

• 评价与分析 •

异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗结核性脑膜炎的疗效评价:基于 Meta 分析

辛明明 马序竹 林明贵

清华大学北京清华长庚医院感染性疾病科,北京 102218

通信作者:马序竹,Email:mxz@btch.edu.cn

【摘要】 目的 系统评价异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗结核性脑膜炎的临床疗效。**方法** 本研究系统检索了 PubMed、Embase、Cochrane Library 及 Web of Science 等英文数据库,以及中国知网、万方数据和维普数据库等中文数据库,检索时间范围为各数据库建库至 2024 年 4 月,旨在收集关于异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗结核性脑膜炎的临床随机对照试验。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入研究的质量进行严格评价,并运用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析,以确保研究结果的科学性和可靠性。**结果** 本研究共纳入 9 篇文献,涉及 678 例患者。Meta 分析结果显示,鞘内注射组与非鞘内注射组在临床治疗有效率上存在显著差异 ($RR=1.30, 95\%CI:1.21\sim1.41$),鞘内注射组的临床治疗有效率显著高于非鞘内注射组;两组在不良事件发生率上也存在显著差异 ($RR=0.51, 95\%CI:0.33\sim0.78$),非鞘内注射组的不良事件发生率显著高于鞘内注射组。此外,鞘内注射组在降低脑脊液蛋白质水平方面效果更为显著 ($MD=-0.64, 95\%CI:-0.83\sim-0.44$),而在脑脊液葡萄糖水平的变化上,两组差异无统计学意义 ($MD=0.07, 95\%CI:-0.13\sim0.27$)。鞘内注射组在升高脑脊液氯化物水平 ($MD=6.44, 95\%CI:1.59\sim11.29$)和降低脑脊液白细胞数 ($MD=-26.99, 95\%CI:-48.98\sim-5.00$)方面均表现出显著优势。**结论** 常规药物治疗加异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗结核性脑膜炎的临床治疗有效率高于单纯常规治疗方案,且不良事件发生率较低。

【关键词】 结核性脑膜炎;鞘内注射;异烟肼;地塞米松;Meta 分析

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240921-00161

Efficacy evaluation of intrathecal injection of isoniazid combined with dexamethasone in the treatment of tuberculous meningitis: A meta-analysis

Xin Mingming, Ma Xuzhu, Lin Minggui

Department of Infectious Diseases, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Corresponding author: Ma Xuzhu, Email: mxz@btch.edu.cn

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the clinical efficacy of intrathecal injection of isoniazid combined with dexamethasone in the treatment of tuberculous meningitis (TBM). **Methods** A comprehensive search was conducted in English databases, including PubMed, Embase, the Cochrane Library, and Web of Science, as well as Chinese databases such as CNKI, Wanfang Data, and VIP Database. The search time frame spanned from the establishment of each database to April 2024, focusing on clinical randomized controlled trials investigating the efficacy of intrathecal injection of isoniazid combined with dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis. The Cochrane Risk of Bias tool was used to assess the methodological quality of the included studies. Meta-analysis was performed using Review Manager 5.3 software to ensure the scientific validity and reliability of the findings. **Results** A total of 9 studies involving 678 patients were included in this meta-analysis. The results demonstrated a statistically significant difference in clinical efficacy between the intrathecal injection group and the non-intrathecal injection group ($RR=1.30, 95\%CI: 1.21-1.41$), with the intrathecal injection group showing significantly higher clinical efficacy. Additionally, a significant difference was observed in the incidence of adverse events ($RR=0.51, 95\%CI: 0.33-0.78$), with the non-intrathecal injection group exhibiting a higher incidence of adverse events. Furthermore, the

intrathecal injection group was more effective in reducing protein levels of cerebrospinal fluid ($MD=-0.64$, $95\%CI:-0.83$ to -0.44). However, no significant difference was found in the change of glucose levels of cerebrospinal fluid between the two groups ($MD=0.07$, $95\%CI:-0.13$ to 0.27). The intrathecal injection group also showed significant improvements in elevating chloride levels of cerebrospinal fluid ($MD=6.44$, $95\%CI: 1.59-11.29$) and reducing white blood cell counts of cerebrospinal fluid ($MD=-26.99$, $95\%CI: -48.98$ to -5.00). **Conclusions** The combination of conventional drug therapy with intrathecal injection of isoniazid and dexamethasone in the treatment of TBM results in a higher clinical treatment efficacy compared to conventional therapy alone, with a lower incidence of adverse events.

[Key words] Tuberculous meningitis; Intrathecal injection; Isoniazid; Dexamethasone; Meta-analysis

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240921-00161

结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis, TBM) 是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 引起的脑膜非化脓性炎症^[1], 是最严重的肺外结核类型, 其预后差, 具有高致残率和高死亡率的特点, 严重威胁人们的健康, 给全球经济造成巨大影响^[2]。目前, TBM 治疗方案在很大程度上是参照肺结核的治疗, 但尚不明确肺结核治疗方案是否为 TBM 的最佳方案^[3]。2020 年, 中华医学会结核病学分会 TBM 专业委员会撰写发表了《2019 中国中枢神经系统结核病学诊疗指南》(下文简称“指南”)^[4], 指明中枢神经系统结核病的化学治疗遵循肺结核的化学治疗模式, 可选择抗结核药物鞘内注射, 但不推荐常规应用于治疗 (证据级别为 B、II)。由于指南对抗结核药物鞘内注射治疗 TBM 建议的证据不充分, 临床应用存在矛盾, 因此迫切需要明确鞘内注射治疗的疗效。本文在比较常规抗结核药物治疗的基础上, 对异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗 TBM 与非鞘内注射治疗的有效性是否存在差异进行分析, 为临床治疗提供参考。

