

脑结核瘤的诊治进展

马 盼 施申启 宋 健 曹成龙 岳建人 刘彬彬 卢玉昭 徐国政

【关键词】脑结核瘤;诊断;治疗
【文章编号】1009-153X(2019)03-0181-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742.7; R 651.1+1

结核病是世界上最古老、最严重的传染病之一，为世界第九大致死病因，是单一病种因素导致死亡的首要病因^[1]。2017 年《全球结核病报告》中，我国是排名第 5 的结核高负担国家，结核耐药率排名第 6 位。结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, M. Tb)进入脑实质引起肉芽肿性变，病灶直径大于 5 mm 者称为脑结核瘤。中枢神经系统感染是结核病最严重形式^[2]，导致近一半以上的病人死亡或遗留严重神经系统损伤。本文就脑结核瘤诊断及治疗方面研究进展做以综述，以期为临床实践提供帮助。

1 流行病学

2016 年，全球结核病人约 1 040 万，其中新增病例 630 万，每天近 4 000 结核病人死亡。仅约 12% 的确诊病人接受耐药性检测^[3]，19% 的经治病人和 4.1% 的新发病例耐药。脑结核瘤临床罕见，发展中国家发病率在 0.15%~0.18%。中枢神经系统结核占结核病的 1%，占肺外结核的 5%~15%。脑结核瘤占中枢神经系统结核的 10%~30%，仅次于结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)。结核病流行区域脑结核瘤可达颅内占位的 5%~30%。

2 发病机制

中枢神经系统结核多继发于其他部位，肺部为最常见源发灶^[4]。脑结核瘤发病机制复杂。Rich 和 McCordock^[5]提出的经典理论认为，M. Tb 由源发灶经血运途径到达脑和/或脊髓的富氧区域，激活细胞免

疫反应形成小结核灶。结核菌引起颅内肉芽肿性变致脑结核瘤，病灶破裂则形成其他类型结核。发病类型、数量取决于细菌数量、毒力以及宿主免疫状态。近期研究显示，体液免疫可能也参与结核免疫过程^[6]。

3 临床表现

儿童及青少年多见，无明显性别差异，可单发也可多发，可见于颅内任何部位，幕上以额叶、顶叶多见，幕下以小脑半球为主，常见于灰白质交界区和脑室周边区域^[7]。临床症状缺乏特异性，急性期可有低热、盗汗、乏力等结核中毒症状，成熟期以颅内占位效应为主。部分病人合并有 TBM，并因 TBM 就诊发现颅内占位进而确诊结核瘤。近 50% 病人出现神经功能损伤症状，幕上结核瘤常以头痛和癫痫为首发症状，幕下结核瘤常以颅内压增高为首发症状。意识障碍常提示预后不良。

4 脑结核瘤的诊断

早期确诊是病人预后重要决定因素。目前，尚无针对性诊断指南。以分子生物学手段为主的实验室检测和神经放射技术的组合，日益被临床所接受。

4.1 实验室检查

4.1.1 脑脊液细菌学检测 脑脊液检出 M. Tb 是诊断中枢神经系统结核“金标准”，其中脑室脑脊液检出 M. Tb 几率最高^[8]。脑脊液涂片阳性率约 10%，细菌培养周期长、阳性率在 20%~30%，对早期临床确诊价值有限。快速培养仪能显著提高 M. Tb 检出率并缩短培养时间，但高昂的费用限制了临床广泛推广。同时，M. Tb 仅在脑结核瘤外周包膜破裂后进入脑脊液循环，阴性结果不能排除诊断。

4.1.2 脑脊液常规生化检查 脑脊液常规结果常缺乏特异性，部分病人早期检验结果甚至完全正常，临床价值有限。脑结核瘤合并 TBM 者脑脊液蛋白含量

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.03.020
作者单位: 430070 武汉, 南方医科大学武汉临床学院(马 盼、曹成龙、岳建人、徐国政); 432800 湖北孝感, 大悟县人民医院神经外科(施申启); 430070 武汉, 中国人民解放军中部战区总医院神经外科(宋 健、徐国政); 430070 武汉, 武汉科技大学武汉总医院(刘彬彬、卢玉昭)
通讯作者: 徐国政, E-mail: xu-gz@163.com

