

文章编号: 1672-3384 (2004) -02-0025-03

中枢神经系统真菌感染的诊治

【作者】 张慧琳

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R519; R978. 5

【文献标识码】 B

任何可导致人体深部组织感染的真菌均可导致中枢神经系统感染, 如隐球菌、念珠菌、曲霉菌、毛霉菌、奴卡菌、巴西芽生菌等, 均可由呼吸道直接进入或由血行扩散, 进入脑、脑膜及中枢神经系统和其他部位。而隐球菌、念珠菌和曲霉菌侵袭型更容易导致中枢神经系统感染。相对而言, 中枢神经系统真菌感染比其他部位的深部真菌感染发病率低。近年来新型隐球菌脑膜炎病例报道也不少, 且误诊率高, 治疗困难, 预后差; 而对其他真菌所致的大脑神经系统感染报道很少, 可能尚未引起足够的重视, 故对中枢神经系统真菌感染早期诊断、及时治疗是十分重要的。

1 病原学

1.1 新型隐球菌 (cryptococcus neoformans)

新型隐球菌有 ABCD 4 型, 可从土壤中、鸽子粪便中分离到各变种。近年来, 由于 HIV 感染者增多, 器官移植手术及抗生素、激素的广泛应用, 新型隐球菌感染率增加, 以 A 型为多, D 型常见于欧洲, B 型、C 型可发生在健康者。

隐球菌是最常见的威胁人类生命的真菌感染, 经呼吸道吸入时, 通常形成无症状的血行扩散, 到达人的脑部引起皮质、灰质、脑膜等感染。

1.2 念珠菌 (candida)

白色念珠菌 (candida albicans) 是最常见的致病真菌。应用广谱抗生素和激素治疗后, 寄生在患者口腔、阴道、肠道的真菌繁殖增加, 而致各系统真菌感染, 血行扩散至中枢神经系统, 则会形成脑脓肿、慢性脑膜炎。这类感染诊断较困难, 脑脊液培养常呈阴性。

1.3 曲霉菌 (Aspergillus)

曲霉菌广泛存在于自然界中, 尤其是存在于贮存谷物、干草或腐烂植物中。人吸入曲霉孢子的机会很多, 但发病的是少数。发病者多是在慢性肺疾患的基础上吸入曲霉菌而致肺部感染, 再经血行扩散至脑或其他器官, 也可通过鼻窦缓慢进入眼眶和脑。

上述 3 种真菌常导致侵袭性真菌感染。

1.4 毛霉菌

毛霉菌感染常见于皮下和副鼻窦, 故首发部位是鼻、副鼻窦、肺, 若侵犯眼动脉可导致失明; 常见血行扩散, 可导致脑及其他器官感染。主要继发于血液病、糖尿病、肿瘤及其他严重基础疾病, 主要特点是侵犯血管, 导致组织缺血性和出血性坏死。

1.5 球孢子菌 (coccidioides)

球孢子菌是一种土壤腐生菌, 多见于美国、中、南美洲及墨西哥, 患者常因吸入土壤中的关节孢子而感染肺, 其后扩散至脑膜, 此时脑脊液培养常呈阴性。

1.6 组织胞浆菌 (Histoplasma)

组织胞浆菌存在于土壤中, 因菌孢子较小, 可随呼吸进入肺泡, 并在肺内转而发展为肉芽肿。慢性致命的扩散型感染常见于既往健康者。急慢性感染可扩散至脑、脑膜、副鼻窦、眼眶等。血培养对扩散型感染有诊断意义, 如果同时出现中枢神经系统症状体征时, 应警惕颅内感染。

1.7 芽生菌 (Blastomycetes)

芽生菌较少见, 大多分布在美国中东部、太平洋地区、墨西哥和非洲。当人吸入土壤、植物中的

芽生菌后,感染的首发部位是肺,慢性者可全身扩散,累及脑和脑膜。

1.8 镰刀菌 (*Fusarium*)、青霉菌 (*Penicillium*)、巴西芽生菌 (*paracoccidioides*) 均可导致中枢神经系统感染。

2 实验室研究与诊断

2.1 涂片、反复涂片对新型隐球菌性脑膜炎的诊断十分重要,有学者报道,如果反复涂片,墨汁染色阳性率可提高到 90% ~ 100%。

2.2 真菌培养、脑脊液的培养是确诊的可靠方法,但阳性率仍然很低,只对新型隐球菌、念珠菌培养阳性率相对较高,故反复做脑脊液培养是很重要的。

2.3 CSF May - Giemsa 染色法中,脑脊液离心 4 ~ 5min 沉淀后染色镜检,提供了更敏感的检测新型隐球菌的方法。

2.4 快速抗原检测 CRAG 需要相当的技术和设备,不是任何医院都可以做的。乳胶凝集试验可测到脑脊液中的荚膜抗原。

2.5 PCR 也可酶联免疫检测,有作者报道,微孔板酶免疫敏感性最强,此法及聚丙烯酰胺电泳检测符合率为 100%,琼脂糖电泳法符合率为 93.3%。另有人报道,ABC - ELISA 双夹心 ELISA 检测新型隐球菌的抗原阳性率有极高的特异性和敏感性。

2.6 组织培养:病原菌体的检出起到了确诊的作用,可以提高诊断水平。

2.7 脑脊液常规和血生化检查:淋巴细胞减少,糖和氯化物含量低,蛋白含量高。

2.8 CT 及 MRI 检查:隐球菌肿块患者中 25% 有脑水肿,50% CT 表现异常。

3 临床表现

最常见的症状体征:头痛、头晕、颈僵、畏光、记忆力减退、颅神经麻痹、共济失调、癫痫,颅内压升高导致脑疝、昏迷,有时有发热,可能出现病理反射等。中枢神经系统的真菌感染临床表现无特殊,与其他病原菌所致中枢神经系统感染很难鉴别,易误诊为其他病原菌所致中枢神经系统感染,如结核性脑膜炎、化脓性脑膜炎、病毒性脑炎、占

位性病变等。

4 治疗中枢神经系统真菌感染的药物及治疗方法

4.1 两性霉素 B

两性霉素 B 是一种多烯类杀真菌药,具有广谱抗真菌作用,至今仍然是治疗系统性真菌感染的有效药物,特别是治疗严重的侵袭性真菌感染—中枢神经系统真菌感染,由于它的不良反应特别是肾毒性大,几乎所有接受两性霉素 B 治疗的患者都有不同程度的肾功能损害。

两性霉素 B 脂质体制剂改变了它的分布,从而降低了两性霉素 B 与人体细胞的相互作用,具有与两性霉素 B 常规制剂不同的前理学和毒理学。

目前临床应用的两性霉素 B 脂质体有:两性霉素 B 脂质复合体 (ABLC)、两性霉素 B 胶质分散体 (ABLD)、两性霉素 B 脂质体 (L - AmB)。脂质体制剂降低了毒性,而疗效与两性霉素相似或更好,但价格比普通两性霉素 B 高 30 倍。此类药适用于需要使用又不能耐受两性霉素 B 的病人。

4.2 氟康唑

氟康唑抗真菌谱广,组织分布好,能渗透到脑脊液中,除了曲霉菌外,对多数真菌特别是对白色念珠菌和隐球菌所致中枢神经系统感染有较好的疗效。

4.3 氟胞嘧啶

本品仅对隐球菌、曲霉菌和假丝酵母菌有体外抗菌作用,其血药浓度大于 100mg/L 时易产生肾毒性。单用常迅速产生耐药,常与两性霉素 B 联合应用。

4.4 伊曲康唑

本品有口服和静脉给药两种制剂,不能进入脑脊液,治疗中枢神经系统真菌感染效果不好,治疗成功率大约只有 30%。

4.5 伏立康唑 (Voriconazole)

本品是一种结构与氟康唑相似的新型广谱(包括曲霉菌)高效抗真菌药,有口服和静脉两种制剂,对曲霉菌有杀菌作用,组织分布广,脑脊液浓度高。治疗敏感性中枢神经系统真菌感染将是一个很好的

选择。

5 治疗方法

5.1 新型隐球菌中枢神经系统感染性脑膜炎

5.1.1 非 HIV 感染者 两性霉素 B $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 2 周, 氟康唑 $400\text{mg}/\text{d}$ 至少 10 周, 或者两性霉素 B $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) + 5 - \text{氟胞嘧啶 } 100\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 6~10 周。

5.1.2 HIV 感染者 AIDS 患者和其他免疫功能低下者中枢神经系统隐球菌感染治愈者罕见, 治疗涉及多方面, 有学者报道对急性颅内压升高病情严重患者不宜用两性霉素 B 治疗, 而应使用氟康唑。

两性霉素 B $0.75 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 5 - 氟胞嘧啶 $100\text{mg}/\text{d}$ 联合治疗 2 周。5 - 氟胞嘧啶 $>100\text{mg}/\text{kg}$ 治疗成功率低且毒性大, 可造成骨髓抑制。氟康唑 $400\text{mg}/\text{d}$ 至少 10 周, 然后 $200 \sim 400\text{mg}/\text{d}$ 维持治疗。或两性霉素 B $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 6~10 周, 伊曲康唑 200mg Po bid 维持治疗。伊曲康唑疗效不一, 不如两性霉素 B。

5.2 白色念珠菌中枢神经系统感染

氟康唑 $400 \sim 800\text{mg}$, po 或 iv 直到临床症状改善, 标本培养阴性, 涂片染色阴性; 或两性霉素 B $0.6 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 7\text{d}$, 然后 $0.8 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 总量 2.5g 或 3g 。两性霉素 B $0.8 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) + 5 - \text{氟胞嘧啶 } 100\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或不加。

5.3 曲霉菌中枢神经系统感染

两性霉素 B $1 \sim 1.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 总量 $2 \sim 3\text{g}$, 伊曲康唑 400mg Po qd 维持治疗。

5.4 组织胞浆菌中枢神经系统感染

两性霉素 B $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 总量 $\geq 35\text{mg}/\text{kg}$; 或伊曲康唑 $200 \sim 400\text{mg}/\text{d}$ 。

5.5 毛霉菌中枢神经系统感染

两性霉素 B $1 \sim 1.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或两性霉素 B 脂质体。

5.6 孢子丝菌中枢神经系统感染

两性霉素 B 总量 $1 \sim 2\text{g}$, 或伊曲康唑 200mg bid , 对此仅作参考但无应用资料可参考。

5.7 镰刀菌中枢神经系统感染

两性霉素 B $1 \sim 1.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

5.8 青霉菌中枢神经系统感染

两性霉素 B $0.5 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 2 周, 伊曲康唑 $200\text{mg}/\text{d}$ 6 周维持治疗, 或 5 - 氟胞嘧啶 $100\text{mg}/\text{kg gid} + \text{两性霉素 B}$ 。

5.9 巴西芽生菌

酮康唑 $400\text{mg}/\text{d}$ 6~18 个月; 或两性霉素 B $0.5 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 总量 $1 \sim 3\text{g}$ 。磺胺嘧啶 $2 \sim 6\text{g}/\text{d}$, 6 周后氟康唑 $500\text{mg}/\text{d}$, 3~5 年。

5.10 球孢子菌中枢神经系统感染

氟康唑 $400 \sim 600\text{mg}/\text{d}$ 或两性霉素 B $0.1 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 7\text{d}$, 两性霉素 B $0.8\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 维持治疗, 总量 $\geq 2.5\text{g}$, 但从未治愈过。

中枢神经系统真菌感染国外很少用鞘内注射, 而国内常采用鞘内注射两性霉素 B, 但鞘内注射有一定危险性, 所以在应用时需严格掌握用药指征。

(上接第 62 页)

肾毒性等不良反应, 必须缓慢滴注。①先用 10mL 注射用水溶解 0.5g 盐酸万古霉素, 再用不少于 200mL 生理盐水或 5% 葡萄糖注射液稀释后缓慢滴注。②每次滴注时间至少在 1h 以上。

6.2.3 口服万古霉素在胃肠道吸收很差。由于口服万古霉素在肠道给肠球菌提供广泛的长时间的耐药环

境, 从而易于导致耐万古霉素的肠球菌 (VRE) 出现, 因此, 甲硝唑是治疗抗生素相关性结肠炎的首选药, 而万古霉素则主要应用于甲硝唑治疗无效的患者。②目前市场上尚无口服万古霉素制剂供应, 所以如需口服给药, 可将注射用盐酸万古霉素 0.5g 用蒸馏水溶解为约 6mL , 在冰箱中贮存备用, 可保存 14d。