

莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗有效降低结核性脑膜炎患者脑脊液 CK-BB、sCD163 及炎症因子*

李华¹ 王倩¹ 王丽媛¹ 刘东旭² 赵腾跃^{2*}, 河北保定 071000

¹河北大学附属医院结核科

²保定市脑血管病医院神经内科

摘要 目的:探讨莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗对结核性脑膜炎(TBM)患者脑脊液肌酸激酶同工酶 BB(CK-BB)、可溶性 CD163(sCD163)、炎症因子(TNF- α 、IFN- γ)水平的影响及其临床疗效。方法:选取2015年4月-2019年4月,在河北大学附属医院结核科住院治疗的难治性 TBM 患者 80 例,将其按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 40 例。2 组患者均行鞘内注射、脑脊液置换治疗及抗结核基础治疗;观察组在此基础上予以莫西沙星静脉滴注治疗。比较 2 组患者脑脊液中 CK-BB、sCD163、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)含量变化及脑脊液生化指标,并进行疗效判断,观察 2 组不良反应发生情况。结果:治疗 28 d 后,2 组患者脑脊液中 CK-BB、sCD163 及 TNF- α 、IFN- γ 白细胞、蛋白、脑脊液压力显著降低,且观察组低于对照组(P 均 < 0.05);观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,2 组患者脑脊液中葡萄糖、氯化物水平显著提高,且观察组高于对照组(P 均 < 0.05),不良反应发生率无明显差异。结论:莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗能有效降低 TBM 患者脑脊液 CK-BB、sCD163、炎症因子 TNF- α 、IFN- γ 、白细胞及蛋白含量,提高葡萄糖和氯化物水平,且临床疗效较好。

关键词 莫西沙星;鞘内注射;脑脊液置换;可溶性 CD163;肌酸激酶同工酶 BB

中图分类号 R529.3, R969.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20210305

Moxifloxacin combined with intrathecal injection and cerebrospinal fluid replacement treatment to reduce cerebrospinal fluid CK-BB, sCD163 and inflammatory factors in patients with tuberculosis meningitis LI Hua¹, WANG Qian¹, WANG Li-yuan¹, LIU Dong-xu², ZHAO Teng-yue^{2*}. ¹Department of Tuberculosis, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China; ²Department of Neurology, Cerebrovascular Disease Hospital of Baoding
Corresponding author: ZHAO Teng-yue, E-mail: huaqingliw@163.com

Abstract Objective: To investigate the effects of moxifloxacin combined with intrathecal injection and cerebrospinal fluid replacement on the levels of creatine kinase BB(CK-BB), soluble CD163(sCD163), inflammatory factors (TNF- α , IFN- γ) in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis (TBM) and its clinical efficacy. Methods: A total of 80 cases of refractory TBM hospitalized in the Tuberculosis Department of the Affiliated Hospital of Hebei University from April 2015 to April 2019 were selected and divided into control group and observation group according to random number table method, with 40 cases in each group. Patients in the two groups received intrathecal injection, cerebrospinal fluid replacement therapy and basic anti-tuberculosis therapy. Observation group was given moxifloxacin intravenous infusion additionally. The levels of CK-BB, sCD163, TNF- α and IFN- γ in the cerebrospinal fluid and the biochemical indexes of cerebrospinal fluid were compared between two groups. The efficacy was judged according to relevant standards, and the incidence of adverse reactions in the two groups was observed. Results: After 28 days of treatment, CK-BB, sCD163, TNF- α , IFN- γ , white blood cells, protein and cerebrospinal fluid pressure in two groups were significantly decreased as compared with those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than in the control group (all $P < 0.05$). The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). As compared with before treatment, the levels of glucose and chloride in cerebrospinal fluid in the two groups were significantly increased, and those in the observation group was significantly higher than in the control group (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups. Conclusion: Moxifloxacin combined with intraocular injection and cerebrospinal fluid replacement therapy can effectively reduce the contents of CK-BB, sCD163, inflammatory factors TNF- α , IFN- γ , white blood cells and protein, and increase the levels of glucose and chloride in cerebrospinal fluid, with good clinical efficacy.

