

# HIV 相关性中枢神经系统感染的诊断思路

龚启明

**【摘要】** 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者若出现中枢神经系统机会性感染,即符合美国疾病控制与预防中心 1993 年修订的真性获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)期的诊断标准,临床上属于危重患者。病原微生物涉及病毒、细菌、分枝杆菌、真菌、寄生虫等,临床症状与体征、实验室检查等亦与非免疫缺陷患者有所不同,尤其是经抗 HIV 治疗后,仍可出现病情加重或新的感染发生,对临床医师极具挑战意义。及时明确诊断是临床治疗转归的基础。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征; HIV 感染; 中枢神经系统; 综述

## The diagnosis of HIV-associated central nervous system opportunistic infections

GONG Qi-ming

Department of Infectious Diseases, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China (Email: gongqm@hotmail.com)

**【Abstract】** Opportunistic infections of the central nervous system (CNS) are very common and severe complications of advanced immunodeficiency in patients with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection, which are included in the diagnostic criteria for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) defining conditions according to 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults published by USA Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The etiologic microorganisms of CNS opportunistic infections include virus, bacteria, fungus, mycobacterium and parasite. The clinical symptoms, signs and laboratory examinations of these diseases are different from that of patients with non-immunodeficiency. Even in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART), worsening conditions or new infections may occur. Therefore, prompt diagnosis and treatment of such disorders are critical. The immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV - 1 infected patients in the initiating antiretroviral therapy results from restored immunity to specific infectious or non - infectious antigens. This study reviews the epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis of some common CNS disorders in HIV - 1 infected patients. Physicians caring for such patients must be aware of the new diagnostic modalities and therapeutic options of these diseases.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome; HIV infections; Central nervous system; Review

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染会造成CD4<sup>+</sup> T细胞数量和功能缺损,从而导致获得性免疫缺陷综合征(艾滋病, AIDS)。随着高效抗逆转录病毒疗法(HAART)的推广,作为 HIV 相关性机会性感染中重要部分的中枢神经系统感染,在全球范围内虽然已经大为减少<sup>[1]</sup>,但其在 HIV 感染患者临床首次发现并诊断时,或在临床随访并尚未行 HAART 治疗过程中仍被陆续发现<sup>[2-4]</sup>。对这些病变的诊断,往往是

HIV 感染或艾滋病(HIV/AIDS)患者能否得到及时治疗的关键。一旦不能明确诊断,患者则可能失去得到 HAART 治疗的机会。因为机会性感染和 HIV 感染之间存在相互促进作用<sup>[5]</sup>,一方面, HIV 感染可导致 CD4<sup>+</sup> T 细胞减少、免疫功能降低,易发生机会性感染;另一方面,机会性感染亦会促进 HIV 复制,使得免疫功能进一步下降。笔者对 HIV 相关性中枢神经系统感染的诊断思路进行总结,希望对临床医师有所帮助。

### 一、临床常见 HIV 相关性中枢神经系统机会性感染

HIV 相关性中枢神经系统感染按照病原体可以

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.01.007

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科,

Email: gongqm@hotmail.com

表 1 HIV 相关性中枢神经系统感染分类

Table 1. Categories of HIV-associated CNS opportunistic infections

Category
Opportunistic infection
Bacteria: staphylococcus aureus, pseudomonas aeruginosa, escherichia coli, Listeria
Fungus: cryptococcus neoformans, aspergillus, histoplasma capsulatum, Mucor
Toxoplasmic encephalitis
Neurosyphilis
Mycobacterium: tuberculous meningitis, atypical mycobacteria meningitis
Virus: cytomegalovirus, VZV, PML, HSV-1 and 2, HTLV-1
Lesion caused by HIV-1 infection
Aseptic meningoencephalitis
HNCI/AIDS dementia complex/HIV encephalopathy

分为两大类,即各种病原体引起的机会性感染和 HIV 本身引起的中枢神经系统病变,详见表 1。脊髓病变、周围神经病变、脱髓鞘病变和中枢神经系统肿瘤如淋巴瘤是需要进行鉴别诊断的主要疾病,尤其是中枢神经系统淋巴瘤,是表现为颅内占位性病变的机会性感染的首要鉴别疾病。

