

## • 论著 •

## 164 例结核性脑膜炎患者预后影响因素分析

黄威 安雪梅 刘旭晖 裴宁 刘萍 夏露 李涛 席秀红 黄琴 卢水华

**【摘要】 目的** 分析结核性脑膜炎(TBM)的临床特征及预后影响因素。**方法** 收集 2014—2017 年在复旦大学附属上海市公共卫生临床中心住院治疗的符合入组标准的 164 例临床确诊为初治 TBM 患者的临床资料,包括性别、年龄、卡介苗接种史、体温、脑膜刺激征、TBM 严重程度[采用英国医学研究理事会(MRC)评价表评分分级]、脑脊液参数、头颅 MR 或 CT 表现(脑积液、脑梗死、脑脓肿或结核瘤、脑膜强化)、胸部 CT 表现、机械通气、结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)、脑脊液病原学结果、起病 2 周内应用利奈唑胺的患者例数、预后结局(治疗后 9 个月内);并根据预后结局将患者分为预后良好组(95 例)和预后不良组(69 例)。采用条件 logistic 逐步回归的方法对影响两组患者预后的相关因素进行分析。**结果** 预后不良组在 0~15 岁(36.2%, 25/69)、MRC Ⅲ级(58.0%, 40/69)、脑梗死(45.2%, 28/62)、脑积液(54.8%, 34/62)、机械通气(19.4%, 13/67)患者中的发生率均高于预后良好组[分别为 17.9%(17/95)、20.0%(19/95)、4.3%(4/93)、11.8%(11/93)、5.4%(5/92)]( $\chi^2=7.06$ ,  $P=0.008$ ;  $\chi^2=25.02$ ,  $P=0.000$ ;  $\chi^2=37.91$ ,  $P=0.000$ ;  $\chi^2=33.40$ ,  $P=0.000$ ;  $\chi^2=7.53$ ,  $P=0.006$ ),而 2 周内使用利奈唑胺的比率(8.7%, 6/69)低于预后良好组(21.1%, 20/95)( $\chi^2=4.58$ ,  $P=0.032$ )。logistic 回归分析显示, 0~15 岁[Wald  $\chi^2=4.46$ ,  $P=0.035$ , OR(95%CI)=3.51(1.09~11.22)]、MRC Ⅲ级[Wald  $\chi^2=5.82$ ,  $P=0.016$ , OR(95%CI)=3.95(1.29~12.09)]、脑梗死[Wald  $\chi^2=22.82$ ,  $P=0.000$ , OR(95%CI)=25.90(6.81~98.40)]、脑积液[Wald  $\chi^2=19.13$ ,  $P=0.000$ , OR(95%CI)=10.00(3.56~28.07)]是预后不良的危险因素,而早期加用利奈唑胺是保护因素[Wald  $\chi^2=6.48$ ,  $P=0.011$ , OR(95%CI)=0.14(0.03~0.64)]。**结论** 0~15 岁、MRC Ⅲ级、脑梗塞、脑积液是 TBM 预后不良的主要危险因素,早期加用利奈唑胺可以改善其预后。

**【关键词】** 结核;脑膜; 预后; 危险因素; 因素分析; 统计学

**Analysis of prognostic factors in 164 tuberculous meningitis patients** HUANG Wei, AN Xue-mei, LIU Xu-hui, PEI Ning, LIU Ping, XIA Lu, LI Tao, XI Xiu-hong, HUANG Qin, LU Shui-hua. Department of Tuberculosis, Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China  
Corresponding author: LU Shui-hua, Email: tubercle@shaphc.org

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical characteristics and prognostic factors of tuberculous meningitis (TBM) patients. **Methods** The clinical data of 164 patients with TBM clinically diagnosed in the Shanghai Public Health Clinical Center from January 2014 to December 2017, including sex, age, BCG vaccination, temperature, meningeal syndrome, TBM stage, indexes of cerebrospinal fluid, brain MR/CT, lung CT, using mechanical ventilation or not, T-SPOT. TB assay, the number of TBM patients who receiving linezolid within two weeks after onset, and outcomes within 9 months after starting treatment, were retrospectively analyzed. According to the outcome within 9 months after starting treatment, patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group (death or neurological sequelae). The clinical datas of patients in the two groups were compared, and the risk factors affecting the prognosis of patients were analyzed by conditional logistic stepwise regression. **Results** Incidences in the poor prognosis group, including aged 0—15-year (36.2% (25/69)), MRC grade Ⅲ (58.0% (40/69)), cerebral infarction (45.2% (28/62)), cerebral hydrocephalus (54.8% (34/62)) and mechanical ventilation (19.4% (13/67)), were statistically higher than those in good prognosis group (17.9% (17/95), 20.0% (19/95), 4.3% (4/93), 11.8% (11/93) and 5.4% (5/92)) ( $\chi^2$  values were 7.06, 25.02, 37.91, 33.40 and 7.53; all  $P<0.05$ ); while the rate of TBM patients treated with linezolid at early stage in the poor prognosis group was lower than those in the good prognosis group (8.7% (6/69) vs. 21.1% (20/95)) and the differences were statistically significant ( $\chi^2=4.58$ ,  $P=0.032$ ). Logistic regression analysis showed that 0—15 year old (OR

