

人类免疫缺陷病毒相关中枢神经系统机会性感染

马薇 范学文

【摘要】 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者发生中枢神经系统机会性感染的概率极高,其发生机制与CD4⁺T细胞计数相关,CD4⁺T细胞计数越少、中枢神经系统机会性感染发生率越高。HIV相关中枢神经系统机会性感染涉及的病原体十分复杂,包括病毒、细菌、真菌和寄生虫等,不同致病菌的临床表现有相似之处,但治疗有显著差异,甄别不同病原体无疑是对临床医师的巨大挑战,及时且准确的诊断是提高患者生存率的关键。

【关键词】 艾滋病相关机会致病菌感染; 综述

HIV-associated central nervous system opportunistic infections

MA Wei, FAN Xue-wen

Department of Neurology, Cardio-cerebrovascular Disease Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia, China

Corresponding author: FAN Xue-wen (Email: nxfxw@163.com)

【Abstract】 The occurrence rate of central nervous system (CNS) opportunistic infections in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients is extremely high. The mechanism of HIV-associated CNS opportunistic infections is closely related to the number of CD4⁺T cells. The smaller number of CD4⁺T cells is, the higher occurrence rate of opportunistic infections will be. The pathogens involved in the infections are complex, including virus, bacteria, fungus, mycobacterium and parasite. The clinical manifestations of different pathogens are similar, but the treatments are significantly different. It is undoubtedly a great challenge for clinicians to identify different pathogens. Therefore, prompt and correct diagnosis of such disorders is critical for increasing patients' survival rates.

【Key words】 AIDS-related opportunistic infections; Review

获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病)是人类免疫缺陷病毒(HIV)侵犯免疫系统,造成CD4⁺T细胞破坏,免疫功能进行性下降,进而导致以机会性感染和肿瘤为特征的综合征,可累及全身多器官和系统^[1]。机会性感染系指条件病原微生物在人体免疫功能损害、防御功能下降时出现的各种炎症反应,通常发生于CD4⁺T细胞 $\leq 200 \times 10^6/L$ 的艾滋病患者^[2]。联合国艾滋病规划署(UNAIDS)发布的数据显示,截至2014年底,全球共有 36.90×10^6 例患者感染人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)^[3]。自1985年我国发现首例艾滋病患者以来,艾滋病发病率已进入快速上升期,感染病例数激增。世界卫生组织

(WHO)的统计数据显示,截至2015年10月,中国HIV感染者达 57.50×10^3 例,居亚洲第2位、世界第14位^[4]。尸检结果显示,高达75%~80%的HIV感染患者存在脑部病变,其中17%为多种脑部病变共存^[5]。HIV感染致脑部病变者中各种原因导致的机会性感染约占90%,病死率极高^[6]。在中国医疗队援助马拉维共和国行动中,韩居才^[7]就卡姆祖和姆祖祖两所部属中心医院2013年3-9月诊断与治疗的1023例艾滋病患者的临床资料进行总结,合并中枢神经系统机会性感染者168例,发病率为16.42%。来自首都医科大学附属北京地坛医院的资料显示,2010年诊断与治疗的632例艾滋病患者中61例合并中枢神经系统机会性感染,发病率为9.65%^[8]。本文拟就HIV相关中枢神经系统机会性感染的发生机制和主要病原体进行简要综述。

一、发生机制

中枢神经系统机会性感染的发生与CD4⁺T细胞

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.003

作者单位:750002 银川,宁夏医科大学总医院心脑血管病医院神经内科

通讯作者:范学文(Email:nxfwx@163.com)

计数密切相关,CD4⁺T细胞计数越少、中枢神经系统机会性感染发生率越高^[4,9]。研究显示,CD4⁺T细胞计数 $>200 \times 10^6/L$ 的患者亦可能发生中枢神经系统机会性感染,特别是未行高效抗逆转录病毒疗法(HAART)者^[10]。

由于大部分抗病毒药物难以透过血-脑屏障,中枢神经系统即成为病毒存储库,这不仅是病毒耐药的重要原因,也是HIV相关中枢神经系统机会性感染的重要原因。早在机体感染HIV的2周内,HIV即通过巨噬细胞透过血-脑屏障进入中枢神经系统,并在中枢神经系统的连接细胞间进行播散,这一过程也称为“特洛伊木马机制”^[11]。值得注意的是,脑脊液HIV复制水平并不能反映HIV在脑组织中的复制情况,脑脊液HIV RNA <400 拷贝/ml者仍有可能发生认知功能障碍^[12-13]。此外,营养状况、代谢性疾病、血管性疾病、丙型肝炎病毒(HCV)感染、抑郁症或其他精神疾病均可影响HIV感染中枢神经系统的进程^[10]。

