

- 状态的影响[J]. 中国基层医药, 2005, 12(8): 1074-1075.
- 6 Maric C, Aldred GP, Antoine AM, et al. Effects of angiotensin II on cultured rat renomedullary interstitial cells are mediated by AT1A receptor[J]. Am J Physiol, 1996, 271(4): F1020-F1028.
- 7 汤光, 李大魁, 李玉珍, 等. 现代药理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 576.
- 8 陈香美, 徐启河. 肝素治疗肾小球疾病的机理研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 1998, 14(4): 331-333.
- [收稿日期 2013-03-05][本文编辑 黄晓红 韦颖]

课题研究·论著

肺隐球菌病的临床特点及诊治分析

陈桂荣, 秦志强, 韦海明, 黄陆颖, 陆爱玲

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号: 桂科攻 0816004-9); 广西面向农村和城市社区推广卫生适宜技术项目(编号: S200817)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院呼吸内科(陈桂荣, 秦志强, 黄陆颖, 陆爱玲), 病理科(韦海明)

作者简介: 陈桂荣(1988-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肺栓塞诊治及相关基础研究。E-mail: chenguirongcug@sina.com

通讯作者: 秦志强(1962-), 男, 医学博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 肺栓塞、间质性肺疾病与呼吸危重症诊治及相关基础研究。E-mail: qinzhiquang148@sina.com

[摘要] 目的 分析肺隐球菌病的临床特点、诊断、治疗及预后。方法 回顾分析 23 例确诊肺隐球菌病患者的高危因素、临床表现、影像学特点、确诊方法及治疗转归。结果 原发性肺隐球菌病 21 例(91.3%), 继发性 2 例(8.7%), 合并基础疾病 5 例(21.7%)。主要症状为咳嗽 13 例(56.5%)和胸痛 9 例(39.1%)。影像学主要表现为单发或多发结节/肿块 18 例(78.3%), 主要分布在肺下叶(12 例)。10 例经皮穿刺肺活检确诊, 12 例经外科手术组织病理学确诊。行氟康唑治疗 20 例中(外科切除病灶 10 例), 18 例痊愈。结论 原发性肺隐球菌病较为常见, 影像学特点对诊断有一定的提示意义。经皮穿刺肺活检是经济、安全、有效的确诊措施, 氟康唑治疗疗效较好。

[关键词] 肺隐球菌病; 肺活检; 氟康唑

[中图分类号] R 56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)10-0932-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.10.02

Clinical study of 23 patients with pulmonary cryptococcosis CHEN Gui-rong, QIN Zhi-qiang, WEI Hai-ming, et al. Department of Respiratory Disease, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of pulmonary cryptococcosis. **Methods** The medical data of 23 cases of proven pulmonary cryptococcosis were studied retrospectively. **Results** Twenty-three cases were anti-HIV negative, 21 cases(91.3%) were primary pulmonary cryptococcosis and 2 cases(8.7%) were secondary ones. Cough(13 cases, 56.5%) and chest pain(9 cases, 39.1%) were the most common symptoms. Subpleural nodule/mass(18 cases, 78.3%) in the lower lobes(12 cases, 52.2%) were common radiologic findings. The definite diagnostic techniques included surgical lung biopsy(12 cases, 52.2%) and CT guided percutaneous lung biopsy(10 cases, 43.5%). Ten patients received surgical resection lesions and 10 internal patients were treated with fluconazole and 18 cases were cured. **Conclusion** Primary pulmonary cryptococcosis also occurs frequently. Radiologic findings can provide the clue for diagnosing pulmonary cryptococcosis. CT guided percutaneous lung biopsy is the most costless and efficient diagnostic technique. Most pulmonary cryptococcosis patients respond well to fluconazole.

