

ICS 11.020.10

C 56

团体标准

T/CHATA XXX-XXXX

儿童结核性脑膜炎诊断

Diagnosis of tuberculous meningitis in children

XXXX-XX-XX 发

XXXX-XX-XX 实

中国防痨协会发布

目录

前 言	5
儿童结核性脑膜炎诊断规范	6
1 范围	6
2 规范性引用文件	6
3 术语和定义	6
3.1 儿童 children	6
3.2 结核性脑膜炎 tuberculous meningitis	6
4 临床表现	6
5 影像学	7
5.1 头颅影像学	7
5.2 中枢神经系统外影像学	8
6 实验室检查	8
6.1 腰椎穿刺术	8
6.2 脑脊液常规、生化检查	8
6.3 病原学检查	8
6.4 免疫学检查	9
7 病理学检查	9
8 诊断依据	9
9 诊断标准	9
9.1 临床疑似病例	9

9.2 临床诊断病例.....	9
9.3 确诊病例.....	9
9.4 耐药结核性脑膜炎诊断.....	10
10 儿童结核性脑膜炎诊断流程.....	10
规范性文件.....	11
附录 A 腰椎穿刺术.....	11
附录 B 重组结核杆菌融合蛋白（EC）皮肤试验.....	14
附录 C 结核性脑膜炎的临床诊断评分系统.....	15
附录 D 儿童结核性脑膜炎的诊断流程.....	16

前 言

本文件按照GB/T1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由首都医科大学附属北京儿童医院、四川大学华西第二医院和湖南省胸科医院共同提出。

本文件由中国防痨协会归口。

本文件起草单位：首都医科大学附属北京儿童医院、湖南省胸科医院、四川大学华西第二医院、重庆儿童医院、首都医科大学附属北京胸科医院、中科院生物物理研究所、复旦大学附属儿科医院、沈阳市胸科医院、天津市儿童医院、昆明市儿童医院、温州医科大学育英儿童医院、湖南省人民医院、河南省儿童医院郑州儿童医院、北京儿童医院保定市儿童医院、河北省儿童医院、西安市胸科医院。

本文件起草人：申阿东、白丽琼、万朝敏、朱渝、王玉梅、谭云洪、彭芸、段晓岷、刘芳、孙琳、焦伟伟、许红梅、黄海荣、毕利军、徐保平、焦安夏、刘钢、曾玫、陈禹、徐勇胜、刘晓梅、王艳春、张海邻、钟礼立、王媛、张耀东、毕晶、唐洪侠、漆运、任斐。

本团体标准为首次发布。

儿童结核性脑膜炎诊断规范

1 范围

本标准规定了儿童结核性脑膜炎的临床分期、临床表现、诊断分类、诊断及流程。

本标准适用于各级儿童医院、结核病定点医疗机构、综合医院儿科。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注明日期的引用文件，仅注明日期的版本适用于本文件，凡是不注明日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

WS 196—2017 结核病分类

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 儿童 children

18岁以下。

3.2 结核性脑膜炎 tuberculous meningitis

由结核分枝杆菌通过血液或直接侵入蛛网膜下腔，引起的脑膜、蛛网膜，进而累及脑血管、脑神经、脑实质和脊髓的病变。

4 临床表现

可分为结核病全身中毒症状和神经系统症状。颅外其他系统结核病的临床表现，尤其是肺部活动性结核病症状和体征有助于结核性脑膜炎的诊断，如咳嗽 \geq 2周。

4.1 结核病全身中毒症状包括

发热、食欲减退、消瘦、睡眠不安、性情和精神改变和功能障碍症状。

4.2 神经系统症状包括 5 个方面

脑膜刺激症状、脑神经损害症状、脑实质受损症状、颅压增高现象、脊髓障碍症状。

(1) 脑膜刺激症状：即脑膜受激惹的体征，是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、Kernig征、Brudzinski征。

(2) 脑神经损害症状：颅底炎性渗出物的刺激、粘连、压迫，可致脑神经损害，以动眼、外展、面和视神经最易受累，表现视力减退、复视、眼球运动障碍和面神经麻痹等。

(3) 脑实质受损症状：如精神萎靡、淡漠、谵妄或妄想，部分性、全身性癫痫发作或癫痫持续状态，昏睡或意识模糊；肢体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；如由结核瘤或脑脊髓蛛网膜炎引起，表现为类似肿瘤的慢性瘫痪。