二、常见病原体

HIV相关中枢神经系统机会性感染可以分为真菌感染、细菌感染、寄生虫感染和病毒感染^[14]。

1. 新型隐球菌感染 艾滋病患者合并的隐球菌感染多系隐球菌属中新型隐球菌所致^[15]。新型隐球菌为酵母型真菌,菌体周围包绕一层较厚的多糖荚膜,墨汁染色可见菌体透亮。新型隐球菌大量存在于鸟粪尤其是鸽子粪中,根据其细胞外荚膜多糖的抗原性差异,可以分为A、B、C、D和AD共5种血清型,其中A、D和AD血清型在世界范围内广泛存在,主要从鸟粪中分离,亦可从树木、土壤、家禽、猫或牛中分离,A血清型为新型隐球菌格鲁比变种,D血清型为新型隐球菌新生变种,AD血清型为新型隐球菌格鲁比变种和新生变种的杂合体;B和C血清型为新型隐球菌格特变种,局限于热带和亚热带的澳大利亚、亚洲、南非、美国加利福尼亚州南部和欧洲南部。人类主要通过呼吸道感染,经呼吸道扩散至皮肤、眼部、前列腺,甚至是中枢神经系统,艾滋病患者合并新型隐球菌感染主要是A或AD血清型^[16-17]。新型隐球菌性脑膜炎常发生于CD4⁺T细胞计数 $<100 \times 10^6/L$ 的艾滋病患者^[17]。自高效抗逆转录病毒疗法应用于临床以来,中枢神经系统机会性感染发生率显著降低,但国外仍有文献报道5%~10%的艾滋病患者可并发隐球菌性脑膜炎^[18],我国HIV相关隐球菌性脑膜炎的发病率可能更高^[19-20]。

隐球菌性脑膜炎通常起病隐匿,呈亚急性病程,临床主要表现为头痛和发热(90%患者),约25%患者伴意识改变、20%~40%出现脑膜刺激征^[21],其他症状包括恶心、呕吐、畏光、视力下降等,偶出现神经麻痹、癫痫发作、躁狂和局灶性神经功能缺损等表现^[10]。明确诊断依靠临床表现、脑脊液和影像学检查,如果存在腰椎穿刺术禁忌证,可行血清学检测协助诊断。隐球菌性脑膜炎患者脑脊液压力升高,蛋白定量正常或仅轻度升高,葡萄糖和氯化物正常或仅轻度降低,约70%患者白细胞计数 $<20 \times 10^6/L$,亦有部分患者脑脊液无异常。脑脊液新型隐球菌培养阳性可明确诊断,但耗时较长;临床较为简单且快速的检测方法是脑脊液细胞涂片墨汁染色^[22],但该项检测方法敏感性较低,需反复多次检测,增加诊断难度;临床上敏感性较高的检测方法为隐球菌乳胶凝集试验(LAT),灵敏度达93%~99%,几乎可以在所有隐球菌性脑膜炎或隐球菌性脑膜脑炎患者脑脊液中检出较高滴度的隐球菌^[21,23-24],因此,脑脊液LAT试验是检测隐球菌最快速和最有价值的方法^[23]。HIV相关隐球菌性脑膜炎病死率较高,即使在发达国家亦高达10%~30%^[25],早期治疗病死率约为30%,如果治疗中断,其复发率高达30%~50%^[26],因此,早期识别和诊断HIV相关隐球菌性脑膜炎对改善患者预后至关重要。治疗方案主要包括抗真菌治疗和降低颅内压治疗,如果初期的氟康唑6 mg/(kg·d)治疗失败,则推荐两性霉素B:初始剂量0.70 mg/(kg·d)联合氟胞嘧啶100 mg/(kg·d)口服(4次/d),肾功能正常者应至少治疗2周,该治疗方案可较迅速抑制真菌,2周的成功诱导治疗后,如果症状明显改善可停止治疗,后续治疗改为单纯服用氟康唑400 mg/d,至少治疗8周^[27];若脑脊液真菌培养未见新生隐球菌、临床症状进一步改善、CD4⁺T细胞计数 $>200 \times 10^6/L$,可考虑终止治疗^[28]。除抗病毒和抗真菌治疗外,积极降低颅内压对降低不可逆性神经功能缺损、失明发生率和病死率亦十分重要,因此,反复腰椎穿刺释放脑脊液或脑脊液分流术是十分必要的。