资料与方法

一、文献的纳入与排除标准

纳入标准: (1) 异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗的 TBM 患者; (2) 随机对照试验, 不限制是否为盲法; (3) 语种限中英文。

排除标准: (1) 文献类型为指南、综述、会议论文、学位论文等类型不符合的文献; (2) 回顾性研究、队列研究等非随机对照试验; (3) 细胞实验、动物实验等非人群研究; (4) 干预人群及措施不符合本

研究纳入标准; (5) 结局指标不明确、计量单位不能转换或不符合纳入要求的文献。

二、TBM 病例情况

1. TBM 诊断标准

临床诊断为 TBM 的患者, 诊断原则^[4]包括: ①获得 MTB 的传统微生物学或核酸扩增试验阳性证据; ②在缺乏颅内病原学诊断依据的情况下, 临床上出现发热、呕吐、易激惹、脑膜刺激征、抽搐、局灶性神经损伤、意识状态改变, 结合脑脊液检验和影像学检查, 进行评分诊断。不限制性别、年龄、种族、个人史等情况。

2. 干预措施

常规抗结核治疗为四联治疗方案, 包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇, 给药途径包括口服或静脉给药, 给药疗程至少为研究观察终点。鞘内给药方案为: 异烟肼 50 mg 或 100 mg+地塞米松 2~5 mg, 2~3 次/周。鞘内注射组 (观察组) 患者采用常规抗结核药物加异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗方案, 非鞘内注射组 (对照组) 患者采用常规抗结核药物治疗方案。

3. 结局指标

结局指标包含临床疗效、脑脊液蛋白质定量、脑脊液葡萄糖、氯化物及白细胞数的定量。临床疗效的定义为: ①有效: 与入院时相比, 体征症状得到较好的改善, 肢体功能、意识功能恢复, 无其他感染和病变; ②无效: 体征症状几乎没有改善, 有并发症出现, 或死亡。可选结局指标为不良事件的发生率, 不良事件定义为在治疗前脏器功能基础上出现新发功能障碍、并发症及死亡等。

三、文献检索

采用计算机检索方式进行,英文数据库包括 PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science,中文数据库包括中国知网、万方数据、维普资讯,筛选与异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗 TBM 有关的随机对照试验;为了补充获取相关文献,同时检索相关的系统综述,手动搜查引用的参考文献。英文检索词为“tuberculous meningitis”“intrathecal injection”“isoniazid”“dexamethasone”,中文检索词为“结核性脑膜炎”“鞘内注射”“异烟肼”“地塞米松”,同时使用 MeSH 词表和自由词进行检索。检索时限为数据库建库至 2024 年 4 月。

四、文献筛选及数据提取

2 名研究者独立进行文献筛选及数据提取,独立审阅与本研究相关文献的标题、摘要和全文,并交叉核对;对于存在歧义的内容,采用讨论或咨询第三方意见的方式进行处理。对于研究内容不确定但有助于本次 Meta 分析的文献,尝试通过电话、电子邮件等方式联系原始研究作者获取。纳入文献的数据提取内容包括:①随机对照试验的基本信息,包括文献发表年份、第一作者、题目等;②研究对象的性别、年龄、数量,干预措施包括基础抗结核治疗(HRZE 方案)和鞘内注射治疗(异烟肼 50 mg 或 100 mg+地塞米松 2~5 mg,2~3 次/周);③纳入文献的结局指标,包括临床疗效、不良事件、治疗前后脑脊液(蛋白质、葡萄糖、氯化物、白细胞数)的指标;④偏倚风险评估的关键要素;⑤最终纳入研究患者的相关数据。

五、文献质量评价

采用 Cochrane 系统评价手册对偏倚风险进行评估,由 2 名研究者独立完成,存在歧义时通过讨论或咨询第三方意见解决。偏倚风险包括随机分配方案的产生、隐藏分组、对患者和医生实施盲法、对结果评价实施盲法、不完整的结果数据、选择性结果报告、其他偏倚。根据偏倚结果的不同,风险等级分为“高风险”“未知风险”“低风险”,其中“未知风险”指文献对偏倚评估未提供足够的或不确定的信息。

本研究同时采用 GRADE 系统,使用

GRADEprofiler 3.6 软件对证据质量进行分级,包括研究局限性、结果不一致性、间接性、结果不精确性和报告偏倚五个方面。证据质量分为高、中、低和极低四个等级,高等级证据表明进一步研究极不可能改变当前效应估计值的可信度,而极低等级证据则表明效应估计值非常不确定。

六、统计学分析

使用 Review Manager 5.3 软件进行统计学分析,二分类变量以相对危险度(RR)、数值资料以均数差(MD)为分析统计量,评价方法采用 95%的可信区间(95% CI), $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。各随机对照试验的异质性使用 I^2 评估,当 $I^2<50\%$ 、 $P>0.10$ 时认为各随机对照试验之间异质性较小,选择分析类型为固定效应模型;反之认为各随机对照试验之间异质性较大,选择分析类型为随机效应模型,同时分析纳入文献的异质性。使用逐一排除文献法进行敏感性分析,确定结果是否稳定可信。绘制漏斗图评估文献的发表偏倚。

结 果

一、文献筛选流程及筛选结果

根据本研究检索策略,检索得到文献 284 篇,去除重复文献 126 篇;剩余文献通过人工阅读题名、摘要,去除与不符合纳入标准文献 119 篇;剩余文献再经过人工阅读全文,去除结局指标不明确或与研究内容不相符文献 30 篇,最终纳入文献 9 篇^[5-13]。

