

• 论著 •

脑干脑炎的免疫性治疗及预后危险因素的分析

谭秋红, 谭利明, 杨利, 肖艳桥, 赵鑫, 王志丽

中南大学湘雅二医院神经内科, 湖南省长沙市 410011

摘要: 目的 探讨脑干脑炎(BE)患者各免疫性治疗方案的疗效、预后及早期死亡的相关危险因素。方法 回顾性分析湘雅二医院及湘雅医院 67 例脑干脑炎患者的临床病历及电话或门诊随访资料,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析评估各免疫性治疗措施的疗效,同时使用 Logistic 回归分析了解死亡患者的危险因素。结果 在随访期间未见复发病例(平均时间 ≥ 1 年),其中 53 例(79.1%)症状完全缓解,3 例遗留少许症状(4.4%),存在 11 例(16.4%)死亡患者。IVIg 联合激素治疗与对照组相比,在脑干脑炎患者意识障碍开始改善时间上差异有统计学意义($P < 0.05$)。影响脑干脑炎患者早期死亡的危险因素有中枢性高热($P < 0.05$)、机械辅助通气($P < 0.05$)。结论 IVIg 联合激素治疗可明显促进脑干脑炎患者意识障碍症状的恢复。中枢性高热、需机械辅助通气是脑干脑炎患者早期死亡的独立的危险因素。

关键词: 脑炎; 脑干脑炎; Bickerstaff 脑干脑炎; 免疫调节治疗; 预后

Effects of immunotherapy on brainstem encephalitis and risk factors for clinical outcome: a respective analysis of 67 cases

TAN Qiu-Hong, TAN Li-Ming, YANG Li, XIAO Yan-Qiao, ZHAO Xin, WANG Zhi-Li. Department of Neurology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: WANG Zhi-Li, Email: WZL778877@163.com

Abstract: Objective To investigate the effects of immunotherapy on brainstem encephalitis (BE) and identify the risk factors for early death in BE patients. **Methods** The clinical data of 67 BE patients who were admitted to The Second Xiangya Hospital and The Xiangya Hospital from 2003 to 2013 were respectively analyzed. The recovery time was analyzed by Kaplan-Meier method. The risk factors for early death in BE patients was analyzed by univariate and multivariate logistic regression analyses. **Results** No case was found to have recurrence during a mean follow-up period of one year. Fifty-three (79.1%) out of 67 BE patients achieved a complete remission with no residual symptoms, 3 patients (4.4%) had residual symptoms, and 11 patients (16.4%) died. BE patients who received a combination of IVIg and steroids had significantly faster alleviation of impaired consciousness than those in control group ($P < 0.05$). The risk factors for early death were central high fever ($P < 0.05$) and assisted mechanical ventilation ($P < 0.05$).

Conclusions A combination of IVIg and steroids can promote the recovery of impaired consciousness. Central high fever and assisted mechanical ventilation are the independent risk factors for early death in BE patients.

Key words: encephalitis; brainstem encephalitis; Bickerstaff brainstem encephalitis; immunotherapy; prognosis

脑干脑炎(brainstem encephalitis, BE)为发生于脑干部位的非特异性炎症,其病因可能为病毒感染或其他感染所引发的炎性脱髓鞘,临床较少见。该病预后较好,但亦存在部分死亡的预后不良患者,给家庭及社会造成严重的损失。因此,如何在早期干预影响脑干脑炎预后的危险因素,是改善患者不

良预后的重要策略。但是既往国内大多数研究均主要针对脑干脑炎患者的临床特点进行研究^[1,2],尚缺乏对该病免疫性治疗措施、预后及预后危险因素方面的系统性的研究^[3]。为此,本研究对湘雅二医院及湘雅医院 2003 年至 2013 年间收治的 67 例脑干脑炎患者的临床资料进行回顾性分析,积极

