

## 新型隐球菌脑膜炎 30 例临床分析

陈清兰, 丁冬雪, 冯燕燕, 田发发

中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008

**摘要:** **目的** 探讨 30 例新型隐球菌脑膜炎 (CNM) 的临床特征。 **方法** 回顾性分析 2013—2016 年入住中南大学湘雅医院神经内科的 30 例 CNM 患者的临床资料, 结合文献对其进行讨论。 **结果** 30 例 CNM 患者, 仅 1 例有明确鸽子接触史, 6 例合并有致免疫力低下的基础疾病, 11 例发病前为无基础疾病的健康人群。3 例为急性起病, 6 例亚急性起病, 21 例慢性起病。临床表现为持续性或间歇性头痛, 伴有发热、非喷射性呕吐。平均经 2.1 次腰穿确诊, 发病至确诊天数平均为 24.3 天, 21 例曾被误诊为其他疾病。15 例患者失访, 15 例有完整随访资料, 其中仅 3 例使用 (AmB 或脂质体 AmB + 5-FC) -FCZ 序贯治疗。完整随访的 15 例中, 死亡 2 例, 存活 13 例, 生存率为 87%。 **结论** CNM 在正常人群和免疫力低下的人群中均可发生, 由于临床表现、脑脊液化验结果不典型及确诊手段不敏感, 导致发病至确诊周期过长, 误诊率高。虽然临床实际应用的治疗方案差异较大, 但总体生存率较高, 积极治疗有助于 CNM 生存率提高。

**关键词:** 隐球菌; 脑膜炎

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.005

## Cryptococcus neoformans meningitis: a clinical analysis of 30 cases

CHEN Qing-Lan, DING Dong-Xue, FENG Yan-Yan, TIAN Fa-Fa. Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central-South University, Changsha 410008, China

Corresponding author: TIAN Fa-Fa, Email: tianff@sina.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features of 30 patients with Cryptococcus neoformans meningitis (CNM).

**Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 30 CNM patients who were admitted to Department of Neurology in Xiangya Hospital of Central South University from 2013 to 2016, and the data were analyzed with reference to relevant literature.

**Results** Of all CNM patients, only one patient had a definite contact history of pigeons, 6 were complicated by underlying diseases causing hyp immunity, and 11 were healthy and had no underlying diseases before the onset of CNM. There were 3 patients with an acute onset, 6 patients with a subacute onset, and 21 patients with a slow onset. The main clinical manifestations included persistent or intermittent headache, pyrexia, and non-projectile vomiting. The patients underwent a mean number of 2.1 times of lumbar puncture before a confirmed diagnosis was made, and there was a mean number of 24.3 days from the onset of the disease to the day when a confirmed diagnosis was made. Twenty-one patients were once misdiagnosed with other diseases. Fifteen patients were lost to follow-up, and the other 15 patients had complete follow-up data, among whom only 3 underwent amphotericin B (AmB) or lipo-AmB combined with 5-flucytosine and fluconazole sequentially. Among the 15 patients with complete follow-up data, 2 died and 13 survived, resulting in a survival rate of 87%. **Conclusions** Both normal population and the population with low immunity are susceptible to CNM. Due to atypical clinical manifestations and cerebrospinal fluid test results and the fact that the method used to make a confirmed diagnosis lacks sensitivity, there is a long time from disease onset to a confirmed diagnosis and a high rate of misdiagnosis. Although the treatment regimens vary in clinical practice, the overall survival rate remains high, and active treatment helps to improve the survival rate of patients with CNM.

**Key words:** cryptococcus; meningitis

收稿日期: 2016-04-13; 修回日期: 2016-07-18

作者简介: 陈清兰 (1992-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事癫痫和中枢神经系统感染性疾病研究。

通讯作者: 田发发 (1963-), 男, 主任医师, 博士生导师, 主要从事癫痫和中枢神经系统感染性疾病研究。E-mail: tianff@sina.com。

新型隐球菌性脑膜炎 (cryptococcal neoformane meningitis, CNM) 是中枢神经系统感染中最常见的临床类型之一<sup>[1]</sup>。近年来,随着艾滋病的流行、免疫抑制剂和广谱抗生素的滥用,CNM 的发病率明显上升,至 2014 年为止全球估计共有 1 百万 CNM 患者<sup>[2]</sup>。由于该病病情复杂,早期临床表现不典型导致诊断困难,晚期药物治疗效果欠佳。文献资料显示,60% 的 CNM 患者在确诊后 3 个月内死亡<sup>〔3〕</sup>,病死率极高。为提高对该病的认识,我们对 2013 年至 2016 年入住我院的 30 例 CNM 患者的临床资料进行回顾性分析,并结合国内外文献进行讨论。

