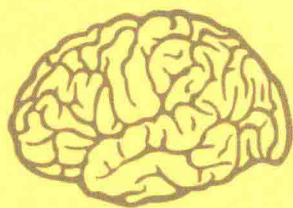


现代脑血管病 诊疗与进展 下

李 丹等◎主编



现代脑血管病诊疗与进展

(下)

李 丹等◎主编

第十一章 中枢神经系统感染性疾病

第一节 病毒性脑炎

一、单纯疱疹病毒脑炎 (Herpes simplex virus encephalitis, HSE)

(一) 病因和发病机制

已知人类疱疹病毒 (Human herpesvirus, HHV) 科有两个重要的病毒, 人类疱疹病毒 1 (Human herpesvirus 1, HHV - 1), 又称为单纯疱疹病毒 1 型 (herpes simplex virus type 1, HSV - 1), 通常引起口周部位感染 (热病性疱疹), 多数能自然恢复; 人类疱疹病毒 2 (Human herpesvirus 2, HHV - 2), 又称为单纯疱疹病毒 2 型 (Herpes simplex virus type 2, HSV - 2), 常引起生殖器部位感染。虽然 HSV - 1 和 HSV - 2 病毒可反复多次地感染, 却很少发生单纯疱疹病毒脑炎 (Herpes simplex virus encephalitis, HSE)。美国 HSE 的发病率为每年 2 人/100 万人, 其他国家的情况类似。在非流行性脑炎中, HSE 是最常见的一种。一旦 HSE 发生, 生命受到威胁, 如未经治疗, 病情迅速进展, 通常在 7 ~ 14 天内死亡, 死亡率高达 70%, 存活者将遗留严重的神经功能缺损。

HSE 的发生取决两个重要因素, 一个是宿主的免疫力, 另一个是病毒的侵袭力和毒力。目前对 HSE 的发病机制了解并不很多, 动物实验证实 HSV - 1 可从周围神经侵入中枢神经系统。人类 HSV - 1 的感染在儿童或青少年时期, 经皮肤或黏膜侵入, 潜伏于周围神经, 一旦机体免疫功能低下, HSV - 1 便沿三叉神经或嗅神经轴突进入中枢神经系统, 引起 HSE - 1, 感染的部位主要位于颞叶和额叶的眶面。HSV - 2 的原发感染在生殖系统和会阴部皮肤黏膜, 因此, HSE - 2 的感染通常发生于宫内的胎儿或经产道生产的新生儿。

(二) 病理

急性期, 双侧大脑半球弥漫性病变, 可不对称; 颞叶和额叶眶面病变最为严重。镜下组织学的基本改变是急性出血和坏死, 如皮层神经细胞、胶质细胞和血管壁坏死; 血管周围出血, 淋巴细胞和浆细胞浸润; 细胞核内发现嗜酸性 Cowdry A 型包涵体; 软脑膜充血, 淋巴细胞和浆细胞浸润。

(三) 临床表现

HSE - 1 感染无季节性、地区性和性别差异, 多见于成年人。急性或亚急性起病, 病程长短不一, 多数在 2 ~ 3 周内稳定, 以后逐渐好转。少数病程迁延达数月, 重症者病情凶险, 数日内死亡。前驱症状常见, 如上呼吸道卡他症状、头痛、发热 (38 ~ 40℃) 等。重症患者精神症状明显, 表现为人格改变、记忆力下降、定向力障碍、行为异常、幻觉或妄想等, 常误入精神病医院。意识障碍几乎无一例外, 表现为中重度昏迷, 或特殊的意识障碍 (去脑强直发



作或去皮层状态)。癫痫发作或癫痫持续状态常见，发作形式多为全身强直阵挛发作。锥体外系损害的表现多种多样，如扭转痉挛、手足徐动或舞蹈样多动等。其他还可见偏瘫、失语等神经功能缺失。脑膜刺激征不甚明显。当颅内压增高形成脑疝时则危及生命。HSE -2 多见于新生儿，为急性爆发性起病，病情凶险，主要表现为广泛的脑损害和多脏器坏死。子宫内胎儿感染后遗留先天性畸形，如精神迟滞，小头畸形，小眼球，视网膜发育不全等。

HSE -1 和 HSE -2 可呈亚急性过程，表现为精神病综合征 (Psychiatric syndromes) 或复发性脑膜炎。少数情况下 HSE -1 还可表现为脑干炎或间脑炎，HSE -2 表现为脊髓炎。曾有 HSE 前岛叶综合征 (Anterior opercular syndrome) 的报道，表现为面肌、咀嚼肌、咽喉肌和舌肌麻痹。

(四) 辅助检查

1. 脑脊液常规检查 脑脊液白细胞数增高 ($50 \sim 500$) $\times 10^6/L$ ，最高可达 $1000 \times 10^6/L$ ，其中以淋巴细胞 (单核细胞) 为主；红细胞数增多 (60%) 或脑脊液黄变 (脑实质出血、坏死)，一般在 $50 \times 10^6 \sim 1000 \times 10^6/L$ ；蛋白质含量轻度增高，糖和氯化物正常。这些改变对确定诊断帮助不大，但可提示病毒感染。

2. 脑电图 (EEG) 检查 EEG 的阳性率很高，经活检证实的 HSE 中 4/5 有 EEG 改变。早期表现为颞叶的局限性慢波；以后在广泛慢波的背景上出现周期性棘慢综合波或周期性痫性放电 (Periodic lateralizing epileptiform discharges, PLEDs)。最有诊断价值的改变是以颞叶为中心的局限性脑电波异常。

3. 影像学检查 约 2/3 的患者在起病后 3~4 天 CT 扫描检查发现颞叶或以颞叶为中心 (波及额叶) 的低密度病变，边界不清，具有占位效应。1 周后病变呈不规则线状增强，可见脑水肿或不规则高密度点片状出血。MRI 比脑 CT 敏感，质子像和 T₂ 加权像在颞叶内侧面或/和额叶底面、扣带回见到边界清楚的异常信号区，既可是单侧的，亦可是双侧的。

