

重症结核性脑膜炎预后不良影响因素分析

刘臣超 刘慧权 袁小勇 王健 陈绅 王义义 柳兴军

【摘要】 目的 探讨重症结核性脑膜炎患者远期预后相关影响因素。方法 纳入 2012 年 6 月至 2019 年 12 月在天津市海河医院行抗结核治疗的 163 例重症结核性脑膜炎患者,治疗后 1 年采用改良 Rankin 量表(mRS)评价预后,单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析筛查重症结核性脑膜炎患者远期预后不良相关影响因素,并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价其对预后的预测价值。结果 根据 mRS 评分分为预后良好组(mRS 评分 ≤ 2 分,95 例)和预后不良组(mRS 评分 > 2 分,68 例)。预后不良组患者年龄($t = -5.884, P = 0.000$),高血压($\chi^2 = 15.769, P = 0.000$)、冠心病(校正 $\chi^2 = 6.785, P = 0.009$)、四肢无力($\chi^2 = 9.544, P = 0.002$)、脑积水($\chi^2 = 23.004, P = 0.000$)、脑梗死($\chi^2 = 17.417, P = 0.000$)比例,脑脊液乳酸($Z = -2.405, P = 0.016$)均高于预后良好组,入院时 Glasgow 昏迷量表(GCS)评分低于预后良好组($Z = -6.750, P = 0.000$)。Logistic 回归显示,高龄($OR = 1.064, 95\%CI: 1.031 \sim 1.098; P = 0.000$)和脑脊液高乳酸水平($OR = 1.404, 95\%CI: 1.065 \sim 1.852; P = 0.016$)是重症结核性脑膜炎患者远期预后不良的危险因素,入院时高 GCS 评分是远期预后良好的保护因素($OR = 0.539, 95\%CI: 0.405 \sim 0.716; P = 0.000$)。进一步绘制 ROC 曲线,年龄、入院时 GCS 评分和脑脊液乳酸水平预测重症结核性脑膜炎患者远期预后不良的截断值分别为 48.50 岁、12.50 分和 6.99 mmol/L,曲线下面积分别为 0.743(95%CI: 0.665 ~ 0.822, $P = 0.000$)、0.802(95%CI: 0.732 ~ 0.871, $P = 0.000$)和 0.611(95%CI: 0.517 ~ 0.704, $P = 0.016$),灵敏度和特异度分别为 63.20% 和 76.80%、58.80% 和 86.30%、42.60% 和 91.60%;上述 3 项指标联合应用的曲线下面积为 0.892(95%CI: 0.841 ~ 0.944, $P = 0.000$),灵敏度为 80.90%、特异度 88.40%,其预测效能优于单一指标。结论 高龄和脑脊液高乳酸水平是重症结核性脑膜炎患者远期预后不良的危险因素,入院时高 GCS 评分为保护因素,临床医师应重点关注这些因素以改善患者预后。

【关键词】 结核;脑膜; 预后; 危险因素; Logistic 模型

Analysis of influencing factors of dismal prognosis in severe tuberculous meningitis

LIU Chen-chao^{1,2}, LIU Hui-quan^{1,2}, YUAN Xiao-yong^{1,2}, WANG Jian^{1,2}, CHEN Shen^{1,2}, WANG Yi-yi^{2,3}, LIU Xing-jun^{1,2}

¹Department of Neurosurgery, ²Department of Neurology, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China

²Traditional Chinese Medicine Key Research Laboratory for Infectious Disease Prevention for State Administration of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300350, China

Corresponding author: LIU Xing-jun (Email: 18920780801@189.cn)

【Abstract】 Objective To investigate the influencing factors related to long-term prognosis in patients with severe tuberculous meningitis (TBM). **Methods** One hundred sixty-three patients with severe TBM admitted to Tianjin Haihe Hospital from June 2012 to December 2019 were included. After one year of anti-tuberculous therapy, the prognosis of the patients was evaluated by modified Rankin Scale (mRS). Univariate and multivariate stepwise Logistic regression analyses were used to analyze the influencing factors of long-term dismal prognosis of severe TBM. The predictive value was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** In the dismal prognosis group (mRS > 2 , $n = 68$), patients' age ($t = -5.884, P = 0.000$), hypertension ($\chi^2 = 15.769, P = 0.000$), coronary heart disease (adjusted $\chi^2 = 6.785$,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.06.009

基金项目:天津市医学重点学科(专科)建设项目(项目编号:TJYXZDXK-067C);天津市卫生健康科技项目(项目编号:ZC20145)

作者单位:300350 天津市海河医院神经外科(刘臣超、刘慧权、袁小勇、王健、陈绅、柳兴军),神经内科(王义义),国家中医药管理局中医药防治传染病重点研究室(刘臣超、刘慧权、袁小勇、王健、陈绅、王义义、柳兴军)

