

结核性脑膜炎临床研究进展

马占云 陈鹏 范学文

【摘要】 结核性脑膜炎是由结核分枝杆菌(结核杆菌)引起的中枢神经系统感染性疾病,以脑膜、脑实质受累为主,同时可累及脊髓、脊膜;病残率和病死率极高。近年来,由于耐药结核病患者增多、人口流动和获得性免疫缺陷综合征流行等因素使结核病发病率明显升高,结核性脑膜炎亦随之增加。目前,结核病仍是世界性严重威胁人类健康的感染性疾病,尤其在不发达国家和发展中国家尤为突出。我国是世界上最大的发展中国家,人口众多,结核病预防和治疗形势严峻,本文拟就结核性脑膜炎的临床表现、诊断与鉴别诊断和治疗原则方面的研究进展进行系统回顾。

【关键词】 结核;脑膜; 抗结核药; 综述

Clinical research progress of tuberculous meningitis

MA Zhan-yun¹, CHEN Peng², FAN Xue-wen³

¹Department of Neurology, Wuzhong People's Hospital, Wuzhong 751100, Ningxia, China

²Department of Neurology, Qingdao Central Hospital, Qingdao 266042, Shandong, China

³Department of Neurology, Cardio-cerebral Vascular Disease Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia, China

Corresponding author: FAN Xue-wen (Email: nxfxw@163.com)

【Abstract】 Tuberculous meningitis is an infectious disease of central nervous system caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It mainly invades into brain meninges and parenchyma, and may spread to the spinal cord and spinal meninges. The disability rate and mortality rate of this disease are very high. In recent years, incidence of tuberculosis increased significantly due to the increase of drug-resistant tuberculosis cases, population mobility, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) epidemic and other factors. Tuberculosis is still a worldwide serious threat to human life and health, especially in the underdeveloped and developing countries. China is the world's largest developing country with large population, so tuberculosis prevention and control is still a quite severe problem. In this paper, the clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, treatment progress of tuberculous meningitis were reviewed systematically.

【Key words】 Tuberculosis, meningeal; Antitubercular agents; Review

结核分枝杆菌(结核杆菌)自1882年被德国细菌学家Robert Koch(罗伯特·科赫,1843-1910年)证明是结核病的病原菌以来,随着卡介苗和抗结核药物的出现,使曾经肆虐的结核病在20世纪取得了巨大的预防与治疗成就。然而,近年来由于结核杆菌耐药菌株的出现、流动人口的增加、免疫抑制剂的广泛应用和获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾

滋病)的传播流行,结核病之发病率有所回升,中枢神经系统结核杆菌感染发病率亦随之上升,在儿童和免疫功能低下,尤其是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者中的发病率呈逐年升高之趋势^[1]。目前,我国结核病发病率仅低于印度,位居世界第二,年发病人数约130万例,每年因结核病死亡的人数达13万例,超过其他传染性死亡人数的总和,是世界22个结核病高负担国家之一。其中,5%~15%的肺结核患者继发结核性脑膜炎^[2],使结核性脑膜炎在世界范围内重新呈上升趋势。

一、临床表现

结核性脑膜炎发病隐匿,多为慢性病程,亦可以急性或亚急性发病,部分患者无明确的结核病接

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.004

作者单位:751100 宁夏回族自治区吴忠市人民医院神经内科(马占云);266042 山东省青岛市中心医院神经内科(陈鹏);750002 银川,宁夏医科大学总医院心脑血管病医院神经内科(范学文)

通讯作者:范学文(Email:nxwxw@163.com)

触史,临床症状轻重不一,可分为结核病中毒症状和神经系统症状。

1. 中毒症状 表现为不规则低热、盗汗,伴纳差、全身乏力、精神萎靡。合并其他部位结核病时可出现相应症状,如肺结核表现为咳嗽、咳痰,亦可伴电解质紊乱,尤以低钠血症多见。