(4) 颅压增高现象：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、脉络丛粘连，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、血压升高、视乳头水肿等，婴儿颅压增高症状如呕吐不显著，而颅缝开裂、前凶隆起代偿表现突出。严重时出现去脑强直发作或去皮质状态。

(5) 脊髓障碍症状：可表现为截瘫、腱发射亢进、震颤、感觉障碍、括约肌功能障碍(尿潴留、顽固性便秘或大小便失禁)、神经性营养障碍(肢体水肿、褥疮)等。

此外，婴幼儿结核性脑膜炎临床表现不典型，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、体重下降等结核感染症状较为明显。

5 影像学

5.1 头颅影像学

计算机断层扫描(computed tomography, CT)和核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是结核性脑膜炎常用的影像检查手段。结核性脑膜炎的影像特点主要包括：基底脑膜强化、脑积水、脑梗死、结核瘤和造影前CT发现基底池高密度。

与CT相比，MRI的优势：(1)能观察到CT不能或不容易观察到的部位

如视交叉、颅底脑池、脑干、颅神经、颞极等部位的病变；（2）能显示更大范围、更多数目的脑膜结节以及环状、条状及片状强化；（3）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。此外，颅内动静脉造影、颅内动静脉核磁（MRA+MRV）增强扫描可用于评估颅内血管受累情况，更加准确判断病情，有利于进行有效干预。

5.2 中枢神经系统外影像学

胸部影像学检查（X线/CT/超声）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，有助于结核性脑膜炎的诊断。

6 实验室检查

6.1 腰椎穿刺术

见附录 A

6.2 脑脊液常规、生化检查

一般特性：脑脊液压力增高200-360mmH₂O，也可因梗阻压力降低；早期多为无色透明，而中期或晚期可为浑浊，呈磨玻璃样，当渗血、出血、蛋白质升高时可呈浅黄或橙黄色。

细胞学检查：白细胞轻中度增高，细胞计数多为10-500×10⁶/L，一般不超过1000×10⁶/L；通常淋巴细胞比例大于50%，但在疾病的急性期或恶化期可以中性粒细胞为主。

生化特点：蛋白质含量多>1g/L，明显升高；糖含量早期可正常，随病情进展逐渐降低，一般糖<2.2mmol/L，脑脊液糖与血糖的比率<0.5；氯化物下降，糖和氯化物同时降低是结核性脑膜炎的典型改变。

6.3 病原学检查

结核性脑膜炎病原学检查方法遵循的原则与肺结核实验室检查方法相同。

（1）脑脊液、脑脊液以外的标本（如痰液/淋巴结/胃液/尿液/血液等）涂片抗酸染色检查阳性和结核分枝杆菌复合群培养阳性。

（2）脑脊液、脑脊液以外的标本（如痰液/淋巴结/胃液/尿液/血液等）结核分枝杆菌复合群分子生物学检测阳性。

具体可参见WS288-2017肺结核诊断标准。

6.4 免疫学检查

(1) 结核菌素皮肤试验：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（EC）皮肤试验。

(2) γ -干扰素释放试验（Interferon- γ release assays, IGRAs）：标本包括血液和脑脊液/胸腔积液等）。

具体可参见T/CHATA 015-2021 儿童结核分枝杆菌潜伏感染检测和预防性治疗、WS288-2017肺结核诊断标准及附录B。

7 病理学检查

包括中枢神经系统病理（脑或脊髓组织）及中枢神经系统外（淋巴结/肺/胸膜/腹膜/肠道/肝/脾/肾/膀胱/脊椎等）的病理学检查结果符合结核病病理改变，且抗酸染色阳性。具体可参见WS288-2017肺结核诊断标准。

8 诊断依据

结合患儿流行病学病史、临床表现、影像学、脑脊液特点以及病原学、免疫学、病理学特征，将结核性脑膜炎诊断分为：临床疑似病例、临床诊断病例、确诊病例。其中临床疑似病例和临床诊断病例的诊断需要依据结核性脑膜炎诊断评分系统进行综合诊断。结核性脑膜炎诊断评分系统见附录C。

9 诊断标准

9.1 临床疑似病例

有结核性脑膜炎临床表现，同时结核性脑膜炎诊断评分系统总评分6~9分（无头颅影像学结果）或总评分6~11分（有头颅影像学结果）且排除其他诊断（见附录C）。

9.2 临床诊断病例

有结核性脑膜炎临床表现，同时结核性脑膜炎诊断评分系统总评分 ≥ 10 分（无头颅影像学结果），或总评分 ≥ 12 分（有头颅影像学结果）且排除其他诊断，总评分中至少2分是来自脑脊液或头颅影像学评分（见附录C）。