(95%CI=3.51 (1.09–11.22)), MRC grade III (OR (95%CI)=3.95 (1.29–12.09)), cerebral infarction (OR (95%CI)=25.90 (6.81–98.40)), cerebral hydrocephalus (OR (95%CI)=10.00 (3.56–28.07)) were risk factors, whereas receiving linezolid at early stage (OR (95%CI)=0.14 (0.03–0.64)) was protective factor.

**Conclusion** Young (0–15 years old), MRC grade III, cerebral infarction and hydrocephalus are the main risk factors for poor prognosis in TBM patients. This study highlighted that the early use of linezolid could improve the prognosis.

**【Key words】** Tuberculosis, meningeal; Prognosis; Risk factors; Factor analysis, statistical

当前结核病仍严重威胁着人类健康,据 2018 年 WHO<sup>[1]</sup> 结核病年报报道,2017 年全球范围内估算有 1000 万例结核病新发患者,其中 130 多万例患者(HIV 阴性)死于结核病,与 2016 年基本一致[结核病患者死亡的中位数(四分位数)为 130(116,144)万例],居全球传染病死亡患者例数的第一位。结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)的发病率占有结核病的 1%~5%<sup>[2]</sup>,但却是结核病中最严重的类型,具有较高的致死率和致残率<sup>[3]</sup>。Merkler 等<sup>[2]</sup>的一项多中心回顾性队列研究显示,55.4%的 TBM 患者预后不良,表现为神经系统并发症或死亡。为探索我国 TBM 患者临床特征及预后转归的影响因素,本研究回顾性分析确诊为 TBM 患者的临床资料、随访及预后转归中的相关影响因素,为 TBM 的临床诊治及早期干预提供可行性策略。

## 对象和方法

### 一、研究对象

1. 研究对象的纳入:收集 2014—2017 年复旦大学附属上海市公共卫生临床中心结核科和感染科收治的 196 例临床确诊为 TBM 的初治患者,排除 HIV 阳性(0 例)、并发细菌性脑膜炎(4 例葡萄球菌性脑膜炎,3 例并发隐球菌性脑膜炎)、真菌性脑膜炎(2 例)、中枢神经系统梅毒(2 例)、中枢神经系统肿瘤(1 例颅脑淋巴瘤)、先天性免疫缺陷者(5 例)、外院抗结核治疗方案不详者(5 例)、既往有脑部疾病病史者(0 例),以及失访患者(10 例,随访 9 个月),共计 32 例,最终纳入 164 例患者。

2. 纳入患者的基本资料:收集 164 例患者的性别、年龄、卡介苗接种史、体温、脑膜刺激征、TBM 严重程度<sup>[3]</sup>、脑脊液参数(白细胞计数、葡萄糖、蛋白质)、头颅 MR 或 CT 表现(脑积液、脑梗死、脑脓肿或结核瘤、脑膜强化)、胸部 CT 表现(粟粒状影、树芽症、结节影、空洞等)、机械通气、结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)、脑脊液病原学结果、早期

(起病 2 周内)应用利奈唑胺的患者例数、预后结局(治疗后 9 个月,包括治愈、神经系统后遗症、死亡)等临床资料。根据预后结局将患者分为预后良好组(95 例,起病 9 个月内存活且无神经系统后遗症)和预后不良组(69 例,起病 9 个月内死亡或留有神经系统后遗症,如颅神经受损、单瘫、偏瘫等),后者包括 28 例(17.1%)死亡、41 例(25.0%)留有神经系统后遗症。详见表 1。

另外,30 例脑脊液培养(7H9 液体培养)阳性患者中,药物敏感性试验结果(简称“药敏试验”)为异烟肼(H)耐药 8 例、链霉素(S)耐药 3 例、利福平(R)及异烟肼同时耐药 1 例、左氧氟沙星(Lfx)耐药 1 例。47 例确诊患者实验室阳性检出情况为涂片确诊 12 例、全自动核酸扩增试验(NAAT)确诊 18 例、培养确诊 30 例。所有患者 HIV 抗体检测均为阴性。

