

· 临床研究 ·

儿童结核性脑膜炎 170 例临床研究

毕美华,熊 苑[△]

(重庆医科大学附属儿童医院消化感染科 400014)

摘要:目的 探讨儿童结核性脑膜炎(TBM)的临床特点,以提高临床早期诊断和治疗水平。方法 回顾性分析 2008 年 1 月至 2010 年 12 月该院收治的 170 例 TBM 患儿的临床特征及实验室检查。结果 全组病例中,161 例有结核中毒症状,162 例有神经系统症状、体征。影像学检查胸部 X 线片、头颅 CT、头颅磁共振异常率分别为 78%、90%、89%。脑脊液常规及生化检测分别有 143 例及 146 例表现异常,但脑脊液生化检测仅 36 例有典型表现,159 例脑脊液病原学检查有病原学证据者为 71 例。I 型 TBM 治疗有效率为 100%,II、III 型 TBM 有效率分别为 96%、83%,IV 型 TBM 有效率最低(仅为 38%),而且恶化或病死率最高。结论 儿童 TBM 临床表现复杂,早期诊断且正规抗结核治疗是提高治愈率、降低病死率的关键。

关键词:结核,脑膜;儿童;临床表现

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.31.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)31-3273-03

Clinical study of tuberculous meningitis in 170 cases of children

Bi Meihua, Xiong Wan[△]

(Department of Digestive infection, Childrens Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To summarize the clinical features of tuberculous meningitis (TBM) in the children, and to improve early diagnosis and treatment. **Methods** 170 cases of TBM in our hospital from Jan. 2008 to Dec. 2010 were retrospectively analyzed. **Results** In all cases, 161 cases combined with TB symptoms, 162 cases combined with neurological symptoms and sign. The abnormal rates tested by chest X rays, CT scan and MRI were 78%, 90% and 89%, respectively. 143 cerebrospinal fluid routine and 146 biochemical test respectively had abnormal performance, but only 36 cases had typical performance in cerebrospinal biochemical. Out of 159 cases, 71 cases had etiological evidence in pathological examination. The effective rates were 100% in type I, 96% in type II and 83% in type III, it was least in type IV (only 38%) which had the highest mortality. **Conclusion** Children with TBM have complex manifestations, the keys to increase the cure rate and reduce mortality are early diagnosis and regular antitubercular treatment.

Key words: tuberculosis, meningeal; children; clinical characteristic

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是儿童时期最严重的结核病,约占肺外结核的 6%,预后差,病死率高,存活者遗留不同程度的神经系统后遗症^[1]。由于 TBM 临床症状不典型及延误治疗,未经针对性治疗者病死率 100%。随着异烟肼等抗结核药物的问世,TBM 的病死率有所降低,但仍有 50%以上会死亡或遗留严重神经系统后遗症^[2]。因此,探讨儿童 TBM 的临床特征及实验室检查,对提高本病治疗效果及降低病死率,有重要临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2010 年 12 月本院收治的 TBM 患儿 170 例,其中男 110 例(65%),女 60 例(35%);发病年龄 3 个月至 12 岁,<1 岁 40 例,1~3 岁 27 例,>3~7 岁 34 例,>7~12 岁 69 例,分别占 24%,16%,20%,40%。婴幼儿 67 例,占 39%。纳入病例按照《诸福棠实用儿科学》(第 7 版)TBM 的诊断标准^[3]。

1.2 治疗方法 本组患儿均采用四联抗结核治疗(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素),辅助地塞米松减轻脑水肿,减少粘连,以及 20%甘露醇降低颅内压。部分辅以免疫调节剂治疗。对晚期 TBM 患儿,尤其对脑脊液检查蛋白定量高于 1 g/L 者经鞘内注入异烟肼、地塞米松每周 2 次,药物直接作用于病变

部位,可减少颅内粘连,也可减少后遗症。

2 结果

2.1 发病季节及地点 四季均发病,以春季发病者为多(66 例,39%),夏季 28 例(17%),秋季 30 例(18%),冬季 45 例(26%)。发病地点,来自农村 132 例(78%),城市 38 例(22%)。

2.2 结核接触史及卡介苗接种史 有明确结核接触史 46 例(27%),可疑接触史 6 例(4%)。有明确卡介苗接种史 93 例(55%),未接种者 42 例(25%),接种史不详 35 例(20%)。卡介苗接种者与未接种者临床分期及预后比较,见表 1。临床分期如下,早期:病初 1~2 周,小儿性格改变及结核中毒症状;中期:持续 1~2 周,明显脑膜刺激征,可伴脑神经障碍,脑脊液典型改变。晚期:昏迷期,持续 1~3 周,由意识模糊、半昏迷到昏迷,惊厥频繁发作。

2.3 临床表现及体征 主要表现为结核感染中毒症状和神经系统症状,二者均占 95%。结核感染中毒症状 161 例,包括发热 159 例(94%),其中,中高热 92 例(54%);食欲缺乏 123 例(72%);神经萎靡 98 例(58%);咳嗽 63 例(37%);消瘦 49 例(29%)。神经系统症状 162 例,包括呕吐 123 例(72%),其中喷射性呕吐 15 例(9%);头痛 81 例(47%);抽搐 67 例(39%);

[△] 通讯作者, Tel:13508305568; E-mail: xiongwani962@yahoo.com.cn.

