

儿童结核性脑膜炎诊断专家共识

中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会

中国研究型医院学会结核病学专业委员会

国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

儿童呼吸感染性疾病研究北京市重点实验室

通信作者:万朝敏,Email:wcm0220@126.com;申阿东,Email:shenad16@hotmail.com



扫码阅读电子版

【摘要】 结核性脑膜炎(TBM)是儿童最常见的重症肺外结核病类型,其临床症状缺乏特异性,病原检出率低,早期诊断困难,且病死率高、发生神经系统后遗症的比例高。在参考国内外儿童结核病和 TBM 相关文献、指南和专家共识的基础上,结合国内外儿童 TBM 的诊断进展和临床经验,编写了本专家共识。该共识重点介绍了儿童 TBM 的临床表现、实验室检查、影像学学和病理学检查、临床分级、诊断标准及流程等,旨在提高儿科医师和结核病诊疗人员对儿童 TBM 的早期识别,加强儿童 TBM 诊断规范性。

【关键词】 结核性脑膜炎;临床表现;诊断;儿童

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20211207-01437

Expert consensus on the diagnosis of tuberculous meningitis in children

Pediatric Tuberculosis Speciality Committees of Chinese Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association

Tuberculosis Speciality Committees of Chinese Research Hospital Association

National Clinical Research Center for Respiratory Diseases

Beijing Key Laboratory of Pediatric Respiratory Infection Diseases

Corresponding author: Wan Chaomin, Email:wcm0220@126.com; Shen Adong, Email:shenad16@hotmail.com

【Abstract】 Tuberculous meningitis (TBM) is the most common severe extrapulmonary tuberculosis in children. It is characterized by the lacking of specific clinical symptoms, having difficulty in etiological diagnosis, the delay of early diagnosis which resulted in the high mortality and high incidence of neurological sequelae. Based on the reported studies, guidelines and expert consensus on childhood tuberculosis and TBM at home and abroad, the expert consensus was compiled in combination with the diagnosis progress and clinical experience of TBM for children. The consensus focuses on the clinical manifestations, laboratory tests, imaging and pathological examinations, clinical grades, diagnostic criteria and procedures, aiming at improving the understanding of childhood TBM among pediatricians and tuberculosis clinicians, and standardization of TBM diagnosis.

【Key words】 Tuberculous meningitis; Clinical manifestation; Diagnosis; Child

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20211207-01437

结核病是严重危害儿童健康的传染性疾病,而结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是儿童最常见的肺外结核病的严重类型,儿童 TBM 临床症状缺乏特异性,病原检出率低,早期诊断困难,病死率高,在存活患儿中其神经系统后遗症发生率亦高达 53.9%^[1-3]。儿童 TBM 的早期诊断是合理治疗、降低病死率、改善预后的关键^[4]。因此,为了提高儿科医师和结核病诊疗人员对儿童 TBM 的早期识别,加强儿童 TBM 诊断规范性,中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会、中国研究型医院学会结核病学专业委员会、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、儿童呼吸感染性疾病研究北京市重点实验室组织国内专家,在参考国外儿童 TBM 诊断指南的基础上,结合国内外儿童 TBM 的诊断进展和临床经验,编写了本专家共识。

1 临床表现^[5-6]

1.1 症状和体征 包括神经系统和结核病全身中毒表现,也可伴有颅外其他系统结核病表现。颅外其他系统

结核病的临床表现,尤其是活动性肺结核症状和体征有助于 TBM 的诊断。结核病全身中毒症状包括发热、食欲减退、体质量减轻或体质量不增、盗汗、乏力和生长发育延迟等。神经系统表现包括以下 6 个方面:(1)脑膜刺激征:有头痛、恶心、呕吐症状;脑膜病变时脊髓膜受到刺激并影响到脊神经根,当牵拉刺激时引起相应肌群反射性痉挛的一种病理反射,包括颈强直、克氏征、布氏征阳性。(2)脑神经损害症状及体征:颅底炎性渗出物的刺激、黏连、压迫,可致脑神经损害,以面神经、外展神经、动眼神经和视神经最易受累。面神经受累早期可表现为面容不对称,随病情进展出现面神经麻痹;外展神经受累可表现为眼球内斜、外展受限,可出现复视;动眼神经受累可表现为瞳孔不等大、眼睑下垂、外斜视、对光反射和调节反射迟钝或消失、眼球活动受限、复视等;视神经受累可表现为视力减退、视野缺损或失明等。(3)脑实质受损症状及体征:脑实质内结核灶,或由于继发脑血管病变引起脑组织缺血、水肿、脑软化甚至出血,临

