

结核性脑膜炎诊断方法研究进展

王乐乐 郭建琼 杨松 唐神结

【摘要】 结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是最常见的中枢神经系统结核病类型,也是最严重的肺外结核,常以非特异性症状起病。目前,所有的 TBM 诊断技术均不完美,虽患者脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)指标变化明显,但不具有特异性;加之 CSF 中的细菌载量非常低,相关实验室检测技术诊断敏感度低、耗时长。笔者通过总结目前 TBM 诊断中存在的问题,对 TBM 的不同诊断方法的最新研究进展和利弊进行综述,为进一步提高 TBM 患者确诊率,避免患者治疗时机的延误提供参考。

【关键词】 结核; 脑膜; 病原学诊断; 诊断显像; 综述文献(主题)

Research progress on diagnosis methods of tuberculous meningitis WANG Le-le*, GUO Jian-qiong, YANG Song, TANG Shen-jie. * Tuberculosis Research Laboratory, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China

Corresponding authors: TANG Shen-jie, Email: tangsj1106@vip.sina.com; YANG Song, Email: yangsong5@aliyun.com

【Abstract】 Tuberculous meningitis (TBM) is the most common tuberculosis of the central nervous system and the most severe extra-pulmonary tuberculosis, which often onset with nonspecific symptoms. At present, all TBM diagnostic techniques are not perfect. Although the cerebrospinal fluid (CSF) of patients changes obviously, it is still not specific. In addition, the bacterial load in CSF is very low, the diagnostic sensitivity of relevant laboratory testing techniques is low, and the duration is long. This article summarized problems of the diagnosis of TBM, reviewed the recent research progress and advantages or disadvantages of different diagnostic methods for TBM, in order to improve the diagnosis rate of TBM and avoid delay of treatment.

【Key words】 Tuberculosis, pleural; Etiological diagnosis; Diagnostic imaging; Review literature as topic

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是最常见的中枢神经系统结核病类型^[1],也是肺外结核最严重的形式,约占全球结核病发病数的 1%^[2],占我国肺外结核发病数的 7.23%^[3],但不同地区诊治现状差异较大。TBM 常以非特异性症状起病,急缓、轻重不一,虽脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)指标变化明显,且多伴局灶性神经系统症状体征^[4],但不具有特异性,不能仅依靠临床症状和影像学表现

确诊。并且,由于实验室检测技术对 TBM 检测敏感度低、耗时长,导致患者通常早期即接受经验性治疗,易致治疗延误,死亡率高达 30%~40%,神经性致残率高达 50%,甚至终生残疾^[5-7]。笔者拟对 TBM 的实验室诊断、组织病理学诊断、影像学诊断等方法的研究进展进行综述,以供临床医师参考。

一、TBM 诊断存在的问题

传统的 TBM 诊断策略是根据结核病的发病率、流行病学、体格检查、血液和 CSF 分析等进行疑似 TBM 诊断^[8]。但其临床特征及传统实验室检测方法存在诸多问题。

TBM 是结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)侵犯蛛网膜下间隙导致的亚急性或慢性脑膜炎,不具有典型临床表现,易与其他形式的中枢神经系统结核病混淆,如结核瘤和结核性脑脓肿^[9];尤其是老年 TBM 患者,通常需结合既往病史、实验室检测及诊断性抗结核治疗有效而确诊。葛向华等^[10]分析了 3 例不典型 TBM 患者,发现其起病初期均无神经系统受累表现,仅出现不明原因发热,血常规均正常,结核菌素皮肤试验和 CSF 抗酸染色均阴性,抗感染治疗也无效,颈腰椎穿刺提示颅压高,CSF 中葡萄糖和氯化物降低、蛋白增加,但其改变也不典型,经诊断性抗结核



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.07.016

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2019ZDXM035)

作者单位:400036 重庆市公共卫生医疗救治中心结核病研究室(王乐乐、杨松);陆军军医大学第一附属医院感染科(郭建琼);首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所多学科诊疗中心(唐神结)

