

中枢神经系统感染



中枢神经系统感染分类

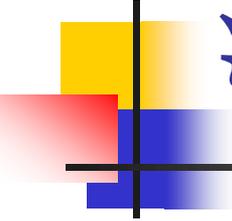
- 脑膜炎和脑实质感染：相互影响，可以转换
- 脑膜炎可分为化脓性及非化脓性两大类
 - 化脓性：起病急，由各种化脓性细菌引起；
 - 非化脓性：由病毒及阿米巴原虫引起者起病多急，而由结核杆菌、新型隐球菌、及其它真菌所致者多呈亚急性或慢性过程。



流行病学资料

■ 年龄

- 婴儿患者 (<2M) :多为大肠杆菌、B组链球菌 (国内较少见) 及李司特菌;
- 幼儿 (3M~3Y): 以流感杆菌脑膜炎为多见, 其中5~9个月者占70%, 成人患者罕见。
- 流行性脑脊髓膜炎各年龄组均可发生, 但6M以下的发病率极低, 小儿患者多于成人;
- 肺炎双球菌脑膜炎 (肺脑): 1岁以下及老年人发病率较高, 但其它各年龄组均可发病。



流行病学资料

- 季节

- 冬春季：流脑、流感杆菌脑膜炎
- 夏秋季：以肠道病毒脑膜炎为多见
- 全年发病：肺脑、结脑、真菌

- 家族中发病情况

- 二人同时发病多为流脑

- 动物接触

- 养鸽及接触鸽粪者与隐球菌性脑膜炎（隐脑）有关；饲养田鼠或小白鼠者可感染淋巴细胞脉络丛脑膜炎。



入侵途径

- 脑膜旁邻近器官的感染直接侵犯
- 血行感染播散
- 脑脊液漏所致细菌入侵
- 颅脑外伤：闭合性颅外伤以肺炎双球菌及革兰阴性菌为主，开放性颅外伤以革兰阴性杆菌及金葡菌为主
- 医源性损伤：神经外科手术后、腰椎穿刺、分流术后



临床表现

全身症状:

- (1) 化脓性脑膜炎（化脑）：起病急骤，高热伴畏寒、寒战，全身酸痛等毒血症状，部分婴儿及少数成人可有呕吐、腹泻等胃肠道症状、精神萎靡、嗜睡、烦躁等。
- (2) 非化脓性脑膜炎：
 - 病毒性脑膜炎：起病急骤，全身毒血症状和恶心、呕吐及淡漠、嗜睡等。
 - 结核性脑膜炎：起病大多缓慢，伴结核中毒症状
 - 隐球菌性脑膜炎：起病以亚急性者为多，低热为主，起病重，呈持续性

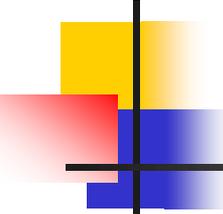


神经系统表现：

- 1、颅内压增高：**头痛、喷射性呕吐，视乳头水肿，视力模糊，意识障碍及抽搐等，幼儿可见前囟饱满
- 2、脑膜刺激征：**颈项强直，克氏征阳性
- 3、脑实质炎症表现：**
 - (1)** 皮层的病变可引起意识障碍
 - (2)** 运动通路的改变：表现为惊厥、瘫痪。
 - (3)** 神经反射的改变：腹壁、提睾等浅反射消失、膝反射亢进及踝阵挛等。
 - (4)** 严重的脑实质损害可使脑水肿加剧，引起脑疝。

脑脊液诊断

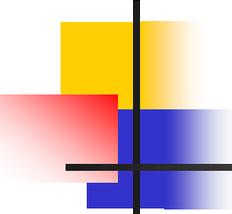
疾病	白细胞 ($\times 10^6/L$)	中性粒细胞 (%)	氯化物	糖 (mmol/L)	蛋白 (mg/L)	细菌培养
化脓性脑膜炎	$\uparrow (>1000)$	$\uparrow (>60)$	\downarrow	$\downarrow (<2.52)$	$\uparrow (>800)$	+ (>90%)
病毒性脑膜炎	$\uparrow (100-200)$	$\uparrow (10\% \text{ 病例})$	N	N	正常或轻度 \uparrow	—
结核性脑膜炎	$\uparrow (100-300)$	$\uparrow (10\% \text{ 病例})$	\downarrow \downarrow	$\downarrow (<2.52)$	$\uparrow (>1000)$	结核杆菌
真菌性脑膜炎	$\uparrow (100-200)$		\downarrow	正常或轻度	(>600) \uparrow	隐球菌