4. 特殊检查 ①HSV 抗原检测：发现脑活检组织的神经细胞核内 Cowdry A 型包涵体 (光镜) 或 HSV 病毒颗粒 (电镜)，脑活检组织或脑脊液分离出 HSV 病毒。上述检测方法或因取材困难，或因标本检出率低，耗时长，无助早期诊断。特别是有效的抗病毒药物使用后，脑组织活检已很少使用。脑脊液聚合酶链反应 (PCR) 在感染后 2 天便可检出极微量的单纯疱疹病毒 DNA，给予治疗后 5 天仍保持阳性，为临床早期诊断提供依据。②HSV 抗体定量测定：与抗原检测相比更为常用，国际上通常采用高敏感性的 ELISA 法，取双份血清和双份脑脊液做 HSV 抗体的动态观察。诊断依据：双份脑脊液抗体有增高趋势，滴度在 1 : 80 以上；双份脑脊液抗体 4 倍以上升高；单份血与脑脊液抗体比值 < 40 。

(五) 诊断与鉴别诊断

诊断要点见表 11-1，鉴别诊断见表 11-2。

诊断步骤：临床疑诊 HSE→影像学检查排除脑内占位病变→脑脊液常规检查呈典型的病毒感染特征→HSV 的 PCR 抗原检测或 HSV 抗体定量测定→脑脊液 HSV 培养或脑组织活检。

表 11-1 HSE 诊断依据

急性或亚急性起病
发热等感染征象
脑实质损害表现，可伴有脑膜刺激征

皮肤黏膜疱疹 (1/4)
脑脊液白细胞 (淋巴细胞) 数轻度或中度增高
EEG 以颞叶为中心的双侧不对称异常改变
CT 或 MRI 显示颞叶、扣带回或额叶病变
脑脊液 HSV 的 PCR 检测阳性, HSV 抗体检测阳性, 或分离出病毒
脑组织活检发现神经细胞核内 Cowdry A 型包涵体或 HSV 病毒颗粒

表 11-2 HSE 的鉴别诊断

其他病毒性脑炎	脑病 (药物中毒或食物中毒)
脑膜炎	癫痫持续状态
无菌性脑膜炎	高热惊厥
结核性脑膜炎	脑内出血
真菌性脑膜炎	精神病

(六) 治疗

治疗的目的在于缩短病程, 预防并发症, 防止复发和减少传播。

1. 抗病毒

(1) 阿昔洛韦 (Acyclovir, ACV): 又名无环鸟苷, 为去氧鸟苷类化合物, 发挥作用的重要环节在于抑制疱疹病毒 DNA 聚合酶合成, 从而使病毒 DNA 复制终止。因其疗效好, 毒性低, 成为单纯疱疹病毒脑炎的首选药物, 对水痘-带状疱疹亦有一定疗效, 但对其他疱疹病毒作用不肯定。临床确诊或怀疑诊断时, 应立即予以 ACV 治疗, 而不应等待病毒学结果而延误用药。ACV 血浆半衰期 1.5~6.3h (平均 2.19h), 血浆药物浓度与药物剂量成正比, 脑脊液的药物浓度是血浆药物浓度的 50%, 脑组织中的药物浓度是血浆药物浓度的 11%~33%, 因此, 应给予足够的药物剂量。成人常用剂量每次 10mg/kg, 每 8 小时静脉滴注一次, 连用 14~21 日, 或根据病情决定疗程。给药 72h 后, 60%~90% 的 ACV 从肾脏排出, 当肾功能损伤, 肌酐清除率下降, 或与其他肾毒性药物同时应用时, 剂量应有所减少。与丙磺舒、青霉素或头孢类抗生素合用可提高 ACV 浓度, 此时应注意药物的不良反应。

(2) 伐拉昔洛韦 (Valaciclovir): 为阿昔洛韦的前体药, 口服制剂, 吸收迅速完全, 在肠壁和肝脏经酶水解后转变为阿昔洛韦, 与口服阿昔洛韦相比生物利用度高, 有效成分维持时间长, 但不作为重症单纯疱疹病毒脑炎的首选药。常用的口服剂量为每次 0.3g, 每日 2 次, 连用 7~10 日。

(3) 喷昔洛韦 (Penciclovir, PCV): 为无环核苷类化合物, 抗病毒谱和药理作用与 ACV 相似, 对病毒 DNA 的抑制作用比 ACV 弱, 但细胞内浓度比 ACV 高, 细胞内停留时间比 ACV 长, 因此, HSE 治疗指数高, 为高度选择性抗疱疹病毒药物。90 年代被美国 FDA 批准为新的抗病毒药。用药方法参考法昔洛韦。

(4) 法昔洛韦 (Famciclovir, FCV): 为 PCV 的二乙酰酯化物, 口服在肠壁吸收后迅速去乙酰化和氧化成为 PCV。口服 FCV 后 PCV 的生物利用度达 70%。目前仅为口服用药, 每次 250~500mg, 每 8 小时一次, 连用 7~10 日。

(5) 更昔洛韦 (Ganciclovir, DHPG): 为去氧鸟苷类化合物, 在 ACV 化学结构的侧链上多一个羟基, 因此, 可渗入病毒及宿主的 DNA 中。对多数疱疹病毒均有效, 因其比 ACV 在感染细胞内浓度高 10 倍, 细胞内半衰期 >24 小时, 因此, 对巨细胞病毒有较好作用。静脉滴注每日 5~15mg/kg, 分 2 次, 连续 14~21 日。

上述所有药物均有不同程度的不良反应, 如中枢神经系统症状: 头痛、精神错乱、抽搐等; 骨髓抑制: 红细胞、白细胞和血小板减少, 用药期间应注意监测血细胞, 必要时停药; 肾功能损害: 尿路结晶所致肾小管阻塞、尿素氮和肌酐增高; 其他还有药物性皮炎、静脉炎、药物热、消化道症状、肝功能异常等不良反应。更昔洛韦有致畸、致癌和免疫抑制作用。

