

· 临床论著 ·

89例新型隐球菌性脑膜炎的临床分析

俞如期 陈建能 陈碧芬 杨华 吴云燕 郑瑞丹

【摘要】 目的 分析两性霉素B和(或)氟康唑联合氟胞嘧啶治疗新型隐球菌性脑膜炎(CNM)的疗效。方法 回顾性分析89例住院CNM患者的临床资料及治疗情况。结果 患者首发症状多表现为头痛(89/89, 100.0%)和呕吐(62/89, 69.7%)。发热、头痛、呕吐和脑膜刺激征为该病主要临床表现。CNM确诊前怀疑为结核性脑膜炎19例,占21.3%;怀疑为巨细胞病毒脑炎8例,占8.9%。经两性霉素B和(或)氟康唑联合氟胞嘧啶抗真菌治疗后,66例好转、治愈,20例自动出院,3例死亡。结论 CNM易出现误诊,两性霉素B和(或)氟康唑联合氟胞嘧啶抗真菌治疗疗效显著。

【关键词】 新型隐球菌; 脑膜炎; 临床分析

Clinical analysis of 89 case with *Cryptococcus neoformans* meningitis YU Ruqi*, CHEN Jianneng, CHEN Bifen, YANG Hua, WU Yunyan, ZHENG Ruidan. *Department of Infection Diseases, Dingzhou Hospital, 366300 Longyan, China

Corresponding author: ZHENG Ruidan, Email: zhengruidan@tom.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effects of patients with *Cryptococcus neoformans* meningitis (CNM) treated with amphotericin B/flucanazole and flucytosine. **Methods** Clinical manifestations, therapy and prognosis of 89 patients with CNM were analyzed, retrospectively. **Results** Most patients had headache (89/89, 100%) and vomiting (62/89, 69.7%) as the first symptoms, whose main clinical manifestations included fever, headache, vomiting and signs of meningeal irritation. There were 19 cases (21.3%) were misdiagnosed as tuberculous meningitis and 8 cases (8.9%) were misdiagnosed as giant cell virus encephalitis before confirmed diagnosis. Among the 89 patients receiving amphotericin B/flucanazole and flucytosine, there were 66 cases cured, 20 cases discharged due to exacerbation, and 3 cases dead in hospital. **Conclusions** CNM appears misdiagnosed easily. The analysis indicates that amphotericin B/flucanazole and flucytosine therapy remains highly effective in treatment of CNM.

【Key words】 *Cryptococcus neoformans*; Meningitis; Clinical analysis

新型隐球菌性脑膜炎(*Cryptococcus neoformans* meningitis, CNM)是由新型隐球菌引起的中枢神经系统慢性或亚急性深部真菌感染^[1]。该病临床表现不典型、起病隐匿、疗程长、治疗效果差、复发率极高,早期易误诊、误治,临床尚缺乏有效的药物治疗,未经有效治疗的患者30 d和90 d的病死率分别高达23.9%和31.8%^[2]。本病为条件致病性真菌感染,多见于患有明显消耗性疾病、长期大量使用免疫抑制剂和广谱抗菌药物的患者;但近年来,健康人群患该病的比例逐年升高^[3]。为提高对本病

的认识,本文对2008年1月至2011年3月本院收治的89例CNM患者的临床资料进行回顾性临床分析,现报道如下。

资料与方法

一、选择对象

回顾性分析2008年1月至2011年3月收治的89例CNM住院患者的临床资料,所有治疗方案符合厦门大学附属东南医院临床伦理委员会所制订的伦理学标准并得到该委员会批准,所有患者均签署知情同意书。临床诊断符合CNM诊断的主要标准:脑脊液(cerebral spinal fluid, CSF)墨汁染色检查发现隐球菌或CSF培养出新型隐球菌^[3];本组患者具有如下临床特征:①患者具有脑膜炎的临床症状

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.02.015

作者单位: 366300 龙岩市, 长汀县汀州医院感染科(俞如期、吴云燕); 厦门大学附属东南医院感染科(陈建能、陈碧芬、郑瑞丹); 永定矿务局医院检验科(杨华)

通讯作者: 陈建能, Email: zhengruidan@tom.com

第一作者: 俞如期、郑瑞丹同为第一作者

及体征；② CSF 墨汁染色检查发现隐球菌或 CSF 培养出新型隐球菌。

二、临床资料

收集 89 例患者的临床资料，包括性别、年龄、既往病史、症状及体征，CSF 检查（压力、细胞计数、生化指标），头颅影像学检查（MRI 或 CT），治疗方法和转归。

三、治疗方法

全部 89 例患者在确诊后采用两性霉素 B 和（或）氟康唑联合氟胞嘧啶抗真菌治疗，两性霉素 B 和氟康唑静滴，5-氟胞嘧啶口服，治疗 12 周为 1 个疗程。

四、疗效判断

疗效判定标准为，治愈：临床症状及体征消失，脑脊液涂片连续 3 次阴性，每隔 7 d 查 1 次；好转：临床症状及体征消失，脑脊液涂片仍查到隐球菌；无效：临床症状及体征无改善，甚至加重，脑脊液找到隐球菌。

