·综述·

结核性脑膜炎临床诊治与研究进展

辛明明　马序竹

【摘要】结核性脑膜炎（TBM）是由结核分枝杆菌（Mtb）感染引起的脑膜非化脓性炎症，发病隐匿、临床表现特异性差、预后差，是肺外结核病中病死率最高的类型。TBM发病机制复杂多样，主要是由于机体原发性免疫应答不足或继发性免疫功能缺陷，Mtb穿透血脑屏障播散所致。由于早期临床症状及常规检验结果不典型，Mtb培养敏感性低，早期诊断TBM很困难。随着临床诊治技术的不断进步，全自动Mtb/利福平耐药核酸扩增检测和高通量测序等检测技术已广泛应用，免疫学检测和多组学检测技术持续发展，新型抗Mtb药物以及综合治疗方案的临床使用，提高了TBM确诊率，减少了其并发症和后遗症的发生。本文就目前TBM相关诊断、治疗及研究新进展进行综述。

【关键词】结核性脑膜炎；诊断；治疗；研究进展

Clinical diagnosis, treatment and research progress of tuberculous meningitis

Xin Mingming, Ma Xuzhu. Department of Infectious Diseases, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China
Corresponding author: Ma Xuzhu, Email: mxz@btch.edu.cn

【**Abstract**】Tuberculous meningitis (TBM) is a non-suppurative meningeal inflammation caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection, characterized by insidious onset, poor specificity in clinical manifestations and poor prognosis, making it the type of extrapulmonary tuberculosis with the highest mortality rate. The pathogenesis of TBM is complex and diverse, primarily resulting from insufficient primary immune response or secondary immune deficiency of the body, leading to Mtb penetration through the blood-brain barrier and dissemination. Due to the atypical early clinical symptoms and conventional test results, as well as the low sensitivity of Mtb culture, early diagnosis of TBM is difficult. Recent advances in clinical testing and treatment have greatly improved, automated real-time nucleic acid amplification detection for Mtb and Rifampicin resistance and high-throughput sequencing technologies have been widely adopted, immunological and multi-omics detection techniques continue to advance, and novel anti-tuberculosis drugs along with comprehensive treatment regimens are now in clinical use. These integrated diagnostic and therapeutic approaches have significantly improved the clinical confirmation rate of TBM while reducing the complications and sequelae. This article reviews the current advances in diagnosis, treatment and research of TBM.

【**Key words**】Tuberculous meningitis; Diagnosis; Treatment; Research advances

结核病（Tuberculosis，TB）是由结核分枝杆菌复合群（*Mycobacterium tuberculosis* complex，MTBC）感染引起的慢性传染性疾病，主要病原体为结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*，Mtb）；近年来在世界范围内，TB是仅次于新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019，COVID-19），由单一传染性病原体导致死亡的主要原因；全球约1/4人口感染Mtb，每年超过1 000万人罹患TB[1]。结核性脑膜炎（tuberculous meningitis，TBM）是由Mtb感染引起的脑膜非化脓性炎症，表现为因纤维蛋白渗出性炎症、脑积水、脑血管及脑实质病变引起的发热、头痛、脑膜刺激征等神经系统损害症状[2]；TBM占肺外结核病例的5%～10%，仅占所有病例的1%，然而病死率可达27%，是TB中病死率最高的类型[3]。近年来，随着人口流动、Mtb耐药性增加和人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染率增高等因素，TBM发病率不断上升[1]。TBM发病隐匿，临床症状多变，早期临床表现特异性差，与隐球菌性脑膜炎[4]和部分细菌性脑膜炎[5]相似，导致诊断困难。因此，早期发现、早期诊断，有效控制颅内压升高，联合使用易通过血脑屏障的抗结核药物，减少并发症和后遗症的发生，防止疾病复发是治疗

DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.05.001
作者单位：102218 北京，清华大学北京清华长庚医院感染性疾病科
通信作者：马序竹，Email：mxz@btch.edu.cn

TBM的主要原则。本文就目前TBM诊断、治疗及研究新进展进行综述，以期为临床相关研究及应用提供参考。

一、TMB的发病机制

TMB发病机制复杂多样，主要由于机体原发性免疫应答不足或继发性免疫功能缺陷，原发Mtb播散所致。目前认为Mtb通过血行播散后，以跨细胞转运、细胞旁途径或藏匿于吞噬免疫细胞等方式穿越血脑屏障；Mtb利用多种途径和毒力因子突破血脑屏障并在中枢神经系统（central nervous system，CNS）中存活[6]。TBM基本病理生理为脉络丛毛细血管通透性增高，血脑屏障受到破坏，导致炎性渗出物渗出，进而造成脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）循环障碍，引起颅压升高及脑积水；CSF渗出物包绕神经，脑组织水肿压迫神经，以及炎症渗出物的刺激、积聚，是引起后遗症的主要原因[7-8]。

机体针对Mtb的免疫应答被认为是TBM预后的主要影响因素，包括Mtb未被彻底清除和机体过度应答引起的炎性损伤[9]。先天性和适应性免疫功能在对抗Mtb过程中发挥关键作用，包括巨噬细胞、自然杀伤细胞（natural killer cells，NK细胞）、树突状细胞和T淋巴细胞。巨噬细胞通过主要组织相容性复合体Ⅱ类分子（major histocompatibility complex class Ⅱ molecules，MHC Ⅱ）将Mtb呈递给T淋巴细胞，后者通过T细胞受体（T cell receptor，TCR）与CD40分子协同作用识别病原体；巨噬细胞和树突状细胞分泌白细胞介素12（interleukin-12，IL-12）并诱导产生干扰素γ（interferon γ，IFN-γ），进而激活巨噬细胞的吞噬功能，增强其杀伤Mtb的能力[10-11]。

