

·临床论著·

27例隐球菌性脑膜炎患者的临床分析

俞冲¹ 秦艳丽² 朱利平² 王新宇²

【摘要】目的 探讨隐球菌性脑膜炎的临床特征,以提高该病的诊治水平及预后。**方法** 回顾性分析复旦大学附属华山医院收治的27例诊断为隐球菌性脑膜炎患者的临床资料。**结果** 88.89% (24例)隐球菌性脑膜炎患者以头痛为首发症状;脑脊液糖 (1.81 ± 0.69 mmol/L)降低尤为显著;若并发颅神经损害,多累及视神经和听神经;头颅CT或MR可见脑缺血病灶 (37.04%)及软脑膜不同程度强化灶 (59.26%);所有患者均有不同程度的颅内压增高,病原学脑脊液墨汁染色阳性患者22例 (占81.48%),隐球菌培养阳性患者20例 (占74.07%),荚膜多糖抗原检测 (乳胶凝集试验)阳性占100%;两性霉素B (AmpB)联合5-氟胞嘧啶 (5-FC)治愈好转率100% (17/17),AmpB + 5-FC + 氟康唑治疗的4例患者中好转3例。**结论** 隐球菌性脑膜炎早期误诊率较高,脑脊液墨汁染色、隐球菌乳胶凝集试验及培养有助于确诊;两性霉素B联合5-氟胞嘧啶仍是目前经典的抗真菌治疗方案,两性霉素B与伊曲康唑联合治疗方案有待大样本的临床验证;早期控制真菌及颅高压是改善预后关键,必要时可尽早外科干预。

【关键词】 脑膜炎, 隐球菌性; 诊断; 治疗

Clinical analysis of 27 patients with cryptococcal meningitis Yu Chong¹, Qin Yanli², Zhu Liping², Wang Xinyu².

¹Department of Infectious Diseases, The Third People's Hospital, Nantong 226006, China; ²Department of Infectious Diseases Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Qin Yanli, Email: 247803530@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical features of cryptococcal meningitis (CM), and to improve its diagnosis, treatment and prognosis. **Methods** The clinical data of 27 cases with CM in Huashan Hospital, Fudan University were analyzed, retrospectively and the treatment experience were summarized. **Results** There were 24 cases (88.89%) had headache as the first symptom of cryptococcal meningitis; CSF glucose (1.81 ± 0.69 mmol/L) reduced significantly; optic and auditory nerve damages common if accompanied with cranial nerve damage; cerebral ischemic (37.04%) and leptomeningeal strengthening (59.26%) could be seen in CT or MR; all patients had increased intracranial pressure for certain degrees, etiological test turned out that the positive rate of cerebrospinal fluid ink staining accounted for 81.48% (22 cases), the rate of cryptococcal culture positive accounted for 74.07% (20 cases), while capsular polysaccharide antigen detection (latex agglutination test) was 100% positive; 100% (17/17) patients were cured or better after receiving the combined treatment of amphotericin B (AmpB) and 5-fluorocytosine (5-FC), 3 among 4 patients were cured or better after treatment of AmpB combined 5-FC and fluconazole. **Conclusions** Cryptococcal meningitis could prone to be misdiagnosed at early stage, cerebrospinal fluid ink stain, fungi culture and cryptococcal latex agglutination test are beneficial to the diagnosis. The combination of AmpB and 5-FC is still the classic anti-fungal treatment options, the efficacy of AmpB and itraconazole needs clinical trials for huge samples. Effective control of fungal and intracranial hypertension is crucial to improve the prognosis in early stage, surgical intervention can be involved as soon as possible if necessary.

