

结核性脑膜炎临床诊断思路

赵钢 杜芳

【关键词】 结核, 脑膜; 诊断; 综述

【Key words】 Tuberculosis, meningeal; Diagnosis; Review

Diagnostic strategy of tuberculous meningitis

ZHAO Gang, DU Fang

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

Corresponding author: ZHAO Gang (Email: zhaogang@fmmu.edu.cn)

结核病是人类最古老的疾病之一。由于多重耐药结核分枝杆菌(结核杆菌)的流行、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、免疫抑制剂的应用所致免疫功能损害宿主增多、卡介苗保护性不完善、酗酒、吸毒、贫穷、全球性旅游业的发展,以及人口迁移等因素,使结核病之发病率呈日益回升的严重趋势。结核病是继 HIV/获得性免疫缺陷综合征(艾滋病, AIDS)之后,在全世界范围内由单一传染性病原体引起的最大杀手^[1]。目前,全球约有 1/3 的人群被结核杆菌感染,据估计,2011 年新发结核病病例约有 870 万例,其中约 13% 合并 HIV 感染,约有 140 万例死于结核病^[1]。“在我们的有生之年消灭结核病”是 2012 年世界防治结核病日的主题,显示了全球对遏制这种可治疗性疾病前所未有的承诺。中国的结核病负担位居全球第二,印度和中国两国约占世界结核病总病例数的 40%。中枢神经系统结核杆菌感染占结核杆菌感染的 5%~10%,是肺外结核中危害最大的类型,其病死率高、并发症严重^[2-3]。中枢神经系统结核杆菌感染的常见类型为结核性脑膜炎,随着结核病发病率的升高,结核性脑膜炎的发病率也明显升高,目前已经成为中枢神经系统细菌性感染最常见的疾病之一,其病死率为 20%~50%,生存患者中 20%~30% 遗留永久性中枢神经系统后遗症^[4]。因此早期诊断、早期治疗是降低结核性脑

膜炎病死率和病残率的关键。然而,目前对于结核性脑膜炎的早期诊断仍是全球性难题。

一、结核性脑膜炎的传统诊断依据

结核性脑膜炎的诊断依据是根据典型的临床表现、神经影像学特点、脑脊液改变和对抗结核药物治疗有效的综合判定,明确诊断依据为脑脊液细胞涂片或细菌培养发现结核杆菌。

1. 临床症状与体征 结核性脑膜炎临床表现多变而且不典型,最常见的症状与体征为发热、癫痫发作、局灶性神经功能缺损、颅内高压和脑膜刺激征阳性。

2. 脑脊液检测 脑脊液检测在结核性脑膜炎的诊断中具有重要地位。临床主要表现为脑脊液压力升高(多于 200~400 mm H₂O, 1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa),蛋白定量升高(多为 1000~2000 mg/L),而葡萄糖和氯化物水平降低。脑脊液白细胞计数明显增多[多为 (50~200) × 10⁶/L],并呈现典型的混合细胞反应,发病初期以中性粒细胞反应为主,可达 60%~80%,随着病情的进展淋巴细胞、激活淋巴细胞、激活单核细胞和浆细胞比例逐渐增加,常见中性粒细胞、淋巴细胞、激活淋巴细胞、单核细胞、激活单核细胞和浆细胞并存,但以淋巴细胞为主。由于不典型性结核性脑膜炎病例的日益增多,临床上难以通过常规脑脊液检测对结核性脑膜炎进行诊断与鉴别诊断。

3. 神经影像学 头部 CT 和(或)MRI 检查均无特异性表现,但可确定病灶部位、范围、严重程度及并发症,有助于区分结核性脑膜炎类型、分期,对指

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.01.001

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: 赵钢 (Email: zhaogang@fmmu.edu.cn)