2. 神经系统症状 (1)脑膜刺激征:多以头痛为首发症状,这是由于持续剧烈的脑膜炎症或颅内高压刺激软脑膜神经末梢和三叉神经终末感受器;同时可伴恶心、呕吐。大多数患者脑膜刺激征阳性,表现为颈项强直、Kernig征和Brudzinski征阳性,系颈、腰、骶部脊神经根受累致颈肌、伸肌收缩诱发。(2)颅内高压症状与体征:对于就诊时呈剧烈头痛和喷射状呕吐、视乳头水肿、外展神经麻痹、意识障碍的患者,应考虑颅内高压。严重者可形成脑疝,表现为双侧瞳孔大小不等、呼吸节律变化、血压升高或意识障碍等。(3)脑实质损害症状:脑实质内结核灶形成或继发于脑血管病时,可引起脑组织缺血、水肿、软化,甚至脑出血,从而出现单瘫、偏瘫、交叉瘫或类似肿瘤的慢性瘫痪等症状,亦可出现部分性和全面性发作、手足徐动、震颤、舞蹈样动作等。老年结核性脑膜炎患者也可以偏瘫或单瘫就诊,易误诊为脑出血。(4)脑神经损害症状:颅底炎性渗出物刺激、粘连、压迫或颅内压升高,可损害脑神经,动眼神经、外展神经、面神经和视神经易受累,以复视、面神经麻痹、视力下降为主要表现。眼底检查可见视乳头水肿、脉络膜结节;结核性脑膜炎伴血行播散型肺结核患者脉络膜结节常见,此为其特征性表现。(5)脊髓损害症状:累及脊膜、脊神经根和脊髓时,可出现神经根性疼痛,受损平面以下感觉和运动障碍,马尾神经损害患者可出现尿潴留、尿失禁和大便秘结、失禁等。

英国医学研究学会(MRC)以Glasgow昏迷量表(GCS)和是否存在局灶性神经系统体征为标准,将结核性脑膜炎分为3期^[3]:I期,意识清晰,无神经系统定位体征;II期,GCS评分10~14分伴或不伴神经系统定位体征,或GCS评分为15分伴神经系统定位体征;III期,GCS评分<10分,伴或不伴神经系统定位体征。该项标准经多项临床试验证实具有良好的诊断信度和预后判断价值。

二、辅助检查

1. 影像学检查 (1)胸部X线或CT检查:约50%以上的结核性脑膜炎患者显示有活动性或陈旧

性肺结核征象,以肺门淋巴结肿大、粟粒样变、胸腔积液和空洞为典型征象。其中粟粒样变有助于诊断,但阴性结果不能排除诊断。(2)头部CT检查:平扫可见基底池、侧裂池、脑沟结构不清,密度增高,脑膜可增厚;增强扫描基底池呈不规则强化,呈现均匀铸型强化具有特异性。增厚的脑膜呈明显线样强化;脑室系统扩大、脑室壁局限性增厚且明显强化;基底池、脑膜、脑实质可见结核瘤,平扫呈等或低密度,增强扫描呈典型厚壁环状或结节状强化,中心不强化,有时可见中心结节样钙化。基底池结核瘤常与脑膜增厚并存,可与缺血性卒中低密度影、增强后不强化的征象相鉴别,对结核性脑膜炎具有较高的诊断价值。(3)头部MRI检查:较CT更为敏感,可清晰显示各种解剖结构,尤其是视交叉、脑干、小脑。 T_1WI 显示基底池、侧裂池、脑沟信号升高, T_2WI 呈更高信号;增强扫描基底池强化,脑膜线形增厚,有些病灶呈结节样或“串珠”样,大脑中动脉皮质供血区和基底节区可见梗死灶。

2. 实验室检查 (1)脑脊液检查:脑脊液常规、生化和细胞学检查是结核性脑膜炎的常规实验室检查方法之一。典型者表现为无色或微黄色,呈“毛玻璃”样,静置24小时可见薄膜形成,呈“三高二低”,即压力(180~200 mm H₂O, 1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa)、白细胞计数[(10~1000) × 10⁶/L]尤以淋巴细胞比例、蛋白定量(1~2 g/L)升高(发生椎管堵塞患者蛋白定量更高且呈现黄色变),而葡萄糖(<2.50 mmol/L)和氯化物(<120 mmol/L)降低^[4]。因此,脑脊液葡萄糖/血糖比值<0.50具有重要诊断意义^[3]。(2)病原学检查:①细胞涂片和细菌培养。脑脊液细胞涂片和细菌培养发现结核杆菌生长是诊断“金标准”^[5],但阳性检出率极低,Ziehl-Neelsen抗酸染色阳性检出率仅3.50%、结核杆菌培养阳性率约32%^[6],脑脊液高速离心后沉渣涂片或静置24小时后采集纤维蛋白膜涂片可提高阳性检出率。传统的结核杆菌培养对培养基要求极高,培养周期为4~6周,早期明确诊断十分困难,不能及时指导临床制定治疗方案。Chen等^[7]对传统抗酸染色进行改进,极大地提高了脑脊液结核杆菌阳性检出率,他们对经脑脊液细胞涂片或结核杆菌培养明确诊断为结核性脑膜炎的29例(48例次)脑脊液标本进行复核,传统抗酸染色阳性8例次(16.67%)、改良抗酸染色均呈阳性,结核杆菌培养阳性35例次占72.92%;并首次在脑脊液单核细胞、中性粒细胞和