近年来随着我国对艾滋病诊断率的提高,HIV 相关性中枢神经系统机会性感染的文献报道也逐渐增多,其中最常见机会性感染当属新型隐球菌性脑膜炎<sup>[3,6-8]</sup>,其他散在分布的中枢神经系统感染还包括结核性脑膜炎、化脓性脑膜炎、弓形虫脑病、神经梅毒(NS)、病毒性脑膜炎、进行性多灶性白质脑病(PML)和 HIV 脑炎(HIVE)等。这些感染多发生在免疫功能明显低下阶段。由于细胞免疫功能降低,数种机会性感染可能并发或先后发生。如 Vidal 等<sup>[9]</sup>报告 1 例 39 岁的女性艾滋病患者,继弓形虫脑病后,出现发热、癫痫发作、外阴溃疡、肺结节和额叶巨大脓肿,经组织活检病理诊断为巨细胞病毒性脑脓肿。因此临床诊断不能先入为主,应结合多方面的临床证据,尤其应重视脑组织活检。

1. 新型隐球菌性感染 在艾滋病机会性感染“四大金刚”中排位第四,位于耶氏肺孢子虫、巨细胞病毒和分枝杆菌之后,但为引起中枢神经系统感染发病率最高的致病菌。通常见于 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 100 × 10<sup>6</sup>/L 时,根据美国流行病学调查资料显示,新型隐球菌感染占 HIV 感染的 2% ~ 3%<sup>[10]</sup>,但表现为脑膜炎的比例超过 89%,也是引起中枢神经系统感染病原体中最多的一种,占 66% ~ 89%<sup>[11]</sup>。

然而儿童 HIV 感染者较少发生,且合并新型隐球菌性肺感染者不足 1/3。新型隐球菌性感染多呈隐匿发病,以发热、头痛、颈项强直、视力障碍和意识障碍等临床表现为主。与非 HIV 感染患者不同,其脑脊液检查以压力升高最具诊断价值,约 2/3 患者 > 200 mm H<sub>2</sub>O (1 mm H<sub>2</sub>O = 9.81 × 10<sup>-3</sup> kPa),白细胞计数可正常或仅表现为轻度异常,蛋白定量可正常或 < 3000 mg/L,葡萄糖可于正常值范围,但也有约半数患者低于正常血糖值的 60%,易与其他感染性疾病相混淆。脑脊液墨汁染色阳性检出率为 74% ~ 88%,而脑脊液和血清乳胶凝集试验阳性检出率分别为 94.10% 和 93.60%,几乎所有患者脑脊液细菌培养均可见隐球菌生长。由于细菌培养时间较长,临床医师应首先借助脑脊液细胞涂片和乳胶凝集试验进行早期诊断,以使患者尽早得到治疗。CT 和 MRI 检查具有诊断价值,以 MRI 为首选,T<sub>1</sub>WI 在基底节呈低信号、T<sub>2</sub>WI 为高信号。有 20% ~ 30% 患者表现为脑膜强化、脑实质肉芽肿、脑萎缩、脑水肿、脑积水,若发现类似占位性病变,应注意与弓形虫脑病和淋巴瘤相鉴别。必要时可行脑组织活检,病理检查显示脑膜广泛性淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞、含有被吞噬隐球菌的多核巨细胞和中性粒细胞浸润,以及呈簇状分布的隐球菌,甚至形成肉芽肿,但炎症反应程度总体较轻。

2. 艾滋病合并结核性脑膜炎 临床表现与非艾滋病患者基本相似,均呈现发热、头痛、呕吐等典型中枢神经系统感染症状。且脑脊液细胞学检查白细胞计数增多,以淋巴细胞反应为主;蛋白定量升高,葡萄糖和氯化物水平降低;CD4<sup>+</sup> T 细胞计数减少是其特点(< 100 × 10<sup>6</sup>/L,平均 37.20 × 10<sup>6</sup>/L)<sup>[6]</sup>。另一临床特点是合并其他机会性感染者较为多见。这在临床诊断时具有提示意义,但明确诊断难度较大。因为脑脊液细胞涂片对结核分枝杆菌(结核杆菌)的阳性检出率较低,结核杆菌培养时间较长。而且目前临床针对结核杆菌开展的体外结核杆菌感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)对艾滋病人群并不一定敏感,这是由于艾滋病患者外周血淋巴细胞数量较低,影响其特异性免疫反应的诱导,尤其是在疾病早期,虽然脑脊液淋巴细胞数量明显多于外周血,但需采集 50 ml 的脑脊液才能进行有效的 T-SPOT.TB 试验,临床上较难做到。若能明确患者存在肺结核或中枢神经系统以外的结核病,也有助于中枢神经系统结核性脑膜炎的诊断。Xpert