流 脑

- 病原学: *Meningococcus* G⁻ 尤A群
- 流行病学资料: 带菌者和病人/空气飞沫/冬春/任何年龄 (6m-2yr)
- 起病方式和病程
- 症状和体征
- 辅助检查
 - **WBC** **DIC** 瘀点组织液涂片、血培养、**CSF**涂片和培养
- 治疗
 - 病原学治疗: **SD/SMZco/青/氯/2nd 3rd 头孢**
 - 对症治疗: 高颅压、惊厥、休克、呼衰、发热和**DIC etc.**





症状和体征

- 普通型
 - 上呼吸道感染期
 - 败血症期：瘀点、瘀斑
 - 脑膜炎期：病变在软脑膜
- 暴发型
 - 休克型
 - 脑膜脑炎型：病变在脑组织
 - 混合型
- 慢性败血症型
- 轻型





Meningococcus



Petechia & ecchymosis





化脑

病原学

肺炎链球菌	<2yrs/老人	肺炎/中耳炎
葡萄球菌		皮肤感染/败血症 /腰穿/手术
流感杆菌	婴幼儿	
大肠杆菌	新生儿	
绿脓杆菌		腰穿/麻醉/手术



化脑

- 症状和体征: **meningitis**
- 病原学检查: **CSF smear & culture**
- 药物治疗原则:
 - 药敏
 - 血脑屏障通透率
 - 药物的不良反应
 - 必要时, 结合鞘注



中毒性菌痢

- 夏秋季
- 多见**<10 yrs**体健儿童
- 因内毒素
- 急剧、凶险
- 嗜睡、昏迷、抽搐、休克、呼衰
- **24h**内腹泻**&**典型大便

乙脑

epidemic encephalitis B

- 病原学: ***encephalitis B virus*** ***RNA***
- 流行病学: 猪(人)/蚊/东南亚/中国: **7、8、9/多<10yrs, 尤2-6yrs**
- 临床表现: **severe encephalitis**
- 辅助检查
 - **WBC**↑常↑
 - **Serum & CSF-IgM**
- 处理: 对症治疗为主



单疱脑炎

- 病原体: **HSV-1 DNA**
- 急、重、迅速
- 脑炎表现
- 常有额叶**and/or**颞叶定位症状
- 脑电图示局部慢波
- **MRI**示额叶**and/or**颞叶病灶
- **serum&CSF-IgM**
- 病原治疗: 抗疱疹病毒药物 **eg. Acyclovir**

结 脑

Tubercular meningitis

- 慢
- **TB史or接触史**
- 毒血症状
- 脑膜炎或脑膜脑炎表现
- 可累及**III、VI、VII**
- 颅内可形成肉芽肿
- **PPD CSF Chest X-ray**
- 治疗：**INH、RFP、SM、PZA、*2个月**
- **INH、RFP、PZA、EMB 6个月**

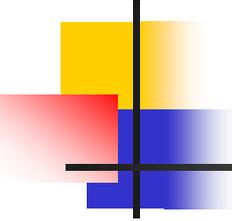
隐脑 cryptococcal meningitis

慢

- 免疫低下/有否**HIV or Tumour**/养鸽史
- 脑膜炎**or**脑膜脑炎
- 可累及**II、III、VI、VII、VIII**
- 颅内、肺内可形成肉芽肿
- **CSF**:墨汁染色、
真菌培养、乳胶凝集试验+滴度
- 病原治疗：**amphotericin B、5-Fc、Fluconazole、Itraconazole**