2. 结核分枝杆菌感染 结核分枝杆菌(以下简称结核杆菌)是专性厌氧菌,无芽孢、鞭毛和荚膜,生长缓慢且营养要求较高,是艾滋病患者最常见的机会性感染病原体之一,也是艾滋病病死的主要原因。HIV相关结核病患者中约10%为结核性脑膜炎,而单纯结核病患者中,结核性脑膜炎发生率仅

为 2%^[29]。结核性脑膜炎常见于 CD4⁺T 细胞计数 < 200 × 10⁶/L, 尤其是 < 100 × 10⁶/L 的艾滋病患者^[30]。临床主要表现为发热(54%)、头痛(50%)、精神行为改变(42%)、咳嗽(33.3%)、恶心呕吐(21%)、假性脑膜炎(17%)和癫痫发作(4%)^[31]。临床通常采用结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验检测机体是否对结核杆菌具有免疫力, 而细胞免疫功能低下患者如艾滋病或因肿瘤应用免疫抑制剂也可能出现阴性反应^[32]。临床另一辅助诊断方法是结核杆菌感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)^[33]。HIV 相关结核杆菌感染的患者临床症状不典型, 在脑脊液细菌涂片和培养均呈阴性的情况下, T-SPOT.TB 试验可作为辅助诊断方法, 但是该方法具有一定局限性, CD4⁺T 细胞计数可能影响其阳性检出率, CD4⁺T 细胞计数 < 200 × 10⁶/L 的 HIV 阳性患者 T-SPOT.TB 试验存在不确定风险, 而 CD4⁺T 细胞计数 ≥ 200 × 10⁶/L 的 HIV 阳性患者与 HIV 阴性患者 T-SPOT.TB 试验阳性检出率无明显差异^[34-35]。2012 年, 美国胸科学会(ATS)、美国感染病学会(IDSA)和美国疾病预防控制中心(CDC)联合委员会根据肺结核的临床试验结果推测出结核性脑膜炎的治疗方案, 方案建议联合应用异烟肼(600 mg/d)、利福平[450 mg/d(体重 < 50 kg)或 600 mg/d(体重 ≥ 50kg)]、乙胺丁醇[15 mg/(kg·d)]和吡嗪酰胺[1.50 g/d(体重 < 50 kg)或 2 g/d(体重 ≥ 50 kg)]共 4 种药物联合治疗 2 个月, 此后可停用吡嗪酰胺, 若结核杆菌对异烟肼敏感则可停用乙胺丁醇^[36]。尽管有研究认为结核性脑膜炎治疗 6 个月即可停药, 但美国疾病预防控制中心仍建议至少治疗 9~12 个月^[36-37]。此外, 由于抗结核治疗疗程较长、不良反应较明显, 依从性差的患者易自行停药, 一旦结核病控制欠佳或复发需再次抗结核治疗, 原治疗方案往往效果欠佳, 这是由于结核杆菌易对抗结核药物产生耐药性。因此, 在临床实践中, HIV 相关结核杆菌感染的患者应予抗结核联合高效抗逆转录病毒疗法, 并注意: (1) 抗结核药物与高效抗逆转录病毒疗法药物之间的相互作用。利福平可诱导细胞色素 P450 降低蛋白酶抑制剂疗效, 从而导致抗病毒治疗失败; 利福布汀诱导细胞色素 P450 的能力较弱, 可与蛋白酶抑制剂联合应用, 但应降低剂量, 以避免药物毒性作用; 利福平还可降低 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂依法韦仑和奈韦拉平的血药浓度, 但与依法韦仑联合应用时对抗病毒治疗效果的影响弱于奈韦拉平^[38-39]。(2) 两种药物联合应

用可使药物毒性增加, 如肝毒性增加。(3) 两种药物之间的最佳间隔时间尚未明确。目前采用的治疗方案是, 不考虑 CD4⁺T 细胞计数, 抗结核治疗 2 周病情稳定后即应尽早启动高效抗逆转录病毒疗法^[34]。

