

AIDS 合并结核性脑膜炎患者的死亡风险因素分析

张 哲, 汪 宇, 张 玲, 逢晓莉, 郜桂菊, 杨 涤, 吴 亮, 赵红心, 肖 江

[摘要] **目的** 探讨 AIDS 合并结核性脑膜炎患者死亡的风险因素, 以帮助临床医生尽快制定预防及干预策略, 从而降低死亡率。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月—2017 年 12 月北京地坛医院 125 例 AIDS 合并结核性脑膜炎入院治疗患者的临床资料。**结果** 125 例患者中有 50 例 (40.00%) 于 12 个月随访期内死亡。低蛋白血症、中枢神经系统病变诊断不明、非 AIDS 指征性疾病是 AIDS 合并结核性脑膜炎患者随访期生存率明显下降、死亡风险增加的影响因素。**结论** 低蛋白血症、中枢神经系统病变诊断不明、非 AIDS 指征性疾病是导致 AIDS 合并结核性脑膜炎患者死亡的风险因素。因此, 具备这些风险因素的患者, 在入院早期应当给予重视及积极的重症监护治疗。

[关键词] AIDS; 结核性脑膜炎; 死亡; 风险因素

[中国图书资料分类号] R512.91; R529.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)06-0512-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.06.007

Mortality risk factors in AIDS patients complicated with tuberculous meningitis

ZHANG Zhe, WANG Yu, ZHANG Ling, PANG Xiao-li, GAO Gui-ju, YANG Di, WU Liang, ZHAO Hong-xin, XIAO Jiang*

First Department of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 100015, China

*Corresponding author, E-mail: shawjiang@163.com

[Abstract] **Objective** To determine the mortality risk factors in AIDS patients complicated with tuberculous meningitis, assist clinical physicians on prioritizing prevention and intervention strategies, and reduce the mortality. **Methods** Data from 125 AIDS patients complicated with tuberculous meningitis who were hospitalized in Beijing Ditan Hospital from January 2009 to December 2017 were analyzed retrospectively. **Results** Among 125 patients, 50 cases (40.00%) died within 12-month follow-up period. Hypoalbuminemia, unexplained lesions in central nervous system and non-AIDS defining illness were risk factors for the obviously decreased survival rate and increased mortality in AIDS patients complicated with tuberculous meningitis. **Conclusions** The risk factors of mortality in AIDS patients complicated with tuberculous meningitis include hypoalbuminemia, unexplained lesions in central nervous system and non-AIDS defining illness. Therefore, the patients with these risk factors should be given attention and active intensive care in the early stages of admission.

[Key words] AIDS; tuberculous meningitis; mortality; risk factor

结核性脑膜炎是结核病最严重的临床表现, 具有病死率高、病程长、后遗症严重等特点, 其后遗症发生率高达 35.6%^[1], 且在 HIV/AIDS 患者中有高发病率和死亡率^[2-3]。由于 AIDS 合并结核性脑膜炎病程迁延, 潜在的病理机制多样, 个体免疫力的差异等, 其预后很差^[4]。本研究旨在探讨影响 AIDS 合并结核性脑膜炎患者死亡的相关因素, 以帮助临床医生尽快制定预防及干预策略, 从而降低该类患者的死亡率。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾性收集了 2009 年 1 月—2017 年 12 月北京地坛医院 125 例 AIDS 合并结核性脑膜炎入院患者的一般资料及临床资料, 对从

结核性脑膜炎确诊到治疗后随访 12 个月内的所有临床记录进行了审查及数据分析。排除标准: ①年龄 < 18 岁者。②外国人。③基线水平数据缺失者。HIV/AIDS 诊断为酶联免疫吸附测定初筛阳性, 并通过免疫印迹实验确认。结核性脑膜炎诊断标准参考《临床诊疗指南结核病分册》^[5]中结核性脑膜炎的诊断标准: 脑脊液经抗酸染色呈阳性, 或合并肺结核, 同时脑脊液中的葡萄糖、氯化物降低和蛋白质定量升高; 或脑脊液结核分枝杆菌培养、集菌涂片、PCR 或抗结核抗体阳性; 或 CT、MRI 发现脑积液, 大脑基底池、外侧裂、鞍上池有渗出物或脑回增强。