Key words Moxifloxacin; Intrathecal injection; Cerebrospinal fluid replacement; Soluble CD163; Creatine kinase BB

*基金项目:保定市科学技术和知识产权局(No:20184123)

*通信作者:赵腾跃, E-mail: huaqingliw@163.com, 河北省保定市莲池区长城北大街领秀世纪城 5-1203

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是结核病中病情最重,预后最差的肺外结核病理型,可不伴有肺结核而独立存在^[1,2]。目前临床上治疗结核性脑膜炎的方式以传统抗结核四联药物治疗方案:即以异烟肼(H)、利福平(R)、乙胺丁醇(E)、吡嗪酰胺(Z)顿服2个月/9个月/12个月为主,通过控制感染、降低颅压、加强护理,防治并发症,以达到挽救生命,降低病死率及残疾率的目的。难治性TBM通常指耐药多药结核,也包含进展迅速、并发症较多、治疗效果不佳的^[3]。目前,鞘内注射及脑脊液置换是治疗难治性TBM的有效方法之一,其主要优点为创伤小、起效快、恢复时间短等。莫西沙星是第四代人工合成的氟喹诺酮类抗菌药,也是新型抗结核药物,具有良好的血脑屏障穿透力,耐受性较好。本研究将莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗应用于难治性TBM患者,观察其疗效及对患者与结核相关蛋白可溶性CD163(recombinant cluster of differentiation, sCD163)、肌酸激酶同工酶BB(creatine kinase BB, CK-BB)及炎症因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)、脑脊液生化指标的影响。

资料与方法

一般资料 选取2015年4月-2019年4月在河北大学附属医院结核科住院治疗的难治性TBM患者80例,按照随机数字表法将其分为观察组和对照组,各40例。对照组包括男性21例、女性19例,年龄18~71岁,平均(32.37 \pm 4.18)岁,平均病程(24.1 \pm 4.7)d;观察组包括男性18例、女性22例,年龄19~69岁、平均年龄(33.64 \pm 4.82)岁,平均病程(23.1 \pm 4.8)d,80例患者中早期31例,中期41例,晚期8例。结核病史25例,肺结核合并肺部感染9例。2组患者性别、平均年龄、病情严重程度等一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

纳入与排除标准 纳入标准:参照中华人民共和国卫生行业标准-肺结核诊断(WS 288-2017)相关诊断标准^[4];脑脊液中分离出结核杆菌或临床表现有发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征或伴有神经功能异常。脑脊液检查显示白细胞计数增加、蛋白定量升高、葡萄糖和氯化物水平降低。排除其他细菌感染,结合临床症状,参照文献标准^[4],诊断为难治性结核性脑膜炎。排除标准:①对本研究使用基础治疗药物及喹诺酮类过敏者;②妊娠期妇女及伴有其他

精神系统疾病患者;③心、肝、肾功能不全;合并有糖尿病者;合并恶性肿瘤者;④年龄 <18 岁患者。本研究经河北大学附属医院伦理委员会批准,患者或家属知情并签署同意书。

方法 2组均行基础抗结核治疗:异烟肼(H,宁波美诺华天康药业有限公司,国药准字H13022397)口服,0.3 g/d、利福平(R,浙江康恩贝制药有限公司,国药准字H33020379)口服,0.6 g/d、乙胺丁醇(E,北京曙光药业有限责任公司,国药准字H11021034)口服,0.75 g/d、吡嗪酰胺(Z,广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020761),口服,1 g/d。

2组患者均行基础抗结核治疗鞘内注射及脑脊液置换治疗:成功腰穿后,反复4次缓慢放出约5 mL脑脊液,注入5 mL生理盐水作为置换液,然后缓慢鞘内注射5 mg地塞米松(天津天药药业股份有限公司,国药准字H12020686)+100 mg异烟肼,上述操作每周2次,治疗持续28 d;观察组患者在上述治疗基础上给予盐酸莫西沙星氯化钠注射液,0.4 g(250 mL)(拜复乐, Bayer Schering Pharma AG, 国药准字J20090132)静脉滴注,1次/d,输液时间1.5 h,治疗持续28 d。

