

隐球菌性脑膜炎疗效判定的指标分析

Cryptococcal meningitis: an analysis of clinical outcome parameters

陈江汉¹, 温海¹, 陈丽娜², 朱元杰¹, 吴建华¹, 徐红¹, 陈孙孝¹

(1. 第二军医大学长征医院皮肤性病科, 上海 200003; 2. 湖北省宜昌市第一人民医院皮肤科, 宜昌 443000)

[摘要] **目的:**探讨各种临床指标在隐球菌性脑膜炎疗效判断和决定结束治疗过程中的意义。**方法:**回顾了本院收治的56例治疗有效的隐球菌性脑膜炎病例, 对所出现的症状、体征及实验室检查指标在治疗过程中改善和消失的时间逐一分析。**结果:**在临床症状中, 依发病率的高低排序, 前三位的分别为头痛(100%)、脑膜刺激征(91%)和发热(75%), 它们在两性霉素B(AmB)静脉治疗后的消失时间分别为7~33 d [平均(15.2±3.6) d]、11~28 d [平均(18±4.8) d]和5~11 d [平均(6.0±3.1) d]; 而菌体计数、乳胶凝集试验的滴度和脑脊液生化指标的改变与病情演变不尽一致; 颅压增高可发生在治疗中; 20例被检测患者中有8例出现CD4⁺T淋巴细胞减少, 且不随治疗的进行而增高。**结论:**在非艾滋病性隐球菌性脑膜炎患者中, 头痛、脑膜刺激征和发热的减轻和消失是早期判定疗效的重要指标; 在后期, 菌体计数和乳胶凝集试验的滴度可以作为治疗转归的指标, 但确定有意义的改变值仍有待研究, 同时它也不能作为终止治疗的依据; 不能根据颅压和脑脊液生化指标的改变来判定病情的演变。

[关键词] 脑膜炎, 隐球菌性; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 519.4 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2006)02-0217-02

隐球菌性脑膜炎预后凶险^[1], 及早开展有效的治疗是提高治愈率的关键。在众多治疗方法中尽早选用合适的药物尤为重要^[2,3], 而治疗药物的不良反应多且很严重, 疗程的延长又会加重这些不良反应的发生。因此, 临床上有两大问题亟待解决, 即需要确定能迅速判断疗效以及适时结束治疗的指标。为此我们回顾分析了本院近年来收治的治疗有效的56例隐球菌性脑膜炎患者资料, 以期对该疾病有更多的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 56例患者均是经过墨汁涂片和(或)乳胶凝集试验确诊的隐球菌性脑膜炎的病例, 男38例, 女18例, 年龄4~43岁, 平均(29.4±12.5)岁。其中有基础性疾病者11例, 分别是糖尿病2例, 肾病综合征1例, 肿瘤化疗、放疗各1例, 胃大部切除术后伴消化吸收功能障碍伴营养不良(3度)1例, 原发性CD4⁺T淋巴细胞减少症1例, 系统性红斑狼疮(SLE)1例, 肺结核1例, 慢性乙型肝炎1例, 原发性胆汁性肝硬化1例。

1.2 临床表现 (1)头痛: 所有患者均有头痛, 且为首发症状; (2)脑膜刺激征: 51例(91%), 居第2位, 通常与头痛伴发或在头痛出现后1个月内发生, 但呕吐常常是非喷射性; (3)发热: 42例(75%), 居第3位, 除10例与头痛同时发生外, 有32例均在头痛发生后10~30 d内发生, 体温在37.5~40℃之间; (4)视力障碍: 3例, 主要表现为视物模糊, 逐渐出现失明; (5)听力减退和意识模糊: 各2例。入院检查中46例出现颅压增高。11例存在基础性疾病的患者首先出现皮肤或肺部的表现, 2周至数月后脑脊液中查见隐球菌, 数周后再出现头痛和其他症状。

1.3 实验室检查 所有患者均经墨汁涂片和(或)乳胶凝集试验证实, 其数值分别为1~1 066个/mm³和1:2~1:2 560, 但在两者之间无正比关系。在38例进行了入院脑脊液生化检查的患者中, 有10例正常, 另28例中, 脑脊液糖1.0~4.7(2.8±0.9) mmol/L, 氯化物118~132(122.5±6.7) mmol/L, 蛋白213~1 547(687±332.6) mg/L。20例患者进行了血液淋巴细胞学检查, 有12例正常, 另8例出现了不同程度的CD4⁺T淋巴细胞和CD4⁺/CD8⁺比值的降低, 其中CD4⁺ 5.5%~23.6%(19.2%±4.6%), CD8⁺ 24.7%~42.5%(36.5%±8.3%), CD4⁺/CD8⁺ 0.38~0.96(0.66±0.23)。

1.4 治疗方法 所有患者均给予两性霉素B(AmB)静脉治疗, 治疗时间为22~163(49±5.26) d, 总量530~5 432(2 215±103.56) mg, 19例患者同时给予氟尿嘧啶(5-FU)和(或)氟康唑(FCZ)治疗, 42例患者还给予AmB鞘内注射, 总量和次数分别为1.2~17.8 mg和5~28次。

2 结果

2.1 临床转归 46例颅压增高患者中, 共有6例在4~6周内颅压下降, 8~12周内颅压恢复正常, 其余40例患者则维持不变或有升高, 另有5例入院时颅压正常但入院治疗后2周颅压逐渐增高, 至出院时仍大于350 mmHg (1 mmHg=0.098 kPa); 随着治疗的进行, 脑积水和视力障碍都无明显改变。临床症状中居前三位的头痛(n=56)、脑膜刺激征(n=51)和发热(n=42)症状减轻时的治疗时间分别为1~9(3±2.1)、6~10(7±2.3)、1~7(2±2.1) d, AmB剂量分别为1~320(46±31.6)、100~380(176±39.5)、3~

