

[J]. BMC Infect Dis, 2010, 16(10): 28.

205-216.

[11] Ho M. Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks[J]. J Microbiol Immunol and Infect, 2000, 33(4):

(收稿日期: 2017-03-19 修回日期: 2017-05-13)

• 临床研究 •

艾滋病合并隐球菌性脑膜炎 70 例临床分析

孙继云¹, 唐会云¹, 徐新民², 王慧珠^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京地坛医院检验科, 北京 100015; 2. 晋城市第三人民医院检验科, 山西晋城 048000)

摘要:目的 探讨艾滋病(AIDS)合并隐球菌性脑膜炎(CM)患者脑脊液检测指标的变化特点。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 10 月北京地坛医院收治的 AIDS 合并 CM 患者 70 例, 分别采用真菌培养法、墨汁染色法、隐球菌抗原乳胶凝集法检测隐球菌。结果 患者脑脊液外观均为无色透明, 不浑浊, 常规检测结果无明显变化, 其中白细胞计数为 (27.6 ± 31.9) 个/微升, 血糖水平为 (2.74 ± 0.67) mmol/L, 蛋白水平为 (69.8 ± 53.9) mg/L。外周血中 $CD4^+$ T 细胞计数为 (29.9 ± 25.3) 个/微升, 其中 54 例 < 50 个/微升, 15 例为 $> 50 \sim < 100$ 个/微升, 1 例为 105 个/微升。隐球菌抗原乳胶凝集法的阳性检出率为 100.0% (70/70), 真菌培养法的阳性检出率为 57.1% (40/70), 墨汁染色法的阳性检出率为 80.0% (56/70)。对真菌培养阳性的 40 株隐球菌进行药敏试验, 氟胞嘧啶、二性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑敏感 37 株, 中介 3 株。临床采用单一或联合的抗真菌药对 70 例 AIDS 合并 CM 患者进行治疗, 好转 48 例, 未愈 15 例, 死亡 7 例, 病死率为 10%。结论 采用墨汁染色法、真菌培养法及隐球菌抗原乳胶凝集法进行联合检测, 有助于 AIDS 合并 CM 患者的早诊断, 可大大提高 CM 治愈好转率。

关键词: 艾滋病; 隐球菌; 隐球菌性脑膜炎**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.050**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2017)19-2781-02

隐球菌性脑膜炎(CM)是中枢神经系统真菌感染的常见类型。艾滋病(AIDS)患者机体免疫功能严重缺陷, 常可合并各种致命性的机会感染, 其中合并 CM 较为常见。AIDS 合并 CM 患者病情危重, 死亡率高。本研究探讨 AIDS 合并 CM 患者脑脊液检测指标水平变化, 为临床提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 10 月首都医科大学附属北京地坛医院收治的 70 例 AIDS 合并 CM 患者作为研究对象, 其中男 60 例, 女 10 例, 年龄 20~69 岁, 平均 39 岁。

1.2 方法 分别采用真菌培养法、墨汁染色法、隐球菌抗原乳胶凝集法检测脑脊液标本中新型隐球菌属。采集患者脑脊液标本, $400 \times g$ 离心 5 min, 将离心后的脑脊液标本接种到沙保罗培养基中, 35°C 培养 24~72 h, 用 API20C AUX 型真菌鉴定条进行鉴定, 同时将沉淀物进行墨汁染色。隐球菌抗原采用美国 Immuno-Mycologies 公司隐球菌抗原乳胶检测试剂盒进行检测。真菌药敏检测采用 ATB Fungus 3 药敏试剂盒进行定量测定。外周血 $CD4^+$ T 细胞采用 BD FACS Calibur 流式细胞仪进行检测。以上操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行统计分析; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料采用百分数或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑脊液与 $CD4^+$ T 细胞检测结果比较 患者脑脊液外观均为无色透明, 不浑浊, 常规检测结果无明显变化, 其中白细胞计数为 (27.6 ± 31.9) 个/微升, 血糖水平为 (2.74 ± 0.67) mmol/L, 蛋白水平为 (69.8 ± 53.9) mg/L。外周血中 $CD4^+$ T 细胞计数为 (29.9 ± 25.3) 个/微升, 其中 54 例 < 50 个/微升, 15 例为 $> 50 \sim < 100$ 个/微升, 1 例为 105 个/微升。