3. 弓形虫感染 脑弓形虫病是艾滋病患者最常并发的寄生虫感染。HIV 相关脑弓形虫病存在地域差异, 欧洲较常见, 与欧洲弓形虫感染率较高有关, 许多欧洲国家弓形虫血清阳性检出率 > 90%^[40]。高效抗逆转录病毒疗法应用于临床前, 血清抗弓形虫抗体阳性且未予预防性用药的艾滋病患者, 1 年内脑弓形虫病发生率约为 33%^[41]。高效抗逆转录病毒疗法的应用和对弓形虫病的预防性药物治疗使欧洲和美国脑弓形虫病的发生率和病死率显著下降。CD4⁺T 细胞计数 < 50 × 10⁶/L 的艾滋病患者易发生脑弓形虫病^[28]。临床主要表现为发热、头痛、失语、偏身感觉障碍等。此类患者一般不行脑脊液检查, 这是由于颅内多发病灶致颅内高压, 腰椎穿刺术可能造成危险。目前对脑弓形虫病的病原学检查尚处于探索阶段, 脑组织活检术是诊断“金标准”, 排除性诊断具有重要意义。Masur 等^[42]建议, 证实抗 HIV 抗体阳性后应立即检测弓形虫 IgG, 表明弓形虫 IgG 检测对早期诊断弓形虫感染具有重要意义。然而值得注意的是, 由于患者免疫功能低下, 约 22% 组织病理学明确诊断为脑弓形虫病的患者血清抗弓形虫抗体呈阴性^[43], 此时影像学检查具有一定诊断价值, 典型表现为颅内多发病灶, 周围脑组织水肿, 增强扫描病灶呈强化改变, 应注意与中枢神经系统淋巴瘤相鉴别^[44]。治疗方面可联合应用乙胺嘧啶 50 mg(2 次/d, 3 天后剂量减半)和磺胺嘧啶 1.00~1.50 g(4 次/d)口服, 连续治疗 6 周后改为乙胺嘧啶 25 mg/d 和磺胺嘧啶 1 g/d 口服维持治疗以防止复发, 对于不能耐受磺胺嘧啶的患者, 可以予克林霉素 0.60 g(3 次/d)替代^[41]。

4. JC 病毒感染 进行性多灶性脑白质病(PML)系 JC 病毒感染少突胶质细胞和星形胶质细胞导致的一种少见、亚急性中枢神经系统脱髓鞘性疾病。JC 病毒属乳头多瘤空泡病毒科中的多瘤病毒, 通常侵犯神经胶质细胞、星形胶质细胞、肾上皮细胞和 B 淋巴细胞等。进行性多灶性白质脑病主要发生于免疫功能低下或行免疫调节治疗的人群, 其中绝大多数为艾滋病患者, 男性多见, 约占 79%^[45]。19 世纪 80 年代, 进行性多灶性白质脑病是艾滋病较为常见的并发症之一, 其发生率高达 5%^[46]。进行性多

灶性白质脑病易发生于严重免疫抑制(CD4⁺T细胞计数 $<100 \times 10^6/L$)的艾滋病患者,通常呈亚急性发病,伴神经精神改变,如偏瘫、共济失调、眩晕、言语障碍、癫痫发作等,脑脊液检查无特异性,尸体解剖为诊断“金标准”。JC病毒聚合酶链反应(PCR)呈阳性、临床高度怀疑进行性多灶性白质脑病的患者,可明确诊断^[45]。然而,亦有学者持不同观点,免疫缺陷或免疫抑制患者脑脊液中可检出JC病毒,组织病理学明确诊断且正在进行嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法或低病毒载量的患者,JC病毒PCR检测可呈假阴性^[47]。

三、小结

艾滋病系一种严重威胁全人类健康的慢性疾病,目前尚无特效治疗药物,治疗方面仍存在诸多困难。HIV相关包括中枢神经系统的机会性感染发生率极高,一旦发生,可导致严重后果。尽管随着高效抗逆转录病毒疗法的临床应用,HIV相关机会性感染发生率已显著降低,但其临床进展迅速,早期明确诊断是提高患者生存率的关键,临床医师应予以足够重视并采取积极措施。

