

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0049-03

外周血嗜酸性粒细胞对隐球菌病疗效评估的展望

【作者】 朱燕凤*

复旦大学附属儿科医院感染科 (上海 201102)

【摘要】 随着检测技术的不断提高及免疫抑制药的应用, 隐球菌病的发生有增加趋势。不少隐球菌病病例报告中相继提到其外周血嗜酸性粒细胞(EC)增多的现象, 其为隐球菌病早期和急性期的血液学特点。隐球菌病致 EC 增多的机制可能是由于新型隐球菌荚膜有些特定成分引起的变态反应, 经两性霉素 B 有效治疗后 EC 会逐步的减少, 其减少的程度可有助于临床判断预后。外周血 EC 的检测普及性广、费用低廉, 相对于隐球菌的其他检测方法是更值得推广的。

【关键词】 新型隐球菌; 嗜酸性粒细胞; 两性霉素 B

【中图分类号】 R379.5; R557.3; R978.5

【文献标识码】 B

隐球菌病是带有荚膜的条件性致病深部真菌病, 当机体免疫力下降时, 可通过血行播散等途径向全身蔓延, 主要侵袭中枢神经系统和肺脏。国外用两性霉素 B(amphotericin B, AMB) 治疗前死亡率 3 个月内为 70%, 1 年内为 86%^[1]。近几年来随着隐球菌病原和血清学检查诊断水平的提高, 以及皮质类固醇激素、免疫抑制药的广泛应用等, 本病有增加趋势。有不少隐球菌病病例报告中相继提到其外周血嗜酸性粒细胞(eosinophile granulocyte, EC)增多的现象, 而笔者临床工作中诊治的 3 例隐球菌病病例都有外周血 EC 增多, 而且与疗效相关。由于外周血 EC 的检测普及性及费用是隐球菌病的其他各类检测方法无法比拟的, 所以隐球菌病中 EC 增多的机制及对临床疗效的评估非常值得关注。

1 隐球菌病 EC 增多的机制

隐球菌病是带有荚膜的条件性致病深部真菌病, 其侵入机体、逃避免疫反应及易播散至中枢神经系统和全身, 这主要与其酵母的形态有关^[2]。Guerrero A 等^[3]发现在小鼠的动物模型中当隐球菌平滑型的表现向黏液型转化后, 易引起体内缺乏白细胞介素-10(IL-10)小鼠感染后发生严重的炎症反应而死亡。国外隐球菌病常继发于人类免疫

缺陷病毒(HIV)感染, 但也可发生于免疫正常的人群^[4-5]。

EC 增多指外周血 EC 数超过正常值 $0.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 常见的病因为: 寄生虫感染、过敏性疾病、先天性免疫缺陷病、骨髓增多症、淋巴瘤、EC 性类白血病反应、特发性 EC 增多综合征^[6]。近年来不少隐球菌病个案报告提到外周血 EC 异常增多^[4,7-8]。特别是程爱国等^[9]分析北京市儿童医院 14 例隐球菌病患者临床资料后发现 EC 增多是本病早期和急性期的血液学特点, 且随着临床治疗好转, EC 有下降趋势。隐球菌病致 EC 增多的机制可能是由于新型隐球菌荚膜有些特定成分, 如荚膜多糖、葡萄糖吡喃甘露糖可引起变态反应, 致使淋巴细胞产生 EC 集落形成因子、白细胞介素-5(IL-5)使骨髓中 EC 分化增加, 从而使外周 EC 增多。目前具体机制不是很清楚。Chen G 等^[10]已在小鼠模型中证明 2 型辅助性 T 细胞(Th2)介导的免疫反应与隐球菌感染引起的 EC 增多、严重肺损伤、血清 IgE 水平升高及播散至中枢神经系统有关。表 1 是笔者总结的隐球菌病患者 EC 临床表现及转归情况。

