

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.34.024

不同化疗方案治疗初治结核性脑膜炎的临床研究

何涛¹,朱佑明^{2#},李乾宁^{1△},段大志²,段炜¹,资文杰¹

(1.第三军医大学新桥医院神经内科,重庆 400038;2.重庆市第一人民医院呼吸内科 400011)

摘要:**目的** 观察不同化疗方案治疗初治结核性脑膜炎的疗效。**方法** 将第三军医大学新桥医院神经内科收治的 65 例结核性脑膜炎患者分为 A 组($n=22$)、B 组($n=21$)和 C 组($n=22$),分别按 3HRZE/15HRE、3HRZS/15HRE 和 3HRZL/15HRL 方案治疗,同时给予其他辅助治疗。比较 3 组的临床疗效、临床表现持续时间、脑脊液生化指标和并发症发生率。**结果** A 组和 C 组临床疗效明显优于 B 组($P<0.05$),A 组和 C 组临床疗效差异无统计学意义($P>0.05$);A 组、C 组在 2 周内改善结核中毒症状方面明显优于 B 组($P<0.05$),在缩短脑积水和脑膜刺激征持续时间的绝对病例数多于 B 组,差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组和 C 组的脑脊液蛋白含量、氯化物和葡萄糖与 B 组比较有明显改善($P<0.05$);A 组和 C 组并发症发生率明显低于 B 组($P<0.05$)。**结论** 3HRZE/15HRE 和 3HRZL/15HRL 方案治疗初治结核性脑膜炎有较好临床疗效。

关键词:抗结核药;结核性脑膜炎

中图分类号:R529.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-8348(2014)34-4628-03

Study on initial treatment of tuberculous meningitis with different chemotherapeutical schedule

He Tao¹, Zhu Youming^{2#}, Li Qianning^{1△}, Duan Dazhi², Duan Wei¹, Zi Wenjie¹

(1. Department of Neurology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;

2. Department of Respiration Medicine, the First People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400011, China)

Abstract:**Objective** To investigate the therapeutic effect of different chemotherapeutical schedule for initial treatment tuberculous meningitis. **Methods** A total of 65 cases of tuberculous meningitis that from the department of the third people's hospital of Chongqing were divided into group A ($n=22$), group B ($n=21$) and group C ($n=22$), and received 3HRZE/15HRE, 3HRZS/15HRE and 3HRZL/15HRL therapeutic schedule respectively. At the same time, other adjunctive therapy was gave, so as to contrast the therapeutic effects, clinical features duration, biochemical indicator of cerebrospinal fluid and incidence rate of complication in 3 groups. **Results** The therapeutic effect of group A and group C were superior to that of group B significantly ($P<0.05$), there were no significant differences between group A and group C ($P>0.05$), and were more than group B in the absolute number of cases of shorten the hydrocephalus and meningeal irritation duration, But the difference with no statistically significant ($P>0.05$); group A and group C were superior to group B in duration of tuberculosis toxic symptom ($P<0.05$). group A and group C were superior to group B significantly in improving content of protein, chloride and glucose ($P<0.05$). The occurrence rate of group A and group C were lower than that of group B ($P<0.05$). **Conclusion** Both 3HRZE/15HRE and 3HRZL/15HRL therapeutic schedule have therapeutic effect on initial treatment tuberculous meningitis.

Key words: antituberculosis drugs; tuberculous meningitis

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是结核分枝杆菌引起的以软脑膜和蛛网膜为主的非化脓性炎症,可伴有脑实质和脑血管的损伤,是常见的肺外结核病之一。根据英国感染病学发布的中枢神经系统结核病诊断治疗指南^[1],将异烟肼(H)、利福平(R)和吡嗪酰胺(Z)列为基础用药,另外再联用链霉素(S)、乙胺丁醇(E)或氟喹诺酮类中的一种,常用左氧氟沙星(L),但目前尚无证据证明何种方案更优;TBM 的化学治疗药物剂量和药物组合尚无统一标准,仍有较大争议。第三军医大学新桥医院神经内科自 2010 年 10 月至 2012 年 10 月收治的初治的 TBM 分别采用不同化学治疗方案进行治疗,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 第三军医大学新桥医院神经内科自 2010 年 10 月至 2012 年 10 月收治符合上述标准的 TBM 患者共 68 例,按信封法以入院的先后顺序,随机分配化疗方案。A 组 22

