

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.33.052

结核性脑膜炎的诊断和治疗*

刁珊珊 杜建红 翟北平 邱文娟 张正春[△]

(苏州大学附属第一医院神经内科 江苏 苏州 215000)

摘要:结核性脑膜炎(TBM)是一种严重的肺外结核性,约占全部结核病的1%。TBM的死亡率和致残率高,至今仍是发展中国家最严重的疾病之一。儿童患者及合并HIV感染的结核性脑膜炎患者死亡率明显增高。结核性脑膜炎的具体发病机制仍不清楚,细菌和宿主的遗传因素在结脑的发病机制中发挥了至关重要的作用。尽管现代医学技术的进展,TBM的早期诊断仍存在困难。TBM的诊断依赖于临床表现、实验室检查以及影像学检查,脑脊液细菌涂片或培养找到结核分枝杆菌可确诊。早期诊断和治疗尤为关键。临床上往往从经验判断开始抗结核治疗。WHO指南推荐至少六个月的抗结核治疗。然而,部分指南推荐延长抗结核治疗至9-12个月。早期使用类固醇类激素可降低死亡率。抗结核药物耐药性与高死亡率相关。该综述描述了结脑的各个方面,重点强调结核性脑膜炎的早期诊断和治疗。

关键词:结核性脑膜炎(TBM);诊断;类固醇激素;治疗

中图分类号: R529.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)33-6592-05

Diagnosis and Treatment of Tuberculous Meningitis

DIAO Shan-shan, DU Jian-hong, ZHAI Bei-ping, QIU Wen-juan, ZHANG Zheng-chun[△]

(The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China)

ABSTRACT: Tuberculous meningitis is a severe form of extrapulmonary tuberculosis, and accounts for approximately 1% of all TB cases. The mortality and morbidity of tuberculous meningitis are exceptionally high, and so far is still the most serious disease in developing countries. The mortality of children and human immunodeficiency virus-infected patients is higher. The exactly pathogenesis of tuberculous meningitis remains unknown, bacterial and host genetic factors in the pathogenesis of tuberculous meningitis played a crucial role. Diagnosis often remains problematic despite many significant advances in diagnostic techniques. TBM diagnosis relies on clinical manifestations, laboratory tests and imaging studies, definitive diagnosis of tuberculous meningitis depends upon the detection of the tubercle bacilli in the CSF, either by smear examination or by bacterial. Antimicrobial therapy often needs to be instituted empirically, much before a bacteriological diagnosis is established. World Health Organization recommends at least 6 months antituberculous therapy for tuberculous meningitis, however, others recommends a 9-12 months antituberculous therapy. Corticosteroids can significantly reduce the death and disabling residual neurological deficit amongst survivors of tuberculous meningitis, if it can be used in the early stage of the disease. Drug resistance is associated with high mortality. This review describes the various aspects of tuberculous meningitis, emphasis on early diagnosis and treatment of tuberculous meningitis.

Key words: Tuberculous meningitis(TBM); Diagnosis; Corticosteroids; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): R529.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)33-6592-05

前言

结核性脑膜炎是由结核分枝杆菌引起的脑膜和脊髓膜的化脓性炎症,是一种严重的中枢神经系统破坏性疾病,其高死亡率和致残率至今仍是发展中国家最严重的疾病之一。尽管现代科技技术的进步,对结核性脑膜炎的发病机理有了更加深入的研究,但是其具体发病机制仍不十分清楚。早期诊断对结核性脑膜炎(TBM)的治疗及预后十分关键。目前结核性脑膜炎的诊断方法已取得很大进展,新型检测方法如ELISA法、PCR检测结核分枝杆菌DNA等为TBM的诊断提供了更多选择,但其早期诊断仍缺乏一个快速、灵敏、廉价的方法。结核性脑膜炎的治疗尚缺乏一个统一的标准,抗结核药物的耐药性及并发症加大了治疗的难度。本文具体就结核性脑膜炎的发病机制、诊

