

小儿结核性脑膜炎

XIAOER JIEHEXING NAOMOYAN

北 京 儿 童 医 院

人 民 卫 生 出 版 社

小儿结核性脑膜炎

北京儿童医院

主编 江载芳

编写者	毛文华	吴兆勤	李庆宁
	邓文碧	王香怀	杨瑞秋

人民卫生出版社

小儿结核性脑膜炎

北京儿童医院 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32开本 7 $\frac{1}{2}$ 印张 2插页 166千字

1981年1月第1版第1次印刷

印数：1—15,150

统一书号：14048·3921 定价：0.77元

前 言

小儿结核病主要是原发性肺结核，而结核性脑膜炎是小儿原发性结核病时一个最常见的肺外结核类型，是小儿结核病最主要的死亡原因。自从推广卡介苗接种及其它防治措施以来，其发病率虽较前大大降低，但在某些城市及农村仍经常可见，因此如何进一步提高结脑之早期诊断及鉴别诊断水平及改进治疗方法，以降低病死率，甚为重要。

为此，我院内科结核组专业同志，以本院结核病房廿二年住院病儿及北京市结核病研究所前儿科研究室五年住院病儿中结脑病儿为基础，编写此书，供广大儿科医生，尤其是基层医务人员参考。由于业务水平有限，缺点错误在所难免，希望广大读者批评指正。

本书第三章《病理改变》承蒙本院病理科提供有关材料，李佩娟医生和北京市结核病研究所黄志英医生审阅；第七章《脑电图》承蒙中国医学科学院儿科研究所共同协作，张璿医生执笔完成，特此表示感谢。

编 者

1980年5月

目 录

第一章 病原学	1
第二章 发病学	12
第三章 病理改变	17
第一节 结核性炎症的局部组织反应	17
第二节 结核性脑膜炎脑组织各部分的改变	19
第三节 结核性脑膜炎合并全身脏器结核病变	32
第四章 临床表现	35
第一节 临床症状和体征	35
一、一般结核中毒症状	35
二、神经系统症状	36
(一)脑膜刺激症状	36
(二)颅神经障碍症状	36
(三)颅压增高的症状	39
(四)脑实质损害的症状	49
(五)脊髓受损症状	53
(六)植物神经系统营养障碍	53
三、小婴儿结核性脑膜炎的临床特点	54
第二节 临床分型	55
第三节 临床分期	61
第五章 实验室检查	63
第一节 血象的改变	63
第二节 脑脊液的改变	65
第三节 肝功能的损害	68

[1]

第四节 血液生化改变	70
第六章 诊断	74
第七章 脑电图	86
第八章 鉴别诊断	104
第一节 与一般非神经系统疾病的鉴别	107
第二节 与神经系统疾病的鉴别	114
第九章 治疗	153
第一节 抗结核药物的疗法	153
一、常用的几种抗结核药物	154
二、化学治疗方案和疗程	169
第二节 肾上腺皮质激素疗法	172
第三节 脑积水的控制	177
一、脱水疗法	179
(一)脱水药物的应用	179
(二)醋氮酰胺的应用	186
二、侧脑室引流	187
三、脑室脑池分流术	194
四、感染耐药菌的治疗	195
五、鞘内注射或侧脑室内注射药物治疗	202
第四节 液体疗法	211
第五节 中医疗法	214
第六节 对症治疗	217
第七节 护理	218
第十章 预后	220
第十一章 预防	228
参考文献	238

第一章 病 原 学

小儿结核性脑膜炎(以后简称结脑)是小儿原发结核病的一部分,其病原体就是结核菌。结核菌系由 Koch 氏于 1882 年从病人痰中发现的杆状细菌,故称结核杆菌,因属于分枝杆菌属,又称结核分枝杆菌。

(一) 结核菌的形态 结核菌菌形细长,微微弯曲,两端钝圆,常呈分枝状排列,长约 1~5 微米,宽约 0.2~0.6 微米,在电子显微镜下可以见到:菌体的最外层为细胞膜,其内为细胞质膜,其中含有细胞质,内有许多颗粒,可能是线粒体类物质。结核杆菌用苯胺类染料染色后,不易为酸性脱色剂脱色,故又称抗酸杆菌。

