

糖皮质激素辅助治疗结核性脑膜炎研究进展

白真臻 综述, 曾可斌[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016

关键词: 结核性脑膜炎; 白三烯 A4 水解酶; 治疗

中图法分类号: R529.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)15-2035-03

结核性脑膜炎(TBM)是肺外结核最严重的表现形式,好发于儿童和获得性免疫缺陷者,即使在正确使用抗结核药物的情况下,其病死率仍高达 24.7%,幸存者遗留神经系统后遗症的风险为 50.9%^[1]。1932 年有动物实验证实,将结核分枝杆菌死菌接种到经结核菌素致敏的家兔体内后,可引起脑膜炎甚至导致死亡,提示 TBM 组织损伤可能是由机体炎性反应失调引起。糖皮质激素具有强大的抗炎和免疫抑制作用,常用于控制各种情况下的炎性反应。1969 年报道了第 1 个糖皮质激素治疗 TBM 的试验,证实了糖皮质激素在 TBM 治疗中的临床益处^[2],但其具体机制仍不清楚,本文综述相关研究进展。

1 糖皮质激素在 TBM 中的作用机制

1.1 糖皮质激素的抗炎作用 机体对结核分枝杆菌失调的免疫反应所导致的炎症是 TBM 的重要发病机制,糖皮质激素主要通过其抗炎作用达到治疗效果。糖皮质激素与受体结合形成复合体进入细胞核,激活的糖皮质激素-受体复合体可以与关键的促炎转录因子如激活蛋白-1(AP-1)、核因子- κ B(NF- κ B)结合并使其失活,或者通过 GC 反应元件,上调细胞因子抑制蛋白的表达,缩短细胞因子 mRNA 半衰期来调节促炎细胞因子的表达,减少炎症相关蛋白的合成,从而发挥抗炎作用。炎性渗出物的减少保护了神经和血管,从而降低脑梗死和脑积水发生率,使得脑组织血供及颅内压得以改善^[3]。

尽管细胞因子可以介导炎症,但不会直接引起组织损伤,目前比较重要的损伤介质主要有血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMPs)、细胞黏附分子(ICAM)和血管黏附分子(VCAMs),它们介导炎性介质流入和血管相关炎症,破坏血脑屏障。既往研究提示,糖皮质激素可使脑脊液中 MMP-9 水平明显降低,从而有效抑制中性粒细胞聚集,阻断组织损伤的发生^[4-5]。同样也有研究表明,糖皮质激素能够降低 VEGF 水平,且糖皮质激素能通过抑制线粒体来源的活性氧,减少炎症-质粒的激活,减少活性氧和丙二醛水平升高介导的组织损伤^[6]。

近年来,关于白三烯 A4 水解酶(LTA4H)基因启动子 rs17525495 位点单核苷酸多态性影响 TBM 患者对糖皮质激素治疗反应的研究逐渐增多。LTA4H 基因分型影响促炎性白细胞三烯 B4 和免疫抑制性脂蛋白 A4 之间的平衡,主要通过肿瘤坏死因子- α (TNF- α)来调控免疫反应强度。TOBIN 等^[7]发现在

斑马鱼中,LTA4H 基因启动子多态性与 TBM 的治疗反应有关,并提出新的 TBM 发病假说,即对结核分枝杆菌过强或者过弱的免疫反应都会导致 TBM,而 LTA4H 基因启动子多态性可能在 TBM 发病机制中发挥关键作用,并可能提示患者对糖皮质激素治疗的反应性。

1.2 糖皮质激素可减少抗结核药物不良反应,提高治疗依从性 糖皮质激素可能通过减少抗结核药物引起的肝损伤的发生来改善 TBM 患者的预后。据报道,药物性肝损伤(DILI)是抗结核化疗中最常见的严重药物不良反应,利福平、异烟肼和吡嗪酰胺都具有肝脏毒性,约 10%的人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性患者会发生轻重不一的肝损伤,而在 HIV 阳性患者中,药物性肝损伤可能更为常见,可达 20%^[8]。严重的肝损伤常导致抗结核方案中断或改变,而抗结核治疗中断或改变是 TBM 患者死亡的独立危险因素。细胞应激、细胞死亡、适应性免疫反应的激活和耐受失败是 DILI 的重要机制之一,故糖皮质激素经常作为 DILI 患者的经验性用药^[9]。TÖRÖK 等^[10]统计了 545 例 TBM 患者,安慰剂组发生不良事件的比例明显多于地塞米松组($P=0.02$),8 例重型肝炎(1 例死亡)均发生在安慰剂组,地塞米松组无 1 例发生。因此,地塞米松可能通过减少严重药物不良事件的发生率等,进而提高抗结核药物治疗的耐受性和依从性来改善 TBM 患者的预后。