该观察性研究根据赫尔辛基宣言的原则进行, 并经医院伦理审查委员会批准。由于为匿名从医疗记录中总结的临床信息, 故免除医疗知情同意。

1.2 方法 收集并分析患者的人口学统计资料(年龄、性别)及临床资料, 包括基线 CD4⁺T 细胞计数、基线 ALB 及 HGB 水平、颅内压、肠梗阻、感染性休克、中枢神经系统病变诊断不明、非 AIDS 指征性疾病。其中, 基线 CD4⁺T 细胞计数、基线 ALB 以及 HGB 水平为患者入院后初次实验室检测

[基金项目] “艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项 (2018ZX10101001-005-001); 国家科技重大专项——重大新药创制 (2017ZX09304027-001-010); “十三五”国家科技重大专项 (2018ZX10715-005); 国家自然科学基金 (81672000); 北京市科学技术委员会: HIV/HSV 共感染研究 (D161100000416004)
[作者单位] 100015, 首都医科大学附属北京地坛医院感染一科 (张哲、汪宇、张玲、逢晓莉、郜桂菊、杨涤、吴亮、赵红心、肖江)

[通信作者] 肖江, E-mail: shawjiang@163.com

结果。

1.3 风险因素定义 颅内压异常增高：腰椎穿刺检查提示颅内压 $> 180 \text{ mmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ mmH}_2\text{O}=0.00981 \text{ kPa}$)者，已出现脑疝的患者，或者颅内压过高须要分流脑脊液者。

中枢神经系统病变诊断不明：对有中枢神经系统病变表现的 HIV 感染者行腰椎穿刺和 MRI 扫描，并通过检测脑脊液鉴别出各种机会性感染的病原体。对于已明确诊断 AIDS 合并结核性脑膜炎患者：①结核性脑膜炎这一诊断不能完全解释患者的神经系统临床症状，脑脊液的常规生化结果及病原学检测结果提示仍存在病原体不明的中枢神经系统感染；②由于缺乏脑组织活检，根据临床症状、局灶性神经系统异常以及脑部 CT 或 MRI 扫描提示一个或多个占位性病变，经验性地诊断出中枢神经系统占位性病变。

非 AIDS 指征性疾病：除 AIDS 临床定义以外的其他临床病症被认为是非 AIDS 指征性疾病。观察性研究将胰腺炎、心血管疾病或非 AIDS 恶性肿瘤视为单独的疾病实体^[10-12]，欧洲则有研究将恶性肿瘤、胰腺炎、3 级或 4 级肝性脑病或肝脏相关死亡、心肌梗死、脑卒中、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉成形术、颈动脉内膜切除术和终末期肾病视为高死亡率非 AIDS 指征性疾病^[13]。本研究最终纳入患者的非 AIDS 指征性疾病大部分为非 AIDS 相关的恶性肿瘤、急性重度胰腺炎、3 级或 4 级肝性脑病或肝脏相关死亡、心肌梗死、脑卒中及终末期肾病。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析，组间比较采用 χ^2 检验；对所有拟纳入 Cox 比例模型分析的自变量行 Log rank 检验，再采用 Cox 多因素回归分析患者死亡预后的独立危险因素，计算风险比 (hazard ratio, HR) 值； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征 125 例 AIDS 合并结核性脑膜炎患者，在 12 个月随访期间内有 50 例 (40.00%) 死亡。另外，这 125 例患者中 114 例 (91.20%) 患者年龄 < 50 岁，117 例 (93.60%) 为男性。CD4⁺ T 细胞计数 ≤ 50 个/ μl 和 > 50 个/ μl 患者的比例大致相仿，分别为 53.60% 和 46.40%。此外，合并肠梗阻和感染性休克的生存患者为 0 例。见表 1。

2.2 死亡风险因素分析 对所有拟纳入 Cox 比例模型分析的自变量做 Log rank 检验。所得的生存曲线显示，在 12 个月的随访中，有无低蛋白血症、

是否存在非 AIDS 指征性疾病及中枢神经系统病变诊断不明 3 类因素对生存率的影响，差异有统计学意义 (P 均 < 0.001)，表明这 3 种风险因素可导致患者生存率明显下降，死亡风险增加 (图 1A ~ C)。然而，年龄、性别、CD4⁺ T 细胞计数、HGB、颅内压这些因素对生存率的影响差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05) (图 1F ~ J)。虽然感染性休克、肠梗阻与 AIDS 合并结核性脑膜炎患者的生存率存在相关性 (P 值分别为 0.0038、0.0328)，但生存曲线存在交叉，因此无法将其纳入 Cox 比例风险模型进行分析 (图 1D ~ E)。