例:男 14 例,女 8 例,年龄 14 岁~67 岁,平均(35.6 ± 9.7)岁,平均体质指数(17.8 ± 3.6) kg/m^2 ,采用 3HRZE/15HRE;B 组 21 例:男 15 例,女 6 例,年龄 15 岁~65 岁,平均(37.4 ± 10.5)岁,平均体质指数(18.1 ± 4.2) kg/m^2 ,采用 3HRZS/15HRE;C 组 22 例:男 16 例,女 6 例,年龄 12 岁~61 岁,平均(34.9 ± 8.9)岁,平均体质指数(18.3 ± 4.2) kg/m^2 ,采用 3HRZL/15HRL。3 组组间比较性别和年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。出现药物不良反应的患者再随机分配其他各组,均不能参加 3 组试验者共 3 例。本研究经第三军医大学附属新桥医院医学伦理委员会批准,所有患者知情同意。纳入标准^[2-3]:(1)起病缓慢,结核中毒症状伴脑膜炎的神经系统症状和体征;(2)脑脊液检查符合 TBM 变化;(3)影像学符合非化脓性脑膜炎表现;(4)抗结核治疗有效;(5)部分可合并其他部位结核病;(6)除外其他病因的脑膜炎等因素综合确诊。排除标准:(1)持续高热伴反复惊厥;(2)重度意识障碍;(3)颅内结

作者简介:何涛(1968—),主治医师,主要从事神经系统危重症疾病的临床诊治工作。 # 并列为一作者,朱佑明(1977—),博士,副主任医师,主要从事抗感染与免疫研究。 △ 通讯作者, E-mail:llqqnn@hotmail.com。

核球型脑膜炎;(4)慢性和晚期结核性脑膜炎;(5)复治结核病;(6)耐药结核病;(7)免疫缺陷病。入院时 A 组:有结核中毒症状(包括发热、盗汗、乏力、纳差、厌油等)17 例,脑积水 4 例,脑膜刺激征 12 例;B 组:有结核中毒症状(包括发热、盗汗、乏力、纳差、厌油等)15 例,脑积水 4 例,脑膜刺激征 13 例;C 组:有结核中毒症状(包括发热、盗汗、乏力、纳差、厌油等)18 例,脑积水 6 例,脑膜刺激征 15 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 抗结核治疗 A 组采用 3HRZE/15HRE,即 3 个月异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,继之 15 个月的异烟肼、利福平和乙胺丁醇;B 组采用 3HRZS/15HRE,即 3 个月异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和链霉素,继之 15 个月的异烟肼、利福平和乙胺丁醇;C 组采用 3HRZL/15HRL,即 3 个月异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和左氧氟沙星,继之 15 个月的异烟肼、利福平和左氧氟沙星。异烟肼注射液:900 mg 静脉注射,每日 1 次,出院以后改为异烟肼片 0.6 g 口服,每日 1 次;利福平胶囊:450 mg,口服,每日 1 次;吡嗪酰胺片:1.5 g 口服,每日 1 次;乙胺丁醇片:750 mg,口服,每日 1 次;链霉素注射液:750 mg,肌肉注射,每日 1 次;左氧氟沙星片:300 mg,口服,每日 2 次。

1.2.1.2 其他治疗 在抗结核治疗基础上,地塞米松针 10~15 mg,静脉滴注,每日 1 次;颅内压增高用 20%甘露醇注射液 250 mL,每日 2~3 次;甘油果糖注射液 250 mL,每日 1 次;同时给予营养、支持、补充水电解质平衡、保护肝脏和预防消化道出血等治疗。在住院治疗期间,每周复查脑脊液常规、生化指标,出院以后每月复查 1 次,共 6 次,每 2 个月复查 1 次头颅 CT 或头颅 MRI,共 3 次。

1.2.2 疗效评价

1.2.2.1 疗效标准^[4] 治愈:患者症状和体征均消失,无神经系统后遗症,脑脊液检查恢复正常;有效:症状和体征消失,有神经系统后遗症,脑脊液检查轻度异常;无效:患者症状、体征及脑脊液检查未改善或加重改用其他方案,遗留后遗症甚至死亡。有效率(%)=(治愈+有效)/总例数×100%。

1.2.2.2 其他评价指标 包括结核中毒症状持续时间、颅内压增高持续时间、脑膜刺激征持续时间、脑脊液细胞数、氯化物、蛋白含量和葡萄糖及并发症等。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较应用独立样本均数的 Bonferroni 检验;计数资料采用 χ^2 检验和直接概率算法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 A 组与 B 组比较,其治疗有效率差异有统计学意义($P < 0.05$),A 组和 C 组比较,其有效率差异无统计学意义($P > 0.05$),A 组和 C 组显著优于 B 组($P < 0.05$)。3 组总治愈率为 55.4%,有效率为 84.6%,无死亡病例。见表 1。

