

# 隐球菌性脑膜炎预后不良危险因素分析及列线图预测模型构建

熊冰婕 曹飘 张骏 张海清

**【摘要】** 目的 筛查隐球菌性脑膜炎预后不良危险因素,并基于危险因素构建风险预测列线图(Nomogram)模型。方法 纳入2010年1月至2022年8月遵义医科大学附属医院收治的100例隐球菌性脑膜炎患者,均予以抗隐球菌治疗,根据住院期间脑脊液隐球菌培养结果以及出院时临床症状与体征分为预后良好组(19例)和预后不良组(81例),单因素和多因素逐步法Logistic回归分析筛查隐球菌性脑膜炎患者预后不良危险因素,并基于危险因素构建Nomogram模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线和校准曲线并行Hosmer-Lemeshow拟合优度检验。结果 预后不良组患者入院时营养风险筛查2002(NRS 2002)评分( $Z = -3.898, P = 0.000$ )、脑脊液压力 $> 250 \text{ mm H}_2\text{O}$ 比例( $\chi^2 = 9.512, P = 0.002$ )、抗真菌治疗时间 $< 14 \text{ d}$ 比例( $\chi^2 = 17.847, P = 0.000$ )高于预后良好组,血常规红细胞计数( $t = -2.802, P = 0.006$ )和淋巴细胞计数( $Z = -2.878, P = 0.004$ )、血浆白蛋白( $t = -4.332, P = 0.000$ )、应用两性霉素B比例( $\chi^2 = 4.597, P = 0.032$ )低于预后良好组。Logistic回归分析显示,入院时NRS 2002评分高( $OR = 3.258, 95\%CI: 1.337 \sim 7.940; P = 0.009$ )、脑脊液压力 $> 250 \text{ mm H}_2\text{O}$ ( $OR = 0.108, 95\%CI: 0.018 \sim 0.659; P = 0.016$ )、抗真菌治疗时间 $< 14 \text{ d}$ ( $OR = 0.092, 95\%CI: 0.011 \sim 0.742; P = 0.025$ )是隐球菌性脑膜炎预后不良的危险因素。根据上述3项危险因素构建Nomogram模型,ROC曲线下面积为0.927( $95\%CI: 0.873 \sim 0.980, P = 0.000$ ),该模型预测隐球菌性脑膜炎预后不良的截断值为53.50分;校准曲线(一致性良好)、Hosmer-Lemeshow拟合优度检验( $\chi^2 = 2.694, P = 0.912$ )表明该模型具有良好的区分度、校准度和稳定性。结论 入院时NRS 2002评分高、颅内压 $> 250 \text{ mm H}_2\text{O}$ 、抗真菌治疗 $< 14 \text{ d}$ 的隐球菌性脑膜炎患者预后较差,据此构建的Nomogram模型具有较高的预后不良风险预测价值。

**【关键词】** 脑膜炎; 隐球菌性; 两性霉素B; 预后; 危险因素; Logistic模型; 列线图

## Analysis of risk factors for dismal prognosis of cryptococcal meningitis and construction of a Nomogram predictive model

XIONG Bing-jie, CAO Piao, ZHANG Jun, ZHANG Hai-qing

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Corresponding author: ZHANG Hai-qing (Email: 1047149431@qq.com)

**【Abstract】 Objective** To analyze the risk factors for dismal prognosis in patients with cryptococcal meningitis and construct a prediction scoring system Nomogram model. **Methods** A total of 100 patients with cryptococcal meningitis who treated with anticytotoxic therapy admitted to Affiliated Hospital of Zunyi Medical University from January 2010 to August 2022 were selected. The patients were divided into favorable prognosis group ( $n = 19$ ) and dismal prognosis group ( $n = 81$ ) according to the results of cerebrospinal fluid (CSF) cryptococcal culture during hospitalization and clinical symptoms and signs at the time of discharge. Risk factors were screened by using univariate and multivariate stepwise Logistic regression analyses. A Nomogram model was constructed based on the risk factors, the receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curves of the model were plotted, and Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was performed. **Results** The proportion of patients in the dismal prognosis group with

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.04.006

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:82101527);贵州省科技厅基金资助项目(项目编号:黔科合基础-ZK[2021]一般408);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(项目编号:gzwj2020-1-010)

作者单位:563000 遵义医科大学附属医院神经内科

通讯作者:张海清,Email:1047149431@qq.com

Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) score ( $Z = -3.898$ ,  $P = 0.000$ ), CSF pressure  $> 250$  mm H<sub>2</sub>O ( $\chi^2 = 9.512$ ,  $P = 0.002$ ) and duration of antifungal treatment  $< 14$  d ( $\chi^2 = 17.847$ ,  $P = 0.000$ ) on admission were higher than those in the favorable prognosis group, and the blood routine red blood cell count ( $t = -2.802$ ,  $P = 0.006$ ) and lymphocyte count ( $Z = -2.878$ ,  $P = 0.004$ ), plasma albumin ( $t = -4.332$ ,  $P = 0.000$ ), and the proportion of amphotericin B application ( $\chi^2 = 4.597$ ,  $P = 0.032$ ) were lower than those in the favorable prognosis group. Logistic regression analysis showed the admission high NRS 2002 score ( $OR = 3.258$ , 95%CI: 1.337-7.940;  $P = 0.009$ ), CBF pressure  $> 250$  mm H<sub>2</sub>O ( $OR = 0.108$ , 95%CI: 0.018-0.659;  $P = 0.016$ ), and the duration of antifungal treatment  $< 14$  d ( $OR = 0.092$ , 95%CI: 0.011-0.742;  $P = 0.025$ ) were risk factors for dismal prognosis of cryptococcal meningitis. A Nomogram model was constructed based on the above 3 risk factors, and the area under the ROC curve was 0.927 (95%CI: 0.873-0.980,  $P = 0.000$ ), which predicted a cut-off value of 53.50 points for dismal prognosis in cryptococcal meningitis; the calibration curve (with good consistency), and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ( $\chi^2 = 2.694$ ,  $P = 0.912$ ) indicated that the model had good discrimination, calibration and stability. **Conclusions** Patients with cryptococcal meningitis with a high NRS 2002 score, CSF pressure  $> 250$  mm H<sub>2</sub>O, and antifungal treatment  $< 14$  d had a dismal prognosis, and the Nomogram model constructed accordingly has a high predictive value of dismal prognostic risk.

