

• 论 著 •

影像学及实验室检查在结核性脑膜炎早期诊断中的应用研究*

马燕粉¹, 李 英², 武 倩¹, 张 宁¹, 胡 建¹, 王晓琴^{1△}

(1. 西安交通大学第一附属医院检验科 710061; 2. 陕西省康复医院检验科, 西安 710065)

摘要:目的 探讨结核性脑膜炎(TBM)的影像学特征及实验室检查特点,以达到早诊断、早治疗的目的。方法 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月西安交通大学第一附属医院收治的 74 例 TBM 患者作为试验组,80 例非 TBM 患者作为对照组,均行脑脊液腺苷脱氨酶(ADA)、结核杆菌 DNA(TB-DNA)、抗酸染色,同时联合结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB),并与影像学检查进行对比分析,比较各种检查方法的应用价值。结果 74 例 TBM 患者中,ADA、TB-DNA、抗酸染色、T-SPOT. TB 和影像学检查的灵敏度分别为 64.86%(48/74),33.78%(25/74),75.68%(56/74),10.81%(8/74),54.05%(40/74),特异度分别为 75.00%(60/80),100.00%(80/80),58.75%(47/80),100.00%(80/80),91.25%(73/80)。结论 影像学 and 实验室检测指标上的差异,对于 TBM 的临床诊断具有一定的指导意义,临床上除常规检查外,应尽可能完善其他检查,进行综合分析以提高诊断准确性。

关键词:脑脊液; 腺苷脱氨酶; 结核感染 T 细胞斑点试验; 结核性脑膜炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0444-03

Study on application of imaging and laboratory detection in early diagnosis of tuberculous meningitis*

MA Yanfen¹, LI Ying², WU Qian¹, ZHANG Ning¹, HU Jian¹, WANG Xiaoqin^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial Rehabilitation Hospital, Xi'an, Shaanxi 710065, China)

Abstract: Objective To investigate the imaging features and laboratory detection characteristics of tuberculous meningitis (TBM) for achieving the purpose of early diagnosis and treatment. **Methods** Seventy-four patients with TBM in First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2013 to December 2015 were selected as the experimental group and 80 patients of non-TBM as the control group. All cases were performed ADA, TB-DNA and acid-fast bacilli smear detection in cerebrospinal fluid, and at the same time, which was combined with tuberculous infection T-SPOT. TB test and compared with the results of imaging examination. Then the application values of various examinations were compared. **Results** The sensitivity of ADA, TB-DNA, acid-fast bacilli smear, T-SPOT. TB and the imaging examination for 74 patients with TBM were respectively 64.86%(48/74), 33.78%(25/74), 75.68%(56/74), 10.81%(8/74) and 54.05%(40/74). The specificity were respectively 75.00%(60/80), 100.00%(80/80), 58.75%(47/80), 100.00%(80/80) and 91.25%(73/80). **Conclusion** The difference in imaging and laboratory test indicators has a certain guiding significance for TBM clinical diagnosis. Except for clinical routine detection, other detections should be perfected as far as possible, conducting the comprehensive analysis can improve the accuracy of diagnosis.

Key words: cerebrospinal fluid; adenosine deaminas; T cell spot test of TB infection; tuberculous meningitis

结核性脑膜炎(TBM)是结核病中最常见也是最严重的神经系统并发症,占其 70%左右^[1],常在感染一年内发病,致残率及致死率极高^[2],早诊和早治能明显降低致残、致死率,显著改善预后。而此病起病隐匿、临床表现不典型,因此极易漏诊、误诊^[3]。为提高 TBM 的诊断水平,本文回顾性分析了 74 例 TBM 患者的临床资料及影像学检查结果,并与同期进行实验室检查结果进行对比分析,对其在早期 TBM 诊断中的应用价值做一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月西安交通大学第一附属医院收治的 74 例 TBM 患者作为试验组,另选 80 例非 TBM 患者作为对照组,对照组由 55 例病毒性脑膜炎、20 例化脓性脑膜炎、5 例隐球菌脑膜炎患者组成。两组在年龄和性

别上比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者先行实验室检查,再做影像学检查,包括脑部 CT 和核磁共振成像(MRI)。

