

# 新型隐球菌性脑膜炎 26 例临床观察

胡微微 赵玉武 潘庆春 奚敏 汤正好 臧国庆

**【摘要】** 目的 观察新型隐球菌性脑膜炎的临床特点,总结分析其临床表现、实验室检查、鉴别诊断与治疗原则,探讨新型隐球菌性脑膜炎治疗进展。方法 对 26 例新型隐球菌性脑膜炎患者的临床资料进行回顾,总结其治疗经验。结果 所有患者均表现为头痛、发热,脑脊液乳胶凝集试验阳性,其中 21 例脑脊液墨汁染色可见新型隐球菌生长。经两性霉素 B 联合氟胞嘧啶、氟康唑治疗,总有效率达 76.92%(20/26);4 例早期采用两性霉素 B 联合伏立康唑治疗的患者症状与体征明显改善。结论 新型隐球菌性脑膜炎误诊率高,脑脊液乳胶凝集试验阳性有助于早期明确诊断,可减少误诊率。两性霉素 B、氟胞嘧啶、氟康唑均为一线抗真菌药物,联合用药可提高疗效。

**【关键词】** 脑膜炎,隐球菌性; 两性霉素 B; 药物治疗,联合

## Clinical analysis of 26 cases with cryptococcal meningitis

HU Wei-wei, ZHAO Yu-wu, PAN Qing-chun, XI Min, TANG Zheng-hao, ZANG Guo-qing

Department of Infectious Diseases, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: ZANG Guo-qing (Email: zangguoqing@126.com)

**【Abstract】 Objective** To study the clinical features of cryptococcal meningitis (CM) and summarize its clinical manifestations, laboratory data, differential diagnosis and treatment, so as to discuss the treatment progress of CM. **Methods** Clinical data of 26 cases with CM were retrospectively analyzed, and the treatment experiences were summarized. **Results** All patients had headache and fever, and were positive for cerebrospinal fluid (CSF) latex agglutination test. Twenty-one patients' CSF smear were found *Cryptococcus neoformans*. Almost 76.92% (20/26) of patients were cured or became better after receiving combined treatment of amphotericin B, flucytosine and fluconazole. The symptoms and signs of 4 patients who received combined treatment of amphotericin B and voriconazole were greatly improved. **Conclusions** CM can prone to be misdiagnosed at early stage. CSF smear and fungi culture are beneficial to the diagnosis. Latex agglutination test is a quick and easy examination to reduce the misdiagnosis rate of CM. The combination of amphotericin B, flucytosine and fluconazole is effective for the treatment of CM.

**【Key words】** Meningitis, cryptococcal; Amphotericin B; Drug therapy, combination

新型隐球菌性脑膜炎是新型隐球菌感染引起的临床常见的中枢神经系统真菌感染性疾病,是严重危害人类健康的深部真菌病。近年来,随着广谱抗生素的大量应用,移植手术的广泛开展,皮质激素和免疫抑制剂的应用,以及获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病)和肿瘤患病率的不断升高,新型隐球菌性脑膜炎之发病率呈逐渐升高之趋势。新型隐球菌性脑膜炎临床表现复杂,发病早期易误诊或漏诊,晚期缺乏有效的药物治疗,因此病

死率极高。上海交通大学附属第六人民医院感染科 2008 年 1 月—2014 年 2 月共诊断与治疗 26 例经病原学检查明确诊断的新型隐球菌性脑膜炎患者,现对其临床资料进行分析与总结。

## 资料与方法

### 一、病例选择标准

1. 诊断依据 具有头痛等脑膜炎临床表现;脑脊液细胞计数、细胞分类和常规生化指标均符合脑膜炎改变。

2. 明确诊断依据 脑脊液墨汁染色可见新型隐球菌生长,脑脊液乳胶凝集试验阳性和(或)真菌培养阳性。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.009

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院感染科

通讯作者:臧国庆 (Email:zangguoqing@126.com)

