

# 153例获得性免疫缺陷综合征患者并发中枢神经系统机会性感染的临床特征和预后影响因素

王中涛<sup>1</sup> 胡荣华<sup>2</sup> 周莹莹<sup>2</sup> 熊勇<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 分析获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者并发中枢神经系统(CNS)机会性感染(OIs)的临床特点和预后影响因素。**方法** 收集2012年1月至2018年3月于武汉大学中南医院住院的153例临床诊断为AIDS并发CNS OIs患者的一般情况、临床表现、辅助检查、诊断、治疗以及预后等。随访半年,根据半年内患者是否死亡分为死亡组和生存组,采用多因素Logistic回归分析AIDS并发CNS OIs患者预后影响因素。**结果** 153例AIDS并发CNS OIs患者疾病诊断依次为新型隐球菌脑膜(脑)炎73例(47.7%),不明原因CNS感染27例(17.6%),混合感染性CNS疾病14例(9.2%),CMV性神经系统疾病12例(7.8%),弓形虫脑病12例(7.8%),结核性脑膜(脑)炎9例(5.9%),神经梅毒5例(3.3%),单纯疱疹病毒性脑膜脑炎1例(0.7%)。经对因和(或)对症治疗后,102例(66.7%)患者病情稳定,51例(33.3%)患者死亡。多因素Logistic回归分析显示意识障碍、肌力下降、外周血CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数< 25个/μl、并发EB病毒(EBV)血症均为AIDS并发CNS OIs患者死亡的独立危险因素( $P = 0.000, 0.014, 0.012, 0.005$ )。**结论** AIDS并发CNS OIs的疾病诊断种类较多、诊疗难度大,且病死率高。CNS功能严重受损、免疫功能严重缺陷、并发EBV血症是AIDS并发CNS OIs患者死亡的主要危险因素。临床上需对上述高危患者进行早期筛查,早期发现CNS OIs并及时针对治疗可降低其发病率和病死率。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征; 中枢神经系统机会性感染; 临床特点; 预后

**Clinical characteristics and prognostic factors of opportunistic infections of central nervous system in 153 patients with acquired immunodeficiency syndrome** Wang Zhongtao<sup>1</sup>, Hu Ronghua<sup>2</sup>, Zhou Yingying<sup>2</sup>, Xiong Yong<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Xiong Yong, Email: yongxiong64@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the clinical characteristics and prognostic factors of opportunistic infection (OIs) of central nervous system (CNS) in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Methods** The clinical data of 153 patients with AIDS complicated with CNS OIs were collected from January 2012 to March 2018, the general conditions, clinical manifestations, auxiliary examinations, diagnosis, treatment and prognosis were analyzed, respectively. The patients with AIDS complicated with CNS OIs were divided into death group and survival group according to whether died within half a year. The prognostic factors of these patients were analyzed by multiple factors Logistic regression. **Results** Among the 153 patients with AIDS complicated with CNS OIs, 73 (47.7%) cases were with Cryptococcus

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.03.003

基金项目: 武汉大学医学腾飞计划 (No. TFJC2018002)

作者单位: 435000 黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)感染科<sup>1</sup>; 430071 武汉市, 武汉大学中南医院感染科<sup>2</sup>

通信作者: 熊勇, Email: yongxiong64@163.com

neoformans meningeal, 27 (17.6%) cases with unexplained CNS infection, 14 (9.2%) cases with mixed infectious CNS diseases, 12 (7.8%) cases with CMV neurological diseases, 12 (7.8%) cases with Toxoplasma gondii encephalopathy, 9 (5.9%) cases with tuberculous meningeal (brain) inflammation, 5 (3.3%) cases with neurosyphilis, 1 (0.7%) case with herpes simplex virus encephalitis. After treatment for causes and (or) symptoms, 102 (66.7%) patients were with stable condition and 51 patients died. Multivariate Logistic regression analysis showed disturbance of consciousness, decreased muscle strength, peripheral blood CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count < 25 cells/ $\mu$ l, Epstein-Barr virus (EBV) viremia were all independent risk factors associated with mortality of AIDS patients complicated with CNS OIs ( $P = 0.000, 0.014, 0.012, 0.005$ ). **Conclusions** AIDS complicated with CNS OIs had many diagnostic types, great difficulty in diagnosis and treatment, and high mortality. Severe impairment of CNS function, serious immunodeficiency and EBV viremia were independent risk factors associated with mortality. Early screening to identify the above mentioned high-risk patients were needed. Early detection of CNS OIs and timely targeted treatment could reduce the morbidity and mortality of these patients.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome; Opportunistic infections of central nervous system; Clinical characteristics; prognosis