1.3 糖皮质激素可能作为替代治疗 TBM 患者存在绝对或相对的皮质醇不足,应用利福平抗结核治疗也会降低糖皮质激素的作用,故糖皮质激素应用于 TBM 可能可以作为皮质醇替代治疗而发挥作用。神经内分泌相关的代谢异常在 TBM 中很常见,据统计,13.3%的患者组织脑垂体异常,42.7%的患者有相对或绝对皮质醇不足,这可能是由于 TBM 导致的颅底炎性物质渗出影响围绕垂体、垂体柄和下丘脑的基础结构,引发了一系列代谢异常。结核化疗方案常用药物利福平为肝药酶诱导剂,可促进糖皮质激素代谢,减弱其作用。MAHALE 等^[11]对 TBM 患者、无菌性脑膜炎患者及健康者的脑脊液皮质醇水平进行测定,发现 TBM 患者皮质醇水平明显低于无菌性脑膜炎患者及健康者,提示 TBM 患者存在皮质醇水平降低的情况,但是相关文献还鲜见报道。

2 糖皮质激素治疗 TBM 的应用

2.1 应用于 HIV 阴性的 TBM 患者 PRASAD 等^[12]系统回顾糖皮质激素辅助治疗 TBM 的临床试

[△] 通信作者, E-mail: zkebin2008@aliyun.com。

验,纳入 9 项试验研究,共计 1 337 例患者,发现随访 3~18 个月,糖皮质激素减少了近 1/4 患者的死亡($RR=0.75, 95\%CI=0.65\sim0.87$),提出糖皮质激素可增加 HIV 阴性的 TBM 患者生存期,但无法降低幸存者遗留的神经功能障碍的发生率。基于以上研究,针对 HIV 阴性 TBM 患者,大部分临床指南推荐在抗结核治疗基础上辅助糖皮质激素治疗 TBM^[13-14]。但是 THUONG 等^[15]对越南 545 例 TBM 患者的随机对照试验中发现,虽然地塞米松组的两年生存率高于安慰剂组($P=0.07$),但两组的 5 年生存率比较差异无统计学意义($P=0.51$),且两组 5 年后残疾状况比较差异无统计学意义($P=0.32$)。

2.2 应用于 HIV 阳性的 TBM 患者 合并 HIV 感染是否增加了发生 TBM 的风险,以及 HIV 感染对 TBM 临床表现的影响一直存在争议,但已有研究证实合并 HIV 感染是脑膜炎预后不良的独立危险因素^[16]。THWAITES 等^[17]纳入了 545 例 TBM 患者,其中 98 例为 HIV 阳性,合并 HIV 感染的患者中,地塞米松组病死率较对照组低。

HIV 阳性的 TBM 患者接受抗反转录病毒治疗(ART)后可能会造成严重的矛盾反应,出现免疫重建炎症综合征(IRIS),与结核相关的免疫重建炎症综合征称之为 TB-IRIS,表现为症状的复发和恶化,发病率为 18%,发病机制尚不明^[18]。MEINTJES 等^[19]对接受抗结核治疗的南非 HIV 阳性成人结核病患者进行的随机对照试验结果表明,泼尼松组 39 例(32.5%)和安慰剂组 56 例(46.7%)诊断出 TB-IRIS,由此认为泼尼松可以降低 TB-IRIS 的发生率。目前,关于 TBM 合并 HIV 感染的成人脑膜炎患者是否能从糖皮质激素治疗中获益的临床研究仍在进行中^[20]。

