

# Ommaya 囊等侧脑室介入法治疗结核性 脑膜脑炎并脑积水的疗效分析

张燕玲,常国楫,何花,徐俊,武彦,李文明,罗云,李杨,黄瑛

(昆明市第三人民医院 感染性疾病科,云南 昆明 650041)

**摘要:** 采用 ommaya 囊/侧脑室外引流装置引流脑脊液,并联合侧脑室注射异烟肼的方法,探究对结核性脑膜脑炎并脑积水的疗效。抽取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月昆明市第三人民医院收治的 41 例结核性脑膜脑炎并脑积水患者,进行回顾性疗效分析。对照组为常规抗结核治疗 3 周;治疗组 ommaya 囊治疗组及侧脑室外引流治疗组均为常规抗结核治疗+侧脑室脑脊液引流+侧脑室注射异烟肼 3 周。对比三组治疗前及后第 3 天、第 1、3、4、8 周临床表现、腰池脑脊液压力、生化、常规的变化、不良反应、第 4、8 周头颅 MRI 的变化等。临床症状缓解时间治疗组与对照组比较均有显著差异( $P < 0.05$ );治疗后第 3 天、1 周、3 周、4 周、8 周,治疗组腰池脑压  $> 180 \text{ mmHg}$  及  $\leq 180 \text{ mmHg}$  的病例数,以及脑脊液葡萄糖及氯化物、蛋白、细胞数的改变,与对照组比较均有显著差异( $P < 0.05$ );治疗第 4 周、第 8 周时治疗组头颅 MRI 与对照组比较均有明显好转( $P < 0.05$ );治疗组间对比无显著差异( $P > 0.05$ )。治疗组并发症及不良反应病例数与对照组比较均有显著差异( $P < 0.05$ ),治疗组间颅内逆行感染对比有显著差异( $P < 0.05$ );治疗后第 4、第 8 周脑压较前上升( $P < 0.05$ )。治疗组疗效与对照组比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。ommayo 囊/侧脑室外引流联合侧脑室注射异烟肼治疗结核性脑膜脑炎并脑积水,能快速缓解临床症状,降低颅内压力,改善脑脊液常规及生化指标,净化脑脊液,促进病灶吸收。侧脑室外引流方法造成颅内逆行感染的风险大;ommayo 囊更安全,能长期使用进行治疗,可行性更强。

**关键词:** ommaya 囊/侧脑室外引流装置;侧脑室注射异烟肼;结核性脑膜脑炎;脑积水;临床疗效

中图分类号: R529.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-855X(2020)02-0099-09

## The Paracele Intervention Methods of Ommaya Capsule etc. to Treat Tuberculous Meningoencephalitis with Hydrocephalus

ZHANG Yanli, CHANG Guoji, HE Hua, XU Jun, WU Yan, LI Wenming,

LUO Yun, LI Yang, HUANG Ying

(Department of Infection, Kunming Third People's Hospital, Kunming 650041, China)

**Abstract:** This paper investigates the effect of tuberculous meningoencephalitis combined with hydrocephalus by using ommaya capsule/lateral cerebral drainage device to drain cerebrospinal fluid and injecting isoniazid into the lateral ventricle. Forty-one patients in our hospital with tuberculous meningoencephalitis and hydrocephalus were selected and retrospectively analyzed from March 2017 to March 2019. The control group received conventional anti-tuberculosis treatment for 3 weeks. The ommaya sac group and the lateral cerebral drainage group in the

收稿日期: 2019-10-20. 基金项目: 昆明市科技计划项目(2017-1-S-14460).

作者简介: 张燕玲(1991-),女,硕士,住院医师. 主要研究方向: 感染性疾病. E-mail: 616654675@qq.com

(通信作者) 黄瑛(1965-),女,主任医师. 主要研究方向: 感染性疾病. E-mail: hxyami6@sina.com. <http://www.cnki.net>

treatment group were treated with conventional anti-tuberculosis treatment + lateral ventricle cerebrospinal fluid drainage + lateral ventricle injection of isoniazid for 3 weeks. The clinical manifestations of the first, third, fourth, and eighth weeks before and after the three groups of treatment, Lumbar cerebrospinal fluid pressure, biochemical, routine changes, adverse reactions, changes in cranial MRI at 4 and 8 weeks. The clinical symptom relief time was significantly different between the treatment group and the control group ( $P < 0.05$ ). On the 3rd day, 1st, 3rd, 4th, and 8th week after treatment, the number of cases in which the lumbar pool pressure of over 180 mmH<sub>2</sub>O or under 180 H<sub>2</sub>O, and the cerebrospinal fluid of glucose, chloride, protein and cell number in the two treatment groups was significantly different from the control group. ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference between the two treatment groups ( $P > 0.05$ ). The MRI of the treatment group was significantly improved compared with the control group at 4 and 8 weeks ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the two treatment groups ( $P > 0.05$ ). The number of adverse reactions is significantly different from the control group ( $P < 0.05$ ), and intracranial retrograde infection has a significant difference between the two treatment groups ( $P < 0.05$ ). On the 4th, and 8th week after treatment, the brain pressure increase than before ( $P < 0.05$ ). The two treatment of total effective ration has a significant difference from the control group ( $P < 0.05$ ). Ommaya capsule/lateral cerebral drainage combined with lateral ventricle injection of isoniazid for the treatment of tuberculous meningoencephalitis with hydrocephalus is effective. It can quickly relieve clinical symptoms, reduce intracranial pressure, improve routine and biochemical indicators of cerebrospinal fluid, purify cerebrospinal fluid, and promote the absorption of lesions. The lateral drainage of the lateral cerebral ventricle causes a high risk of intracranial retrograde infection, and the ommaya capsule is safer, more effective in long-term maintenance and more viable.

