

# 新型隐球菌性脑膜炎 21 例临床诊治分析

肖桂荣, 孙新芳, 谢建平, 阮海娃

(浙江省绍兴市人民医院神经内科, 312000)

**[摘要]** **目的** 总结新型隐球菌性脑膜炎患者的资料, 提高对新型隐球菌性脑膜炎的认识。**方法** 回顾性分析 1985 年 3 月~2005 年 7 月收治的 21 例新型隐球菌性脑膜炎患者的病历资料。**结果** 21 例患者中脑脊液墨汁染色发现隐球菌者 14 例(66.7%), 脑脊液隐球菌培养阳性者 12 例(45%); 颅内压显著升高大于 3.92 kPa 者 5 例; 脑室扩大经侧脑室引流者 3 例; 鞘内注射 9 例; 单用两性霉素 B(AMB) 治疗 3 例, AMB + 氟胞嘧啶(5-FC) 治疗者 10 例, AMB + 5-FC + 氟康唑(FCZ) 治疗者 8 例, AMB 的平均用量 2.5 g, 疗程 67 d~2 a; 治愈 13 例, 好转 3 例, 死亡或自动出院 5 例。**结论** 降低新型隐球菌性脑膜炎病死率的关键在于提高早期诊断率, 治疗仍首选 AMB + 5-FC 鞘内注射, 侧脑室引流可提高治愈率, 缩短疗程。

**[关键词]** 隐球菌性脑膜炎, 新型; 诊断; 治疗

**[中图分类号]** R742

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2007)02-0160-02

早期诊断、合理使用抗真菌药物治疗是提高新型隐球菌性脑膜炎治愈率、降低病死率的关键。现对我院 1985 年 3 月~2005 年 7 月收治的经病原学诊断并系统治疗的 21 例新型隐球菌性脑膜炎的诊疗过程进行总结分析, 以期提高对该病的诊治水平、改善患者预后提供帮助。

## 1 资料

**1.1 临床资料** 确诊的新型隐球菌性脑膜炎患者 21 例, 其中男 14 例, 女 7 例; 年龄 4~67 岁, 平均 35.4 岁。入院时距发病 12 d~3 个月, 平均 42 d。在我院从入院到确诊所需时间 1 d~6 个月, 平均 15 d。有明确鸽子接触史者 11 例。基础疾病中系统性红斑狼疮 5 例, 人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病患者(HIV/AIDS) 2 例, 肺结核 2 例, 2 型糖尿病 2 例, 肺癌 1 例, 白血病 1 例, 胸腺瘤 1 例, 无明显原因 7 例。外院误诊为结核性脑膜炎 3 例, 狼疮性脑病 2 例, 在我院初诊误诊为结核性脑膜炎 4 例, 狼疮性脑病 2 例。临床表现均为亚急性起病或慢性起病, 其中 7 例反复多次住院, 早期症状主要表现为头痛、发热、恶心、呕吐和(或)脑膜刺激征。头痛 18 例, 疼痛部位多为额、顶部, 亦见双颞部及枕部, 性质多为胀痛、隐痛、撕裂样痛, 程度轻重不一; 发热 16 例, 体温 37.6~40.0℃, 不规则发热; 恶心、呕吐 16 例, 脑膜刺激征 15 例, 抽搐 7 例, 意识障碍 5 例, 精神异常 5 例, 病理征 3 例, 偏瘫 2 例, 颅神经受累 6 例。

**1.2 脑脊液检查结果** ①常规: 所有病例均反复多次腰椎穿刺, 压力均有不同程度增高, 其中大于 3.92 kPa 5 例; 外观多为无色透明, 微黄稍混浊 6 例; 白细胞计数(5~760) × 10<sup>6</sup> · L<sup>-1</sup>, 平均(124.00 ± 52.34) × 10<sup>6</sup> · L<sup>-1</sup>, 均以单核细胞为主。②生化: 糖定量 2 例正常, 其余为 1.10~2.25 mmol · L<sup>-1</sup>, 平均 1.76 mmol · L<sup>-1</sup>; 氯化物正常 1 例, 其余为 96.00~116.00 mmol · L<sup>-1</sup>, 平均 100.30 mmol · L<sup>-1</sup>; 蛋白质定量 0.20~4.56 g · L<sup>-1</sup>, 平均 1.64 g · L<sup>-1</sup>, 3 例正常, 其余均有不同程度升高。③新型

