

- 37 Nakamura T, Arai S, Monden K, et al. Expression of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger emerges in hepatic stellate cells after activation in association with liver fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(9):5389-5394.
- 38 Guo CY, Wu JY, Wu YB, et al. Effects of endothelin-1 on hepatic stellate cell proliferation, collagen synthesis and secretion, intracellular free calcium concentration[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(18):2697-2700.
- 39 Yang KL, Chang WT, Chuang CC, et al. Antagonizing TGF-beta induced liver fibrosis by a retinoic acid derivative through regulation of ROS and calcium influx[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 365(3):484-489.
- 40 Kim SY, Cho BH, Kim UH. CD38-mediated  $\text{Ca}^{2+}$  signaling contributes to angiotensin II-induced activation of hepatic stellate cells; attenuation of hepatic fibrosis by CD38 ablation[J]. J Biol Chem, 2010, 285(1):576-582.
- 41 Ohyama T, Sato K, Kishimoto K, et al. Azelnidipine is a calcium blocker that attenuates liver fibrosis and may increase antioxidant defence[J]. Br J Pharmacol, 2012, 165(4b):1173-1187.
- 42 Grimm C, Holdt LM, Chen CC, et al. High susceptibility to fatty liver disease in two-pore channel 2-deficient mice[J]. Nat Commun, 2014, 5:4699.
- 43 Li X, Jin Q, Xu H, et al. Chronic hepatitis B patients with high liver fibrosis levels should receive antiviral treatment[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6):3624-3630.
- 44 Labarga P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, et al. Liver fibrosis progression despite HCV cure with antiviral therapy in HIV-HCV-coinfected patients[J]. Antivir Ther(Lond), 2015, 20(3):329-334.
- 45 郭珊珊, 范秀芳, 王和香, 等. 大黄蛰虫胶囊对肝纤维化大鼠 MMP-2 活性的影响[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(11):1036-1038.
- 46 Zhang Y, Zhao X, Chang Y, et al. Calcium channel blockers ameliorate iron overload-associated hepatic fibrosis by altering iron transport and stellate cell apoptosis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 301:50-60.

[收稿日期 2018-04-18][本文编辑 潘洪平 韦颖]

## 新进展综述

# 结核性脑膜炎的诊疗进展

汪晓凤(综述), 陈南晖(审校)

作者单位: 550002 贵阳, 贵州省人民医院感染科

作者简介: 汪晓凤(1983-), 女, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 感染性疾病诊疗及发病机制的研究。E-mail: wangx828@163.com

通讯作者: 陈南晖(1968-), 女, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 感染性疾病的临床研究。E-mail: nhcheng913@sina.com

**[摘要]** 结核性脑膜炎(TBM)属于常见的肺外结核病,病情重、变化快、危害大,其发病率和病死率均较高。TBM的临床表现缺乏特异性,实验室检查灵敏度低,因此其诊断仍较困难。目前对TBM的诊断主要通过临床表现、实验室检测及影像学检查。TBM的早期诊断和及时合理治疗是改善其预后的重要手段。该文对TBM的诊断及治疗方面的研究进展进行综述。

**[关键词]** 结核性脑膜炎; 诊断; 治疗

**[中图分类号]** R 529.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)06-0687-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.06.30

**Advances in diagnosis and treatment of tuberculous meningitis** WANG Xiao-feng, CHEN Nan-hui. Department of Infectious Diseases, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

**[Abstract]** Tuberculous meningitis(TBM) is a common extrapulmonary tuberculosis. It is serious, fast changing and harmful. Its morbidity and mortality are high. The clinical manifestations of TBM are not specific, and the sensitivity of laboratory tests is poor. Therefore, its diagnosis is still difficult. At present, the diagnosis of TBM is mainly based on clinical manifestations, laboratory tests and imaging examinations. Early diagnosis and timely and reasonable treatment of TBM are important factors to improve prognosis. The advances in diagnosis and treatment of TBM are reviewed in this paper.