通讯作者:柳兴军,Email:18920780801@189.cn

$P = 0.009$), limb weakness ($\chi^2 = 9.544, P = 0.002$), hydrocephalus ($\chi^2 = 23.004, P = 0.000$), cerebral infarction ($\chi^2 = 17.417, P = 0.000$), cerebrospinal fluid (CSF) lactic acid level ($Z = -2.405, P = 0.016$) were higher than those in favourable prognosis group (mRS $\leq 2, n = 95$), while Glasgow Coma Scale (GCS) score on admission was lower than that in favourable prognosis group ($Z = -6.750, P = 0.000$). Logistic regression showed that old age ($OR = 1.064, 95\%CI: 1.031-1.098; P = 0.000$) and high CSF lactic acid level ($OR = 1.404, 95\%CI: 1.065-1.852; P = 0.016$) were risk factors for long-term dismal prognosis of severe TBM, and high GCS score on admission was a protective factor for long-term favourable prognosis of severe TBM ($OR = 0.539, 95\%CI: 0.405-0.716; P = 0.000$). ROC curve showed the cut-off value of age for predicting long-term dismal prognosis of severe TBM on admission was 48.50 years, the area under the curve (AUC) was 0.743 (95%CI: 0.665-0.822, $P = 0.000$), the sensitivity was 63.20% and the specificity was 76.80%. The cut-off value of GCS score was 12.50, the AUC was 0.802 (95%CI: 0.732-0.871, $P = 0.000$), the sensitivity was 58.80% and the specificity was 86.30%. The cut-off value of lactic acid level in CSF was 6.99 mmol/L, the AUC was 0.611 (95%CI: 0.517-0.704, $P = 0.016$), the sensitivity was 42.60% and the specificity was 91.60%. The AUC of the combined application of the 3 indexes was 0.892 (95%CI: 0.841-0.944, $P = 0.000$), the sensitivity was 80.90% and the specificity was 88.40%, which showed that the prediction efficiency was better than that of a single index. **Conclusions** Advanced age and high lactic acid level in CSF are risk factors for dismal long-term prognosis of severe TBM. High GCS score on admission is a protective factor. Clinicians should focus on these factors to improve the prognosis of patients.

【Key words】 Tuberculosis, meningeal; Prognosis; Risk factors; Logistic models

This study was supported by Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-067C), and Tianjin Health Science and Technology Project (No. ZC20145).

Conflicts of interest: none declared

结核性脑膜炎(TBM)系结核分枝杆菌引起的脑膜和脊膜非化脓性炎症性病变,是结核病最严重的肺外感染形式。英国医学研究学会(MRC)根据 Glasgow 昏迷量表(GCS)评分以及是否存在局灶性神经功能缺损,将结核性脑膜炎分为3期以评价疾病严重程度,Ⅰ期,GCS评分15分且无局灶性神经功能缺损表现;Ⅱ期,GCS评分11~14分,或者GCS评分15分伴局灶性神经功能缺损;Ⅲ期,GCS评分 ≤ 10 分,其中Ⅱ期和Ⅲ期定义为重症结核性脑膜炎^[1]。病程 < 2 周的重症结核性脑膜炎患者病死率约40%,病程 > 1 个月者病死率高达80%,约50%的生存者遗留严重神经功能缺损,主要为视物模糊、嗅觉减退、听力减退、癫痫发作、精神障碍、认知功能障碍、共济失调、瘫痪等^[2-3]。本研究以天津市海河医院近年诊断与治疗的163例重症结核性脑膜炎患者为研究对象,回顾分析其临床资料并评估抗结核治疗后1年神经功能,筛查远期预后影响因素,以为临床提高重症结核性脑膜炎患者生活质量提供理论依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)结核性脑膜炎的诊断参照《2019中国中枢神经系统结核病诊疗指南》^[4]:脑脊

液(CSF)结核分枝杆菌培养或核酸检测阳性即可确诊;缺乏脑脊液病原学诊断依据时,需结合临床表现、脑脊液检查、影像学检查、其他结核病证据进行中枢神经系统结核病临床诊断评分,评分 ≥ 6 分且结核分枝杆菌T淋巴细胞检测阳性为可疑诊断^[5]。(2)年龄 ≥ 15 岁。(3)本研究经天津市海河医院医学伦理委员会审核批准(审批号:2022HHWZ-008)。

2. 排除标准 (1)合并其他病原体感染,如细菌、病毒、真菌等。(2)合并中枢神经系统恶性肿瘤。(3)合并系统性自身免疫性疾病。(4)妊娠期女性。(5)临床资料不完整。

二、研究方法

1. 临床资料采集 (1)社会人口学资料:性别、年龄、既往史(高血压、糖尿病、冠心病、吸烟史、饮酒史)。(2)疾病相关资料:延误治疗时间、入院时GCS评分、临床表现(发热、头痛、恶心呕吐、四肢无力、癫痫发作、脑膜刺激征、脑神经麻痹等)。(3)实验室检查:入院2d内脑脊液指标,包括压力、白细胞计数、蛋白定量、葡萄糖、氯化物、乳酸、腺苷脱氢酶。(4)影像学检查:头部CT和MRI检查是否合并脑积水、脑梗死、脑出血、结核瘤等。

2. 抗结核治疗 参照《2019中国中枢神经系统结核病诊疗指南》^[4]和《英国感染协会成人和儿童中枢神经系统结核病诊断与治疗指南》^[6]予抗结核治

疗:(1)抗结核强化期疗程 ≥ 2 个月,全疗程 ≥ 12 个月。(2)强化期抗结核治疗采用4种及以上抗结核药物,优先应用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺;巩固期抗结核治疗采用2种及以上抗结核药物,优先应用异烟肼、利福平。药物剂量为异烟肼300 mg/d、利福平450 mg/d(体重 < 50 kg)或600 mg/d(体重 ≥ 50 kg)、吡嗪酰胺25 mg/(kg·d)、乙胺丁醇15 mg/(kg·d);其他药物为左氧氟沙星1000 mg/d、莫西沙星400 mg/d、链霉素15 mg/(kg·d)、丁胺卡那15 mg/(kg·d)、利奈唑胺600~1200 mg/d。(3)泼尼松抗炎反应,初始剂量为4 mg/(kg·d),应用4周以上根据病情减量或停药。

