

结核性脑膜炎患者死亡与初始异烟肼耐药的相关性

孔智慧¹, 周实华¹, 龚 萍², 龚 亮³ (1. 湖北省京山县人民医院检验科 431800;

2. 湖北省秭归县人民医院检验科 443600; 3. 湖北省宜城市人民医院检验科 441400)

【摘要】 目的 研究结核性脑膜炎患者死亡与初始异烟肼耐药是否相关。**方法** 回顾性队列研究方法, 分析 1995 年 1 月至 2005 年 1 月京山县人民医院的结核性脑膜炎患者死亡的所有因素, 评估死亡与初始异烟肼耐药是否相关。**结果** 121 例患者临床诊断为结核性脑膜炎(结核杆菌培养阳性), 其中 8 例(7%)患者初始药敏显示为异烟肼耐药。在全部患者中, 初始异烟肼耐药与死亡之间未经校正的相关性无统计学意义($OR=5.06, 95\%CI$ 为 1.14~22.53)。其中, 94 例脑脊液结核杆菌培养阳性, 初始异烟肼耐药与死亡具显著相关性(未校正 $OR=12.6, 95\%CI$ 为 1.40~113.31)。校正年龄、性别、HIV 感染因素后, 二者相关性进一步增高($OR=13.18, 95\%CI$ 为 1.46~119.25)。**结论** 脑脊液结核杆菌培养阳性的结核性脑膜炎患者死亡与初始异烟肼耐药相关; 脑脊液结核杆菌培养阳性的结核性脑膜炎患者的常规化疗方案存在高风险和低疗效。

【关键词】 结核性脑膜炎; 异烟肼; 耐药; 结核分枝杆菌

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.06.013 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)06-0672-03

Correlation between initial isoniazid resistance and death in patients with tuberculous meningitis KONG Zhi-hui¹, ZHOU Shi-hua¹, GONG Ping², GONG Liang³ (1. Department Clinical of Laboratory, People's Hospital of Jingshan County, Jingshan, Hubei 431800, China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Zigui County, Zigui, Hubei 443600, China; 3. Department of Laboratory, People's Hospital of Yicheng City, Yicheng, Hubei 441400, China)

【Abstract】 Objective To determine whether initial isoniazid resistance is associated with death during the treatment of tuberculous meningitis. **Methods** The retrospective cohort study was adopted. To perform the tuberculosis survey in the Jingshan County People's Hospital. All the participating patients were clinically diagnosed as tuberculous meningitis and reported between January 1995 and January 2005. To evaluate all death causes during anti-tuberculous treatment. **Results** 121 patients had the clinical diagnosis of tuberculous meningitis(positive cultures for tubercle bacillus). Among them, 8(7%) cases showed isoniazid resistance in initial susceptibility testing. The uncorrected relativity between initial isoniazid resistance and subsequent death among these 121 patients had no statistical significance(uncorrected odds ratio 5.06, 95% confidence interval 1.14 to 22.53). However, among 94 patients with positive cerebrospinal fluid cultures, a significant uncorrected relativity was found between initial isoniazid resistance and subsequent death(uncorrected odds ratio 12.6, CI 1.40 to 113.31). This relativity was increased after correction for age, sex and HIV infectious factors(odds ratio 13.18, CI 1.46 to 119.25). **Conclusion** Isoniazid resistance on initial susceptibility testing is correlated with subsequent death among cases of tuberculous meningitis with positive cerebrospinal fluid cultures; the current conventional treatment regimens are at high risk of both initial isoniazid resistance and poor clinical outcomes for treating patients with tuberculous meningitis.

【Key words】 tuberculous meningitis; initial isoniazid resistance; mycobacterium tuberculosis

我国的结核性脑膜炎多发于既往有肺结核病史的患者, 在西方国家多发于 HIV 患者^[1]。早期治疗对成功治愈至关重要^[2]。在一线抗结核治疗的药物中, 异烟肼是惟一可透过血脑屏障的杀菌药物, 在脑脊液和血浆中的浓度几乎相同。即使在脑膜炎严重的情况下, 脑脊液中的利福平、乙胺丁醇、链霉素浓度仍然较低。吡嗪酰胺可通过血脑屏障, 但对于脑组织中静止期结核杆菌的疗效尚未明确^[3]。通常情况下, 首次使用异烟肼可在 2 d 内迅速降低体内结核杆菌数量^[4]。