床表现多种多样,可有肌张力增高和癫痫样发作、瘫痪、去大脑强直、去皮质强直、四肢手足徐动、震颤、舞蹈样运动。瘫痪如因结核性动脉炎所致,可呈卒中样发病,出现偏瘫、交叉瘫等,如由结核瘤或蛛网膜炎引起,表现为类似肿瘤的慢性瘫痪;去大脑强直时,意识障碍表现为醒状昏迷,但无任何意识活动,对各种刺激不反应,尿便失禁,强痛刺激后,四肢强直性伸直;去皮质强直时,双眼凝视或无目的的活动,无任何自发性语言,呼之不应,实无意识;强痛刺激后,双上肢屈曲,双下肢强直性伸直。(4)颅内压增高症状及体征:颅内压增高在早期由于脑膜、脉络丛和室管膜炎性反应,脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)生成增多,蛛网膜颗粒吸收下降,形成交通性脑积水所致。颅内压多为轻、中度增高,通常持续 1~2 周。晚期蛛网膜、脉络丛黏连,呈完全或不完全性梗阻性脑积水,颅内压多明显增高,表现为头痛、喷射性呕吐(晨起为著,可无恶心,常伴头痛)、视乳头水肿、意识障碍(如嗜睡与烦躁交替、躁动、昏睡、意识模糊、谵妄,甚至昏迷等)、呼吸循环障碍(如血压升高、心率增快、心律失常、呼吸节律不整、呼吸暂停等),严重者可出现脑疝。婴儿颅内压增高症状(如呕吐)不显著,而颅缝开裂、前囟隆起、头围增大等代偿表现突出。(5)脊髓障碍症状及体征:为脊神经受刺激和脊髓受压迫症状及体征,如神经根痛、受损平面以下传导束型感觉障碍,伴有运动障碍和尿便障碍。(6)自主神经功能障碍:自主神经中枢受累可出现自主神经功能紊乱表现,如感觉过敏、体温调节障碍、呼吸异常、胃肠紊乱,还可表现为肥胖、尿崩症和脑性失盐综合征等。

此外,婴幼儿 TBM 临床表现不典型,早期不易识别,起病急,病情进展快,可能以惊厥为首发症状,并且发热、生长迟滞、体质量下降等结核感染症状较为明显。

1.2 临床分期 根据病情进展可分为前驱期、脑膜刺激征期、昏迷期和迁延期。(1)前驱期(早期):持续 1~2 周。表现为非特异性结核病全身中毒症状。年长儿可诉头痛,多较轻微,婴幼儿可表现为纳差、嗜睡、生长发育迟缓。脑膜刺激征不明显。(2)脑膜刺激征期(中期):持续 1~2 周。头痛持续并加重,伴呕吐,多为喷射性呕吐,易激惹,烦躁或嗜睡交替出现,可有癫痫样发作。脑膜刺激征阳性,可出现脑神经损害、脑实质受损、颅内压增高、脊髓受损症状、体征及自主神经功能障碍。(3)昏迷期(晚期):持续 1~3 周。以上症状加重,意识障碍加深进入昏迷,临床表现反复癫痫样发作、呼吸节律不整、去大脑或去皮质强直,可出现脑疝危象,多因呼吸和循环中枢麻痹而死亡。(4)迁延期(慢性期):以上 3 期是 TBM 在无化疗时自然发展的临床过程,而慢性期是指 TBM 经化疗后,特别是经不规则化疗后(也可因原发耐药,治疗效果不显著而致),使病情迁延数月之久。