**[Key words]** Tuberculous meningitis(TBM); Diagnosis; Treatment

结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis, TBM) 是由结核分枝杆菌经血行或者直接侵入引起的软脑膜、蛛网膜以及脑实质、脑神经、脑血管和脊髓的非化脓性炎症性疾病。我国是结核病高发国家, 发病率居 22 个高负担国家的第 3 位<sup>[1]</sup>。TBM 是常见的肺外结核, 可引起严重后果, 营养不良、嗜酒、糖尿病、长期激素治疗、恶性肿瘤以及获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 等免疫功能低下是易感因素。TBM 的早期症状不典型, 导致发病早期的诊断易被延误。TBM 发展过程中, 患者的中枢神经系统以脑膜刺激征为主要表现, 也可有眼外肌麻痹、视力障碍、肢体截瘫等表现, 严重者出现呼吸衰竭而死亡。早期诊断及合理的治疗对其预后至关重要。本文就近年来 TBM 的诊断及治疗最新进展进行综述。

## 1 TBM 的发病机制

细胞内或细胞外杆菌可到达脑毛细血管的确切机制尚不清楚。内皮细胞本身可以被感染, 或感染的细胞可以黏附和渗出, 这两种过程都可导致内皮细胞的紧密连接和基底膜的破裂。小神经胶质细胞可被感染, 这些细胞结合浸润细胞, 产生炎症趋化因子导致血脑屏障和未感染细胞 (包括先天性和特异性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞) 的进一步破坏。新生的肉芽肿可能通过坏死破裂, 导致脑膜和大脑内的感染传播<sup>[2]</sup>。常见的神经功能缺损由 3 种病理过程所致: 渗出物可能阻碍脑脊液流动导致脑积水, 肉芽肿可以凝聚形成结核瘤或脓肿引起局灶性神经系统体征和闭塞性血管炎可引起梗死和脑卒中综合征。脑脊液中白细胞的数量和类型有助于 TBM 区别于其他脑膜炎, 但对它们在疾病发展过程中的作用机制尚知之甚少。典型的 TBM 脑脊液改变为高的脑脊液白细胞计数, 以淋巴细胞为主, 伴有高蛋白水平、低脑脊液/血浆血糖比。然而, 对老年人和人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染等免疫功能低下的患者, 总的脑脊液白细胞计数可能是正常的。低脑脊液细胞计数也与不良结局相关。特别是在疾病早期, 中性粒细胞可能占主导地位, 脑脊液中中性粒细胞的高比例与细菌学诊断的可能性和提高生存率有关。因此, 中性粒细胞可能在 TBM 的发病机制中起一定的作用。淋巴细胞反应的动力学可能也很重要, 特别是不同淋巴细胞亚群的作用。Thwaites 等<sup>[3]</sup>检测了 21 例成人 TBM 患者血液和脑脊液中促炎和抗炎细胞因子的浓度, 对其脑脊液中可溶性肿瘤坏死因子受体  $\alpha$  (tumour

necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶-9 及其组织抑制剂的浓度进行了检测, 并对其血脑屏障通透性进行评估, 结果发现治疗前脑脊液中乳酸、IL-8 和  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 浓度升高, 治疗后迅速下降, 但显著的免疫激活和血脑-屏障功能障碍在治疗 2 个月后仍然明显。Simmons 等<sup>[4]</sup>研究显示脑脊液中基线 IL-6 浓度与疾病的严重程度独立相关。此外, 在 HIV 阳性患者中, 低浓度的脑脊液 IFN- $\gamma$  与死亡风险独立相关, 这意味着 IFN- $\gamma$  有助于提高免疫功能和存活率。