MTB/RIF 结核杆菌聚合酶链反应(PCR)是世界卫生组织强烈推荐应用于临床的检测方法<sup>[12]</sup>,其在痰涂片抗酸染色阳性患者中的阳性检出率 > 90%,在痰涂片阴性而细菌培养阳性患者中的阳性检出率为 50% ~ 80%。脑脊液标本送检后最快 2 h 即可获得检测结果,比培养所需时间大大缩短,并可进行分子耐药性测定,对临床医师早期治疗、尽早控制病情和选择有效治疗药物大有裨益。但该项检测方法阳性检出率较低,需采集超过 10 ml 的脑脊液标本,并经离心后磁珠法浓集,方能提高阳性检出率。对于 PCR 检测呈阴性反应的患者,临床诊断结核性脑膜炎主要依靠是否合并中枢神经系统以外的结核病、典型症状与体征及脑脊液改变等经验性和治疗性诊断。

3. HIV 相关性神经认知损害 又称艾滋病痴呆综合征(AIDS dementia complex)或 HIV 脑炎(HIVE),是 HIV 引起的中枢神经系统病变。约有 3% 的 HIV 感染患者以 HIV 相关性神经认知损害(HNCI)为初发病变,25% 艾滋病患者被诊断为 HIV 相关性神经认知损害<sup>[13]</sup>。确切的发病机制尚不十分明确,但肯定与 HIV 易感染中枢神经系统巨噬细胞和神经胶质细胞有关,或与 HIV 感染后释放神经毒素或 IL-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及肿瘤生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等毒性因子有关。大多数 HIV 感染患者在其病程中均可能或多或少地发生一些神经系统症状或体征<sup>[14]</sup>,其脑脊液中约 90% 抗 HIV 抗体阳性,75% 可检出 HIV 病毒载量。但不能据此明确诊断,需排除其他感染或脑病后方能考虑 HIV 相关性神经认知损害。HIV 相关性神经认知损害可发生于 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 > 350  $\times$  10<sup>6</sup>/L 时,表现为认知功能减退,如记忆力减退、注意力不集中、阅读障碍,甚至不能完成复杂动作等。这些症状初期容易与体力降低、疲劳混淆。与表现为皮质性痴呆的阿尔茨海默病(AD)不同,HIV 相关性神经认知损害患者通常不出现失语、失用、失认,而是以皮质下痴呆为特点,表现为动作和行为异常。动作异常包括步态失稳、平衡不良、震颤、快速轮替动作困难。疾病后期可出现大小便失禁,行为异常如冷漠、缺乏主动性,并发展至木僵状态,有时可出现躁动甚至躁狂症。临床分级标准详见表 2<sup>[15]</sup>。诊断 HIV 相关性神经认知损害需借助简易智能状态检查量表(MMSE),但应与既往检测结果比较。因此,有必要对每一例新发 HIV 感染患者进行简易智能状态检

表 2 HIV 相关性神经认知损害临床分级<sup>[15]</sup>

Table 2. Clinical staging of HNCI/AIDS dementia complex<sup>[15]</sup>

Stage	Definition
Stage 0 (normal)	Normal mental and motor function
Stage 0.5 (equivocal/subclinical)	Absent, minimal, or equivocal symptoms without impairment of work or capacity to perform activities of daily living. Mild signs (snout response, slowed ocular or extremity movements) may be present. Gait and strength are normal
Stage 1 (mild)	Able to perform all but the more demanding aspects of work or activities of daily living but with unequivocal evidence (signs or symptoms that may include performance on neuropsychological testing) of functional, intellectual, or motor impairment. Can walk without assistance
Stage 2 (moderate)	Able to perform basic activities of self-care but cannot work or maintain the more demanding aspects of daily life. Ambulatory, but may require a single prop
Stage 3 (severe)	Major intellectual incapacity (cannot follow news or personal events, cannot sustain complex conversation, considerable slowing of all output) or motor disability (cannot walk unassisted, usually with slowing and clumsiness of arms as well)
Stage 4 (end-stage)	Nearly vegetative. Intellectual and social comprehension and output are at a rudimentary level. Nearly or absolutely mute. Paraparesis or paraplegia with urinary and fecal incontinence