[Key words] Pulmonary cryptococcosis; Lung biopsy; Fluconazole

肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis, PC)是隐球菌感染引起的肺真菌病,而引起人类感染者主要是新型隐球菌和格特隐球菌^[1],临床上最常见为中枢神经系统感染,其次为肺部和皮肤感染^[2]。实体器官移植患者的年发病率为2.8%,病死率为33%~42%^[3]。国内多中心研究表明,PC占肺真菌病的第3位,原发性PC常见^[4]。PC临床特点缺乏特异性,临床上极易误诊、漏诊。现对23例PC临床资料进行回顾性总结分析,以期提高临床医师对PC的认识和诊治水平。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我院2002-01~2012-06确诊成人PC患者23例,其中男11例,女12例;年龄19~83(49±16)岁。2002~2007年经手术病理确诊4例,2008年后经穿刺活检和手术病理确诊19例。21例只侵犯肺脏,2例合并隐球菌性脑膜炎。9例(39%)居

住于农村,有可疑鸽类接触史1例;其余14例(61%)居住于城市,均无鸽类接触史。

1.2 方法 以疾病编码B45.0检索病例,按欧洲癌症治疗研究组织/真菌感染协作组2008年颁布的侵袭性真菌病共识中的确诊标准^[5]对病例资料重新评估,符合PC确诊标准者纳入该项研究。填写病例报告表,记录、分析、总结PC患者的性别、年龄、症状、体征、实验室检查、影像学、诊断及治疗情况,之后对患者进行电话或门诊随访,随访时间6个月~11年。

2 结果

2.1 临床表现、诊断及治疗情况 23例患者抗HIV抗体初筛均阴性,原发性肺隐球菌病21例,继发性2例,合并基础疾病5例。临床表现、诊断及治疗情况见表1。

表1 23例肺隐球菌病临床表现、诊断及治疗情况

编号	年龄(岁)	基础疾病	临床症状和体征	影像学表现	诊断方式	治疗用药
1	47	无	无	多发结节	手术	F
2	39	无	咳嗽、胸痛、咯血	单发结节	手术	F
3	48	NPC	咳嗽、胸痛,右锁骨上LA	多发结节	手术	F
4	79	无	无	单发肿块	手术	F
5	37	无	咯血	多发结节	肺穿	F
6 ^a	77	无	咳脓痰、呼吸困难、发热,叩诊浊音及听诊细湿啰音	多发肿块	肺穿	F, V
7 ^b	31	无	咳嗽、咳痰、发热,两肺弥漫细湿啰音	实变影	肺穿	F
8 ^c	37	肝硬化	咳嗽、胸痛、呼吸困难、头痛头晕、晕厥,弥漫细湿啰音	弥漫斑片状浸润影	腰穿	未用药
9	36	无	咳痰、咯血、呼吸困难、发热	多发结节	手术	F
10	60	无	头痛头晕	单发结节	手术	未用药
11	70	无	无	单发肿块	手术	F
12	45	NPC	咳嗽、咳痰,右锁骨上LA	多发结节	手术	I
13	49	无	咳嗽、咳痰、胸痛、晕厥	多发结节	手术	F
14 ^c	19	GS、DIC、激素冲击	咳脓痰、呼吸困难、发热、头痛、抽搐、晕厥,细湿啰音	弥漫斑片状浸润影	肺穿+TBLB	F, AMB+5-FU
15	34	无	无	实变影	肺穿	F
16	46	无	胸痛	单发结节	手术	F
17	52	无	胸痛	多发结节	肺穿	F
18	43	无	咳嗽、咳痰、胸痛,细湿啰音	单发结节	肺穿	F
19	83	DM	咳嗽、胸痛,左锁骨乳突区LA	多发肿块	手术	F
20	55	无	胸痛、呼吸困难、发热,双下肺细湿啰音	多发结节/肿块	肺穿	F
21	55	无	发热、干咳	单发结节	手术	F
22	42	无	无	单发结节	肺穿	F
23	45	无	咳嗽、咳痰	实变影	肺穿	F

注:NPC=鼻咽癌,GS=Goodpasture综合征,F=氟康唑,LA=淋巴结肿大,V=伏立康唑,I=伊曲康唑,AMB=两性霉素B,5-FU=5-氟胞嘧啶,肺穿=CT引导下经皮穿刺肺活检,a=合并肺曲霉病,b=合并肺结核,c=继发性PC合并隐球菌脑膜炎并死亡