此时头痛、呕吐可不显著或间断出现,意识可清楚,CSF 改变也相对轻。但慢性期伴急性恶化时,临床症状及 CSF 改变又可重新加剧。

1.3 临床分型 TBM 的分型目前尚无统一标准。国内学者多采用 1964 年张世荣根据病理改变并结合临床表现的分型方法,分为以下 4 型:(1)脑膜炎型:最常见,病变主要在脑膜,根据渗出物的多少、蛛网膜下隙有无阻塞及脑室扩大、积水的程度分为 3 类:①无明显梗阻:脑底结核性渗出物较少,脑室内及蛛网膜下隙 CSF 循环通路无明显阻塞,脑室无或仅有轻度扩大。②有梗阻:蛛网膜下隙结核性渗出物较多,影响 CSF 的流通或导水管变狭窄,脑室有轻度或中度扩张。③重度梗阻:蛛网膜下隙有大量结核性肉芽组织,严重影响 CSF 的流通,有重度脑室扩张、积水。(2)脑内结核瘤型:脑实质内有明显的结核病灶(瘤),而蛛网膜下隙内仅有轻度的结核性炎症或未侵犯蛛网膜下隙,即以脑实质内结核灶为主的临床病理改变。(3)脊髓型:脊髓的病变较突出(与脑膜病变相对而言),脊髓外有厚层渗出物和结核病变,少数脊髓内有结核灶(瘤)。(4)混合型:脑内有结核灶(瘤),同时脑膜的结核性渗出物也较多。临床上难以确定是以脑膜或脑内结核灶的病变为主。

然而,随着病情进展及治疗,TBM 的分型不是固定不变的,应动态地判定上述分型。

2 实验室检查

2.1 CSF 常规、生化检查

2.1.1 腰椎穿刺术的适应证 (1)临床有疑似 TBM 的症状、体征者;(2)有 TBM 的相关危险因素,如进展期人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染或存在免疫抑制状态的患儿、营养不良、有结核病高风险地区旅居史、1 年内与活动性结核病患者密切接触者、年龄<1 岁的原发性肺结核患儿、血行播散性肺结核患儿(尤其是 5 岁以下)。

2.1.2 TBM 的 CSF 特点 见表 1。

表 1 结核性脑膜炎脑脊液特点

Table 1 Characteristics of cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis

脑脊液指标	特点
压力	增高 200~360 mmH ₂ O,也可因脑脊液回流通路中的上段梗阻导致腰穿时压力降低
性状	早期多无色透明,中期或晚期可浑浊,呈磨玻璃样,当渗血、出血、蛋白质升高时可呈浅黄或橙黄色
细胞数	白细胞(10~500)×10 ⁶ /L,轻中度增高,淋巴细胞比例>0.5,但急性期或恶化期可以中性粒细胞为主
生化	蛋白质含量多达 1~3 g/L;糖早期可正常,随病情进展逐渐降低,一般糖<2.2 mmol/L 或低于血糖的 50%;氯化物下降
ADA 活性	ADA 活性高于正常,但不推荐 ADA 作为结核性脑膜炎的常规诊断方法

注:1 mmH₂O=0.009 8 kPa;ADA:腺苷脱氨酶 ADA:adenosine deaminase

2.2 免疫学诊断方法

2.2.1 皮肤试验 包括传统的结核菌素皮肤试验 (tuberculin skin test, TST) 和重组结核杆菌融合蛋白 (recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein, EC) 皮肤试验。具体参见《儿童肺结核诊断专家共识》^[7]。

2.2.2 γ -干扰素释放试验 (interferon - gamma release assays, IGRAs) 适宜的标本类型是血液标本,具体参见《儿童肺结核诊断专家共识》^[7]。在儿童 TBM 临床诊断中,血液标本的 IGRAs 检测,其敏感度为 70% ~ 80%^[8]。一项成人 TBM 的 Meta 分析结果显示,分别采用血液和 CSF 标本,其 IGRAs 的敏感度两者相似,分别为 78% 和 77%;特异度分别为 61% 和 88%^[9],CSF 的 IGRAs 检测在儿童 TBM 诊断中的价值仍缺乏大样本研究支持,但对于证据不足的 TBM 患儿,有一定的补充和辅助性诊断作用。同时目前仍缺乏 CSF 进行 IGRAs 检测的统一操作流程和判定标准^[10]。

2.3 细菌学和分子生物学诊断方法 CSF 是 TBM 首选标本类型,其他包括痰液、胃液、粪便、尿液、血液等。常用细菌学(涂片抗酸染色显微镜检查、分枝杆菌培养)和分子生物学方法(核酸扩增实验、高通量测序技术)与肺结核采用诊断方法相同。具体参见《儿童肺结核诊断专家共识》^[7]。