在TBM发病过程中，神经兴奋毒性也起着至关重要的作用。谷氨酸作为一种神经兴奋性递质，通过一氧化氮-环磷酸鸟苷信号通路激活内皮细胞N-甲基-D-天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptor，NMDA），导致紧密连接蛋白重分布，增加血脑屏障通透性[12]。另外一种必需氨基酸色氨酸在TBM发病过程的作用也逐渐被证实，其代谢产物喹啉酸为NMDA受体激动剂，可加剧兴奋性神经损伤；其在CSF中升高水平与TBM患者病死率呈正相关[13]。

目前，关于MTB发病机制研究还存在一定局限性，因人体CSF难以获取，故限制了相关研究的进一步开展。

二、TMB的临床诊断

TBM临床表现多为头痛、发热以及脑膜刺激征等非特异性神经系统症状，CSF检查通常出现以下变化[7]：①压力增高；②白细胞计数为（100～500）×10^6/L，部分病例可＞1 000×10^6/L；③蛋白质升高至1～2 g/L，高者可达10～29 g/L；④糖＜2.24 mmol/L，部分病例糖含量可正常；⑤氯化物大多低于正常值。我国现行TBM诊断标准主要参照中华医学会结核病学分会《2019中国中枢神经系统结核病诊疗指南》[14]：①Mtb传统微生物学或核酸扩增试验阳性；②在缺乏病原学诊断依据的情况下，临床出现发热、呕吐、易激惹、脑膜刺激征、抽搐、局灶性神经损伤、意识状态改变，结合CSF检验和影像学检查，进行评分诊断。

（一）病原学诊断

诊断TBM的金标准仍然是CSF培养可见Mtb[15]，然而培养敏感性非常低，且培养周期长、实验室条件要求高，很难进行早期诊断，导致治疗延误。另外一种临床中广泛应用的病原学检查方法是抗酸杆菌涂片，检测敏感性也很低，为10%～15%[16]；一项Meta分析显示，TBM患者CSF抗酸杆菌检测的灵敏度仅为8%[17]，这就意味着超过90%的TBM可能被遗漏。培养和涂片敏感性依赖于CSF中Mtb载量，而TBM患者CSF中Mtb载量一般低于100～1 000 CFU/ml，甚至为0[18]。

分子生物学检测也是目前临床应用较为广泛的病原学检测方法，通过核酸扩增试验检测CSF等体液或组织标本中Mtb特有的微量核酸片段[19]，主要包括全自动Mtb/利福平耐药核酸扩增检测（automated real-time nucleic acid amplification test for *Mycobacterium tuberculosis* and Rifampicin resistance，Xpert MTB/RIF）或Mtb/利福平耐药分子检测系统升级版（automated real-time nucleic acid amplification test for *Mycobacterium tuberculosis* and Rifampicin resistance ultra version，Xpert MTB/RIF Ultra）和高通量测序技术。

1. Xpert MTB/RIF或Xpert MTB/RIF Ultra：根据世界卫生组织（World Health Organization，WHO）推荐[20]，建议使用Xpert MTB/RIF或Xpert MTB/RIF Ultra作为疑似Mtb感染者的初始检测，本方法基于聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）对Mtb及利福平耐药的核酸进行扩增，敏感度高、操作简便以及生物安全度高。Hueda-Zavaleta等[21]对疑似脑膜炎患者CSF进行横断面研究，40例患者CSF标本病原学检出Mtb，其中97.5%（39例）TBM患者Xpert MTB/RIF或Ultra检测呈阳性，而培养和抗酸杆菌涂片阳性率分别仅为27.5%（11例）和10.0%（4例）；另一项研究[22]以分枝杆菌生长指示管（*Mycobacterium* growth indicator tube，MGIT）培养作为参考标准对65份CSF样本进行分析，结果显示Xpert MTB/RIF敏感性为83.33%，特异性为96.23%，与MGIT培养一致性达93.85%。

2．高通量测序技术：包括宏基因组二代测序（metagenomic next-generation sequencing，mNGS）、靶向下一代测序（targeted next-generation sequencing，tNGS）和纳米孔测序。

mNGS采用随机引物对遗传物质进行测序，通过过滤宿主DNA来鉴定是否存在微生物，尤其能检出Xpert Ultra或培养法遗漏病例[23]，其在感染性疾病诊断中应用越来越

广泛[24]。Lin等[25]对病原学确诊的TBM患者CSF进行分析，mNGS的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为78.57%、100%、100%、66.67%和85%，与传统方法相比，mNGS敏感性（78.57%）显著高于抗酸染色（0%）、细菌培养（0%）、PCR（60%）和Xpert MTB/RIF（14.29%）。一项荟萃分析[2]显示，mNGS诊断TBM的特异性和敏感性分别为99%和62%，表现出良好的特异性和中等水平敏感性。

tNGS结合了靶向PCR扩增与高通量测序技术，通过特异性富集目标核酸区域，有效减少了人类基因和背景菌群的干扰，将检测时间缩短至24 h左右，且降低了检测成本[26]；其在耐药结核检测方面具有高效性，可检测多种抗结核药物的耐药性，并可鉴定MTBC中多种耐药基因[27-28]。然而，目前对CSF进行tNGS耐药性检测仅限于细菌载量较高的TBM患者，其在CSF样本的诊断敏感性和特异性偏低，有待进一步改进以提高其在CSF等少菌样本的灵敏度[27, 29]。

纳米孔测序是通过检测核酸分子穿过纳米孔时的电流变化实现实时、长读长测序的第三代测序技术，与二代测序相比具有无需PCR扩增、覆盖度更高、能检测复杂基因组等优势[30]。一项针对64例疑似TBM患者CSF分析显示，抗酸染色涂片均为阴性，培养法和Xpert MTB/RIF敏感性分别为11.11%和13.33%，而纳米孔测序技术则达到77.78%，具有显著的诊断优势[31]。

