

儿童结核性脑膜炎临床特点及预后的危险因素分析*

李贞元^{1,2} 郝继航^{1,2} 朱渝^{1,2} 廖琼^{1,2} 万朝敏^{1,2}

(1. 四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041; 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

【摘要】 **目的** 分析儿童初诊结核性脑膜炎(TBM)的临床特点及该疾病预后的影响因素。**方法** 回顾性分析 2011 年 6 月~2019 年 6 月四川大学华西第二医院初诊为“结核性脑膜炎(包括结核性脑膜脑炎)”住院患儿的临床资料。**结果** 共纳入患儿 94 例,结核性脑膜炎 80 例(85.1%),结核性脑膜脑炎 14 例(14.9%)。其中确诊病例 1 例(1.1%),高度疑似病例 76 例(80.8%),疑似病例 17 例(18.1%)。TBM 的第 I 期、II 期、III 期的病例分别为 28 例(29.8%)、32 例(34.0%)、34 例(36.2%)。根据儿童脑功能分类量表(PCPC)进行评分后,预后良好(PCPC 评分 ≤ 3 分)的病例为 59 例(62.8%),预后不良(PCPC 评分 > 3 分)的病例为 35 例(37.2%),其中死亡病例为 3 例(3.2%),均来自于 TBM 的第 III 期。单因素分析显示抽搐、意识改变、外周神经功能受损、脑膜刺激征阳性、Babinski 征阳性、颅神经损害、脑脊液糖含量下降、脑积水、合并颅外结核、入院时 GCS 评分低、入院时 TBM 的分期晚与患儿预后不良相关(均 $P < 0.05$)。多因素分析发现 TBM 的第 III 期为预后的危险因素。**结论** 儿童 TBM 预后不良的比例较高,采用新型检验技术及对合并颅外结核患者积极进行脑脊液检查有助于早期诊断,对怀疑诊断为 TBM 且病情进展快的儿童积极进行经验性抗结核治疗有助于早期治疗。TBM 的第 III 期为预后的危险因素,早期诊断及治疗可改善疾病预后。

【关键词】 结核性脑膜炎;结核性脑膜脑炎;临床特征;儿童;预后

【中图分类号】 R725.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 013

Analysis of clinical characteristics and risk factors for prognosis in children with tuberculous meningitis

LI Zhenyuan^{1,2}, JIA Jihang^{1,2}, ZHU Yu^{1,2}, LIAO Qiong^{1,2}, WAN Chaomin^{1,2}

(1. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children Sichuan University, Ministry of Education, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 **Objective** It was aimed to analyze the clinical characteristics of the children with initially-diagnosed tuberculous meningitis (TBM) and their prognostic risk factors. **Methods** The clinical data of hospitalized children with initially-diagnosed tuberculous meningitis (including tuberculous meningoencephalitis) between June 2011 and June 2019 were retrospectively analyzed. **Results** A total of 94 children were included, including 80 cases of TBM (85.1%) and 14 cases of tuberculous meningoencephalitis (14.9%). Among the children, there were 1 confirmed case (1.1%), 76 probable cases (80.8%), and 17 possible cases (18.1%). Regarding of TBM staging, there were 28 (29.8%), 32 (34.0%) and 34 (36.2%) cases at stage I, II and III, respectively. According to Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC), there were 59 cases (62.8%) with a favourable prognosis (PCPC score ≤ 3) and 35 cases (37.2%) with a poor prognosis (PCPC score > 3). In addition, 6 out of 94 cases (6.4%) died finally and all of them were at stage III of TBM. Univariate analysis showed that convulsions, altered consciousness, impaired peripheral nerve function, positive signs of meningeal irritation, positive Babinski's sign, damaged cranial nerves, decreased glucose level in cerebrospinal fluid (CSF), hydrocephalus, extracranial tuberculosis, low GCS score and advanced stage of TBM at admission were all associated with the poor prognosis of the cases ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that stage III of TBM (OR =

基金项目:国家十三五传染病重大专项(2018ZX10103001);四川省科技厅重点项目(2020YFS0042)

通信作者:万朝敏, E-mail: Wcmo0220@136.com

引用本文:李贞元,郝继航,朱渝,等.儿童结核性脑膜炎临床特点及预后的危险因素分析[J].西部医学,2022,34(5):699-704. DOI:10. 3969/

j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 013

22.948, 95% CI 1.880~280.113) was an independent risk factor for prognosis of the cases. **Conclusion** A big proportion of TBM patients has presented with a poor prognosis. The use of new testing techniques and active cerebrospinal fluid examinations for patients with extracranial tuberculosis can help early diagnosis. Active empirical anti-tuberculosis treatment for children who were suspected of being diagnosed with TBM and whose disease was progressing quickly can help early treatment. Stage III of TBM was a risk factor for prognosis of the cases. Early diagnosis and treatment would be beneficial for improving the prognosis of TBM.