### 二、研究方法

1. TBM 的诊断标准<sup>[3]</sup>:(1)确诊患者,指有病原学依据,即涂片、培养及核酸检测[如全自动核酸扩增试验(NAAT)、聚合酶链式反应(PCR)、利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(GeneXpert MTB/RIF)],三者任意阳性即可。(2)高度疑似患者,指无头颅影像学检查时,诊断评分<sup>[3]</sup>≥10 分;有头颅影像学检查,评分≥12 分。(3)疑似患者,指无头颅影像学检查时,诊断评分 6~9 分;有头颅影像学检查,评分 6~11 分。

2. TBM 严重程度分级标准[采用英国医学研究理事会(MRC)评价表评分分级]<sup>[3]</sup>:Ⅰ级, Glasgow 昏迷评分 15 分且无神经损伤;Ⅱ级, Glasgow 昏迷评分 11~14 分或 15 分伴神经损伤(颅神经受损、偏瘫、单瘫等);Ⅲ级, Glasgow 昏迷评分≤10 分。

3. 治疗方案:所有患者均遵循 TBM 初治化疗方案。成年患者采用四联化疗基础方案(H-R-Z-E)(体质量<50 kg:H 300 mg/d, R 450 mg/d, 吡嗪酰胺(Z) 1500 mg/d, 乙胺丁醇(E) 750 mg/d;体质量

≥50 kg: H 600 mg/d, R 600 mg/d, Z 1500 mg/d, E 1000 mg/d)联用小剂量地塞米松(10~15 mg/d)。儿童患者基础化疗方案为 H-R-Z(H 10 mg/kg, R 15 mg/kg, Z 35 mg/kg),需加用吡嗪酰胺(20 mg/kg)时应取得监护人签署知情同意后,本研究 42 例中 38 例(90.5%)儿童患者采用 H-R-Z-E 治疗。疗程均为 12~18 个月不等(3~6H-R-Z-E/9~12H-R)。

颅内高压者加用甘露醇,成年患者联用左氧氟沙星 0.5 g/d 或莫西沙星(Mfx)0.4 g/d,本研究 116 例(95.1%)成年患者同时联用氟喹诺酮类药物(Mfx/Lfx),采用 H-R-Z-E-Lfx/Mfx 治疗;儿童患者根据病情需要在签署知情同意书后可慎用氟喹诺酮类药物,但本研究中 3 例病情严重儿童患者因利奈唑胺不可及而使用氟喹诺酮。6 例不能耐受化疗药物或出现严重不良反应者,其中 3 例患者因严重肝损伤停用吡嗪酰胺,替换为阿米卡星(Am, 400 mg/次,1 次/d),2 例因病情较重、1 例因耐多药而使用环丝氨酸(Cs, 250 mg/次,2 次/d)替代。79 例患者接受 1~2 个月的利奈唑胺(Lzd, 46 例成年患者 600 mg/次,2 次/d;33 例儿童患者 10 mg/kg, 3 次/d)治疗。药敏试验提示仅异烟肼耐药者可替换为氟喹诺酮类药物(剂量同上)治疗 18~24 个月,本组 8 例患者(无儿童异烟肼耐药患者)进行了替换;若提示利福平耐药,则应调整为 TBM 耐多药方

案(Z-Lfx-Am-Cs-Pto;其中 Pto 为丙硫异烟胺)治疗 24 个月,儿童患者参考文献[4]进行。

三、统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析,计数资料组间差异采用卡方检验或 Fisher 确切概率法进行比较;计量资料为偏态分布,以中位数(四分位数)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,采用曼-惠特尼秩和检验进行比较。通过条件 logistic 回归筛选与预后结局的相关因素进行分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

一、影响 TBM 预后的单因素分析

单因素分析显示,年龄、MRC 级别、脑积液、脑梗死、机械通气、是否应用利奈唑胺及其应用时间在两组间差异均有统计学意义( $P$  值均 $<0.05$ )。

对于利奈唑胺的使用效果显示,79 例使用利奈唑胺的患者预后良好者[46.8%(37/79)]低于未使用者[68.2%(58/85)]( $\chi^2=7.69, P=0.006$ ),与临床实际应用效果相矛盾,故另外对开始使用利奈唑胺的时间进行限定,将起病在 2 周内是否运用了利奈唑胺的患者进行重新统计分析,结果显示 2 周内使用利奈唑胺的患者预后良好率[76.9%(20/26)]高于 2 周内未用者[54.3%(75/138)]( $\chi^2=4.58, P=0.032$ ),见表 1。

