

获得性免疫缺陷综合征合并新型隐球菌脑膜炎临床分析

黄洁锋, 张 勇[△], 苏凌松, 卢瑞朝(广西壮族自治区龙潭医院感染科, 广西柳州 545005)

【摘要】 目的 总结分析新型隐球菌性脑膜炎的临床特点, 提高对获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并隐球菌性脑膜炎的认识。**方法** 分析总结住院的 72 例患者的临床特点, 在给予高效抗反转录病毒治疗的同时, 给予抗真菌治疗。**结果** AIDS 合并隐球菌性脑膜炎的临床表现以颅内压增高(81.9%), 脑膜刺激征为主(84.7%), 全部合并有概率性感染(100%), 免疫功能低表现为 $CD4^+ < 50 \text{ cell}/\mu\text{L}$ (83.3%)。**结论** AIDS 合并隐球菌性脑膜炎病情重、预后差、病死率高(37.5%), 反复实验室病原学检查结果是诊断新型隐球菌性脑膜炎的主要依据。两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗新型隐球菌性脑膜炎仍是安全、有效的。

【关键词】 新型隐球菌脑膜炎; 获得性免疫缺陷综合征; 临床特点

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.07.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)07-0803-02

Clinical analysis on AIDS combined with cryptococcus neoformans meningitis HUANG Jie-feng, ZHANG Yong[△], SU Ling-song, LU Rui-chao (Infection Department of Longtan Hospital, Liuzhou, Guangxi 545005, China)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of cryptococcus neoformans meningitis, and improve the knowledge of AIDS combined with cryptococcus meningitis. **Methods** We analyzed the clinical characteristics of 72 inpatients, who were offered anti-epiphyte therapy and highly active antiretroviral therapy(HAART). **Results** In these patients of AIDS combined with cryptococcus meningitis, the main clinical manifestations were intracranial hypertension (81.9%), meningeal irritation sign (84.7%), as well as opportunistic infections (100%), and in immunocompromice patients' $CD4^+$ was $< 50 \text{ cell}/\mu\text{L}$ (83.3%). **Conclusion** The pathogenetic condition of AIDS combined with cryptococcus meningitis is severe, with poor prognosis, high fatality rate (37.5%). The repeated etiology examinization is the main diagnosis basis of cryptococcus neoformans meningitis. The combined therapy of amphotericin B and flucytosine on cryptococcus neoformans meningitis is safe and effective.

【Key words】 cryptococcus neoformans meningitis; AIDS; clinical characteristics

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)在全球迅速蔓延, 随着 AIDS 患者数的增多, 各种机会性感染的发病率也随之上升, 近年来 AIDS 合并新型隐球菌感染(cryptococcus neoformans meningitis, CNM)的发生率呈上升趋势, 文献资料显示: 非洲目前 AIDS 合并 CNM 的发生率为 30%^[1]。AIDS 合并 CNM 也是本院 AIDS 患者的特征性感染之一。该病发病急, 不及时治疗病死率高。现回顾性将本院 2005 年 1 月至 2008 年 1 月住院的 72 例患者的临床特点分析报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例为本院感染科住院的 72 例确诊 AIDS 患者, 其中男 47 例, 女 25 例, 年龄 18~63 岁, 平均 (38.2 ± 7.6) 岁。感染途径: 性途径感染 30 例(41.7%), 静脉吸毒感染 40 例(55.6%), 感染途径不明 2 例(2.8%)。职业特点: 农民 42 例(58.3%), 工人 13 例(18.1%), 养殖户 6 例(8.3%), 无职业 11 例(15.3%)。

1.2 诊断标准 所有病例均经初筛试验(酶联免疫吸附法、ELISA), 阳性者送广西 AIDS 监测检测中心确认, AIDS 的诊断则按中华人民共和国国家标准《HIV/AIDS 诊断标准和处理原则》作诊断^[2]。

1.3 隐球菌性脑膜炎的诊断标准 (1)临床表现: 发热、头痛、恶心、呕吐、视力模糊、听力下降。(2)体征: 脑膜刺激征、病理征等。(3)脑脊液提示慢性非化脓性脑膜炎改变。(4)脑脊液发现隐球菌。直接镜检 脑脊液墨汁涂片是隐球菌性脑膜炎诊断最简便而又迅速的方法, 墨汁以印度墨汁染色效果为佳。早

期脑膜炎脑脊液涂片阳性率可达 85% 以上, 涂片镜检发现隐球菌为阳性可确诊。分离培养仍是确诊的金标准。将脑脊液离心后接种于葡萄糖蛋白胨琼脂培养基上, 室温 25℃ 或 37℃ 培养 2~5 d 即可生长^[1]。