五、数据处理

定性指标采用率进行统计描述。

结 果

一、年龄分布特点

本研究 89 例 CNM 患者中，男性 59 例，女性 30 例。男女比例接近 2 : 1。患者年龄 14 ~ 78 岁，平均年龄 47.8 岁。

二、既往病史

合并抗-HIV 阳性患者 3 例，占 3.4%；合并乙型肝炎病毒感染和（或）丙型肝炎病毒感染者 11 例，占 12.4%；合并结核性脑膜炎者 6 例，占 6.7%；临床诊断为系统性红斑狼疮、肾病综合征和肾移植术后而使用糖皮质激素者 12 例，占 13.5%。

三、临床表现

本组 89 例患者均为亚急性、慢性发病者。伴呕吐 62 例（69.7%）；脑膜刺激征者 51 例（57.3%）；发热者 44 例（49.4%）；视力障碍者 24 例（27.0%）；意识障碍者 12 例（13.5%）；听力下降者 9 例（10.1%）；抽搐者 8 例（9.0%）；全部 89 例患者均有头痛（100%）。

四、CSF 检查

颅内压 < 330 mmH₂O 者 43 例（48.3%），≥ 330 mmH₂O 为 46 例（51.7%）；细胞计数：白细胞计数 < 10 × 10⁶/L 者 20 例（22.5%），（10 ~ 100）× 10⁶/L 者 43 例（48%），（100 ~ 400）× 10⁶/L 者 22 例（25.0%），（400 ~ 1000）× 10⁶/L 者 4 例

（4%）；白细胞分类：多核中性粒细胞 > 50% 者 32 例（36.0%），单核细胞 > 50% 者 57 例（64.0%）。生化指标：葡萄糖正常者 27 例（30.3%），降低者 62 例（69.7%）；氯化物定量正常 59 例（66.3%），降低者 30 例（33.7%）；蛋白定量（g/L）≤ 0.5 者 27 例（30.3%），0.5 ~ 1.0 者 35 例（39.3%），1.0 ~ 1.5 者 5 例（5.6%），≥ 1.5 者 22 例（24.7%）。

五、头颅影像学表现

本研究 89 例患者均行头颅 CT 或 MRI 平扫 + 增强检查，符合脑膜炎影像改变表现者 34 例（38.2%），脑积水 19 例（21.3%）。

六、临床误诊率

89 例 CNM 患者，其中确诊前怀疑为结核性脑膜炎 19 例（21.3%），怀疑为巨细胞病毒脑炎 8 例（9.0%）。

七、治疗与转归

89 例患者经两性霉素 B 和（或）氟康唑联合氟胞嘧啶抗真菌治疗后，好转、治愈共 66 例（74.2%）；因病情危重、全身多脏器功能衰竭而要求自动出院者 20 例（22.5%）；死亡 3 例（3.4%）。

讨 论

随着近年来新发 HIV 感染者的出现及临床免疫抑制药物的普遍使用，新型隐球菌的感染率呈上升趋势^[4]，且近年发病原因不明者明显增多。本组患者平均年龄 47.8 岁，其中 32 例患者合并有基础疾病（35.9%），余患者发病前均无伴有其他疾病和（或）因素和诱因，与近年文献报道相符^[5]。探讨无基础疾病的 CNM 的临床特点以及诊断标准，并尽早对其进行有效治疗尤为重要。

伴有基础病症和（或）应用免疫抑制 CNM 起病隐袭^[6]，临床可表现为急性、亚急性和（或）慢性过程；患者往往伴有脑膜炎和（或）颅内压增高的症状、体征，如头痛，伴恶心、呕吐；血压增高、脉搏缓而有力。近 50% 的患者伴有发热，呈低热，部分患者出现 39 °C 以上高热；并有脑膜刺激征和锥体束征；临床表现颈项强直，克尼格征及巴彬斯基征阳性；眼部症状可出现弱视、复视等视力障碍；一些患者往往有精神症状，如抑郁、淡漠、易激动，甚至出现谵妄、朦胧、昏迷等。而无基础病症和（或）应用免疫抑制的 CNM^[7]，临床表现复杂且无特异性；本组 89 例患者均有头痛（100%），大部分均出现呕吐（69.7%）、脑膜刺激征（57.3%）、发热（49.4%），少数还出现视力障碍、意识障碍、

听力下降、抽搐等症状, 鉴于本病的特殊性, 临床早期诊断有一定的难度; CSF 检查是临床诊断颅内感染的主要方法之一^[8]; 在本组患者中 50% 以上的 CNM 患者出现颅内压增高; CNM 患者 CSF 白细胞数为 $(10 \sim 100) \times 10^6/L$, CSF 的白细胞分类以单核细胞为主较常见; CNM 患者 CSF 中葡萄糖含量大多降低, CSF 蛋白质升高; CSF 具有一定的特异性, 临床对于高度怀疑 CNM 的患者, 应尽早行 CSF 检查; 由于 CNM 临床表现与影像学缺乏特异性, 颅脑 CT 扫描可呈现正常或显示脑膜的强化、可见单个和(或)多个结节; 伴有脑水肿和脑积水征像, 颅脑 MRI 平扫并增强对于小脑、脑干和脑室旁等部位的病变更敏感; CSF 常规及生化与结核性脑膜炎极其相似, 同时两者脑脊液墨汁涂片与培养阳性率均较低, 因此, CNM 极易误诊为结核性脑膜炎^[9]; 本组患者确诊前怀疑为结核性脑膜炎 19 例, 高达 21.3%, 临床对于诊断为结核性脑膜炎的患者, 在鉴别诊断上应考虑 CNM 的可能, 应尽可能行 CSF 检查, 以排除 CNM 诊断。