断及治疗研究进展进行总结。

1 流行病学

全球每年大约有2亿人感染结核,结核性脑膜炎约占10%^[1]。HIV阳性患者感染后发生结核病的风险增加到1/3,并且更易诱发肺外结核—尤其是结核性脑膜炎。

2007年全球大约有1370万结核病例(206/100万人口),其中有927万人为新发结核病患者与2006年新发为924万人相比有所增加^[2]。在这些新发结核病患者中,约有137万(约占14%)人为HIV阳性。2007年大约有130万(2/10000)人口死于结核病。2009年,全球结核患病率为1400万,发病率是940万,结核病死亡人数为170万人^[3]。结核病数量最多的五个国家分别是印度、中国、印尼、尼日利亚以及南非^[4]。全世界确切的

* 基金项目:苏州市科技计划基金项目(SYS201122)

作者简介:刁珊珊(1987-),女,硕士研究生,研究方向:脑血管病的基础与临床,电话:18862332416, E-mail: 137442105@qq.com

[△] 通讯作者:张正春, E-mail: bw908@sina.com

(收稿日期:2014-02-28 接受日期:2014-03-24)

TBM 发病率仍不清楚。在发病率最高的 15 的国家里,有 13 个在非洲,这与非洲地区艾滋病的流行相关。基于这些数据,预期 TBM 的发病率在这些国家将达到每年约 17 % 100,000 人 (10 % 的结核病患者)。在发达国家,尽管结核病的总人数在下降,但是肺外结核以及 TBM 的所占比例有所增高。美国一项肺外结核的流行病学调查研究发现,高达 10% 的肺外结核病为中枢神经系统结核, 尽管美国疾病防治中心数据显示 6.3% 的肺外结核 (约占全部结核病的 1.3%) 为中枢神经系统结核。

HIV 阳性患者 TBM 的死亡率明显增高。结核患者中,HIV 阳性患者发展为严重形式的结核病的发生率是 HIV 阴性患者的五倍以上^[5]。成人 TB 中,HIV 阴性患者死亡率约为 25%,而 HIV 阳性患者死亡率高达 67%^[6]。

2 危险因素及病原学

结核性脑膜炎的危险因素包括年龄,合并艾滋病感染,营养不良,儿童近期麻疹感染,酗酒,恶性肿瘤,成人免疫抑制药物的使用以及社区疾病的流行。儿童患者尤其是 <5 岁的幼儿 TBM 的发病率显著增高。

结核性脑膜炎的致病菌为结核分枝杆菌。结核分枝杆菌是一种革兰氏阳性、需要、有芽孢的、无运动能力的放线菌目。它具有抗酸性,最常见的抗酸染色法为 Ziehl-Neelsen 染色法。改良罗氏培养基为培养结核分枝杆菌最常见及最广泛使用的培养基。

TBM 主要发生在免疫力低下的患者中,合并 HIV 感染、酗酒、营养不良等患者中 TBM 的比例明显增高。结核分枝杆菌主要通过飞沫传播。结核分枝杆菌主要在肺泡巨噬细胞中繁殖。细菌通过血液循环,在 2-4 周内播散到肺外组织以及脑膜、脑实质相邻部位产生结核性肉芽肿。这些病灶通常存在于脑膜和大脑表面的软脑膜或室管膜下。肉芽肿内的结核分枝杆菌可处于休眠状态数年。当干酪样肉芽肿内的结核分枝杆菌进入到蛛网膜下腔时可发展为结核性脑膜炎。

3 发病机理

3.1 病原体因素

目前全球主要发现有四个基因谱:印度洋、东亚、东非 / 印度、欧美^[7]。不同基因型的结核分枝杆菌的菌株致病性不同。例如,北京株的结核分枝杆菌与 TBM 的发病关系密切,欧美菌株主要引起肺结核^[8]。此外,这两种不同基因型的结核分枝杆菌侵犯在宿主时中临床表现不同。例如,由东亚 / 北京基因型的菌株引起的脑膜炎的病程相对较短,并且表现为脑脊液中的白细胞数降低,这表明不同基因型的结核杆菌能影响疾病的进程以及颅内的炎症反应^[9]。东亚 / 北京型菌株与耐药性结核以及 HIV 的高发病率紧密相关。泰国的一项回顾性研究发现东亚 / 北京菌株的一些亚型与 TBM 的 CSF 白细胞计数以及疾病的严重程度有关,但是与死亡率无明显相关性。

