

内分泌专题

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001732

结核性脑膜炎伴低钠血症的临床特征分析

唐思颖, 井 欢, 王看然, 王 越, 胡金波, 杨淑敏, 李启富

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016)

【摘要】目的:在结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)患者中,探讨低钠血症的患病情况及临床特征。**方法:**纳入 2014 年 1 月至 2016 年 10 月于重庆医科大学附属第一医院诊断的 TBM 患者 115 名,收集受试者病史、一般情况以及实验室检查结果,计算 TBM 中低钠血症发生率,比较伴有低钠血症和不伴低钠血症 2 组患者的临床特点。**结果:**TBM 患者伴低钠血症的比例为 70.4%。与不伴低钠血症的 TBM 患者相比,伴低钠血症 TBM 患者除血钠和血浆渗透压较低以外,血肌酐水平[54.5(45.2, 68.0) $\mu\text{mol/L}$ vs. 64.0(54.5, 75.7) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.004$]、血尿酸水平[164.0(123.5, 218.2) $\mu\text{mol/L}$ vs. 229.5(178.5, 327.0) $\mu\text{mol/L}$, $P<0.001$],以及脑脊液含糖量[2.0(1.7, 3.0) mmol/L vs. 3.0(2.0, 4.0) mmol/L, $P=0.002$]、脑脊液含氯量[112.0(104.0, 116.0) mmol/L vs. 120.0(116.2, 125.7) mmol/L, $P<0.001$]亦较低;而入院体温[(37.4 $\pm$ 1.0) $^{\circ}\text{C}$ vs. (36.7 $\pm$ 0.7) $^{\circ}\text{C}$, $P=0.002$]、脑脊液蛋白量[2.0(1.2, 3.0) g/L vs. 1.0(0.8, 2.1) g/L, $P=0.003$]较高;2 组年龄、性别等无明显差别。进一步分析 TBM 伴低钠血症的原因后发现,该类患者有 65.4%为抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)。与非 SIADH 引起的低钠血症相比,SIADH 型低钠血症患者的血浆渗透压、血钠、血尿酸、脑脊液含氯量更低,脑脊液压力更高。TBM 患者中 SIADH 漏诊率高达 90.6%。**结论:**TBM 患者低钠血症发生率高,SIADH 是 TBM 伴发低钠血症的重要原因。

【关键词】结核性脑膜炎;低钠血症;抗利尿激素分泌失调综合征

【中图分类号】R529.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-08-20

Clinical characteristics in tuberculous meningitis with hyponatremia

Tang Siying, Jing Huan, Wang Kanran, Wang Yue, Hu Jinbo, Yang Shumin, Li Qifu

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the prevalence and clinical features of hyponatremia in tuberculous meningitis (TBM). **Methods:** One hundred and fifteen patients diagnosed with TBM in the hospital from January 2014 to October 2016 were enrolled. General information and clinical data were collected. Clinical features of TBM with and without hyponatremia were compared. Occurrence of hyponatremia in TBM was calculated. Clinical features of patients with and without hyponatremia were compared. **Results:** In our study, 70.4% patients were with hyponatremia. Compared with normonatremic counterparts, besides lower serum sodium and plasma osmotic pressure, patients with hyponatremia also tended to have lower serum creatinine[54.5(45.2, 68.0) $\mu\text{mol/L}$ vs. 64.0(54.5, 75.7) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.004$], blood uric acid[164.0(123.5, 218.2) $\mu\text{mol/L}$ vs. 229.5(178.5, 327.0) $\mu\text{mol/L}$, $P<0.001$], glucose[2.0(1.7, 3.0) mmol/L vs. 3.0(2.0, 4.0) mmol/L, $P=0.002$] and chloride content[112.0(104.0, 116.0) mmol/L vs. 120.0(116.2, 125.7) mmol/L, $P<0.001$] in cerebrospinal fluid. Both temperature[(37.4 $\pm$ 1.0) $^{\circ}\text{C}$ vs. (36.7 $\pm$ 0.7) $^{\circ}\text{C}$, $P=0.002$] and protein content in cerebrospinal fluid[2.0(1.2, 3.0) g/L vs. 1.0(0.8, 2.1) g/L, $P=0.003$] were higher in the hyponatremic patients. There was no significant difference in gender and age between this two groups. According to the analysis of the reason for TBM with hyponatremia, 65.4% patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Compared with the patients with hyponatremia for other reason, patients with SIADH had lower serum sodium, plasma osmotic pressure, blood uric acid, chloride content in cerebrospinal fluid, while the cerebrospinal fluid

pressure was higher. In patients with SIADH, as high as 90.6% of them missed the diagnosis. **Conclusion:** According to this study, the incidence of TBM with hyponatremia is high. SIADH is an important cause of TBM with hyponatremia.

