

## • 临床论著 •

## 结核性脑膜炎合并脑梗死对预后的影响

李海斌 董莘 陈红兵 敖国昆 秦崇

**【摘要】** 目的 评价结核性脑膜炎患者脑梗死的发病率和预后因素。方法 本文回顾性分析我院2005年6月至2011年12月住院治疗的结核性脑膜炎患者的资料。根据MRI表现分为梗死组和无梗死组,评价其预后不良的预测因素。结果 201例结核性脑膜炎纳入本研究。75例合并脑梗死,梗死组有28例(37.3%)死亡,33例(44.0%)严重残疾;无梗死组有2例(1.6%)死亡,12例(9.5%)严重残疾。梗死组的不良预后者明显高于无梗死组( $P < 0.05$ );而无梗死组的预后良好者明显高于梗死组( $P < 0.05$ )。单因素分析,与死亡和严重残疾相关的重要预测因素是偏瘫、视觉受损、新发梗死、多发性梗死、Ⅲ期结核性脑膜炎以及脑积水( $P < 0.05$ )。多元统计分析表明,大脑中动脉供血区梗死与预后差相关( $P < 0.05$ )。结论 合并脑梗死预示结核性脑膜炎患者预后不良。

**【关键词】** 脑膜炎; 结核; 脑梗死; 磁共振成像; 预后

**Prognostic factors of tuberculous meningitis** LI Hai-bin, DONG Xin, CHEN Hong-bing, AO Guo-kun, QIN Chong. Department of Radiology, the 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China  
Corresponding author: DONG Xin, Email: dongxin1963@sina.com

**【Abstract】 Objective** To study the frequency and predictors of infarctions in tuberculous meningitis and its prognostic significance. **Methods** Patients with tuberculous meningitis were retrospectively evaluated from our hospital between 2006.5 and 2011.12. Patients were grouped into infarction and no-infarction according to MRI findings. We evaluated the predictors of infarct and also assessed the effect of stroke on the outcome. **Results** There were 75 patients in infarction group and 126 patients in no-infarction group. Infarction group, 28 cases (37.3%) died, 33 cases (44.0%) with severe disabilities; no-infarction group 2 cases (1.6%) died, 12 cases (9.5%) with severe disabilities. The poor prognosis of the infarction group was significantly higher than the no-infarction group ( $P < 0.05$ ); The good prognosis with no-infarction group was significantly higher than the infarction group ( $P < 0.05$ ). On univariate analysis, significant predictors of death and severe disability were hemiplegia, visual impairment, new infarction, multiple infarction, III phase tuberculous meningitis and hydrocephalus ( $P < 0.05$ ). On multivariate analysis showed that the middle cerebral artery territory infarction associated with poor prognosis ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Infarction in patients with tuberculous meningitis were associated with poor prognosis.

**【Key words】** Meningitis; Tuberculosis; Cerebral infarction; Magnetic resonance imaging; Prognosis

脑梗死是结核性脑膜炎的常见并发症之一。以往的研究发现大约20%的结核性脑膜炎患者在病程中发生脑梗死<sup>[1-2]</sup>。梗死是结核性脑膜炎的特征性影像异常之一。脑梗死既可以无症状,也可以有症状,症状往往表现为偏瘫。据报道,合并脑梗死的结核性脑膜炎患者病死率通常是无梗死者的3倍以上。在幸存者中,缺血性脑损伤的范围是致残的重要因素之一<sup>[1,3-4]</sup>。为此,我们回顾性分析结核性脑膜炎并发脑梗死的预后和转归,评价其预后不良的预测因素。

## 资料和方法

1. 一般资料:本文回顾性分析2005年6月至2011年12月在我院结核研究所住院治疗的结核性脑膜炎患者201例,其中75例合并脑梗死,男42例,女33例。年龄10~69岁,平均30.1岁。

所有患者均进行临床评价。包括血常规,血液生化,红细胞沉降率,尿检,人类免疫缺陷病毒(HIV)血清学检查以及胸片。腰穿检查前,先行增强脑CT或(和)MR扫描。脑脊液检查包括开放压力,常规,生化,细菌,抗酸杆菌染色和培养,聚合酶链反应(PCR)检测分枝杆菌脱氧核糖核酸。印度墨水检测脑脊液以排除隐球菌性脑膜炎。