通信作者:唐神结, Email: tangsj1106@vip.sina.com; 杨松, Email: yangsong5@aliyun.com

注:王乐乐与郭建琼对本研究具有同等贡献,为并列第一作者

治疗有效而确诊。

目前,尚缺乏高敏感度和高特异度的单一诊断 TBM 的检测技术。传统的 TBM 检测方法包括抗酸杆菌涂片镜检和分枝杆菌培养。涂片镜检虽耗时短、应用广泛,但敏感度仅为 10%~15%^[11-12]。MTB 培养虽更敏感(50%~60%),但耗时长,难以满足临床及时性的需求^[12-14];又由于 CSF 中的 MTB 载量较低,且培养前的经验性治疗更进一步降低了 MTB 载量,常难以检出或呈现假阴性,加之标本获取困难,尤其是儿童患者,这些均是目前 TBM 诊断困难的重要原因^[15-17]。

二、TBM 实验室检测

目前,常用的实验室检测方法包括分枝杆菌萋-尼抗酸染色镜检、BACTEC MGIT 960(简称“MGIT 960”)培养、生化诊断、免疫学诊断、核酸扩增技术、基因测序技术。《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》对于疑似中枢神经系统结核病患者,推荐行 CSF 的 MTB 快速核酸检测[如超敏利福平耐药基因检测(GeneXpert MTB/RIF Ultra,简称“Xpert Ultra”)、环介导等温扩增试验(loop mediated isothermal amplification assay, LAMP)等]、抗酸杆菌涂片镜检及 MGIT 960 培养;对于不能明确诊断的患者,可行多次检查以提高阳性率(强烈推荐);当 CSF 送检 MTB 病原学标本量不足时,可优先送快速核酸检测(推荐)^[4]。这提示传统的分枝杆菌萋-尼抗酸染色镜检和核酸扩增技术(如 Xpert 和 Xpert Ultra)均可用于 TBM 的快速诊断^[8]。目前,在改良萋-尼抗酸染色镜检、脂阿拉伯甘露聚糖(lipoarabinomannan, LAM)抗原检测和 Xpert Ultra 检测方面均有较新进展。

(一)MGIT 960 培养

MGIT 960 培养仍然是确诊 TBM 的金标准^[18-19]。Krishnakumariamamma 等^[20]发现,以 MGIT 960 培养结果为参照标准,Xpert 检测 CSF 标本中 MTB 的敏感度和特异度分别为 72.7%和 98.5%,且 MGIT 960 检出的 3 株耐异烟肼(INH)的 MTB 中有 2 株经线性探针检测(line probe assay, LPA)显示对 INH 耐药,1 株耐多药菌株经 Xpert 检测为利福平耐药假阴性。因此,Xpert 检测阴性样本仍应进行 MGIT 960 培养以排除 TBM。

(二)改良萋-尼抗酸染色镜检

改良萋-尼抗酸染色镜检 CSF 在结合患者临床症状、CSF 细胞组成、生化结果和微生物检测的基础上可临床诊断 TBM 及提供 TBM 免疫监测,有助于早期诊断、最佳治疗和改善预后^[21]。但目前的研究结果尚存在较大差异。如 2014 年我国报道传统和改良萋-尼抗酸染色镜检对 TBM 的检测敏感度为 3.3%和 82.9%^[22],但 Heemskerk 等^[23]在一项大型前瞻性、国际多中心研究中发现,传统和改良萋-尼抗酸染

色镜检检测 CSF 标本用于诊断 TBM 的敏感度分别为 33.9%和 34.5%,差异无统计学意义。因此,尚不能明确改良萋-尼抗酸染色镜检是否存在优势,但可在检测敏感度更佳的方法出现前,充分利用现有检测手段,通过扩大 CSF 的检测量来优化检测结果。

(三)生化诊断

腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)在机体组织中(主要在胸腺、脾和其他淋巴组织)分布广泛,在血液(红细胞和 T 淋巴细胞)含量丰富^[24]。对 CSF-ADA 的活性检测是一种简单、快速和稳定的方法,可用于早期鉴别 TBM 和其他原因的脑膜炎,利于及时治疗和改善预后。

TBM 患者 CSF-ADA 水平随有效抗结核治疗时间的延长而明显降低,且呈动态变化,有助于评价抗结核治疗的效果及判断患者病情变化。陈颜强等^[25]依据英国医学研究委员会对 TBM 的分期标准发现,Ⅲ期患者的 CSF-ADA 水平明显高于 I 期患者($P < 0.05$),且随着治疗时间的延长 CSF-ADA 水平逐渐降低,与史君华等^[26]研究结果一致。另外,Chan 等^[19]研究显示,TBM 患者的 CSF-ADA 活性水平 $[(8.6 \pm 2.1) \text{ IU/L}]$ 明显高于非 TBM 患者 $[(2.8 \pm 5.9) \text{ IU/L}]$,在最佳诊断截断值为 5.1 IU/L 时的敏感度和特异度分别为 100%和 91%,但目前诊断临界值仍存在争议。

