

论著·临床研究

儿童结核性脑膜炎近期预后的影响因素

廖琼 邓建军 邓思燕 万朝敏

(四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041)

【摘要】目的 探讨影响儿童结核性脑膜炎(TBM)近期预后的因素。**方法** 采用回顾性病例分析的方法,收集2007年1月至2011年2月137例住院治疗的TBM患儿的临床资料,对30个可能影响近期预后的因素进行了单因素及多因素logistic回归分析。**结果** 137例TBM患儿中,临床分期为早、中、晚期病例分别为21例(15.3%)、67例(48.9%)、49例(35.8%)。单因素分析显示TBM的临床分期为晚期、昏迷、Babinski征阳性、颅神经损害、肢体瘫痪、抽搐、头颅CT或MRI明显异常、脑脊液蛋白量升高等因素与近期预后不良有关;而糖皮质激素的使用、PPD皮试反应阳性、住院时间延长与预后良好有关。多因素分析显示:临床分期为晚期($OR=11.168, 95\%CI 3.521\sim35.426$)和脑膜刺激征阳性($OR=4.275, 95\%CI 1.043\sim17.521$)是影响TBM近期预后的危险因素,而住院时间延长($OR=0.893, 95\%CI 0.825\sim0.968$)是影响近期预后的保护因素。**结论** TBM患儿出现脑膜刺激征及临床分期越晚提示预后不良,适当的延长住院时间有利于改善近期预后。 [中国当代儿科杂志,2012,14(5):328-331]

【关键词】 结核性脑膜炎;预后;儿童

【中图分类号】 R529.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2012)05-0328-04

Factors influencing short-term prognosis of tuberculous meningitis in children

LIAO Qiong, DENG Jian-Jun, DENG Si-Yan, WAN Chao-Min. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Wan C-M, Email: wcm0220@sina.com)

Abstract: Objective To study the factors influencing short-term prognosis of tuberculous meningitis (TBM) in children. **Methods** The clinical data of 137 hospitalized children with TBM between January 2007 and February 2011 were retrospectively reviewed. A total of 30 potential factors influencing short-term prognosis of TBM were evaluated by univariate analysis and multivariate logistic regression analysis. **Results** Clinical staging showed that of the 137 children 21 cases (15.3%) were in the early stage, 67 cases (48.9%) in the medium stage and 49 cases (35.8%) in the late stage of TBM. The univariate analysis revealed 8 factors associated with a poor short-term prognosis: clinical stage of TBM (late), coma, positive Babinski signs, cranial nerve involvements, paralysis, seizures, obvious abnormalities in brain computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) and elevated protein concentrations in cerebrospinal fluid (CSF). Factors associated with a favourable short-term prognosis for TBM included glucocorticoid steroids therapy, positive reaction of PPD skin test and an increased length of stay in hospital. Multivariate logistic analysis revealed two independent risk factors for a poor short-term prognosis: clinical stage of TBM (late) ($OR: 11.168, 95\%CI: 3.521-35.426$) and positive signs of meningeal irritation ($OR: 4.275, 95\%CI: 1.043-17.521$). An increased length of stay in hospital was shown as a favorable factor ($OR: 0.893, 95\%CI: 0.825-0.968$). **Conclusions** Late-stage TBM and positive signs of meningeal irritation suggest a poor prognosis, while an appropriately longer length of stay in hospital may contribute to a favorable short-term prognosis for children with TBM. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5):328-331]

Key words: Tuberculous meningitis; Prognosis; Child

我国是全球22个结核病高负担国家之一,患病人数居世界第2位,而四川省等西部地区的结核病发病率高于全国其他地区^[1]。结核性脑膜炎(TBM)是结核病中最严重的类型之一,好发于5岁以下儿童,在正规抗结核治疗下,仍有较高的病死率和致残率^[2],相关资料显示发展中国家TBM病死率为9.8%~33.3%,

神经系统后遗症率为15.4%~60.6%^[3],严重威胁人们的健康。因此,研究TBM预后的影响因素对于指导临床治疗和病情评估有着重要意义。本研究通过分析住院儿童TBM的临床特点及诊治经过,探讨其近期预后的影响因素。

[收稿日期]2011-11-18;[修回日期]2011-12-31

[作者简介]廖琼,女,在读临床八年制学生。

[通信作者]万朝敏,教授。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性观察研究的方法,收集了2007年1月至2011年2月4年间在四川大学华西第二医院儿科住院治疗的TBM患儿的临床资料。所有临床特征以入院时资料为准,各项检查结果为入院后最初或入院前最近的检查结果。