**Key words:** ommaya capsule /lateral cerebral drainage device; lateral ventricle injection of isoniazid; tuberculous meningoencephalitis; hydrocephalus; clinical efficacy

## 0 引言

结核性脑膜脑炎(tuberculous meningoencephalitis)是由结核杆菌(tubercle bacillus)感染引起的最严重的肺外结核.脑积水是结核性脑膜脑炎最常见也是最严重的并发症,是由于病原体及其代谢产物、炎症渗出物导致颅内广泛粘连以及脑脊液回流通路堵塞,从而引起脑室积水<sup>[1]</sup>.结核性脑膜脑炎合并脑积水致死率极高<sup>[2]</sup>,其内科治疗难度较大.目前国内外在运用抗结核药物治疗的同时,少数患者行侧脑室-腹腔分流术<sup>[3]</sup>,但由于早做分流术导致的感染扩散的高风险,以及晚做分流术导致的不可逆病理损害,都不能很好地解决问题,ommayo 囊植入及侧脑室外引流装置这两种介入方法在化脓性脑膜炎及脑出血患者中可以较好地引流脑脊液,降低颅内压,减少甚至避免不可逆颅脑损伤,改善患者预后.

作者尝试通过 ommaya 囊植入及侧脑室外引流装置两种介入方法,引流脑脊液及在侧脑室内注射抗结核药物,以求更好疗效.2017年3月至2019年3月昆明市第三人民医院收治的41例结核性脑膜脑炎合并脑积水患者,采用 ommaya 囊植入及侧脑室外引流装置两种介入方法进行治疗,收到较好的疗效.

## 1 资料、标准和方法

### 1.1 一般资料

回顾2017年3月至2019年3月昆明市第三人民医院感染性疾病科收治的结核性脑膜脑炎并脑积水病例的临床资料,从中抽取对照组18例、ommayo 囊治疗组14例、侧脑室外引流治疗组9例.对照组患者平均年龄 $29.5 \pm 6.84$ 岁,男性10例,女性8例,平均病程 $28.4 \pm 1.55$ 天;ommayo 囊治疗组患者平均年龄

32.3±6.18岁,男性8例,女性6例,平均病程30.5±1.78天;侧脑室外引流治疗组患者平均年龄31.2±6.08岁,男性6例,女性3例,平均病程29.1±1.46天.其中入选3组的患者性别、年龄、住院天数等比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性.

## 1.2 纳入与排除标准

### 1.2.1 纳入标准

纳入标准按照以下流程操作:①符合结核性脑膜炎诊断标准<sup>[4]</sup>:流行病学史,发热、头痛、盗汗、喷射样呕吐、颈项强直、意识障碍;脑脊液涂出抗酸杆菌、结核分支杆菌培养阳性,结核菌素试验(PPD)试验、结核T斑点试验阳性;头颅MRI提示脑膜强化或颅内病灶,脑室扩张并脑积水;脑脊液蛋白升高、氯化物及葡萄糖下降;②18岁≤年龄≤60岁;③头颅MRI提示侧脑室扩大并脑积水;④格拉斯评分6~12分;⑤颅内压>180 mm H<sub>2</sub>O;⑥脑脊液蛋白≥2 g/L,白细胞>8×10<sup>6</sup>/L,葡萄糖<2.2 mmol/L,脑脊液氯化物<118 mmol/L;⑦本研究经本院伦理委员会同意;⑧所有患者均告知三种治疗方法的疗效及不良反应并签署知情同意书.

### 1.2.2 排除标准

排除标准按照以下条件操作:①有脑疝倾向或存在脑疝患者;②有颅后窝占位性病变者;③全身重症感染的患者;④合并其他慢性疾病:如合并其他中枢系统疾病(病毒性脑炎、乙型病毒性脑炎、新型隐球菌性脑炎、化脓性脑炎等),HIV感染,严重心脑血管疾病,血液系统疾病;⑤无法完成该项研究者.

