

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 02. 006

# 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\*

张建树<sup>1</sup>, 李 倩<sup>1</sup>, 孟艺哲<sup>2</sup>

(1. 河北省保定市第一中心医院东院检验科 071028; 2. 河北省胸科医院神经内科, 石家庄 050048)

**摘 要:**目的 探讨脑脊液置换联合鞘内注射治疗对结核性脑膜炎(TBM)患者脑脊液 C 反应蛋白(CRP)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)的影响。方法 选取 2015 年 1 月至 2016 年 10 月保定市第一中心医院收治的 102 例 TBM 患者作为研究对象,采用抽签法随机分为观察组(51 例)和对照组(51 例)。对照组患者给予抗结核、保肝、激素等常规治疗,观察组在接受常规治疗的基础上给予脑脊液置换联合鞘内注射治疗,对比分析两组患者治疗前后脑脊液 CRP 和 NSE 水平,以及治疗后的临床症状缓解情况和临床疗效。结果 治疗前两组患者脑脊液 CRP 和 NSE 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者脑脊液 CRP 和 NSE 水平均较治疗前降低,与对照组比较观察组下降更明显,观察组患者在头痛消失时间、发热消失时间、压力恢复时间、脑膜刺激征消失时间、脑脊液蛋白恢复时间及脑脊液细胞恢复所需时间均明显少于对照组,观察组总有效率为 96.08%(49/51),明显高于对照组的 80.39%(41/51),上述指标差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 TBM 患者应用脑脊液置换联合鞘内注射治疗可明显降低患者脑脊液 CRP 和 NSE 水平,且临床疗效显著,值得临床推广使用。

**关键词:**结核性脑膜炎; 脑脊液; 鞘内注射; C 反应蛋白; 神经元特异性烯醇化酶  
**中图法分类号:**R446.1      **文献标志码:**A      **文章编号:**1672-9455(2018)02-0164-04

## Effect of cerebrospinal fluid replacement combined with intrathecal injection on C-reactive protein and neuron-specific enolase in patients with tuberculous meningitis\*

ZHANG Jianshu<sup>1</sup>, LI Qian<sup>1</sup>, MENG Yizhe<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory, Baoding First Central Hospital East Hospital, Baoding, Hebei 071028, China;  
2. Department of Neurology, Hebei provincial Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050048, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effects of cerebrospinal fluid replacement and intrathecal injection on C-reactive protein and neuron-specific enolase in patients with tuberculous meningitis. **Methods** A total of 102 patients with tuberculous meningitis admitted in our hospital from January 2015 to October 2016 were enrolled in this study. Fifty-one patients were divided into observation group and control group by method of drawing lots. The patients in the control group were given anti-tuberculosis and hepatoprotective, hormone and other conventional treatment, the observation group received conventional treatment based on the use of cerebrospinal fluid replacement combined with intrathecal injection treatment, the two groups of patients before and after treatment of C-reactive protein and neuron-specific enolase levels and clinical after treatment Symptom relief and clinical efficacy. **Results** There were no significant differences in CRP and NSE between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the levels of CRP and NSE in the two groups were significantly lower than those in the control group. The recovery time of the headache, the time of disappearance of the fever, the time of recovery of the meningeal irritation, the recovery time of cerebrospinal fluid protein and the time required for the recovery of cerebrospinal fluid were significantly better than those of the control group. The total effective rate was 96.08%(49/51), which was significantly higher than that of the control group 80.39%(41/51), the above differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination of cerebrospinal fluid replacement and intrathecal injection in patients with tuberculous meningitis can significantly reduce the levels of C-reactive protein and neuron-specific enolase, and the curative effect is significant. Worthy of clinical use.

**Key words:** tuberculous meningitis; cerebrospinal fluid replacement; intrathecal injection therapy; C-

\* 基金项目:河北省青年科技课题资助项目(20150140)。  
作者简介:张建树,男,主管技师,主要从事结核性脑膜炎方面的研究。

reactive protein; neuron-specific enolase

结核性脑膜炎(TBM)是临床常见的一种中枢神经系统感染性疾病,是由于蛛网膜下腔被结核杆菌入侵所引起的脑膜非化脓性炎症疾病<sup>[1]</sup>。TBM 早期症状不典型,而中晚期大部分患者病情较重<sup>[2]</sup>,主要表现为头痛、发热、抽搐、视力减退及意识障碍等。TBM 的发病率比较高,相关调查结果显示,发展中国家 TBM 的患病率为 7%~12%<sup>[3]</sup>。C 反应蛋白(CRP)是一种快速、灵敏的炎症标志物,神经元特异性烯醇化酶(NSE)为敏感神经元损伤标志物,研究表明,测定 CRP 和 NSE 水平对判断 TBM 患者的严重程度和预后转归具有重要参考价值<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨脑脊液置换联合鞘内注射治疗对患者脑脊液中 CRP 和 NSE 水平的影响及临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 10 月保定市第一中心医院收治的 TBM 患者 102 例作为研究