淋巴细胞内检出结核杆菌。②聚合酶链反应(PCR)。近年来,采用PCR技术即体外基因扩增法检测脑脊液结核杆菌标志性基因成为一种快速、简单、敏感、特异的方法,在临床广泛应用。Rafi等^[8]报告,采用PCR技术扩增脑脊液结核杆菌*IS6110*基因,灵敏度达98%、特异度高达100%,扩增*MBP64*基因之灵敏度和特异度均为91%。此外,巢式PCR(nest PCR)、荧光定量PCR(FQ-PCR)也相继应用于临床。然而目前该项技术尚不十分完善,检测方法也未完全规范,不同实验室的结果差异较大,且对实验条件要求极高,假阳性率和假阴性率较高。因此,PCR技术对结核性脑膜炎的诊断价值需慎重对待。③Xpert MTB/RIF系统。该系统为全自动核酸扩增技术,以半巢式荧光定量PCR为基础,以结核杆菌对利福平耐药相关基因*ropB*为靶基因,根据其片段长度为81 bp的核心区域设计5条相互重叠的分子探针,以及1条内参照探针,采用六重定量PCR技术对结核杆菌进行检测。该方法操作简便,2小时内即可读取结果,且可检测痰液、尿液、粪便等标本中的结核杆菌DNA和利福平耐药相关基因位点,阳性结果不仅可以显示结核杆菌生长,而且能够提示对利福平耐药,对肺结核和肺外结核的诊断与治疗具有重要价值^[9],目前已获得世界卫生组织的推广。(3)细胞因子测定:①腺苷脱氨酶(ADA)。ADA活性测定具有较高的临床应用价值。Meta分析显示,ADA活性测定诊断结核性脑膜炎的敏感性和特异性均较高,有助于结核性脑膜炎的诊断,但与化脓性脑膜炎相鉴别时,其诊断效力下降,需参考其他指标^[10]。②肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。系由单核巨噬细胞分泌的细胞因子,在介导中枢神经系统感染的炎症反应过程中起重要作用。结核性脑膜炎患者脑脊液TNF- α 水平升高,可以作为辅助诊断依据之一。③干扰素- γ (IFN- γ)。是T细胞和大颗粒淋巴细胞在一定刺激原作用下产生的细胞因子。Juan等^[11]采用放射免疫法(RIA)检测脑脊液IFN- γ 水平,结果显示,IFN- γ > 6.40 U/ml诊断结核性脑膜炎的灵敏度为70%、特异度达94%。而朱敏等^[12]的研究认为,结核性脑膜炎患者脑脊液IFN- γ 水平与非结核性脑膜炎患者无显著差异。因此,IFN- γ 对结核性脑膜炎的诊断价值尚待进一步探讨。此外,结核性脑膜炎患者脑脊液白细胞介素(IL)-1 β 、2、6、8、23和乳酸脱氢酶(LDH)水平亦可升高,对临床诊断有一定帮助。(4)特异性T细胞测定:结核病之免疫