【Key words】 tuberculous meningitis; hyponatremia; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

作者介绍:唐思颖, Email: 309894562@qq.com,

研究方向: 内分泌代谢。

通信作者:李启富, Email: liqifu@yeah.net。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81370954, 81670785);

重庆市基础科学与前沿技术研究专项资助项目(编号:

cstc2015jcyjBX0096);重庆市社会事业与民生保障科技创

新专项子课题资助项目(编号:cstc2016shms-ztxz1003)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180522.0950.028.html>

(2018-05-22)

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis,TBM)是一种由结核杆菌引起的中枢神经系统感染,主要累及脑膜、脊髓以及相邻的脑实质,常伴随多种并发症,其中低钠血症是较为普遍的一种^[1]。低钠血症即血清钠离子浓度低于 135 mmol/L,是临床最常见的水-电解质紊乱之一^[2]。造成 TBM 患者低钠的原因众多,如抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion,SIADH)、脑耗盐综合征(cerebral salt-wasting syndrome,CSW)等,其中 SIADH 被认为是造成 TBM 患者低血钠的主要原因^[3]。SIADH 是一种低血钠、低血浆渗透压、高尿渗透压、高尿钠的综合征,起病隐匿,症状多种多样且非特异性,通常难以诊断^[4]。临床工作中发现,TBM 患者低钠血症的病因常常未被明确,以致对低血钠的纠正缺乏针对性。因此,本研究对 TBM 患者中低钠血症的患病情况、临床特征及漏诊率等进行了调查。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月至 2016 年 10 月于我院诊断的 115 名 TBM 患者作为研究对象,TBM 诊断标准参考 2010 年 TBM 诊断专家共识^[5],低钠血症诊断标准:血清钠离子浓度低于 135 mmol/L。SIADH 诊断标准:血钠降低;血浆渗透压低于 275 mOsm/kg;等容量性;尿渗透压超过血渗透压;尿钠常增高超过 30 mmol/L^[2]。排除标准:甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减退者;心力衰竭、慢性肾功能不全者。

1.2 研究方法

常规收集患者现病史、性别、年龄、入院体温,入院 24 h 内血常规、肾功、电解质、血渗透压,脑脊液蛋白、氯、糖含量等。

1.3 统计学处理

计量资料服从正态分布、方差齐性者采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。不服从正态分布者采用中位数、四分位间距表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。分类变量的比较采用卡方检验、Fisher 确切概率法。对服从正态分布的双变量采用 Pearson 法进行相关性分析,不服从正态分布的双变量采用 Spearman 法进行相关性分析。使用统计学软件 SPSS 23.0 进行统计学分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 TBM 患者临床资料

在 115 名 TBM 患者中,81 名(70.4%)伴低钠血症,34 名不伴低钠血症(表 1)。与不伴低钠血症的 TBM 患者相比,伴低钠血症的 TBM 患者血钠、血肌酐、血尿酸、血浆渗透压、脑脊液含糖量及含氯量更低,入院体温、脑脊液蛋白量更高。

相关性分析结果显示,血钠与血肌酐($r_s=0.237, P=0.011$)、血尿酸($r_s=0.501, P=0.000$)、血浆渗透压($r_s=0.989, P=0.000$)、脑脊液含糖量($r_s=0.299, P=0.001$)、脑脊液含氯量($r_s=0.693, P=0.000$)、脑脊液蛋白量($r_s=-0.298, P=0.001$)均明显相关。