查量表检测,以作为参照。此外,头部 CT 检查可发现脑萎缩病灶,T<sub>2</sub>WI 扫描显示小片状高信号。脑脊液检测至关重要,可帮助排除其他机会性感染。脑脊液细胞总数升高和抗 HIV 抗体阳性均不足以明确诊断为 HIV 相关性神经认知损害,但有研究显示,HIV 相关性神经认知损害患者脑脊液可检出单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、 $\beta_2$ -微球蛋白、新蝶呤、啞啉酸等炎性因子。

4. HIV 相关性无菌性脑膜脑炎 可见于 HIV 感染的任何阶段,在原发感染期以头痛、畏光等表现为主,但真性艾滋病期较少出现;病程 2 ~ 4 周,呈自限性,可累及脑神经。脑脊液特点为淋巴细胞增多、蛋白定量升高,但葡萄糖水平正常。与其他病毒性脑膜脑炎的鉴别较为困难,需通过脑脊液病毒 PCR 检测方能明确诊断。

5. 进行性多灶性白质脑病 是由 JC 病毒引起的致死性脱髓鞘病变,因此归于 HIV 相关性中枢神经系统机会性感染之病毒性感染分类。JC 病毒在成人中的感染率高达 70% ~ 90%,潜伏于肾脏、中枢神经系统或周围淋巴细胞中,可因 HIV 感染后免疫功能减退而重新活化。近年来,艾滋病合并进行性多灶性白质脑病的发病率呈逐年升高<sup>[16]</sup>,男女之比约为 7.60 : 1,多见于 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 100  $\times$  10<sup>6</sup>/L

的患者。JC 病毒感染少突胶质细胞和星形胶质细胞,引起细胞溶解和脱髓鞘,常见症状包括偏瘫或轻瘫导致的肢体无力、步态不稳、认知功能障碍和构音障碍;癫痫发作、感觉障碍、眩晕和视力障碍等症状少见,较少出现发热和头痛症状。若不施以治疗,大多数患者可于进行性多灶性白质脑病发病后 4~6 个月死亡。这些症状与 HIV 相关性神经认知损害极为相似。头部 CT 和 MRI 检查对明确诊断有帮助,以 MRI 更有临床价值<sup>[17]</sup>。CT 表现为脑白质多灶性低密度影;MRI 检查 T<sub>2</sub>WI 序列呈高信号,增强后病灶无强化或仅病灶周围出现轻度强化。脑脊液一般性状和化合物检查对诊断无益,但 JC 病毒 PCR 检测对诊断进行性多灶性白质脑病的灵敏度高达 90%~100%、特异度达 92%~100%<sup>[18]</sup>,而且 JC 病毒载量与进行性多灶性白质脑病严重程度有关,也可用于预后评价。脑组织活检是明确诊断的金标准,可见典型的组织形态学改变,并可通过免疫细胞化学检测从活检组织标本中检出 JC 病毒。

6. HIV 相关性巨细胞病毒性脑炎 通常见于 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 50 × 10<sup>6</sup>/L 的艾滋病末期患者。临床表现呈多样化,包括脑炎、脑室炎、脊髓神经根神经节炎等,可合并肌炎、视网膜炎。如得不到正确治疗,患者可于发病后数周内死于艾滋病终末期并发症,即使予以 HAART 和更昔洛韦进行抗巨细胞病毒(CMV)治疗,预后仍不乐观<sup>[19-20]</sup>。临床特征为:可毫无症状;或突然发病并迅速进入昏迷;或以动眼神经和面神经为主的脑神经麻痹;或以小结节或局灶性坏死为主的中枢神经系统感染,表现出与 HIV 相关性神经认知损害相似的精神异常。巨细胞病毒性脑炎与其他病毒性脑炎的不同之处是极少出现发热、头痛症状。在检出巨细胞病毒的艾滋病视网膜炎患者中,75%有脑炎表现,值得警惕。脑脊液细胞学检测单核细胞比例增加、蛋白定量升高;巨细胞病毒抗原、病原培养和 PCR 检测均可用于诊断和鉴别诊断其他病毒性脑炎,尤其是在其他病毒性脑炎中极少出现阳性反应的 PCR 检测,可以作为明确诊断的依据。头部 CT 和 MRI 检查可见双侧大脑半球炎、脑室炎、脑膜炎和脑梗死、脑萎缩、脑积水等;增强扫描显示室管膜强化,表现为环形病灶。但对 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 50 × 10<sup>6</sup>/L 的 HIV 感染患者,常规脑脊液检测对早期诊断无益。

