能明显提高抗凝血酶Ⅲ与Xa因子和凝血酶的结合率。在凝血过程中,一连串凝血因子的激活起着生物学的放大作用,因此早期只需要较少的肝素就能把血管内凝血过程终止在Xa阶段(1 $\mu$ g肝素能中和32个单位的Xa因子)。否