9.3 确诊病例

有结核性脑膜炎临床表现，同时符合下列项目之一者：

(1) 脑脊液抗酸染色阳性，和/或 MTB 培养阳性，和/或 MTB 核酸检测阳性；

(2) 脑或脊髓组织学变化符合结核病病理改变，且抗酸染色阳性。

9.4 耐药结核性脑膜炎诊断

9.4.1 疑似耐药

在临床确诊结核性脑膜炎基础上，符合以下任何一项：

(1) 与病原学确诊为耐多药结核病患者密切接触；

(2) 与因结核病死亡、治疗失败或治疗依从性差的患者密切接触；

(3) 一线抗结核药物治疗 2-3 个月后（临床基本可以除外是病情加重情况下），且治疗依从性良好，而临床症状没有改善（包括症状持续存在、体重不增、涂片或培养持续呈阳性）；

(4) 在过去 12 个月内接受一线抗结核治疗复发者，或对抗结核治疗依从性差或治疗失败者。来自异烟肼和利福平耐药率高发地区和合并人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染者可作为参考依据。

9.4.2 确诊耐药

在临床确诊结核性脑膜炎基础上，体外药物敏感性实验或结核分枝杆菌核酸检测明确对一种或多种抗结核药物耐药。

10 儿童结核性脑膜炎诊断流程

见附录 D

附录A 腰椎穿刺术

(规范性)

A.1 适应症

- 1) 临床疑似结核性脑膜炎病例；
- 2) 临床诊断血行播散性肺结核，尤其是5岁以下患儿；
- 3) 年龄小于1岁的原发性肺结核患儿；
- 4) 临床诊断为肺外结核病（骨关节结核、腹腔结核、泌尿系统结核、结核性心包炎等）且高度疑似存在结核性脑膜炎的年长儿；
- 5) 进展期HIV或存在免疫抑制状态的患儿，合并活动性结核病时。

A.2 禁忌证

- 1) 严重颅内压、脑疝或疑有脑疝为腰穿的绝对禁忌证；
- 2) 穿刺部位皮肤、皮下组织、脊柱感染；
- 3) 穿刺部位腰椎严重畸形或骨质破坏；
- 4) 严重出血性疾病；
- 5) 病情危重，如休克、严重呼吸困难、频繁抽搐者，需病情稳定后再行腰穿；
- 6) 不能确定有无脊柱结核、硬膜外脓肿者需先作影像学检查，除外后方可进行腰椎穿刺；
- 7) 其他：脊髓压迫症患者，开放性颅脑损伤或有脑脊液漏者。

A.3 操作前准备

- 1) 患儿准备：向患儿和/或委托人交代腰椎穿刺的目的、常见并发症及注意事项，安抚患儿、消除患儿紧张情绪，并签署知情同意书；核对患儿姓名，测量操作前血压、脉搏；
- 2) 器械准备：器械车铺台，其上放置无菌钳、2%碘酊、75%酒精、2%利多卡因、注射器、棉签、胶布等；无菌腰椎穿刺包。

A.4 操作方法

1) 体位

除特殊情况外，患儿多采取侧卧位。让患儿左侧卧硬板床上，助手将左手扶住患儿膝弯，右手置于其颈后，背部与床面垂直，投向胸部俯屈（学龄儿童可双手抱膝），屈膝屈髋至腹部，充分暴露椎间隙，有利穿刺。

2) 穿刺点选择

两髂嵴连线和脊柱连线为第 4 腰椎棘突，其上为腰 3、4 椎间隙，其下为腰 4、5 椎间隙，穿刺点不宜选择太高。

3) 操作方法

a) 打开腰穿包置于器械车上；

遵循消毒原则洗手、戴帽子、口罩及无菌手套，术者检查腰穿包内器械后消毒皮肤 3 次，消毒顺序为从中心向外周，消毒范围 10-15cm；

b) 铺洞巾，以 2%利多卡因 2ml 作局部浸润麻醉；

术者左手固定穿刺点皮肤，右手持腰椎穿刺针（套上针芯），将穿刺针斜面向头部方向，垂直缓慢刺入皮肤，儿童穿刺深度 2-4cm（婴幼儿 1.5-2cm），或感到阻力突然消失，表明针头已进入蛛网膜下腔，缓慢抽出针芯，可见脑脊液自动流出；