观察指标

1. 临床疗效判断。效果判定标准^[3]:①显效:患者病症、体征完全消失,脑脊液检查结果良好或趋于正常;②有效:患者病症、体征有所改善,脑脊液检查结果转好;③无效:患者病症、体征无任何改善,脑脊液检查结果无显著好转,甚至恶化。总有效率=(显效+有效)/总例数。

2. 治疗前后脑脊液CK-BB、sCD163、炎性因子TNF- α 、IFN- γ 及生化指标含量比较。分别于患者入组时及治疗28 d后,无菌条件下腰穿取患者脑脊液3 mL左右,使用赛默飞离心机以3 000转/min离心10 min取上清液2 mL,剩余的沉渣做标记后放于-70℃冰箱,用于涂片抗酸染色找抗酸杆菌。脑脊液中CK-BB、sCD163、TNF- α 、IFN- γ 的含量测定使用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法。检测试剂盒均购于齐一生物科技(上海)有限公司。上述检测均按试剂盒说明书操作。采用奥林巴斯640和2700全自动生化仪检测脑脊液中白细胞、蛋白定量、葡萄糖、氯化物水平。

3. 不良反应监测。记录分析2组患者在治疗过程中出现不良反应的情况。测定丙氨酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST)水平测定肌酐

(SCr)和尿素氮(BUN)评估肾功能。测定使用ELISA法。检测试剂盒均购于齐一生物科技(上海)有限公司。上述检测均按试剂盒说明书操作。

统计学分析 采用SPSS 19.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示;2组间比较采用独立资料 t 检验,计数资料用百分数(%)表示,采用卡方检验进行比较;组内治疗前、后采用配对资料 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

临床疗效 治疗28 d后,对照组患者显效16例,有效11例,无效13例,总有效率67.5%;观察组患者显效21例,有效14例,无效5例,总有效率87.5%;观察组患者总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。

脑脊液CK-BB、sCD163水平 2组患者治疗前脑脊液CK-BB、sCD163比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗后2组患者CK-BB、sCD163显著降低,且观察组低于对照组(P

均 < 0.05),见表1。

脑脊液TNF- α 、IFN- γ 水平 2组患者治疗前脑脊液TNF- α 、IFN- γ 比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。与治疗前比较,治疗后2组患者TNF- α 、IFN- γ 显著降低,且观察组水平低于对照组(P 均 < 0.05),见表2。

脑脊液生化检测 2组患者治疗前脑脊液白细胞、蛋白、葡萄糖、氯化物、脑脊液压力比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。与治疗前比较,治疗后2组患者白细胞、蛋白、脑脊液压力显著降低,且观察组低于对照组(P 均 < 0.05);而治疗后2组患者葡萄糖、氯化物水平则显著升高,且观察组显著高于对照组(P 均 < 0.05),见表3。

不良反应 观察组出现恶心呕吐1例,室性心动过速1例,低血压1例,AST/ALT升高1例,不良反应发生率为10%。对照组恶心呕吐1例,发热1例,视物模糊1例,不良反应发生率为7.5%。2组不良反应比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.157$, $P = 0.692$)。

表1 脑脊液CK-BB、sCD163水平($\bar{x} \pm s$)

组别	CK-BB(U/L)		t 值	P 值	sCD163(ng/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组($n=40$)	8.73 \pm 1.24	6.56 \pm 1.16	8.083	0.000	100.36 \pm 5.41	75.54 \pm 4.95	21.407	0.000
观察组($n=40$)	8.68 \pm 1.28	4.21 \pm 0.94	17.802	0.000	99.94 \pm 5.39	68.89 \pm 4.91	26.934	0.000
t 值	0.177	9.955			0.348	6.032		
P 值	0.860	0.000			0.729	0.000		

表2 脑脊液TNF- α 、IFN- γ 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/mL)		t 值	P 值	IFN- γ (pg/mL)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组($n=40$)	34.73 \pm 3.54	18.56 \pm 3.16	21.552	0.000	78.36 \pm 8.67	58.54 \pm 7.94	10.663	0.000
观察组($n=40$)	34.14 \pm 3.78	14.21 \pm 2.81	26.762	0.000	77.94 \pm 8.79	45.89 \pm 7.92	17.132	0.000
t 值	0.721	6.506			0.215	7.134		
P 值	0.473	0.000			0.830	0.000		