1.2 方法 红细胞沉降率(ESR)检测采用魏氏法,仪器为希森美康 Monitor-100 全自动血沉分析仪。脑脊液腺苷脱氨酶(ADA)检测:采用速率法进行 ADA 检测,试剂为四川迈克生物科技股份有限公司生产,仪器为日立 HITACHI7600-110 型全自动生化分析仪。脑脊液结核杆菌(TB)-DNA 检测:采用实时荧光定量 PCR,试剂为达安基因股份有限公司生产,仪器为美国 ABI-7500PCR 扩增仪。血浆 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)检测:(1)分离出单个核细胞进行洗涤和计数并制成标准悬液;将标准悬液和特异抗原在特定条件下培养后洗涤并依次加入酶标志物和反应液;最后进行斑点计数。(2)结果判读:严格按照试剂说明书进行结果判读。试剂为英国 Oxford Immu-

* 基金项目:陕西省国际科技合作与交流计划项目(505258510004)。

作者简介:马燕粉,女,技师,主要从事临床检验工作研究。△ 通信作者,E-mail:1493722680@qq.com。

notec 公司生产。CT 检查仪器为西门子 SOMATOM-emotion 16 排螺旋 CT 扫描仪。MRI 检查仪器为西门子 Area 1.5T MRI 扫描仪。

1.3 统计学处理 用 SPSS19.0 软件进行统计分析,率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

两组中除 ESR 指标比较差异无统计学差异 ($P > 0.05$) 外,

其余各种检查方法阳性率试验组均高于对照组,并以 T-SPOT、TB 方法最高,抗酸染色最低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。影像学检查结果中,无论脑部 CT 还是 MRI 检查,基底膜强化病变阳性率最高,见表 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。在各种检查方法对 TBM 的诊断效能方面,灵敏度以 T-SPOT、TB 和 ADA 方法最高,特异度以 TB-DNA 和抗酸染色最高。详细结果见表 2、3。

表 2 两组患者多种检查方法阳性率比较

检查方法	试验组				对照组				χ^2	P
	阳性(n)	阴性(n)	总数(n)	阳性率(%)	阳性(n)	阴性(n)	总数(n)	阳性率(%)		
ESR	51	23	74	68.92	44	36	80	55.00	3.151	0.076
ADA	48	26	74	64.86	20	60	80	25.00	24.775	0.000
TB-DNA	25	49	74	33.78	0	80	80	0.00	32.265	0.000
T-SPOT、TB	56	18	74	75.68	33	47	80	41.25	18.677	0.000
抗酸染色	8	66	74	10.81	0	80	80	0.00	9.123	0.003
脑部 CT	24	50	74	32.43	14	66	80	17.50	4.612	0.032
脑部 MRI	40	34	74	54.05	7	73	80	8.75	37.208	0.000

表 3 多种检查方法对 TBM 的诊断效果

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	正确率(%)	约登指数	优势比
ESR	68.92	45.00	53.68	61.02	56.49	0.14	1.81
ADA	64.86	75.00	70.59	69.77	70.13	0.40	5.54
TB-DNA	33.78	100.00	100.00	62.02	68.18	0.34	—
T-SPOT、TB	75.68	58.75	62.92	72.31	66.88	0.34	4.43
抗酸染色	10.81	100.00	100.00	51.28	57.14	0.11	—
脑部 CT	32.43	82.50	63.16	56.90	58.44	0.15	2.26
脑部 MRI	54.05	91.25	85.11	68.22	73.38	0.45	12.27

注:—表示无数据。

3 讨 论

从表 2 的结果可以看出,ESR 指标在两组之间均有较高阳性率,且差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明 ESR 只能提示神经系统有炎症,无法区分何种病症;除 ESR 外,其余各种检查方法阳性率试验组均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明在诊断 TBM 时,其余各指标有一定临床意义。对照组中,除 TB-DNA 和抗酸染色外,其余各指标均有阳性患者检出,验证了文献报道中的诊断方法缺少特异性的问题。