【Key words】 Meningitis, cryptococcal; Diagnosis; Treatment

隐球菌性脑膜炎是一种严重的中枢系统感染,常发生于获得性免疫综合征等免疫低下人群,且与

患者CD4⁺ T细胞数呈正相关^[1-2],但免疫正常人群亦可发病,有学者认为与机体甘露糖结合凝集素^[3]、Fcγ受体受体基因多态性相关^[4]。我国新生型隐球菌脑膜炎多见^[5],该病早期诊断困难,晚期又缺乏有效治疗药物,其病死率、致残率长期居高不下,现就复旦大学附属华山医院2014年1月至2014年12

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.02.021

基金项目: 南通市科技局应用研究计划项目 (No. BK2014082)

作者单位: 226006 南通市,江苏省南通市第三人民医院感染科¹; 200040 上海,复旦大学附属华山医院感染科²

通讯作者: 秦艳丽, Email: 247803530@qq.com

月27例收治的确诊为隐球菌性脑膜炎患者的临床特征及诊治情况进行回顾性分析,以期提高对该病诊治水平、改善预后,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

通过检索电子病历数据库,收集2014年1月至2014年12月于复旦大学附属华山医院住院诊治、且第一诊断为隐球菌性脑膜炎的病例,剔除病例资料不完整、既往确诊隐脑或血清HIV阳性者,最后共入组27例患者。

二、诊断标准

脑膜炎患者中脑脊液隐球菌涂片和(或)培养阳性为确诊病例;脑脊液涂片和培养阴性,临床存在脑膜炎症状、体征,脑脊液生化、常规异常,隐球菌荚膜多糖抗原检测(乳胶凝聚试验)阳性者,为临床诊断。

三、研究方法

通过回顾性研究方法分析入选病例的流行病学资料、发病情况、临床特点、相关辅助检查、治疗及转归。

四、统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行统计分析,患者的年龄、病程、脑脊液细胞数及三物定量(糖、蛋白、氯化物)为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各症状出现例数、治愈好转例数为计数资料,以百分比(%)表示,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者的一般资料

入组27例患者中,男性13例、女性14例;年龄18~77岁,平均年龄(46.74 ± 17.18)岁,以青中年为主。有明确鸽子接触史者10例。急性起病(< 1 个月)8例,亚急性起病(1~2个月)13例,慢性起病(> 2 个月)6例。发病到就诊时间为(5.2 ± 3.7)周,发病到确诊时间为(7.83 ± 8.12)周。合并基础疾病者19例,其中2型糖尿病患者3例,系统性红斑狼疮患者3例,自身免疫性溶血患者2例,Evans综合征患者2例,慢性乙型肝炎患者2例,膜性肾病、IgA肾病、韦格肉芽肿、血小板减少性紫癜、皮炎、寻常性天疱疹患者各1例,同时伴2型糖尿病和慢性乙型肝炎患者1例。长期使用糖皮质激素者7例,长期使用糖皮质激素和

免疫抑制剂者5例,使用广谱抗菌药物者1例。合并肺隐球菌病者10例,合并隐球菌性败血症者2例。

二、入组患者的临床表现

24例(88.89%)患者表现为头痛,呈进行性加重,疼痛位于颞侧8例,位于枕后6例,位于头顶5例,位于前额部3例,全头部均有疼痛2例;发热患者15例(62.50%),多为低热和中度发热,仅2例表现为高热;发生喷射性呕吐患者14例(51.85%);9例(35.25%)患者出现不同程度意识障碍,如嗜睡和昏迷;6例(22.22%)患者出现肢体抽搐;4例(14.81%)患者出现肌力下降;2例(7.4%)患者出现大小便失禁;经查体脑膜刺激征阳性者24例(88.89%);病理征阳性者11例(40.74%);球结膜水肿者18例(66.67%);合并颅神经损害者6例(22.22%),其中视神经受累者3例,视神经、听神经同时受累者2例,视神经、外展神经同时受累者1例。

三、入组患者的脑脊液检查结果

所有患者均有不同程度的颅内压增高,压力大于300 mmH₂O者8例(29.63%)。脑脊液外观澄清者23例(85.18%),微混、淡黄色者4例(14.82%)。脑脊液常规、生化检查结果详见表1。脑脊液病原学诊断:墨汁染色阳性者22例(81.48%),隐球菌培养阳性者20例(74.07%)以及荚膜多糖抗原检测(乳胶凝集试验)阳性者27例(100%)。