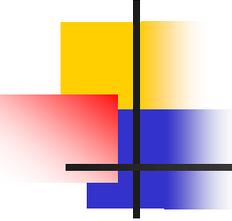
表. 深部真菌感染累及部位及选用药物

真菌	累及部位	首选	可选
念珠菌属	皮肤粘膜、消化道、呼吸道、泌尿生殖道、心内膜、脑膜、腹膜、关节、眼等	两性B或加氟胞嘧啶	常用制霉菌素，两性B脂质体、吡咯类 伏立康唑、卡泊芬净
隐球菌属	脑膜、肺、皮肤	两性B或加氟胞嘧啶	常用吡咯类
曲霉	肺、脑膜、心内膜	两性B	两性B脂质体 伊曲康唑（肺） 伏立康唑
毛霉	鼻、肺、肠、血	两性B	
组织胞浆菌	肺、血	两性B	伊曲康唑等吡咯类
球孢子菌	肺、脑膜、骨髓、皮肤、口腔	两性B	氟康唑、伊曲康唑
马尔尼菲青霉菌	血	两性B	伊曲康唑
放线菌	额面部、肺与胸膜、消化道	青霉素	红霉素、四环素、林可类
奴卡菌	肺、脑与脑膜	SMZ+TMP	米诺环素
芽生菌	肺、皮肤、骨髓、脑膜、前列腺、副睾	伊曲康唑 两性B	氟康唑



amphotericin B

- 机制
- 不良反应
 - 即刻反应：寒战、发热、头/恶/吐、胸闷、心动过速、室颤、惊厥
 - 心脏损害：长期应用者发生心动过缓
 - 肝脏损害
 - 肾脏损害：尿**WBC/RBC/管型**、**BUN/Scr**
↓
I型RTA
 - 血液系统毒性：贫[↑]血、**PLT**
 - 低钾血症：排钾
 - 静脉炎



amphotericin B

■ 静滴

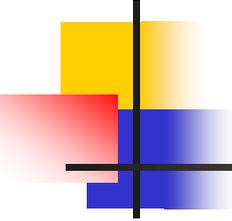
- 逐渐加量: **1mg-2-3-5-10-15-20-25-30 mg**
- 日最大剂量: 国外**1mg/kg**; 国内**25-35mg/d**, 相当于**0.5-0.7mg/kg**左右
- 总剂量: **2-4g** 左右, 据具体情况定
- **+5-Fc**—协同作用, 耐药, **amphotericin B dosage**
- **+5% GS 500ml**
- **+DXM**
- 避光
- **>6hrs**
- 深静脉穿刺



amphotericin B

■ 鞘注

- 逐渐加量：**0.1mg-0.2-0.3-0.4-----1.0mg**
- 最大单次剂量：**1mg**
- 最大累计剂量：**20mg**
- **Biw-Qod**
- 注射用水稀释
- **+DXM**
- **CSF反复稀释推注2min左右**



amphotericin B

■ 注意事项

- 监测血/尿常规、肝肾功能电解质，注意尿量变化，必要时测血气
- 深静脉穿刺护理
- 鞘注的不良反应：头/恶/吐、放射性痛、尿潴留、下肢感觉丧失、轻瘫



两性霉素B (amphotericin B, AmB) :

对人体胆固醇也产生毒性作用。

抗菌谱广，几乎对所有的真菌都有较强的抗菌作用。

适用于各种深部真菌感染。

葡萄球菌无效，皮肤癣菌所致的浅部真菌病无效。

两性霉素B (amphotericinB, AmB) :

肝中浓度最高，其次是脾、肾和肺。

不能穿透血脑屏障，可在脑室引流后做脑室内注射，
脑脊液反复稀释后缓慢注入(浓度 $<0.3\text{mg/ml}$)。鞘内
注射有一定危险。

成人首次 $0.025\text{--}0.1\text{mg/kg}$

后加大至 $0.5\text{mg--}1\text{mg/kg/day}$ ，2-3天1次，

总剂量 $1.5\text{g--}3.0\text{g}$ 。

透析不能清除此药。

两性霉素B (amphotericin B, AmB)

■ 不良反应:

- 即刻反应有寒战、恶心、呕吐等，
- 肾功能损害占1/3， 定期检测肾功能， 根据血肌酐水平调整药物剂量。
- 肝功能损害1/4，
- 低钾40%。
- 此外尚有血栓性静脉炎、心肌损害、心律
- 失常和贫血等，



两性霉素B (amphotericin B, AmB)

- 尽量小剂量开始，
- 同时用退热药，抗组织胺药或输液中加小剂量地塞米松减轻不良反应，
- 注意补钾、输液滴速缓慢可减少或防止副反应的发生，避光防分解。
- 定期查血尿常规和电解质。
- 血压下降应终止用药。

脂质型两性霉素B

(liposomal amphotericin B)

- 80年代开发，改变毒性，不提高药效，延长使用时间，可增加剂量，提高疗效。
 - 二性霉素B脂质体 (AMB) 已进入中国市场。
 - 二性霉素B胶状分散体 (ABCD) 在美国上市。
 - 二性霉素B脂质体复合物 (ABLD) 在美国上市。
- 其价格是普通制剂的10-14倍
- 美国诺克斯维的L. BADDOUR、意大利和西班牙的学者指出：
 - 用于肾功能不好或用二性霉素B 疗效不佳的患者。
 - 用于一般的外科危重病人，脏器移植的病人。

——1999年旧金山会议

脂质型两性霉素B (liposomal amphotericinB) :

常规剂量:

4. 55mg/kg/day。13天左右，甚至可达6周。

总计量：3000-7400mg。

应用治疗肺毛霉菌和真菌感染。

伯明翰阿拉巴马大学 T. J. WALSH 报告：
15mg/kg/day 治疗真菌感染，可以被接受。

——1999年 旧金山会议

表4

两性霉素B不同制剂的比较

制剂	两性霉素B (AmB)	胶质分散体 (ABCD)	胶质复合体 (ABLC)	脂质体 (L-AmB)
用药时的反应	显著	较高	相仿	较低
肾毒性	显著	较低	较低	较低
血峰浓度	3.6	2.5	1.7	29
清除半衰期 (H)	34	235	173	23
分布容积 (L)	111	553	2286	25.9
清除	40.2	28.4	211	22.2
剂量	0.7-1.5	3-6	5	3-5
起始用试验剂量	需要	需要	不需	不需

氟胞嘧啶：

(flucytosine, fluorocytosine, 5-FC)

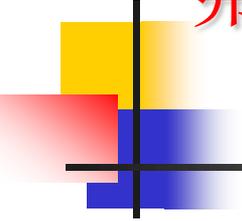
人工合成抗真菌药—酵母菌感染。口服、静脉。

易产生耐药性，联合其他抗真菌药物。

可穿透血脑屏障，腹膜，关节，支气管等。

从肾排泄，血透析可以排除此药2/3—3/4。

多与两性霉素B联合——治疗系统性念珠菌感染，隐球菌性脑膜炎



氟康唑（fluconazole, 大扶康）：

剂量：

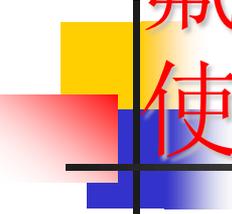
系统性念珠菌病：400mg/day 严重者：800mg/day

隐球菌性脑膜炎：开始800mg/day，后400mg/day。>8周。

器官移植，粒细胞减少的血液—预防使用，50-150mg/day。

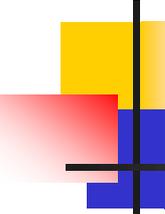
严重感染者：与两性霉素B、5-FC联合应用。

治疗剂量：小于400mg/day效果不好。



氟康唑 (fluconazole, 大扶康) 使用剂量

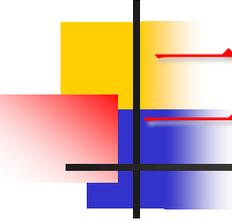
- 大剂量氟康唑可诱发中枢神经系统症状：
精神紊乱，昏睡和恶梦惊醒。
- 美国FDA所推荐使用剂量：400mg/day



氟康唑 (fluconazole, 大扶康)

不良反应:

- 1) 偶有肝酶轻度上升，恶心、呕吐、腹泻、头痛、皮疹。
- 个别病例中大扶康可能引起严重的肝损伤，甚至是致命的。
 - 目前尚无明确的证据证明这和大扶康的每日使用剂量，应用时间，性别，年龄有关，
 - 肝损伤一般情况下在停用药物后可以恢复。

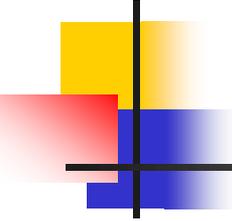


两性霉素B 和氟康唑联合应用

- 目的是最大限度的缩短AmB的疗程，降低毒性反应，
- 两者之间是否有拮抗作用，目前尚在研究之中。

吡咯类抗真菌药

	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑
抗真菌谱	广	不广	广
非白念珠菌	耐药增多	差异大	较强
曲霉	耐药	有一定作用	强
口服生物利用度	>90	55	96
入CSF	++~+++	±	+
主要适应证	除曲菌外的多种真菌感染，中枢感染	芽生菌病，组织胞浆菌病，曲菌病等	曲菌病、足放线菌、镰孢菌严重感染
不良反应	胃肠道为主，一过性肝损	胃肠道为主肝损等	视力障碍，肝损、全身反应等



卡伯芬净 Caspofungin

棘白菌素

广谱、曲霉、念珠菌、双相真菌、组织胞浆菌、肺孢菌

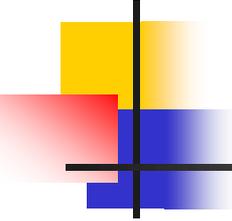
隐球菌耐药

作用于胞壁、毒性低

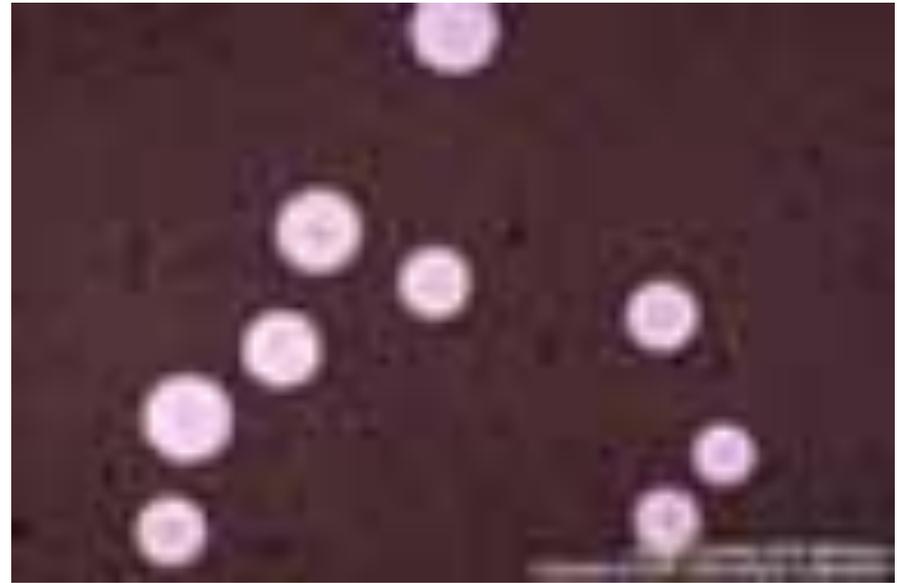
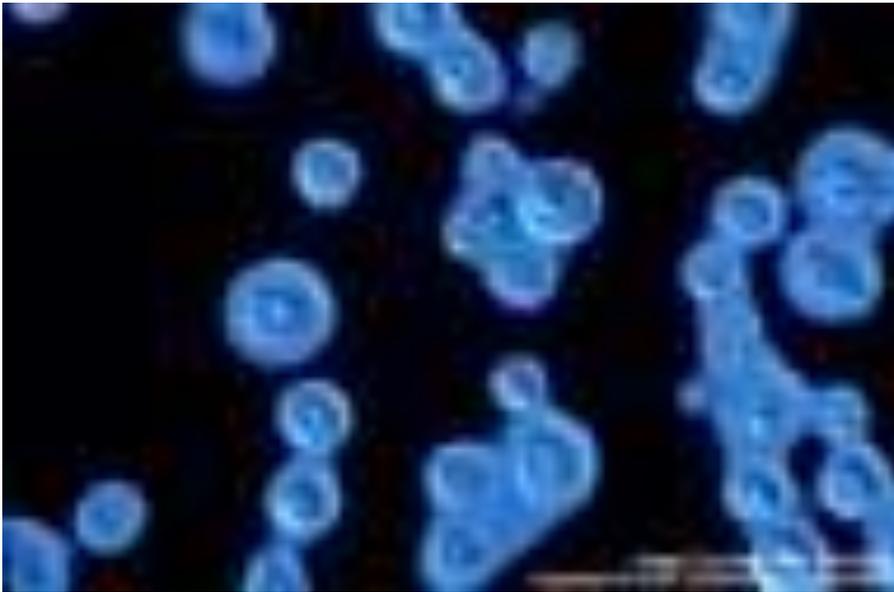
可与两性B联合