导选择治疗方案和判断预后具有重要临床价值。结核性脑膜炎患者 CT 和(或)MRI 检查的直接表现为粟粒状结核结节、渗出物和结核瘤,间接表现包括脑水肿、脑积水或脑梗死;增强扫描显示受损的脑膜呈线状,并弥漫性斑块状、结节状或环形显著强化。疾病早期 CT 扫描显示脑实质轻度低密度影;中期则发展为明显的脑水肿、脑积水;至疾病晚期可见脑实质低密度、混杂高密度影及脑池受压、闭塞、粘连等征象。

4. 病原学诊断 明确诊断结核性脑膜炎主要依赖于脑脊液病原学检查,但是早期、快速、高敏感性和特异性的脑脊液病原学检查至今仍是世界性难题^[5-7]。脑脊液细胞涂片或细菌培养发现结核杆菌无疑是明确诊断的金标准,但是阳性检出率极低。其原因为:(1)结核杆菌为细胞内寄生菌,一般仅存在于单核细胞内,很难在脑脊液和血液中检测到。(2)脑实质或脑膜组织活检很难成为常规实验室检测项目。(3)脑脊液单核细胞较少,难以收集到足够的细胞用于检测。(4)传统的结核杆菌培养需要 4 周以上的时间,失去了早期诊断的价值。

5. 免疫学检测 对于脑脊液抗结核抗体的检测,由于结核杆菌潜伏感染、既往感染及宿主全身免疫状态等干扰因素,假阳性率和假阴性率较高。1983 年, Sada 等^[8]首先报告以酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗体夹心法检测脑脊液卡介苗抗原,之后多种结核杆菌相关抗原被检出,但各医疗中心的检测结果不尽一致。在目前检测的结核杆菌相关抗原中,早期分泌抗原靶-6(ESAT-6)已应用于肺结核和肺外结核的诊断,其仅存在于致病性分枝杆菌中,而不存在于卡介苗及其他非致病性分枝杆菌中,因此对结核性脑膜炎的诊断有较高的敏感性和特异性,可作为结核性脑膜炎的辅助诊断指标^[9-12]。

6. 分子生物学检测 聚合酶链反应(PCR)具有敏感、快速、特异、高效等优点,尤其适用于结核性脑膜炎的快速诊断。大量研究表明,PCR 技术诊断结核性脑膜炎的阳性率高于脑脊液细胞涂片和细菌培养^[5]。但在实际应用中,PCR 作为一种诊断方法仍然存在相当高的假阳性率和假阴性率,虽然不同文献报道的 PCR 诊断结核性脑膜炎的敏感性和特异性差异较大,但一致认为不能将 PCR 检测结果作为明确诊断结核性脑膜炎的唯一手段^[5]。

7. 其他检查方法 脑脊液中腺苷脱氨酶(ADA)、乳酸,以及炎症因子如 IL-1 β 、肿瘤坏死因

子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)等表达变化对结核性脑膜炎的临床诊断亦有一定帮助。

二、临床诊断思路

虽然对于结核性脑膜炎的诊断依据已经取得共识,但临床实践中由于缺乏明确诊断的病原学依据,以及敏感性和特异性更高的检查方法,因此对结核性脑膜炎的诊断仍是目前困扰神经科医师的迷雾和暗室。2010 年,发表在 *Lancet Infect Dis* 的一篇文章对近年来各项研究报道的临床诊断意见进行总结分类,提出一项可以量化的诊断标准(表 1),给临床诊断结核性脑膜炎提供了重要依据^[7]。

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: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)脑或脊髓组织发现抗酸杆菌或呈结核病之病理改变,同时有临床征象和相应的脑脊液改变,或尸检呈脑膜炎性改变。

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:(1)临床评分 ≥ 10 分(无神经影像学表现)。(2)或临床评分 ≥ 12 分(伴神经影像学表现)。(3)脑脊液或神经影像学评分 ≥ 2 分。(4)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:(1)临床评分为 6~9 分(无神经影像学表现)。(2)或临床评分为 9~11 分(伴有神经影像学表现)。(3)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。

