小剂量地塞米松在结核性脑膜炎合并 2 型糖尿病的应用价值分析

杨术辉，门海洋，李 伟*
（黑龙江省传染病防治院，黑龙江哈尔滨 150000）

摘要：目的 探讨小剂量地塞米松联合抗结核治疗结核性脑膜炎（tuberculous meningitis，TBM）合并 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的临床疗效。**方法** 将 86 例 TBM 合并 T2DM 患者，用随机数字表法分为两组，每组各 43 例。对照组采用常规剂量地塞米松联合抗结核治疗，观察组采用小剂量地塞米松联合抗结核治疗。比较两组临床疗效、症状消失时间、脑脊液生化、血糖稳态、白介素（interleukin，IL）-33、腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）水平以及不良反应。**结果** 两组治疗总有效率、脑脊液生化、脑脊液 IL-33 及 ADA 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。与治疗前相比，对照组空腹血糖、空腹胰岛、胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）以及糖化血红蛋白水平增高，差异有统计学意义（$P < 0.05$），而观察组治疗后差异无统计学意义（$P > 0.05$）。观察组症状消失时间较对照组长，且不良反应发生率低于对照组（$P < 0.05$）。**结论** 小剂量地塞米松联合抗结核治疗结核性脑膜炎合并 2 型糖尿病患者，可稳定血糖，降低脑脊液 IL-33、ADA 水平及不良反应。

关键词：结核性脑膜炎；2 型糖尿病；地塞米松；白细胞介素 -33；腺苷脱氨酶
中图分类号：R529.3；R587.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）04-0414-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.04.012

Application value of low-dose dexamethasone in tuberculous meningitis with type 2 diabetes

YANG Shuhui, MEN Haiyang, LI Wei*
（*Heilongjiang Provincial Institute of Infectious Disease Control, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the clinical effect of low-dose dexamethasone combined with anti-tuberculosis therapy on tuberculous meningitis（TBM）complicated with type 2 diabetes mellitus（T2DM）. ***Methods*** 86 TBM patients with T2DM were divided into two groups by random number table method, with 43 cases in each group. The control group was treated with conventional dose dexamethasone combined with anti-tuberculosis therapy, and the observation group was treated with low-dose dexamethasone combined with anti-tuberculosis therapy. The clinical efficacy, duration of symptom resolution, cerebrospinal fluid biochemistry, blood glucose homeostasis, interleukin-33（IL-33）and adenosine deaminase（ADA）levels and adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** There were no significant differences in the total effective rate, cerebrospinal fluid biochemistry, cerebrospinal fluid IL-33 and ADA levels between the two groups（$P>0.05$）. Compared with before treatment, fasting blood glucose, fasting islet, insulin resistance index（homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR）and glycosylated hemoglobin levels in control group were increased, and the differences were statistically significant（$P<0.05$）, while there was no significant difference in observation group after treatment（$P>0.05$）. Symptom disappearance time in observation group was longer than that in control group, and the incidence of adverse reactions was lower than that in control group（$P<0.05$）. ***Conclusion*** Low-dose dexamethasone combined with anti-tuberculosis treatment for TBM patients with T2DM can stabilize blood sugar, reduce the levels of IL-33 and ADA in cerebrospinal fluid and adverse reactions.

Key words: tuberculous meningitis; type 2 diabetes mellitus; antituberculosis therapy; interleukin-33; adenosine deaminase

收稿日期：2023-01-29
作者简介：杨术辉，主治医师，研究方向：结核病的诊治。
通信作者：李伟，副主任医师，研究方向：结核病的诊治。
基金项目：黑龙江省卫生健康委科研课题项目（20210303110243）