3. 纳入与排除标准 在急性、亚急性或慢性脑膜炎基础上,脑脊液墨汁染色和(或)细胞培养可见新型隐球菌生成和(或)脑脊液乳胶凝集试验阳性。

## 二、一般资料

共26例患者,男性14例,女性12例;年龄21~64岁,平均为(40.95±13.05)岁;15例呈急性病程、7例呈亚急性病程、4例呈慢性病程。其中9例合并基础疾病,如自身免疫性溶血性贫血(1例)、糖尿病(3例)、淋巴结结核(1例)、慢性乙型肝炎(2例)、艾滋病(2例),2例被误诊为结核性脑膜炎,临床表现为头痛、发热、脑膜刺激征阳性,1例既往有肺结核病史。所有患者腰椎穿刺脑脊液压力和蛋白定量升高,葡萄糖和氯化物略降低,病原学检查未见真菌或结核分枝杆菌生长且抗结核药物治疗无效,经脑脊液乳胶凝集试验阳性而明确诊断。

1. 临床表现 均表现为进行性加重的头痛,同时伴呕吐(18例占69.23%)、抽搐(8例占30.77%)、低至中度发热(22例占84.62%)、意识障碍(7例占26.92%)。其中,脑膜刺激征阳性18例(69.23%)、病理征阳性7例(26.92%)、视力下降或复视4例(15.38%)、眼球外展受限6例(23.08%)。

2. 实验室检查 所有患者腰椎穿刺脑脊液压力均高于正常值范围,其中20例>300~400 mm H<sub>2</sub>O(1 mm H<sub>2</sub>O=9.81×10<sup>-3</sup> kPa),余6例>400 mm H<sub>2</sub>O;21例白细胞计数<100×10<sup>9</sup>/L,5例为(100~200)×10<sup>9</sup>/L;4例蛋白定量为0.32~0.45 g/L,18例>0.45~1 g/L,余4例>1~2.76 g/L;22例葡萄糖水平为1~2.50 mmol/L,4例>2.50~3.30 mmol/L;23例氯化物89~119 mmol/L,3例>119~130 mmol/L。脑脊液墨汁染色21例可见新型隐球菌生长,26例脑脊液乳胶凝集试验均呈阳性反应。

3. 影像学检查 本组26例患者中24例入院后行头部CT或MRI检查,无异常发现10例、脑室扩大8例、脑实质低密度影5例、脑积水5例。

## 三、治疗与转归

1. 药物治疗 本组有5例患者因经济拮据放弃治疗,其余21例均予以两性霉素B静脉滴注,辅助氟康唑(200~400 mg/d)和氟胞嘧啶(5-FC)口服,同时予以脱水、神经营养等对症治疗。其中4例于疾病早期静脉滴注两性霉素B联合伏立康唑(200 mg, 1次/12 h,首剂加倍),连续治疗2周后调整为两性霉素B、氟胞嘧啶和氟康唑口服。应用两性霉素B时需避光并缓慢静脉滴注(6~8 h),首日治疗剂量为

1 mg、次日为2 mg、第3天增至5 mg,以后每日增加5 mg,直至0.30~0.50 mg/(kg·d),最大剂量不超过30 mg/d,总剂量为3000~4000 mg。为减少两性霉素B不良反应和静脉炎发生率,可同时予以地塞米松1~2 mg静脉滴注。氟胞嘧啶口服剂量为100~150 mg/(kg·d),3次/d,疗程2~3个月;氟康唑口服剂量为200~400 mg/d,疗程2~3个月。

2. 转归 本组21例患者治疗后2例痊愈、18例好转、1例死亡,总有效率为76.92%(20/26)。

3. 药物不良反应 两性霉素B治疗过程中的不良反应主要为寒战(2例)、消化系统症状(6例)、静脉炎(18例)、深静脉血栓形成(2例)、重度低钾血症(15例)、肝功能损害(5例)和心肌损害(8例)。

## 四、新型隐球菌性脑膜炎与结核性脑膜炎鉴别诊断

新型隐球菌性脑膜炎与结核性脑膜炎由于临床表现和脑脊液改变相似,常易误诊而延误抗真菌治疗,并因误用糖皮质激素类药物而致病情加重。结核性脑膜炎的病原学检查如脑脊液抗酸染色、结核分枝杆菌培养阳性率低,影响早期诊断。治疗时机、抗真菌药物的选择直接影响患者预后,因此识别新型隐球菌性脑膜炎和结核性脑膜炎之发病特点对二者,特别是新型隐球菌性脑膜炎患者的早期诊断具有重要临床意义<sup>[1]</sup>。

