

脑室腹腔分流术在新型隐球菌脑膜炎中的应用

王兵^{1,2}, 廖勇仕¹, 罗伦², 郭英²

1. 南华大学附属第二医院神经外科, 湖南 衡阳 421001

2. 中山大学附属第三医院神经外科, 广东 广州 510630

摘 要:目的 分析脑室腹腔分流术 (Ventriculoperitoneal Shunt, VPS) 对伴有明显颅内高压新型隐球菌性脑膜炎的治疗效果。方法 回顾性收集 2014 年 1 月 - 2016 年 11 月中山大学附属第三医院 22 例确诊为新型隐球菌性脑膜炎并伴有明显颅内高压接受 VPS 的患者, 通过分析比较 VPS 术前后颅内压力、主要临床症状、手术后并发症发生情况, 评价 VPS 对伴有明显颅内高压新型隐球菌性脑膜炎的治疗效果。结果 22 例患者术后脑脊液压力明显下降 ($P < 0.001$); 患者主要症状如意识障碍、头痛、视力、听力障碍等明显好转。手术后并发症少, 无隐球菌感染扩散现象发生, 有少量导管相关并发症, 与其他脑积水行 VPS 者无明显差异。结论 VPS 可以有效降低颅内高压, 改善临床症状, 手术不良反应少。

关键词: 新型隐球菌脑膜炎; 脑室腹腔分流; 颅内高压

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.001

Application of ventriculoperitoneal shunt in *Cryptococcus neoformans* meningitis

Wang Bing^{1,2}, Liao Yongshi¹, Luo Lun², Guo Ying². 1 The Second affiliated hospital of South China University, Hengyang, Hunan, 421001. 2 The Third affiliated hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510630

Abstract: Objective To investigate the effect of ventriculoperitoneal shunt (VPS) in the treatment of patients with *Cryptococcus neoformans* meningitis complicated by marked intracranial hypertension. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 22 patients who were diagnosed with *Cryptococcus neoformans* meningitis complicated by marked intracranial hypertension and underwent VPS in The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University from January 2014 to November 2016. Intracranial pressure before and after VPS, major clinical symptoms, and postoperative complications were analyzed and compared to evaluate the effect of VPS in the treatment of *Cryptococcus neoformans* meningitis complicated by marked intracranial hypertension. **Results** Of all patients, 22 achieved a significant reduction in cerebrospinal fluid pressure after surgery ($P < 0.001$), and there were significant improvements in major symptoms such as disturbance of consciousness, headache, visual impairment, and hearing disorder. There were few postoperative complications and no spread of *Cryptococcus neoformans* infection. There were no significant differences in catheter-related complications between these patients and the patients who underwent VPS due to hydrocephalus. **Conclusions** VPS can effectively reduce intracranial hypertension and improve clinical symptoms and has few adverse events.

Key words: *Cryptococcus neoformans* meningitis; Ventriculoperitoneal shunt; Intracranial hypertension

隐球菌性脑膜炎 (*Cryptococcus neoformans* meningitis, CM) 由新型隐球菌感染脑膜 (或脑实质) 引起的中枢神经系统感染性疾病, 是中枢神经系统最为常见的真菌感染。近年来, 随着广谱抗菌药物、糖皮质激素和免疫抑制剂的广泛或不恰当应用, 以及免疫缺陷性疾病 (HIV) 和器官移植病例的增加,

使新型隐球菌性脑膜炎发病率呈明显增长趋势^[1]。持续的难以控制的颅内高压是导致 CM 患者出现严重并发症甚至死亡的首要原因^[2]。尽管强力的脱水药物及频繁的腰椎穿刺释放脑脊液被用于 CM 的降颅压治疗, 仍有一部分患者颅压居高不下以至于失明、听力损害甚至脑疝死亡。脑室腹腔分流术