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 的病原体——人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 除具有亲淋巴性以外, 尚有亲神经性的特点<sup>[1-5]</sup>。40%~80% AIDS患者可伴有神经系统病变<sup>[6-7]</sup>, 其中10%~20% AIDS患者以神经系统症状为首发表现<sup>[8-9]</sup>。因HIV破坏CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞导致免疫功能受损或者缺陷, 中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 机会性感染 (opportunistic infections, OIs) 为AIDS晚期常见并发症。虽然自1996年开始联合抗逆转录病毒治疗 (anti-retroviral therapy, ART) 以来, CNS OIs总体发病率有所下降, 但仍是AIDS患者死亡的重要原因<sup>[10-11]</sup>。目前对于AIDS并发CNS OIs的整体预后影响因素鲜有研究, 故本研究旨在探讨AIDS住院患者并发CNS OIs的临床特点和预后影响因素, 报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

纳入2012年1月至2018年3月于武汉大学中南医院感染科住院的AIDS并发CNS OIs患者。AIDS诊断均符合我国2011年《艾滋病诊疗指南》中标标准<sup>[12]</sup>。CNS OIs根据相关指南<sup>[13-20]</sup>中诊断标准。排除标准: ①不符合上述诊断标准者; ②资料不全者。

### 二、研究方法

收集AIDS并发CNS OIs患者的临床资料, 包括患者的性别、年龄、职业、住院时间、AIDS感染途径、是否行抗HIV治疗、抗HIV治疗方案和时间、是否为首发症状、临床表现、外周血CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数、外周血病原学检查、影像学检查、脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 检查、诊断、治疗方案。患者随访时间均为6个月并观察预后。

### 三、统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。患者年龄为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组患者比较采用成组设计资料的 $t$ 检验; 住院时间为非正态分布计量资料, 采用中位数 (四分位数) 表示, 两组比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。其余资料均为计数资料, 统计分析采用 $\chi^2$ 检验或非参数检验。采用多因素Logistic回归模型分析AIDS并发CNS OIs的预后影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

入组共3 775例AIDS住院患者, 并发CNS OIs者153例 (4.1%)。其中男性123例 (80.4%), 女性30例 (19.6%), 年龄15~68岁, 平均年龄 (40.4  $\pm$  11.5) 岁。职业构成: 农民 (工)

76例(49.7%), 职员32例(20.9%), 无业者20例(13.1%), 职业不详11例(7.2%), 个体户5例(3.3%), 学生3例(2.0%), 自由职业2例(1.3%), 厨师1例(0.7%), 教师1例(0.7%), 司机1例(0.7%), 医生1例(0.7%)。HIV感染途径: 性传播129例(84.3%), 血液传播8例(5.2%), 母婴传播1例(0.7%), 感染途径不明15例(9.8%)。

## 二、临床表现

153例CNS OIs患者主要临床表现见表1。

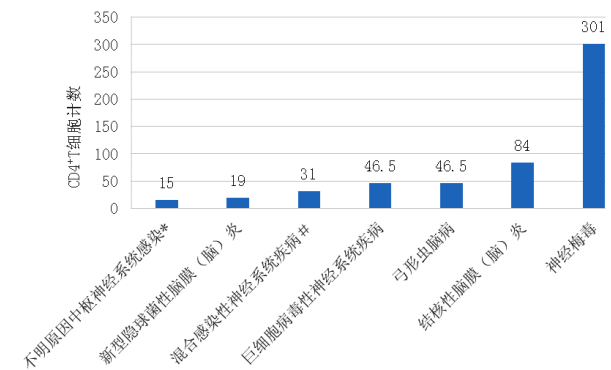
## 三、辅助检查

1. 外周血CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数: 153例CNS OIs患者外周血CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数为1~679个/ $\mu$ l, 中位数为26个/ $\mu$ l, 其中有76例(49.7%) < 25个/ $\mu$ l, 24例(15.7%)为25~49个/ $\mu$ l, 28例(18.3%)为50~99个/ $\mu$ l, 15例(9.8%)为100~199个/ $\mu$ l, 6例(3.9%)为200~349个/ $\mu$ l, 4例(2.6%)  $\geq$  350个/ $\mu$ l。不同CNS OIs疾病的外周血CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数中位数见图1。

2. 外周血病原学检查: 153例CNS OIs患者均行巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)血清学、血清CMV DNA及EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV) DNA检查, 其中6例(3.9%) CMV-IgM阳性, 150例(98.0%) CMV-IgG阳性, 29例(19.0%) CMV DNA阳性, 4例(2.6%) CMV-IgM和CMV DNA同时阳性, 8例(5.2%) EBV DNA阳性。