CSF 中结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 载菌量低,故 CSF 涂片抗酸染色镜检和 MTB 培养的敏感度较低^[11]。MTB 培养阳性是确诊 TBM 的金标准,但耗时长、病原检出率低,限制了其在儿童 TBM 早期诊断中的应用。目前有两项研究报道显示, Xpert MTB/RIF 可应用于 TBM 患儿的 CSF 检测,其敏感度为 26% ~ 50%,特异度为 100%^[12-13]。尽管二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 已经用于结核病的诊断,目前 NGS 技术在儿童 TBM 的 CSF 中应用的研究报道较少。在成人 TBM 中,NGS 的敏感度为 59% ~ 84%,特异度为 100%^[14-15],具有较好临床应用价值。

3 影像学检查

3.1 头颅影像学 计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 是 TBM 常用的影像学检查手段。二者均可显示颅底脑膜强化、脑积水、脑梗死、脑内结核瘤(球)、增强前颅底高密度或高信号、颅底脑池变窄或闭塞、脑膜增厚黏连、脑出血、脑实质内多发或单发的结核性脑炎及脓肿等改变。

与 CT 相比, MRI 的优势: (1) 可显示 CT 不能或不容易观察到的部位,如视交叉、颅底脑池、脑干、脑神经、颞极等部位的病变; (2) 可显示更大范围、更多数目的脑膜结节以及环状、条状及片状强化; (3) 可显示较早期或较小的病变,如脑实质内粟粒结节和小梗死灶。MRI 的

缺点:扫描时间长,婴幼儿及不合作患儿需深度镇静或麻醉下进行,操作复杂。《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》^[16] 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效果。

此外,非对比剂头颅磁共振血管成像 (MRA + MRV)、MRI 增强、CT 增强扫描可用于颅内血管的狭窄、闭塞、侧枝血管形成等血管病变的评估^[17-18],更加准确判断病情及进行有效干预。

3.2 其他系统的影像学 胸部影像学检查 (X 线/CT) 发现活动性肺结核,和/或影像学检查 (CT/MRI/超声) 提示存在中枢神经系统外的肺外结核征象,如骨关节、淋巴结、腹部、胸壁、盆腔等部位的相应征象改变,有助于 TBM 的诊断。

4 病理学检查^[19]

病理组织的获取:脑组织可在结核瘤手术治疗时或尸检时获得。病理结果阳性判定: (1) 组织形态学符合结核病病理基本变化,具体参见《儿童肺结核诊断专家共识》^[7]; (2) 病理分子生物学鉴定为 MTB。

5 诊断

5.1 诊断依据 根据患儿流行病学及结核病相关病史 (参见《儿童肺结核诊断专家共识》^[7])、临床表现、CSF 特点、免疫学、细菌学和分子生物学、影像学、病理学特征,结合 TBM 的临床诊断评分系统 (表 2),将 TBM 诊断为临床疑似病例、临床诊断病例、确诊病例^[20]。

5.2 诊断标准

5.2.1 临床疑似病例 经鉴别诊断排除其他中枢神经系统疾病,CSF 检查未获得病原学阳性结果,同时符合下列条件之一者: (1) TBM 诊断评分系统总评分 6 ~ 9 分 (无头颅影像学结果); (2) TBM 诊断评分系统总评分 6 ~ 11 分 (有头颅影像学结果)。

5.2.2 临床诊断病例 经鉴别诊断排除其他中枢神经系统疾病,CSF 检查未获得病原学阳性结果,同时符合下列条件之一者: (1) TBM 诊断评分系统总评分 ≥ 10 分 (无头颅影像学结果),总评分中至少 2 分是来自 CSF 评分; (2) TBM 诊断评分系统总评分 ≥ 12 分 (有头颅影像学结果),总评分中至少 2 分是来自 CSF 或头颅影像学评分。

5.2.3 确诊病例 具有 TBM 临床表现,符合下列条件之一者: (1) CSF 涂片抗酸染色阳性; (2) CSF 分枝杆菌培养阳性,且菌种鉴定为 MTB 复合群; (3) CSF 的 MTB 核酸检测阳性; (4) 脑或脊髓组织病理学检查符合结核病病理学改变,且抗酸染色阳性或病理分子生物学鉴定为 MTB。