对象,采用抽签法随机分为观察组和对照组,每组 51 例。观察组中男 31 例、女 20 例,年龄 20~65 岁、平均(38.89±10.62)岁,中期 TBM 患者 38 例、晚期 TBM 患者 13 例;对照组中男 33 例、女 18 例,年龄 21~67 岁、平均(39.98±11.26)岁,中期 TBM 患者 36 例、晚期 TBM 患者 15 例。两组患者入院时的临床症状统计情况见表 1。两组患者的年龄、性别及临床分期等资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患者均知情同意,本研究经过医院伦理委员会核准。

1.2 患者纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)患者均经头颅 CT 和腰穿脑脊液化验等相关临床检查确诊为 TBM;(2)患者实验室指标和临床症状均符合 TBM 的临床诊断标准<sup>[5]</sup>。

1.2.2 排除标准 (1)合并颅内肿瘤、严重心肝肾疾病以及其他严重内科疾病者;(2)妊娠或哺乳期妇女。

表 1 两组患者的临床表现资料对比[n(%)]

| 项目       | n  | 呕吐        | 头痛        | 发热        | 盗汗        | 视力减退      | 脑神经损害     | 意识障碍      | 颅内压增高     | 脑膜刺激征     |
|----------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组      | 51 | 12(23.53) | 35(68.63) | 44(86.27) | 33(64.71) | 23(45.10) | 20(39.22) | 31(60.78) | 40(78.31) | 29(56.86) |
| 对照组      | 51 | 14(27.45) | 37(72.55) | 40(78.43) | 32(62.75) | 24(47.06) | 19(37.25) | 33(64.71) | 41(80.39) | 31(60.78) |
| $\chi^2$ |    | 0.207     | 0.189     | 1.079     | 0.042     | 0.039     | 0.042     | 0.168     | 0.060     | 0.162     |
| P        |    | 0.650     | 0.664     | 0.299     | 0.837     | 0.843     | 0.839     | 0.682     | 0.807     | 0.687     |

1.3 方法 两组患者均绝对卧床休息,给予抗结核、抗炎、保肝及激素常规药物治疗。对照组抗结核治疗采用 3 个月的 HRZE(H:异烟肼,R:利福平,Z:吡嗪酰胺,E:乙胺丁醇),9 个月的 HRE 方案进行;用药剂量根据常规体质量标准计算,其中异烟肼加大剂量至 10~20 mg/kg;激素治疗采用肾上腺皮质激素地塞米松,剂量 10~20 mg/d,治疗 3~8 周;同时进行降低颅内压、促进脑细胞代谢等辅助对症治疗。观察组患者在对照组的基础上给予脑脊液置换联合鞘内注射治疗,即腰椎穿刺成功后测量脑脊液压力,缓慢地释放 5~10 mL 脑脊液,然后用等量生理盐水缓慢注入置换,反复操作 3~5 次,每次置换间隔 10 min,置换总量小于 30 mL,最后一次释放脑脊液后鞘内注射药物(异烟肼 0.05 g+生理盐水+地塞米松 2 mg)进行置换,置换过程中脑压尽量控制在 70~180 mm H<sub>2</sub>O,其他按常规腰椎穿刺术进行操作。根据患者实际情况,每周进行 2~3 次脑脊液置换,并鞘内注射药物。两组患者均于用药前及用药后 4 周进行腰椎穿刺抽取脑脊液 3 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后,取上清液储存在-60℃冰箱中待测。采用德国 labTech 公司进口自动酶标仪(MK2)及全自动特定蛋白分析仪器(BN-II)进行 NSE 和 CRP 水平测定,试剂盒均为原厂配套试剂盒,由专业人员严格按照仪器操作说明进行检测,并仔细观察、记录、分析治疗前后两组患

