

# 新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎 102 例 诊断与治疗经验

常艳宇 胡学强

**【摘要】 目的** 总结新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎临床特点,为早期诊断和有效治疗提供经验。**方法与结果** 回顾分析 102 例新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者临床特点,主要表现为缓慢进展的颅内高压症状、脑膜刺激征和脑神经损害症状,累及脑实质者可出现癫痫发作、偏瘫、精神障碍、共济失调等。新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎误诊率较高,尤其易误诊为结核性脑膜炎,对疑似患者,反复多次脑脊液细菌涂片、乳胶凝集试验和影像学检查相结合,可提高诊断准确性。两性霉素 B 与氟胞嘧啶诱导治疗后联合氟康唑维持治疗是目前临床常用治疗方案,可取得较好疗效,外科手术(如侧脑室-腹腔分流术)是治疗合并脑积水的新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的有效方法。**结论** 新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎临床表现缺乏特异性,极易误诊,对于疑似患者,应反复多次行脑脊液细菌涂片,结合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

## Experiences of diagnosis and treatment of 102 cases with 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】 Objective** To summarize the clinical manifestations and diagnostic and therapeutic strategies of 102 cases with cryptococcal meningitis and/or cryptococcal meningoencephalitis, and to improve the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis. **Methods** The clinical manifestations, diagnostic and therapeutic strategies and outcomes of 102 cases with cryptococcal meningitis and/or cryptococcal meningoencephalitis were analyzed retrospectively. **Results** The incidence of cryptococcal meningitis and/or cryptococcal meningoencephalitis raised in recent years. The signs of high intracranial pressure, meningeal irritation and cranial nerves impairment are the main clinical manifestations of cryptococcal meningitis, while seizures, hemiplegia, mental disorders and ataxia can occur when the brain parenchyma is involved. Cryptococcal meningitis and/or cryptococcal meningoencephalitis is easy to be misdiagnosed, especially misdiagnosed as tuberculous meningitis. Repeated cerebrospinal fluid (CSF) smear and latex agglutination test can ensure the diagnostic accuracy. Amphotericin B, flucytosine and fluconazole combined therapy is the most widely used therapeutic strategy at present, which has been proved to be effective; surgery operations (such as ventriculo-peritoneal shunt) are effective in the treatment of cryptococcal meningitis complicating hydrocephalus. **Conclusions** The diagnosis of cryptococcal meningitis and/or cryptococcal meningoencephalitis is difficult for its lack of specific clinical manifestations. Suspected patients should receive repeated CSF smear, latex agglutination test as well as imageological examination to make an accurate diagnosis. Combined, long-term antifungal therapy should be used immediately in confirmed cases, and surgery operations can be used in necessity to improve outcomes.

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

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.008

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)

新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎是临床常见的中枢神经系统真菌感染性病变,是由新型隐球菌感染脑膜和(或)脑实质引起的中枢神经系统亚急性或慢性炎症性改变,由于发病隐匿,早期诊断困难,极易误诊,若不能得到及时治疗,病残率和病死率较高。近年来,随着激素类药物、免疫抑制剂和广谱抗菌素的广泛应用,器官移植的普遍开展,获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病)患病率的增加等因素的影响,新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎发病率呈逐年升高趋势。为总结该病之发病特点及诊断与治疗经验,我们对2010年1月-2012年12月中山大学附属第三医院诊断与治疗的新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者的临床资料进行回顾,分析治疗方案制定过程和疗效,以期提高临床对该病的认识,为早期诊断与治疗提供依据。

