

结核性脑膜炎并发矛盾反应一例

陈艳¹ 侍效春^{1,2} 刘晓清^{1,2,3}

【摘要】目的 分析1例结核性脑膜炎并发矛盾反应患者的临床特征,以提升临床对结核性脑膜炎并发矛盾反应的关注度。**方法** 回顾性分析中国医学科学院北京协和医院2020年9月8日收治的1例结核性脑膜炎并发矛盾反应患者的临床资料、诊疗经过和预后。**结果** 该患者以发热、头痛起病,脑脊液检查提示颅压明显升高,白细胞总数、蛋白水平高,氯化物水平降低,脑脊液及外周血结核分枝杆菌感染T细胞检测阳性,头颅核磁共振提示多发异常信号,其余病原学检查均为阴性,考虑结核性脑膜炎可能性大,予诊断性抗结核治疗,临床症状和脑脊液指标一度好转,糖皮质激素减量后病情再度恶化,经系统检查除外其他感染后,考虑矛盾反应,糖皮质激素再次加量后好转。出院后1年复查头颅核磁共振未见明显异常。**结论** 结核性脑膜炎并发矛盾反应的病例临床较少见,易漏诊、误诊而延误治疗。对抗结核治疗启动后反而出现病情加重者应警惕并发矛盾反应,治疗首选糖皮质激素。

【关键词】 结核性脑膜炎; 矛盾反应; 治疗

A case of tuberculous meningitis complicated with paradoxical reaction Chen Yan¹, Shi Xiaochun^{1,2}, Liu Xiaoqing^{1,2,3}. ¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²Centre for Tuberculosis Research, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ³Clinical Epidemiology Unit, Peking Union Medical College, International Clinical Epidemiology Network, Beijing 100730, China
Corresponding author: Shi Xiaochun, Email: shixch7722@163.com

【Abstract】Objective To analyze a case with tuberculous meningitis complicated with paradoxical reaction, and to raise the attention to tuberculous meningitis complicated with paradoxical reaction. **Methods** The clinical data, diagnosis and treatment process and prognosis of a patient with tuberculous meningitis complicated with paradoxical reaction admitted to Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences on September 8th 2020 were analyzed, retrospectively. **Results** The patient presented clinically with headache and fever, the cerebrospinal fluid examination showed that the intracranial pressure was significantly increased, the white blood cells and protein level were high, and the chlorine level was low. Mycobacterium tuberculosis infection of T cells spot test were positive both in peripheral blood and cerebrospinal fluid, brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) showed multiple abnormal signals, while the rest of the etiological examination was negative. The patient was considered tuberculous meningitis and started diagnostic anti-tuberculosis treatment. The clinical symptoms and cerebrospinal fluid tests improved for a while, but the condition deteriorated again after the reduction of glucocorticoids. The patient was considered paradoxical reaction. After increased doses of glucocorticoid, the patient improved rapidly. MRI at 1 year was essentially unremarkable. **Conclusions** Tuberculous meningitis complicated with paradoxical reaction is rare, which is easy to be misdiagnosed and delayed to receive treatment. Therefore, clinicians are reminded to be alert to tuberculous meningitis complicated by paradoxical reaction for patient with aggravation of the disease after anti-tuberculosis treatment, high-dose glucocorticoids is the preferred treatment.

【Key words】 Tuberculous meningitis; Paradoxical reaction; Treatment

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.01.008

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项 (No. 2022-PUMCH-A-043)

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院, 北京协和医院, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 感染内科¹; 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院, 结核病研究中心²; 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院, 国际临床流行病学网, 临床流行病学教研室³