## 2 TBM 的临床表现

TBM 具有非特异性前驱症状, 包括乏力、纳差、发热、体重减轻及肌肉酸痛, 逐渐发展到常见的脑膜炎症状和体征, 如头痛、呕吐、颈部强直、Brudzinski 征和 Kernig 征阳性。如果治疗不及时, 脑膜炎症状变得越来越明显, 并出现意识障碍、局灶性神经功能缺损、颅神经麻痹 (主要是在第 5 和第 3 颅神经) 以及四肢无力 (偏瘫或截瘫)。TBM 治疗越早预后越好。如果不及时提供有效的抗结核治疗, 病死率极高。在幸存的 TBM 患者中可能发生神经系统后遗症, 包括儿童智力发育迟滞、神经性耳聋、脑积水、颅神经麻痹、卒中相关性神经功能障碍、癫痫发作和昏迷等。TBM 的临床表现是基底脑膜纤维化和血管炎症反应的结果, 可能缺乏细菌性脑膜炎的一些典型症状, 如颈部强直和发热。TBM 的临床特征受结核分枝杆菌免疫应答的影响。幼儿和 HIV 感染者极易感染结核杆菌, 经常导致难以控制的肺外结核传播和 TBM。在这些群体中, TBM 可能表现突然, 并可迅速进展为重度昏迷、虚脱, 病死率高。此外, 这些患者其他器官活动性结核的风险也增加。在成人, 癫痫发作是 TBM 少见的临床表现。然而, 癫痫在小孩 TBM 中常见, 其发生率高达 50%<sup>[5]</sup>。医学研究理事会 (Medical Research Council, MRC) 疾病的严重程度分级仍然是评价 TBM 严重程度和预后最广泛的使用方法<sup>[6,7]</sup>。TBM 患者按病情严重程度可分为三期: I 期患者意识清醒并且无局灶性神经系统的症状; II 期患者有感觉异常和局灶性神经功能缺损的症状如轻度偏瘫和颅神经麻痹; III 期患者有昏迷和严重的神经功能损害如多颅神经损害、严重的偏瘫或截瘫。

## 3 TBM 的诊断

TBM 的确诊是指有脑膜炎的临床证据 (颈强直和脑脊液参数异常), 同时脑脊液中抗酸染色阳性或结核分枝杆菌培养阳性。由于脑脊液涂片常规抗

酸染色阳性率低,结核分枝杆菌培养时间长,使 TBM 诊断困难,以往临床诊断主要依靠临床表现及脑脊液的特征性改变:(1)症状持续时间长(>5 d);(2)脑脊液白细胞数中度升高(<1 000 cells/ $\mu$ l),以淋巴细胞为主;(3)脑脊液蛋白升高(>100 mg/dl);(4)脑脊液糖水平降低,通常<45 mg/dl 或低脑脊液:血糖比值<0.5。近年来国内外 TBM 的诊断技术取得了一定的进展。

**3.1 微生物学诊断** 显微镜和 Ziehl-Neelsen 抗酸染色对被感染器官的体液或组织中抗酸杆菌的检测,一直作为结核病快速诊断的主要手段。然而,显微镜对高细菌载量的结核病的检查的灵敏度约为 50.0% (如成人空洞性肺结核),对含菌量较少的结核病的检查的灵敏度只有 10.0%~20.0%。用标本培养结核分枝杆菌虽比显微镜更敏感,但所需时间长(液体介质中至少需要 10 d,固体培养基需高达 8 周),并且需要生物安全 3 级实验室。临床工作中,诊断 TBM 不能等待这么长时间,且常缺乏培养所需的设施。目前在液体培养基中早期检测结核杆菌改进的方法已经开发出来,但只有显微镜下观察药敏检测法用于研究 TBM 的诊断<sup>[8]</sup>。该方法利用显微镜观察细菌生长早期结核-特定的“线”,平均 6 d 即可获得结果,灵敏度约为 65.0%。