2. 其他治疗

(1) 肾上腺皮质类固醇: 可减轻炎症反应和减轻水肿, 多采用早期、大量和短程给药, 如地塞米松 10~20mg/d, 每日 1 次, 连用 10~14 日。

(2) 抗癫痫: 癫痫发作或非惊厥性癫痫发作时必须给予抗癫痫治疗。一线药物为卡马西平或苯妥英。卡马西平, 口服 100mg, 每日 2 次; 控制不佳时可逐渐加量, 每日最大剂量不超过 1600mg。苯妥英, 口服 100mg, 每日 3~4 次; 控制不佳时可逐渐加量, 每日最大剂量不超过 1500mg。癫痫持续状态是本病的急危重症, 须尽快终止发作, 常用药物为苯巴比妥钠、丙戊酸钠和安定, 静脉途径给药作用迅速而有效, 注意首次给药足量, 维持剂量直至发作停止。

(3) 降低颅内压: 头部床位抬高; 药物利尿, 如甘露醇、甘油果糖、呋塞米等; 气管插管过度呼吸的方法较为复杂, 临床应用较少。

昏迷患者, 应保持呼吸道通畅, 给予营养代谢支持, 维持水、电解质平衡, 加强口腔和皮肤护理, 防止褥疮, 积极治疗下呼吸道感染等。恢复期可采用理疗、按摩、针灸等帮助神经功能恢复。

(七) 预后

预后取决于疾病的严重程度和治疗的疗效。未经抗病毒治疗、治疗不及时或不充分, 以及病情严重者预后不良, 死亡率高达 60%~80%。及时足量的抗病毒药物应用后, 死亡率可降至 20%~28%。因此, 强调早期诊断和早期治疗。

二、其他急性病毒性脑炎

(一) 病因和发病机制

病毒性脑炎按病因或发病机制不同分为 4 类, 急性病毒性脑炎、感染后脑脊髓炎、中枢神经系统慢性病毒感染和中枢神经系统变性疾病 (推测与病毒感染有关)。急性病毒性脑炎最为常见, 病情凶险, 病死率高, 本节将做重点介绍。

急性病毒性脑炎的发病率因受病毒检测技术的影响比实际估计的数值要低, 特别是一些发展中国家。美国病毒性脑炎的发病率为每年 3.5~7.4/10 万, 单纯疱疹病毒脑炎最多 (16%)。芬兰成人病毒性脑炎的发病率为每年 1.4/10 万, 单纯疱疹病毒脑炎的发生率最高 (16%), 其次是水痘-带状疱疹病毒脑炎 (5%), 腮腺炎病毒脑炎 (4%) 和流感 A 病毒脑炎 (4%)。病死率一方面取决于病毒的种类, 另一方面取决于治疗。未经治疗的单纯疱

疹病毒脑炎病死率高达 70%，存活者后遗症严重。儿童和青年人是两个最易罹患本病的年龄段。男性因频繁活动在蚊虫区域而患虫媒传播的病毒性脑炎概率高于女性。

引起急性中枢神经系统感染的病毒很多（表 11-3），按国际分类委员会制定的分类原则，根据病毒的生物学特性，将病毒分为 2 型（DNA 和 RNA），18 科，以及更多的属和种。病毒通过两个途径进入中枢神经系统，一是血性侵入；二是周围神经逆行侵入，前一途径最为常见。

表 11-3 一些常见急性中枢神经系统感染的病毒与疾病

病毒（型、科、属、种）/疾病名称
RNA 型病毒
小核糖核酸病毒科（Picornaviridae）
肠道病毒属（Enterovirus）
脊髓灰质炎病毒（Poliovirus）/脊髓灰质炎
柯萨奇病毒 A 组和 B 组（Coxsackievirus, group A and B）/脑膜脑脊髓炎
埃可病毒（Echovirus）/脑膜脑脊髓炎
肠道病毒（Enterovirus）/脑膜脑脊髓炎
呼肠孤病毒科（Reoviridae）
环状病毒属（Orbivirus）
克罗拉多蜱热病毒（Colorado tick fever）/克罗拉多蜱热脑炎 ^①
披膜病毒科（Togaviridae）
甲病毒属（Alphavirus）
东方马脑炎病毒（Eastern equinevirus）/东方马脑炎 ^①
西方马脑炎病毒（Western equinevirus）/西方马脑炎 ^①
黄病毒属（Flavivirus）
乙组虫媒病毒/乙型脑炎 ^①
圣路易斯病毒（St Louisvirus）/圣路易斯病毒脑炎 ^①
蜱媒介脑炎病毒（Tick-borne virus）/蜱媒介脑炎 ^①
风疹病毒属（Rubivirus）/风疹
正黏病毒科（Orthomyxoviridae）
流感病毒属（Influenza）/A、B、C 型流感病毒脑炎
副黏病毒科（Paramyxoviridae）
副黏病毒属（Paramyxovirus）
流行性腮腺炎病毒（Mumpsvirus）/流行性腮腺炎脑炎
麻疹病毒属（Morbillivirus）/SSPE
弹状病毒科（Rhabdoviridae）
狂犬病病毒属（Lyssavirus）/狂犬病
本扬病毒科（Bunyaviridae）
本扬病毒属（Bunyavirus）
加利福尼亚脑炎病毒（Californiavirus）/加利福尼亚脑炎 ^①
沙粒样病毒科（Arenaviridae）
沙粒样病毒属（Arenavirus）
淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒（Lymphocytic choriomeningitis virus）/淋巴细胞脉络丛脑膜炎 ^①
逆转录病毒科（Retroviridae）
人类免疫缺陷病毒 I 型（Human immunodeficiency virus type 1）/AIDS

病毒（型、科、属、种）/疾病名称
疱疹病毒科（Herpesviridae）
单纯疱疹病毒，Ⅰ型和Ⅱ型（Herpes simplex virus, type I and type II）/单纯疱疹病毒脑炎，Ⅰ型和Ⅱ型
水痘-带状疱疹病毒（Varicella-zoster viruses）/水痘-带状疱疹病毒脑炎
巨细胞病毒（Cytomegalovirus）/巨细胞病毒脑炎
淋巴腺病毒（Lymphocryptovirus）
E-B病毒（Epstein-Barr viruses）/E-B病毒脑炎