表 1 不同化学治疗方案临床疗效比较

组别	n	治愈(n)	有效(n)	无效(n)	有效率(%)
A 组	22	13	6	3	86.4
B 组	21	4	11	6	71.4
C 组	22	14	7	1	95.5
合计	65	31	24	10	84.6

2.2 临床表现比较 A 组、C 组在 2 周内改善结核中毒症状方面明显优于 B 组($P < 0.05$),在缩短脑积水和脑膜刺激征持续时间的绝对病例数多于 B 组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同化学治疗方案组在治疗后结核中毒症状持续时间、颅内压增高持续时间、脑膜刺激征持续时间见表 2。

表 2 不同化学治疗方案临床表现持续时间比较(n)

组别	n	中毒症状持续时间		脑积水持续时间		脑膜刺激征持续时间	
		<2 周	≥2 周	<2 周	≥2 周	<2 周	≥2 周
A 组	22	12	5	2	2	8	4
B 组	21	4	11	0	4	6	7
C 组	22	14	4	3	1	11	4

2.3 脑脊液相关指标检测结果比较 A 组、B 组和 C 组比较,有核细胞计数差异无统计学意义($P > 0.05$);A 组和 C 组在蛋白含量、氯化物和葡萄糖与 B 组比较有明显改善($P < 0.05$)。3 组患者经相应治疗 1 个月后脑脊液细胞数、氯化物、蛋白含量和葡萄糖的比较结果见表 3。

表 3 不同化学治疗方案脑脊液比较

组别	n	有核细胞计数 ($\times 10^6$ 个/L)	蛋白含量 (g/L)	氯化物 (mmol/L)	葡萄糖 (mmol/L)
A 组	22	96.42±17.27	1.03±1.45	56.77±5.80	3.14±5.82
B 组	21	102.23±20.38	2.41±1.12	35.34±4.39	1.28±4.35
C 组	22	105.33±18.82	1.09±0.86	58.89±6.91	3.08±4.91

2.4 并发症 3 组病例治疗 1 个月后,A 组与 C 组并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);A 组和 C 组并发症发生率明显低于 B 组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同化学治疗方案并发症比较结果

组别	n	消化道 出血(n)	脑梗 死(n)	脑积 水(n)	低钠血 症(n)	癫痫	结核 球(n)	颅神经 损伤(n)	发生 率(%)
A 组	22	1	2	1	1	2	2	2	50.0
B 组	21	2	3	2	2	1	1	3	66.7
C 组	22	1	1	3	1	4	1	1	54.5

3 讨论

在急性结核病中,约 1%的病例发生 TBM,病死率为 15%~68%,超过 50%会留下神经系统后遗症,是严重的中枢神经系统感染病之一^[5-6]。目前国内外尚无统一的 TBM 的抗结核化学治疗方案,现有推荐方案主要依据肺结核的治疗指南。本文在结合英国中枢神经系统结核感染治疗指南和第三军医大学新桥医院神经内科治疗 TBM 治疗经验的基础上,制定本研究的 3HRZE/15HRE、3HRZS/15HRE 以及 3HRZL/15HRL 治疗方案,从临床疗效、临床表现持续时间、脑脊液生化检查以及并发症等方面评价 3 个治疗方案的对 TBM 的疗效。3 组总治愈率为 55.4%,有效率为 84.6%,低于国外报道的治愈率 56.0%,有效率 90.0%,病死率 10.0%^[1],其可能的原因是后者有部分病例选择了大于 4 种的抗结核药物。本组无死亡病例原因是:在病例选择时去除了重症 TBM 以及应用上述方案治疗后病情未得到控制,甚至加重转而应用更多抗

结核药物或二线药物的病例。

采用不同化学治疗方案治疗在改善结核中毒症状、脑积水和脑膜刺激征等持续时间明显不同,A 组(3HRZE/15HRE)和 C 组(3HRZL/15HRL)能在 2 周内明显减轻患者的结核中毒症状;在缩短脑积水和脑膜刺激征持续时间的绝对病例数明显多于 B 组,差异无统计学意义可能与其病例较少有关,但有明显改善的趋势。上述方案治疗 1 个月后有核细胞数、氯化物、蛋白含量和葡萄糖的检测结果显示进一步支持 A 组和 C 组方案优于 B 组方案。其可能的原因是乙胺丁醇和左氧氟沙星比链霉素更容易通过血-脑屏障,在脑脊液中形成较高浓度^[7]。

