

· 临床论著 ·

64 例结核性脑膜炎患者的预后及相关因素分析

谢本维 杜翔 小平措 李世学 次罗 亢毅 马琴 孟繁平

【摘要】目的 探讨影响结核性脑膜炎预后的独立危险因素。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月至 2012 年 1 月本院收治的 64 例结核性脑膜炎患者的临床资料,以患者一般临床指标、临床表现和脑脊液化验指标等为研究参数,将患者分为好转组和预后不良组(在院死亡和自动出院),对两组患者参数进行比较采用非条件 Logistic 回归模型进行分析,确定影响结核性脑膜炎预后的独立危险因素。**结果** 结核性脑膜炎的预后与脑脊液中葡萄糖含量和脑脊液压力有关,与其他因素无关。**结论** 脑脊液压力和葡萄糖含量是结核性脑膜炎预后的主要相关因素。

【关键词】 肺结核; 结核性脑膜炎; 预后; 危险因素

Analysis of risk factors of 64 patients with tubercular meningitis XIE Benwei, DU Xiang, XIAO Pingcuo, LI Shixue, CI Luo, KANG Yi, MA Qin, MENG Fanping. Department of Infection and Tuberculosis, Tibet Military General Hospital, Lhasa 850000, China

Corresponding author: MENG Fanping, Email: mengfp@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the risk factors associated with prognosis of tubercular meningitis. **Methods** Total of 64 cases with tubercular meningitis were studied between January 2009 to January 2012, retrospectively. The patients were divided into recovery group and poor prognosis group (patients who died in hospital or automatic discharge). The risk factors such as patients characteristic, clinical manifestation and parameters of cerebrospinal fluid (CSF) associated with tubercular meningitis were analyzed with Logistic regression analysis, respectively. **Results** The risk factors associated with prognosis of tubercular meningitis were CSF glucose and pression, and having no association with other factors. **Conclusion** CSF glucose and pression are the main risk factors associated with prognosis of tubercular meningitis.

【Key words】 Pulmonary tuberculosis; Tubercular meningitis; Prognosis; Risk factors

随着人类生活水平和健康意识的不断进步,在发达国家中,结核病已不再是威胁人民健康的主要疾病。但在发展中国家,结核病有死灰复燃的趋势,而且在造成患者死亡的传染病中依然居前列。我国的偏远落后地区,结核病患病率和病死率都有不同程度地上升。结核性脑膜炎是由结核分枝杆菌感染造成的脑膜及其周围相关组织的非化脓性炎症,除了软脑膜受累外,也常侵及蛛网膜和脑实质,作为临床上最为常见的肺外结核病变,该病多发于青少年,无明显季节性发病,一年四季均可发生。其病情重,预后差,表现为病死率高、致残率高,治疗时间长,诊治费用高。西藏自治区地处青藏高原,自然气候,民族组合和地理环境独特,其结核病疫

情也有明显的特殊性。本文通过回顾性研究西藏军区总医院感染结核科 2009 年 1 月至 2012 年 1 月收治的 64 例结核性脑膜炎患者的临床资料,探讨西藏地区影响结核性脑膜炎患者预后的相关危险因素,报道如下。

资料与方法

一、一般资料

2009 年 1 月至 2012 年 1 月在西藏军区总医院感染结核科确诊的结核性脑膜炎患者,共 64 例,其中男性 38 例,女性 26 例;藏族 62 例,汉族 2 例;年龄分布:4~58 岁,平均(27.5±13.1)岁;4~19 岁者 24 例,20~39 岁者 27 例,40~59 岁 13 例。

二、诊断标准

入组患者的诊断标准为:①存在颅内感染的临床表现,脑脊液中可检测结核菌,或者并发肺结核;伴有脑脊液中葡萄糖和氯化物减低,蛋白定量上升;

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.015

基金项目: 国家自然科学基金(No. 30901795)

作者单位: 850000 拉萨市,西藏军区总医院感染结核科(谢本维、杜翔、小平措、李世学、次罗、亢毅、马琴);北京解放军第三〇二医院肝硬化诊疗中心(孟繁平)