2.2 TBM 伴 SIADH 的发生情况

本研究纳入的 115 名 TBM 患者中,有 53 人(46.1%)合并 SIADH(图 1)。这些 TBM 伴 SIADH 的患者中有 5 名出院时明确诊断为 SIADH,33 人(62.3%)的出院诊断中未提及电解质状况,9 人(17.0%)诊断为电解质紊乱,5 人(9.4%)诊断

表 1 TBM 患者临床资料

Tab.1 Comparison of clinical data of TBM with or without hyponatremia

临床资料	低血钠组 ($n=81$)	非低血钠组 ($n=34$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
性别(男, $n, \%$)	40 (49.4)	17 (50.0)	0.004	0.952
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	40.7 $\pm$ 17.4	41.8 $\pm$ 16.3	0.308	0.759
入院体温($\bar{x} \pm s$, $^{\circ}\text{C}$)	37.4 $\pm$ 1.0	36.7 $\pm$ 0.7	4.034	0.000
血钠($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	127.9 $\pm$ 4.5	138.3 $\pm$ 2.7	-15.092	0.000
尿素[$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	4.0 (2.9, 5.1)	4.3 (3.4, 6.2)	-1.757	0.079
肌酐[$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	54.5 (45.2, 68.0)	64.0 (54.5, 75.7)	-2.915	0.004
尿酸[$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	164.0 (123.5, 218.2)	229.5 (178.5, 327.0)	-3.772	0.000
血浆渗透压($\bar{x} \pm s$, mOsm/kg)	270.3 $\pm$ 1.1	290.9 $\pm$ 1.0	-14.135	0.000
尿比重[$M(Q_1, Q_3)$]	1.02 (1.01, 1.03)	1.02 (1.02, 1.03)	-0.872	0.383
脑脊液含糖量[$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	2.0 (1.7, 3.0)	3.0 (2.0, 4.0)	-3.130	0.002
脑脊液含氯量[$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	112.0 (104.0, 116.0)	120.0 (116.2, 125.7)	-6.175	0.000
脑脊液蛋白量[$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	2.0 (1.2, 3.0)	1.0 (0.8, 2.1)	-2.955	0.003
脑脊液压力[$M(Q_1, Q_3)$, mmHg]	204.0 (147.5, 316.0)	195.0 (140.0, 280.0)	-0.776	0.437

为低钠低氯血症,1 人(1.9%)诊断为低钠血症(图 2)。在 SIADH 患者中未明确诊断的比例高达 90.6%。

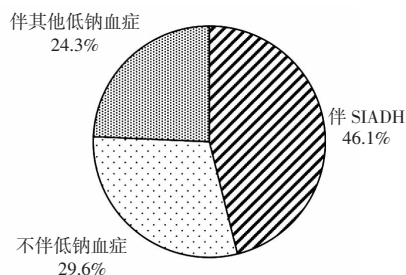


图 1 结核性脑膜炎伴抗利尿激素分泌综合征发生率

Fig.1 The incidence of TBM with SIADH

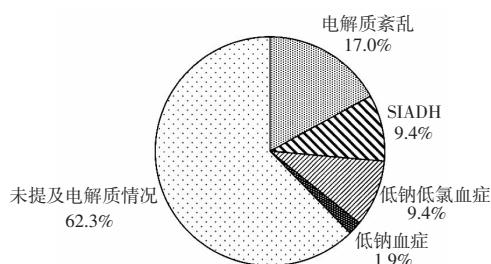


图 2 抗利尿激素分泌综合征患者的实际诊断

Fig.2 Actual diagnose of SIADH

2.3 SIADH 型低钠血症与其他低钠血症的 TBM 患者临床资料的比较

在 81 名 TBM 伴低钠血症患者中,53 人(65.4%)为 SIADH 型低钠血症,28 人为其他类型低钠血症(表 2)。与后者相比,前者血钠、血尿酸、血浆渗透压、脑脊液含氯量更低,脑脊液压力更高。

3 讨论

本研究发现,在 TBM 患者中,高达 70.4% 的 TBM 患者伴有低钠血症。在这些 TBM 伴低钠血症的患者中,大部分(65.4%)低钠血症由 SIADH 引起;与不伴低钠血症的患者对比,伴有低钠血症的 TBM 患者具有血钠、血尿酸、脑脊液氯化物更低等特点。在 115 名 TBM 患者中,46.1% 合并 SIADH。而这些伴 SIADH 的患者中有 90.6% 并未明确诊断。本研究显示 TBM 患者低钠血症发生率高,这些低钠血症主要由 SIADH 引起,且常常被漏诊。