纳入标准:根据病史、结核接触史、卡介苗接种史、PPD皮试反应、痰或胃液涂片抗酸染色、脑脊液指标、胸部及颅脑影像学表现综合判断诊断为TBM的病例^[2,4],包括伴有其他部位的结核(如肺、胸膜、腹腔、淋巴结)者。

排除标准:①复治的结核性脑膜炎病例;②入院前抗结核治疗时间超过1个月;③不能排除其他原因的中枢神经系统疾病。

按照《诸福棠实用儿科学》第七版^[5]中TBM的分期标准对患儿进行临床分期。①早期:患儿有发热、消瘦、纳差、性格改变、易怒、困倦、全身不适等非特异性表现。可有头痛,但多轻微或非持续性。②中期:出现剧烈头痛、喷射性呕吐等颅内压增高的表现,嗜睡或烦躁不安、惊厥等。可伴有肢体瘫痪、颅神经受损及脑炎体征,但尚未出现意识障碍。③晚期:出现意识障碍甚至昏迷。

1.2 预后判断

根据出院时的转归分为近期预后良好与不良两组。预后良好:①发热、呕吐、抽搐、头痛等症状明显缓解或消失;②无意识障碍;③四肢肌力4级及4级以上;④如有遗留颅神经损害但不影响日常生活。符合以上所有条件者为预后良好。预后不良:①抽搐、颅内高压等症状无缓解或加重;②意识障碍;③任一支体肌力为3级及3级以下;④严重颅神经损害并影响日常生活;⑤死亡。符合上述五点之一者为预后不良。

1.3 预后的影响因素

影响预后的可能因素包括:性别、年龄、民族、卡介苗接种史、结核接触史、入院前病程、发热时间、头痛、呕吐、抽搐、昏迷、脑膜刺激征、颅神经受损、肢体瘫痪、Babinski征、临床分期、肺内活动性结核灶、PPD皮试、痰或胃液涂片抗酸染色结果、脑脊液蛋白、糖及氯化物、头颅CT或MRI是否有明显异常、其他肺外结核、院外抗结核治疗、药物性损害、慢性基础性疾病、是否使用糖皮质激素、是否采用HRZS方案强化治疗、住院时间

等30项因素。

1.4 统计学分析

采用SPSS 18.0软件进行统计学分析,对性别、民族、卡介苗接种史等23项分类资料进行卡方检验;对年龄、入院前病程,发热时间等7项连续变量进行秩和检验;再对所有自变量进行多元逐步logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

4年间儿科住院患儿中诊断TBM者共187例,排除未确诊病例、重复入院病例及入院前抗结核治疗时间超过1个月的病例,最终纳入研究137例。住院期间死亡4例,病死率为2.9%,均为晚期病例。

137例TBM患儿中,男88人(64.2%),女49人(35.8%);平均年龄6.18岁,中位数5岁,最小年龄1个月26天,最大年龄17岁;汉族97人(70.8%),少数民族40人(29.2%),其中彝族8人,藏族30人,回族1人,羌族1人;TBM分期为早期、中期、晚期的患儿分别为21人(15.3%)、67人(48.9%)、49人(35.8%);有卡介苗接种史者64人(46.7%);有明确结核接触史者36人(26.3%);PPD皮试反应为阴性、阳性、中度阳性及强阳性者分别为104人(75.9%)、9人(6.6%)、13人(9.5%)、11人(8.0%);连续3次痰或胃液涂片抗酸染色(+)者1人(0.7%)、(++)者2人(1.5%);昏迷者30人(21.9%);Babinski征阳性者47人(34.3%);有颅神经损害表现者43人(31.4%);有肢体瘫痪者20人(14.6%);有抽搐者50人(36.5%);脑膜刺激征阳性者91人(66.4%);头痛者67人(48.9%);呕吐者98人(71.5%);有肺内活动性结核灶者89人(65.0%),其中粟粒性肺结核41人;有其他肺外结核灶者13人(9.5%);曾于入院前接受过抗结核治疗者38人(27.7%);发生抗结核药物副作用损害者10人(7.3%);伴有慢性基础疾病者7人(5.1%);95人(69.3%)行头颅CT或MRI检查,其中无明显异常者17人,存在明显脑积水或脑实质病变者78人;按HRZS方案强化治疗者103人(75.2%);使用糖皮质激素辅助治疗者119人(86.9%)。近期预后良好组78人(56.9%),近期预后不良组59人(43.1%)。患儿的年龄、入院时病程等基本情况见表1。

表 1 TBM 患儿部分基本状况

	病例数	最小值	最大值	均数	标准差
年龄(岁)	137	0.2	17.0	6.2	4.4
入院前病程(d)	137	2	90	21	18
发热时间(d)	137	0	90	18	17
脑脊液糖(mmol/L)	126	0.16	7.03	1.9	1.2
脑脊液蛋白(mg/L)	122	35	4112	1519	912
脑脊液氯化物(mmol/L)	125	88	160	114	10
住院时间(d)	137	1	53	15	11