【Key words】 Tuberculous meningitis; Clinical characteristics; Children; Prognosis

世界卫生组织(WHO)2020 年全球结核报告指出,结核病是损害全球人口健康的主要原因,是世界排名前十的死亡原因之一(2019 年全球有 140 万人死于结核病),同时也是单一病原体感染致死的首位病因。2019 年全球估计有 1000 万人新患结核病,其中儿童结核病例占 12%,全球三分之二的结核病患者来自于下八个国家:印度(26%),印度尼西亚(8.5%),中国(8.4%),菲律宾(6.0%),巴基斯坦(5.7%),尼日利亚(4.4%),孟加拉国(4.4%)和南非(3.6%)^[1]。结核性脑膜炎(Tuberculous meningitis, TBM)发病率报道较少, Wilkinson 等^[2]在 2017 年的文献中报道估计每年有 10 万多例新病例发生。TBM 是最严重的一种肺外结核病,2019 年全球的肺外结核发病率为 16%,发病率从西太平洋区域的 8%至东地中海区域的 24%不等^[1],儿童结核病中肺外结核病发病率高(约 25%)^[3],其中 TBM 发病率比成人高。尽管对儿童 TBM 患者进行了规律的抗结核治疗,但仍有一半以上的患者死亡或遗留严重的神经功能缺损^[4-5]。既往已有较多关于儿童 TBM 预后危险因素的研究,均纳入已进行抗结核治疗的病例,由于抗结核治疗会影响患者的临床表现及辅助检查结果,从而影响患者的诊断及预后分析,故本研究把初诊 TBM 的患儿作为研究对象,总结其临床特点,分析影响预后的相关因素,从而提高临床医生对儿童 TBM 的临床特点的认识,提高诊疗水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2011 年 6 月~2019 年 6 月收入四川大学华西第二医院小儿感染科住院治疗的出院诊断为“结核性脑膜炎(包括结核性脑膜脑炎)”的患儿为研究对象。纳入标准:①年龄小于 14 岁,大于 28 天的儿童。②符合《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》^[6]的诊断标准。③初次诊断为 TBM。排除标准:①外院诊断为结核病,并已经进行抗结核治疗的患儿。②临床资料不全的患儿。③不能排除其他原因的脑膜炎。本临床研究已通过医学伦理学审核,研究对象均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 数据搜集 通过电子病历及门诊病历收集

TBM 患儿的临床资料及随访结果。根据《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》进行 TBM 的分期, TBM 的第 I 期:格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)为 15 分且无局灶性神经损伤表现。TBM 的第 II 期:GCS 为 11~14 分,或 GCS 为 15 分伴局灶性神经损伤的表现。TBM 的第 III 期:GCS ≤ 10 分^[7-8]。收集患儿临床资料:①基本信息:性别、入院时年龄、民族、结核接触史、卡介苗接种史、临床诊断、诊断分组(根据《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》^[6],把病例分为确诊病例、高度疑似病例、疑似病例)。②临床表现:入院时的 TBM 分期、入院时的 GCS 评分、入院前病程、是否合并颅外结核、入院时儿童脑功能分类量表(Pediatric Cerebral Performance Category, PCPC)评分(参考 Dhawan 等^[9]的标准)、症状[发热、盗汗、头痛、咳嗽(≥2 周)、呕吐、乏力、腹胀、意识改变、性格改变、腹泻、腹痛、体重减轻/不增、抽搐]、体征(Babinski 征、脑膜刺激征、外周神经功能受损、颅神经损害)。③辅助检查:结核菌素试验(PPD 皮试)、痰/胃液查抗酸杆菌、外周血(红细胞计数、血白蛋白、血钠、血钾)、脑脊液(外观、蛋白、糖、氯化物、LDH、有核细胞计数)、头颅影像学征象(脑积水、脑结核瘤、脑梗死、增强前颅底高密度/高信号影)。④治疗:抗结核治疗方案、糖皮质激素的应用、是否手术治疗。