影像学诊断 TBM 依据包括脑积水、脑梗死、结核球、基底部脑膜增厚/高密度影表现,其中脑积水和脑膜增厚是最常见表现^[8],MRI 优于 CT 检查^[5],本组患者均进行了 CT 和 MRI 检查,是确定有无神经系统后遗症的主要手段^[9]。本研究的 A 组和 C 组并发症的发生率明显低于 B 组,其可能的原因是在早期结核杆菌被快速杀灭,阻止病理损伤的进一步加重;C 组发生癫痫的病例明显增加,可能与应用左氧氟沙星有关^[10]。

本研究在筛选病例时去除了严重 TBM、药物不良反应、慢性及晚期 TBM、复治结核病、耐药结核病和免疫缺陷病等的病例,统计学上存在偏倚;本研究采用的治疗方案参考了国外的 TBM 治疗指南,延长了强化期和巩固期治疗的时间至 18 个月,与传统的 2 个月强化期和 10 个月巩固期治疗是否有益,需进一步研究;同时,入选病例较少,不能充分反映其真实情况,需要更完善的实验设计,进行多中心临床研究,选择出 TBM 治疗最佳化疗方案。

参考文献:

- [1] 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.

(上接第 4627 页)

口位置、发现分支及判断肛周肌肉受侵范围,准确显示瘘管的位置、数目及走行,判断脓肿的有无及数目,较为准确的显示肛瘘内口^[12],均有助于临床制定合适的治疗方案,通过 MRI 检查获得满意的图像,无创伤性、高准确性地为手术提供准确的解剖学依据,对手术指导具有非常重要的临床应用价值。

参考文献:

- [1] 叶苏婷, 缪锦芬, 赵志新, 等. 磁共振成像检查在肛瘘手术中的应用价值[J]. 医学影像学杂志, 2013, 23(2): 271-274.
- [2] 蔡香然, 孟俊非, 张中伟, 等. 肛瘘的高分辨率 MRI 表现[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41(7): 712-715.
- [3] 吴在德, 吴肇汉. 外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 526-528.
- [4] 胡道予, 王承缘. MR 不同序列成像诊断肛瘘的研究[J]. 中华放射学杂志, 2004, 38(1): 66-69.
- [5] 张旭升, 何锡华, 郑晓林, 等. 磁共振成像对肛瘘及其分型的诊断价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2013, 11(3): 33-

- [2] Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults[J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1741-1751.
- [3] 李毅, 王仲, 王厚力, 等. 结核性脑膜炎的早期诊断标准分析[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 217-219.
- [4] 安得仲. 神经系统感染性疾病的诊断及治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 387-399.
- [5] Christensen SH, Andersen AB, Thomsen VO, et al. Tuberculous meningitis in Denmark; a review of 50 cases [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 47.
- [6] Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G. Tuberculous meningitis in adults; a review of 160 cases [J]. J Sci World, 2012: 169028.
- [7] McIlleron H, Wash P, Burger A, et al. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(4): 1170-1177.
- [8] Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis; a multivariate analysis [J]. Eur J Neurol, 2007, 14(1): 33-37.
- [9] Botha H, Ackerman C, Candy S, et al. Reliability and diagnostic performance of CT imaging criteria in the diagnosis of tuberculous meningitis [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38982.
- [10] Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults; a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome [J]. Future Microbiol, 2012, 7(9): 1101-1116.

(收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-09-10)

35.

- [6] 周静, 储成凤, 黄海青. 高分辨率 MRI 在复杂性肛瘘诊断中的价值研究[J]. 医学影像学杂志, 2010, 20(2): 208-210.
- [7] 张永刚, 李国栋, 杨柏林, 等. 磁共振成像在复杂性肛瘘诊断中的价值及临床应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(2): 125-128.
- [8] 杨烁慧, 杨巍, 朱琼, 等. T₁WI SPIR 增强 MRI 在肛瘘中的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2010, 29(1): 110-113.
- [9] 钱玉娥, 林伟, 章士正, 等. STIR 在磁共振软组织检查中的应用[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2002, 8(1): 47-49.
- [10] 高煜, 张文杰, 殷胜利, 等. 肛瘘的 MRI 诊断[J]. 临床放射学杂志, 2001, 20(1): 56-58.
- [11] 邱磊, 谢沛标, 廖健南. 复杂肛瘘术前 MRI 检查的临床价值研究[J]. 辽宁中医学院学报, 2005, 7(6): 543-544.
- [12] 杨柏霖, 谷云飞, 祝新, 等. 磁共振成像在复杂性肛瘘诊断中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2008, 11(4): 339-342.

(收稿日期: 2014-06-27 修回日期: 2014-08-20)