**3.2 分子检测诊断** 由于常规检测灵敏度低、速度慢,这为开发基于核酸扩增检测结核分枝杆菌特异分子提供了动力。GeneXpert MTB/RIF 是一个实时定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测方法,用于临床标本中结核分枝杆菌的检测,而且同时检测利福平耐药相关突变。一些研究<sup>[9,10]</sup>发现该检测对 TBM 诊断的灵敏度约为 60.0%,特异度近 100.0%。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐 GeneXpert 在疑似 TBM 的患者中是必不可少的诊断检测,但其结果必须慎重解释,出现阳性应该可以明确诊断,但阴性不能排除诊断。第二代 GeneXpert 检测是依赖于多拷贝基因靶序列的扩增和检测,2017 年 WHO 报告显示其对诊断 TBM 的灵敏度为 95.0%。实时 PCR 的灵敏度虽高,但对浓度<100 个结核分枝杆菌/ml 时无法检出。有学者采用 MPB 64 及 IS6110 引物多重 PCR 对 102 例疑诊 TBM 患者和 10 例患有其他神经系统疾病患者进行检测时发现,多重 PCR 诊断 TBM 的灵敏度为 91.8%,特异度为 100.0%<sup>[11]</sup>。巢式 PCR 检测对确诊 TBM 患者的灵敏度为 100.0%,对包括确诊和疑诊 TBM 患者的灵敏度为 86.0%,特异度为 100.0%。但由于

巢式 PCR 检测不能排除结核病诊断,因此临床上用于诊断 TBM,需结合临床、影像及其他检查结果综合判断<sup>[12]</sup>。另外,还有环介导等温扩增技术、线性探针杂交、基因芯片等最新结核分枝杆菌检测技术正在研究阶段,尚未应用于临床<sup>[13]</sup>。

**3.3 免疫学诊断** 检测脑脊液中结核分枝杆菌的难度引起特异性免疫反应是否可以辅助 TBM 诊断的思考。 $\gamma$  干扰素释放试验(interferon- $\gamma$  release assays, IGRAs)取决于结核分枝杆菌特异性抗原刺激被感染个体的 T 淋巴细胞产生 IFN- $\gamma$  的能力。一篇系统综述和荟萃分析发现血和脑脊液 IGRAs 的灵敏度分别为 78.0% 和 77.0%,特异度分别为 61.0% 和 88.0%<sup>[14]</sup>。这些数据表明,IGRAs 只有中等的准确度。另外,还有研究<sup>[12]</sup>显示,脑脊液中 IFN- $\gamma$  诱导蛋白-10 含量对于早期 TBM 具有一定的临床诊断价值。目前市面上销售的 IGRAs 试剂主要有 2 种,即 QuantiFERON-TB Gold 和基于 ELISPOT 方法的 T-SPOT. TB,多数学者认为 T-SPOT. TB 较 QuantiFERON-TB Gold 诊断 TBM 的灵敏度更高。近年研究<sup>[15]</sup>发现,T-SPOT. TB 较基于临床特征的诊断标准对 TBM 的诊断价值更高,并且与外周血相比,脑脊液 T-SPOT. TB 可明显提高 TBM 的诊断水平。有研究<sup>[16]</sup>显示,阿拉伯甘露聚糖脂抗原检测在 HIV 感染患者诊断 TBM 的灵敏度为 28.0%~45.0%,特异度为 96.0%~98.2%,可作为高艾滋病感染率地区快速诊断 TBM 的有效辅助手段。脑脊液中早期分泌性靶抗-6、IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 、MMPs、IFN- $\gamma$  诱导蛋白-10 等浓度有助于 TBM 的早期诊断,其浓度动态变化有助于疗效观察和判断预后<sup>[17,18]</sup>。有研究<sup>[19,20]</sup>评估了脑脊液中腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)诊断 TBM 的准确性。当 ADA 值为 1~4 U/L,其诊断 TBM 的灵敏度和特异度分别为 93.0% 和 80.0%,当 ADA 值>8 U/l,其灵敏度>96.0%,特异度<59.0%。但没有明确的界定值能可靠地区分 TBM 和细菌性脑膜炎,因为检测 ADA 的方法不同和数据的异质性限制了常规检验中的标准化。