注：①节肢动物媒介病毒 Arthropod-borne viruses。

（二）病理

急性病毒性脑炎的基本病理改变为灰质或灰质与白质交界处血管内皮和毛细血管的炎性改变：灰质淋巴细胞浸润或嗜神经细胞现象；神经胶质细胞增生。大体检查发现不同程度的脑膜炎，脑水肿和脑出血。镜下可见软脑膜单核细胞浸润；小的出血及血管套袖形成；白细胞和小胶质细胞聚集。少突胶质细胞破坏后出现脱髓鞘改变；室管膜细胞受累出现脑积水。神经元坏死表现为尼氏小体溶解和嗜神经细胞现象，坏死组织多广泛，特别是东方马脑炎、日本乙型脑炎和远东蜱传播脑炎。一些特殊的组织学改变包括，HSV 内的 Cowdry A 包涵体；狂犬病的 Negri 小体；虫媒病毒脑炎很少引起神经系统以外的组织学改变；而圣路易斯脑炎除了肾脏外其他多数部位受累。脑内病变的部位很难区别不同种类的病毒，但东方马病毒脑炎的病变集中在灰质，西方马病毒脑炎在基底核，圣路易斯脑炎在黑质、丘脑、脑干、小脑、皮质、球和前角细胞。婴幼儿的疱疹病毒脑炎通常病变范围广泛，在许多器官的坏死区域发现典型的包涵体；儿童和成人的病灶则相对集中，很容易在坏死区域的边缘发现出血和 Cowdry A 包涵体，颞叶皮层和脑桥可见小分子孢子，而病变是广泛的。狂犬病毒脑炎在颞叶皮层亦可见小分子孢子，并影响到海马。西尼罗河病毒脑炎很易累及脑干，特别是脑干的髓质，同时发现颅神经的神经内膜单核细胞炎。

（三）临床表现

急性病毒脑炎的一部分临床表现具有共性特征（表 11-4），另一部分临床表现则有一定的特殊性，其取决病毒孢子对中枢神经系统不同细胞的作用（表 11-5）。

表 11-4 急性病毒性脑炎的共同临床特征

急性起病
软脑膜受累，表现为头痛，发热，颈项强直
脑实质受累，表现为癫痫，意识障碍，行为和言语障碍，局限性神经功能缺损，异常运动
下丘脑或垂体轴受累，高热或体温变化（Poikilothermia）

表 11-5 几种常见的急性病毒脑炎临床特征

水痘—带状疱疹病毒脑炎	冬春季节好发，高度直接接触传播；非典型表现：小脑性共济失调；成人预后不良
流感病毒脑炎	冬春季节好发，高度直接接触传播；非典型表现：不伴意识和运动障碍额叶、边缘叶综合征

续 表

肠道病毒脑炎	夏秋季多发，粪-口途径传播，预后好；肠道病毒 71 感染：疱疹性咽峡炎，肠道病毒性手、足、口病，心肌炎和神经源肺水肿，神经系统表现为肌阵挛、震颤、共济失调、颅神经损害、弛缓性瘫痪和昏迷，免疫功能低下时易患慢性脑膜脑炎，病死率高
狂犬病	狗或野生动物传播，潜伏期数天至数年，但不一定被感染动物咬伤的人都发病，一旦症状开始，治疗无效，可于一至数周内死亡（100%）；前驱症状：发热，头痛，癫痫，行为异常；主要表现：恐水，恐惧，昏迷
淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒脑炎	啮齿动物传播，冬季流行于欧洲、美洲、澳洲和日本；发热，肌痛，睾丸炎，白细胞减少症和血小板减少症，无菌性脑膜炎；死亡率低，后遗症少
流行性腮腺炎病毒脑炎	空气传播，冬春季节好发；腮腺炎后 5~10 天发病，可伴胰腺炎，睾丸炎或脑膜炎；非典型表现：脑积水（室管膜受累）；预后好，病死率低
麻疹病毒感染后脑炎	空气传播，冬春季节好发；急性期出现特殊的皮疹；111 000 人出现感染后自身免疫综合征（SSPE 或脊髓炎）；后遗症多，病死率 10%
日本乙型脑炎	蚊虫传播，夏季好发（5 万人/每年）；亚洲儿童、青少年人和老年人患病率高，病死率 1.5 万人/每年；锥体外系症状，癫痫，迟缓型瘫痪；50% 遗留神经精神症状和帕金森综合征，死亡率 33%
西尼罗河病毒脑炎	蚊虫传播，夏季流行于非洲、亚洲、欧洲和美国；潜伏期类流感样症状，15% 运动系统或/和脑干受累；非流行区域的神经感染症状严重，表现为轴突性神经病，脱髓鞘性多神经病，脑炎伴有肌无力或无菌性脑膜炎

（四）辅助检查

1. 实验室检查 一般的实验室检查项目对病毒性脑炎的诊断帮助不大。全血细胞计数淋巴细胞增多提示病毒性感染。脑脊液白细胞（淋巴细胞）中度增高（ 1000×10^6 ）；蛋白轻度增高（60~80mg/dl），糖和氯化物正常。脑脊液病毒酶联免疫吸附试验（Enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA）IgM 和 IgG 阳性具有诊断意义，病毒 IgM 抗体的检出对早期诊断有所帮助，日本乙型脑炎的脑脊液病毒 IgM 阳性，敏感性和特殊性高达 95%，而 IgG 抗体效价增加仅可作为回顾性诊断依据，脑脊液聚合酶链反应（Polymerase chain reaction, PCR）高度敏感，但可靠性不确定。脑脊液病毒培养对早期诊断和治疗无帮助。

2. 影像学检查 影像学检查不能确定病毒性脑炎的诊断，亦无助于鉴别不同的病毒性脑炎。但有的病毒性脑炎具有一定影像学特征。脑 CT 扫描可迅速发现脑出血、脑积水、脑疝等并发症，从而指导外科干预。脑 MRI 比脑 CT 敏感，日本乙型脑炎的灰质病变明显。斜方体脑炎（肠道病毒 71）的脑干可见异常信号。