结核性脑膜炎是所有部位的结核病中最危险的一种,除疾病本身对中枢神经系统造成损害以外,还存在着多种危及生命的并发症。低钠血症是 TBM 的常见并发症,在患者接受治疗的第 1 个月内发生率高达 30%~50%^[6]。在本研究中,有超过半数的患者出现低钠血症。除血钠差异外,本研究发现 TBM 伴低钠血症患者的入院体温高于不伴低钠血症的患者。而腰穿结果显示,前者脑脊液蛋白量明显高于后者,脑脊液含糖量低于后者,说明前者的 TBM 病情更重。由此可见,伴低钠血症的 TBM 患者面临很大的威胁,TBM 患者的电解质状况不容忽视。

既往研究认为,伴低钠血症的 TBM 患者多为 SIADH^[3],这与本研究的结论一致。本研究发现,在 81 名伴低钠血症的 TBM 患者中,有 65.4% 的患者属于 SIADH 型低钠血症。从低钠血症的程度上看,伴

表 2 SIADH 型低钠血症与其他低钠血症的 TBM 患者临床资料的比较

Tab.2 Comparison of clinical data of TBM with SIADH and other hyponatremia

临床资料	SIADH 型 (n=53)	其他 (n=28)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
性别(男,n,%)	27 (50.9)	13 (46.4)	0.149	0.699
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	41.9 $\pm$ 17.9	38.6 $\pm$ 16.4	0.816	0.417
入院体温($\bar{x} \pm s$, $^{\circ}\text{C}$)	37.5 $\pm$ 0.9	37.3 $\pm$ 1.0	-0.830	0.409
血钠($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	126.1 $\pm$ 4.5	131.4 $\pm$ 2.1	-7.075	0.000
尿素[M(Q_1, Q_3), mmol/L]	3.7 (2.9, 5.1)	4.3 (3.3, 5.1)	-0.261	0.794
肌酐[M(Q_1, Q_3), $\mu\text{mol/L}$]	55.0 (47.2, 67.5)	53.0 (40.0, 71.7)	-0.121	0.904
尿酸[M(Q_1, Q_3), $\mu\text{mol/L}$]	149.5 (111.5, 181.0)	262.5 (193.2, 330.0)	-5.034	0.000
血浆渗透压($\bar{x} \pm s$, mOsm/kg)	266.1 $\pm$ 8.4	277.1 $\pm$ 3.3	-7.475	0.000
尿比重[M(Q_1, Q_3)]	1.02 (1.01, 1.03)	1.02 (1.01, 1.03)	-1.208	0.227
脑脊液含糖量[M(Q_1, Q_3), mmol/L]	2.0 (1.4, 3.0)	2.2 (2.0, 3.0)	-1.439	0.150
脑脊液含氯量[M(Q_1, Q_3), mmol/L]	108.5 (102.0, 114.7)	114.0 (110.0, 117.0)	-3.137	0.002
脑脊液蛋白量[M(Q_1, Q_3), g/L]	2.1 (1.2, 2.9)	1.6 (1.1, 3.1)	-0.693	0.489
脑脊液压力[M(Q_1, Q_3), mmHg]	220.0 (170.0, 359.0)	164.0 (117.0, 300.0)	-2.131	0.033

低钠血症的 TBM 患者中,SIADH 型低钠血症较其他低钠血症患者血钠明显更低,平均值 126.1 mmol/L,接近重度低钠血症诊断标准。这一现象可能与感染引起的炎症病变刺激位于下丘脑视上核和室旁核的神经细胞分泌抗利尿激素,导致自由水清除率下降、水重吸收增加、细胞外液量扩张有关^[8]。本研究还发现,此类患者较其他类型低钠血症患者有更高的颅内压,其机制可能与低渗性低血钠状态的 TBM 患者有更多的水进入脑组织有关,而脑组织的扩张受颅骨所限,致使颅内压升高,有脑疝形成的风险。故此类患者应引起充分的重视,如处理不当可能造成严重的后果。

