临床研究 文章编号:0253-3626(2009)01-0105-04

结核性脑膜炎脑脊液多项指标的动态研究

周大明[1],彭仕芳[2]

(1. 江苏省泰州市人民医院感染科,泰州 225300; 2. 中南大学湘雅医院感染科,长沙 410008)

【摘 要】目的:探讨结核性脑膜炎患者脑脊液(Cerebrospinal flaid,CSF)常规、生化检测及脑脊液细胞学检查对结脑的诊断以及疗效评估的价值。方法:动态分析 80 例结脑患者治疗前、后 CSF 常规、生化、脑脊液细胞学变化特点及检测结果。结果:结脑患者治疗前 CSF 开放压力高(87.5%),治疗后压力升高率下降明显,差异具极显著性意义($P<0.01$);多数结脑患者治疗前 CSF 常规镜下清晰透明(87.5%),经治疗后差异对比不明显($P>0.05$);治疗前,多数结脑患者 CSF 细胞数总数升高(94.19%);治疗 12 周下降至 25%($P<0.01$); 结脑患者治疗前 CSF 的生化异常率高达 90%以上, 治疗 12 周后氯化物和葡萄糖异常率下降($P<0.01$),蛋白质与治疗前比较,差异均无显著性意义($P>0.05$)。典型的结核性脑膜炎早期呈以粒细胞增多为主的混杂细胞反应,治疗中期粒细胞逐渐减少,免疫细胞、激活单核细胞增多,治疗晚期以激活淋巴细胞反应为主,粒细胞逐渐消失,治愈后细胞学恢复正常。结论:CSF 常规及生化改变异常率高,对结脑患者早期诊断与疗效评估有重要价值;脑脊液细胞学的动态监测有助于结核性脑膜炎的早期快速诊断及判断预后。

【关键词】结核性脑膜炎;脑脊液;细胞学

【中国图书分类法分类号】R529.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-07-24

Dynamic study of cerebral spinal fluid markers in patients with tuberculous meningitis

ZHOU Da-ming, et al

(*Department of Infectious Disease, the People's Hospital of Taizhou*)

【Abstract】*Objective*: To discuss the value for earlier diagnosis and curative effect evaluation of tuberculosis meningitis(TBM) by detecting the cerebrospinal fluid (CSF) routine, biochemistry and cytology check. *Methods*: Dynamic Analysis of cerebrospinal fluid routine, biochemistry and cytology variation have been performed on 80 cases with TBM between prior-treatment and post-treatment. *Results*: There is a obviously rise performed in the cerebrospinal fluid for the pressure, biochemistry index singularity ratio and neutrophil proportion prior treatment, while a progressive decline was observed in post treatment with a significant difference. The typical TBM in forepart showed intermix cytology reaction which had most granulocytes. During the middle period of the treatment, granulocytes reduced, more over immune cells and active hyaline leukocytes increased. During the later period of the treatment, active lymphocytes reaction was the most obvious. Cerebrospinal fluid cytology was back to normal when TBM had been cured. *Conclusion*: The cerebrospinal fluid cytology check is a significant index in earlier diagnosis of TBM; Dynamic observation on cerebrospinal fluid cytology is helpful for earlier diagnosis of TBM. Furthermore the method has some value in judging the prognosis of the patients suffened TBM.

【Key words】Cerebral tuberculosis; Cerebral spinal fluid; Cytology.

结核性脑膜炎(简称结脑)是神经系统结核病最常见的类型,被认为是肺外结核中的重症结核病,是由结核杆菌侵入蛛网膜下腔而引起软脑膜、蛛网膜进而累及脑实质和脑血管的病变。近年来随着全球结核发病率的升高,我国成人结核的发病率和病死率亦在增加。结脑临床诊断难度大,对实验室检查如脑脊液(Cerebrospinal fluid,CSF)常规、生化、细胞学变化和辅助检查如 CT 和 MRI 结果依赖性大。我们回顾性分析了我院 1986~2007 年收治的 80 例结核性脑膜炎脑脊液情况动态分析检测结果,现报告如下。

作者介绍:周大明(1968-),男,副主任医师,
研究方向:感染性疾病的防治。

1 资料与方法

1.1 临床资料

80 例选自 1986 年 1 月~2007 年 12 月我院感染科住院病人。全部病人均有程度不同的发热、头痛和(或)呕吐、脑膜刺激征。全部病人均有结核接触史。18 例查出不同部位脑外结核原发灶,另 5 例 CSF 涂片抗酸染色结核菌阳性而确诊。好转出院 72 例,病情恶化而自动出院 4 例,死亡 4 例。20 世纪