1.4 治疗方法 所有病例均符合上述诊断标准, 在给予高效抗反转录病毒治疗(HAART)的同时或先后给予: (1)抗真菌治疗, 首选二性霉素 B 治疗, 并仍应联合氟胞嘧啶、二性霉素 B 从低剂量开始, 逐渐递增。成年患者开始剂量为 0.5~1 mg/(kg·d), 加入 5% 葡萄糖液中静脉滴注, 时间不少于 6~8 h, 常用剂量为 1 mg/(kg·d), 疗程 2~3 月。脑膜炎的治疗总量为 3~4 g, 治疗显效后改用氟康唑(100~200 mg/d)口服, 终生维持治疗。(2)降低颅内压。(3)纠正电解质紊乱。

2 结 果

2.1 临床表现 本组病例的主要临床特点有发热、头痛、恶心、呕吐、意识障碍、视物模糊、听力下降、脑膜刺激征、偏瘫、失语等。化验室检查主要表现为脑脊液压力增高, 脑脊液生化改变, 免疫学指标表现为 $CD4^+$ T 淋巴细胞下降, 72 例患者主要临床特点与脑脊液培养药敏结果见表 1、2。

2.2 主要并发症 72 例患者并发症感染的概率为 100%, 其中合并肺结核 17 例(23.6%), 结核性脑膜炎 5 例(6.9%), 卡氏肺孢子虫肺炎 9 例(12.5%), 口腔真菌感染 65 例(90.3%), 带状疱疹 7 例(9.7%), 乙肝、丙肝感染 21 例(29.2%), 视网膜炎(CMV)4 例(5.6%), 马尔尼非青霉菌病 11 例(15.3%), 贫血 39 例(54.2%), 消耗综合征 9 例(12.5%), 隐球菌肺炎 1 例

[△] 通讯作者, E-mail: yong97@163.com。

(1.4%)。

表 1 72 例患者主要临床特征构成比

症状、化验数据	例数(n)	百分比(%)
发热	65	90.2
头痛、呕吐	68	94.4
脑神经受累	61	84.7
脑脊液压力(200~500 mm H ₂ O)	59	81.9
脑脊液压力(>500 mm H ₂ O)	13	18.1
脑脊液细胞数(>200×10 ⁶ /L)	11	15.2
脑脊液细胞数(<200×10 ⁶ /L)	61	84.7
蛋白(>400 mg/L)	53	73.6
蛋白(<400 mg/L)	19	26.3
糖正常	9	12.5
糖减低	63	87.5
氯化物正常	12	16.6
氯化物减低	60	83.3
隐球菌检出	72	100.0
头颅 CT 改变	17	23.6
CD4 ⁺ >50 个/ μ L	12	16.6
CD4 ⁺ <50 个/ μ L	60	83.3

表 2 72 例隐球菌药敏结果

药物	敏感(n)	耐药(n)	耐药率(%)
两性霉素 B	72	0	0.0
依曲康唑	72	0	0.0
氟康唑	57	15	20.8
酮康唑	17	55	76.4

2.3 影像学检查 72 例患者中有 57 例行 CT 检查,9 例行 MRI 检查。大部分 CT 检查无特征性改变,增强 CT 主要表现为脑室扩大、脑积水。MRI 表现为散在较对称分布小点、片状边缘模糊 T1、长 T2 信号灶,主要位于双侧基底节及丘脑。

2.4 疗效与转归 所有病例均给予抗逆转录病毒疗法(HAART)的同时或先后抗隐球菌治疗,用二性霉素 B 治疗 72 例,其中 65 例联合应用氟康唑治疗,7 例联合应用氟胞嘧啶。给予二性霉素 B 鞘内注射 11 例,氟康唑鞘内注射 9 例。给予上述治疗后临床症状好转出院 37 例(51.4%),死亡 27 例(37.5%),自动出院 8 例(11.1%)。37 例好转出院的患者嘱出院后终生维持口服氟康唑,有 19 例患者随访至今 2 年无任何不良反应,16 例患者失访。

2.5 药物不良反应 用二性霉素 B 治疗过程中有 15 例出现寒战、发热、呼吸困难等。给予地塞米松处理后好转,有 3 例用二性霉素 B 治疗后出现急性药物性肾功能损害,对症处理后改用二性霉素 B 脂质体治疗,肾功能逐渐好转。低钾给予补钾。有 5 例用氟康唑出现肝功能异常,给予保肝治疗。

3 讨 论

新型隐球菌性脑膜炎是由隐球菌属中某些种或变种感染引起的脑膜炎。隐球菌为条件致病性真菌,主要感染免疫力低下或缺陷人群,近几年来,由于 AIDS 的增加,新型隐球菌性脑