(四)免疫学诊断

外周血结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)可测定 MTB 在特异性抗原刺激下外周血 γ -干扰素($\text{IFN-}\gamma$)释放效应 T 细胞的数量^[27]。该试验可及时捕获细胞因子,排除免疫状态和卡介苗接种的影响,敏感度和特异度均较高^[28],已成为诊断 TBM 的可靠辅助参考指标之一。

张新宝等^[27]研究显示,外周血 T-SPOT. TB 诊断 TBM 的敏感度为 82.3%,明显高于检测 CSF-ADA(61.3%)、MTB-DNA(27.4%)和抗酸杆菌涂片镜检(16.1%),差异均有统计学意义(P 值均 < 0.01);且 4 种检测方法的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分别为 0.815、0.661、0.637、0.581,提示外周血 T-SPOT. TB 诊断 TBM 的效能最高。王鑫和买尔旦·阿不来^[29]研究发现,T-SPOT. TB 与 $\text{IFN-}\gamma$ 联合检测的敏感度、特异度、阴性预测值、阳性预测值均明显高于 T-SPOT. TB 和 $\text{IFN-}\gamma$ 单项检测(P 值均 < 0.05);且 TBM 患者的 CSF 均呈“混合淋巴细胞反应”,与化脓性(中性粒细胞为主)和病毒性脑膜炎(淋巴样细胞反应)患者明显不同,有助于鉴别诊断。陈宇和姚素艳^[30]研究发现,Xpert 和 T-SPOT. TB 联合检测 CSF 标本诊断 TBM 的阳性率均明显高于非 TBM 的结核病患者,且两种方法并联诊断 TBM 的敏感度最高(78.57%),准确度达 71.00%;而两种方法串联及 Xpert 单独检测 TBM 的特异度均高达

100.00%, 无误诊。

(五) 核酸扩增 (nucleic acid amplification test, NAAT) 技术

1. 数字聚合酶链反应 (digital PCR, dPCR): 是通过定量检测 CSF 中 MTB 插入序列 IS6110 来提高对 TBM 的诊断能力, 是快速和敏感的分子检测方法。Li 等^[31] 研究发现, IS6110-dPCR 法的敏感度 [57.4% (95% CI: 44.8% ~ 69.3%)] 明显高于旋转酶 B 亚基 (gyrase subunit B, gyrB)-dPCR 法 [22.1% (95% CI: 12.9% ~ 33.8%)] ($P < 0.05$), 但特异度 [分别为 97.0% (95% CI: 84.2% ~ 99.9%)、100.0% (95% CI: 89.4% ~ 100.0%)] 差异无统计学意义。IS6110-dPCR 的敏感度也明显高于 CSF 涂片镜检 (6.7%)、MTB 培养 (12.5%)、IS6110 定量 PCR (quantitative PCR, qPCR; 21.9%) 和 Xpert (29.6%), 差异均有统计学意义 (P 值均 < 0.05)。

2. Xpert、Xpert Ultra、LAM 与 LPA: Xpert 和 Xpert Ultra 均是 WHO 推荐的快速分子检测技术^[32]。Xpert 检测操作简单, 可在 2 h 内获得结果, 已在全球广泛应用。以 MGIT 960 液体培养为参照标准, Xpert 检测 CSF 标本用于诊断 TBM 的敏感度和特异度分别为 72.7% 和 98.5%, 具有高特异度、中等敏感度和快速诊断特点, 可作为早期诊断 TBM 的方法, 在分子诊断中具有重要地位^[33], 但由于其阴性预测值为 84%, 故建议对阴性样本进一步行 MGIT 960 培养或 LPA 以排除 TBM^[12,20]。Kay 等^[32] 的系统综述发现, Xpert 检测 < 15 岁 TBM 患儿 CSF 的敏感度和特异度分别为 54.0% (95% CI: 27.8% ~ 78.2%) 和 93.8% (95% CI: 84.5% ~ 97.6%), 但纳入研究的可信度较低, 对于疑似 TBM 患儿, 治疗方法和疗程应基于所有的临床信息, 不应仅依靠 Xpert 检测结果。