意识障碍 63 例(37%)。本组病例体征,脑膜刺激征占 76% (130 例),其颈阻阳性 103 例,克氏征阳性 23 例,布氏征阳性 14 例,分别占 61%、14%、8%;巴氏征 73 例(43%);运动障碍 72 例(42%);面瘫 19 例(11%);前凶膨隆 18 例(11%)。

表 1 卡介苗接种者与未接种者临床分期及预后比较[n(%)]

分组	n	早期	中期	晚期	好转	恶化或死亡
接种者	93	18(19)	49(53)	26(28)	71(76)	22(24)
未接种者	42	4(10)	25(60)	13(30)	29(69)	13(31)

2.4 影像学检查表现 本组通过影像学检查寻找颅内及颅外结核感染证据,常规对临床诊断 TBM 做胸部 X 线片检查发现肺部有结核病灶 123 例,其中原发性肺结核 58 例,粟粒性肺结核 33 例,结核性胸膜炎 32 例。并行脑 CT 及脑 MRI 检查发现颅内比较有规律性的 TBM 病变。脑 CT 异常 92 例,其中脑积水 42 例,脑实质病变 38 例,基底节病变 16 例,脑部钙化灶 4 例。脑 MRI 异常 54 例,其中脑实质病变 40 例,脑积水 23 例,基底节病变 11 例,脑部钙化灶 2 例。因此,胸部 X 线片或 CT 发现肺结核阳性率 78% (123/158),其中原发性肺结核 47% (58/123),粟粒性肺结核占 27% (33/123),结核性胸膜炎 26% (32/123);脑 CT 及 MRI 阳性率分别为 90% (92/102)、89% (54/61)。脑部病变大多表现为脑积水、脑实质病变、基底节病变及脑部钙化灶,部分患者同时存在上述脑部影像学表现。

2.5 实验室检查表现 结核抗体试验、ESR 等方法寻找结核感染证据。本组病例中,159 例行脑脊液检测,常规检测 143/159 例异常,阳性率为 90%,潘氏试验阳性 137 例次(86%),其中+~++++为 78 例,弱阳性 59 例。细胞总数($\times 10^9/L$)异常 137/159 例,其中 20~50 为 18 例次,50~500 为 102 例次,大于 500 为 17 例次。白细胞数($\times 10^9/L$)异常 115 例,其中 20~50 为 28 例次,50~500 为 78 例次,大于 500 为 9 例次。单核细胞为主者 83/123 例占 68%。

脑脊液生化检测中 146/159 例异常,异常率 92%。蛋白升高者 143 例次,阳性率 90% [(0.5~2)g/L 占 67%],糖降低 73 例次占 46%,氯降低 69 例次占 43%,糖与氯同时降低者 36 例占 23%。

脑脊液涂片找抗酸杆菌 51/159 例异常,检出率 32%,培养阳性 39/148 例,阳性率 26%,脑脊液涂片抗酸杆菌阳性或培养结核杆菌阳性共 71 例。而涂片及培养均阳性为 19 例次。胃液中找抗酸杆菌 41/103 例,阳性率 40%;ESR 升高 19/40 例;PPD 检测阳性 23/70 例,阳性率 33%;血清结核抗体阳性 5/120 例,阳性率仅为 4%。

2.6 临床分型 本文纯采用 Baenlehuze 分型法: I 型(浆液型)62 例, II 型(脑底脑膜炎型)71 例, III 型(脑膜脑炎型)24 例, IV 型(脑脊髓软硬脑膜炎型)13 例。

2.7 转归 170 例患儿住院天数 1~52 d,平均 20 d;好转 155 例,无变化 10 例,病情恶化、放弃抢救或死亡 5 例。见表 2。从表 2 看出: I 型治疗后有效率 100%, II 型有效率稍低, III 型有效率明显降低, IV 型占总数最少,而有效率最低,恶化或死亡率最高(31%)。

2.8 误诊情况 本组病例早期误诊 43 例,占 25%。误诊病种为病毒性脑炎 10 例,化脓性脑膜炎 9 例,肺炎 7 例,上呼吸道感染 3 例,抽搐待查 3 例,发热待查 3 例,脑积水、颅内占位