新型隐球菌的血清型分为 A, B, C, D, AD 5

* 通讯作者: 朱燕凤, 博士, 复旦大学附属儿科医院感染科主治医师。E-mail: smilingyf@yahoo.com.cn

种,其中最常引起人类感染(包括全身各个部位的感染)的为血清 A 型、D 型,主要引起人类原发性皮肤隐球菌病^[13]。Neuville 等^[14]总结出原发性皮肤隐球菌病与全身播散性隐球菌病的区别在于除皮损外,无其他系统隐球菌感染表现。表 1 中所列 EC 增多的隐球菌病患者,几乎都是全身播散性隐球菌感染,只有 1 例患者进行了临床分型,明确是 A 型。就目前查到的原发性皮肤隐球菌病的资料都未提到 EC 的数据,EC 是否在所有类型的隐球菌病中都有增多的表现,有待进一步的临床观察,但出现 EC 增多的现象时应警惕全身播散性隐球菌感染可能。

2 隐球菌病 EC 增多的治疗和转归

根据美国感染性疾病协会的隐球菌病临床指南,AMB 是治疗首选药物^[15]。AMB 是一种多烯类抗真菌药物,作用机制为通过与敏感真菌细胞膜上的固醇相结合,损伤细胞膜的通透性,导致细胞内重要物质如 K⁺、核苷酸等菌体细胞内容物外渗,破坏细胞的正常代谢从而抑制其生长。用 AMB 治疗

后隐球菌脑膜炎病死率为 25% ~ 30%,这是国外 20 世纪 80 年代的数据,而国内李明等^[16]报道隐球菌脑膜炎病死率为 47.5%,在死亡的患者中 82.5% 死于脑疝。

表 1 中除 1 例患者因未确诊隐球菌病未予抗真菌治疗,其他患者均首选 AMB,再联合氟胞嘧啶、氟康唑等药物,经治疗后病情好转,同时 EC 比治疗前明显下降。笔者临床治疗的另 2 例隐球菌病患者,1 例经 AMB 脂质体联合伊曲康唑治疗 5 周后病情好转,EC 由治疗前 $1.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 下降至 $0.28 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,另 1 例患者目前仍住院,入院时已有颇高血压表现,外周血 EC 为 $3.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,经 AMB 联合氟胞嘧啶治疗,病情无好转,且出现双目失明及脑疝的迹象,其 EC 也没有下降的迹象。国内静脉使用 AMB 临床总有效率为 60% ~ 70%,不良反应包括寒战、高热、低钾血症、肝肾功能损害、静脉炎和皮疹等^[17-18]。如果能尽早明确诊断,及时抗真菌治疗,积极防治 AMB 的不良反应,隐球菌病的预后还是乐观的。

表 1 隐球菌病病例 EC 临床表现及转归

年[参考文献]	诊断依据	菌株	所累及脏器	治疗药物(时间)	EC		转归
					治疗前	治疗后	
2004[7]	血培养	新型隐球菌	肺、中枢神经	AMB、氟胞嘧啶(12w)	$22.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	正常	好转
2005[9]	血培养和脑脊液墨汁涂片	新型隐球菌	中枢神经、肺、内脏	AMB、等(2w)	$1.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	$0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	好转
2007[11]	尸体解剖病理	新型隐球菌	中枢神经系统、双肺、心脏、肝脏、脾脏及淋巴结	未治疗/住院(5d)	$0.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	$6.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	死亡
2008[4]	血培养	新型隐球菌 A	中枢神经、肺、肾	AMB、氟胞嘧啶、氟康唑(13w)	$14.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	正常	治愈
2009[8]	血培养	新型隐球菌	肺、中枢神经、淋巴结、皮肤	AMB、氟康唑(6w)	$2.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	正常	好转
2009[12]	血培养和脑脊液墨汁涂片	新型隐球菌	肺、中枢神经、淋巴结、肝、皮肤	AMB、氟康唑(12d)	$6.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	$3.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	好转

3 EC 应用于隐球菌病疗效评估的展望

评价疗效及预后的指标:真菌培养费时,阳性率不高;乳胶凝聚试验是临床比较常用的,但其普及性不广(上海许多家医院包括笔者所在医院都没有开展),且费用贵;外周血 EC 的检测普及性广、