80 年代，病人入院后除一般对症、支持治疗外均采用异烟肼、利福平、链霉素和对氨基水杨酸钠方案，90 年代采用异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺方案治疗；辅以激素、脱水剂和抗癫痫药等治疗。

1.2 入选标准[1]

①在急性或亚急性脑膜炎基础上，在 CSF 中检测到结核菌；或合并肺结核，同时 CSF 糖氯化物降低和蛋白定量升高；或皮肤结核菌素试验阳性；或 CT、MTI 发现大脑基底池或外侧裂有渗出物、脑积水或脑回增强。②所有病例的血、CSF 经一般的细菌、霉菌、寄生虫或恶性肿瘤的细胞学检查结果均为阴性。③所有存活病例均经抗结核治疗而好转或痊愈。

1.3 方法

1.3.1 CSF 常规检测 所有患者入院后 3 d 内完成首次腰穿测压送检。CSF 蛋白质、氯化物和葡萄糖的正常值分别为 (0.30 ± 0.15) g/L、(125 ± 5) mmol/L、(3.5 ± 1.0) mmol/L。我们将 CSF 蛋白质 >0.45 g/L，氯化物 <120 mmol/L，葡萄糖 <2.5 mmol/L 或低于血糖的 60% 定义为异常；CSF 开放压力 ≥200 mmH_2O 为升高。并于入院后第 1 个月和第 2 个月，反复多次腰穿留取 CSF，动态观察 CSF 常规、生化、生化腺苷脱氨酶（ADA）、抗酸染色、PCR- 结核杆菌 DNA、抗结核抗体等指标变化情况。

1.3.2 脑脊液细胞学检查方法 常规腰椎穿刺取新鲜脑脊液 0.5 ml，置粟氏沉淀管中，以 500 ~ 800 r/min 离心 5 ~ 10 min，待沉淀管内液体被干燥后，取下沉淀作细胞学的玻片干燥并行瑞 - 姬氏染色，光学显微油镜检查，按候氏分类法详细分类 100 个有核细胞，并求其各自的百分比例[2]，在治疗前、治疗后第 2、4、8 周不同时段观察脑脊液细胞变化。转入稳定期后（体温正常，头痛消失），每个月作腰穿 1 次，直至脑脊液细胞学检查正常。

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.00 软件进行统计学分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，计数资料以百分率表示，采用卡方检验。$P<0.05$ 为差异有显著性，$P<0.01$ 为差异有极显著性统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前 CSF 检测

80 例结脑患者 CSF 常规（白细胞数）与生化各项指标（葡萄糖，氯化物，蛋白质）检测阳性率均高（87.1%~98.7%），ADA 阳性率为 85.0%，PCR 阳性率为 76.2%，而涂片及抗结核抗体阳性率均低，分别为 6.3%、23.7%。详见表 1。

2.2 治疗后不同时期 CSF 检测（结果见表 2）

表 2 所示，结脑患者治疗前 CSF 开放压力高（875%），与文献报道[3]结果接近，经四联抗痨治疗后，压力升高率下降明显，差异有统计学意义（$P<0.01$），提示 CSF 开放压力是一项重要的参考指标。多数结脑患者治疗前 CSF 常规镜下清晰透明（87.5%），经治疗后差异对比不明显，无显著性意义（$P>0.05$）。治疗前，多数结脑患者 CSF 细胞数总数升高（94.19%）；治疗后明显下降，治疗 12 周下降至 25%，差异具极显著性意义（$P<0.01$）。结脑患者治疗前 CSF 的生化异常率高达 90% 以上，以蛋白质明显升高，氯化物和葡萄糖明显下降为主，治疗 12 周后氯化物和葡萄糖异常率下降（$P<0.01$），蛋白质与治疗前比较，差异均无显著性意义（$P> 0.05$），故不易恢复。

2.3 脑脊液细胞学检查

所有病例脑脊液均出现异常细胞学反应，出现正常或异常细胞：嗜中性粒细胞、小淋巴细胞、大淋巴细胞、激活淋巴细胞、浆细胞、单核细胞、激活单核细胞及吞噬细胞。其中部分细胞随治疗时间的延长，所占比率明显改变，构成了结脑的动态脑脊液细胞学改变，各种细胞比率及变化见表 3。