由于脑脊液细胞涂片和结核杆菌培养阳性检出率极低($< 10\%$),按照上述诊断标准,绝大多数临床病例仅能诊断为很可能的或可能的结核性脑膜炎。鉴于该病的严重后果,因此所有专家共识和临床指南均一致建议,高度怀疑结核杆菌感染的脑膜炎患者应尽早开始抗结核药物治疗。

三、诊断方法的新进展

尽管有了相对量化的诊断标准,但是结核性脑膜炎早期明确诊断的困难仍严重地影响着抗结核药物治疗的时机和临床效果。近年来,新型检测技术不断在临床推广应用,使得结核性脑膜炎的快速检测有了新的突破。

1. 结核杆菌感染 T 细胞斑点试验 该项试验技术是一种商品化的干扰素- γ 释放试验(IGRA)检测系统,利用结核杆菌特异性抗原[ESAT-6 和培养分泌蛋白-10(CFP-10)]经酶联免疫斑点试验检测外周

表 1 结核性脑膜炎临床评分系统

Table 1. Clinical scoring system for tuberculous meningitis

Diagnostic criteria	Diagnostic score*
Clinical criteria	(Maximum category score = 6)
Symptom duration of more than 5 d	4
Systemic symptoms suggestive of tuberculosis (one or 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 of age)	2
Focal neurological deficit (excluding cranial nerve palsies)	1
Cranial nerve palsy	1
Altered consciousness	1
CSF criteria	(Maximum category score = 4)
Clear appearance	1
Cells: 10–500/ μ l	1
Lymphocytic predominance (>50%)	1
Protein concentration greater than 1000 mg/L	1
CSF to plasma glucose ratio of less than 50% or an absolute CSF glucose concentration less than 2.20 mmol/L	1
Cerebral 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 radiograph suggestive of active tuberculosis: signs of tuberculosis = 2; miliary tuberculosis = 4	2/4
CT/MRI/ultrasound evidence for tuberculosis outside the CNS	2
AFB identified or Mycobacterium tuberculosis cultured from another source, ie, sputum, lymph node, gastric washing, urine, blood culture	4
Positive commercial M. 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 meningo-encephalitis, cerebral malaria, parasitic or eosinophilic meningitis (Angiostrongylus cantonesis, Gnathostoma spinigerum, toxocariasis, cysticercosis), cerebral toxoplasmosis and bacterial brain abscess (space-occupying lesion on cerebral imaging) and malignancy (eg, lymphoma)	

*the highest score is 20

血结核杆菌抗原特异性 T 细胞^[13-14]。其优点是:特异性佳,与卡介苗、环境中的结核杆菌无交叉反应,且敏感性高、快速、简便等。缺点是:不能区分活动性感染、既往感染或潜伏感染,仅能检测外周血、胸水、腹水等体液,不能检测细胞数目较少的组织标本如脑脊液标本。因此结核杆菌感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)不能作为单独或决定性的诊断结核病的依据^[13-14],尤其是对结核性脑膜炎仅能作为参考性实验室依据。

2. Xpert MTB/RIF 系统 该系统可于 2 h 内对结核杆菌及其对利福平耐药作出诊断的快速分子检

测方法。自 2010 年 12 月获得世界卫生组织的批准以来,至 2012 年 6 月底,已有 67 个低收入和中等收入国家开展这项实验室检测技术^[1]。Xpert MTB/RIF 系统是一种全自动核酸扩增检测技术,以半巢式荧光定量 PCR 技术为基础,以结核杆菌对利福平耐药性相关基因 *ropB* 为靶基因,根据该基因片段长度为 81 bp 的核心区共设计 5 条相互重叠的分子探针,并同时设计 1 条内参照探针,采用六重定量 PCR 反应对组织标本中的结核杆菌进行检测。该方法操作简单,于 2 h 内即可读取检测结果。Xpert MTB/RIF 系统可检测痰液、尿液、粪便等标本中的结核杆

菌 DNA 和利福平耐药位点,阳性结果不仅可以显示标本中是否含有结核杆菌,还可以同时提示其是否为利福平耐药菌,对肺结核和肺外结核的诊断与治疗均具有重要价值^[15]。根据我们的临床经验,该方法对脑脊液标本的阳性检出率较低。