3. CSF检查: CSF常规、生化检查: 87例

(56.9%) 细胞数增高(> 10个/ $\mu$ l), 126例(82.4%) 蛋白质增高(> 0.43 mg/dl), 91例(59.5%) 葡萄糖减低(< 2.5 mmol/L), 129例(84.3%) 氯化物减低(< 120 mmol/L), 142例(92.8%) 乳酸脱氢酶增高(> 50 U/L)。仅1例(0.7%) 患者CSF常规、生化指标均正常。CSF病原学检查: 57例(37.3%) 墨汁染色阳性, 55例(35.9%) 隐球菌抗原阳性, 38例(24.8%) 培养阳性, 均为新型隐球菌; 21例(13.7%) CMV DNA阳性; 15例(9.8%) 结核分枝杆菌DNA阳性; 5例(3.3%) 梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验阳性, 1例(0.7%) 抗酸染色阳性, 1例(0.7%) 单纯疱疹病毒阳性。



注: \*诊断不明的CNS OIs; #有两种及以上病原体同时感染的CNS OIs

图1 AIDS并发不同CNS OIs患者的CD4<sup>+</sup> T细胞中位数 (个/ $\mu$ l)

表1 153例 AIDS 并发 CNS OIs 患者的主要临床表现 [例 (%)]

临床诊断	例数	发热	头痛	呕吐	意识障碍	大小便失禁	肌力下降	感觉异常	脑膜刺激征	巴宾斯基征
CM	73	63 (86.3)	63 (86.3)	41 (56.2)	21 (28.8)	4 (5.5)	9 (12.3)	2 (2.7)	41 (56.2)	1 (1.4)
不明原因CNS感染	27	15 (55.6)	14 (51.9)	10 (37.0)	13 (48.1)	—	14 (51.9)	3 (11.1)	8 (29.6)	4 (14.8)
CMV性神经系统疾病	12	10 (41.7)	6 (25.0)	5 (41.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	9 (75.0)	4 (33.3)	5 (41.7)	2 (16.7)
TE	12	6 (50.0)	11 (91.7)	3 (25.0)	2 (16.7)	—	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	—
TBM	9	9 (100.0)	7 (77.8)	4 (44.4)	4 (44.4)	—	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (55.6)	—
神经梅毒	5	2 (40.0)	4 (80.0)	—	—	—	2 (40.0)	—	1 (20.0)	1 (20.0)
脑膜脑炎 (隐球菌 + MTB)	3	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	—	—	—	1 (33.3)	—
脑膜脑炎 (CMV + 隐球菌)	3	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	—	—	1 (33.3)	—	1 (33.3)	—
脑膜脑炎 (CMV + MTB)	3	3 (100.0)	3 (100.0)	—	—	—	2 (66.7)	—	3 (100.0)	—
脊髓炎、脑膜炎 (CMV + 隐球菌)	1	—	—	—	—	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	—	—
脑膜脑炎 (CMV + TP)	1	1 (100.0)	—	—	1 (100.0)	—	—	—	1 (100.0)	—
脑炎 (CMV + 弓形虫)	1	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	—	—	—	—	—	—
脑膜脑炎 (隐球菌 + 弓形虫)	1	1 (100.0)	1 (100.0)	—	—	—	—	—	—	—
脑膜脑炎 (隐球菌 + TP)	1	1 (100.0)	—	—	1 (100.0)	—	—	—	—	—
HSV性脑膜脑炎	1	1 (100.0)	—	1 (100.0)	1 (100.0)	—	—	—	—	—
合计	153	119 (77.8)	116 (75.8)	68 (44.4)	47 (30.7)	9 (5.9)	43 (28.1)	13 (8.5)	68 (44.4)	8 (5.2)

注: CM: 新型隐球菌脑膜(脑)炎; CNS: 中枢神经系统; CMV: 巨细胞病毒; TE: 弓形虫脑病; TBM: 结核性脑膜(脑)炎; MTB: 结核分枝杆菌; TP: 梅毒螺旋体; HSV: 单纯疱疹病毒; “—”为无该项临床表现

4. 影像学检查: 153例CNS OIs患者中60例(39.2%)行脑CT检查, 84例(54.9%)行脑和(或)脊髓MRI检查, 32例(20.9%)因住院时间短、经济原因等未行影像学检查, 121例(79.1%)行影像学检查的患者有78例(64.5%)结果异常, 其中脑CT检查异常患者27例, 脑和

(或)脊髓MRI检查异常患者65例, 二者均异常14例, 详见表2。

#### 四、诊疗及转归

153例CNS OIs患者中95例(62.1%)以神经系统首发症状就诊。患者住院时间1~145 d, 平均住院25.2 d, 经对因和(或)对症治疗后, 102例(66.7%)好转或者治愈, 51例(33.3%)死亡, 其中8例(5.2%)院内死亡, 43例(28.1%)出院后随访期间死亡, 见表3。