膜炎的发病率也随之增高。

本组资料显示:患者群中以农民多见,占 58.3%,养殖户占 8.3%,合计占 66.6%。说明农民、养殖业主由于环境的关系与禽、鸟类接触比较密切。文献资料显示:隐球菌在自然界中广泛存在,鸽粪是隐球菌的重要传染媒介,感染者主要是 AIDS 患者,该菌侵犯中枢神经系统,造成脑实质性损害^[3]。

此外,本组资料也显示 72 例患者都合并存在机会性感染(100%),CD4⁺<50 cell/ μ L 为 60 例(83.3%)。由此说明免疫功能低下,特别是 AIDS 终末期患者是易感因素之一。AIDS 合并新型隐球菌性脑膜炎大部分有发热(90.2%),头痛(94.4%),恶心、呕吐(85.0%),意识障碍(32.0%),视物模糊(23.0%),听力下降(16.0%)等颅内压增高等症状,部分患者脑脊液压力大于 500 mm H₂O,占 18.1%。脑脊液生化提示:蛋白升高(73.6%),糖减低(87.5%),氯减低(83.3%)。一般认为,颅内高压症状突出,颅神经损害明显而发热和全身中毒症状较轻的患者隐球菌性脑膜炎的可能性大,而脑脊液压力大于 500 mm H₂O 提示预后不良^[4]。

隐球菌性脑膜炎早期诊断,及时联合抗真菌治疗,可以得到较好的疗效,国外文献报道推荐早期治疗应用二性霉素 B 加氟胞嘧啶是目前公认的最佳方案^[5]。本研究 72 株隐球菌药敏分析结果:二性霉素 B 耐药率(0%),依曲康唑耐药率(0%),氟康唑耐药率(20.8%),酮康唑耐药率(76.4%)。由于氟康唑耐药率高达 20.8%,这给临床一些不能耐受二性霉素 B 的患者治疗带来许多困难。有文献报道隐球菌性脑膜炎用氟康唑治疗第 1 年耐药率为 2.5%,第 2 年达到 14%^[6]。国内学者龙丰等^[7]报道隐球菌对氟康唑耐药率为 8.3%。隐球菌的耐药问题值得重视。本组资料在治疗新型隐球菌性脑膜炎时,静脉用药同时也给予鞘内注射,给予二性霉素 B 鞘内注射 11 例,氟康唑鞘内注射 9 例。大部分取得了较好的疗效,临床症状明显改善且隐球菌数目短期内迅速减少。但是有 1 例在鞘内注射二性霉素 B 的过程中出现严重不良反应,寒战、抽搐、呼吸困难,随后死于呼吸衰竭。另外,对于颅内压过高,脑室有扩大者应及时行侧脑室引流并注射二性霉素 B,这样有助于增加药物浓度,提高治愈率,缩短疗程。在抗真菌治疗的同时,还必须积极治疗原发病。

AIDS 合并新型隐球菌性脑膜炎是一种诊断困难,治疗棘手的疾病。尽管目前新的抗真菌药物在临床得到广泛应用,隐球菌性脑膜炎的治疗有所改善,但本病的病死率仍然高达 37.5%,与文献报道的 25%~60%相符^[8]。由于本病预后差,AIDS 合并隐球菌性脑膜炎患者免疫缺陷严重,一旦感染控制,应立即给予 HAART,重建免疫功能,减少机会性感染。对于 AIDS 合并隐球菌性脑膜炎的患者,完成阶段性治疗后,均需要终生维持氟康唑治疗,预防复发。

参考文献

[1] 项小培,李兴旺,徐克沂. 艾滋病治疗学[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2007:355-356.
[2] 中国疾病预防控制中心. 艾滋病临床治疗与护理培训教材[G]. 北京:中国疾病预防控制中心,2003:194-196.
[3] 曹晖. 关于深部真菌感染的相关研究进展[J]. 医学综述. 2005,11(10):946-947.
[4] 刘巧,吕小菊. 新型隐球菌脑膜炎 53 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2007,7(1):22-24.
[5] 陈宏,温海,徐红,等. 两性霉素 B 和 5-氟(下转第 806 页)

可以对批内、日间,总不精密度进行计算,低、高值不精密度结果见表 1、2。

表 1 低值不精密度(%)

CV 值	K	GLU	ALT	TP	TG
批内	1.34	1.96	2.68	2.69	1.98
天间	2.65	2.86	3.88	3.27	2.39
总	3.24	3.75	4.94	4.12	3.45

表 2 高值不精密度(%)

CV 值	K	GLU	ALT	TP	TG
批内	0.94	1.36	2.38	1.69	1.42
天间	1.66	2.06	3.18	2.07	1.99
总	2.04	2.95	3.88	3.32	2.25

结果表明,日立 7600-020 生化仪使用装机配套试剂时检测结果的精密度较高,总 CV<5%。由于低值质控的 ALT 和 TP 所设的靶值偏低使得 CV>4%。

2.2 准确度评价 用装机配套试剂检测 DiaSys 高、低质控品,计算偏离度,为检验结果的准确性提供依据[5]。将质控品准确复溶后,每个项目检测 3 次,取均值,计算准确性,与靶值比较,偏离度要求在±5%以内。低、高值准确性检测结果见表 3、4。

表 3 低值准确性检测结果(%)

项目	K	GLU	ALT	TP	TG
靶值	2.87	3.96	29	57.9	0.98
测定均值	2.85	3.99	27	58.6	1.02
偏离度	-0.7	0.8	-6.9	1.2	4.1

表 4 高值准确性检测结果(%)

项目	K	GLU	ALT	TP	TG
靶值	6.68	16.82	214	79.6	3.18
测定均值	6.74	16.69	221	80.7	3.29
偏离度	0.9	-0.8	3.3	1.4	3.5

结果表明,5 个项目低、高值质控的检测值与 DiaSys 厂家提供的靶值非常接近。低值质控 ALT 靶值较低为 29 U/L,而检测值为 27 U/L 时偏离度为-6.9%,其余项目偏离度均在±5%以内。

2.3 线性实验 计算相关系数 r 分别是:0.995 0、0.984 9、0.989 9、0.995 0、0.984 9。

2.4 回收试验 其回收率分别为:101.2%、100.7%、98.3%、99.5%、98.9%,均在 95%~105%内。

2.5 交叉污染实验 按公式(L1-L3)/(H3-L3)计算交叉污染率[6],分别为 0.63%、0.87%、0.77%、0.82%、0.56%。

3 讨论

近年来,由于检验医学的发展,医院检验科工作量加大,而临床医生对检验结果的及时性、精密度、准确度要求也越来越高,因此本院引进了日立 7600-020 全自动生化仪,正式使用前对仪器的性能进行全面评价及验证实验,在整个评估过程中应使用同一批号的配套试剂、校准物及质控品,使评价结果可靠、准确[7]。评价过程中应首先完成精密度实验。只有在重复性良好的情况下再完成其他实验,否则评价缺乏基本保障。之后,完成准确性检测,可以使用厂家提供的定值质控品推测偏离度。偏离度(%)=(检测值-靶值)/靶值×100%。偏离度越小说明准确性越高,本院以偏离度在±5%为限。验证试验结果:日立 7600-020 全自动生化分析仪 CV<5%,表明该仪器精密度良好;回收率在 95%~105%,说明该仪器准确度高;该仪器采用组合式清洗站,为环状包裹的设计,可以有效地降低吸样针的携带污染,本试验较低的交叉污染率表明此设计可以提高仪器的准确性;线性实验表明该仪器线性良好。

综上所述,该仪器具有测试速度快、携带污染率低、精密度和准确度高的特点,各项指标参数均符合仪器设定的要求,也达到了国家规定的标准。

参考文献

[1] 李顺君. 临床生化实验室对仪器性能评价探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2004, 19(5): 63-65.

[2] 徐国宾, 蒋琳. 临床生物化学常规定量方法的分析性能评价[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(6): 718-720.

[3] 熊立凡, 李树仁, 丁磊成, 等. 临床检验基础[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003.

[4] 韩志钧, 黄志锋, 卢业成. 临床化学常用项目自动分析法[M]. 3 版. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2003.

[5] 张秀明, 庄俊华, 徐宁. 不同检测系统 4 种心肌酶测定结果的比对分析与临床可接受性评价[J]. 临床检验杂志, 2005, 23(6): 404-407.

[6] 王玲, 魏殿军. Beckman CX3 和东芝 120 自动化分析仪测定结果可比性的研究[J]. 中国医学检验杂志, 2006, 7(2): 119-121.

[7] 罗浔阳, 张劫, 孙兵, 等. 2 台日立 7600 生化分析仪 6 种血清酶测定结果可比性评价[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(4): 297-299.

(收稿日期: 2010-12-13)

(上接第 804 页)

胞嘧啶的体外联合药敏试验[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(4): 453-454.

[6] Sar B, Monchy D, Vann M, et al. Increasing in vitro resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* Cambodian isolates; April 2000 to March 2002[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(2): 563-565.

[7] 龙丰, 张永信, 李民, 等. 248 株念珠菌和新型隐球菌对四种抗真菌药的敏感性[J]. 中国抗生素杂志. 2002, 27(5): 305-308.

[8] 梁欣, 罗光汉. 新型隐球菌脑膜炎的治疗进展[J]. 国外医学: 流行病学与传染病学分册, 2005, 32(4): 250-251.

(收稿日期: 2010-12-30)