c) 测压：将压力管下段接入针尾，右手持压力管，食指堵住其上段，助手辅助患儿放松头部及双下肢，均匀呼吸，松开右手食指，可见液面缓缓上升，待压力管内水柱稳定后读取压力；

d) 根据需要将脑脊液分别收集到无菌小瓶送检；

e) 将术针芯插入后拔出腰椎穿刺针，针孔以碘酒消毒，覆盖无菌纱布，以胶布固定；

f) 术毕将患儿平抱回病房，嘱患儿去枕平卧，禁食水 4-6 小时。

A.5 注意事项

1) 严格掌握腰穿的适应证和禁忌证；

2) 躁动不安，不能配合检查者，需要镇静后进行；

3) 穿刺中如出现损伤出血，则拔出穿刺针压迫止血。视情况换一椎间隙或三天后再行穿刺；

4) 严重颅内压增高伴视乳头水肿时，需行头颅影像学除外占位性病变。如因脑炎而存在的颅压高者，需静点甘露醇后慎行穿刺。脑脊液压力过高时不要留取脑脊液，以免诱发脑疝；

5) 穿刺过程中如出现患儿面色苍白，呼吸、脉搏、血压异常等症状，应立即停止操作，并作相应处理；

6) 留取的脑脊液标本应及时送检，不宜超过 1 小时，以免放置时讲过长影

响检验结果。

附录B 重组结核杆菌融合蛋白（EC）皮肤试验

（规范性）

重组结核杆菌融合蛋白（EC）是国家药典委员会确定的药品中文通用名称，EC为重组融合蛋白“结核分枝杆菌早期分泌性抗原靶6（ESAT-6）和培养滤液蛋白10（CFP-10），简称“EC”。EC是通过基因工程方法表达MTB特异的ESAT-6和CFP-10两种蛋白的融合蛋白，这两种蛋白在卡介苗菌株中缺失，可诱导特异的迟发型变态反应（DTH）以鉴别MTB感染状态。

以重组ESAT6-CFP10蛋白为皮肤变态反应原，建立新的特异性结核杆菌感染筛查方法。相较于PPD，重组ESAT6-CFP10蛋白具有很好的诊断特异性，不易受卡介苗接种的影响。

B.1 EC 制剂成分

本品主要成分为EC，含适宜稳定剂，不含抗生素。每1ml含50U重组EC的稀释制剂。辅料成分包括磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、苯酚、聚山梨酯80。

B.2 使用对象

EC皮肤试验结果不受卡介苗接种的影响，适用于结核感染和辅助结核病的临床诊断。按照说明书推荐，适用于≥6月龄婴儿、儿童及<65周岁成人。

B.3 使用方法

吸取本品0.1ml（5U）注射于前臂掌侧皮内。注射后48-72h检查注射部位反应，测量记录红晕和硬结的横径及纵径的长度(mm)，以红晕或硬结大者为准。

B.4 阳性结果判断标准

反应平均直径 $[(\text{横径}+\text{纵径})/2] \geq 5 \text{ mm}$ 为阳性反应。凡有水疱、坏死、淋巴管炎者均属强阳性反应。

**附录C 结核性脑膜炎的临床诊断评分系统
(规范性)**

诊断评分项目	评分 (分)
接触史及临床表现	最高计 6 分
1 年内与肺结核患者或 TST/IGRA 阳性者密切接触史 (此项目仅适用于 <10 岁儿童)	2
症状持续时间 ≥5 天	4
具有结核病全身中毒症状, 如体重减轻或体重不增、盗汗, 或咳嗽 ≥2 周	2
局灶性神经系统症状体征 (不包括脑神经损害症状)	1
脑神经损害症状	1
意识障碍	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 >50%	1
蛋白质 > 1 g/L	1
糖 <2.2mmol/L 或低于血糖的 50%	1
头颅影像学检查	最高计 6 分
脑积水	1
基底池脑膜强化 (增强 CT 或 MRI)	2
结核瘤	2
脑梗死	1
造影前基底池高密度 (CT)	2
其他部位结核病证据	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/超声检查提示存在中枢神经系统外的结核征象	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
中枢神经系统外 (淋巴结/肺/胸膜/腹膜/肠道/肝/脾/肾/膀胱/脊椎等) 的病理学检查结果符合结核病病理改变, 且抗酸染色阳性	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)。	

引用参考 The Lancet Consensus score (LCS)

附录 D 儿童结核性脑膜炎的诊断流程

(规范性)

