

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.14.016

两性霉素 B 联合氟康唑治疗艾滋病合并新型隐球菌性脑膜脑炎的疗效预测因素分析 *

王莉琳 李爱新 杨 雪 汪 雯[△] 吴 昊

(首都医科大学附属北京佑安医院感染中心 北京 100069)

摘要 目的:探讨两性霉素 B 联合氟康唑治疗艾滋病合并新型隐球菌性脑膜脑炎(简称“艾滋病合并隐脑”)的疗效预测因素。**方法:**回顾性收集 2010 年 1 月 1 日-2016 年 12 月 31 日 58 例在首都医科大学附属北京佑安医院住院治疗且接受两性霉素 B 联合氟康唑治疗的艾滋病合并隐脑患者的临床资料,分析其疗效预测因素及预测价值。**结果:**根据预后将患者分为好转组(38 例)和死亡组(20 例),单因素分析结果显示两组之间 CD4⁺T 细胞计数、脑脊液细胞计数比较有统计学差异(P 分别为 0.032, <0.001)。Logistic 回归多因素分析结果显示脑脊液细胞计数是两性霉素 B 联合氟康唑治疗艾滋病合并隐脑的疗效预测因素($P=0.023$), $Exp(B)=1.01$, 95% 置信区间为 1.00-1.03。ROC 曲线对脑脊液细胞计数的预测价值进行分析,结果显示曲线下面积为 0.889, 预测阈值为 261 个/mm³, 对应的敏感性=0.684, 特异性=1.0。**结论:**脑脊液细胞计数是两性霉素 B 联合氟康唑治疗艾滋病合并新型隐球菌性脑膜脑炎良好的疗效预测参考因素。

关键词: 艾滋病; 隐球菌性脑膜脑炎; 疗效预测因素

中图分类号: R512.91; R512.3 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2020)14-2676-04

Analysis of the Efficacy Prediction Factors for AIDS Patients with Cryptococcal Meningoencephalitis Treated by Amphotericin B Combined with Fluconazole*

WANG Li-lin, LI Ai-xin, YANG Xue, WANG Wen[△], WU Hao

(Department of Infectious Diseases, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100069, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy prediction factors of amphotericin B combined with fluconazole for AIDS Patients with Cryptococcal meningoencephalitis. **Methods:** The clinical data of 58 cases of AIDS patients with cryptococcal meningoencephalitis from Beijing You'an Hospital during 1st January 2010 and 31st December 2016 treated by amphotericin B combined with fluconazole were selected, the prediction factors and their value were analyzed. **Results:** The patients were divided into two groups by the outcome, 38 patients recovered and 20 patients died. There were statistical significances in the counts of serum CD4⁺T cells and cerebrospinal fluid cells between groups from univariate analysis. Logistic regression showed that the count of cerebrospinal fluid cells was efficacy prediction factor. The ROC analysis showed that the sensitivity and specificity were 0.684 and 1.0 for 261 /mm³ of cerebrospinal fluid cells, and area under curve was 0.889. **Conclusion:** The count of cerebrospinal fluid cells is a good efficacy prediction factor of amphotericin B combined with fluconazole for AIDS Patients with Cryptococcal meningoencephalitis.

Key words: AIDS; Cryptococcal meningoencephalitis; Efficacy prediction factor

Chinese Library Classification: R512.91; R512.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)14-2676-04

前言

隐球菌性脑膜脑炎(以下简称“隐脑”)是艾滋病患者的常见并发症之一^[1],发病率为 7%-16%^[2]。在医疗欠发达地区,艾滋病合并隐脑的发病率常被低估^[3],但病死率会高达 40%^[4,5]。如未经抗真菌治疗,死亡率可达 100%,是艾滋病患者的主要死亡

原因之一^[6-8]。

艾滋病合并隐脑的主要治疗包括抗真菌治疗、抗病毒治疗和降颅压治疗^[9]。目前,WHO 推荐的诱导期治疗方案是两性霉素 B+ 氟胞嘧啶^[10]。但有研究表明其他联合治疗方案也可作为诱导期治疗^[11],包括氟胞嘧啶+ 氟康唑^[12,13]、两性霉素 B+ 氟康唑^[14]。在我国及世界一些不发达地区,许多医院仍然缺少氟康