(二) 结核菌的分型 结核杆菌大体可分为四型:即人型、牛型、鸟型和鼠型,而对人有致病能力的主要为人型,其次为牛型,感染鸟型者甚少,国内尚未见有报道。在人引起牛型结核杆菌感染者,主要系对牛乳管理和消毒不善,饮用未经消毒的病牛乳品而得,在我国感染牛型者较少,据北京结核病研究所报告:从 50 株分离的结核菌中,经鉴定后发现有三株是牛型结核杆菌(占 6%)。我院在 1979 年曾对 16 例结脑患儿脑脊液分离出的结核菌作菌型鉴定,发现一株为牛型结核杆菌,其余 15 株均为人型结核杆菌,这说明牛型感染虽较少,但同样亦可引起结脑发生,值得引起注意。

(三) 结核菌的生长特点及染色性 结核杆菌的生长特性是发育缓慢,在液体培养基上的一个菌细胞,每分裂繁殖一代,大约需 12~16 小时,在特殊固体培养基上培养则需

4~6周，其生长条件的需要比较复杂，在普通培养基上不能生长繁殖。结核菌的主要营养需要是甘油、天门冬氨酸或谷氨酸以及无机盐类如磷、钾、硫、镁和少量的铁等。

结核杆菌的化学成分含有脂质，蛋白质和多糖质，菌体所含蛋白质成分可致组织坏死，它所含脂类较一般细菌为丰富，约占10~40%，脂质中又含有磷脂质，中性脂肪和腊质（Wax: A. B. C. D），由于脂质含量多，而产生抗酸染色特性，即结核菌不易被染色，但一经石炭酸复红加热染色后，又不能被盐类酒精脱色。又由于脂质含量多，结核菌对恶劣环境适应性强，脂质在结核菌的毒力和免疫上有较重要的作用，它能刺激单核细胞在体内局部的积聚，引起上皮样细胞和结核结节的形成，又能引起病灶的纤维化。

（四）结核菌的抵抗力 结核杆菌的抵抗能力较强，在外界环境中可长期存活并保持致病力，在室内阴暗潮湿处可存活半年之久。结核菌在阳光直接照射下1~2小时死亡，紫外线照射则仅需10分钟。使用紫外线照射时，应注意照射范围大小及照射距离远近而决定照射时间，如距离一米，范围一平方米，则照射时间20分钟即可杀死结核菌。结核杆菌对酸、硷和酒精等有较强的抵抗力，湿热对它杀菌力较强，在65℃ 30分钟，70℃ 10分钟，80℃ 5分钟即可杀死。干热的杀菌力则较差，干热100℃需20分钟以上才能杀死，因此干热灭菌时温度要高，时间要长。结核菌对多种化学消毒剂都具有较强的抵抗力，只有酒精的杀菌力较强。5~10%来苏的灭菌时间为12小时，1%碘酒为5分钟，75%酒精为1~2分钟。一般说来，痰内结核菌消毒时间要长，因痰内粘蛋白在菌体周围形成一层保护层，射线和消毒剂较难穿透，因此消毒痰要5%石炭酸或20%漂白粉经24小时处理才较

为安全。

(五) 非典型分枝杆菌 近 20 余年来, 临床上对非典型分枝杆菌问题已引起注意, 这种非典型分枝杆菌的细菌学和生物学特性与结核杆菌不同, 其生长速度稍快, 多数产生色素, 但对豚鼠不致病, 而对人可致病。其临床表现与肺结核相似, 而对链霉素、异菸肼和对胺柳酸则具有耐药性。成人非典型分枝杆菌感染多见于肺部, 在小儿多见周围淋巴结炎, 尤其是颈淋巴结炎, 颇似淋巴结核。近年来国外观察到结核菌素低敏感反应问题, 经研究证明产生结核菌素低敏感反应的原因为非典型分枝杆菌感染引起, 在热带及亚热带人群中非典型分枝杆菌感染较多, 儿童从小就可感染非典型分枝杆菌, 他们对结核菌素如 PPD-S (标准纯蛋白衍生物) 呈低敏感反应而对同种抗原即分枝杆菌抗原如 PPD-F, PPD-Y, PPD-B, PPD-G 则可呈强(+)反应。结核菌感染时则适相反, 因此根据此点可鉴别结核感染和非典型分枝杆菌之感染。凡结核菌素低敏感反应流行的地区应注意到非典型分枝杆菌感染的问题。