### 临床资料

#### 一、一般资料

共102例新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者,男性72例,女性30例;发病年龄12~69岁,平均40岁;发病至明确诊断时间为5天至2年,平均53.57 d。其中,农民25例(24.51%)、工人19例(18.63%)、技术人员12例(11.76%)、商人8例(7.84%)、公务员9例(8.82%)、学生9例(8.82%)、退休和无业人员20例(19.61%);24例(23.53%)有鸟类或家禽接触史,分别为鸽子(10例次)、家禽(15例次)、其他鸟类(1例次)。(1)既往用药:13例患者(12.75%)发病时正在接受糖皮质激素治疗。其中10例行等效剂量低于20 mg/d泼尼松的糖皮质激素治疗时间超过3周、3例予等效剂量高于20 mg/d泼尼松的糖皮质激素治疗。有6例(5.88%)应用免疫抑制剂,分别为甲氨蝶呤(3例)、硫唑嘌呤(3例)、他克莫司(2例),以及环磷酰胺、来氟米特、吗替麦考酚酯、羟氯喹(各1例)。(2)既往疾病:既往体格健康者31例(30.39%),余合并高脂血症(6例)、2型糖尿病(7例)、高血压(8例)、陈旧性缺血性卒中(4例)、脑出血后遗症(3例)、系统性红斑狼疮(5例)、类风湿性关节炎(2例)、艾滋病(3例)、乙型肝炎(20例)、乙型肝炎性肝硬化(2例,其中失代偿期1例)、甲型肝炎(1例)、肺结核(7例)、肺曲霉菌感染(2例)、慢性阻塞性肺病(2例)、哮喘(2例)、肾病综合征(3例,其中肾功能不全2例)、慢性肾小球肾炎(1例)、先天性心脏病(2例,卵圆孔未闭和右心室双腔各1例)、

结核性脑膜炎(4例)、原发性癫痫(2例)、消化性溃疡(2例)、慢性贫血(2例)、肿瘤(2例,其中滤泡性淋巴瘤和肺癌各1例),以及重症肌无力、矽肺、脊髓灰质炎、精神分裂症、肝吸虫病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、过敏性紫癜、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退(各1例)。8例(7.84%)既往有外伤史(如颅脑创伤)或手术史(包括肾移植术、胃大部切除术、小肠憩室术、胸腺切除术、肺大泡切除术、子宫全切除术、左下肢骨折复位术)。不良嗜好有吸烟史24例、长期大量饮酒11例。

#### 二、临床表现

1. 发病形式 本组102例患者主要以亚急性(64例占62.75%)或慢性(31例占30.39%)发病,其中仅7例(6.86%)呈急性发病。

2. 临床症状 (1)首发症状:以头痛症状首发者55例,占53.92%,其次依次为发热伴头痛(27例占26.47%)、单纯发热(9例占8.82%)、头晕(3例占2.94%)、四肢抽搐(3例占2.94%)等,少数表现为精神症状(1例)、行走不稳(1例)、呕吐(1例)、失语和四肢乏力(1例)、后颈部疼痛(1例)、步态异常伴四肢不自主抖动(1例)。(2)一般症状:头痛99例(97.06%),以后枕部或全头部持续性胀痛为主,呈进行性加重;呕吐81例(79.41%),其中20例呈喷射状呕吐;发热83例(81.37%),以不规则中度热为主,体温最高达39.7℃;视力下降50例(49.02%),18例视力降至手动以下;眼球运动障碍31例(30.39%),27例视物重影、余4例眼球运动不到位;听力下降23例(22.55%),1例失聪;眼睑下垂5例(4.90%);意识障碍53例(51.96%),其中47例意识下降(嗜睡或昏迷)、6例谵妄,多呈短暂性意识减退,与高热或颅内高压有关,经脱水药物治疗后症状缓解,仍有5例呈持续进行性加重;伴精神症状14例(13.73%),如烦躁不安、乱语(8例)、幻视(4例)、淡漠(1例)、被害妄想(1例);全面性强直-阵挛发作13例(12.75%);小便失禁13例(12.75%);病程中乏力21例(20.59%),包括单侧肢体乏力(10例)、双下肢乏力(7例)、四肢无力(3例)和双上肢乏力(1例);肢体麻木、疼痛12例(11.76%),如单侧肢体麻木(6例)、肢端麻木(5例)、颈部和腹部麻木感(1例);失语4例(3.92%);眩晕13例(12.75%)。