* 基金项目:国家“十三五”科技重大专项艾滋病项目(2017ZX10202101-001-004)

作者简介:王莉琳(1985-),女,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:艾滋病的发病机制及治疗,电话:010-83997147, E-mail: fjeagle@163.com

[△] 通讯作者:汪雯,电话:010-83997147, E-mail: wwyd1216@163.com

(收稿日期:2019-12-28 接受日期:2020-01-23)

嘧啶这类药物,氟康唑仍作为主要的抗真菌治疗药物之一^[14-16]。因此,有必要明确两性霉素 B+ 氟康唑治疗艾滋病合并隐脑的疗效预测因素,以更有针对性的治疗患者。本研究选择 2010 年 1 月-2016 年 12 月在我院确诊为艾滋病合并隐脑且接受两性霉素 B+ 氟康唑治疗的患者,对临床资料进行回顾性分析,以明确两性霉素 B+ 氟康唑治疗艾滋病合并隐脑的疗效预测因素。

1 材料与方法

1.1 研究设计

本研究为回顾性病例对照研究。回顾性收集 2010 年 1 月 1 日-2016 年 12 月 31 日于我院住院且接受两性霉素 B 联合氟康唑治疗的艾滋病合并隐脑患者。除收集患者的一般资料外,还收集以下资料:① 隐球菌性脑膜炎的临床表现,包括发热、头痛、恶心、呕吐、意识障碍、抽搐、嗜睡等。② 脑脊液相关检查,包括颅内压、生化、墨汁染色、真菌培养和乳胶凝集试验等。③ 治疗方案和转归。

根据患者结局,将患者分为有效组和无效组。临床疗效判断标准:① 有效:无发热、头痛等临床症状,意识清楚,脑脊液常规、生化部分异常,脑脊液未见隐球菌;② 无效:仍有发热、头痛或意识障碍等临床症状,脑脊液中可查到隐球菌。

1.2 研究对象

患者同时满足下列两条标准:1.确诊为 HIV 患者:所有患者均经酶联免疫吸附试验初筛及蛋白印迹确诊 HIV 感染;2.确

诊为隐球菌性脑膜炎^[17];患者具备脑膜炎和/或脑膜脑炎的临床表现,如发热、头痛、呕吐等;且脑脊液真菌培养、墨汁染色或隐球菌乳胶凝集试验结果中的任意 1 项阳性。

1.3 抗真菌治疗方案

该研究中的治疗方案为两性霉素 B 联合氟康唑。两性霉素 B 联合氟康唑(800 mg/d)诱导治疗,疗程 2 周,继用氟康唑(400 mg/d)巩固治疗,疗程至少 8 周,然后应用氟康唑 200 mg/d 进行维持治疗。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,两组之间以独立 t 检验或方差分析进行比较。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。首先,对两组之间的可能的疗效预测因素进行单因素分析。然后,在单因素分析时,以 $P < 0.1$ 为标准,将单因素分析时两组之间的差异,纳入多因素 Logistic 回归分析,明确可能的疗效预测因素。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共入组 58 例患者,死亡 20 例,好转 38 例。基线特征及实验室检查见表 1。好转组 CD4⁺T 细胞计数显著高于死亡组,而脑脊液细胞计数明显低于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 临床表现

表 1 58 例艾滋病合并隐球菌性脑膜炎患者的资料

Table 1 The data of 58 AIDS patients with cryptococcal meningoencephalitis

	Dead group	Survival group	P value
Age (years)	33.45 $\pm$ 10.38	37.37 $\pm$ 11.9	0.219
Incubation period(days)	27.72 $\pm$ 19.87	32.97 $\pm$ 44.03	0.635
Sex (male:female)	17:3	35:3	0.696
CD4 ⁺ T cell count at baseline(/mm ³)	27.94 $\pm$ 26.05	64.11 $\pm$ 93.67	0.032
Intracranial pressure(mmHg)	240.95 $\pm$ 71.53	198.29 $\pm$ 91.14	0.084
Cerebrospinal fluid glucose(mmol/L)	2.61 $\pm$ 1.29	2.76 $\pm$ 1.07	0.656
Cerebrospinal fluid chloride(mmol/L)	116.83 $\pm$ 5.38	119.24 $\pm$ 5.46	0.144
Cerebrospinal fluid protein(g/L)	51.62 $\pm$ 122.07	56.78 $\pm$ 113.56	0.882
Cerebrospinal fluid cell count(/mm ³)	448.95 $\pm$ 345.51	35.76 $\pm$ 41.27	<0.001