2.2 CM 检测结果比较 隐球菌抗原乳胶凝集法的阳性检出率为 100.00% (70/70), 真菌培养法的阳性检出率为 57.1% (40/70), 墨汁染色法的阳性检出率为 80.0% (56/70)。

2.3 药敏结果及治疗情况 对真菌培养阳性的 40 株隐球菌进行药敏试验, 氟胞嘧啶、二性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑敏感 37 株, 中介 3 株。临床采用单一或联合的抗真菌药对 70 例 AIDS 合并 CM 患者进行治疗, 好转 48 例, 未愈 15 例, 死亡 7 例, 病死率为 10%。

3 讨论

免疫力低下的患者如 AIDS 患者, 特别是晚期 AIDS 患者易合并 CM。AIDS 合并 CM 患者发病时会出现发热、头痛、神志不清、意识障碍等临床症状, 若不及时治疗, 患者病死率非常高。在发达国家, AIDS 合并 CM 病死率为 10%~25%, 在资源有限的地区病死率高达 43%^[1]。根据 2010 年美国感染病学学会最新的隐球菌病处理临床指南, CM 如能早期诊断, 合理治疗, 大部分患者是可以治愈的^[2]。本研究结果显示, 确诊为 CM 的 70 例 AIDS 患者中, 经临床采用单一或联合抗真菌药物治疗后, 好转 48 例, 未愈 15 例, 死亡 7 例, 病死率为 10%。

本研究结果显示, 患者脑脊液外观无色透明, 白细胞计数为 (27.6 ± 31.9) 个/微升, 无明显增高, 与一般细菌性脑膜炎计数不同, 应引起高度重视^[3-4]; 血糖水平为 (2.74 ± 0.67) mmol/L, 明显减低; 蛋白水平为 (69.8 ± 53.9) mg/L, 呈轻度增高。脑脊液常规检测特异性不高, 与其他颅内感染性疾病, 尤其是结核性脑膜炎难以鉴别^[5]。

CM 经治疗后, 隐球菌菌量减少, 并出现一种退变, 有透明的荚膜。但荚膜较窄, 菌体反而增大, 中心折光物质在高倍镜下不易看清, 有时难以辨认, 容易漏诊。本研究中, 墨汁染色法阳性检出率为 80.0%, 与以往报道的墨汁染色法的敏感性相一致^[6]。隐球菌抗真菌治疗后活性减低, 很难再培养出。本研究中, 真菌培养阳性检出率只有 57.1% (40/70), 可能是因为患者来自全国各地, 其中部分患者已经在当地接受了长时间的抗真菌药物, 隐球菌的活性已经明显减低, 所以, 难以培养出来。

隐球菌对棘白菌素类药物天然耐药。目前, 被公认的可用

△ 通信作者, E-mail: WHZ660527@sina.com。

于治疗隐球菌的药物为二性霉素 B、5-氟胞嘧啶和氟康唑^[7]。本组研究中,隐球菌对氟胞嘧啶、二性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑敏均敏感。尽管有多种抗真菌药物可用于 CM 的治疗,但仍存在诸多挑战,如二性霉素 B 的不良反应多,疗程长,易复发及复燃等问题,而且在治疗过程中可能发生耐药或敏感性降低等^[8]。

新型隐球菌抗原的检测非常重要,对于早期诊断 CM 有重要价值^[9-11],临床上一部分患者在就诊初期未能及时得到病原学证据,成为本病容易漏诊的最常见原因。如巴西副孢子菌的抗原浓度>0.1 mg/mL 时存在交叉反应,会造成假阳性,也有文献报道,毛孢子菌和结核分枝杆菌感染也会出现假阳性^[12]。目前,国外已用隐球菌抗原乳胶凝集法代替一般的墨汁染色法,明显提高了诊断的灵敏度和特异度,均可以达到 90% 以上。隐球菌抗原的检测不受送检标本中菌体数量的限制,亦不受药物治疗的影响,可作为活性感染的证据。隐球菌抗原滴度的改变对于临床治疗疗效的观察非常重要^[13]。

AIDS 患者由于细胞免疫功能下降,发生侵袭性真菌感染的危险性明显增加,且发病率与患者的 CD4⁺ T 细胞计数水平密切相关。本研究中,69 例 CM 患者 CD4⁺ T 细胞计数<100 个/微升,其中 54 例 CD4⁺ T 细胞计数<50 个/微升。CD4⁺ T 细胞计数越低表明机体的免疫功能已经严重受损,此时极易合并 CM^[14]。

综上所述,对于 AIDS 合并 CM 患者,为了避免受病程长短、菌量多少、个体差异、用药与否的影响,应联合采用墨汁染色法、真菌培养法及隐球菌抗原乳胶凝集法进行检,综合分析、及早诊断、针对治疗、合理用药,提高 CM 治愈好转率。

参考文献

[1] 卢满洲,郑毓芳,沈银忠. 艾滋病合并隐球菌性脑膜炎的治疗原则初探[J]. 中国真菌学杂志. 2008,3(4):193-196.

