

· 综 述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.036

地塞米松对成人细菌性脑膜炎的辅助治疗

郑伟综述,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:细菌性脑膜炎; 地塞米松; 治疗

中图分类号:R515.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)18-2755-04

细菌性脑膜炎是一种临床上常见的严重的颅内感染性疾病,临床上以头痛、发热、颈部僵硬、意识改变为主要表现,报告的病死率为 17%~40%^[1]。在预防上,随着流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌等疫苗的使用,社区获得性脑膜炎的发病率已经下降。在治疗上,临床强调及时、高效地使用抗菌药物,同时也在积极地寻找可改善患者预后的辅助治疗方法。但细菌性脑膜炎患者的病死率及不良预后率仍不满意,不良预后比例仍没有明显改变^[1]。

糖皮质激素在 20 世纪 60 年代被证明可能改善细菌性脑膜炎患者的预后。此后,糖皮质激素,尤其是地塞米松,对细菌性脑膜炎患者的辅助治疗作用一直受到关注。因静脉使用地塞米松有更好的血脑屏障渗透性,被更广泛地使用。其他激素及泼尼松龙、氢化可的松则很少被报道。2016 年欧洲临床微生物学和传染病学学会(ESCMID)在《急性细菌性脑膜炎的诊断治疗指南》中对地塞米松的使用表现出审慎地积极。该指南建议,怀疑细菌性脑膜炎的患者在使用有效的抗菌药物的同时,使用地塞米松辅助治疗,并根据确诊的病原菌调整^[2]。虽然仍在积极探索多种细菌性脑膜炎的辅助治疗方法,但是目前地塞米松是唯一已基本得到公认的辅助治疗方法^[3]。

然而,人们在对地塞米松改善细菌性脑膜炎不良预后寄予厚望的同时,多项矛盾的临床研究结果也让其存在争议。例如 2016 年,BAUNBAK-KNUDSEN 等^[4]、GLIMÅKER 等^[5]在丹麦和瑞典的两项研究表明,地塞米松辅助治疗可改善患者预后。而 2016 年和 2018 年 GUDINA 等^[6-7]对埃塞俄比亚的细菌性脑膜炎患者进行回顾性分析却表明地塞米松治疗与不良结局独立相关。本文拟对地塞米松对成人细菌性脑膜炎的辅助治疗作用进行总结,以期对该辅助治疗方法有更全面的认识以指导临床。

1 细菌性脑膜炎的炎症机制及地塞米松的辅助治疗机制

根据实验动物感染模型及临床病理生理研究发现,细菌性脑膜炎是一种复杂的疾病,其中一部分对机体的损害是由病原菌的致病性物质引起的,一部分

是由宿主自身的炎性反应引起的^[8],可导致皮质坏死、内耳损伤和海马细胞凋亡^[9]等。美国的《细菌性脑膜炎实践指南》表明,细菌性脑膜炎时蛛网膜下腔炎性反应是影响发病率和病死率的主要因素,减轻炎性反应可能有效减少细菌性脑膜炎的病理生理效应及后遗症,包括脑水肿、颅内压增高、听力损伤等。

有害的炎性反应是由细菌产物与宿主模式识别受体(PRR)如 Toll 样受体的相互作用引起的,地塞米松则可抑制 Toll 样受体介导的信号通路。PRR 信号导致白细胞介素 1 家族中促炎细胞因子髓样分化因子 88(MyD88)依赖性促炎症介质的产生,并形成一个正反馈回路,进而引起大量中性粒细胞被募集到蛛网膜下腔。而活化的中性粒细胞释放出许多潜在的细胞毒性剂,包括氧化剂和基质金属蛋白酶等,并对脑组织造成损害。目前已证实,地塞米松可强烈抑制 Toll 样受体信号转导。地塞米松其他的抑制炎症的机制:(1)下调脑膜炎脑组织中水通道蛋白 4(AQP4)的表达^[10];(2)重构星形胶质细胞和减少小胶质细胞活化;(3)减少促凋亡信号的增加和促神经元过程的减少;(4)抑制脑脊液中可溶性肿瘤坏死因子受体 1(sTNFR1)的增加等。