头痛、发热和恶心呕吐是最常见的临床表现,其他症状还有颈项强直、意识障碍、嗜睡、抽搐等,两组之间临床表现无统计学差异($P > 0.05$)。详见表 2。

2.3 高效抗逆转录病毒治疗(HAART)情况

死亡组有 7 例(7/20,35.0%)接受 HAART 治疗,好转组有 16 例(16/38,42.1%),两组之间无统计学差异($P = 0.599$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析疗效预测因素

将两组之间单因素分析 $P < 0.1$ 的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,包括基线 CD4⁺T 细胞计数、颅内压和脑脊液细胞计数。结果显示只有脑脊液细胞计数是两性霉素 B+ 氟康唑治疗艾滋病合并隐脑的疗效预测因素,见表 3。

2.5 ROC 曲线分析脑脊液细胞计数作为疗效预测的阈值

Logistic 回归的结果显示脑脊液细胞计数可作为两性霉素 B+ 氟康唑治疗艾滋病合并隐脑的疗效预测因素。然后,我们应用 ROC 曲线分析脑脊液细胞计数的预测价值。ROC 曲线结果显示,曲线下面积为 0.889,具有较好的预测价值。约登指数 = 0.684,此时对应的脑脊液细胞计数是 261/mm³,对应的敏感性 = 0.684,特异性 = 1。

3 讨论

近年来,随着艾滋病发病率升高,艾滋病合并隐球菌性脑膜炎的发病率也明显升高,已成为艾滋病的主要死亡原因之

—^[18,19]。目前,在我国,两性霉素 B+ 氟康唑仍是主要的抗真菌方案之一。因此,有必要明确该治疗方案的疗效预测因素,以进行精确治疗,达到有的放矢的效果。艾滋病合并隐球菌性脑膜炎多急性或亚急性起病,主要表现为头痛和发热、颅内压升高等^[20,21],甚至癫痫^[22]、急性迟缓性麻痹^[23]。在本研究中,死亡组与

好转组患者临床表现相似,头痛(75.0% vs 81.6%)、发热(40.0% vs 52.6%)和恶心呕吐(30.0% vs 47.4%)的比例均无统计学差异,其他症状包括颈项强直、意识障碍、抽搐、视物模糊等,两组之间亦无统计学差异。

本研究的 Logistic 回归多因素分析结果显示脑脊液细胞

表 2 58 例艾滋病合并隐球菌性脑膜炎患者的临床表现

Table 2 Clinical presentation of 58 AIDS patients with cryptococcal meningoencephalitis

Clinical presentation	Dead group(N=20)	Survival group(N=38)	Pvalue
Headache	15(75.0%)	31(81.6%)	0.805
Fever	8(40.0%)	20(52.6%)	0.360
Nausea and vomiting	6(30.0%)	18(47.4%)	0.202
Neck rigidity	8(40.0%)	10(26.3%)	0.284
Consciousness disorders	7(35.0%)	6(15.8%)	0.181
Somnolence	4(20.0%)	2(5.3%)	0.194
Convulsion	3(15.0%)	3(7.9%)	0.696
Blurred vision	2(10.0%)	2(5.3%)	0.895

表 3 两性霉素 B+ 氟康唑治疗艾滋病合并隐脑的疗效预测因素的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 3 Prediction factors of amphotericin B combined with fluconazole for AIDS Patients with cryptococcal meningoencephalitis by multiple factors
LOGISTIC models