二、纳入文献基本特征

本研究纳入 9 项随机对照试验共 678 例 TBM 患者,其中鞘内注射组(观察组)340 例,非鞘内注射组(对照组)338 例。纳入文献的基本特征见表 1,治疗前后脑脊液化验指标变化见表 2。

三、偏倚风险评估及证据等级评价

根据 Cochrane 系统评价手册对偏倚风险的评估,9 项纳入研究均使用了随机分配的方式,其中 3 项^[7,11-12]随机方式为随机数字表法,其余 6 项仅提及“随机”字样;9 项研究均未提及盲法,但结果判断和测量不受影响;有 3 项研究^[8-10]未描述不良反应;9 项研究均无选择性结果报告和其他偏倚。结合

表 1 纳入文献^[5-13]的基本特征

纳入文献	病例数(例)		平均年龄(范围) (岁)	临床疗法有效率(%)		不良反应发生率(%)	
	鞘注组	对照组		鞘注组	对照组	鞘注组	对照组
何小珊(2013 年)	34	34	32.7	88.24(30/34)	67.65(23/34)	11.76(4/34)	32.35(11/34)
吴廷勇(2013 年)	30	30	35.3(19~74)	93.3(28/30)	66.7(20/30)	13.33(4/30)	36.67(11/30)
尚芙蓉(2017 年)	20	20	39(21~65)	85(17/20)	65(13/20)	20(4/20)	15(3/20)
张世璇(2016 年)	57	57	37.8(22~68)	94.74(54/57)	75.44(43/57)	—	—
朱虹(2007 年)	30	30	—(18~60)	93.3(28/30)	76.7(23/30)	—	—
李科信(2012 年)	50	50	39.4(17~70)	88(44/50)	64(32/50)	—	—
范鹏辰(2019 年)	46	46	39.52(21~68)	89.13(41/46)	71.74(33/46)	8.70(4/46)	26.09(12/46)
闫朝怡(2015 年)	41	41	32.3(25~53)	87.8(36/41)	65.85(27/41)	19.51(8/41)	21.95(9/41)
鲁学明(2014 年)	32	30	27.4(18~51)	90.6(29/32)	66.7(20/30)	6.25(2/32)	16.67(5/30)

表 2 结核性脑膜炎患者治疗前后脑脊液化验指标($\bar{x}\pm s$)

纳入文献	治疗情况	蛋白质(g/L)		葡萄糖(mmol/L)		氯化物(mmol/L)		白细胞数($\times 10^6$)	
		鞘注组	对照组	鞘注组	对照组	鞘注组	对照组	鞘注组	对照组
何小珊 (2013 年)	治疗前	5.24±2.08	5.19±2.11	1.06±0.48	1.07±0.50	92.47±20.28	93.31±21.61	350.27±151.46	352.74±148.85
	治疗后	1.85±1.30	3.57±1.49	1.46±0.38	1.83±0.52	109.53±14.25	98.31±14.68	164.53±60.24	240.36±79.53
吴廷勇 (2013 年)	治疗前	5.23±2.15	5.23±2.15	1.05±0.57	1.08±0.53	92.52±21.10	92.17±20.16	349.15±152.38	353.22±167.23
	治疗后	1.83±1.26	3.62±1.56	1.47±0.53	1.81±0.63	108.34±18.67	99.27±13.27	165.62±59.37	238.51±98.33
尚芙蓉 (2017 年)	治疗前	2.98±0.59	2.93±0.62	1.04±0.75	1.07±0.77	101.2±5.3	102.1±5.1	448±47	451±43
	治疗后	0.27±0.13	0.84±0.33	2.73±0.32	1.96±0.29	122.3±2.7	118.7±3.2	42±19	56±62
张世璇 (2016 年)	治疗前	4.1±1.4	4.2±1.5	1.3±0.4	1.2±0.5	103.2±6.9	102.9±7.6	510.2±140.2	509.9±141.2
	治疗后	0.3±0.1	0.9±0.2	2.7±0.3	2.2±0.4	127.2±5.2	115.4±5.9	60.2±14.3	120.3±21.3
朱虹 (2007 年)	治疗前	5.05±4.48	1.96±2.07	1.08±0.80	1.09±1.04	103.42±8.90	104.23±8.49	341.73±239.65	332.00±337.63
	治疗后	3.67±0.52	1.95±1.52	1.59±0.97	1.62±1.04	108.56±12.89	102.55±9.58	180.73±169.67	177.27±173.69
李科信 (2012 年)	治疗前	3.36±0.49	3.25±0.56	1.20±0.51	1.27±0.35	102.0±6.8	100.0±7.5	335±58	361±55
	治疗后	0.35±0.19	0.71±0.24	2.68±0.31	2.80±0.28	120.0±5.6	123.0±5.6	170±21	184±34
范鹏辰 (2019 年)	治疗前	6.59±2.11	6.61±2.13	1.26±0.34	1.32±0.33	96.35±21.28	96.87±21.32	356.58±103.25	361.54±102.38
	治疗后	3.21±1.01	4.67±1.16	1.89±0.45	1.56±0.41	114.69±25.17	102.67±25.34	158.96±45.29	197.63±46.22
闫朝怡 (2015 年)	治疗前	3.78±0.44	3.67±0.27	1.05±0.11	1.03±0.14	108.15±8.74	104.58±10.03	350.87±35.45	341.41±34.18
	治疗后	0.74±0.06	1.02±0.13	1.52±0.19	1.65±0.14	114.15±10.65	108.62±10.13	194.72±14.63	185.67±18.62
鲁学明 (2014 年)	治疗前	2.53±0.29	2.61±0.32	1.25±0.38	1.21±0.23	101±9	103±8	320±31	316±29
	治疗后	1.42±0.23	1.95±0.24	2.07±0.41	2.01±0.29	119±11	112±9	195±23	237±18