参 考 文 献

- [1] Wang J, Wang AX, Wang FS, Wang QM, Feng TJ, Lu HZ, Sun HQ, Sun YT, Ye HH, Li TS, Li XW, Liu ZY, Xing YL, He Y, Wang N, Wu H, Wu NP, Zhang FJ, Zhou ZQ, Guan EC, Zhao HX, Zhao M, Tang XP, Xu LZ, Xu XY, Cao YZ, Kang LY, Jiang Y, Cai WP, Fan QB, Pan XZ. HIV/AIDS management guidelines. *Zhongguo Gan Ran Yu Hua Liao Za Zhi*, 2006, 6: 265-279.[王健, 王爱霞, 王福生, 王清明, 冯铁建, 卢洪洲, 孙洪清, 孙永涛, 叶寒辉, 李太生, 李兴旺, 刘正印, 邢玉兰, 何云, 汪宁, 吴昊, 吴南屏, 张福杰, 周曾全, 官恩聪, 赵红心, 赵敏, 唐小平, 徐莲芝, 徐小元, 曹韵贞, 康来仪, 蒋岩, 蔡卫平, 樊庆泊, 潘孝彰. 艾滋病诊疗指南. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6:265-279.]
- [2] Shakhgildyan VI, Yagodkin MV. Approaches to antiretroviral therapy in HIV - infected patients with low CD4 lymphocyte counts. *Ter Arkh*, 2015, 87:118-122.
- [3] Kumarasary N. The impact of antiretroviral therapy in resource-limited settings and current HIV therapeutics. *Oral Dis*, 2016, 22 (Suppl 1):42-45.
- [4] Harmon T, Guo W, Stover J, Wu Z, Kaufman J, Schwart K, Liu L, Feng L, Schuartzland B. The potential impact of preventive HIV vaccines in China: results and benefits of multi-province modeling collaboration. *Vaccines*, 2015, 3:1-19.
- [5] Briz V, León-Leal JA, Palladino C, Moreno-Perez D, de Ory SJ, De José MI, González - Tomé MI, Martín CG, Pocheville I, Ramos JT, Leal M, Muñoz-Fernández MÁ. Potent and sustained antiviral response of raltegravir - based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1 - infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31:273-277.
- [6] Zhang WX, Zhang GJ, Liang WX. Clinical analysis on 92 adult HIV/AIDS patients with opportunistic infections. *Zhongguo Yao Wu Yu Lin Chuang*, 2015, 15:425-426.[张文霞, 张广军, 梁文霞. 成人人类获得性免疫缺陷病毒感染/艾滋病患者机会性感染92例特点临床分析. 中国药物与临床, 2015, 15:425-426.]
- [7] Han JC. Clinical analysis of 168 AIDS patients with opportunistic infections of the central nervous system. *Zhongguo Ai Zi Bing Xing Bing*, 2014, 20:766-773.[韩居才. 168例艾滋病合并中枢神经系统机会性感染病例的临床分析. 中国艾滋病性病, 2014, 20:766-773.]
- [8] Yang D, Han N, Wang LH, Gao GJ, Zhao HX, Li XW, Mao Y. Clinical analysis of 61 AIDS patients complicated with central nervous system disorders. *Zhongguo Ai Zi Bing Xing Bing*, 2010, 16:344-347.[杨涤, 韩宁, 王凌航, 邵桂菊, 赵红心, 李兴旺, 毛羽. 艾滋病合并中枢神经系统病变61例分析. 中国艾滋病性病, 2010, 16:344-347.]
- [9] Ghate M, Deshpande S, Tripathy S, Nene M, Gedam P, Godbole S, Thakar M, Risbud A, Mehendale S, Bollinger R, Mehendale S. Incidence of common opportunistic infections in HIV - infected individuals in Pune, India: analysis by stage of immunosuppression represented by CD4 counts. *Int J Infect Dis*, 2009, 13:E1-8.
- [10] Zhang W, Dai LL, Yi Y, Mou DL, Guo CP, Wu H. Seventy-three AIDS patients complicated with opportunistic infections of central nervous system. *Chuan Ran Bing Xin Xi*, 2011, 24:361-363.[张薇, 代丽丽, 易银, 牟丹蕾, 郭彩萍, 吴昊. HIV/AIDS合并中枢神经系统机会性感染73例临床分析. 传染病信息, 2011, 24:361-363.]
- [11] Ances BM, Clifford DB. HIV - associated neurocognitive disorders and the impact of combination antiretroviral therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2008, 8:455-461.
- [12] Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV - associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev*, 2009, 19:152-168.
- [13] Patel K, Ming X, Williams PL, Robertson KR, Oleske JM, Seage GR 3rd; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219/219C Study Team. Impact of HAART and CNS - penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS*, 2009, 23:1893-1901.
- [14] Gong QM. The diagnosis of HIV - associated central nervous system opportunistic infections. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:24-30.[龚启明. HIV相关性中枢神经系统感染的诊断思路. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:24-30.]
- [15] Chen YY, Liu CL, Zhao QX, Fan SQ, Yuan HZ, Liu XH, Hou MJ, Li CF, Sun Y, Li XJ. Investigation of serum cryptococcal antigen positive rates in HIV/AIDS patients without receiving HAART. *Chuan Ran Bing Xin Xi*, 2012, 25:353-355.[陈媛媛, 刘春礼, 赵清霞, 樊素琴, 原海珍, 刘旭辉, 侯明杰, 李超锋, 孙燕, 李解军. 未接受HAART的HIV/AIDS患者血清隐球菌抗原阳性率调查. 传染病信息, 2012, 25:353-355.]
- [16] Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*, 2007, 21:2119-2129.
- [17] Polacheck I, Platt Y, Aronovitch J. Catecholamines and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*, 1990, 58: 2919-2922.
- [18] Freitag NE, Port GC, Miner MD. *Listeria monocytogenes*: from saprophyte to intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7:623-628.
- [19] Imwidthaya P, Pongvarin N. Cryptococcosis in AIDS. *Postgrad Med J*, 2000, 76:85-88.
- [20] Dai LL, Guo CP. Advances in diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis in patients with HIV/AIDS. *Zhongguo*