将低蛋白血症、中枢神经系统病变诊断不明及非 AIDS 指征性疾病输入多变量 Cox 比例风险模型中，结果表明低蛋白血症 (即 $\text{ALB} \leq 30 \text{ g/L}$, $\text{HR}=2.978$, $95\% \text{ CI}: 1.537 \sim 5.769$, $P=0.001$)、中枢神经系统病变诊断不明 ($\text{HR}=4.432$, $95\% \text{ CI}: 2.244 \sim 8.753$, $P=0.000$) 和非 AIDS 指征性疾病 ($\text{HR}=2.974$, $95\% \text{ CI}: 1.355 \sim 6.530$, $P=0.007$) 是导致 AIDS 合并结核性脑膜炎患者在 12 个月随访期死亡的独立风险因素。见表 2。

3 讨论

本研究回顾分析了可能对 AIDS 合并结核性脑膜炎患者预后有一定影响的因素，如患者的性别、年龄、基线 CD4⁺ T 细胞计数、基线 ALB 及 HGB 水平、颅内压、肠梗阻、感染性休克、中枢神经系统病变诊断不明、非 AIDS 指征性疾病。结果显示，低蛋白血症 ($\text{ALB} \leq 30 \text{ g/L}$)、中枢神经系统病变诊断不明、非 AIDS 指征性疾病 3 类因素可使 AIDS 合并结核性脑膜炎患者死亡风险升高。

在感染或创伤引起的急性期反应期间，存在广泛的病理生理反应，包括血清 ALB 水平的降低。其降低归因于炎症因子水平的增加，如 TNF 和 IL-6，这些因子可减少肝白蛋白合成，增加白蛋白向血管外组织的渗漏，同时增强白蛋白的降解^[14-15]。此外，低蛋白血症 (血清 $\text{ALB} \leq 30 \text{ g/L}$) 是患者一般营养状况不佳的标志。对 HIV 感染者的相关研究发现，低蛋白血症是 AIDS 患者死亡的独立预测因子，尤其在女性患者中^[16-18]。巴西的研究亦发现低蛋白血症是重症 HIV 与结核共感染者死亡相关的独立风险因素^[19]。本研究结果提示低蛋白血症可使 AIDS 合并结核性脑膜炎患者死亡风险升高，这可以为临床医生针对该类患者做出的实验室检查和支持性治疗提供依据。

本研究提示合并非 AIDS 指征性疾病对 AIDS 合并结核性脑膜炎患者的预后有一定影响。一项欧洲研究发现非 AIDS 指征性疾病在抗反转录病

表 1 AIDS 合并结核性脑膜炎患者基线水平临床特征 [例 (%)]

Table 1 Baseline clinical characteristics of AIDS patients complicated with tuberculous meningitis[cases(%)]

| 临床特征 | 患者总数 (n=125) | 生存患者 (n=75) | 死亡患者 (n=50) | χ^2 值 | P 值 |
|--------------------------------------|--------------|-------------|-------------|------------|-------|
| 年龄 (岁) | | | | 0.814 | 0.367 |
| ≥ 50 | 11(8.80) | 8(10.67) | 3(6.00) | | |
| < 50 | 114(91.20) | 67(89.33) | 47(94.00) | | |
| 性别 | | | | 0.356 | 0.551 |
| 女性 | 8(6.40) | 4(5.33) | 4(8.00) | | |
| 男性 | 117(93.60) | 71(94.67) | 46(92.00) | | |
| 实验室检验结果 | | | | 1.503 | 0.220 |
| HGB(g/L) | | | | | |
| > 90 | 97(77.60) | 61(81.33) | 36(72.00) | | |
| ≤ 90 | 28(22.40) | 14(18.67) | 14(28.00) | | |
| ALB(g/L) | | | | 10.437 | 0.001 |
| > 30 | 33(26.40) | 12(16.00) | 21(42.00) | | |
| ≤ 30 | 92(73.60) | 63(84.00) | 29(58.00) | | |
| CD4 ⁺ T 细胞计数 (个/ μ l) | | | | 3.624 | 0.057 |
| > 50 | 58(46.40) | 40(53.33) | 18(36.00) | | |
| ≤ 50 | 67(53.60) | 35(46.67) | 32(64.00) | | |
| 颅内压 (mmH ₂ O) | | | | 0.908 | 0.341 |
| > 180 | 7(5.60) | 3(4.00) | 4(8.00) | | |
| ≤ 180 | 118(94.40) | 72(96.00) | 46(92.00) | | |
| 肠梗阻 | | | | 3.049 | 0.081 |
| 是 | 2(1.60) | 0(0) | 2(4.00) | | |
| 否 | 123(98.40) | 75(100) | 48(96.00) | | |
| 感染性休克 | | | | 9.454 | 0.002 |
| 是 | 6(4.80) | 0(0) | 6(12.00) | | |
| 否 | 119(95.20) | 75(100) | 44(88.00) | | |
| 中枢神经系统病变诊断不明 | | | | 13.507 | 0.000 |
| 是 | 23(18.40) | 6(8.00) | 17(34.00) | | |
| 否 | 102(81.60) | 69(92.00) | 33(66.00) | | |
| 非 AIDS 指征性疾病 | | | | 8.789 | 0.003 |
| 是 | 11(8.80) | 2(2.67) | 9(18.00) | | |
| 否 | 114(91.20) | 73(97.33) | 41(82.00) | | |