7. 中枢神经系统弓形虫感染 也是高发的机会性感染之一。颅内弓形虫占位性病变是引起临床

症状的原因,少数弓形虫脊髓感染需与其他脊髓炎相鉴别。常见于 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 200 × 10<sup>6</sup>/L 的 HIV 感染患者。一般认为,HIV 感染患者的弓形虫病是弓形虫潜伏感染的活化,CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 100 × 10<sup>6</sup>/L 且抗弓形虫 IgG 抗体阳性患者的发病率约为 30%<sup>[21]</sup>。美国公布的发病率为 3%~15%,而欧洲和非洲的发病率高达 50%~70%。经 HAART 治疗和针对 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 200 × 10<sup>6</sup>/L 的 HIV 感染患者采取的复方新斯的明预防性治疗,发病率已显著下降。患者以头痛和全身不适发病,常见局灶性神经功能缺损症状与体征,并逐渐进展为意识改变、嗜睡、癫痫发作、语言障碍,若不经治疗可在数天至数周内昏迷;体格检查可呈现偏瘫、偏盲、失语、共济失调和脑神经损害征。头部 CT 扫描显示颅内多发环形病灶,是弓形虫脑病的特点,极少出现单一病灶。此外,CT 或 MRI 检查无阳性发现并不能作为排除弓形虫脑病的临床依据。与进行性多灶性白质脑病鉴别的要点是,后者一般无头痛和癫痫发作,也无颅内占位的影像学改变。MRI 所表现的单一病灶需注意与中枢神经系统淋巴瘤相鉴别,<sup>201</sup>Tl SPECT 和 <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)PET 有助于鉴别诊断,淋巴瘤主要表现为摄取增强。但病灶直径 < 2 cm 时特异性较差,若 2 周的诊断性治疗对患者无效,则为施行脑组织活检的指征。HIV 感染患者的弓形虫脑病可同时伴有弓形虫肺感染、心包炎和弥漫性弓形虫病。血清抗弓形虫 IgG 抗体进行性升高为诊断依据之一,但需注意的是,由于患者免疫功能减退,约 22%组织学明确诊断为弓形虫脑病的患者血清抗弓形虫抗体阴性。对该病的脑脊液 PCR 检测是近年来开展的诊断方法<sup>[22]</sup>,其灵敏度为 83.30%、特异度为 95.70%。

## 二、免疫重建炎症综合征

HAART 治疗初期也会出现机会性感染<sup>[23-26]</sup>。抗病毒治疗开始后,由于免疫功能开始重建时的“调节异常”,或免疫系统与体内残留病原体之间相互作用而出现的病理改变,称为免疫重建炎症综合征(IRIS)。临床表现为 HAART 治疗初期出现机会性感染,或原来正在治疗的机会性感染,因加入抗病毒治疗而出现病情加重现象。免疫重建炎症综合征多见于青年男性,与治疗前病毒载量高、治疗后病毒载量下降迅速、治疗前 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数低、CD4/CD8 比值低等因素有关,临床上应注意预防。最常见的免疫重建炎症综合征为各种结核杆菌感

染、新型隐球菌感染和巨细胞病毒感染。

各种结核病的免疫重建炎症综合征是抗病毒治疗后最早发生的机会性感染。肺结核或播散性结核病的免疫重建炎症综合征常出现在抗结核药物治疗开始后 2 个月内即开始抗病毒治疗的患者,其中大多数患者发生于抗病毒治疗后 10~15 天;而中枢神经系统结核性脑膜炎的免疫重建炎症综合征出现较晚,为抗病毒治疗开始后 5~10 个月。Crump 等<sup>[27]</sup>报告 1 例 HIV 感染患者在开始抗病毒治疗后 5 周出现宫颈淋巴结结核杆菌感染,抗结核药物治疗 5 个月后出现颅内结核杆菌感染。这种现象应引起临床医师的高度重视。

近年来,关于非典型性分枝杆菌免疫重建炎症综合征的报道逐渐增多,大多见于蛋白酶抑制剂广泛应用于临床后<sup>[28]</sup>,但主要出现在淋巴结、皮肤、关节、肺部,极少累及中枢神经系统。

新型隐球菌性脑膜炎的免疫重建炎症综合征见于 HAART 治疗开始后的 7 天~10 个月,大多是明确诊断为新型隐球菌性脑膜炎后 30 天内即开始抗病毒治疗的患者。临床表现并无特异性,但更常见于 HAART 治疗前病毒载量高、CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 100 × 10<sup>6</sup>/L、脑脊液新型隐球菌抗原滴度高的 HIV 感染患者<sup>[29]</sup>,属于高危人群。

