

• 临床探讨 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 06. 034

新型隐球菌感染病原学鉴定与临床分析

史业成¹, 闫文娟^{2△}

(1. 尉氏县人民医院检验科, 河南开封 475500; 2. 河南省人民医院检验科, 郑州 450003)

摘要:目的 为提高对新型隐球菌所致肺部感染和脑膜炎的病原学鉴定、临床表现及其危害性的认识, 回顾性分析 1 例不典型新型隐球菌肺炎和 2 例脑膜炎患者的临床经过、治疗反应及转归。方法 收集河南省人民医院收治的 3 例新型隐球菌感染患者的临床资料, 并进行文献复习。结果 发现 1 例不典型新型隐球菌肺炎患者免疫力正常, 肺部感染仅表现为左肺上叶占位性病变, 但是在妊娠期和剖宫产后占位有增大趋势。2 例脑膜炎患者均为非人类免疫缺陷病毒感染免疫功能低下患者, 其中 1 例脑膜炎患者无明显中枢神经系统的感染症状。质谱是鉴定新型隐球菌的快速手段。结论 新型隐球菌肺炎易于与感染、肿瘤、结核相混淆, 容易误诊, 应加以鉴别; 新型隐球菌性脑膜炎中枢症状有时不典型, 容易漏诊, 应引起重视。

关键词:新型隐球菌; 肺炎; 脑膜炎

中图法分类号:R446. 5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)06-0834-03

新型隐球菌在环境中普遍存在, 是人类真菌性脑膜炎最常见的病原菌之一。免疫力缺陷者如艾滋病患者是易感人群。新型隐球菌主要通过呼吸道进入人体, 亦可通过皮肤或消化道进入机体, 当机体抵抗力低下或免疫缺陷时可致病, 主要侵犯中枢神经系统导致隐球菌性脑膜炎, 也可在肺部引起慢性真菌病, 该病近年的发生率呈上升趋势。本研究对河南省人民医院(以下简称“本院”)的 1 例不典型隐球菌肺炎和 2 例隐球菌脑膜炎的临床资料进行总结分析, 认识隐球菌感染的多样性, 减少误诊、漏诊的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 3 例患者均为新型隐球菌感染病例。病例 1, 女, 25 岁, 1 月余前行剖宫产术后胸闷症状加重, 伴胸痛, 低热、咳嗽、咳痰、无咯血就诊本院。1 年前于外院行 CT 引导下肺穿刺活检病理诊断, 提示肺组织慢性炎症, 组织化学染色发现极个别可疑孢子样结构。给予抗结核治疗半年余症状未缓解。后又转至结核病专科医院治疗半年余未见明显好转。后因怀孕终止治疗。在完善各项辅助检查后, 行 CT 引导下肺穿刺活检, 病理切片显示肺组织肺泡上皮增生, 间质纤维组织增生, 可见红染的包涵体, 六胺银染色和 HE 染色可见真菌样孢子结构, 肺组织革兰染色见真菌样孢子, 同时进行肺组织培养, 后经 ATB ID32C 板条鉴定为新型隐球菌, 准确率为 99.9%。药敏结果显示, 对 5-氟胞嘧啶、两性霉素 B、氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑均敏感, 明确诊断为隐球菌肺炎。由于患者处于哺乳期, 建议内科治疗 2 个月后外科手术治疗。病例 2, 女, 54 岁, 半年前无明显诱因出现间断性双下肢水肿, 呈凹陷性, 晨轻暮重, 休息后可稍缓解, 活动后加重, 伴有胸闷。于当地医院查尿蛋白“+++”, 清蛋白 28.3 g/L, 血肌酐 120 μmol/L, 诊断为“肾病