结核性脑膜炎是根据临床、放射和脑脊液的表现

最后确定。临床表现包括感染证据以及脑膜刺激症状如发烧,头痛,喷射性呕吐,颈项强直等,排除病毒性、化脓性以及真菌性脑膜炎,高度怀疑结核性脑膜炎的诊断。确诊标准包括脑脊液涂片或培养,或聚合酶链式反应结核分枝杆菌阳性或 IgM 酶联免疫吸附试验阳性或符合以下 4 条标准者:(1)脑脊液细胞  $0.2 \times 10^9/L$ ,以淋巴细胞为主,细菌和真菌涂片或培养阴性,蛋白超过  $1 \text{ g/L}$ ;(2)MRI 扫描显示的渗出、脑积水、脑梗死、结核球的证据;(3)中枢神经系统以外的结核证据;(4)对抗结核治疗良好的反应。

2. 检查方法及影像判别:MR 扫描方法:MR 扫描采用 Philips Intera 1.5 T 超导型磁共振仪,采用标准头部正交 SENSE 线圈。扫描方向为横断面、矢状面和冠状面。扫描参数为视野(FOV)230 mm,层厚 5 mm,层距为 1 mm,矩阵  $256 \times 256$ 。常规扫描 T1WI、T2WI、FLAIR、DWI 序列。T1WI 采用自旋回波(SE)序列,TR = 400 ~ 600 ms,TE = 15 ~ 25 ms;T2WI 采用快速自旋回波(TSE)序列,TR = 2000 ~ 4000 ms,TE = 90 ~ 150 ms;FLAIR TR = 6000 ms,TE = 120 ms,TI 2000 ms;DWI TR = 3071 ms,TEd = 95 ms。横断面扫描范围自额窦上缘至颅底水平。增强扫描对比剂使用钆替酸葡甲胺(Gd-DTPA),静脉团注剂量  $0.1 \text{ mmol/kg}$ ,重复平扫层面行 T1WI(参数同 T1WI)横断面、矢状面、冠状面扫描。

脑梗死在 MRI 上被定义为某个血管分布区的异常信号,无占位效应。梗死在 DWI、FLAIR 和 T2 加权上与灰质相比必须为高信号。而在 T1 加权像上与邻近的脑脊液相比必须为低信号。

根据位置、数量和大小对脑梗死进行分类。梗死的位置包括豆状核,内囊前肢、膝部和后肢,外侧丘脑,尾状核,丘脑,小脑,脑干等。按上述标准,腔隙性梗死为位于上述位置最大直径  $< 3 \text{ cm}$  的梗死。由于  $< 3 \text{ mm}$  异常不能可靠地检测,所以本文只分析  $> 3 \text{ mm}$  的梗死。

其他影像学异常,如软脑膜强化(基底池,外侧裂,大脑凸面和室管膜),结核球和脑积水(交通性或梗阻性)也被记录。在钆增强 MRI 上,无论是范围  $> 2 \text{ cm}$  的增厚的软脑膜的局灶性强化,还是广泛线状或不规则的软脑膜强化,均定义为脑膜强化。而沿主要动脉或硬膜静脉窦的细微脑膜强化被忽略不计。脑积水是指脑室扩大,用 Evans 比率(侧脑室额角最大宽度与最大双顶径的比率)表示,  $> 30\%$  和单侧或双侧侧脑室额角大小  $> 2 \text{ mm}$ 。交通性脑积水被定义为脑室扩大,沿脑室脑脊液通路,下至第一颈椎脊髓节段水平,其中包括四脑室流出道和中脑导水管,无梗阻性病变的证据<sup>[5]</sup>。

结核球被定义在 T1 加权图像上低或等信号,T2 加权图像低信号,均匀强化的结节(非干酪性结核);或在 T1 加权图像上低或等信号,在 T2 加权图像等-低信号,显示环形强化(干酪性结核)<sup>[1]</sup>。

