Chinese Journal of New Clinical Medicine, August 2013, Volume 6, Number 8

课题研究 · 论著

人类免疫缺陷病毒抗体阳性与阴性隐球菌脑膜炎患者临床特点分析

李无名， 胡水秀， 李虹如

基金项目：广西卫生厅科研课题(编号:Z2009184)

作者单位：545005 柳州，广西壮族自治区龙潭医院呼吸内科(李无名)，ICU(胡水秀)，艾滋病科(李虹如)
作者简介：李无名(1973 -)，男，在读研究生，医学学士，主治医师，研究方向：肺部感染。E-mail:nnwmljn96@163.com
通讯作者：李虹如(1974 -)，女，在读研究生，医学学士，主治医师，研究方向：艾滋病临床。E-mail:hongru2005@yahoo.com.cn

[摘要] **目的** 分析人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性与阴性隐球菌脑膜炎(隐脑)患者的临床特征、治疗及预后。**方法** 收集该院2006-06 ~ 2012-06收治的64例隐脑患者的临床资料，按HIV抗体阳性与阴性分为两组，比较分析两组患者的特点。**结果** 两组患者均主要表现为发热、头痛、呕吐，有脑膜刺激征及颅内压升高，HIV阳性组起病较急，发热较明显，从发病到确诊的平均时间短于HIV阴性组，合并机会性感染多。两组脑脊液检查均主要表现为细胞数和蛋白含量升高，葡萄糖和氯化物含量降低，HIV阳性组脑脊液细胞数明显较阴性组少。两组头颅影像学表现主要为脑膜改变及脑积水，累及脑实质多见于HIV阳性患者。两组患者均予两性霉素B单用或联用抗隐球菌治疗，未抗隐球菌治疗及颅内压越高患者病死率高。HIV阳性组死亡17例，阴性组死亡2例，两组病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 两组临床表现、实验室检查结果相似，两性霉素B抗真菌治疗效果较好，早期诊断、积极控制颅内压有助于改善预后。

[关键词] 隐球菌脑膜炎； 人类免疫缺陷病毒
[中图分类号] R 519.4 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2013)08 - 0746 - 03
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2013.08.06

Clinical characteristics of human immunodeficiency virus antibody positive versus negative patients with cryptococcal meningitis *LI Wu-ming, HU Shui-xiu, LI Hong-ru. Department of Respiratory Medicine, Longtan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou 545005, China*

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical characteristics, treatment and prognosis of human immunodeficiency virus antibody positive versus negative patients with cryptococcal meningitis. **Methods** The clinical data of 64 patients with cryptococcal meningitis who were treated in our hospital from June 2006 to June 2012 was collected. These patients were divided into 2 groups according to positive and negative for comparing and analyzing their characteristics. **Results** Both groups had the signs of fever, headache and emesis, while companying meningeal irritation and increased intracranial pressure. Compared with HIV negative group, in HIV positive group, onset was faster, fever was more obvious, the time from onset to confirmation was shorter, and with more merging opportunistic infections. In both groups, cerebrospinal fluid examinations showed cell population and protein content increased, glucose and chloride content decreased. Cerebrospinal fluid cell population of HIV positive group was less than that of HIV negative group. In both groups head imagings showed meningeal change and hydrocephalus, while damaging brain parenchyma was found more in HIV positive group. Both groups were treated by single amphotericin B or combination of amphotericin B and other antibiotic therapy. The mortality was higher in patients who was treated without antibiotic therapy and whose intracranial pressure was higher. There were 17 patients died in HIV positive group, 2 patients died in HIV negative group. There was no statisically significant difference in mortality between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical characteristics and laboratory test results of both groups are similar. Amphotericin B combined with other antibiotic therapy has a better therapeutic effect, early diagnosis and actively controlling intracranial pressure contribute to improving prognosis.

[**Key words**] Cryptococcal meningitis; Human immunodeficiency virus(HIV)

隐球菌脑膜炎(简称隐脑)是由隐球菌侵犯中枢神经系统引起的深部真菌感染,既可发生于艾滋病患者和其他免疫低下人群,也可发生在免疫正常的患者,病初误诊率高,病死率亦较高。本文通过收集我院2006-06~2012-06确诊的64例隐脑患者的临床资料,对人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性与HIV抗体阴性患者的临床特点进行分析,为临床防治提供经验,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2006-06~2012-06在我院住院治疗的隐脑患者64例,其中HIV抗体阳性50例,阴性14例。HIV抗体阳性者均经酶联免疫吸附试验(ELISA)检测HIV抗体阳性,并通过蛋白印迹法(WB)确认。