表3 脑脊液白细胞、蛋白、葡萄糖、氯化物、脑脊液压力水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	白细胞($\times 10^6/L$)		t 值	P 值	蛋白(g/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组($n=40$)	116.63 \pm 8.76	66.36 \pm 7.15	28.117	0.000	1.36 \pm 0.15	0.51 \pm 0.09	30.731	0.000
观察组($n=40$)	112.73 \pm 8.95	51.43 \pm 7.17	-33.807	0.000	1.86 \pm 0.18	0.32 \pm 0.08	-49.446	0.000
t 值	1.464	-9.325			-1.619	-9.970		
P 值	0.173	0.000			0.054	0.000		

组别	葡萄糖(mmol/L)		t 值	P 值	氯化物(mmol/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组($n=40$)	2.43 \pm 0.13	2.62 \pm 0.14	-6.289	0.000	99.09 \pm 6.96	121.12 \pm 7.10	-14.013	0.000
观察组($n=40$)	2.46 \pm 0.12	2.88 \pm 0.13	15.014	0.000	101.49 \pm 6.38	128.38 \pm 6.96	18.012	0.000
t 值	-1.072	-8.607			-1.607	4.618		
P 值	0.143	0.000			0.056	0.000		

续表 3

组别	脑脊液压力(mmH ₂ O)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后		
对照组 (n=40)	241.14 ± 9.10	221.12 ± 7.10	10.970	0.000
观察组 (n=40)	240.37 ± 9.96	208.38 ± 6.96	-16.650	0.000
t 值	0.361	-8.104		
P 值	0.559	0.000		

讨 论

TBM 主要是由于结核杆菌进入蛛网膜下腔感染,随后出现的脑膜甚至脑实质出现病变的一类疾病。本研究发现,观察组治疗总有效率高于对照组,说明莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换联合治疗总体疗效优于仅进行鞘内注射及脑脊液置换治疗;治疗后 2 组患者 CK-BB、sCD163 均有降低,肌酸激酶 CK 主要存在于胞浆和细胞器中,由 B 和 M 两个亚基构成,共包含有 3 种同工酶 CK-MB、CK-BB 和 CK-MM。有研究认为 CK-BB 是与脑组织有关的特异性蛋白,CK-BB 分布于神经元和胶质细胞的胞浆中,其增高程度与脑组织损伤的严重程度、范围和预后成正比^[9]。CD163 是属于清道夫受体超家族的一种膜蛋白。研究发现,sCD163 可通过抑制 T 淋巴细胞增殖和活化从而起到抗炎以及调节免疫的作用,sCD163 水平高低与患者预后密切相关,可作为评估 TBM 严重程度的重要指标^[10]。本研究中治疗后 2 组患者 CK-BB 降低,说明患者脑神经元受损程度减轻,可一定程度避免减轻 TBM 带来的症状及后遗症,利于预后。治疗后 sCD163 降低说明患者炎症反应程度和免疫反应程度降低,反应患者病情程度减弱。治疗后 2 组患者 TNF- α 、IFN- γ 均有降低,说明莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换联合治疗后脑脊液炎症因子含量降低、炎症反应程度减轻。曾汝良等^[11]研究表明结核患者 TNF- α 、IFN- γ 水平与患者病情程度呈正相关。本研究中观察组患者抗结核治疗后脑脊液 TNF- α 、IFN- γ 水平持续下降,应是病情严重程度缓解的表现。治疗后 2 组患者白细胞、蛋白均有降低,而葡萄糖、氯化物水平均有提高,说明患者症状改善脑脊液指标逐渐恢复正常。

莫西沙星联合鞘内注射及脑脊液置换治疗具有上述作用,原因在于:①目前临床根据疗效、毒副作用和患者耐受情况,把抗结核药分为一线和二线两大类,一线用药包括异烟肼、利福平及其类似物、乙胺丁醇、链霉素等药物^[12,13]。研究表明同其他药物