5.3 耐药 TBM 的诊断依据及诊断标准 同儿童肺结核诊断依据及诊断标准,参见《儿童肺结核诊断专家共识》^[7]。

表 2 结核性脑膜炎的临床诊断评分系统

Table 2 Diagnostic criteria for classification of tuberculous meningitis

诊断评分项目	评分(分)
接触史及临床表现	最高计 6 分
1 年内与传染性结核病患者密切接触或 TST/EC/IGRAs 阳性者(仅适用于 <10 岁儿童)	2
症状持续时间 ≥5 d	4
包含 1 个或多个结核中毒症状(如体质量减轻、盗汗);或持续咳嗽 ≥2 周	2
局灶性神经功能缺损(不包括脑神经麻痹)	1
脑神经麻痹	1
意识状态改变	1
脑脊液检查	最高计 4 分
外观透明	1
细胞数为(10~500) × 10 ⁶ /L	1
淋巴细胞占比 >0.5	1
蛋白质 >1 g/L	1
糖 <2.2 mmol/L 或低于血糖的 50%	1
头颅影像学检查	最高计 6 分
结核瘤	2
颅底脑膜强化	2
增强前颅底高密度/高信号	2
脑积水	1
脑梗死	1
其他部位结核证据	最高计 4 分
胸部影像学提示活动性肺结核(肺结核 2 分,粟粒性肺结核 4 分)	2/4
CT/MRI/超声检查提示存在颅外其他系统结核征象	2
脑脊液以外的标本(痰液/淋巴结/胃液/尿液/血液等)抗酸染色或 MTB 培养阳性	4
脑脊液以外的标本(痰液/淋巴结/胃液/尿液/血液等)MTB 分子生物学检测阳性	4
排除诊断:通过病原学(抗酸染色、培养或分子生物学检测)、免疫学或病理学检查,除外其他疾病,如化脓性脑膜炎、病毒性脑膜炎、隐球菌脑膜炎、梅毒性脑膜炎、脑型疟疾、寄生虫性脑膜炎、嗜酸性粒细胞增多性脑膜炎、弓形体脑病、颅内占位性病变(如脑脓肿、恶性肿瘤等)	

注:TST:结核菌素皮肤试验;EC:重组结核杆菌融合蛋白;IGRAs:γ-干扰素释放试验;CT:计算机断层扫描;MRI:磁共振成像;MTB:结核分枝杆菌 TST;tuberculin skin test;EC:recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein; IGRAs: interferon - gamma release assays; CT: computed tomography; MRI:magnetic resonance imaging; MTB;*Mycobacterium tuberculosis*

6 临床分级

根据改良的英国医学研究委员会(British Medical Research Council,MRC)分级标准对 TBM 患者进行分级,以评估病情的严重程度及预后^[16]:I 级:Glasgow 昏迷评分为 15 分且无局灶性神经损伤表现;II 级:Glasgow 昏迷评分 11~14 分或评分为 15 分伴有局灶性神经损伤表现;III 级:Glasgow 昏迷评分 ≤10 分。

7 诊断流程 见图 1。

(刘芳 焦伟伟 孙琳 申阿东 朱渝 万朝敏 执笔)
参与本共识讨论和审阅的专家(按单位汉语拼音排序):北京大学第一医院(叶乐平);保定市儿童医院(毕晶);重庆医科大学附属儿童医院(许红梅);复旦大学附属儿科医院(曾玫);贵州省人民医院(崔玉霞);贵州医科大学附属医院(朱晓萍);广西医科大学第一附属医院(蒋敏);国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病(儿童)临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院,河南省儿童医院郑州儿童医院,北京儿童医院保定医

院(申阿东);国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病(儿童)临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院(徐保平、焦安夏、刘钢、彭芸、段晓岷、刘芳、孙琳、焦伟伟);河南省儿童医院郑州儿童医院(汤昱);湖南省儿童医院(陈艳萍);湖南省人民医院(钟礼立);湖南省胸科医院(王玉梅);昆明市儿童医院(刘晓梅、王艳春、李明);凉山彝族自治州第一人民医院(方敏);山东第一医科大学附属省立医院(陈星);沈阳市第十人民医院(陈禹);四川大学华西第二医院(万朝敏、朱渝);天津市儿童医院(徐勇胜);温州医科大学附属第二医院育英儿童医院(张海邻);西安市胸科医院(漆运、任斐);中南大学湘雅医院(郑湘榕)
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: challenges in diagnosis and management[J]. Rev Neurol (Paris), 2019, 175 (7/8): 451-457. DOI: 10. 1016/j. neurol. 2019. 07. 007.