结核性脑膜炎（tuberculous meningitis，TBM）是肺外结核中最严重的形式，患者会存在不同程度的神经系统后遗症，且死亡率高[1]。研究表明，结核病往往与 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）共病，结核病患者中 T2DM 的患病率为 1.9% ～ 45%，T2DM 患者中结核病的患病率为 0.38% ～ 14%，结核病和 T2DM 共病率为 1.8% ～ 6.2%，合并 T2DM 使得结核病临床治疗更加困难，导致痰培养转换延迟、治疗失败、死亡风险增加及结核病复发等后果[2]。糖皮质激素具有抗炎和免疫功能，常辅助于抗结核治疗，对降低颅内炎症反应，预防脑积水、脑梗死及结核瘤，改善患者预后均有积极意义[3]。但其长期应用会引起血糖水平升高，影响抗结核疗效[4—5]。目前对于 TBM 合并 T2DM 患者的治疗缺乏统一方案，本研究尝试采用小剂量地塞米松联合抗结核治疗，探讨其临床疗效、血糖稳态、脑脊液白介素（interleukin，IL）-33 及腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2020 年 10 月至 2022 年 10 月我院收治的 86 例 TBM 合并 T2DM 患者，随机分组方法：采用简单排序随机，随机数字由 SPSS25.0 软件（美国 IBM 公司）生成，共 86 个数字，将随机数字装于密封、不透明的信封中，根据入组顺序分组，每组各 43 例。本研究已经获得我院伦理委员会批准（20ZP09220）。根据样本量计算公式 $n = [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)](\mu_{\alpha/2} + \mu_{\beta})^2/(p_2 - p_1)^2$，$p_1$、$p_2$ 为两组预计临床总有效率，分别为 60%、90%，设 $\alpha = 0.05$，$\beta = 0.1$，计算最小样本量为 $n_1 = n_2 = 38$ 例，考虑 10% 脱失率，实际所需样本量 86 例。

纳入标准：①符合《现代结核病》[6] 中 TBM 诊断标准。②符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）》[7] 中 T2DM 诊断标准。③意识清醒，无局灶性神经功能缺损，格拉斯哥昏迷量表（glasgow coma scale，GCS）评分 15 分，英国医学研究会（british medical research council，BMRC）运动功能恢复等级评定等级Ⅰ期。④年龄 18 周岁以上，书面知情同意本研究。排除标准：①病毒性脑膜炎、颅脑肿瘤、脑梗死或脑出血病史。②严重心、肺、肝及肾功能障碍。③入组前 1 个月接受抗感染、免疫抑制剂及糖皮质激素治疗者。④妊娠或哺乳期者。

1.2 治疗方法

两组患者均给予世界卫生组织推荐的四联抗结核药物治疗：异烟肼（0.1 g/ 片，200311，沈阳红旗制药有限公司），0.6 g/d，口服，利福平（0.15 g/ 片，211209，沈阳红旗制药有效公司），0.45 g/d，口服，吡嗪酰胺（0.25 g/ 片，201115，成都锦华药业有限责任公司），1.5 g/d，口服，乙胺丁醇（0.25 g/ 片，200825，沈阳红旗制药有限公司），0.75 g/d，口服，持续治疗 2 个月。同时给予脱水降颅压、优化脑灌注、纠正水电解质紊乱及肠内营养支持，维持入组前既定的降糖治疗方案，并定时监测空腹血糖和餐后血糖值，根据血糖控制水平调整降糖方案。

对照组采用四联抗结核药物治疗同时给予注射用地塞米松（2 mg ： 1 ml，A210035，国药集团容生制药有限公司）15 mg ＋ 250 ml 生理盐水静脉点滴，1 次 /d，用药 7 d 后视病情逐渐减量，维持 10 mg/d 治疗，共治疗 2 个月。观察组采用四联抗结核药物治疗同时给予小剂量地塞米松治疗，地塞米松首剂量 15 mg ＋ 250 ml 生理盐水静脉点滴，1 次 /d，用药 7 d 后视病情逐渐减量，维持 5 mg/d 治疗，共治疗 2 个月。治疗 2 个月后进行临床疗效评价。

1.3 观察指标

主要观察指标为临床疗效。显效：症状和脑膜刺激征消失，脑脊液生化正常，病灶吸收＞ 50%；有效：症状及脑膜刺激征减轻，脑脊液生化好转，病灶吸收 30% ～ 50%；无效：症状及脑膜刺激征无改善或加重，脑脊液生化无变化，病灶吸收不足