综合征”, 未予治疗遂来本院。肾穿刺后病理检查显示, 系膜增生性肾小球肾炎, 给予环磷酰胺、激素治疗。2 个月前出现眼睑水肿, 就诊于本院, 给予环磷酰胺、激素对症治疗缓解出院, 后无明显诱因出现全身凹陷性水肿, 伴胸闷、气喘、纳差、无乏力、头痛、恶心等不适。患者治疗期间出现下肢无力, 心电图显示四肢周围神经传导异常。完善相关检查后行腰椎穿刺术明确诊断。腰椎穿刺术反复脑脊液检查显示墨汁染色阳性, 培养新型隐球菌阳性, 同时该患者的痰培养和血培养均检出新型隐球菌。明确诊断为隐球菌脑膜炎。病例 3, 男, 37 岁, 有乙型肝炎、糖尿病和血小板减少性紫癜病史, 因“头痛 9 d”为主诉入院, 9 d 前无明显诱因出现头痛, 伴恶心、呕吐, 无视物重影, 四肢无力, 咳嗽流涕等症状, 2 d 前头痛加重, 伴视物重影、头晕、头痛无好转并且视物重影、头晕等症状逐渐加重, 1 d 前出现双下肢无力, 仍可行走, 伴精神差, 乏力。于本院行腰椎穿刺反复送检脑脊液, 墨汁染色提示新型隐球菌阳性。按“新型隐球菌脑膜炎”给予氟康唑注射液及降颅压等药物应用, 病情好转出院, 院外规律口服氟康唑胶囊。

1.2 方法 新型隐球菌的培养采用血琼脂平板和 SDA 沙保弱平板, 采用梅里埃 ATB ID32C 和真菌药敏板条进行真菌的鉴定药敏试验, 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测脑脊液中隐球菌荚膜多糖抗原水平。

2 结果

3 例新型隐球菌感染患者的临床特点归纳见表 1。回顾性分析发现, 病例 1 为 25 岁年轻女性, 肺部感染症状较轻, 曾被误诊为肺结核, 后经肺穿刺组织病理和培养才最终确诊。病例 2 和 3 具有不同的基础疾病, 免疫功能低下, 而且病例 2 无明显中枢系统的临床表现, 这两例的确诊依靠反复多次的标本送

△ 通信作者, E-mail: wjyan7805@163. com.

检。同时,采用布鲁克质谱可以准确快速地进行隐球菌的鉴定,以及脑脊液和血清隐球菌荚膜多糖抗原检测有助于临床更早确诊。

表 1 病例临床特点分析

临床资料	病例 1	病例 2	病例 3
年龄(岁)	25	54	37
性别	女	女	男
基础疾病	无	肾病综合征,高血压 2 级,很高危	乙型肝炎,2 型糖尿病,肺部感染
体温(℃)	37.7	36.8	36.5
血常规			
白细胞计数($\times 10^9/L$)	4.80	5.90	5.27
中性粒细胞百分比(%)	59.90	81.90	81.40
血小板压积	<0.05	0.08	ND
C 反应蛋白	1.57	14.74	ND
人类免疫缺陷病毒	—	—	—
脑脊液墨汁染色	ND	+	+
病理	HE(+)六胺银(+)	ND	ND
GM 试验	0.310	0.292	0.320
G 试验(pg/mL)	42.04	<10	<10
隐球菌荚膜多糖抗原	<3.2 (血清)	>100 (脑脊液)	>100 (脑脊液)
治疗方法	择期手术	两性霉素 B,氟康唑	两性霉素 B,氟康唑
转归	好转	危重	好转

注:ND 为未检测

3 讨 论

新型隐球菌广泛分布于土壤中,新型隐球菌疾病是一种重要的机会性真菌感染,主要在免疫抑制个体尤其是艾滋病患者中易引起威胁生命的脑膜炎,其主要毒力因子荚膜多糖可以干扰补体介导的吞噬作用^[1]。