3. 预后评价 由两位经过统一培训的临床医师采用改良 Rankin 量表(mRS)^[7]评估患者抗结核治疗后1年神经功能,0分,完全无症状;1分,尽管有症状,但未见明显残疾,可完成所有以前从事的工作和活动;2分,轻残,无法完成所有以前从事的活动,但可处理个人事务,无需他人帮助;3分,中残,需他人帮助,但可以独立行走;4分,重残,行走和日常生活需他人帮助;5分,严重残疾,卧床、大小便失禁,需他人持续照料;6分,死亡。评分 ≤ 2 分为预后良好、 > 2 分为预后不良。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。正态性检验采用 P-P 图,呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。重症结核性脑膜炎危险因素的筛查采用单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析($\alpha_{\text{入}} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$);进一步采用 GraphPad Prism 9 软件绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算曲线下面积(AUC)、截断值、灵敏度、特异度,评价该模型预测远期预后的效能。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

根据上述纳入与排除标准,选择2012年6月至2019年12月在天津市海河医院脑系科(现分为神经内科和神经外科)及结核科住院治疗的重症结核性脑膜炎患者共163例,男性105例,女性58例;年龄15~80岁,平均(41.33 \pm 17.67)岁;既往合并高血压占15.95%(26/163)、糖尿病占6.75%(11/163)、冠心

病占5.52%(9/163),吸烟史占34.97%(57/163)、饮酒史占26.99%(44/163)。延误治疗时间1~90 d,中位时间15(10,30) d;入院时GCS评分3~15分,中位评分13(12,15)分;临床表现为发热占97.55%(159/163)、头痛占97.55%(159/163)、脑膜刺激征占84.66%(138/163)、四肢无力占67.48%(110/163)、恶心呕吐占59.51%(97/163)、脑神经麻痹占30.67%(50/163)、癫痫发作占7.36%(12/163)。脑脊液压力为90~380 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 $\times 10^{-3}$ kPa),中位值295(230,325) mm H₂O;白细胞计数(0~840) $\times 10^6$ /L,中位值为90(28,220) $\times 10^6$ /L;蛋白定量30~11470 mg/L,中位值1610(1030,2400) mg/L;葡萄糖0.15~9.00 mmol/L,中位值2.10(1.60,2.90) mmol/L;氯化物86.00~135.20 mmol/L,中位值110(106,115) mmol/L;乳酸1.61~12.91 mmol/L,中位值4.77(3.64,6.82) mmol/L;腺苷脱氢酶0.20~27.50 U/L,中位值5.30(3.40,8.50) U/L。脑梗死占29.45%(48/163)、脑积水占21.47%(35/163)、结核瘤占20.86%(34/163)、脑出血占2.45%(4/163)。治疗后1年,根据mRS评分分为预后良好95例(预后良好组)、预后不良68例(预后不良组),预后不良组年龄($P = 0.000$),高血压($P = 0.000$)、冠心病($P = 0.009$)、四肢无力($P = 0.002$)、脑积水($P = 0.000$)、脑梗死($P = 0.000$)比例和脑脊液乳酸水平($P = 0.016$)均高于预后良好组,入院时GCS评分低于预后良好组($P = 0.000$),其余指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表1)。

单因素 Logistic 回归分析显示,年龄($P = 0.000$)、高血压($P = 0.000$)、糖尿病($P = 0.043$)、冠心病($P = 0.019$)、入院时GCS评分($P = 0.000$)、四肢无力($P = 0.003$)、脑脊液乳酸($P = 0.001$)、脑积水($P = 0.000$)、脑梗死($P = 0.000$)是重症结核性脑膜炎患者远期预后不良的影响因素(表2,3)。将符合纳入与剔除变量水准的因素代入多因素 Logistic 回归方程,结果显示,高龄($OR = 1.064, 95\%CI: 1.031 \sim 1.098; P = 0.000$)、脑脊液高乳酸水平($OR = 1.404, 95\%CI: 1.065 \sim 1.852; P = 0.016$)是重症结核性脑膜炎患者远期预后不良的危险因素,入院时高GCS评分是重症结核性脑膜炎远期预后良好的保护因素($OR = 0.539, 95\%CI: 0.405 \sim 0.716, P = 0.000$;表4)。

根据 Logistic 回归分析筛选出的影响因素进一步绘制 ROC 曲线,结果显示,入院时GCS评分预测重症结核性脑膜炎患者远期预后不良的截断值为

表 1 预后良好组与预后不良组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between favourable prognosis group and dismal prognosis group