隐球菌检查: 涂片墨汁染色阳性 14 例(占 66.7%), 12 例第一次涂片阳性, 4 例两次以上涂片才找到新型隐球菌, 18 例脑脊液培养, 其中 12 例阳性(占 66.7%)。

**1.3 头颅 CT 或 MRI 检查** 其他检查 21 例均行头颅 CT 检查, 21 例患者中 15 例患者行头颅 MRI 检查。共发现异常者 12 例, 占 57%, 主要表现为脑室扩张 6 例, 脑膜强化 14 例, 脑实质内低密度灶 4 例。

## 2 方法与结果

**2.1 药物治疗** 21 例患者中单纯使用两性霉素 B(AMB) 治疗者 3 例, 治愈 2 例, 好转 1 例; 10 例使用 AMB 联合氟胞嘧啶(5-FC) 治疗, 治愈 7 例, 好转 1 例, 自动出院 1 例, 死亡 1 例; 8 例使用 AMB 联合 5-FC 及氟康唑(FCZ) 治疗, 治愈 4 例, 好转 1 例, 自动出院 1 例, 死亡 2 例, 其中 1 例由于糖尿病肾病、肾功能衰竭死亡。21 例患者中疗程 67 d~2 a。AMB 的平均累积剂量 2.5 g, (1.3~7.2 g)。治疗期间每 3~10 d 腰椎穿刺 1 次, 对于连续腰椎穿刺 3 次、脑脊液涂片镜检及脑脊液培养阴性者, 认为治愈。对于成人 AMB 的计量从 2 mg · d<sup>-1</sup> 开始, 每日增加 2~5 mg, 逐渐增至 20~30 mg · d<sup>-1</sup>, 避光缓慢静脉滴注 6 h 以上; 5-FC 的剂量为 0.5~1.5 g · d<sup>-1</sup>, 分 3 或 4 次静脉滴注; FCZ 0.2~0.4 g, 每日 1 次, 口服。

**2.2 鞘内注射或脑室引流加药物注射** 21 例患者中有 9 例行鞘内注射 AMB, 剂量为 0.5~1.0 mg, 开始 5~7 d 每天 1 次, 以后根据病情可延长间隔时间, 个别患者同时注入地塞米松 2 mg, 最多者鞘内注射 10~15 次。对于头颅 CT 或 MRI 显示脑室扩张的 6 例患者, 在常规使用甘露醇、呋塞米、甘油果糖等降颅压治疗, 效果不显著者, 行侧脑室引流者 3 例, 疗程 10~31 d, 同时脑室内注射 AMB, 剂量同鞘内注射剂量。无论是鞘内注射还是侧脑室引流加药物注射治疗, 除 1 例死亡外, 其余均治愈。12 例患者的疗程为 67~95 d, 平均 72 d, 较未进行鞘内注射及脑室引流加药物注射者疗程(70 d~2 a, 平均 134 d) 明显缩短( $P < 0.01$ )。

**2.3 药物治疗的安全性** AMB 最常见的不良反应为消化道症状(共 18 例患者发生, 占 85.7%), 表现为恶心、呕吐、食欲不

**[收稿日期]** 2006-08-02 **[修回日期]** 2006-10-23

**[作者简介]** 肖桂荣(1962-), 女, 吉林松原人, 副主任医师, 主要从事临床神经科工作。电话: (0)13616751339, E-mail: xgr-xiaoguirong@163.com。

振、腹部不适等。此外还可导致肾功能受损(共 9 例患者发生,占 42.9%),表现为肌酐和尿素氮轻度升高,和药物剂量、使用时间长短有关,减少剂量或停药后肾功能可恢复。本组 1 例由于糖尿病肾病肾衰竭死亡。AMB 还可导致肝功能受损(共发生 5 例,占 23.8%),主要表现为转氨酶升高。此外还包括白细胞和血小板减少(2 例)、低钾血症(2 例)。