1.2.2 预后评估 根据患儿出院时判断 TBM 预后情况,运用 PCPC 对预后进行评估。1~3 分为预后良好;4~6 分为预后不佳。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料用频数和百分比(%)表示;正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。在不同结局之间的单因素分析中,如果单因素为分类变量,选择卡方检验或 Fisher 确切概率法进行单因素筛查,如单因素是连续性变量,服从正态分布则选用独立样本 t 检验,不服从正态分布则选择两个独立样本的非参数检验。通过单因素分析得出的与 TBM 长期不良预后有相关性的指标纳入多因素分析,统计方法选用二元 logistics 分析。用比值比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(Confidence interval, CI)进行评价。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患儿的基本信息 纳入患儿共计 236 例, 排除外院诊断为结核病并进行抗结核治疗的病例、临床资料不全的病例及不能排除其他原因的脑膜炎, 本研究共纳入 94 例。男性 56 例, 女性 38 例, 男女比例为 1.47:1, 发病年龄中位数为 6.8 岁(2.9 岁~10.0 岁); 汉族 40 例(42.6%), 藏族 39 例(41.5%), 彝族 15 例(16.0%); 80 例(85.1%) 诊断为结核性脑膜炎, 14 例(14.9%) 诊断为结核性脑膜脑炎; 1 例(1.1%) 确诊病例, 76 例(80.8%) 高度疑似病例, 17 例(18.1%) 疑似病例。28 例(29.8%) TBM 的第 I 期, 32 例(34.0%) TBM 的第 II 期, 34 例(36.2%) TBM 的第 III 期。本研究住院期间死亡 3 例, 病死率为 3.2%, 均为 TBM 的第 III 期患儿。

2.2 临床表现及辅助检查 本研究中入院时 GCS 评分范围为 3 分~15 分, 中位数为 13 分。入院前病程范围为 1 天~60 天, 中位数为 14 天。入院时 69 例(73.4%) PCPC 评分 ≤ 3 分, 25 例(26.6%) PCPC 评分 > 3 分。临床表现中: 最常见的症状为发热, 其次为呕吐、头痛、意识改变; 最常见的体征为脑膜刺激征阳性, 其次为 Babinski 征阳性。PPD 皮试阳性率及痰/胃液抗酸杆菌阳性率均较低。在外周血检查无明显异常。脑脊液检查中: 脑脊液外观无色透明较多, 脑脊液蛋白含量、LDH 含量及有核细胞数升高, 脑脊液糖含量、脑脊液氯化物下降。头颅影像学征象: 脑积水最常见, 其次为增强前颅底高密度/高信号、脑梗死、脑结核瘤。合并颅外结核有 82 例(87.2%), 其中 78 例(83.0%) 合并肺结核, 15 例(16.0%) 合并腹腔结核, 3 例(3.2%) 合并结核性胸膜炎, 3 例(3.2%) 合并淋巴结结核, 1 例(1.1%) 合并脊髓结核, 合并脊柱结核、结核性心包炎、关节结核各 1 例(1.1%)。见表 1、表 2。

2.3 治疗及预后 本研究中 63 例(67.0%) 采用 HRZE 抗结核治疗, 31(33.0%) 例采用 HRZS 抗结核治疗; 84 例(89.4%) 采用糖皮质激素治疗, 4 例(4.3%) 行手术分流治疗。所有患儿进行预后评估, 其中 59 例(62.8%) 预后良好(PCPC 评分 ≤ 3 分), 35 例(37.2%) 预后不良(PCPC 评分 > 3 分)。

2.4 影响儿童 TBM 预后的单因素分析结果 纳入患者中, 59 例(62.8%) 预后良好(PCPC 评分 ≤ 3 分), 35 例(37.2%) 预后不良(PCPC 评分 > 3 分), 单因素分析结果显示: 抽搐、意识改变、外周神经功能受损、脑膜刺激征、Babinski 征、颅神经损害、脑脊液糖含量、脑积水、是否合并颅外结核、入院时 GCS 评分、入院时 TBM 分期在两组之间均有统计学差异($P < 0.05$)。见表 3~5。

表 1 TBM 儿童的临床表现 [$n(\times 10^{-2})$]