## 1.3 治疗方法

### 1.3.1 对照组

给予输注异烟肼注射液(15 mg/kg/日,西南药业股份有限公司,国药准字H50021470)、利福平注射液(15 mg/kg/日,沈阳双鼎制药有限公司,国药准字H20050725)、口服盐酸乙胺丁醇片(15 mg/kg/日,杭州民生药业有限公司,国药准字H33021602)、吡嗪酰胺(50 mg/kg,3次/日,成都锦华药业有限公司,国药准字H51020877),共3周.在此基础上,给予甘露醇注射液(25 g,2次/日,昆明南疆制药有限公司,国药准字H53020745)、甘油果糖注射液(250 mL,2次/日,国药准字H20043355)降颅压对症治疗.

### 1.3.2 Ommaya囊治疗组

在对照组治疗基础上,采用颅骨钻孔Ommaya囊植入术,将Ommaya囊(Medtronic Inc,国械进注20143665605)引流管植入一侧侧脑室内,盲端扁平囊埋于头皮下.反复经头皮穿刺至此囊引流脑脊液及向侧脑室内注药<sup>[5]</sup>.经Ommaya囊行脑脊液引流(20~30 mL/次,3次/日),侧脑室内注射异烟肼针(0.05 g/次,1次/日).

### 1.3.3 侧脑室外引流治疗组

在对照组治疗基础上,采用颅骨钻孔侧脑室置管术,将一侧引流管置于一侧侧脑室内,另一侧经皮下潜行并从同侧皮肤穿出,连接外引流装置(山东大正医疗器械股份有限公司,国线注准20163660674).给予侧脑室脑脊液持续引流(60~90 mL/24 h)及侧脑室内注射异烟肼针(0.05 g/次,1次/日)治疗.

3周疗程完成后,三组继续给予异烟肼片+利福平胶囊+盐酸乙胺丁醇片+吡嗪酰胺治疗2月1周.巩固期12个月,给予异烟肼片+利福平胶囊.

## 1.4 观察项目

观察对照组、两个治疗组在治疗前,治疗后3d,1周、3周、4周、8周时,发热、头痛、呕吐、意识障碍、颈项强直等临床表现的变化情况,行腰椎穿刺术测颅内压,检测脑脊液常规、生化;治疗至4周、8周行头颅MRI检查,评估病灶吸收等情况.

## 1.4 疗效评价标准

### 1.4.1 临床疗效评估标准

显效:临床症状消失;脑压<180 mm H<sub>2</sub>O;脑脊液白细胞<8×10<sup>6</sup>/L,脑脊液总蛋白<430 mg/L,脑脊液葡萄糖>2.2 mmol/L,脑脊液氯化物>118 mmol/L;头颅MRI提示脑膜增厚有改善或无进展,病灶吸收>

50% 脑室明显缩小 积水明显缓解.

有效: 临床症状较前改善; 脑脊液压力下降, 脑脊液白细胞下降、氯化物及葡萄糖有升高, 脑脊液总蛋白下降 50%; 头颅 MRI 提示脑膜增厚无进展, 病灶吸收 <50%, 脑室无进一步扩大, 脑积水无进展.

无效: 临床症状无明显改善或加重, 脑脊液总蛋白、白细胞无改善或进一步升高, 脑脊液葡萄糖、氯化物无改善或进一步下降, 头颅 MRI 提示脑膜进一步增厚, 病灶较治疗前无改善或增多, 脑室进一步扩张积水加重.

MRI 治疗有效例数 = 显效 + 有效.

无效例数: 治疗前后病灶变化不明显, 或者吸收 <50%.

#### 1.4.2 不良反应

观察治疗期间是否出现颅内感染、低颅压综合征、脑疝、侧脑室注药后头痛等.

#### 1.5 统计学方法

采取 SPSS19.0 软件分析对所有数据进行统计分析, 计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验及方差; 计数资料用率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 等级资料采取秩和检验. 当  $P < 0.05$  时, 有统计学差异.

## 2 结果

### 2.1 三组一般资料比较

三组患者性别、年龄、病程以及住院天数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1. 此外, 三组患者的 MRI 表现均有弥漫性脑膜强化、多发结核球及水肿带、脑室扩张脑积水.

表 1 三组患者一般资料比较

Tab. 1 Clinical data of the three groups of patients

临床资料	对照组	Ommaya 囊治疗组	侧脑室外引流治疗组
年龄	29.5 ± 6.84	32.3 ± 6.18	31.2 ± 6.08
性别	男	10	8
	女	8	6

### 2.2 三组临床症状缓解时间比较

Ommaya 囊治疗组及侧脑室外引流治疗组发热、头痛、呕吐、意识障碍、颈项强直症状缓解时间明显短于对照组, 有统计学差异 ( $P < 0.05$ ). Ommaya 囊治疗组与侧脑室外引流治疗组比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 2.