GRADE 系统进行质量评价显示, 临床治疗有效率证据等级高; 脑脊液蛋白质、氯化物和白细胞数的评估因异质性较大, 证据等级中等; 脑脊液葡萄糖评估因置信区间宽且跨越阈值, 证据等级低; 不良事件发生率因部分研究未描述^[8-10], 证据等级中等。

四、Meta 分析结果

1. 临床治疗有效率

以 RR 为效应量, 对纳入的各项研究进行异质性检验, 结果显示异质性较小 ($P=0.990, I^2=0$), 选择固定效应模型进行分析。Meta 分析森林图显示, 治疗 4~8 周后两组 TBM 患者临床治疗有效率的差异

具有统计学意义 ($RR=1.30, 95\%CI: 1.21\sim 1.41$), 鞘内注射组临床治疗有效率高出非鞘内注射组, 见图 1。通过用逐一排除文献法进行敏感性分析, 评估纳入文献对 RR 值合并的影响, 分析显示各研究 RR 值统计学合并的结果是稳定可靠的。

2. 脑脊液蛋白质

以 MD 为效应量, 对纳入的各项研究进行异质性检验, 结果显示异质性较大 ($P=0.001, I^2=68\%$), 选择随机效应模型进行分析。Meta 分析森林图显示, 两组 TBM 患者治疗 4~8 周后脑脊液蛋白质降低的差异具有统计学意义 ($MD=-0.64, 95\%CI: -0.83\sim$

-0.44),鞘内注射组更能有效降低脑脊液蛋白质,见图 2。通过用逐一排除文献法行敏感性分析,评估纳入文献对 MD 值合并的影响,分析显示各研究 MD 值统计学合并的结果是稳定可靠的。

3.脑脊液葡萄糖

以 MD 为效应量,对纳入的各项研究进行异质性检验,结果显示异质性较大($P<0.001$, $I^2=92\%$),选择随机效应模型进行分析。Meta 分析森林图显示,鞘内注射组与非鞘内注射组患者治疗 4~8 周后脑

脊液葡萄糖升高的差异无明显统计学意义 ($MD=0.07$, $95\%CI$: -0.13~0.27),见图 3。通过用逐一排除文献法进行敏感性分析,评估纳入文献对 MD 值合并的影响,分析显示各研究 MD 值统计学合并的结果稳定可靠。

4.脑脊液氯化物

以 MD 为效应量,对纳入的各项研究进行异质性检验,结果显示异质性较大($P<0.001$, $I^2=92\%$),选择随机效应模型进行分析。Meta 分析森林图显示,