目前各国对耐药性结核病的化疗方案遵循英国感染学会基于临床研究证据制定的指南^[5]。指南认为异烟肼耐药和利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺的不合理使用无相关性。指南推荐了结核性脑膜炎的化疗方案^[6]。由于结核性脑膜炎在解剖结构、宿主损伤机制、疾病进展速度方面与肺结核不同, 耐药性结核性脑膜炎应该单独研究^[7]。

在细菌性脑膜炎中, 药物抗菌活性及血脑屏障的通透性与临床治愈率呈正相关^[8], 因此, 在一定程度上异烟肼耐药影响

了结核性脑膜炎的治疗效果。结核性脑膜炎治疗中需要获得初始药敏结果(通常需要 6~8 周), 疾病不可逆的进展已经发生。2010 年美国一项 1 896 例结核性脑膜炎患者的标本分析表明脑脊液结核杆菌培养阳性的结核性脑膜炎患者死亡与初始异烟肼耐药相关, 该研究中 HIV 患者达到 52%, 由于 HIV 是引起死亡的重要干扰因素^[9], 与我国结核患者中 HIV 感染率低情况不同。

1 对象与方法

1.1 研究对象 京山县人民医院疾控中心提供了 1995 年 1 月至 2005 年 1 月结核患者的一些数据(包括药敏试验和其他信息), 所有病例均进行结核杆菌培养或者涂片。约有 60% 的患者结核杆菌培养阳性, 92% 的结核杆菌培养阳性患者进行了药敏测试。首次抗结核治疗方案及时间记录在病案资料中。病案同时记录了部分患者停止治疗的原因和日期, 这些原因包括: 完成了治疗、不合作或者拒绝治疗、误诊(不是结核病)、死亡、其他。HIV 患者也包括在资料中。全部患者均满足结核

性脑膜炎诊断标准,资料的完整性达到 100%。

选择患者条件:(1)诊断为结核性脑膜炎;(2)体内任何部位分泌物结核杆菌培养阳性;(3)有初始药敏实验数据;(4)患者使用抗结核药物限制为异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇。排除标准:(1)既往诊断为结核病并进行了治疗。(2)异烟肼和利福平双重耐药。

1.2 统计方法 初始耐药和死亡之间未经校正的相关性使用

χ^2 检验,计算 OR 和 95% 的可信区间,以评价关联的强度和精度。然后根据患者年龄、性别、是否感染 HIV、是否脑脊液结核杆菌培养阳性对初始异烟肼耐药和死亡之间的关联进行分层。如果影响因素和死亡之间似然比改变超过 15%,且 $P < 0.1$,则变量保存在多因素逻辑回归模型中。使用 SPSS18.0 软件进行计算。

2 结 果

表 1 未校正数据分析 (n=121)

特征	死亡(耐药/敏感)	存活(耐药/敏感)	未校正 OR(95%CI)
脑脊液及其他部位分泌物结核杆菌培养阳性	33(5/28)	88(3/85)	5.06(1.14~22.53)
脑脊液结核杆菌培养阳性	30(5/25)	64(1/63)	12.60(1.40~113.31)
其他部位分泌物结核杆菌培养阳性	3(0/3)	24(2/22)	—
脑脊液结核杆菌培养阳性患者年龄分层(岁)			
≤1	1(0/1)	3(0/3)	—
>1~4	3(1/2)	3(0/3)	—
>4~14	1(0/1)	4(0/4)	—
>14~24	4(0/4)	15(1/14)	—
>24~34	1(0/1)	3(0/3)	—
>34~44	1(0/1)	4(0/4)	—
>44~54	1(0/1)	40(4)	—
>54~64	2(0/2)	4(0/4)	—
>64~74	7(2/5)	11(0/10)	—
>74	9(2/7)	13(0/12)	—
HIV 阳性	6(0/6)	2(0/2)	—
男性	16(2/14)	36(1/35)	—

注:—表示无数据。

表 2 脑脊液结核杆菌培养阳性患者的多变量逻辑回归模型 (n=94)