显著增加,糖、氯化物正常或略降低^[9]。

4.1.3 免疫学检测 M.Tb 激活细胞免疫,诱导产生能分泌干扰素- γ 的特异性 T 细胞,可作为诊断标记物。酶联免疫斑点实验及结核感染 T 细胞斑点实验等通过检测特异性 T 细胞诊断结核,有良好的特异性与敏感性,且不受卡介苗接种影响。干扰素- γ 释放实验可诊断结核潜伏感染,但尚不推荐用于诊断活动性结核^[10]。抗原培养滤液蛋白 10 及 6 000 早期分泌性抗原靶由 M.Tb 感染早期分泌,不受卡介苗接种影响,在特定亚组结核诊断中敏感性和特异性可达 100%,有望成为诊断结核新的金标准^[11]。

4.1.4 分子生物学检测 核酸扩增技术通过提取和扩增 M.Tb 的 DNA 或 RNA 而诊断结核,其中 PCR 检测 M.Tb 仅需 6~48 h,敏感度在 50%~100%,特异度在 62.6%~98%,尤其适合结核早期诊断^[12]。巢式 PCR 应用“嵌套”PCR 技术,通过两步扩增提高靶 DNA 序列比例,较单步 PCR 检测灵敏度高 1 000~10 000 倍。实时 PCR 技术在扩增同时“实时”检测并量化靶向 DNA,在反应结束时检测 PCR 产物。Xpert MTB/RIF 检测采用实时 PCR 技术,可在 2 h 内检出 M.Tb 同时检测其利福平耐药性^[13],正被 WHO 大力推广。开发中的“宽范围定量嵌套实时检测”技术,综合了巢式 PCR 及实时 PCR 技术的优点,有望成为快速精准诊断新突破。

4.2 影像学检查

4.2.1 X 线检查 颅内占位病人 X 线检查发现颅外结核强烈提示神经系统受累。胸部 X 线结合胸部超声、痰培养等发现其他部位结核,也可指导安全、便捷地颅外获取病理标本从而最大程度减轻中枢神经系统损害。X 线检查应作为所有脑结核瘤可疑病人诊断评估的一部分。

4.2.2 CT 检查 脑结核瘤 CT 平扫可呈等密度、高密度或混合密度影,具体表现取决于结核感染阶段和病人的免疫状态。CT 增强下病灶呈结节状、环状或不规则增强影,边缘增强的中央钙化灶(即“靶征”)高度提示结核瘤。CT 在定位诊断以及脑水肿、脑积水和反常性膨胀监测方面极具价值。

4.2.3 MRI 检查 不同病理阶段脑结核瘤 MRI 表现不同。非干酪样变者 T₁呈等、低信号, T₂呈高信号,增强后均匀强化。干酪样变者 T₁呈低或等信号, T₂呈等、低信号,伴边缘增强。结核性脑脓肿,液化中心 T₁呈低信号, T₂呈高信号,边缘强化。各阶段均可存在不同程度脑水肿。MRI 在脑结核瘤诊断中的价值优于 CT,增强 MRI 是筛查脑结核瘤首选方法。

随着功能磁共振技术的不断进步,其在脑结核瘤诊断中的价值日益凸显。磁共振波谱 3.8 ppm 处出现显著脂质峰,是脑结核瘤特征性表现^[14]。弥散加权成像脑结核瘤病灶中心区域的 ADC 值及 rADC 值均高于对侧正常脑实质,也可用于结核瘤与淋巴瘤的鉴别。扩散张量成像可以检测脑实质中血管的排列,能显示病人对化疗的反应程度。灌注成像病灶区域与正常脑白质 rCBV 值 <1 可区分脑结核瘤与转移瘤。Sankhe 等^[15]发现灌注成像能监测脑结核瘤疗效,在早期检测抗药性方面也具有潜在的作用。磁化转移检查脑结核瘤因其具有较高脂质含量,有较低的 T₂加权比例,可鉴别转移瘤、淋巴瘤及脑囊尾蚴肉芽肿。

