

新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎诊断与治疗

常艳宇 胡学强

【摘要】 近年来新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎发病率呈逐年上升趋势,因发病隐匿、症状缺乏特异性,故易误诊。经对近年来国内外相关文献总结,笔者认为,对于临床表现为头痛、发热、脑膜刺激征等疑似症状的患者,应反复多次行脑脊液细胞涂片、乳胶凝集试验和影像学检查,尽早明确诊断。对于诊断明确的患者应采用联合、长期抗真菌药物治疗方案,必要时积极采取外科手术治疗,改善患者预后。

【关键词】 隐球菌,新型; 脑膜炎; 脑炎; 抗真菌药; 综述

Diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis and/or cryptococcal meningoencephalitis

CHANG Yan-yu, HU Xue-qiang

Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University,
Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: HU Xue-qiang (Email: huxueqiangzssy@qq.com)

【Abstract】 The incidence of cryptococcal meningitis (CM) and/or cryptococcal meningoencephalitis raised in recent years. These diseases often have occult onset and non-specific clinical features, so they are difficult to diagnose. This paper reviewed several related articles in the past few years, and found that combined use of repeated smear of cerebrospinal fluid, latex agglutination test and imageological examination is a good way to diagnose CM. Combined and long-term antifungal therapeutic strategy and surgery operation on occasion can improve the prognosis of CM patients.

【Key words】 Cryptococcus neoformans; Meningitis; Encephalitis; Antifungal agents; Review

新型隐球菌是一种土壤真菌,主要存在于鸽子及其他禽类粪便中或被禽类粪便污染的土壤中。该菌属于条件致病菌,平时可存在于人体体表、口腔和粪便中,当机体免疫力降低时,可通过呼吸道侵入肺组织形成“胶冻”样结节状病灶,甚至可经血行播散进入中枢神经系统,少数病例亦可由鼻腔黏膜直接扩散至颅内,引起隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎^[1]。因此,鸽子及其他禽类饲养者、与土壤接触较多的农民发生新型隐球菌感染的概率明显高于一般人群。近年来,新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎发病率呈上升趋势,其原因可能与糖皮质激素和免疫抑制剂的大量应用、器官移植术的广泛开展、获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病)发病率的升高及广谱抗生素的广泛应用有关。隐球菌性脑

膜炎和(或)脑炎发病隐匿,早期诊断困难,极易误诊,若不及时治疗,病残率和病死率极高,因此,了解其诊断与治疗十分必要。

一、诊断与鉴别诊断

1. 临床特点 新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎发病隐匿,病程缓慢,主要呈现颅内高压症状(头痛、恶心、呕吐、意识障碍)、脑膜刺激征(颈项强直、Kernig征和Brudzinski征阳性),以及颅内高压所引起的神经损害表现(视神经、动眼神经、外展神经、面神经和前庭蜗神经受累),其中以视神经损害最为常见,其次是前庭蜗神经;若累及脑实质则可出现癫痫发作、偏瘫、精神障碍、共济失调等。

2. 脑脊液检查 (1)常规检查:腰椎穿刺脑脊液压力明显升高,外观清晰透明,若有大量新型隐球菌存在可轻微混浊;白细胞计数轻至中度增加,蛋白定量升高,葡萄糖和氯化物降低,其中葡萄糖降低程度明显低于其他中枢神经系统感染性疾病^[2]。(2)细胞涂片:以墨汁染色发现新型隐球菌生长为

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.006

作者单位: 510630 广州,中山大学附属第三医院神经内科

通讯作者: 胡学强 (Email: huxueqiangzssy@qq.com)