**【Key words】** Meningitis, cryptococcal; Amphotericin B; Prognosis; Risk factors; Logistic models; Nomograms

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 82101527), the Science and Technology Project in Guizhou (No. QKHJC-ZK[2021]408), and Science and Technology Fund of Guizhou Provincial Health Commission (No. gzwjkj2020-1-010).

**Conflicts of interest:** none declared

隐球菌性脑膜炎(CM)是临床最常见的中枢神经系统真菌感染性疾病,发病隐匿,表现多样,主要为难治性颅内高压、进展性头痛、低热,少数患者体温正常或高热(可达40℃),其中,难治性颅内高压可进一步引起剧烈恶心、呕吐、视乳头水肿及出血、视力减退、癫痫发作、意识障碍、精神障碍、偏瘫等症状<sup>[1]</sup>。隐球菌性脑膜炎病死率约为70%,未接受治疗者病死率可达100%,即使接受治疗,3个月内病死率仍高达20%~60%<sup>[2-3]</sup>。抗真菌治疗可显著降低病死率,但生存者可遗留严重的神经系统后遗症,预后欠佳<sup>[4]</sup>。本研究以遵义医科大学附属医院近10余年诊断与治疗的隐球菌性脑膜炎患者为研究对象,筛查其预后不良危险因素并构建风险预测列线图(Nomogram)模型,以期改善患者预后。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1)隐球菌性脑膜炎的诊断参照《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》<sup>[5]</sup>:脑脊液隐球菌培养和(或)隐球菌涂片阳性即可明确诊断。(2)首次发病。(3)年龄 $\geq 18$ 岁。(4)本研究经遵义医科大学附属医院医学伦理委员会审核批准(审批号:KLLY-2022-140)。(5)所有患者及其家属均对检查项目知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)合并中枢神经系统病毒性(或)细菌性感染。(2)既往曾行抗真菌治疗。(3)合并中枢神经系统恶性肿瘤。(4)临床资料不完整。

3. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,选择2010年1月至2022年8月在我院神经内科住院治疗的隐球菌性脑膜炎患者共100例,男性57例,女性43例;年龄为18~84岁,中位年龄48.50(37.00, 63.75)岁;体重指数(BMI)15.40~29.41 kg/m<sup>2</sup>,中位值20.20(18.73, 22.86) kg/m<sup>2</sup>。

### 二、研究方法

1. 临床资料采集 (1)疾病相关资料:既往史(高血压、糖尿病、肺结核、免疫系统疾病),入院时营养风险筛查2002(NRS 2002)评分,临床表现与体征(病程中出现头痛、发热、恶心呕吐、意识障碍、脑膜刺激征阳性)。(2)实验室检查:血清学指标采用入院时首次血液标本送检结果,包括血常规红细胞计数、白细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数,血浆白蛋白,血糖;脑脊液指标采用入院时首次腰椎穿刺脑脊液标本送检结果,包括压力 $> 250$  mm H<sub>2</sub>O (1 mm H<sub>2</sub>O = 9.81  $\times 10^{-3}$  kPa)、白细胞计数、蛋白定量、葡萄糖、氯化物。

2. 抗隐球菌治疗 参照《隐球菌病管理临床实践指南:2010年美国传染病学会更新》<sup>[6]</sup>和《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》<sup>[5]</sup>,予以抗真菌治疗,分为

诱导期、巩固期和维持期。(1)诱导期:治疗方案为两性霉素 B 0.50 ~ 0.70 mg/(kg·d)或两性霉素 B 0.50 ~ 0.70 mg/(kg·d) + 氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d)或两性霉素 B 0.50 ~ 0.70 mg/(kg·d) + 氟康唑 400 mg/d 或氟康唑 600 ~ 800 mg/d ± 氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d)或伊曲康唑(第 1 ~ 2 天 200 mg/次、2 次/d,第 3 天开始 200 mg/d) + 氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d)或者伏立康唑[第 1 天负荷剂量 6 mg/(kg·次)、2 次/d,第 2 天开始 4 mg/(kg·次)、2 次/d] + 氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d),疗程 ≥ 4 周。(2)巩固期:治疗方案为氟康唑 600 ~ 800 mg/d ± 氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d)或者伊曲康唑 200 mg/次(2 次/d) ± 氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d)或两性霉素 B 0.50 ~ 0.70 mg/(kg·d) ± 氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d)或伏立康唑 200 mg/次(2 次/d) ± 氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d),疗程 ≥ 6 周。(3)维持期:治疗方案为氟康唑 200 mg/d 或伊曲康唑 400 mg/d,疗程 ≥ 1 年。

