

结核性脑膜炎临床表现及脑脊液细胞学结果分析

张继萍¹, 任丽娟², 李永利³, 赵亚娟¹, 叶迎宾¹, 黄秀香¹, 邵艳新⁴, 郑立恒^{4, 5}

(1. 邯郸市传染病医院 肺科 河北 邯郸 056002; 2. 邯郸市第一医院 呼吸一科 河北 邯郸 056002; 3. 曲周县中医院 内科 河北 邯郸 057250; 4. 河北省胸科医院 检验科 河北 石家庄 050000; 5. 北京胸科医院 分子生物学研究室 北京 101149)

【摘要】目的: 探讨结核性脑膜炎的临床表现和脑脊液细胞学检查对结核性脑膜炎及时诊治的指导意义。方法: 回顾性分析 38 例结核性脑膜炎患者的临床病历资料, 尤其是细胞学动态变化资料。结果: 38 例结核性脑膜炎患者多亚急性起病, 以颅高压和脑膜刺激征为主要表现, 脑脊液白细胞数、蛋白中度升高, 葡萄糖、氯化物中度减低, 脑脊液细胞学细胞数多中度升高, 早期为混合细胞反应, 嗜中性粒细胞比例下降较慢, 可稳定在 1 个月以上, 正规抗结核治疗后多数好转, 发病 2 周内接受抗结核治疗的患者预后明显优于其他患者。结论: 对于病原学检查阳性率低、早期确诊困难的结核性脑膜炎, 脑脊液细胞学检查结合临床症状和其他检查对于其鉴别诊断和治疗评估有重要意义。

【关键词】结核性脑膜炎; 脑脊液细胞学; 脑脊液

【中图分类号】R 529.3 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.05.017

Clinical presentation of tuberculous meningitis and results of cytological determination of the cerebrospinal fluid

ZHANG Jiping, REN Lijuan, LI Yongli, ZHAO Yajuan, YE Yingbin, HUANG Xiuxiang, SHAO Yanxin, ZHENG Liheng

Department of Pulmonary Disease, Handan Infectious Diseases Hospital, Handan 056002, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical pictures of tuberculous meningitis (TBM) and significance of cytological determination of the cerebrospinal fluid (CSF) for early diagnosis. **Methods:** The clinical presentations and cytological features of CSF were reviewed in 38 cases of TBM. **Results:** Thirty-eight cases were primarily sub-acute onset of TBM, and characterized by intracranial hypertension and meningeal irritation. CSF examination showed moderate increase of leukocyte count and protein, yet moderate decrease of glucose and chlorine. In early stage of the disease, CSF was presented with mixed cellular response to increased leucocytes. The percentage of neutrophil in CSF was slowly decreased slowly, and this condition maintained for over one month. After regular anti-tuberculosis medication, 37 patients were ameliorated and 1 was dead. Therapy started within 2 weeks after onset had better prognosis than delayed intervention. **Conclusion:** Cytological CSF examination combined with clinical presentation can be favorable differentiation of TMB for cases with lower positive pathogenic findings that makes hard early diagnosis.

【Key words】 tuberculous meningitis; cytology; cerebrospinal fluid

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是最严重的肺外结核病,病死率高达 15% ~ 30%^[1], 由于临床表现不典型、病原学检查阳性率低, 确诊较困难, 误诊率高, 本文研究 38 例 TBM 患者的临床资料, 重点对临床表现和脑脊液细胞学动态演变过程进行回顾分析, 以期总结早期 TBM 临床特征以及脑脊液细胞学对于鉴别诊断和评估治疗效果的价值, 提高对 TBM 的认识水平, 减少误诊和延误治疗。

1 资料与方法

1.1 观察对象 纳入标准: 参考 Thwaites 等^[2]的临

床诊断标准并引入改良抗酸染色法^[3-4], ①脑脊液中分离出结核分枝杆菌(MTB); ②和(或)有脑膜炎的临床表现, 脑脊液墨汁染色及革兰染色阴性, 细菌和真菌培养阴性; ③同时符合以下 ≥ 1 项, 头部 CT 呈现 TBM 表现(脑积水、脑水肿、基底部脑膜强化), 胸部 X 线检查呈活动性肺结核表现, 抗结核治疗反应良好; ④脑脊液抗酸染色、改良抗酸染色、TB-DNA 或 MTB 培养阳性。排除标准: 有 HIV 或其他免疫低下疾病、入院前接受过抗痨治疗或失访者。