应答反应是由T细胞介导的细胞免疫,因此特异性T细胞测定对结核性脑膜炎的诊断具有重大意义。结核杆菌感染患者外周血或体液特异性CD4⁺、CD8⁺、 γ δ T细胞均明显增殖^[13]。近年来,干扰素- γ 释放试验(IGRA)在临床推广,并作为一种新型结核杆菌免疫学检测方法广泛应用于临床。该试验方法包括酶联免疫斑点试验(ELISPOT)和全血干扰素- γ 试剂试验(QFT)。Thomas等^[14]采用ELISPOT法检测11例结核性脑膜炎患者的灵敏度为90%、特异度达100%。国内学者张秀英等^[15]采用ELISPOT法检测30例结核性脑膜炎的灵敏度和特异度均>90%。Luca等^[16]对50例结核性脑膜炎患者进行血清和脑脊液QFT检测,结果显示,血清学灵敏度为78.57%,脑脊液特异度较血清学高(96.10%对88.40%),阳性预测值>90%。由于缺乏大样本临床研究,ELISPOT法和QFT法诊断结核性脑膜炎的价值尚待进一步证实。(5)结核杆菌抗原/抗体检测:该项检测方法具有简便、快速、廉价,且无需特殊仪器之优点,特别是随着基因重组和蛋白纯化技术的不断进步,业已获得多种结核杆菌分泌蛋白抗原和菌体抗原,其中多种结核杆菌特异性抗原已制成试剂盒应用于实验室和临床,其诊断敏感性和特异性不断提高。其中,以早期分泌抗原靶-6(ESAT-6)、培养分泌蛋白-10(CFP-10)、Ag85复合物、 38×10^3 蛋白、 16×10^3 蛋白、脂阿拉伯甘露聚糖(LAM)应用较广泛^[17-19]。王仲元等^[20]通过重组结核杆菌 38×10^3 蛋白建立斑点酶免疫渗滤法快速检测脑脊液 38×10^3 蛋白抗体,阳性检出率为62.20%,具有较高的敏感性。丁晓旭和薛承岩^[21]采用斑点金免疫渗滤试验(DIFA)检测脑脊液脂阿拉伯甘露聚糖IgG,灵敏度为50.90%、特异度达100%,并推荐其作为诊断结核性脑膜炎的一项病因学实验室指标。由于结核杆菌为细胞内寄生菌,进入人体即被单核巨噬细胞吞噬,因此近年来脑脊液单核巨噬细胞内结核杆菌抗原检测颇受关注。何俊瑛等^[22]以免疫荧光染色(IFA)检测30例结核性脑膜炎患者脑脊液单核巨噬细胞内结核杆菌抗原,灵敏度为83.30%、特异度达100%;动态监测显示,发病第7天即可检出细胞内抗原,且多次检测持续阳性,但随着病程的延长,其敏感性逐渐下降。此外,免疫细胞化学染色检测脑脊液单核细胞内Ag85复合物对诊断结核性脑膜炎简便易行,且敏感性和特异性均较高^[23]。因此,脑脊液结核杆菌抗原/抗体检测对诊断结核性脑膜炎

具有实用价值。

三、诊断与鉴别诊断

1. 诊断标准 结核性脑膜炎早期诊断是获得良好预后之关键,需结合病史、临床症状与体征、影像学表现和脑脊液结果。然而,由于结核性脑膜炎临床症状和脑脊液改变不典型,给诊断带来极大困难,且病情进展迅速,病残率和病死率极高,需多次、多方式进行相关检查以免误诊或漏诊。Marais 等^[24]对近年报道的临床诊断意见进行分类,总结出结核性脑膜炎量化诊断标准(表 1),可作为临床诊断的重要参考依据。(1)确诊的结核性脑膜炎:①符合临床标准,同时具备以下一项或多项条件,即脑脊液检出抗酸杆菌;脑脊液结核杆菌培养阳性;脑脊液结核杆菌核酸扩增试验(NAAT)阳性。②脑组织或脊髓组织发现抗酸杆菌生长或呈结核病理改变,同时存在临床征象和相应的脑脊液改变,或尸检呈现脑膜炎反应。(2)很可能的结核性脑膜炎:符合临床标准,同时具备以下各项条件,即临床评分 ≥ 10 分(无神经影像学表现),或临床评分 ≥ 12 分(伴神经影像学表现);脑脊液或神经影像学评分 ≥ 2 分;排除其他类型脑膜炎。(3)可能的结核性脑膜炎:符合临床标准,同时具备以下各项条件,即临床评分 6~9 分(无神经影像学表现),或临床评分 9~11 分(伴神经影像学表现);未行腰椎穿刺脑脊液检查或神经影像学检查者不得确定诊断。

2. 鉴别诊断 (1)化脓性脑膜炎:由化脓性细菌引起,呈急性发病,伴高热、寒战;有结核病密切接触史、结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验和胸部 X 线发现结核病征象可资鉴别。脑脊液白细胞计数明显增加($1 \times 10^9/L$),以中性粒细胞比例增加为主,葡萄糖降低较结核性脑膜炎明显;脑脊液细胞涂片或细菌培养可见致病菌生长。外周血白细胞计数明显增加,神经系统外可见化脓性感染灶。经不规则抗生素治疗后易造成临床表现不典型,需注意鉴别诊断。(2)病毒性脑膜炎:以柯萨奇病毒、流行性腮腺炎病毒、单纯疱疹病毒、腺病毒常见,发病前多有腹泻或上呼吸道感染病史;急骤发病且高热时伴肌肉疼痛;呈自限性病程,一般 2~3 周。头部 CT 或 MRI 检查多无异常;脑脊液白细胞计数增加($< 1 \times 10^9/L$),以淋巴细胞比例增加为主,葡萄糖和氯化物于正常值范围或略降低。(3)新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎:呈慢性病程,其临床表现和脑脊液改变酷似结核性脑膜炎,但可自行缓解;有鸽粪密切