观察指标	预后良好组(n=95)	预后不良组(n=68)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			0.004	0.948
男性	61(64.21)	44(64.71)		
女性	34(35.79)	24(35.29)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	35.06 ± 15.04	50.09 ± 17.43	-5.884	0.000
高血压[例(%)]	6(6.32)	20(29.41)	15.769	0.000
糖尿病[例(%)]	3(3.16)	8(11.76)	3.398*	0.065
冠心病[例(%)]	1(1.05)	8(11.76)	6.785*	0.009
吸烟[例(%)]	31(32.63)	26(38.24)	0.547	0.459
饮酒[例(%)]	23(24.21)	21(30.88)	0.895	0.344
延误治疗时间[M(P_{25}, P_{75}), d]	15.00(10.00, 30.00)	19.00(10.00, 30.00)	-0.443	0.657
入院时 GCS[M(P_{25}, P_{75}), 评分]	15.00(13.00, 15.00)	12.00(10.00, 13.00)	-6.750	0.000
发热[例(%)]	92(96.84)	67(98.53)	0.030*	0.862
头痛[例(%)]	93(97.89)	66(97.06)	0.000*	1.000
恶心呕吐[例(%)]	60(63.16)	37(54.41)	1.258	0.262
四肢无力[例(%)]	55(57.89)	55(80.88)	9.544	0.002
癫痫发作[例(%)]	7(7.37)	5(7.35)	0.000	0.997
脑膜刺激征[例(%)]	78(82.11)	60(88.24)	1.147	0.284
脑神经麻痹[例(%)]	29(30.53)	21(30.88)	0.002	0.961
脑脊液压力[M(P_{25}, P_{75}), mm H ₂ O]	300.00(240.00, 320.00)	280.00(192.50, 330.00)	-0.917	0.359
WBC[M(P_{25}, P_{75}), × 10 ⁶ /L]	100.00(35.00, 220.00)	83.50(15.75, 220.75)	-0.835	0.404
蛋白定量[M(P_{25}, P_{75}), mg/L]	1640.00(1060.00, 2320.00)	1520.00(1010.00, 2530.00)	-0.030	0.976
葡萄糖[M(P_{25}, P_{75}), mmol/L]	2.07(1.60, 2.68)	2.31(1.73, 3.15)	-1.641	0.101
氯化物[M(P_{25}, P_{75}), mmol/L]	110.00(105.50, 116.10)	110.50(106.78, 114.75)	-0.210	0.833
乳酸[M(P_{25}, P_{75}), mmol/L]	4.70(3.63, 6.09)	5.29(3.87, 8.07)	-2.405	0.016
腺苷脱氢酶[M(P_{25}, P_{75}), U/L]	4.80(3.30, 7.70)	5.80(3.40, 9.48)	-1.668	0.095
脑积水[例(%)]	8(8.42)	27(39.71)	23.004	0.000
脑梗死[例(%)]	16(16.84)	32(47.06)	17.417	0.000
脑出血[例(%)]	1(1.05)	3(4.41)	—	0.309
结核瘤[例(%)]	23(24.21)	11(16.18)	1.550	0.213

*adjusted χ^2 value, 校正 χ^2 值。—, Fisher's exact test, Fisher 确切概率法。Two-independent-sample *t* test for comparison of age, Mann-Whitney *U* test for comparison of delay in treatment, GCS score on admission, pressure, WBC, protein quantification, glucose, chloride, lactic acid, adenosine dehydrogenase of CBF, and χ^2 test for comparison of others, 年龄的比较行两独立样本的 *t* 检验, 延误治疗时间、入院时 GCS 评分、脑脊液压力、WBC、蛋白定量、葡萄糖、氯化物、乳酸、腺苷脱氢酶的比较行 Mann-Whitney *U* 检验, 其余指标的比较行 χ^2 检验。GCS, Glasgow Coma Scale, Glasgow 昏迷量表; WBC, white blood cell, 白细胞计数

12.50 分, 曲线下面积为 0.802 (95%CI: 0.732 ~ 0.871, $P = 0.000$), 灵敏度为 58.80%、特异度为 86.30%; 年龄的截断值为 48.50 岁, 曲线下面积为 0.743 (95%CI: 0.665 ~ 0.822, $P = 0.000$), 灵敏度为 63.20%、特异度为 76.80%; 脑脊液乳酸水平的截断值为 6.99 mmol/L, 曲线下面积为 0.611 (95%CI: 0.517 ~ 0.704, $P = 0.016$), 灵敏度为 42.60%、特异度为 91.60%; 上述 3 项指标联合应用的曲线下面积为 0.892 (95%CI: 0.841 ~ 0.944, $P = 0.000$), 灵敏度为

80.90%、特异度为 88.40% (图 1), 表明联合指标较单一指标具有更高的预测效能。

讨 论

结核病是严重危害人类健康的全球性公共卫生问题, 结核性脑膜炎脑脊液结核分枝杆菌含量较少, 临床病原菌阳性检出率低, 尽管分子诊断技术迅速发展, 但仍未大幅度提高病原菌阳性检出率^[8]。截至 2021 年, 国内约有 78 万例结核病患者, 发病率

表 2 重症结核性脑膜炎患者远期预后不良相关影响因素变量赋值表

Table 2. Variable assignment of related influencing factors of long-term dismal prognosis of severe TBM

变量	赋值		变量	赋值		变量	赋值	
	0	1		0	1		0	1
远期预后	预后良好	预后不良	饮酒	否	是	脑膜刺激征	否	是
性别	男性	女性	发热	否	是	脑神经麻痹	否	是
高血压	否	是	头痛	否	是	脑积水	否	是
糖尿病	否	是	恶心呕吐	否	是	脑梗死	否	是
冠心病	否	是	四肢无力	否	是	脑出血	否	是
吸烟	否	是	癫痫发作	否	是	结核瘤	否	是

表 3 重症结核性脑膜炎患者远期预后不良相关影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of influencing factors of long-term dismal prognosis of severe TBM