3. 预后评价 根据住院期间脑脊液隐球菌培养结果以及出院时临床症状与体征,将预后分为完全缓解、部分缓解、病情稳定、病情进展、死亡。完全缓解,住院期间脑脊液隐球菌培养连续 3 次阴性,出院时临床症状与体征消失;部分缓解,住院期间脑脊液隐球菌培养连续 3 次阴性,出院时临床症状与体征好转;病情稳定,住院期间脑脊液隐球菌培养未转阴,出院时临床症状与体征无明显好转,亦未进一步恶化;病情进展,住院期间脑脊液隐球菌培养未转阴,出院时临床症状与体征恶化。其中,完全缓解、部分缓解为预后良好,病情稳定、病情进展、死亡为预后不良。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验或 Shapiro-Wilk 检验,呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本的  $t$  检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验。隐球菌性脑膜炎预后不良危险因素的筛查采用单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析( $\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{III}} = 0.10$ )。采用 R 软件将筛选出的危险因素构建 Nomogram 模型以预测隐球菌性脑膜炎患者预后不良风险,进一步绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)以评价模型的区分度(曲线下面积 ≥ 90% 为区分度

好),绘制校准曲线以评价模型校准度(预测模型与实际概率之间具有良好的一致性提示校准度良好),采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验进行模型内部验证( $P > 0.05$  提示稳定性良好)。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

本组 100 例患者既往合并高血压占 21%(21/100)、糖尿病占 21%(21/100)、肺结核占 18%(18/100)、免疫系统疾病占 8%(8/100)。入院时 NRS 2002 评分为 0 ~ 5 分,中位评分为 2(0, 3)分;病程中出现头痛 98 例(98%),发热 93 例(93%),恶心呕吐 73 例(73%),脑膜刺激征阳性 61 例(61%),意识障碍 32 例(32%)。血常规红细胞计数( $1.87 \sim 5.86$ )  $\times 10^{12}$  g/L,平均( $4.07 \pm 0.73$ )  $\times 10^{12}$  g/L;白细胞计数( $1.81 \sim 59.22$ )  $\times 10^9$  g/L,中位值 8.37(6.12, 10.77)  $\times 10^9$  g/L;淋巴细胞计数( $0.12 \sim 53.30$ )  $\times 10^9$  g/L,中位值为 0.85(0.64, 1.27)  $\times 10^9$  g/L;血小板计数( $60 \sim 499$ )  $\times 10^9$  g/L,平均( $210.81 \pm 88.90$ )  $\times 10^9$  g/L;血浆白蛋白 17.90 ~ 46.00 g/L,平均( $35.41 \pm 4.83$ ) g/L;血糖水平为 2.70 ~ 20.23 mmol/L,中位值 5.75(4.86, 6.40) mmol/L。有 71 例(71%)患者脑脊液压力 > 250 mm H<sub>2</sub>O;蛋白定量 262 ~ 4233 mg/L,中位值 861.00(577.50, 1352.50) mg/L;白细胞计数( $2 \sim 2150$ )  $\times 10^6$  g/L,中位值为 50.00(14.00, 242.25)  $\times 10^6$  g/L;葡萄糖 0.09 ~ 8.20 mmol/L,中位值 1.91(1.00, 2.67) mmol/L;氯化物 12.40 ~ 134.10 mmol/L,中位值 120.00(115.75, 123.78) mmol/L。抗真菌治疗时间 < 14 d 占 54%(54/100);应用两性霉素 B 占 69%(69/100)。根据住院期间脑脊液隐球菌培养结果以及出院时症状与体征分为预后良好组(19 例)和预后不良组(81 例),预后不良组入院时 NRS 2002 评分( $P = 0.000$ )、脑脊液压力 > 250 mm H<sub>2</sub>O 比例( $P = 0.002$ )、抗真菌治疗时间 < 14 d 比例( $P = 0.000$ )高于预后良好组,血常规红细胞计数( $P = 0.006$ )和淋巴细胞计数( $P = 0.004$ )、血浆白蛋白( $P = 0.000$ )、应用两性霉素 B 比例( $P = 0.032$ )低于预后良好组,余指标组间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ,表 1)。

单因素 Logistic 回归分析显示,入院时 NRS 2002 评分( $P = 0.000$ )、意识障碍( $P = 0.040$ )、血常规红细胞计数( $P = 0.008$ )、血浆白蛋白( $P = 0.000$ )、脑脊液压力 > 250 mm H<sub>2</sub>O( $P = 0.003$ )、抗真菌治疗时间 < 14 d( $P = 0.001$ )、应用两性霉素 B( $P = 0.047$ )是

表 1 预后良好组与预后不良组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between favorable prognosis group and dismal prognosis group