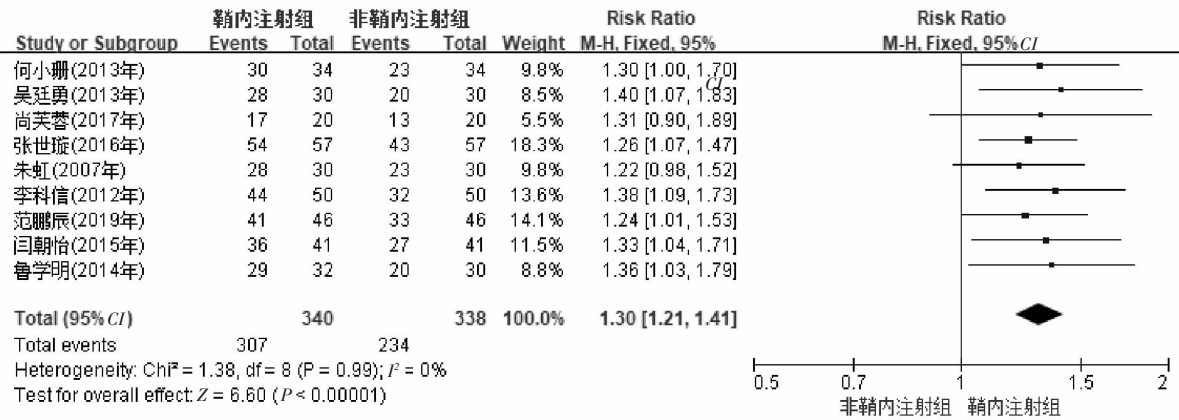


图 1 两组结核性脑膜炎患者治疗有效率比较的 Meta 分析森林图

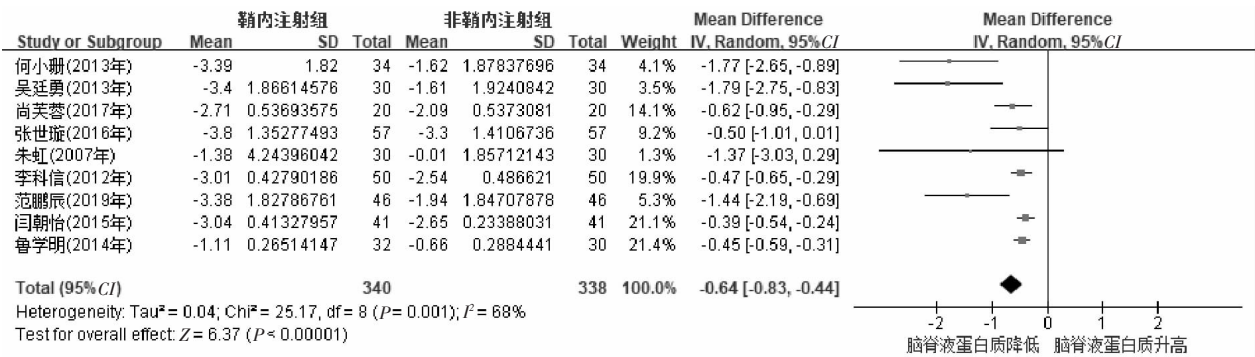


图 2 两组结核性脑膜炎患者脑脊液蛋白质降低比较的 Meta 分析森林图

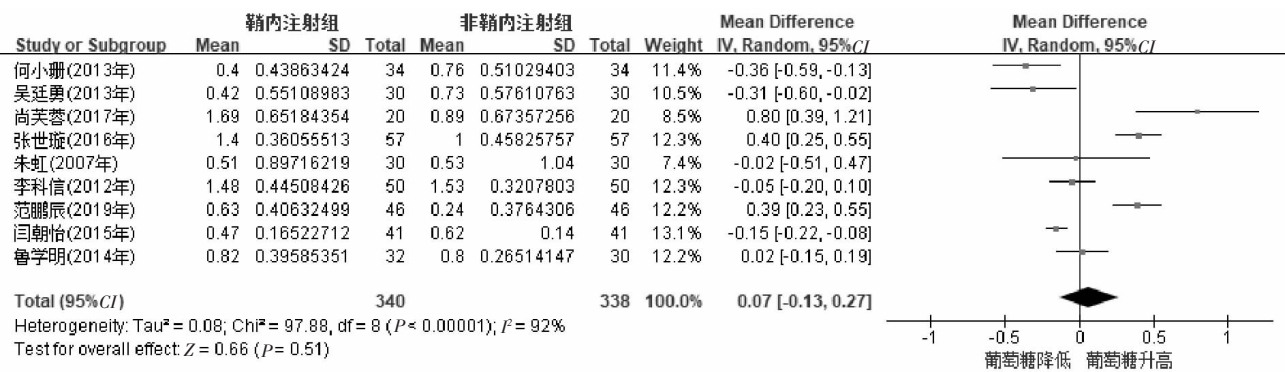


图 3 两组结核性脑膜炎患者脑脊液葡萄糖升高比较的 Meta 分析森林图

两组 TBM 患者治疗 4~8 周后脑脊液氯化物升高的差异具有统计学意义 ($MD=6.44, 95\%CI: 1.59\sim 11.29$), 鞘内注射组更能有效升高脑脊液氯化物, 见图 4。通过用逐一排除文献法进行敏感性分析, 评估纳入文献对 MD 值合并的影响, 分析显示各研究 MD 值统计学合并的结果稳定可靠。

5. 脑脊液白细胞数

以 MD 为效应量, 对纳入的各项研究进行异质性检验, 结果显示异质性较大 ($P<0.001, I^2=81\%$), 选择随机效应模型进行分析。Meta 分析森林图显示, 两组 TBM 患者治疗 4~8 周后脑脊液白细胞数降低的差异具有统计学意义 ($MD=-26.99, 95\%CI: -48.98\sim -5.00$), 鞘内注射组更能有效降低脑脊液白细胞数, 见图 5。通过用逐一排除文献法进行敏感性分析, 评估纳入文献对 MD 值合并的影响, 分析显示各研究 MD 值统计学合并的结果稳定可靠。

6. 不良事件发生情况

共 6 篇文献记录了不良事件的发生, 鞘内注射不良反应包括: 肢体运动感觉障碍 (4 例)、颅神经损害后遗症 (4 例)、头痛加重 (3 例)、脑积水 (1 例); 鞘

内注射基本操作为腰椎穿刺, 是临床常用操作技术, 因操作造成不良事件的发生较为罕见, 本研究不单独进行穿刺不良事件的分析。以 RR 为效应量, 对纳入的各项研究进行异质性检验, 结果显示异质性较小 ($P=0.400, I^2=3\%$), 选择固定效应模型进行分析。Meta 分析森林图显示, 两组 TBM 患者综合不良事件发生率的差异具有统计学意义 ($RR=0.51, 95\%CI: 0.33\sim 0.78$), 非鞘内注射组不良事件发生率高于鞘内注射组, 见图 6。通过用逐一排除文献法进行敏感性分析, 评估纳入文献对 RR 值合并的影响, 分析显示各研究 RR 值统计学合并的结果稳定可靠。

五、发表偏倚评估

对纳入文献绘制漏斗图, 其图形较对称, 可认为本次 Meta 分析发表偏倚较小, 但纳入文献数量较少, 不能完全排除发表偏倚的可能, 见图 7。

讨 论

在世界范围内, 结核病是仅次于 COVID-19 的第二大传染性杀手^[14], TBM 是结肺外核病中最危险的一种, 近年来发病率不断上升, 特别是中老年人, 其临