项目	数值
结核接触史	36(38.3)
卡介苗接种史	
是	37(39.4)
否	42(44.7)
不详	15(16.0)
发热	82(87.2)
盗汗	11(11.7)
头痛	51(54.3)
咳嗽(≥ 2 周)	24(25.5)
呕吐	63(67.0)
乏力	7(7.4)
腹胀	2(2.1)
意识改变	48(51.1)
性格改变	10(10.6)
腹泻	2(2.1)
腹痛	10(10.6)
体重减轻/不增	33(35.1)
抽搐	23(24.5)
体征	
Babinski 征阳性	46(48.9)
脑膜刺激征阳性	76(80.9)
外周神经功能受损	38(40.4)
颅神经损害	25(26.6)

表 2 TBM 儿童的实验室及头颅影像学检查结果 [$n(\times 10^{-2})$]

辅助检查	数值
PPD 皮试	
阳性~强阳性	17(18.1)
阴性	64(68.1)
未做	13(13.8)
痰/胃液查抗酸杆菌	5(5.3)
外周血($\bar{x} \pm s$)	
红细胞计数/ $10^{12} \cdot L^{-1}$	4.60 \pm 0.61
血白蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	39.51 \pm 5.07
血钠/ $mmol \cdot L^{-1}$	131.19 \pm 7.09
血钾/ $mmol \cdot L^{-1}$	4.08 \pm 0.70
脑脊液	
无色透明	79(84.0)
蛋白/ $mg \cdot L^{-1}$	1198.70(170.7~5000.0)
糖/ $mmol \cdot L^{-1}$	1.30(0.04~4.45)
氯化物/ $mmol \cdot L^{-1}$	114.0 \pm 7.5
LDH/ $U \cdot L^{-1}$	53.50(8.03~1234.0)
有核细胞/ $\times 10 \cdot L^{-1}$	84.00(0.0~19700.0)
头颅影像学征象	
脑积水	57(60.6)
脑结核瘤	2(2.1)
脑梗死	4(4.3)
增强前颅底高密度/高信号影	34(36.2)

表 3 关于患儿的基本信息影响 TBM 预后的单因素分析 [$n(\times 10^{-2})$]
Table 3 Univariate analysis of the influence of basic information about the patient on the prognosis in children with TBM

变量	预后不良($n=35$)	预后良好($n=59$)	P
性别			
男	23(65.7)	33(55.9)	0.350
女	12(34.3)	26(44.1)	
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$]/岁	4.819(2.658~8.4)	7.367(3.025~12)	0.076
民族			
藏族	15(42.9)	24(40.7)	0.083
汉族	11(31.4)	29(49.2)	
彝族	9(25.7)	6(10.2)	
结核接触史	11(31.4)	25(42.4)	0.291
卡介苗接种			
是	14(40.0)	23(39.0)	0.943
否	16(45.7)	26(44.1)	
不详	5(14.3)	10(16.9)	
临床诊断			
结核性脑膜	28(80.0)	52(88.1)	0.284
结核性脑膜脑炎	7(20.0)	7(11.9)	
诊断分组			
确诊病例	1(2.9)	0(0.0)	0.424
高度疑似病例	28(80.0)	48(81.4)	
疑似病例	6(17.1)	11(18.6)	

表 4 关于临床表现影响儿童 TBM 预后的单因素分析 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 4 Univariate analysis of the influence of clinical manifestations on the prognosis in children with TBM

变量	预后不良($n=35$)	预后良好($n=49$)	P
TBM 分期			
I 期	4(11.4)	24(40.7)	<0.001
II 期	4(11.4)	28(47.5)	
III 期	27(77.1)	7(11.0)	
GCS 评分(分)	11(8~14)	15(13~15)	<0.001
入院前病程 [$M(P_{25}, P_{75})$]/d	14(10~30)	14(10~20)	0.841
合并颅外结核	26(74.3)	56(94.9)	0.008
PCPC 评分(分)			
≤3	18(51.4)	51(86.4)	13.794
>3	17(48.6)	8(13.6)	
症状			
发热	30(85.7)	52(88.1)	0.757
盗汗	3(8.6)	8(13.6)	0.529
头痛	18(51.4)	33(55.9)	0.672
咳嗽(≥2 周)	8(22.9)	16(27.1)	0.807
呕吐	24(68.6)	39(66.1)	0.806
乏力	2(5.7)	5(8.5)	0.709
腹胀	1(2.9)	1(1.7)	1.000
意识改变	25(71.4)	23(39.0)	0.002
性格改变	4(11.4)	6(10.2)	1.000
腹泻	0(0.0)	2(3.4)	0.528
腹痛	3(8.6)	7(11.9)	0.739
体重减轻/不增	10(28.6)	23(39.0)	0.307
抽搐	13(37.1)	10(16.9)	0.028
体征			
Babinski 征阳性	24(68.6)	22(37.3)	0.003
脑膜刺激征阳性	32(91.4)	44(74.6)	0.045
外周神经功能受损	22(62.9)	16(27.1)	0.001
颅神经损害	18(51.4)	7(11.9)	<0.001