表 3 所示，治疗前及治疗两周左右，脑脊液细胞学为以嗜中性粒细胞为主混合性细胞学反应，嗜中性粒细胞比例占 30%~60%，并可见激活单核和淋巴细胞。治疗 8~12 周左右，嗜中性粒细胞明显下降，主要为以淋巴细胞为主的混合性细胞学反应，淋巴细胞比例约占 30%~60%，但其它各种细胞仍然存在。治疗 12 周以后主要以淋巴细胞为主，嗜中性粒细胞逐渐消失，仍可见少许激活淋巴及激活单核细胞，以后脑脊液细胞比例渐恢复正常，但完全没有异常脑脊液细胞，如嗜中性粒细胞至少半年以上。

表 1 结脑患者 CSF 检测（n=80）

检测项目	阳性	阴性	阳性率（%）
白细胞数	69	11	87.1
葡萄糖	73	27	91.2
氯化物	79	1	98.7
蛋白质	79	1	98.7
ADA	68	12	85.0
PCR	61	29	76.2
涂片	5	75	6.3
抗结核抗体	19	61	23.7

3 讨 论

3.1 结核性脑膜炎

结核性脑膜炎是一个世界性的严重威胁人类生命健康的感染性疾病,发展中国家患者占 90%以上,结核性脑膜炎已成为感染性疾病中的头号杀手。结脑的预后与早诊断、早治疗密切相关,结脑的诊断除了临床症状、体征、脑部 CT、MRI 外,实验室脑脊液检验极其重要。我们通过对 80 例结脑患者 CSF 多项指标检测的分析,证实 CSF 常规(白细胞数)、生化(葡萄糖、氯化物、蛋白)、ADA、PCR 为结脑早期诊断的有效指标。其中 ADA 阳性率达 85.0%, PCR 阳性率为 76.2%,其结果均与文献报导一致[3]。而 CSF 抗结核抗体阳性率与细菌学检出率均低,故对结脑早期诊断无特殊价值。在结脑前 8周治疗中,检测 CSF 常规与生化指标显示葡萄糖恢复最快,氯化物次之,而蛋白质恢复最慢。因为 CSF 葡萄糖的变化为脑内结核性炎性反应,经有效治疗可较快恢复;而氯化物与蛋白的改变属继发性反应,与 CSF 的循环是否通畅有关,故恢复较慢。

3.2 脑脊液细胞学检查

脑脊液细胞学检查是结脑临床诊断一项简便的辅助手段。本研究中,临床确诊的 80 例结脑患者经多次脑脊液检查,全部脑脊液细胞学均有异常,提示脑脊液细胞学检查远较常规检查敏感、可靠,更具有诊断价值。病理研究发现[4,5]早期未经抗结核治疗的脑膜炎为渗出性炎症,炎症变化主要在颅底,出现大量嗜中性粒细胞,其比例在 60%~80%。2 周后出现增殖性改变[6],表现为激活单核细胞、激活淋巴细胞明显增多。国内外学者研究也指出[7,8],结脑患者脑脊液细胞学的特征性表现呈混合性细胞学反应,即在脑脊液细胞分类中既含有相当比率的嗜中性粒细胞,也含有一定比率的激活单核细胞、小淋巴细胞、转化型淋巴细胞、浆细胞和淋巴样细胞,一般持续 4 周以上。本研究发现 80 例结脑患者的早期脑脊液多数为混合性细胞反应,各种异常细胞出现率最高的成分为嗜中性粒细胞,经抗结核治疗后嗜中性粒细胞比例出现下降,逐渐转化为淋巴细胞反应。本研究发现免疫活性细胞中淋巴样细胞出现率与文献报道基本一致[9]。结脑的这些脑脊液细胞学特征与其他中枢神经系统感染性疾病有很大的差别:病毒性脑膜炎大部分呈淋巴样细胞反应[10],即使有嗜中性粒细胞出现在短期内也完全消失,而且激活淋巴细胞持续时间一般不超过 2 周;化脓性脑膜炎早期均呈现嗜中性粒细胞反应[11],经有效抗菌治疗后,短时间内依次进入亚急性期和恢复期。本研究观察结果也证实此点。另外,由于目前抗生素的广泛使用,化脑患者在就诊时大部分已进入亚急性期,易与结脑相混淆,因此一次脑脊液细胞学仅能反映感染过程的瞬间变化,动态检测对疾病的诊断有更高的价值。