3. 改良抗酸染色法 尽管 T-SPOT.TB 试验和 Xpert MTB/RIF 系统大大提高了脑脊液中结核杆菌的阳性检出率,但其在结核性脑膜炎的诊断中仍有明显的局限性。传统的脑脊液抗酸染色和结核杆菌培养无疑是诊断结核性脑膜炎的金标准。但结核杆菌培养耗时长,对早期诊断无意义。提高结核杆菌抗酸染色阳性率是解决早期诊断的制胜环节。第四军医大学西京医院神经内科通过对传统抗酸染色方法进行改进,极大地提高了脑脊液结核杆菌阳性检出率,对脑脊液细胞涂片或结核杆菌培养已经明确诊断为结核性脑膜炎的 29 例共 48 例次脑脊液标本进行复核,结核杆菌培养阳性 35 例次,占 72.92%,传统脑脊液细胞涂片抗酸染色阳性 8 例次,约为 16.67%,而采用改良抗酸染色法全部呈阳性,达 100%;并首次报告在脑脊液单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞内检测到结核杆菌^[16]。

四、结核性脑膜炎在中国的命运与挑战

自 20 世纪 90 年代中期以来,世界卫生组织启动新的全球抗结核病战略,使得结核病的诊断与治疗都取得了长足的进步。在这样的大环境下,结核性脑膜炎的临床研究尚存在巨大缺口,其发病率、病死率等全球流行病学资料仍十分匮乏,迄今尚无一项目公认的诊断标准和临床指南,结核性脑膜炎的治疗仍存在诸多争议^[17]。与此同时,结核性脑膜炎发病率呈日益升高之趋势,其中多药耐药结核杆菌和广泛耐药结核杆菌比例不断增加,作为结核病高发之世界第二大国,我们不得不面临巨大的挑战。挑战重重,机遇何在?我们呼吁由全国各大医院神经内科共同组建结核性脑膜炎的中国临床数据库,应用标准化结核性脑膜炎诊断流程,结合新的诊断方法,进行系统性循证医学研究,才有可能最终突破结核性脑膜炎的诊断困境。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization, 2012: 1-89.
- [2] Bartzatt R. Tuberculosis infections of the central nervous system. Cent Nerv Syst Agents Med Chem, 2011, 11:321-327.
- [3] Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. Afr Health Sci, 2011, 11:116-127.
- [4] Joosten AA, van der Valk PD, Geelen JA, Severin WP, Jansen Steur EN. Tuberculous meningitis: pitfalls in diagnosis. Acta Neurol Scand, 2000, 102:388-394.
- [5] Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. Lancet Neurol, 2005, 4:160-170.
- [6] Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, White NJ, Parry CM, Farrar JJ. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. Lancet, 2002, 360:1287-1292.
- [7] 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.
- [8] Sada E, Ruiz-Palacios GM, López-Vidal Y, Ponce de León S. Detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay. Lancet, 1983, 2:651-652.
- [9] Munk ME, Arend SM, Brock I, Ottenhoff TH, Andersen P. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. J Infect Dis, 2001, 183:175-176.
- [10] 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.]
- [11] 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.]
- [12] 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.]
- [13] Dai Y, Feng Y, Xu R, Xu W, Lu W, Wang J. Evaluation of interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis: an updated meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31:3127-3137.
- [14] Nkurungi G, Lutangira JE, Lule SA, Akurut H, Kizindo R, Fitchett JR, Kizito D, Sebina I, Muhangi L, Webb EL, Cose S, Elliott AM. Determining Mycobacterium tuberculosis infection among BCG-immunised Ugandan children by T-SPOT.TB and tuberculin skin testing. PLoS One, 2012, 7:E47340.
- [15] Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. J Clin Microbiol, 2011, 49: 1202-1205.
- [16] 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.
- [17] 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, 5:483-485.[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.]

(收稿日期:2013-01-06)