通讯作者: 孟繁平, Email: mengfp@hotmail.com

或者结核菌素皮肤试验阳性;或者手术病理证实。
②除外脑脊液中细菌、霉菌、寄生虫感染,除外颅内恶性肿瘤。③存活病例预后改善与抗结核治疗明确相关。④头颅影像学(CT或MRI)检查显示明确脑实质损害^[1]。

三、治疗方案

1. 化疗方案:对于初治患者,强化期给予3HREZS(异烟肼、利福平、乙胺丁醇、比嗪酰胺和链霉素)方案,巩固期给予9HREZ(异烟肼、利福平、乙胺丁醇和比嗪酰胺)方案;复治者根据既往用药及药敏试验而定,可选用下列药物:异烟肼、丙酰异烟胺、左氧氟沙星、丁胺卡那霉素(静脉滴注3个月),鞘内注射,依病情而定,治疗时间为12~18个月^[2]。

2. 辅助治疗:出现下列情况:脑脊液压力>200 mmH₂O,脑膜刺激征明显,明确颅内高压症状,予以甘露醇降压治疗;激素治疗:泼尼松片(30~40 mg/d,1次/d,疗程为3个月);对于脑脊液蛋白明显升高,颅内压较高、且经常规内科降颅压应答不佳者,给予椎管内注射给药(异烟肼0.1 g,地塞米松2.5 mg)或给予脑脊液置换治疗。

3. 化验监测:所有患者治疗期间需定期复查脑脊液常规和生化、血尿常规及肝肾功能、电解质以及血糖等指标。

四、观察指标

分析整理入组患者的临床资料,包括患者的基本资料如姓名、年龄和民族等,临床表现如发热、盗汗等结核中毒症状,颅内高压和脑膜刺激征等,常规实验室指标检测包括血常规、肝功生化、脑脊液常规生化检查等。

五、统计学处理

应用Excel 2003整理汇总数据,数据分析应用统计学软件SPSS 17.0进行数据分析及统计学处理。统计方法采用非条件Logistic回归模型,分别进行单因素和多因素逐步回归分析,通过计算可能影响因素的OR值及其95%可信区间,筛选影响结核性脑膜炎患者预后的主要危险因素。在单因素回归分

析中,将 $P < 0.15$ 的危险因素代入下一步多因素逐步回归分析,在多因素分析中,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义^[3]。

结 果

一、患者的临床表现与预后

64例患者中由45例(70.3%)存在不同程度的发热,盗汗38例(59.4%);头痛60例(93.8%),颅内高压征14例(21.9%),脑膜刺激征31例(48.4%),意识障碍28例(43.8%),四肢瘫痪6例(9.4%)。脑脊液检查结果显示,脑脊液压力:压力升高29例,其中压力>300 mmH₂O者16例,200~300 mmH₂O之间13例;脑脊液常规:颜色为淡黄色或微黄稍混浊,白细胞计数范围为(121~1500)×10⁶个/L,白细胞分类中以淋巴细胞为主。脑脊液生化:糖定量(0.2~4.0) mmol/L,蛋白(0.16~7.5) g/L,氯化物(92.3~124.7) mmol/L。临床预后:好转46例,死亡8例,自动出院患者10例。患者的一般特点和临床表现见表1。

二、与结核性脑膜炎预后相关的单因素分析

将与结核性脑膜炎预后相关的因素进行单因素分析,分析结果显示仅有脑脊液中葡萄糖含量和脑脊液压力与结核性脑膜炎预后相关性具有统计学意义($P_{\text{葡萄糖}} = 0.012$, $P_{\text{压力}} = 0.047$),而与其他因素均无统计学意义($P > 0.05$),不代入多因素逐步回归分析。各相关因素的在预后良好和预后不良组中的发生例数、比例及均数等单因素分析结果见表2。

三、本组患者预后相关因素的多因素非条件Logistic回归分析

为避免各个因素之间的相互影响,采用多因素非条件Logistic回归分析进一步研究结核性脑膜炎预后相关因素之间的关系。以预后情况作为因变量,相关因素为自变量,经逐步回归分析,剔除模型中与结核性脑膜炎预后没有关系的相关因素,直到模型内的每个因素都具有显著相关性($P < 0.05$),