3.2 宿主因素

结核分枝杆菌是一种寄住在宿主巨噬细胞的吞噬小体中的细胞内寄生物原体。受感染的巨噬细胞凋亡是宿主杀灭结核分枝杆菌的一个有效机制。结核分枝杆菌已进化出多种基因型以对抗宿主的免疫反应,使得它能够在宿主的巨噬细胞内长期存活和繁殖。结核分枝杆菌细胞壁中两种重要的糖脂:前体脂甘露糖、脂阿拉伯甘露糖脂。脂阿拉伯甘露糖参与抑制了吞噬小体的成熟、细胞的凋亡、巨噬细胞的 γ 干扰素信号以及树突状细胞分泌 IL-12。有研究表明,致病性的北京菌株可诱导巨噬

细胞分泌大量 TNF- α 、IL-10,并且下调 Toll 样受体 -2、Toll 样受体 -4 以及 MHC-II 类分子的表达。

宿主基因的异常能增加结核分枝杆菌的易感性^[10,11]。有研究发现 LTAH4 基因能够干扰体内 TNF 水平并且通过触发异常的炎症反应增加 TBM 的易感性。一些研究人员还发现了 P2X7 受体 (一种 ATP-Ca²⁺ 门控通道) 基因具有多态性。通常情况下,P2X7 受体的激活可诱导宿主细胞的凋亡和感染性结核杆菌的死亡。但是具有多态性的宿主的巨噬细胞出现了凋亡障碍以及杀灭结核分枝杆菌的缺陷。目前发现 Toll 样受体的多样性与 TB 的发病有关。Toll 样受体有 12 个成员,分别能识别病原体、激活并启动固有免疫、产生细胞因子,最终促进适应性免疫应答的形成。一项最新的调查研究显示,Toll-IL-1 受体域的适配蛋白基因的单核苷酸多态性与 TBM 的发病风险紧密相关。Toll 样受体 -2 的多态性已被证明能够增加宿主患严重形式的结核如结核性脑膜炎、粟粒样肺结核的易感性^[12]。这些基因中的单核苷酸的多态性被认为是影响细胞因子的水平以及个体对结核的易感性及抵抗性。 γ 干扰素基因的多态性也与结合的易感性相关。宿主的易感性与多种因素相关,如患者年龄、致病菌的基因型、病原体的毒性、合并 HIV 感染以及其他未知的因素。

3.3 免疫发病机制

TBM 的免疫发病机制至今仍不十分清楚。结核分枝杆菌进入中枢神经系统,巨噬细胞立即识别它们并启动相应的固有免疫和适应性免疫应答。随后的炎症反应可导致血脑屏障的破坏、脑水肿以及颅内压的增高。小胶质细胞是 CNS 对结核杆菌产生免疫化学反应的主要细胞。一些研究显示,小胶质细胞能够产生多种细胞因子,启动或促进中枢神经系统的免疫应答 (通过促进外周组织中的免疫细胞进入脑组织)。血清及脑脊液中 TNF- α 、 γ 干扰素升高的水平与结核性脑膜炎的严重程度呈正相关。目前有研究证实合并 HIV 感染的患者中脑脊液炎症反应可减轻。脑脊液中的 γ 干扰素水平的降低与死亡独立相关,这表明 γ 干扰素能够提高宿主的免疫及生存^[13]。

4 病理学特征

空气中飞沫中的结核分枝杆菌进入人体后触发肺泡巨噬细胞的级联反应。菌血症初期,结核分枝杆菌可血行传播至身体各个部位,包括脑膜。TBM 容易侵犯大脑基底部,引起脑膜应对结核分枝杆菌抗原的强烈的炎症反应。TBM 特征性的病理学特点是脑膜的炎性反应、纤维蛋白性渗出、结核性血管炎以及脑脊液流出通路受阻导致脑积水。结核性渗出物经在脑组织表面会产生不同程度的脑水肿、血管周围炎性细胞浸润、反应性的小胶质细胞增生,这些反应被统称为“边缘性脑炎”。TBM 显微镜下的病理学特征为上皮细胞肉芽肿形成、朗格汉斯细胞、淋巴细胞浸润以及干酪样坏死。70% 的患者有不同程度的血管炎和脑梗死,而大脑中动脉等的大面积脑梗塞仅见于 3.2% 的患者。渗透、增殖性和坏死性血管炎是导致血栓形成的血管病理基础。脑血管的变化特征为炎性反应、血管痉挛、收缩,最终导致脑血栓形成。通过炎性渗出物的脑膜静脉也表现出了不同程度的静脉炎。基底池和室管膜的渗出物粘连,室间孔、中脑导水管和第 IV 脑室正中孔或侧裂孔狭窄闭塞,脑脊液循环受阻,导致不同程度的梗阻性脑积水。