通信作者: 侍效春, Email: shixch7722@163.com

结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis, TBM) 是结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 引起的一种弥漫性非化脓性软脑膜和脑蛛网膜的炎性疾病, 也可侵及脑实质和脑血管。TBM起病隐匿, 临床表现不特异, 缺乏敏感、高效的诊断手段, 早期诊断困难。大量结核性渗出物和炎性病变导致颅内压升高, 进而可引起神经功能恶化、昏迷和死亡。部分患者抗结核治疗启动后出现症状和体征反常性恶化即矛盾反应 (paradoxical reaction, PR), 使临床诊治更有挑战性^[1-2]。本文报道1例TBM合并PR患者的诊治经过以供临床参考。

一、病例资料

患者女性, 32岁。因“头痛、发热近2个月”于2020年9月8日收治于中国医学科学院北京协和医院感染内科。患者于2020年7月初无明显诱因出现头痛, 表现为右侧颞部针刺样疼痛, 自行口服止痛药后可缓解, 后头痛逐渐加重。1周后出现发热, 体温37.3℃, 偶有呕吐, 非喷射性, 呕吐物为胃内容物, 因当时妊娠2个月, 就诊于当地医院妇产科, 考虑“妊娠反应”, 未予特殊处理。患者头痛进行性加重, 发展为全头部针刺样疼痛, 伴间断发热, 体温最高38.5℃, 伴呕吐, 程度、性质同前。否认肢体无力、精神异常、意识障碍、抽搐发作等症状。2020年7月26日就诊当地市医院, 查血常规白细胞稍高, 头核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 发现颅内病灶; 2020年7月27日行腰椎穿刺术, 脑脊液压力270 mmH₂O, 外观清亮无色透明, 白细胞总数: $55 \times 10^6/L$, 单核细胞为主, 脑脊液蛋白: 0.603 g/L, 葡萄糖: 1.84 mmol/L, 氯化物: 111.7 mmol/L, 隐球菌鉴定、自身免疫性脑炎相关抗体 (一)。当地医院诊断“病毒性脑炎”, 予以“阿昔洛韦, 左氧氟沙星, 甘露醇250 ml/次、静脉注射、1次/8 h联合甘油果糖250 ml/次、静脉注射、1次/12 h, 地塞米松10 mg/次 静脉注射、1次/d”等药物治疗, 1周后头痛及发热缓解, 再过10天后头痛再次出现, 程度、性质同前。2020年8月17日至北京某三甲医院就诊, 考虑“病毒性脑炎? TBM?”, 建议停用激素, 继续于当地行抗病毒治疗。患者返回当地医院继续治疗, 但未停用激素。2020年8月20复查腰椎穿刺, 脑脊液压力: 260 mmH₂O; 脑脊液白细胞总数: $170 \times 10^6/L$, 多核细胞占比: 47%; 脑脊液蛋白: 0.773 g/L, 葡萄糖: 1.82 mmol/L, 氯化物: 110.8 mmol/L, 脑脊液宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 检测 (一)。2020年8月21日起予异烟肼 (Isoniazid, INH)、利福平 (Rifampicin, RFP) 和乙胺丁醇 (Ethambutol, EMB) 抗结核治疗, 同时给予抗菌药物治疗 (头孢曲松), 头痛仍无缓解, 伴发热, 体温38.5℃。2020年8月27日停用头孢曲松, 改用美罗培南, 患者症状仍无好转。2020年8月29日加

用氟康唑400 mg/d抗真菌治疗。经上述治疗患者头痛、发热未缓解。2020年9月8日就诊本院急诊, 为进一步诊治入院。发病以来, 精神差, 睡眠、食欲尚可, 大小便正常。近期体重无明显变化。

既往史: 2020年5月至7月自行减重, 口服“减肥咖啡”, 2个月内体重减轻10 kg。2020年9月7日于外院行引产术。对钆剂过敏, 表现为皮疹。

入院查体: 生命体征平稳, 神志清楚, 高级智能粗略正常。心肺腹 (一)。双眼视力、视野粗略异常, 双侧瞳孔等大等圆, 直接和间接对光反射灵敏, 眼球各方向运动充分。颅神经检查正常。脑膜刺激征 (一)。双侧深浅感觉存在、对称; 四肢肌力V级, 肌张力正常, 腱反射存在、对称, 双侧病理征 (一); 双侧轮替可, 指鼻稳准, Romberg征 (一), 直线行走可, 步态正常。