3. 神经系统体征 本组102例患者颈项抵抗者101例(99.02%)、Kernig征阳性74例(72.55%)、Brudzinski征阳性26例(25.49%);脑神经损害表现

为视乳头水肿(55 例占 53.92%)、视乳头萎缩(18 例占 17.65%)、动眼神经损伤(17 例占 16.67%)、外展神经损伤(19 例占 18.63%)、面神经损伤(2 例占 1.96%)、前庭蜗神经损伤(20 例占 19.61%)、伸舌偏斜(2 例占 1.96%); 偏侧肢体瘫痪 10 例(9.80%)、病理征阳性 34 例(33.33%)、四肢不自主抖动 2 例(1.96%); 偏身感觉障碍 6 例(5.88%); 共济失调 8 例(7.84%); 饮水呛咳与吞咽困难 2 例(1.96%)、构音障碍 3 例(2.94%)、眼震 2 例(1.96%)、呃逆 1 例(0.98%)、眼球向上凝视 1 例(0.98%)、心率下降 1 例(0.98%)。神经系统定位诊断为脑膜受累(38 例占 37.25%), 以及脑膜和脑实质均受累(64 例占 62.75%)。

### 三、实验室检查

1. 脑脊液检查 所有患者于入院后 48 h 行腰椎穿刺术, 其中颅内压正常者 2 例、 $> 180 \sim 330 \text{ cm H}_2\text{O}$  ( $1 \text{ cm H}_2\text{O} = 9.81 \times 10^{-3} \text{ kPa}$ ) 者 23 例、 $> 330 \text{ mm H}_2\text{O}$  77 例; 外观无色透明 91 例、呈微黄略混浊 9 例、呈乳白色略混浊 2 例。(1) 常规检查: 白细胞计数( $2 \sim 1584$ )  $\times 10^6/\text{L}$ 、平均为  $160.22 \times 10^6/\text{L}$ , 正常 [ $0 \sim 5$ ]  $\times 10^6/\text{L}$  者 2 例、轻度升高 [ $> 5 \sim 50$ ]  $\times 10^6/\text{L}$  者 38 例、中度升高 [ $> 50 \sim 200$ ]  $\times 10^6/\text{L}$  38 例、重度升高 ( $> 200 \times 10^6/\text{L}$ ) 24 例; 淋巴细胞比例 0.01 ~ 0.98、平均为 0.68, 其中 56 例淋巴细胞比例  $> 0.70$ , 2 例淋巴细胞计数  $> 500 \times 10^6/\text{L}$ 。(2) 化合物检查: 蛋白定量 0.08 ~ 3.96 g/L、平均为 0.90 g/L, 蛋白定量下降 ( $< 0.15 \text{ g/L}$ ) 5 例、正常 (0.15 ~ 0.40 g/L) 21 例、轻度升高 ( $> 0.40 \sim 1 \text{ g/L}$ ) 者 47 例、明显升高 ( $> 1 \text{ g/L}$ ) 29 例; 葡萄糖为 0.04 ~ 3.97 mmol/L、平均为 1.82 mmol/L, 葡萄糖降低 ( $< 2.50 \text{ mmol/L}$ ) 76 例、正常 (2.50 ~ 4 mmol/L) 26 例; 氯化物 99 ~ 134 mmol/L、平均 117 mmol/L, 氯化物降低 ( $< 121 \text{ mmol/L}$ ) 者 75 例、正常 (121 ~ 129 mmol/L) 者 26 例、轻度升高 (134 mmol/L) 1 例。(3) 病原学检查: 入院后首次脑脊液细胞涂片即可见新型隐球菌生长者 45 例; 经反复多次细胞涂片发现新型隐球菌者 101 例; 反复检测仍呈阴性者 1 例, 后经脑脊液细菌培养可见新型隐球菌生长而明确诊断。本组有 71 例患者行脑脊液新型隐球菌培养, 其中 56 例阳性; 7 例经乳胶凝集试验检测新型隐球菌荚膜多糖抗原, 均呈阳性; 1 例肺部结节患者经结节组织活检术病理证实为新型隐球菌感染。