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI	变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
女性	-0.022	0.332	0.004	0.948	0.979	0.511 ~ 1.876	脑膜刺激征	0.491	0.462	1.132	0.287	1.635	0.661 ~ 4.042
年龄	0.053	0.010	25.784	0.000	1.054	1.033 ~ 1.076	脑神经麻痹	0.017	0.344	0.002	0.961	1.017	0.518 ~ 1.997
高血压	1.821	0.499	13.338	0.000	6.181	2.325 ~ 16.427	脑脊液压力	-0.004	0.002	2.126	0.145	0.996	0.992 ~ 1.001
糖尿病	1.408	0.697	4.082	0.043	4.089	1.043 ~ 16.030	WBC	0.000	0.001	0.109	0.741	1.000	0.998 ~ 1.002
冠心病	2.528	1.073	5.548	0.019	12.533	1.529 ~ 102.753	蛋白定量	0.161	0.115	1.945	0.163	1.174	0.937 ~ 1.471
吸烟	0.245	0.332	0.546	0.460	1.278	0.667 ~ 2.449	葡萄糖	0.236	0.130	3.309	0.069	1.266	0.982 ~ 1.632
饮酒	0.336	0.355	0.892	0.345	1.399	0.697 ~ 2.807	氯化物	-0.004	0.020	0.041	0.840	0.996	0.957 ~ 1.036
延误治疗时间	0.003	0.009	0.085	0.771	1.003	0.985 ~ 1.021	乳酸	0.270	0.082	10.698	0.001	1.309	1.114 ~ 1.539
入院时 GCS 评分	-0.676	0.130	27.084	0.000	0.509	0.394 ~ 0.656	腺苷脱氢酶	0.048	0.034	1.969	0.161	1.049	0.981 ~ 1.121
发热	0.782	1.166	0.449	0.503	2.185	0.222 ~ 21.466	脑积水	1.969	0.445	19.583	0.000	7.162	2.994 ~ 17.128
头痛	-0.343	1.013	0.115	0.735	0.710	0.097 ~ 5.167	脑梗死	1.479	0.366	16.303	0.000	4.389	2.141 ~ 8.998
恶心呕吐	-0.362	0.323	1.254	0.263	0.696	0.369 ~ 1.312	脑出血	1.468	1.166	1.584	0.208	4.338	0.441 ~ 42.635
四肢无力	1.124	0.372	9.135	0.003	3.077	1.485 ~ 6.378	结核瘤	-0.504	0.407	1.532	0.216	0.604	0.272 ~ 1.342
癫痫发作	-0.002	0.608	0.000	0.997	0.998	0.303 ~ 3.287							

GCS, Glasgow Coma Scale, Glasgow 昏迷量表; WBC, white blood cell, 白细胞计数

表 4 重症结核性脑膜炎患者远期预后不良相关影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of influencing factors of long-term dismal prognosis of severe TBM

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI	变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI	
年龄	0.062	0.016	14.881	0.000	1.064	1.031 ~ 1.098	四肢无力	0.098	0.550	0.032	0.859	1.103	0.375 ~ 3.240	
高血压	0.727	0.695	1.093	0.296	2.069	0.530 ~ 8.079	乳酸	0.340	0.141	5.781	0.016	1.404	1.065 ~ 1.852	
糖尿病	-0.351	0.955	0.135	0.713	0.704	0.108 ~ 4.574	脑积水	0.648	0.626	1.072	0.301	1.911	0.561 ~ 6.514	
冠心病	0.930	1.277	0.531	0.466	2.535	0.208 ~ 30.950	脑梗死	0.825	0.536	2.370	0.124	2.281	0.798 ~ 6.516	
入院时 GCS 评分	-0.619	0.145	18.103	0.000	0.539	0.405 ~ 0.716	常数项	2.683	2.103	1.627	0.202			

GCS, Glasgow Coma Scale, Glasgow 昏迷量表

为 55/10 万, 病死率为 4%^[9], 其中, 结核性脑膜炎约占 5%, 病情进展迅速, 病残率和病死率较高^[10], 临床主要表现为发热、头痛、恶心呕吐、四肢无力、意识障碍等, 但症状不典型且缺乏特异性, 诊断困难。结核分枝杆菌感染肺部后, 随血液播散至中枢神经系统, 并在脑膜或室管膜表面形成结核病变^[11], 这些病变破裂后结核分枝杆菌进一步播散至蛛网膜

下腔或脑室系统, 引起肉芽肿性感染和脑膜免疫炎症反应^[12]。结核性脑膜炎患者的免疫炎症反应在脑底部形成致密的纤维蛋白渗出物, 可堵塞蛛网膜下腔池, 形成粘连, 阻碍脑脊液流动, 导致脑积水和颅内高压; 渗出物增多可导致闭塞性血管炎, 产生局灶性或弥漫性脑缺血改变; 渗出物累及脑神经引起的炎症反应还可导致脑神经麻痹, 这些病理改变

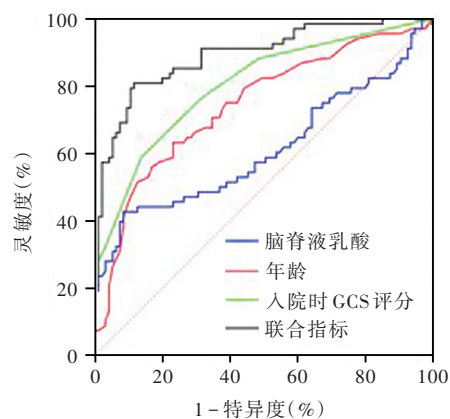


图1 年龄、入院时GCS评分、脑脊液乳酸水平以及3项指标联合应用预测重症结核性脑膜炎患者远期预后的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of age, GCS score on admission, CSF lactate level and the combination of the 3 indicators to predict the long-term prognosis of patients with severe TBM.