治疗 CNM 的药物需通过血脑屏障, 因此可供选择的药物较少, 目前常用的药物有 3 类^[10-11]:

①大环多烯类: 常用两性霉素 B^[12], 两性霉素 B 有强烈杀灭隐球菌的作用, 是治疗 CNM 的首选药物之一。②三唑类^[13-14]: 常用氟康唑, 但因其血浆蛋白结合率高达 99.8%, 故脑脊液中含量较低。③核苷(酸)类似物: 5-氟胞嘧啶^[11,15]。两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶是目前治疗 CNM 的最佳方案之一, 其机制是两性霉素 B 破坏隐球菌的细胞膜, 利于 5-氟胞嘧啶的渗入, 继而抑制隐球菌合成核酸。因此, 两药合用有协同杀菌的作用, 减少两性霉素 B 的用量及严重不良。本组患者经两性霉素 B 和(或)氟康唑联合氟胞嘧啶治疗后, 好转、治愈率高达 74.2%。

另外, 本组 89 例 CNM 患者因病危、全身多脏器功能衰竭自动出院 20 例, 死亡 3 例, 提示 CNM 患者预后不佳。因此, 临床早期诊断至关重要, 一旦确诊, 应尽早采取两性霉素 B 和(或)氟康唑联合氟胞嘧啶治疗。CSF 检查是临床诊断 CNM 的主要依据, 结合临床表现、CT 和 MRI 特征, 可提高 CNM 的早期诊断。同时, 及时联合治疗是提高 CNM 救治成功率的关键。

俞如期, 陈建能, 陈碧芬, 等. 89 例新型隐球菌性脑膜炎的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(2): 217-219.

参 考 文 献

- 1 Perfect JR. The triple threat of *cryptococcosis*: it's the body site, the strain, and/or the host[J]. MBio,2012,3(4):e00165-12.
- 2 Lee YC, Wang JT, Sun HY, et al. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection[J]. J Microbiol Immunol Infect,2011,44(5):338-345.
- 3 Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Mylonakis E. Update on the epidemiology and management of cryptococcal meningitis[J]. Expert Opin Pharmacother,2012,13(6):783-789.
- 4 Chaturvedi V, Chaturvedi S. *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen[J]. Trends Microbiol,2011,19(11):564-571.
- 5 Zhu LP, Wu JQ, Xu B, et al. *Cryptococcal* meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital[J]. Med Mycol,2010,48(4):570-579.
- 6 Kozubowski L, Heitman J. Profiling a killer, the development of *Cryptococcus neoformans*[J]. FEMS Microbiol Rev,2012,36(1):78-94.
- 7 Chau TT, Mai NH, Phu NH, et al. A prospective descriptive study of cryptococcal meningitis in HIV uninfected patients in Vietnam-high prevalence of *Cryptococcus neoformans* var *grubii* in the absence of underlying disease[J]. BMC Infect Dis,2010,9(10):199-207.
- 8 Bava J, Solari R, Isla G, et al. A typical forms of *Cryptococcus neoformans* in CSF of an AIDS patient[J]. J Infect Dev Ctries,2008,2(5):403-405.
- 9 Aydemir H, Pişkin N, Oztoprak N, et al. *Cryptococcus neoformans* meningitis in a HIV negative miliary tuberculosis-suspected patient[J]. Mikrobiyol Bul,2008,42(3):519-524.
- 10 Mora DJ, Colombo ER, Ferreira PK, et al. Clinical, epidemiological and outcome features of patients with *cryptococcosis* in Uberaba, Minas Gerais, Brazil[J]. Mycopathologia,2012,173(5):321-327.
- 11 Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis,2010,50(3):291-322.
- 12 Espinel IA, Chowdhary A, Cuenca EM, et al. *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex: an international study of wild-type susceptibility endpoint distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B and flucytosine[J]. Antimicrob Agents Chemother,2012,56(6):3107-3113.
- 13 Florio AR, Ferrari S, Carolis ED, et al. Genome-wide expression profiling of the response to short-term exposure to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* serotype A[J]. BMC Microbiol,2011,11(97):1482-1495.
- 14 Choi KH, Park SJ, Min KH, et al. Treatment of asymptomatic pulmonary *cryptococcosis* in immunocompetent hosts with oral fluconazole[J]. Scand J Infect Dis,2011,43(5):380-385.
- 15 Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial[J]. Lancet,2004,363(9423):1764-1767.

(收稿日期: 2012-12-22)

(本文编辑: 孙荣华)