技术水平要求不高且费用低廉。目前有较多的病例报告发现隐球菌病患者外周血 EC 增多的现象,经有效治疗后 EC 会逐步减少,其减少的程度可有助于临床判断预后。如有更多更强的临床数据证实 EC 与隐球菌病相关,并应用到临床疗效的评估

中,这将是一项创新科研,而且很适合中国这样一个经济和医疗水平发展不平衡的人口大国。

EC在隐球菌病中的增多机制有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Campbel GD, Currier RD, Busey JF. Survival in untreated cryptococcal meningitis[J]. Neurology, 1981, 31:1154-1157.
- [2] Xiaorong Lin. Cryptococcus neoformans: Morphogenesis, infection, and evolution[J]. Infection, Genetics and Evolution, 2009, 9:401-416.
- [3] Guerrero A, Fries BC. Phenotypic switching in cryptococcus neoformans contributes to virulence by changing the immunological host response[J]. Infection and Immunity, 2008, 76:4322-4331.
- [4] Hiromichi Y, Yuko K, Mizuki I, et al. Disseminated cryptococcal infection with eosinophilia in a healthy person[J]. J Infect Chemother, 2008, 14:319-324.
- [5] Dora JM, Kelbert S, Deuschendorf G. Cutaneous cryptococcosis due to Cryptococcus gattii in immunocompetent hosts: Case report and review[J]. Mycopathologia, 2006, 161:235-238.
- [6] 宋金枝. 嗜酸性粒细胞增多症. 陈光福. 儿科临床诊断学[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2002:436-439.
- [7] 陈丽娜, 赖建平, 温海, 等. 两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗儿童隐球菌性脑膜炎 1 例[J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33:763.
- [8] 叶丛, 刘慧琴, 张娜, 等. 新型隐球菌血症伴嗜酸性粒细胞增多 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2009, 15:54-56.
- [9] 程爱国, 郑晓云, 张桂芳, 等. 隐球菌病伴嗜酸性粒细胞增多 14 例临床分析[J]. 医师进修杂志, 2005, 28:50, 54.
- [10] Chen G, McNamara DA, Hernandez Y, et al. Inheritance of immunization patterns linked to resistance versus susceptibility to cryptococcus neoformans in a mouse model[J]. Infection and Immunity, 2008, 76:2379-2391;4322-4331.
- [11] 张清. 全身播散性隐球菌病误诊为结核性脑膜炎致 1 例的法医学鉴定分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7:3818-3820.
- [12] 朱燕凤, 俞蕙, 陈莲. 儿童全身播散性隐球菌病 1 例[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4:477-479.
- [13] 朱元杰, 温海. 原发性皮肤隐球菌病[J]. 中国真菌学杂志, 2007, 2:43-44.
- [14] Neuville S, Dromer F, Morin O, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36:337-347.
- [15] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30:710-718.
- [16] 李明, 欧阳珊. 新型隐球菌脑炎 40 例死因分析[J]. 中华现代临床医学杂志, 2008, 6:162-163.
- [17] 贾麟, 黄梅, 刘文励, 等. 国产两性霉素 B 治疗侵袭性真菌感染 121 例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29:619-622.
- [18] 罗立新, 田发发, 陈莹, 等. 两性霉素 B 治疗新型隐球菌性脑膜炎疗效观察[J]. 医学临床研究, 2008, 25:682-684.

文章编号: 1672-3384 (2010) -03-0051-02

建议一种新的降压药分类方法:三六九等

【作者】 卢新政

南京医科大学第一附属医院心内科 (南京 210029)

【摘要】 降压药的分类在全世界范围内尚未统一, 临床存在诸多不便, 尤其基层推广存在困难。根据近年降压药发展, 参考国内外文献资料, 首次提出一种新的降压药分类法: “三六九等”。

【关键词】 降压药; 分类方法; 联合用药

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

高血压是心血管疾病的首要危险因素, 降压药应用越来越广。目前, 降压药的分类在全世界范围内尚未统一, 临床存在诸多不便, 尤其基层推广存

在困难。本人根据近年降压药发展, 参考国内外文献资料, 首次提出一种新的降压药分类法: “三六九等”。