

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

张英, 朱建芸, 林国莉, 刘明, 谢仕斌

(中山大学附属第三医院感染病科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】分析抗真菌药物联合脑室-腹腔分流术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】20例确诊为新型隐球菌性脑膜炎并伴有明显颅内高压的患者,在抗真菌药物治疗的基础上实施了脑室-腹腔分流术,通过分析比较脑室-腹腔分流术前后颅内压力、隐球菌数量及主要临床症状的变化,并观察手术后并发症发生情况,评价抗真菌药物联合脑室-腹腔分流术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】20例患者在抗真菌药物治疗下,经行脑室-腹腔分流术,术后脑脊液压力明显下降,术前术后脑脊液压力比较有统计学差异($P < 0.001$)。手术后脑脊液中隐球菌计数亦明显下降,术前术后隐球菌计数比较亦有统计学差异($P < 0.001$)。患者主要症状如头痛、视力/听力障碍、脑积水等明显改善。手术后并发症少,无出现分流管堵塞及过度分流的现象,亦无隐球菌感染扩散现象发生。【结论】抗真菌药物联合脑室-腹腔分流术可以有效降低颅内高压及脑脊液中隐球菌数,并改善颅内高压所带来的并发症,手术不良反应少。可以改善伴有明显颅内高压隐球菌性脑膜炎患者的预后。

关键词: 脑室-腹腔分流术;新型隐球菌性脑膜炎;治疗

中图分类号:R519.4

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2016)04-0575-04

Effect of Antifungal Therapy Combined with Ventriculoperitoneal Shunts for Cryptococcal Neoformans Meningitis

ZHANG Ying, ZHU Jian-yun, LIN Guo-li, LIU Ming, XIE Shi-bin

(Department of Infectious Disease, The Third Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding to: XIE Shi-bin, E-mail: xieshibin1964@163.com

Abstract: 【Objective】To analyze the effect of antifungal therapy combined with ventriculoperitoneal (V-P) shunts placement for cryptococcal neoformans meningitis. 【Methods】Twenty patients confirmed cryptococcus neoformans meningitis accompanying uncontrollable extremely high intracranial pressure, who received V-P shunts operation along with antifungal therapy, were reviewed. Information of the intracranial pressure, count of Cryptococcus neoformans in CSF, main clinical manifestations, before and after the V-P shunt placement, were collected and compared. The occurrences of postoperative complications were also reviewed. 【Results】All 20 cases experienced a significant decrease of the intracranial pressure after receiving the V-P shunts placement, there is a significant difference in intracranial pressure before and after V-P shunts ($P < 0.001$). The count of Cryptococcus neoformans in CSF were analogously reduced after operation, there is a significant difference in the count of Cryptococcus neoformans before and after V-P shunts ($P < 0.001$). Main manifestations such as headaches, visual disorders and dysaudia, hydrocephalus were improved remarkably after operation. The complications accompanied with V-P operation are seldom and can be control. No signs of shunts occlusion, over flow or further Cryptococcus dissemination were found. 【Conclusion】Antifungal therapy combined with V-P shunts placement can effectually reduce the intracranial pressure and the count of Cryptococcus in CSF, induce remission of the intracranial hypertension, while its side effect is rare and be controllable. Antifungal therapy combined with V-P shunts improves the prognosis of the Cryptococcus neoformans meningitis.

Key words: ventriculoperitoneal shunt; cryptococcal meningitis; treatment

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(4): 575-578]

收稿日期: 2015-05-19

基金项目: 广东省医学科研基金(A2007207)

作者简介: 张英, 硕士, 主治医师, E-mail: yingying8389@sina.com; 谢仕斌, 通信作者, 医学博士, 主任医师, E-mail: xieshibin1964@163.com

近年来随着广谱抗生素、激素、免疫抑制药的广泛或不适当应用,以及免疫缺陷性疾病、器官移植及艾滋病患者的增加,新型隐球菌性罹患率亦呈增长趋势^[1]。新型隐球菌性脑膜炎(*Cryptococcus neoformans meningitis*, CM)最显著的特点是颅内高压。持续的颅内高压导致视力、听力障碍、脑积液等,严重者常发生脑疝致死^[2-3]。本病治疗困难,治疗周期长、药物毒副作用大,许多患者在达到有效治疗前已因颅内高压脑疝死亡或发生严重不可逆的并发症如失明、失聪。脑室-腹腔分流术(简称 V-P 手术)可有效减轻颅内高压,为抗真菌治疗赢得宝贵时间。本文总结了 20 例伴有明显颅内高压的隐球菌性脑膜炎经抗真菌药物联合脑室-腹腔分流术治疗的疗效,探讨联合治疗对新型隐球菌性脑膜炎的治疗价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2009 年 1 月至 2014 年 1 月在中山大学附属第三医院感染病科收治的确诊为新型隐球菌性脑膜炎并行脑室腹腔分流术治疗的患者,共 20 例,其中男 19 例,女 1 例,年龄(34.83 ± 13.86)岁。