## 1 对象及方法

### 1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月至 2016 年 6 月入住于中南大学湘雅医院神经内科,经病原学方法确诊为 CNM 的 CNM 患者 30 例。其中,男 18 例,女 12 例。年龄 18~69 岁,平均 48 岁;农民 17 例,工人 3 例,个体经营者 2 例,学生 1 例,无业人员 5 例,公务员 2 例。有鸽子接触史者 1 例。使用免疫抑制剂 2 例,合并有免疫缺陷综合征者 4 例,3 例肺结核病史,2 例矽肺病史,乙肝 4 例,糖尿病 3 例,隐球菌性肺炎 5 例,无基础疾病或合并症者 11 例。

### 1.2 研究方法

对 30 例 CNM 患者的临床资料进行回顾性分析。

## 2 结果

### 2.1 临床表现

2.1.1 起病形式 3 例为急性起病,6 例亚急性起病,21 例慢性起病。

2.1.2 首发症状 全部病例均有头痛,间歇性头痛 10 例,持续性头痛 20 例。单纯以头痛起病者 6 例,头痛伴发热或呕吐 23 例,头痛伴癫痫 1 例。呕吐均表现为非喷射性。19 例有发热,其中 11 例不超过 39℃。

2.1.3 专科查体 18 例脑膜刺激征阳性,外展神经麻痹 2 例,4 例病理征阳性,共济失调者 1 例,左肢体无力 2 例。

### 2.2 脑脊液检查

除 1 例无腰穿数据外,其余患者均行腰穿脑脊液检查。

2.2.1 常规 压力正常者 3 例,压力增高在 180~250 mmH<sub>2</sub>O 者 5 例,高于 250 mmH<sub>2</sub>O 者 21 例。白细胞平均  $(0-280) \times 10^6/L$ ,淋巴细胞的分类 (30%~98%),15 例淋巴细胞比例大于 90%。

2.2.2 生化 5 例生化蛋白定量正常,17 例轻度增高,7 例明显升高 ( $>1 g/L$ );葡萄糖定量 7 例在正常范围内,22 例低于正常水平,其中 10 例糖含量低于 1.5 mmol/l。19 例患者氯化物定量轻度降低,10 例正常。

### 2.3 影像学检查

2.3.1 肺部胸片或 CT 检查 8 例胸片或 CT 未见异常,5 个病人有可疑肺部真菌感染,10 例肺部感染,3 例肺结核,2 例矽肺,2 例缺胸部影像学资料。

2.3.2 头部 CT 或 MRI 检查 9 例未发现明显异常,11 例颅内单发或多发异常信号。2 例可见脑膜强化,7 例合并有腔隙性脑梗死,3 例缺头部影像学资料。

### 2.4 诊断情况

发病至确诊平均天数 24.3 d;平均通过 2.1 次腰穿确诊,11 例通过 1 次腰穿确诊,11 例通过 2 次腰穿确诊,3 例通过 3 次腰穿确诊,2 例通过 5 次腰穿确诊,1 例经 4 次腰穿,1 例 8 次腰穿。7 例患者墨汁染色阴性,通过培养确诊,22 例通过墨汁染色和培养确诊。

### 2.5 误诊情况

4 例误诊为病毒性脑膜炎,6 例误诊为结核性脑膜炎,4 例误诊为上呼吸道感染,1 例误诊为化脓性脑膜炎,3 例先后误诊为病毒性脑膜炎和结核性脑膜炎,1 例先后误诊为上呼吸道感染和结核性脑膜炎,1 例被先后误诊为上呼吸道感染、病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎,1 例误诊为静脉窦血栓形成合并病脑。