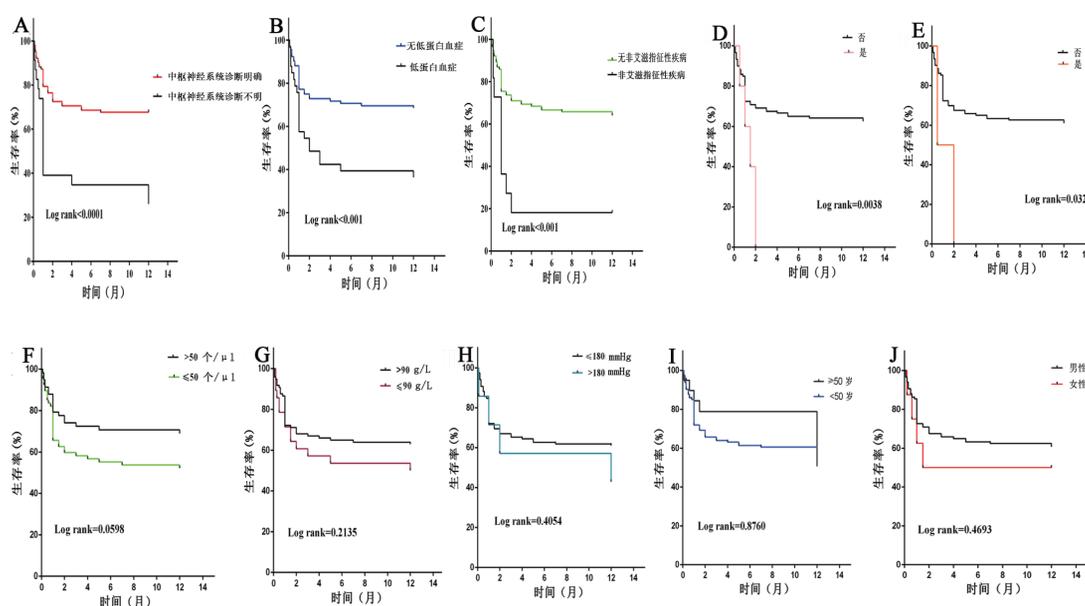


图 1 相关因素对 AIDS 合并结核性脑膜炎患者生存率影响的曲线图

A. 中枢神经系统病变诊断不明; B. 低蛋白血症; C. 非 AIDS 指征性疾病; D. 感染性休克; E. 肠梗阻; F. CD4⁺ T 细胞计数; G. HGB 水平; H. 颅内压; I. 年龄; J. 性别

Figure 1 Curves for related factors on survival rate in AIDS patients complicated with tuberculous meningitis

表2 Cox回归模型中AIDS合并结核性脑膜炎患者死亡风险因素分析

Table 2 Mortality risk factors in AIDS patients complicated with tuberculous meningitis by Cox regression model

| 风险因素 | HR (95%CI) | P 值 |
|--------------|---------------------|-------|
| 实验室检验结果 | | 0.001 |
| ALB > 30 g/L | 1 | |
| ALB ≤ 30 g/L | 2.978(1.537, 5.769) | |
| 中枢神经系统病变诊断不明 | | 0.000 |
| 是 | 1 | |
| 否 | 4.432(2.244, 8.753) | |
| 非 AIDS 指征性疾病 | | 0.007 |
| 是 | 1 | |
| 否 | 2.974(1.355, 6.530) | |