表 2 三组患者临床症状缓解时间

Tab. 2 Remission time of clinical symptoms in the three groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

(单位: 天)

临床表现	对照组	Ommaya 囊治疗组	侧脑室外引流治疗组	$F$	$P$
发热	10.34 ± 1.67	5.12 ± 1.86*	4.96 ± 1.22*	30.762	0.000
头痛	8.60 ± 1.80	4.86 ± 1.60*	4.06 ± 1.06*	32.315	0.000
呕吐	6.61 ± 2.00	3.67 ± 1.20*	3.12 ± 0.99*	7.755	0.000
盗汗	15.46 ± 3.17	12.32 ± 2.68	11.94 ± 3.02	26.431	0.000
意识障碍	7.54 ± 2.94	3.68 ± 1.04*	4.14 ± 1.57*	8.645	0.000
颈项强直	10.23 ± 3.42	5.72 ± 3.18*	5.04 ± 2.97*	12.308	0.000

### 2.3 三组治疗前后脑脊液压力变化比较

三组治疗前腰池脑脊液压力比较无统计学差异( $P>0.05$ )。腰池脑脊液压力在80~180 mm H<sub>2</sub>O及181~300 mm H<sub>2</sub>O两个档次中,其中对照组治疗后第4、8周时,脑压下降与治疗前比较有统计学差异( $P<0.05$ ); Ommaya 囊治疗组及侧脑室外引流治疗组治疗第3 d,第1、3、4、8周脑压下降均与治疗前及对照组比较有统计学差异( $P<0.05$ ),而治疗后第4周、第8周脑压下降均与治疗前第3 d及第1周、第3周比较有统计学差异( $P<0.05$ ); Ommaya 囊治疗组与侧脑室外引流治疗组治疗后各个时间点脑压变化相比无统计学差异( $P>0.05$ )。详见表3。

表3 三组患者治疗前后脑脊液压力变化

Tab. 3 Cerebrospinal fluid pressure changes before and after treatment in three groups of patients [n(%)]

组别	治疗时间	180~300/mmHg	80~180/mmHg	$\chi^2$	$P$
对照组	治疗前	18(100.0)	0(0.00)	-	-
	治疗3d	18(100.0)	0(0.00)	-	-
	治疗1周	18(100.0)	0(0.00)	-	-
	治疗3周	17(94.40)	1(5.60)	1.029	0.500
	治疗4周	16(88.90) <sup>#</sup>	2(11.10) <sup>#</sup>	2.827	0.004
	治疗8周	14(77.80) <sup>#</sup>	4(22.20) <sup>#</sup>	4.975	0.049
Ommaya 囊治疗组	治疗前	14(100.0)	0(0.00)	-	-
	治疗3d	8(57.10) <sup>**</sup>	6(42.90) <sup>**</sup>	7.636	0.008
	治疗1周	1(7.10) <sup>**</sup>	13(92.90) <sup>**</sup>	24.267	0.000
	治疗3周	0(0.00) <sup>**</sup>	14(100.0) <sup>**</sup>	28.000	0.000
	治疗4周	4(28.60) <sup>**▲</sup>	10(71.40) <sup>**▲</sup>	15.556	0.000
	治疗8周	7(50.00) <sup>**▲</sup>	7(50.00) <sup>**▲</sup>	9.333	0.003
$\chi^2$		28.027			
$P$		0.000			
侧脑室外引流治疗组	治疗前	9(100.0)	0(0.00)	-	-
	治疗3d	4(44.40) <sup>**</sup>	5(55.60) <sup>**</sup>	6.923	0.015
	治疗1周	1(11.10) <sup>**</sup>	8(88.90) <sup>**</sup>	14.400	0.000
	治疗3周	0(0.00) <sup>**</sup>	9(100.0) <sup>**</sup>	18.000	0.000
	治疗4周	3(33.30) <sup>**▲</sup>	6(66.70) <sup>**▲</sup>	9.000	0.005
	治疗8周	5(55.60) <sup>**▲</sup>	4(45.40) <sup>**▲</sup>	5.143	0.041
$\chi^2$		22.950			
$P$		0.000			

注: \*  $P<0.05$  与对照组相比, #  $P<0.05$  与治疗前相比, ▲  $P<0.05$  与治疗前第3 d、第1周、第3周相比。

### 2.4 三组患者治疗前后腰池脑脊液生化、常规变化

三组治疗前脑脊液细胞数、氯化物、葡萄糖、总蛋白比较,无统计学差异( $P>0.05$ )。对照组治疗后第1、3、4、8周脑脊液总蛋白,第3、4、8周细胞数、氯化物、葡萄糖,与治疗前比较有统计学差异( $P<0.05$ )。Ommaya 囊治疗组和侧脑室外引流治疗组治疗后第3 d及第1、3、4、8周,脑脊液细胞数、总蛋白、氯化物、葡萄糖分别与治疗前比较均有统计学差异( $P<0.05$ ); Ommaya 囊治疗组与侧脑室外引流治疗组比较无统计学差异( $P>0.05$ ),但可见治疗组第4、8周脑脊液的葡萄糖、总蛋白有回弹之势。详见表4。