**3.4 影像学诊断** 脑影像学检查一直是 TBM 诊断评估的一部分。大量病例描述了基底脑膜渗出、脑积水、脑梗死及结核瘤等常见的影像学表现。增强 CT 显示基底脑膜渗出是 TBM 的特征性表现,提示预后较差。头颅 CT 成像显示脑梗死和脑积水缺乏对 TBM 诊断的特异性,因为其他感染性和非感染性疾病也可引起相似的表现。通过检查发现脑积水、基底强化和脑梗死同时出现,可提高诊断的特异度(95.0%~100.0%);然而,这些特征性表现在疾病早期可能

是缺乏的,这使诊断的灵敏度降低到 40.0% 左右。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可提供更多的诊断信息。例如,弥散加权 MRI 提高了对小面积缺血灶或早期梗死灶检测。在治疗过程中的对影像学进行随访观察可以提供更多有用的诊断信息,以及有关并发症的重要证据。大脑以外的其他器官成像也可提供重要的诊断信息。合并脊髓结核可发生在超过一半的 TBM 患者中,若不进行 MRI 或 PET-CT 扫描,通常会被漏诊<sup>[21]</sup>。大约 50.0% 的 TBM 患者胸片有一系列的变化,提示以前或现在存在的活动性肺结核。

#### 4 TBM 的治疗

**4.1 抗结核治疗** 在昏迷发作前抗结核治疗是 TBM 患者最强的生存预测因素。然而,这些药物的最佳组合、剂量、频率和持续时间尚未确定,尽管他们对治疗成功很重要。敏感药物对 TBM 的治疗是基于对肺结核的治疗方案。WHO 建议对所有患者采用相同的治疗方案:利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇治疗 2 个月后再用利福平和异烟肼治疗 10 个月。虽然考虑到这些药物不能很好地穿透血脑屏障(特别是利福平),在脑脊液中的浓度只有血浆中的 10.0% ~ 20.0%,但推荐治疗 TBM 的剂量和频率仍和治疗肺结核一样。一般情况下,儿童每公斤体重比成人需要更高的剂量来达到与成人类似的抗结核治疗效果,这些差异在目前的小儿结核治疗指南中有所提及<sup>[22,23]</sup>。一个较强的浓度效应关系被发现:较高的利福平暴露与 TBM 较高的生存率相关,利福平目标暴露的最小值由暴露-反应曲线产生,在接受静脉注射利福平 600 mg 的患者中,只有 38.0% 的患者达到利福平的目标暴露值,这表明甚

至需要更高的剂量来优化利福平的治疗剂量。更高剂量的利福平(35 mg/kg)已用于肺结核治疗的临床试验中,经过 2 个月的治疗痰培养转阴率增加<sup>[24]</sup>。WHO 推荐抗结核药物的常用剂量、血脑屏障渗透率及主要的不良反应见表 1。乙硫异烟胺比乙胺丁醇或链霉素更能有效穿过血脑屏障,实现高的脑脊液浓度,在一些中心已成为标准 TBM 治疗的一部分。氟喹诺酮类药物莫西沙星和左氧氟沙星均具有良好的脑脊液渗透,对结核杆菌具有高度的抗菌活性。2016 年在越南的一项研究中发现,左氧氟沙星作为第 5 个药物与高剂量的利福平和乙胺丁醇合用未能提高生存率。然而,如果是由对异烟肼耐药的细菌引起的疾病,左氧氟沙星的强化治疗与存活率显著增加有关<sup>[25]</sup>。也有研究<sup>[26]</sup>表明可以通过使用吡嗪酰胺来降低异烟肼耐药对生存负面效应的影响。利福平和异烟肼多药耐药使 TBM 患者的病死率 > 80.0%<sup>[26,27]</sup>。多药耐药结核发病率在全球不断上升,患者死亡的主要原因是无法检测药物耐药情况,导致不能快速地调整抗结核治疗方案。GeneXpert MTB/RIF 能在同一天检测利福平耐药菌,便于在某些患者中及时更换到二线抗结核药物。由于在脑脊液中检测的灵敏度较低(50.0% ~ 60.0%),即使使用 GeneXpert 检测其效果也不是很满意。治疗多药耐药 TBM 的最佳方案尚不清楚,但是,在获得更多的数据之前,WHO 推荐的治疗多药耐药结核药物(氯法齐明、对氨基水杨酸)可以参考,但疗效尚不肯定。值得注意的是,一些二线抗结核药物有良好的脑脊液渗透率,包括氟喹诺酮类、乙硫异烟胺、环丝氨酸、利奈唑胺;吡嗪酰胺和高剂量异烟肼,通常被加到二线抗结核治疗,也有很好的脑脊液渗透率。