### 3 讨论

由于广谱抗生素、免疫抑制药和糖皮质激素的广泛应用,以及近年来 HIV/AIDS 的增多,隐球菌性脑膜炎发病率逐年增多,但其病死率下降<sup>[1]</sup>。我院 1985 年 3 月~2005 年 7 月共确诊新型隐球菌性脑膜炎 21 例,死亡 4 例,病死率 19.0%,而在 1982 年以前隐球菌性脑膜炎的病死率高达 40.9%<sup>[2]</sup>。其病死率下降可能与临床医生对本病的警惕性提高,早期诊断率提高有关。

新型隐球菌主要存在于土壤和鸽等鸟类的粪便中,鸽子或其他鸟类可为该菌的中间宿主,鸽子饲养者感染新型隐球菌的机会要比一般人高。隐球菌为条件致病菌,当宿主的免疫力低下时能致病,对中枢神经系统有特殊的亲和力。因此,该病原体的中枢神经系统感染虽可以单发,但更常见于全身性疾病,特别是全身免疫缺陷性疾病、慢性衰竭性疾病时,如 AIDS、淋巴瘤、网状细胞肉瘤、白血病、何杰金病、多发性骨髓瘤、类肉瘤病、结核病、糖尿病、肾病、红斑狼疮等。本组 21 例患者,有 5 例合并系统性红斑狼疮, HIV/AIDS 2 例,乙肝 2 例,肺结核 2 例,肺癌 1 例,糖尿病 2 例,14 例患者有基础疾病,以系统性红斑狼疮为多。系统性红斑狼疮患者发生隐球菌性脑膜炎早期诊断较困难,常被误诊为狼疮性脑病及结核性脑膜炎。本组 5 例系统性红斑狼疮患者,最初有 2 例诊断为狼疮性脑病,1 例考虑结核性脑膜炎。笔者认为当系统性红斑狼疮患者出现头痛、呕吐、脑膜刺激征等中枢神经系统症状时,一定要反复多次进行脑脊液检查,注意有无隐球菌感染。本组中有 2 例患者为 HIV/AIDS,均通过头痛、呕吐、精神症状、脑膜刺激征而腰椎穿刺检查脑脊液确诊为隐球菌性脑膜炎,后经进一步检查确诊为 HIV/AIDS 患者, POWDERLY<sup>[3]</sup>报道在欧美和澳洲, HIV 病毒感染者并发隐球菌性脑膜炎的发病率为 6%~10%,而在中部非洲地区则高达 15%~30%。因此,对于确诊为隐球菌性脑膜炎的患者应常规行 HIV 抗体检查<sup>[4,5]</sup>。由于结核性脑膜炎同样有着慢性起病方式,慢性的临床经过,脑脊液常规、生化检查缺乏特异性,是最易与隐球菌性脑膜炎相混淆的疾病。本组 21 例病例中有 4 例初诊为结核性脑膜炎,原因包括未及及时送检隐球菌,未反复多次查找隐球菌,以及墨汁染色时将镜下的隐球菌误认为大淋巴细胞<sup>[6]</sup>,患者存在肺部病变,尤其存在肺结核时,一元论解释病情。脑脊液查找隐球菌的检查具有局限性。乳胶凝集试验具有很高的敏感性和特异性<sup>[1]</sup>,应作为中枢神经系统感染性疾病的常规检查。经过一定时间治疗后,由于脑脊液标本中存在一定浓度的抗真菌药物,影响了真菌培养生长,使脑脊液常规培养转为阴性,而此时真菌镜检为阳性,菌体计数仍保