### 三、临床症状与鉴别诊断

严谨的病史采集和标准而专业的神经系统检查是诊断 HIV 相关性中枢神经系统感染的基础。病史采集包括:发病方式呈急性还是亚急性或慢性发病;是否有发热;热型是逐渐升高还是突起高热,稽留热还是弛张热;急性头痛还是慢性头痛;以及有无肢体麻木、无力、偏瘫;有无癫痫发作等。其中发病方式最具临床意义,不同发病方式,往往取决于导致感染的不同病原体。如急性发病,并于短时间内出现意识障碍,大多为病毒感染引起的脑实质炎症;先有轻微头痛,而后症状逐渐加重,数天甚至 1~2 周后才出现低热者,则可能是结核性脑膜炎,因为结核杆菌生长速度相比病毒复制缓慢,由此产生二者之间发病方式有差异。不同临床症状表现有不同的诊断思路,详见表 3。

神经系统检查应包括以下方面:(1)精神状态检查,包括认知功能、记忆力和定向力。(2)脑神经

表 3 常见 HIV 相关性神经系统症状及诊断思路\*

Table 3. Common symptoms and differential diagnosis of HIV-associated opportunistic infections\*

Symptom and sign	Differential diagnosis	Examination
Mobility limitation	Musculoskeletal abnormalities, myelerosis, peripheral neuropathy, brain lesions	CT and MRI of spinal and bone, creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), EEG, EMG, lumbar puncture (LP)
Severe headache+/-, nerve localization signs+/-, epilepsy	Meningoencephalitis, meningitis, cerebral toxoplasmosis, brain abscess, cerebral lymphoma	Brain CT and MRI, LP
Acute confusion	Meningoencephalitis, systemic infections (malaria or sepsis), electrolyte disturbance, hypoglycemia, liver/kidney failure	Blood smear, blood routine, blood culture, LP, liver and kidney panel, virus detection
Chronic behavior change	PML, HNCL, chronic meningitis (tuberculous, fungus)	Brain CT and MRI, LP, brain tissue biopsy
Extremities numbness and pain	Musculoskeletal abnormalities, myelerosis, peripheral neuropathy, adverse drug reaction	CT and MRI of spinal and bone, CK, LDH, EEG, EMG

\* +, positive; -, negative

阳性体征。(3)深、浅感觉检查。(4)运动功能检查。

### 四、实验室检查特点

血常规检查是所有中枢神经系统机会性感染必须进行的检查项目,白细胞计数及其分类特点对区分细菌或非细菌感染有一定意义。

CD4<sup>+</sup> T 细胞比例代表细胞免疫功能的强弱。体内 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数与 HIV 感染或艾滋病患者病程进展间具有明确的相关性,其计数越低,预后越差。美国疾病控制与预防中心(CDC)在 1993 年修订的 HIV/AIDS 诊断和分类标准中已将 CD4<sup>+</sup> T 细胞比例作为 HIV/AIDS 分期标准。检测 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数有助于判断 HIV/AIDS 机会性感染的发生机会,当 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 200 × 10<sup>6</sup>/L 时,易发生耶氏肺孢子虫肺炎(PCP);而巨细胞病毒感染常见于 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 50 × 10<sup>6</sup>/L 的患者,极少发生在 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 > 100 × 10<sup>6</sup>/L 的患者。根据 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数,了解疾病进展,从而为 HIV 感染或艾滋病患者机会性感染的诊断提供信息和思路。英国的一项研究发现,CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 200 × 10<sup>6</sup>/L 和血浆 HIV 载量 > 100 × 10<sup>3</sup> 拷贝/ml 的患者,发生中枢神经系统感染的概率明显增加<sup>[26]</sup>。中枢神经系统感染发生率从 1996-1997 年的 13.10/1000 患者年降至 2006-2007 年的 1/1000 患者年(P=0.000),这归功于有效的抗病毒治疗,但一旦出现中枢神经系统感

染,病死率还会明显升高。加拿大进行的一项临床研究发现,CD4<sup>+</sup> T 细胞计数每下降 100 × 10<sup>6</sup>/L,因 HIV 相关性中枢神经系统感染引起的病死率即上升 13.30%,而血浆 HIV 载量每上升 10 倍,病死率即升高 39%<sup>[30]</sup>。