3. 目前还有其他一些分子生物学检测方法正在研究中，还未广泛应用于TBM临床诊断。环介导等温扩增（loop mediated isothermal amplification，LAMP）是针对Mtb靶基因（如IS6110、MPB64、rpoB、devR和sdaA）在恒定温度下扩增DNA的技术，具有反应速度快、方法简便和灵敏度高等优点，主要用于肺结核诊断[32]；Mittal等[33]对239例疑似TBM患者的CSF样本进行研究，结果显示LAMP、Xpert Ultra检测、培养法、抗酸染色涂片阳性率分别为16.73%（40例）、20.08%（48例）、5.02%（12例）和4.18%（10例），12份培养阳性样本中LAMP和Xpert Ultra检测均为阳性（100%），与培养法相比，LAMP检测展现出极佳的准确性，且受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析证实LAMP检测具有显著的诊断效能，其敏感性和特异性分别达100%和87.66%。李雪莲等[34]应用Mtb游离DNA方法对189例疑似TBM患者CSF进行研究，结果显示其敏感性为50.4%，显著高于培养法（8.7%）和Xpert MTB/RIF法（15.7%）。Li等[35]采用数字PCR检测101例HIV阴性TBM患者CSF的IS6110序列，敏感性达70%，优于Xpert法（30%）。Sehgal等[36]使用蛋白b抗原PCR（Pab PCR）检测方法诊断TBM，其敏感性为82%，优于IS6110 PCR（74%），两种PCR检测均显著优于培养法（14%）。Ai等[37]通过成簇规律间隔短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats，CRISPR）技术对27例TBM患者进行检测，其敏感性为73%，优于Xpert（54%）和培养法（25%）。但这些方法仍需更大规模研究进行验证。

（二）免疫学检测

针对CSF的多种免疫学检测技术已广泛应用于临床，但敏感性与特异性仍有不足。

1. γ-干扰素释放试验（interferon-gamma release assay，IGRA）：IGRA通过检测效应T细胞对Mtb特异性抗原刺激产生的IFN-γ诊断TB，其应用于TBM诊断的敏感性和特异性分别为76%和88%，但需一定量CSF样本以保证足够的细胞数，且结果存在假阳性和假阴性可能[38]。IFN-γ超敏快速免疫悬浮试验（interferon-gamma ultrasensitive rapid immuno-suspension assay，IRISA-TB）可直接检测患者体内未刺激的IFN-γ水平，无需体外抗原刺激；Randall等[39]研究显示IRISA-TB对确诊为TBM患者的敏感性为76%，显著高于Xpert Ultra检测（25%），两者特异性相近（约90%）。

2. 腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）：ADA是一种由T淋巴细胞释放的酶，其水平升高反映机体对Mtb的细胞免疫应答；CSF-ADA检测是一种快速、经济、方便可及的免疫学方法，已广泛应用于TBM诊断[40]。近期一项荟萃分析[41]显示，CSF-ADA升高与TBM确诊率显著相关，其升高对TBM诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为84.5%、88.1%、61.8%和96.1%；当CSF-ADA临界值 ＞ 10 IU/L，可辅助鉴别TBM。Handa等[42]对多种CNS疾病研究发现，CSF-ADA水平升高并非TBM特有，在星形胶质细胞病、神经结节病、真菌感染和淋巴增殖性疾病等其他CNS疾病中也可观察到；可能因部分既往研究[43]TBM诊断标准中无病原学证据，如抗酸染色涂片、培养法和PCR检测，导致纳入病例可能包含其他CNS疾病，且此研究CSF-ADA临界值较低（ ≥ 2.2 IU/L）。目前尚无统一CSF-ADA临界值，临床应用其诊断TBM需进行综合判断。

3. 脂阿拉伯甘露聚糖（lipoarabinomannan，LAM）：LAM是一种耐热糖脂，存在于Mtb细胞壁中，其作为免疫原性毒力因子，在Mtb感染期间由代谢活跃或降解的细菌细胞释放；目前，商业化尿液LAM检测已广泛应用[44]。Quinn等[45]对101例疑似TBM患者CSF进行检测，研究显示Fuji-LAM敏感性为52%，与Xpert Ultra检测（55%）相近；在亚组分析中，Fuji-LAM敏感性（50%）显著高于Alere-LAM（14%）；值得注意的是，在43例明确为非TBM患者中，Fuji-LAM正确排除TBM 42例，特异性为98%，展现出良好的排除诊断能力。一项荟萃分析[44]显示CSF LAM诊断TBM的敏感性和特异性分别为0.44%和0.89%，但其检测无明确临界值，导致临床应用有限。

4. 除特异性细胞因子外，非特异性细胞因子也应用于TBM的辅助诊断。一项荟萃分析[46]显示，与无CNS感染对照组相比，TBM患者CSF中IFN-γ、IL-12p40、IL-17F、IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、可溶性白细胞介素-2受体（soluble interleukin-2 receptor，sIL-2R）、转化生长因子β（transforming growth factor beta，TGF-β）、TGF-β1和TNF-α显著升高；与非TBM患者相比，TBM患者IFN-γ、IL-13和sIL-2R升高，而IL-12p70、IL-15、IL-1受体拮抗剂（interleukin-1 receptor antagonist，IL-1Ra）、IL-5、IL-7、IL-9和可溶性肿瘤坏死因子受体55（soluble tumor necrosis factor receptor 55，sTNFR55）降低；HIV阳性TBM患者IFN-γ、IL-10、IL-12p70和IL-5水平低于HIV阴性患者，但IL-1β、TNF-α和IL-2水平升高。