1.2 一般资料 选取 2012 年 6 月 ~ 2013 年 6 月按标准入组的 TBM 患者 38 例, 男 22 例, 女 16 例, 年

基金项目: 河北省卫生厅重大课题项目(20120025_ZD20140424); 邯郸市科技资助项目(1223108153)

收稿日期: 2015-03-10

作者简介: 张继萍(1979-), 女, 主治医师, (电话) 13930079450, (电子信箱) yyb324@163.com;

郑立恒, 男, 主管检验师, 博士, (电子信箱) zhengliheng2006@163.com, 通讯作者。

龄 17 ~ 62 岁,其中 17 ~ 30 岁 25 例,30 岁以上 13 例,平均 (29.3 ± 5.5) 岁;学生 10 例,农民 26 例,其他职业者 2 例;急性起病者 6 例,亚急性起病者 30 例,慢性起病者 2 例;发病至就诊时间 0 ~ 15 d;均伴有头痛、脑膜刺激征及颅压升高表现,体温 37.9 ~ 40.0 °C;颅神经损害 2 例,精神症状、意识障碍 3 例,抽搐 1 例,偏瘫 1 例,脊髓损害 1 例;有肺结核 34 例,腰椎结核 2 例,肾结核 1 例,骨结核 1 例;耐药结核 2 例;4 例有明确的肺结核病史。

1.3 脑脊液检查

1.3.1 病原学检查 离心涂片抗酸染色阳性 2 例 (5.3%),改良抗酸染色法阳性 15 例 (39.5%) (图 1),改良罗氏培养法阳性 6 例 (15.8%),TB-DNA 阳性 6 例 (15.8%)。细菌培养、墨汁染色、阿利新兰染色均阴性。

1.3.2 常规、生化检查 首次检查脑脊液均存在异常,外观磨玻璃样改变 2 例,微浑浊 20 例,无色清亮 16 例;白细胞数升高, < 50 × 10⁶/L 2 例 (50 ~ 500) × 10⁶/L 34 例, > 500 × 10⁶/L 2 例。单核细胞增多为主 5 例 (0.51 ~ 0.62),多核细胞增多为主 33 例 (0.50 ~ 0.91)。37 例蛋白水平升高,为 0.56 ~ 3.90 g/L;37 例氯化物水平降低,为 92 ~ 115 mmol/L;37 例葡萄糖水平降低,为 < 2.5 mmol/L。

1.3.3 细胞学动态检测 所有入组患者入院后均行腰椎穿刺术采集脑脊液,通过 Thermo Fisher 公司生产的 Cytospin-4 型玻片离心沉淀仪进行细胞收集,瑞吉染色后在油镜下进行观察。①首次 (38 例) 白细胞总数为 (12 ~ 960) × 10⁶/L,细胞学:嗜中性粒细胞 0.37 ~ 0.91、淋巴细胞 0.09 ~ 0.61、单核细胞 0 ~ 0.02、浆细胞 0 ~ 0.01 (图 2A)。②抗结核药物治疗后细胞计数:经足量抗结核药物治疗 7 d 后 (38 例),白细胞总数 (68 ~ 410) × 10⁶/L,细胞学:嗜中性粒细胞 0.31 ~ 0.65、淋巴细胞 0.34 ~ 0.68、单核细胞 0 ~ 0.02、浆细胞 0 ~ 0.01 (图 2B)。治疗 15 d 后 (38 例),白细胞总数 (39 ~ 310) × 10⁶/L,细胞学:嗜中性粒细胞 0.18 ~ 0.40、淋巴细胞 0.43 ~ 0.60、单核细胞 0 ~ 0.06、激活单核细胞 0 ~ 0.10、吞噬细胞 0 ~ 0.01、嗜酸性粒细胞 0 ~ 0.02、浆细胞 0 ~ 0.03 (图 2C)。治疗 30 d 后 (28 例),白细胞总数 (2 ~ 310) × 10⁶/L,细胞学:嗜中性粒细胞 0 ~ 0.45、淋巴细胞 0.40 ~ 0.80、单核细胞 0 ~ 0.09、激活单核细胞 0 ~ 0.15、吞噬细胞 0 ~ 0.03、嗜酸性粒细胞 0 ~ 0.05、浆细胞 0 ~ 0.04 (图 2D)。抗结核药物治疗 60 d 后 (8 例),白细胞总数为 (2 ~ 350) × 10⁶/L,细胞学:嗜中性粒细胞 0 ~ 0.38、淋巴细胞 0.33 ~ 0.90、