2 地塞米松对细菌性脑膜炎患者的辅助治疗作用

2.1 地塞米松对细菌性脑膜炎患者并发症的影响

地塞米松可减少细菌性脑膜炎患者的听力损害。BROUWER 等^[11]发现地塞米松明显降低了听力损失的发生率[RR = 0.74 (95% CI: 0.63 ~ 0.87)]。SHAO 等^[12]在一项包括了 2 459 例患者的荟萃分析也发现地塞米松可以减少幸存者的听力损失[21.2% : 26.1%; OR = 0.76 (95% CI: 0.59 ~ 0.98), P = 0.03]。该荟萃分析同时还发现,地塞米松与严重的神经系统后遗症无关[22.4% : 24.1%, OR = 0.84 (95% CI: 0.54 ~ 1.29), P = 0.42]。

地塞米松对细菌性脑膜炎的血管并发症也有影响,但对其是积极影响还是消极影响尚存异议。有报道指出,地塞米松通过补体系统的激活,患者更易出现延迟性脑血管病^[13],并可能存在剂量依赖性^[14]。一项对肺炎链球菌的病理性研究也提示,使用地塞米

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

本文引用格式: 郑伟, 曾可斌. 地塞米松对成人细菌性脑膜炎的辅助治疗[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18): 2755-2758.

松组有更高的病理评分(即提示更重的炎症性损害)^[15]。但是另有报道提示,及时给药治疗可以减少脑血管炎的发生^[16],甚至有治疗作用^[17]。而 2020 年,BOIX-PALOP 等^[18]的研究发现在 162 例肺炎链球菌脑膜炎患者中,地塞米松对延迟性脑血管病的影响不一。所以地塞米松对细菌性脑膜炎血管并发症的影响尚不明确。

2.2 地塞米松对细菌性脑膜炎预后的影响 多数研究认为,地塞米松可改善细菌性脑膜炎患者的不良预后。2016 年 BIJLSMA 等^[19]对荷兰 1 412 例细菌性脑膜炎的病例进行回顾性分析,发现有 90% 的细菌性脑膜炎患者接受地塞米松辅助治疗,并且接受地塞米松治疗的患者较未接受地塞米松治疗的患者不良预后的比例低(34% vs. 51%, $P < 0.000 1$)。2016 年的一项旨在评估丹麦引入地塞米松治疗后细菌性脑膜炎患者的临床结局的回顾性研究也证明,虽然地塞米松的辅助治疗不影响短期及近期的生存率,但与良好的预后相关^[4]。然而,2018 年,GUDINA 等^[6]发现地塞米松辅助治疗与不良预后独立相关。2016 年,GUDINA 等^[7]在涉及 425 例临床推断为细菌性脑膜炎患者的研究中,发现地塞米松与院内病死率增加和出院格拉斯哥结局量表低评分有关,且在未经确诊的病例和脑脊液细胞学不符的病例中,这种关联更加明显。该研究中仅有 55.5% 的患者接受了腰穿检查,但仅有 19% 的患者脑脊液结果与常规的细菌性脑膜炎相符^[7],这与埃塞俄比亚人类免疫缺陷病毒(HIV)感染率高导致的隐球菌脑膜炎和结核性脑膜炎发病率高、鉴别诊断困难及当地有限的医疗诊疗水平有关。这提示在确诊或高度怀疑为细菌性脑膜炎患者中使用地塞米松可能有助于改善预后,而诊断依据不充足,尤其是脑脊液表现不典型的细菌性脑膜炎患者使用地塞米松很可能是不利的。

地塞米松可更大程度上改善女性的不良预后。2020 年 DIAS 等^[20]报道,一项对 301 例细菌性脑膜炎患者的随机对照试验发现,地塞米松可在更大程度上降低女性的不良预后风险[女性 $RR = 0.42(95\% CI: 0.21 \sim 0.86)$, $P = 0.02$; 男性 $RR = 0.79(95\% CI: 0.41 \sim 1.51)$, $P = 0.55$]。这个研究结论得到 2017 年报道的一项前瞻性队列研究的支持^[21]。这可能是由于性别的免疫反应差异导致的对皮质类固醇的独特反应^[20-21]。

地塞米松可降低肺炎球菌性脑膜炎的病死率,但对细菌性脑膜炎整体患者的短期及远期病死率无明显影响。BROUWER 等^[11]的系统综述支持地塞米松可减少肺炎链球菌导致的细菌性脑膜炎的病死率。然而,BAUNBAK-KNUDSEN 等^[4]对丹麦 147 例细菌性脑膜炎患者进行回顾性分析,仅发现近期及远期的病死率与年龄及性别有关,与地塞米松无关。SHAO 等^[12]对 2 459 例患者地塞米松辅助治疗作用