明确诊断方法,但其敏感度仅为 30%~50%^[3],疾病早期易误诊,需反复多次检查,从而增加诊断难度,脑脊液离心沉淀后再行细胞涂片可提高阳性检出率。(3)病原培养:新型隐球菌培养耗时较长,由于生长缓慢(少数病例培养 2~3 周才开始生长),故敏感性较低,不能满足早期诊断的需要,可与脑脊液细胞涂片相结合以提高阳性检出率,同时可行药敏试验。(4)特殊染色:迈-格-姬(MGG)染色的阳性检出率较高,对于脑脊液中新型隐球菌数目较少者,经离心沉淀后行 MGG 染色可检出极少量的新型隐球菌。但该方法对菌体的形态学特征显示不清,当新型隐球菌呈散在分布时,极易与脑脊液小淋巴细胞相混淆,故特异性较低。阿利新蓝染色可使新型隐球菌荚膜呈深蓝色、菌体呈淡蓝色、周围炎性细胞不着色,故敏感性较高且易观察^[3]。将上述特殊染色方法相结合,可提高新型隐球菌的阳性检出率。(5)感染免疫检测:通过乳胶凝集试验检测新型隐球菌荚膜多糖抗原,是一项简便、快捷、敏感性较高的方法^[4],但在免疫性疾病患者中可能呈假阳性结果^[5]。而且,新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者病情严重程度与病原菌抗原滴度相关,因此乳胶凝集试验还具有评价病情严重程度、判断预后的价值^[6]。应用针对新型隐球菌保守序列设计的特异性引物,通过聚合酶链反应(PCR)可以快速、特异性地检测新型隐球菌^[6],但此类检测项目对实验技术要求极高,目前尚不能在临床广泛开展。此外,还可行酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗新型隐球菌抗体以辅助诊断,且对判断病情进展有一定价值,脑脊液中抗体滴度明显升高者,提示病情好转^[7]。

3. 影像学检查 头部 CT 和 MRI 缺乏特异性表现。CT 可见弥漫性脑膜强化、脑水肿、脑积水、脑实质低密度影等征象,但约半数患者可无异常;部分患者 MRI 显示脑实质肉芽肿。部分患者胸部 X 线显示肺门淋巴结斑片状或粟粒样浸润、空洞或胸膜渗出等,类似肺结核、肺炎或占位性病变表现^[8-9]。

4. 鉴别诊断 新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎极易误诊,可能与下列因素有关:(1)临床症状缺乏特异性,多以头痛、发热等发病,易误诊为流行性感、上呼吸道感染或其他中枢神经系统感染性疾病(结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎和化脓性脑膜炎等)。(2)对于合并肿瘤、自身免疫性疾病^[10]等基础疾病的患者,易误诊为颅内转移瘤或自身免疫性疾病的神经系统症状^[11]。(3)脑脊液细胞涂片墨汁染

色对新型隐球菌的阳性检出率较低,部分患者需反复多次检查才可能发现新型隐球菌。(4)临床医师对新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎缺乏认识。临床上最易将新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎误诊为结核性脑膜炎,因为二者临床表现和脑脊液特点有许多相似之处^[12]。而且,新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的影像学亦可见类似结核的肺部病灶,二者均好发于慢性消耗性、免疫力低下或营养不良的患者,甚至有些患者两种疾病共存^[13],极易混淆。Cohen 等^[14]对同时罹患新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎及结核性脑膜炎的艾滋病患者的临床特点进行比较,发现与结核性脑膜炎相比,新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者脑脊液压力更高、白细胞计数更低,而结核性脑膜炎患者发热、颈项强直和意识障碍等症状与体征更为严重。Zhang 等^[15]研究显示,新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎,以及结核性脑膜炎在非艾滋病患者中存在明显差异,前者以男性好发、症状持续时间长、头痛症状严重且持续时间长、常见视力和听力下降;后者以发热、排尿困难常见。新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者脑脊液压力明显升高,结核性脑膜炎患者以黄色脑脊液多见;新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者脑脊液白细胞计数和蛋白定量(<2 g/L)明显降低,尤以葡萄糖水平降低显著,结核性脑膜炎患者颅外结构(肺或脊髓)受累更加常见^[12]。二者影像学表现无明显差异,结核性脑膜炎可见更多的继发性颅内缺血灶,可能与其易合并颅内动脉炎有关^[16]。脑脊液病原学检测是鉴别诊断的最有效方法。