表 5 关于实验室检查、头颅影像学检查及治疗影响儿童 TBM 预后的单因素分析 [$n(\times 10^{-2})$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 5 Univariate analysis of the influence of laboratory studies, brain imaging and treatment on the prognosis in children with TBM

变量	预后不良	预后良好	P
PPD 皮试			
阳性~强阳性	5(14.3)	12(20.3)	0.119
阴性	28(80.0)	36(61.0)	
未做	2(5.7)	11(18.6)	
痰/胃液查抗酸杆菌	3(8.6)	2(3.4)	0.357
外周血			
红细胞计数/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	4.62±0.65	4.59±0.59	0.758
血红蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	39.87±4.97	39.29±5.15	0.959
血钠/ $mmol \cdot L^{-1}$	131.01±9.26	131.30±5.50	0.869
血钾/ $mmol \cdot L^{-1}$	4.11±0.72	4.06±0.69	0.888
脑脊液			
无色透明	29(82.9)	50(84.7)	0.809
蛋白/ $mg \cdot L^{-1}$	1208.1 (985.9~1781.4)	1182.6 (754.8~1524.6)	0.279
糖/ $mmol \cdot L^{-1}$	0.93(0.71~1.57)	1.6(0.99~2.3)	0.004
氯化物/ $mmol \cdot L^{-1}$	111.79±7.56	1115.37±7.20	0.748
LDH/ $U \cdot L^{-1}$	61(40~107)	47(29~84)	0.103
有核细胞/ $\times 10^6 \cdot L^{-1}$	60(35~168)	103(45~230)	0.172
头颅影像学征象			
脑积水	29(82.9)	28(47.5)	0.001
脑结核瘤	1(29.0)	1(1.7)	1.000
脑梗死	3(8.6)	1(1.7)	0.144
增强前颅底高密度高信号影	16(45.7)	18(30.5)	0.138
HRZE	24(68.6)	39(66.1)	0.806
糖皮质激素	34(97.1)	50(84.7)	0.085
手术治疗	3(8.6)	1(1.7)	0.144

2.5 影响儿童 TBM 预后的多因素分析结果 把单因素分析有差异的因素作为自变量纳入二元 logistics 回归分析发现, TBM 患儿预后不良的独立影响因素为 TBM 的 III 期 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 影响儿童 TBM 预后的多因素分析结果

Table 6 Multivariate analysis of prognostic factors in the children with TBM

	OR	95%CI	P
TBM 分期	—	—	0.002
II 期	0.215	0.023~2.025	0.179
III 期	22.948	1.880~280.113	0.014

3 讨论

本研究中有确切卡介苗接种史的患儿较少, 可能与大多数患儿来自疫苗接种尚不普及的少数民族地区相关。TBM 的 III 期患儿中少数民族占大多数, 可能与少数民族患者地处偏远就诊不易、经济条件较差等因素相关。本研究中预后不良及良好的患儿入院前病程的中位数相同, 入院时为 TBM 的 III 期的患儿多数预后不良, 入院时为 TBM 的 I 期的多数

患儿预后良好,这说明 TBM 的病情进展越快,患儿的预后越差。本研究中有 18 例患儿入院时 PCPC 评分 ≤ 3 分,出院时 PCPC 评分 > 3 分,治疗效果欠佳可能与 TBM 患儿的病情进展过快相关,这也提示在脑膜炎患者中,病情进展较快时应考虑 TBM 可能。本研究中儿童 TBM 的不良预后发生率与既往研究相比较低^[10-11],可能因既往研究中 TBM 的第 II 及 III 期的患儿较多,TBM 分期较晚会导致预后较差^[7,9,12-15]。