[作者简介] 陈江汉, 硕士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师。

180(96±30.5) mg;症状消失时的治疗时间分别为7~33(15.2±3.6)、11~28(18±4.8)、5~11(6±3.1) d,AmB剂量分别为57~600(276±38.5)、206~540(380±67.5)、35~262(176±29.6) mg。

2.2 实验室转归 脑脊液中菌体计数和乳胶凝集试验滴度间无正比关系,共有49例患者出现菌体计数下降,在4倍下降时,其AmB的治疗时间和治疗量分别为11~43(23±13.6) d和125~860(326±292.6) mg,而在治疗结束时仅有23例患者脑脊液计数和培养为阴性。21例患者进行了治疗过程中乳胶凝集试验的动态观察,其4倍下降时,AmB的治疗时间和剂量分别为23~46(26.0±13.3)和426~1 056(834±162.5) mg,但在出院时所有患者的乳胶凝集试验均为阳性。在脑脊液生化试验中,在治疗14~28 d内,仅有6例患者恢复正常,至出院时上升到9例,而12例出现淋巴细胞CD4⁺、CD8⁺异常患者,在治疗中和治疗结束时的动态观察中,其数值均无明显变化。

3 讨论

在隐球菌性脑膜炎的治疗过程中,如何判定疗效对选择有效药物及尽早停药以减少相关药物不良反应具有极其重要的临床意义^[4,5]。在本组56例治疗有效的患者中,头痛、发热和脑膜刺激征好转的时间分别为治疗后的(3±2.1)、(2±2.1)和(7±2.3) d,消失时间则分别为治疗后的(15.2±3.6)、(6±3.1)和(18±4.8) d,因此说明这三者可以作为早期临床疗效的判断依据;而脑脊液菌体计数和乳胶凝集试验滴度的明显下降,通常发生在治疗后期,因此可以作为后期病情变化的指标和治愈的依据。但是无论脑脊液菌体计数或乳胶凝集试验,确定它们有意义的下降值仍需要进一步研究。

隐球菌性脑膜炎的治疗药物不良反应多且严重^[6,7],疗程的延长可以加重这些不良反应,因此应适时结束治疗。由于本组有33例患者出院时脑脊液菌体计数和培养仍为阳性,所有患者乳胶凝集试验都为阳性,因此它们不能作为是否结束治疗的根据^[8]。另外,由于部分患者入院时颅压和脑脊液生化检查正常,在有效治疗的过程中反而还会出现颅压的升高和生化指标的改变,至治疗结束时,大部分患者也未恢复正常,因此它们也不能作为判定疗效的指标和是否停止积极治疗的依据。

头痛在隐球菌性脑膜炎患者中普遍存在且为首发症状^[9,10]。本组56例患者在就诊时均在脑脊液中查见隐球菌和(或)乳胶凝集试验阳性,并且11例存在基础性疾病的患者在头痛出现前就已查见隐球菌。因此提示对一些疑诊患

者,应当尽早进行墨汁涂片检查和(或)乳胶凝集试验,这对于早期发现、尽早治疗并因此而提高治愈率意义重大。

在国内,隐球菌性脑膜炎通常发生于非艾滋病患者,大部分患者似为“正常”,但我们检测的20例患者中有8例出现CD4⁺T淋巴细胞和CD4⁺/CD8⁺比值的降低,占被测总数的45%,1例患者还被确诊为原发性CD4⁺淋巴细胞减少症,并且在治疗结束后仍无改变。因此,隐球菌性脑膜炎的发生可能与CD4⁺T淋巴细胞减少有关,当然仍需要对它们的因果关系进一步研究。

[参考文献]

- [1] Banerjee U, Datta K, Majumdar T, et al. Cryptococcosis in India: the awakening of a giant[J]? Med Mycol, 2001, 39: 51-67.
- [2] Chen SC, O'Donnell ML, Gordon S, et al. Antifungal susceptibility testing using the E test: comparison with the broth macrodilution technique[J]. J Antimicrob Chemother, 1996, 37: 265-273.
- [3] Casadevall A, Perfect JR. Therapy of cryptococcosis [M]. Washington, D. C: American Society for Microbiology, 1998.
- [4] Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, et al. Characterization of heteroresistance to fluconazole among clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41: 267-272.
- [5] Berg J, Clancy CJ, Nguyen MH. The hidden danger of primary fluconazole prophylaxis for patients with AIDS[J]. Clin Infect Dis, 1998, 26: 186-187.
- [6] Brandt ME, Pfaller MA, Hajjeh RA, et al. Trends in antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolates in the United States: 1992 to 1994 and 1996 to 1998[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45: 3065-3069.
- [7] 陈江汉, 温海, 陈孙孝, 等. 隐球菌性脑膜炎复发因素的初步分析[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26: 463-464.
- [8] 陈江汉, 温海, 陈孙孝, 等. 两性霉素B治疗隐球菌性脑膜炎的不良反应及其处理[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26: 456-457.
- [9] Steenbergen JN, Casadevall S. Prevalence of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype D) and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (serotype A) isolates in New York City [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38: 1974-1976.
- [10] Tintelnot K, Schar G, Polak A. Epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany and Switzerland: part of the ECMM survey in Europe[J]. Mycoses, 2001, 44: 345-350.

[收稿日期] 2005-09-10

[修回日期] 2005-11-16

[本文编辑] 孙岩