收稿日期: 2014-10-08; 修回日期: 2014-12-15

作者简介: 谭秋红(1967-),女,在读硕士研究生,副主任医师,主要从事神经免疫性疾病方向的研究。

通讯作者: 王志丽(1988-),女,硕士,医师,主要从事神经免疫性疾病及脑血管病方向的研究。E-mail: WZL778877@163.com。

探讨脑干脑炎免疫性治疗措施的疗效及预后影响因素,从而为制定有针对性的干预措施改善患者预后,具有十分重要的意义。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集 2003 年至 2013 年在湘雅二医院及湘雅医院诊断为脑干脑炎的所有住院患者的病历资料,共有 69 例,其中 2 例因资料不全且失访未纳入统计分析,最终共纳入 67 例作为研究对象。其中男性 32 例(47.8%),女性 35 例(52.2%);年龄最大 63 岁,最小 2 岁,平均 31 岁。

1.2 资料收集

统计所有脑干脑炎患者的临床资料,包括年龄、性别、主要临床表现、各辅助检查结果、治疗方法及疗程、各症状开始改善及治愈时间;预后情况及死亡人数。

1.3 病例分组及预后评价

按免疫性治疗方法的不同分为静脉注射免疫球蛋白组(IVIg 组;4 例)、甲强龙冲击疗法治疗组(激素组;40 例)、IVIg 联合激素治疗组(4 例)、无免疫性治疗组(对照组;19 例)。4 个组患者在性别、年龄、开始治疗时间等一般资料比较上差异均无统计学意义($P > 0.05$),各组间数据具有可比性。

预后评价主要包括:①患者意识障碍、眼外肌麻痹、共济失调及肌无力症状开始改善和治愈时间,随访期间各症状是否完全治愈,死亡与否。②依据 Okada 等的诊断标准^[4,5],对特殊类型的脑干脑炎——Bickerstaff 脑干脑炎(Bickerstaff brainstem

encephalitis, BBE) 32 例,进行预后评价。

为全面反映患者的情况,预后危险因素上共纳入 22 项进行统计分析,包括:①一般资料:性别、年龄、发病至入院时间、是否有前驱感染症状、症状达高峰时间。②临床表现:头痛、中枢性高热、意识障碍、需机械辅助通气、延髓麻痹、肌无力、大小便失禁。③辅助检查结果:C 反应蛋白、血清及脑脊液 IgG、颅内压、脑脊液蛋白含量(≥ 450 mg/l 为升高)、糖含量(> 4.5 mmol/l 为升高)及细胞数($\geq 5 \times 10^6$ /l 为增多)、MRI 脑干部位异常信号、脑电图异常慢波改变。

1.4 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计包进行数据分析。非正态分布计量资料使用中位数表示。各症状开始改善时间使用 Kaplan-Meier 生存曲线分析法,并分别用 log-rank 检验评估。将患者死亡与否作为因变量,进行单因素 Logistic 分析,然后对单因素分析中有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及预后

本组 67 例脑干脑炎患者,平均住院时间 13 d(1~277 d),主要症状(意识障碍、眼外肌麻痹、共济失调、肌无力)平均于病程第三周开始改善(表 1)。平均随访时间 41.5 个月(1~126 个月),预后良好者 53 例占 79.1%,3 例遗留部分症状占 4.4%,病死人数 11 人,病死率为 16.4%。32 例 BBE 患者中预后良好者 21 例(66%),2 例(6%)遗留有症状,9 例死亡,病死率达 28%。

表 1 脑干脑炎患者主要症状开始改善及治愈时间 (d)

	意识障碍	眼外肌麻痹	共济失调	肌无力
开始改善时间	20(1~353)	25(3~399)	30(4~154)	29(4~393)
治愈时间	24.5(1~353)	44(6~1050)	61.5(9~1080)	45(8~413)

2.2 免疫性治疗的疗效

将脑干脑炎患者及 BBE 患者的意识障碍、眼外肌麻痹、共济失调及肌无力症状从发病至开始改善的时间用 Kaplan-Meier 生存曲线分析,并通过 Log-rank 检验对各治疗组生存曲线进行差别检验,结果显示脑干脑炎患者中 IVIg 联合激素治疗组与对照组对比,在意识障碍开始改善时间上差异有统计学意义($P = 0.018$)(图 1),但在眼外肌麻痹($P = 0.214$)、共济失调($P = 0.378$)及肌无力($P =$