观察指标	预后良好组(n=19)	预后不良组(n=81)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			0.008	0.930
男性	11(11/19)	46(56.79)		
女性	8( 8/19)	35(43.21)		
年龄[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),岁]	47.00( 37.00, 55.00)	49.00( 37.00, 64.00)	-0.875	0.382
BMI[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),kg/m <sup>2</sup> ]	20.58( 19.72, 22.72)	20.05( 18.19, 23.20)	-1.318	0.187
高血压[例(%)]	2( 2/19)	19(23.46)	0.870*	0.351
糖尿病[例(%)]	2( 2/19)	19(23.46)	0.870*	0.351
肺结核[例(%)]	5( 5/19)	13(16.05)	0.513*	0.474
免疫系统疾病[例(%)]	1( 1/19)	7( 8.64)	0.000*	0.985
入院时 NRS 2002[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),评分]	1.00( 0.00, 1.00)	2.00( 1.00, 3.00)	-3.898	0.000
头痛[例(%)]	18(18/19)	80(98.77)	0.048*	0.827
发热[例(%)]	16(16/19)	77(95.06)	1.366*	0.242
恶心呕吐[例(%)]	14(14/19)	59(72.84)	0.006*	0.940
意识障碍[例(%)]	7( 7/19)	25(30.86)	0.253*	0.615
脑膜刺激征阳性[例(%)]	8( 8/19)	53(65.43)	3.520*	0.061
血常规红细胞计数( $\bar{x} \pm s, \times 10^{12}$ g/L)	4.48 $\pm$ 0.49	3.97 $\pm$ 0.75	-2.802	0.006
血常规白细胞计数[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ), $\times 10^9$ g/L]	7.74( 6.55, 11.62)	8.39( 5.80, 10.72)	-0.540	0.589
血常规淋巴细胞计数[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ), $\times 10^9$ g/L]	1.15( 1.01, 1.40)	0.80( 0.58, 1.21)	-2.878	0.004
血常规血小板计数( $\bar{x} \pm s, \times 10^9$ g/L)	242.26 $\pm$ 75.57	203.43 $\pm$ 90.58	-1.731	0.087
血浆白蛋白( $\bar{x} \pm s, g/L$ )	39.38 $\pm$ 2.96	34.47 $\pm$ 4.71	-4.332	0.000
血糖[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	5.47( 4.60, 6.25)	5.81( 5.00, 6.49)	-1.055	0.291
脑脊液压力 > 250 mm H <sub>2</sub> O[例(%)]	8( 8/19)	63(77.78)	9.512	0.002
脑脊液白细胞计数[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ), $\times 10^6/L$ ]	120.00( 20.00, 513.00)	40.00( 10.00, 220.00)	-1.917	0.055
脑脊液蛋白定量[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mg/L]	1011.00(637.00,1617.00)	828.00(563.50,1209.50)	-1.437	0.151
脑脊液葡萄糖[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	2.31( 1.36, 2.81)	1.79( 0.82, 2.60)	-1.612	0.110
脑脊液氯化物[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	120.70(117.70, 123.00)	119.60(115.05, 124.00)	-0.132	0.895
抗真菌治疗时间[例(%)]			17.847	0.000
< 14 d	2( 2/19)	52(64.20)		
≥ 14 d	17(17/19)	29(35.80)		
应用两性霉素 B[例(%)]	17(17/19)	52(64.20)	4.597	0.032

\*adjusted  $\chi^2$  value, 校正  $\chi^2$  值。Two-independent-sample *t* test for comparison of red blood cell count and platelet count in blood routine, plasma albumin, Mann-Whitney *U* test for comparison of age, sex, NRS 2002 on admission, lymphocyte count and white blood cell count in blood routine, blood glucose, and white blood cell count, protein, glucose, chloride in CBF, and  $\chi^2$  test for comparison of others, 血常规红细胞计数、血小板计数、血浆白蛋白的比较行两独立样本的 *t* 检验, 年龄、BMI、入院时 NRS 2002 评分、血常规白细胞计数、淋巴细胞计数、血糖以及脑脊液白细胞计数、蛋白定量、葡萄糖、氯化物的比较行 Mann-Whitney *U* 检验, 其余指标的比较行  $\chi^2$  检验。BMI, body mass index, 体重指数; NRS 2002, Nutritional Risk Screening 2002, 营养风险筛查 2002

隐球菌性脑膜炎患者预后不良的影响因素(表 2, 3)。将上述有统计学差异的因素纳入多因素 Logistic 回归方程, 结果显示, 入院时 NRS 2002 评分高 ( $OR = 3.258, 95\%CI: 1.337 \sim 7.940; P = 0.009$ )、脑脊液压力 > 250 mm H<sub>2</sub>O ( $OR = 0.108, 95\%CI: 0.018 \sim 0.659; P = 0.016$ )、抗真菌治疗时间 < 14 d ( $OR = 0.092, 95\%CI: 0.011 \sim 0.742; P = 0.025$ ) 是隐球菌性脑膜炎患者预后不良的危险因素(表 4)。

根据 Logistic 回归分析结果, 以入院时 NRS 2002 评分、脑脊液压力 > 250 mm H<sub>2</sub>O、抗真菌治疗时间 < 14 d 作为预测因素, 以隐球菌性脑膜炎预后不良为结局, 构建隐球菌性脑膜炎预后不良的风险预测 Nomogram 模型(图 1), 每项因素的数值或分类特征对应至标尺为每项因素的分值, 各项分值之和为总分值, 总分值对应的预测值即为隐球菌性脑膜炎预后不良的风险。进一步绘制 ROC 曲线,

表 2 隐球菌性脑膜炎患者预后不良相关影响因素变量赋值表

Table 2. Variable assignment of related influencing factors of dismal prognosis of cryptococcal meningitis

变量	赋值		变量	赋值		变量	赋值	
	0	1		0	1		0	1
预后	良好	不良	免疫系统疾病	否	是	脑膜刺激征阳性	否	是
性别	女性	男性	头痛	否	是	脑脊液压力 > 250 mm H <sub>2</sub> O	否	是
高血压	否	是	发热	否	是	抗真菌治疗时间 < 14 d	否	是
糖尿病	否	是	恶心呕吐	否	是	应用两性霉素 B	否	是
肺结核	否	是	意识障碍	否	是			

表 3 隐球菌性脑膜炎患者预后不良影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of influencing factors of dismal prognosis of cryptococcal meningitis