[2] Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14 (10): 947-957. DOI: 10. 1016/S1473-3099 (14) 70852-7.

[3] Solomons RS, Visser DH, Marais BJ, et al. Diagnostic accuracy of a uniform research case definition for TBM in children: a prospective study [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20 (7): 903-908. DOI: 10. 5588/ijtld. 15. 0509.

[4] Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, et al. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study [J]. Lancet Glob Health, 2017, 5 (9): e898-906. DOI: 10. 1016/S2214-109X (17) 30289-9.

[5] Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13 (10): 581-598. DOI: 10. 1038/nrneurol. 2017. 120.

[6] Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, et al. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children [J]. Pediatr Radiol, 2004, 34 (11): 876-885. DOI: 10. 1007/s00247-004-1237-1.

[7] 中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会, 中国研究型医院学会结核病学专业委员会, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 等. 儿童肺结核诊断专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37 (7): 490-496. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20211207-01436.

Pediatric Tuberculosis Speciality Committees of Chinese Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association; Tuberculosis Speciality Committees of Chinese Research Hospital Association; National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, et al. Expert consensus on the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37 (7): 490-496. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20211207-01436.

[8] Basu Roy R, Thee S, Blázquez-Gamero D, et al. Performance of immune-based and microbiological tests in children with tuberculosis meningitis in Europe: a multicentre Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) study[J]. Eur Respir J, 2020, 56 (1): 1902004. DOI: 10. 1183/13993003. 02004-2019.

[9] Yu J, Wang ZJ, Chen LH, et al. Diagnostic accuracy of interferon-gamma release assays for tuberculous meningitis: a meta-analysis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20 (4): 494-499. DOI: 10. 5588/ijtld. 15. 0600.

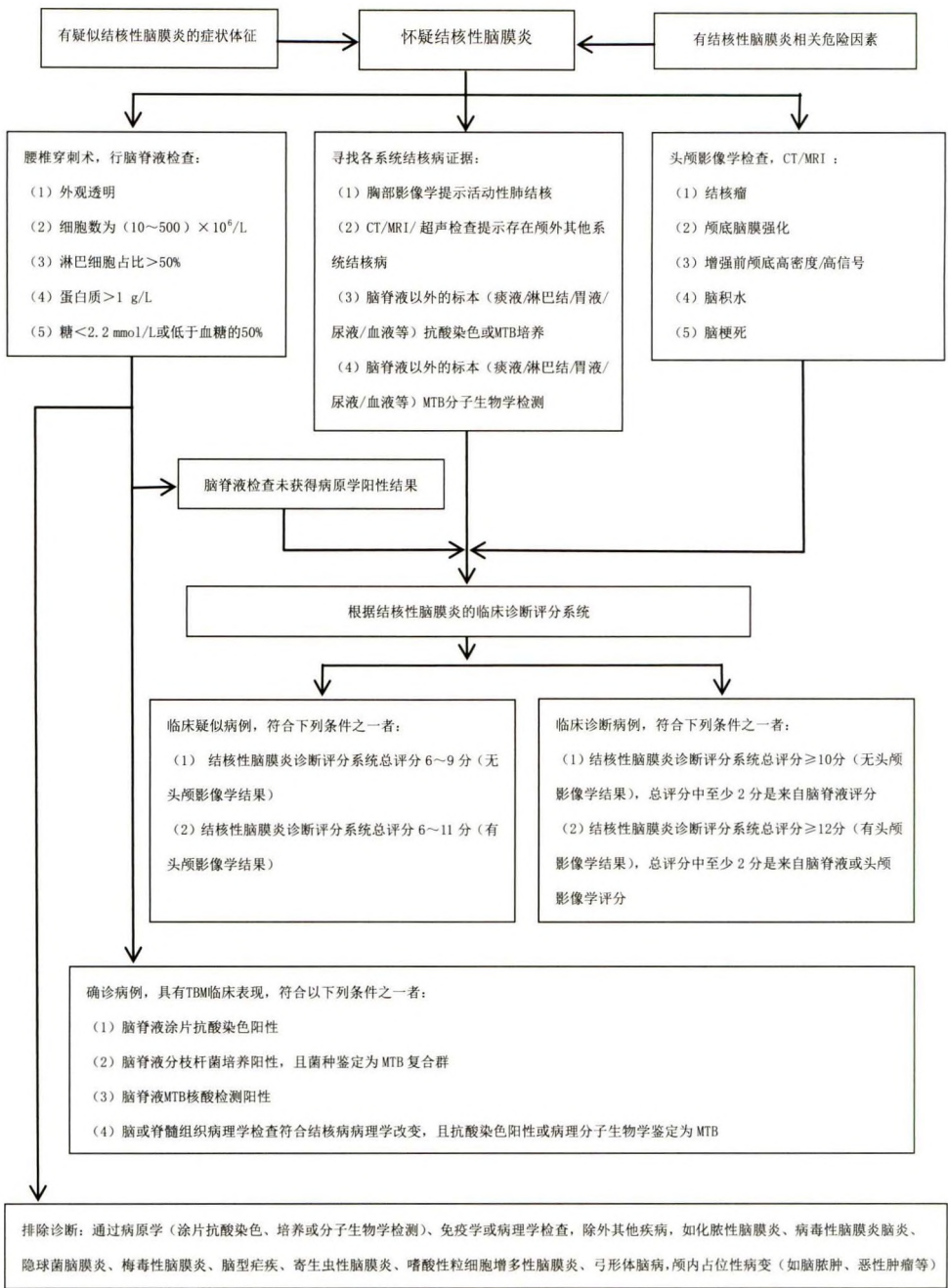
[10] 中华医学会结核病学分会. 结核分枝杆菌 γ-干扰素释放试验及临床应用专家意见(2021 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45 (2): 143-150. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112147-20211110-00794.

Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association. Expert opinions on clinical application of interferon-γ release assay of Mycobacterium tuberculosis (2021 edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2022, 45 (2): 143-150. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112147-20211110-00794

[11] Mai NT, Thwaites G. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis[J]. Curr Opin Infect Dis, 2017, 30 (1): 123-128. DOI: 10. 1097/QCO. 0000000000000331.

[12] Das A, Anupurba S, Mishra OP, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis in children [J]. J Trop Pediatr, 2019, 65 (1): 14-20. DOI: 10. 1093/tropej/fmy005.

[13] Solomons RS, Visser DH, Friedrich SO, et al. Improved diagnosis of childhood tuberculous meningitis using more than one nucleic acid amplification test[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19 (1): 74-80. DOI: 10. 5588/ijtld. 14. 0394.



注：CT：计算机断层扫描；MRI：磁共振成像；MTB：结核分枝杆菌 CT：computed tomography；MRI：magnetic resonance imaging；MTB：Mycobacterium tuberculosis

图1 儿童结核性脑膜炎诊断流程
Figure 1 The flowchart for tuberculous meningitis diagnosis in children

[14] Lin A, Cheng B, Han X, et al. Value of next-generation sequencing in early diagnosis of patients with tuberculous meningitis[J]. J Neurol Sci, 2021, 422: 117310. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117310.

[15] Yan L, Sun W, Lu Z, et al. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of tuberculous meningitis in HIV-negative population[J]. Int J Infect Dis, 2020, 96: 270-275. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.048.

[16] 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[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(7): 400-408. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200606-00645. Tuberculous Meningitis Committee of Chinese Tuberculosis Association, Chinese Medical Association. 2019 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of central nervous system tuberculosis[J]. Chin J Infect Dis, 2020, 38(7): 400-408. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200606-00645.

[17] van der Merwe DJ, Andronikou S, van Toorn R, et al. Brainstem ischemic lesions on MRI in children with tuberculous meningitis: with diffusion weighted confirmation[J]. Childs Nerv Syst, 2009, 25(8): 949-954. DOI: 10.1007/s00381-009-0899-2.

[18] Pienaar M, Andronikou S, van Toorn R. MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT[J]. Childs Nerv Syst, 2009, 25(8): 941-947.

[19] 中华医学会结核病学分会, 结核病理学诊断专家共识编写组. 中国结核病理学诊断专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(6): 419-425. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.06.005. Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association; Writing group of expert consensus on pathological diagnosis of tuberculosis. Chinese expert consensus on pathological diagnosis of tuberculosis[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2017, 40(6): 419-425. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.06.005.

[20] Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(11): 803-812. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9.

(收稿日期: 2021-12-07)
(本文编辑: 李建华)