0.183)症状开始改善上差异无统计学意义($P > 0.05$)。IVIg 治疗组、激素组分别与对照组相比,则在患者意识障碍($P = 0.724$; $P = 0.403$)、眼外肌麻痹($P = 0.600$; $P = 0.802$)、共济失调($P = 0.481$; $P = 0.332$)及肌无力($P = 0.280$; $P = 0.767$)症状的改善时间上均差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 BBE 患者中,意识障碍开始改善时间上 IVIg 联合激素治疗组与对照组对比差异有统计学意义($P = 0.031$)(图 2),但在眼外肌麻

痹、共济失调及肌无力症状开始改善上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。IVIg 治疗组、激素组分别与对照组相比,在患者意识障碍、眼外肌麻痹、共济失调及肌无力症状的改善时间上均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

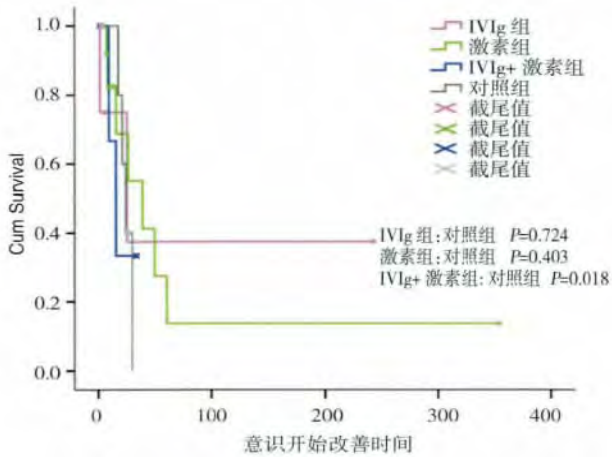


图 1 脑干脑炎患者意识障碍从发病至开始改善时间的 Kaplan-Meier 分析和 Log-rank 检验, $\alpha = 0.399$ 。截尾值表示患者死亡截止未观察到症状改善的时间。

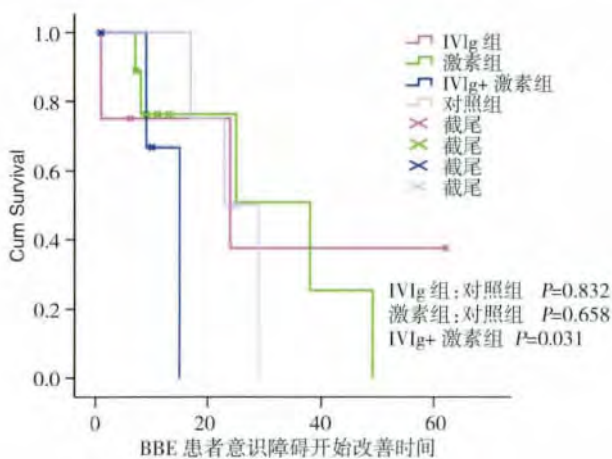


图 2 BBE 患者意识障碍从发病至开始改善时间的 Kaplan-Meier 分析和 Log-rank 检验, $\alpha = 0.554$ 。

2.3 脑干脑炎死亡患者的预后危险因素

相关因素的单因素 Logistic 分析结果显示,在影响脑干脑炎患者死亡的危险因素中有统计学意义的有性别 ($P = 0.024$)、发病至入院时间 ($P = 0.023$)、中枢性高热 ($P = 0.003$)、意识障碍 ($P =$

0.002)、机械辅助通气 ($P = 0.000$)、颅内压增高 ($P = 0.038$) (表 2)。再将这些单因素分析结果中有统计学意义的 6 个因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示中枢性高热 ($P = 0.037$)、需机械辅助通气 ($P = 0.001$) 是脑干脑炎患者死亡的独立危险因素 (表 2)。