辅助检查: 2020年7月血常规检查示, 白细胞: $125 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例: 0.72, 血红蛋白: 120 g/L, 血小板计数: $255 \times 10^9/L$; 肝肾功能基本正常; 两次血培养 (一); 抗核抗体斑点型1:100, 抗双链DNA抗体和抗中性粒细胞胞质抗体 (一); 脑脊液压力: 270 mmH₂O; 外观清亮无色透明, 白细胞总数: $55 \times 10^6/L$, 单核细胞为主; 脑脊液蛋白: 0.603 g/L, 葡萄糖: 1.84 mmol/L, 氯化物: 111.7 mmol/L, 隐球菌鉴定、自身免疫性脑炎相关抗体 (一); 外院头颅MRI报告提示: 双侧额叶、半卵圆中心、侧脑室旁异常信号影, 多发脑缺血灶可能性大; 增强示双侧额叶、顶叶、右侧枕叶、颞叶及邻近脑沟多发片状强化。颅脑磁共振成像血管造影未见明显异常。2020年8月20日脑脊液压力为260 mmH₂O; 脑脊液白细胞总数为 $170 \times 10^6/L$, 多核细胞占47%; 脑脊液蛋白: 0.773 g/L, 葡萄糖: 1.82 mmol/L, 氯化物: 110.8 mmol/L, 脑脊液mNGS检测 (一)。

二、入院初期诊断及治疗

患者入院后于2020年9月9日复行腰椎穿刺, 甘露醇脱水后脑脊液压力320 mmH₂O; 脑脊液白细胞总数: $60 \times 10^6/L$, 单核细胞数: $46 \times 10^6/L$; 脑脊液蛋白: 1.59 g/L, 葡萄糖: 2.2 mmol/L, 氯化物: 117 mmol/L; 脑脊液结核分枝杆菌感染T细胞: ESAT-6 44 SFC/ 10^6 MC、CFP-10 88 SFC/ 10^6 MC; 脑脊液墨汁染色、隐球菌抗原、细菌涂片+培养、真菌涂片、抗酸染色、结核/非结核分枝杆菌核酸测定、结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测 (Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/rifampicin, Xpert MTB/RIF) 均 (一)。头MRI: 双基底节异常信号 (图1A), 右额双顶叶脑沟变窄, 左侧脑室枕角异常信号。眼科会诊未见眼底高颅压征象。考虑“TBM”, 2020年9月9日起予INH (0.3 g/次、1次/12 h)、RFP (0.45 g/次、1次/d)、EMB (0.75 g/次、1次/d)、吡嗪酰胺 (Pyrazinamide, PZA; 0.5 g/次、3次/d) 即HRZE四联抗结核治疗, 2020年9月

16日起加用利奈唑胺(600 mg/次、1次/d),同时给予地塞米松5 mg、1次/d及甘露醇(250 ml/次、4次/d)和甘油果糖(250 ml/次、3次/d)脱水降颅压治疗。患者体温逐渐下降,治疗2周后体温峰值降至37.3℃,头痛逐渐缓解。患者脱水药物逐渐减量,于2020年9月27日停用甘油果糖。2020年10月14日糖皮质激素减为泼尼松20 mg/次、1次/d,甘露醇减至250 ml/次、2次/d。

三、病情变化及处理

糖皮质激素减量后患者出现头部不适感,逐渐发展为头痛并进行性加重,伴恶心呕吐,非喷射性,呕吐物为胃内容物,体温峰值升至38℃。2020年10月21日复查头颅MRI新见右侧颞叶、岛叶及基底节区大面积异常信号,炎症病变可能(图1B)。2020年10月27日复查腰椎穿刺,脑脊液白细胞总数、蛋白水平较前均有上升,病原学检查和自身免疫性脑炎相关抗体等均为阴性。考虑PR可能性大,再次加用地塞米松5 mg/次、1次/d,甘露醇加量至250 ml/次、4次/d。患者头痛、发热较前明显缓解。2020年11月15日利奈唑胺治疗满2个月后停用,继续HRZE四联抗结核治疗。