脑脊液中中性粒细胞比例升高是细菌性脑膜炎的特点,淋巴细胞比例升高则可能是病毒、结核杆菌或真菌感染,但无法得到准确的结论。脑脊液 PCR 检测病原体是目前最为可靠的明确诊断手段,但也具有一定局限性,如阳性检出率低、假阴性率高,某些病原体如结核杆菌的 PCR 检测所需脑脊液标本量较大,临床不易操作等。

MRI 是影像学检查的首选方法,有助于临床医师快速作出判断;对于无法配合检查的患者,可选择头部 CT 检查。对于出现头痛、神志改变、癫痫发作的 HIV 感染患者,应立刻进行 MRI 检查;对无异常或虽呈萎缩性改变、局部信号异常但无明确占位性病变的患者,应更多考虑 HIV 相关性神经认知损害或进行性多灶性白质脑病的可能。

如果发现单个病灶而又无其他阳性实验室检查证据者,可考虑行立体定向脑组织活检<sup>[31]</sup>;多发病灶者,无论血清抗弓形虫抗体是否阳性,均应先行抗弓形虫治疗,以免贻误病机。

## 五、结束语

HAART 时代的中枢神经系统机会性感染与之前相比已明显减少,疾病谱亦发生明显改变,尤其是 HAART 治疗后的免疫重建炎症综合征,更应认真对待。HIV 感染患者合并中枢神经系统机会性感染的病原体十分复杂,临床进展迅速,有些患者预后不良,早期明确诊断是提高患者生存率的关键。为此临床医师须熟悉业务,细心观察患者病情演变,再配合适当的实验室检查,以避免误诊或漏诊其他合并感染。

## 参 考 文 献

- [1] Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, Mercincavage LM, Schackman BR, Sax PE, Weinstein MC, Freedberg KA. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis*, 2006, 194:11-19.
- [2] 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.]
- [3] Qin XY, Xu Z, Chen Y, Shang T, Xiong J. Clinical analysis of neurological involvement in acquired immunodeficiency syndrome. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:548-553. [秦秀燕, 徐竹, 陈映, 尚涛, 熊洁. 获得性免疫缺陷综合征神经系统损害临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:548-553.]
- [4] Perbost I, Malafronte B, Pradier C, Santo LD, Dunais B, Counillon E, Vinti H, Enel P, Fuzibet JG, Cassuto JP, Dellamonica P. In the era of highly active antiretroviral therapy, why are HIV-infected patients still admitted to hospital for an inaugural opportunistic infection? *HIV Med*, 2005, 6:232-239.
- [5] Bentwich Z. Concurrent infections that rise the HIV viral load. *J HIV Ther*, 2003, 8:72-75.
- [6] UK Collaborative Cohort (CHIC) Study Steering Committee; Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, Fisher M, Leen C, Pillay D, Hill T, Johnson M, Gilson R, Anderson J, Easterbrook P, Bansi L, Orkin C, Ainsworth J, Phillips AN, Sabin CA. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol*, 2011, 18:527-534.
- [7] Zhang ZY, Yue JJ, Shi L, Zhang XJ, Wang SP. Diagnosis and treatment of HIV-associated central nervous system diseases. *Zhong Xi Yi Jie He Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2012, 10: 879-880.[张卓彦, 岳建军, 石亮, 张晓江, 王素萍. 艾滋病合并中枢神经系统疾病的诊疗体会. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10:879-880.]
- [8] Wu YJ, Fan LJ, Wang W, Li ZC. Thirteen cases analysis of HIV-associated central nervous system diseases. *Zhongguo Wu Zhen Xue Za Zhi*, 2007, 7:5163-5164.[吴燕京, 范丽娟, 汪雯, 李在村. 艾滋病合并中枢神经系统病变 13 例分析. *中国误诊学杂志*, 2007, 7:5163-5164.]
- [9] Vidal JE, Dauar RF, Penalva de Oliveira AC, Coelho JF, Lins DL. Cerebral mass lesion due to cytomegalovirus in a patient with AIDS: case report and literature review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2003, 45:333-337.
- [10] 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. *Clin Infect Dis*, 2010, 50:291-322.
- [11] Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, Gardner T, Sattah M, de Leon GP, Baughman W, Hajjeh RA. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis*, 2003, 36:789-794.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58:7-10.
- [13] Liu WY, Wu YW, Wang XY, Ding JQ, Chen SD. Study on clinical features in general paresis of insane, HIV-associated dementia and Creutzfeldt-Jakob disease behave as dementia. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:342-348.[刘文彦, 吴逸雯, 王信义, 丁健青, 陈生弟. 以痴呆为主要表现的麻痹性痴呆、HIV 相关性痴呆和克-雅病的临床特征分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:342-348.]
- [14] Zheng JL, Huang YL, Luo XG, Chen SD. The relevance of chemokines and cytokines to the pathogenesis of HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:324-334.[郑加麟, 黄云龙, 罗晓光, 陈生弟. 趋化因子及细胞因子与 HIV-1 相关性神经认知障碍. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:324-334.]
- [15] Sidtis JJ, Price RW. Early HIV-1 infection and the AIDS dementia complex. *Neurology*, 1990, 40:323-326.