四、其他相关辅助检查结果

27例隐脑患者CD4⁺ T细胞计数平均值为(316.22 ± 148.78)个/ μ l(在正常范围内),但其中有3例患者低于100个/ μ l,最低1例仅8个/ μ l。眼底检查视乳头水肿者9例(33.33%),眼底静脉迂曲、渗出者6例(22.22%),眼底出血者2例(7.41%)。头颅CT或MR提示颅内缺血病灶者10例(37.04%),脑室扩大、脑积水者4例(14.81%)。头颅MR提示不同程度软脑膜强化者16例(59.26%)。

表1 27例隐球菌性脑膜炎患者脑脊液改变分析

项目	结果($\bar{x} \pm s$)
细胞数(个/ μ l)	90.67 \pm 168.70
糖(mmol/L)	1.81 \pm 0.69
糖/同步血糖(%)	25.79 \pm 9.39
蛋白(mg/L)	2065 \pm 3179
氯化物(mmol/L)	117.4 \pm 5.83

注:27例患者中有6例患者脑脊液糖低于检测下限(1.1 mmol/L),实际计算时取值1.1 mmol/L

五、27例入组患者的治疗及转归

初始抗真菌药物选择两性霉素B（amphotericin B, AmpB）、5-氟胞嘧啶（5-FC）、氟康唑和伊曲康唑单药或联合，具体见表2。同时给予甘露醇、甘油果糖脱水，地塞米松抑制炎症反应并加强对症支持治疗。27例患者中有3例自动出院，1例患者因并发吸入性肺炎、感染性休克，持续血流动力学不稳定出院；1例患者因狼疮性肾炎、肾功能衰竭及高钾血症等基础疾病行透析治疗时出现血压下降，呼吸骤停自动出院；1例患者因并发脑疝，呼吸、心跳停止而自动出院。

AmpB粉针剂（上海先锋制药厂）自小剂量应用，逐渐加量，第1、2、3、4天分别为5 mg、10 mg、15 mg和25 mg，第5天起应用25~30 mg/d维持；为减少药物不良反应，加入地塞米松1 mg；氟胞嘧啶（中国药科大学制药有限公司）6 g/d，分4次口服；两性霉素B脂质体（上海新先锋药业有限公司）起始0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹，逐日递增至维持量1~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹；氟康唑（美国辉瑞制药有限公司或上海信谊药业有限公司）0.4~0.8 g/d静脉输注；伊曲康唑（比利时杨森制药公司）用药前2天400 mg/d分两次静脉输注，第3天起200 mg/d静脉输注。

持续颅高压伴神志改变或出现颅神经损害倾向时给予外科干预，本组队列给予腰大池持续引流者4例，给予脑室外引流、脑室-腹腔分流术者各1例。有1例患者因病情危重，入院前曾给予两性霉素B鞘内注射，使用方法为0.2 mg，每周1次，2周后因双下肢麻木、疼痛停用，3周后再次给予两性霉素B（使用方法同前）使用2周，因出现尿潴留再次停用。

六、不良反应

27例患者均出现不同程度的药物不良反应。

其中出现寒战、发热者2例，伴有厌食、腹胀等胃肠道反应者5例，胸闷、心悸等心脏不适者2例，静脉炎者1例，肝功能损害者4例，肾功能损害者1例，电解质紊乱者12例，低钾，白细胞、血小板减少者各1例，过敏性皮疹者3例。