者的临床症状缓解情况及临床疗效。

1.4 疗效判定标准<sup>[6-7]</sup> 参照《现代医学诊疗常规》对两组 TBM 患者临床疗效进行判定。临床治愈:体温平稳,临床症状、体征消失,无并发症发生,连续 2 次脑脊液检查正常;好转:临床症状、体征消失或明显减轻,无并发症发生,且脑脊液检查有一定程度的改善;无效:症状、体征及脑脊液检查均无明显改善或病情加重。总有效率=(临床治愈例数+好转例数)/总例数×100%。

1.5 统计学处理 本研究采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计数资料以例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后脑脊液 CRP 和 NSE 水平比较 治疗前两组患者脑脊液 CRP 和 NSE 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者脑脊液 CRP 和 NSE 水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组下降更明显( $P<0.05$ )。见表 2。

2.2 两组患者的临床症状缓解情况比较 观察组患者在头痛消失时间、发热消失时间、压力恢复时间、脑膜刺激征消失时间、脑脊液蛋白恢复时间及脑脊液细胞恢复所需时间均明显少于对照组,差异有统计学意

义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后脑脊液 CRP 和 NSE 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目       | <i>n</i> | CRP(mg/L)       |                 |          |          | NSE( $\mu$ g/L)  |                  |          |          |
|----------|----------|-----------------|-----------------|----------|----------|------------------|------------------|----------|----------|
|          |          | 治疗前             | 治疗后             | <i>t</i> | <i>P</i> | 治疗前              | 治疗后              | <i>t</i> | <i>P</i> |
| 观察组      | 51       | 8.05 $\pm$ 2.35 | 3.18 $\pm$ 1.06 | 13.491   | 0.000    | 29.34 $\pm$ 9.53 | 14.23 $\pm$ 3.38 | 10.672   | 0.000    |
| 对照组      | 51       | 7.98 $\pm$ 2.34 | 4.52 $\pm$ 1.23 | 9.347    | 0.000    | 28.68 $\pm$ 9.32 | 17.18 $\pm$ 3.62 | 8.214    | 0.000    |
| <i>t</i> |          | 0.151           | 5.894           |          |          | 0.354            | 4.254            |          |          |
| <i>P</i> |          | 0.881           | 0.000           |          |          | 0.724            | 0.001            |          |          |

表 3 两组患者的临床症状缓解情况比较( $\bar{x}\pm s, d$ )

| 项目       | <i>n</i> | 头痛消失<br>时间       | 发热消失<br>时间       | 压力恢复<br>时间       | 脑膜刺激征<br>消失时间    | 脑脊液蛋白<br>恢复时间    | 脑脊液细胞<br>恢复时间    |
|----------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 观察组      | 51       | 17.84 $\pm$ 3.68 | 13.43 $\pm$ 2.88 | 19.39 $\pm$ 2.58 | 21.23 $\pm$ 2.75 | 28.36 $\pm$ 4.58 | 25.32 $\pm$ 3.63 |
| 对照组      | 51       | 24.54 $\pm$ 3.28 | 19.19 $\pm$ 2.69 | 25.86 $\pm$ 2.75 | 27.59 $\pm$ 4.39 | 32.68 $\pm$ 5.65 | 31.52 $\pm$ 3.71 |
| <i>t</i> |          | 9.706            | 10.438           | 12.253           | 8.768            | 4.2412           | 8.530            |
| <i>P</i> |          | 0.000            | 0.000            | 0.000            | 0.000            | 0.001            | 0.000            |

2.3 两组患者的临床疗效对比 观察组总有效率为 96.08%(49/51),明显高于对照组的 80.39%(41/51),差异有统计学意义( $\chi^2=6.044, P<0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者的临床疗效对比[*n*(%)]

| 组别  | <i>n</i> | 临床治愈      | 好转        | 无效        | 总有效        |
|-----|----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 观察组 | 51       | 37(72.55) | 12(23.53) | 2(3.92)   | 49(96.08)* |
| 对照组 | 51       | 31(60.78) | 10(19.61) | 10(19.61) | 41(80.39)  |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

3 讨 论

TBM 是一种严重威胁人们健康的中枢神经系统感染性疾病,致残率与病死率均较高<sup>[8-9]</sup>。TBM 可发病于任何年龄,多数患者是由于原发性肺部结核分枝杆菌通过血液传播至软脑膜所致,如不能得到及时、有效的治疗,会出现脑实质损害症状甚至会危及患者生命安全<sup>[10-11]</sup>。TBM 患者传统的治疗方法主要以抗结核和抗感染治疗为主,但由于血脑屏障作用,大部分药物不能穿透血脑屏障,仅有少量药物能到达病灶,血药水平达不到理想状态,因此临床疗效不佳<sup>[12]</sup>。