Xpert Ultra 弥补了 Xpert 在结核病诊断方面的局限性, 提高了诊断的敏感度和可靠性。其体外检测下限由 Xpert 的 100~120 菌落形成单位 (CFU)/ml 下降至约 16 CFU/ml, 与 MTB 培养相似 (约 10 CFU/ml)^[34]。虽然 Xpert Ultra 阴性结果亦不能排除 TBM, 但与其他实验室诊断方法比较, Xpert 和 Xpert Ultra 仍对 TBM 具有较高的诊断价值, 特别是 Xpert Ultra 可使 TBM 的确诊率从 36% 增加到 51%, 已被推荐为诊断 TBM 的首选检测技术^[31], 可替代 Xpert 检测^[35]。Bahr 等^[13] 研究表明, Xpert Ultra 诊断 HIV 感染与疑似 TBM 共病患者的敏感度为 95%, 确诊 TBM 的敏感度为 95.5% (95% CI: 77% ~ 99%), 高于 Xpert [45% (95% CI: 24% ~ 68%)] 和 MTB 培养 [45% (95% CI: 24% ~ 68%)]。Xpert Ultra、Xpert 和 MTB 培养对可能和高度疑似 TBM 患者的诊断敏感度分别为 70% (95% CI: 47% ~ 87%)、43%

(95% CI: 23% ~ 66%) 和 43% (95% CI: 23% ~ 66%)。Huang 等^[36] 发现, Xpert Ultra、Xpert 和 MTB 培养诊断 TBM 的特异度均为 100%, 均可准确诊断耐药患者, 且 Xpert Ultra 诊断 TBM 的敏感度 (45%) 明显高于 Xpert (28%) 和 MTB 培养 (18%)。

以 CSF 中 MTB 培养阳性为参照标准, LAM 抗原检测诊断 TBM 的敏感度仅为 21.9%^[37]。对可能和高度疑似 TBM 患者的 CSF 行新型即时护理尿脂阿拉伯甘露聚糖试验 (Fujifilm SILVAMP TB LAM, FujiLAM) 的检测敏感度为 52%, 特异度为 98%^[38], 与 Xpert Ultra 检测的敏感度 (55%) 接近, 而 Alere Determine TB LAM Ag (简称“Alere LAM”) 检测的敏感度仅为 14%。故在 Xpert Ultra 不可行的情况下可使用 FujiLAM 替代^[38]。

Xpert Ultra 和 LAM 检测方法使诊断 TBM 进入了快速诊断和早期治疗的新时代, 但 Xpert Ultra 不能作为诊断 TBM 的单一诊断方法, 应谨慎据此排除 TBM。基于目前诊断方法的局限性, 联合患者临床症状、影像学特征和其他实验室指标等多种方法对诊断 TBM 仍非常必要^[2,39]。

(六) 测序技术

1. 二代测序 (next generation sequencing, NGS): CSF-NGS 可用于常规筛查 MTB 阴性患者, 以提高病原学检出率^[4], 且在 CSF 常规检查结果不典型的情况下, 有助于早期精准诊断 TBM。钱乔乔等^[40] 对 5 例 TBM 患儿行 CSF-NGS 检查得到 MTB 序列, 但有 2 例最初常规检查中为假阴性。林爱清等^[41] 以传统诊断方法为参照标准, 发现 CSF-NGS 对 CSF 分枝杆菌涂片、培养及 MTB 核酸 PCR 检测等传统检测阴性患者的检测敏感度为 63.6%; 以临床诊断为参照标准, CSF-NGS 和传统检测方法检测的敏感度分别为 58.8% 和 29.4%, 特异度均为 100%, 但与 Xpert 差异无统计学意义。Yu 等^[42] 系统分析了宏基因组 CSF-NGS 对 TBM 的诊断价值, 结果显示其诊断 TBM 的敏感度为 27%~84%, 特异度为 96%~100%, AUC 提示诊断效果好, 可作为 TBM 的早期诊断方法, 但各研究异质性差异明显, 故应谨慎根据宏基因组 NGS 检测结果进行诊治, 但其对亚急性和慢性脑膜炎的诊断仍具有非常好的应用前景^[15]。另外, NGS 存在以下局限: 首先, NGS 虽能准确检测病原体 DNA 类型, 但对病原体 RNA 类型仍需进一步探索; 其次, NGS 的检测费用目前仍相对较高, 限制其临床使用; 再次, NGS 无法确定 MTB 是否耐药, 无法检测耐药菌株。