接触史、长期应用广谱抗生素或免疫抑制剂者应提高警惕。脑脊液墨汁染色、迈-格-姬(MGG)染色或阿利新蓝染色呈阳性。此外,结核性脑膜炎还需与脑脓肿、脑寄生虫病、脑膜癌病、淋巴瘤等中枢神经系统感染性疾病相鉴别。

四、治疗原则

由于结核性脑膜炎早期诊断困难且病残率和病死率极高,所有专家共识和临床指南均一致建议:高度怀疑结核性脑膜炎患者应尽早开始抗结核药物治疗,以提高治愈率、降低病死率、减少后遗症。结核性脑膜炎同样适用早期、足量、联合、规则、全程治疗原则,选择具有杀菌、灭菌作用且血-脑屏障通透性良好的药物。

1. 抗结核药物 (1)一线药物:异烟肼(INH,简称 H)对细胞内外代谢活跃、连续繁殖或近乎静止的结核杆菌均具有杀菌作用,尤其发病早期杀菌作用最强,易透过血-脑屏障;主要不良反应有肝功能损害和周围神经病变。利福平(RFP,简称 R)为广谱抗生素,对细胞内外代谢旺盛和偶尔繁殖的结核杆菌均有杀菌作用,但不易透过血-脑屏障;主要不良反应为肝肾功能损害、胃肠道反应、流感样综合征,以及白细胞计数和血小板计数减少。吡嗪酰胺(PZA,简称 Z)是目前针对酸性环境中缓慢生长的吞噬细胞内结核杆菌的最佳杀菌药物,血-脑屏障通透性极高,因此在结核性脑膜炎的治疗中具有极为重要的地位;肝功能损害和血清尿酸水平升高致关节痛是主要不良反应。乙胺丁醇(ETH,简称 E)为抑菌药,血-脑屏障通透性欠佳,但结核性脑膜炎患者的通透性有所提高;不良反应以视神经损害常见。(2)其他药物:氨基糖苷类抗生素[链霉素(SM,简称 S)、阿米卡星(AMK,简称 A)、卡那霉素(KM,简称 K)]通过阻止结核杆菌蛋白质合成而发挥抑菌作用,具有较强治疗作用;不良反应为肾毒性和神经毒性作用。喹诺酮类抗生素[左氧氟沙星(LFX,简称 V)、莫西沙星(MOX)]具有抑制结核杆菌活性作用,且与现有的抗结核药物之间无交叉耐药性,可在耐多药患者中长期应用。(3)合理联合用药:英国抗感染学会(British Infection Society)公布的结核性脑膜炎治疗指南将异烟肼、利福平和吡嗪酰胺列入核心抗结核药物,第 4 种药物可以选择乙胺丁醇、链霉素或氟喹诺酮类中的任意一种,提出异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇/异烟肼+利福平(2HRZE/10HR)治疗方案,必要时可延长疗程^[25]。

表1 结核性脑膜炎之临床评分系统

Table 1. Clinical scoring system for tuberculous meningitis

Diagnostic criteria	Diagnostic score (the highest score is 20)
Clinical criteria Maximum category score = 6	
Symptom duration of more than 5 d	4
Systemic symptoms suggestive of tuberculosis (one and more of the following): weight loss (or poor weight gain in children), night sweats, or persistent cough for more than 2 weeks	2
History of recent (within past year) close contact with an individual with pulmonary tuberculosis or a positive TST or IGRA (only in children < 10 years old)	2
Focal neurological deficit (excluding cranial nerve palsy)	1
Cranial nerve palsy	1
Altered consciousness	1
CSF criteria Maximum category score = 4	
Clear appearance	1
Cells: (10–500) × 10 ⁶ /L	1
Lymphocytic predominance (> 50%)	1
Protein concentration greater than 1 g/L	1
CSF to plasma glucose ratio of less than 50% or an absolute CSF glucose concentration less than 2.20 mmol/L	1
Imaging criteria Maximum category score = 6	
Hydrocephalus	1
Basal meningeal enhancement	2
Tuberculoma	2
Infarct	1
Pre-contrast basal hyperdensity	2
Evidence of tuberculosis elsewhere Maximum category score = 4	
Chest radiography suggestive of active tuberculosis: signs of tuberculosis = 2; miliary tuberculosis = 4	2 or 4
CT/MRI/ultrasound evidence for tuberculosis outside the central nervous system	2
AFB identified or Mycobacterium tuberculosis cultured from another source, ie, sputum, lymph node, gastric washing, urine and blood	4
Positive commercial Mycobacterium tuberculosis NAAT from extra-neural specimen	4
Exclusion of alternative diagnoses	
An alternative diagnosis must be confirmed microbiologically (by stain, culture, or NAAT when appropriate), serologically (eg. syphilis), or histopathologically (eg. lymphoma). The list of alternative diagnoses that should be considered, dependent upon age, immune status, and geographical region, include: pyogenic bacterial meningitis, cryptococcal meningitis, syphilitic meningitis, viral meningoencephalitis, cerebral malaria, parasitic or eosinophilic meningitis (Angiostrongylus cantonesis, Gnathostoma spinigerum, toxocarasis, cysticercosis), cerebral toxoplasmosis and bacterial brain abscess (space-occupying lesion on cerebral imaging) and malignancy (eg. lymphoma).	