（三）诊断标记物的筛选研究

目前TBM的诊断方法各具特点与局限，传统抗酸染色涂片和培养法普及度高，但敏感性低且耗时长；核酸扩增技术虽然提高了敏感性和时效性，但成本高昂且需要专业设备；免疫检测快速，但特异性不足。为进一步寻求TBM的诊断标志物，基于CSF组学技术的生物标志物也在进行筛选研究。

1. 转录组学：Huynh等[47]通过RNA测序分析探讨了血液中双特异性磷酸酶3（dual specificity phosphatase 3，DUSP3）、鸟苷酸结合蛋白5（guanylate-binding protein 5，GBP5）和克鲁佩尔样因子2（Krüppel-like factor 2，KLF2）宿主基因表达能否区分TBM与其他CNS感染，结果显示TBM患者GBP5表达上调，而DUSP3和KLF2水平无差异，GBP5单独诊断TBM效能良好。Pan等[48]通过微阵列技术对TBM、病毒性脑膜炎及健康对照人群外周血及CSF单个核细胞进行全基因组微小RNA（miRNA）研究发现，miR-126-3p、miR-130a-3p、miR-151a-3p和miR-199a-5p在TBM中表达有显著差异，4种miRNA联合诊断TBM的敏感性和特异性分别为90.6%和86.7%。

2. 蛋白质组学：关于TBM患者CSF蛋白质组学研究较少，英文及中文数据库中笔者仅检索出6篇已发表文献。Kataria等[49]研究发现花生四烯酸5-脂氧合酶（arachidonate 5-lipoxygenase，ALOX5）可作为TBM的潜在诊断标志物；Ou等[50]应用同量异位标签相对与绝对定量标记技术（isobaric tags for relative and absolute quantitation labelling，iTRAQ）检测TBM患者CSF蛋白的差异表达，9种差异表达蛋白与TBM相关，前列腺素D2合成酶（prostaglandin D2 synthase，PTGDS）、钙结合突触蛋白1（calsyntenin-1，CLSTN1）和S100钙结合蛋白A8（S100 calcium-binding protein A8，S100A8）在TBM患者中呈现高表达；重庆医科大学研究团队于2015年同样应用iTRAQ技术检测发现，CSF中神经表皮生长因子样蛋白2（neural epidermal growth factor-like like protein 2，NELL2）和载脂蛋白B（apolipoprotein B，ApoB）可作为TBM诊断的潜在生物标志物[51-52]；梁莉等[53]研究显示，超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、视黄醇结合蛋白（retino-l binding protein，RBP）及38 kDa糖脂蛋白（38-kilodalton glycolipoprotein，38 kDa GLP）可能作为TBM诊断的候选标志物；欧强等[54]研究对TBM患者CSF表达量上调或下调1倍以上的蛋白质分析显示，表达上调蛋白质为9种，表达下调蛋白质为8种，其结果有待进一步验证。

3. 代谢组学：Tomalka等[55]研究发现TBM患者CSF炎症免疫因子与犬尿氨酸、乳酸和肉碱等免疫调节代谢物水平呈正相关，而与色氨酸和衣康酸水平呈强负相关。Parihar等[56]报道了基于氢核磁共振（^{1}H nuclear magnetic resonance，^{1}H-NMR）代谢组学在TBM诊断中具有潜在应用价值，CSF代谢组分析鉴定出11种能够显著区分TBM组与对照组的差异代谢物，其中乳酸、谷氨酸、丙氨酸、精氨酸、2-羟基异丁酸、甲酸和顺式乌头酸在TBM组患者中表达上调，而葡萄糖、果糖、谷氨酰胺和肌醇则呈现下调趋势。

综上，CSF组学技术在TBM诊断研究处于初级阶段，仍需扩大样本量进一步验证其在TBM诊断中的价值。

（四）影像学在TBM诊断中的应用进展

1. 磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）：MRI是TBM诊断和随访的首选检查方法，主要影像表现有基底池和脑膜强化、脑梗死、脑积水以及结核瘤[57]。一项横断面研究[58]阐述了弥散张量成像（diffusion tensor imaging，DTI）在CNS结核中的临床应用价值，与健康对照组相比，CNS结核患者双侧多束白质纤维束的各向异性分数（fractional anisotropy，FA）显著降低；脑实质环形强化病灶中心区呈现FA显著降低，提示纤维结构破坏。Ma等[59]基于多中心MRI数据集开发并评估影像组学特征，联合深度学习（deep learning，DL）分割技术，用于识别TBM患者基底池的隐匿性改变。

2. 人工智能（artificial intelligence，AI）：通过模拟人类认知过程，使计算机系统能够自主解决复杂问题的一系列技术。最新研究表明，呼出气颗粒物和咳嗽声音等AI诊断虽不能替代肺部影像学，但作为新型无创检测方法，可用于TB的辅助诊断[60]。目前，AI已初步应用于TBM的CT病灶识别、治疗方案优化及与病毒性脑膜炎的鉴别诊断，通过算法模拟人类认知功能，在TBM诊断中能识别影像学细微特征，提升诊断准确性，减少人为误差，并实现疾病进展自动化监测[8]。