表 1 不同特征在 164 例 TBM 预后良好患者与预后不良患者间的比较

人口学(临床)特征	合计(164 例)	预后良好组(95 例)	预后不良组(69 例)	统计检验值	$P$ 值
年龄(岁)				$\chi^2=7.06$	0.008
0~	42(25.6)	17(17.9)	25(36.2)		
>15	122(74.4)	78(82.1)	44(63.8)		
性别				$\chi^2=0.24$	0.624
男	101(61.6)	57(60.0)	44(63.8)		
女	63(38.4)	38(40.0)	25(36.2)		
卡介苗接种				$\chi^2_{校正}=0.30$	0.581
是	153(93.3)	90(94.7)	63(91.3)		
否	11(6.7)	5(5.3)	6(8.7)		
MRC 级别				$\chi^2=25.02$	0.000
I 或 II 级	105(64.0)	76(80.0)	29(42.0)		
III 级	59(36.0)	19(20.0)	40(58.0)		
临床症状					
发热	127(77.4)	77(81.1)	50(72.5)	$\chi^2=1.69$	0.194
脑膜刺激症	105(64.0)	65(68.4)	40(58.0)	$\chi^2=1.90$	0.169

续表 1

人口学(临床)特征	合计(164 例)	预后良好组(95 例)	预后不良组(69 例)	统计检验值	<i>P</i> 值
就诊时诊断				$\chi^2=1.36$	0.508
确诊	47(28.6)	28(29.4)	19(27.6)		
高度疑似	80(48.8)	43(45.3)	37(53.6)		
疑似	37(22.6)	24(25.3)	13(18.8)		
脑脊液检查[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> )]					
白细胞计数( $\times 10^6$ /L) <sup>a</sup>	154.5(71.0,307.5)	156.0(80.0,300.0)	153.0(47.5,335.0)	<i>Z</i> =-0.03	0.979
葡萄糖(mmol/L) <sup>b</sup>	1.9(1.3,2.6)	2.0(1.4,2.7)	1.7(1.2,2.6)	<i>Z</i> =-0.82	0.410
蛋白质(g/L) <sup>b</sup>	1.7(1.0,2.6)	1.6(1.0,2.4)	1.8(1.1,3.1)	<i>Z</i> =-1.30	0.195
头颅 CT 或 MRI(纳入例数) <sup>c</sup>	155	93	62		
脑积液	45(29.0)	11(11.8)	34(54.8)	$\chi^2=33.40$	0.000
脑梗死	32(20.6)	4(4.3)	28(45.2)	$\chi^2=37.91$	0.000
脑脓肿或结核瘤	53(34.2)	35(37.6)	18(29.0)	$\chi^2=1.22$	0.269
脑膜强化	58(37.4)	36(38.7)	22(35.5)	$\chi^2=0.17$	0.684
胸部 CT(纳入例数) <sup>c</sup>	155	91	64		
异常	113(72.9)	64(70.3)	49(76.6)	$\chi^2=0.74$	0.390
无异常	42(27.1)	27(29.7)	15(23.4)		
双肺粟粒状影	41(26.5)	24(26.4)	17(26.6)	$\chi^2=0.001$	0.979
无粟粒状影	114(73.5)	67(73.6)	47(73.4)		
机械通气(纳入例数) <sup>d</sup>	159	92	67	$\chi^2=7.53$	0.006
有	18(11.3)	5(5.4)	13(19.4)		
无	141(88.7)	87(94.6)	54(80.6)		
T-SPOT. TB(纳入例数) <sup>e</sup>	113	47	66	$\chi^2=0.43$	0.511
阳性	83(73.5)	33(70.2)	50(75.8)		
阴性	30(26.5)	14(29.8)	16(24.2)		
异烟肼耐药(纳入例数) <sup>f</sup>	30	19	11	—	0.104
是	8(26.7)	3(15.8)	5(45.5)		
否	22(73.3)	16(84.2)	6(54.5)		
利奈唑胺是否运用				$\chi^2=7.69$	0.006
是	79(48.2)	37(38.9)	42(60.9)		
否	85(51.8)	58(61.1)	27(39.1)		
利奈唑胺应用时间				$\chi^2=4.58$	0.032
2 周内使用	26(15.9)	20(21.1)	6(8.7)		
2 周内未用	138(84.1)	75(78.9)	63(91.3)		

注 除了“脑脊液检查”栏目数据外,表中括号外数值为“患者例数”,括号内数值为“构成比或发生率(%)”;<sup>a</sup>:144 例获得脑脊液白细胞计数(预后良好者 83 例,预后不良者 61 例);<sup>b</sup>:150 例获得脑脊液葡萄糖和蛋白质结果(预后良好的 85 例,预后不良的 65 例);<sup>c</sup>:155 例获得头颅及胸部影像学资料;<sup>d</sup>:5 例患者机械通气情况不详;<sup>e</sup>:51 例未查 T-SPOT. TB 检查结果;<sup>f</sup>:30 例患者脑脊液培养阳性。“—”表示采用 Fisher 确切概率法