是患者出现神经功能障碍的主要原因^[13],早期诊断与治疗对改善预后具有重要意义。

GCS评分从睁眼反应、语言应答及肢体动作三方面快速初步判断病情,对评价神经功能障碍程度具有重要作用。有研究显示,高GCS评分提示结核性脑膜炎患者病死率较低^[14]。本研究结果显示,入院时高GCS评分是重症结核性脑膜炎患者远期预后良好的保护因素,与既往研究结果相一致^[15]。本研究结果还显示,高龄是重症结核性脑膜炎患者远期预后不良的危险因素,且高龄患者合并基础病较多,易被其他症状掩盖,故应提高对高龄患者的关注度,密切监测其疾病进展。Thao等^[16]发现,高龄是人类免疫缺陷病毒阴性的结核性脑膜炎患者预后不良的重要危险因素($HR = 1.240, 95\%CI: 1.150 \sim 1.340; P < 0.001$)。Wen等^[17]检索美国国立医学图书馆生物医学文献数据库(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE)、Cochrane CENTRAL和Web of Science数据库,纳入1990年1月至2018年7月共32项临床研究计5023例结核性脑膜炎患者进行Meta分析,发现结核性脑膜炎患者病死率为22.8%(95%CI: 18.900~26.800),且年龄>60岁是死亡的主要危险因素($OR = 2.640, 95\%CI: 1.270 \sim 5.510; P = 0.009$),其中约86.3%(95%CI: 82.400~89.800)患者以发热为主要表现。推测可能是由于高龄患者并无结核性脑膜炎的典型症状和影像学征象,易延迟诊断或误诊^[18],且高龄患者抗结核药物不良反应发生率较高,如食欲减退、恶心呕吐、共济失调、精神错乱、全

身乏力或麻木、视觉障碍、听力障碍、肾功能障碍、关节疼痛、皮疹、贫血、白细胞计数降低、血清肝酶谱升高等,导致停药,从而影响治疗效果^[19]。此外,重症结核性脑膜炎患者脑梗死风险随年龄增长而逐渐增加,尤以基底节梗死最常见,脑梗死损伤神经传导束可导致运动障碍,加重患者疾病负担^[20-21]。脑脊液乳酸水平可作为多种中枢神经系统疾病的辅助诊断指标,如颅内感染、癫痫发作、脑梗死和线粒体病等,近年有研究者开始探究脑脊液乳酸水平与中枢神经系统感染预后之间的关系^[22],持续或早期脑脊液乳酸水平升高可导致患者重残或死亡^[23]。国内一项多中心回顾性研究纳入3所医院计81例结核性脑膜炎患者,发现脑脊液乳酸水平升高是结核性脑膜炎患者预后不良的危险因素($OR = 2.914, 95\%CI: 1.143 \sim 7.432; P < 0.05$)^[15]。重症结核性脑膜炎患者继发中枢神经系统血管炎时可导致脑缺血和脑水肿,此时神经细胞代谢模式从有氧代谢转变为无氧代谢并产生乳酸,导致脑脊液乳酸水平升高^[24]。结核分枝杆菌感染小胶质细胞后通过动员葡萄糖和增加细胞外乳酸水平以应对脑缺血,乳酸水平升高促进活性氧生成和氧化磷酸化反应^[25],这可以解释重症结核性脑膜炎患者脑脊液乳酸升高和葡萄糖降低。结核性脑膜炎患者的纤维蛋白渗出物可以导致局灶性或弥漫性脑缺血改变,国外有研究通过微透析方法观察到缺血灶核心区域细胞外液乳酸水平显著升高,缺血灶周围区域乳酸水平升高程度较低,而非缺血灶区域未观察到乳酸水平升高^[26-27];乳酸自缺血脑组织扩散至周围组织,损伤周围神经细胞和脑血流自动调节(CA)能力,导致脑水肿并加重脑缺血^[28],因此,密切监测脑脊液乳酸水平对改善结核性脑膜炎患者预后具有重要意义。本研究结果显示,脑脊液高乳酸水平是重症结核性脑膜炎患者远期预后不良的重要危险因素,与既往研究结果相一致^[15,29]。