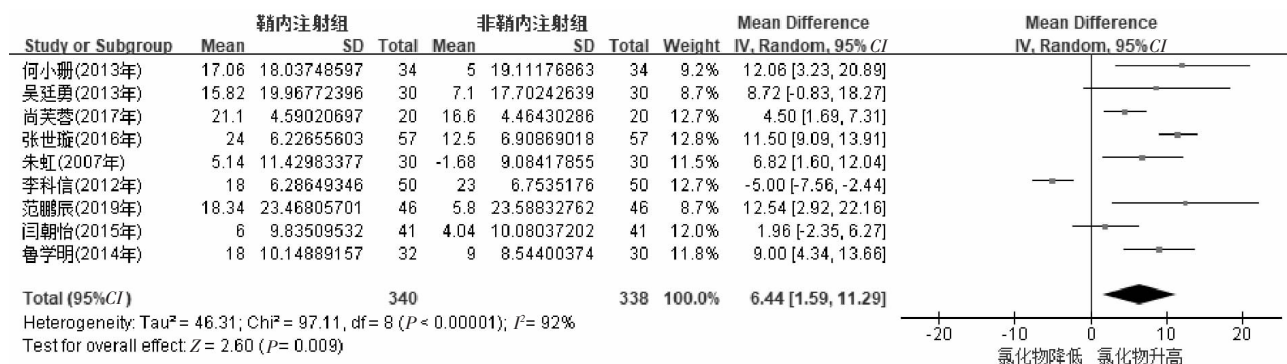


图 4 两组结核性脑膜炎患者脑脊液氯化物升高比较的 Meta 分析森林图

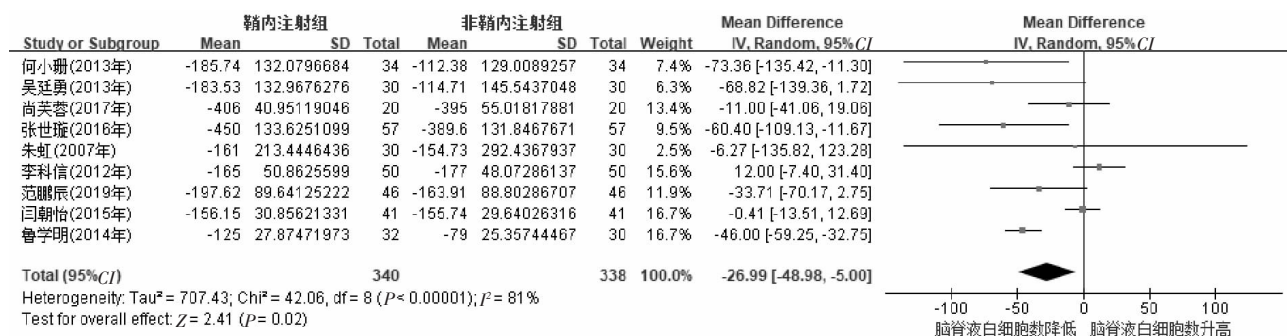


图 5 两组结核性脑膜炎患者脑脊液白细胞数降低比较的 Meta 分析森林图

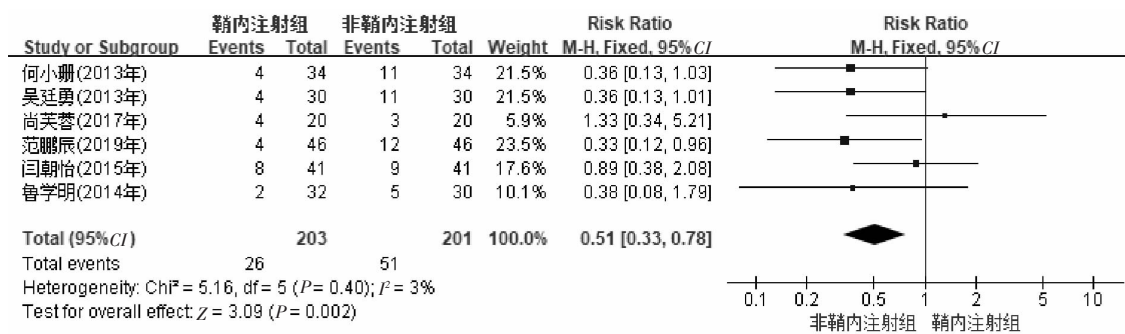


图6 两组结核性脑膜炎患者不良事件发生率比较的 Meta 分析森林图

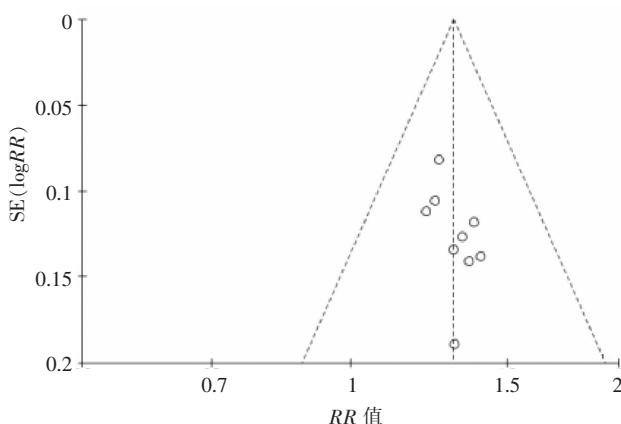


图7 纳入文献发表偏倚漏斗图

床表现严重,预后较差,致残率和死亡率都较高^[2]。TBM 疾病程度严重和进展迅速,因明确微生物诊断仍很困难,延迟治疗与预后不良密切相关,为防止不可逆转的神经功能缺损及降低死亡率,及时有效的治疗尤为重要^[15-16]。

一、TBM 治疗的现状与挑战

目前,TBM 的治疗仍参照肺结核的治疗方案。WHO 建议,TBM 的一线治疗为异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇联合用药强化治疗 2 个月,随后使用异烟肼和利福平治疗不少于 10 个月^[17]。由于药物对中枢神经系统的渗透有限和耐药菌株的出现,以及 TBM 治疗时间长、用药方案复杂,经常出现不良反应、患者依从性差,导致治疗失败^[18-19]。异烟肼虽然具有良好的血脑屏障通透性,但存在个体差异,静脉用药治疗 TBM 不一定能取得较好的疗效。Ashizawa 等^[20]对 1 例 TBM 患者治疗时发现,仅静脉给药治疗,患者脑脊液内未检测到异烟肼的药物浓度。血脑屏障阻碍药物向中枢神经系统的传递,导致