2. 血清学检查 (1) 炎性指标: 本组有 85 例患者入院后 48 h 内血清 C-反应蛋白为 0 ~ 221 mg/L、平

均 23.82 mg/L, 其中 34 例升高 ( $> 15 \text{ mg/L}$ ), 其余均于正常参考值范围; 91 例红细胞沉降率 3 ~ 115 mm/h、平均为 36 mm/h, 其中 65 例增快 (男性  $> 15 \text{ mm/h}$ 、女性  $> 20 \text{ mm/h}$ ), 其余均于正常参考值范围。(2) 感染免疫学: 49 例行血清补体 C3、C4 和总补体 (CH50) 检测, C3 为 0.25 ~ 2.32 g/L、平均 1.29 g/L, 其中 7 例降低 ( $< 0.80 \text{ g/L}$ )、27 例正常 (0.80 ~ 1.60 g/L)、15 例升高 ( $> 1.60 \text{ g/L}$ ); C4 为 0.06 ~ 0.83 g/L、平均 0.35 g/L, 1 例降低 ( $< 0.10 \text{ g/L}$ )、32 例正常 (0.10 ~ 0.40 g/L)、16 例升高 ( $> 0.40 \text{ g/L}$ ); CH50 21 ~ 70 g/L、平均 51.41 g/L, 1 例降低 ( $< 23 \text{ g/L}$ )、14 例正常 (23 ~ 46 g/L)、34 例升高 ( $> 46 \text{ g/L}$ )。48 例行血清 IgG、IgA、IgM 检测, IgG 为 5.76 ~ 33.15 g/L、平均 11.62 g/L, 其中 6 例降低 ( $< 8 \text{ g/L}$ )、37 例正常 (8 ~ 16 g/L)、5 例升高 ( $> 16 \text{ g/L}$ ); IgA 为 0.61 ~ 6.92 g/L、平均为 2.48 g/L, 2 例降低 ( $< 0.70 \text{ g/L}$ )、34 例正常 (0.70 ~ 3.30 g/L)、12 例升高 ( $> 3.30 \text{ g/L}$ ); IgM 为 0.02 ~ 3.66 g/L、平均 1.17 g/L, 6 例降低 ( $< 0.50 \text{ g/L}$ )、40 例正常 (0.50 ~ 2.20 g/L)、2 例升高 ( $> 2.20 \text{ g/L}$ )。7 例血清 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 为 18.56 ~ 102.30 nmol/L、平均 59.98 nmol/L, 其中 3 例  $< 75 \text{ nmol/L}$ 。46 例行自身免疫抗体检测患者中 35 例呈阴性反应, 其中 7 例抗核抗体 (ANA) 阳性 (4 例为系统性红斑狼疮)、3 例抗干燥综合征 A (SSA) 抗体阳性、1 例抗干燥综合征 B (SSB) 抗体阳性、2 例抗核周型中性粒细胞胞质抗体 (pANCA) 阳性 (1 例为非系统性红斑狼疮)。

### 四、影像学检查

1. CT 检查 本组共计 56 例患者 (54.90%) 行头部 CT 检查, 12 例无明显异常, 其余 44 例中 27 例呈脑积水表现、25 例脑膜强化、22 例脑实质显示低密度影。本组有 29 例患者 (28.43%) 胸部 CT 提示肺部真菌感染。