3. 治疗:经过评估后,开始抗结核治疗。抗结核方案包括 3 个月的由异烟肼(成人  $300 \sim 600 \text{ mg/d}$ ,儿童  $15 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),利福平(成人  $450 \sim 600 \text{ mg/d}$ ,儿童  $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),吡嗪酰胺(成人  $1500 \text{ mg/d}$ ,儿童  $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )和乙胺丁醇(成人  $750 \sim 1000 \text{ mg/d}$ ,儿童  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )组成的强化治疗,接下来是由异烟肼、利福平和乙胺丁醇组成的 6 个月的巩固治疗。所有患者均接受 4 周的静脉注射地塞米松治疗( $10 \sim 30 \text{ mg/d}$ ),然后改为口服泼尼松治疗 8 周,开始为  $4 \text{ mg/d}$  的总量,每 10 d 递减 1 mg。还提供相应的对症治疗(静脉输液,甘露醇,抗癫痫,镇痛药等)以及口服维生素 B6  $20 \sim 40 \text{ mg/d}$ <sup>[6]</sup>。

4. 随访和评估结果:列入本研究的患者,在第 1、2 和 6 个月进行随访,注意急性脑梗死的发生。最后的结果在 6 个月的治疗结束后,以改良 Rankin 量表(MRS)<sup>[7]</sup>为基础进行了评估:0 分:完全无症状;1 分:尽管有症状,但无明显功能障碍,能完成所有日常工作和生活;2 分:轻度残疾,不能完成病前所有活动,但不需帮助,能照料自己的日常事务;3 分:中度残疾,需部分帮助,但能独立行走;4 分:中重度残疾,不能独立行走,日常生活需要别人帮助;5 分:重度残疾,卧床,二便失禁,日常生活完全依赖他人。

结果分类为“良好”(0,1 分),“一般”(2,3 分)或“严重残疾”(4,5 分)。脑梗死改善被定义为 NIHSS 基线评分减少 1 或  $> 1$  分。同样,脑梗死恶化被定义为 NIHSS 基线评分增加 1 或  $> 1$  分。

5. 统计学分析:所有数据采用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析。计数资料比较使用  $\chi^2$  检验,设定统计显著性, $P < 0.05$ 。

## 结 果

在研究期间,除 7 例因失去随访以及以前曾患脑梗死和最后考虑隐球菌性脑膜炎等其他诊断被排除,201 例患者符合本项标准被纳入。他们最后的观察结果截止至病后 6 个月。

1. 基线特征:所有入选结核性脑膜炎患者被分为有梗死组和无梗死组,11 例初始无梗死者,在治疗期间出现新发梗死灶,最后也纳入梗死组。所有患者无艾滋病病毒测试呈阳性反应,亦无以前曾患脑梗死的证据。其他的流行病学和临床资料以及入选时的 MRI 异常见表 1。

表1 结核性脑膜炎梗死组和无梗死组临床资料以及MRI异常

组别	例数	年龄 [岁, $\bar{x} \pm s$ (范围)]	性别(例)		HIV 阳性 (例)	疾病持续时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	BMRC分期 <sup>[8]</sup> [例, (%) ]		
			男	女			I期	II期	III期
梗死组	75	30 ± 17 (10 ~ 69)	42	33	0	56 ± 49	14 (18.7)	24 (32.0)	37 (49.3)
无梗死组	126	29 ± 14 (8 ~ 68)	69	57	0	44 ± 42	51 (40.5)	39 (31.0)	36 (28.5)
P值		-	-	-	-	-	0.04	0.90	0.04

组别	例数	临床特征						脑脊液				
		发烧、头痛、 喷射性呕吐 [例, (%) ]	癫痫 [例, (%) ]	格拉斯哥 昏迷量表 ( $\bar{x} \pm s$ )	脑膜刺激征 [例, (%) ]	偏瘫 [例, (%) ]	颅神经缺失 [例, (%) ]	视觉受损 [例, (%) ]	正常 (例)	异常 (例)	结核菌 培养阳性 [例, (%) ]	结核菌 PCR阳性 [例, (%) ]
梗死组	75	75 (100.0)	15 (20.0)	12 ± 3	67 (89.3)	44 (48.0)	36 (4.0)	20 (26.7)	0	75	15 (20.0)	23 (30.7)
无梗死组	126	126 (100.0)	21 (16.7)	14 ± 3	73 (57.9)	18 (14.30)	26 (28.9)	5 (4.0)	0	126	18 (14.30)	29 (23.0)
P值		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