TBM 常继发于颅外结核,大多数为血源播散至脑膜、脑实质等部位^[16]。本研究中结核性脑膜炎的病例明显多于结核性脑膜脑炎,说明在儿童 TBM 中累及脑实质的病例较少,与既往研究一致^[17]。本研究中大多数患儿合并颅外结核,合并肺结核最常见,其次为腹腔结核,这提示当儿童存在颅外结核(特别是存在肺结核及腹腔结核)时应该考虑是否合并 TBM。本研究中 TBM 的第 I 期的患儿全部合并颅外结核,所以为提高 TBM 早期确诊率,当儿童出现颅外结核时可常规行脑脊液检查,也有指南指出儿童存在粟粒性肺结核时应常规行脑脊液检查^[18],另一方面,还有研究指出及时预防和减少肺结核可以降低 TBM 的发病率^[19]。

本研究中脑脊液中结核分枝杆菌培养阳性率极低,仅 1 例 2 岁患儿培养阳性,可能由于本研究中大多数为学龄前期、学龄期、青春期患者,免疫系统发育较完善,结核分枝杆菌难以进入脑脊液中所致^[16],可以通过改良培养方法及多次进行脑脊液结核分枝杆菌培养来提高阳性率^[12]。近年相关研究表明,脑脊液中 GeneXpert MTB/RIF 检查相较于结核分枝杆菌培养敏感性更高,同时具有很高的特异性及很快的检验速度^[20-21],GeneXpert MTB/RIF 检查可提高患者早期病原学搜寻的阳性率,缩短诊断时间。有研究表明把现有的结核免疫学检查(如干扰素- γ 释放实验)与脑脊液培养及脑脊液 GeneXpert MTB/RIF 相结合可提高阳性诊断率^[22]。为提高儿童中确诊率及缩短确诊时间,儿童 TBM 的确诊条件应适当调整,同时应该降低儿童 TBM 经验性治疗的标准以推进早期治疗。根据 WHO2020 年结核病报告,由于儿童结核病的诊断标准在各个地区的诊断标准不一致,导致结核病过度诊断或漏诊^[1],这不利于正确评估全球儿童结核病负担,也不利于治疗,这提示需要修订一个全球通用的儿童 TBM 的诊断标准。

单因素分析结果显示,患儿的性别、入院时年龄、种族、卡介苗接种史、PPD 皮试、结核接触史等因素不能影响预后,既往已有相关研究证实本结论^[10]。但也有一些研究结果存在不同,Duque-Silva 等^[7]在儿童

中回顾性研究发现年龄小于 4 岁是不良预后的独立危险因素,与本研究不同,可能是由于本研究把年龄作为连续型变量而未划分年龄段所致。Rodrigues 等^[23]回顾性研究显示,PPD 皮试阴性与预后不良相关,可能与患者因为营养不良、免疫力低下等原因出现假阴性相关,但本研究未得出此结论,目前原因不明。本研究显示接种卡介苗不能影响预后,与 Israni 等^[3]的研究相违背,可能与接种者是否完成结核分枝杆菌的免疫建立相关,可进一步检查患儿卡疤以明确接种是否有效。患儿出现抽搐、意识改变、外周神经功能受损、脑膜刺激征阳性、Babinski 征阳性、颅神经损害、脑脊液糖含量下降、脑积水、合并颅外结核、入院时 GCS 评分低、入院时 TBM 的分期晚与预后不良相关。既往已有较多研究证实 TBM 的分期是预后的危险因素^[7,9,12-15]。姚雪华等^[24]、任斐等^[25]在回顾性研究中发现脑积水是预后的危险因素,乔凯等^[26]发现脑膜刺激征阳性与预后不良相关;姚雪华等^[24]的回顾性研究发现意识障碍是预后的危险因素。Israni 等^[3]所做的回顾性研究发现低 GCS 评分为预后不良的影响因素。