1. 临床表现 新型隐球菌性脑膜炎患者多以头痛为首发症状,发病初期呈阵发性头痛,逐渐演变为持续性并日益加重的剧烈头痛伴呕吐;发热程度相对较低,部分患者可无发热症状,头痛剧烈程度与发热不平行;颅内高压症状十分明显,脑神经受损症状出现在疾病早期,与结核性脑膜炎明显不同。结核性脑膜炎患者大多呈急性病程,发热常见,病程中可伴明显的全身中毒表现,视乳头水肿不明显。

2. 脑脊液改变 与结核性脑膜炎相比,隐球菌性脑膜炎患者脑脊液压力明显升高、葡萄糖明显降低,病程较长者蛋白定量亦显著升高,一般预后不良。脑脊液白细胞计数二者无显著差异。血清乳胶凝集试验诊断准确率几乎可达100%。

3. 病理学和影像学改变 结核性脑膜炎和新型隐球菌性脑膜炎皆可累及脑膜、脑实质,并形成脑实质肉芽肿;累及软脑膜时可导致弥漫性炎症性改变,大量纤维蛋白渗出,沉积于颅底蛛网膜下隙而形成颅底粘连和脑膜增厚、钙化,CT或MRI表现为

颅底各脑池、外侧裂模糊不清、脑池变窄,增强后病灶呈明显强化表现<sup>[2-5]</sup>。

## 讨 论

新型隐球菌广泛存在于自然界中,主要在鸽粪和被鸽粪污染的土壤中大量存在。通过呼吸道侵入人体,亦可通过皮肤黏膜或肠道侵入人体,易发生在免疫功能低下患者中。本组 26 患者中 9 例既往有结核病、糖尿病、艾滋病等免疫功能障碍或缺陷,其中部分患者曾应用过皮质激素,表明免疫功能低下为易感因素之一。新型隐球菌性脑膜炎以头痛、发热、脑膜刺激征为典型临床特点,大多数患者脑脊液压力明显升高,白细胞计数轻至中度增加且以淋巴细胞为主,葡萄糖和氯化物降低,尤以葡萄糖降低更为显著。

新型隐球菌性脑膜炎的明确诊断仍依赖于病原学检查,如脑脊液墨汁染色寻找新型隐球菌、真菌培养和乳胶凝集试验。由于新型隐球菌性脑膜炎发病早期缺乏特异性,且脑脊液细胞涂片和普通染色或真菌培养阳性检出率较低<sup>[6]</sup>,给临床诊断带来困难,易延误病情。脑脊液乳胶凝集试验简捷、准确率较高,可以作为早期诊断依据<sup>[7]</sup>,评价疗效和预后。脑脊液乳胶凝集试验显示,新型隐球菌荚膜多糖抗原以乳胶颗粒为载体,其表面结合抗新型隐球菌抗体,形成致敏乳胶悬液,若标本中含有一定量的新型隐球菌荚膜多糖抗原,则可产生肉眼可见的凝集反应颗粒,抗原-抗体结合滴度 $>1:8$ 具有诊断价值。本组 26 例患者脑脊液乳胶凝集试验均呈阳性反应,经积极的抗真菌治疗后不同程度下降。因此,我们推荐脑脊液乳胶凝集试验作为常规实验室检查项目,避免发生早期漏诊。由于脑脊液抗酸染色对结核分枝杆菌的阳性检出率极低,且其培养时间长,故临床上多以诊断性抗结核药物治疗为主要诊断方法;近年来,随着实验室检测技术的进步,T 细胞免疫斑点试验(T-SPOT)、结核分枝杆菌聚合酶链反应(TB-PCR)等项实验室技术逐渐在临床普及,增加了结核性脑膜炎的诊断依据。

新型隐球菌性脑膜炎患者以明确诊断后的 2~4 周病死率较高,此与颅内压显著升高密切相关,因此降低颅内压是降低早期病死率、减少病残率的关键。除常规予甘露醇、甘油果糖外,早期应用白蛋白联合呋塞米可在一定程度上减轻脑水肿程度,为后期治疗争取时间。新型隐球菌性脑膜炎的治疗