2.3 LTA4H 基因多态性对糖皮质激素治疗反应的影响 THUONG 等^[15]对 764 例成人 TBM 患者进行 LTA4H 基因分型研究,发现 LTA4H 基因分型与 TBM 患者炎症细胞募集、预后及对糖皮质激素治疗的反应有关;糖皮质激素对 TT 基因型患者的治疗有积极作用,而对于 CC 基因型和 CT 基因型患者可能无效甚至有害。然而 VAN LAARHOVEN 等^[18]对印度尼西亚 427 例 HIV 阴性的 TBM 患者进行了 LTA4H 基因启动子多态性检测,未发现 LTA4H 基因分型与病死率存在关联($P=0.915$)。WHITWORTH 等^[21]使用贝叶斯统计重新分析了上述几项研究的数据,结果表明糖皮质激素治疗对具有高炎症表型基因的人效果最好,然而,无论遗传背景如何,如果患者在接受治疗前病情严重,糖皮质激素几乎是无效的,而研究中不同人群的基因频率及疾病严重程度差异可能导致了最终结果的差异。总之,LTA4H 基因分型是否能够预测成人 TBM 患者对糖皮质激素的反应仍不确定,相关的研究仍在进行^[22]。

3 糖皮质激素治疗 TBM 的关键因素

3.1 糖皮质激素治疗 TBM 的用药方案 关于糖皮质激素辅助治疗 TBM 的最佳药物种类、剂量、疗程、给药时机、给药途径方面的研究很少。有研究对比了地塞米松和甲基强的松龙辅助治疗 TBM 患者的疗

效,但未发现地塞米松和甲基强的松龙之间的优劣^[23]。美国传染病学会临床实践指南建议 TBM 患者使用地塞米松或强的松龙治疗,在 6~8 周内逐渐减量,但对药物剂量未做推荐^[17]。英国感染学会推荐所有 TBM 患者应用糖皮质激素治疗,采用降阶梯疗法,14 岁以上的患者给予地塞米松 $0.4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,在 6~8 周内逐渐减量^[14]。PALIWAL 等^[24]在一项回顾性研究中采用了新的给药方案,即在静脉注射糖皮质激素病情持续改善 48 h 后,改为口服给药,若改用口服给药后病情恶化则重新开始静脉注射。该方法与指南推荐方案^[15]相比较,再入院率、病死率和手术并发症发生率相似,但静脉注射类固醇的天数和住院天数缩短。而基底渗出物和结核瘤的存在可能有利于早期从静脉注射转向口服,但较高的改良 Rankin 量表(mRS 评分)则相反。

3.2 糖皮质激素与其他药物的相互作用 糖皮质激素与其他药物之间的相互作用也不容忽视。利福平是细胞色素 P450 诱导剂,可促进糖皮质激素代谢,减弱其作用。有报道显示,利福平可使泼尼松龙的血浆清除率提高 45%,并使血浆浓度时间曲线下面积减少 66%。当利福平和泼尼松龙联合使用时,泼尼松龙的疗效可能会大大降低^[25]。该研究表明,大剂量静脉注射利福平可能改善 TBM 的疗效,而大剂量利福平与糖皮质激素联用时糖皮质激素的剂量还需要进一步研究确定。

3.3 糖皮质激素的不良反应 糖皮质激素不良反应主要有血糖升高、胃肠道出血、高血压、骨质疏松等。部分临床试验报道了糖皮质激素相关不良事件,但报道的结果并不完全一致^[26-27]。有研究表明,服用糖皮质激素治疗组与对照组发生的不良事件数量相似,但皮质醇相关的不良反应发生率明显增加,如高血糖、液体潴留、高血压^[26]。而 MAYOSI 等^[27]发现,糖皮质激素治疗组和对对照组之间的不良事件发生率无明显差异,但与类固醇相关的不良反应,包括胃肠紊乱、足部或面部肿胀和高血糖等的发生明显增加。

4 小结与展望

目前研究提示糖皮质激素可以降低早期颅内炎症反应,预防脑积水、脑梗死和结核瘤的形成,降低 TB-IRIS 的发生率,还可以通过降低 DILI 的风险,减少肝损伤导致的抗结核治疗中断或改变,从而改善 TBM 的预后。了解糖皮质激素在 TBM 中的作用机制可能会有助于找到更有效的治疗策略和新的替代药物。而糖皮质激素是否对合并 HIV 感染或 LTA4H 基因分型为 CT 基因型和 CC 基因型的 TBM 患者有积极作用还不清楚,需要后续研究进一步分析,以此指导更精确的宿主定向治疗。另外,糖皮质激素的最佳用药方案还需更多的随机对照试验提供循证医学证据。

参考文献

- [1] WANG M G, LUO L, ZHANG Y, et al. Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19 (1):200.