3. EEG 检查 流感病毒脑炎可出现额部慢波，偶尔可见锐波。日本脑炎可见 3 种脑电改变形式：广泛连续的 δ 活动，广泛 δ 活动伴锐波， α 昏迷。

（五）诊断与鉴别诊断

流行性病毒脑炎在流行期诊断大多不难，但在非流行期或非流行性病毒脑炎与某些发热性疾病不易鉴别。诊断要点见表 11-6，鉴别诊断见表 11-7。

表 11-6 诊断依据

急性或亚急性起病
发热等感染征象
脑实质损害表现，可伴有脑膜刺激征
脑脊液病毒感染特征，白细胞数（淋巴细胞）轻度或中度增高
相关的脑外器官系统表现
EEG 广泛或局限性异常改变
CT 或 MRI 显示较为广泛的病变
脑脊液病毒 PCR 检测阳性，病毒抗体检测阳性，或分离出病毒
脑组织活检发现病毒颗粒

诊断步骤：临床疑诊病毒性脑炎→影像学检查排除脑内占位病变→脑脊液常规检查呈典型的病毒感染特征→病毒 PCR 抗原检测或病毒抗体定量测定→脑脊液病毒培养或脑组织活检。

表 11-7 鉴别诊断

脑膜炎	脑病（药物中毒或食物中毒）
无菌性脑膜炎	癫痫持续状态
结核性脑膜炎	高热惊厥
真菌性脑膜炎	脑内出血
静脉系统血栓形成	精神病

（六）治疗

1. 抗病毒

（1）阿昔洛韦（Acyclovir，ACV）：主要用于疱疹病毒感染，不再赘述。

（2）利巴韦林（Ribavirin）：又称三唑核苷（Virazole），是一种人工合成的鸟嘌呤核苷类似物，通过抑制 DNA 和 RNA 的合成阻断病毒复制。主要用于沙粒病毒属感染。成人初次静脉用量 2g（30mg/kg），以后逐渐减量，每次 1g（15mg/kg），每 6 小时一次，连续 4 日；每次 500mg（7.5mg/kg），每 6 小时或每 8 小时一次，连续 4 日。预防用药，口服 600mg，每日 4 次，连续 10 日。

（3）膦甲酸（Foscarnet）/膦甲酸钠（Foscavir）：为无机焦磷酸盐，抑制体外病毒复制。发挥抗病毒的作用在于选择性抑制病毒 DNA 聚合酶的焦磷酸结合位点，从而抑制 DNA 合成，但不影响细胞的 DNA 多聚酶。抗病毒种类相对较广，如疱疹病毒，EB 病毒，HIV 病毒等。成人剂量 60mg/kg，静脉用药，每 8 小时一次；或 100mg/kg，每 12 小时一次；连续 14~21 日。对阿昔洛韦耐药的单疱病毒感染可用本药，40mg/kg，每 8~12 小时一次，连续 14~21 日；维持剂量为 90~120mg/kg，每日 1 次。

2. 其他治疗 目前已经用于临床的抗病毒药物有限，除了部分病毒性脑炎有针对性的药物外，其他病毒脑炎尚无肯定、有效的药物，如虫媒病毒。干扰素对病毒性脑炎的作用正在评价。由此，治疗病毒性脑炎过程中须充分认识抗病毒药物的局限性，以及其他综合治疗的重要性，如抗癫痫，降低颅内压，控制精神症状，降温和防治并发症（下呼吸道和泌尿道感染最为常见），营养支持和维持水、电解质平衡等，甚至神经外科干预。

(七) 预后

预后取决于病毒的作用，宿主的抵抗力，以及有关治疗的诸多问题。死亡率从 2% ~ 50% 不等。5 ~ 40 岁的存活者约 30% ~ 40% 留有后遗症，如锥体外系征（肌张力障碍）、无力、癫痫等。

(张晓愉)

第二节 中枢神经系统真菌感染

常表现为慢性脑膜炎，但脑实质真菌感染的临床表现与细菌性脑脓肿相似。中枢神经系统真菌感染可以发生在免疫功能健全的个体上，但更好发于免疫功能缺陷的患者，如肿瘤、淋巴瘤、接受免疫抑制治疗的患者或艾滋病患者。常见致病菌有：新型隐球菌、粗球孢子菌和白色念珠菌，而曲霉菌属、荚膜组织胞浆菌和芽生菌很少累及中枢神经系统，毛霉菌可导致典型的 Rhinocerebral 综合征，可以伴发脑膜炎。表 11 - 8 列举相应治疗的方案。

表 11 - 8 抗真菌治疗

致病菌	首选治疗	联合治疗
隐球菌	两性霉素 B0.5mg/ (kg · d) , iv 5 - 氟胞嘧啶 150mg/ (kg · d) , po	蛛网膜下腔应用两性霉素 B
粗球孢子菌	两性霉素 B1.5mg/ (kg · d) , iv 两性霉素 B0.5mg 鞘内注射, biw	脑室内应用两性霉素 B
念珠菌	两性霉素 B1.5mg/ (kg · d) , iv	5 - 氟胞嘧啶 150mg/ (kg · d) , po 蛛网膜下腔应用两性霉素 B
曲霉菌	两性霉素 B1.5mg/ (kg · d) , iv	5 - 氟胞嘧啶 150mg/ (kg · d) , po 蛛网膜下腔应用两性霉素 B
荚膜组织胞浆菌	两性霉素 B ₁ .5mg/ (kg · d) , iv	蛛网膜下腔应用两性霉素 B
芽生菌	两性霉素 B1.5mg/ (kg · d) , iv	蛛网膜下腔应用两性霉素 B
毛霉菌	两性霉素 B1.5mg/ (kg · d) , iv	蛛网膜下腔应用两性霉素 B

一、两性霉素 B

两性霉素 B 几乎可以对抗目前所知的所有真菌，但也有抗药性的报道，且有较多严重的副作用，尽管如此，仍作为中枢神经系统所有真菌感染的一线药物。

(一) 给药方式和方法

1. 静脉给药 常从小剂量开始，在 5 ~ 10 天内加到足量：一般开始剂量 1mg/d，之后每日剂量加倍，到 16mg/d 后，每日增加 10mg/d，直到足量 50mg/d。血清肌酐大于 3.5mg/dl 时要减少药量。若治疗中断 10 天以上，要重新开始，仍需重复该加量过程。药物应避免光经中心静脉输注，速度要慢（4 ~ 6 小时）。治疗过程中要监测全血细胞计数、网织红细胞计数、尿素氮或肌酐、血清电解质、肝功能和尿常规等。