3 讨论

与一般感染性脑炎相比,脑干脑炎具有独特的临床特征及病因,目前研究认为脑干脑炎的发病机制与吉兰-巴雷综合征发病机制类似,主要为感染所诱发的自身免疫性炎症反应^[3,6],临床上常使用免疫性治疗措施治疗该类疾病。国外有相关报道称 IVIg、血浆置换、糖皮质激素及 IVIg 联合大剂量糖皮质激素有效^[7-9],但均未进行大样本的临床研究,国内亦尚无相关的研究,因此各免疫性治疗措施的确切疗效仍不明确。为此本研究对 67 例脑干脑炎患者各免疫性治疗措施的疗效进行研究,并与无免疫性治疗组 (对照组) 进行对比,结果显示 IVIg 联合激素治疗可明显缩短脑干脑炎患者的意识障碍的恢复时间,从而减少意识障碍所致的各种并发症的发生机率,改善患者的不良预后。该联合治疗作用的机制目前尚无相关研究,推测可能与两者联合的作用一方面抑制或中和了致病性自身抗体、抑制补体的激活^[10],另一方面抑制炎症反应减轻脑干炎性水肿^[11],效果得以增强有关。因此临床可考虑使用联合治疗措施治疗脑干脑炎^[4,7]。BBE 作为脑干脑炎的特殊类型,目前研究显示其预后良好,且免疫调节治疗有效^[4,7,8],本研究结果显示其对免疫调节治疗的反应与脑干脑炎相似。本研究中由于缺乏接受血浆置换治疗的脑干脑炎病例,暂无法评估其疗效,但相关研究显示该治疗方法能有效阻止意识障碍的进展,在意识障碍进展至昏迷之前使用疗效显著^[4,8]。另外,临床上常联合使用抗病毒治疗^[11],且现今该病多认为是病毒感染后所诱发的自身免疫性疾病,主要采取针对自身免疫过程的免疫干预措施,抗病毒治疗在疾病早期是否存在确切疗效,对疾病病程进展是否有延缓作用,尚无大样本的研究证实,需进一步的研究。

虽然绝大多数脑干脑炎患者恢复良好,但是其起病急骤、病情预后多变,也有少数严重患者最终死亡^[3,12]。本研究中存在少数死亡患者 (11 例),死亡率约为 16.4%,且患者的预后与使用免疫性治疗与否无明显相关,这均与国外的相关研究结果

表2 脑干脑炎患者死亡的单因素及多因素 Logistic 回归分析

	回归系数	标准误	卡方值	P 值	OR	95% CI	
						上限	下限
单因素分析							
性别	1.865	0.828	5.079	0.024 [*]	6.457	1.275	32.692
年龄	0.031	0.022	1.967	1.161	1.032	0.998	1.078
发病至入院时间	0.121	0.053	5.159	0.023	1.129	1.107	1.254
症状达高峰时间	0.059	0.049	1.447	0.229	1.061	0.963	1.169
前驱感染症状	0.47	0.731	0.413	0.520	1.600	0.382	6.706
中枢性高热	2.221	0.759	8.567	0.003 [*]	9.212	2.083	40.750
头痛	-0.488	0.865	0.318	0.573	0.614	0.114	3.344
意识障碍	3.308	1.091	9.188	0.002 [*]	27.33	3.219	232.090
机械辅助通气	4.094	1.116	13.456	0.000 [*]	60.000	6.731	534.855
延髓麻痹	0.442	0.952	0.215	0.643	1.556	0.241	10.049
肌无力	0.950	0.861	1.218	0.270	2.586	0.478	13.979
大小便失禁	1.386	0.959	2.089	0.148	4.000	0.610	26.212
颅内压升高	1.563	0.751	4.326	0.038 [*]	4.773	1.094	20.817
脑脊液蛋白升高	0.118	0.768	0.024	0.878	1.125	0.250	5.071
脑脊液 IgG 升高	1.030	1.293	0.634	0.426	2.800	0.222	35.288
脑脊液糖含量升高	-1.344	0.969	1.924	0.165	0.261	0.039	1.742
脑脊液细胞数增多	0.080	0.762	0.011	0.916	1.08	0.243	4.820
蛋白细胞分离现象	-0.740	1.113	0.441	0.506	0.447	0.054	4.232
MRI 脑干异常信号	0.66	1.154	0.333	0.564	1.946	0.203	18.695
EEG 异常慢波改变	0.693	1.323	0.275	0.600	2.000	0.150	26.734
CRP 升高	1.897	0.992	3.660	0.056	6.667	0.995	46.557
血清 IgG 升高	-20.287	28420.690	0.000	0.999	0.000	0.000	
多因素分析							
中枢性高热	2.764	1.328	4.331	0.037 [*]	15.865	1.175	214.281
机械辅助通气	4.310	1.269	11.539	0.001 [*]	74.413	6.191	894.426

