

对当前结核性脑膜炎病因诊断的几点建议

粟秀初 赵钢 冯国栋 杨毅宁 戴文 刘婷婷

【关键词】 结核, 脑膜; 分枝杆菌, 结核; 脑脊髓液; 综述

【Key words】 Tuberculosis, meningeal; Mycobacterium tuberculosis; Cerebrospinal fluid; Review

Some suggestions of etiological diagnosis of tuberculous meningitis

SU Xiu-chu, ZHAO Gang, FENG Guo-dong, YANG Yi-ning, DAI Wen, LIU Ting-ting

Department of Neurology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shanxi, China

Corresponding author: SU Xiu-chu (Email: suxiuchu@fmmu.edu.cn)

结核性脑膜炎是由于肺、泌尿系统、消化系统、淋巴结、脊柱等结构或组织结核病灶中的结核分枝杆菌(结核杆菌)经血行播散,少数因脑内结核球或脊柱结核的干酪样病灶破裂,结核杆菌进入蛛网膜下隙,感染软脑膜所引起的一种弥漫性非化脓性炎症性疾病,也可侵及脑实质和颅内血管^[1-5]。其临床表现,特别在疾病早期缺乏特异性,加之目前缺乏简便、快速、又确实有效的病原学检查方法,漏诊或误诊十分严重,应引起重视与关注^[1-6]。为此,笔者根据第四军医大学西京医院神经内科近年的临床实践,提供一些建议供同行参考,希望能够对结核性脑膜炎的病因诊断有所裨益。

一、加强对既往结核病史和接触史的询问

在既往临床工作中,由于忽略了对患者结核病史和接触史的询问,常导致漏查、漏诊。因此,对于可疑病例应增加对患者本人和与其密切接触过的家人、朋友有无既往或现行结核病史、诊断与治疗情况的常规问诊,提高对结核性脑膜炎病因筛查的警惕性,减少或避免漏诊。

二、脑脊液常规检查

结核性脑膜炎的脑脊液常规检查是其他实验室方法不能替代的,可提供下述辅助诊断信息^[1-6],应及时与患者和家属作好沟通解释工作,力求尽早施行检查。

1. 颅内压测定 结核性脑膜炎的炎症性病理过

程常引起颅内压升高,甚至极高。对于颅内压正常或降低的患者,应警惕中脑导水管和(或)第四脑室中、侧孔部位的脑脊液循环受阻,必要时可通过眼底镜和MRI检查协助诊断。

2. 常规检查 (1)外观:脑脊液多呈清亮,若炎性细胞数目和蛋白定量升高,可呈毛玻璃样变或浑浊。(2)细胞学检查:在炎症超早期,脑脊液白细胞计数可正常,进入炎症渗出期呈现中性粒细胞比例短暂性增加,一般少于 $1 \times 10^9/L$ 或稍高一些;随后表现为以淋巴细胞、单核细胞、浆细胞和中性粒细胞并存和数目大致相等的混合型细胞反应,此为结核性脑膜炎的特征性脑脊液细胞学特点^[1-8]。若为含血脑脊液标本,应该从含血脑脊液白细胞计数中减去随血液进入脑脊液的白细胞计数(红细胞:白细胞约700:1),以免造成脑脊液白细胞计数增高的误判和误报^[9]。(3)生化检查:脑脊液蛋白定量显著升高、葡萄糖和氯化物降低为结核性脑膜炎的典型脑脊液改变。在诊断过程中,患者可因病情影响而进食不足,或因治疗需要而接受葡萄糖静脉滴注致脑脊液葡萄糖水平降低或升高,因此应同时进行血糖水平的检测,并予以矫正^[1-3]。

三、脑脊液结核杆菌检测

结核杆菌系结核性脑膜炎之致病菌,为典型的细胞内寄生菌,主要在宿主巨噬细胞内存活和繁殖;目前主要通过传统的脑脊液抗酸杆菌涂片和细菌培养两种方法进行检查,并成为结核性脑膜炎明确诊断的金标准^[10-11]。抗酸杆菌涂片具有简便、快速、价廉之优点,但阳性检出率低;细菌培养阳性检出率略高,但因培养时间较长(4~8周)而失去早期