2. 鞘内给药 鞘内给药的指征有：①静脉给药治疗无效或足量治疗后复发；②病情危

重，濒临死亡；③严重免疫抑制的患者；④粗球孢子菌脑膜炎患者。

给药方法有：①脑室内给药：通过 Ommaya 储液囊可以建立可靠的脑室内给药途径，是目前大多数医疗机构首选的方法；②脑池内给药：某些医疗中心选用的方法，由于需要专门的训练和丰富的经验，故不推荐；③腰椎穿刺给药：到基底池的药量很少，几乎不能到达脑室，当有蛛网膜粘连时（真菌性脑膜炎的常见并发症），不应选用该法。

首次剂量为 0.025mg，用 5ml 的脑脊液稀释，并加入 5~15mg 的氢化可的松减少副反应。隔天给药，每次剂量增加 0.025mg，直到最大剂量 0.5mg/d，然后给药频率减至每周 2 次。

3. 副作用 主要是肾毒性，总剂量达 4g 时，50% 的患者有永久性肾功能不全；总剂量达 5g 时，肾功能不全的患者达 85%。

(1) 与剂量相关的副作用：①短期的全身反应：发热、寒颤、恶心、呕吐、食欲下降、乏力、头痛等。②肾毒性：肾小球滤过率和肌酐清除率下降，可导致少尿；肾小管毒性，可致远曲小管酸中毒和严重低钾血症。③抑制骨髓造血功能导致贫血。④给药处毒性反应：静脉注射可致静脉炎；腰椎穿刺给药可致感觉异常、神经麻痹、背痛、截瘫、化学性脑膜炎、蛛网膜炎和脑积水；脑池穿刺给药可致脑积水；脑室内给药可致室管膜炎、脑病、惊厥发作和死亡。

(2) 特异性药物效应：休克、血小板减少、急性肝功能衰竭、惊厥、心脏骤停和心室颤动。

二、5-氟胞嘧啶

5-氟胞嘧啶有效对抗隐球菌、念珠菌、曲霉菌和球拟酵母菌，但不是所有菌株都敏感，而且原来敏感的菌株在治疗过程中可产生耐药，因此在 5-氟胞嘧啶使用前和治疗过程中均应监测敏感性。另外不能单独应用 5-氟胞嘧啶治疗致命性的真菌感染。

5-氟胞嘧啶最常用于治疗隐球菌感染，与两性霉素 B 合用有协同作用，并可抑制耐药菌株出现。5-氟胞嘧啶口服吸收好，脑脊液浓度可达血清浓度的 80%~100%，常用剂量 75~150mg/（kg·d），分 4 次口服。

氟胞嘧啶经肾脏排泄，在肾功能不全时，每次给药剂量不变（25~40mg/kg），而增加给药间隔时间，如表 11-9 所示。

表 11-9 氟胞嘧啶经肾排泄给药间隔时间

肌苷清除率（ml/min）	给药间隔
100	每 6 小时 1 次
40~25	每 12 小时 1 次
25~12	每 24 小时 1 次
12	每 48 小时 1 次

副作用有：①胃肠道副作用：恶心、呕吐、食欲下降和腹泻；②肝毒性：引起谷草转氨酶和碱性磷酸酶增高，可能与肝细胞坏死有关，故应每周监测肝功能；③血液系统副作用：贫血、白细胞减少或血小板减少，与剂量有关且好发于氮质血症患者，故应每周 2 次检查血细胞计数。

三、酮康唑

有效对抗球孢子菌、组织胞浆菌和念珠菌感染，只有口服制剂，难以透过血脑屏障，增加剂量对部分球孢子菌脑膜炎患者有效，主要副作用是恶心和肝功能损害。

四、氟康唑

对于轻症隐球菌脑膜炎，氟康唑可作为首选，剂量为 400mg/d，治疗 10 ~ 12 周；艾滋病患者合并隐球菌脑膜炎，可选用氟康唑 200 ~ 400mg/d 作为维持治疗；有报道氟康唑治疗球孢子菌脑膜炎有效率达 70%。副作用较少，以胃肠道副作用为主，罕见药物性肝炎和过敏。

中枢神经系统真菌感染的疗程尚无统一标准，一般而言，对治疗反应良好的患者停药指征有如下几点：①至少治疗 6 周；②最后一次脑脊液培养阴性后再治疗 1 个月；③中枢神经系统无活动性感染的表现；神经系统检查稳定或逐步改善；脑脊液检查正常或轻度异常；④中枢神经系统以外无活动性感染的表现；⑤药物毒副作用不能耐受。

下列情况需要延长治疗时间：①脑脊液隐球菌培养或墨汁染色持续阳性者应延长疗程，而只有蛋白含量高者，不是延长疗程的指征，艾滋病患者合并隐球菌脑膜炎应终生抗真菌治疗；②隐球菌感染患者，在治疗过程中，血清或脑脊液中抗原滴度不降者，提示预后差，应延长疗程；③有学者认为球孢子菌脑膜炎患者应终生接受每周一次的经蛛网膜下腔给药的二性霉素 B 治疗；④由于肾脏毒性的原因而停用静脉二性霉素 B，改用蛛网膜下腔给药，应延长疗程。

五、激素的应用

与其他微生物感染中枢神经系统一样，真菌性脑膜炎患者由于脑肿胀或脑实质感染灶导致颅内压增高者，可用大剂量激素，但应事先排除脑积水所致的颅内压增高；另外在鞘内注射二性霉素 B 的时候应合用氢化可的松以减少局部刺激反应。

六、脑实质内真菌感染

真菌可侵犯脑实质导致脑脓肿或肉芽肿，尤以曲霉菌最多见，预后较单纯脑膜累及差。对于手术路径可以到达的病灶应予以手术摘除，术前 48 小时开始用最大可耐受剂量的抗真菌治疗；对于有多个脑实质病灶或手术路径不能到达的病灶，只能以药物治疗，应给予最大剂量的二性霉素 B，并加用 5-氟胞嘧啶（如果敏感）。