30% 甚至扩大[8]。以显效＋有效为总有效，总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

次要观察指标为①临床症状：记录两组患者发热、头痛、恶心呕吐以及乏力及食欲不振等症状消失时间。②脑脊液生化：治疗前后检验人员分别采集患者 5 ml 脑脊液注入无菌瓶内，利用自动生化分析仪（AU5800，美国贝克曼库尔特公司）及其配套试剂测定脑脊液中细胞计数、蛋白、糖及氯化物水平。③血糖稳态：治疗前后分别采集清晨空腹静脉血 3 ml，经离心分离血清，采用 Invitrogen iBright 免疫化学发光分析仪（S35261，美国赛默飞公司）检测空腹血糖和空腹胰岛素水平，稳态模型计算胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR），糖化血红蛋白仪（伯乐 D-10，上海沫锦医疗器械有限公司）检测血清糖化血红蛋白水平。④脑脊液 IL-33 和 ADA：治疗前后医生分别采集患者脑脊液标本，采用 VarioskanLUX 酶标仪（美国赛默飞公司）应用酶联免疫吸附试验检测 IL-33（M3262534，武汉菲恩生物科技公司）和 ADA（M428752，武汉菲恩生物科技公司）水平。

1.4 不良反应

记录两组治疗期间药物性肝损伤、高血糖（空腹血糖）、足或面部肿胀、液体潴留、高血压、胃肠道出血及骨质疏松等药物相关不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

使用 SPSS25.00 录入和分析数据，连续性变量符合正态分布以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，采用配对（组内）或独立样本 t 检验（组间）。分类变量以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2/ 校正 χ^2 检验、Fisher 确切概率法。等级资料比较采用 Mann-Whitney U 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组年龄、性别、T2DM 病程及人体免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）阳性比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后，对照组总有效率高于观察组，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the tow groups

组别	年龄/岁	性别（男/女）	T2DM病程/年	HIV阳性
对照组（n=43）	55.62±4.09	26（60.47）/17（39.53）	6.85±2.03	6（13.95）
观察组（n=43）	55.71±4.21	25（58.14）/18（41.86）	6.90±2.11	7（16.28）
t/χ^2值	0.101	0.048	0.112	0.091
P值	0.920	0.826	0.911	0.763

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组（n=43）	21（48.84）	17（39.53）	5（11.63）	38（88.37）
观察组（n=43）	15（34.88）	20（46.51）	8（18.60）	35（81.40）
U/χ^2值		1.936		0.816
P值		0.380		0.366

2.3 两组临床症状消退时间比较

观察组发热、头痛、恶心呕吐、乏力及食欲不振消退时间长于对照组（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 两组脑脊液生化比较

治疗后，两组脑脊液细胞计数、蛋白质含量较治疗前降低，糖化物，氯化物水平均较治疗前升高（$P < 0.05$）；两组间比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 4。

2.5 两组血糖稳态比较

治疗后，观察组空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-R 及糖化血红蛋白水平较治疗前，差异无统计学意义（$P > 0.05$），而对照组，各项血糖指标较治疗前均升高，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；与对照组

比较，观察组各项血糖指标均降低（$P < 0.05$），见表 5。

2.6 两组脑脊液 IL-33 和 ADA 水平比较

治疗后，两组脑脊 IL-33 和 ADA 水平较治疗前降低（$P < 0.05$）；两组比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 6。

2.7 两组不良反应比较

治疗期间，观察组有 2 例足或面部肿胀、1 例液体潴留及 1 例高血压；对照组有 6 例高血糖、10 例足或面部肿胀、9 例液体潴留及 8 例高血压，观察组不良反应发生率低于对照组（$\chi^2 = 39.893$，$P < 0.001$）。

表 3 两组临床症状消退时间比较（$\bar{x}\pm s$，d）

Table 3 Comparison of clinical symptom resolution time between the two groups（$\bar{x}\pm s$, d）

组别	发热	头痛	恶心呕吐	乏力	食欲不振
对照组（n=43）	14.26±2.35	16.35±2.35	11.35±3.02	15.02±4.32	21.02±5.02
观察组（n=43）	16.09±3.02	17.92±3.26	13.02±3.26	17.65±5.01	23.42±5.69
t值	3.136	2.562	2.464	2.607	2.074
P值	0.002	0.012	0.016	0.011	0.041

表 4 两组脑脊液生化比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Biochemical comparison of cerebrospinal fluid between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	细胞计数/×10^6·L^{-1}	蛋白含量/g·L^{-1}	糖化物/mmol·L^{-1}	氯化物/mmol L^{-1}
对照组（n=43）	治疗前	346.16±58.56	4.40±1.33	1.32±0.29	99.68±25.04
	治疗后	86.88±23.67	0.55±0.10	2.74±0.32	140.25±41.83
t值		−28.124	−19.060	21.165	5.335
P值		＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001
观察组（n=43）	治疗前	331.59±71.96	4.53±1.42	1.33±0.37	104.61±26.74
	治疗后	84.19±27.80	0.58±0.14	2.79±0.32	129.43±38.38
t值		20.692	−18.432	17.867	3.520
P值		＜0.001	＜0.001	＜0.001	0.001