1.2 方法 采取回顾性分析方法对隐脑HIV抗体阳性者50例和阴性者14例的临床表现、实验室检查、影像学特点及治疗和转归进行对比分析。

1.3 统计学方法 应用SPSS13.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两样本均数比较采用两独立样本t检验,计数资料组间比较采用χ^2检验或确切概率法,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者相关资料 50例HIV阳性患者中,男34例,女16例,年龄20~78岁,平均36岁。14例HIV阴性患者中,男8例,女6例,年龄12~53岁,平均33岁。50例HIV阳性患者中CD_4^+ T淋巴细胞数均$<100\times10^6$/L,全部合并机会性感染及其他疾病,其中合并隐球菌血症4例,肺隐球菌病2例,肺结核7例,淋巴结结核3例,马尔尼菲青霉病10例,口腔念珠菌病28例,耶氏肺孢子菌肺炎15例。合并2种以上机会性感染者12例。14例HIV阴性患者中2例有鸽粪接触史,3例有合并症,其中合并自身免疫性疾病、长期使用糖皮质激素1例,糖尿病1例,肺癌1例。所有患者均为经微生物学确诊病例。

2.2 临床表现 从发病到确诊时间,HIV阳性者为7~45(20±5)d,HIV阴性者为16~150(56±32)d,两者比较差异有统计学意义($t=7.678$,$P<0.01$)。所有患者均有不同程度头痛、发热及脑膜刺激征,HIV阳性者起病较急,发热较明显,多为中~高热;而HIV阴性者起病较慢,多为间歇低热,随病情进展亦常出现中~高热。出现呕吐49例(HIV阳性者40例,HIV阴性者9例),意识障碍10例(HIV阳性者8例,HIV阴性者2例),癫痫、一侧视物模糊、视力下降、偏瘫、失语、面瘫各1例(均为HIV阳性者)。所有患者均有颅内压升高,其中颅内压<300 mmH_2O者35例,300~600 mmH_2O者26例,>600 mmH_2O者3例。HIV阳性者颅内压为(300±75)mmH_2O,HIV阴性者颅内压为(285±60)mmH_2O,两者比较差异无统计学意义($t=0.688$,$P>0.05$)。

2.3 实验室检查结果 脑脊液检查可见HIV阴性者脑脊液白细胞数较HIV阳性者低,差异有统计学意义($P<0.01$);而蛋白、葡萄糖及氯化物含量两者比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。病原学检查中单纯脑脊液墨汁染色涂片找到新型隐球菌52例,脑脊液真菌培养检出新型隐球菌4例,涂片和培养均阳性8例。

表1 HIV阳性者与阴性者脑脊液检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	白细胞数($\times10^6$/L)	葡萄糖(mmol/L)	氯化物(mmol/L)	蛋白(g/L)
HIV阴性者	14	170±70	0.18±0.10	103±15	1.10±0.84
HIV阳性者	50	18±15	0.14±0.08	111±17	1.40±0.79
t	-	14.480	1.564	1.594	1.232
P	-	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 影像学检查结果 64例患者均行头颅CT检查,共有47例(73.4%)发现异常,其中34例(53.1%)单纯累及脑膜,表现为脑沟、脑裂变浅、闭塞,密度增高,增强扫描可见脑膜强化,27例(42.2%)有脑组织肿胀、脑积水,16例(25%)累及脑实质者中有1例为HIV阴性患者,呈单发低密度影,15例为HIV阳性患者,呈多发低密度影。

2.5 治疗与转归 58例患者予两性霉素B(AMB)单用或联用5-氟胞嘧啶(5FC)或氟康唑(FCZ)抗隐球菌治疗,AMB从2.5~5 mg/d开始,逐渐递增至0.5 mg/(kg·d),避光静滴,总剂量为2~3 g。5FC用量为100 mg/(kg·d),口服,连用6~10周。FCZ用量为400 mg/d静滴,10周后改为200 mg/d,口服至疗程结束。HIV阳性存活患者均接受了高效抗反转录病毒治疗(HAART),其中20例在疗程结束后予FCZ(100~200 mg/d)长期口服,未长期用药的12例中有7例在停药后3~6个月内复发。未治疗者中有5例HIV阳性者确诊时已死亡,1例HIV阴

性者确诊时多器官功能损害，未能用药，3 d 后死亡。颅内压 > 300 mmH_2O 并伴有意识障碍者及治疗 1 个月仍有明显脑积水者共有 13 例（HIV 阳性 12 例，HIV 阴性 1 例）进行侧脑室引流。颅内压 < 300 mmH_2O 者有 3 例死亡，300 ~ 600 mmH_2O 者有 13 例死亡，> 600 mmH_2O 者 3 例均死亡。HIV 阳性者死亡 17 例（34.0%），HIV 阴性者死亡 2 例（14.3%），阳性者病死率与阴性者比较差异无统计学意义（χ^2 = 1.202，P > 0.05）。