- Bing Yuan Sheng Wu Xue Za Zhi, 2012, 7:393-395.[代丽丽, 郭彩萍. HIV/AIDS患者并发新型隐球菌脑膜炎的诊疗新进展. 中国病原生物学杂志, 2012, 7:393-395.]
- [21] Lu HZ, Cao TG, Zhou YJ, Yin YK, Pan XZ, Weng XH. The cryptococcal antigen test revisited: significance in cryptococcal meningitis therapy monitoring in a tertiary Chinese hospital. *Zhonghua Chuan Ran Bing Za Zhi*, 2005, 23:209-211.[卢洪洲, 曹天高, 周颖杰, 尹有宽, 潘孝彰, 翁心华. 乳胶凝集试验对新型隐球菌性脑膜炎诊断及治疗的意义. 中华传染病杂志, 2005, 23:209-211.]
- [22] 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.]
- [23] Charlier C, Dromer F, Lévêque C, Chartier L, Cordoliani YS, Fontanet A, Launay O, Lortholary O; French Cryptococcosis Study Group. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PLoS One*, 2008, 3:E1950.
- [24] Jenny - Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 35:E128-133.
- [25] Lortholary O, Poizat G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M, Dellamonica P, Botterel F, Dromer F, Chêne G. Long-term outcome of AIDS - associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2006, 20:2183-2191.
- [26] Shen YZ, Lu HZ, Qi TK, Jiang XY, Zhang RF, Zheng YF, Liu L. Comparison of amphotericin B, flucytosine, and voriconazole with amphotericin B and flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis in AIDS. *Zhongguo Zhen Jun Xue Za Zhi*, 2009, 4:338-342.[沈银忠, 卢洪洲, 齐唐凯, 江雪艳, 张仁芳, 郑毓芬, 刘莉. 两性霉素B联合氟胞嘧啶与伏立康唑治疗艾滋病合并隐球菌脑膜炎的临床回顾性研究. 中国真菌学杂志, 2009, 4:338-342.]
- [27] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldmen DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Neuyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sober JD, Sorrell 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.
- [28] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*, 2009, 58 (RR-4):1-207.
- [29] Yan SM, Qin GX, Zhao YH, Han LJ, Wang L, Cui WY, Liang HM. The clinical research of cerebrospinal fluid cytology in tuberculous meningitis. *Zhongguo Fang Lao Za Zhi*, 2011, 33: 780-784.[闫世明, 秦桂香, 赵云虹, 韩利军, 王莉, 崔文玉, 梁洪梅. 结核性脑膜炎脑脊液细胞学的临床研究. 中国防痨杂志, 2011, 33:780-784.]
- [30] Zhang GL, Su HY, Zhou J, Yin GZ, Yang XW, Yao ZL. Clinical analysis on 32 AIDS cases coinfecting with tuberculous meningitis. *Zhongguo Fang Lao Za Zhi*, 2010, 32:556-559.[张国丽, 苏慧勇, 周俊, 尹光芝, 杨学文, 姚正林. 艾滋病合并结核性脑膜炎32例临床分析. 中国防痨杂志, 2010, 32:556-559.]
- [31] Whiteman M, Espinoza L, Post MJ, Bell MD, Falcone S. Central nervous system tuberculosis in HIV - infected patients: clinical and radiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995, 16:1319-1327.
- [32] McShane H. Co-infection with HIV and TB: double trouble. *Int J STD AIDS*, 2005, 16:95-100.