二、应用利奈唑胺对 TBM 预后的影响因素分析

为进一步明确 2 周内使用(早期使用)和 2 周后使用(非早期使用)利奈唑胺是否为影响预后的关键因素,对这类患者的相关临床特征进行了基线比较,结果发现两组间影响利奈唑胺使用效果的患者临床特征差异均无统计学意义( $P$  值均 $>0.05$ ),可作为影响因素纳入分析。见表 2。

三、影响 TBM 预后的多因素分析

将单因素分析中对预后两组间差异有统计学意义的因素进行 logistic 回归分析,包含年龄、MRC 级别、脑梗死、脑积液、机械通气及 2 周内使用利奈唑胺,结果显示 0~15 岁、MRC 级别高(Ⅲ级)、发生

脑梗死或脑积液是影响患者预后的危险因素,而 2 周内使用利奈唑胺是影响患者预后的保护因素,见表 3。

讨 论

近年来,随着新型结核病诊断技术的大量应用(GeneXpert MTB/RIF 和 Xpert MTB/RIF Ultra)及新化疗方案(包含高剂量利福平、氟喹诺酮类药物等)的不断探索,TBM 患者的预后有了一定改善,但 TBM 仍是结核病中致死率和致残率最高的类型。如何认识影响 TBM 预后的危险因素和保护因素,进一步提高 TBM 患者的生存率和降低神经系统后遗症发生率,应得到临床工作者的关注和重视。

表 2 各相关临床特征在是否早期使用利奈唑胺 TBM 患者间的比较

人口学(临床)特征	2 周内使用(26 例)	2 周内未用(53 例)	统计检验值	$P$ 值
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$ ]	27(9.8, 45.8)	19(2.0, 31.5)	$Z=-1.62$	0.106
TBM 严重程度			$\chi^2=1.08$	0.300
MRC I 或 II 级	11(42.3)	29(54.7)		
MRC III 级	15(57.7)	24(45.3)		
临床症状				
发热	19(73.1)	41(77.4)	$\chi^2=0.18$	0.676
脑膜刺激征	18(69.2)	31(58.5)	$\chi^2=0.85$	0.355
脑脊液检查[ $M(Q_1, Q_3)$ ]				
白细胞计数( $\times 10^6/L$ ) <sup>a</sup>	220.0(60.0, 328.5)	153.0(80.0, 287.5)	$Z=-0.31$	0.755
葡萄糖(mmol/L) <sup>b</sup>	1.9(1.1, 2.4)	1.7(1.1, 2.6)	$Z=-0.03$	0.977
蛋白质(g/L) <sup>b</sup>	1.7(1.0, 2.9)	1.7(0.8, 3.0)	$Z=-0.09$	0.928
头颅 MR 或 CT <sup>c</sup> (纳入例数)	24	48		
脑梗死	3(12.5)	14(29.2)	$\chi^2=2.46$	0.116
脑积液	6(25.0)	19(39.6)	$\chi^2=1.50$	0.220
胸部 CT <sup>d</sup> (纳入例数)	25	50		
粟粒状影	9(36.0)	18(36.0)	$\chi^2=0.00$	1.000
异常	19(76.0)	43(86.0)	$\chi^2_{校正}=0.57$	0.450
机械通气 <sup>e</sup> (纳入例数)	26	49		
是	4(15.4)	9(18.4)	$\chi^2_{校正}=0.00$	0.997
异烟肼耐药 <sup>f</sup> (纳入例数)	6	9		
是	1(16.7)	2(22.2)	—	1.000

注 除了“年龄”、“脑脊液检查”栏目数据外,表中括号外数值为“患者例数”,括号内数值为“构成比或发生率(%)”。在所用利奈唑胺的 79 例患者中,<sup>a</sup>:70 例可获得脑脊液白细胞计数(早期运用者 25 例,非早期 45 例);<sup>b</sup>:74 例获得脑脊液蛋白质、葡萄糖计数(早期运用者 26 例,非早期 48 例);<sup>c</sup>:72 例获得头颅影像学结果(早期检查者 24 例,非早期检查者 48 例);<sup>d</sup>:75 例获得胸部 CT 检查(早期检查者 25 例,非早期检查者 50 例);<sup>e</sup>:4 例患者机械通气不详,均为非早期使用者;<sup>f</sup>:15 例脑脊液培养阳性;“—”表示采用 Fisher 精确概率法