的荟萃分析也得出相同结论。但是,GLIMÅKER 等^[5]对 1 746 例瑞典细菌性脑膜炎患者的回顾性分析发现,在对年龄、性别等影响病死率的因素进行校正后,皮质类固醇治疗组与非皮质类固醇治疗组的病死率分别为 8.9% 及 17.9% ($P < 0.001$),支持地塞米松可减少整体患者的病死率。不过由于 GLIMÅKER 等^[5]的研究中肺炎链球菌的比例达 50.94%,研究未校正肺炎链球菌的影响,尚不能认为地塞米松可降低细菌性脑膜炎的整体病死率。

3 影响地塞米松对细菌性脑膜炎患者作用的因素

3.1 地塞米松应用时机 目前没有证据证明使用地塞米松治疗的最佳时机。根据 KHEDHER 等^[16]近年的病例报道提示,地塞米松延迟给药有导致脑血管炎的可能。2018 年 DAVIS 等^[22]的研究发现,地塞米松的早期治疗可以改善成人急性细菌性脑膜炎的预后,可减轻幸存者的神经系统后遗症,其中可能包括失语、共济失调、轻瘫、听力下降和认知障碍,并且不会增加胃肠道出血的风险。所以,2016 年 ESCMID 关于急性细菌性脑膜炎的诊断和治疗的指南建议对怀疑成人急性细菌性脑膜炎使用地塞米松,用法:每 6 小时 1 次,每次 10 mg,持续 4 d,并与第一剂量的抗菌药物同时使用。如果未能与第一剂量的抗菌药物同时使用,ESCMID 基于专家意见达成共识,建议地塞米松可在开始抗菌药物治疗后 4 h 内开始^[2]。是否可以在抗菌药物使用 4 h 后使用地塞米松,指南没有述及。

3.2 致病菌种类 BROUWER 等^[11]2015 年的研究提示,皮质激素可降低肺炎球菌性脑膜炎患者的病死率 [$RR = 0.84(95\% CI: 0.72 \sim 0.98)$],但对流感嗜血杆菌和脑膜炎奈瑟菌脑膜炎患者的病死率无影响。对于所有疑似细菌性脑膜炎的成人,地塞米松似乎无法改善其预后,但仍有一些专家建议无论哪种致病细菌感染,地塞米松辅助治疗都应持续应用^[2]。地塞米松对不同致病菌导致的细菌性脑膜炎的反应不尽相同的具体原因尚不清楚,可能与不同致病菌导致机体的不同免疫反应密切相关,但目前尚无明确的证据。

3.3 发病群体 不同的发病群体对地塞米松的获益不同。在高收入国家的发病群体中,地塞米松可降低成年人细菌性脑膜炎的病死率,同时降低患有肺炎球菌性脑膜炎的成年人的神经和听觉后遗症。相反,在发展中国家进行的研究却没有那么令人满意的结果^[11]。GUDINA 等^[6-7]在埃塞俄比亚的研究表明地塞米松对埃塞俄比亚患者预后存在不良影响,这可能与 HIV 的高发病率、诊疗技术水平和条件有限有关。

4 地塞米松对患者可能的不良影响

4.1 可能增加反复发热的发生 糖皮质激素临床上可见消化道出血、高血糖、感染等多种不良反应。BROUWER 等^[11]及 SHAO 等^[12]的两项大样本系统回顾及荟萃分析均对使用皮质激素导致的不良反应

进行分析。BROUWER 等^[11]定义不良反应为临床上明显的胃肠道出血、反应性关节炎、心包炎、带状疱疹或单纯疱疹病毒感染、真菌感染、反复发热(在住院期间,发热 1 d 后,再次出现大于 38 ℃ 的体温升高)和持续发热(开始适当的抗菌药物治疗后连续 5 d 以上持续发热)。BROUWER 等^[11]发现,接受皮质类固醇激素治疗的患者更易出现反复发热[RR = 1.27 (95%CI:1.09~1.47)],但其他不良反应的发生率在治疗组和对照组中,差异无统计学意义($P > 0.05$)。SHAO 等^[12]的研究定义不良反应包括胃肠道出血、高血糖症、脑积水、失明、继发性发热等,研究发现,地塞米松组与对照组不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。所以,对细菌性脑膜炎的患者使用地塞米松,可能增加患者出现反复发热的概率,但是尚无证据表明,使用地塞米松患者出现其他不良反应的发生率与未使用地塞米松患者存在差异。