表 5 两组血糖稳态比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of blood glucose homeostasis between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	空腹血糖/mmol·L^{-1}	空腹胰岛素/μU·ml^{-1}	HOMA-IR	糖化血红蛋白/%
对照组（n=43）	治疗前	7.08±1.47	8.16±2.13	2.56±0.64	6.35±0.54
	治疗后	8.21±1.61	10.78±3.28	3.79±0.93	7.61±1.20
t值		3.758	4.021	7.059	6.420
P值		0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001
观察组（n=43）	治疗前	7.13±1.27	7.91±2.04	2.62±0.62	6.51±0.51
	治疗后	7.03±1.33*	8.50±2.25*	2.51±0.60*	6.44±0.63*
t值		0.417	1.249	0.819	0.619
P值		0.679	0.219	0.417	0.539

注：与对照组比较，*P＜0.05。

Note: *vs* the control group, *P＜0.05.

表 6 两组脑脊液 IL-33 和 ADA 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 6 Comparison of IL-33 and ADA levels in cerebrospinal fluid between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	IL-33/pg·ml^{-1}	ADA/U·L^{-1}
对照组（n=43）	治疗前	170.48±32.86	13.35±2.66
	治疗后	130.00±18.66	5.31±1.10
t值		−7.035	−18.048
P值		＜0.001	＜0.001
观察组（n=43）	治疗前	175.08±28.99	13.22±2.82
	治疗后	136.09±22.61	5.44±0.82
t值		−6.886	−16.444
P值		＜0.001	＜0.001

3 讨论

高血糖可导致宿主中抗原呈递细胞的募集和功能受损，延迟适应性免疫的启动，减少辅助性 T 细胞 1、2 和 17 细胞分化和数量，引起细菌识别、吞噬活性和细胞激活缺陷，从而导致趋化因子和细胞因子的产生受损，增加结核病的易感性[9—10]。TBM 是结核病中致死和致残率最严重的一种，若不及时治疗患者将面临死亡风险[11]。早期及时给予抗结核治疗和控制脑内炎症是改善 TBM 预后的主要决定因素。世界卫生组织推荐抗结核联合使用糖皮质激素治疗[12]。

地塞米松在 TBM 治疗中被证实可改善脑脊液细胞计数、蛋白质含量、葡萄糖和氯化物水平，降低抗结核药物不良反应[13]。地塞米松主要通过以下途径治疗 TBM[3]：①地塞米松通过激活糖皮质激素受体复合体，与促炎转录因子结合并使其失活，或通过 GC 反应元件上调抑制炎症细胞因子蛋白表达，减少炎症相关蛋白合成，发挥抗炎作用。②地塞米松可抑制脑脊液基质金属蛋白酶 -9 表达、中性粒细胞聚集和炎症组织损伤。③地塞米松通过抑制活性氧合成，减少炎症反应激活，降低氧化应激和炎症反应介导的组织损伤，同时降低脑梗死和脑积水风险，改善脑组织血供，降低颅内压。但是地塞米松可诱导胰岛素信号蛋白的磷酸化受损，在骨骼肌、肝脏及脂肪组织周围靶器官诱导胰岛素抵抗，影响葡萄糖代谢[14]。另外地塞米松可直接招募糖异生酶的启动子区域，激活重要糖异生转录因子上调糖异生酶，引起血糖增高[15]。合并 T2DM 的 TBM 患者大剂量应用地塞米松可能导致患者血糖增高，加重 TBM 病情进展甚至治疗失败。而限制地塞米松使用剂量预防血糖过高，对合并 T2DM 的 TBM 患者治疗十分重要。本研究观察组地塞米松剂量设定 5 mg/d，为对照组剂量的一半，虽头痛、发热及恶心呕吐等症状消失时间稍长于对照组，但治疗后脑脊液生化和总有效率相似，且血糖水平更稳定，不良反应发生率也低于对照组，表明使用 5 mg/d 地塞米松可保证临床疗效的同时降低对血糖的影响，减少不良反应，提示采用小剂量地塞米松治疗 TBM 合并 T2DM 可能更具临床意义和价值。