2020年11月26日复查头颅MRI示病变范围较前缩小(图1C)。逐渐减停甘露醇,INH减量至0.3 g/次、1次/d,糖皮质激素减量为泼尼松30 mg/次、1次/d治疗。患者无头痛和发热等不适,复查脑脊液白细胞数总数和蛋白水平较前下降(详见表1)。2020年12月4日出院随诊。

四、随访

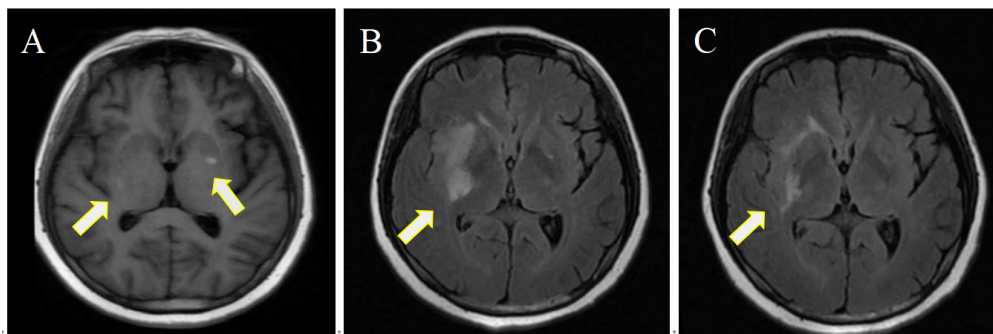
患者出院后继续HRZE四联抗结核治疗,泼尼松30 mg/次、1次/d治疗1个月后逐渐减量(每周减量1次,每次减5 mg/d,直至停药)。2021年3月停用PZA,继续HRE治疗,总疗程达1.5年后停药。随访过程中无发热、头痛等症状,查体无异常,2021年9月当地医院复查头MRI未见明显异常。

讨论 全球范围内结核病为第13大死因,也是仅次于新型冠状病毒肺炎的第二大传染病^[3]。肺外结核并不罕见,约占所有结核病报告病例的15%^[4],但中枢神经系统结核(central nervous system tuberculosis, CNS-TB)发病率和病死率高,诊断极具挑战。CNS-TB根据其解剖定位可分为TBM、颅内结核瘤和椎管内结核性蛛网膜炎,其中以TBM最为常见^[5]。2022年一项Meta分析纳入来自28个国家

表1 本病例住院期间脑脊液化验结果和治疗

日期	压力 (mmH ₂ O)	白细胞总数 (×10 ⁶ /L)	单核细胞数 (×10 ⁶ /L)	多核细胞数 (×10 ⁶ /L)	葡萄糖 (mmol/L)	氯化物 (mmol/L)	蛋白 (g/L)	治疗
2020年9月9日	320	60	46	4	2.2	117	1.59	HRZE, 地塞米松5 mg/次、1次/d
2020年9月16日	210	60	48	12	2.3	123	1.28	HRZE + 利奈唑胺, 地塞米松5 mg/次、1次/d
2020年9月23日	210	36	34	2	2.6	122	1.09	HRZE + 利奈唑胺, 地塞米松5 mg/次、1次/d
2020年9月30日	275*	42	40	2	2.4	121	1.02	HRZE + 利奈唑胺, 地塞米松5 mg/次、1次/d
2020年10月13日	230*	72	66	6	2.4	122	1.39	HRZE + 利奈唑胺, 泼尼松20 mg/次、1次/d
2020年10月20日	250*	146	130	16	2.0	121	2.44	HRZE + 利奈唑胺, 泼尼松15 mg/次、1次/d
2020年10月27日	>330*	136	109	27	2.2	123	2.07	HRZE + 利奈唑胺, 地塞米松5 mg/次、1次/d
2020年11月3日	260*	156	126	30	1.7	122	2.04	HRZE + 利奈唑胺, 地塞米松5 mg/次、1次/d
2020年11月16日	220*	44	42	2	1.9	122	1.12	HRZE, 地塞米松5 mg/次、1次/d
2020年11月30日	265	30	28	2	2.2	123	0.80	HRZE, 泼尼松30 mg/次、1次/d