(六) 结核病的变态反应和免疫 当给健康豚鼠注射结核菌时, 可致结核病变, 并且可蔓延全身, 终至死亡。若给已经感染少量结核菌的豚鼠, 再注射结核菌时, 其所表现的病变和第一次不同, 于短时间内在结核菌侵入处产生强烈炎症性反应和坏死, 但较快痊愈, 这种现象就是通常所说的 Koch 氏现象。这种现象说明机体在初次感染的过程中产生了一定的免疫力, 但同时还产生了变态反应, 二种现象随着结核菌的进入机体同时产生伴随存在。

结核病的变态反应: 机体初次与结核菌接触后, 体内的 T 淋巴细胞受抗原 (结核菌) 的刺激, 被致敏形成具有免疫

活性的淋巴细胞，于2~10周后，当抗原再进入机体时，如机体再次接触到结核菌或其代谢产物如结核菌素后，则致敏淋巴细胞发生母细胞的转化，释放出移动抑制因子，使巨噬细胞聚集在局部反应区。一般在注射皮内结核菌素48~72小时后出现变态反应，即第4型迟发型过敏反应。在动物试验中结核菌素过敏反应能用细胞传递而不能用血清传递，如以结核菌素反应阳性供体的淋巴细胞传递给结核菌素反应阴性受体，可使后者获得结核菌素反应阳性。曾有在人体进行结核菌素过敏反应的转移而获得成功的报道。迟发型过敏反应传递的程度取决于供体的过敏性程度及传递细胞数量的多少。因淋巴转移因子能激活体内的T淋巴细胞，亦有将转移因子注射到结核菌素反应阴性者的皮内而使其结核菌素反应阳转的报导。

结核病的免疫属细胞免疫，当T淋巴细胞接触结核菌后，即被致敏而在其表面产生了抗体样受体，当致敏淋巴细胞再次接触结核菌后，则发生母细胞转化，从而释放出淋巴因子包括巨噬细胞移动抑制因子和巨噬细胞活化因子等，前者可使巨噬细胞聚集在结核菌周围，后者激活巨噬细胞。在结核病中，激活的巨噬细胞是一种免疫的巨噬细胞，它能抵抗结核菌在细胞内生长，并产生足够的水解酶和杀菌素，吞噬和杀灭大部分结核菌。完全激活的巨噬细胞具有成熟的上皮细胞的形态，它们分裂并形成上皮样细胞结节，有使病变局限的作用。巨噬细胞的激活作用可阻止结核病灶的继续发展，也阻止外源性的再感染。但巨噬细胞在破坏杀灭结核菌时，后者释放出高浓度的结素样产物，由于巨噬细胞对这种产物敏感，于是在杀灭细菌的同时巨噬细胞亦死亡。这样，在结核病灶中，有巨噬细胞的不断进入和不断死亡，而且进入的

巨噬细胞加速激活，当激活速度加快到使在巨噬细胞死亡之前就能杀死细胞内的结核菌，病灶即开始愈合。但有时甚至极度激活的巨噬细胞还不能消除所有的细菌，因而结核菌持续存在不断作为抗原刺激，则吞噬细胞继续进入病灶而形成肉芽肿。结核病的慢性过程，迟发型超敏感反应和肉芽肿形成是细胞免疫参与结核感染的特点。总之，在结核的免疫过程中T淋巴细胞和吞噬细胞具有重要作用，只有在T淋巴细胞和吞噬细胞的正常及相互作用下，感染的结核菌才能被清除，二者功能的任何异常都能减低机体抵抗力而利于结核感染的扩散。