表 2 结脑患者不同时期 CSF 常规和生化检测(n=80,%)

检测项目	标准	治疗前(%)	治疗后(%)			
			治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
开放压力	>200 mmH_{20}	70/80(87.5)	45/80(56.3)*	30/76(39.5)**	25/72(34.7)**	19/72(26.3)**
清晰透明性		70/80(87.5)	70/80(87.5)	60/76(90.7)	65/72(90.2)	68/72(94.4)
白细胞总数	>9×10^6/L	69/80(87.1)	50/80(62.5)	40/76(52.6)*	28/72(38.8)**	12/72(16.6)**
氯化物	<120 mmol/L	79 /80(98.7)	58/80(72.5)*	25/76(32.9)**	17/72(23.6)**	15/72(20.8)**
葡萄糖	<2.5 mmol/L	73/80(91.25)	34/80(42.5)**	18/76(23.6)**	15/72(20.8)**	10/72(13.8)**
蛋白质	>0.45 g/L	79/80(98.7)	65/80(43.2)**	58/76(23.7)**	52/72(13.8)**	48/72(11.1)**

注:与治疗前比较,行 χ^2 检验,*P<0.05 **P<0.01

表 3 结脑患者治疗前后 CSF 各型细胞所占比例(n=80,%)

治疗时间	样本数(n)	嗜中性粒细胞	淋巴细胞	激活淋巴细胞	单核细胞	激活单核细胞
治疗前	80	60	16.8	15.2	4.5	3.5
治疗 2 周	80	30	20	15.5	18	16.5
治疗 4 周	76	24.2	28	20.8	12.5	14.5
治疗 8 周	72	10	30	18	28	14
治疗 12 周	72	1.5	60	12	10	16.5

总之,在结脑的早期诊断中,CSF 常规、生化、ADA、PCR 的检测及脑脊液细胞学检查具有重要意义,故笔者主张为提高结脑早期诊断的准确性,应早做腰穿,多次送检;同时定期检测 CSF 常规与生化并结合脑脊液细胞学的动态观察,使结脑患者真正实现早诊断、早治疗。

参 考 文 献

[1] 张敦熔.现代结核病学[M].北京:人民军医出版社,2000.338-340.

[2] 李鹏刚,张 伟.结核性脑膜炎 364 例脑脊液结果分析[J].中国误诊学杂志,2008,8(15):3668-3670.

[3] 陈贞文.结核性脑膜炎 30 例临床分析[J]. 海南医学,2008,19(1):92-93.

[4] Oehmichen M, Domasch D, Wietholter H.Origin proliferation and fate of cerebrospinal cells[J]. J Neuro, 1982, 227(3): 145-150.

[5] Thwaites G, Chaut T, Main T, et al.Tuberculous meningitis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68(3): 289-299.

[6] 马志雄.结核性脑膜炎的病程与临床表现、预后的关系[J].广西医学,2001,23(6):1549-1550.

[7] 曾 琦,余 丹.27 例结核性脑膜炎的脑脊液细胞学观察[J].中国病理生理杂志,1999,15(9):854.

[8] Tatomirovic Z, Bokun R, Trajkovic Z.Cytologic characteristics of cerebrospinal fluid in patients with serous meningitis caused by enteroviruses, mumps virus or Koch, Sbacillus[J]. Vojnosanit Pregl, 1995, 52(4): 349-354.

[9] 韩 雄,李 森,索爱琴.脑脊液生化异常与结核性脑膜炎患者病情的关系[J]. 中国临床神经科学,2004,12(4):383-384.

[10] 赵康仁,陈 楷.病毒性脑膜炎脑脊液细胞学检查的诊断价值[J]. 中国临床神经科学,2002,10(3):304-306.

[11] 范超平,陈 琼,王 蕾.结核性脑膜炎 30 例脑脊液细胞学动态分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2007,3(2):114-115.