表 3 不同变量影响 TBM 患者预后的多因素 logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	$s_{\beta}$ 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR(95%CI)值
0~15 岁	1. 25	0. 59	4. 46	0. 035	3. 51(1. 09~11. 22)
MRC Ⅲ级	1. 38	0. 57	5. 82	0. 016	3. 95(1. 29~12. 09)
发生脑梗死	3. 25	0. 68	22. 82	0. 000	25. 90(6. 81~98. 40)
发生脑积液	2. 30	0. 53	19. 13	0. 000	10. 00(3. 56~28. 07)
有机械通气	1. 02	0. 83	1. 52	0. 218	2. 77(0. 55~14. 08)
2 周内应用利奈唑胺	-1. 97	0. 77	6. 48	0. 011	0. 14(0. 03~0. 64)
常量	-2. 50	0. 43	33. 40	0. 000	—

一、影响 TBM 预后的危险因素

1. 低龄:本研究结果显示,儿童组(0~15 岁)的 TBM 患者预后较成年患者差,这可能与儿童免疫系统发育不健全、临床表现不典型<sup>[5]</sup>、30% 早期 TBM 头颅 CT 表现无异常<sup>[6]</sup>、婴幼儿无主诉等引起诊治延误密切相关。而且,我国的一项研究报道,有结核病密切接触史的儿童更容易发生重症结核病如 TBM 等<sup>[7]</sup>,提示医务工作者在诊治儿童结核病患者时,应重视询问家庭接触史,为早期诊断 TBM 提供线索。

2. 入院时患者病情的严重程度:根据 MRC 分级可知,MRC Ⅲ级 TBM 患者常伴有严重的意识障碍、脑实质损伤、脑水肿、颅内高压等,是 TBM 患者预后不良的高发人群。国内外的文献也提示 MRC Ⅲ级是 TBM 预后不良的高危因素<sup>[8-10]</sup>。本研究中,预后不良组 MRC Ⅲ级患者 40 例,占该组患者的 58.0%;MRC Ⅲ级患者常提示为疾病晚期,与病情延误有关。提示医务人员应早期识别 TBM,并对疑似患者进行早期干预。

TBM 患者中、后期常见并发脑积液等严重并发症,为蛛网膜下腔大量炎症和纤维蛋白渗出、阻塞脑脊液循环通路所致。急性脑积液可引起脑疝直接导致患者死亡;慢性脑积液则因颅压增高导致脑供血减少,进而影响脑细胞代谢障碍,造成脑实质萎缩,严重影响患者的生存质量<sup>[11]</sup>。脑积液未改善,仅单纯抗结核药物治疗常导致治疗失败;因此,在 TBM 的治疗过程中,患者若出现进行性意识障碍应尽早排查脑积液,外科及时干预可改善患者预后<sup>[12]</sup>。

在 TBM 诊治过程中并发脑梗死并不少见,尤

其是儿童 TBM 患者。目前为止 TBM 引起脑梗死的具体机制仍不清楚,推测与病原体或炎症因子作用于脑血管致脑动脉炎有关;早期血管壁的病理表现多为局灶性的炎性渗出,中期表现为血管壁的炎性增生、血管壁增厚、血管腔变窄,后期可表现为血管壁坏死<sup>[13]</sup>。内囊及基底节区为脑梗死的好发部位,血管病变三期中任意一期都可引起脑梗死,但以中期发生脑卒中的频率更高<sup>[13]</sup>。脑血管事件发生率与抗结核药物治疗的疗效存在不确定性,目前认为免疫介导的炎症反应可能起到更为重要的作用<sup>[13]</sup>。糖皮质激素的应用虽然能降低 TBM 的死亡率,但不能减少脑梗死引起神经系统后遗症的发生率<sup>[14]</sup>。而对于阿司匹林能否降低脑梗死的发生率仍存在争议<sup>[15-17]</sup>。

3. 卡介苗接种史:既往一直认为卡介苗接种史对结核感染后防止结核病进展为粟粒型肺结核或 TBM 有预防作用,但国内邹丹和刘泉波<sup>[18]</sup>对我国儿童 TBM 死亡危险因素相关分析发现,卡介苗接种只能改善 2 岁以下 TBM 患儿的预后。而本研究中卡介苗接种率在不同预后组间差异无统计学意义,可能与本组患者以大龄儿童及成年患者为主,卡介苗对这类患者保护力较弱有关<sup>[19]</sup>。

4. 脑脊液实验室检测:有研究显示,脑脊液中高蛋白质<sup>[18]</sup>、低葡萄糖<sup>[20-21]</sup>均为影响 TBM 预后的危险因素,但本研究发现不同预后组间脑脊液参数差异无统计学意义,因此 TBM 患者脑脊液参数与预后是否相关尚需更大样本量的研究证实。