至于变态反应与免疫的关系，长期以来，各家意见颇不一致，过去将变态反应和免疫反应对立起来，如 Ranke 氏分类的第二病期变态反应为强阳性，而免疫性不强，但在第三期时，变态反应已经减弱，而免疫性反而显著。有人认为二者没有相互关系，但也有人认为二者是密切相关的。目前多认为，从抗原所诱导出的免疫细胞来讲，超敏感反应和免疫反应是完全一致的，不是B细胞所产生的免疫球蛋白，就是T细胞所分泌的介质物质，不是免疫淋巴细胞，就是巨噬细胞，其主要差别在于机体反应性不同，因而产生不同质量的抗体，以及不同比例的淋巴细胞和巨噬细胞。变态反应和获得性抵抗力二者可同时发生，如接种卡介苗后，小儿可产生免疫力，同时结核菌素反应可转阳性。在实验动物中，结核菌素反应呈阳性后，随即产生一定程度的免疫力。因此目前多认为迟发型变态反应和获得性免疫力二者均是细胞免疫反应，二者一起发生，是同一过程的两种不同表现，两者间既不是互相对立的，又不是简单地相互平行。一般认为表现为中等度的变态反应时动物的抵抗力最强，少量或适量的结核菌和结

素样物质能使吞噬细胞通过淋巴细胞而激活，将病灶中结核菌消灭，反映机体具有抵抗疾病之免疫力。但变态反应过弱则多反映机体反应性差及细胞免疫功能低下，如结核菌素试验呈假阴性的小儿常罹患严重全身播散结核病。而变态反应过于强烈时，淋巴细胞和巨噬细胞对结核菌被破坏而释放出的结素样产物敏感，在杀死细菌的过程中，本身可死亡，局部结核病灶发生干酪样坏死，又可为结核菌播散创造条件，致使病变发展，病情恶化，对机体不利。因此，强阳性结核菌素反应小儿在一定不利条件下，常容易发生活动性结核病。

(七) 结核菌的耐药性 随着化学疗法的普及，特别是需长期使用抗结核药物，结核菌的耐药性的产生是难以避免的。尤当不规则使用或药物单用及剂量不足时，结核菌没有及时被彻底消灭，在人体内很容易引起耐药菌株的产生，由于耐药菌株感染而引起的结核病成为临床治疗上的重大问题。

我国耐药界限标准：一般链霉素以 10 微克/毫升，异菸肼 1 微克/毫升，对氨柳酸钠 1 微克/毫升为标准，在含此量培养基上生长（10 个菌落以上）为耐药。

在临床上，耐药性产生的因素比较复杂，主要取决于用药时间及药物使用方法、结核病变的性质以及病人的免疫及生物学状态。在用药问题上，结核菌耐药性产生有两个重要原因：(1)单一用药：有人报道单用链霉素或异菸肼 3 个月时 60~70% 病人可排耐药菌，治疗 6 个月时排耐药菌病人可增至 70~90%。合并用药则可大大延迟耐药的发生，有人报道链霉素 + 异菸肼或链霉素 + 对氨柳酸足量 8 个月时，仅后一组合产生 4% 耐链霉素菌株。(2)用药不规则：有人报告不规则治疗病人中 22.5%~32% 发生耐药，而规则联合用

药病中仅 1~9% 发生耐药，因此规则用药可减少耐药的发生。有干酪病变及空洞的结核病人更易产生耐药菌株。

小儿结脑多伴发于原发性结核病，其传染源多为密切接触的肺结核病患者，许多人为长期服药之慢性开放性结核病人，其中不少人于治疗后产生耐药菌株，因此小儿结核病原发耐药菌株感染取决于成人患者之继发性耐药性问题。据国内外报道：当滥用或不规则使用抗结核药物时，成人结核病人的继发耐药性可高达 70% 左右，如果再不注意消毒隔离，使已产生耐药菌的传染源继续与小儿接触且传染小儿，则小儿原发耐药病例势必日益增多，造成治疗上的极大困难。

原发耐药菌株的发生率，各国调查有较大差别，有些地区有逐年增加的趋势。

1957 年北京结核病研究所从 251 例未治疗的病人中，分离出 50 株结核菌，其中原发耐药菌 8 株，占结核菌阳性病例的 16%，发现耐异菸肼者 6 株 (12%)，耐链霉素者 3 株 (6%)，耐对氨柳酸者 1 株 (2%)，同时耐三药者一株 (2%)。