1.2 诊断标准

所有患者均有中枢神经系统感染征象,以脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)墨汁染色和或脑脊液真菌培养新型隐球菌阳性为确诊 CM 的依据。

1.3 诊断及治疗方法

1.3.1 入院检查 所有患者入院后即完善相关检查,包括:脑脊液压力测定(用一次性测压管,以 mmH₂O 表示)、CSF 常规、生化、CSF 墨汁染色查新型隐球菌及计数(个数/mL)、CSF 新型隐球菌培养、血新型隐球菌培养、头颅 CT 或 MRI 检查、X 线胸片或胸部 CT、血常规及肝肾功能等。

1.3.2 抗真菌治疗 采用如下抗真菌治疗方案,入院后依患者病情采用下列其中之一的治疗方案:①普通两性霉素 B 联合氟胞嘧啶;普通两性霉素 B 从第 1 天 0.5 mg 或 1 mg 加入 5%葡萄糖 500 mL 注射液,静脉滴注,避光,时间 > 6 h,逐渐加量,7 ~ 10 d 加至 30 ~ 35 mg/d (约 0.5 ~ 0.6 mg/kg),个别患者最高用至 40 mg/d,如患者不能耐受或出现毒副作用(主要是肾功能损害),则两性霉素 B 减量至 20 ~ 25 mg/d 或最终停用。氟胞嘧啶 1.0 ~

1.5 g/d,每日 3 次。以后依病情情况是否加用氟康唑联合治疗;②氟康唑联合氟胞嘧啶:氟康唑 0.4 ~ 0.8 g/d,静脉滴注,氟胞嘧啶 1.0 ~ 1.5 g/d。主要用于入院时病情较重、颅内压高、隐球菌数多的患者,后期依病情情况是否加用普通两性霉素 B 联合治疗(用法同上);③普通两性霉素 B、氟康唑、氟胞嘧啶三联治疗(剂量、方法同上);④个别患者经上述抗菌治疗效果不佳者,改用伏立康唑 0.4 ~ 0.6 g/d 或联合氟胞嘧啶治疗;出院后继续口服氟康唑 0.2 g/d,≥6 月,并定期回院复查脑脊液。

1.3.3 对症治疗 ①所有患者均给予 20%甘露醇 125 ~ 250 mL/次脱水降压,q12h ~ q4h (依病情及颅内压情况);②依是否存在细菌感染及脑室-腹腔分流术后给予抗生素治疗;③维持水、电解质平衡及其他对症处理。④依病情决定是否短程使用激素。

1.3.4 脑室-腹腔分流术 本文中行抗真菌药物联合脑室-腹腔分流术治疗的患者均是在上述抗真菌治疗及内科对症治疗过程中,患者出现下列情况时考虑行 V-P 手术。①CT 或 MR 示脑积水,脑室扩大,颅内压明显增高(≥300 mmH₂O),伴或不伴脑疝,伴或不伴视力及听力下降者;②病情急,颅内压明显增高,伴视力及或听力下降、或脑疝者;③经上述抗真菌及脱水治疗后,菌量明显下降,但颅内压仍持续处于较高水平,伴或不伴脑室扩大;有下列情况时不做 V-P 手术:①合并全身严重感染尚未控制者;②腹腔有炎症或腹水者;③脑脊液蛋白含量过高,超过 1 000 mg/L;有上述指征的患者,行 V-P 手术。采用美敦力可调压引流管。

1.4 统计学方法

统计学处理采用 SPSS 17.0 进行统计分析。经过正态性检验发现手术前后颅内压差值符合正态分布,采用配对 *t* 检验。手术前后脑脊液隐球菌数差值不符合正态分布,采用配对秩和检验。以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者临床基本情况

行 V-P 手术患者 20 例,其中男 19 例,女 1 例,年龄(34.8 ± 13.9)岁。所有患者均有渐进性头痛、伴呕吐、颈硬、脑膜刺激征阳性,大多数患者

(65%, 13/20)病程中有发热,多为中低热,个别高热。入院前病程多为 1 周~3 个月,少数患者起病急,个别患者入本院时病程超过 4 月。2 例患者在外院曾行脑室外引流,1 例曾行腰大池引流。所有患者脑脊液压力均明显升高 [220~630 mmH₂O, 平均(400±114) mmH₂O], 12 例患者(60%)出现失明或视力下降,和或 5 例患者(25%)听力下降。CT 或 MRI 示脑积水 14 例, 发生脑疝先兆或脑疝 6 例。所有患者均无合并 HIV 感染。合并其他基础疾病:2 型糖尿病(3 例), 自身免疫性疾病(2 例), 肾移植术后(1 例)。

2.2 患者 V-P 术前颅内压

V-P 术前颅内压为 200~630 (387±141) mmH₂O, 其中颅内压≥500 mmH₂O 有 6 例, 400 mmH₂O≤颅内压<500 mmH₂O 有 3 例, 300 mmH₂O≤颅内压<400 mmH₂O 有 8 例, 200 mmH₂O≤颅内压<300 mmH₂O 有 4 例。

2.3 患者颅内压及 CSF 隐球菌数变化

患者颅内压及 CSF 隐球菌数变化情况见表 1, 可见两者术后皆比术前大大降低。

表 1 患者 V-P 术前后颅内压及 CSF 隐球菌数变化
Table 1 The intracranial pressure and the count of Cryptococcus in CSF before and after V-P shunts

	($\bar{x} \pm s$)		
	Before V-P	After V-P	P value
Intracranial pressure/mmH ₂ O	387 ± 141	135 ± 49	< 0.001
No. of Cryptococcus in CSF/mL ⁻¹	2 395 ± 3 778	654 ± 1 567	< 0.001

2.4 V-P 术前后主要临床症状变化情况

V-P 术前后主要临床症状变化情况见表 2, 可见, 头痛等症状与体征等明显改善, 隐球菌计数的检出率也明显减少。

表 2 V-P 分流术后主要临床表现的改善
Table 2 Improvement of the main clinical manifestations after the V-P shunt

	Before V-P	After V-P
Headache	18	0
Visual disorders	12	√(6)/×(6)
Dysaudia	5	√(3)/×(2)
Cryptococcus in CSF	-4	↓(12)/-(8)
Hydrocephalus	14	√ or unseen(14)

√: improve; ×: not improve; ↓: reduce obviously; +: positive; -: negative.

2.5 V-P 术后感染发生及引流管情况

17 例患者 V-P 术前无发热, 其中 10 例患者术后有发热, 大多为短程低中度热, 经抗炎治疗后发热停止。其中 2 例患者术后出现颅内细菌感染(其中一例术后一段时间发生急性阑尾炎后继发颅内细菌感染), 经抗炎及拔除引流管后发热停止。未出现腹腔隐球菌感染及血源播散情况。2 例(1 例红斑狼疮, 1 例术前有发热, 术后反复高热)术后出现多器官功能不全, 签字出院, 其余患者均治愈或好转出院。无引流管阻塞及过度分流情况发生。

3 讨 论

美国感染学会(IDSA)在 2010 年重新修订的隐球菌病治疗指南中^[4], 建议在脑脊液压力≥250 mmH₂O, 并且在诱导治疗过程中出现颅内压力升高的症状, 应采用每天重复腰椎穿刺引流或脑室造瘘术的方法降低脑脊液压力。早期腰大池置管持续外引流或侧脑室外引流^[5-7], 亦可有效解除颅高压, 但因新型隐球菌性脑膜炎病程多较长, 外引流时间长极易引起继发感染^[8]。此类患者若再继发其他细菌感染, 无疑将使病情进一步加重, 导致严重的不良后果, 甚至丧失治疗机会。本组有 2 例患者在外院曾行脑室外引流和 1 例行腰大池引流, 疗效并不满意。

脑室腹腔分流术(V-P 术)是一种在侧脑室和腹腔之间置管的内引流术式^[9-10]。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 V-P 术。本组 20 例患者在积极抗真菌治疗的基础行 V-P 术。结果表明: V-P 术有效降低了颅内压, 所有术前存在明显颅高压的患者术后颅内压力在短期内均降至正常范围, 且术后未再出现颅高压, V-P 术前后颅内压差值有显著统计学差异($P < 0.001$)。同时 V-P 术还明显缓解了头痛、视力损害、听力损害及脑积水等症状, 部分患者视力、听力无法改善是因为颅神经因颅内高压出现了不可逆损害。这也说明, 对于已出现视力、听力损害及脑积水的患者, 尽早行 V-P 术的必要性。因颅内压降低, 术后脱水剂的使用也明显减少, 大多数患者可以停用脱水。本组行 V-P 术的患者大致分三种情况: ① CT 或

MR示脑积水,脑室扩大,颅内压明显增高,伴或不伴脑疝,伴或不伴视力及听力下降者;②病情急,颅内压明显增高,伴视力及或听力下降、或脑疝者;③经长期抗真菌及脱水治疗后,菌量已明显下降,但颅内压仍持续处于较高水平,伴或不伴视力及听力下降者;三种情况疗效均满意。本组有一例患者经常规治疗近一年,隐球菌数已明显降低,症状改善,无脑积液,但在积极脱水情况下,颅内压持续保持在250 mmH₂O左右,行V-P术后顺利出院。

结果显示:V-P术后脑脊液中隐球菌数也明显下降,手术前后隐球菌数差值有显著统计学差异。我们认为这与V-P术使得隐球菌从脑脊液中引流至腹腔有关,从临床中我们也观察到V-P术加快了脑脊液中隐球菌转阴,缩短了住院时间。同时,V-P术并没有导致隐球菌腹腔感染或感染扩散现象,这是由于同时进行的积极抗真菌治疗所致,而抗真菌药物浓度在腹腔中较脑脊液中更高,药物更易杀灭腹腔中的隐球菌。其他研究也证实未出现隐球菌腹腔感染情况^[9-10]。

脑室腹腔分流术的主要并发症有:①分流管堵塞,②分流术后感染,③过度分流。20例患者术后及随访过程中未出现引流管堵塞。2例术后颅压偏低致头痛的患者经调节引流管分流量后缓解。术后发热患者较多,多数经抗炎治疗后体温正常,其中有2例最终需拔管(1例术前即存在感染,1例术后一段时间后出现急性阑尾炎后合并颅内细菌感染)。结果显示,V-P术导致的并发症少且可控,是安全的。

结果显示:在积极抗真菌治疗前提下,脑室腹腔分流术能有效降低颅内高压及脑脊液隐球菌数,改善症状,争取治疗时间,改善预后,同时也是安全的。

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[J]. *Med Mycol*, 2010, 48(4): 570-579.
- [2] YAO Z, LIAO W, CHEN R. Management of cryptococcosis in non-HIV related patients [J]. *Med Mycol*, 2005, 43(3): 245-251.
- [3] SUN HY, HUNG CC, CHANG SC. Management of cryptococcal meningitis with extremely high intracranial pressure in HIV-infected patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(12): 1790-1792.
- [4] 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.
- [5] 曾国勇, 李广生, 刘向红. 早期腰大池置管治疗伴有恶性颅高压新型隐球菌性脑膜炎临床分析[J]. *赣南医学院学报*, 2009, 29(2): 37-38.
ZENG GY, LI GS, LIU XH. The clinical study of the curative effect of drainage in treating cryptococcal neoformans meningitis accompanying uncontrollable intracranial hypertension [J]. *J Gannan Med Univ*, 2009, 29(2): 37-38.
- [6] 雷文知, 杨雅骊, 刘晓刚, 等. 腰椎置管治疗隐球菌性脑膜炎4例并文献复习[J]. *中国真菌学杂志*, 2011, 6(4): 216-219.
LEI WZ, YANG YL, LIU XG, et al. Lumbar drainage catheter for the treatment of cryptococcal meningitis: 4 case reports and literature review [J]. *Chin J Mycol*, 2011, 6(4): 216-219.
- [7] BICANIC T, BROUWER AE, MEINJES G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures [J]. *AIDS*, 2009, 23(6): 701-706.
- [8] COPLIN WM, AVELLINO AM, KIM DK, et al. Bacterial meningitis associated with lumbar drains: a retrospective cohort study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67(4): 468-473.
- [9] 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.
- [10] 徐朝阳, 林维斌, 陈峻严, 等. V-P分流治疗恶性颅高压新型隐球菌性脑膜炎临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(5): 35-37.
XU CY, LIN WB, CHEN JY, et al. Effects on the early V-P shunting treating patients with malignant hypertension cranial cryptococcal neoformans meningitis [J]. *Chin J Pract Nervous Dis*, 2010, 13(5): 35-37.

(编辑 孙慧兰)