文献表明,TBM 患者脑脊液中 CRP 和 NSE 水平升高,可作为 TBM 诊治的炎性反应标志物<sup>[13]</sup>。CRP 是由于肝细胞受到巨噬细胞分泌的细胞因子刺激和诱导而产生的急性反应蛋白,是机体炎性反应急性期的非特异性标志。CRP 能结合具有磷脂基的物质,如细胞膜上的 C-多糖、磷酸胆碱细胞膜多糖,因此 TBM 患者 CRP 水平将升高,而国外学者研究显示,发生颅内细菌感染时患者脑脊液中 CRP 水平明显升高,但发生病毒感染时则稍微上升或正常<sup>[14]</sup>。烯醇化酶是一种生物体内普遍存在的糖酵解途径关键酶,NSE 则是含有  $\gamma$  亚基的烯醇化酶,为神经组织所特有,主要存在于中枢神经元胞体、轴突和树突胞质中,若神经元受损,NSE 则会泄露至细胞外间隙引起体液

中 NSE 水平明显升高<sup>[15]</sup>。因此,CRP 和 NSE 可作为 TBM 患者疗效及预后的评判指标之一。TBM 患者颅底脑膜病变严重,神经元损伤也较严重,患者脑部毛细血管通透性增加导致的炎性渗出,会影响脑脊液的正常循环引起高颅压、脑积水等。传统抗结核药物治疗也可缓解因结核杆菌入侵而导致的临床症状,但由于血脑屏障导致血药水平不理想,通常治疗时间较长,往往需要 1 年以上,且临床疗效也不理想,在本文研究中也得到证实,对照组临床总有效率仅为 80.39%。所以保定市第一中心医院在对 TBM 患者的治疗中采取在传统治疗的基础上给予脑脊液置换联合鞘内注射治疗。

脑脊液置换联合鞘内注射是一种治疗 TBM 患者的有效方法<sup>[16]</sup>,尤其是对早期 TBM 患者<sup>[17-18]</sup>。笔者认为该方法具有以下优点:(1)脑脊液的缓慢释放可迅速降低颅内压,充分稀释脑脊液,能有效降低脑脊液中结核分枝杆菌、毒素及渗出性纤维蛋白等物质水平,降低因脑膜刺激而引起的炎性反应;(2)鞘内注射地塞米松,可抑制脑脊液分泌及结缔组织增生,改善脑脊液循环,减少脑水肿,预防蛛网膜粘连的发生;(3)鞘内注射异烟肼,能有效提高局部药物水平,有利于细菌的灭杀;(4)鞘内注射可减轻药物对肝脏的损害,减少因静脉给药出现的全身不良反应。有大量研究表明,鞘内药物注射可明显提高各型脑炎患者的疗效,尤其是早期 TBM 患者<sup>[17-18]</sup>。本研究结果也表明,观察组总有效率为 96.08%,明显高于对照组的 80.39%,治疗后观察组患者脑脊液 CRP 和 NSE 水平也明显低于对照组,头痛消失、发热消失、压力恢复所需时间也少于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

综上所述,在常规治疗的基础上给予脑脊液置换联合鞘内药物注射治疗 TBM 患者,可明显降低患者

脑脊液中 CRP 和 NSE 水平,缓解患者临床症状,且疗效显著。

# 参考文献

- [1] 汤海燕,谈鹰,张栗. 脑脊液与血浆生化指标比值对结核性脑膜炎与化脓性脑膜炎的鉴别意义[J]. 中国全科医学,2015,18(14):1705-1707.
- [2] 柳兴军,黄玉宝,陈子祥. 腰大池置管持续引流联合鞘内注射给药治疗结核性脑膜炎患者疗效[J]. 中国老年学杂志,2015,35(9):2488-2490.
- [3] VITA S, AJASSA C, CARAFFA E, et al. Immunological diagnosis as an adjunctive tool for an early diagnosis of tuberculous meningitis of an immune competent child in a low tuberculosis endemic country: a case report[J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 123-127.
- [4] 袁秀丽. 结核性脑膜炎患者血浆和脑脊液中 miRNAs 含量检测及其临床价值评估[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(31): 22-25.
- [5] 李璐,蒋春明,陈伟富,等. 中枢神经系统感染患儿神经元特异性烯醇化酶与胰岛素样生长因子 I 的表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5465-5467.
- [6] 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(5): 415-420.
- [7] 何红彦,殷智晔,李敬,等. 结核性脑膜炎患者中几种病原诊断检测技术的应用[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 336-339.
- [8] BERWAL A, CHAWLA K, VISHWANATH S, et al. Role of multiplex polymerase chain reaction in diagnosing tubercular meningitis[J]. J Lab Physicians, 2017, 9(2): 145-147.
- [9] 彭夏培,李晶,张媚,等. 中枢神经系统感染患者脑脊液中