TST, tuberculin skin test, 结核菌素皮试试验; IGRA, interferon-γ release assay, 干扰素-γ释放试验; CSF, cerebrospinal fluid, 脑脊液; AFB, acid-fast bacilli, 抗酸杆菌; NAAT, nucleic acid amplification test, 核酸扩增试验

(4)警惕抗结核药物耐药:结核性脑膜炎患者出现下列情况之一应警惕耐药的可能^[26],即脑脊液细菌培养可见结核杆菌生长且证实为耐药菌株者;不规则治疗超过3个月或中途自行停药者;规范化抗结核药物治疗效果不佳者;传染源是久治不愈的结核病或不规则治疗者;复发性结核性脑膜炎患者;肺结核或肺外结核治疗过程中合并结核性脑膜炎者;合并肺结核且痰培养证实为耐药菌株者。耐药性结核性脑膜炎应及时更换抗结核药物。

2.糖皮质激素 糖皮质激素在结核性脑膜炎的治疗中起辅助作用,具体药理学机制可能与其改善

脑水肿、降低毛细血管通透性而减少纤维蛋白渗出、防止或减少蛛网膜粘连和交通性脑积水有关,同时具有抑制脑脊液分泌作用。2008年,Prasad和Singh^[27]进行的一项临床试验显示,糖皮质激素能够降低结核性脑膜炎患者的死亡风险,以及减少神经系统后遗症。一般首剂治疗后3~5周开始减量,总疗程为8~12周,服药过程中应密切监测其药物不良反应和并发症。

3.脑脊液置换疗法和鞘内给药 脑脊液置换疗法之目的是将炎性脑脊液稀释、引流,降低脑脊液纤维蛋白、减轻颅底蛛网膜粘连、降低结核杆菌及

其毒素含量,从而降低颅内压、改善脑脊液循环,同时提高脑脊液药物浓度。鞘内注射药物以异烟肼和地塞米松联合应用为宜。脑脊液置换疗法需注意严格无菌操作,防止医源性感染,但颅内压极高或脑疝形成患者为禁忌证。

4. 颅内高压和脑积水的处理 (1) 药物脱水降低颅内压:主要药物包括甘露醇、甘油果糖、各种利尿剂等。可以改善脑水肿并降低脑脊液容量,从而降低颅内压,应用过程中需注意电解质紊乱和肾功能损害。乙酰唑胺可使脑脊液生成减少,继而达到降低颅内压之目的。(2) 脑室外引流术:急性脑积水患者其他降低颅内压措施无效或可疑脑疝形成时,可施行脑室外引流术,对慢性梗阻性脑积水药物治疗效果欠佳者,亦可考虑脑室-腹腔分流术。

结核性脑膜炎的预后取决于早期诊断、及时合理的规范化治疗,同时与患者年龄、病情严重程度等因素有关;发病时昏迷、脑脊液蛋白定量 $> 3 \text{ g/L}$ 是预后不良的重要指征,临床症状与体征完全消失、脑脊液白细胞计数、蛋白定量、葡萄糖和氯化物水平恢复正常,提示预后良好。