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI	变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	-0.045	0.516	0.008	0.930	0.956	0.348 ~ 2.628	血常规红细胞计数	-1.242	0.471	6.958	0.008	0.289	0.115 ~ 0.727
年龄	0.108	0.016	1.276	0.259	1.019	0.987 ~ 1.052	血常规白细胞计数	0.003	0.042	0.005	0.945	1.003	0.923 ~ 1.089
BMI	-0.092	0.082	1.250	0.264	0.912	0.776 ~ 1.072	血常规淋巴细胞计数	0.021	0.072	0.084	0.772	1.021	0.887 ~ 1.176
高血压	0.957	0.792	1.460	0.227	2.605	0.551 ~ 12.306	血常规血小板计数	-0.005	0.003	2.843	0.092	0.995	0.990 ~ 1.001
糖尿病	0.957	0.792	1.460	0.227	2.605	0.551 ~ 12.306	血浆白蛋白	-0.317	0.085	13.834	0.000	0.728	0.616 ~ 0.861
肺结核	-0.625	0.603	1.076	0.300	0.535	0.164 ~ 1.744	血糖	0.209	0.174	1.433	0.231	1.232	0.875 ~ 1.735
免疫系统疾病	0.532	1.101	0.234	0.629	1.703	0.197 ~ 14.730	脑脊液压力 > 250 mm H <sub>2</sub> O	1.571	0.536	8.592	0.003	4.812	1.683 ~ 13.761
入院时 NRS 2002 评分	0.911	0.259	12.391	0.000	2.488	1.498 ~ 4.133	脑脊液白细胞计数	-0.001	0.001	0.849	0.357	0.999	0.998 ~ 1.001
头痛	1.492	1.438	1.076	0.300	4.444	0.265 ~ 74.457	脑脊液蛋白定量	-0.001	0.000	3.605	0.058	0.999	0.999 ~ 1.000
发热	1.284	0.812	2.501	0.114	3.609	0.735 ~ 17.715	脑脊液葡萄糖	-0.319	0.210	2.299	0.129	0.727	0.482 ~ 1.098
恶心呕吐	-0.043	0.578	0.006	0.941	0.958	0.309 ~ 2.972	脑脊液氯化物	-0.025	0.037	0.441	0.507	0.976	0.907 ~ 1.049
意识障碍	-1.609	0.782	4.234	0.040	0.200	0.043 ~ 0.926	抗真菌治疗时间 < 14 d	2.724	0.783	12.114	0.001	15.241	3.287 ~ 70.667
脑膜刺激征阳性	0.957	0.520	3.383	0.066	2.603	0.939 ~ 7.213	应用两性霉素 B	-1.556	0.783	3.953	0.047	0.211	0.045 ~ 0.978

BMI, body mass index, 体重指数; NRS 2002, Nutritional Risk Screening 2002, 营养风险筛查 2002

Nomogram 模型曲线下面积为 0.927(95%CI:0.873 ~ 0.980,  $P = 0.000$ ), 提示该模型区分度好; 当 Youden 指数为 0.769 时, 对应的灵敏度为 0.842、特异度为 0.864, 截断值为 53.50 分(图 2); 进一步绘制校准曲线显示, 经 Nomogram 模型获得的预测概率与实际概率之间具有良好的一致性, 表明该模型的校准度良好(图 3); 经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.694, P = 0.912$ ), 表明该模型稳定性良好。

### 讨 论

隐球菌对中枢神经系统的侵袭性极强, 主要经呼吸道进入肺部, 增殖并播散至中枢神经系统, 引起感染<sup>[7]</sup>。约 80% 的隐球菌性脑膜炎病原菌为新型隐球菌和格特隐球菌, 我国以新型隐球菌为主; 格特隐球菌有明显的地域性, 主要见于亚热带和热带地区, 我国少见<sup>[8]</sup>。国外流行病学调查显示, 多数

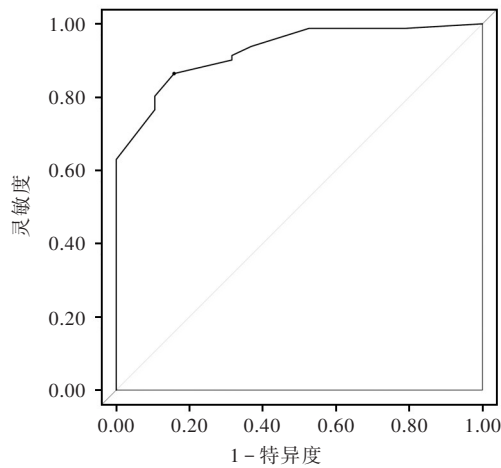
隐球菌性脑膜炎患者伴有其他免疫系统疾病, 仅 17% ~ 35% 患者免疫功能正常<sup>[9-10]</sup>。国内最新研究显示, 50% ~ 77% 的隐球菌性脑膜炎患者免疫功能正常<sup>[11]</sup>, 约 16% 与人类免疫缺陷病毒(HIV)感染相关<sup>[12]</sup>, 与国外数据存在一定差异, 可能与地域、种族等有关。由于隐球菌性脑膜炎病死率、病死率较高, 疾病负担严重<sup>[13]</sup>, 因此有必要分析其预后不良危险因素, 并据此构建风险预测 Nomogram 模型, 从而改善隐球菌性脑膜炎患者预后。本研究参照文献[14], 从住院期间脑脊液隐球菌培养结果以及出院时临床症状与体征综合评估患者预后。由于本研究中心地处经济较落后的贵州省, 医疗条件和药物可获得性相对较差; 加之隐球菌性脑膜炎发病率较低, 为尽可能扩大样本量而延长纳入时间, 导致本研究预后不良比例较高(81%, 81/100)。国内陈静丹<sup>[15]</sup>采用同样方法评价隐球菌性脑膜炎患者预后, 预后良好率较高且为预后不良率的 2 倍, 考虑与

**表 4** 隐球菌性脑膜炎患者预后不良影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析

**Table 4.** Multivariate stepwise Logistic regression analysis of influencing factors of dismal prognosis of cryptococcal meningitis