二、治疗原则

1. 抗真菌药物 以能够不同程度通过血-脑屏障的抗真菌药物为首选。目前临床常用的抗真菌药物包括两性霉素 B(AmB)、氟胞嘧啶(5-FC)、氟康唑(FCZ)。(1)两性霉素 B:为广谱多烯类抗真菌药物,其疏水基团能够特异性地与真菌细胞膜上的麦角固醇相结合,改变细胞膜通透性,使细胞内容物外流致真菌死亡;同时使其他抗真菌药物较易进入菌体,发挥协同抗真菌作用^[17]。两性霉素 B 对多种真菌均具有杀菌作用,是治疗新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的首选抗真菌药物。采取缓慢静脉滴注的方法,从小剂量开始,根据患者耐受程度每日逐渐增加剂量,当总剂量达 3~4 g 后即可改为口服。由于抗真菌药物极易与人类胆固醇质膜相结合,故两性霉素 B 不良反应较多且严重,包括寒战、

发热、头痛、恶心、呕吐、食欲减退等急性反应,以及肝肾功能异常、电解质紊乱(以低钾血症显著)、贫血和血栓性静脉炎等慢性反应。对于出现急性反应者,可于治疗前服用吡哆美辛、肌肉注射非那根或静脉滴注少量地塞米松。与此同时,为避免长期应用带来的药物不良反应,治疗过程中应严格监测血常规、电解质、肝肾功能等项指标,一旦出现异常应即刻加强补钾、保肝等对症治疗,不良反应严重或不能耐受的患者,需及时调整治疗方案。由于两性霉素B不易透过血-脑屏障,故临床也常用鞘内注射的方式使药物在脑脊液内快速达到有效浓度,以提高疗效^[18]。但鞘内给药存在出血、感染、神经损伤之风险,注射时还可能出现神经根刺激症状、轻瘫等,而且两性霉素B对神经组织具有一定不良反应,因此应用过程中应密切观察患者病情变化,一旦出现不良反应应立即停止注射。两性霉素B脂质体与静脉注射两性霉素B相比,不良反应小且疗效更佳^[19],但昂贵的费用使部分患者难以接受。(2)氟胞嘧啶:是一种嘧啶类似物,可干扰真菌DNA的合成,从而抑制细胞分裂。单药治疗易产生耐药,临床多与两性霉素B联合应用,两性霉素B使细胞膜通透性增加,氟胞嘧啶更易进入菌体,协同发挥杀菌作用,二者联合应用效果明显优于两性霉素B联合氟康唑^[20]。氟胞嘧啶易透过血-脑屏障且不良反应轻微,如胃肠道反应、皮疹、红细胞减少、肝肾功能轻度损害等,停药后症状即可缓解。(3)氟康唑:为三唑类抗真菌药物,通过抑制细胞色素P450活性,从而抑制真菌细胞膜麦角固醇的合成,破坏细胞膜,导致真菌死亡^[17]。氟康唑极易透过血-脑屏障,在脑脊液中浓度较高,但由于氟康唑属于抑菌药,其杀菌作用弱于两性霉素B,因此仅可用于两性霉素B诱导后的序贯治疗;该方案可有效利用两性霉素B起效迅速、杀菌作用强的优点,同时可避免不良反应较明显的两性霉素B的长期应用。氟康唑不良反应发生率较小,主要为胃肠道反应、皮疹等,肝肾功能损害多为短暂性,一般停药后即可恢复正常^[18]。(4)联合用药:对于隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的治疗更推荐联合用药。目前业已证实,两性霉素B联合氟胞嘧啶治疗新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎效果良好^[20],而在两性霉素B与氟胞嘧啶诱导治疗后再以氟康唑维持治疗则可以有效减少单药治疗的不良反应。目前,国际上推荐的联合治疗方案为多烯类杀菌药(如两性霉素B)联合氟胞嘧啶诱导

治疗2~4周,再以抑菌药(如氟康唑)维持治疗至少10周^[17,21]。对氟康唑耐药的患者,可选择伊曲康唑、伏立康唑、沙康唑和雷夫康唑作为二线维持治疗药物^[17]。(5)其他药物:棘球白素类药物,如米卡芬净可抑制 β -1,3-葡聚糖的合成,被认为对新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎有效,且具有较低的肾毒性作用,未来有可能替代两性霉素B成为治疗新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的首选药物^[17]。