2. 焦磷酸测序: 是第一代基因型检测方法, 可以在 6 h 内检测出 MTB 突变, 直接诊断 TBM, 并可提供广泛耐药突变信息, 有助于早期确定治疗决策。Ajani 等^[43] 研究显示, 焦磷酸测序检测 CSF 诊断 TBM 的敏感度 [98.11% (95% CI:

89.93%~99.95%)]明显高于 Xpert 和 MGIT 960 培养[分别为 43.39% (95% CI: 29.83%~57.72%) 和 61.04% (95% CI: 55.31%~66.48%)],差异均有统计学意义(P 值均 <0.01),且焦磷酸测序的耐药检测结果与表型药物敏感性试验和 Xpert 耐药检测结果的符合率分别为 91.30% 和 95.45%。

三、TBM 的影像学诊断

中枢神经系统结核病最常见类型为 TBM,其主要影像学特征为基底池脑膜强化、脑梗塞、脑积液和结核瘤,可单独或联合发生,颅底脑膜强化伴或不伴结核瘤是 TBM 最常见且特异性较高的征象。神经系统影像学检查对中枢神经系统结核病的诊断发挥了重要作用^[44]。《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》^[4]推荐在治疗前及治疗后 48 h 对疑似中枢神经系统结核病患者进行头颅 MRI 增强或 CT 增强扫描,以诊断疾病、评估手术适应证和监测治疗应答;强烈推荐行胸部 CT 及其他部位的影像学检查以查找神经系统外的可疑活动性结核病灶,以作为临床诊断依据或进一步病原学诊断的采样部位。

四、TBM 的辅助诊断

1. 病理诊断:TBM 患者中枢神经系统可发生多种病理性改变,包括炎性渗出、肉芽肿性病变、闭塞性血管炎、结核瘤或脓肿等^[45]。其中,77%的 TBM 患者发生脑动脉炎,61.8%血管异常改变的 TBM 患者会出现脑梗塞及脑积液^[46-47]。Sharifi 等^[48]报道了全球首例卡介苗接种后诱发脑结核瘤的患儿,该患儿在出生 6 个月时出现恶心、呕吐、纳差和昏迷,颅脑 MRI 发现松果体内一巨大团块及脑积液,外科手术取病理组织行 PCR,确定为牛分枝杆菌感染,抗结核治疗效果较好。故对有卡介苗接种史的婴幼儿应警惕脑结核瘤的出现。另有报道 18 例误诊为垂体腺瘤的患者(仅有 1 例影像学检查结果为疑似结核瘤),其中 5 例患者存在泛垂体功能低下征,3 例催乳素水平升高;6 例蝶鞍及蝶窦均受累;1 例患者的病灶从鞍座延伸至斜坡;3 例有肺结核病史。患者临床症状持续 15 d 至 2 年,最常见症状为头痛、视力下降或失明,组织病理学检查均显示病灶由垂体腺瘤和结核瘤组成,诊断为鞍内结核瘤。这提示当影像学显示副鼻窦和垂体窝受累及垂体增厚且同时发生斜坡(由颅骨的枕大孔向上至背鞍)时也应怀疑 TBM,并建议进一步行组织病理学检查^[49]。

2. 临床诊断:《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》推荐在缺乏病原学诊断依据的情况下,应综合临床表现、CFS 表现、影像学表现和其他部位结核的临床诊断评分进行中枢神经系统结核病临床诊断,其中评分 ≥ 12 分或 ≥ 10 分(无法进行影像学检查时)为高度疑似,评分在 6~11 分或

6~9 分(无法进行影像学检查时)为疑似患者(推荐强度低)^[4]。

TBM 临床症状及体征表现多样,多以亚急性起病为主,且颅神经损伤、头痛、意识障碍、颈项强直、克氏征(Kernig 征)、布氏征(Brudzinski 征)、巴宾斯基征(Babinski 征)等不典型表现^[45]的发生率均较高,但精神症状、癫痫发作的发生率均低于病毒性脑膜炎患者^[50]。因此,临床诊疗应综合临床症状、影像学特征、血清免疫学指标、血生化检测结果、CSF 涂片和培养、组织病理和抗结核治疗反应等表现^[30],CSF 细胞外观、ADA 活性、乳酸脱氢酶、隐球菌抗原水平等也可作为重要鉴别参数^[11]。