2.2 实验室检查 23 例血常规检查中 18 例白细胞计数正常,16 例中性粒细胞比值正常,5 例白细胞升高($11.3 \sim 20.8$) $\times 10^9/L$,7 例中性粒细胞比值升高(72.9% ~ 87.6%)。肝功能检查正常 22 例,肝功能损害 1 例。

2.3 胸部 CT 表现 23 例胸部 CT 主要表现为结节/肿块、实变、弥漫斑片状浸润影;1 例 PET/CT 检查呈高代谢表现。(1)结节/肿块影 18 例(78.3%)中,单发和多发结节/肿块分别为 8 例和 10 例;最大肿块 56 mm $\times$ 57 mm,最小结节 5 mm $\times$ 6 mm;多发结节/肿块中结节数目 2 ~ 8 个,中位数 2.7 个;结节/肿块边界清 14 例,分叶征 5 例,毛刺征 3 例,与胸膜粘连 7 例;1 例结节内点状低密度灶,增强扫描呈环形强化;1 例多发肿块伴右上肺不张、胸腔积液。(2)实变影 3 例(13.1%)形态不规则,边界不清,密度均匀,实变影内支气管充气征和空洞影 1 例;弥漫斑片状浸润影 2 例(8.7%),边界模糊,以中下肺为主,伴少量胸腔积液。(3)结节/肿块影(见图 1)18 例中 14 例(77.8%)位于肺脏外周区域。23 例中,18 例病灶单侧分布,5 例呈两肺分布,以下肺为主。右肺下叶背段和后基底段为最常见受侵部位,病灶部位分布见表 2。

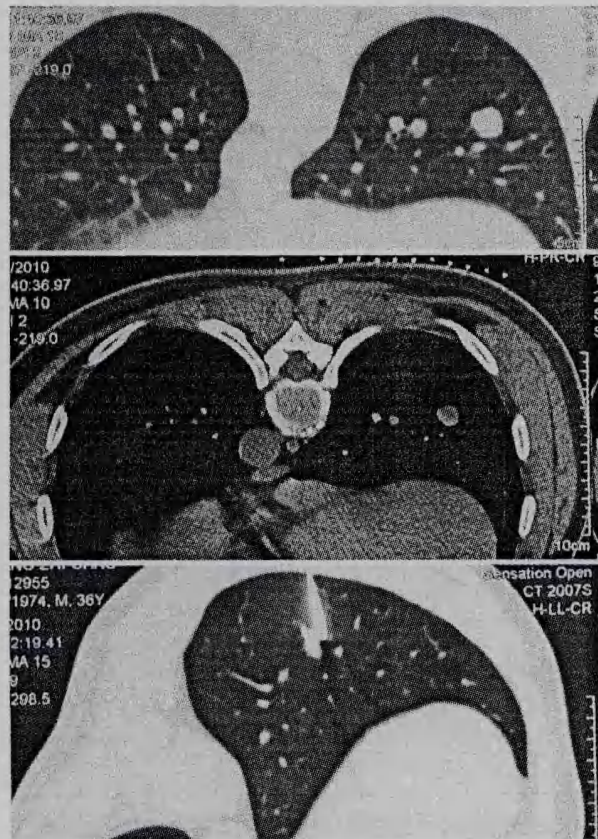


图 1 右下肺隐球菌结节/肿块影(经皮活检肺穿刺术)

表 2 肺隐球菌病 23 例病灶分布(n)

影像类型	左肺			右肺		
	上区	舌段	下叶	上叶	中叶	下叶
单发结节/肿块	0	0	1	1	1	5
多发结节/肿块	2	1	1	3	4	7
实变/斑片阴影	2	4	4	3	4	5
合计	4	5	6	7	9	17

2.4 支气管镜检查 支气管镜检查 11 例,2 例镜下未见异常,9 例为炎症表现。采集气道分泌物培养 11 例,1 例培养出白色念珠菌,10 例细菌培养阴性;涂片 11 例,2 例过碘酸雪夫(Periodic acid-Schiff, PAS)染色找到真菌孢子,但无法明确真菌类型。支气管镜活检 9 例,1 例经支气管肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)炎性肉芽肿中 PAS 染色找见真菌孢子。痰涂片 13 例、痰培养 12 例和胸水培养 1 例,均未提示真菌感染。所有病例以上标本抗酸染色阴性。