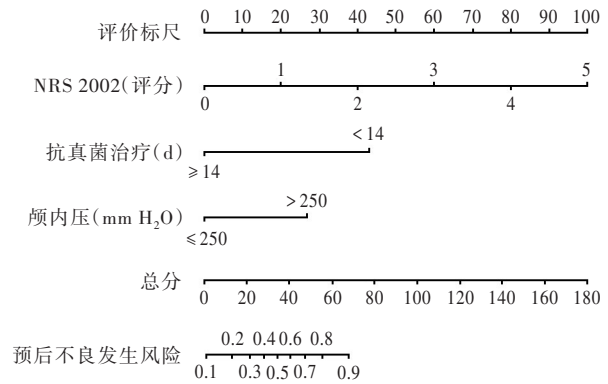
变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
入院时 NRS 2002 评分	1.181	0.455	6.753	0.009	3.258	1.337~7.940
脑脊液压力 > 250 mm H <sub>2</sub> O	-2.227	0.923	5.818	0.016	0.108	0.018~0.659
抗真菌治疗时间 < 14 d	-2.391	1.068	5.013	0.025	0.092	0.011~0.742
常数项	10.331	5.140	4.039	0.044		

NRS 2002, Nutritional Risk Screening 2002, 营养风险筛查 2002



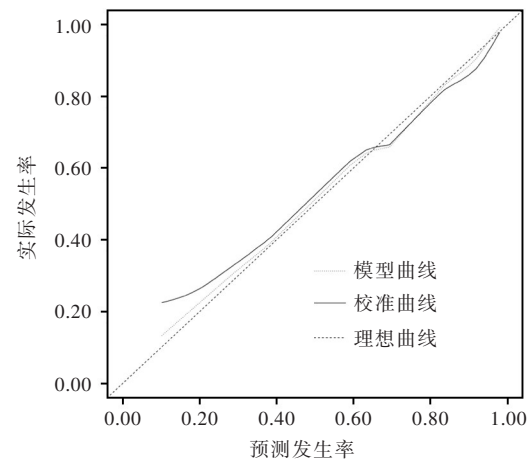
**图 2** Nomogram 模型的 ROC 曲线显示, 曲线下面积为 0.927 (95%CI: 0.873~0.980, *P* = 0.000), 提示该模型区分度好

**Figure 2** The ROC curve of Nomogram model showed the AUC was 0.927 (95%CI: 0.873~0.980, *P* = 0.000), indicating the Nomogram model had good discrimination.



**图 1** 隐球菌性脑膜炎预后不良的 Nomogram 模型

**Figure 1** Nomogram model of dismal prognosis of cryptococcal meningitis.



**图 3** Nomogram 模型的校准曲线显示, 模型曲线与理想曲线的趋势较为一致, 提示该模型预测效能良好

**Figure 3** The calibration curve of Nomogram model showed the trend of model curve was consistent with that of ideal curve, suggesting the Nomogram model had good prediction efficiency.

该项研究在经济发达、医疗条件和药物可获得性较好的江浙地区进行有关。

营养不良系能量和营养素(碳水化合物、蛋白质、脂肪)摄入不当,以及微量营养素(矿物质和维生素)缺乏<sup>[16]</sup>。目前用于营养筛查和评价的量表较多,NRS 2002 评分基于循证医学方法制定,被欧洲临床营养与代谢学会推荐为营养不良风险筛查工具<sup>[17]</sup>,广泛应用于临床。NRS 2002 评分基于年龄、体重指数、近 3 个月体重变化、近 1 周饮食摄入量变化综合评价营养状况,可以反映近期营养变化,较为准确地预测营养不良风险,且具有快捷、简便、无创、接受度高等优点<sup>[18]</sup>。本研究采用 NRS 2002 评分评价隐球菌性脑膜炎患者入院时营养状况,发现预后不良组患者入院时 NRS 2002 评分高于预后良

好组,进一步行 Logistic 回归分析,入院时 NRS 2002 评分高是隐球菌性脑膜炎预后不良的危险因素。隐球菌性脑膜炎患者因真菌感染、药物不良反应等原因导致能量消耗增加、营养素摄入不足和吸收障碍,使营养不良风险增加,营养不良与骨骼肌减少、免疫功能低下、并发感染、再次入院率增加、恢复延迟、住院时间延长等密切相关,可显著增加疾病负担。Allard 等<sup>[19]</sup>的研究显示,入院时营养不良是老年住院患者再次入院的危险因素,且与出院后更高的病死率相关。早期识别营养不良并及时采取针对性措施有助于改善患者预后,但高达 85% 的营养不良或有营养不良风险的住院患者未得到确认<sup>[20]</sup>。既往研究发现,对住院治疗的隐球菌性脑膜炎患者进行 1 个月饮食干预后,体重、血浆白蛋白明显升

高,提示饮食干预可改善患者营养状况,有利于改善预后<sup>[21]</sup>。故建议入院时采用 NRS 2002 评分对隐球菌性脑膜炎患者进行营养状况评估,并对筛查出的存在营养不良风险患者予以及时营养支持干预。

60%~80% 的隐球菌性脑膜炎患者颅内压 > 250 mm H<sub>2</sub>O,是早期病死的主要原因<sup>[22]</sup>,与本研究结果相一致。隐球菌性脑膜炎患者常出现难治性颅内高压,炎症反应导致的脑水肿、脑脊液增多是颅内压升高的重要原因<sup>[5]</sup>;此外,蛛网膜下腔高真菌负荷使隐球菌荚膜多糖堵塞蛛网膜颗粒,引起脑脊液流出和重吸收障碍,导致颅内压升高<sup>[22]</sup>。《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》<sup>[5]</sup>强烈推荐,应严格控制隐球菌性脑膜炎患者颅内压,目前最常用的降低颅内压方法为腰椎穿刺脑脊液引流术及甘露醇、甘油果糖、呋塞米、高渗生理盐水等药物治疗<sup>[23]</sup>,积极降低颅内压可有效降低病死率和病残率,改善预后<sup>[24]</sup>。