综上所述,高龄和脑脊液高乳酸水平是重症结核性脑膜炎患者远期预后不良的危险因素,入院时高GCS评分是远期预后良好的保护因素,提示临床医师应重点关注这些因素以提高患者预后。然而,本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,可能存在选择偏倚;未纳入脑脊液葡萄糖/血糖比值等指标;随访时间较短。后续将开展多中心研究、扩大样本量、增加多种实验室指标并延长随访时间,进一步验证结论。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Torok ME, Misra UK, Prasad K, Donald PR, Wilkinson RJ, Marais BJ. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10:803-812.
- [2] Huang W, An XM, Liu XH, Pei N, Liu P, Xia L, Li T, Xi XH, Huang Q, Lu SH. Analysis of prognostic factors in 164 tuberculous meningitis patients [J]. *Zhongguo Fang Lao Za Zhi*, 2019, 41:632-639.[黄威, 安雪梅, 刘旭晖, 裴宁, 刘萍, 夏露, 李涛, 席秀红, 黄琴, 卢水华. 164 例结核性脑膜炎患者预后影响因素分析[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41:632-639.]
- [3] Shang Y, Shen YH, Zhang YQ, Chen LJ. Effects of Linezolid combined with HRZE antituberculosis regimen in treatment of patients with severe tuberculous meningitis [J]. *Zhongguo Min Kang Yi Xue*, 2022, 34:24-26.[尚勇, 沈伊鹤, 张清艳, 陈琳洁. 利奈唑胺联合 HRZE 抗结核方案治疗重症结核性脑膜炎患者的效果[J]. *中国民康医学*, 2022, 34:24-26.]
- [4] Tuberculous Meningitis Committee, Tuberculosis Branch, Chinese Medical Association. 2019 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of central nervous system tuberculosis [J]. *Zhonghua Chuan Ran Bing Za Zhi*, 2020, 38:400-408.[中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会. 2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38:400-408.]
- [5] Luo Y, Xue Y, Guo X, Lin Q, Mao L, Tang G, Song H, Wang F, Sun Z. Diagnostic accuracy of T - SPOT. TB assay for tuberculous meningitis: an updated meta - analysis [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:866.
- [6] Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J; British Infection Society. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children [J]. *J Infect*, 2009, 59:167-187.
- [7] Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5:603-612.
- [8] Cao DD, Kuang WF, Zhang LT, Zhou L, Zhao SQ, Duan HF, Xie J, Jin Y, Chen HY, Ye L, Zhang QL. Clinical study of dynamic changes of cerebrospinal fluid cytology in drug resistant tuberculous meningitis [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:358-363.[曹冬冬, 况卫丰, 张丽婷, 周丽, 赵斯麒, 段鸿飞, 谢佳, 金燕, 陈海英, 叶琳, 张齐龙. 耐药结核性脑膜炎动态脑脊液细胞学研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:358-363.]
- [9] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022 [EB/OL]. (2022-10-27) [2023-05-08]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
- [10] Cresswell FV, Tugume L, Bahr NC, Kwizera R, Bangdiwala AS, Musubire AK, Rutakingirwa M, Kagimu E, Nuwagira E, Mpoza E, Rhein J, Williams DA, Muzoora C, Grint D, Elliott AM, Meya DB, Boulware DR; ASTRO - CM team. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV - associated tuberculous meningitis: a prospective validation study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20:308-317.
- [11] Isabel BE, Rogelio HP. Pathogenesis and immune response in tuberculous meningitis [J]. *Malays J Med Sci*, 2014, 21:4-10.
- [12] Burn CG, Finley KH. The role of hypersensitivity in the production of experimental meningitis: I . Experimental meningitis in tuberculous animals [J]. *J Exp Med*, 1932, 56:203-221.
- [13] Sy MCC, Espiritu AI, Pascual JT, Pascual JLR 5th. Global frequency and clinical features of stroke in patients with tuberculous meningitis: a systematic review [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5:e2229282.
- [14] Thao LTP, Wolbers M, Heemskerk AD, Mai NTH, Ha DTM, Chau TTH, Phu NH, Chau NVV, Caws M, Lan NH, Thu DDA, Thuong NTT, Day J, Torok ME, Bang ND, Thwaites GE, Geskus RB. Dynamic prediction of death in patients with tuberculous meningitis using time-updated glasgow coma scale and plasma sodium measurements [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70:827-834.
- [15] Liu C, Huai R, Xiang Y, Han X, Chen Z, Liu Y, Liu X, Liu H, Zhang H, Wang S, Hao L, Bo Y, Luo Y, Wang Y, Wang Y. High cerebrospinal fluid lactate concentration at 48 h of hospital admission predicts poor outcomes in patients with tuberculous meningitis: a multicenter retrospective cohort study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:989832.
- [16] Thao LTP, Heemskerk AD, Geskus RB, Mai NTH, Ha DTM, Chau TTH, Phu NH, Chau NVV, Caws M, Lan NH, Thu DDA, Thuong NTT, Day J, Farrar JJ, Torok ME, Bang ND, Thwaites GE, Wolbers M. Prognostic models for 9 - month mortality in tuberculous meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66:523-532.
- [17] Wen L, Li M, Xu T, Yu X, Wang L, Li K. Clinical features, outcomes and prognostic factors of tuberculous meningitis in adults worldwide: systematic review and meta - analysis [J]. *J Neurol*, 2019, 266:3009-3021.
- [18] Sharma MV, Arora VK, Anupama N. Challenges in diagnosis and treatment of tuberculosis in elderly [J]. *Indian J Tuberc*, 2022, 69 Suppl 2:S205-S208.
- [19] Nilamsari WP, Rizqi MF, Regina NO, Wulaningrum PA, Fatmawati U. Adverse drug reaction and its management in tuberculosis patients with multidrug resistance: a retrospective study [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2021, 32:783-787.
- [20] Kumar A, Mudassir S, Sinha N, Babanrao WB, Ranjan A. Stroke in tuberculous meningitis and its correlation with magnetic resonance angiography manifestations [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2022, 13:417-423.
- [21] Lu TT, Lu ZQ, Yang QY, Liu X, Dai YQ. Related factors of MRA abnormalities in patients with tuberculous meningitis and its impact on prognosis [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2016, 10:1047-1051.[卢婷婷, 陆正齐, 杨清燕, 刘旭, 戴永强. 结核性脑膜炎患者出现 MRA 异常的相关因素分析及其对预后的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 10:1047-1051.]
- [22] Nuwagira E, Huppler HK, Jjunju S, Rutakingirwa M, Kasibante J, Tadeo KK, Kagimu E, Tugume L, Ssebambulidde K, Musubire AK, Bangdiwala A, Muzoora C, Meya DB, Boulware DR, Bahr NC, Creswell FV. Diagnostic and prognostic value of cerebrospinal fluid lactate and glucose in HIV - associated tuberculous meningitis [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10:e161822.
- [23] Abassi M, Bangdiwala AS, Nuwagira E, Tadeo KK, Okirwoth M, Williams DA, Mpoza E, Tugume L, Ssebambulidde K, Hullsiek KH, Musubire AK, Muzoora C, Rhein J, Meya DB, Boulware DR. Cerebrospinal fluid lactate as a prognostic marker of disease severity and mortality in cryptococcal meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73:e3077-e3082.
- [24] Kiran D, Basaraba RJ. Lactate metabolism and signaling in tuberculosis and cancer: a comparative review [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:624607.
- [25] Mason S, Furth AMV, Mienie LJ, Engelke UF, Wevers RA, Solomons R, Reinecke CJ. A hypothetical astrocyte - microglia lactate shuttle derived from a ¹H NMR metabolomics analysis of cerebrospinal fluid from a cohort of South African children with tuberculous meningitis [J]. *Metabolomics*, 2015, 11:822-837.
- [26] Berger C, Schabitz WR, Georgiadis D, Steiner T, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypothermia on excitatory amino acids and