单核细胞 0 ~ 0.21、嗜酸性粒细胞 0 ~ 0.05、浆细胞 0 ~ 0.04 (图 2E)。

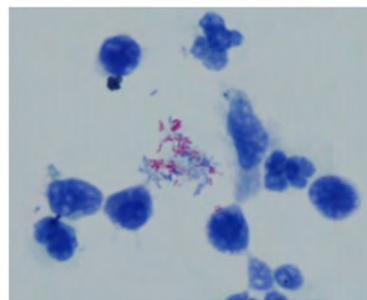
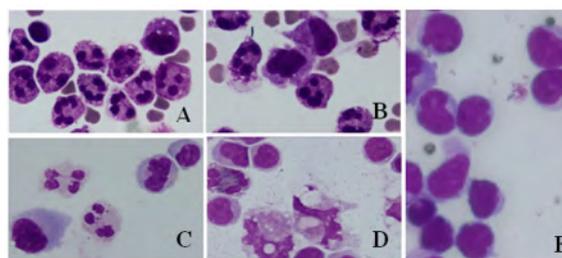


图 1 改良抗酸染色



A: 抗结核药物应用前,脑脊液细胞为以嗜中性粒细胞为主的混合细胞反应。B: 抗结核药物治疗 7 d,脑脊液细胞仍为嗜中性粒细胞为主的混合细胞反应。C: 抗结核药物治疗 15 d,脑脊液细胞中嗜中性粒细胞有所下降。D: 抗结核药物治疗 30 d,脑脊液细胞中嗜中性粒细胞继续减少,激活单核细胞开始出现。E: 抗结核药物治疗 60 d,脑脊液细胞以淋巴细胞为主

图 2 抗结核药物应用前后脑脊液细胞动态变化

1.4 影像学检查 头部 CT 或 MRI 平扫显示 8 例可见颅底基底池、侧裂池呈等密度影和稍高密度改变,30 例可见脑膜增厚及强化,脑底池狭窄、闭塞,脑实质内有粟粒性结节。

2 结果

38 例患者开始均采用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇治疗,3 例患者出现严重副反应或耐药结果后治疗方案有所调整,根据患者病情不同强化期在 2 ~ 3 个月不等,病情稳定后维持治疗到 12 ~ 18 个月。15 例颅压、脑脊液蛋白明显升高,剧烈头痛、出现意识或肢体障碍,给予地塞米松治疗,时长 4 ~ 8 周不等。其中 31 例治愈、4 例好转、2 例进入慢性期、1 例死亡。

3 讨论

TBM 是最严重的肺外结核病,病死率、致残率高。其发病率为结核疫情严重性指征之一^[5]。TBM 的临床表现、影像学检查与其他脑膜炎无明显特异性,其临床表现之一颅内压的升高在病毒性脑膜炎、化脓性脑膜炎、隐球菌性脑膜炎、脑膜癌、自身免疫性脑病等都可以表现。另外,病原学检查指标,如离

心涂片抗酸染色、改良罗氏培养和 TB-DNA 阳性率低,临床应用受到限制,TBM 的早期诊断困难^[6]。近两年报道的改良抗酸染色法^[3-4]使检测的敏感度从传统离心涂片法的 3.3% 提高到 82.9%,诊断效率极大提高。

38 例患者中有 37 例脑脊液常规白细胞计数表现为增高,仅 1 例首次检查基本正常,因此患者为粟粒性肺结核住院治疗期间突发头疼,抽取脑脊液非常及时,在 TBM 的超早期就进行了检查。入组患者首次生化检查蛋白升高者 37 例,葡萄糖和氯化物降低者 37 例。其中蛋白、葡萄糖、氯化物正常 1 例为超早期进行检查的患者。TBM 病程长,脑脊液指标恢复较慢,如超过两个月仍没有明显好转则预后较差,要注意是否出现了 MTB 耐药的情况。