药物包括两性霉素 B、氟胞嘧啶、氟康唑等。两性霉素 B 为首选抗真菌药物且较少产生耐药性,但药物不良反应严重,本组患者不良反应包括注射时寒战、发热、恶心、静脉炎,严重者可伴肝肾功能和心肌损害、低血压等。因此,应从低剂量开始、逐渐加量以减少药物不良反应。氟胞嘧啶对新型隐球菌具有抑菌作用,高浓度时也可发挥杀菌功效,主要抑制真菌之嘧啶代谢,以及核糖核酸和蛋白质合成;单药治疗易产生耐药性,故主张采用联合治疗。氟康唑可特异性抑制新型隐球菌细胞膜麦角固醇的合成,从而抑制其生长、减弱毒性,在脑脊液中可达较高浓度,常联合应用。由于新型隐球菌性脑膜炎的疗程较长,单一用药易产生耐药性,效果欠佳,且上述药物药理学作用机制各不相同,宜联合用药以减少不良反应、提高疗效。国内有学者提出,新型隐球菌性脑膜炎的治疗应分为初期和维持治疗两个阶段,对于重症患者应联合应用抗真菌药物<sup>[8]</sup>。近年来,伊曲康唑在新型隐球菌性脑膜炎的治疗过程中逐渐受到重视,不仅可以防止复发,而且适用于早期或难治性病例的治疗<sup>[9-10]</sup>。伊曲康唑单药治疗之疗效与两性霉素 B 联合氟胞嘧啶或伊曲康唑联合氟胞嘧啶无明显差异,但患者依从性更佳且具有协同性,尤其适用于无法耐受两性霉素 B 的患者。两性霉素 B、氟胞嘧啶和伊曲康唑三药联合应用的治疗效果优于两性霉素 B 联合氟胞嘧啶,不仅可以明显缩短总疗程,减少两性霉素 B 剂量,使低钾血症、肝肾功能损害、发热、贫血、静脉炎等不良反应发生率降低、患者依从性提高,同时还可以缩短脑脊液乳胶凝集试验转阴时间、提高治愈率、防止复发。

新型隐球菌性脑膜炎发病率呈逐年升高之趋势,尽管各种新药的临床应用使治愈率和好转率逐渐升高,但病死率仍较高。如何尽早明确诊断,合理选择两性霉素 B 最佳剂量、控制药物不良反应或并发症,仍有许多亟待解决的问题。一些新型抗真菌药物如伊曲康唑、伏立康唑等在临床应用逐渐增多,但其作用机制仍待大样本临床试验加以研究。

## 参 考 文 献

- [1] He B, Zhao ZX, Shao FY. Dynamic study of cerebral spinal fluid marker in patients with cryptococcal and tuberculous meningitis. *Shi Jie Gan Ran Za Zhi*, 2002, 2:111-114. [贺斌, 赵忠新, 邵福源. 隐球菌性和结核性脑膜炎脑脊液指标的动态研究. *世界感染杂志*, 2002, 2:111-114.]
- [2] He XL. Discussion on the value of adjuvant examination on

- tuberculous meningitis. Sichuan Yi Xue, 2003, 24:281-282.[何兴林. 结核性脑膜炎辅助检查的价值探讨. 四川医学, 2003, 24:281-282.]
- [3] Zhang JF, Chen H, Xie RM, Ma Y. MRI and CT image diagnosis compared study in tuberculosis meningitis. Zhongguo Fang Lao Za Zhi, 2003, 25:149-152.[张金福, 陈辉, 谢汝明, 马均. 结核性脑膜炎的MRI和CT影像表现及比较. 中国防痨杂志, 2003, 25:149-152.]
- [4] 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.]
- [5] 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.]
- [6] Wu SX, Guo NR, Liao WQ. Modern diagnosis and treatment on fungal disease. Beijing: Press of Beijing Medical University and Peking Union Medical College, 1997: 75.[吴绍熙, 郭宁如, 廖万清. 现代真菌病诊断治疗学. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997: 75.]
- [7] McFadden DC, Zaragoza O, Casadeval A. Immunoreactivity of cryptococcal antigen is not stable under prolonged incubations in human serum. J Clin Microbiol, 2004, 42:2786-2788.
- [8] Huang YX, Weng XH, Zhu LP, Yin YK, Shi YZ. Clinical and prognostic analyses of 53 cases cryptococcal meningitis. Lin Chuang Nei Ke Za Zhi, 2000, 17:167-168.[黄玉仙, 翁心华, 朱利平, 尹有宽, 石尧忠. 新型隐球菌脑膜炎53例临床及预后分析. 临床内科杂志, 2000, 17:167-168.]
- [9] Sun L, Liu XY, Fei YQ. Clinical application of itraconazole. Yi Yao Dao Bao, 2002, 21:99-101.[孙黎, 刘晓琰, 费艳秋. 伊曲康唑制剂的临床应用. 医药导报, 2002, 21:99-101.]
- [10] Guo XJ, Liao WQ, Ren DM, Xu H. In vitro study of combination of itraconazole with flucytosine against clinical isolates of Cryptococcus neoformans. Lin Chuang Pi Fu Ke Za Zhi, 2003, 32:444-446.[郭秀军, 廖万清, 任大明, 徐红. 伊曲康唑与氟胞嘧啶体外联合抗新生隐球菌临床分离株的实验研究. 临床皮肤科杂志, 2003, 32:444-446.]