TBM 治疗复杂且效果不佳,因此需要寻找替代给药方法,以确保脑脊液和脑组织中达到最佳药物治疗浓度^[21]。

二、鞘内注射在 TBM 治疗中的应用

鞘内注射抗结核药物是治疗 TBM 的方式之一,药物可直接作用于病变部位,达到有效的药物浓度,此治疗方法可追溯到 1954 年^[22]。异烟肼可用于局部注射,包括胸膜腔、腹腔或椎管内,50~200 mg/次;在治疗 TBM 时可缓慢椎管注入异烟肼 0.1 g/次,1~2 次/周,疗程可根据脑脊液蛋白质及颅压改善情况制定^[23]。然而,反复鞘内注射可能增加医源性感染风险^[4];且鞘内注射需要一定的技术操作,治疗方式尚未标准化,治疗方案的研究十分有限,适应证、药物具体剂量和给药方法也尚未明确,限制了鞘内注射在临床的应用。

三、激素在 TBM 治疗中的辅助作用

目前研究表明辅助应用糖皮质激素可显著改善中枢神经系统感染患者的临床症状,降低死亡率^[24]。WHO 指南^[17]推荐,TBM 患者在治疗时应使用地塞米松或泼尼松龙 6~8 周,使用剂量逐渐减少(强烈推荐);在抗结核治疗的基础上同时接受糖皮质激素治疗的患者,死亡率、严重致残率和疾病复发率均较低。在急性炎症早期,鞘内注射糖皮质激素可增加颅内血管张力,减少充血,降低血管通透性,抑制白细胞,减少炎症因子释放及组织渗出、水肿,改善患者头痛、脑膜刺激、脑水肿、癫痫等神经系统症状;糖皮质激素还可以作用于血脑屏障,促进营养摄取、废物清除和酶促反应^[25]。

四、异烟肼联合地塞米松鞘内注射可改善 TBM 患者预后

本次 Meta 分析纳入 9 项随机对照试验,共计 678 例 TBM 患者,分析结果显示常规药物治疗加异烟肼联合地塞米松鞘内注射 TBM 临床治疗有效率高于单纯常规药物治疗方案,且不良事件发生率较低,异质性小,总体结果稳定可靠,具有参考价值。

TBM 可使脉络丛毛细血管通透性增高,破坏血脑屏障,导致炎性渗出物渗出,进而造成脑脊液循环障碍,脑脊液检查通常出现以下变化^[1]:①压力增高;②白细胞计数为 $(100\sim 500)\times 10^6/L$,部分病例可在 $1\,000\times 10^6/L$ 以上;③蛋白质升高至 $1\sim 2\text{ g/L}$,高者可达 $10\sim 29\text{ g/L}$;④糖 $<2.24\text{ mmol/L}$,部分病例糖含量可正常;⑤氯化物大多低于正常。本次 Meta 分析纳入的 9 篇文献基本特征与其一致。在纳入文献 TBM 患者治疗前后脑脊液的结局指标均显示,鞘内注射组在降低白细胞数和蛋白质,升高葡萄糖和氯化物等方面均优于常规抗结核药物治疗组,说明鞘内注射抗结核药物可以更好地改善毛细血管通透性,保护血脑屏障、减少炎性渗出。Ashizawa 等^[20]报道的 1 例难治性 TBM 患者,尽管接受了全身抗结核和糖皮质激素治疗,但仍有发热、头痛和呕吐等症状,并且病情恶化,经间断腰椎穿刺鞘内注射异烟肼 100 mg 及强的松 20 mg,发热迅速消退,头痛、恶心等症状明显减轻,且未复发。Li 等^[26]进行的一项鞘内注射回顾性研究,实验组患者在全身抗结核治疗的基础上,接受了每周 2 次的鞘内注射异烟肼 50 mg 加强的松 25 mg,结果显示,在全身抗结核和地塞米松治疗的基础上加用鞘内注射异烟肼和强的松有助于改善 TBM 患者的预后。

在本次 Meta 统计分析中,鞘内注射治疗能更有效地降低蛋白质、升高氯化物、降低白细胞数,而鞘内注射治疗在升高葡萄糖方面与常规抗结核治疗没有明显差异,其原因可能与静脉血糖相关。指南^[4]推荐临床诊断 TBM 时,脑脊液糖 $<2.2\text{ mmol/L}$ 或脑脊液糖/同步血糖 <0.5 ,本次研究纳入文献均未提及血糖或脑脊液糖/同步血糖。

五、研究局限性

本研究仍具有一定的局限性:纳入文献的数量较少,总体样本量有限,其中国外文献报道较少,且多为综述、病例报告及回顾性研究,无随机对照试验,而国内文献的结局指标证据质量参差不齐;各项研究年份跨度过大,诊断标准及结局指标参考标准不能保证完全一致,导致多个结局指标的异质性偏高,影响结果的稳定性;异烟肼的药物剂量、治疗频次无统一标准,缺少脑脊液药物浓度检测,鞘内注射异烟肼的药代动力学有待探讨。除剂量对异质性的影响,其他潜在因素如检测试剂(方法)、具体治疗时间、患者疾病严重程度,在现有文献数据中不能进行分析,进一步的异质性来源探索受到限制,需考虑这些因素对异质性的影响。