2. MRI 检查 共 74 例患者 (72.55%) 行头部 MRI 检查, 无明显异常者 1 例、脑积水 30 例、脑实质异常信号 45 例、脑实质假性黏液性囊肿 3 例、脑实质脓肿 3 例、脑膜肉芽肿 1 例、脊髓炎 1 例; 增强扫描提示 3 例存在颅内动脉炎征象。

### 五、诊断与治疗

本组有 34 例患者 (33.33%) 初诊时分别被误诊为结核性脑膜炎 (17 例)、病毒性脑膜炎 (6 例)、化脓性脑膜炎 (3 例)、颈椎病 (2 例)、缺血性卒中 (2 例), 以及脊髓炎、颅内转移瘤、神经精神狼疮、突发性耳聋 (各 1 例)。所有患者均接受抗真菌药物治疗 (表

表1 本组102例患者抗真菌药物治疗方案疗效评价

Table 1. Therapeutic evaluation of antifungal treatment of 102 cases

Treatment	N	Effective case (%)			Ineffective case (%)	Death case (%)	Average hospitalization time (d)
		Cured	Improved	Total			
AmB + 5-FC + FCZ	51	17 (33.33)	31 (60.78)	48 (94.11)	3 (5.88)	0 (0.00)	139.47
5-FC + FCZ	31*	16 (51.61)	8 (25.81)	24 (77.42)	7 (22.58)	1 (3.23)	100.66
AmB + 5-FC	7	1 (14.29)	2 (28.57)	3 (42.86)	4 (57.14)	0 (0.00)	77.14
AmB + FCZ	3	1 (33.33)	1 (33.33)	2 (66.67)	1 (33.33)	0 (0.00)	97.00
FCZ	6	2 (33.33)	1 (16.67)	3 (50.00)	2 (33.33)	1 (16.67)	35.17
AmB + 5-FC + FCZ + VRC	3	2 (66.67)	1 (33.33)	3 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	273.33

\*One case died 24 h after admission and was excluded. AmB, amphotericin B, 两性霉素B; 5-FC, flucytosine, 氟胞嘧啶; FCZ, fluconazole, 氟康唑; VRC, voriconazole, 伏立康唑

1),即两性霉素B(AmB)联合氟胞嘧啶(5-FC)或氟康唑(FCZ)。两性霉素B与氟胞嘧啶联合治疗时,两性霉素B达有效剂量后改为氟康唑维持治疗者51例(50%)、氟胞嘧啶联合氟康唑治疗者32例(31.37%)、两性霉素B联合氟胞嘧啶治疗者7例(6.86%)、两性霉素B联合氟康唑治疗者3例(2.94%)、氟康唑单药治疗者6例(5.88%),以及两性霉素B联合氟胞嘧啶、氟康唑和伏立康唑(VRC)治疗者3例(2.94%,其中2例因肺部曲霉菌感染加用伏立康唑)。本组有4例(3.92%)行两性霉素B鞘内注射治疗。

抗真菌药物治疗期间辅助应用脱水、降低颅内压和神经保护等对症支持治疗,12例同时予以糖皮质激素以控制原发病(1例)或减少两性霉素B不良反应(11例)。本组有36例患者并发脑积水,其中20例因内科治疗效果欠佳改行侧脑室-腹腔分流术(15例)、脑室外引流术(5例)、腰大池引流术(2例)或腰大池-腹腔分流术(1例)。

本组患者住院时间1~215 d、平均为119.52 d。疗效评价显示(表1),治愈(临床症状消失、连续3次脑脊液细胞涂片和真菌培养阴性并稳定4周以上)39例(38.24%);好转(临床症状改善或脑脊液细胞涂片和真菌培养可疑阳性)44例(43.14%);无效(临床症状无改善或恶化)17例(16.67%);死亡2例(1.96%),其中1例入院后24 h即死亡。出院时遗留症状主要有视力下降(18例占17.65%)、复视(4例占3.92%)、听力下降(6例占5.88%)、肢体肌力下降(7例占6.86%)、轻微头痛(9例占8.82%),以及共济失调、排尿困难、记忆力减退、肢体麻木感(各1例占0.98%)。