表1 64例结核性脑膜炎患者的一般资料和临床表现

临床特点	数值
男性[例(%)]	38(59.4)
年龄(岁)	28(4~58)
发病时间(d)	14(1~180)
结核中毒症状	
发热[例(%)]	45(70.3)
盗汗[例(%)]	38(59.4)
神经系统症状[例(%)]	
意识障碍	28(43.8)
瘫痪	6(9.4)
脑脊液结果	
压力(mmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	226.4 ± 91.0
细胞数(10 ⁶ /L, $\bar{x} \pm s$)	377.7 ± 189.1
蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.13 ± 1.61
葡萄糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.49 ± 0.96
氯化物(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	106.8 ± 7.51

表2 64例结核性脑膜炎患者预后相关因素的单因素分析

相关因素	预后良好组 (46例)	预后不佳组 (18例)	P
男性 [例 (%)]	22 (47.3)	10 (57.1)	0.772
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	27.3 \pm 14.6	32.6 \pm 15.0	0.506
住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	39.1 \pm 26.1	14.2 \pm 17.7	0.091
脑膜刺激征 [例 (%)]	41 (89.5)	17 (92.8)	0.714
病理征 [例 (%)]	10 (21.1)	6 (35.7)	0.279
脑脊液结果			
压力 (mmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	223.2 \pm 88.2	240.4 \pm 107.2	0.047
细胞数 (10 ⁶ /L, $\bar{x} \pm s$)	263.6 \pm 443.3	205.2 \pm 244.5	0.315
蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.3 \pm 4.4	1.7 \pm 1.9	0.520
葡萄糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.8 \pm 1.6	1.4 \pm 0.9	0.012
氯化物 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	106.3 \pm 7.5	106.1 \pm 6.6	0.326

表3 64例结核性脑膜炎患者预后相关因素的多因素非条件 Logistic 回归分析

相关因素	B	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
压力	0.030	0.040	0.651	0.042	1.003	0.996 ~ 1.010
GLU	0.376	0.281	1.797	0.018	1.457	0.840 ~ 2.525
常量	-2.274	1.100	4.276	0.039	0.103	

提示入选因素与结核性脑膜炎预后关系密切。最终经多因素分析后,脑脊液压力和葡萄糖含量两个相关因素均进入最终模型,Logistic 回归方程: $Y = -2.274 + 0.03 \times \text{脑脊液压力 (mmH}_2\text{O)} + 0.376 \times \text{脑脊液葡萄糖含量 (mmol/L)}$, 见表3。结果表明脑脊液压力和葡萄糖含量是影响结核性脑膜炎患者预后的主要相关因素。

讨 论

随着结核相关诊断新方法的不断发展与抗结核化疗方案的持续改进,目前结核性脑膜炎的临床预后有明显改善;若能够早期、合理治疗,可以完全治愈。主要的治愈标准包括:①临床症状、体征完全消失,不出现后遗症。②脑脊液检查的常规、生化等指标均正常。③疗程结束后随访2年不复发。但如果诊治过程中无法做到早期诊断,治疗方案不合理,或者患者的自身情况较差,疾病发病时非常严重等情况,其病死率仍可能高达15%~36%。本研究中64例患者经治疗后,好转患者共46例(71.8%),总体治疗效果尚佳。但仍有18例患者预后不佳,其中在院死亡8例(12.5%),自动出院10例(15.6%)。本资料采用Logistic回归分析法回顾性分析患者的临床资料、临床表现及化验检查结果,研究结核性脑膜炎预后相关的危险因素,寻找影响预后不良的主要因素,以期对于结核性脑膜炎患者及时干预,改善预后。

目前国内结核性脑膜炎预后相关因素的研究相对较少,其主要集中于西部少数民族地区^[1,4-5],这可能与其经济基础和卫生条件相对较差,结核性脑膜炎发病率高有关。国外报道也已印度等发展中国家为主^[6-7],丹麦曾报道全国总共55例结核性脑膜

炎患者,而其中35例来自国外移民^[8]。西藏自治区由于特殊的气候、地理环境和民族习惯,结核病疫情特别是结核性脑膜炎疫情具有独特的特征。本组64例患者中藏族为62例,占96.9%,买尔旦等^[5]报道新疆88例结脑患者中,少数民族占59例,但在预后方面,与汉族患者差异无统计学意义。而本研究中因汉族患者病例数太少(2例),未进行统计学研究。