4.3 组织病理活检 病理检出 M.Tb 是确诊结核“金标准”,组织 M.Tb 免疫组化检测比脑脊液细菌学或 PCR 检测等更敏感^[10]。但活检阳性率仅为 35%,用时 10 d 至 8 周,早期确诊结核价值受限。非侵入性检查难以明确诊断时,应考虑病灶穿刺活检术。活检术可局麻下进行,是全麻高风险病人的理想操作,而立体定向技术大幅提高了脑部活检安全性。

5 脑结核瘤的治疗

结核病总治愈率达 83%,但脑结核瘤临床罕见,暂无相关数据统计。治疗延迟是病人死亡最强风险因素,药物可治愈绝大多数病例,部分病人需外科手术干预^[16]。

5.1 药物治疗 脑结核瘤用药也遵循早期、联合、适量、规律、全程原则。文献检索发现,除 1995 年专门针对脑结核瘤化疗药物使用开展了一系列临床试验,后罕有类似研究开展^[17],目前临床治疗多参考肺结核及 TBM 治疗方案。

5.1.1 基本化疗方案 脑结核瘤临床化疗暂无统一方案,英国抗感染学会神经系统结核治疗指南将异烟肼、利福平和吡嗪酰胺列入核心抗结核药物^[10],建议将链霉素或乙胺丁醇第四种药物选择。采用异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇/异烟肼+利福平(2HRZE/10HR)化疗方案,建议至少化疗 12 个月,必要时可延长疗程。

5.1.2 耐药结核治疗 结核耐药现象日益严峻,建议对所有神经系统结核病人行耐药性检测。Xpert MTB/RIF 代表了肺外结核耐药性早期诊断的重大进展。2016 年 WHO 专门针对耐多药结核,将抗痨药物重新分为 A、B、C、D4 组^[18]。推荐常规个体化方案为:强化期包含吡嗪酰胺和至少 4 种二线核心药物,其

中二线药物中 A、B 组各 1 种, C 组至少 2 种; 或吡嗪酰胺加入 1 种 D2 组药物, 3 种 D3 组其他药物。治疗包括 8 个月强化治疗及 12 个月巩固治疗。对于从未接受过二线药物治疗的病人, 采用 9~12 个月的标准短化方案治疗。

5.1.3 合并 HIV 感染病人治疗 暂无证据表明 HIV 感染需要调整化疗方案, HIV 感染也不是结核耐药的危险因素^[3, 19]。但抗结核治疗能改善病人免疫力, 合并 HIV 感染者治疗后可能出现强烈的免疫反应, 导致免疫重建炎症综合征, 高度怀疑或已确诊的脑结核瘤病人都应行 HIV 检测。尽管可能抑制病人免疫力, 合并 HIV 感染结核病人仍推荐激素辅助治疗。

5.1.4 激素辅助治疗 激素辅助治疗能降低脑结核瘤病人死亡率。一般认为激素治疗能缓解病灶周围水肿, 也能降低脑积水和脑梗塞发生率。大多数专家都建议使用激素 4 到 8 周, 剂量参考 TBM 治疗。有报道显示, LTA4H 基因型检测可能能够对病人是否从激素治疗中获益进行预测^[20]。

5.1.5 经验性抗结核治疗 治疗延迟是导致不良预后最主要因素, 化疗应尽早展开。目前, 脑结核瘤缺乏早期确诊手段, 高度怀疑的病人建议都应行经验性抗结核治疗。不建议仅依据治疗后反应来判断何时停止化疗, 除非能做出明确排除性诊断, 否则高度可疑者应给予完整方案化疗。治疗开始 6~8 周后行影像学随访, 若治疗 12 个月症状改善不明显, 建议病灶活检明确诊断。