三、TBM的治疗

（一）口服或静脉药物治疗

1. 一线治疗：目前TBM主要治疗方案仍参照肺结核

治疗方案，与临床实际治疗差异较大[61]。据WHO对TBM治疗建议，一线治疗为四联药物强化治疗2个月，包括异烟肼（Isoniazid，INH，H）、利福平（Rifampicin，RFP，R）、吡嗪酰胺（Pyrazinamide，Z）和乙胺丁醇（Ethambutol，E），接着INH加RFP治疗不少于10个月（2HRZE/10HR）[62]。由于药物对CNS渗透有限和耐药菌株的出现，以及TBM治疗时间长、用药方案复杂，经常发生不良反应、患者依从性差，导致治疗失败[63-64]。INH虽具有良好的血脑屏障通透性，但存在个体差异，其受肝脏N-乙酰转移酶2（N-Acetyltransferase 2，NAT2）酶活性的显著影响，静脉或口服用药治疗TBM不一定能取得较好疗效；其他一线抗结核药物的代谢也存在较大差异[65]。血脑屏障阻碍药物向CNS传递，导致TBM治疗复杂且效果不佳，因此需寻找替代给药方法，以确保CSF和脑组织中达到最佳药物治疗浓度[66]。

2. 耐药结核治疗及新型抗结核药：WHO关于耐多药结核（multidrug-resistant tuberculosis，MDR-TB）及利福平耐药结核（rifampicin-resistant tuberculosis，RR-TB）的TBM治疗，强调需以药物敏感性试验为指导，优先选择血脑屏障通透性良好的药物；核心治疗药物包括CNS渗透性优异的左氧氟沙星、莫西沙星和利奈唑胺[67]。利奈唑胺CSF渗透率可达80%～100%，一项TBM随机对照临床试验显示，利奈唑胺组患者1个月格拉斯哥昏迷评分和1个月、3个月的改良Rankin量表评分均有显著改善，且未发现重大安全性问题[68]。随着抗结核药物的不断研发，除氟喹诺酮和噁唑烷酮类外，氯法齐明、环丝氨酸、贝达喹啉和德拉马尼等新型药物也广泛应用于临床。氯法齐明具有高亲脂性，组织浓度高于血液浓度，CSF内浓度低，但在实验小鼠观察到其广泛分布于脑组织[69]；环丝氨酸口服吸收完全且迅速，能够广泛分布在组织、体液中，CSF渗透率可达80%～100%，TBM患者CSF中药物浓度更高[70]；贝达喹啉因作用机制不同，与传统抗结核药物无交叉耐药，用于耐药结核治疗，但其在肺外结核的治疗缺乏数据[71]；德拉马尼及其代谢产物的组织分布广泛，尚无治疗肺外结核相关数据，但在CNS耐药结核病中，当预期获益大于潜在风险时可考虑使用[72]。关于CNS药物治疗方案，我国制定了指南[14]作为参考，并于2023年对抗结核药物超说明书用法进行了更新[73]。考虑到CSF循环和梗阻，同时静脉注射和局部给药被认为是治疗CNS感染的最佳方案[74]。

3. 激素治疗：关于激素在CNS感染治疗的应用，目前研究表明辅助应用糖皮质激素可显著改善患者的临床症状，降低病死率[75]。WHO指南[62]推荐，TBM患者在治疗时应使用地塞米松或泼尼松龙6～8周，剂量逐渐减少；在抗结核治疗基础上同时接受糖皮质激素治疗的患者，病死率、严重致残率和疾病复发率均较低。然而，激素对于HIV合并TBM患者的生存获益尚不明确；一项随机对照试验显示，地塞米松辅助治疗对HIV合并TBM患者的生存获益或其他次要终点，未得到显著改善[76]。

（二）鞘内注射治疗

抗结核药物鞘内注射治疗是TBM治疗方式之一，药物可直接作用于病变部位，达到有效药物浓度，增强抗结核作用，同时最大限度地减少与大剂量全身用药相关的不良反应[77]，此疗法可追溯到1954年[78]。炎症早期鞘内注射糖皮质激素可增加颅内血管张力，减少充血，降低血管通透性，抑制炎症因子释放及组织渗出、水肿，改善患者头痛、脑膜刺激、脑水肿和癫痫等CNS症状；糖皮质激素还可作用于血脑屏障，促进营养摄取、废物清除和酶促反应[79]。INH可用于局部注射，包括胸膜腔、腹腔或椎管内，50～200 mg/次；在治疗TBM时可缓慢椎管注入INH 0.1 g/次，1～2次/周，疗程可根据CNS蛋白质及颅压改善情况制定[73]。一项Meta分析[80]显示，与传统口服或静脉注射抗结核药物相比，辅助INH联合地塞米松鞘内注射可能减少炎症并改善患者预后，最大限度提高了治疗效益，同时最大限度减少了潜在的不良反应。然而，反复鞘内注射可能增加医源性感染风险[14]；且鞘内注射需要一定技术操作，治疗方式尚未标准化，治疗方案的研究十分有限，适应证、药物具体剂量和给药方法亦尚未明确，限制了鞘内注射在临床的应用。

（三）外科治疗

TBM患者常并发脑积水和脑水肿，当常规治疗无效时，可采取外科干预措施如脑室外引流（external ventricular drainage，EVD）、第三脑室造瘘（endoscopic third ventriculostomy，ETV）或脑室-腹腔分流术（ventriculoperitoneal shunt，VPS）以降低颅内压；其他替代方案有腰椎穿刺引流、腰大池-腹腔分流术[81]。一项关于VPS的荟萃分析[82]显示，TBM合并HIV感染的成人患者接受VPS后1个月病死率为33.3%～61.9%。目前关于外科治疗的相关临床试验较少，需更多研究验证，故TBM的外科治疗需综合考虑。

（四）其他基于宿主的治疗方式

针对耐多药TBM开展的研究还有基于细胞因子的辅助免疫疗法，其重点关注如何平衡CNS内促炎/抗炎信号，特别是谷胱甘肽的双重作用，既减轻氧化应激，又能增强宿主对Mtb免疫逃逸的防御能力；此外，开发促进巨噬细胞谷胱甘肽合成的疫苗，有望通过增强免疫应答提升疗效，并减少治疗相关不良反应[83]。其他宿主导向的免疫调节疗法，如阿司匹林、沙利度胺、TNF-α抑制剂和IL-1受体拮抗剂等，也逐渐用于TBM治疗探索中；然而，对于宿主免疫应答失调的患者，目前仍缺乏证据证实增加或调整宿主导向治疗是否可以带来额外获益[84]。