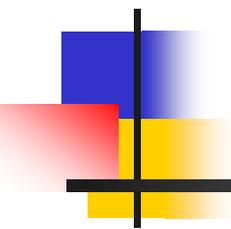
$T_{1/2}$ β 9-11h

肾损、轻肝损者正常剂量 70mg→50mg/d

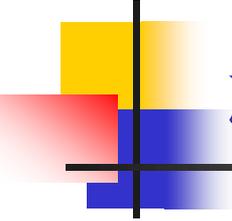


cryptococcus neoformans





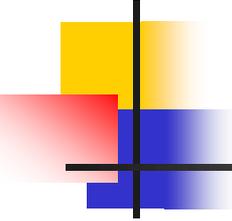
结核性脑膜炎



概述

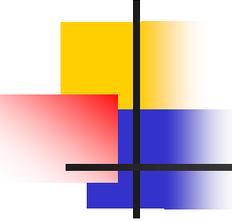
近年结核病发病率有上升之势，原因为：

- 爱滋病传播促进了结核病在全球的回升
- 结核杆菌的多药抗药性
- 治疗延误或者不完全
- 卡介苗接种遗漏



结核性脑膜炎

- 结核杆菌引起的非化脓性脑膜炎
- 最常见的、最严重的肺外结核病之一，占肺外结核5%-15%
- 细胞免疫低下者发病率高
- 成人、儿童发生率各占50%
- 临床表现多样化、脑脊液不典型
- 死亡率或严重的神经系统后遗症达50%



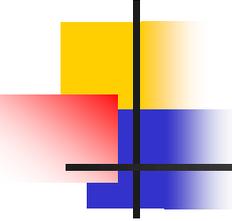
发病机制与病理

- 室管膜或脑脊膜下结核结节破裂入蛛网膜下腔引起脑膜炎症
- 病变以脑底最明显：蛛网膜下腔内有大量灰黄色、浑浊、胶冻样渗出物聚集
- 基底炎症反应引起颅神经损伤
- 颅内血管炎导致缺血性脑梗塞
- 交通性或梗阻性脑积水伴脑水肿



Figure. Axial Section of a Brain from a Patient with Tuberculous Meningitis.

Ventricular dilatation is present (asterisks), as well as inflammatory exudate in the ambient cistern (black arrows) and multiple foci of vasculitis-associated subacute, ischemic necrosis (white arrows).

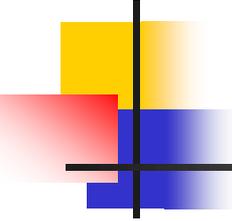


临床表现

■ 典型表现

■ 非典型表现

- 以精神异常为突出表现
- 以急性化脓性脑膜炎为首发症状
- 以头痛为首发症状
 - 86%有头痛，20%无发热**
- 脑实质受损为首发症状
- 脑神经受损为首发症状
- 以脑血管病为首发症状
- 以癫痫发作为首发症状