- [16] 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.]
- [17] Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology*, 1993, 187:233-240.
- [18] De Luca A, Cingolani A, Linzalone A, Ammassari A, Murri R, Giancola ML, Maiuro G, Antinori A. Improved detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol*, 1996, 34:1343-1346.
- [19] Springer KL, Weinberg A. Cytomegalovirus infection in the era of HAART: fewer reactivations and more immunity. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54:582-586.
- [20] Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes*, 2004, 11 Suppl 2:95-104.
- [21] Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 1992, 327:1643-1648.
- [22] 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.
- [23] Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and Meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10:251-261.
- [24] Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Dyakopu N, Meintjes G. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis*, 2006, 43:1069-1073.
- [25] Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis*, 2002, 35:1250-1257.
- [26] Vidal JE, Cimerman S, Schiavon Nogueira R, Bonasser Filho F, Sztajn bok J, da Silva PR, Lins DL, Coelho JF. Paradoxical reaction during treatment of tuberculous brain abscess in a patient with AIDS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2003, 45:177-178.
- [27] Crump JA, Tyrer MJ, Lloyd-Owen SJ, Han LY, Lipman MC, Johnson MA. Military tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:1008-1009.
- [28] French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, Price P, Flexman JP, Tay-Kearney ML. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2000, 1:107-115.
- [29] Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 35:E128-133.
- [30] Sakai M, Inoue Y, Aoki S, Sirasaka T, Uehira T, Takahama S, Nagai H, Yutani K, Yoshikawa K, Nakamura H. Follow-up magnetic resonance imaging findings in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: evaluation of long-term survivors under highly active antiretroviral therapy. *Jpn J Radiol*, 2009, 27:69-77.
- [31] Antinori A, Ammassari A, Luzzati R, Castagna A, Maserati R, Rizzardini G, Ridolfo A, Fasan M, Vaccher E, Landonio G, Scerrati M, Rocca A, Butti G, Nicolato A, Lazzarin A, Tirelli U. Role of brain biopsy in the management of focal brain lesions in HIV-infected patients: Gruppo Italiano Cooperativo AIDS & Tumori. *Neurology*, 2000, 54:993-997.

(收稿日期:2012-12-28)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(三)

甲状腺球蛋白 thyroglobulin(TG)

甲状腺转录因子-1 thyroid transcription factor-1(TTF-1)

间变性大细胞淋巴瘤

anaplastic large T cell lymphoma(ALCL)

间变性淋巴瘤激酶 1

anaplastic lymphoma kinase-1(ALK-1)

Virchow-Robin 间隙 Virchow-Robin spaces(VRS)

简易智能状态检查量表

Mini-Mental Status Examination(MMSE)

浆母细胞淋巴瘤 plasmablastic lymphoma(PBL)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

结核分枝杆菌 *Mycobacterium tuberculosis*(TB)

结核分枝杆菌复合群

*Mycobacterium tuberculosis complex*(MTBC)

结核菌素纯蛋白衍生物

purified protein derivative of tuberculin(PPD)

结核性脑膜炎 tuberculous meningitis(TBM)

进行性多灶性白质脑病

progressive multifocal leukoencephalopathy(PML)

巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)

巨细胞病毒性视网膜炎 cytomegalovirus retinitis(CMVR)

聚合酶链反应 polymerase chain reaction(PCR)

聚偏二氯乙烯 polyvinylidene fluoride(PVDF)

抗甘氨酸受体抗体阳性伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎  
glycine receptor antibody-associated encephalomyelitis with rigidity and myoclonus(PERM)

抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)

抗利尿激素分泌失调综合征

syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)

抗溶血性链球菌素 O antistreptolysin O(ASO)

抗神经节苷脂抗体 anti-ganglioside antibody(AGA)