Possible prediction factors	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
CD4 cell count(/ mm ³)	-0.02	0.02	0.91	0.34	0.99	0.96-1.02
intracranial pressure (mmH ₂ O)	0.01	0.01	3.02	.082	1.01	0.99-1.02
Cerebrospinal fluid cell count(/mm ³)	0.01	0.01	5.15	.023	1.01	1.00-1.03
Constant	-3.74	1.37	7.40	0.01		0.02

计数越高,患者对两性霉素 B+ 氟康唑的反应越差。其可能的原因是脑脊液细胞计数是反映脑膜炎严重程度的重要参考指标。脑脊液细胞计数越高,表明脑膜炎的炎症反应越剧烈。对于炎症反应比较重的患者,即使积极给予抗真菌治疗,其病情也可能进行性加重。因此,这提示我们早期诊断和给予抗真菌治疗对于改善患者预后非常重要。

艾滋病患者的机体免疫功能受损,其显著特点是 CD4⁺T 淋巴细胞下降,而当患者进入艾滋病期时,CD4⁺T 淋巴细胞计数 < 200 个 / mm³。但 CD4⁺T 淋巴细胞计数 > 100 个 / mm³ 时少有隐球菌感染^[24-26]。本研究中,两组患者血液中 CD4⁺T 淋巴细胞均明显降低,死亡组为 27.94 ± 26.05 个 / mm³,好转组为 64.11 ± 93.67 个 / mm³。两组之间的 CD4⁺T 淋巴细胞在进行单因素比较时有统计学差异,但进行 Logistic 回归多因素分析时,其不能作为两性霉素 B+ 氟康唑治疗艾滋病合并隐脑的疗效预测因素,其可能的原因如下:① CD4⁺T 淋巴细胞计数作为艾滋病患者免疫功能的重要评价指标,其值越低,患者越容易罹患包括隐脑在内的各种机会性感染。本组患者 CD4⁺T 淋巴细胞均非常低,即使好转组患者的 CD4⁺T 淋巴细胞计数明显

高于死亡组,但也非常低(64.11 ± 93.67 个 / mm³),也远远低于 200 个 / mm³。因此,两组之间的 CD4⁺T 淋巴细胞计数对于隐脑的预后并无太大影响,而主要取决于患者的治疗方案。② 本组研究人群的样本量偏小,可能存在研究偏倚。需要大样本的数据进一步确认该结果。

艾滋病合并隐球菌性脑膜炎的死亡率主要出现在起病后 4 个月内,而且患者一旦存活,大多数患者可以恢复至患病前的健康状态^[20]。因此,降低隐球菌性脑膜炎病死率的关键是早期诊断及充分、规范的治疗^[27-29],以减少隐球菌对脑实质的损伤时间,挽救患者生命^[19,30]。

参考文献(References)

- [1] Spec A, Powderly WG. Cryptococcal meningitis in AIDS [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 152: 139-150
- [2] Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(8): 873-881
- [3] Mohanty A, Bhatia M, Kabi A, et al. Cryptococcal meningitis: An under-reported disease from the hills of Uttarakhand: A hospital-based