组别	例数	MRI异常[例, (%) ]					新发梗死 [例, (%) ]	随访(治疗开始后6个月)[例, (%) ]			
		脑积水	脑膜强化	视交叉强化	结核球	结核性 脑脓肿		良好 (MRS 0,1)	一般 (MRS 2,3)	严重残疾 (MRS 4,5)	死亡
梗死组	75	33 (44.0)	72 (96.0)	22 (29.3)	30 (40.0)	3 (4.0)	11 (14.7)	3 (4.0)	11 (14.7)	33 (44.0)	28 (37.3)
无梗死组	126	31 (24.6)	119 (94.4)	8 (6.3)	39 (31.0)	1 (0.8)	-	57 (45.2)	55 (43.7)	12 (9.5)	2 (1.6)
P值		0.07	0.90	0.03	0.90	0.90	-	0.01	0.04	0.04	0.01

2. 脑梗死发病率和好发部位:共有108例发生脑梗死。梗死组中,36例有局灶性神经功能缺损。44例有偏瘫。75例(37.3%)患者全部有明确的梗死,2例转化为出血性梗死。无梗死组18例偏瘫,36例颅神经缺失和5例视觉受损可能为脑结核球和结核性脑脓肿所致。11例患者在随访中发生梗死。50例(66.7%)脑梗死患者的病变位于尾状核、内囊前肢、膝部及前内侧丘脑。30例(40%)患者的影像学发现为多发性梗死。其余患者梗死位置为外侧丘脑、脑干和皮质。66例(88%)梗死累及大脑中动脉供血区。见图1,2。

3. 脑梗死患者预后:梗死组有28例(37.3%)死亡(图3)(中位生存数42d,范围12~90d),33例(44.0%)严重残疾(图3);无梗死组有2例(1.6%)死亡,12例(9.5%)严重残疾(图3)。梗死组的不良预后(严重残疾和死亡)者明显高于无梗死组,而无梗死组的预后良好(良好和一般)者明显高于梗死组。与死亡和严重残疾相关的重要预测因素是偏瘫、视觉受损、新发梗死、多发性梗死、III期结核性脑膜炎、脑积水以及大脑中动脉供血区梗死(表2)。

## 讨 论

本文37.3%的结核性脑膜炎患者在病程中发生脑梗死。Lan等<sup>[9]</sup>报道47%的台湾结核性脑膜炎患者发生梗死。Chan等<sup>[10]</sup>报道观察到30%的患者有脑梗死。

表2 梗死组与死亡和严重残疾相关的重要预测因素

参数	相对危险度(95% CI)	P值
偏瘫	1.08 (1.00 ~ 1.17)	0.050
颅神经缺失	1.11 (0.97 ~ 1.27)	0.072
视觉受损	1.12 (0.92 ~ 1.35)	0.015
新发梗死	1.94 (0.49 ~ 7.76)	0.001
多发性梗死	1.73 (0.91 ~ 3.29)	0.002
III期结核性脑膜炎	1.32 (0.95 ~ 1.83)	0.001
脑积水	1.56 (0.91 ~ 2.44)	0.002
大脑中动脉供血区梗死	1.26 (0.89 ~ 1.79)	0.023

其中9例患者有梗死症状,3例无症状。Koh等<sup>[11]</sup>报道22%的患者有脑梗死。急性期常规使用扩散加权序列,可能发现更多的梗死数量<sup>[12]</sup>。本文最常见的梗死位置是尾状核、内囊前肢、膝部及前内侧丘脑,与其他文献相似<sup>[9-13]</sup>。结核性脑膜炎更频繁地累及前脑循环。其中大脑中动脉供血区最易受累<sup>[1]</sup>。常见的大脑中动脉供血区受累可能是因为严重的基底池渗出性脑膜炎,特别是累及外侧裂,从而侵犯大脑中动脉的节段。然而,椎基底动脉系统同样被基底池分泌物所围绕,却不知何故很少受累。

结核性脑膜炎合并脑梗死通常被认为是预后较差的因素之一。Kalita等<sup>[14]</sup>的研究显示,脑梗死预示3个月的治疗效果不佳。有研究显示儿童结核性脑膜炎