收稿日期: 2017-01-17; 修回日期: 2017-05-21

作者简介: 王兵, 男, 在读博士, 主治医师, 主要研究方向: 颅内肿瘤的基础与临床研究。

通讯作者: 郭英, 男, 教授, 主任医师, 主要研究方向: 颅底肿瘤的手术治疗, Email: gzguoying@hotmail.com

(VPS)用于CM患者的降压治疗最早开始于上世纪80年代,美国感染学会(IDSA)在2010年重新修订的隐球菌病治疗指南中^[3]也推荐在存在脑脊液梗阻、脑积水及长期的颅内压升高患者使用VPS。但至今为止,只有为数不多的手术病例报告,其中相关细节如手术时机、术后导管相关并发症、效果等仍不明确。本文回顾性分析中山大学附属第三医院2014.1~2016.11月间22例实施VPS的CM患者,对其疗效和并发症情况进行分析总结,探讨VPS在CM患者中的应用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2014年1月至2016年11月经中山大学附属第三医院收治和确诊为CM并行VPS治疗的患者资料,共22例,其中男17例,女5例,年龄 (38.4 ± 16.8) 岁。主要临床症状为发热、头痛、视力下降、复视、听力下降、不同程度意识障碍等。

1.2 治疗方法

22例患者均是在接受抗真菌治疗过程中出现进行性颅内压增高,经高强度的脱水治疗(甘露醇125~25ml, q6h~q4h,联合使用速尿及白蛋白)颅内高压症状无缓解,临床症状进行性加重的情况下接受VPS,术前、术后均有腰穿测压及留取脑脊液进行相关化验。所有手术患者均使用美敦力可调压抗返流引流管,术后初始阀门压力设为2.0。术后根据头痛、颅内压值、临床症状等情况调整压力值,适当运用脱水药物,一般一周后停用脱水药物。

1.3 观察指标

所有患者术前、术后均进行了腰椎穿刺行测压及留取脑脊液化验,记录术前、术后颅内压力值、脑脊液蛋白含量、临床症状缓解情况,导管相关并发症。本组部分病例后续多次返院复查,未复查者进行电话随访。

1.4 统计学方法

统计学处理采用SPSS 17.0进行统计分析,计量资料采用配对 t 检验或配对秩和检验,以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

接受VPS的患者共22例,其中男17例,女5例,年龄 38.4 ± 16.8 岁,所有病例无合并HIV,无

合并结核性脑膜炎等其他颅内感染。头颅CT检查脑积水1例,其他病例脑室大小正常或偏小,术前脑脊液化验细胞数正常或稍高,蛋白含量 $0.26 \sim 1.58 \text{ g/L}$,平均 0.78 g/L ,其中高于正常者(0.45 g/L)16例,3例高于 1.0 g/L 。

2.2 VPS前后颅内压力变化情况

VPS术前经腰椎穿刺测得颅内压(术后同)为 $360 \sim 780 (430 \pm 141) \text{ mmH}_2\text{O}$,其中颅内压 $\geq 600 \text{ mmH}_2\text{O}$ 者3例, $500 \sim 600 \text{ mmH}_2\text{O}$ 8例, $350 \sim 500 \text{ mmH}_2\text{O}$ 有11例。术后测得颅内压力明显下降,均低于 $250 \text{ mmH}_2\text{O}$,平均 $162 \pm 43 \text{ mmH}_2\text{O}$,经检验,两者差异有统计学意义($p < 0.001$)。

2.3 VPS前后临床症状缓解情况

术前症状头痛、视力下降、意识障碍均明显好转,复视、耳鸣及听力下降短期内有所缓解,但改善不明显,取得较长时间随访的病例在3个月后好转明显,仍遗留有部分听力损害及复视。

2.4 导管相关并发症情况

22例患者中出现1例脑室端引流管堵塞,该患者术后头痛缓解,术后一周再次出现头痛加重,腰穿测压压力大于 $330 \text{ mmH}_2\text{O}$,按压引流管阀门提示脑室端梗阻,复查头颅CT提示穿刺道少量出血,脑室端位置较浅,再次调整脑室端引流管位置后通畅,其余病例未出现明显导管相关并发症,未出现隐球菌腹腔扩散等并发症。