5 临床表现

医学研究委员会量表用来评估 TBM 的严重程度。根据这

个量表,TBM 患者病程可分为三期: I 期的病人意识完全清醒并且无局灶性的神经系统症状; II 期患者可有感觉异常和局灶性神经功能缺损症状如轻偏瘫和颅神经麻痹; III 期病人可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。

大多数结核性脑膜炎患者在发展为脑膜刺激症状之前 2-8 周有前驱不明原因的感染等疾病病史。常见的非特异性症状包括:疲倦、纳差、乏力、体重减轻、发热、头痛及肌肉酸痛。疾病发展到一定阶段患者可出现颅神经损害、视力下降、局灶性神经功能缺损、颈项强直、颅内压增高等症状。老年患者常缺乏非典型临床症状延误诊断。老年人结核性脑膜炎患者可出现亚急性痴呆如记忆障碍和人格改变的典型额叶样病变。小儿患者常表现为精神行为异常。HIV 阳性患者癫痫的发病率明显增高。癫痫约发生在 50% 的小儿患者以及 5% 的成人 TBM 患者。癫痫患者的预后较差。低钠血症是 TBM 患者中常见的代谢异常,与预后不良相关。反复呕吐、ADH 分泌异常以及脑性耗盐综合征是低钠血症的常见原因。低钠血症可加重脑水肿,因此需要紧急处理。ADH 分泌异常型高钠血症多由于下丘脑功能障碍分泌过多的 ADH 导致钠水储留,低钠血症多为正常容量型或高容量型。脑性耗盐综合征目前认为是由于抗利钠肽水平升高导致尿钠丢失过多,并伴随水分的丢失。临床补钠不可过快,防止发生脑桥中央髓鞘溶解综合征。

颅内压增高是 TBM 患者最常见的症状,并且与死亡率和致残率相关。颅内压增高最常见的原因是脑积水,其次是脑水肿。颅内压增高严重者可发生脑疝形成。CT/MRI 检查可发现脑室扩大和脑积水。颅内压增高及脑积水往往提示预后不良。约有 20%-30% 的患者会出现颅神经的损害。第 VI 颅神经损害较常见,第 III、IV 颅神经较少受累。颅神经受影响主要是因为基底部的渗出物包绕神经干或者颅内压增高所致。视力减退也是 TBM 一种常见并发症。视神经损害可能的原因为:视交叉性蛛网膜炎、大量脑积水导致第三脑室受压迫视神经、视神经肉芽肿或乙胺丁醇的毒副作用。

约有 70% 的 TBM 患者发生脑梗塞。梗塞的部位多位于内囊、基底节、丘脑等部位。梗塞多发生于内侧丘纹动脉及丘脑穿通动脉供血区。大脑后动脉及其分支的供血区很少受累。梗死可无症状,也可以导致严重残疾或死亡,并且与预后不良相关^[4]。儿童患者中基底节和内囊梗死的预后较差。单纯半球的梗塞预后良好。有证据表明,疾病早期发生的梗塞多由于血管痉挛所致,后期主要原因是血管内膜增生^[5]。抗结核治疗不能降低脑梗塞的发病率。

6 诊断与鉴别诊断

TBM 的早期诊断是改善临床预后的基础。仅根据患者的临床表现难以确诊或排除 TBM,往往确诊时已经发生了脑损伤。目前 TBM 的诊断仍缺乏一个快速、灵敏的方法。

6.1 脑脊液检查

脑脊液检查是 TBM 确诊的重要检查方法。特征性的脑脊液改变有助于鉴别其他类型的中枢神经系统感染。典型脑脊液改变为细胞数增多,以单核为主,蛋白增高,糖及氯化物降低。HIV 感染患者 CSF 中细胞数可为 0。诊断的金标准为脑脊液中找到结核分枝杆菌。TBM 患者脑脊液抗酸杆菌涂片的阳性率仅有 5-30%。脑脊液培养阳性的临床诊断率为 25%-70%,但是耗时长。HIV 相关的结核性脑膜炎细菌涂片和脑脊液培养的阳性率分别为 69% 和 87.9%。增加脑脊液样本量以及延长涂片检查