七、放线菌和诺卡放线菌中枢神经系统感染

不是真正的真菌，特性介于细菌和真菌之间，当累及中枢神经系统时，常导致脑脓肿，也可表现为脊髓脓肿或脑膜炎，罕见的有硬膜外脓肿合并颅骨骨髓炎。抗细菌药物治疗有效，单个可切除脓肿应手术摘除。

放线菌的治疗可选用青霉素 G，成年人剂量为 2400 万 U/d，儿童剂量为 20 万 U/（kg · d），分次静脉注射，至少应用 8 周，根据病情，最长可用至 5 个月。青霉素过敏患者可选用红霉素，成年人 4g/d，儿童 50mg/（kg · d），分 4 次静注。

诺卡放线菌可选用复方新诺明 $15 \sim 20\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，分4次静注，至少需要5%葡萄糖水75ml来溶解药物，1~1.5小时缓慢注入；如果肾功能不全，肌酐清除率 $15 \sim 30\text{ml}/\text{min}$ ，剂量减半，如果肌酐清除率小于 $15\text{ml}/\text{min}$ ，禁用该药。对于病情严重、多发颅内脓肿或单用复方新诺明治疗无效者，可加用环丝氨酸（氧霉素） $15\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，分4次口服。

（张晓愉）

第三节 细菌性脑膜炎

细菌性脑膜炎是指细菌（如脑膜炎双球菌、肺炎双球菌、链球菌、葡萄球菌、流感杆菌等）引起的软脑膜炎。大多爆发性或急性起病，有畏寒发热等全身症状；头痛明显，伴有呕吐、颈项强直和项背痛等；精神症状常见，表现为谵妄、意识模糊、昏睡以至昏迷；婴幼儿癫痫发生率高达50%，而成人少见；其他还可有颅神经麻痹（如眼球运动障碍、面神经麻痹、耳聋等）、偏瘫、失语、皮肤黏膜瘀点瘀斑等。

一、诊断

细菌性脑膜炎若不予治疗，患者可在数小时到数天内死亡，因此及时准确的诊断是治疗的先决条件。腰椎穿刺是唯一可以明确诊断细菌性脑膜炎的方法，并可能发现病原菌，所以对疑诊为脑膜炎的患者应尽早行脑脊液检查。一般情况下，应在使用抗生素之前作脑脊液的细菌培养，但也有资料表明在使用抗生素4h内做脑脊液培养也常获得阳性结果，因此，如果患者在做腰穿前必须检查其他项目（如影像学检查），可以先使用抗生素。脑脊液的典型表现是外观混浊，白细胞数增高，以中性粒细胞为主，糖含量下降（常低于 $40\text{mg}/\text{dl}$ ），蛋白含量增高（大于 $50\text{mg}/\text{dl}$ ）。但在使用过抗生素的患者、严重感染的早期、白血病、免疫抑制患者和某些细菌感染以淋巴细胞升高为主（如单核细胞增多性李司德菌和螺旋体）的情况下，脑脊液结果可能会不典型。

脑脊液除应常规做细菌培养以外，必要时做抗酸染色和墨汁染色。由脑膜炎双球菌、流感嗜血杆菌和肺炎链球菌引起的脑膜炎可以用乳胶颗粒凝集和协同凝集试验快速检测细菌特异性抗原；外周血梅毒血清试验（STS）阳性或者临床高度怀疑中枢神经系统梅毒的患者，应加做CSF的梅毒血清检查；应用多聚酶链式反应（PCR）检测CSF中分枝杆菌，其特异性和敏感性均优于抗酸染色和培养。

一旦怀疑细菌性脑膜炎，必须考虑潜在的危险因素，如颅底骨折、脑脊液漏、近期颅内手术、脊髓脊膜膨出、免疫缺陷、脑膜周围局灶感染（副鼻窦炎、慢性中耳炎、乳突炎和颅骨骨髓炎等）以及败血症（如心内膜炎）。因此还应常规检查血常规、血涂片、血生化、血培养、胸片和头颅CT或MRI。

二、治疗

（一）全身并发症的治疗

1. 休克 应即时补液，必要时加用血管活性药物。脑膜炎球菌性脑膜炎可并发罕见的Waterhouse-Friderichsen综合征，表现为在休克基础上合并肾上腺出血性梗死，表现为大量瘀斑和菌血症，应给与类固醇激素替代治疗直至病情稳定。约有8%的细菌性脑膜炎患者合

并弥散性血管内凝血 (DIC), 且多在发病第一周内出现。微循环衰竭还可以导致成人呼吸窘迫综合征 (ARDS), 亦称休克肺, 发生率为 3.5%, 表现为严重的低氧血症和难治性肺水肿, 一旦发生, 死亡率几乎 100%。

2. 血容量 由于细菌性脑膜炎可以导致脑组织肿胀和颅内压增高, 因此补液量不能过多, 如果患者血压不低, 成年患者一天补充生理盐水 1200 ~ 1500ml 足够, 儿童按 1000ml/m² 体表面积进行补液 (口服补液量也包括在内), 避免用糖水补液。这种限制随着症状好转和颅内压降低可以逐渐放松。

3. 发热 解热镇痛药可以用来降温, 但根本措施是应用敏感的抗生素, 如有效常于治疗后第 2 ~ 5d 体温恢复正常。体温持续不退或重新升高, 应该重新评估, 必要时可复查脑脊液, 鉴别是否抗生素应用不足、并发症如大脑皮质血栓性静脉炎、硬膜下脓肿、颅外器官血源性感染和药物热等。

4. 隔离 脑膜炎球菌性或者是病原菌不明脑膜炎患者, 应用抗生素 24h 内应置于呼吸道隔离病房, 耐药菌株感染患者也应置于隔离病房, 以免传染给其他易感者。

(二) 抗生素治疗细菌性脑膜炎的基本原则

(1) 应全程住院治疗, 并静脉给药。腰穿检查无需等待 CT 结果, 除非患者昏迷、局灶神经系统体征、视盘水肿或者意识水平逐渐恶化, 如果出现这些情况, 应在血培养后行经验性抗生素治疗。其他情况下, 腰穿后即可行经验性抗生素治疗, 以后根据脑脊液培养结果调整最佳抗生素。