- [33] Zhao G, Du F. Diagnostic strategy of tuberculous meningitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:1-4.[赵钢, 杜芳. 结核性脑膜炎临床诊断思路. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:1-4.]
- [34] Han GL, Zhang FJ. The prevalence and treatment characteristics of HIV/AIDS coinfecting with TB. *Zhongguo Ai Zi Bing Xing Bing*, 2008, 14:87-92.[韩贵兰, 张福杰. HIV/AIDS合并结核病的流行和诊疗特点. 中国艾滋病性病, 2008, 14:87-92.]
- [35] Wan R, Wang YL, Qi YW, Bai JS, Su JH, Zhao Q. Clinical application of T-SPOT.TB in diagnosis of HIV/AIDS and TB patients. *Kunming Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2011, 11:138-141.[万荣, 汪亚玲, 祈燕伟, 白劲松, 苏俊华, 赵勤. 结核感染T细胞斑点试验在HIV/AIDS合并结核感染诊断中的应用. 昆明医学院学报, 2011, 11:138-141.]
- [36] van Loenhout - Rooyackers JH, Keyser A. Tuberculous meningitis: is a 6 - month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5:1028-1035.
- [37] Almeida Da Silva PE, Palonine JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66: 1417-1430.
- [38] Boule A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, Goemaere E, Coetzee D, Maartens G. Outcomes of nevirapine - and efavirenz - based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin - based antitubercular therapy. *JAMA*, 2008, 300:530-539.
- [39] Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection - related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(Suppl 3):223-230.
- [40] Kang LY. Devote much attention to the study and management for CNS infectious diseases in AIDS. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2004, 4:197-199.[康来仪. 应重视艾滋病中枢神经系统感染性疾病的防治与研究. 中国现代神经疾病杂志, 2004, 4:197-199.]
- [41] Shen YZ, Lu HZ. Diagnosis and treatment of major protozoal infections among AIDS patients. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*, 2008, 8:146-148.[沈银忠, 卢洪洲. 艾滋病合并常见原虫感染的诊断治疗. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2008, 8:146-148.]
- [42] Masur H, Kaplan JE, Holmes KK; U.S. Public Health Service; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons: 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med*, 2002, 137:435-478.
- [43] Villard O, Filisetti D, Roch - Deries F, Garweg J, Flament J, Candolfi E. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. *J Clin Microbiol*, 2003, 41:3537-3541.
- [44] Ho YC, Sun HY, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. Clinical presentation and outcome of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Microbiol Immunol Infect*, 2008, 41:386-392.
- [45] Liu L, Wang DX, Wang JW. New advances of clinical and experimental studies on progressive multifocal leukoencephalopathy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:504-512.[刘磊, 王得新, 王佳伟. 进行性多灶性白质脑病的临床与基础研究新进展. 中国现代神经疾病杂志,