时间(至少 30min)及反复检查可提高涂片的阳性率^[6]。脑脊液的标本量、症状持续时间、脑脊液中中性粒细胞计数、乳酸水平、糖量均与诊断有关。

ADA 在全身组织中均有分布,在淋巴组织尤其是活动性 T 淋巴细胞中水平增高,被认为是细胞免疫的标志物。近期一项 Meta 分析显示 ADA 诊断的灵敏度和特异性分别为 79% 和 91%^[7]。但是目前认为诊断 TBM 缺乏特异性,不推荐作为 TBM 的常规诊断方法^[8],ADA 水平升高只能进一步帮助确诊 TBM。

聚合酶链反应是检测脑脊液中结核分枝杆菌的 DNA 的一种常用方法。脑脊液细菌培养的灵敏度和特异性分别为 39% 和 100%,而是用 PCR 技术检测的灵敏度和特异性为 75% 和 100%。脑脊液 TB 培养阳性的患者灵敏度显著提高。选择合适的结核分枝杆菌特异性的 DNA 以及防止脑脊液标本污染是获得高特异性的关键。

脑脊液中找到结核分枝杆菌仍然是诊断的一个巨大的挑战。一些新型的诊断方法如显微药物敏感性实验(MODS)、ELISA 法检测脂阿拉伯甘露糖抗原正在研究中。

6.2 影像学诊断

CT 和 MRI 是 TBM 的诊断和并发症的评估常用的影像学检查方法。脑积水、结核瘤以及脑膜强化是 TBM 常见的影像学特征^[9]。

TBM 的 CT 特点包括基底池的强化、渗出物,脑积水以及脑室周围梗死灶。脑积水及基底池强化是最常见的异常表现。平扫 CT 上基底池高密度影被认为是敏感性和特异性的表现。脉络膜从强化以及脑室扩大应高度怀疑 TBM。常见的异常表现包括:脑积水,脑膜及基底池强化,脑梗死和局灶性/弥漫性脑水肿,结核瘤。TBM 患者脑积水与脑卒中的风险及预后不良存在相关性^[10]。MRI 比 CT 检查敏感性更高。MRI 增强检查可在疾病早期发现脑膜的强化,有报道称高达 39% 的 TBM 患者早期 MRI 可出现异常表现。在 MRI 成像中,局部的脑膜强化比弥漫性脑膜强化更常见。此外,胸片或胸部 CT 发现活动性肺结核尤其是粟粒性肺结核应高度怀疑 TBM。

6.3 鉴别诊断

各种类型的中枢神经系统感染、血管疾病、炎症性疾病、肿瘤都需与 TBM 相鉴别。有时难以同部分细菌性脑膜炎鉴别。TBM 有六大特征:病程超过 5 天,头痛,脑脊液细胞数 $< 1000 \times 10^6/L$,颜色淡黄或微混,淋巴细胞比例 $> 30\%$,蛋白含量增高 $> 1g/L$ ^[11]。一些炎症性或自身免疫性疾病(如 Wegener 肉芽肿、结节病)除了引起脑膜的炎症外,还会引起其他器官的炎症。

隐球菌性脑膜炎患者中头痛通常是最主要的有时甚至是唯一的临床表现。隐脑患者中脑膜刺激征常不明显,神经影像学检查往往也是正常的。脑脊液墨汁染色找到隐球菌可确诊。弓形虫感染患者也可以表现为弥漫性的脑膜炎。

脑脊液中葡萄糖的浓度明显降低时,应考虑到癌性脑膜炎的可能。约有 5% 的肿瘤患者出现癌性脑膜炎。原发性弥漫性脑膜胶质瘤是一种罕见情况,即异位细胞巢的神经胶质瘤种植在软脑膜上产生类似于慢性感染性炎症的表现。

7 结核性脑膜炎和人类免疫缺陷病毒

HIV 感染患者 TBM 的发病率和死亡率明显增加。一些研究发现,HIV 感染并不会改变 TBM 患者的临床表现、实验室检查结果、影像学表现以及对治疗的反应。HIV 阳性患者 CD4⁺ 细胞计数明显减少。HIV 感染会削弱 CSF 的炎症反应,大多数 HIV 患者脑脊液中可无炎性改变^[22]。然而,另外一些相反的研究