表 4 三组患者治疗前后不同时间腰池脑脊液生化常规变化情况

Tab. 4 Cerebrospinal fluid indexes of in the three groups of patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

脑脊液情况	治疗时间	对照组	Ommaya 囊治疗组	侧脑室外引流治疗组	F	P
细胞数	治疗前	286.4±68.30	272±48.62	296.4±58.4	3.121	0.059
	治疗 3 d	278.3±62.8	213.3±46.2 <sup>#</sup>	196.1±48.8 <sup>#</sup>	2.634	0.049
	治疗 1 周	268.7±60.4	166.2±43.2 <sup>#</sup>	132.1±30.2 <sup>#</sup>	3.384	0.045
	治疗 3 周	204.8±48.6 <sup>#</sup>	92.4±21.2 <sup>#</sup>	86.4±24.2 <sup>#</sup>	2.964	0.043
	治疗 4 周	186.8±40.3 <sup>#</sup>	34.6±13.6 <sup>#</sup>	30.52±15.4 <sup>#</sup>	3.234	0.046
	治疗 8 周	190.4±42.6 <sup>#</sup>	50.18±15.9 <sup>#</sup>	51.31±14.9 <sup>#</sup>	3.786	0.037
	F	15.448	118.304	82.989		
P	0.000	0.000	0.000			
氯化物	治疗前	113.6±3.86	112.7±6.56	111.8±3.46	2.638	0.935
	治疗 3 d	114.1±4.3	116.8±4.0 <sup>*</sup> #	115.7±5.7 <sup>*</sup> #	4.013	0.034
	治疗 1 周	116.4±4.5	119.4±4.6 <sup>*</sup> #	122.6±4.0 <sup>*</sup> #	3.955	0.042
	治疗 3 周	120.4±5.8 <sup>#</sup>	120.2±5.9 <sup>*</sup> #	122.0±4.5 <sup>*</sup> #	3.646	0.039
	治疗 4 周	121.8±6.3 <sup>#</sup>	123.6±6.8 <sup>*</sup> #	121.6±6.2 <sup>*</sup> #	4.942	0.046
	治疗 8 周	121.3±6.1 <sup>#</sup>	121.9±5.9 <sup>#</sup>	120.4±5.7 <sup>#</sup>	4.354	0.643
	F	8.642	8.374	12.198		
P	0.001	0.001	0.000			
葡萄糖	治疗前	1.14±0.68	1.06±0.72	1.08±0.64	2.042	0.106
	治疗 3 d	1.20±0.56	1.94±0.59 <sup>*</sup> #	1.86±0.54 <sup>*</sup> #	3.235	0.029
	治疗 1 周	1.42±0.48	2.04±0.48 <sup>*</sup> #	2.14±0.49 <sup>*</sup> #	3.514	0.041
	治疗 3 周	1.56±0.78 <sup>#</sup>	2.44±0.39 <sup>*</sup> #	2.34±0.56 <sup>*</sup> #	2.964	0.038
	治疗 4 周	2.87±0.32 <sup>#</sup>	2.58±0.41 <sup>#</sup>	2.61±0.48 <sup>#</sup>	0.311	0.735
	治疗 8 周	2.62±0.48 <sup>#</sup>	2.12±0.51 <sup>#</sup>	2.20±0.49 <sup>#</sup>	0.432	0.598
	F	49.028	61.957	54.973		
P	0.000	0.000	0.000			
总蛋白	治疗前	2 576±234	2 646±254	2 567±242	2.589	0.090
	治疗 3d	2 316±201	1 400±189 <sup>*</sup> #	1 221±148 <sup>*</sup> #	3.964	0.038
	治疗 1 周	1 921±186 <sup>#</sup>	831±152 <sup>*</sup> #	681±138 <sup>*</sup> #	4.942	0.031
	治疗 3 周	1 421±130 <sup>#</sup>	634±128 <sup>*</sup> #	601±118 <sup>*</sup> #	3.424	0.026
	治疗 4 周	1 221±151 <sup>#</sup>	715±121 <sup>*</sup> #	678±116 <sup>*</sup> #	2.847	0.049
	治疗 8 周	1 228±171 <sup>#</sup>	816±144 <sup>*</sup> #	786±122 <sup>*</sup> #	3.052	0.042
	F	3.128	22.449	6.448		
P	0.04	0.000	0.004			