新型隐球菌感染通常继发于吸入大量的孢子后,该菌可以在肺组织存活,并长期潜伏在肺泡巨噬细胞内,从而导致肺部肺炎或在宿主呼吸道定植^[2]。新型隐球菌肺部疾病表现从无症状的定植,发展到形成严重的肺炎合并呼吸衰竭。肺隐球菌病的临床表现是高度可变的,其非典型的症状难以诊断,且症状通常与患者的免疫状态有关^[3-4]。这主要与隐球菌特异的 Th1 型 CD4⁺ 细胞有关,该细胞可产生白细胞介素(IL)-2、干扰素(IFN)- γ 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等细胞因子^[5]。与文献[6]报道不同的是,本文中病例 1 是 25 岁年轻女性,无任何基础疾病,其隐球菌性肺炎仅表现为左肺占位,胸闷症状,曾被误诊为肺结核。入院后的 CT 显示左肺的占位有所增大,且胸闷的症状不能缓解,表示隐球菌感染局限于肺内,未形成播散性感染。由此可以看出新型隐球菌肺炎症状不典型,容易与其他肺部疾病如肺结核混淆导致误诊,诊断依据为 CT 引导下的经皮肺穿刺,组织病理检查和细菌培养。

新型隐球菌对脑脊液具有趋向性,中枢神经系统隐球菌病可表现为脑炎、脑膜炎或脑占位性病变。隐球菌性脑膜炎在艾滋病患者中的发生率是 8%~40%。其症状具有非特异性:头痛、发烧、恶心或改变精神状态和行为^[7]。在非艾滋病感染者中,隐球菌病

可能与某些基础疾病有关,如白血病、库欣综合征和器官移植等^[8-9]。有报道显示,在系统性红斑狼疮患者隐球菌性脑膜炎中存在严重的诊断延迟^[10]。本文中病例 2 是患有肾病综合征的患者,长期的激素治疗导致其免疫力低下,为隐球菌感染创造了条件。但是患者头痛、头晕、恶心等症状并不典型,同时该患者痰培养和血培养都检出新型隐球菌,这就表示该菌是经过肺部入血,后进入中枢神经系统而导致感染。由于基础疾病控制不佳患者病情危重。因此,隐球菌中枢神经系统感染有时症状不典型,其诊断有赖于反复的腰椎穿刺术送检脑脊液标本和非培养技术如血清和脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原的检测等。本文中病例 3 具有基础疾病,包括乙型肝炎、糖尿病和肺部感染,其隐球菌感染途径可能是经肺播散至脑而导致的。

从 ATB 的鉴定和药敏结果来看这 3 株新型隐球菌的药物敏感性较好,而且质谱是快速鉴定新型隐球菌的方法之一。

参考文献

[1] SCHMIEDEL Y,ZIMMERLI S. Common invasive fungal diseases;an overview of invasive candidiasis,aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia[J]. Swiss Med Wkly,2016,146:w14281.

[2] 梁丽玲,梁志欣,陈良安. 肺隐球菌病临床诊治进展[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(6):1437-1440.

[3] XIE S,SAO R,BRAUN A,et al. Difference in Cryptococcus neoformans cellular and capsule size in sequential pulmonary and meningeal infection;a postmortem study[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2012,73(1):49-52.

[4] NAKABAYASHI A,SEKI M,HIRANO T,et al. Rapidly

progressive pneumonia caused by *Cryptococcus neoformans* in the patient of granulomatosis with polyangiitis [J]. *Respir Med Case Rep*, 2014, 8(13):13-15.

- [5] HOLE CR, WORMLEY F L. Vaccine and immunotherapeutic approaches for the prevention of cryptococcosis: lessons learned from animal models[J]. *Front Microbiol*, 2012, 3:291.
- [6] 朱光发, 陈东, 王新霞, 等. 原发性肺隐球菌病例报告及文献复习[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(2):155-157.
- [7] MAKADZANGE A T, MCHUGH G. New approaches to the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis [J]. *Semin Neurol*, 2014, 34(1):47-60.
- [8] 陈中举, 田磊, 朱旭慧, 等. 30 例 HIV 阴性患者隐球菌性

脑膜炎的临床分析[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(1):1-4.

- [9] CHEN Y F, WANG D N, CHEN Z T, et al. Risk factors associated with acute/subacute cerebral infarction in HIV-negative patients with cryptococcal meningitis[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 364:19-23.
- [10] GONZALEZ-DUARTE A, SANIGER-ALBA MDEL M, HIGUERA-CALLEJA J. Cryptococcal meningitis in HIV-negative patients with systemic connective tissue diseases[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(4):283-287.