3 讨论

CM与其他颅内感染性疾病不同的是,一部分患者表现为持续的难以控制的颅内高压,长期颅内高压引起的颅神经损害如视力下降、听力下降、复视多是不可逆的,可遗留不同程度后遗症,严重时可发生脑疝,危及生命。因此在积极抗真菌治疗的同时,如何采取有效手段控制颅内高压成为挽救患者生命、减少后遗症的关键。降低颅内高压最主要的方法是^[4]减少颅内脑脊液的容量,如通过药物甘露醇、乙酰唑胺等,以及通过脑脊液外引流如脑室外引流和腰穿外引流。这些治疗方法在治疗恶性颅内高压的患者中作用有限。既往采取的脱水药物如甘露醇存在肾功能损害且反复使用后效果不佳,反复腰椎穿刺、腰大池外引流、脑室外引流等虽可在一定程度上降低颅内压,但存在感染、作用时间短等不足,腰穿则存在诱发脑疝风险,疗效不满意。美国感染学会(IDSA)在2010年重新修订的隐球菌病治疗指南中推荐在存在脑脊液梗阻、脑积

水及长期的颅内压升高患者使用 VPS,越来越多的国家和地区使用该手术来控制 CM 后颅高压^[5-8],取得了较好的疗效。

本组 22 例患者中,只有 1 例出现脑积水,较其他报道脑积水的病例数偏少^[9],与我们早期观察的病例情况类似,脑室扩大不明显,反而有脑室缩小的现象。CM 患者出现难以控制的颅高压的原因目前还不清楚,可能与此类病人病理表现为脑膜炎有关。隐球菌性脑膜炎被认为是典型的慢性肉芽肿性脑膜炎,其中基底膜脑炎有炎症灶,偶有脑组织病变,但更通常为弥漫性淋巴细胞性脑膜炎^[10]。脑膜炎症通常为基底膜性脑膜炎,偶发性血管炎和局灶性病变,CSF 中的促炎因子可能导致蛛网膜颗粒中 CSF 的吸收障碍,而另外的学者^[11]认为是隐球菌荚膜多糖聚集体干扰间质液进入蛛网膜下腔的正常出口,而导致隐球菌性脑膜炎相关性脑水肿,或增加 CSF 和间质液的渗透压浓度梯度,促进液体积聚或保留^[12]。从我们观察的病例来看,脑积水绝非是引起恶性颅高压的主要原因,这也导致临床对该术式的有效性存在疑问而限制其大规模使用。从我们的病例观察和其他研究者的结果来看,即使 CM 患者无脑积水而使用 VPS 仍能够有效降低颅内压,其原因可能是存在恶性颅内高压的 CM 患者多伴有一个慢性的长期颅内压增高过程,其颅内压的调节仍在代偿范围内,并可能发生调节点右移,通过引流部分脑脊液后颅内压力即可显著降低。我们观察到一例发生急性恶性颅高压的 CM 患者在短期内即死亡,可能与其颅内压代偿功能失调有关。随着 CM 颅内高压病理生理机制的研究深入,在不久的将来能够给 VPS 治疗 CM 提供理论支持。

CM 患者颅内脑脊液化验结果多存在蛋白含量升高,细胞数偏高以淋巴细胞为主,在其他脑积水行 VPS 中,蛋白含量高是导致术后堵管的一个重要原因。而本组病例中蛋白含量超过 1 g/L 的有 3 例,有 16 例高于正常,而未出现术后堵管并发症,与其他脑积水行 VP 分流手术患者相比导管相关并发症并无明显升高。分析原因,一方面可能本组病例数较少,随访时间不够长,远期堵管并发症未能发现;另一方面行 VPS 后,脑脊液循环流通通畅,后期蛋白含量降至正常或接近正常,减少了堵管风险。后续治疗及研究中我们将继续关注相关情况。CM 合并难以控制的颅高压患者行 VPS 后,