注: \*  $P < 0.05$  与对照组相比。#  $P < 0.05$  与治疗前相比。

## 2.5 三组患者治疗后第 4 周、第 8 周头颅 MRI 变化情况

三组患者治疗后第 4、第 8 周,分别复查头颅 MRI 示 Ommaya 囊治疗组及侧脑室外引流治疗组与对照组比较,颅内病灶均明显吸收,有统计学差异( $P < 0.05$ ); Ommaya 囊治疗组与侧脑室外引流治疗组比较,无统计学差异( $P > 0.05$ ); 两个治疗组第 4 周与第 8 周比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。详见表 5。

表5 三组患者治疗后第4周、第8周头颅MRI变化情况

Tab.5 Changes in cranial MRI at 4 weeks and 8 weeks in three groups of patientsn (%)

组别	例数	时间	有效	无效	F	P
对照组	18	4周	1(5.5)	17(94.5)	13.433	0.001
		8周	6(33.3)	12(66.6)	10.914	0.004
侧脑室外引流治疗组	9	4周	5(55.5)*	4(44.5)		
		8周	7(77.8)*	2(22.2)		
Ommaya 囊治疗组	14	4周	8(57.1)*	6(42.9)		
		8周	12(85.7)*	2(14.3)		

注: \*  $P < 0.05$  与对照组相比.

## 2.6 三组患者并发症及不良反应情况

对照组发生脑疝3例,占16.7%; Ommaya 囊治疗组及侧脑室外引流治疗组均无脑疝发生,与对照组比较有统计学差异( $P < 0.05$ );侧脑室外引流治疗组发生了颅内感染2例,与对照组及 Ommaya 囊治疗组相比均有统计学差异( $P < 0.05$ );两个治疗组均发生了低颅压综合征、侧脑室注药后头痛,与对照组相比有统计学差异( $P < 0.05$ );除颅内感染外,两个治疗组的不良反应对比,无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表6.

表6 三组患者不良反应构成比

Tab.6 Adverse reaction in the three groups of patients n(%)

不良反应	对照组	Ommaya 囊治疗组	侧脑室外引流治疗组	$\chi^2$	P
脑疝	3(16.7)	0(0.00)*	0(0.00)*	82	0.000
感染	0(0.00)	0(0.00)	2(22.2)*#	82	0.000
低颅压综合征	0(0.00)	1(7.1)*	3(33.3)*	78	0.000
侧脑室注药后头痛	0(0.00)	3(21.3)*	2(22.2)*	80	0.000

注: \*  $P < 0.05$  与对照组相比; #  $P < 0.05$  与 Ommaya 囊治疗组相比.

低颅压综合征给予减少脑脊液引流次数或补液后即能够缓解.出现颅内感染的患者,分别每天在侧脑室给予20 mL的生理盐水、腰池40~60 mL的生理盐水与脑脊液进行置换,同时静脉输注美罗培南一周均得到控制.侧脑室注射异烟肼0.05/次,如排出低颅压所致而考虑药物刺激致头痛,给予侧脑室每天20 mL的生理盐水与脑脊液置换及侧脑室注射地塞米松2.5 mg,2~3天即能缓解,进一步下调异烟肼剂量为0.025 mg/次,未再出现头痛情况.侧脑室内注射异烟肼的安全范围在0.025~0.05 mg/次.

## 2.7 三组患者临床疗效评估

经治疗后,侧脑室外引流组总有效率为66.7%, Ommaya 囊治疗组总有效率为71.4%,均高于对照组的总有效率11.2%.侧脑室外引流治疗组及 Ommaya 囊治疗组临床疗效优于对照组,有统计学差异( $P < 0.05$ ),见表7.

表7 三组临床疗效比较

Tab.7 Clinical efficacy of three groups of patients n(%)

分组	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	18	1(5.6)	1(5.6)	16(88.8)	2(11.2)
侧脑室外引流组	9	5(55.6)*	1(11.1)	3(33.3)	6(66.7)*
Ommaya 囊治疗组	14	6(42.8)*	4(28.6)	4(28.6)	10(71.4)*
Z					-3.019
P					0.003

### 3 讨论

结核性脑膜脑炎(tuberculous meningoencephalitis)是由于感染结核杆菌(tubercle bacillus)后引起的脑膜、脑实质、脑血管、脊髓、脊髓膜的慢性非化脓炎性疾病,死亡率、致残率高,治疗难度极大,是最严重的肺外结核。近年来,结核性脑膜脑炎的发病率呈逐年上升趋势,脑积水是常见的严重的并发症<sup>[7]</sup>,国内外报道结核性脑膜脑炎合并脑积水的发生率可达 40%~62.5%<sup>[8]</sup>。