## 讨 论

新型隐球菌是一种土壤真菌,鸽子及其他禽类可为其中间宿主,主要存在于鸽子及其他禽类粪便或被其粪便污染的土壤中,因此鸽子及其他禽类饲养者和与土壤接触密切的农民发病率高于一般人群。新型隐球菌为条件致病菌,可存在于人体体表、口腔和粪便中,通过呼吸道侵入肺部,在肺部形成“胶冻”样结节状病灶,当机体免疫力降低时可经血行播散进入中枢神经系统,引起新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎,少数患者亦可经鼻黏膜直接扩散进入中枢神经系统<sup>[1]</sup>。

郭爱华和胡学强<sup>[2]</sup>对中山大学附属第三医院1995年1月-2004年1月共10年间诊断与治疗的101例新型隐球菌感染患者进行回顾分析,其中仅2010年1月-2013年12月共4年间即有102例,在一定程度上提示了新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的发病率呈逐年升高之趋势。新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎好发于以下人群:糖皮质激素或免疫抑制剂治疗、器官移植、艾滋病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、慢性消耗性疾病(如糖尿病、高血压、肺结核、重大手术或外伤后)患者<sup>[3]</sup>。与国外文献报道的多发生于艾滋病患者不同<sup>[1]</sup>,我国此类情况所占比例较小。新型隐球菌脑膜炎和(或)脑炎以男性好发<sup>[4]</sup>,本研究也与这一结论相符(男女比例为2.40:1),究其原因可能与性激素对免疫应答的调节作用导致不同性别宿主免疫反应不同有关。

新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎发病隐匿,病程缓慢,临床表现主要以颅内高压症状(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), 颅内高压引起的脑神经损害(视神经、动眼神经、外展神经、面神经和前庭蜗神经受累)为主, 其中视神经损害最为常见, 其次为前庭蜗神经; 若累及脑实质则可出现癫痫发作、偏瘫、精神障碍、共济失调等症状。

新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者腰椎穿刺脑脊液压力升高, 白细胞计数轻至中度升高, 蛋白定量升高、葡萄糖和氯化物降低。本组有 100 例(98.04%)呈颅内压升高, 其中 75 例  $> 330 \text{ mm H}_2\text{O}$ , 符合新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎颅内压明显升高特点; 脑脊液白细胞计数和蛋白定量轻至中度升高, 氯化物和葡萄糖下降, 均符合新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的特点。首次脑脊液细胞涂片阳性检出率仅约 44.12%(45/102), 反复多次检测后阳性检出率接近 100%。脑脊液细胞涂片墨汁染色简单、迅速, 是诊断新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的重要方法, 但其敏感性较低<sup>[5]</sup>, 反复多次检测, 增加了诊断难度; 而脑脊液新型隐球菌培养耗时长且由于生长缓慢, 敏感性亦较低, 临床诊断过程中应与脑脊液细胞涂片相结合以增加阳性检出率, 并可配合药敏试验。本组仅少数病例(7 例)行乳胶凝集试验检测新型隐球菌荚膜多糖抗原, 均呈阳性反应, 提示该项试验具有较高的敏感性, 但罹患免疫性疾病的患者可出现假阳性<sup>[6]</sup>。有研究显示, 患者病情严重程度与新型隐球菌抗原滴度相关, 乳胶凝集试验对预后评价具有较好的临床价值, 且简便、快捷、敏感性高, 可考虑广泛用于新型隐球菌脑膜炎和(或)脑炎的诊断<sup>[7]</sup>。血清 C-反应蛋白和红细胞沉降率均为非特异性炎症标志物, 在各种急慢性炎症反应、免疫性疾病、创伤、恶性肿瘤中均有表达, C-反应蛋白亦可用于鉴别细菌性和非细菌性感染<sup>[8]</sup>。在本研究中, 新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者血清 C-反应蛋白和红细胞沉降率正常或轻度升高, 因受其他感染因素的影响较大, 与疾病严重程度无明显关联性, 故对新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的诊断意义不明显。以补体等体液免疫因子和巨噬细胞、中性粒细胞反应为主的先天性免疫, 以及以辅助性 T 细胞(Th1 和 Th17)反应为主的获得性免疫, 在新型隐球菌的清除过程中发挥重要作用, 尤其是宿主免疫功能在新型隐球菌感染中具有重要意义。有研究表明, 系统性红斑狼疮患者易罹患新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎, 不仅与应用糖皮质激素或免疫抑制剂有关, 同时还与患者自身