疾病各 2 例,其他诊断败血症、癫痫、结核性腹膜炎、沙门氏菌感染各 1 例。

表 2 TBM 的分型与治疗疗效

分型	n	好转	无变化	恶化或死亡	有效率(%)
I 型	62	62	0	0	100
II 型	71	68	3	0	96
III 型	24	20	3	1	83
IV 型	13	5	4	4	38

3 讨论

TBM 是儿童常见的慢性中枢神经系统感染性疾病之一,如不及时治疗,病死率、致残率高。儿童的结核接触史,尤其与开放性肺结核患者接触后的病史对 TBM 诊断尤为重要,年龄越小,意义越大,有文献报道 6 个月下小婴儿 95% 以上有密切结核接触史^[4]。本组有明确接触史占 27%,婴幼儿占 39%。卡介苗接种与否在 TBM 临床表现及体征无明显差异,可影响临床分期及预后质量^[5],本组未接种卡介苗者较接种者早期发病率低,而中期高,预后好转低于接种者,而恶化或死亡率高。未接种卡介苗的儿童 TBM 发病率显著高于接种的儿童^[6-7]。卡介苗接种对患结核感染的保护率达 81%~93%。本组明确接种卡介苗者达 55%,高于未接种卡介苗者(25%)。考虑与患儿免疫功能低、病情重、结核发病率升高、接种卡介苗技术不规范有关,也可能与频繁暴露于结核病、卡介苗菌株的基因变异、人群遗传差异、非结核分枝杆菌干扰及寄生虫感染有关^[8]。TBM 一年四季均发病,本组冬春季发病占 65%。发病地点农村显著多于城市,考虑与卫生条件、当地诊疗水平及卡介苗漏种有关。

TBM 临床表现复杂多样,以结核感染中毒症状及神经系统症状为主,本组病例两者均占 95%,主要表现为中高热、神经萎靡、食欲缺乏、颅内压增高、反复惊厥及意识障碍。亦有咳嗽、盗汗、消瘦、性格改变等。本组脑膜刺激征(76%)最常见,亦有肢体运动障碍、面瘫或语言障碍及前凶膨隆等体征。TBM 早期诊断极为困难,易误诊为病毒性脑炎、化脓性脑膜炎、颅内占位性疾病、肺炎或上呼吸道感染等。本组早期误诊率占 25%。如患儿不明原因发热、神经萎靡及头痛、抽搐、意识障碍、性格改变等表现,结合卡介苗未接种或可疑结核接触史的农村儿童,均需高度警惕。

脑脊液检查是临床诊断 TBM 的重要依据,尤其病原学检查是诊断 TBM 的“金标准”。本研究中脑脊液常规及生化异常率分别为 90% 和 92%,与 Christensen 等^[9]报道相似。脑脊液常规细胞总数主要集中在($50\sim 500$) $\times 10^6/L$;脑脊液生化微量蛋白升高占 90%,主要集中在(0.5~2)g/L,糖和氯下降分别占 46% 和 43%,但存在微量蛋白升高和糖及氯化物同时降低的典型改变者占 23%。本组 159 例脑脊液病原学检查,涂片抗酸杆菌阳性率 32%,培养出结核杆菌阳性率 26%,共 71/159 例找到病原学证据,阳性率 45%,因此病原学检查阳性率较其他儿童医院^[10]升高,可能与以下因素有关:(1)穿刺成功后立即送检(如涂片、抗酸染色),同时接种在改良罗氏结核培养基上。(2)涂片染色后的片子应进行认真找寻,每张片子检查时间不少于 30 min。(3)结核培养过程中每周观察菌落生长情况,并轻轻摇晃培养基斜面,增加菌落生长机会。(4)加强临

床检验人员对抗酸杆菌认识的培训工作。

本院脑脊液结核杆菌检查阳性率提高提示:(1)TBM 早期临床诊断脑脊液中抗酸杆菌阳性优于影像学检查。(2)应特别重视脑脊液病原学检查,尤其在正确的方法下找出抗酸杆菌和及时接种到结核培养基上。(3)一旦脑脊液抗酸杆菌检查阳性,临床 TBM 诊断成立。

影像学检查对 TBM 的诊断也很重要。尤其脑 CT 和 MRI 对发现 TBM 规律性的脑部改变十分重要,本组阳性率分别为 90% 和 89%,与文献[3]相符合。脑部 CT 以脑积水及脑实质病变为主。脑部 MRI 检查异常率并不高于脑 CT,但其分辨率高使脑实质病变阳性率较 CT 高^[11],故对诊断有帮助。如有条件应常规脑部增强 CT 或 MRI 检查,尤其是婴幼儿,本组 78% 患儿合并脑外结核,尤以原发性肺结核和粟粒性肺结核多见。故应常规 X 线片检查。