影响因素	OR(95%CI)	P
初始异烟肼耐药	13.18(1.46~119.25)	0.022
HIV 阳性	7.91(1.48~42.18)	0.015

2.1 未校正数据分析 表 1 为未校正数据。总数为 156 例的结核性脑膜炎患者被报告给疾控中心,这些患者都是初次就诊患者。在排除了 13 例缺少结核杆菌培养阳性的患者以后,9 例患者没有药敏测试结果,13 例患者存在多重耐药,121 例患者可供分析。121 例患者中,94 例(78%)患者脑脊液结核杆菌培养阳性,27 例患者其他部位分泌物结核杆菌培养阳性,33 例(27%)患者在治疗期间死亡。

121 例患者中有 8 例(7%)在初始药敏测试中对异烟肼耐药。初始异烟肼耐药的 8 例患者中有 5 例(63%)在治疗过程中死亡,113 例对异烟肼敏感的患者中有 28 例(25%)在治疗过程中死亡(OR=5.06,95%CI 为 1.14~22.53)。

121 例患者中,8 例(7%)患者 HIV 阳性,113 例(93%)患者没有 HIV 感染,HIV 阳性与死亡之间有高强度的相关性($P < 0.01$)。年龄和性别分层分析中,初始异烟肼耐药与死亡之间无关联。

脑脊液结核杆菌培养阳性或阴性分层分析中,初始异烟肼耐药的死亡风险增加仅限于脑脊液结核杆菌培养阳性患者($P = 0.019$)。94 例患者脑脊液结核杆菌培养阳性,6 例初始异烟肼耐药患者中有 5 例(83%)治疗过程中死亡,异烟肼敏感的 78 例患者中有 25 例(32%)死亡(OR=12.6,95%CI 为 1.40~113.31)。其他部位分泌物结核杆菌培养阳性的 27 例患者中没有初始异烟肼耐药的死亡。

2.2 校正分析 表 2 为观察数据构建的多因素逻辑回归模型中的变量特征。经校正分析,年龄和性别是异烟肼耐药导致死亡的干扰因素。94 例脑脊液结核杆菌培养阳性患者中,初始异烟肼耐药与死亡之间有相关性(OR=13.18,95%CI 为 1.46~119.25),HIV 也是死亡的高危因素。

3 讨 论

既往对结核性脑膜炎耐药的研究结果很少,且研究限制在异烟肼和利福平双重耐药的情况下。异烟肼在脑脊液中浓度高,抗菌活性强的双重特征决定了其在一线抗结核药物中的特殊位置。脑脊液中利福平的浓度相对于血浆而言是中等浓度,不能快速杀灭结核杆菌。对结核性脑膜炎患者而言,常规的 4 种药物联用存在浓度限制。异烟肼和(或)利福平耐药对患者不利^[10]。

尽管英国感染学会根据实验研究建议在异烟肼耐药的情况下,4 种药物联用是有效的治疗方法^[5],但 2008 年一个大样本的 Meta 分析表明这种治疗方法疗效不佳^[11]。本研究发现初始异烟肼耐药对脑脊液结核杆菌培养阳性的结核性脑膜炎患者的临床治愈是一个威胁,从开始治疗到死亡的低时间窗口,需要时间进行药敏测试,这段时间内采用经验治疗结核性脑膜炎是十分重要的,使用快速结核杆菌分子测试以辨别是否存在耐药应该推广^[12]。

本研究中,尽管部分患者停止治疗的原因未记录,但这部分患者最有可能死亡而停止治疗,他们可能由结核性脑膜炎诱发基础疾病导致死亡,但无法评估初始异烟肼耐药和非死亡结局之间的关系,也不能处理辅助治疗中的皮质内固醇这一重要干扰因素,虽然皮质内固醇在临床实验中可降低结核性脑膜炎的死亡率^[13]。除此之外,如果患者治疗过程中未使用喹诺酮类药物或者没有神经外科干预治疗^[5],则初始异烟肼耐药与死亡的相关性可能会变化。

全球范围内,结核性脑膜炎患者及初始异烟肼耐药患者增加导致死亡率升高^[4]。目前推荐的化疗方案是否可获取较好疗效值得怀疑。本研究表明我国初始异烟肼耐药也是脑脊液结核杆菌培养阳性的结核性脑膜炎患者的高危险因素,这有助于临床医生调整治疗策略,同时也应该进行一些临床随机试验观察异烟肼耐药的结核性脑膜炎患者的化疗效果。

参考文献

- [1] Khan A, Jamil B, Ali R, et al. Tuberculous and cryptococcal meningitis in a setting with high TB and low HIV prevalence[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009, 19(8): 487-491.
- [2] Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(3): 160-170.
- [3] Phuapradit P, Supmonchai K, Kaojarern S, et al. The blood/cerebrospinal fluid partitioning of pyrazinamide: a study during the course of treatment of tuberculous meningitis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990, 53(1): 81-82.
- [4] Jindani A, Dore CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(10): 1348-1354.
- [5] Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. 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.
- [6] American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2003, 52(RR-11): 1-77.