4.2 可能降低抗菌药物颅内有效浓度 地塞米松有减少血脑屏障对抗菌药物的通透性,降低颅内抗菌药物有效浓度的可能。基础研究提示,地塞米松可增加血脑屏障上糖蛋白 P(P-gp)的表达和肝微粒体酶的表达和功能,加速抗菌药物的外排^[23]。多项系统性回顾分析研究也表明,地塞米松可能导致颅内万古霉素浓度降低而引起治疗失败^[11,24]。然而,既往的研究发现,对使用万古霉素的肺炎球菌性脑膜炎患者[头孢噻肟每 4 小时 1 次,每次 50 mg/kg;万古霉素 15 mg/kg 负荷后,60 mg/(kg·d)]进行腰穿分析发现,所有患者脑脊液的万古霉素浓度均高于最小抑菌浓度,使用地塞米松治疗对脑脊液中万古霉素的作用没有实质的影响。所以,虽然目前有些研究发现,地塞米松可降低抗菌药物的浓度,但尚无足够的证据提示,这种减少可导致抗菌药物的作用减弱。但如患者在出现抗菌药物治疗无效时,需要警惕地塞米松的影响。

4.3 可能加剧海马结构中神经元的损伤 细菌性脑膜炎引起的神经功能缺陷的病理基础包括海马细胞的凋亡^[9],但减轻炎性反应的地塞米松可能加剧海马结构的损伤。既往的动物实验研究表明,地塞米松可加剧海马细胞的凋亡,并且地塞米松可能损害海马的再生能力^[25]。然而,尚未在患者中发现海马损伤和学习缺陷与地塞米松使用的直接关联。但这仍然提示,在临床使用地塞米松的过程中,需要警惕地塞米松导致海马损伤加剧的可能。

5 小 结

目前,细菌性脑膜炎患者的病死率及不良预后率仍不满意,寻求合适的辅助治疗意义重大。地塞米松可通过一系列途径减轻中枢神经系统的炎性反应,是目前唯一取得共识的细菌性脑膜炎的辅助治疗方法。目前研究发现,使用地塞米松可降低患者听力丧失及不良预后的发生率,以及肺炎球菌性脑膜炎患者的病

死率。但这种辅助治疗作用受到应用时机、致病菌、发病群体等因素的影响。同时,在使用过程中应注意警惕反复发热、颅内抗菌药物浓度降低、海马损伤出现的可能。

参考文献

- [1] COSTERUS J M, BROUWER M C, BIJLSMA M W, et al. Community-acquired bacterial meningitis [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30(1): 135-141.
- [2] VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22: S37-S62.
- [3] VAN ETTEKOVEN C N, VAN DE BEEK D, BROUWER M C. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(9): 601-606.
- [4] BAUNBAK-KNUDSEN G, SØLLING M, FARRE A, et al. Improved outcome of bacterial meningitis associated with use of corticosteroid treatment [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(4): 281-286.
- [5] GLIMÅKER M, BRINK M, NAUCLER P, et al. Beta-methasone and dexamethasone in adult community-acquired bacterial meningitis: a quality registry study from 1995 to 2014 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(9): 814.e1-814.e7.
- [6] GUDINA E K, TESFAYE M, WIESER A, et al. Outcome of patients with acute bacterial meningitis in a teaching hospital in Ethiopia: a prospective study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200067.
- [7] GUDINA E K, TESFAYE M, ADANE A, et al. Adjunctive dexamethasone therapy in unconfirmed bacterial meningitis in resource limited settings: is it a risk worth taking [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 153-156.
- [8] JAVOUHEY E. Management of bacterial meningitis in 2016 [J]. *Bull Acad Natl Med*, 2016, 200(1): 99-111.
- [9] LIECHTI F D, GRANDGIRARD D, LEIB S L. Bacterial meningitis: insights into pathogenesis and evaluation of new treatment options: a perspective from experimental studies [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(7): 1195-1213.
- [10] DU K X, DONG Y, ZHANG Y, et al. Effects of dexamethasone on aquaporin-4 expression in brain tissue of rat with bacterial meningitis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 3090-3096.
- [11] BROUWER M C, MCINTYRE P, PRASAD K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(9): CD004405.
- [12] SHAO M, XU P, LIU J, et al. The role of adjunctive dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: an updated systematic meta-analysis [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2016, 10: 1243-1249.
- [13] MIZRAHI A, MARVAUD J C, PILMIS B, et al. Emergence of ceftriaxone resistance during a case of pneumo-