2011, 11:504-512.]

[46] Augusto L, Neves N, Reis C, Abreu C, Sarmiento A. Clinical and radiological characterization of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV - infected patients: a retrospective analysis and review of the literature. Acta Med Port, 2015, 28:

286-296.

[47] Wang Y, Kirby JE, Qian Q. Effective use of JC virus PCR for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. J Med Microbiol, 2009, 58:253-255.

(收稿日期:2016-07-02)

· 临床医学图像 ·

原发性中枢神经系统淋巴瘤

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.015

Primary central nervous system lymphomas

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)

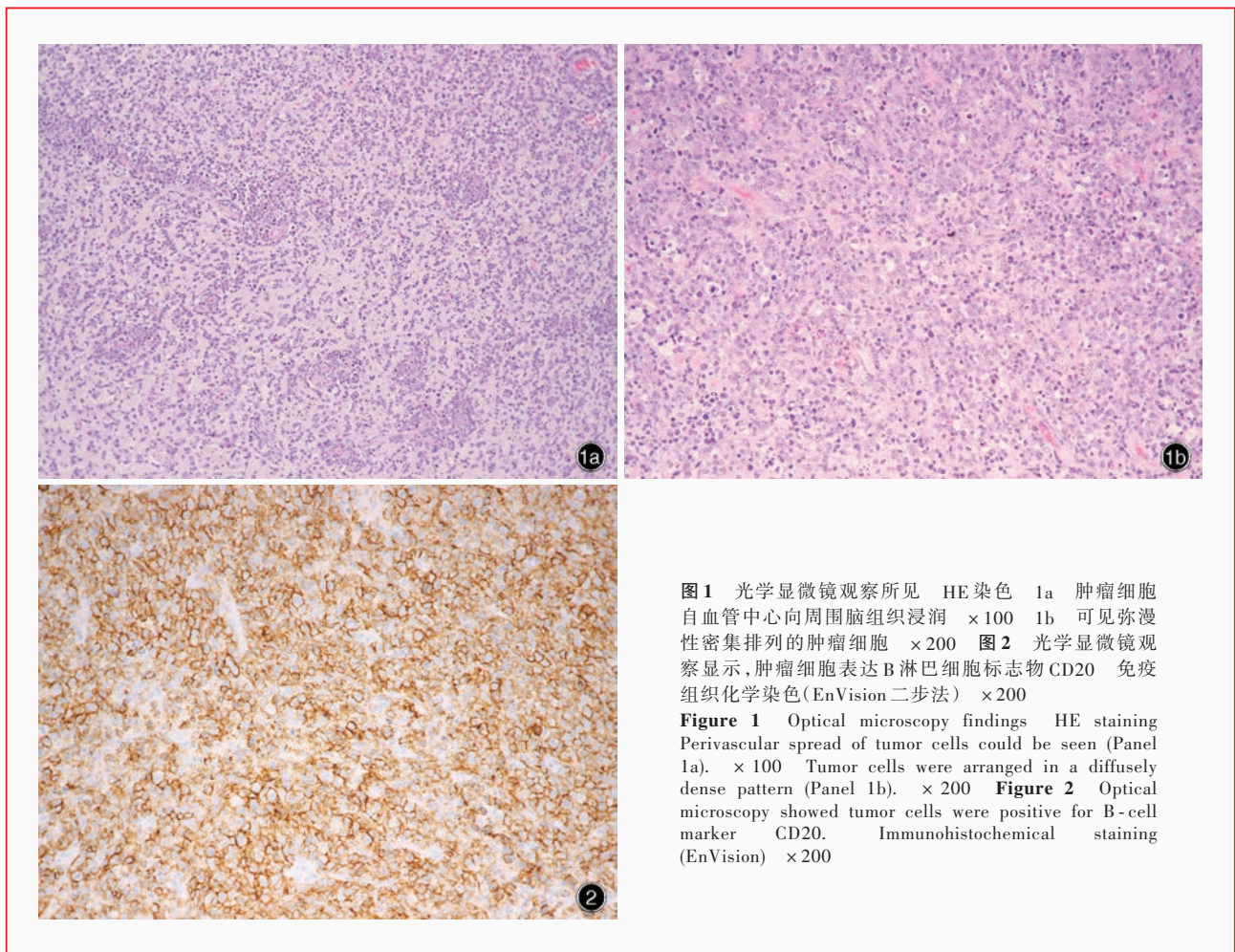


图1 光学显微镜观察所见 HE染色 1a 肿瘤细胞自血管中心向周围脑组织浸润 ×100 1b 可见弥漫性密集排列的肿瘤细胞 ×200 图2 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞表达B淋巴细胞标志物CD20 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×200

Figure 1 Optical microscopy findings HE staining Perivascular spread of tumor cells could be seen (Panel 1a). ×100 Tumor cells were arranged in a diffusely dense pattern (Panel 1b). ×200 Figure 2 Optical microscopy showed tumor cells were positive for B-cell marker CD20. Immunohistochemical staining (EnVision) ×200

原发性中枢神经系统淋巴瘤是源于中枢神经系统的结外恶性淋巴瘤,无明确的中枢神经系统以外淋巴瘤,其中约60%为幕上肿瘤。组织学形态观察,边缘可见典型血管中心浸润(图1a),即恶性淋巴瘤细胞围绕血管形成血管周围“袖套”样结构,肿瘤细胞位于网状纤维内;亦可见呈密集排列的肿瘤细胞(图1b),有明显界限,或脑炎样弥漫性浸润的单个肿瘤细胞,自血管向脑实质浸润;肿瘤均显示出弥漫性浸润的特点,伴灶性反应性增生的星形胶质细胞和小胶质细胞、巨噬细胞和小T细胞为主的淋巴细胞浸润常见。免疫组织化学染色,92%~98%的原发性中枢神经系统淋巴瘤为B细胞淋巴瘤,表达B淋巴细胞标志物CD20(图2)和CD79α。应注意与继发性中枢神经系统淋巴瘤相鉴别。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)