表 1 抗结核药物在 TBM 中的治疗方案

药 物	WHO 推荐的每日剂量		WHO 推荐的用药时间	脑脊液渗透率	主要不良反应
	儿童	成人			
一线药物					
利福平	10 ~ 20 mg/kg max. 600 mg	10 ~ 15 mg/kg max. 1 200 mg	12 个月	10.0% ~ 20.0%	肝毒性
异烟肼	10 ~ 15 mg/kg max. 300 mg	10 ~ 15 mg/kg max. 900 mg	12 个月	80.0% ~ 90.0%	肝毒性、癫痫 狼疮样综合征 周围神经病
吡嗪酰胺	35 mg/kg (range 30 ~ 40 mg/kg)	25 mg/kg (range 15 ~ 30 mg/kg)	前 2 个月	90.0% ~ 100.0%	肝毒性 痛风
乙胺丁醇	20 mg/kg	15 mg/kg (range 15 ~ 20 mg/kg)	前 2 个月	20.0% ~ 30.0%	球后视神经炎 肾损害
链霉素	20 mg/kg max. 1 g im	15 mg/kg (range 12 ~ 18 mg/kg) max. 1 g	前 2 个月	10.0% ~ 20.0%	肾毒性和耳毒性

续表 1

药 物	WHO 推荐的每日剂量		WHO 推荐的 用药时间	脑脊液渗透率	主要不良反应
	儿童	成人			
二线药物					
左氧氟沙星	-	10 ~ 15 mg/kg	全程	70.0% ~ 80.0%	恶心、头痛 震颤 肌腱断裂(罕见)
莫西沙星	-	400 mg	全程	70.0% ~ 80.0%	恶心、头痛 震颤 肌腱断裂(罕见)
阿米卡星	15 mg/kg max. 1 g	15 mg/kg max. 1.5 g	强化阶段	10.0% ~ 20.0%	肾毒性和耳毒性
卡那霉素	15 ~ 25 mg/kg max. 1 g	15 mg/kg max. 1 g	强化阶段	10.0% ~ 20.0%	肾毒性和耳毒性
卷曲霉素	15 ~ 30 mg/kg max. 1 g	15 mg/kg max. 1 g	强化阶段	-	肾毒性和耳毒性
乙硫异烟胺/丙硫异烟胺	15 ~ 20 mg/kg max. 1 g	15 ~ 20 mg/kg max. 1 g	全程	80.0% ~ 90.0%	厌食、恶心、呕吐 男性乳房发育症 甲状腺功能减退、癫痫
环丝氨酸	10 ~ 20 mg/kg max. 1 g	10 ~ 15 mg/kg max. 1 g	全程	80.0% ~ 90.0%	中枢神经系统毒性 抑郁、癫痫发作神经病变
利奈唑胺	10 mg/kg; max. 600 mg	600 mg	全程	30.0% ~ 70.0%	骨髓抑制 视神经病变