2. 外科治疗 侧脑室-腹腔分流术是治疗隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎并发脑积水的有效方法。有研究显示,侧脑室-腹腔分流术同样可使未并发脑积水的难治性颅内高压患者获益,因为分流术在引流脑脊液的同时亦降低了致病性隐球菌荚膜多糖的浓度^[22]。对于难治性颅内高压患者应早期行侧脑室-腹腔分流术,对改善患者预后、降低病死率具有重大临床意义。

新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的严重程度和预后与受累部位、自身免疫状态、明确诊断时间、药物治疗方案、隐球菌种类^[1]、新型隐球菌对抗真菌药物的敏感性^[23]等因素相关。临床医师应提高对新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的认识,对于表现为头痛、发热、脑膜刺激征的患者,尤其是伴慢性疾病或免疫功能低下者,应警惕新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的可能,反复多次进行脑脊液细胞涂片,结合乳胶凝集试验和影像学检查结果以尽早明确诊断。对于诊断明确的患者须采取长期抗真菌药物联合治疗方案,必要时可行外科手术治疗,同时加强对症支持治疗,已获得症状改善的患者应定期复查,避免复发。

参 考 文 献

- [1] Li SS, Mody CH. Cryptococcus. Proc Am Thorac Soc, 2010, 7: 186-196.
- [2] Xu XG, Pan WH, Bi XL, Fang W, Chen M, Zhu Y, Zhou J, Zhou N, Pan B, Li M, Liao WQ, Qi ZT. Comparison of clinical features in patients with persistent and nonpersistent cryptococcal meningitis: twelve years of clinical experience in four centers in China. CNS Neurosci Ther, 2013, 19:625-631.
- [3] He JY, He HY, Meng ZH, Jin BF. Discussion of early diagnosis and curative effect of cryptococcal meningitis (30 cases report). Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi, 2007, 33:433-435. [何俊瑛, 何红彦, 孟兆华, 金便芳. 隐球菌性脑膜炎早期诊断及疗效探讨(附30例报道). 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33:433-435.]
- [4] Imwidthaya P, Egtasaeng C. Latex agglutination test for diagnosing cryptococcosis. J Med Assoc Thai, 1991, 74:454-458.
- [5] Wang LX, Shi LB, Chen WS, Xiao ZH, Cheng D. Detection of capsular polysaccharide antigen by latex agglutination test for early diagnosis of meningitis or pneumonia caused by