究表明,HIV- 阴性 TBM 患者与 HIV- 阳性 TBM 患者临床表现仍存在不同。例如,有研究指出 HIV 感染患者中胸片提示活动性肺结核的比例更高,而 TBM 的经典 CT 成像(梗阻性脑积水 and 基底池强化)却不太突出。HIV- 阴性患者颅内占位性病变更常见。已有报道多重耐药性 TBM 的感染及脑脊液的非炎症性改变。早期的研究发现,HIV 感染的 TBM 患者的嗜中性粒细胞增多、脑脊液细菌涂片及培养的阳性率高,对抗结核药物的耐药性高。

8 多重耐药性结核性脑膜炎(MDR-TBM)

耐药性 TBM 已成为一个日益严重的问题,多重耐药性结核性脑膜炎的死亡率高达 100%^[23]。2007 年,全球大约有 50 万例多重耐药性结核病,2008 年约有 44 万 MDR-TBM 患者,其中印度和中国患者约占一半比例。在结核高发率国家中,MDR-TBM 所占比例约为 1%-14%甚至更高。HIV 患者中结核菌的耐药性更常见。单纯异烟肼耐药或合并链霉素耐药对患者的生存率无明显影响,但是合并 HIV 感染的患者死亡率明显升高。

9 临床治疗及预后

TBM 患者应早期开始抗结核治疗。抗结核治疗往往需要在找到结核杆菌之前的经验治疗。常用的一线抗结核药物有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素、乙胺丁醇。二线抗结核药物有乙硫异烟肼、环丝氨酸、对氨基水杨酸、卷曲霉素等。喹诺酮类药物主要用于耐药性结核的抗菌治疗。大多数一线抗结核药物(乙胺丁醇除外)都能很好的通过血脑屏障。

9.1 抗结核药物治疗方案

目前,对 TBM 的抗结核治疗仍没有一个统一的标准。世界卫生组织推荐以抗结核为基础的治疗。

目前对 TBM 患者推荐至少 3 个月的强化治疗和至少 6 个月的巩固治疗。强化治疗方案包括四种一线抗结核药物:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和链霉素。TBM 患者中抗结核治疗的巩固阶段通常延续 7-10 个月。美国胸科协会指南推荐 TBM 较长时间(9-12 个月)的抗结核治疗。HIV 阳性患者的抗结核治疗与 HIV 阴性患者治疗相同。

当患者对合适的抗结核药物的反应不佳或既往有耐药性肺结核病史时应考虑到多重耐药性结核性脑膜炎的可能。有效的指南推荐抗结核方案至少包括五种药物。治疗方案应包括鞘内注射抗结核药物。在这五种药物中,必须包含喹诺酮类。治疗包括初始的 6 个月强化治疗以及后期 12-18 个月的巩固治疗。随着广泛耐药性结核病的出现(一种耐药药结核病至少对异烟肼和利福平,所有氟喹诺酮类,和至少一个的可注射的药物,如丁胺卡那霉素,卡那霉素,卷曲霉素等产生耐药),对 TBM 的治疗提出巨大的挑战。

免疫重建炎症综合征在合并 HIV 感染的结核患者中也存在致命性的危险。这一并发症可能在使用抗逆转录病毒治疗初期或治疗后 3 个月出现。免疫重建炎症综合征的特点是 CD4⁺ 细胞计数的减少。同时服用抗结核药物和抗逆转录病毒药物可能会产生明显的药物的相互作用。例如,利福平诱导的细胞色素 P-450、P- 糖蛋白导致非核苷类逆转录酶抑制剂,尤其是蛋白酶抑制剂的浓度降低。这一效应潜在性削弱了抗逆转录病毒药物的疗效。

9.2 类固醇激素

激素可以明显降低 TBM 的死亡率以及减轻存活者的神经

功能缺损。有研究证明使用地塞米松可改善 TBM 的预后,这可能是因为地塞米松能减轻脑水肿以及脑梗死的发生率。

皮质类固醇激素在 TBM 患者中的具体作用机制仍不明确。目前认为 TBM 患者的高死亡率和致残率与颅内的炎症反应严重性有关。皮质类固醇激素可能由于减轻脑实质和脑膜的炎症反应、脑水肿以及颅内压增高。皮质类固醇激素被认为可以调节巨噬细胞产生细胞因子和趋化因子。Simmons 和他的同事证明,皮质类固醇激素治疗改善预后并不是因为介导脑脊液中免疫炎症介质的改变或者通过抑制外周 T 细胞对结核分枝杆菌的免疫应答^[24]。基质金属蛋白酶为细胞外基质降解的介质并且与 CNS 的一些炎症反应的发病机制有关。最新一项研究证实,地塞米松能够在治疗早期降低脑脊液中金属蛋白酶-9 的浓度。作者认为,这可能是皮质类固醇激素能够改善 TBM 预后的机制之一^[25]。