毒联合治疗时期很常见，并且死亡率很高^[13]。同时，不排除抗结核治疗也可以加剧非 AIDS 指征性疾病的病情进展（如肝、肾功能损害等）^[20]。建议 AIDS 合并结核性脑膜炎患者改变生活方式，如吸烟、酗酒等，以减少非 AIDS 指征性疾病发生风险，同时在抗病毒及抗结核治疗中注意监测肝、肾功能，预防并干预非 AIDS 指征性疾病的病情进展。

研究显示中枢神经系统诊断不明（包括不明原因感染和占位性病变）是 HIV/AIDS 住院患者的第三大常见死亡原因^[21]。本研究中，中枢神经系统诊断不明亦是 AIDS 合并结核性脑膜炎患者死亡的风险因素之一，可见明确中枢神经系统病变的诊断对患者的预后有着至关重要的意义，腰椎穿刺、CT 及 MRI 扫描是目前公认的诊断中枢神经系统病变的可靠手段。对不能用结核性脑膜炎完全解释其所有中枢神经系统病变表现的患者，尽早行腰椎穿刺、头颅 CT 和 MRI 检查，警惕除结核杆菌以外其他病原体感染及占位的可能。并且对于合并中枢神经系统占位性病变患者，脑活检的病理诊断可以为治疗提供病原学证据，从而改善这些患者的结局。

综上所述，低蛋白血症（ALB ≤ 30 g/L）、中枢神经系统病变诊断不明、非 AIDS 指征性疾病是 AIDS 合并结核性脑膜炎患者死亡的危险因素。因此，对具备这些风险因素的患者，在入院早期应当给予重视及积极的重症监护治疗。

【参考文献】

[1] 顾瑾, 肖和平. 101 例结核性脑膜炎临床分析 [J]. 中国防痨杂志, 2005, 27(4):273-274.
 [2] Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with tuberculous meningitis [J]. J Infect Dis, 2005, 192(12):2134-2141.

[3] Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults [J]. N Eng J Med, 2004, 351(17):1741-1751.
 [4] 彭卫生, 王英年, 肖成志. 新编结核病学 [M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2003:234-247.
 [5] 中华医学会结核病学分会. 临床诊疗指南结核病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:20.
 [6] Iseman MD. Extrapulmonary tuberculosis in adults [M] //Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:145-197.
 [7] Wang JY, Hsueh PR, Wang SK, et al. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center [J]. Medicine(Baltimore), 2007, 86(1):39-46.
 [8] Salliot C, Allanore Y, Lebrun A, et al. Disseminated extrapulmonary tuberculosis revealed by humeral osteomyelitis with chronic unremarkable pain [J]. Joint Bone Spine, 2005, 72(3):263-266.
 [9] 张晓, 刘晓清, 张丽帆, 等. 多种诊断技术在全身播散性结核病诊治中的联合应用 [J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(4):453-458.
 [10] Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2003, 349(21):1993-2003.
 [11] Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A, et al. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study [J]. AIDS, 2008, 22(1):47-56.
 [12] Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies [J]. AIDS, 2008, 22(16):2143-2153.
 [13] Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe [J]. Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 55(2):262-270.
 [14] Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury [J]. Lancet, 1985, 6(1):781-784.
 [15] Fleck A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute-phase proteins during inflammation [J]. Proc Nutr Soc, 1989, 48(3):347-354.
 [16] Feldman JG, Burns DN, Gange SJ, et al. Serum albumin as a predictor of survival in HIV-infected women in the Women's Interagency HIV Study [J]. AIDS, 2000, 14(7):863-870.
 [17] Feldman JG, Gange SJ, Bacchetti P, et al. Serum albumin is a powerful predictor of survival among HIV-1-infected women [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 33(1):66-73.
 [18] Sudfeld CR, Isanaka S, Aboud S, et al. Association of serum albumin concentration with mortality, morbidity, CD4 T-cell reconstitution among Tanzanians initiating antiretroviral therapy[J]. J Infect Dis, 2013, 207(9):1370-1378.
 [19] Ferreira MD, Neves CP, Souza AB, et al. Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfecting with tuberculosis and HIV [J]. J Bras Pneumol, 2018, 44(2):118-124.
 [20] 毛晓辉, 王勃, 吴璇. 结核性脑膜炎患者死亡的影响因素分析 [J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(12):794-797.
 [21] Xiao J, Du SX, Tian TF, et al. Causes of death among patients infected with HIV at a tertiary care hospital in China: an observational cohort study [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2016, 32(8):782-790.

(2019-04-08 收稿 2019-09-11 修回)
 (本文编辑 闫晶晶)