- coccal meningitis with fatal evolution[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(3):e01958-e01959.
- [14] MITCHELL G A, CALLAHAN C. Not so novel complication of adjunctive steroids in patients with bacterial meningitis[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(2):e154-e155.
- [15] ENGELEN-LEE J Y, BROUWER M C, ARONICA E, et al. Pneumococcal meningitis: clinical-pathological correlations (MeninGene-Path)[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4:26-30.
- [16] KHEDHER A, SMA N, SLAMA D, et al. Cerebral vasculitis complicating pneumococcal meningitis[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2018, 5(5):000819.
- [17] CORCHIA A, GOUVION A, DEGUELTE-LARDIERE S, et al. Complications of dexamethasone prescribed for *Streptococcus pneumoniae* meningitis associated with cerebral vasculitis involving large- to medium-sized vessels[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2018, 174(4):267-268.
- [18] BOIX-PALOP L, FERNÁNDEZ T, PELEGRÍN I, et al. Delayed cerebral vasculopathy in pneumococcal meningitis: epidemiology and clinical outcome. A cohort study [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 97:283-289.
- [19] BIJLSMA M W, BROUWER M C, KASANMOENTAL-IB E S, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(3):339-347.
- [20] DIAS S P, BROUWER M C, VAN DE BEEK D. Sex-based differences in the response to dexamethasone in bacterial meningitis: analysis of the European dexamethasone in adulthood bacterial meningitis study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(2):386-391.
- [21] DIAS S P, BROUWER M C, BIJLSMA M W, et al. Sex-based differences in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(2):121. e9-121. e15.
- [22] DAVIS L E. Acute bacterial meningitis [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2018, 24(5):1264-1283.
- [23] WEN J, SHEN Y, ZHANG M, et al. Dexamethasone changes the pharmacokinetics of amitriptyline and reduces its accumulation in rat brain: the roles of P-gp and cyp3a2[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140(1):54-61.
- [24] BEACH J E, PERROTT J, TURGEON R D, et al. Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(12):1479-1490.
- [25] BALLY L, GRANDGIRARD D, LEIB S L. Inhibition of hippocampal regeneration by adjuvant dexamethasone in experimental infant rat pneumococcal meningitis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(3):1841-1846.

(收稿日期:2020-12-16 修回日期:2021-04-09)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.037

CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞在结直肠癌诊治中的临床应用

于晓洁¹, 丘木水²综述, 宋佳星^{1△} 审核

吉林大学第一医院: 1. 检验科; 2. 心脏外科, 吉林长春 130021

关键词: CD4⁺ T 淋巴细胞; CD8⁺ T 淋巴细胞; 结直肠癌

中图分类号: R446.63; R735.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)18-2758-05

结直肠癌(CRC)在全世界最常见的致命恶性肿瘤中排名第3位,在基因组改变、表达特征及药物反应性方面表现出异质性^[1]。目前,最可靠的结肠癌预后因素是TNM分期。尽管筛查和治疗的进步极大地提高了CRC患者的生存率,但在诊断为相同TNM期的肿瘤患者中,临床结果差异很大,局限性癌患者的复发率为20%~30%^[2]。在一项研究中,I期复发率为5%,II期复发率为12%,III期复发率为33%^[3]。随着肿瘤组织学分级的进展,复发率随之增加。由于辅助化疗可显著降低复发率,术后辅助化疗已成为III期CRC的标准治疗方法。然而,辅助化疗在II期CRC中的作用仍有争议。虽然目前指南建议对高危II期患者进行辅助治疗,但对高危II期CRC的定义

仍然不明确。TNM分期的局限性表明,需要在预测复发的临床病理特征之外做更详细的检查,以寻找一个更好的生存和复发预后指标。目前发现CD4⁺、CD8⁺ T淋巴细胞在很多恶性肿瘤中存在差异,并对预后具有指导意义,但其对CRC诊治及预后价值的综合研究相对较少。本文对近几年关于CRC患者CD4⁺和(或)CD8⁺ T淋巴细胞水平的研究文献作一综述,旨在评估其作为一项CRC诊治及预后指标的可能性。

1 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞在疾病发展中的变化及其机制

宿主免疫应答涉及肿瘤发展和生长的全过程。在CRC的组织病理学分析中,肿瘤浸润淋巴细胞

△ 通信作者, E-mail: 275268875@qq.com。

本文引用格式: 于晓洁, 丘木水, 宋佳星. CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞在结直肠癌诊治中的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18):