四、总结与展望

因TBM复杂的病理机制和缺乏敏感特异的诊断方法，导致患者早期诊治延迟，病死率和致残率居高不下。尽管TBM诊断存在挑战，近年来核酸检测技术以及组学技术等实验室诊断技术不断进步，诊断敏感性和特异性显著提高。治疗方面，传统抗结核药物联合辅助疗法提高了患者生存率并减少并发症；随着抗结核药物不断研发以及临床应用，新型药物组合治疗方案在TBM治疗中也表现出巨大的潜力。未来有望实现TBM的快速精准诊断，并建立CNS的个体化治疗方案，但仍需进一步开展相关研究，优化现有诊疗策略。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. WHO Global tuberculosis report 2024[EB/OL]. 2025-03-30. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence = 1.

[2] Xiang ZB, Leng EL, Cao WF, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of metagenomic next-generation sequencing for diagnosing tuberculous meningitis[J]. Front Immunol,2023,14:1223675.

[3] Saluja A, Vibha D, Pandit AK, et al. Comparison of dexamethasone regimens in tubercular meningitis (TBM): a randomized open label clinical trial[J]. J Infect Dev Ctries,2023,17(12):1769-1774.

[4] Vidal JE, Peixoto de Miranda EJ, et al. Is it possible to differentiate tuberculous and cryptococcal meningitis in HIV-infected patients using only clinical and basic cerebrospinal fluid characteristics[J]. S Afr Med J,2017,107(2):156-159.

[5] Wen A, Liu SM, Cao WF, et al. A new scoring system to differentially diagnose and distinguish tuberculous meningitis and bacterial meningitis in South China[J]. Front Neurol,2022,13:830969.

[6] Barnacle JR, Davis AG, Wilkinson RJ. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculous meningitis[J]. Front Immunol,2024,14:1326651.

[7] 王吉耀主编. 实用内科学[M]. 16版. 北京: 人民卫生出版社,2022: 459.

[8] Chen X, Chen F, Liang C, et al. MRI advances in the imaging diagnosis of tuberculous meningitis: opportunities and innovations[J]. Front Microbiol,2023,14:1308149.

[9] Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis[J]. Nat Rev Neurol,2017,13(10):581-598.

[10] Majambere JC, Zaidi S, Errami A, et al. Tuberculous meningitis genetic predisposition: understanding cellular interactions, molecular mechanisms and genetic dimensions[J]. Tunis Med,2024,102(8):440-446.

[11] Ma Q, Chen J, Kong X, et al. Interactions between CNS and immune cells in tuberculous meningitis[J]. Front Immunol,2024,15:1326859.

[12] Vazana U, Veksler R, Pell GS, et al. Glutamate-mediated blood-brain barrier opening: implications for neuroprotection and drug delivery[J]. J Neurosci,2016,36(29):7727-7739.

[13] Van Laarhoven A, Dian S, Aguirre-Gamboa R, et al. Cerebral tryptophan metabolism and outcome of tuberculous meningitis: an observational cohort study[J]. Lancet Infect Dis,2018,18(5):526-535.

[14] 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.

[15] 黄麦玲, 王桂荣, 初乃惠, 等. 结核性脑膜炎脑脊液实验室诊断新进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2021,44(11):994-999.

[16] Seddon JA, Tugume L, Solomons R, et al. The current global situation for tuberculous meningitis: epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes[J]. Wellcome Open Res,2019,4:167.

[17] Stadelman AM, Ssebambulidde K, Buller A, et al. Cerebrospinal fluid AFB smear in adults with tuberculous meningitis: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis[J]. Tuberculosis (Edinb),2022,135:102230.

[18] Davis AG, Wilkinson RJ. Diagnostic tests for tuberculous meningitis[J]. Lancet Infect Dis,2020,20(3):262-263.

[19] Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system: current concepts in diagnosis and treatment[J]. Curr Opin Neurol,2025,38(4):406-413.

[20] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents[EB/OL]. 2025-03-30. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352522/9789240046764-eng.pdf?sequence = 1.

[21] Hueda-Zavaleta M, de la Torre JCG, Barletta-Carrillo C, et al. Cytochemical analysis of cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis versus other etiologies[J]. PLoS One,2025,20(3):e0318398.

[22] Winichakoon P, Watcharasaksilp K, Butphet S, et al. Sequential testing with Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculous meningitis in Maharaj Nakorn Chiang Mai University Hospital[J]. Sci Rep,2025,15(1):3675.

[23] 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.

[24] 李倩, 邓莉平, 陈果, 等. 宏基因组二代测序在获得性免疫缺陷综合征合并中枢神经系统感染中的临床应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2023,17(1):24-31.

[25] Lin BW, Hong JC, Jiang ZJ, et al. Performance of metagenomic next-generation sequencing in cerebrospinal fluid for diagnosis of tuberculous meningitis[J]. J Med Microbiol,2024,73(3):10. 1099/jmm.0.001818.

[26] De Araujo L, Cabibbe AM, Mhuulu L, et al. Implementation of targeted next-generation sequencing for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis in low-resource settings: a programmatic model, challenges, and initial outcomes[J]. Front Public Health,2023,11:1204064.

[27] Tram TTB, Trieu LPT, Nhat LTH, et al. Targeted sequencing from cerebrospinal fluid for rapid identification of drug-resistant tuberculous meningitis[J]. J Clin Microbiol,2024,62(4):e0128723.