- [2] O'TOOLE R, THORNTON G, MUKHERJEE M, et al. Dexamethasone in tuberculous meningitis. Relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy[J]. *Ann Intern Med*, 1969, 70(1): 39-48.
- [3] WHITWORTH L J, TROLL R, PAGAN A J, et al. Elevated cerebrospinal fluid cytokine levels in tuberculous meningitis predict survival in response to dexamethasone[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(41): 10-21.
- [4] ONG C W, PABISIAK P J, BRILHA S, et al. Complex regulation of neutrophil-derived MMP-9 secretion in central nervous system tuberculosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 31-42.
- [5] MAILANKODY S, DANGETI G V, SOUNDRAVALLY R, et al. Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase 9 levels, blood-brain barrier permeability, and treatment outcome in tuberculous meningitis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181262.
- [6] LEE H M, KANG J, LEE S J, et al. Microglial activation of the NLRP3 inflammasome by the priming signals derived from macrophages infected with mycobacteria[J]. *Glia*, 2013, 61(3): 441-452.
- [7] TOBIN D M, ROCA F J, OH S F, et al. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections[J]. *Cell*, 2012, 148(3): 434-446.
- [8] HEEMSKERK A D, BANG N D, MAI N T H, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis[J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(2): 124-134.
- [9] ANDRADE R J, CHALASANI N, BJORNSSON E S, et al. Drug-induced liver injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 58.
- [10] TÖRÖK M E, NGUYEN D B, TRAN T H, et al. Dexamethasone and long-term outcome of tuberculous meningitis in Vietnamese adults and adolescents[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e27821.
- [11] MAHALE R R, MEHTA A, UCHIL S. Estimation of cerebrospinal fluid cortisol level in tuberculous meningitis[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2015, 6(4): 541-544.
- [12] PRASAD K, SINGH M B, RYAN H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: 2244.
- [13] NAHID P, DORMAN S E, ALIPANAH N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(7): e147-e195.
- [14] 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.
- [15] THUONG N T T, HEEMSKERK D, TRAM T T B, et al. Leukotriene A4 hydrolase genotype and hiv infection influence intracerebral inflammation and survival from tuberculous meningitis[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(7): 1020-1028.
- [16] NAMALE P E, ABDULLAHI L H, FINE S, et al. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults; a systematic review and meta-analysis [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(6): 1077-99.
- [17] THWAITES G E, BANG N D, DUNG N H, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults[J]. *New Engl J Med*, 2004, 351(17): 1741-1751.
- [18] VAN LAARHOVEN A, DIAN S, RUESEN C, et al. Clinical parameters, routine inflammatory markers, and Ita4h genotype as predictors of mortality among 608 patients with tuberculous meningitis in indonesia[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(7): 1029-1039.
- [19] MEINTJES G, STEK C, BLUMENTHAL L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1915-1925.
- [20] DONOVAN J, KHANH T D H, THWAITES G E, et al. A statistical analysis plan for the adjunctive corticosteroids for tuberculous meningitis in HIV-positive adults (ACT HIV) clinical trial [J]. *Wellcome Open Res*, 2021, 6: 280-286.
- [21] WHITWORTH L, COXON J, VAN LAARHOVEN A, et al. Leukotriene A4 hydrolase bayesian analysis of the association between genotype and survival in tuberculous meningitis[J]. *eLife*, 2021, 10: e61722.
- [22] DONOVAN J, PHU N H, THAOL T P, et al. Adjunctive dexamethasone for the treatment of HIV-uninfected adults with tuberculous meningitis stratified by Leukotriene A4 hydrolase genotype (LAST ACT): study protocol for a randomised double blind placebo controlled non-inferiority trial[J]. *Wellcome Open Res*, 2018, 3: 32-38.
- [23] MALHOTRA H, GARG R, SINGH M, et al. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis[J]. *Ann Trop Med Parasitol*, 2009, 103(7): 625-634.
- [24] PALIWAL V K, DAS A, ANAND S, et al. Intravenous steroid days and predictors of early oral steroid administration in tuberculous meningitis: a retrospective study [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2019, 101(5): 1083-1086.
- [25] WASSERMAN S, DAVIS A, STEK C, et al. Plasma pharmacokinetics of high-dose oral versus intravenous rifampicin in patients with tuberculous meningitis: a randomized controlled trial [J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2021, 65(8): e0014021.
- [26] ELLIOTT A, LUZZE H, QUIGLEY M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis[J]. *J Infect Dis*, 2004, 190(5): 869-878.
- [27] MAYOSI B M, NTSEKH E M BOSCH J, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(12): 1121-1230.