注: HRZE: 异烟肼 + 利福平 + 乙胺丁醇 + 吡嗪酰胺; *为脱水前脑脊液压力值, 其余为脱水后脑脊液压力值



注: A: 2020年9月10日患者头颅核磁共振示基底节区异常信号; B: 2020年10月21日患者头颅核磁共振示基底节区大片异常信号; C: 2020年11月26日患者头颅核磁共振示病变范围明显缩小

图1 本病例治疗前后头颅核磁共振影像学

的53项研究、12 621例患者,发现CNS-TB占有脑膜炎病例的13.91%,占有结核病病例的4.55%,住院TBM患者的病死率高达42.12%^[6]。在美国,2018年有1 828例肺外结核病例,其中3.8%累及脑膜^[7]。首都医科大学附属北京胸科医院自2008至2017年共收治20 534例结核住院患者,其中31.3%(6 433例)为肺外结核;TBM在肺外结核中占6.8%,居第3位^[8]。

因临床表现不特异以及诊断性试验的敏感性、特异性欠佳,早期识别和诊断TBM非常困难,由此将导致抗结核治疗时机延迟,进而导致高率和致残率^[2,9]。本例患者以发热、头痛起病,慢性病程,脑脊液表现为以单核细胞为主的炎性改变,但多次病原学检查包括mNGS均未获得阳性结果。患者曾辗转多家医院,接受过抗病毒、细菌和真菌等多种治疗,也曾短期内尝试诊断性抗结核治疗,病情却进行性加重,一直未能明确诊断。脑脊液结核病原学检查对于TBM的诊断至关重要。文献报道抗酸染色诊断TBM的敏感性为30%~60%^[10-11],有研究认为增加脑脊液检测量和检测次数可以提高抗酸染色的阳性率^[10,12]。分枝杆菌罗氏培养耗时需4~8周,不利于早期诊断;全自动分枝杆菌培养可明显缩短检出时间,然而,脑脊液分枝杆菌培养的阳性率通常不到50%。快速核酸检测技术的应用越来越广泛,一项荟萃分析显示脑脊液Xpert MTB的综合灵敏度和特异性分别是85%和98%^[13],阳性有助于TBM确诊,但阴性并不能完全除外TBM^[13-14]。常规方法未检测到病原且怀疑为中枢神经系统感染者,脑脊液mNGS有可能进一步提高病原学检出率^[15-16]。一项多中心前瞻性研究结果显示,58例次中枢神经系统感染者中,约22%患者常规方法未检测到病原体而mNGS为阳性,33%患者常规方法和mNGS结果均为阳性^[17]。有研究评价了脑脊液mNGS在TBM患者中的早期诊断价值,结果发现在同步进行MTB培养、Xpert MTB/RIF检测与mNGS的50例标本中,以临床诊断为标准,3种方法特异度均为100%,mNGS的敏感性显著高于前两者(58.8% vs. 29.4%、38.2%, McNemar检验: $\chi^2 = 8.333$ 、 $P = 0.013$, $\chi^2 = 8.333$ 、 $P = 0.065$),传统方法与mNGS联合检测的敏感性高达82.4%^[18]。然而,mNGS检测需要的样本量较大,检测时限较长,费用昂贵,这些均限制了其临床广泛应用。在缺乏病原学诊断依据情况下,应综合临床表现、脑脊液检查结果、影像学表现和其他部位结核证据综合判断,最终依据诊断性抗结核的疗效来确诊;本例患者即为临床诊断病例。