9.3 预后

TBM 的早期诊断和治疗是提高预后的关键。然而,抗结核治疗只能使不到 50%的患者免于死亡和残疾。成人皮质类固醇激素的使用与死亡率的下降明显相关。在疾病早期阶段开始使用激素可明显降低死亡率和致残率。一些研究认为脑脊液中细胞比例,尤其是白细胞计数减低与死亡率呈正相关。存活患者与脑脊液中淋巴细胞比例减少及中性粒细胞比例升高,这提示中性粒细胞的比例有保护作用。

患者年龄<5 岁,>50 岁以及病程超过 2 个月的患者死亡率最高。儿科的一项研究发现,治疗后只有 20%患者能够完全恢复,80%的患者死亡或者残疾。在大多数研究中,疾病的分期是与死亡率相关的一个关键因素。一些研究指出,五大因素与预后相关:疾病的Ⅲ期阶段,低血糖水平,CSF/ 外周血血糖比,CSF 蛋白水平,以及影像学检查异常。在对 TBM 患者预后的多因素 logistic 回归分析发现,种族、疾病的分期、抽搐、运动功能、脑干功能障碍以及脑梗死为 TBM 预后的独立危险因素^[26]。合并 HIV 感染的 TBM 患者死亡率更高。在一项比较研究中,HIV 感染患者死亡率为 63.3%、而 HIV 阴性患者死亡率仅为 17.5%。

10 小结与展望

TBM 作为一个高死亡率和致残率的严重结核病,对临床和研究提出了重大挑战。尽管接受抗结核治疗,TBM 的死亡率仍很高,合并 HIV 感染患者的死亡率更高。目前结核性脑膜炎的早期诊断和治疗仍存在困难。疾病的早期诊断及治疗、疾病的分期、卒中、癫痫、低钠血症等并发症均会影响 TBM 的预后。耐药性脑膜炎的出现增加了 TBM 的治疗难度。新型 TBM 的诊断方法、抗结核药物的血脑屏障通透性、耐药性结核性脑膜炎的治疗以及有效预防结核性脑膜炎的疫苗的开发是结核性脑膜炎重点研究方向。结核性脑膜炎的发病机制仍不明确,对 TBM 的研究应从分子水平开始不断探索,从分子水平治疗 TBM。

参考文献(References)

- [1] Chatterjee S.Brain tuberculomas, tubercular meningitis and post-tubercular hydrocephalus in children [J]. *Pediatr Neurosci*, 2011, 6 (Suppl. 1): S96-S100
- [2] WHO, editor. Global tuberculosis control 2009: surveillance, planning, financing[R]. Geneva, World Health Organization, 2009: 1-303
- [3] WHO Global Tuberculosis Programme. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes [R]. Switzerland, WHO Press, 2010: 108
- [4] World Health Organization. Global tuberculosis control-surveillance,