讨 论

隐球菌属土壤真菌，寄生于鸟类，特别是鸽子。故长期居住潮湿环境和或接触鸽子及其排泄物为隐球菌病的高危因素，本研究入组患者中10例有明确鸽子接触史。文献报道，老年脑膜炎患者隐球菌感染所占比例甚高^[6]，本研究入组患者中老年患者（> 60岁）7例，占25.93%；合并基础疾病者19例（占73.37%）；长期使用激素者7例，长期使用激素和免疫抑制剂者5例，广谱抗菌药物使用者1例，以上均提示隐球菌系条件致病菌，其发病与机体免疫状况存在一定相关性。隐球菌性脑膜炎患者多合并肺隐球菌病，本组患者中有10例合并隐球菌性肺炎，占37.04%。该10例患者脑脊液和血清隐球菌乳胶凝集试验均阳性，提示中枢隐球菌感染由肺部病灶经血循环播散所致可能大，故隐球菌性肺炎患者均应常规行腰椎穿刺及脑脊液检查，以排除颅内是否累及，同样对于隐球菌性脑膜炎患者亦需行肺部CT明确有无合并肺部感染。本组观察发现CT或MR提示颅内缺血病灶者10例，文献亦有隐球菌性脑膜炎引起大脑中动脉栓塞的报道^[7]，故对影像学提示脑栓塞患者需详细评估病情，排除颅内隐球菌感染。

隐球菌性脑膜炎临床常易被误诊为结核性脑膜炎，本研究入组患者中有3例院外诊断为结核性脑膜炎给予抗结核治疗，治疗期间复查腰椎穿刺发现脑脊液糖进行性下降，后经墨汁染色诊断为隐

表 2 27 例隐脑患者使用不同抗真菌方案及转归分析（例）

所用药物	例数	痊愈	好转	死亡或自动出院
AmpB + 5-FC	17	2	15	0
AmpB + 5-FC + 氟康唑	4	0	3	1
两性霉素B脂质体+5-FC	2	0	2	0
AmpB+5-FC+伊曲康唑	1	0	0	1
氟康唑+5-FC	1	0	1	0
伊曲康唑	1	0	1	0
氟康唑	1	0	0	1
合计	27	2	22	3

注：方案2：约2周后停用氟康唑，继续AmpB+5-FC治疗；方案3：症状缓解、脑脊液培养转阴，且疗程>4周，续贯氟康唑0.4~0.8 g/d+5-FC、6 g/d，口服治疗；方案1、2、4：症状缓解、脑脊液培养转阴，且两性霉素B累计量达到2 g以上，续贯氟康唑0.4~0.8 g/d+5-FC、6 g/d，口服治疗。痊愈：治疗期间前4周每隔5~7 d复查1次腰椎穿刺，对于连续3次腰椎穿刺脑脊液涂片镜检阴性或乳胶凝集试验抗原滴度为0则视为治愈

脑。本研究结果有助于诊断隐球菌性脑膜炎的线索如下:①绝大多数首发症状为头痛,其性质为进行性加剧的胀痛,部位多位于双颞侧,多伴恶心、喷射性呕吐;②脑脊液糖降低尤为明显,部分患者可出现低于检测下限,甚至为0;③若并发颅神经损害,多累及视神经和听神经;④头颅CT或MR可见脑缺血病灶,鲜有脑室肿大、脑积水表现,头颅MR可提示软脑膜不同程度强化灶;⑤反复多次行脑脊液墨汁染色、隐球菌乳胶凝集试验及培养有助于确诊。

经典的抗隐球菌方案为两性霉素B联合5-氟胞嘧啶^[8],用药期间需密切监测不良反应。考虑到两性霉素B的毒副作用,本研究从小剂量开始,逐渐加量,最终以25~30 mg/d维持,为减少复发,当症状缓解、脑脊液培养转阴,且两性霉素B累计量达到2 g以上,考虑续贯氟康唑口服。因初始治疗两性霉素B从小剂量开始,对于重症病例早期联合氟康唑,有可能快速控制病原菌,改善预后。本研究中有4例重症患者,1例患者累及颅神经(听力受损)、1例患者合并脑炎,2例患者同时累及视神经和听神经,初始联合氟康唑治疗,仅1例患者因病情危重自动出院,其余3例患者有效延缓了病情进展。因两性霉素B主要与隐球菌细胞膜上麦角固醇结合,改变膜通透性而起杀菌作用,而氟康唑则抑制膜上麦角固醇的生物合成,两者具有拮抗作用,对于重症病例联合治疗两周后,可考虑停药氟康唑。体内、外试验表明P-糖蛋白抑制剂可促进两性霉素B穿透血脑屏障,从而快速降低脑脊液隐球菌菌落计数^[9],伊曲康唑作为P-糖蛋白的一种抑制剂,与两性霉素B联合可增加后者脑脊液药物浓度,提高疗效,具体有待于临床大样本研究。两性霉素B鞘内注射,体外试验可直接杀伤脑脊液内的隐球菌及快速抑制炎症反应^[10],国内亦有成功病例报道^[11],但其毒副作用严重,非危及生命重症病例暂可延缓使用,本研究入组患者中有1例因鞘内注射两性霉素B遗留尿潴留。