(责任编辑:冉明会)

(上接第 36 页)

出院诊断:(1)活动性乙肝肝硬化失代偿;(2)原发性腹膜炎;(3)脾梗塞。

2 讨 论

肝硬化出现自发性脾梗塞的病例罕见,通常认为在肝硬化晚期会出现凝血功能障碍,有出血倾向,不利于血栓形成。脾梗塞的形成是由于脾动脉及分支被堵塞的结果,由于脾是动脉终末循环部,血流减速,缺乏侧枝循环,易发生动脉阻塞及梗死。血栓形成是血液在流动状态下由于血小板的活化和凝血因子被激活致血液发生凝固。其形成有 3 个条件:(1)心血管内皮细胞的损伤;(2)血流状态的改变;(3)血液凝固性增加。这 3 个条件往往同时存在。虽然心血管内膜损伤是血栓形成的最重要和最常见的原因,但在不同的状态下,血液缓慢及血液凝固性的增高也可能是最重要的因素[1]。肝硬化晚期,门静脉压力增高后,脾脏慢性瘀血,脾索纤维组织增生引起脾脏肿大,脾动脉扩张、卷曲,有时可发生粥样化;脾静脉曲张,失去弹性,常合并静脉内膜炎;这些都有可能导致血栓的形成。从病因学来说,引起脾梗塞的原因主要有:(1)血液性疾病;(2)心脏大血管疾病;(3)脾血管病变;(4)医源性。其中,血液病导致脾梗塞的机制可能是:(1)脾肿大增加了氧耗量;(2)脾亢所致的贫血降低了血液的携氧能力;(3)恶性血细胞对脾内循环的梗阻;(4)肿大的淋巴结对脾血管的压迫。本例患者处于肝硬化失代偿期,肝硬化门脉高压时,脾内血流受阻,脾淤血、肿大致血细胞过多过分的阻留破坏;脾内血液淤滞,血细胞处于缺氧、缺葡萄糖状态,加之红细胞相互重叠受挤压而破碎,易被吞噬细胞吞噬,脾脏长期充血,继续肿大,脾内滞留血细胞增多。肝硬化脾功能亢进患者当脾内滞留大量血细胞,淤滞血小板增多,在一定情况下可能发生粘集形成血栓,发生脾梗塞。

脾梗塞的常见临床表现有:(1) 腹痛:一般是左上腹疼痛;(2)发热、寒颤、恶心、呕吐、腹胀等;(3)脾脏假囊或脓肿形成者:上腹胀满、腹块、胸腹炎等表现;(4)脾脏破裂症状。脾梗塞的 CT 表现为:典型梗塞灶呈锥形、三角形、梭形,尖端指向脾门基底近脾被膜的低密度阴影,增强后梗塞灶无强化。本例患者的临床表现及 CT 检查均较典型,不难诊断。脾梗塞的治疗:(1)一般治疗:补液、吸氧、镇痛、监护、预防感染;(2)大部分脾梗塞可以自愈或纤维化,病灶不需要特别处理,但是应处理原发疾病;(3)出现液化坏死区域,直径小于 5 cm 可以随诊,严密观察,嘱卧床休息,不需处理;大于 5 cm,应在 B 超或透视下穿刺引流;(4) 出现脾脓肿, 目前多主张穿刺引流,脓腔反复抗生素冲洗;(5)必要时考虑行脾切除术。本例患者经密切观察、补液、吸氧、预防感染等对症处理后,病情未进一步发展,故未进行进一步治疗。

1979 年 Spigos 等应用部分脾栓塞术(Partial splenic embolization, PSE)成功治疗脾功能亢进后,PSE 逐渐为临床接受。PSE 后部分脾组织缺血梗死,脾脏减容可部分削弱脾脏破坏血细胞和产生血细胞相关抗体的功能,从而达到治疗脾亢的目的; 肝硬化性脾亢病人几乎都合并食管胃底静脉曲张,PSE 可减少脾静脉血流,从而降低了门静脉压力和减少曲张静脉破裂出血的风险[2]。现在已经普遍用于对脾亢的临床治疗。对该患者来说,如果脾梗塞没有出现被膜下出血,脾破裂,大面积的缺血性坏死或液化等并发症,可能对于脾功能亢进的改善有一定的帮助。

脾梗塞在临床上缺乏特征性表现,并且部分病例有自愈倾向,容易被临床忽视;随着人们对脾梗塞认识的加深,各种影像学技术的发展,对脾梗塞的诊断相对容易。应尽早行影像学检查,及时诊断,治疗。

参 考 文 献

[1] 李玉林.病理学[M].第 6 版.北京:人民卫生出版社,2004.

[2] Shimizu T, Onda M, rajiri T, et al. Bleeding portal—hypertensive gastropathy managed sμccessfully by partialsplenic embolization[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(46): 947—949.

(责任编辑:冉明会)