- cross-sectional study [J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8 (6): 2008-2011
- [4] Lawrence DS, Boyer-Chammard T, Jarvis JN. Emerging concepts in HIV-associated cryptococcal meningitis [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32(1): 16-23
- [5] Wu X, Shen Y. Management of human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis: Current status and future directions [J]. *Mycoses*, 2019, 62(10):874-882
- [6] Dash M, Padhi S, Sahu R, et al. Prevalence of cryptococcal meningitis among people living with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in a Tertiary Care Hospital, Southern Odisha, India[J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2014, 5(2): 324-328
- [7] Sachdeva RK, Randev S, Sharma A, et al. A retrospective study of AIDS-associated cryptomeningitis [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(10): 1220-1226
- [8] Crabtree RB, Caro VY, Shepherd BE, et al. Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas [J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 63: 57-63
- [9] Boyer-Chammard T, Temfack E, Alanio A, et al. Recent advances in managing HIV-associated cryptococcal meningitis [J]. *F1000Res*, 2019, 8: 1661-1669
- [10] 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
- [11] Katende A, Mbwangi G, Faini D, et al. Short course amphotericin B in addition to sertraline and fluconazole for treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis in rural Tanzania [J]. *Mycoses*, 2019 [Epub ahead of print]
- [12] Li Z, Liu Y, Chong Y, et al. Fluconazole plus flucytosine is a good alternative therapy for non-HIV and non-transplant-associated cryptococcal meningitis: A retrospective cohort study[J]. *Mycoses*, 2019, 62 (8): 686-691
- [13] Shiri T, Loyse A, Mwenge L, et al. Addition of flucytosine to fluconazole for the treatment of cryptococcal meningitis in Africa: a multi-country cost-effectiveness analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68, [Epub ahead of print]
- [14] 王耀. 多种药物联合治疗对艾滋病合并隐球菌脑膜炎患者临床症状及治疗效果的影响[J]. *中国社区医师*, 2017, 33(22): 36-37
- [15] Murphy RA, Hatlen TJ, Moosa MS. High-Dose Fluconazole Consolidation Therapy for Cryptococcal Meningitis in Sub-Saharan Africa: Much to Gain, Little to Lose [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2018, 34(5): 399-403
- [16] 鲁雁秋, 黄晓婕, 吴玉珊, 等. 203 例艾滋病合并新型隐球菌性脑膜炎患者预后影响因素研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(4): 397-401
- [17] Desalermos A, Kourkoupetis TK, Mylonakis E. Update on the epidemiology and management of cryptococcal meningitis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(6): 783-789
- [18] Kitonsa J, Mayanja Y, Aling E, et al. Factors affecting mortality among HIV positive patients two years after completing recommended therapy for Cryptococcal meningitis in Uganda [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210287
- [19] Correa PM, DST DR, de Brito MTFM, et al. Cryptococcosis in the Amazon: A current overview and future perspectives [J]. *Acta Trop*, 2019, 197: 105023
- [20] Touma M, Rasmussen LD, Martin-Iguacel R, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of HIV-1-associated cryptococcal meningitis during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study[J]. *Clin Epidemiol*, 2017, 9: 385-392
- [21] 吴亮, 肖江, 赵红心. 艾滋病合并新型隐球菌脑膜炎患者实验室检查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(12): 1776-1780
- [22] Akyeamong A, Solomon N, Boire NA, et al. Cryptococcal Meningitis Presenting as New-Onset Seizures in an Immunocompetent Patient [J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2019, 7 (2): 2324709619861129
- [23] Correa-Forero V, Pinilla-Monsalve GD, Valderrama-Chaparro JA, et al. Cryptococcal meningitis presenting as acute flaccid paralysis: A case report[J]. *J Infect Public Health*, 2019[Epub ahead of print]
- [24] Ndayishimiye E, Ross AJ. An audit of the screen-and-treat intervention to reduce cryptococcal meningitis in HIV-positive patients with low CD4 count [J]. *Afr J Prim Health Care Fam Med*, 2018, 10(1): e1-1e7
- [25] Lee SJ, Choi HK, Son J, et al. Cryptococcal meningitis in patients with or without human immunodeficiency virus: experience in a tertiary hospital[J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(3): 482-487
- [26] Kisenge PR, Hawkins AT, Maro VP, et al. Low CD4 count plus coma predicts cryptococcal meningitis in Tanzania [J]. *BMC Infect Dis*, 2007, 7: 39
- [27] Deming M, Mark A, Nyemba V, et al. Cognitive biases and knowledge deficits leading to delayed recognition of cryptococcal meningitis[J]. *IDCases*, 2019, 18(7): e00588
- [28] Loye A, Gabriel O, Zhang XC. A Case Report: Tragic Death in a Young Patient with Human Immunodeficiency Virus Due to Cryptococcal Meningitis[J]. *Cureus*, 2019, 11(5): e4652
- [29] Kashef HBH, Franco-Paredes C, McCollister B, et al. Cryptococcosis and cryptococcal meningitis: New predictors and clinical outcomes at a United States academic medical centre [J]. *Mycoses*, 2018, 61(5): 314-320
- [30] Srichatrapimuk S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and cryptococcosis[J]. *AIDS Res Ther*, 2016, 13(1): 42