从表 1 的检查结果可以看出,74 例 TBM 患者中有 21 例合并有肺结核,研究结果与其他文献报道相符^[4]。肺结核可通过血行播散穿过血脑屏障引起继发性 TBM,因此在怀疑 TBM 时,可首先通过胸部影像学检查,进行初步筛选。如胸部影像学检查显示阳性征象,应高度怀疑 TBM 的存在;如胸部影像学检查无阳性征象,亦不能排除 TBM 的存在;由表 1 显示,无论是脑部 CT 还是 MRI 检查,基底膜强化病变的阳性率均为最高,分别为 21.62%(16/74)和 40.54%(30/74),提示基底膜强化是影像学检查诊断 TBM 的最主要表现,与文献报道相符^[3-4];脑积水改变在本次研究中分别占 12.16%(9/74)和 24.32%(18/74),阳性率仅次于基底膜强化病变,其作为 TBM 常见并发症与病程长短有关,多为交通性脑积水。轻中度脑积

水经抗痨治疗后可吸收,中重度经治疗后可好转,但易导致后遗症甚至死亡。因此在神经系统炎症中,如出现脑积水病变应高度怀疑 TBM 的存在,尽早进行干预治疗以提高好转率和治愈率;如确诊为 TBM 引起的脑积水,那么脑积水的减少或消失可作为一项较好的治疗效果的监测指标;脑部 CT 和脑部 MRI 检查阳性率分别为 32.43%(24/74)和 54.05%(40/74),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),虽均可显示出颅内渗出性病变、结核瘤、脑水肿、脑梗死和钙化灶,但从研究结果可以看出 MRI 在各项检查指标上均优于 CT,这与 MRI 可多平面地清楚显示出 TBM 病变的部位、病变程度和范围有关,尤其是 MRI 增强扫描对此有更好的敏感度和特异度,其可作为主要的影像学检查方法为临床上的诊断和疗效监测提供有效的依据^[5]。

从表 3 的诊断效能结果可以看出,ADA 作为 T 淋巴细胞的活化标志物,在脑脊液中的活性增高,说明其参与了 TBM 的发病过程。本研究中的阳性率和特异度分别为 64.86%和 75.00%,正确率较高(70.13%),仅次于 MRI(73.38%)。有研究报道,检测 ADA 可用于 TBM 的早期诊断、病情观察和疗效监测^[6]。但也有报道指出,ADA 诊断 TBM 的局限性在于活性的高低与机体的免疫情况相关,而不直接与结核感染相

关^[7]。所以,免疫力较弱的患者(如肿瘤和艾滋病患者)如患有 TBM, ADA 的活性也会比较低^[3]; T-SPOT. TB 检测的阳性率为 75.68%, 高于影像学检查, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。该检测具有取材方便、标本类型多样、操作简便、阳性率高、用时短的特点^[8], 由于绝大部分非结核杆菌和所有卡介苗不存在此所用特异性抗原, 故可以排除绝大部分非结核杆菌感染者和接种卡介苗者, 并对潜伏性结核感染的诊断也有较大价值^[9]。但该检测不能完全区别结核感染的潜伏期和活动期, 削弱了其诊断 TBM 的特异度^[10]。本研究特异度和阳性预测值较低, 验证了这一论断, 但有 29 例该检测阳性的非 TBM 患者中存在 21 例 ADA 检测阴性的情况, 这说明如果将 T-SPOT. TB 与 ADA 进行组合, 可弥补其低特异度的缺点, 做到较好的互补; TB-DNA 检测具有高特异度, 而阳性率为 33.78% (5/74), 相比较涂片抗酸染色法而言, 阳性率的提高得益于 L 型结核菌的检出率提高^[11-12]。虽然 TB-DNA 有较高的特异度, 但其灵敏度相比较 ADA、T-SPOT. TB 和 MRI 仍然较低。因此, TB-DNA 阳性意味着 TBM 的可能性极大, 但 TB-DNA 阴性绝不可以排除 TBM, 需联合其他检查, 以防漏诊。

综上所述, ADA、TB-DNA、T-SPOT. TB 和 MRI 检查相对于其他指标有较好的诊断意义, 在怀疑 TBM 又无法及时或无条件获取病原学诊断依据时, 在临床表现和其他检查结果的基础上, 综合考虑时间与经济因素, 此 4 项指标的有机结合可帮助临床医生尽早做出诊断, 并给予及时治疗, 减少病情延误的发生。

参考文献

[1] Miftode EG, Dorneanu OS, Leca DA, et al. Tuberculous meningitis in children and adults: a 10-year retrospective comparative analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(7):133477.
 [2] 陆建红, 吴奕征, 杨勇, 等. 结核 T 细胞酶联免疫斑点试验诊断结核性脑膜炎的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(6):816-818.