注:链霉素不再被推荐为药物敏感结核的标准治疗方案药物;注射剂应用在强化阶段,所使用的时间不确定,但2011年WHO指南推荐至少8个月。对于多重耐药的TBM总的治疗时间是不确定的,但至少应该18个月。

**4.2 辅助治疗** 脑内炎症长期以来被认为是TBM预后的重要决定因素,1952年,Shane等<sup>[28]</sup>提出糖皮质激素可以减轻炎症,从而改善TBM患者预后。在指南广泛推荐这种治疗之前,花了将近50年的时间积累足够的随机对照试验证据。2016 Cochrane系统评价所有已发表的相关实验结果得出结论:糖皮质激素增加HIV阴性的儿童和成人TBM患者的生存率,但糖皮质激素在HIV感染的TBM患者的益处是不确定的,没有发现可以减少长期的神经功能残疾<sup>[29]</sup>。糖皮质激素的最佳适应证是颅内压升高、脑水肿、昏迷、局灶神经体征及椎管阻塞等并发症。建议应用6周的糖皮质激素,不建议常规鞘内注射糖皮质激素。

**4.3 手术治疗** 脑积水是颅内压增高的最常见原因。在大多数患者中观察到,分泌物在基底池和脑脊液流动受阻导致交通性脑积水,合理的证据表明,脑积水在TBM患者可以用利尿药物和反复腰椎穿刺治疗。但非交通性脑积水,在中脑导水管或第四脑室的出口孔水平的梗阻,应采用脑室-腹腔分流术治疗或内镜第三脑室造瘘术<sup>[30]</sup>。Rizvi等<sup>[31]</sup>对TBM治疗中的脑室-腹腔分流术进行了系统评估,得出其疗效取决于TBM的临床严重程度,HIV阳性患者比HIV阴性患者的预后差。

## 5 结语

近年来,TBM的诊断和治疗取得了一定的进展,但患者获益甚少,延误诊断和治疗与TBM的预后不良相关。因此,迫切需要新的检测方法运用于TBM的检测,特别是多药耐药的TBM,下一代核酸扩增试验可能会解决这个问题。很少有研究在TBM患者中严格评估抗生索的治疗方案,需要进一步对TBM患者进行详细的药效学和药动学研究,进一步对药物的作用靶点和暴露应答关系的探索以建立有效的治疗方案,对于无效的药物及无用的剂量尽早丢弃。随着越来越多的分子诊断的应用,如Gene Xpert MTB/RIF检测,更多的研究将致力于解决多药耐药TBM的治疗问题。团队协作及合作联盟可能会在某种程度上加强对TBM诊疗方法的研发及进行高质量的研究,将可获得更佳的TBM治疗方案。

## 参考文献

- 1 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016 [R]. Geneva: WHO, 2016.
- 2 Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis [J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(10): 581-598.
- 3 Thwaites GE, Simmons CP, Than Ha Quyen N, et al. Pathophysiology and prognosis in vietnamese adults with tuberculous meningitis [J]. J Infect Dis, 2003, 188(8): 1105-1115.
- 4 Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT, et al. Pretreatment intracere-