5. 并发耐药结核病:2017 年 Heemskerk 等<sup>[22]</sup>发表了一项关于耐药与 TBM 预后的研究,认为 TBM 耐药患者的预后更差,异烟肼耐药与预后不

良明显相关 [ $HR(95\%CI) = 1.58(1.11 \sim 2.23)$ ], 而利福平耐药则是 TBM 患者死亡的独立预测因子 [ $HR(95\%CI) = 5.91(3.00 \sim 11.6)$ ]. 但本研究显示异烟肼耐药患者在不同预后组中差异无统计学意义, 可能与大多数 TBM 患者强化期化疗联用氟喹诺酮类药物, 减弱了异烟肼耐药对预后不良的影响有关。

## 二、利奈唑胺在 TBM 患者中的应用

利奈唑胺为人工合成的恶唑烷酮类抗生素, 2000 年获美国 FDA 批准用于革兰阳性球菌的治疗, 在一些非结核感染的脑膜炎患者中已证实具有较强的血脑屏障穿透性, 药物脑脊液浓度与血浆浓度比为  $0.7 \sim 1.0$ <sup>[23-25]</sup>. 继而发现在耐多药及广泛耐药结核病患者中利奈唑胺也具有良好的抗结核作用<sup>[26-27]</sup>. 国内目前已有多篇介绍利奈唑胺用于 TBM 的治疗报道, 其中一项非随机对照临床研究指出, 强化期加用利奈唑胺可以改善成年重症 TBM 患者的格拉斯哥评分、体温及脑脊液指标<sup>[28]</sup>; 而另一项回顾性研究指出, 难治性 TBM 患儿加用利奈唑胺能改善儿童的神经症状及缩短住院时间等<sup>[29]</sup>.

本研究通过对 164 例患者基线的比较发现, 当以是否使用利奈唑胺来评估患者预后时, 利奈唑胺的使用率在预后不良组中为 60.9%, 高于未使用利奈唑胺的比例 (38.9%;  $P = 0.006$ ), 提示利奈唑胺的使用不利于 TBM 患者的良好预后, 与临床实际经验不符. 但在将患者进行早期使用与非早期使用分组研究后发现, 2 周内早期使用利奈唑胺 (76.9%) 能改善 TBM 患者的预后, 非早期使用利奈唑胺患者的预后好转率为 54.3%, 说明常规的一线抗结核药物仍是 TBM 治疗的基石. 进一步通过 logistic 回归分析发现, 早期使用利奈唑胺是影响 TBM 预后的保护性因素, 可能与 TBM 的病程进展有关. TBM 早期 (2 周左右) 主要表现为低热、乏力、体质量减轻和逐渐进展的头痛, 若得不到有效控制则会出现颅脑神经受损 (如眼球运动障碍、肢体的偏瘫等), 甚至昏迷和死亡. 因此, 在未出现神经系统并发症前加用利奈唑胺将有助于控制 TBM 病情的进展, 降低神经系统后遗症的发生率及死亡率. 但本研究只有 26 例患者早期应用了利奈唑胺, 可能与大多数患者为发病 1 周后就诊, 且到我院为首诊的患者例数较少有关。

此外, 2019 年 *The Lancet Infectious Diseases* 杂志<sup>[30]</sup>上一项选用利奈唑胺替换乙胺丁醇用于治疗敏感肺结核强化期的研究报道, 早期使用利奈唑胺治疗 2 周的痰菌阴转率 (82%) 高于治疗 4 周的患者 (76%), 推测可能与利福平是强效细胞色素诱导酶有关, 利福平在使用 2 周后, 能迅速增加该酶对某些药物的清除作用, 降低其血药浓度. 提示治疗方案中与利福霉素联用时, 从药物间相互作用及药代动力学角度上看, 早期使用利奈唑胺可能更能发挥利奈唑胺抗结核治疗的最佳效果。

## 三、本研究的局限性

由于本研究为回顾性研究, 证据级别低于随机对照研究. 164 例 TBM 患者中使用利奈唑胺治疗者仅为 79 例, 且早期加用利奈唑胺者仅为 26 例, 可能会对结果产生一定的偏倚, 能否明显改善 TBM 患者的预后还需大样本、多中心、随机对照研究的进一步证实. 国内报道认为, 短期加用利奈唑胺推荐应用于成年重症 TBM (MRC II 或 III) 和儿童难治性 TBM 患者中 (标准方案治疗 2 周效果不佳的患儿), 而本研究利奈唑胺的运用未设置针对性人群, 无法得知最终哪一类人群最有可能获益, 有待进一步研究. 此外, 本研究临床数据小部分缺失, 未统计其他系统并发症及机体免疫状态, 年龄跨度大, 病原学确诊及病原学药敏试验结果较少, 可能会给最终的分析结果造成一定的偏倚。