持一定的数量,给临床医生判断疗效带来了困难。顾菊林等<sup>[7]</sup>采用中性红染色可以通过观察菌体的染色来判断隐球菌的活性情况,指导临床治疗。

新型隐球菌性脑膜炎的治疗主要是抗真菌、降颅压和支持对症治疗等,常用的抗真菌药物包括 AMB、5-FC、FCZ。AMB 透过血-脑脊液屏障的能力差,对于中枢神经系统的真菌感染需要长疗程、大剂量,虽然仍有相当好的疗效,因其肾毒性较大,常不得不降低剂量,导致疗效下降甚至失败。本组 1 例由于糖尿病肾病、肾衰竭死亡。目前推荐 AMB 与 5-FC 联合应用是治疗隐球菌性脑膜炎的首选方案<sup>[8-10]</sup>, AMB 亦可联合 5-FC 和(或) FCZ,联合用药可以增加疗效,减少药物的不良反应。以往认为氟康唑的脑脊液浓度可达到血浆的 62%,因此,口服和静脉滴注即可见效,但疗效较差。氟康唑仅用于 AMB 不能耐受者或疗程延长者<sup>[4]</sup>。本组 21 例患者中除 3 例较轻的患者单独使用 AMB 外,18 例均联合 5-FC。有专家建议 FCZ 仅用于对 AMB 不能耐受者或疗程延长者<sup>[4]</sup>。本组 8 例同时联合 FCZ。18 例联合 5-FC 患者中死亡 3 例,其余疗效均较好。近年来已有不同脂质剂型的 AMB 在临床使用,这些制剂均能加强疗效,减轻其毒性,尤其是明显减少肾毒性,但因费用高,限制了其使用。鞘内注射及脑室引流加注射药物可以增加脑脊液局部的药物浓度,减少药物的全身反应,尤其是脑室引流尚可降低颅内压,防止脑疝的发生,提高隐球菌性脑膜炎的治愈率,缩短疗程,减少患者的临床费用。本组 9 例患者予鞘内注射 AMB,3 例脑室引流加注射 AMB,均取得了较好的疗效,疗程较未进行鞘内注射及脑室引流加注射药物的明显缩短,值得临床推广,但一定要严格无菌操作,注意引流管的护理,防止继发感染。

#### [参考文献]

- [1] 刘正印,王爱霞. 隐球菌性脑膜炎 26 例临床分析[J]. 中华内科杂志,2002,41(8):541-543.
- [2] 曾庆余,宗淑杰. 新型隐球菌性脑膜炎的治疗体会——附 22 例临床分析[J]. 实用医学杂志,1985,5:2-5.
- [3] POWDERLY W G. Cryptococcal meningitis and AIDS[J]. *Clinic Infect Disease*,1993,17(5):837-842.
- [4] POWDERLY W G. Current approach to the acute management of cryptococcal infections [J]. *J Infe Clin*,2000;41,18-22.
- [5] VANDER-HORST C M, SAAG N S, CLOUD G A, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome[J]. *N Engl J Med*,1997,337:15-21.
- [6] 马小军,邓国华. 隐球菌性脑膜炎 36 例临床及预后分析[J]. 中国医刊,2004,39(7):28-30.
- [7] 顾菊林,吕海,廖万清. 隐球菌性脑膜炎患者脑脊液隐球菌活性的研究[J]. 中华皮肤科杂志,2002,35(5):372-373.
- [8] 钟维章,蔺心敬. 新型隐球菌性脑膜炎诊疗分析[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(10):1190.
- [9] 刘恋,刘忆星. 隐球菌性脑膜炎的临床、影像学及转归之间的关系研究[J]. 中国临床医生,2004,32(8):28-29.
- [10] 吴成翰,王海燕,杨渤生,等. 46 例隐球菌性脑膜炎患者的疗效分析[J]. 中华神经科杂志,2002,35(2):102.