颅高压与隐球菌性脑膜炎患者病死率、致残率呈正相关^[12]。本组队列发现早期积极抗真菌同时,强有效的降颅压可有效减少颅神经损害,而一旦出现颅神经损伤临床表现,如听力和视力下降,即使积极干预,颅神经损害亦不可逆。推测颅神经损害早期可能与颅高压压迫和病原菌直接损害有关,后期可能存在某种不可逆的免疫炎症损害,故内科药物降颅内压效果欠佳时,可考虑辅以小剂

量激素。早期外科干预,如腰大池持续引流、脑室-腹腔分流术等,可有效缓解颅高压,减少脑疝及颅神经损害的发生,文献报道对于隐球菌性脑膜炎患者,若存在持续颅高压,不必考虑影像学是否有脑室扩大、脑积水等表现,可早期给予脑室-腹腔分流术^[13],以减少各类并发症的发生率。隐脑患者若存在持续颅高压伴脑实质损伤(如抽搐、意识障碍等)或出现颅神经损害倾向(如视物模糊、眼球运动受限、复视和重听等)时,早期外科干预不失为减少并发症的有效手段。

参 考 文 献

- 1 McKenney J, Bauman S, Neary B, et al. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012[J]. Clin Infect Dis, 2014, 63(27):585-587.
- 2 Abhilash K, Mitra S, Arul J, et al. Changing paradigm of cryptococcal meningitis[J]. Indian J Med Microbiol, 2015, 33(1):25-29.
- 3 朱利平, 翁新华. 非艾滋病相关隐球菌脑膜炎的新认识[J]. 临床内科杂志, 2011, 28(8):521-523.
- 4 胡秀平, 吴吉芹, 朱利平. 等. Fcγ受体基因多态性与非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌易感性的关联分析[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11):656-662.
- 5 Wei F, Zhen ZF, Wan QL. Epidemiology of Cryptococcus and Cryptococcosis in China[J]. Fungal Genet. Biol, 2015, 78:7-15.
- 6 Wang AY, Machicado JD, Khoury NT, et al. Community-acquired meningitis in older adults: clinical features, etiology, and prognostic factors[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, NOV;62(11):2064-2070.
- 7 Cachia D, Singh C, Tetzlaff MT, et al. Middle cerebral artery territory infarct due to Cryptococcus infection: an uncommon indication for cerebrospinal fluid analysis in stroke patients[J]. Diagn Cytopathol, 2015, 43(8):632-634.
- 8 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识[J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2):65-68.
- 9 Wu JQ, Shao K, Wang X, et al. In vitro and in vivo evidence for amphotericin B as a P-glycoprotein substrate on the blood-brain barrier[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(8):4464-4469.
- 10 Gazzoni AF, Capilla J, Mayayo E, et al. Efficacy of intrathecal administration of liposomal amphotericin B combined with voriconazole in a murine model of cryptococcal meningitis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(3):223-227.
- 11 Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, et al. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database[J]. Mycopathologia, 2010, 173(5-6):329-335.
- 12 Lde Vedia, Arechavala A, Calderon MI, et al. Relevance of intracranial hypertension control in the management of Cryptococcus neoformans meningitis related to AIDS[J]. Infection, 2013, 41(6):1073-1077.
- 13 Corti M, Priarone M, Negroni R, et al. Ventriculoperitoneal shunts for treating increased intracranial pressure in Cryptococcal meningitis with or without ventriculomegaly[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2014, 47(4):524-527.

(收稿日期: 2015-04-27)

(本文编辑: 孙荣华)