细胞因子的变化与临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(15): 3420-3421.

- [10] 张晓蓉,樊安芝. 腰穿鞘内注药治疗结核性脑膜炎患者的疗效观察[J]. 重庆医学, 2016, 45(22): 3161-3162.
- [11] PORMOHAMMAD A, RIAHI S M, NASIRI M J, et al. Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2017, 74(6): 545-554.
- [12] 王燕,刘伟,李斌,等. 化脓性脑膜炎及病毒性脑膜炎患儿血清、脑脊液中蛋白 C 水平变化[J]. 山东医药, 2016, 56(39): 69-71.
- [13] 孙国钧,宋静. 消痰康胶囊辅助脑脊液置换术对结核性脑膜炎的疗效评价[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(8): 952.
- [14] LI H, LIU J, ZHAO S. Re: "Linezolid for Children With Tuberculous Meningitis: More Evidence Required" [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(4): 439-440.
- [15] 单小松,丁亚楠,王冀伟,等. 开颅手术后颅内感染患者脑脊液置换联合不同药物鞘内注射治疗的疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(12): 2802-2804.
- [16] 肖长水,黄胜芳,李锦红,等. 降钙素原联合 C-反应蛋白对儿童中枢神经系统感染性疾病的临床诊断[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(13): 3089-3091.
- [17] 何万涛,吴雪梅,赵云红,等. 中枢神经系统感染患儿脑脊液及血中白细胞计数、降钙素原、C-反应蛋白变化的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(18): 4219-4221.
- [18] KONNO S, IMAMURA T, INOUE M, et al. Severe ileus and urinary retention in a patient with tuberculous meningitis[J]. Clin Case Rep, 2017, 5(3): 290-295.

(收稿日期:2017-06-07 修回日期:2017-09-05)

(上接第 163 页)

- [4] LIEBMAN H A, FURIE B C, TONG M J, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 1984, 310(22): 1427-1431.
- [5] MATSUDA M, ASAKAWA M, AMEMIYA H, et al. Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP is a useful prognostic biomarker for survival after repeat hepatic resection for HCC[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(4): 731-738.
- [6] 房萌,高春芳. 肝细胞癌诊断标志研究与临床应用新进展[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(3): 212-216.
- [7] 徐伟红,姚怡婷,曹华,等. 血清 GP73, AFP-L3, AFP 及 AFUA 检测在原发性肝癌诊断中的应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(4): 262-266.
- [8] CARR B I, GUERRA V, GIANNINI E G, et al. Significance of platelet and AFP levels and liver function parameters for HCC size and survival[J]. Int J Biol Markers, 2014, 29(3): 215-223.
- [9] 李鲁平,谷海峰,陈霖,等. 甲胎蛋白异质体 L3 对低浓度甲胎蛋白肝癌诊断的临床意义[J]. 中华实验和临床病毒

学杂志, 2013, 27(6): 452-454.

- [10] BA M C, LONG H, TANG Y Q, et al. GP73 expression and its significance in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a review[J]. Int Clin Exp Pathol, 2012, 5(9): 874-881.
- [11] POTE N, CAUCHY F, ALBUQUERQUE M, et al. Performance of PIVKA- II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion[J]. J Hepatol, 2015, 62(4): 848-854.
- [12] HADZIYANNIS E, SIALEVRIS K, GEORGIU A, et al. Analysis of serum alphafetoprotein-L3% and des-gamma carboxyprothrombin markers in cases with misleading hepatocellular carcinoma total alpha-fetoprotein levels[J]. Oncol Rep, 2013, 29(2): 835-839.
- [13] LIM T S, KIM DO Y, HAN K H, et al. Combined use of AFP, PIVKA- II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(3): 344-353.

(收稿日期:2017-07-25 修回日期:2017-10-04)