临床症状缓解确切而且迅速,尤其是头痛症状,大部分病例可基本缓解,绝大部分病例可在一周内减量停用甘露醇等脱水药物。而其他如视力下降、复视、听力下降等症状亦有所缓解,但相对需要时间较长,个别严重者不能恢复。因此我们建议对于连续监测出现颅内压进行性升高、临床症状加重的病例应尽早手术干预,而不应等待出现颅神经损害后再手术,以免影响疗效。VPS 术后并未出现隐球菌腹腔扩散并发症,可能与早期足量的抗真菌治疗有关,相对存在血脑屏障的颅内来说,腹腔抗真菌药物浓度更高。但我们观察到本组 2 例出现脑疝早期表现的病例,并未得到积极有效的抗真菌治疗即行 VPS,也未出现隐球菌腹腔种植扩散,可能提示是否使用有效抗真菌治疗不是影响手术决策的关键,只要手术指征明确,应尽早手术治疗。

综上,VPS 能有效降低 CM 引起的颅内高压,改善临床症状,无明显导管相关并发症,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] Zhu LP, Wu JQ, Xu B, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997-2007 [J]. *Med Mycol*, 2010, 48 (4): 570-579.
- [2] Petrou P, Moscovici S, Leker RR, et al. Ventriculoperitoneal shunt for intracranial hypertension in cryptococcal meningitis without hydrocephalus [J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19 (8): 1175-1176.
- [3] 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 [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50 (3): 291-322.
- [4] Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 (1): 47-54.
- [5] 张英,朱建芸,林国莉,等. 抗真菌药物联合脑室-腹腔分流术治疗新型隐球菌性脑膜炎[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37 (4): 575-578.
- [6] 赵杰,刘景平,张治平,等. 分流手术治疗新型隐球菌性脑膜炎的体会与文献回顾[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41 (5): 541-547.
- [7] Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, et al. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension without ventriculomegally secondary to HIV-associated cryptococcal meningitis [J]. *Surg Neurol*, 2005, 63 (6):

529-531.

- [8] Wang H, Ling C, Chen C, et al. Evaluation of ventriculo-peritoneal shunt in the treatment of intracranial hypertension in the patients with cryptococcal meningitis: a report of 12 cases [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 124:156-160.
- [9] Liu L, Zhang R, Tang Y, et al. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis with or without hydrocephalus [J]. Biosci Trends, 2014, 8 (6): 327-332.
- [10] Mangham D, Gerding DN, Peterson LR, et al. Fungal meningitis manifesting as hydrocephalus [J]. Arch Intern Med, 1983, 143 (4): 728-731.
- [11] Goldman DL, Lee SC, Casadevall A. Tissue localization of *Cryptococcus neoformans* glucuronoxylomannan in the presence and absence of specific antibody [J]. Infect Immun, 1995, 63 (9): 3448-3453.
- [12] Lee SC, Casadevall A. Polysaccharide antigen in brain tissue of AIDS patients with cryptococcal meningitis [J]. Clin Infect Dis, 1996, 23 (1): 194-195.

《国际神经病学神经外科学杂志》征稿、征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于1974年,由教育部主管,中南大学主办,中南大学湘雅医院承办。是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊被收录为“北京大学图书馆中文核心期刊”和“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。

《国际神经病学神经外科学杂志》现主要栏目有论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道、专家论坛和综述等。杂志立足于国内神经病学、神经外科学领域的前沿研究,及时报道国内外神经科学领域最新的学术动态和信息。促进国内外学术的双向交流,为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿,通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为CN 43-1456/R,ISSN 1673-2642,邮发代号42-11,全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊,每期定价13元,全年定价78元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

为更好地筹集办刊资金,保证刊物的健康发展,本刊将竭诚为药品厂商、医疗器械厂商和广告公司提供优质服务,并长期向各级医疗单位征集协办单位,具体事宜请与本刊编辑部联系。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号(中南大学湘雅医院内)《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部,邮编:410008,电话/传真:0731-84327401, E-mail 地址:jinn@vip.163.com,网址: <http://www.jinn.org.cn/>。