- planning, financing[R]. WHO Report, 2009: 411
- [5] Ghate M, Deshpande S, T ripathy S, et al. Incidence of common opportunistic infections in HIV-infected individuals in Pune, India: analysis by stages of immuno-suppression represented by CD4 counts [J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13: e1-8
 - [6] Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis[J]. *Clin. Infect. Dis*, 2011, 52(11): 1374-1383
 - [7] Glynn JR, Alghamdi S, Mallard K, et al. Changes in Mycobacterium tuberculosis genotype families over 20 years in a population-based study in northern Malawi[J]. *PLoS One*, 2009, 5(8): e12259
 - [8] CawsM, ThwaitesG, Dunstan S, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with Mycobacterium tuberculosis[J]. *PLoS Pathog*, 2008, 4 : e1000034
 - [9] Thwaites G, Caws M, Chau TT, et al. Relationship between Mycobacterium tuberculosis genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis [J]. *Clin. Microbiol*, 2008, 46 (4): 1363-1368
 - [10] Britton WJ, Fernando SL, Saunders BM, et al. The genetic control of susceptibility to mycobacterium tuberculosis [J]. *Novartis Found Symp*, 2007, 281: 79-89
 - [11] Lee J, Hartman M, KornfeldH. Macrophage apoptosis in tuberculosis [J]. *Yonsei Med* , 2009, 50: 1-11
 - [12] ThuongNT, Hawn TR, ThwaitesGE, et al. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis[J]. *Genes Immun* 2007, 8: 422-428
 - [13] Simmons CP, ThwaitesGE, Quyen NT, et al. Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome[J]. *Immunol*, 2006, 176: 2007-2014
 - [14] Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis [J]. *Neurol. Sci*, 2011, 303(1-2): 22-30
 - [15] Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: a review[J]. *Infect*, 2009, 59: 156-166
 - [16] Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Clin Microbiol*, 2004, 42: 378-379
 - [17] Xu HB, Jiang RH, Li L, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis[J]. *Tuberc. Lung Dis*, 2010, 14(11): 1382- 1387
 - [18] 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]. *Infect*, 2009, 59: 167-187
 - [19] Wasay M, Moolani MK, Zaheer J, et al. Prognostic indicators in patients with intracranial tuberculoma: a review of 102 cases [J]. *Pak. Med. Assoc*, 2004, 54(2): 83-87
 - [20] ChanKH, Cheung RT, Fong CY, et al. Clinical relevance of hydrocephalus as a presenting feature of tuberculous meningitis[J]. *QJM*, 2003, 96: 643-648
 - [21] YoussefFG, Afifi SA, Azab AM, et al. Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2006, 55: 275-278
 - [22] Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings[J]. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2009, 13(2): 69-271
 - [23] Tho DQ, Torok 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
 - [24] Simmons CP, ThwaitesGE, Quyen NT, et al. The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses [J]. *J Immunol*, 2005, 175: 579-590
 - [25] Green JA, Tran CT, Farrar JJ, et al. Dexamethasone, cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase concentrations and clinical outcomes in tuberculous meningitis[J]. *PLoS ONE*, 2009, 4: e7277
 - [26] van Well GT, Paes BF, Terwee CB, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa[C]. *Pediatrics*, 2009, 123: e1-8

(上接第 6591 页)

- human ADAM 12 (meltrin alpha) supports tumor cell adhesion[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(5): 1489-1501
- [14] 施文,李俊生. ADAM 家族与肿瘤关系的研究现状[J]. *实用癌症杂志*, 2008, (06): 671-673
Shi Wen, Li Jun-sheng. Research status about the relation between ADAM family and cancer [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2008, 23(6): 671-673
 - [15] Shao S, Li Z, Gao W, et al. ADAM-12 as a Diagnostic Marker for the Proliferation, Migration and Invasion in Patients with Small Cell Lung Cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85936
 - [16] Liu K, Lin B, Zhao M, et al. The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(5): 1264-1271
 - [17] Schultheis A M, Bos M, Schmitz K, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification is a potential therapeutic target in small-cell lung cancer[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(2): 214-221
 - [18] Yang F, Gao Y, Geng J, et al. Elevated expression of SOX2 and FGFR1 in correlation with poor prognosis in patients with small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(12): 2846-2854
 - [19] Ocak S, Friedman D B, Chen H, et al. Discovery of new membrane-associated proteins overexpressed in small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(3): 324-336
 - [20] Kitamura K, Takayama M, Hamajima N, et al. Characterization of the human dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP-2) gene[J]. *DNA Res*, 1999, 6(5): 291-297
 - [21] Strathmann M, Simon M I. G protein diversity: a distinct class of alpha subunits is present in vertebrates and invertebrates[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(23): 9113-9117
 - [22] Grigoletto A, Lestienne P, Rosenbaum J. The multifaceted proteins Reptin and Pontin as major players in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1815(2): 147-157
 - [23] Nemunaitis J. Stathmin 1: a protein with many tasks. New biomarker and potential target in cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16 (7): 631-634
 - [24] Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos M L, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(10): 1104-1110
 - [25] Abraham E, Marincola F M, Chen Z, et al. Clinical and translational medicine: Integrative and practical science[J]. *Clin Transl Med*, 2012, 1(1): 1