本例患者入院后积极给予诊断性抗结核治疗,临床症状和脑脊液实验室检测结果一度好转,糖皮质激素减量后病情却再度恶化,经系统检查除外其他感染后,考虑PR,糖皮质激素加量后好转。PR是抗结核治疗后患者症状和体征反常性恶化的现象,这一反应于HIV感染者中更为常见,即结核相

关的免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)。TBM出现PR时可表现为原有症状如头痛、发热、恶心、呕吐的复发或出现脑膜炎、颅内结核瘤、脑脓肿等,伴有脑脊液指标和影像学变化,诊断需除外治疗依从性不佳、耐药结核以及合并其他感染^[19-20]。目前关于PR的发病机制尚未完全明确,但较为公认的是认为其发生可能与机体对MTB变态反应导致免疫损伤有关^[21-22]。糖皮质激素具有抗炎、抗过敏和免疫调节等药理作用,为PR常用的治疗选择之一,研究显示糖皮质激素可明显改善TBM合并PR患者的临床症状^[22]。MTB与HIV共感染者发生IRIS时,推荐应用糖皮质激素2~4周,在6~12周甚至更长时间内逐步减量至停用^[23]。然而对于非HIV感染者出现PR时糖皮质激素的最佳剂量和疗程尚未明确,且缺乏多中心随机对照研究。严重PR,如视交叉和脊髓蛛网膜炎造成视力丧失和截瘫、严重的脑积水等往往需要更积极的治疗手段,包括免疫治疗和手术治疗^[24]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)是一种促炎和免疫调节细胞因子,在抗MTB的适应性免疫中发挥重要作用。TNF- α 抑制剂可抑制TNF- α 、IL-1和IL-6等促炎因子的释放,因此被认为可用于PR的挽救性治疗^[25]。2022年《中国结核病免疫治疗专家共识》^[26]推荐沙利度胺应用于CNS-TB合并PR患者,具有IRIS的CNS-TB/HIV共感染者,低剂量的沙利度胺治疗IRIS或矛盾反应的CNS-TB儿童患者获益较大,但目前大多数研究为病例报告,证据级别不高,其疗效和安全性仍需进一步研究证实。此外,有学者认为英夫利昔单抗作为结核病治疗期间严重PR或IRIS的补救性治疗安全有效,严重不良反应发生率低于沙利度胺^[27]。参考类风湿性关节炎和炎症性肠病治疗方案,多数学者推荐在第0、2、6周时给予5 mg/kg英夫利昔单抗,根据治疗反应进一步调整^[27-29]。对于糖皮质激素应答不佳的病例,亦有 γ -干扰素和环磷酰胺等治疗成功的个案报道^[30]。

综上,TBM并发PR少见报道,应引起临床医生的更多关注。临床工作中对于对抗结核治疗启动后反而出现病情加重的患者应警惕并发PR,早期诊断和及时治疗可以改善患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Donovan J, Figaji A, Imran D, et al. The neurocritical care of tuberculous meningitis[J]. *Lancet Neurol*, 2019,18(8):771-783.
- [2] 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.
- [3] Organization WH (2021). Tuberculosis deaths rise for the first time in more than a decade due to the COVID-19 pandemic[EB/OL]. <https://www.who.int/news/item/14-10-2021-tuberculosis-deaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic>. 2021.