诊断

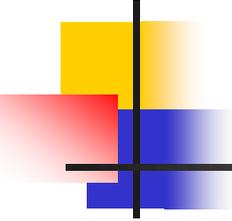
■ 细菌学诊断

- 阳性率低

涂片10%，培养20--30%，与病期、取材部位、CSF量、检查方法、次数等因素有关。

- 快速培养：阳性率高，时间缩短

BACTEC-TB460或960以及BacT ALERT 3D



治疗

■ 化学治疗

第一线抗结核药：INH、RFP、EMB、PZA、SM等。

第二线抗结核药：PAS、丁胺卡那

第三线抗结核药：胺硫脲、环丝氨酸等

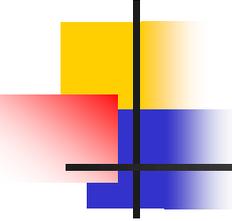
透过BBB：INH、RFP、PZA、环丝氨酸

有条件透过BBB：SM、EMB、PAS

杀菌药：INH、RFP

条件杀菌药：PZA、SM

抑菌药：EMB、PZA、丁胺卡那



治疗

■ 化学治疗

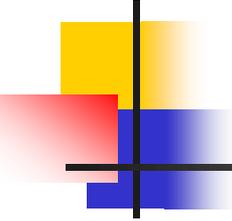
遵循“早期、联合、长期、足量”原则

早期：越早越好

联合：强化治疗期（2-3M），3-4种易透过BBB的杀菌剂或加1个抑菌剂

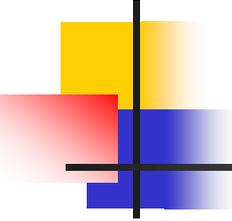
巩固治疗期（10-24M），至少1种杀菌剂或加1个抑菌剂

适量、规则、全程： IHN： 1200mg/d 3m； 900mg/d 6m； 600mg/d 12m； 300mg/d 维持治疗



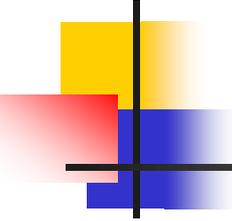
治 疗

- 糖皮质激素的辅助治疗
目前尚有争议



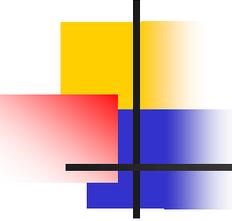
Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis : a critical reappraisal of the literature (Review)

- 类固醇治疗可能改善中、重度结核性脑膜炎神经的结果及减少死亡。
- 类固醇治疗可迅速减轻症状，包括再活动结核性肺炎，胸膜炎及原发性结核病，但不影响最后结果。
- 类固醇治疗不会减小适当抗结核治疗的效力。
- 类固醇治疗给结核病人明显短期效果但长期益处极少。



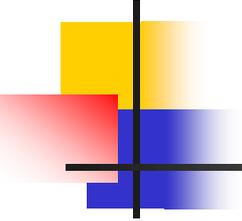
Risks of infection or reactivation of tuberculosis associated with chronic corticosteroid therapy

- 虽然类固醇会免疫抑制，但没有研究证实使用类固醇会增加发生新结核病或再活性化旧结核病的危险。
- 事实上，类固醇被建议用在治疗许多形式的结核病，如胸膜结核，泌尿生殖结核及结核性脑膜炎。
- 临床医生应警觉结核病会发生在免疫抑制病人，成为广泛的感染或非典型症状结核病。



糖皮质激素辅助治疗的可能益处

- 减少机体及CNS的炎症反应
- 减少CSF中炎性细胞因子产生，减少中性粒细胞、单核细胞的渗出，可预防血管炎引起的中风及梗阻性脑积水
- 减少潜在的、致命的药物性肝炎
- 减少因药物不良反应所致的化疗药物方案的更改或疗程的缩短



■ 颅内高压的处理

- 内科治疗
- 外科治疗

The image features a monochromatic blue color scheme. The background is a landscape of rolling hills and mountains, with the foreground showing a dense forest of evergreen trees. The hills recede into the distance, creating a sense of depth. Overlaid on the upper right portion of the image is the text "THANK YOU" in a large, bold, serif font. The letters are a vibrant magenta or pink color and have a subtle drop shadow, making them stand out against the blue background.

THANK YOU