五、总结

目前,TBM 的诊断仍基于传统的临床表现、影像学 and 实验室检查等进行评估,并对病原学不明确 TBM 采用二代测序鉴定。虽然 TBM 的诊断研究在不断发展,Xpert Ultra 诊断 TBM 的准确度和敏感度也获得了进一步提高,但 Xpert Ultra 检测阴性仍不能完全排除 TBM。为进一步提高确诊率,目前的研究建议:(1)若出现脑膜炎症状超过 5 d,出现局灶性神经功能缺损,应怀疑 TBM^[51]。(2)胸部 X 线摄影显示粟粒性结核病或肺结核,脑部 X 线摄影显示脑梗塞、基底脑膜强化或脑积液,应怀疑 TBM。(3)重点采集 CSF 和增加 CSF 采集量(>6 ml),最大化检测样本中的 MTB 菌量,经 $3000\times g$ 离心 15 min 可提高诊断敏感度^[12]。(4)如果 CSF 检测失败,应对其他可能涉及的部位进行诊断性检测,以寻找病原学证据。如痰液 Xpert 或尿液 TB-LAM 检测^[39]。(5)当 CSF 表现为以淋巴细胞为主、低血糖、高蛋白等特点时,通常见于 TBM,但应注意排除免疫抑制患者隐球菌性脑膜炎的可能^[52]。(6)对常规抗生素治疗无效或诊断不明确的患者可在 48~72 h 后行重复腰椎穿刺,可能对提高确诊率具有一定的临床应用价值^[39]。

2021 年 1 月,世界卫生组织发布的 NAAT 检测结核病和耐药结核病的快速通讯表明:通过低、中、高复杂度自动化 NAAT 检测痰标本、呼吸道样本和 MTB 菌株对不同药物的耐药性是高度准确的^[53]。但目前尚无以 CSF 为样本行上述三类 NAAT 的研究,宿主生物标志物和 CSF 抗原检测可能在 TBM 诊断中具有一定的发展前景。

参 考 文 献

- [1] Arshad A, Dayal S, Gadhe R, et al. Analysis of tuberculosis meningitis pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2962. doi:10.3390/jcm9092962.
- [2] Foppiano Palacios C, Saleeb PG. Challenges in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2020, 20: 100164. doi:10.1016/j.jctube.2020.100164.
- [3] Kang W, Yu J, Du J, et al. The epidemiology of extrapulmo-