参 考 文 献

- [1] WHO global tuberculosis control report 2010: summary. *Cent Eur J Public Health*, 2010, 18:237.
- [2] Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G. Tuberculous meningitis in adults: a review of 160 cases. *ScientificWorldJournal*, 2012, ID: 169028.
- [3] Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Nguyen HD, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniewska K, White NJ, Tran TH, Farrar JJ. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*, 2004, 351:1741-1751.
- [4] Yang X, Wu RF, Kong FY, Xie P. The clinical and cerebrospinal fluid cytological features of tuberculous meningitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:198-202. [杨笑, 吴若芬, 孔繁元, 谢鹏. 结核性脑膜炎临床及脑脊液细胞学分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:198-202.]
- [5] Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, White NJ, Parry CM, Farrar JJ. Diagnosis of adults tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet*, 2002, 360:1287-1292.
- [6] Jordán Jiménez A, Tagarro García A, Baquero Artigao F, del Castillo Martín F, Borque Andrés C, Romero MP, García Miguel MJ. Tuberculous meningitis: a review of 27 years. *An Pediatr (Barc)*, 2005, 62:215-220.
- [7] Chen P, Shi M, Feng GD, Liu JY, Wang BJ, Shi XD, Ma L, Liu XD, Yang YN, Dai W, Liu TT, He Y, Li JG, Hao XK, Zhao G. A highly efficient Ziehl - Neelsen stain: identifying de novo intracellular Mycobacterium tuberculosis and improving detection of extracellular M. tuberculosis in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*, 2012, 50:1166-1170.
- [8] Rafi W, Venkataswamy MM, Ravi V, Chandramuki A. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis: a comparative evaluation of in - house PCR assays involving three mycobacterial DNA sequences, IS6110, MPB-64 and 65 kDa antigen. *J Neurol Sci*, 2007, 252:163-168.
- [9] Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated Gene Xpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol*, 2011, 49:1202-1205.
- [10] Zhang F, Sun WK, Li ZL, Shi Y. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi*, 2011, 31:358-361. [张峰, 孙文远, 李子玲, 施毅. 腺苷脱氨酶诊断结核性脑膜炎价值 Meta 分析. *中国实用内科杂志*, 2011, 31:358-361.]
- [11] Juan RS, Sánchez-Suárez C, Rebollo MJ, Folgueira D, Palenque E, Ortuño B, Lumberras C, Aguado JM. Interferon gamma quantification in cerebrospinal fluid compared with PCR for the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Neurol*, 2006, 253:1323-1330.
- [12] Zhu M, Liu YD, Yin LS. Diagnostic value of ADA, ADA2, IL-12, IFN- γ in tuberculous meningitis. *Zhongguo Fang Lao Za Zhi*, 2010, 32:744-746. [朱敏, 刘亚东, 尹良胜. 结核性脑膜炎 ADA、ADA2、IL-12、IFN- γ 的诊断价值探讨. *中国防痨杂志*, 2010, 32:744-746.]
- [13] Song FX, Sun XW, Wang XT. Dynamic change of T lymphocytes in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2011, 31:1516-1517. [宋孚霞, 孙旭文, 王晓彤. 结核性脑膜炎患者脑脊液 T 淋巴细胞的动态变化. *中国老年学杂志*, 2011, 31:1516-1517.]
- [14] Thomas MM, Hinks TS, Raghuraman S, Ramalingam N, Ernst M, Nau R, Lange C, Kösters K, Gnanamuthu C, John GT, Marshall B, Lalvani A. Rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis meningitis by enumeration of cerebrospinal fluid antigen-specific T-cells. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12:651-657.
- [15] Zhang XY, Wu RF, Fan XW. Study on the early diagnostic value T - SPOT.TB assay detecting mononuclear cells in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:110-115. [张秀英, 吴若芬, 范学文. T-SPOT.TB 法检测脑脊液单个核细胞对结核性脑膜炎早期诊断价值的研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:110-115.]
- [16] Luca MC, Petrovici CM, Vătă A, Dorobăț C, Năstase E, Luca V, Teodor A, Luca A. Gamma interferon testing in blood and cerebrospinal fluid: rapid method for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2008, 112:108-110.
- [17] He L, Chang M, Lü XM, Wang YZ, Chu FN, Li W, Lin HX, Wang D, Cui L. Diagnostic value of early secretory antigenic target-6 and interferon- γ in cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:543-547. [何玲, 常明, 吕晓民, 王玉芝, 初凤娜, 李伟, 林会香, 王丹, 崔俐. 脑脊液 ESAT-6 和干扰素- γ 检测对结核性脑膜炎的诊断价值. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:543-547.]
- [18] Wang D, He L, Chu FN, Ding M, Sun XM, Cui L. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CFP - 10 and Ag85 detection on tuberculous meningitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:121-125. [王丹, 何玲, 初凤娜, 丁曼, 孙晓敏, 崔俐. 脑脊液 CFP-10 和 Ag85 检测对结核性脑膜炎的诊断价值. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:121-125.]
- [19] He JY, Li MJ, Zhang N, Zhang HH, Gu JX, Zou YL. Laboratory