相比,莫西沙星的光毒性和关节毒性较弱,安全性相对较好^[14]。在本研究中,未见到明显不良反应发生,但观察组分别有 1 例室性心动过速和低血压,此 2 项不良反应为莫西沙星使用中已报告的不良反应,停药后可自愈。②莫西沙星通过抑制 DNA 拓扑异构酶发挥作用,DNA 拓扑异构酶是控制 DNA 拓扑和在 DNA 复制、修复和转录中关键的酶^[15]。③鞘内注射给药是通过腰穿将药物直接注入蛛网膜下腔,从而使药物弥散在脑脊液中并快速达到有效的血药浓度,较常规用药途径需通过血脑屏障更为直接便捷,也避免了大剂量静脉用药带来的不良反应。而采用脑脊液置换可反复冲洗粘稠的脑脊液,并减少蛛网膜粘连,使脑脊液稀释并利于引流,降低脑脊液内的细菌浓度,同时可带走坏死脑组织、细菌及其毒素等,减轻感染^[16]。李勇等^[17]研究表明,喹诺酮类联合鞘内注射及脑脊液置换疗法在治疗感染性脑膜炎上具有较好的疗效,与本研究结果一致。

参 考 文 献

- 周现,孙峰,张文宏,等.结核性脑膜炎治疗新策略的研究进展[J].中华临床感染病杂志,2016,9(5):477-480.
- 尹化,赵跃,卜晖,等.石家庄及周边地区结核性脑膜炎的分析[J].脑与神经疾病杂志,2016,(2):112-116.
- 陈灏珠.实用内科学(第12版)[M].北京:人民卫生出版社,2005:342-349.
- 高孟秋.《WS 288-2017 肺结核诊断》新标准中关于临床诊断患者判定的解析[J].中国防痨杂志,2018,40(3):243-246.
- Thwaites G, Chau TT, Mai NT, et al. Tuberculous meningitis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68(3):289-299.
- 嵇虎,笕正,陈道文,等.常规抗结核治疗联合异烟肼鞘内注射治疗结核性脑膜炎合并结核瘤的疗效观察(附3例报告)[J].临床神经病学杂志,2014,27(5):378-380.
- 鲍兵,陈志颖,谈丹丹,等.腰椎穿刺脑脊液置换对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血管内栓塞术后脑脊液核因子 κ B和转归的影响[J].国际脑血管病杂志,2017,25(2):140-144.
- 史敏双,翁春霞,项辉,等.莫西沙星联合结核九治疗耐多药肺结核的临床观察[J].中国药房,2015,26(36):5092-5094.
- 雷建明,杨职,黄伟,等.肌酸肌酶同工酶 BB 腺苷脱氨酶和免疫球蛋白 IgM 水平诊断新型隐球菌性脑膜炎的意义[J].中国实用神经病学杂志,2015,8(18):38-39.
- 戴英增,白晓雪,刘盼,等.sCD163 在结核性脑膜炎患者脑脊液和外周血中的表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2015,(12):3382-3384.
- 曾汝良,江振友. TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-17 在结核病患者血清中的表达及临床意义[J].中国医师杂志,2014,16(11):1530-1532.
- 王涛.耐多药结合杆菌对二线抗结核药物的敏感性观察[J].内科急危重症杂志,2017,23(2):145-150.
- 刘倩,张晶,林立敏,等.喹诺酮类抗菌药不良反应的研究进展[J].药学实践杂志,2015,(6):505-507,543.
- Lin Q, Liu K, Liu S, et al. The efficacy and safety of moxifloxacin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Tubercul Respir Dis, 2017, 38(5):366-369.
- 刘畅,周向东.莫西沙星对肺结核患者血清游离氨基及炎症因子作用分析[J].内科急危重症杂志,2017,23(4):298-300.
- 张建树,李倩,孟艺哲,等.脑脊液置换联合鞘内注射治疗对结核性脑膜炎患者脑脊液 CRP 和 NSE 水平的影响[J].检验医学与临床,2018,15(2):164-167.
- 李勇,张艳霞,陈礼刚,等.莫西沙星联合多药在耐多药肺结核的临床疗效及对血清降钙素原与 C 反应蛋白水平的影响[J].检验医学与临床,2017,14(14):2114-2116.

(2019-11-28 收稿 2021-01-15 修回)