5.1.6 反常性膨胀的治疗 近 25% 的结核瘤病人, 在标准方案化疗至少 3 个月后临床症状及脑脊液性状改善, 但影像学检查显示病灶增大或数量增加, 临床称之为“反常性膨胀”。一般认为是机体免疫反应所致, 无需调整化疗方案或仅需加用激素辅助治疗。但化疗 3~6 个月无改善, 则应调整诊疗方案。

5.2 手术治疗 药物可治愈大多数病人, 但部分病人需要手术干预。术前建议抗结核治疗 2 周以上, 术后继续正规抗结核治疗 12~18 个月。

5.2.1 开颅病灶切除术 一般认为, 以下情况应考虑开颅病灶切除: 高度怀疑脑结核瘤, 正规化疗 3~6 个月, 症状无改善甚至恶化; 颅内占位明显, 严重影响视力甚至脑疝形成; 合并癫痫频繁发作, 正规治疗 3 个月癫痫不能控制; 确诊结核性脑脓肿, 抗结核治疗无明显效果; 治疗无效的耐药性结核瘤。

手术入路取决于病灶位置、病灶同周围组织解剖关系以及术者偏好。术中应注意以下几点: 术前未确诊病例, 术中行快速冰冻病理检查, 明确诊断;

手术主要切除瘤体本身, 无需切除水肿区域; 多发性病灶, 可仅切除最大病灶以达到降颅压目的; 额叶病灶, 条件允许时建议在电生理监测环境下切除, 尽可能减轻额叶功能损伤, 术中可用 1:1 000 链霉素反复冲洗术野; 顶叶及小脑部位单个病灶, 以往认为尽量完整切除, 但最新观点认为病灶全切带来的风险可能大于临床获益^[21], 残留少量病灶术后可经化疗治愈; 脑结核瘤术后脑水肿常较重, 术中充分减压。

5.2.2 脑室-腹腔分流术 近 20% 的中枢神经系统结核病人并发脑积水^[22], 颅内压显著增高对症处理不能改善者, 需行脑室-腹腔分流术。统计显示, 分流术后约有 23.8% 病人出现各种并发症, 且多在术后 1 年内出现。过去 40 年, 分流术后并发症发生率无明显降低, 但罕有手术导致结核颅外波散报道。

综上所述, 至今, 脑结核瘤的临床管理仍然是一个巨大的挑战, 迫切需要制定规范的临床诊断和治疗指南。于此同时, 目前结核病诊断工具及新药物的研究进展并未达预期, 要实现 2017 年《终止结核病战略》提出的 2035 年在世界范围内终止结核病流行的目标, 需要我们有更大的突破。

【参考文献】

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017-Executive summary [M]. World Health Organization, 2017.

[2] Ramachandran R, Muniyandi M, Iyer V, *et al.* Dilemmas in the diagnosis and treatment of intracranial tuberculomas [J]. J Neurol Sci, 2017, 381: 256-264.

[3] Barker RD. Clinical tuberculosis [J]. Medicine, 2016, 44(6): 384-389.

[4] Torres C, Riascos R, Figueroa R, *et al.* Central nervous system tuberculosis [J]. Top Mag Reson Imaging, 2014, 23(3): 173-189.

[5] Rich AR, McCordock II. Abstracts [J]. Hospital, 1933, 52: 5.

[6] Olivares N, Puig A, Aguilar D, *et al.* Prophylactic effect of administration of human gamma globulins in a mouse model of tuberculosis [J]. Tuberculosis, 2009, 89(3): 218-220.

[7] Chaudhary V, Bano S, Garga UC. Central nervous system tuberculosis: an imaging perspective [J]. Can Assoc Radiol J, 2017, 68(2): 161-170.

[8] Varun A. Central Nervous System Tuberculomas--Pathological Correlation with Imaging [D]. SCTIMST, 2015.