目前关于异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗 TBM 的 Meta 分析较少,近期发表的 1 篇 Meta 分析同样显示与传统的口服或静脉注射抗结核药物相比,辅助异烟肼联合地塞米松鞘内注射可能减少炎症并改善患者预后,最大限度地提高治疗效果,同时最大限度地减少潜在的不良反应^[27]。与该文相比,本研究纳入标准要求纳入文献必须提及随机分组,且结局指标必须包括临床疗效和脑脊液指标(蛋白质、葡萄糖、氯化物及白细胞数),因此纳入文献有一定差别。本研究着重分析了鞘内注射治疗与脑脊液各项指标的关联,为鞘内注射抗结核药物的临床应用提供了一定的循证依据,今后还需开展更多高质量、过程严谨、标准统一的大样本研究,进一步证实鞘内注射治疗的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 辛明明:研究设计、数据收集与分析、论文撰写;马序竹:研究指导、数据收集、论文修改;林明贵:研究指导、论文批评性审阅

参 考 文 献

- [1] 王吉耀,葛均波,邹和建,等.实用内科学[M].16版.北京:人民卫生出版社,2022:459.
- [2] Xiang ZB, Leng EL, Cao WF, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of metagenomic next-generation sequencing for diagnosing tuberculous meningitis[J]. Front Immunol, 2023, 14:1223675. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1223675.

- [3] Kimuda S, Kasozi D, Namombwe S, et al. Advancing diagnosis and treatment in people living with HIV and tuberculosis meningitis[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2023, 20(6): 379-393. DOI: 10.1007/s11904-023-00678-6.
- [4] 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(7): 400-408. DOI:10.3760/cma.j.cn311365-20200606-00645.
- [5] 何小珊, 朱辉超, 朱文标. 异烟肼、地塞米松鞘内注射联合全身化疗治疗结核性脑膜炎的疗效观察[J]. *黑龙江医学*, 2013, 37(12): 1192-1193. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2013.12.018.
- [6] 吴廷勇. 鞘内注射异烟肼及地塞米松治疗结核性脑膜炎的疗效评价[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(1): 556-557. DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2013.01.244.
- [7] 尚芙蓉, 周宏斌, 詹燕. 抗结核药联合鞘内注射治疗结核性脑脊髓膜炎疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(27): 3037-3039. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.27.025.
- [8] 张世璇. 结核性脑膜炎实施鞘内注射并脑脊液置换术的临床研究[J]. *中国处方药*, 2016, 14(11): 103-104. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2016.11.077.
- [9] 朱虹, 杨红, 李明芹, 等. 鞘内注射异烟肼加地塞米松同时等量生理盐水置换治疗结核性脑膜炎临床疗效观察 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6(10): 45. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2007.10.027.
- [10] 李科信, 王秀芬, 陈玉, 等. 鞘内注射抗结核药物治疗结核性脑膜炎疗效观察[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19(6): 474-475. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2012.06.020.
- [11] 范鹏辰, 王志祺, 赖辉. 异烟肼及地塞米松鞘内注射治疗对结核性脑膜炎病人脑脊液中炎性因子及 IgA、IgG 水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(3): 439-443. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.03.034.
- [12] 闫朝怡. 鞘内注射与静脉滴注给药治疗结核性脑膜炎临床疗效的对比研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(6): 143-145.
- [13] 鲁学明. 脑脊液负流量置换联合鞘内注药治疗结核性脑膜炎临床观察[J]. *中国临床研究*, 2014, 27(5): 552-554. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2014.05.018.
- [14] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023[EB/OL]. [2024-04-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
- [15] Soria J, Chiappe A, Gallardo J, et al. Tuberculous meningitis: Impact of timing of treatment initiation on mortality[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(7): ofab345. DOI: 10.1093/ofid/ofab345.
- [16] 李佐君, 金建敏. 体外受精-胚胎移植流产急性血行播散性肺结核一例并文献复习[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(1): 73-75. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220419-00078.
- [17] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: Treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment [EB/OL]. [2024-04-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>.
- [18] Navarro-Flores A, Fernandez-Chinguel JE, Pacheco-Barrios N, et al. Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2022, 269(7): 3482-3494. DOI: 10.1007/s00415-022-11052-8.
- [19] Dian S, Ganiem AR, van Laarhoven A. Central nervous system tuberculosis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(3): 396-402. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000920.
- [20] Ashizawa N, Kubo R, Tagawa R, et al. Efficacy of intrathecal isoniazid and steroid therapy in refractory tuberculous meningitis[J]. *Intern Med*, 2024, 63 (4): 583-586. DOI: 10.2169/internalmedicine.1917-23.
- [21] da Silva Leite JM, Patriota Y, de La Roca MF, et al. New perspectives in drug delivery systems for the treatment of tuberculosis[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(11): 1936-1958. DOI: 10.2174/0929867328666210629154908.
- [22] Maggi R, Garcia Diaz CJ. La via extratecal en la meningitis tuberculosa del niño tratada con isoniazida-estreptomicina [Intrathecal administration of isoniazid-streptomycin in tuberculous meningitis in children]. *Dia Med*, 1954, 26(4): 100-103.
- [23] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物超说明书用法专家共识 (2023 年更新版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46 (11): 1085-1102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230809-00062.
- [24] Gundamraj S, Hasbun R. The use of adjunctive steroids in central nervous infections [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 592017. DOI: 10.3389/fcimb.2020.592017.
- [25] Lv Z, Liu Y. Clinical research progress on intrathecal glucocorticoids in the treatment of infections: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103 (20): e38123. DOI: 10.1097/MD.00000000000038123.
- [26] Li K, Wang L, Wen L, et al. Intrathecal therapy for tuberculous meningitis: Propensity-matched cohort study[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4): 2693-2698. DOI: 10.1007/s10072-021-05690-5.
- [27] Gao Y, Su J, Ma Y, et al. Efficacy and safety of intrathecal dexamethasone combined with isoniazid in the treatment of tuberculous meningitis: A meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 194. DOI: 10.1186/s12883-024-03701-4.

(收稿日期:2024-09-21)