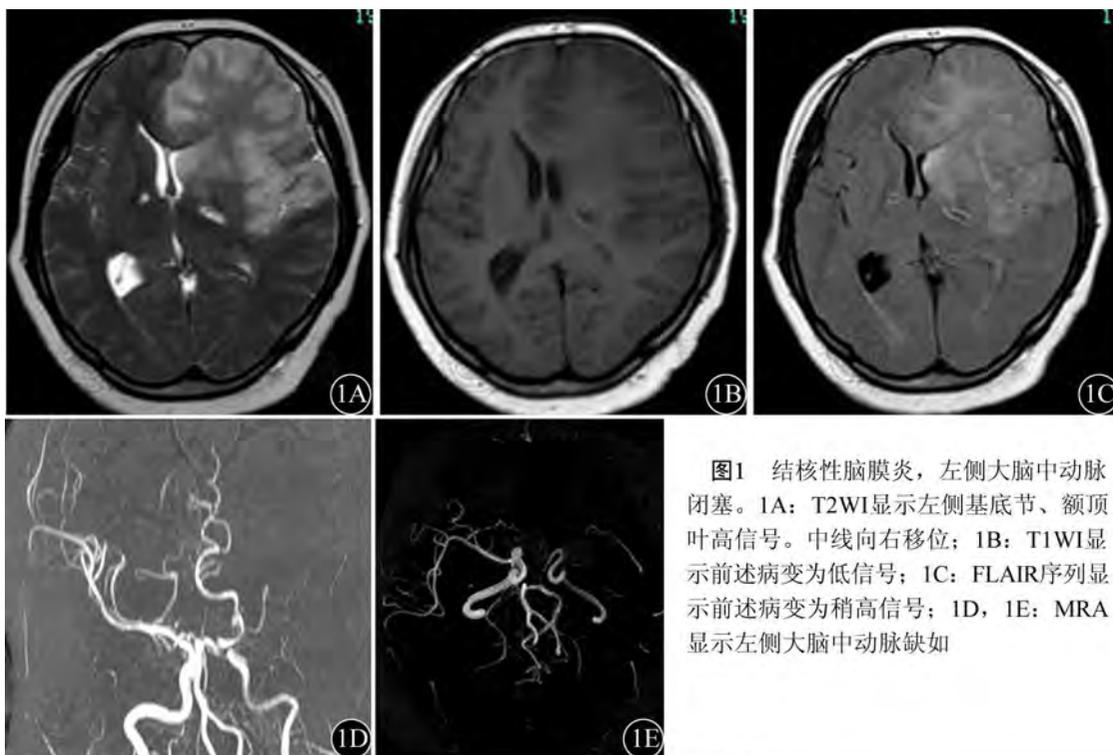


图1 结核性脑膜炎，左侧大脑中动脉闭塞。1A：T2WI显示左侧基底节、额顶叶高信号。中线向右移位；1B：T1WI显示前述病变为低信号；1C：FLAIR序列显示前述病变为稍高信号；1D，1E：MRA显示左侧大脑中动脉缺如