[28] World Health Organization. Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis: Rapid communication, July 2023[EB/OL]. 2025-03-30. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371687/9789240076372-eng.pdf?sequence = 1.

[29] Kambli P, Ajbani K, Andrews AA, et al. Targeted next generation sequencing (tNGS) for detection of drug-resistant tuberculous meningitis: Is this sequencing technology ready for prime time[J]. Indian J Med Microbiol,2024,51:100665.

[30] Zhao C, Song C, Yang S, et al. Diagnostic value of nanopore sequencing of cerebrospinal fluid samples in tuberculous meningitis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2025,111(2):116593.

[31] Zhou L, Zou X, Yong Y, et al. Using cerebrospinal fluid nanopore sequencing assay to diagnose tuberculous meningitis: a retrospective

cohort study in China[J]. BMJ Open,2024,14(6):e080904.

[32] Yadav B, Sharma M, Singla N, et al. Molecular diagnosis of Tuberculous meningitis: sdaA-based multi-targeted LAMP and GeneXpert Ultra[J]. Tuberculosis (Edinb),2023,140:102339.

[33] Mittal V, Kumar M, Singh AK. TB LAMP assay, a beneficial tool for the diagnosis of Tubercular meningitis in resource-limited settings[J]. J Infect Dev Ctries,2024,18(3):435-440.

[34] 李雪莲, 梁清涛, 张芸, 等. 脑脊液结核分枝杆菌游离核酸检测在结核性脑膜炎早期诊断中的价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023,46(5):487-492.

[35] Li Z, Pan L, Lyu L, et al. Diagnostic accuracy of droplet digital PCR analysis of cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis in adult patients[J]. Clin Microbiol Infect,2020,26(2):213-219.

[36] Sehgal V, Sharma M, Lnu P, et al. Comparison of protein B polymerase chain reaction (PCR) with IS6110 PCR for diagnosis of tuberculous meningitis patients[J]. Cureus,2023,15(1):e33783.

[37] Ai JW, Zhou X, Xu T, et al. CRISPR-based rapid and ultra-sensitive diagnostic test for *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Emerg Microbes Infect,2019,8(1):1361-1369.

[38] Luo Y, Xue Y, Guo X, et al. Diagnostic accuracy of T-SPOT. TB assay for tuberculous meningitis: An updated Meta-analysis[J]. Front Neurol,2020,11:866.

[39] Randall P, Mutsvangwa J, Nliwasa M, et al. Utility of cerebrospinal fluid unstimulated interferon-gamma (IRISA-TB) as a same-day test for tuberculous meningitis in a tuberculosis-endemic, resource-poor setting[J]. Open Forum Infect Dis,2024,11(9):ofae496.

[40] Prasad MK, Kumar A, Nalini N, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid (CSF) adenosine deaminase (ADA) for tuberculous meningitis (TBM) in adults: A systematic review and Meta-analysis[J]. Cureus,2023,15(6):e39896.

[41] Ngiam JN, Koh MCY, Lye P, et al. Role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase measurement in the diagnosis of tuberculous meningitis: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Singapore Med J,2024. [Online ahead of print].

[42] Handa H, Uzawa A, Sugiyama A, et al. A spectrum of neurological diseases with elevated cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels[J]. J Neurol Sci,2025,469:123368.

[43] Ye Q, Yan W. Adenosine deaminase from the cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis: A meta-analysis[J]. Trop Med Int Health,2023,28(3):175-185.

[44] Chen YL, Zhu MM, Guan CP, et al. Diagnostic value of the cerebrospinal fluid lipoarabinomannan assay for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Public Health,2023,11:1228134.

[45] Quinn CM, Kagimu E, Okirworth M, et al. Fujifilm SILVAMP TB LAM assay on cerebrospinal fluid for the detection of tuberculous meningitis in adults with human immunodeficiency virus[J]. Clin Infect Dis,2021,73(9):e3428-e3434.

[46] Saghazadeh A, Rezaei N. Central inflammatory cytokines in tuberculous meningitis: A systematic review and Meta-analysis[J]. J Interferon Cytokine Res,2022,42(3):95-107.

[47] Huynh J, Nhat LHT, Bao NLH, et al. The ability of a 3-gene host signature in blood to distinguish tuberculous meningitis from other brain infections[J]. J Infect Dis,2024,230(2):e268-e278.

[48] Pan L, Liu F, Zhang J, et al. Genome-wide miRNA analysis identifies potential biomarkers in distinguishing tuberculous and viral meningitis[J]. Front Cell Infect Microbiol,2019,9:323.

[49] Kataria J, Rukmangadachar LA, Hariprasad G, et al. Two dimensional difference gel electrophoresis analysis of cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis patients[J]. J Proteomics,2011,74(10):2194-2203.

[50] Ou Q, Liu X, Cheng X. An iTRAQ approach to quantitative proteome analysis of cerebrospinal fluid from patients with tuberculous meningitis[J]. Biosci Trends,2013,7(4):186-192.

[51] Yang Y, Mu J, Chen G, et al. iTRAQ-based quantitative proteomic analysis of cerebrospinal fluid reveals NELL2 as a potential diagnostic biomarker of tuberculous meningitis[J]. Int J Mol Med,2015,35(5):1323-1332.

[52] Mu J, Yang Y, Chen J, et al. Elevated host lipid metabolism revealed by iTRAQ-based quantitative proteomic analysis of cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis patients[J]. Biochem Biophys Res Commun,2015,466(4):689-695.

[53] 梁莉, 刘丽蓉, 乐军, 等. 结核性脑膜炎患者脑脊液的蛋白质组学研究[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(24):3863-3866.

