

非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎患者 55 例临床特征分析



林慧珍¹, 张蝶², 刘曾晶³, 黄晓群⁴, 黎春婷⁵, 方盛⁶, 李玲⁷, 黄梅艳⁸,
黄程⁹, 胡艳玲¹⁰

1. 广西医科大学基础医学院微生物教研室/广西医科大学附属武鸣医院检验科(南宁 530199)
2. 广西医科大学广西生物医药协同创新中心(南宁 530022)
3. 广西医科大学第四附属医院医疗质量管理科(广西柳州 545000)
4. 广西中医药大学附属瑞康医院检验科(南宁 530011)
5. 广西平南县人民医院检验科(广西贵港 537300)
6. 广西南明县人民医院重症医学科(广西崇左 532500)
7. 广西靖西市人民医院检验科(广西靖西 533800)
8. 广西上林县人民医院检验科(南宁 530500)
9. 广西都安瑶族自治县人民医院检验科(广西河池 530700)
10. 广西医科大学生命科学研究院(南宁 530022)

【摘要】目的 分析 55 例非人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)相关隐球菌性脑膜炎(cryptococcal meningitis, CM)患者的临床特征,为该病早期临床诊断提供科学依据。**方法** 回顾性分析 2004 年 1 月至 2023 年 10 月广西医科大学附属武鸣医院及其他五家基层医院实验室诊断为非 HIV 相关 CM 患者的电子病历资料,分析其既往史、首发临床特征、实验室检查、影像学检查等。**结果** 55 例非 HIV 相关 CM 患者中,男性 27 例(49.1%),中位年龄为 57 岁(43, 67),40 例(72.73%)居住在乡村,32 例(58.18%)有基础疾病。头痛为最典型的首发临床症状(76.36%),其次为恶心呕吐(50.91%)、头晕(45.45%)、脑膜刺激征阳性(43.64%)、发热(41.82%)。颅内压升高、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)白细胞计数升高、CSF 蛋白定量检测增高、CSF 糖定量检测降低和 CSF 氯化物定量检测降低分别占 73.33%、94.34%、86.00%、68.52% 和 64.81%。白细胞计数升高占 50.91%,中性粒细胞百分比升高占 67.27%。影像学检查异常占 50.91%,以梗死、异常信号病变和脱髓鞘病变为主。**结论** 非 HIV 相关 CM 发病以中老年患者为主,居住环境多在乡村,首发临床特征以头痛、恶心呕吐、头晕、脑膜刺激征阳性和发热为主,颅内压和 CSF 相关指标大多异常,提高医生对非 HIV 相关 CM 的认识有助于患者的早期诊疗。

【关键词】 隐球菌性脑膜炎;非人类免疫缺陷病毒;临床特征;实验室检查;早期诊疗

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202402006

基金项目:广西重点研发计划项目(桂科 AB22035027)

通信作者:胡艳玲,博士研究生导师,Email: ylhupost@163.com

<https://slyyx.whuznhmedj.com/>

Clinical features of 55 patients with non-human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis

LIN Huizhen¹, ZHANG Die², LIU Zengjing³, Huang Xiaoqun⁴, LI Chunting⁵, FANG Sheng⁶,
LI Ling⁷, HUANG Meiyang⁸, HUANG Cheng⁹, HU Yanling¹⁰

1. Department of Microbiology, School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University / Department of Clinical Laboratory, Wuming Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530199, China

2. Guangxi Collaborative Innovation Centre for Biomedicine, Guangxi Medical University, Nanning 530022, China

3. Department of Medical Quality Management, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

4. Department of Clinical Laboratory, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

5. Department of Clinical Laboratory, Pingnan People's Hospital, Guigang 537300, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

6. Department of Critical Care Medicine, Ningming People's Hospital, Chongzuo 532500, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

7. Department of Clinical Laboratory, Jingxi People's Hospital, Jingxi 533800, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

8. Department of Clinical Laboratory, The People's Hospital of Shanglin, Nanning 530500, China

9. Department of Clinical Laboratory, The People's Hospital of DuAn Yao Autonomous County, Hechi 530700, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

10. Life Sciences Institute, Guangxi Medical University, Nanning 530022, China

Corresponding author: HU Yanling, Email: ylhupost@163.com

【Abstract】Objective The clinical characteristics of 55 patients with non-human immunodeficiency virus (HIV)-associated cryptococcal meningitis (CM) were analyzed to provide scientific basis for early clinical diagnosis of the disease. **Methods** The electronic medical records of 55 patients with non-HIV-associated CM diagnosed in Wuming Hospital of Guangxi Medical University and 5 other primary hospitals from January 2004 to October 2023 were retrospectively studied, and their past medical history, first clinical features, laboratory examination and imaging examination were analyzed. **Results** Among 55 patients with non-HIV-associated CM, 27 were males (49.1%), and the median age was 57 years (43, 67). 40 patients (72.73%) lived in rural areas, 32 patients (58.18%) had underlying diseases. Headache was the most typical initial clinical symptom (76.36%), followed by nausea and vomiting (50.91%), dizziness (45.45%), meningeal irritation (43.64%), and fever (41.82%). The percentage of intracranial pressure increase, cerebrospinal fluid (CSF) white blood cell count increase, CSF protein quantitative detection increase, CSF glucose quantitative detection decrease, and CSF chloride quantitative detection decrease were 73.33%, 94.34%, 86.00%, 68.52% and 64.81%, respectively. The percentage of white blood cells increase and neutrophils increase were 50.91% and 67.27%. Imaging abnormalities accounted for 50.91% , mainly included infarction, abnormal signal lesions and demyelinating lesions. **Conclusion** Non-HIV-associated CM patients were mainly middle-aged and elderly patients, and the living environment was mainly

rural. The first clinical features were headache, followed by nausea and vomiting, dizziness, positive meningeal irritation signs and fever. Most of the intracranial pressure and CSF related indicators were abnormal. Improving doctors' awareness of non-HIV-associated CM would benefit the early diagnosis and treatment of patients groups.

【Keywords】 Cryptococcal meningitis; Non-human immunodeficiency virus; Clinical features; Laboratory examination; Early diagnosis and treatment

隐球菌性脑膜炎 (cryptococcal meningitis, CM) 是中枢神经系统最常见的真菌感染, 发病率和死亡率较高, 全球每年约有 25 万 CM 新发病例, 其中约 18.1 万例死亡, 多数病例发生在人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 患者中, 仅 10%~30% 发生在非 HIV 患者中^[1-2]。CM 是 HIV 相关死亡的第二大原因, 多数发生在撒哈拉以南非洲, 约占全球 HIV 相关死亡的 15%^[3]。在美国和欧洲, 80% 的隐球菌病发生在 HIV 人群^[1]。然而在中国, 非 HIV 相关 CM 总患病数是 HIV 相关 CM 的 2 倍, 并呈明显上升趋势^[4]。与 HIV 相关 CM 相比, 非 HIV 相关 CM 更易延迟诊断, 死亡率更高, 给其诊治带来了更大挑战^[5]。越来越多的人认识到未感染 HIV 的患者存在发生隐球菌病的风险, 然而, 目前尚缺乏针对非 HIV 相关 CM 患者的临床特征研究。本研究回顾性分析 55 例非 HIV 相关 CM 患者的基础疾病、首发临床特征、实验室检测结果和影像学检查结果等, 以期为非 HIV 相关 CM 患者的早期临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析 2004 年 1 月至 2023 年 10 月广西医科大学附属武鸣医院及其他五家医疗机构确诊的非 HIV 相关 CM 患者的临床资料。具体数据来源包括广西医科大学附属武鸣医院 (2004 年 1 月至 2023 年 9 月, 39 例)、平南县人民医院 (2016 年 1 月至 2023 年 10 月, 10 例)、宁明县人民医院 (2011 年 1 月至 2023 年 10 月, 8 例)、靖西人民医院 (2021 年 1 月至 2023 年 10 月, 3 例)、上林县人民医院和都安县人民医院 (2022 年 1 月至 2023 年 10 月, 各 2 例)。初步纳入的 64 例 CM 患者中, 排除 9 例 HIV 阳性个案后, 最终 55 例非 HIV 相关 CM 患者被纳入分析。所有患者的 CM 诊断均基于脑脊液 (cerebrospinal

fluid, CSF) 墨汁染色、CSF 培养或 CSF 隐球菌荚膜抗原检测阳性结果。纳入标准: ① CM 诊断阳性; ② HIV 检测阴性; ③ 具备完整的临床资料。本研究已获广西医科大学附属武鸣医院医学伦理委员会批准 (WM-2024)。

1.2 实验室检测

1.2.1 CSF 涂片墨汁染色

根据墨汁染色操作标准, 选用印度墨汁, 将 1 mL 以上 CSF 离心 10 min, 弃去上清液, 取沉渣与墨汁混匀后, 加盖玻片直接镜检。在黑色背景下观察可见隐球菌酵母细胞周围有一圈透亮的宽厚荚膜, 见图 1 和图 2。

1.2.2 CSF 培养

方法一、CSF 离心沉淀后接种至巧克力琼脂



图1 CSF隐球菌墨汁染色镜下形态 (×10)

Figure 1. Morphology of CSF cryptococcus under ink staining (×10)



图2 CSF隐球菌墨汁染色镜下形态 (×40)

Figure 2. Morphology of CSF cryptococcus under ink staining (×40)

培养基和血琼脂培养基, 于 35 °C、5%CO₂ 培养箱培养, 常规培养时间约 3~4 天; 方法二、临床腰椎穿刺后, 将 CSF 直接接种至血培养需氧瓶培养 7 天, 期间血培养瓶报阳性警后抽取阳性血液转种至巧克力琼脂培养基和血琼脂培养基, 培养条件同方法一。本研究属于回顾性研究, 部分病例采取方法一, 部分采取方法二。隐球菌菌落为乳白色、突起, 菌落生理盐水直接镜检可见圆形酵母菌孢子。注意常规培养阴性病例, 医生考虑 CM 时, 应适当延长培养时间。

1.2.3 隐球菌鉴定

方法一、通过全自动细菌鉴定系统鉴定; 方法二、通过质谱检测系统鉴定。本研究属于回顾性研究, 部分病例采取方法一, 部分采取方法二。

1.2.4 隐球菌抗原测定

采用隐球菌荚膜多糖检测试剂盒(胶体金法), 严格按照试剂盒说明书操作, 结果出现一条质控线为阴性, 质控线与检测线同时出现为阳性, 只出现检测线而无质控线为检测失败。

1.3 统计分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料采用频数和百分比($n, %$)表示, 计量资料采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。

2 结果

2.1 一般资料

55 例非 HIV 相关 CM 患者的一般资料见表 1, 其中, 男性 27 例(49.10%)、女性 28 例(50.90%), 男女比例接近 1:1(0.96:1); 年龄范围为 6~85 岁, 中位年龄为 57 岁(43~67 岁); 72.73% 的患者居住在乡村, 27.27% 在城镇; 41.82% 的患者无明显基础疾病, 58.18% 有基础疾病, 既往患高血压的占 25.45%, 曾接受外科手术的占 16.36%, 患肺部疾病的占 12.73%, 患骨疾病、胃病和腰椎病的均占 9.09%, 部分患者可能同时合并多种疾病。

2.2 非 HIV 相关 CM 患者的首发临床特征

头痛为非 HIV 相关 CM 患者最常见的首发症状(76.36%), 其次为恶心呕吐(50.91%)、头晕(45.45%)、脑膜刺激征阳性(43.64%)、发热(41.82%), 多种首发临床症状可能在同一患者身上同时出现, 见表 2。

表 1 非 HIV 相关 CM 患者的一般资料

Table 1. General information of patients with non-HIV-associated CM

项目	例数 (n)	构成比 (%)
性别		
男性	27	49.10
女性	28	50.90
居住环境		
乡村	40	72.73
城镇	15	27.27
既往史		
高血压	14	25.45
行外科手术治疗	9	16.36
肺部疾病	7	12.73
骨疾病	5	9.09
胃病	5	9.09
腰椎病	5	9.09
合并脑部疾病	4	7.27
肿瘤	4	7.27
自身免疫性疾病	3	5.45
肝脏疾病	3	5.45
糖尿病	3	5.45
肾脏疾病	2	3.64
心脏疾病	2	3.64
血液病	2	3.64
颈部疾病	1	1.82

表 2 非 HIV 相关 CM 患者的首发临床特征分析

Table 2. Initial clinical features of patients with non-HIV-associated CM

指标	例数 (n)	构成比 (%)
头痛	42	76.36
恶心呕吐	28	50.91
头晕	25	45.45
脑膜刺激征	24	43.64
发热	23	41.82
上呼吸道症状异常	19	34.55
肢体衰退	15	27.27
意识障碍	10	18.18
颈、肩、背及腰部疼痛	6	10.91
运动障碍	6	10.91
视觉障碍	6	10.91
听觉障碍	4	7.27
抽搐	2	3.64
泌尿道反应	2	3.64

续表2

指标	例数 (n)	构成比 (%)
语言障碍	2	3.64
呼吸异常	2	3.64
骨骼疼痛	1	1.82
舌头疼痛	1	1.82

2.3 非HIV相关CM患者的颅内压和实验室检查结果

55例非HIV相关CM患者中,45例有颅内压记录,其中出现颅内压升高33例(73.33%);53例有CSF白细胞计数结果,其中CSF白细胞计数升高50例(94.34%);50例有CSF蛋白定量检测结果,其中CSF蛋白定量检测增高43例(86.00%);54例有CSF糖定量检测结果,其中CSF糖定量检测降低37例(68.52%);54例有CSF氯化物定量检测结果,其中CSF氯化物定量检测降低35例(64.81%);所有患者均有血常规结果,其中血常规白细胞计数(white blood cell count, WBC)升高占50.91%,中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, NEUT%)升高较其显著,占67.27%,见表3。

表3 非HIV相关CM患者的颅内压和实验室检查结果

Table 3. Intracranial pressure and laboratory results in patients with non-HIV-associated CM

指标	例数 (n)	构成比 (%)
颅内压 ≥ 180 mm H ₂ O	33	73.33
脑脊液细胞和生化常规		
CSF白细胞计数 $> 10 \times 10^6/L$	50	94.34
CSF氯化物定量 < 120 mmol/L	35	64.81
CSF蛋白质定量 > 450 mg/L	43	86.00
CSF糖定量 < 2.5 mmol/L	37	68.52
血常规		
白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$	28	50.91
中性粒细胞百分比 $> 75\%$	37	67.27

2.4 非HIV相关CM患者的病原学检查结果

55例非HIV相关CM患者均进行CSF墨汁染色涂片检查,结果显示,阳性42例(76.36%),其中33例(78.57%)第1次检查出现阳性,7例(16.67%)第2次出现阳性,2例(4.76%)第3次及其以上出现阳性。53例进行CSF培养及鉴定检查,阳性35例(66.04%),其中30例(85.71%)第1次培养阳性,3例(8.57%)第2次阳性,2例(5.71%)第3

次及其以上阳性。16例进行CSF隐球菌荚膜抗原检测,阳性15例(93.75%),均为第1次检测阳性。35例CSF培养阳性结果中,31例(88.57%)培养出新型隐球菌,2例(5.71%)培养出格特隐球菌,2例(5.71%)未能准确鉴定到菌种;22例进行外周血培养,阳性8例(36.36%),均培养出新型隐球菌。详见表4。

表4 非HIV相关CM患者的病原学检查结果

Table 4. Etiological results of patients with non-HIV-associated CM

指标	阳性或具体菌种例数 (n)	构成比 (%)
CSF隐球菌墨汁染色阳性	42	
第1次墨汁染色阳性	33	78.57
第2次墨汁染色阳性	7	16.67
第3次以上墨汁染色阳性	2	4.76
CSF隐球菌培养阳性	35	
第1次培养阳性	30	85.71
第2次培养阳性	3	8.57
第3次以上培养阳性	2	5.71
CSF隐球菌抗原阳性	15	
第1次检测抗原阳性	15	100.00
CSF隐球菌培养结果	35	
新型隐球菌	31	88.57
格特隐球菌	2	5.71
隐球菌属	2	5.71
血隐球菌培养结果	8	
新型隐球菌	8	100.00

2.5 非HIV相关CM患者的影像学检查结果

非HIV相关CM患者影像学检查结果异常占50.91%,以梗死、异常信号病变和脱髓鞘病变为主,见表5。

表5 非HIV相关CM患者的影像学检查结果

Table 5. Imaging results of patients with non-HIV-associated CM

指标	例数 (n)	构成比 (%)
影像学检查异常	28	50.91
梗死	9	16.36
异常信号病变	9	16.36
脱髓鞘病变	8	14.55
脑出血	3	5.45
动脉硬化病	1	1.82
囊肿	1	1.82

3 讨论

CM 是一类由多糖荚膜的酵母型真菌即隐球菌属引起的脑膜炎, 隐球菌属包括 17 个种和 8 个变种, 其中对人类致病的大多数 CM 的病原菌为新型隐球菌和格特隐球菌^[6-7]。新型隐球菌呈全球分布, 既可感染免疫功能低下者, 也可感染免疫功能正常者; 格特隐球菌主要分布在热带、亚热带地区, 在我国少见, 主要感染无基础疾病的免疫功能正常者^[1,4]。Huang 等报道, 52.50% 非 HIV 相关 CM 个体报告有基础疾病, 其中肾脏疾病最常见^[5]。Teekaput 等报道, 54.34% 非 HIV 相关 CM 个体报告无基础疾病^[8]。本研究发现, 58.18% 患者有基础疾病, 以高血压为主。在过去 5 年中, 随着器官/干细胞移植及免疫抑制药物可用性增加, 以及抗菌药物的长期使用, 非 HIV 相关 CM 发病率显著升高^[9]。新型隐球菌是人类重要的机会性真菌病原体。为应对日益严重的真菌感染和抗真菌耐药性威胁, 世界卫生组织于 2022 年发布了真菌优先病原体清单 (Fungal Priority Pathogens List, FPPL), 将新型隐球菌列为严重优先病原体^[10]。全球每年约 82% 隐球菌感染病例由新型隐球菌引起^[11]。越南的一项研究显示, 非 HIV 相关 CM 感染患者中大多为新型隐球菌感染^[12]。在中国, 新型隐球菌也是引起 CM 的主要病原体^[4]。高红林等研究发现, 88.23% 患者为非 HIV 相关 CM, 且菌种均为新型隐球菌^[13]。本研究中, 88.57% 患者培养出新型隐球菌, 5.71% 培养出格特隐球菌。在中国, 与新型隐球菌感染相比, 格特隐球菌感染率较低, 但格特隐球菌感染在非 HIV 相关 CM 患者中的发生率也在呈上升趋势^[14]。

本研究中非 HIV 相关 CM 患者男女比例为 0.96 : 1, 中位年龄为 57 岁。既往研究显示, 非 HIV 相关 CM 患者的平均年龄为 56~61.9 岁^[5,8,15], 本研究患者的发病年龄与其相近。研究发现, 非 HIV 相关 CM 患者中男性患病率高于女性^[5,8,15]。非 HIV 相关 CM 患者的男女比例在不同地区可能存在差异, 但患病年龄偏向中老年。隐球菌病属于机会性感染性疾病, 新型隐球菌主要通过鸽子的巢穴、粪便和被鸽粪污染的土壤传播, 格特隐球菌主要通过桉树传播^[7]。隐球菌是一种嗜神经性微生物, 人类主要通过吸入空气中的孢子导致肺

部感染, 再由肺经血行播散至中枢神经系统引起隐球菌病, 也可通过皮肤、眼睛、骨骼和软组织引起感染^[16]。本研究中 72.7% 患者居住在乡村地区, 更容易接触到鸟类、树木和土壤等隐球菌的潜在传染源, 因此发生隐球菌感染的风险较高。

非 HIV 相关 CM 患者的主要临床表现为颅内压升高及脑膜刺激征, 颅内压升高常出现头痛、恶心、呕吐、意识障碍等, 其中头痛最为常见^[1]。Pinheiro 等报道, 非 HIV 相关 CM 的主要临床症状为头痛、呕吐、畏光和体重减轻^[2]。Teekapu 等报道, 非 HIV 相关 CM 的主要临床症状为头痛、发热、意识改变、颅内压异常^[8]。Huang 等报道, 非 HIV 相关 CM 的主要临床症状为头痛和发热^[5]。本研究与上述研究报道相似, 显示头痛为最典型的临床症状, 其次为恶心呕吐、头晕、脑膜刺激征阳性、发热。脑膜刺激征包括颈强直、克尼格征阳性和布鲁津斯基征阳性, 非 HIV 相关 CM 患者中脑膜刺激征阳性者约占 30%^[1]。颅内压升高是 CM 最常见的并发症之一, 发生率超过 50%, 降低颅内压的方法包括治疗性腰椎穿刺、腰椎引流管和脑室-腹腔分流术, 有效控制颅内压可以改善患者预后并降低其死亡率^[17]。本研究中, 颅内压升高占 73.33%, CSF 白细胞计数升高占 94.34%, CSF 蛋白定量检测增高占 86.00%, CSF 糖定量检测降低占 68.52%, CSF 氯化物定量检测降低占 64.81%。CM 患者的 CSF 检查结果通常呈现“三高一低”的特点, 即颅内压、白细胞计数、蛋白质定量升高, 糖定量降低^[13]。本研究中, 49.09% 非 HIV 相关 CM 患者的影像学检查结果无明显异常, 与既往研究结果类似^[1], 也有研究显示 83.57% 非 HIV 相关 CM 患者的影像学检查结果无明显异常^[18]。

在 CSF 病原学检查中, 确诊 CM 的常规实验室方法包括 CSF 墨汁染色涂片、CSF 隐球菌培养和 CSF 隐球菌荚膜抗原检测。CSF 墨汁染色涂片具有快速、简便、成本低的优点, 适用于基层医院, 但在疾病早期阶段, 由于真菌负荷较低, 可能出现假阴性结果^[13]。CSF 隐球菌培养阳性是确诊 CM 的金标准, 但其培养时间较长, 且真菌负荷较低时也可能出现假阴性结果^[10]。隐球菌荚膜抗原检测具有更高的特异度和灵敏度, 优于显微镜检查和培养方法, 但仍存在假阳性和假阴性的可能^[19]。本研究结果表明, CSF 隐球菌荚膜抗原

检测的阳性检出率最高,其次为显微镜检查方法,培养的阳性检出率最低。此外,部分病例通过显微镜检查和培养检测为阳性,需要进行多次检测以确认结果的准确性。在临床实践中,对于存在易感因素和可疑中枢神经系统症状的患者,应考虑 CM 的可能性,尽早进行腰穿检查,并联合多种病原学检测方法以提高准确性。另外,有必要进一步优化实验室方法,如对 CSF 离心后取沉淀物进行实验、对含真菌负荷量低的样本增菌后再培养、延长使用抗真菌药物后样本培养时间、对高浓度隐球菌荚膜多糖抗原导致的“前带现象”样本作稀释后重新测定等^[20],以提高病原学检出率,避免延误诊断和治疗。

综上所述,非 HIV 相关 CM 主要发病人群为中老年人,好发于乡村地区,首发临床特征以头痛、恶心呕吐、头晕、脑膜刺激征阳性和发热为主,颅内压和 CSF 相关指标大多异常。在临床实践中,应重视对非 HIV 相关 CM 患者的流行病学特点和实验室检查的追溯,从而促进患者的早期诊断和及时治疗,改善预后和降低死亡率。本研究存在一定局限性:首先,本研究属于回顾性研究,部分数据缺失可能导致结果存在一定偏倚;其次,部分数据来源于基层医院,由于缺乏真菌药物或种类较少,患者可能转院治疗,难以统计其治疗、转归及预后数据;最后,由于样本量较小,未能全面统计分析非 HIV 相关 CM 患者的其他临床特征。未来有待收集大样本、多中心的临床数据,全面分析非 HIV 相关 CM 患者的临床特征和治疗方案,为开展临床精准诊疗提供参考。

参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎诊断的中国专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(10): 1093–1102. [Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Chinese expert consensus on the diagnosis of non-human immunodeficiency virus related cryptococcal meningitis[J]. Chinese Journal of Neurology, 2023, 56(10): 1093–1102.] DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230505-00327.
- 2 Pinheiro SB, Sousa ES, Cortez ACA, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV patients in the State of Amazonas, Northern Brazil[J]. Braz J Microbiol, 2021, 52(1): 279–288. DOI: 10.1007/s42770-020-00383-1.
- 3 Dlamini K, Moetlhoa B, Turner A, et al. Mapping evidence on cryptococcal antigen infection among HIV-infected persons in sub-Saharan Africa— a scoping review protocol[J]. PLoS One, 2023, 18(6): e0281849. DOI: 10.1371/journal.pone.0281849.
- 4 朱利平, 翁心华. 非艾滋病相关隐球菌性脑膜炎的再认识 [J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(10): 583–587. [Zhu LP, Weng XH. Spotlight on the management of human immunodeficiency virus-uninfected cryptococcal meningitis[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2021, 39(10): 583–587. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20210607-00201.
- 5 Huang Y, Jin X, Wu F, et al. Cryptococcal meningitis in HIV-negative patients: a 12-year single-center experience in China[J]. J Clin Med, 2023, 12(2): 515. DOI: 10.3390/jcm12020515.
- 6 陈东科, 孙长贵. 实用临床微生物学检验与图谱 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 594. [Chen DK, Sun CG. Practical clinical microbiology test and atlas[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 594.]
- 7 王芙蓉, 梁奇明. 隐球菌性脑膜炎 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(8): 886–892. [Wang FR, Liang QM. Cryptococcal neoformans meningoencephalitis[J]. Chinese Journal of Neurology, 2022, 55(8): 886–892.] DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220406-00271.
- 8 Teekaput C, Yasri S, Chaiwarith R. Cryptococcal meningitis: differences between patients with and without HIV-infection[J]. Pathogens, 2023, 12(3): 427. DOI: 10.3390/pathogens12030427.
- 9 Beardsley J, Sorrell TC, Chen SC. Central nervous system cryptococcal infections in non-HIV infected patients[J]. J Fungi (Basel), 2019, 5(3): 71. DOI: 10.3390/jof5030071.
- 10 Zhao Y, Ye L, Zhao F, et al. Cryptococcus neoformans, a global threat to human health[J]. Infect Dis Poverty, 2023, 12(1): 20. DOI: 10.1186/s40249-023-01073-4.
- 11 Del Poeta M, Ward BJ, Greenberg B, et al. Cryptococcal meningitis reported with fingolimod treatment: case series[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022, 9(3): e1156. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001156.
- 12 Stack M, Hiles J, Valinetz E, et al. Cryptococcal meningitis in young, immunocompetent patients: a single-center retrospective case series and review of the literature[J].

- Open Forum Infect Dis, 2023, 10(8): ofad420. DOI: 10.1093/ofid/ofad420.
- 13 高红林, 陈慧敏, 凌勇, 等. 隐球菌性脑膜炎 51 例临床特点分析 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(5): 284–287. [Gao HL, Chen HM, Ling Y, et al. Clinical analysis of 51 cases with cryptococcal meningitis[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2021, 29(5): 284–287.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjMxMjI2EhFueXNqamJ6ejIwMjEwNTAwN RoIMWN6czQ1eWE%3D>.
- 14 Lan J, Lv L, Ye L, et al. Post-infectious inflammatory response syndrome in an HIV-negative patient after cryptococcus gattii meningoencephalitis: a case report and review of the literature[J]. J Med Case Rep, 2023, 17(1): 332. DOI: 10.1186/s13256-023-04066-x.
- 15 Kajeekul R, Mekawichai P, Chayakulkeeree M. Clinical features of cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive and -negative patients in a resource-limited setting[J]. J Fungi (Basel), 2023, 9(9): 869. DOI: 10.3390/jof9090869.
- 16 Erturk Sengel B, Tukenmez Tigen E, Can Sarinoglu R, et al. Cryptococcus meningitis presented with multiple cerebral infarcts in an immunocompetent patient[J]. IDCases, 2021, 24: e01154. DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01154.
- 17 Jjunju S, Nuwagira E, Meya DB, et al. Persistently elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis—76 therapeutic lumbar punctures[J]. Med Mycol Case Rep, 2023, 40: 50–53. DOI: 10.1016/j.mmcr.2023.04.001.
- 18 Coussement J, Heath CH, Roberts MB, et al. Current epidemiology and clinical features of cryptococcus infection in patients without human immunodeficiency virus: a multicenter study in 46 hospitals in Australia and New Zealand[J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(7): 976–986. DOI: 10.1093/cid/ciad321.
- 19 Dantas KC, de Freitas-Xavier RS, Spina Lombardi SCF, et al. Comparative analysis of diagnostic methods for the detection of cryptococcus neoformans meningitis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2023, 17(3): e0011140. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011140.
- 20 Nanfuka V, Mkhohi ML, Gakuru J, et al. Symptomatic cryptococcal meningitis with negative serum and cerebrospinal fluid cryptococcal antigen tests[J]. HIV AIDS (Auckl), 2021, 13: 861–865. DOI: 10.2147/HIV.S328084.

收稿日期: 2024 年 02 月 01 日 修回日期: 2024 年 03 月 14 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 林慧珍, 张蝶, 刘曾晶, 等. 非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎患者 55 例临床特征分析 [J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(6): 462–469. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202402006.
Lin HZ, Zhang D, Liu ZJ, et al. Clinical features of 55 patients with non-human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(6): 462–469. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202402006.