- nary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0237753. doi: 10.1371/journal.pone.0237753.
- [4] 中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会. 2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南. *中华传染病杂志*, 2020, 38(7): 400-408. doi: 10.3760/cma.j.cn.311365-20200606-00645.
 - [5] Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*, 2013, 12(10): 999-1010. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70168-6.
 - [6] Pormohammad A, Nasiri MJ, McHugh TD, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(6): 1-16. doi:10.1128/JCM.01113-18.
 - [7] Donovan J, Thwaites GE, Huynh J. Tuberculous meningitis: where to from here? *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33(3): 259-266. doi:10.1097/QCO.0000000000000648.
 - [8] Boyles TH, Lynen L, Seddon JA, et al. Decision-making in the diagnosis of tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res*, 2020, 5: 11. doi:10.12688/wellcomeopenres.15611.1.
 - [9] Seddon JA, Tugume L, Solomons R, et al. The current global situation for tuberculous meningitis: epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 167. doi:10.12688/wellcomeopenres.15535.1.
 - [10] 葛向华, 李保胜, 刘芳, 等. 不典型结核性脑膜炎三例误诊原因分析. *临床误诊误治*, 2021, 34(2): 11-14. doi:10.3969/j.issn.1002-3429.2021.02.004.
 - [11] Bahr NC, Boulware DR. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomark Med*, 2014, 8(9): 1085-1103. doi:10.2217/bmm.14.67.
 - [12] Bahr NC, Tugume L, Rajasingham R, et al. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpert® MTB/RIF of centrifuged CSF. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(10): 1209-1215. doi:10.5588/ijtld.15.0253.
 - [13] Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(1): 68-75. doi:10.1016/S1473-3099(17)30474-7.
 - [14] Nhu NT, Heemskerk D, Thu do DA, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(1): 226-233. doi:10.1128/JCM.01834-13.
 - [15] Poplin V, Boulware DR, Bahr NC. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. *Biomark Med*, 2020, 14(6): 459-479. doi:10.2217/bmm-2019-0333.
 - [16] Tetsuka S, Suzuki T, Ogawa T, et al. Central nervous system tuberculosis with miliary tuberculosis in the elderly. *IDCases*, 2020, 19: e00710. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00710.
 - [17] Seddon JA, Thwaites GE. Tuberculous meningitis: new tools and new approaches required. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 181. doi:10.12688/wellcomeopenres.15591.1.
 - [18] 冉燕, 赵建军, 张建勇, 等. 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术及环介导等温扩增技术在结核性脑膜炎的诊断价值. *实用医学杂志*, 2020, 36(24): 3416-3419. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2020.24.022.
 - [19] Chan TCH, Chen SPL, Mak CM, et al. Determination of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity cut-off for the diagnosis of tuberculous meningitis in Hong Kong. *J Clin Pathol*, 2020, 73(12): 800-802. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206397.
 - [20] Krishnakumariam K, Ellappan K, Muthuraj M, et al. Molecular diagnosis, genetic diversity and drug sensitivity patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from tuberculous meningitis patients at a tertiary care hospital in South India. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240257. doi:10.1371/journal.pone.0240257.
 - [21] Chen Y, Liu X, Zhang X, et al. Longitudinal cerebrospinal fluid assessment in a patient with tuberculous meningitis—a case report. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(7): e23286. doi:10.1002/jcla.23286.
 - [22] Feng GD, Shi M, Ma L, et al. Diagnostic accuracy of intracerebral *mycobacterium tuberculosis* detection for tuberculous meningitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(4): 475-481. doi:10.1164/rccm.201309-1686OC.
 - [23] Heemskerk AD, Donovan J, Thu DDA, et al. Improving the microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: A prospective, international, multicentre comparison of conventional and modified Ziehl-Neelsen stain, GeneXpert, and culture of cerebrospinal fluid. *J Infect*, 2018, 77(6): 509-515. doi:10.1016/j.jinf.2018.09.003.
 - [24] 李雪莲, 马丽萍, 陈红梅, 等. 脑脊液中腺苷脱氨酶水平对结核性脑膜炎的诊断价值. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(5): 339-342. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.05.005.
 - [25] 陈颜强, 赵立明, 李薇, 等. 结核性脑膜炎患者行脑脊液腺苷脱氨酶及其他生化项目检测的临床意义. *中国防痨杂志*, 2019, 41(7): 754-758. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.07.010.
 - [26] 史君华, 范惠先, 郜晓飞, 等. 结核性脑膜炎患者脑脊液腺苷脱氨酶水平动态变化及其诊断价值. *天津医科大学学报*, 2018, 24(3): 249-251.
 - [27] 张新宝, 姚超, 洪青青, 等. T 细胞斑点试验在结核性脑膜炎诊断中的应用价值. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(1): 32-36. doi:10.16718/j.1009-7708.2021.01.005.
 - [28] 杨清奎, 张冰球, 刘倩倩, 等. 外周血及脑脊液结核感染 T 淋巴细胞斑点试验对结核性脑膜炎的诊断价值. *中华传染病杂志*, 2018, 36(10): 622-626. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.10.009.
 - [29] 王鑫, 买尔旦·阿不来. 结核感染 T 细胞斑点试验与脑脊液细胞学快速诊断结核性脑膜炎的临床价值. *中国临床研究*, 2019, 32(7): 931-934. doi: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.07.016.
 - [30] 陈宇, 姚素艳. 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术联合结核感染 T 淋巴细胞酶联免疫斑点试验诊断结核性脑膜炎的价值. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(3): 264-268. doi:10.3760/cma.j.cn115455-20200319-00330.
 - [31] Li Z, Pan L, Lyu L, et al. Diagnostic accuracy of droplet digital PCR analysis of cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis in adult patients. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(2): 213-219. doi:10.1016/j.cmi.2019.07.015.
 - [32] Kay AW, Fernández LG, Takwoingi Y, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8: CD013359. doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub2.
 - [33] Bhasin H, Goyal M, Sharma S. Advances in the diagnosis and management of tubercular meningitis in children. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(1): 26-33. doi: 10.1007/s12098-019-03089-x.
 - [34] Donovan J, Thu DDA, Phu NH, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(3): 299-307. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30649-8.
 - [35] World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization, 2017.
 - [36] Huang ML, Wang GR, Sun Q, et al. Diagnostic accuracy of

- Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in a clinical practice setting of China. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2021, 100(1): 115306. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115306.
- [37] Siddiqi OK, Birbeck GL, Ghebremichael M, et al. Prospective Cohort Study on Performance of Cerebrospinal Fluid (CSF) Xpert MTB/RIF, CSF Lipoarabinomannan (LAM) Lateral Flow Assay (LFA), and Urine LAM LFA for Diagnosis of Tuberculous Meningitis in Zambia. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(8): e00652-19. doi:10.1128/JCM.00652-19.
- [38] Quinn CM, Kagimu E, Okirworth M, et al. Fujifilm SILVAMP TB LAM assay on cerebrospinal fluid for the detection of tuberculous meningitis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2021, ciaa1910. doi:10.1093/cid/ciaa1910.
- [39] Donovan J, Cresswell FV, Thuong NTT, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the Diagnosis of Tuberculous Meningitis: A Small Step Forward. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(8): 2002-2005. doi:10.1093/cid/ciaa473.
- [40] 钱乔乔, 刘婷, 孙丹, 等. 脑脊液二代测序对 5 例结核性脑膜炎患儿精准诊断价值研究. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(1): 53-56. doi:10.19538/j.ek2021010612.
- [41] 林爱清, 张璐, 成宝涛, 等. 二代测序技术应用于脑脊液检测在结核性脑膜炎中的早期诊断价值. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2020, 14(4): 291-295. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.04.005.
- [42] Yu G, Zhao W, Shen Y, et al. Metagenomic next generation sequencing for the diagnosis of tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243161. doi:10.1371/journal.pone.0243161.
- [43] Ajbani K, Kazi M, Agrawal U, et al. Evaluation of CSF pyrosequencing to diagnose tuberculous meningitis: A retrospective diagnostic accuracy study. *Tuberculosis (Edinb)*, 2021, 126: 102048. doi:10.1016/j.tube.2020.102048.
- [44] Salvador GLO, Basso ACN, Barbieri PP, et al. Central nervous system and spinal cord tuberculosis: Revisiting an important disease. *Clin Imaging*, 2021, 69: 158-168. doi:10.1016/j.clinimag.2020.07.020.
- [45] 李雪莲, 李洁, 陈红梅, 等. 结核性脑膜炎并发颅神经损伤的临床特征分析. *中国防痨杂志*, 2019, 41(1): 24-30. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.01.007.
- [46] 许国宇, 李红, 敖国昆, 等. 磁共振成像对结核性脑膜炎伴发脑梗死的诊断价值. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(20): 5939-5944. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.20.017.
- [47] Kalita J, Prasad S, Maurya PK, et al. MR angiography in tuberculous meningitis. *Acta Radiol*, 2012, 53(3): 324-329. doi:10.1258/ar.2012.110712.
- [48] Sharifi G, Mousavinejad SA, Moradian K, et al. Pineal Region Tuberculoma Caused by *Mycobacterium bovis* as a Complication of Bacille Calmette-Guérin Vaccine; Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*, 2020, 133: 416-418. doi:10.1016/j.wneu.2019.04.008.
- [49] Sharma MC, Arora R, Mahapatra AK, et al. Intracellular tuberculoma-an enigmatic pituitary infection: a series of 18 cases. *Clin Neurol Neurosurg*, 2000, 102(2): 72-77. doi:10.1016/s0303-8467(00)00063-9.
- [50] 韩小妍, 梁玉婵, 郭晓珍, 等. 病毒性脑炎和结核性脑膜炎的临床诊断鉴别分析. *临床医学工程*, 2019, 26(7): 973-974. doi:10.3969/j.issn.1674-4659.2019.07.0973.
- [51] Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(11): 803-812. doi:10.1016/S1473-3099(10)70138-9.
- [52] Cresswell FV, Bangdiwala AS, Mehta DB, et al. Absence of cerebrospinal fluid pleocytosis in tuberculous meningitis is a common occurrence in HIV co-infection and a predictor of poor outcomes. *Int J Infect Dis*, 2018, 68: 77-78. doi:10.1016/j.ijid.2018.01.014.
- [53] World Health Organization. Update on the use of nucleic acid amplification tests to detect TB and drug-resistant TB; rapid communication. Geneva: World Health Organization, 2021.

(收稿日期:2021-03-11)

(本文编辑:孟莉 李敬文)