#### 五、预后影响因素

将153例AIDS并发CNS OIs患者按预后分为死亡组(51例)和生存组(102例), 单因素分析两组患者意识障碍、肌力下降、CSF白细胞计数 $\leq 10$ 个/ $\mu\text{l}$ 、外周血 $\text{CD4}^+$  T淋巴细胞计数 $< 25$ 个/ $\mu\text{l}$ 、无ART、巴宾斯基征阳性、并发EBV血症、住院时间短差异有统计学意义, 见表4。

经SPSS计算最终输出结果为有意义的6项(无意义项软件自动剔除)单因素变量进一步纳入多因素Logistic回归模型, 采用Forward:LR方法将其引入多变量回归方程, 结果显示意识障碍、肌力下降、外周血 $\text{CD4}^+$  T淋巴细胞计数 $< 5$ 个/ $\mu\text{l}$ 、并发EBV血症、住院时间短均为AIDS并发CNS OIs患者死亡的独立危险因素, ART为其保护因素( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表5。

表2 153例CNS OIs患者的影像学检查异常

影像学检查异常	例(%)
脑CT检查异常	27 (45.0)
单发或者多发低密度灶	12 (20.0)
脑白质病变	5 (8.3)
混合密度灶	4 (6.7)
单发或多发腔隙性脑梗死	3 (5.0)
脑萎缩	3 (5.0)
脑积水脑室系统扩大	2 (3.3)
占位性病变	2 (3.3)
脑室高密度影	1 (1.7)
并发两种及以上病变	6 (10.0)
脑和(或)脊髓MRI检查的异常	65 (77.4)
单发或者多发脑异常信号	52 (61.9)
单发或者多发腔隙性脑梗死	14 (16.7)
脑白质病变	7 (8.3)
脑占位性病变	5 (6.0)
脑异常强化灶	5 (6.0)
脑脱髓鞘改变	4 (2.6)
脊髓增粗伴异常信号	1 (1.2)
脑萎缩	1 (1.2)
脑动脉硬化	1 (1.2)
并发两种及以上病变	7 (8.3)

表3 153例AIDS并发CNS OIs患者的诊疗及转归[例(%)]

临床诊断	例数	首发患者 <sup>a</sup>	ART	治疗方案	生存 <sup>b</sup>	死亡
CM	73	55 (75.3)	60 (80.0)	两性霉素B + 氟胞嘧啶 + 氟康唑 <sup>c</sup>	50 (68.5)	23 (31.5)
不明原因CNS感染 <sup>d</sup>	27	13 (48.1)	18 (66.7)	抗细菌、真菌、病毒和寄生虫治疗	10 (37.0)	17 (63.0)
混合感染性CNS疾病 <sup>e</sup>	14	8 (57.1)	13 (92.9)	针对感染病原体联合治疗	11 (78.6)	3 (21.4)
CMV性神经系统疾病	12	6 (50.0)	9 (75.0)	更昔洛韦和(或)膦甲酸钠 <sup>f</sup>	7 (58.3)	5 (41.7)
TE	12	7 (58.3)	12 (100.0)	复方磺胺甲噁唑 <sup>g</sup>	12 (100.0)	0 (0.0)
TBM	9	5 (55.6)	7 (77.8)	2HRZE + 8~10HR <sup>h</sup>	6 (66.7)	3 (33.3)
神经梅毒	5	1 (20.0)	5 (100.0)	青霉素G <sup>i</sup>	5 (100.0)	0 (0.0)
HSV性脑膜脑炎	1	0 (0.0)	1 (100.0)	阿昔洛韦 <sup>j</sup>	1 (100.0)	0 (0.0)
合计	153	95 (62.1)	125 (81.7)		102 (66.7)	51 (33.3)