[3] 何兰英, 王健, 董为伟. 结核性脑膜炎的诊治进展[J]. 华西医学杂志, 2016, 31(2):248-252.
 [4] 邓倩, 赖晓晖. 32 例耐药结核性脑膜炎的疗效及预后分析[J]. 华西医学杂志, 2016, 31(2):208-211.
 [5] 刘风霞, 刘雪云, 战云飞. 结核性脑膜炎 96 例临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(3):471-472.
 [6] 王新宏, 李凤娟, 杜翔, 等. 脑脊液腺苷脱氨酶和干扰素- γ 水平在结核性脑膜炎中的诊断价值[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(32):6322-6324.
 [7] Tang Y, Hua C, Qin X, et al. Different subsets of macrophages in patients with new onset tuberculous pleural effusion[J]. PLoS One, 2014, 9(2):88343.
 [8] 陶臻, 曾娟. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核病诊断中的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(9):1632-1633.
 [9] 章玉坤, 张齐龙. 结核性脑膜炎实验室诊断技术研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(1):9-12.
 [10] 张秀英, 吴若芬, 范学文. T-SPOT. TB 法检测脑脊液单个核细胞对结核性脑膜炎早期诊断价值的研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(2):110-115.
 [11] 李锐成, 刘昕阳, 阎琳, 等. 实时荧光定量聚合酶链反应技术在结核性脑膜炎中的诊断价值[J]. 临床荟萃, 2014, 29(1):31-34.
 [12] 曹晓娜, 邵艳新, 高卿, 等. 改良抗酸染色法对儿童结核性脑膜炎诊断价值分析[J]. 皖南医学院学报, 2015, 34(6):568-570.

(收稿日期:2016-10-19 修回日期:2016-12-10)



(上接第 443 页)
 鼻炎中的应用范围和价值。

参考文献

[1] Baron SE, Cohen SN, Archer CB, et al. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema[J]. Clin Exp Dermatol, 2012, 37(1):7-12.
 [2] 全国儿童哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10):729-735.
 [3] 杨辛, 吴颖稚, 张庆五. 免疫印迹法检测过敏性疾病的实验室分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1):106-107.
 [4] 严虹霞. 过敏原特异性抗体 IgE 和 IgG 检测分析[J]. 中国医药科学, 2013, 3(6):112-113.
 [5] 胡美荣, 曾春兰, 刘军, 等. 瑞金市 200 例过敏性疾病患者血清 IgE 和过敏原特异性 IgE 抗体的检测分析[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(6):609-610.
 [6] 张翼, 李志辉, 段翠蓉, 等. 过敏原特异性抗体 IgE 和 IgG 检测分析[J]. 继续医学教育, 2014, 28(12):102-103.

[7] 杨皓征, 曹兰芳, 王利民. 过敏性疾病患儿外周血嗜碱性粒细胞百分比及活化率检测[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(1):59-62.
 [8] 钱同, 孙丹, 田秀颖, 等. 血清总 IgE 和特异性 IgE 抗体在儿童过敏性疾病中的综合分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(26):3918-3919.
 [9] 汤少珊, 梁少媛, 陈广道. 广州地区过敏性疾病儿童血清特异性过敏原 IgE 检测分析[J]. 广州医药, 2015, 46(4):63-65.
 [10] 李涛. IgG4、IgE 抗体检测在过敏性疾病过敏源筛查中的应用[J]. 现代医院, 2011, 11(6):77-78.
 [11] 邓剑. 248 例过敏性疾病患儿血清特异性 IgE 抗体检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(14):1887-1888.
 [12] 顾猛, 丁翠君, 陆冬明, 等. 血清 sIgE 和 sIgG4 检测在儿童过敏性疾病中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(22):3013-3014.

(收稿日期:2016-07-29 修回日期:2016-10-19)