(上接第 671 页)

种抗生素均耐药。强力霉素、交沙霉素和美满霉素对 *Uu* 的敏感性较好且较稳定,均大于 80%;其次为克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素。氧氟沙星等喹诺酮类药物的敏感性较低,均小于 10%。*Mh* 对抗生素的敏感性达 80% 以上的为交沙霉素、强力霉素和美满霉素,其余抗生素的敏感性较低,均在 40% 以下。见表 1。

3 讨 论

本院支原体感染以 *Uu* 为主,占 80.9%,混合型感染比单纯 *Mh* 感染多见,提示 *Mh* 多以混合感染的形式存在^[3-5]。随着抗生素的广泛应用,*Uu* 和 *Mh* 的耐药菌株日渐增多。因为支原体无细胞壁结构,对作用于细胞壁的抗生素无效,一般采用大环内酯类和喹诺酮类干扰蛋白质合成的药物进行治疗。从支原体的总体耐药趋势来看,强力霉素、美满霉素、交沙霉素的敏感性较高,并稳定在一定范围内,可以作为经验用药的首选。而阿奇霉素、罗红霉素、克拉霉素和喹诺酮类抗生素的敏感性较低,并有进一步下降的趋势,这可能与患者抗生素的滥用而又未经正规治疗有关。*Mh* 的耐药性总体上高于 *Uu*。克拉霉素和阿奇霉素对 *Uu* 的敏感性(74.6% 和 65.4%)明显高于 *Mh*(52.6% 和 50.5%)。可能是因为 *Uu* 和 *Mh* 各自的代谢有所不同,使得 *Mh* 对阿奇霉素和克拉霉素等药物具有抵抗力。近年来生殖支原体(*Mg*)是一种越来越受到重视的性传播感染病原体。大量证据显示 *Mg* 是男性尿道炎的重要病原体之一^[6]。由于支原体型别不同对抗生素耐药谱的不一致,患者

- [7] Rock RB, Olin M, Baker CA, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(2): 243-261.
- [8] Nau R, Sorgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1998, 35(3): 223-246.
- [9] Vinnard C, Winston CA, Wileyto EP, et al. Isoniazid resistance and death in patients with tuberculous meningitis: retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2010, 341: c4451.
- [10] Patel VB, Padayatchi N, Bhigjee AI, et al. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(6): 851-856.
- [11] Lew W, Pai M, Oxlade O, et al. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(2): 123-134.
- [12] Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2009, 56(2): 103-111.
- [13] Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1741-1751.
- [14] Aziz MA, Wright A, Laszlo A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis[J]. *Lancet*, 2006, 368(9553): 2142-2154.

(收稿日期:2010-10-12)

应作支原体鉴定分型及药敏测定,以便确定治疗的首选药物或联合用药的最佳治疗方案。在没有条件做药敏试验的情况下,临床经验用药建议首选强力霉素和交沙霉素,它对于各型支原体感染均有较高的敏感性。

参考文献

- [1] 周庭银,赵虎. 临床微生物学诊断与图解[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:194-195.
- [2] 吴近曾. 解脲支原体与不孕不育关系探讨:附 254 例分组培养分析[J]. *男性学杂志*, 1991, 5(1): 27-29.
- [3] 肖嵘,问海泉,曹成海,等. 2002 年湖南地区性病门诊患者支原体感染情况调查及药敏结果分析[J]. *临床皮肤科杂志*, 2003, 32(8): 451-452.
- [4] 陈璟. 泌尿生殖道支原体感染和耐药性分析[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(17): 1833-1834.
- [5] 苏忠龙,黄义山,廖涛,等. 青壮年泌尿生殖道支原体感染及药物敏感性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(18): 1395-1396.
- [6] Shahmanesh M, Moi H, Lassau F, et al. 2009 European Guideline on the Management of Male on-gonococcal Urethritis[J]. *Int J STD AIDS*, 2009, 20(7): 458-464.

(收稿日期:2010-08-22)