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.001

作者单位: 710032 西安, 第四军医大学西京医院神经内科

通讯作者: 粟秀初 (Email: suxiuchu@fmmu.edu.cn)

诊断价值^[1-5,11]。近年来,我科采用粟氏 FMMU-6 型玻片离心沉淀仪(50×g, 5~10 min),收集经细菌培养和涂片明确诊断的 77 例结核性脑膜炎患者脑脊液(0.50 ml)细胞,进行改良抗酸杆菌 Ziehl-Neelsen 玻片染色,证实这种方法不仅操作简便、快速、准确,且灵敏度高达 82.90%,远高于传统方法的 3.30%,特异度达 85%,既可为结核性脑膜炎的早期诊断提供病原学依据,亦对疗效评价具有极高的临床价值^[10-11]。因此,笔者建议国内具备条件的医疗单位或中心尽快开展此项检查,为结核性脑膜炎,特别是疾病早期的病因学诊断和治疗提供更多、更及时的信息。

四、临床免疫学检查

1. 结核菌素纯蛋白衍生物试验 该项试验在卡介苗接种率和非结核杆菌感染率较高的地区,因环境中结核杆菌和既往卡介苗接种史所产生的免疫应答反应与发病后由结核杆菌诱导的免疫应答结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验十分相似。因此该试验的特异性较低,且对免疫功能低下、近期感染、年幼儿童或营养不良患者诊断的敏感性欠佳,故仅能作为临床诊断的参考依据。

2. 抗结核杆菌抗体测定 参与体液免疫的淋巴细胞为致敏性 B 细胞,当后者受到结核杆菌等抗原刺激后,逐级转化为浆母细胞和浆细胞,分泌免疫球蛋白,且随着病程的延长其分泌和表达水平显著升高^[1-6]。根据不同功能,免疫球蛋白可以分为 IgM、IgG、IgA、IgD 和 IgE,主要存在于血液、黏液和脑脊液等多种体液中;在抗感染过程中,前三者发挥主要作用,疾病早期以 IgM 升高为主、中后期以 IgG 升高为主,且后者的升高可长期存在。IgG 是人体血清和脑脊液中含量最多、个体发育中和感染后合成稍晚且存在于感染后全过程的一种抗体,具有抗细菌、抗病毒等特性,对预防和治疗多种感染性疾病具有重要临床价值。IgM 是人体血清和脑脊液中相对分子质量最大的抗体,又称巨球蛋白,是个体发育中和感染后最先合成但存在时间较短的一种抗体,故有助于感染性疾病的早期诊断。IgA 存在于血清和各种黏膜分泌物中,是黏膜局部抗细菌、抗病毒的重要因素。结核性脑膜炎患者脑脊液中的 IgM 和 IgG 特异性抗体水平显著高于其自身血液中的相应特异性抗结核杆菌抗体。表明中枢神经系统能够局部合成此类特异性抗体,并经受损的血-脑屏障转运至脑脊液,此为近年来有关结核病研

究和临床报道最多的方法之一,但可出现假阳性和假阴性。其假阳性可能与平时人体接触结核杆菌所形成的隐性感染和所产生的低水平的抗结核杆菌抗体有关。当中枢神经系统受损时,血-脑屏障通透性增加,此类抗体即大量进入脑脊液;假阴性可能是由于疾病早期机体内此类抗体分泌较低,或机体免疫功能处于抑制状态、免疫耐受、抗原-抗体免疫复合物形成和抗原水平降低,或实验方法敏感性低、临界值高等所致。由此可见,抗结核杆菌抗体检测难以准确鉴别是结核性脑膜炎急性感染期还是既往曾暴露于结核杆菌环境中,不能达到结核性脑膜炎早期诊断之目的。因此,对于结核性脑膜炎急性期患者,唯有脑脊液中出现 IgM 水平升高且此后 IgG 水平呈 4 倍升高时,方具有临床诊断价值^[1-6]。