TBM 的分期取决于意识状态及神经系统体征,它能评估疾病的严重程度,本研究中的多因素分析发现 TBM 的第 III 期是预后不良的影响因素。

4 结论

本研究发现,儿童临床表现不具特征性,病情进展越快的患儿预后越差,TBM 预后不良的比例较高。TBM 的第 III 期是影响预后的危险因素,早期诊治可改善预后。我们可以采用更多新型的免疫学及病原学检查以及对发现颅外结核(特别是肺结核及腹腔结核)的患儿积极完善脑脊液检查等方式提高早期确诊率,也可以通过对怀疑诊断为 TBM 且病情进展快的儿童积极进行经验性抗结核治疗推进早期治疗,进而改善儿童 TBM 的预后。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [R]. Geneva:WHO, 2020.
- [2] WILKINSON R J, ROHLWINK U, MISRA U K, et al. Tuberculous meningitis[J]. Nat Rev Neurol, 2017,13(10):581-598.
- [3] ISRANI A V, DAVE D A, MANDAL A, et al. Tubercular meningitis in children; Clinical, pathological, and radiological profile and factors associated with mortality[J]. J Neurosci Rural Pract, 2016,7(3):400-404.
- [4] THWAITES G E, VAN TOORN R, SCHOEMAN J. Tuberculous meningitis; more questions, still too few answers[J]. Lancet Neurol, 2013,12(10):999-1010.
- [5] CHIANG S S, KHAN F A, MILSTEIN M B, et al. Treatment

- outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10): 947-957.
- [6] 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.
- [7] DUQUE-SILVA A, HAMPOLE V, CHENG Y N, *et al.* Outcomes of Pediatric Central Nervous System Tuberculosis in California, 1993-2011[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2019, 8(5): 439-449.
- [8] Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, Medical Research Council. STREPTOMYCIN treatment of tuberculous meningitis[J]. *Lancet*, 1948, 1(6503): 582-596.
- [9] DHAWAN S R, GUPTA A, SINGHI P, *et al.* Predictors of Neurological Outcome of Tuberculous Meningitis in Childhood: A Prospective Cohort Study From a Developing Country[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(14): 1622-1627.
- [10] 廖琼, 邓建军, 邓思燕, 等. 儿童结核性脑膜炎近期预后的影响因素[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(5): 328-331.
- [11] KARANDE S, GUPTA V, KULKARNI M, *et al.* Prognostic clinical variables in childhood tuberculous meningitis: an experience from Mumbai, India[J]. *Neurol India*, 2005, 53(2): 191-195, 195-196.
- [12] NABUKEERA-BARUNGI N, WILMSHURST J, RUDZANI M, *et al.* Presentation and outcome of tuberculous meningitis among children: experiences from a tertiary children's hospital[J]. *Afr Health Sci*, 2014, 14(1): 143-149.
- [13] VAN WELL G T, PAES B F, TERWEE C B, *et al.* Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): e1-e8.
- [14] BANG N D, CAWS M, TRUC T T, *et al.* Clinical presentations, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculous meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 573.
- [15] 甘靖, 叶少林, 罗蓉, 等. 近 10 年国内外儿童结核性脑膜炎研究论文的可视化研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(05): 415-420.
- [16] DOERR C A, STARKE J R, ONG L T. Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children[J]. *J Pediatr*, 1995, 127(1): 27-33.
- [17] SETH R, SHARMA U. Diagnostic criteria for Tuberculous Meningitis[J]. *Indian J Pediatr*, 2002, 69(4): 299-303.
- [18] 尹飞, 彭镜. 儿童中枢神经系统感染治疗疗程与腰椎穿刺检查系列建议之三——结核性脑膜炎治疗疗程与腰椎穿刺检查建议[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(1): 7-9.
- [19] CHERIAN A, AJITHA K C, IYPE T, *et al.* Neurotuberculosis: an update[J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(1): 11-21.
- [20] MAI N T, THWAITES G E. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30(1): 123-128.
- [21] METCALF T, SORIA J, MONTANO S M, *et al.* Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF in patients with presumptive tuberculous meningitis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e198695.
- [22] BASU R R, THEE S, BLAZQUEZ-GAMERO D, *et al.* Performance of immune-based and microbiological tests in children with tuberculosis meningitis in Europe: a multicentre Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) study[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1): 1902004.
- [23] RODRIGUES M G, LIN J, MASRUHA M R, *et al.* Prognostic factors predicting a fatal outcome in HIV-negative children with neurotuberculosis[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(5): 755-760.
- [24] 姚雪华. 儿童结核性脑膜炎预后及相关危险因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(9): 1006-1012.
- [25] 任斐, 李冬, 周倩倩, 等. 影响儿童结核性脑膜炎患者近期预后的相关因素分析[J]. *中国防痨杂志*, 2014, 36(11): 930-935.
- [26] 乔凯, 尚丹鹤, 贾宝辉. 儿童结核性脑膜炎近期预后的影响因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(9): 993-999.

(收稿日期: 2021-11-18; 修回日期: 2021-12-08; 编辑: 张翰林)