- Cryptococcus neoformans. Jian Yan Yi Xue, 2008, 23:55-57.[王露霞, 石凌波, 陈万山, 肖增璜, 成德. 乳胶凝集法检测隐球菌荚膜多糖抗原在隐球菌性脑膜炎和隐球菌性肺炎中的早期诊断价值. 检验医学, 2008, 23:55-57.]
- [6] Perfect JR. Fungal diagnosis: how do we do it and can we do better? Curr Med Res Opin, 2013, 29 Suppl 4:3-11.
- [7] Wang X, Liu RC, Liu QQ. Clinical application of indirect ELISA in rapid measurement of anti-Cryptococcus neoformans antigen. Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2004, 12:221-222.[王鑫, 刘瑞春, 刘青芹. 间接ELISA方法快速测量抗新型隐球菌抗体IgG的临床应用研究. 脑与神经疾病杂志, 2004, 12:221-222.]
- [8] Hao ZF, Ouyang XM, Mei KY, Zhou CH, Huang SZ. Cryptococcal granuloma of the right frontal lobe and related review of the literature. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2010, 10:488-492.[郝卓芳, 欧阳小明, 梅开勇, 周春辉, 黄世章. 右侧额叶隐球菌性肉芽肿及相关文献复习. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:488-492.]
- [9] Zhang XB, Yan XL, Tang F. Cryptococcal meningoencephalitis: a case report and literature review. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:876-881.[张学斌, 阎晓玲, 唐帆. 脑膜脑炎型隐球菌病:一例报告并文献复习. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:876-881.]
- [10] Matsumura M, Kawamura R, Inoue R, Yamada K, Kawano M, Yamagishi M. Concurrent presentation of cryptococcal meningoencephalitis and systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol, 2011, 21:305-308.
- [11] Zunt JR, Baldwin KJ. Chronic and subacute meningitis. Continuum (Minneapolis), 2012, 18(6 Infectious Disease): 1290-1318.
- [12] Pasco PM. Diagnostic features of tuberculous meningitis: a cross-sectional study. BMC Res Notes, 2012, 5:49.
- [13] Mete B, Saltoglu N, Vanli E, Ozkara C, Arsian F, Mert A, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R. Simultaneous cryptococcal and tuberculous meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. J Microbiol Immunol Infect, 2013.[Epub ahead of print]
- [14] Cohen DB, Zijlstra EE, Mukaka M, Kamphambale S, Scholing M, Waitt PI, Neuhann F. Diagnosis of cryptococcal and tuberculous meningitis in a resource-limited African setting. Trop Med Int Health, 2010, 15:910-917.
- [15] Zhang B, Lv K, Bao J, Lu CY, Lu ZQ. Clinical and laboratory factors in the differential diagnosis of tuberculous and cryptococcal meningitis in adult HIV-negative patients. Intern Med, 2013, 52:1573-1578.
- [16] Lan SH, Chang WN, Lu CH, Liu CC, Chang HW. Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. QJM, 2001, 94:247-253.
- [17] Gullo FP, Rossi SA, Sardi Jde C, Teodoro VL, Mendes-Giannini MJ, Fusco-Almeida AM. Cryptococcosis: epidemiology, fungal resistance, and new alternatives for treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32:1377-1391.
- [18] Xu N, Wen H, Chen JH. Recent development of drug therapy in cryptococcal meningitis. Zhongguo Zhen Jun Xue Za Zhi, 2006, 1:248-252.[徐楠, 温海, 陈江汉. 隐球菌性脑膜炎的药物治疗近况及进展. 中国真菌学杂志, 2006, 1:248-252.]
- [19] Clemons KV, Stevens DA. Comparison of fungizone, AmBisome, and Abelcet for treatment of systemic murine cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42:899-902.
- [20] Yao ZW, Lu X, Shen C, Lin DF. Comparison of flucytosine and fluconazole combined with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014.[Epub ahead of print]
- [21] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill R, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sprrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis, 2010, 50:291-322.
- [22] Liliang PC, Liang CL, Chang WN, Lu K, Lu CH. Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. Clin Infect Dis, 2002, 34:E64-68.
- [23] Lee CH, Chang TY, Liu JW, Chen FJ, Chen CC, Tang YF, Lu CH. Correlation of anti-fungal susceptibility with clinical outcomes in patients with cryptococcal meningitis. BMC Infect Dis, 2012, 12:361.

(收稿日期:2014-06-18)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

Glasgow 预后分级 Glasgow Outcome Scale(GOS)
 原发性中枢神经系统淋巴瘤
 primary central nervous system lymphoma(PCNSL)
 孕激素受体 progesterone receptor(PR)
 早期分泌抗原靶-6
 early secretory antigenic target-6(ESAT-6)
 造血干细胞 hematopoietic stem cells(HSCs)
 Barthel 指数 Barthel Index(BI)
 脂阿拉伯甘露糖 lipoarabinomannan(LAM)
 中脑导水管周围灰质 periaqueductal gray(PAG)
 肿瘤标志物免疫荧光染色-染色体荧光原位杂交

tumor marker immunostaining-fluorescence in situ hybridization(TM-iFISH)
 肿瘤干细胞 tumor stem cells(TSCs)
 肿瘤坏死因子- α tumor necrosis factor- α (TNF- α)
 重症肌无力 myasthenia gravis(MG)
 主要组织相容性复合物
 major histocompatibility complex(MHC)
 转化生长因子 transforming growth factor(TGF)
 自然杀伤T细胞 natural killer T lymphocyte(NKT)
 自身免疫性溶血性贫血
 autoimmune hemolytic anemia(AIHA)