PPD 试验、胃液涂片、结核抗体及 ESR 等检查可辅助诊断。本组 PPD 试验强阳性率达 33%,但 PPD 阳性仅支持 TBM 诊断,阴性并不能排除,重症 TBM PPD 可呈假阴性。本组胃液涂片找抗酸杆菌阳性率 40%。而血液中结核抗体阳性率仅 4%(5/120),可能与儿童免疫机制不健全有关。

TBM 预后与病期有关,临床分期越晚,预后越差,国内 979 例中脑膜脑炎型病死率为 21.5%,脑底脑膜型则为 6.4%^[3]。范永琛等^[4]报道 TBM 病死率 13%,病死病例多为晚期。有文献报道多因素分析显示临床分期为晚期是影响近期预后的危险因素^[12]。本组病例分 4 型(I~IV 型),患儿预后与国内外报道相似,即分型越早,预后越好;而分型越晚,预后越差。

儿童 TBM 由于其临床症状的不典型性和临床医生对其警惕性不高,目前早期诊断仍有较大困难,而诊断正确和治疗及时与否与患儿预后密切相关。因此,详细的询问病史、掌握 TBM 的复杂临床表现,结合脑脊液等实验室检查、胸部 X 线片及头颅影像学检查,从而提高临床医生对儿童 TBM 的早期诊断水平并采取及时有效治疗手段,致力于改善患儿预后,减少致死率和病残率。

参考文献:

[1] Murakami S, Takeno M, Oka H, et al. Diagnosis of tuber-

culous meningitis due to detection of ESAT-6 specific gamma interferon production in cerebrospinal fluid enzyme-linked immunospot assay[J]. Clin Vaccine Immunol, 2008, 15(5): 897-899.

[2] Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 23(1): CD002244.

[3] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 994-997.

[4] 范永琛, 徐勇胜, 卢鸣. 儿童结核性脑膜炎临床分期分型与早期诊断[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(1): 17-19.

[5] 幸琳琳, 解元元, 朱朝敏. 卡介苗接种预防儿童结核性脑膜炎回顾研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(6): 469-470.

[6] Farinha NJ, Razali KA, Holzd H, et al. Tuberculosis of the central nervous system in children; a 20 year survey [J]. J Infect, 2002, 41(1): 61-68.

[7] 游永红, 端木宏谨. 我国儿童结核病流行和防治重点[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(4): 243-245.

[8] 周勇, 吴江南, 郑金凤. 卡介苗预防结核病的效果与策略[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(8): 716-718.

[9] Christensen AS, Andersen AB, Thomsen VO, et al. Tuberculous meningitis in Denmark; a review of 50 cases [J]. BMC Infect Dis, 2011(11): 47.

[10] 任立歆, 万莉雅, 董汉权, 等. 小儿结核性脑膜炎 48 例临床分析[J]. 山东医药, 2010, 50(12): 109.

[11] 万朝敏, 范娟. 儿童结核性脑膜炎的诊断和治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(10): 723-726.

[12] 廖琼, 邓建军, 万朝敏, 等. 儿童结核性脑膜炎近期预后的影响因素[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(5): 328-331.

(收稿日期: 2012-04-14 修回日期: 2012-07-10)

(上接第 3272 页)

Scoliosis, 2010(5): 4.

[12] Scutt ND, Dangerfield PH, Dorgan JC. The relationship between surface and radiological deformity in adolescent idiopathic scoliosis; effect of change in body position. [J]. Eur Spine J, 1996, 5(2): 85-90.

[13] Fuster S, Vega A, Barrios G, et al. Accuracy of pedicle screw insertion in the thoracolumbar spine using image-guided navigation [J]. Neurocirugia, 2010, 21(4): 306-311.

[14] Merloz P, Troccaz J, Vouaillat H, et al. Fluoroscopy-based navigation system in spine surgery [J]. Proc Inst Mech Eng H, 2007, 221(7): 813-820.

[15] Zausinger S, Scheder B, Uhl E, et al. Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in

spinal stabilizations [J]. Spine, 2009, 34(26): 2919-2926.

[16] Jaiswal A, Shetty AP, Rajasekaran S. Role of intraoperative Iso-C based navigation in challenging spine trauma [J]. Indian J Orthop, 2007, 41(4): 312-317.

[17] Scheufler KM, Franke J, Eckardt A, et al. Accuracy of image-guided pedicle screw placement using intraoperative computed tomography based navigation with automated referencing. Part II: thoracolumbar spine [J]. Neurosurgery, 2011, 69(6): 1307-1316.

[18] 章凯, 王智运, 尹庆水, 等. 骨科手术导航系统引导腰椎椎弓根螺钉植入的效果 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(5): 443-444.

(收稿日期: 2012-04-13 修回日期: 2012-07-06)