(收稿日期:2018-08-29 修回日期:2018-11-18)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.035

高龄孕妇羊水染色体与孕妇年龄的相关性分析

班少雯, 梁 栋

(广西梧州市妇幼保健院优生遗传实验室 543002)

摘 要:目的 探讨高龄孕妇羊水染色体核型与孕妇年龄因素的相关性。方法 选择 2015 年 1 月至 2018 年 6 月在该院进行羊水染色体检查的高龄孕妇 1 466 例为研究对象纳入观察组,另选取同期在该院进行产前羊水染色体检查的年龄 <35 岁非高龄孕妇 500 例为对照组。对观察组和对照组的目标羊水染色体包括 13 号、18 号、21 号、X 染色体、Y 染色体,记录各目标染色体异常的阳性率,并进行组间比较。并对各组患者染色体异常的数量进行统计对比。采用 Pearson 相关分析高龄孕妇染色体异常数与高龄孕妇的年龄间的相关性。结果 观察组高龄孕妇的 13 号、18 号、21 号、X 染色体、Y 染色体异常阳性率均高于对照组,且观察组内年龄 ≥ 40 岁组高龄孕妇 18 号、21 号、X 染色体、Y 染色体异常阳性率大于年龄 $35 \sim <40$ 岁组高龄孕妇,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着孕妇年龄的增加,高龄孕妇出现染色体异常数显著增加,各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示,高龄孕妇染色体异常数与年龄呈正相关($P < 0.05$)。结论 高龄孕妇羊水染色体异常发生率随孕妇年龄升高而增加,且羊水染色体异常数与孕妇的年龄呈正相关。因此,高龄孕妇进行产前羊水染色体检查,对于其妊娠过程有一定的预测价值。

关键词:高龄孕妇; 染色体; 羊水检查

中图法分类号:R714.12

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)06-0836-03

临床上将年龄 ≥ 35 岁的孕妇定义为高龄孕妇。女性随着年龄的增长,身体的各项机能特别是生殖系统功能不断下降,不良影响较大,造成妊娠过程风险增加,分娩时危险性增加,不良母婴结局的发生率增加^[1-2]。随着“二孩”政策的全面开放,高龄孕妇的比例逐年升高,已经成为妇产科临床要面对的一项重要问题。如何提高高龄孕妇的妊娠分娩质量,减少高龄孕妇在分娩过程中不良事件的发生率,已经成为妇产科临床医师关注的焦点^[3]。因此,对于高龄孕妇做好产前检查,尽早发现孕妇存在的不良妊娠状态和胎儿的状态具有重要意义。随着分子生物学诊断技术的发展,染色体生物遗传学诊断在高龄孕妇中的筛查及妊娠过程评估中扮演重要作用^[4]。有研究报道显示,通过羊水染色体的检查可以初步实现对高龄产妇的妊娠和分娩的风险进行评估^[5]。因此,本研究中对近年来在本院进行产前筛查的高龄孕妇为研究对象,进行羊水染色体检查,以期对高龄孕妇的产前诊断和

分娩过程的风险进行初步评估,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2018 年 6 月在本医院进行羊水染色体检查的高龄孕妇 1 466 例为研究对象纳入观察组,年龄 $35 \sim 47$ 岁,平均 (40.98 ± 4.39) 岁; $35 \sim <40$ 岁 1 141 例, ≥ 40 岁 325 例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 35 岁;(2)各项生命体征正常;(3)不伴有产前筛查高风险。另选取同期在本院进行产前羊水染色体检查的年龄 <35 岁非高龄孕妇 500 例为对照组,年龄 $23 \sim 34$ 岁,平均 (27.98 ± 4.32) 岁。两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。孕妇均自愿参加,并签署知情同意书,本研究经医院伦理学委员会批准。

1.2 方法 患者在多普勒超声引导下进行羊水穿刺,DL-5M 型低速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)离心, $3\ 000\ \text{r/min}$,5 min;采用羊水细胞培养基进行培养,制片后进行 G 显带。采用 BEION 型