- diagnosis of tuberculous meningitis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2011, 11:495-498.[何俊瑛, 李美杰, 张楠, 张环环, 谷聚贤, 邹月丽. 结核性脑膜炎的实验室诊断. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:495-498.]
- [20] Wang ZY, Chen HB, He XY, Zhang XG, Yan SM, Dong YJ, Jiang XY, He K, Zhang JP. The diagnostic value of spot enzyme immunity infiltration antibody testing for evaluation of tuberculous meningitis. Beijing Yi Xue, 2005, 27:120-121.[王仲元, 陈红兵, 何秀云, 张小刚, 阎世明, 董亚俊, 姜晓宇, 何珂, 张吉平. 斑点酶免疫渗滤法抗体检测对结核性脑膜炎诊断价值的评估. 北京医学, 2005, 27:120-121.]
- [21] Ding XX, Xue CY. The value of detecting LAM - IgG in cerebrospinal fluid and blood specimens in the diagnosis of tuberculous meningitis. Lin Chuang Hui Cui, 2007, 22:284-285. [丁晓旭, 薛承岩. 脑脊液和血液标本检测阿拉伯糖甘露糖脂G抗体诊断结核性脑膜炎的价值. 临床荟萃, 2007, 22:284-285.]
- [22] He JY, Huang QS, Bu H. The value of detecting the antigens of M. tuberculosis in the monocytes of CSF in early diagnosis of tuberculous meningitis. Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2005, 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, 2005, 13:204-206.]
- [23] Guo M, Yang X, Fan XW. Clinical significance of Ag85 antigen in mononuclear for early diagnosis of tubercular meningitis. Lin Chuang He Li Yong Yao, 2011, 4(3B):21-22.[郭旻, 杨笑, 范学文. 单核细胞内Ag85抗原对结核性脑膜炎早期诊断的意义. 临床合理用药, 2011, 4(3B):21-22.]
- [24] Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, Donald PR, Wilkinson RJ, Marais BJ. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect Dis, 2010, 10:803-812.
- [25] Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J; British Infection Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect, 2009, 59:167-187.
- [26] Ma Y, Zhu LZ, Pan YX. Tuberculosis. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 254-262.[马珂, 朱莉贞, 潘毓萱. 结核病. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 254-262.]
- [27] Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (1):CD002244. (收稿日期:2014-07-02)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- Glasgow昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 即刻早期基因 immediate early genes(IEGs)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 间充质干细胞 mesenchymal stem cells(MSCs)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 胶质瘤干细胞 glioma stem cells(GSTs)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 结核分枝杆菌 Mycobacterium tuberculosis(MTB)
- 结核分枝杆菌复合群
Mycobacterium tuberculosis complex(MTBC)
- 结核菌素纯蛋白衍生物
purified protein derivative of tuberculin(PPD)
- 结核菌素皮试试验 tuberculin skin test(TST)
- 结核性脑膜炎 tuberculous meningitis(TBM)
- 经皮冠状动脉腔内成形术
percutaneous transluminal coronary angioplasty(PTCA)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)
- 聚合酶链反应 polymerase chain reaction(PCR)
- RNA聚合酶β亚单位 RNA polymerase β subunit(rpoB)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
- 抗酸杆菌 acid-fast bacilli(AFB)
- 抗原呈递细胞 antigen-presenting cell(APC)
- 抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
- 柯萨奇病毒 Coxsackie virus(CV)
- 可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)
- 辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)
- X-连锁肾上腺脑白质营养不良
X-linked adrenoleukodystrophy(X-ALD)
- 两性霉素B amphotericin B(AmB)
- ⁹⁹Tc^m-六甲基丙烯胺
⁹⁹Tc^m-hexamethylpropylene amine oxime(⁹⁹Tc^m-HMPAO)
- 颅内压 intracranial pressure(ICP)
- 卵泡刺激素 follicle stimulating hormone(FSH)
- 迈-格-姬 May-Grünwald-Giemsa(MGG)
- 慢性阻塞性肺病
chronic obstructive pulmonary disease(COPD)
- 酶联免疫斑点试验
enzyme-linked immunospot assay(ELISPOT)
- 酶联免疫吸附试验
enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)
- 美国国立卫生研究院卒中量表
National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 蒙特利尔认知评价量表
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
- 免疫荧光染色 immunofluorescence staining(IFA)