关于结核性脑膜炎预后相关危险因素目前报道,集中于年龄、昏迷、瘫痪和脑脊液因素等,其中脑脊液因素报道最多^[9-10]。肖明英^[11]报道,脑脊液自细胞计数和乳酸盐浓度是结核性脑膜炎死亡的独立危险因素。本研究则提示脑脊液中葡萄糖含量、脑脊液压力与结核性脑膜炎预后有关,较高的脑脊液压力和较低的葡萄糖含量预示预后不佳。颅压越高,病情越凶险,易迅速恶化而形成脑疝。预后不良组患者脑脊液压力(240.4 \pm 107.2) mmH₂O,故对此类患者宜尽快脱水,必要时可反复多次腰椎穿刺,缓慢排放脑脊液,每次5~10 ml,可减少“高台性”颅高压,有效降低病死率。结核性脑膜炎的脑脊液中一般出现葡萄糖和氯化物降低。而葡萄糖和氯化物降低的可能机制包括^[12]:①炎症发生时,细菌及白细胞会增加对葡萄糖和氯化物的利用;②各种细菌毒素可能改变神经系统代谢;③脑膜炎症中细胞的代谢产物可以抑制膜的携带转运功能,造成葡萄糖及氯化物由血向脑脊液转运发生障碍,从而减少了脑脊液内葡萄糖和氯化物的含量。脑脊液检查不仅可以作为结核性脑膜炎的重要诊断依据,还可以帮助进行疗效观察及预后判断。本研究发现预后不良组患者脑脊液葡萄糖含量为(1.4 \pm 0.9) mmol/L,显著低于预后良好组的(1.8 \pm 1.6) mmol/L,葡萄糖

含量可以作为判断结脑预后的一个关键指标。

时至今日,在世界上的部分发展中国家,以及我国西部边远落后地区,结核性脑膜炎依然严重威胁当地的公共卫生健康。尽管随着结核相关诊断新方法的不断发展与抗结核化疗方案的持续改进,结核性脑膜炎的预后情况不断改善,但仍有部分患者因此死亡或者遗留后遗症。本研究分析发现较高的脑脊液压力和较低的葡萄糖含量提示结脑预后不佳,如果早期积极纠正这些影响因素,可能将有助于改善患者预后。同时也需要更大样本的研究予以进一步验证。

参考文献

- 1 廖剑敏,文川,唐晓燕.结核性脑膜炎126例临床分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2010,9(4):383-395.
- 2 中华医学会.临床诊疗指南(结核病分册)[M].北京:人民卫生出版社,2004:22-23.
- 3 谢本维,左峰,小平措,等.西藏地区599例肺结核初治患者药物性肝损害相关因素分析.肝脏,2012,17(10):750-752.
- 4 罗永坚,李吕力,蔺心敬,等.结核性脑膜炎患者预后及影响因素的分析[J].中国神经精神疾病杂志,2009,35(3):182-185.
- 5 买尔旦·阿不来,阿布力米提·买买提,热西丹·司马义.结核性脑膜炎预后影响因素分析[J].新疆医学,2010,40(9):9-11.
- 6 George EL, Iype T, Cherian A, et al. Predictors of mortality in patients with meningeal tuberculosis[J]. Neurol India,2012,60(1):18-22.
- 7 Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British infection society guideline for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children[J]. J Infect,2009,59(3):167-187.
- 8 Christensen AS, Roed C, Omland LH, et al. Long-term mortality in patients with tuberculous meningitis: a Danish nationwide cohort study[J]. PLoS One,2011,6(11):1-6.
- 9 江丽丽.结核性脑膜炎预后的危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(7):58-59.
- 10 崔帷,沈飞,关玲,等.结核性脑膜炎预后因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(19):76-77.
- 11 肖明英.结核性脑膜炎的预后相关分析[J].中华现代医学与临床,2005,5(2):57-58.
- 12 谢惠安主编.现代结核病学[M].北京:人民卫生出版社,2000:283-296.

(收稿日期:2013-04-26)

(本文编辑:孙荣华)

谢本维,杜翔,小平措,等.64例结核性脑膜炎患者的预后及相关因素分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(1):65-68.