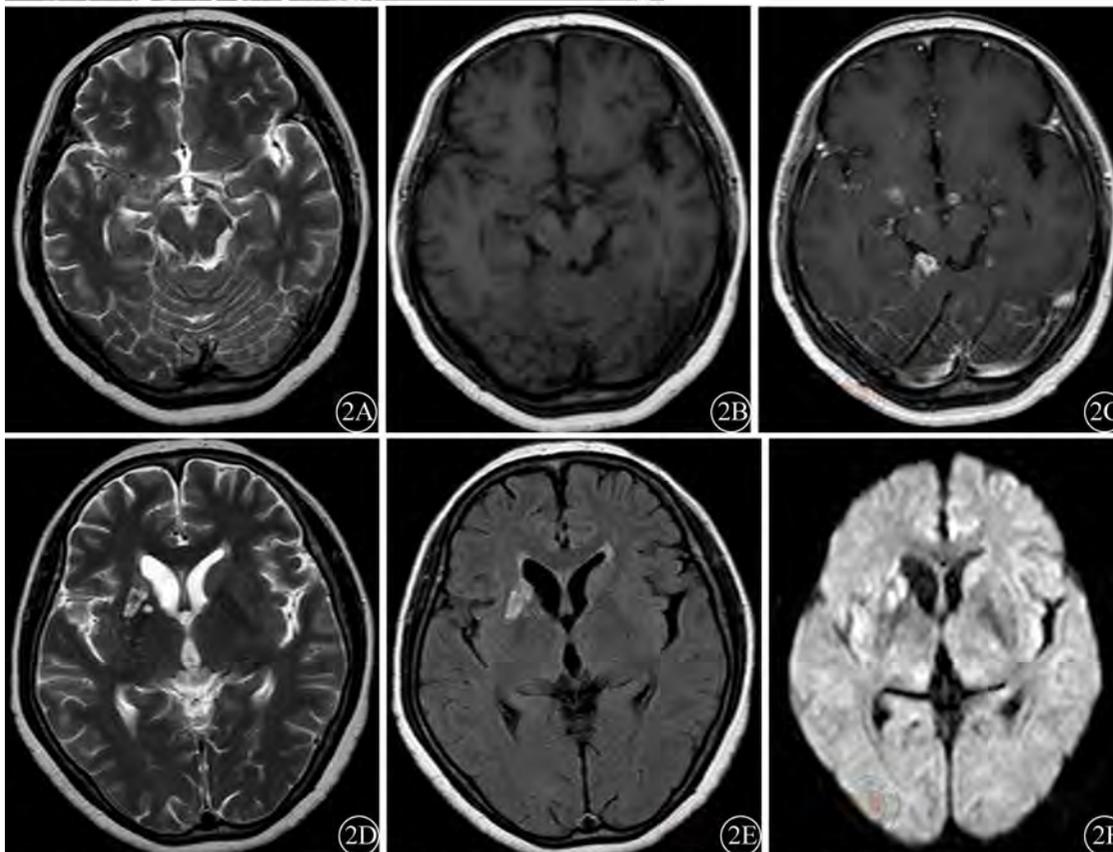


图2 结核性脑膜炎，基底池、右侧外侧裂池结核性肉芽肿，右侧尾状核脑梗死。2A：T2WI显示基底池、右侧外侧裂池高信号；2B：相应T1WI显示前述病变为低信号；2C：GDPA-T1WI增强扫描显示基底池、右侧外侧裂池、部分前纵裂池脑膜明显强化；2D：T2WI显示右侧尾状核头部高信号；2E（FLAIR序列），2F（DWI）：右侧尾状核头部高信号

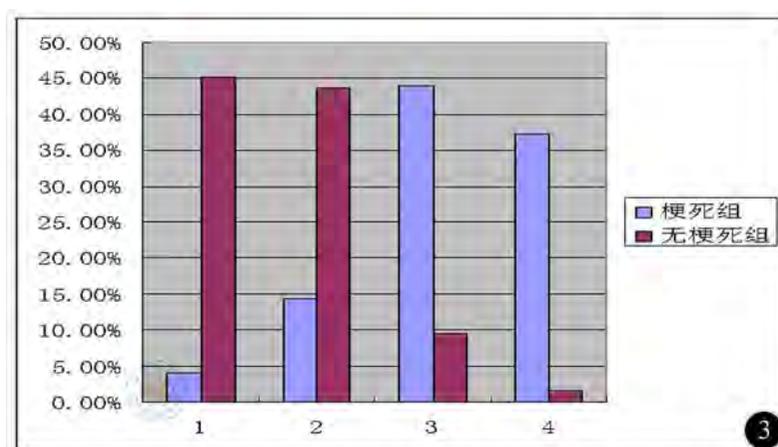


图3 随访(治疗6个月后)结果图。1: 良好; 2: 中间; 3: 严重残疾; 4: 死亡

发生脑梗死可以预测治疗6个月后发生神经发育不良,单发基底节区梗死与随访6个月的运动残障无关,而多发梗死或双侧梗死与随访6个月的运动残障相关<sup>[15]</sup>。本研究显示,梗死组中预后不良者明显高于无梗死组,而无梗死组中预后良好者明显高于梗死组,说明有无梗死对患者的预后至关重要。梗死尤其是大脑中动脉供血区梗死,与6个月后的预后不良密切相关。然而,本研究还发现,结核性脑膜炎的结果还与许多其他因素有关,如偏瘫、视觉受损、新发梗死、多发性梗死、Ⅲ期结核性脑膜炎以及脑积水。