结核性脑膜脑炎并发梗阻性脑积水、交通性脑积水、混合性脑积水,是由于蛛网膜、脑实质、颅内血管、脊髓、脊膜炎等病理改变,其病原体及其代谢产物、感染炎性渗出物等侵入脑室系统和蛛网膜下腔,在脑池和血管间隙中沉积,引起颅内广泛粘连以及脑脊液回流通路堵塞,导致脑脊液代谢、循环受影响。脑室积水患者可出现头痛、意识障碍等临床症状,颅内压力升高,脑脊液蛋白水平升高、糖及氯化物下降,继续发展可出现抽搐、脑疝、脑萎缩等,最后可出现大脑丧失功能、瘫痪,甚至死亡<sup>[9]</sup>,是结核中治疗难度最大的结核病,是目前国内外仅药物治疗不能很好解决的问题。

国内外使用侧脑室-腹腔分流术是目前能够缓解脑积水的介入治疗方法<sup>[10]</sup>,但存在一些不足。一些患者在未经过有效的抗结核治疗就随意进行侧脑室脑脊液的分流术,势必造成结核杆菌在体内的扩散;而仅靠服用或输注抗结核药物来控制结核,一些患者治疗效果并不佳,将造成因长时间的颅内高压致使脑组织久压下功能丧失或病理损害的不可逆;有报道关于采用侧脑室外引流术联合侧脑室内注射药物短期治疗化脓性脑膜炎的成功案例<sup>[5]</sup>,也有采用 Ommaya 囊植入引流术联合侧脑室内注射抗结核药物治疗结核性脑膜脑炎并脑积水的报道<sup>[11]</sup>。本研究采用 Ommaya 囊或侧脑室外引流装置进行脑脊液引流联合侧脑室内注射异烟肼治疗结核性脑膜脑炎并脑积水,一是引流脑脊液促进脑脊液中病原体及其代谢产物和炎症渗出物等的排出,净化脑脊液,进一步减轻中枢神经系统的损害;二是减少颅内积液,减轻脑实质压力,减少脑组织缺血缺氧从而减少脑细胞死亡;三是在侧脑室内注射抗结核药物,通过侧脑室持续不断产生的脑脊液作为动力,推动脑脊液中药物在中枢神经系统的弥散,同时借助颅内高浓度的药物更好的治疗颅内病灶。

在本研究中,Ommaya 囊植入后,3次/日经囊引流脑脊液总量 60~90 mL,侧脑室外引流装置每 24 h 引流脑脊液 60~90 mL,同时均再联合侧脑室内注射异烟肼 0.05 mg/日。两种方法对比,无论在临床症状发热、头痛、意识障碍、呕吐、盗汗、颈项强直的缓解方面,还是在治疗后第 3 天,第 1、3、4、8 周时,脑压、脑脊液蛋白的下降,葡萄糖、氯化物的上升,以及治疗后第 4 周、第 8 周头颅 MRI 提示病灶吸收及脑室缩小情况,均与对照组比较有明显疗效( $P<0.05$ ),两种介入方法的疗效均较明显,且无明显差异( $P>0.05$ )。两种介入方法中侧脑室引流脑脊液及侧脑室内注射异烟肼治疗 3 周后即结束,之后出现了第 4 周、第 8 周患者腰池脑脊液压力的反弹,与在介入治疗期间的第 3 天、第 1 周、第 3 周对比均有明显差异( $P<0.05$ );同时第 4 周、第 8 周腰池脑脊液的葡萄糖及总蛋白也呈现了反弹之势。尽管如此,侧脑室外引流治疗组(66.7%)及 Ommaya 囊治疗组(71.4%)总有效率均高于对照组(11.2%)( $P<0.05$ )。治疗所致的不良反应中,治疗组引流脑脊液后均有效的降低颅内压而未出现脑疝,而对照组因不能有效控制脑压出现脑疝的风险(16.7%),治疗组与对照组相比有明显差异( $P<0.05$ );侧脑室外引流组因引流管置于体外,出现感染的几率(22.2%)高于置于头皮下的 Ommaya 囊组( $P<0.05$ );低颅压综合征是由于中枢神经系统脑脊液量明显减少至体位性头痛<sup>[12]</sup>,在两种治疗方法中均出现,两组对比无统计学差异( $P>0.05$ ),但该不良反应可以经调整脑脊液引流量、补液等缓解,为伤害小容易纠正的不良反应;侧脑室注射异烟肼 0.05 mg/次/天,Ommaya 囊组(21.3%)、侧脑室外引流组(21.22%)出现注射药物刺激引起的持续头痛,经补液、下调脑脊液引流量及脱水药物剂量均不能缓解,停止侧脑室注射异烟肼,行脑脊液置换+地塞米松侧脑室注射后 2~3 天均可缓解,侧脑室注射异烟肼的适合剂量是 0.025~0.05 mg/次。

本研究显示,两种治疗方法运用于结核性脑膜脑炎并脑积水,短时间内(3天)降脑压、减少炎症物质、缓解症状均已开始呈现明显效果;同时缓解因脑积水压力所致的脑组织缺血缺氧,即能够缓解或阻止进一步的脑萎缩、脑功能障碍等。在介入治疗的 3 周里,颅内的压力缓解得以维持;而介入治疗结束后,即治疗