- [4] Organization WH (2019). World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals[EB/OL]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565707>. 2019.
- [5] Schaller MA, Wicke F, Foerch C, et al. Central nervous system tuberculosis: etiology, clinical manifestations and neuroradiological features[J]. *Clin Neuroradiol*,2019,29(1):3-18.
- [6] Navarro-Flores A, Fernandez-Chinguel JE, Pacheco-Barríos N, et al. Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2022,269(7):3482-3494.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2018[EB/OL]. <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2018/default.htm>. 2019.
- [8] Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China. 2008-2017[J]. *Emerg Infect Dis*,2019,25(3):457-464.
- [9] 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.
- [10] Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis[J]. *J Clin Microbiol*, 2004,42(1):378-379.
- [11] Erdem H, Ozturk-Engin D, Elaldi N, et al. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis of Haydarpaşa-1 study[J]. *Clin Microbiol Infect*,2014,20(10):O600-O608.
- [12] Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis[J]. *JAMA*,1979, 241(3):264-268.
- [13] Hernandez AV, Laurentis L, Souza I, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculous meningitis: systematic review and meta-analysis[J]. *Trop Med Int Health*,2021,26(2):122-132.
- [14] Donovan J, Cresswell FV, Thuong NTT, et al. Xpert MTB/RIF ultra for the diagnosis of tuberculous meningitis: A small step forward[J]. *Clin Infect Dis*,2020,71(8):2002-2005.
- [15] Chen Y, Wang Y, Liu X, et al. Comparative diagnostic utility of metagenomic next-generation sequencing, GeneXpert, modified Ziehl-Neelsen staining, and culture using cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: A multi-center, retrospective study in China[J]. *J Clin Lab Anal*,2022,36(4):e24307.
- [16] Ramachandran PS, Ramesh A, Creswell FV, et al. Integrating central nervous system metagenomics and host response for diagnosis of tuberculosis meningitis and its mimics[J]. *Nat Commun*,2022,13(1):1675.
- [17] Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis[J]. *N Engl J Med*,2019,380(24):2327-2340.
- [18] 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[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2020,14(4):291-295.
- [19] Arai M, Inaba R. A case of tuberculous meningitis with pleural effusion as a manifestation of a paradoxical reaction during anti-tuberculosis therapy[J]. *Rinsho Shinkeigaku*,2019,59(8):541-544.
- [20] Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series[J]. *Clin Infect Dis*,2009,48(11): e96-e107.
- [21] 徐勇胜. 结核病治疗中的矛盾反应[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2019,34(9):646-649.
- [22] Liu Y, Wang Z, Yao G, et al. Paradoxical reaction in HIV-negative tuberculous meningitis patients with spinal involvement[J]. *Int J Infect Dis*,2019,79:104-108.
- [23] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis[J]. *Clin Infect Dis*,2016,63(7):e147-e195.
- [24] Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*,2015,78(2):47-55.
- [25] Ravimohan S, Tamuhla N, Nfanyana K, et al. Robust reconstitution of tuberculosis-specific polyfunctional CD4⁺ T-cell responses and rising systemic interleukin 6 in paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *Clin Infect Dis*,2016,62(6):795-803.
- [26] 中华医学会结核病学分会. 结核病免疫治疗专家共识(2022年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2022,45(7):651-666.
- [27] Armange L, Lacroix A, Petitgas P, et al. The use of TNF- α antagonists in tuberculosis to control severe paradoxical reaction or immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series and literature review[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2023,42(4):413-422.
- [28] Abo YN, Curtis N, Osowicki J, et al. Infliximab for paradoxical reactions in pediatric central nervous system tuberculosis[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*,2021,10(12):1087-1091.
- [29] Marais BJ, Cheong E, Fernando S, et al. Use of infliximab to treat paradoxical tuberculous meningitis reactions[J]. *Open Forum Infect Dis*,2020,8(1):ofaa604.
- [30] Garg RK, Malhotra HS, Kumar N. Paradoxical reaction in HIV negative tuberculous meningitis[J]. *J Neurol Sci*,2014,340(1-2):26-36.

(收稿日期: 2023-07-13)

(本文编辑: 孙荣华)

陈艳, 侍效春, 刘晓清. 结核性脑膜炎并发矛盾反应一例 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2024,18(1):49-53.