注: * 为 $P < 0.05$ 。

一致^[3,4,11,13]。基于本研究数据,急性期出现中枢性高热、需机械辅助通气与患者的不良预后相关,两者为脑干脑炎患者死亡的独立危险因素。通常认为脑干脑炎患者需机械辅助通气是由于呼吸中枢严重受累所致中枢性呼吸功能障碍、呼吸衰竭,入院时即需机械辅助通气说明脑干损伤较重,且该类患者易引发肺部感染等并发症,使得全身状况恶化,从而影响患者的预后。另外,头部 MRI 影像学研究结果显示脑干脑炎患者的病灶并不局限于脑干部位,也可有脑内其他部位病变同时发生,尤以丘脑、小脑多见^[14],出现中枢高热的患者与下丘脑体温调节中枢的受累有关。中枢性高热与脑干脑炎预后关系的机制尚不明确,目前认为可能与体温升高使得脑代谢率增加,颅内氧自由基增多,促使神经损伤和神经细胞的凋亡。同时该类患者常表现有意识障碍等增加了误吸、坠积性肺炎、尿路感染的发生率,从而加重病情,导致患者预后不佳。这一机制与急性脑卒中患者出现发热与预后相关

的机制相类似^[15]。因此积极寻找发热原因,针对中枢高热物理降温、感染病因抗感染治疗等的措施显得极为重要。国外近年相关的研究显示脑脊液蛋白、糖含量的升高与患者预后不良相关,并认为脑脊液蛋白含量增高提示炎症反应严重,可能存在潜在的更大范围的神经细胞损伤和神经功能缺损^[3]。但本研究中脑脊液检查蛋白含量升高、细胞数增高、IgG 含量升高均未见与脑干脑炎预后明显相关,与国外的研究结果存在差异,需要进一步进行大样本的研究来明确。

因此,临床上尽早针对脑干脑炎患者进行预后不良危险因素的评估,尤其针对出现中枢性高热和需机械辅助通气的患者,进行积极的干预,有条件者可考虑使用 IVIg 联合激素治疗,从而降低脑干脑炎的病死率,有利于改善患者的临床预后,促进患者的早日康复。本研究是基于临床资料的回顾性研究且可供研究的病例数有限,不可避免的存在局限性,因此需要今后大规模的随机双盲对照实验

来验证各免疫性治疗措施的确切疗效并针对预后危险因素建立预测模型,为临床治疗及预后评估提供指导。

参 考 文 献

- [1] 王坚,汪寅,赵重波,等. 脑干脑炎 15 例临床分析. 中华神经科杂志, 2001, 34(6): 332-335.
- [2] 孙青,刘明生,崔丽英,等. Miller-Fisher 综合征和 Bickerstaff 脑干脑炎临床及电生理特点. 中华神经科杂志, 2012, 45(10): 702-705.
- [3] Tan I, Mowry E, Steele S, et al. Brainstem encephalitis: etiologies, treatment, and predictors of outcome. J Neurol, 2013, 260(9): 2312-2319.
- [4] Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre syndrome. Brain, 2003, 126(Pt 10): 2279-2290.
- [5] Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(1): 50-55.
- [6] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes-new diagnostic classification. Nat Rev Neurol, 2014, 10(9): 537-544.
- [7] Fox RJ, Kasner SE, Galetta SL, et al. Treatment of Bickerstaff's brainstem encephalitis with immune globulin. J Neurol Sci, 2000, 178(2): 88-90.
- [8] Ozawa T, Onodera O, Inuzuka T, et al. Efficacy of early plasmapheresis in Bickerstaff's encephalitis. Intern Med, 1998, 37(11): 986-989.
- [9] Sugiyama N, Hamano S, Koga M. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in a child case of Bickerstaff's brainstem encephalitis. No To Hattatsu, 2003, 35(4): 327-330.
- [10] Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome. N Engl J Med, 2012, 366(24): 2294-2304.
- [11] Koga M, Kusunoki S, Kaida K, et al. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(12): 1210-1215.
- [12] Maiorini P, Loannidis P, Karacostas D. Brainstem Encephalitis with a Favorable Outcome. Intern Med, 2012, 51(24): 3447-3448.
- [13] Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(5): 576-583.
- [14] 任慧玲,李燕. 脑干脑炎. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16(4): 559-561.
- [15] Ginsberg M, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. Stroke, 1998, 29(2): 529-534.