1960 年世界防痨协会对 17 个国家进行了耐药菌调查，在 1415 例未经治疗病人中，对一种药的耐药者占 6.5%，对两种药耐药者 1.5%，对三种药耐药者 0.2%。岩琦 (1961) 等曾对全国 57 个单位的住院病人 10,000 例进行调查，发现痰菌阳性者 4,344 名，其中住院前受过抗结核药物治疗的 3,572 名中耐药性者达 54%，而未受过抗结核治疗的 772 名中原发耐药菌率为 11.9%。Zitrin, Lincoln (1961) 在 2,500 例原发结核小儿中培养(+)者 325 例，其中共 13 人 (4%) 有原发耐药，其中耐链霉素者 6 人，耐异菸肼者 2 人，二药均耐者 5 人。

Gerbacenz (1962) 研究了 107 例原发结核未用过异菸肼

治疗小儿耐异菸肼情况及 237 例未用过链霉素小儿耐链霉素情况结果：原发耐异菸肼者 8.4%；原发耐链霉素者 5.9%；对异菸肼及链霉素敏感性降低者各占 13% 及 7.6%，有 $\frac{1}{4}$ 耐药菌株为对二种药耐药。

小儿原发耐药菌株之感染有逐年增多的趋势，如 Steiner (1973) 报告儿童原发耐链霉素菌有明显增加，从 1961~1964 年之 3%，增加到 1965~1968 年 9.7% 及 1969~1971 年 16.4%，而耐异菸肼及对氨柳酸各为 13.5% 及 7.4%，均有增加趋势。耐三种药者为 6%，耐一种药以上者为 7.4%。

日本山登淳伍 (1974) 报告 85 个菌株中 21 株 (24.7%) 耐药，其中未经化疗的 54 株中 8 株 (14.8%) 为原发耐药。

Hobby (1974) 报告自 1970~1973 年的三年中在美国退伍军人分离 880 菌株，其中第一年原发耐药菌株为 6.6%，第二年为 15.4%，第三年为 16.9%。

Steiner (1974) 在 1969~1972 年观察 79 例儿童结核，分离出 123 菌株，其中 47 菌株对一种或多种抗结核药物有原发耐药性，以第一线药物为多见，其中耐异菸肼为 15.1%；耐链霉素为 13.9%；耐对氨柳酸为 6.9%；耐一线三药为 5%；耐乙胺丁醇 1.2%；对其它二线药如 1314TH，环丝氨酸等均敏感，反映成人用此二药者甚少。

我们于 1963~1967 年对结脑小儿 248 例进行脑脊液培养，发现阳性者 81 例，将其中 35 例作耐药试验，结果原发耐药菌 16 例占 45.7%，1973~1977 年 381 例结脑小儿脑脊液培养(+)者有 76 例，其中 46 例作耐药性试验，结果 31 例为耐药菌菌株，高达 67.4%，此点需说明者为选作耐药试验者多为临床高度怀疑耐药者，故其耐药率甚高，如假定未作耐药试验者均为敏感菌，则原发耐药率两阶段先后各为

19.7% (16/81) 及 40.8% (31/76), 此百分率提示在这二个阶段中的原发耐药率是相当高的, 说明小儿结脑原发耐药性问题之严重性及逐年增长之趋势, 因此如何避免成人初治的失败以减少耐药菌的发生是必须引起重视及极需解决的问题。

一般认为, 原发耐药菌感染病例的疗效比继发性耐药病例稍好, 但明显劣于敏感菌感染者。近年来, 国内普遍感到小儿结脑治疗棘手, 其重要原因之一是原发耐药菌株的增多, 使化疗效果大大降低。尽管应用二线药物但仍不够满意。如我们在 1963~1967 年 35 例作耐药试验的结脑患儿中, 发现敏感细菌组 19 例, 仅死亡一例 (5.2%); 而耐药菌组 16 例, 死亡 12 例, 死亡率高达 75%, 由此可见原发耐药菌感染危害之大。Debre' (1951) 调查 10 例由耐链霉素菌引起的粟粒性结核及脑膜炎的原发耐药病例, 结果治疗后 8 例死亡。鸟尾 (1962) 进行较远期随访对比观察, 发现耐药组的恶化为 24.1%, 而敏感组仅为 1.1%。