后的第4周、第8周,脑脊液压力及葡萄糖、总蛋白逐渐反弹,说明仅经三周的介入治疗是不能完全缓解颅内压力,也不能彻底消除中枢神经系统结核病变,有必要延长治疗周期。侧脑室注射药物为局部给药,能够维持局部较高的药物浓度,提高抗结核疗效<sup>[6,13]</sup>。治疗后第4周、第8周头颅MRI显示病灶明显减少,且与对照组有明显差异,说明了侧脑室内注射异烟肼的疗效。虽然部分患者侧脑室注射异烟肼后有头痛的药物刺激反应,但经过下调药物剂量可以缓解,也说明了侧脑室注射异烟肼的可行性。侧脑室外引流系统,因一侧引流管放置在体外且3周的开通时间较长,容易出现颅内感染问题,而拔管后也就终止了此治疗途径,短时间内不易再穿刺引流,故此种方法存在缺憾;Ommaya囊材料特殊可长期置于头皮下,可以通过注射针头长期反复刺破头皮至囊内引流脑脊液及注射异烟肼入侧脑室,从而维持了介入治疗而巩固了疗效。Ommaya囊与外界无直接相通,引起颅内感染的风险大大减少,因此是最适合选择的介入治疗方法。因本研究选取的样本格拉斯哥评分仅为6~12分,且样本量尚少,在格拉斯哥评分为6分以下的极重症结核性脑膜脑炎并脑积水的临床疗效还有待进一步实探讨,使这些介入治疗方法不断完善,服务于更多的患者。

#### 4 结论

总之,通过Ommaya囊、侧脑室外引流装置引流脑脊液及侧脑室注射药物均能够有效地降低结核性脑膜脑炎并脑积水患者的颅内压力,缓解脑组织的机械损伤,净化脑脊液降低脑组织受病原体及其产物的侵害及侵蚀,保证了颅内高浓度的抗结核药物作用,提高了疗效。而两种方法中,Ommaya囊的使用更安全,更能长期维持疗效,实用性及可行性更强。

#### 参考文献:

- [1] 康涛,冯国栋,魏东,等. Ommaya囊植入治疗结核性脑膜脑炎合并梗阻性脑积水病例1例[C]//中华医学会第十八次全国神经病学学术会议,2015.
- [2] Qamar F N, Humayun K, Rahman A J, et al. Comparison of clinical and CSF profiles in children with tuberculous and pyogenic meningitis; role of CSF protein: glucose ratio as diagnostic marker of tuberculous meningitis [J], 2013, 63(2): 206-10.
- [3] 张齐龙,刘健民,郭晓莹,等. 侧脑室引流管在结核性脑膜炎脑积水治疗中放置时间的评估与研究[J]. 中国现代医生, 2013(32): 54-56.
- [4] 唐黎黎,高宗良. 结核性脑膜炎的临床及实验室诊断进展[J]. 贵州医药, 2014(12): 1140-1142.
- [5] 陈玥,刘磊. Ommaya囊在治疗颅内多重耐药鲍曼不动杆菌感染中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2018(15): 126-129.
- [6] 周辉,王俊宽,王正峰. 颅内感染后行侧脑室及腰大池持续引流辅以脑室灌注给药的临床效果评价[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(13): 57-58.
- [7] 韩永峰,段晋宁,张娟,等. 糖皮质激素在结核性脑膜炎治疗中效果的探析[J]. 中外医疗, 2015(12): 123-124.
- [8] Shaikh M A, Shah M, Channa F. Criteria indicating morbidity in tuberculous meningitis [J]. Journal of the Pakistan Medical Association, 2012, 62(11): 1137-1139.
- [9] Bhaskar S. Management of hydrocephalus in tuberculous meningitis [J]. 2012, 15(3): 231-231.
- [10] Milantoni N, Di Bella N, Chahbazian, et al. Restoration of Balance and Unilateral Hearing Using Alternating and Filtering Auditory Training in Shunt-Treated Hydrocephalus Following Subarachnoid Hemorrhage: A Case Report [J]. American Journal of Case Reports, 2018, 19: 935-940.
- [11] 常春超,格桑顿珠,胡刚,等. Ommaya囊植入结合脑室腹腔分流术治疗高原地区结核性脑膜炎性脑积水[J]. 西藏医药, 2015(4): 19-20.
- [12] 施亚娟. 腰椎穿刺术后低颅压性头痛的发生率调查及原因分析[J]. 首都医药, 2019, 26(3): 17-18.
- [13] Giovanini A F, Gonzaga C C, Zielak J C, et al. Platelet-rich plasma (PRP) impairs the craniofacial bone repair associated with its elevated TGF- $\beta$  levels and modulates the co-expression between collagen III and  $\alpha$ -smooth muscle actin [J]. 2011, 29(3): 457-463.