(收稿日期:2014-05-16)

## 2014年神经内科学术活动信息

日期	会议名称	重点内容	地点	联系方式	联系人	邮政编码
2014年9月6-8日	第四届国际神经再生高峰论坛、第六届脊髓损伤治疗与临床试验国际交流会、第九届亚太神经再生论坛	轴突发育与导向, 脊髓损伤与再生, 周围神经损伤与再生, 视神经损伤与再生, 炎症、神经元和神经胶质对损伤的应答, 干细胞与神经发生及神经再生, 神经退行性疾病与神经再生	南京	辽宁省沈阳市浑南新区明波路2-20号2门10001邮政信箱[网址: www.inrs-nrr.org; Email: inrs2014@163.com; 电话: (024) 31416692, 13804998773, 15040366482]	赵萌 刘文君	110180
2014年9月12-14日	中国医师协会神经外科医师分会第九届全国代表大会暨第二届世界微侵袭神经外科大会	颅底外科, 功能神经调控, 缺血性脑血管病, 脊柱神经外科, 神经内镜, 脑与脊髓血管畸形, 小儿神经外科	西安	网 址 http://nianhui.ccnets.net; Email 地址: info@ismins2014.org (报名), paper@ismins2014.org (投稿); 电话: (010) 65667556 转 8007, 18511176334	—	—
2014年9月18-21日	中华医学会第十七次全国神经病学学术会议	脑血管病与神经介入; 神经系统感染性疾病与脑脊液细胞学; 癫痫、发作性疾病与脑电图; 神经免疫性疾病; 神经病理; 神经遗传病与基因研究; 帕金森病与运动障碍性疾病; 睡眠障碍与睡眠医学; 痴呆与认知障碍; 周围神经病、肌肉病、肌电图与临床电生理; 神经生化; 疼痛医学与神经影像; 神经心理学与行为神经病学; 神经康复与护理	厦门	北京市东四西大街42号中华医学会学术会务部[网址: www.cmancn.org.cn; Email: zhangyue@cma.org.cn, cmancn@126.com; 电话: (010) 85158559, 89292552-104]	张悦 高毓敏	100710
2014年10月	第八届全国帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会	帕金森病及其他运动障碍性疾病(如舞蹈病、肝豆状核变性、肌张力障碍、特发性震颤、亨廷顿病、抽动秽语综合征、迟发性运动障碍等)相关基础与临床研究	长沙	北京市东四西大街42号中华医学会《中华神经科杂志》编辑部[Email: zhsjkzz@126.com; 电话: (010)85158265]	高蓓蕾	100710
2014年11月6-8日	中华医学会第十三次神经外科学术会议	中枢神经系统肿瘤、脑血管病、神经创伤、功能神经外科、脊柱脊髓疾病、神经介入、神经内镜、小儿神经外科、神经电生理学监测、护理、转化医学基础与临床研究	厦门	北京市东四西大街42号中华医学会学术会务部[网址: www.cnsmeeting.com; Email 地址: cnsmeeting@126.com; 电话: (010) 85158148, 13693016750]	陈晨	100710