2.5 误诊疾病 确诊前仅 2 例疑诊肺真菌病。误诊为肺癌 11 例,肺炎 5 例,肺转移癌 2 例,肺结核 1 例。2 例临床诊断咯血查因,没有诊断具体疾病。

2.6 确诊方法 胸外科确诊 12 例,其中 11 例开胸手术确诊,1 例胸腔镜肿物楔形切除术确诊;术中需经冰冻病理诊断 4 例,需经 PAS 和六胺银(Gomori's methenamine silver staining, GMS)染色诊断 2 例。呼吸内科经皮穿刺肺活检术确诊 10 例(1 例同时行 TBLB 及腰穿确诊)。1 例在急诊科根据 CT 提示肺部弥漫斑片状浸润影,后经脑脊液涂片墨汁负染找见隐球菌确诊。

2.7 肺组织病理 表现为由纤维组织、上皮样细胞构成肉芽肿性炎 22 例(95.7%),伴片状凝固性坏死 7 例;另外 1 例片状坏死形成脓肿,无肉芽肿形成。22 例 PAS 染色 21 例(95.5%)阳性,14 例 GMS 染色 13 例(92.9%)阳性,2 例阿尔新兰染色阳性,1 例黏液卡红染色阴性。镜下诊断新型隐球菌感染 15 例,7 例无法确定为新型隐球菌抑或格特隐球菌。抗酸染色 22 例,1 例找见抗酸杆菌诊断合并结核菌感染。脑脊液涂片 2 例墨汁负染见新型隐球菌。

2.8 治疗及预后 12 例手术治疗患者术后用药见表 1,疗程 2 ~ 3 个月;11 例随访 10 个月至 11 年,均存活无复发,1 例失访。急诊科继发性 PC 的 1 例未能用药即死亡。呼吸内科治疗 10 例中,除 1 例初始治疗采用氟康唑静脉点滴序贯口服外,其余 9 例均口服氟康唑 0.3 ~ 0.4 g/d,疗程 3 ~ 4 个月,8 例治愈;1 例多发肿块氟康唑治疗后病灶较前扩大,后

TBLB 确诊合并肺曲霉感染改用伏立康唑, 疗程 15 个月治愈(该 9 例随访 6 个月至 5 年无复发)。另 1 例继发性 PC 者, 初始静脉点滴氟康唑 0.4 g/d, 确诊合并隐球菌脑膜炎且病情加重后改用两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶治疗第 2 天死亡。

3 讨论

3.1 发病及地区分布特征 隐球菌为环境腐生菌, 主要分布于热带、亚热带候鸟较多地区^[2]。Chen 等^[6]研究其发病高峰年龄 40 ~ 59 岁, 多见于免疫功能抑制者, 在致命性机会性感染中占第四位。而刘又宁等^[4]的研究中, PC 患者多无基础疾病与免疫功能低下等宿主因素。本组男女患者比例数相近, 均来自亚热带地区, 仅 1 例有可疑鸽类接触史, 平均年龄为 48.9 岁, 无一例 HIV 阳性, 仅 5 例有基础疾病, 与国内资料相仿。说明国内 PC 具备传统肺真菌病高危因素比例以及构成比可能与国外有所不同, 这可能是导致该病误诊率极高的原因之一。

3.2 临床表现特征 PC 症状主要与基础疾病相关^[6]。本组资料 17 例以呼吸道表现为首发, 常见有咳嗽、胸痛、咳痰、肺部细湿啰音, 难以与肺炎、肺结核鉴别; 发生晕厥 3 例; 2 例有头晕、头痛、晕厥等神经系统症状。脑脊液墨汁负染找到隐球菌, 临床诊断 PC, 文献^[7]认为对隐球菌感染者建议行脑脊液检查以明确有无合并隐球菌脑膜炎。