注: ART: 抗逆转录病毒治疗; CM: 新型隐球菌脑膜(脑)炎; CNS: 中枢神经系统; CMV: 巨细胞病毒; TE: 弓形虫脑病; TBM: 结核性脑膜(脑)炎; HSV: 单纯疱疹病毒。<sup>a</sup>以中枢神经系统机会性感染为首次发病的AIDS患者; <sup>b</sup>包括治愈和好转患者; <sup>c</sup>两性霉素B 0.5~0.7 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>或两性霉素B脂质体3~4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> + 氟胞嘧啶 100~150 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>治疗2周后改为氟康唑 400 mg/d治疗8周, 再改为氟康唑 200 mg/d至少1年至 $\text{CD4}^+$  T淋巴细胞计数 $> 100$ 个/ $\mu\text{l}$ 维持6个月; <sup>d</sup>诊断不明的中枢神经系统机会性感染; <sup>e</sup>指有两种及以上病原体同时感染的中枢神经系统机会性感染疾病; <sup>f</sup>单用更昔洛韦针(5~7.5 mg/kg、1次/12 h, 静脉滴注)或者联合膦甲酸钠(0.06 g/kg、1次/8 h, 静脉滴注)治疗3~6周, 维持治疗直至CSF PCR CMV DNA低于检测下限; <sup>g</sup>复方磺胺甲噁唑(30 mg/kg、1次/12 h, 口服)治疗6周; <sup>h</sup>先进行异烟肼 + 利福平(或利福布丁) + 乙胺丁醇 + 吡嗪酰胺2个月的强化期治疗, 然后进行异烟肼 + 利福平(或利福布丁)8~10个月的巩固期治疗; <sup>i</sup>青霉素G(1800万~2400万U/d, 静脉滴注)10~14 d或者长效青霉素(240万U/d, 肌肉注射) + 丙磺舒(2000 mg/d、口服)10~14 d; <sup>j</sup>阿昔洛韦(10 mg/kg、1次/8 h, 静脉滴注)治疗3周

表 4 153 例 AIDS 并发 CNS OIs 患者死亡的单因素分析

相关因素	死亡组 (51例)	生存组 <sup>a</sup> (102例)	统计量	P值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	41.4 ± 12.5	39.9 ± 11.0	$t = 0.723$	0.471
男性 [例 (%)]	40 (78.4)	83 (81.4)	$\chi^2 = 0.187$	0.666
感染途径 [例 (%)]			$\chi^2 = 1.535$	0.674
性传播	42 (82.4)	87 (85.3)		
血液传播	4 (7.8)	4 (3.9)		
母婴传播	0 (0.0)	1 (1.0)		
不明	5 (9.8)	10 (9.8)		
意识障碍 [例 (%)]	27 (52.9)	20 (19.6)	$\chi^2 = 17.751$	< 0.001
发热 [例 (%)]	38 (74.5)	81 (79.4)	$\chi^2 = 0.473$	0.492
头痛 [例 (%)]	36 (70.6)	80 (78.4)	$\chi^2 = 1.141$	0.285
呕吐 [例 (%)]	25 (49.0)	43 (42.2)	$\chi^2 = 0.649$	0.421
听力下降 [例 (%)]	0 (0.0)	3 (2.9)	$\chi^2 = 1.530$	0.551
视力下降 [例 (%)]	9 (17.7)	18 (17.7)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
记忆力下降 [例 (%)]	2 (3.9)	4 (3.9)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
语言障碍 [例 (%)]	9 (17.7)	8 (15.7)	$\chi^2 = 3.309$	0.069
抽搐 [例 (%)]	8 (15.7)	6 (5.9)	$\chi^2 = 3.391$	0.071
肌力下降 [例 (%)]	21 (41.2)	22 (21.6)	$\chi^2 = 6.469$	0.011
感觉异常 [例 (%)]	4 (7.8)	9 (8.8)	$\chi^2 = 0.042$	1.000
大小便失禁 [例 (%)]	5 (9.8)	4 (3.9)	$\chi^2 = 2.125$	0.161
脑膜刺激征 [例 (%)]	28 (54.9)	40 (39.2)	$\chi^2 = 3.388$	0.066
巴宾斯基征 [例 (%)]	6 (11.8)	2 (2.0)	$\chi^2 = 6.595$	0.017
CSF白细胞计数 ≤ 10个/μl [例 (%)]	31 (60.8)	35 (34.3)	$\chi^2 = 9.712$	0.002
外周血CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 < 25个/μl [例 (%)]	34 (66.7)	42 (41.2)	$\chi^2 = 8.837$	0.003
首发患者 [例 (%)] <sup>b</sup>	33 (64.7)	62 (60.8)	$\chi^2 = 0.222$	0.637
ART [例 (%)]	24 (47.1)	101 (99.0)	$\chi^2 = 65.571$	< 0.001
并发神经系统外机会性感染 [例 (%)]				
细菌性肺炎	1 (41.2)	43 (42.2)	$\chi^2 = 0.013$	0.908
结核病	12 (23.5)	27 (26.5)	$\chi^2 = 0.155$	0.694
口腔和(或)食管真菌感染	18 (35.3)	39 (38.2)	$\chi^2 = 0.126$	0.723
马尔尼菲青霉菌病	3 (5.9)	2 (2.0)	$\chi^2 = 1.654$	0.334
PCP	3 (5.9)	10 (9.8)	$\chi^2 = 0.673$	0.546
活动性CMV感染 <sup>c</sup>	10 (19.6)	30 (29.4)	$\chi^2 = 1.692$	0.193
EBV血症 <sup>d</sup>	6 (11.8)	2 (2.0)	$\chi^2 = 6.595$	0.017
败血症	11 (21.6)	14 (13.7)	$\chi^2 = 1.530$	0.216
抗EBV治疗 [例 (%)] <sup>e</sup>	2 (3.9)	1 (1.0)	$\chi^2 = 1.530$	0.258
住院时间 [M (Q), d] <sup>f</sup>	7.0 (16.0)	26.0 (19.0)	$U = 4\ 030.000$	< 0.001