鉴于原发耐药菌株感染的日趋增多, 必须大力宣传其严重性及设法预防及减少其发生。首先应彻底治好成人结核病, 各级医务人员要努力防治成人结核避免成人初治的失败; 要广泛宣传正规抗痨治疗, 足量足够疗程及合并用药的重要性。成人续发性耐药产生减少是杜绝小儿原发耐药结核菌感染的根本措施。其次普遍推广卡介苗的接种及复种, 对预防敏感菌及耐药菌感染均有头等重要意义。还应注意小儿与传染源的隔离以防止及减少感染耐药菌株的机会。

一旦发现耐药菌感染后, 应立即改变化疗治疗方案, 要联合应用两种或两种以上二线抗结核药物, 以代替原来的一线药物。但由于对耐异菸肼菌株继续应用异菸肼仍有一定疗效, 故一般异菸肼仍可保留继续应用。

第二章 发 病 学

小儿结核病临床及发病机制的研究始于十九世纪后期，其发生与发展是一个复杂的问题。在整个发病的过程中，结核菌的作用是一方面，但在另一方面机体的抵抗力与免疫功能也同样具有重要意义，如机体缺乏免疫控制作用，则结核菌的播散将不易控制，以致引起全身性结核病变，如急性粟粒型结核与结脑等。至目前为止，在结核病的发病学上还有许多问题及其机制仍未获得解决。

结脑以小儿为多见，是一种严重的继发性疾病，在任何器官内有活动性结核病灶时皆可发生。婴幼儿，尤其是六个月内的婴儿，由于机体反应性高，防御功能薄弱，对结核病抵抗力低下，故发病急，进展快。因此常在初染结核后一年内发生结脑，尤其在初染结核3~6个月最易发生结脑。往往通过血行播散而发病，故并发于血行播散结核为多。结脑感染与发病取决于多方面的因素。解放以后，自从推广卡介苗接种，大力开展结核病的防治措施以来，小儿结脑的发病率已大为下降。

小儿结脑多数是血行播散的直接结果，成为全身粟粒结核的一部分。据国内外统计：结脑患儿中伴有粟粒型肺结核者占26~47%；Huebschmann氏在257例结脑中，只见两例原发综合征已钙化，其余均有活动性结核病。而粟粒型结核常并发结脑，据Schwartz综合文献2,343例粟粒结核中，有结脑者1,065例，占45%，且多见于年幼儿童。我院对1964~1977年因结脑住院的1,180例患儿作了分析，其中

以粟粒型肺结核为多，占 38.48%，见表 2-1。

表 2-1 1180 例结脑伴发肺结核及肺外结核情况

病 型	例 数	%
原发综合征	162	13.72
支气管淋巴结核	410	34.8
粟粒型肺结核	454	38.48
陈旧性肺结核	34	2.8
肺外结核	19	1.6
肺部正常	101	8.6
总 计	1180	100

从这 1,180 例结脑的年龄与肺结核及肺外结核的关系可以说明：①年龄越小并发粟粒型肺结核越多；②年龄越小伴有原发结核亦较高；③随着年龄增长，肺部正常的比例增多，而学龄儿童伴陈旧性肺结核者远较婴幼儿为多，见表 2-2。

表 2-2 1180 例结脑的年龄与肺结核及肺外结核的关系

	例 数			百分率 (%)		
	0~3岁	4~7岁	8~14岁	0~3岁	4~7岁	8~14岁
原发综合征	90	31	41	13.43	10.93	18
肺门淋巴结核	246	109	55	36.72	38.51	24.2
粟粒型肺结核	306	87	61	45.67	30.74	26.9
陈旧性肺结核	6	6	22	0.9	2.12	9.7
肺部正常	18	42	41	2.7	14.84	18
肺外结核	4	8	7	0.6	2.82	3.08

据 György Róna 及 Janos Lörinc (1952) 报告 339 例