综上所述, 儿童、MRC III 级、并发脑积液、并发脑梗死是影响 TBM 预后的高危因素, 而早期加用利奈唑胺是保护性因素. 及时有效的干预高危因素、实施保护性措施将有利于疗效的提高及预后的改善. 当前全球一直致力于结核病短程化疗方案的探索, 从吡嗪酰胺的加入到孟加拉方案<sup>[31]</sup>的推广, 肺结核疗程较前大大缩短, TBM 治疗中能否出现新型短程方案同样值得期待。

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] Merkle AE, Reynolds AS, Gialdini G, et al. Neurological complications after tuberculous meningitis in a multi-state cohort in the United States. *J Neurol Sci*, 2017, (375): 460-463.
- [3] Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(11): 803-812.

- [4] Thwaites GE, Van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis; more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*, 2013, 12(10): 999-1010.
- [5] Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10): 947-957.
- [6] Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, et al. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol*, 2004, 34(11):876-885.
- [7] Wu XR, Yin QQ, Jiao AX, et al. Pediatric tuberculosis at Beijing Children's Hospital: 2002—2010. *Pediatrics*, 2012, 130(6):e1433-e1440.
- [8] 杨燕, 张侠. 影响 80 例结核性脑膜炎患者近期疗效相关因素分析. *中国防痨杂志*, 2012, 34(5):327-330.
- [9] Modi M, Sharma K, Prabhakar S, et al. Clinical and radiological predictors of outcome in tubercular meningitis: A prospective study of 209 patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, (161):29-34.
- [10] Nataprawira HM, Ruslianti V, Solek P, et al. Outcome of tuberculous meningitis in children; the first comprehensive retrospective cohort study in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(7):909-914.
- [11] Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiol Clin North Am*, 1995, 33(4):733-752.
- [12] Lu CH, Chang WN, Chang HW. The prognostic factors of adult tuberculous meningitis. *Infection*, 2001, 29(6): 299-304.
- [13] Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, et al. Tuberculous cerebrovascular disease: A review. *J Infect*, 2009, 59(3):156-166.
- [14] Graham SM, Donald PR. Death and disability: the outcomes of tuberculous meningitis. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10): 902-904.
- [15] Schoeman JF, Janse van Rensburg A, Laubscher JA, et al. The role of aspirin in childhood tuberculous meningitis. *J Child Neurol*, 2011, 26(8):956-962.
- [16] Misra UK, Kalita J, Nair PP. Role of aspirin in tuberculous meningitis: a randomized open label placebo controlled trial. *J Neurol Sci*, 2010, 293(1-2):12-17.
- [17] Mai NT, Dobbs N, Phu NH, et al. A randomised double blind placebo controlled phase 2 trial of adjunctive aspirin for tuberculous meningitis in HIV-uninfected adults. *Elife*, 2018, 7. pii:e33478.
- [18] 邹丹, 刘泉波. 儿童结核性脑膜炎死亡危险因素分析. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(12):1727-1731.
- [19] Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(4):470-480.
- [20] 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. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2014, 8(1):59-62.
- [21] 吴晓光, 李雪莲, 陈红梅, 等. 结核性脑膜炎患者死亡危险因素分析. *中国临床医生杂志*, 2015, 44(8):29-32.
- [22] Heemskerk AD, Nguyen MTH, Dang HTM, et al. Clinical outcomes of patients with drug-resistant tuberculous meningitis treated with an intensified antituberculosis regimen. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(1):20-28.
- [23] Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(1):379-382.
- [24] Tsoma A, Metallidis S, Foroglou N, et al. Linezolid penetration into cerebrospinal fluid and brain tissue. *J Chemother*, 2010, 22(1):17-19.
- [25] Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(5): 409-415.
- [26] Alffenaar JW, van Altena R, Harmelink IM, et al. Comparison of the pharmacokinetics of two dosage regimens of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(8):559-565.
- [27] Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*, 2015, 7(4):603-615.
- [28] Sun F, Ruan Q, Wang J, et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(10):6297-6301.
- [29] Li H, Lu J, Liu J, et al. Linezolid is associated with improved early outcomes of childhood tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(6):607-610.
- [30] Lee JK, Lee JY, Kim DK, et al. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1): 46-55.
- [31] Van AD, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5):684-692.

(收稿日期:2019-03-18)

(本文编辑:孟莉 薛爱华)