脑脊液细胞学检查对中枢神经系统感染的鉴别诊断具有独特且无法取代的价值^[7]。其利用玻片离心沉淀仪收集细胞,所制玻片上的细胞分布均匀,形态完整,染色效果可与血片、骨髓片相媲美,通过油镜观察分类,可以详细评估患者的免疫反应状态,由于各种脑膜炎的转归规律截然不同,因此动态观察脑脊液细胞的变化对于鉴别诊断尤为重要。37 例患者脑脊液细胞学首次检查显示嗜中性粒细胞所占比例多在 50% 以上,1 例在超早期的 TBM 患者只收集到 24 个细胞,其中淋巴细胞 16 个、嗜中性粒细胞 8 个,虽然进行了及时的抗结核治疗,但由于疾病病理生理反应过程,3 d 后脑脊液中白细胞数升高至 $420 \times 10^6/L$,有些患者在治疗后短期内出现短暂性、反常性升高的现象是很正常的^[5]。由于患者之间病情轻重、体质、免疫力不同,医生治疗水平不同,治疗效果个体差异较大,但是在开始治疗 15 d 之内,白细胞总数、嗜中性粒细胞比例不会急剧下降,效果较好的患者在治疗 30 d 左右白细胞总数、嗜中性粒细胞会有明显的降低,变为以淋巴细胞为主,但是多数患者直至治疗 60 d 左右时白细胞总数才明显下降,此时嗜中性粒细胞极大减少,甚至可到偶见的程度,进入以淋巴细胞为主的恢复期。而化脓性脑膜炎早期嗜中性粒细胞绝对性增高,细胞数可达 $2000 \times 10^6/L$ 或更多,只要治疗有效,嗜中性粒细胞会在 3 d 后急剧减少,7 d 左右白细胞总数恢复正常。病脑在发病的 1~3 d 内会有嗜中性粒细胞的明显增高,可达 50% 以上,但是即使没有抗病毒治疗,1~3 d 后嗜中性粒细胞也会急剧下降甚至消失,就诊较晚者不易发现^[8]。通过对脑脊液细胞学在治疗过程中动态观察、综合临床症状、影像学和其他检查对于脑膜炎的鉴别诊断和治疗评估意义重

大。38 例患者经抗结核药物治疗 15 d 后,大多数病情有所缓解,嗜中性粒细胞下降不十分明显,治疗 30 d 后可出现一定比例的激活单核细胞,其有强大的吞噬能力,可使白细胞总数迅速降低。60 d 后嗜中性粒细胞大多数明显下降,但有 2 例患者嗜中性粒细胞仍达 40% 左右,后经药敏培养证实为耐药结核菌。

38 例患者均接受了正规抗结核治疗。遵循了早期、联合、规范、足量的原则,发病 2 周内就开始接受治疗的患者痊愈比例明显高于两周后才治疗的患者,所以早诊断、早治疗是缩短病程、避免耐药、改善预后的关键因素。其中 1 例超早期 TBM 患者用药非常及时,3 d 后通过改良抗酸染色得以确诊,脑脊液常规 20 多天就恢复了正常,可见及早诊治的重要性。TBM 的诊断需要各方面的综合判断,但是脑脊液细胞学检查对鉴别诊断、判断疗效具有不可替代的作用。目前脑脊液细胞学技术研究应用不尽如人意,推广情况不容乐观,改良抗酸染色法应用至今已 2 年有余,但仍没有受到足够的重视。脑脊液细胞学及改良抗酸染色法对于 TBM 的早期诊断非常重要,希望通过本文能引起有关单位的重视。

【参考文献】

- [1] 冯玉麟,刘之荣,张尚福,等.结核性脑膜炎 129 例的临床与病理[J].中华结核与呼吸杂志,1997,20(3):161-163.
- [2] Thwaites GE,Chau TT,Stepniwska K *et al.* Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features [J]. Lancet 2002,360(9342):1287-1292.
- [3] CHEN Ping,SHI Ming,FENG Guodong, *et al.* A highly efficient Ziehl-Neelsen stain: identifying de novo intracellular Mycobacterium tuberculosis and improving detection of extracellular M. tuberculosis in cerebrospinal fluid [J]. J Clin Microbiol 2012,50(4):1166-1170.
- [4] FENG Guodong,SHI Ming,MA Lei *et al.* Diagnostic Accuracy of Intracellular Mycobacterium tuberculosis Detection for Tuberculous Meningitis [J]. Am J Respir Crit Care Med 2014,189(4):475-481.
- [5] 潘孝彰,庞茂银.结核性脑膜炎的诊断特点与治疗原则 [J]. 中国现代神经疾病杂志 2004,4(4):212-214.
- [6] Rock RB,Olin M,Baker CA *et al.* Central nervous system tuberculosis: pathogenesis pathogenesis and clinical aspects [J]. Clin Microbiol Rev 2008,21(2):243-261.
- [7] 粟秀初.影响玻片离心沉淀法脑脊液细胞学检查进一步推广的若干因素 [J]. 中国现代神经疾病杂志 2011,11(15):486-488.
- [8] 何俊瑛,孔繁元,郭力.临床脑脊液细胞学诊断 [M]. 河北:河北科学技术出版社,2007:98-144.