[9] Lober RM, Veeravagu A, Singh H. Brain tuberculoma in a

- non-endemic area [J]. *Infect Dis Rep*, 2013, 5(1): e1.
- [10] Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, *et al*. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children [J]. *J Infect*, 2009, 59(3): 167-187.
- [11] 张昆南, 许自强, 王朝东, 等. 脑脊液中检测结核分枝杆菌特异性抗原对结核性脑膜炎的诊断意义[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(2): 86-90.
- [12] Takahashi T, Tamura M, Takasu T. The PCR-based diagnosis of central nervous system tuberculosis: up to date [J]. *Tuberc Res Treat*, 2012, 2012: 1-17.
- [13] Lawn SD, Nicol MP. Xpert MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance [J]. *Future Microbiol*, 2011, 6(9): 1067-1082.
- [14] Santy K, Nan P, Chantana Y, *et al*. The diagnosis of brain tuberculoma by 1H- magnetic resonance spectroscopy [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(3): 379-387.
- [15] Sankhe S, Baheti A, Ihare A, *et al*. Perfusion magnetic resonance imaging characteristics of intracerebral tuberculomas and its role in differentiating tuberculomas from metastases [J]. *Acta Radiol*, 2013, 54(3): 307-312.
- [16] Rajshekhar V. Surgery for brain tuberculosis: a review [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(10): 1665-1678.
- [17] Rajeswari R, Sivasubramanian S, Balambal R, *et al*. A controlled clinical trial of short-course chemotherapy for tuberculoma of the brain [J]. *Tuberc Lung Dis*, 1995, 76(4): 311-317.
- [18] 梁建琴. 耐药结核病的规范化治疗策略[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(4): 14-17.
- [19] Vinnard C, Macgregor RR. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2009, 6(3): 139-145.
- [20] Tobin DM, Vary JC, Ray JP, *et al*. The It4h locus, modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans [J]. *Cell*, 2010, 140(5): 717-730.
- [21] DeLance AR, Safaee M, Oh MC, *et al*. Tuberculoma of the central nervous system [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(10): 1333-1341.
- [22] Merkler AE, Ch'Ang J, Parker WE, *et al*. The rate of complications after ventriculoperitoneal shunt surgery [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 654-658.
- (2018-10-27 收稿, 2018-12-13 修回)
- ~~~~~
- (上接第 180 页)
- [21] Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, *et al*. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(4): 410-416.
- [22] Frappaz D, Schell M, Thiesse P, *et al*. Preradiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic brainstem gliomas: final results of BSG 98 prospective trial [J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(4): 599-607.
- [23] Bailey S, Howman A, Wheatley K, *et al*. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy--results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04) [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(18): 3856-3862.
- [24] 权俊杰, 周 乐, 付海燕, 等. 替莫唑胺化疗联合放疗对弥漫性内生型脑干胶质瘤临床疗效及预后分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(4): 310-313.
- [25] Zaghloul MS, Eldebawy E, Ahmed S, *et al*. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a randomized controlled trial [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 111(1): 35-40.
- [26] Gokce-Samar Z, Beuriat PA, Faure-Contier C, *et al*. Pre-radiation chemotherapy improves survival in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas [J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(8): 1415-1423.
- [27] Freeman CR, Kepner J, Kun LE, *et al*. A detrimental effect of a combined chemotherapy-radiotherapy approach in children with diffuse intrinsic brain stem gliomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(3): 561-564.
- [28] Scutti J. Importance of immune monitoring approaches and the use of immune checkpoints for the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma: From bench to clinic and vice versa [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(4): 1041-1056.
- [29] Fried I, Lossos A, Ben AT, *et al*. Preliminary results of immune modulating antibody MDV9300 (pidilizumab) treatment in children with diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *J Neurooncol*, 2018, 136(1): 189-195.
- (2018-07-03 收稿, 2018-09-13 修回)