3. 结核杆菌抗原检测 一般而言,结核性脑膜炎发病后,对患者脑脊液中结核杆菌抗原检测的敏感性和特异性均高于其抗体检测。然而,由于结核杆菌被吞噬形成抗原-抗体复合物,使脑脊液抗原水平显著降低,造成一定假阴性;此外,由于结核杆菌与某些微生物具有共同的抗原性,则可造成一定的假阳性。近年来,我国有学者采用免疫荧光染色或免疫细胞化学染色进行脑脊液单核细胞内结核杆菌抗原检测,具有一定临床应用前景^[11-12],目前已列为我院结核性脑膜炎常规脑脊液检查项目之一,其诊断价值尚待进一步证实。

4. 结核杆菌分泌蛋白的免疫细胞化学检测 结核杆菌分泌蛋白又称胞外蛋白,是结核性脑膜炎发病早中期由结核杆菌分泌并释放至菌体外的一组蛋白质,具有特异性高且分泌水平远超过抗原而较易被检测之优势,是目前诊断结核杆菌最具希望的新方法之一。例如,早期分泌抗原靶-6(ESAT-6)仅存在于致病性结核杆菌菌体中,而不存在于卡介苗及其他非致病性结核杆菌菌体,是结核杆菌感染早期分泌的一种蛋白质抗原,在结核杆菌增殖期和非复制期均呈高表达^[10]。我院的研究结果显示,脑脊液单核细胞 ESAT-6 表达阳性对结核性脑膜炎诊断的灵敏度为 75.10%、特异度为 90%,是目前诊断结核性脑膜炎敏感性和特异性较高的早期诊断方法之一,并有希望成为新的诊断标准^[10]。

五、影像学检查

1. X 线检查 对于可疑结核性脑膜炎的患者应行常规胸部 X 线检查,若发现肺结核、纵隔淋巴结结核,即可成为结核性脑膜炎的有力佐证。对于临床

表现有脊柱或关节症状与体征患者,应行相应部位的 X 线检查,若发生骨质破坏或椎旁冷脓肿病灶,也有助于结核性脑膜炎的诊断。

2. CT 和 MRI 检查 (1) 头部表现:迄今尚未发现结核性脑膜炎具有特异性的影像学改变,但 CT 或 MRI 检查对病变部位、范围、程度和并发症的确定,以及疾病分型、分期、治疗方案的选择和预后的判断具有一定临床价值^[1-4,13]。例如,直接显示粟粒性结核结节、渗出物和结核球,或间接显示脑水肿、脑积水或梗死灶。MRI 增强扫描受损脑膜可呈显著线形、弥漫性斑片状、结节状或环状强化。结核性脑膜炎早期,MRI 可见脑实质轻度低信号影,中期显示明显脑水肿、脑积水,晚期可见脑实质低或混杂高信号影,以及脑池受压、闭塞和粘连等^[11]。(2) 脊髓表现:脊髓和脊膜受损后,由于渗出和椎体结核形成的脓肿,影像学可见脊膜弥漫性强化、椎体结核、硬膜外脓肿和病理性骨折等异常表现^[1-4,13]。

六、颈部淋巴结活检

肺结核易侵犯下颈部淋巴结并使其肿大,由于呈无痛性肿大,可有助于与其他淋巴结炎相鉴别。因此,常规体格检查应加以注意,淋巴结组织活检阳性有助于病因诊断。

七、双重或多重感染并存问题

由于结核性脑膜炎患者体力呈慢性消耗和病情进展,其抗病能力,尤其是免疫功能明显降低,易激活体内原有细菌、真菌或弓形虫等致病菌的复活或发病,或因体外上述致病菌的新近侵袭而致双重或多重感染并存的病例临床十分常见。在诊断与治疗过程中,由于仅重视结核性脑膜炎的诊断与治疗,忽略了其他致病菌的并存感染,使结核性脑膜炎患者的病情迁延不愈,值得注意^[1-4]。