免疫系统功能异常有关<sup>[9]</sup>; 本研究也有部分非自身免疫反应性疾病患者检出自身免疫抗体, 提示新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎不仅可因免疫功能低下而致病, 还可能与患者体内免疫功能异常和新型隐球菌易感性存在关联性。有观点认为, 新型隐球菌的荚膜多糖成分——葡萄糖醛酸木糖甘露聚糖(GXM)和半乳糖木糖甘露聚糖(GalXM)具有潜在的免疫调节作用<sup>[10]</sup>。本组患者较少出现体液免疫球蛋白或补体水平异常, 由于不同个体之间细胞免疫和体液免疫功能差异较大, 目前的检查方法尚无法完全评价患者自身免疫系统功能, 也使得其对新型隐球菌感染的诊断与预后评价受到限制。

研究表明, 体内的维生素 D 水平与多种疾病相关, 包括感染性疾病, 血清 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>水平  $< 75 \text{ nmol/L}$  的患者感染、免疫性疾病、肿瘤、糖尿病、心脑血管疾病或神经变性病的发病率和病死率较高<sup>[11]</sup>。本组仅 7 例患者行血清 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>检测, 其中 4 例低于正常参考值范围, 因此有必要在临床广泛开展血清 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>筛查, 以研究其对新型隐球菌脑膜炎和(或)脑炎发病率和患者预后的影响。

在本研究中, 约 33.33% 患者(34/102)初诊误诊, 推迟了抗真菌药物的治疗时机, 甚至接受了错误的治疗。主要与以下因素有关: (1)临床症状缺乏特异性, 主要以头痛、发热等发病, 极易误诊为流行性感、上呼吸道感染或其他中枢神经系统感染性疾病。(2)多合并基础疾病, 如本组有 1 例合并系统性红斑狼疮的患者误诊为神经精神狼疮、1 例肺癌患者误诊为颅内转移瘤, 而肺结核则易误诊为结核性脑膜炎等。(3)脑脊液细胞涂片墨汁染色阳性检出率低, 部分患者需反复多次检测才能发现新型隐球菌。(4)部分医疗机构对新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎缺乏认识。本研究常见误诊疾病为结核性脑膜炎, 这是由于二者的临床症状和脑脊液变化具有较多相似之处, 均可存在肺部病灶, 极易混淆。鉴别诊断可以通过以下几方面: 新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎以男性好发, 视力和听力下降常见, 腰椎穿刺脑脊液压力明显升高, 白细胞计数、蛋白定量多低于结核性脑膜炎, 葡萄糖亦明显低于结核性脑膜炎<sup>[12]</sup>; 以脑脊液细胞涂片墨汁染色发现新型隐球菌、乳胶凝集试验阳性为鉴别诊断依据。