2.2 单因素分析

对性别、是否为少数民族、卡介苗接种史、结核患者接触史、PPD 皮试、临床分期、是否昏迷、Babinski 征、颅神经损害、肢体瘫痪、抽搐、脑膜刺激征、头痛、呕吐、肺内结核、其他肺外结核、是否有院外抗结核治疗、是否发生药物性损害、慢性基础性疾病、痰或胃液涂片抗酸染色结果、头颅 CT 或 MRI 是否有明显异常、是否使用糖皮质激素、是否采用 HRZS 方案强化治疗等 23 项分类资料分别进行卡方检验,余 7 项连续变量进行秩和检验,结果显示临床分期越晚、昏迷、Babinski 征阳性、颅神经损害、肢体瘫痪、抽搐、头颅 CT 或 MRI 有明显异常、脑脊液蛋白量高等与预后不良有关($P<0.05$);而使用糖皮质激素、PPD 皮试反应阳性、住院时间延长与预后良好有关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 影响儿童 TBM 近期预后的单因素分析结果 [n=137;例(%)或 $\bar{x}\pm s$]

因素	预后良好	预后不良	χ^2 值	P 值
PPD 皮试			10.04	0.018
阴性	55(40.1)	49(35.8)		
阳性	3(2.2)	6(4.4)		
中度阳性	10(7.3)	3(2.2)		
强阳性	10(7.3)	1(0.7)		
抽搐	17(12.4)	33(24.1)	16.89	<0.001
肢体瘫痪	4(2.9)	16(11.7)	13.03	<0.001
颅神经损害	10(7.3)	33(24.1)	28.99	<0.001
昏迷	6(4.4)	24(17.5)	21.37	<0.001
Babinski 征阳性	14(10.2)	33(24.1)	21.50	<0.001
临床分期				
早期	18(13.1)	3(2.2)	46.88	<0.001
中期	51(37.2)	16(11.7)		
晚期	9(6.6)	40(29.2)		
头颅影像学改变				
无异常	14(10.2)	3(2.2)	5.08	0.024
明显异常	41(29.9)	37(27.0)		
糖皮质激素治疗	72(52.6)	47(34.3)	4.71	0.030
脑脊液蛋白(mg/L)	1320±842	1826±938	-	0.002
住院时间(d)	20±11	8±8	-	<0.001

2.3 多因素分析

将所有自变量进行多元逐步 logistic 回归分析,

结果显示:临床分期、脑膜刺激征和住院时间等 3 个变量是影响近期预后的主要因素,其中临床分期越晚和脑膜刺激征阳性是影响预后的危险因素,而住院时间延长是近期预后的保护性因素。见表 3。

表 3 影响儿童 TBM 近期预后的多元逐步 logistic 分析结果

因素	P 值	OR	95% 可信区间	
			下限	上限
临床分期	<0.001	11.168	3.521	35.426
脑膜刺激征	0.044	4.275	1.043	17.521
住院时间	0.006	0.893	0.825	0.968

3 讨论

本研究中 TBM 患儿多为中晚期(84.7%),PPD 皮试和痰或胃液涂片抗酸染色阳性率低,大部分患儿按照 WHO 推荐采用 HRZS 方案^[6]强化治疗。137 例 TBM 患儿住院期间的近期病死率为 2.9%,均发生于晚期病例,病死率低于相关报道^[3,7],可能原因是本研究中统计的是近期结局中的病死率,未进行院外随访。

本研究中 TBM 患儿入院后经过积极的对症处理和正规的抗结核治疗,近期预后良好的占 56.9%。单因素分析结果显示临床分期越晚、患儿出现了昏迷、Babinski 征阳性、有颅神经损害、肢体瘫痪、抽搐、头颅 CT 或 MRI 有明显异常、脑脊液蛋白量升高等为预后不良的因素,而及时使用糖皮质激素、PPD 皮试反应阳性、住院时间延长与预后良好有关。患儿发病年龄、性别、民族、是否进行了卡介苗接种、结核接触史等因素与预后无关。本研究中的年龄因素是作为连续变量进行分析,未划分年龄阶段,可能是未得出阳性结果的原因。TBM 临床分期已被多个相关研究证实其为一重要的预后因素^[8-10],临床分期越晚,病死率及神经系统后遗症发生率明显增高。Rodrigues 等^[7]所做的回顾性研究也发现入院时昏迷和 PPD 皮试反应阴性与不良预后相关。糖皮质激素的使用已有系统评价肯定其在降低 TBM 死亡率和后遗症发生率中的作用^[11],本研究结果与之相符。Sharma 等^[12]在成人 TBM 的回顾性研究中发现颅神经损害与不良结局相关;有文献报道脑脊液蛋白升高大于 3 g/L,与预后不良有关^[13]。