3 讨论

3.1 新型隐球菌是具有荚膜的酵母样真菌，存在于土壤和鸽粪中，属于条件致病菌，主要侵犯中枢神经系统引起脑膜炎或脑膜脑炎，常发生于艾滋病和其他免疫低下人群，也可发生在免疫正常患者。徐斌等[1]的研究即显示 154 例非艾滋病相关隐球菌脑膜炎患者中高达 2/3 的患者无免疫功能低下的基础疾病，当然也有研究认为可能会存在潜在的甘露糖结合凝集素等基因遗传免疫功能缺陷[2]。

3.2 免疫正常与免疫低下隐脑患者的临床表现既有相似一面，也有不同之处。本研究显示两者均主要表现为发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征和颅内压升高，HIV 阳性者起病较急，发热较明显，HIV 阳性患者从发病到确诊的平均时间较 HIV 阴性患者短。两者不同表现考虑为 HIV 阳性患者免疫功能低下，合并各种机会性感染多，症状重，能及时就诊从而能早期诊断。

3.3 隐脑患者脑脊液典型改变为细胞数及蛋白含量升高，葡萄糖及氯化物含量降低。本研究显示 HIV 阳性与阴性患者脑脊液中蛋白、葡萄糖及氯化物含量无差异，HIV 阳性患者脑脊液细胞数较 HIV 阴性患者明显低，与文献报道[3]相似，这是由于机体抗隐球菌作用以细胞免疫为主，HIV 感染者细胞免疫功能受损，淋巴细胞明显减少。

3.4 隐脑在影像学上表现多种多样，在不同的病程或病理阶段亦有所差异，但缺乏特异性，在早期可无异常，随病情进展可出现脑膜增厚，增强扫描可见强化，其他常见表现有脑水肿、脑积水、脑实质低密度灶、假性囊肿等。由于 HIV 阳性患者免疫功能低下，感染常呈多灶性，脑实质损害较阴性患者明显。

3.5 脑脊液涂片找到隐球菌或真菌培养有隐球菌生长是确诊隐脑的最主要方法，但在疾病早期常为阴性，多次检查可提高阳性检出率。为了早期诊断，检测脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原甚为重要，其中乳胶凝集试验的灵敏度与特异度均较高，文献报道可达 91.7% ~ 100%[3,4]，可作为早期诊断的首选。

3.6 按照 2010 年美国感染病学会隐球菌病治疗指南，合并 HIV 感染隐脑患者，首选治疗方案为 AMB + 5FC，FCZ 可作为初始治疗的替代方案。对于非 HIV 感染者，AMB 联合 5FC 仍然是诱导治疗的一线用药，而 FCZ 仅为巩固、维持治疗及预防性用药的首选[5]。徐斌等[6]的研究亦认为，AMB 低剂量、长疗程治疗非艾滋病相关隐球菌脑膜炎方案，具有较好的疗效和安全性，而严颖等[7]的研究认为初始并全程使用 FCZ + 5FC 治疗对隐脑亦有较好的疗效，且不良反应发生率低。艾滋病合并隐脑者容易复发，需终生服用 FCZ 预防。

3.7 目前隐脑病死率仍偏高，即使在发达国家也高达 10% ~ 30%[8]。本研究显示 HIV 阳性患者病死率达 34.0%，与 HIV 阴性患者（14.3%）比较差异无统计学意义（P > 0.05）。高颅内压是隐脑患者死亡的主要原因，本研究显示颅内压越高，病死率越高，积极降低颅内压是降低病死率的关键。

参考文献

1 徐 斌，吴吉芹，区雪婷，等. 隐球菌脑膜炎患者 154 例临床特征及其抗真菌疗效分析[J]. 中华传染病杂志，2010，28(1)：37 - 41.

2 朱利平，翁心华. 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.

3 沈银忠，齐唐凯，张仁芳，等. 艾滋病合并隐球菌脑膜炎的临床特点及预后[J]. 中华传染病杂志，2009，27(1)：48 - 50.

4 陈明泉，施光峰，秦 刚，等. 隐球菌脑膜炎 146 例临床分析[J]. 中华传染病杂志，2007，25(4)：199 - 202.

5 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.

6 徐 斌，吴吉芹，区雪婷，等. 低剂量两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗隐球菌脑膜炎的临床分析[J]. 中华医学杂志，2010，90(6)：379 - 381.

7 严 颖，麦 丽，许文雄，等. 氟康唑联合氟胞嘧啶治疗隐球菌性脑膜炎 10 年临床分析[J]. 中华传染病杂志，2012，30(5)：293 - 296.

8 Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis[J]. Br Med Bull, 2005, 72: 99 - 118.

[收稿日期 2013 - 02 - 19][本文编辑 刘京虹 吕文娟]