3.3 影像学特征 张萍海等^[8]和 Song 等^[9]报道非 HIV 的 PC 患者 CT 表现为结节团块者分别为 80.0% 和 78.3%, 与本组资料的 78.3% 相近。结节/肿块与肺癌鉴别困难, 本组资料中 11 例在确诊前误诊为肺癌, 2 例误诊为肺转移癌。周围型肺癌早期主要表现为孤立结节, 轮廓不规则, 伴小分叶或切迹、细小毛刺、胸膜凹陷征、血管集束征, 增强扫描后上述征象明显强化^[10]。本组资料 PC 结节/肿块边界规则, 密度均匀, 少有深分叶征, 增强扫描后无明显强化。本组中 10 例为多发结节/肿块, 与肺癌影像学改变^[10]不尽相同。因此, 疑诊周围型肺癌者手术前应行 CT 增强扫描或经皮穿刺肺活检鉴别。肺结核球好发于上肺尖后段、中肺和下叶背段, 可见钙化灶和卫星灶。本组 PC 好发于右肺下叶背段及基底段, 缺乏上述肺结核影像学特点, 也没有肺结核的典型症状, 这些都是与肺结核鉴别诊断的重要临床依据。PC 实变影与细菌性肺炎极相似, 有基础疾病者经验性抗感染治疗无好转应考虑隐球菌病可能。

3.4 病理学及微生物学特征 PC 确诊需组织病理学或微生物学依据^[5]。本组资料虽然有 13 例痰液

和 11 例支气管镜检查, 病原学检查无一例确诊, 仅 1 例 TBLB 与经皮穿刺肺活检检查相符, 说明这些检查确诊 PC 价值非常有限。这可能与本组病例绝大部分为结节/肿块有关, 在缺乏 X 线影像引导而盲视下 TBLB 往往难以准确获取病变组织。本组呼吸内科病例均行 CT 引导下经皮穿刺肺活检术确诊, 不但能够准确获取病变肺组织, 而且安全性高, 创伤、并发症及费用少, 应作为确诊技术之首选。目前地市及县级医院已普及 CT 设备, 应积极推广应用 CT 引导下经皮穿刺肺活检术。外科开胸手术在其他方法未能确诊时仍是必需^[11]。合并隐球菌脑膜炎脑脊液涂片阳性率较高, 在肺部未取到组织学/微生物学依据而脑脊液找到隐球菌者对诊断、治疗有指导意义。革兰染色较难鉴别出隐球菌, 徐礼裕等^[11]报道 PAS、六胺银、革兰染色对隐球菌的检出率分别为 100.0%、97.4% 和 63.2%。本组 3 例因肉芽肿性炎症初始诊断肺结核, 临床考虑真菌感染, 后经行 PAS、GMS 染色发现隐球菌。

3.5 治疗及预后 根据美国感染病学会 2010 年隐球菌感染控制指南^[7], 轻中度 PC 首选氟康唑 6 mg/kg, 疗程 6 ~ 12 个月, 重度患者治疗同隐球菌脑膜炎。本组 20 例氟康唑治疗患者, 除了 1 例继发性 PC 合并新型隐球菌脑膜炎短时间内死亡、1 例合并肺曲霉病改用伏立康唑之外, 其余病例疗程 3 ~ 4 个月均痊愈, 治愈率达 90%, 这些病例治疗过程中复查影像学均在 1 ~ 3 个月内病灶完全吸收或呈纤维条索影, 随访无复发。Pappas 等^[2]也报道一组 109 例 PC 患者中 58 例单独接受氟康唑治疗, 平均治疗时间为 92 d; 国内 Zhang 等^[12]报道一组 76 例 PC 患者 51 例接受氟康唑、伊曲康唑或两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶治疗, 疗程 2 周至 2 年不等, 平均疗程 4.8 个月, 中位数 3 个月, 除 1 例因合并 HIV 感染及隐球菌脑膜炎死亡外, 其余治愈或病灶吸收。对轻中度 PC 疗程是否如文献^[7]要求 6 ~ 12 个月抑或可以缩短疗程有待大样本随机对照研究提供证据。Pappas 等^[2]在美国 15 个州隐球菌感染研究中, 中枢神经系统感染治愈好转率达 81%。而本组 2 例继发性合并隐球菌脑膜炎患者均死亡, 考虑与其严重基础疾病和开始治疗较晚有关。即便如此, 也提示继发性 PC 及并发隐球菌脑膜炎者预后差。