Paganini 等^[14]在 40 例儿童病例的回顾性分析

中发现 TBM 患儿出现抽搐与病死率密切相关,但 Rodrigues 等^[7]在 141 例儿童病例的回顾性分析结果与之相悖,该结果尚不统一,可能是与纳入的病例数和各临床分期的病例数比例不同有关。Rodrigues 等^[15]研究发现卡介苗接种有利于改善预后,但本研究未得出该结果,具体原因尚不明确,有待进一步研究。肢体瘫痪、头颅影像学的异常表现预示不良预后也在相关研究中得到证实^[10]。

本研究中多因素分析的结果显示 TBM 的临床分期是影响预后的重要因素,并有很高的影响强度,其 OR 值达 11.168(95% CI 3.521 ~ 35.426),与其他相关的研究相类似^[8-10,16-17],临床分期是一个综合性的指标,与昏迷、抽搐等指标相关,在单因素分析和多因素分析中都显示是影响不良预后的因素。而脑膜刺激征在单因素分析中并无统计学意义,但在多因素分析时对结果的影响是显著的($P=0.044$, $OR=4.275$),可能原因是脑膜刺激征是一个综合性的指标,与其他几个因素(如颅神经损害、肢体瘫痪、抽搐等)的相关性显著,在多因素分析时其信息掩盖了其他相关因素。本研究还显示延长住院时间有利于改善近期预后,与其他研究所得结论一致^[18],可能与住院治疗时及时对症处理及合理护理有关。

综上所述,儿童 TBM 早期症状无特异性,就诊时多为中晚期病例,病原学诊断阳性率低,应结合患儿的病史、临床表现、脑脊液检查、放射影像学等多方面进行综合分析,临床高度怀疑 TBM 的病人应争取早期诊断和治疗,适当地延长住院时间有利于改善 TBM 的近期预后。

[参 考 文 献]

[1] 游永红,端木宏谨. 我国儿童结核病流行和防治重点[J]. 中华儿科杂志,2006,44(4):243-245.
[2] 万朝敏,范娟. 儿童结核性脑膜炎的诊断和治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(10):723-726.
[3] 黄星,曾丽. 结核性脑膜炎 240 例临床分析[J]. 临床荟萃,2007,22(11):815-816.
[4] 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(3):167-187.
[5] 江载芳,邓文碧. 肺外结核病[M]//胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学(上册). 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:991-999.
[6] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Publication WHO/CDS/TB/2003[OL]. Geneva: World Health Organization, 2003.
[7] Rodrigues MG, Lin J, Masruha MR, Vilanova LC, Minett TS. Prognostic factors predicting a fatal outcome in HIV-negative children with neurotuberculosis[J]. Arq NeuroPsiquiater, 2010, 68(5):755-760.
[8] Springer P, Swanevelde S, van Toorn R, van Rensburg AJ, Schoeman J. Cerebral infarction and neurodevelopmental outcome in childhood tuberculous meningitis[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2009, 13(4):343-349.
[9] 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.
[10] 杜敏,朱朝敏,陈军华,黄延凤,刘泉波,幸琳琳. 小儿结核性脑膜炎近期预后的影响因素[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(22):1729-1731.
[11] Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis[J]. Cochrane database of systematic reviews (DB/OL) 2008; 1 (CD002244).
[12] Sharma P, Garg RK, Verma R, Singh MK, Shukla R. Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: a retrospective evaluation[J]. Eur J Int Med, 2011, 22(3):289-295.
[13] 王兰桂. 结核性脑膜炎不良转归临床分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2008,15(1):53-62.
[14] Paganini H, Gonzalez F, Santander C, Casimir L, Berberian G, Rosanova MT. Tuberculous meningitis in children: clinical features and outcome in 40 cases[J]. Scand J Infect Dis, 2000, 32(1):41-45.
[15] Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis[J]. Int J Epidemiol, 1993, 22(6):1154-1158.
[16] Delage G, Dusseault M. Tuberculous meningitis in children: a retrospective study of 79 patients, with an analysis of prognostic factors[J]. Can Vet J, 1979, 120(3):305-309.
[17] Hsu PC, Yang CC, Ye JJ, Huang PY, Chiang PC, Lee MH. Prognostic factors of tuberculous meningitis in adults: a 6-year retrospective study at a tertiary hospital in northern Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(2):111-118.
[18] Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6(1):64-70.

(本文编辑:王庆红)