本研究采用的抗真菌药物治疗方案: (1)两性霉素 B 和氟胞嘧啶诱导治疗后再联合氟康唑维持治

疗,可在有效利用两性霉素B起效迅速、杀菌作用强优势的同时,减少药物剂量和不良反应,取得较好疗效。(2)氟胞嘧啶联合氟康唑适用于症状较轻的患者,氟康唑的杀菌能力较两性霉素B弱,但药物不良反应较小,本研究采用此方案治疗者的有效率略低于两性霉素B。(3)两性霉素B与氟胞嘧啶具有协同作用,联合应用效果优于两性霉素B联合氟康唑<sup>[13]</sup>,但本研究采用此方案的病例数较少,无法有效评价其疗效。外科治疗,尤其是侧脑室-腹腔分流术是治疗合并脑积水的新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的有效方法,本研究其有效率达80%(16/20)。有研究认为,侧脑室-腹腔分流术同样可使未出现脑积水的难治性颅内高压性新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎患者获益,因为在引流脑脊液的同时也降低了致病性新型隐球菌荚膜多糖水平<sup>[14]</sup>。但是,由于外科手术存在出血、感染等风险,目前仅适用于内科治疗效果较差的脑积水患者。提示对难治性颅内高压患者应早期应用侧脑室-腹腔分流术,提高手术技术、加强术后护理对改善患者预后、降低病死率有益。

新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎严重程度和预后与受累部位、自身免疫状态、明确诊断时间、抗真菌药物治疗方案、隐球菌类型、新型隐球菌对抗真菌药物的敏感性等因素有关<sup>[1]</sup>。临床应提高对新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的认识,对出现头痛、发热、脑膜刺激征,尤其是伴慢性疾病或免疫功能降低的患者,应警惕新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎的可能,需反复多次行脑脊液细胞涂片检测,结合乳胶凝集试验和影像学检查以尽早明确诊断。对于诊断明确的患者应采用抗真菌药物联合、长期治疗方案,必要时可积极采取外科手术治疗其并发症,同时加强对症支持治疗,对症状改善或痊愈者应定期复查,避免复发。

#### 参 考 文 献

- [1] Li SS, Mody CH. Cryptococcus. Proc Am Thorac Soc, 2010, 7: 186-196.
- [2] Guo AH, Hu XQ. Chinal presentation of cryptococcosis: an analysis of 101 cases. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2005, 38: 445-447.[郭爱华, 胡学强. 新型隐球菌颅内感染101例临床特点及诊断. 中华神经科杂志, 2005, 38:445-447.]
- [3] Wang YC, He JY, Bu H, Zou YL, Ding WT. Cryptococcal meningitis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:16-23.[王云灿, 何俊瑛, 卜晖, 邹月丽, 丁文婷. 新型隐球菌性脑膜炎. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:16-23.]
- [4] Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, Pappas PG, Thomas C, Reingold A, Rothrock G, Hutwagner LC, Schuchat A, Brandt ME, Pinner RW; Cryptococcal Active Surveillance Group. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus - infected persons. J Infect Dis, 1999, 179:449-454.
- [5] He JY, He HY, Meng ZH, Jin BF. Discussion of early diagnosis and curative effect of cryptococcal meningitis (30 cases report). Zhongguo Shen Jing 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.]
- [6] 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.]
- [7] Perfect JR. Fungal diagnosis: how do we do it and can we do better? Curr Med Res Opin, 2013, 29 Suppl 4:3-11.
- [8] Lan J. Chinal analysis of the determination significance of procalcitonin and C - reactive protein in intracranial infection. Zhongguo Dang Dai Yi Yao, 2012, 19:46-47.[蓝进. 颅内感染性疾病中降钙素原与C-反应蛋白测定意义临床分析. 中国当代医药, 2012, 19:46-47.]
- [9] 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.
- [10] Vecchiarelli A, Pericolini E, Gabrielli E, Kenno S, Perito S, Cenci E, Monari C. Elucidating the immunological function of the Cryptococcus neoformans capsule. Future Microbiol, 2013, 8: 1107-1116.
- [11] Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: update 2013. From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. Dermatoendocrinol, 2013, 5:331-347.
- [12] 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.
- [13] 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]
- [14] 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.

(收稿日期:2014-06-18)