注: CSF: 脑脊液; ART: 抗逆转录病毒治疗; PCP: 肺孢子菌肺炎; CMV: 巨细胞病毒; EBV: EB 病毒。<sup>a</sup>包括治愈组和好转组; <sup>b</sup>以中枢神经系统机会性感染为首发疾病的 AIDS 患者; <sup>c</sup>血清 CMV DNA 阳性和(或)确诊的 CMV 终末器官疾病包括 29 例 CMV 血症, 14 例 CMV 性视网膜炎, 2 例 CMV 性肺炎, 1 例 CMV 性肠炎; <sup>d</sup>血清 EBV DNA 阳性; <sup>e</sup>部分 EBV 血症患者治疗方案为更昔洛韦针, 用法及疗程视病情而定; <sup>f</sup>非正态分布数据, 两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验

表 5 153 例 AIDS 并发 CNS OIs 患者死亡的多因素 Logistic 回归分析

相关因素	回归系数	标准误	Wald	P值	OR值	95%CI
意识障碍	2.290	0.636	12.961	0.000	9.879	2.839~34.378
肌力下降	1.485	0.606	6.000	0.014	4.416	1.346~14.494
外周血CD4 <sup>+</sup> T淋巴细胞计数	1.556	0.619	6.317	0.012	4.741	1.409~15.956
EBV血症 <sup>a</sup>	2.945	1.056	7.777	0.005	19.003	2.399~150.529
住院时间	0.044	0.020	4.744	0.029	1.045	1.004~1.087
ART	-4.887	1.140	18.395	0.000	0.008	0.001~0.070

注: EBV: EB 病毒; ART: 抗逆转录病毒治疗; <sup>a</sup>: 血清 EBV DNA 阳性

## 讨 论

本研究于收治的3 775例AIDS患者中筛选CNS OIs患者共153例,发病率为4.1%,与Dai等(6.5%)<sup>[8]</sup>研究接近,但低于韩居才等(16.4%)<sup>[21]</sup>和鲁雁秋等(11.3%)<sup>[22]</sup>报道比例,可能因本研究与Dai等<sup>[8]</sup>研究排除一些临床资料不全患者及地区差异有关。AIDS并发CNS OIs患者最常见临床表现为发热,其次为头痛、呕吐、意识障碍、脑膜刺激征等。临床诊断以新型隐球菌脑膜(脑)炎发病率最高(47.7%),与Dai等(32.5%)<sup>[8]</sup>、韩居才等(47.0%)<sup>[21]</sup>、张薇等(49.3%)<sup>[23]</sup>及张红等(49.1%)<sup>[24]</sup>研究结果类似。

本研究入组患者外周血CD4<sup>+</sup> T细胞计数中位数为26个/ $\mu$ l, 65.4%患者CD4<sup>+</sup> T细胞计数< 50个/ $\mu$ l, 83.7%患者CD4<sup>+</sup> T细胞计数< 100个/ $\mu$ l,提示大多数患者免疫功能严重受损,其中以不明原因CNS感染者免疫力最为低下,而神经梅毒患者免疫力相对最高。进一步分析显示AIDS患者好发的CNS OIs病种与外周血CD4<sup>+</sup> T细胞计数关系:当CD4<sup>+</sup> T细胞计数< 25个/ $\mu$ l,以不明原因CNS感染、新型隐球菌脑膜(脑)炎、混合感染性CNS疾病多见;当CD4<sup>+</sup> T细胞计数< 50个/ $\mu$ l以巨细胞病毒性神经系统疾病、弓形虫脑病等多见;当CD4<sup>+</sup> T细胞计数为< 100个/ $\mu$ l时,以结核性脑膜炎多见;当CD4<sup>+</sup> T细胞计数> 200个/ $\mu$ l,以神经梅毒多见。与鲁雁秋等<sup>[22]</sup>和官丽倩等<sup>[25]</sup>研究相似,故AIDS患者的外周血CD4<sup>+</sup> T细胞计数可为CNS OIs的诊断和筛查提供指导。

本研究提示出现神经系统症状患者如无禁忌证行脑脊液检查十分重要,本研究中99.3%患者脑脊液结果异常。脑和(或)脊髓影像学检查提示87.4%患者脑/脊髓CT和(或)MRI异常,提示临床上对怀疑CNS OIs患者行脑和(或)脊髓影像学检查很有必要,尤其是筛查有无占位性病变,可为临床诊断提供线索或者依据。