低钠血症分类复杂,不同的分类对应不同的治疗策略,若不加以区分,恐无法很好地纠正血钠^[2]。如 SIADH 患者通常为等容量低钠血症,慢性低血钠(病程 ≥ 48 h)患者以限水作为一线治疗,这与低容量性低钠血症以补液为主的治疗是截然相反的^[2]。二线治疗为小剂量袢利尿剂联合口服补钠,血管加压素受体拮抗剂可用于重症患者^[2]。急性低血钠(病程 < 48 h)患者较慢性低血钠患者而言更易发生颅脑水肿,美国/爱尔兰专家共识建议推注 3%的高渗盐水,使血钠每 24 h 上升 4~6 mmol/L,即能有效降低颅脑水肿及脑疝发生的可能性^[9]。既往研究表明,SIADH 的患者使用等渗盐水补充血钠时,只有 4%的患者血钠上升到正常水平,而使用高渗盐水的患者普遍血钠上升幅度更快,效果更好,对明确诊断为 SIADH 的严重患者可采用高渗盐水补钠^[10]。且本研究中,伴 SIADH 的 TBM 患者还有更高的颅内压。既往有研究发现,较普遍应用的 20%甘露醇降颅压而言,高渗盐水更适合此类低血钠合并高颅压的患者,在降颅压的同时对血钠进行补充^[11]。但这一切都应建立在明确诊断 SIADH 的前提下。事实上,伴有低钠血症的 TBM 患者中,SIADH 常未得到明确的诊断。本研究发现,53 名伴 SIADH 的患者中有 48 名未明确诊断,其中 33 人的诊断中未提及电解质状况,9 人诊断为电解质紊乱,5 人诊断为低钠低氯血症,1 人诊断为低钠血症。这些未明确诊断的患者在 SIADH 患者中的比例高达 90.6%,临床医生应重视低钠血症分类诊断以保证治疗方案有足够的针对性。

本研究调查了 TBM 患者的 SIADH 漏诊率,此前国内外均无文献报道,有较强的创新性,对临床工作者有一定警示意义。数据均为国内三级甲等医院检验科测得的客观数据,真实可靠。但研究存在一定缺陷。首先,本研究作为 1 项回顾性研究,且纳

入的住院患者多收治于神经内科及感染科,该科室医生对于 SIADH 这一疾病的认识不够充分导致住院期间患者尿钠、尿渗透压等重要指标漏检。故本研究参照国外文献报道^[4,7],针对缺乏尿钠、尿渗透压的患者,采用结合生化指标和临床表现,以及观察限水疗法疗效来诊断 SIADH。其次,本研究样本量有限,且研究对象均来自于同一所三甲医院,病情偏重、偏复杂,对结核性脑膜炎患者整体情况的代表性有一定局限性。

综上所述,TBM 患者常伴发低钠血症,且多为 SIADH 型低钠血症。虽缺乏典型症状,但也有一定的临床特征可循。临床工作中有大量的 SIADH 被漏诊,应加强关注 TBM 患者的电解质状况,如有必要须对 SIADH 进行排查,及时处理,避免漏诊。

参 考 文 献

- [1] Garg RK. Tuberculous meningitis[J]. Acta Neurol Scand, 2010, 122(2): 75-90.
- [2] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(3): G1-47.
- [3] Figaji AA, Fieggen AG. The neurosurgical and acute care management of tuberculous meningitis: evidence and current practice[J]. Tuberculosis (Edinb), 2010, 90(6): 393-400.
- [4] Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD)[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(2): 175-187.
- [5] Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(11): 803-812.
- [6] Mai NT, Thwaites GE. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis[J]. Curr Opin Infect Dis, 2017, 30(1): 123-128.
- [7] Misra UK, Kalita J, Bhoi SK, et al. A study of hyponatremia in tuberculous meningitis[J]. J Neurol Sci, 2016, 367: 152-157.
- [8] Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(s1): 5-12.
- [9] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations[J]. Am J Med, 2013, 126(10S1): 1-42.
- [10] Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, et al. Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion[J]. A J Med, 2016, 129(5): 537.
- [11] Francony G, Fauvage B, Falcon D, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure[J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 795-800.

(责任编辑:唐秋姗)