### 2.6 治疗方案及预后 (见表 1)

表1 CNM 治疗方案及随访结局

具体方案	例数(n)	诊治过程	真菌转阴时间(d)
脂质体 AmB	3	1 例使用脂质体 AmB 50 mg 35 d 后转阴,65 d 后停药;1 例使用脂质体 AmB 50 mg 约 90d 后转阴;1 例合并 HIV 者使用 AmBd 5 mg 1 d 后出院,未治疗,约 15 d 后死亡。	62.5
脂质体 AmB 续以 FCZ	3	1 例使用脂质体 AmB 40 mg 约 1 月后改用 FCZ 200 mg QD 1 月,未复查,目前精神状态可;1 例使用脂质体 AmB 50 mg,约 80 d 后转阴,改用 FCZ 200 mg 使用 7 月;1 例脂质体 AmB 40 mg 约 1 月后转阴,继续服用 FCZ 200 mg 6 月,未复查腰穿,目前精神状态可。	55
AmBd 加 5-FC,续以 FCZ	1	使用 AmBd 47 mg 加 5-FC 共 70 d 后改用 FCZ 200 mg,约 2 月转阴。	60
两性霉素 B 续以 FCZ	3	1 例使用 AmBd 50 mg,维持 1 月后减量后改 FCZ 200 mg,QD,1 月后腰穿转阴;1 例使用 AmBd 50 mg 约 2 月后转阴,改服用 FCZ 200 mg 6 月后停药;1 例 AmBd 50 mg 加腰穿鞘注 1 月后转阴,改用 FCZ 800 mg 15 d,继续 FCZ 600 mg 7 d,加 FCZ 200 mg 6 月。	40
FCZ	1	FCZ 400 mg,治疗后约 90 d 后转阴。	90
两性霉素 B	2	1 例使用 AmBd 50 mg 约 10 d 后出现严重电解质紊乱及肝肾心功能损害,心跳呼吸骤停,死亡;1 例 AmBd 50 mg 使用 3 月后因头痛呕吐剧烈拒绝任何治疗,目前精神状态可。	-
脂质体 AmB 加 5-FC 续以 FCZ	2	脂质体 AmB 50 mg 加 5-FC 50 mg,tid 使用约 1 月,总量 2.51 g,使用 50 余天后改用 FCZ 100 mg 6 月。1 例脂质体 50 mg 1 周,70 mg 1 周,5-FC 0.5 mg,TID 使用 20 d,约 25 d 后转阴,续以 FCZ 6 月。	25
失访	15	3 例为合并 HIV 患者。7 例平均住院不超过 12 d。5 例平均住院时间 47 d。	-

注:AmBd:两性霉素 B 脱氧胆酸盐;AmB:两性霉素 B;FCZ:氟康唑;5-FC:氟胞嘧啶。

3 讨论

新型隐球菌为条件致病菌,提到新型隐球菌所引起中枢神经系统感染,通常会联想到有鸽子接触史、免疫力受损人群<sup>[4,5]</sup>。然而本组 30 例 CNM 中,仅 1 例有明确鸽子接触史,6 例合并有致免疫力低下的基础疾病,11 例发病前为无基础疾病的健康人群。提示鸽子接触史和免疫力受损仅作为隐球菌感染的易患因素而非必要条件存在<sup>[6]</sup>。有趣的是 30 例患者中 17 例为农民,可能与农民接触富含隐球菌的鸽禽粪便、土壤、植物腐败物的机会较非农业人口多有关<sup>[7]</sup>。

本组资料显示 CNM 的平均平均确诊天数 24.3 d,造成这种情况首先是其本身的临床表现不典型,包括起病缓慢(70%),早期症状主要为非特异性头痛(100%),持续性(67%)或间歇性(33%),非喷射性呕吐(33%),发热(63%),查体脑膜刺激征阳性(60%),不典型的临床表现往往误导临床医生,发病起初易将 CNM 误诊为上呼吸道感染,症状迁延未愈时才开始考虑为颅内感染,因此,早期诊断首先在于提高临床医生颅内感染发生意识,及早行腰穿检查,建议上呼吸道感染症状 1 周内无明显好转时需高度怀疑颅内感染,及早行腰穿。其次,行腰穿后部分患者易被误诊为病毒性脑膜炎或结核性脑膜炎,大大延长 CNM 发病至确诊时间。有着典型的腰穿表现如颅内压明显升高、糖明显降低、墨汁染色、隐球菌培养阳性时通常很难误诊,然而当患者颅内压正常或稍升高、