(2) 抗生素疗程: 常见病原菌如肺炎球菌、流感嗜血杆菌和奈瑟脑膜炎球菌, 经静脉给予足量抗生素, 疗程至少 10d, 且在体温正常后至少使用 7d; 对于耐药菌株 (肠道阴性菌、单核细胞增多性李司德菌和 B 族链球菌) 或手术外伤后脑膜炎, 抗生素治疗应延长至 2 ~ 3 周或更长。

(3) 应避免使用难以穿透血脑屏障的抗生素, 如四环素类、第一代和第二代头孢霉素。

(4) 注意药物毒性, 由于治疗脑膜炎常使用最大耐受剂量的抗生素, 对于有肝肾功能不全或血液系统疾患的患者应密切监测。

(三) 首选抗生素的选择原则

1. 革兰染色 如果一个高质量的革兰氏染色显示足够多的某种细菌, 并考虑到患者年龄, 针对选药, 如肺炎球菌选用头孢曲松或者联用头孢噻肟和万古霉素。

2. 患者年龄 患者年龄不同, 感染的细菌也有所不同。

(1) 新生儿脑膜炎: 在生产过程中感染的细菌常是女性阴道中常见的, 如肠道阴性菌、单核细胞增多性李司德菌和 B 族链球菌。多于出生后 1 周内起病。出生 1 周以后到 2 个月, 细菌常来源于呼吸道、皮肤和脐部, 以金黄色葡萄球菌、B 族链球菌和院内感染如假单胞菌、变形菌, 另外机会菌感染如黄杆菌属和沙门菌也应考虑。

(2) 儿童和青少年: 出生 2 个月后, 丧失母体抗体的保护, 对常见菌种易感, 如流感嗜血杆菌和奈瑟脑膜炎球菌, 前者发病率在 1 岁时达到高峰, 之后随着自然免疫或疫苗接种而逐渐下降。2 ~ 18 岁则脑膜炎球菌成为主要的致病菌。

(3) 成年: 18 岁以后, 大多数人对脑膜炎球菌产生免疫力, 肺炎球菌成为脑膜炎最主要的致病菌。由于荚膜抗原类型很多, 之间没有交叉免疫, 因此很难获得永久免疫力, 而细

菌的耐药性却成为全球问题。其他细菌导致的成年人脑膜炎，一般都有易感因素的存在，如头部外伤、手术或者免疫抑制。老年人、长期卧床者和酗酒者，感染革兰阴性杆菌的风险增大，尤其以大肠杆菌多见。而且老年人罹患流感嗜血杆菌性脑膜炎的可能有所增加，其中20%的菌株对β内酰胺酶耐药。

3. 易感因素

(1) 头颅外伤：闭合性颅脑损伤伴有颅骨骨折或筛板骨折，常于外伤后2周内好发，以肺炎球菌为主；而开放性颅脑损伤的致病菌谱可以很广，包括革兰阴性杆菌和葡萄球菌。脑脊液鼻漏患者可以在外伤后很长时间出现脑膜炎，以肺炎球菌为主。

(2) 脑膜周围组织感染：副鼻窦炎、慢性中耳炎和乳突炎均可以导致脑膜炎，多数情况下是肺炎球菌，其次是流感嗜血杆菌，金黄色葡萄球菌少见。必须要强调的是，这些感染灶中培养出来的细菌不代表就是脑膜炎的病原菌，因此选择抗生素不但要覆盖这些细菌，其他可能的细菌也要覆盖。

(3) 神经系统手术后脑膜炎：手术中或手术后创口愈合前都有可能感染，以皮肤和医院环境中的细菌为主，因此宜选用广谱抗生素直到有培养结果。脑室内引流患者最常见的病原菌是表皮葡萄球菌。

(4) 解剖结构缺损：脊髓脊膜膨出、中线脊髓皮窦（包括藏毛窦）、头颈部肿瘤破坏颅骨的情况造成解剖结构上的缺失，都可以导致细菌侵犯脑膜。而致病菌常是机会菌，应选用覆盖葡萄球菌、链球菌和肠道阴性菌的药物。

(5) 败血症：瘀点状或紫癜性皮疹常提示脑膜炎球菌血症，并于皮肤病灶处培养出细菌，然而葡萄球菌血症、急性心内膜炎和肠道阴性杆菌血症也可有类似皮肤症状。

(6) 潜在的系统性疾病：镰状细胞性贫血以及脾脏切除术后患者，特别容易发生肺炎球菌性脑膜炎；HLA-B₂₇单倍体的个体对流感嗜血杆菌易感；肿瘤，特别是血液系统的恶性肿瘤对很多细菌易感，当周围血白细胞计数正常时，易感染隐球菌和单核细胞增多性李司德菌，当白细胞低于2700/μl（采用国际计量单位）时易感染革兰阴性杆菌；移植手术的受者和其他免疫抑制患者易感染真菌、肠道阴性杆菌和院内获得性微生物（假单胞菌、不动杆菌和黏质沙雷氏菌）；透析患者尤其易感染皮肤细菌如葡萄球菌和链球菌；艾滋病患者易感染弓形体、隐球菌、疱疹病毒和分枝杆菌，且可以多种病原菌同时感染。

(四) 推荐的首选抗生素方案

见表11-10。

表 11-10 细菌性脑膜炎的抗生素选择

临床特点	药物选择	备选方案
新生儿	氨苄西林+庆大霉素或氨苄西林+头孢曲松	万古霉素+庆大霉素
婴幼儿和儿童	氨苄西林+氯霉素或头孢曲松	红霉素+氯霉素
成人	氨苄西林+头孢曲松	红霉素+氯霉素
神经外科手术后	万古霉素+头孢拉定	万古霉素+庆大霉素
颅底骨折或脑脊液漏	万古霉素+头孢拉定	红霉素+氯霉素
免疫抑制或恶性肿瘤	氨苄西林+头孢拉定	红霉素/万古霉素+庆大霉素

1. 新生儿（小于2个月） 氨苄西林 50~100mg/（kg·d），分2次静注，加用庆大霉