[54] 欧强, 王冯滨, 张文宏, 等. 结核性脑膜炎患者脑脊液定量蛋白质组学变化[J]. 中华预防医学杂志,2011,45(12):1119-1121.

[55] Tomalka J, Sharma A, Smith AGC, et al. Combined cerebrospinal fluid metabolomic and cytokine profiling in tuberculosis meningitis reveals robust and prolonged changes in immunometabolic networks[J]. Tuberculosis (Edinb),2024,144:102462.

[56] Parihar R, Shukla R, Baishya B, et al. NMR based CSF metabolomics in tuberculous meningitis: correlation with clinical and MRI findings[J]. Metab Brain Dis,2022,37(3):773-785.

[57] Dahal P, Parajuli S. Magnetic resonance imaging findings in central nervous system tuberculosis: A pictorial review[J]. Heliyon,2024,10(8):e29779.

[58] Saurya S, Sharma G, Saxena BS, et al. The role of diffusion tensor imaging in CNS tuberculosis[J]. Cureus,2024,16(6):e62998.

[59] Ma Q, Yi Y, Liu T, et al. MRI-based radiomics signature for identification of invisible basal cisterns changes in tuberculous meningitis: a preliminary multicenter study[J]. Eur Radiol, 2022,32(12):8659-8669.

[60] Hansun S, Argha A, Bakhshayeshi I, et al. Diagnostic performance of artificial intelligence-based methods for tuberculosis detection: systematic review[J]. J Med Internet Res,2025,27:e69068.

[61] Kimuda S, Kasozi D, Namombwe S, et al. Advancing diagnosis and treatment in people living with HIV and tuberculosis meningitis[J]. Curr HIV/AIDS Rep,2023,20(6):379-393.

[62] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment[EB/OL]. 2025-03-30. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353829/9789240048126-eng.pdf?sequence = 1.

[63] Navarro-Flores A, Fernandez-Chinguel JE, Pacheco-Barrios 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.

[64] Dian S, Ganiem AR, van Laarhoven A. Central nervous system tuberculosis[J]. Curr Opin Neurol,2021,34(3):396-402.

[65] Sileshi T, Tadesse E, Makonnen E, et al. The impact of first-line anti-tubercular drugs' pharmacokinetics on treatment outcome: A systematic review[J]. Clin Pharmacol,2021,13:1-12.

[66] Da Silva Leite JM, Patriota Y, de La Roca MF, et al. New perspectives in drug delivery systems for the treatment of tuberculosis[J]. Curr

Med Chem,2022,29(11):1936-1958.

[67] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update[EB/OL]. 2025-03-30. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365308/9789240063129-eng.pdf?sequence = 1.

[68] Sahib A, Bhatia R, Srivastava MVP, et al. Escalate: Linezolid as an add on treatment in the intensive phase of tubercular meningitis. A randomized controlled pilot trial[J]. Tuberculosis (Edinb),2023,142:102351.

[69] 初乃惠, 陈效友, 周文强, 等. 氯法齐明治疗结核病的临床应用指南[J]. 中国防痨杂志,2020,42(5):409-417.

[70] 初乃惠, 陈效友, 聂文娟, 等. 环丝氨酸治疗结核病的临床用药指南[J]. 中国防痨杂志,2020,42(6):533-540.

[71] 王心静, 安慧茹. 治疗多重耐药结核病新药的发展史及临床特点[J]. 中国抗生素杂志,2024,49(10):1131-1137.

[72] 中华医学会结核病学分会. 德拉马尼临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2022,45(9):872-880.

[73] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物超说明书用法专家共识(2023年更新版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2023,46(11):1085-1102.

[74] Li X, Wang X, Wu Y, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetic modeling and simulation of meropenem after intravenous and intrathecal administration in postoperative neurosurgical patients[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2019,93(4):386-392.

[75] Gundamraj S, Hasbun R. The use of adjunctive steroids in central nervous infections[J]. Front Cell Infect Microbiol,2020,10:592017.

[76] Donovan J, Bang ND, Imran D, et al. Adjunctive dexamethasone for tuberculous meningitis in HIV-positive adults[J]. N Engl J Med,2023,389(15):1357-1367.

[77] Begley DJ. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities[J]. Pharmacol Ther,2004,104(1):29-45.

[78] Maggi R, Garcia Diaz CJ. Intrathecal administration of isoniazid-streptomycin in tuberculous meningitis in children[J]. Dia Med,1954,26(4):100-103.

[79] Lv Z, Liu Y. Clinical research progress on intrathecal glucocorticoids in the treatment of infections: A review[J]. Medicine (Baltimore),2024,103(20):e38123.

[80] Gao Y, Su J, Ma Y, et al. Efficacy and safety of intrathecal dexamethasone combined with isoniazid in the treatment of tuberculous meningitis: a Meta-analysis[J]. BMC Neurol,2024,24(1):194.

[81] Muzumdar D, Bansal P, Rai S, et al. Surgery for central nervous system tuberculosis in children[J]. Adv Tech Stand Neurosurg,2024,49:255-289.

[82] Loan JJM, Poon MTC, Tominey S, et al. Ventriculoperitoneal shunt insertion in human immunodeficiency virus infected adults: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Neurol,2020,20(1):141.

[83] Nasiri MJ, Lutfy K, Venketaraman V. Challenges of multidrug-resistant tuberculosis meningitis: current treatments and the role of glutathione as an adjunct therapy[J]. Vaccines (Basel),2024,12(12):1397.

[84] Davis AG, Donovan J, Bremer M, et al. Host directed therapies for tuberculous meningitis[J]. Wellcome Open Res,2021,5:292.

（收稿日期：2025-04-18）

（本文编辑：孙荣华）

辛明明，马序竹 . 结核性脑膜炎临床诊治与研究进展 [J/OL]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版),2025,19(5):257-264.