隐球菌性脑膜炎最主要的治疗方案为病原学治疗,具有药物种类多、疗程长的特点。自《隐球菌病管理临床实践指南:2010 年美国传染病学会更新》<sup>[6]</sup>发布后,隐球菌性脑膜炎的诊断与治疗趋于规范化,抗真菌治疗可显著降低疾病总体病死率<sup>[2]</sup>。隐球菌性脑膜炎最佳抗真菌治疗方案分为诱导期、巩固期和维持期共 3 个阶段,需长期应用抗真菌药,常用药物包括两性霉素 B、氟胞嘧啶、唑类抗真菌药,各阶段治疗方案通常为上述药物的单药或多药联合治疗<sup>[12]</sup>,诱导期治疗方案以两性霉素 B 单药或联合氟胞嘧啶、唑类抗真菌药为主<sup>[5-6]</sup>。本研究受药物可获得性的影响,抗真菌治疗以两性霉素 B 为主,辅以其他药物,考虑到如果纳入氟胞嘧啶、唑类抗真菌药则有药物联合治疗患者重复计数,故仅分析两性霉素 B 应用;此外,由于本研究中心处于贵州省,经济条件落后、药物可获得性差,且时间跨度长,绝大多数患者并未在住院期间完成 4 周的诱导期抗真菌治疗即出院。研究显示,约 47.5% 的隐球菌性脑膜炎患者经 14 天的诱导期治疗后脑脊液真菌培养转为阴性<sup>[25]</sup>,经抗真菌药治疗 14 天的隐球菌性脑膜炎患者脑脊液隐球菌水平是长期预后的预测因素<sup>[26]</sup>。基于以上原因,本研究的药物治疗重点分析两性霉素 B 的应用,抗真菌治疗时间以 14 天为分界值,结果显示,预后不良组患者应用两性霉素 B 比例低于预后良好组、抗真菌治疗时间 < 14 d 比例高于预后良好组,进一步行 Logistic 回归分析,仅得出抗真菌治疗时间 < 14 d 是隐球菌性脑膜炎预后不

良的危险因素,表明抗真菌治疗诱导期达疗程十分重要,对预后起关键作用;而未得出应用两性霉素 B 是预后良好的保护因素,推测是由于抗真菌药物种类繁多,药物选择受药物可获得性、经济状况、药物不良反应、药物之间相互作用、患者耐受性和依从性等因素的影响,个体差异较大。

本研究存在一定的局限性:(1)为单中心研究,尽管纳入我院 10 余年诊断与治疗的隐球菌性脑膜炎患者,但因隐球菌性脑膜炎发病率较低、病情较重、病死率较高,并排除部分无法入组患者,最终样本量仍较小,可能存在选择偏倚。(2)10 余年间隐球菌性脑膜炎治疗方案更新、药物可获得性等因素的限制一定程度上影响治疗方案的选择,导致本研究纳入患者未采用同一治疗方案进行抗真菌治疗。(3)随访时间较短,仅以出院时为末次随访。(4)部分患者住院时间较短,对于 HIV 初筛阳性患者,疾病预防控制中心复检结果回报时已出院,故病程记录中未能明确患者合并获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。未来尚待扩大样本量、增加实验室指标、延长随访时间,进行多中心研究进一步验证结论。

综上所述,入院时 NRS 2002 评分高、颅内压 > 250 mm H<sub>2</sub>O、抗真菌治疗时间 < 14 d 是隐球菌性脑膜炎患者预后不良的危险因素,基于这 3 项危险因素构建的 Nomogram 模型对预测预后不良具有重要价值。针对此类患者,临床医师应尽早采取预防性措施,如个体化营养支持、降低颅内压、足疗程长期抗真菌治疗等,以改善患者预后。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Qu J, Jiang J, Lü X. The utility of cerebrospinal fluid white cell count during the prognostic assessment for cryptococcal meningitis patients: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20:571.
- [2] Molloy SF, Chiller T, Greene GS, Burry J, Govender NP, Kanyama C, Mfinanga S, Lesikari S, Mapoure YN, Kouanfack C, Sini V, Temfack E, Boulware DR, Dromer F, Denning DW, Day J, Stone NRH, Bicanic T, Jarvis JN, Lortholary O, Harrison TS, Jaffar S, Loyse A. Cryptococcal meningitis: a neglected NTD [J]? PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11:e0005575.
- [3] Loyse A, Burry J, Cohn J, Ford N, Chiller T, Ribeiro I, Koullashiro S, Mghamba J, Ramadhani A, Nyirenda R, Aliyu SH, Wilson D, Le T, Oladele R, Lesikari S, Muzoora C, Kalata N, Temfack E, Mapoure Y, Sini V, Chanda D, Shimwela M, Lakhi S, Ngoma J, Gondwe-Chunda L, Perfect C, Shroufi A, Andrieux-Meyer I, Chan A, Schutz C, Hosseinipour M, Van der Horst C, Klausner JD, Boulware DR, Heyderman R, Lalloo D, Day J, Jarvis JN, Rodrigues M, Jaffar S, Denning D, Migone C, Doherty M, Lortholary O, Dromer F, Stack M, Molloy SF,