本研究病例以神经系统首发症状就诊者居多,故首发CNS OIs患者需常规筛查是否存在HIV感染,以早期发现AIDS并及时治疗。本研究入组患者总体病死率为33.3%,病死率高于Dai等(13%)<sup>[8]</sup>、鲁雁秋等(18.8%)<sup>[22]</sup>和张薇等(11.0%)<sup>[23]</sup>报道,与杨宣等(27.6%)<sup>[26]</sup>研究较接近,可能与本组和杨宣等研究均进行院外随访有

关。本研究共有27例不明原因CNS OIs患者,病死率最高(63.0%),可能与此类患者免疫力极其低下及并发的CNS感染未获得及时病因诊断和针对性治疗有关。

本研究结果表明CNS功能严重受损、免疫功能严重缺陷、并发EBV血症是AIDS并发CNS OIs患者死亡的三大独立危险因素,前两项独立危险因素与其他研究结果类似<sup>[10, 23, 27]</sup>。与生存组相比,死亡组患者一般临床表现较重,多有意识障碍,外周血CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数明显偏低,表明免疫功能严重受损是AIDS患者发生CNS OIs及死亡的根本原因<sup>[28]</sup>。

与其他研究不同,也是本研究的重大发现之一,并发EBV血症亦是AIDS并发CNS OIs患者死亡的独立危险因素。EBV为全球范围内播散的疱疹病毒,90%~95%成年人EBV DNA血清阳性。同时EBV也是一种转化病毒,与淋巴瘤发生密切相关。在HIV并发EBV感染者中,HIV和EBV关系密切:一方面,因细胞毒性T淋巴细胞有抑制EBV诱导增殖的作用,而HIV感染者存在严重的免疫缺陷,故HIV有利于EBV在人体内复制和扩散<sup>[29]</sup>。另一方面,EBV进入人体后通常感染B细胞,但有研究显示EBV DNA不仅存在于B细胞中,还存在于CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T细胞中<sup>[30]</sup>,提示EBV有可能通过影响CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T细胞计数和(或)功能进而加重HIV感染者的免疫缺陷,且已有少量病例研究发现EBV感染参与HIV并发OIs的发生和进展<sup>[31]</sup>。还有研究发现EBV的EBNA-2基因的特定基因产物可反式激活HIV-1、EBV和HIV相互作用等机制导致AIDS相关疾病的进展<sup>[32-35]</sup>。总之,HIV和EBV可相互影响,甚至发生恶性循环,最终加速AIDS患者的病情进展。血清EBV DNA阳性一般提示患者体内存在活动性EBV感染或与EBV密切相关疾病,故并发EBV血症的AIDS患者需警惕其不良结局。本研究共8例患者并发EBV血症,仅3例行抗EBV治疗,而治疗和未治疗患者预后差异无统计学意义;但样本量小,对于AIDS并发EBV血症患者是否需要抗EBV治疗及治疗后是否能改善患者预后仍需大样本的前瞻性研究来明确。另外,死亡患者通常住院时间短,究其原因与其病情危重、疗效差、经济条件限制、放弃治疗自动出院等有关。