参 考 文 献

- [1] Su XC, Zhao G. Infectious diseases of central nervous system. Xi'an: Fourth Military Medical University Press, 2007: 93-106. [粟秀初, 赵钢. 神经系统感染性疾病. 西安: 第四军医大学出版社, 2007: 93-106.]
- [2] Zhao G, Su XC. Further development of the diagnostic and therapeutic levels of neurological infectious diseases. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2011, 11:483-485. [赵钢, 粟秀初. 进一步提升神经系统感染性疾病的诊断与治疗水平. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:483-485.]
- [3] Su XC, Zhao G. Infectious diseases of central nervous system. Xi'an: Fourth Military Medical University Press, 2007: 110-113. [粟秀初, 赵钢. 神经系统感染性疾病. 西安: 第四军医大学出版社, 2007: 110-113.]
- [4] Su XC, Zhao G. Infectious diseases of central nervous system. Xi'an: Fourth Military Medical University Press, 2007: 327-336. [粟秀初, 赵钢. 神经系统感染性疾病. 西安: 第四军医大学出版社, 2007: 327-336.]
- [5] Su XC, Kong FY. Clinical cerebrospinal fluid cytology of nervous system. Beijing: People's Military Medical Press, 2001: 63-64. [粟秀初, 孔繁元. 神经系统临床脑脊液细胞学. 北京: 人民军医出版社, 2001: 63-64.]
- [6] Su XC, Zhao G, Yang YN, Dai W, Liu TT. The application values of cerebrospinal fluid cytological examination by slide centrifugation for diagnosis of central nervous system infectious diseases. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:98-101. [粟秀初, 赵钢, 杨毅宁, 戴文, 刘婷婷. 玻片离心沉淀法脑脊液细胞学检查在中枢神经系统感染性疾病诊断中的应用价值. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:98-101.]
- [7] He JY, Kong FY, Guo L. Diagnosis of clinical cerebrospinal fluid cytology. Shijiazhuang: Hebei Scientific and Technical Publisher, 2007: 21-41. [何俊瑛, 孔繁元, 郭力. 临床脑脊液细胞学诊断. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2007: 21-41.]
- [8] He JY, Kong FY, Guo L. Diagnosis of clinical cerebrospinal fluid cytology. Shijiazhuang: Hebei Scientific and Technical Publisher, 2007: 110-130. [何俊瑛, 孔繁元, 郭力. 临床脑脊液细胞学诊断. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2007: 110-130.]
- [9] Su XC. The analysis of cytological examination results and clinical application value of bloody cerebrospinal fluid. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2008, 8:155-156. [粟秀初. 腰椎穿刺血性脑脊液细胞学检查结果的分析及临床应用价值. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:155-156.]
- [10] Feng GD, Shi M, Ma L, Chen P, Wang BJ, Zhang M, Chang XL, Su XC, Yang YN, Fan XH, Dai W, Liu TT, He Y, Bian T, Duan LX, Li JG, Hao XK, Liu JY, Xue X, Song YZ, Wu HQ, Niu GQ, Zhang L, Han CJ, Lin H, Lin ZH, Liu JJ, Jian Q, Zhang JS, Tian Y, Zhou BY, Wang J, Xue CH, Han XF, Wang JF, Wang SL, Thwaites GE, Zhao G. Diagnostic accuracy of intracellular mycobacterium tuberculosis detection for tuberculous meningitis. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189: 475-481.
- [11] Wen A, Zhang KN. Researching advance of Mycobacterium tuberculosis detection methods for tuberculous meningitis. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2014, 21:141-144. [王安, 张昆南. 结核性脑膜炎结核分枝杆菌检测方法的研究进展. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21:141-144.]
- [12] He JY, Huang QS, Bu H. Early diagnostic value of cerebrospinal fluid intramonocytic tuberculous antigen detection of tuberculous meningitis. Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 1995, 13:204-206. [何俊瑛, 黄庆生, 卜晖. 脑脊液单核细胞内结核抗原检测对结核早期诊断的意义. 脑与神经疾病杂志, 1995, 13:204-206.]
- [13] Zhang JF, Chen H. The MRI and CT imaging manifestations and comparison of tuberculous meningitis. Jie He Bing Yu Xiong Bu Zhong Liu Za Zhi, 2004, 2:126-131. [张金福, 陈辉. 结核性脑膜炎的 MRI 和 CT 影像表现及其比较. 结核病与胸部肿瘤杂志, 2004, 2:126-131.]

(收稿日期:2014-05-13)