脑脊液糖含量降低不明显、墨汁染色、真菌培养阴性时,如本组病例资料中,3 例患者压力正常,5 例压力在 180 ~ 250 mmH<sub>2</sub>O 者,7 例葡萄糖定量正常,有这些不典型脑脊液表现的患者极易误诊为病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎<sup>[6]</sup>。因此,在未明确找到病原学依据前,每周行 1 ~ 2 次腰穿,观察脑脊液指标的动态变化趋势;在正规的抗结核、抗病毒治疗后,病情未见好转甚至加重时,更应反复腰穿,寻找 CNM 的病原学依据,避免误诊及漏诊。本组资料中的 30 例 CNM 均经墨汁染色和真菌培养确诊,平均行 2.1 次腰穿,最多 1 例经 8 次腰穿确诊。墨汁染色和真菌培养敏感性低也是导致误诊为病毒性或结核性脑膜炎的重要因素。应用新的诊断技术如乳胶凝集实验、酶连免疫分析方法和侧流分析法检测血或脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原,可大幅度提高隐球菌检测的敏感性,特别适用于脑脊液表现不典型的患者早期诊断<sup>[8]</sup>,但这些新技术目前仅在少数医院开展。因此,在各级医院开展、应用上述新技术,是提高 CNM 早期诊断率的重要途径。

CNM 的治疗分诱导、巩固、维持治疗 3 个阶段,最常推荐的治疗方案是( AmB 或脂质体 AmB + 5-FC )-FCZ 序贯治疗<sup>[9]</sup>,具体治疗方案与病人是否合并 HIV 感染、是否有器官移植史、并发症及耐受情况有关<sup>[10]</sup>。本组病例资料中,CNM 的治疗方案差异较大,如表 1 所示,完整随访的 15 例患者中,其中仅 3 例使用( AmB 或脂质体 AmB + 5-FC )-FCZ

序贯治疗,单用氟康唑治疗者 1 例、单用两性霉素 B 治疗者 2 例,单用脂质体两性霉素 B 治疗者 3 例,两性霉素 B 氟康唑序贯治疗者 3 例,脂质体两性霉素 B 氟康唑序贯治疗者 3 例。实际上,由于 AmB 联合 5-FC 诱导治疗不良反应太大,仅 3 例患者最终使用了此方案。此外,虽然同等剂量的脂质体 AmB 相对 AmB 不良反应少,但是没有 1 例使用脂质体者能耐受指南推荐剂量 3 ~ 4 mg/kg,而 4 例使用 AmB 的患者成功加量并维持在推荐剂量 0.7 ~ 1.0 mg/kg,仅 1 例出现严重的肝肾功能损害和电解质紊乱。临床实际应用方案与指南推荐方案的差别反应了东西方人两性霉素的耐受程度及相关药物代谢基因存在差异。随访 15 例患者中,2 例死亡,10 例脑脊液真菌转阴,3 例出院后未定期复查腰穿,但目前一般情况可。尽管根据患者耐受程度和合并症不同,治疗方案差别较大,但总体存活率较高(83%),与文献报道的 CNM 死亡率达 60% 有所差别<sup>[3]</sup>,因此应鼓励患者积极治疗。由于失访人数达到一半,每种治疗方案实施的患者数太少,无法比较治疗方案之间的优劣。失访病人 15 例中,3 例为 HIV 合并 CNM 患者,7 例平均住院不超过 12 天,失访原因与预后不佳、治疗欠积极、联系电话更换有关。失访病人中,有 5 例平均住院时间 47 天,失访原因主要为联系电话更换。

总之,新型隐球菌既可以使免疫力低下的人群致病,也可侵袭健康人群。CNM 的临床表现和脑脊液化验结果不典型、确诊手段敏感性低是导致 CNM 发病至确诊时间过长的重要原因,早期诊断依靠早期、反复行腰穿及新诊断技术的应用。CNM 实际治疗方案与指南差异较大,但无论何种治疗方案,接受治疗的患者总体生存率高,应鼓励患者积极治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Cheng YC, Ling JF, Chang FC, et al. Radiological manifestations of cryptococcal infection in central nervous system. J Chin Med Assoc, 2003, 66(1): 19-26.
- [2] Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. Clin Epidemiol, 2014, 6(1): 169-182.
- [3] Sabiti W, May RC. Mechanisms of infection by the human fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. Future Microbiol, 2012, 7(11): 1297-1313.
- [4] Li SS, Mody CH. *Cryptococcus*. Proc Am Thorac Soc, 2010, 7(3): 186-196.
- [5] Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. Clin Infect Dis, 1995, 20(3): 611-616.
- [6] 丛树艳,吕丹,赵秀兰,等. 新型隐球菌性脑膜炎 15 例临床分析. 中国循证医学, 2012, 12(1): 116-119.
- [7] 常艳宇,胡学强. 新型隐球菌性脑膜炎和(或)脑炎 102 例诊断与治疗经验. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(08): 687-692.
- [8] Vidal JE, Boulware DR. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2015, 57(Suppl 19): 38-45.
- [9] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2000, 30(4): 710-718.
- [10] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291-322.