- bral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome [J]. *J Immunol*, 2006, 176 (3): 2007 – 2014.
- 5 Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, et al. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey [J]. *J Infect*, 2000, 41 (1): 61 – 68.
  - 6 Dhawan SR, Gupta A, Singhi P, et al. Predictors of Neurological Outcome of Tuberculous Meningitis in Childhood: A Prospective Cohort Study From a Developing Country [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31 (14): 1622 – 1627.
  - 7 Brancusi F, Farrar J, Heemskerck D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome [J]. *Future Microbiol*, 2012, 7 (9): 1101 – 1116.
  - 8 Caws M, Dang TM, Torok E, et al. Evaluation of the MODS culture technique for the diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *PLoS One*, 2007, 2 (11): e1173.
  - 9 Bahr NC, Tugume L, Rajasingham R, et al. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpert® MTB/RIF of centrifuged CSF [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19 (10): 1209 – 1215.
  - 10 Nhu NT, Heemskerck D, Thu do DA, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52 (1): 226 – 233.
  - 11 Lekhak SP, Sharma L, Rajbhandari R, et al. Evaluation of multiplex PCR using MPB64 and IS6110 primers for rapid diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2016, 100: 1 – 4.
  - 12 Gualberto FAS, Goncalves MG, Fukasawa LO, et al. Performance of nested RT-PCR on CSF for tuberculous meningitis diagnosis in HIV-infected patients [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2017, 21 (10): 1139 – 1144.
  - 13 章玉坤, 张齐龙. 结核性脑膜炎实验室诊断技术研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23 (1): 9 – 12.
  - 14 Yu J, Wang ZJ, Chen LH, et al. Diagnostic accuracy of interferon-gamma release assays for tuberculous meningitis: a meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20 (4): 494 – 499.
  - 15 宋 韬, 付洪义, 李莉娟, 等. 脑脊液与外周血 T-SPOT. TB 对结核性脑膜炎诊断价值的比较 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15 (16): 50 – 54.
  - 16 Dhana AV, Howell P, Spencer D. When smear and molecular diagnostics fail: identification of tuberculosis in advanced HIV infection using the newly developed urine lipoarabinomannan lateral-flow assay [J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014. pii: bcr2013200696.
  - 17 马江涛, 吴文苑, 张立军, 等. ESAT-6、IL-8 和 INF- $\gamma$  在结核性脑膜炎早期诊断中的应用 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24 (14): 2027 – 2028, 2038.
  - 18 张帅杰, 王满侠, 李晓玲, 等. 细胞因子测定对结核性脑膜炎诊断价值的若干进展 [J]. *卒中与神经疾病*, 2016, 23 (6): 456 – 459.
  - 19 Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—a systematic review with meta-analysis [J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42 (3): 198 – 207.
  - 20 Xu HB, Jiang RH, Li L, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14 (11): 1382 – 1387.
  - 21 Rohlwick UK, Kilborn T, Wieselthaler N, et al. Imaging features of the brain, cerebral vessels and spine in pediatric tuberculous meningitis with associated hydrocephalus [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35 (10): e301 – e310.
  - 22 World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children [M]. Geneva: WHO, 2014: 33 – 35.
  - 23 Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children [J]. *J Infect*, 2009, 59 (3): 167 – 187.
  - 24 Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (1): 39 – 49.
  - 25 Heemskerck AD, Bang ND, Mai NT, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (2): 124 – 134.
  - 26 Tho DQ, Török ME, Yen NT, et al. Influence of antituberculosis drug resistance and Mycobacterium tuberculosis lineage on outcome in HIV-associated tuberculous meningitis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56 (6): 3074 – 3079.
  - 27 Vinnard C, King L, Munsiff S, et al. Long-term Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis patients in New York City: A Cohort Study [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64 (4): 401 – 407.
  - 28 Shane SJ, Clowater RA, Riley C. The treatment of tuberculous meningitis with cortisone and streptomycin [J]. *Can Med Assoc J*, 1952, 67 (1): 13 – 15.
  - 29 Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: CD002244.
  - 30 Figaji AA, Fieggen AG, Peter JC. Endoscopic third ventriculostomy in tuberculous meningitis [J]. *Childs Nerv Syst*, 2003, 19 (4): 217 – 225.
  - 31 Rizvi I, Garg RK, Malhotra HS, et al. Ventriculo-peritoneal shunt surgery for tuberculous meningitis: a systematic review [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 375: 255 – 263.

[收稿日期 2018 – 10 – 10] [本文编辑 潘洪平 韦颖]