- Bicanic T, van Oosterhout J, Mwaba P, Kanyama C, Kouanfack C, Mfinanga S, Govender N, Harrison TS. Leave no one behind: response to new evidence and guidelines for the management of cryptococcal meningitis in low - income and middle - income countries[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19:e143-e147.
- [4] Zhong Y, Zhou Z, Fang X, Peng F, Zhang W. Magnetic resonance imaging study of cryptococcal neuroradiological lesions in HIV-negative cryptococcal meningitis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36:1367-1372.
- [5] Liu ZY, Wang GQ, Zhu LP, Lü XJ, Zhang QQ, Yu YS, Zhou ZH, Liu YB, Cai WP, Li RY, Zhang WH, Zhang FJ, Wu H, Xu YC, Lu HZ, Li TS. Expert consensus on the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2018, 57:317-323.[刘正印, 王贵强, 朱利平, 吕晓菊, 章强强, 俞云松, 周志慧, 刘焱斌, 蔡卫平, 李若瑜, 张文宏, 张福杰, 吴昊, 徐英春, 卢洪洲, 李太生. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57:317-323.]
- [6] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50:291-322.
- [7] Dismukes WE. Management of cryptococcosis [J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 17 Suppl 2:S507-S512.
- [8] Fang W, Fa Z, Liao W. Epidemiology of cryptococcus and cryptococcosis in China[J]. *Fungal Genet Biol*, 2015, 78:7-15.
- [9] Feng ES, Liang TY, Cao Y, Li PL, Liang B, Wang XY, Chen SC, Sun JD, Wang F. Clinical diagnosis and treatment of intracranial fungal infection[J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2018, 34:596-600.[冯恩山, 梁庭毓, 曹杨, 李培亮, 梁博, 王小永, 陈世超, 孙际典, 王芳. 中枢神经系统真菌感染的临床诊治[J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 34:596-600.]
- [10] Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17:873-881.
- [11] Yang H, Yin F, Xiao T, Gan S, Pan Z, Peng J, Wu L. A correlation analysis between clinical manifestations, therapeutic strategies, and the prognosis of children with cryptococcal meningitis in China[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 95:241-245.
- [12] Wang FR, Liang QM. Cryptococcus neoformans meningoencephalitis[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2022, 55:886-892.[王芙蓉, 梁奇明. 隐球菌性脑膜炎[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55:886-892.]
- [13] Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, Rebe K, Limmathursakul D, Chierakul W, Teparrakkul P, Loyse A, White NJ, Wood R, Jaffar S, Harrison T. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures[J]. *AIDS*, 2009, 23:701-706.
- [14] Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, Walsh TJ, Maertens J, Patterson TF, Perfect JR, Dupont B, Wingard JR, Calandra T, Kauffman CA, Graybill JR, Baden LR, Pappas PG, Bennett JE, Kontoyiannis DP, Cordonnier C, Viviani MA, Bille J, Almyroudis NG, Wheat LJ, Graninger W, Bow EJ, Holland SM, Kullberg BJ, Dismukes WE, De Pauw BE. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47:674-683.
- [15] Chen JD. Analysis of clinical features and influencing factors of prongnosis in patients with cryptococcal meningitis [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2018.[陈静丹. 隐球菌性脑膜炎临床特点分析及预后影响因素研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.]
- [16] Mentella MC, Scaldaferrì F, Gasbarrini A, Miggiano GAD. The role of nutrition in the COVID - 19 pandemic [J]. *Nutrients*, 2021, 13:1093.
- [17] Shen Y, Zhou Y, He T, Zhuang X. Effect of preoperative nutritional risk screening and enteral nutrition support in accelerated recovery after resection for esophageal cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73:596-601.
- [18] Hersberger L, Bargetzi L, Bargetzi A, Tribolet P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, Kutz A, Kägi-Braun N, Hoess C, Pavlicek V, Schmid S, Bilz S, Sigrist S, Brändle M, Benz C, Henzen C, Nigg M, Thomann R, Brand C, Rutishauser J, Aujesky D, Rodondi N, Donzé J, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P. Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39:2720-2729.
- [19] Allard JP, Keller H, Jeejeebhoy KN, Laporte M, Duerksen DR, Gramlich L, Payette H, Bernier P, Vesnaver E, Davidson B, Teterina A, Lou W. Malnutrition at hospital admission - contributors and effect on length of stay: a prospective cohort study from the Canadian malnutrition task force [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40:487-497.
- [20] Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, Kutz A, Tribolet P, Bregenzer T, Braun N, Hoess C, Pavlicek V, Schmid S, Bilz S, Sigrist S, Brändle M, Benz C, Henzen C, Mattmann S, Thomann R, Brand C, Rutishauser J, Aujesky D, Rodondi N, Donzé J, Stanga Z, Mueller B. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial[J]. *Lancet*, 2019, 393:2312-2321.
- [21] Xu RB, Li Y, Pan CF. Influence of dietary intervention on nutrition status of AIDS patients complicated with cryptococcus neoformans meningitis[J]. *Hu Li Yan Jiu*, 2013, 27:1738-1739.[许日波, 李源, 潘彩芳. 饮食干预对艾滋病合并新型隐球菌脑膜炎病人营养状况的影响[J]. *护理研究*, 2013, 27:1738-1739.]
- [22] Alanazi AH, Adil MS, Lin X, Chastain DB, Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C, Somanath PR. Elevated intracranial pressure in cryptococcal meningoencephalitis: examining old, new, and promising drug therapies[J]. *Pathogens*, 2022, 11:783.
- [23] Chang JB, Wu H, Wei JJ. Advancement in diagnosis and treatment of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2019, 41:111-117.[常健博, 吴昊, 魏俊吉. 隐球菌脑膜炎并发颅内压增高的诊治进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41:111-117.]
- [24] Stott KE, Loyse A, Jarvis JN, Alufandika M, Harrison TS, Mwandumba HC, Day JN, Lalloo DG, Bicanic T, Perfect JR, Hope W. Cryptococcal meningoencephalitis: time for action[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21:e259-e271.
- [25] Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, Barker DE. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51:225-232.
- [26] Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6:169-182.

(收稿日期: 2024-02-26)

(本文编辑: 柏钰)