结核性脑膜炎的血管并发症是因为基底池渗出和脑膜炎症。血管并发症可以矛盾的发生,甚至发生在抗结核药物治疗后,也许提示免疫机制的参与<sup>[16]</sup>。Willis环的血管炎性改变是结核性脑膜炎血管并发症最可能的原因。渗出性基底的脑膜炎导致血管狭窄,痉挛压缩,动脉周围炎,甚至坏死性动脉周围炎。这些改变累及动脉血流,导致缺血和梗死<sup>[16]</sup>。

在最近的一项研究观察到,皮质类固醇可能通过减少积水和预防梗死而影响结核性脑膜炎结果<sup>[17]</sup>。本文研究表明,抗结核化疗和皮质类固醇,对停止脑血管并发症恶化可能是无效的。因为尽管应用了抗结核药物治疗和地塞米松,仍有11例发生脑梗死。本文重点观察了结核性脑膜炎患者中风的结果。希望可以促使进一步研究的合理性以及靶向治疗,以预防结核性脑膜炎患者脑梗死的发生和进展。

总之,目前的研究显示,结核性脑膜炎患者合并脑梗死是一种严重的并发症。结核性脑膜炎合并脑梗死预后不良的重要预测因素是偏瘫、视觉受损、新发梗死、多发性梗死、Ⅲ期结核性脑膜炎以及脑积水。梗死尤其是大脑中动脉供血区梗死,与6个月后的不良预后高度相关。

### 参 考 文 献

- [1] Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci*, 2011, 303: 22-30.
- [2] Dalal PM. Observations on the involvement of cerebral vessels in tuberculous meningitis in adults. *Adv Neurol*, 1979, 25: 149-159.
- [3] Sharma P, Garg RK, Verma R, et al. Predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: a retrospective evaluation. *Eur J Intern Med*, 2011, 22: 289-295.
- [4] Nourse P, Schoeman JF, van der Merwe PL. Does cerebral perfusion pressure influence outcome in children with tuberculous meningitis? *Dev Med Child Neurol*, 2004, 46: 357-360.
- [5] O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, et al. Frontal and occipital horn ratio: A linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*, 1998, 29: 245-249.
- [6] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 411-415.
- [7] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel Index and modified Rankin Scale in acute stroke trials. *Stroke*, 1999, 30: 1538-1541.
- [8] British Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *BMJ*, 1948, 1: 582-597.
- [9] Lan SH, Chang WN, Lu CH, et al. Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *Q J Med*, 2001, 94: 247-253.
- [10] Chan KH, Cheung RT, Lee R, et al. Cerebral infarcts complicating tuberculous meningitis. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 19: 391-395.
- [11] Koh SB, Kim BJ, Park MH, et al. Clinical and laboratory characteristics of cerebral infarction in tuberculous meningitis: a comparative study. *J Clin Neurosci*, 2007, 14: 1073-1077.
- [12] Shukla R, Abbas A, Kumar P, et al. Evaluation of cerebral infarction in tuberculous meningitis by diffusion-weighted imaging. *J Infect*, 2008, 57: 298-306.
- [13] van Well GT, Paes BF, Terwee CB, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics*, 2009, 123: e1-8.
- [14] Kalita J, Misra UK, Nair PP. Predictors of stroke and its significance in the outcome of tuberculous meningitis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18: 251-258.
- [15] Springer P, Swanevelder S, van Toorn R, et al. Cerebral infarction and neurodevelopmental outcome in childhood tuberculous meningitis. *Eur J Paediatr Neurol*, 2009, 13: 343-349.
- [16] Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, et al. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *J Infect*, 2009, 59: 156-166.
- [17] Thwaites GE, Macmullen-Price J, Tran TH, et al. Serial MRI to deter-

mine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis; an observational study. Lancet Neurol, 2007, 6: 230-236.

(收稿日期:2012-04-27)

(本文编辑:戚红丹)

李海斌,董莘,陈红兵,等. 结核性脑膜炎合并脑梗死对预后的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(10):4263-4268.



中華醫學會