本研究表明启动ART是AIDS并发CNS OIs患者

的保护因素。ART能抑制HIV复制,提高CD4<sup>+</sup>T细胞的数量,促进机体免疫重建,改善患者预后;除延迟启动ART以防免疫重建炎症反应综合征发生等特殊情况下,及早启动ART是预防免疫重建不良的关键<sup>[36]</sup>。但本研究所纳入的预后因素分析有一定的局限性,如基线HIV载量和基因型等因素是否对预后有影响尚有待进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Zayyad Z, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV: from initial neuroinvasion to HIV-associated neurocognitive disorder (HAND)[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2015, 12(1):16-24.
- [2] Seider TR, Gongvatana A, Woods AJ, et al. Age exacerbates HIV-associated white matter abnormalities[J]. *J Neurovirol*, 2016, 22(2):201-212.
- [3] Brown A. Understanding the MIND phenotype: macrophage/microglia inflammation in neurocognitive disorders related to human immunodeficiency virus infection[J]. *Clin Transl Med*, 2015, 4:7.
- [4] Kelly SG, Taiwo BO, Wu Y, et al. Early suppressive antiretroviral therapy in HIV infection is associated with measurable changes in the corpus callosum[J]. *J Neurovirol*, 2014, 20(5):514-520.
- [5] Anderson DJ. Modeling mucosal cell-associated HIV type 1 transmission in vitro[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(Suppl 3):S648-S653.
- [6] Lfon A, Weisberg MD, New O. Neurologic complications of HIV infection[J]. *South Med J*, 2001, 94(3):266-275.
- [7] Gildenberg PL, Gathe JC Jr, Kim JH. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(3):491-499.
- [8] Dai L, Mahajan SD, Guo C, et al. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 342(1-2):88-92.
- [9] Lanska DJ. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and associated neurologic illness [J]. *Semin Neurol*, 1999, 19(2):105-111.
- [10] Bowen LN, Smith B, Reich D, et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(11):662-674.
- [11] Albarillo F, O'Keefe P. Opportunistic neurologic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(1):1-13.
- [12] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2011, 04(6):321-330.
- [13] Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome[J]. *AIDS*, 2007, 21(3):373-374.
- [14] Garg RK, Sinha MK. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus[J]. *J Neurol*, 2011, 258(1):3-13.
- [15] Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment[J]. *Ann Intern Med*, 1988, 109(11):855-862.
- [16] Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(5):307-314.
- [17] Polisei R, Vidal JE, Penalva De Oliveira AC. Neurosyphilis in HIV-infected patients: clinical manifestations, serum venereal disease research laboratory titers, and associated factors to symptomatic neurosyphilis[J]. *Sex Transm Dis*, 2008, 35(5):425-429.
- [18] Conde-Sendin MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, et al. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients[J]. *Eur Neurol*, 2004, 52(1):29-35.
- [19] Zheng D, Zhou D, Zhao Z, et al. The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011, 23(3):300-307.
- [20] Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features[J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(3):369-376.
- [21] 韩居才. 168例艾滋病合并中枢神经系统机会性感染病例的临床分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(10):766-768, 773.
- [22] 鲁雁秋, 黄晓婕, 刘敏, 等. 重庆地区499例艾滋病合并中枢神经系统感染患者的疾病谱及预后影响因素分析[J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(2):65-68.
- [23] 张薇, 代丽丽, 易银, 等. HIV/AIDS合并中枢神经系统机会性感染73例临床分析[J]. *传染病信息*, 2011, 24(6):361-363.
- [24] 张红, 熊勇, 高世成, 等. 艾滋病合并中枢神经系统病变的临床分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(2):201-205.
- [25] 官丽倩, 卢洪洲, 沈银忠, 等. 艾滋病合并中枢神经系统病变病人的疾病谱分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2016, 22(7):510-513.
- [26] 杨萱, 孙燕, 关琦, 等. 艾滋病合并中枢神经系统病变163例分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(20):12-14.
- [27] Caniglia EC, Cain LE, Justice A, et al. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions [J]. *Neurology*, 2014, 83(2):134-141.
- [28] Luma HN, Tchaleu BC, Temfack E, et al. HIV-associated central nervous system disease in patients admitted at the douala general hospital between 2004 and 2009: A retrospective study[J]. *AIDS Res Treat*, 2013, 2013:709810.
- [29] Petrara MR, Cattelan AM, Zanchetta M, et al. Epstein-Barr virus load and immune activation in human immunodeficiency virus type 1-infected patients[J]. *J Clin Virol*, 2012, 53(3):195-200.
- [30] Bekker V, Scherpier H, Beld M, et al. Epstein-Barr virus infects B and non-B lymphocytes in HIV-1-infected children and adolescents [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(9):1323-1330.
- [31] Kersten MJ, Klein MR, Holwerda AM, et al. Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cell responses in HIV-1 infection: different kinetics in patients progressing to opportunistic infection or non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(7):1525-1533.
- [32] Scala G, Quinto I, Ruocco MR, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 transactivates the long terminal repeat of human immunodeficiency virus type 1[J]. *J Virol*, 1993, 67(5):2853-2861.
- [33] Lardelli P, Steinberg SM, Campelo C, et al. Evidence of an in vitro association between human immunodeficiency virus antigen P24 and Epstein-Barr virus DNA[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1992, 11(2):157-161.
- [34] Mujtaba S, Varma S, Sehgal S. Coinfection with Epstein Barr virus in North Indian patients with HIV/AIDS[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2005, 48(3):349-353.
- [35] Margalith M, Sarov B, Sarov I, et al. Serum IgG and IgA antibodies specific to Epstein-Barr virus capsid antigen in a longitudinal study of human immunodeficiency virus infection and disease progression in homosexual men[J]. *AIDS Res Hum Retrovirus*, 1990, 6(5):607-616.
- [36] 田云飞, 肖江, 韩宁, 等. HIV/AIDS患者免疫重建不良的研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(4):462-467.

(收稿日期: 2019-08-27)

(本文编辑: 孙荣华)

王中涛, 胡荣华, 周莹莹, 等. 153例获得性免疫缺陷综合征患者并发中枢神经系统机会性感染的临床特征和预后影响因素[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2020, 14(3):191-197.