综上所述, PC 并非罕见, 可见于无基础疾病及免疫抑制、无鸽类接触史者。临床表现无特异性, 肺部结节/肿块是主要影像学表现。经皮穿刺肺活检术是重要的确诊措施, 氟康唑治疗效果良好, 继发性

PC 及合并隐球菌脑膜炎预后差。

参考文献

- 1 Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1): 96-128.
- 2 Pappas PG, Perfect JR, Cloud AG, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(5): 690-699.
- 3 Singh N, Dromer F, Perfect JR, Lortholary O. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(10): 1321-1327.
- 4 刘又宁, 余丹阳, 孙铁英, 等. 中国 1998 年至 2007 年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(2): 86-90.
- 5 De Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813-1821.
- 6 Chen SC, Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) Mycoses Interest Group. Cryptococcosis in Australasia and the treatment of cryptococcal and other fungal infections with liposomal amphotericin B [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 49(Suppl 1): 57-61.
- 7 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.
- 8 张萍海, 胡必杰, 何礼贤, 等. 非获得性免疫缺陷综合征患者肺隐球菌病 42 例影像学特征及诊断方法 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(5): 362-366.
- 9 Song KD, Lee KS, Chung MP, et al. Pulmonary cryptococcosis: Imaging findings in 23 Non-AIDS patients [J]. *Korean J Radiol*, 2010, 11(4): 407-416.
- 10 欧兆荣, 陶连琴, 时国朝, 等. 孤立性肺结节的影像学特征及两种肺癌预测模型的比较 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(2): 168-171.
- 11 徐礼裕, 柳德灵, 余英豪, 等. 病理确诊的肺隐球菌病 38 例临床分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(9): 653-656.
- 12 Zhang Y, Li N, Zhang Y, et al. Clinical analysis of 76 patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(5): 1191-1200.

[收稿日期 2013-05-02] [本文编辑 刘京虹 吕文娟]

课题研究·论著

Mast Quadrant 微创系统下腰椎单侧固定椎间融合术的疗效对照研究

梁 斌, 李荣祝, 韦建勋, 丘德赞, 尹 东, 陈 峰, 王 贤, 曾佳兴, 楚 野

基金项目: 广西卫生厅重点科研课题(编号:桂卫重 2011106)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院骨科

作者简介: 梁 斌(1964-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 脊柱外科疾病的诊治。E-mail: nnliangbin@163.com

【摘要】 目的 探讨 Mast Quadrant 微创系统下腰椎单侧固定椎间融合术的可行性和有效性。方法 对 2010-05~2012-05 在该院接受 Mast Quadrant 微创系统下腰椎单侧固定椎间融合术 22 例(微创单侧组)和接受开放腰椎双侧固定椎间融合术 25 例(开放双侧组)作疗效对比观察。结果 微创单侧组的切口长度、手术时间、术中出血量、术后住院时间和术后伤口疼痛持续时间均少(短)于开放双侧组(P 均 <0.01)。术后 1 年疗效评估, 微创单侧组的日本骨科学下腰痛评分系统(JOA)评分高于开放双侧组($P < 0.01$), 视觉模拟评分法(VAS)评分低于开放双侧组($P < 0.01$)。两组椎间隙高度、椎间融合率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 Mast Quadrant 微创系统下腰椎单侧固定椎间融合术与传统开放腰椎双侧固定椎间融合术相比, 在恢复椎间隙高度、提高椎间融合率、重建腰椎稳定性方面具有同样的临床效果, 而微创单侧固定椎间融合术更具有手术创伤小、手术时间短、术后恢复快、并发症少等优点。

【关键词】 微创; 腰椎; 单侧固定; 椎间融合

【中图分类号】 R 68 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2013)10-0936-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.10.03