- metabolism in stroke patients: a microdialysis study[J]. Stroke, 2002, 33:519-524.
- [27] Schneweis S, Grond M, Staub F, Brinker G, Neveling M, Dohmen C, Graf R, Heiss WD. Predictive value of neurochemical monitoring in large middle cerebral artery infarction[J]. Stroke, 2001, 32:1863-1867.
- [28] Dohmen C, Bosche B, Graf R, Reithmeier T, Ernestus RI, Brinker G, Sobesky J, Heiss WD. Identification and clinical impact of impaired cerebrovascular autoregulation in patients with malignant middle cerebral artery infarction [J]. Stroke, 2007, 38:56-61.
- [29] Qiu JK, Wang CH, Pan XH, Pan L, Hang XQ, Xu JK, Ji XB, Mao MJ. The predictive value of lactic acid clearance in cerebrospinal fluid in patients with tuberculous meningitis [J]. Zhonghua Chuan Ran Bing Za Zhi, 2022, 40:366-369.[邱君克, 汪彩红, 潘晓鸿, 潘蕾, 黄晓庆, 徐节坤, 冀小波, 毛敏杰. 脑脊液乳酸清除率对结核性脑膜炎患者预后的预测价值[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40:366-369.]

(收稿日期:2023-04-12)

(本文编辑:柏钰)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 美国胸科学会 American Thoracic Society(ATS)
- 蒙特利尔认知评价量表
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
- 梦境演绎行为 dream enactment behaviors(DEBs)
- 目标温度管理 targeted temperature management(TTM)
- 钠-钾-氯协同转运蛋白 1
Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1(NKCC1)
- 脑电双频指数 bispectral index(BIS)
- 脑灌注压 cerebral perfusion pressure(CPP)
- 脑深部电刺激术 deep brain stimulation(DBS)
- 脑室-腹腔分流术 ventriculo-peritoneal shunt(VPS)
- 脑室内出血 intraventricular hemorrhage(IVH)
- 脑室外引流术 extraventricular drainage(EVD)
- 脑血流量 cerebral blood flow(CBF)
- 脑血流自动调节 cerebral autoregulation(CA)
- Alberta 脑卒中计划早期 CT 评分
Alberta Stroke Program Early CT Score(ASPECTS)
- 欧洲复苏委员会 European Resuscitation Council(ERC)
- 欧洲呼吸学会 European Respiratory Society(ERS)
- 欧洲重症医学会
European Society of Intensive Care Medicine(ESICM)
- 帕金森病 Parkinson's disease(PD)
- 平均动脉压 mean arterial pressure(MAP)
- 葡萄糖转运体 1 glucose transporter 1(GLUT1)
- 6-羟基多巴胺 6-hydroxydopamine(6-OHDA)
- 轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)
- 清醒期周期性肢体运动指数
periodic limb movements of wake index(PLMWI)
- 曲线下面积 area under the curve(AUC)
- 去甲肾上腺素 norepinephrine(NE)
- 全基因组测序 whole genome sequencing(WGS)
- 全球疾病负担 global burden of disease(GBD)
- 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)
- 人类疱疹病毒 human herpes virus(HHV)
- 人类疱疹病毒 6 型 human herpes virus 6(HHV-6)
- 认知行为疗法 cognitive behavioral treatment(CBT)
- 溶血磷脂酶 D lysophospholipase D(lysoPLD)
- 溶血磷脂酸 lysophosphatidic acids(LPA)
- 溶血磷脂酰胆碱 lysophosphatidylcholine(LPC)
- 乳酸 lactic acid(Lac)
- 三维伪连续动脉自旋标记
three dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling (3D-pCASL)
- Stroop 色词测验 Stroop Color-Word Test(SCWT)
- 射频消融术 radiofrequency ablation(RFA)
- 深静脉血栓 deep venous thrombosis(DVT)
- 神经外科重症监护病房
neurosurgical intensive care unit(NICU)
- 生发基质出血 germinal matrix hemorrhage(GMH)
- 视频多导睡眠监测 video-polysomnography(v-PSG)
- 视野 field of view(FOV)
- 室管膜下区 subventricular zone(SVZ)
- 受试者工作特征曲线
receiver operating characteristic curve(ROC 曲线)
- 数字广度测验 Digit Span Test(DST)
- 水痘-带状疱疹病毒 varicella-zoster virus(VZV)
- 水通道蛋白 1 aquaporin 1(AQP1)
- 睡眠呼吸暂停低通气指数 apnea hypopnea index(AHI)
- 睡眠呼吸暂停综合征
sleep apnea hypopnea syndrome(SAHS)
- 睡眠期周期性肢体运动指数
periodic limb movements of sleep index(PLMSI)
- 睡眠效率 sleep efficiency(SE)
- 丝裂原激活蛋白激酶
mitogen-activated protein kinase(MAPK)
- 随机对照试验 randomized controlled trial(RCT)
- 髓样分化因子 88 myeloid differentiation factor 88(MyD88)
- 损伤相关分子模式
damaged-associated molecular patterns(DAMP)
- 糖原合成酶激酶-3β glycogen synthase kinase-3β(GSK3β)
- 特发性快速眼动睡眠期行为障碍
idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD)