

文章编号: 1672-3384 (2004) -02-0028-04

隐球菌脑膜炎治疗新进展

【作者】 杨春 邹启圆

重庆医科大学附属第一医院 (重庆 400016)

【中图分类号】 R519.4; R978.5

【文献标识码】 B

隐球菌脑膜炎(隐脑)是隐球菌属中某些种类或变种侵犯中枢神经系统引起的一种深部真菌感染,其病情重,治疗困难,病死率高。近年来隐脑的发病率呈明显上升趋势,突出表现在艾滋病(AIDS)人群中,据统计,美国约有5%~10%的AIDS患者发生隐脑;我国以散发、非AIDS人群为主,但也有AIDS并发隐脑的报告。本文对治疗该病的临床用药现状和研究进展进行综述。

1 两性霉素B

1.1 药理学

1956年Gold氏^[1]等从结节链霉菌(*Streptomyces nodosus*)的培养液中分离出两种聚烯抗真菌药物,即两性霉素A和B(AmA, AmB),它们对大部分致病性真菌具有明显抑制作用,AmB为七烯类抗生素,抑菌作用更强,它能选择性地与真菌细胞膜上的麦角甾醇结合,使细胞膜通透性增高,菌体内容物漏出,从而抑制真菌生长以致死亡;同时有利于其他抗真菌药物进入菌体内,增强了抗真菌作用,是目前治疗深部真菌感染的首选药物。AmB对大多数深部真菌有良好的抗菌活性,其MIC(mg/L)隐球菌为0.03~0.06;白色念珠菌为0.5~3.7;皮炎芽生菌为0.05~0.5;组织胞浆菌为0.04~0.9;毛霉菌为0.03~2.5等。AmB $T_{1/2}$ 18~24h,可一天给药一次,分布容积为4L/kg,胸水、腹水中的药物浓度为同期血浓度的1/2,肾组织中药物浓度高,其他组织的药物浓度从高到低依次为肝、脾、肾上腺、肺、甲状腺、心、骨骼肌、胰腺、脑和骨,脑脊液浓度为血浓度的2%~4%,大部分经肾排泄。

1.2 用法用量

1.2.1 全身治疗 AmB具有优良的水溶性,可作静脉注射。AmB宜缓慢静滴,首剂1mg,逐渐加量至每天0.6~1mg/kg,AmB总剂量>2g方能达到疗效,而且随着剂量增加,病死率明显下降。

1.2.2 局部治疗 ①腰椎鞘内注射:因AmB很难通过血脑屏障,对经单用静滴AmB治疗无效者、复发病人或因肾功能损害不能使用常规剂量者,可同时由鞘内或小脑延髓池内给药。李志刚^[2]等研究显示,AmB鞘内注射组治愈率及疗效明显优于非鞘内注射组,鞘内注射可迅速提高AmB在中枢神经系统的浓度,快速减少脑脊液(CSF)中隐球菌数量,提高救治成功率,减少静滴AmB的总量,减少不良反应及后遗症的发生。AmB鞘内注射方法:先用注射用水稀释至1mg/mL,取0.1~1.0mg与地塞米松1~2mg及自体CSF 4~5mL混匀,推入少许,再抽取CSF稀释,如此缓慢多次地将药液注完。如发现患者出现异常反应,立即停止注射。每周1~3次。首剂0.05~0.1mg,以后逐次加量至每次1mg为最高限。鞘内给药一般隔日或每周2次,总量以20mg为宜。副作用有放射性疼痛、头疼、恶心、呕吐、视力减退、蛛网膜炎、膀胱扩约肌功能障碍、下肢知觉丧失或暂时性轻瘫等。

②侧脑室引流和药物注射:高颅内压(>350mmH₂O)是隐球菌脑膜炎患者死亡和治疗效果差的主要原因,迅速降低颅内压,减轻脑水肿可以为进一步抗真菌治疗赢得时间。对恶性颅内高压患者采用侧脑室穿刺引流,可立即减轻脑疝的威胁,监测颅内压的变化,同时可行早期侧脑室用药。在刘正印^[3]的研究中,14例患者中有9例CT或MRI

显示有明确脑室扩张,经给予侧脑室引流并脑室内注射 AmB,均取得满意疗效。早期侧脑室用药能迅速提高脑室/CSF 中的抗真菌药物浓度,同时可减少静脉或口服药物用量,减少药物的全身反应,对提高治愈率、缩短疗程、减少复发是有意义的。脑室内给 AmB 0.3 ~ 0.5mg/次,每周 2 次,由脑室引流管内注入,在严格消毒下操作,缓慢注入,不断用 CSF 稀释,以减少药物的刺激性,注毕夹管 1 ~ 2h。

1.3 不良反应及其预防措施

AmB 治疗隐球菌性脑膜炎的疗效与疗程、总剂量呈正相关。随着疗程的延长及总剂量的增加,痊愈率明显提高(可达 70% ~ 75%)。国内外学者一致认为随着 AmB 剂量的增加,其不良反应增多,且毒性反应也越明显^[4,5]。一般认为治疗隐脑时,AmB 的总量在 2 ~ 3 g 以上疗效最佳。而达此累积剂量时均可出现各种不良反应,包括寒战、发热、胃肠反应、肝肾功能损害、低血钾、贫血、静脉炎等。其中肾毒性最为常见,因此,治疗后期更应注意不良反应的发生和加重。国内的一项研究显示^[6]:隐脑合并肝病者较未合并肝病者更易发生肝功能损害,表现为血清谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST) 升高,而总胆红素 (TBIL) 的变化不大。因多数患者难以耐受 AmB 毒副作用,导致治疗的失败和疾病的复发。由于每个患者的病程长短不同,病情轻重不等,隐球菌对药物的敏感程度不一,因此如能在药敏试验及 CSF 治疗药物浓度监测下,及时调整药物剂量、疗程,使治疗个体化,则可望进一步提高疗效和减少毒副作用。

为预防及减轻隐脑并发症,减低 AmB 的毒副作用,我们采取如下措施:① AmB 应从小剂量开始,初始为每日 0.5 ~ 1mg,加入 5% 葡萄糖液 500mL 缓慢滴注,输液瓶用黑纸包裹,以免光照后失效。输注时间不少于 6 ~ 8h。第二天和第三天各为 2mg 和 5mg。若无严重反应,则每天增加 5mg,一般每日达 30 ~ 40mg 即可,最高剂量成人 50mg。② 联合用药,减少 AmB 用量。Bennett^[7] 等应用 AmB 与 5-FC 联合治疗隐脑,并与单独应用 AmB 组进行比较,

联合组 AmB 0.3mg/(kg · d),加用 5-FC 150mg/(kg · d),共 6 周;而 AmB 组为 0.4mg/(kg · d),共 10 周。结果显示:联合组 AmB 的用量比单独组减少 1/2 左右,但治愈率提高 (16/24; 11/27),从 CSF 中清除隐球菌速度快 ($P < 0.001$),肾毒性减少 ($P < 0.05$)。③ 应用前列腺素 E 的抑制剂,降低发热和寒战。Gigliotti^[8] 等观察到,对人和鼠的单核细胞用 1.0 μ g/mL 浓度的 AmB 溶液,即能引起前列腺素 E₂ 的合成;并用双盲法证明吲哚美辛 (Ibuprofen) 能抑制前列腺素 E 的合成,在给予 AmB 前 30min 先口服吲哚美辛 10mg/kg,能将寒战的发生率由 87% 降到 49%,严重的寒战反应由 69% 降到 15%。发热和寒战可能是前列腺素 E 介导的,由于消炎痛能抑制前列腺素 E 的合成,因而能显著降低寒战和发热反应的发生。④ 两性霉素 B 肾毒性具有剂量依赖性,若血尿素氮超过正常 1 倍、血清肌酐高于 250 μ mol/L,应隔日给药或暂停药^[9];用药前补充 5% 糖水 500 ~ 1 000mL,可以降低肾毒性。治疗中应定期复查血常规、肝肾功能、心电图、血钾等。⑤ 脂质体的应用既能保持 AmB 的疗效,又能显著减轻毒副作用。对颅内高压患者可使用 20% 甘露醇,颅内高压明显者,甘露醇内加速尿 20mg 快速静滴,尽量避免搬动患者,以减少脑疝的发生。对反复发生脑疝、头颅 CT 等检查证实有脑室扩大的患者,可考虑行脑室-腹腔引流术或侧脑室引流术。

1.4 与其他药物的相互作用

AmB 联合 5-FC 治疗具有协同作用,可阻止耐 5-FC 菌株的产生,能减少 AmB 剂量而降低其毒副作用。AmB 尚可与利福平合用,对隐球菌病也具协同作用。AmB 与酮康唑合用,其疗效并不能超过单独用药。AmB 与咪康唑合用,则有拮抗作用,因咪康唑有降低 AmB 的作用,这可能与咪康唑能抑制麦角甾醇的合成,降低了 AmB 与真菌细胞壁结合有关。

1.5 新剂型在临床上的应用

国外于 1994 年首次将 AmB 脂质体用于临床,国内于 1997 年首次用于临床。虽然 AmB 副作用较

大,但由于其特殊的抗菌机制和较强的抗菌作用,仍是抗全身性真菌病的首选药。为了安全地应用该药物,有学者用脂质体对其进行包裹,制备了高效低毒的剂型,当前已有3种制剂上市使用,即脂质体两性霉素B(AmBisome)、两性霉素B胶质分散体(Ampholericion B colloidal dispersion, ABCD)和两性霉素B脂质体复合物(Ampholericion B lipid complex, ABLC)。脂质体两性霉素B与传统的AmB在吸收、分布、代谢、排泄和毒性等方面均有明显差异。两性霉素B脂质体(L-AmB)在体外表现出较强的抗多种真菌功能, L-AmB对白色念珠菌、曲霉菌、隐球菌的MIC分别为0.62mg/L、1.25mg/L和0.62mg/L,仅为AmB的1/2。其对真菌细胞麦角甾醇亲和力较高,对人体细胞膜胆固醇亲和力较低,从而减轻了对宿主器官的损伤,并通过抑制中性粒细胞、巨噬细胞炎症介质的释放,减少其所致高热、寒战、血栓形成等不良反应,从而降低了AmB的毒性反应,大大提高临床用药剂量,达到了与AmB相似或更强的抗菌效果。Kinoshita等^[10]研究发现,AmB脂质体最大剂量可达每天25mg/kg,而AmB只能每天1mg/kg,同时发现,用同一剂量的两种剂型治疗疾病,其疗效一样,因此其临床使用潜能较大。目前主张,由于两性霉素B脂质体毒性反应较小,故不需经过小剂量试探,第一天即可用最大剂量,密切观察不良反应;也有学者推荐,第一天用1/2最大剂量,如无不良反应,第二天即用最大剂量。

血浆中游离AmB的浓度与其全身毒性,特别是对红细胞的毒性密切相关,检测表明, L-AmB在血浆中主要以结合L-AmB的形式存在,游离的AmB浓度很低,几乎测不出。进入人体后,被网状内皮系统摄取储存并缓慢地释放,故致肝、脾、肺中的药物浓度远大于肾脏中的浓度,降低了药物引起的肾毒性。Fielding^[11]等检测L-AmB在肝内浓度高于AmB 200%~300%,而在肾内则降低300%~700%。L-AmB在腹腔、胸腔、关节腔的浓度为血浆浓度的50%, CSF为5%。L-AmB可用于各种深部真菌引起的感染,国外学者^[12]认为L-AmB主要适用于:①

不能耐受AmB药物治疗者;②因肾功能不全而不能使用AmB者(血肌酐>221μmol/L);③AmB治疗失败者^[13]或对传统AmB治疗无反应的全身真菌感染(AmB总量>500mg仍然无效)。Sharkey^[14]以两性霉素B脂质体治疗21例患艾滋病的隐球菌脑膜炎患者,其症状、体征消失者18例,CSF培养阴性8例,与AmB的疗效有显著性差异。对于有肾功能损害的病人, L-AmB具有明显的优越性。Anaissie^[15]报道了133例深部真菌感染的病人,均因使用AmB出现肾功能损害后改用ABCD,治疗6周后总有效率为50%,病人的肾功能均有不同程度的改善。

两性霉素B脂质体对机体的毒性较AmB低70倍^[16]。Mennier^[17]的研究显示, L-AmB的毒副反应发生率为9.8%,明显低于AmB。4种剂型的不良反应发生率相似,以ABLC最低,仅有11%的应用者出现血肌酐升高,5%发生肾衰,10%~18%出现寒战,8%出现恶心、呕吐,贫血和低血钾的发生率分别为4%和5%。其他3种剂型的不良反应相似,其肾毒性均明显低于AmB。4种剂型的不良反应除了与AmB有关外,还与输液前的配制方法有关。如ABLC要求不用盐水稀释,并避免与其他药物和电解质混合输液,且不能使用过滤输液器。而AmBisome和ABCD应先用注射用水稀释,再加入到5%葡萄糖溶液中。使用时了解这些注意事项,有利于保持药物的最高抗菌活性和最小的不良反应。

2 氟康唑

氟康唑是一种新的三氮唑类抗真菌剂,具有广谱、高效、低毒等优点。本品通过抑制真菌的细胞色素P450而损伤真菌细胞的质膜,使其因摄取营养和细胞质的物质外溢而死亡。抗菌活性是酮康唑、AmB的10~100倍,对念珠菌的抗菌作用最突出,对隐球菌作用强大,MIC分别为0.04~3.12mg/L和0.39~6.25mg/L,对曲霉菌、芽生菌等作用较弱。口服吸收快而完全,不受食物影响,服药后2h血药浓度达峰值, $T_{1/2}$ 长(25h),生物利用度大于90%,与血浆蛋白结合率仅11%,易通过血脑屏障,在CSF药物浓度为血清浓度的50%~60%,脑膜炎时更高,渗入脑实质

浓度较高,因而对隐球菌脑膜炎并有隐球菌瘤者疗效甚佳。可口服或静滴,用法为首剂 400mg,此后 200 ~ 400mg/d,视病情连用 3 ~ 6 个月。重症患者一般联合用 AmB 和氟康唑静滴,个别还可加上 5 - 氟胞嘧啶 (5 - FC),治疗好转后,可以先停 AmB,以后再改口服氟康唑和 5 - FC。不良反应发生率为 10% 左右,半数轻度,常见消化道反应,其次是皮疹,10% 出现头疼、头晕、失眠等。氟康唑亦会影响肝、肾功能,使转氨酶和肌酐呈一过性升高,停药后会恢复正常。

3 5 - FC

本品低浓度为抑菌剂,高浓度为杀菌剂,其作用机理是进入真菌细胞内,由细胞内的胞嘧啶脱氨酶转化为氟脲嘧啶,替代脲嘧啶进入真菌的 DNA 中,抑制核酸的合成。单用易产生耐药,AmB 破坏隐球菌细胞膜,使得 5 - FC 能更多更快地渗入真菌细胞内发挥作用,加速菌体的死亡,从而表现为协同或相加作用,体外药敏试验和动物实验均证实了这一点。联合用药可阻止 5 - FC 耐药的发生。5 - FC 可口服或静滴,剂量相同,成人剂量 6 ~ 8g/d,分 3 ~ 4 次口服,4 ~ 6 周为 1 疗程。 $T_{1/2}$ 8 ~ 12h, CSF 浓度为血清浓度的 64% ~ 68%,脑膜炎时 CSF 浓度为血清浓度的 50% ~ 90%。因其 CSF 中浓度高,故一般不需做鞘内注射。不良反应有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹、转氨酶和胆红素升高,偶有造血系统的抑制和神经精神症状,因此用药过程中要定期复查肝、肾功能及血常规等。

治疗隐球菌脑膜炎关键在于疗程要足够,停药要慎重,脑脊液检测作为停药的重要指标,单纯的脑脊液墨汁染色阴性不能作为其停药指标,还应包括临床症状消失、脑脊液压力及常规生化检查指标均恢复正常,此时才可考虑停药。出院后注意随访,防止复发。

【参考文献】

[1] Gold WHA Stout, et al. Amphotericin A & B antibiotics produced by a streptomycete I. Invitro studies of antibiotics Annual 1955 ~ 1956 NY Medical Encyclopedia pp 579 ~ 586

- [2] 李志刚,廖万清,温海,等. 高频压下鞘内注射两性霉素 B 治疗隐球菌性脑膜炎. 第二军医大学学报, 1998, 19 (6): 1 ~ 3
- [3] 刘正印,王爱霞,李太生,等. 隐球菌性脑膜炎 26 例临床分析, 中华内科杂志. 2002; 41 (8): 541 ~ 543
- [4] 翁心华,朱利平. 隐球菌性脑膜炎的治疗近况, 临床内科杂志 2001, 18: 248 ~ 250
- [5] Pathak A. Pien FD. Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital. with special emphasis on side effects Clin Infect Dis, 1998, 26: 334 ~ 338
- [6] 朱利平,石尧忠,翁心华,等. 两性霉素 B 治疗隐球菌性脑膜炎所致肝损害及其危险因素分析, 中华内科杂志 2002, 41 (7): 484 ~ 485
- [7] Bennett JE, et al. A comparison of amphotericin alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1979; 301: 126
- [8] Gigliotti F, et al. Induction of prostaglandin synthesis as the mechanism responsible for the chill and fever produced by infusing amphotericin B. J Infect Dis 1987; 156: 784
- [9] 石尧忠. 隐球菌性脑膜炎的治疗. 新药与临床, 1996, 15 (5): 306 ~ 308
- [10] Kinoshita H, Tanimura H, Maniwa Y, et al. Toxicity and efficacy of incorporating amphotericin B into lipid emulsion. Mycoses, 1997, 58 (2): 154
- [11] Fielding RM, Singer AW, Wang LH. Pharmacokinetics and drug distribution in tissue to increase safety of amphotericin B colloidal dispersion in dogs. Antimicrob Agent Chemother, 1992, 36: 299
- [12] Wong - Beringer A. Am J Health Syst Pharmacol 1996, 53 (22): 2751 ~ 2752
- [13] Hiement JW and Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: Recent progress and future directions. Clin Infect Dis, 1996, 22 (S2): S133 ~ 144
- [14] Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES. Clin Infect Dis, 1996, 22 (2): 315 ~ 321
- [15] Anaissie EJ, Mattiuzzi GN, Miller CB. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42 (3): 606 ~ 611
- [16] 吴绍熙,郭宁如,廖万清. 现代真菌病诊断治疗学. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997: 269
- [17] Mennier F, Prentice HG, Ringden O. Liposome amphotericin B in safety data from a phase II/III clinical trial. Antimicrob Agent Chemother. 1991, 35 (suppl B): S92