IL-33 是一种高度炎性的细胞因子，当结核杆菌感染可引起干扰素 -γ 合成增加，促使 IL-33 大量释放[16]。TBM 患者脑脊液中 IL-33 水平显著增高[17]，表明 IL-33 可反映 TBM 病情以及对抗结核治疗的反应。ADA 功能受损会导致毒性代谢产物积累，影响 T、B 淋巴细胞和自然杀伤淋巴细胞增殖、分化[18]。ADA 在 TBM 中异常增高，表明 ADA 可能是诊断 TBM 的标志物[20]。本研究结果显示，TBM 合并 T2DM 患者经地塞米松联合抗结核治疗后脑脊液 IL-33、ADA 水平均显著下降，且两组间差异无统计学意义，表明小剂量地塞米松与常规剂量地塞米松同样可有效辅助结核杆菌的清除，抑制 TBM 介导的炎症反应。

4 结论

综上，小剂量地塞米松联合抗结核治疗 TBM 合并 T2DM 患者，降低脑脊液 IL-33、ADA 水平，并稳定血糖，减少不良反应的发生，更适合 TBM 合并 T2DM 的治疗。但本研究样本数量较少，且选择对象均为意识清醒，无局灶性神经功能缺损的 BMRC 运动功能恢复等级Ⅰ期 TBM 患者，可能导致结果偏倚。小剂量地塞米松联合抗结核治疗是否

适合 BMRC 运动功能恢复更高等级患者尚不清楚，仍待进一步扩大样本范围加以证实。

参考文献：

[1] Donovan J, Thwaites GE, Huynh J. Tuberculous meningitis: where to from here[J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(3): 259-266.

[2] Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175925.

[3] 白真臻, 曾可斌. 糖皮质激素辅助治疗结核性脑膜炎研究进展[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(15): 2035-2037.

[4] 叶红英, 李益明. 糖皮质激素对血糖的影响及其处理[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1): 1-4.

[5] 陈志飞, 刘妍丽, 连展. 糖尿病合并肺结核患者血糖控制水平与抗结核疗效的关系研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(26): 133-136.

[6] 谢惠安. 现代结核病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 294.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[8] 刘同伦. 实用结核病学[M]. 沈阳：辽宁科学技术出版社, 1987: 433-442.

[9] Ssekamatte P, Nakibuule M, Nabatanzi R, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and latent tuberculosis infection moderately influence innate lymphoid cell immune responses in uganda[J]. Front Immunol, 2021, 12: 716819.

[10] Ayelign B, Negash M, Genetu M, *et al.* Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of mycobacterium tuberculosis[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 6196532.

[11] Wang MG, Luo L, Zhang Y, *et al.* Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Bio Med Central Pulm Med, 2019, 19(1): 200.

[12] Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of tuberculous meningitis and its complications in adults[J]. Curr Treat Options Neurol, 2018, 20(3): 5.

[13] Wang W, Gao J, Liu J, *et al.* Clinical efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with tuberculous meningitis: a meta-analysis[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 2180374.

[14] Brooks D, Schulman-Rosenbaum R, Griff M, *et al*. Glucocorticoid-Induced hyperglycemia including dexamethasone-associated hyperglycemia in COVID-19 infection: a systematic review[J]. Endocr Pract, 2022, 28(11): 1166-1177.

[15] Lu Y, Wang E, Chen Y, *et al*. Obesity-induced excess of 17-hydroxyprogesterone promotes hyperglycemia through activation of glucocorticoid receptor[J]. J Clin Invest, 2020, 130(7): 3791-3804.

[16] Li D, Shen Y, Fu X, *et al*. Combined detections of interleukin-33 and adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 888-893.

[17] 凌再芹, 孔海丽, 朱峰, 等. IL-33和ADA水平在结核性脑膜炎病程中的动态变化及意义[J]. 重庆医学, 2021, 50(12): 2089-2092.

[18] Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 65.

[19] Arpinar Yigitbas B, Satici C, Kosar AF. Adenosine deaminase cutoff value when diagnosing tuberculous pleurisy in patients aged 40 years and older[J]. Clin Respir J, 2021, 15(1): 109-115.

[20] 任泽泽. 45例结核性脑膜炎的临床特征及预后影响因素分析[D]. 杭州：浙江中医药大学, 2016.

（编辑：沈　盈）