[2] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 up-date by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3):291-322.

[3] 王慧珠,赵辉,马小艳,等. 艾滋病患者合并新型隐球菌酵母

菌性脑炎实验室相关指标检测与分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1):197-198.

[4] 沈银忠,齐唐凯,张银芳,等. 艾滋病合并隐球菌脑膜炎的临床特点及预后[J]. 中华传染病杂志, 2009, 27(3):48-50.

[5] 唐宇虹,郭文利,周莉,等. 隐球菌性脑膜炎的脑脊液标本检测方法分析[J]. 哈尔滨医药, 2007, 27(5):7-8.

[6] 关家龙,李粤平,蔡卫平. 艾滋病合并新型隐球菌性脑膜炎 100 例临床分析[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(9):1185-1188.

[7] Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy [M]. 44th Edition. Virginia: Antimicrobial Therapy Inc, 2014.

[8] 杨绍敏,张米,李正伦,等. 艾滋病合并隐球菌脑膜炎 17 例临床与实验室诊断分析[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(3):334-335.

[9] 薛峥,刘潺潺,王雪贞,等. 新型隐球菌颅内感染的临床表现及其抗原检测的临床应用[J]. 卒中与神经疾病, 2008, 15(1):41-44.

[10] 周晓东,钱洪波,于智君,等. HIV/AIDS 中枢神经系统感染患者的脑脊液检测结果分析[J]. 海南医学, 2016, 27(20):3313-3315.

[11] 尚鹏程,许娇,裴晓芳. 隐球菌荚膜多糖抗原检测对人类免疫缺陷病毒感染继发隐球菌脑膜炎患者的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(19):2836-2839.

[12] 王辉,任健康,王明贵. 临床微生物学检验[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:478-479.

[13] 何艳群,田敬华,华文浩,等. 53 例艾滋病合并隐球菌性脑膜炎脑脊液检测分析[J]. 北京医学, 2012, 34(6):460-461.

[14] 孙燕,赵清霞,刘春礼,等. 艾滋病合并隐球菌脑炎分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(13):184-186.

(收稿日期:2017-04-03 修回日期:2017-07-05)

(上接第 2727 页)

kidney disease[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2017, 19(2):151-160.

[7] 金全芳,锁丙荣,周坤苗等. 血清 Scy-c、尿 β2-MG 对妊娠期高血压疾病早期肾损伤的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(32):5210-5212.

[8] 李毅,祁成,袁鹏,等. 血清胱抑素 C 在妊娠期高血压疾病早期肾损伤中的意义[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(15):2256-2258.

[9] 陈永立,薛玲,邱忠君,等. 血清 TGF-β1 及 β2-MG 水平对妊娠期高血压疾病早期肾损伤诊断的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(13):1951-1953.

[10] Hu S, Ren L, Wang Y, et al. Homocysteine-lowering therapy and early functional outcomes of ischemic patients with H-type hypertension: a retrospective analysis of CNSR[J]. Australas Phys Eng Sci Med, 2015, 38(4):785-791.

[11] Qin X, Huo Y. H-Type hypertension, stroke and diabetes

in China: Opportunities for primary prevention[J]. J Diabetes, 2016, 8(1):38-40.

[12] Li J, Jiang S, Zhang Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in chinese adults: A prospective, nested case-control study[J]. J Transl Int Med, 2015, 3(4):171-178.

[13] Chen Z, Wang F, Zheng Y, et al. H-type hypertension is an important risk factor of carotid atherosclerotic plaques[J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(5):424-428.

[14] 陈燕,李莹,纵晓英,等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、同型半胱氨酸和胱抑素 C 在早期高血压肾损害评估中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(23):5877-5878.

[15] 苏增锋,张颖,张杰,等. 血清胱抑素 C 对老年高血压肾功能损害诊治的临床意义[J]. 中国全科医学, 2012, 15(8):911-912.

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-05-11)