

自制片为分散片,将用于肺动脉高压的治疗,希望它在各种介质中都有良好的溶出度,以保证其在体内可以有更好的吸收^[17-20],达到预期的生物利用度。本试验通过星点设计-效应面优化法,考察了枸橼酸西地那非分散片的2个指标对3个主要影响因素的变化,最终确定了分散片的处方为:内加CCNa30 mg,外加CCNa40 mg,HPMC 0 mg。

参考文献:

- [1] 朱锋. 肺动脉高压研究进展[J]. 心血管病学进展, 2011,32(2):167
- [2] 苏威,李江. 肺动脉高压药物靶向治疗的展望[J]. 中华临床医师杂志, 2014,8(16):3016
- [3] 罗鹏. 动脉型肺动脉高压靶向药物治疗的中国证据[J]. 中国循环杂志, 2014,29(7):552
- [4] 李宏军. 勃起功能障碍的诊治进展与共识[J]. 中国性科学, 2011, 20(1):5
- [5] 张兴源,潘连军. 西地那非和酚妥拉明治疗勃起功能障碍的临床疗效比较[J]. 现代药物与临床, 2014,29(12):1386
- [6] 赵良运,耿瑞明,张志兴,等. 长期小剂量西地那非治疗勃起功能障碍 58 例[J]. 湖北民族学院学报, 2011,28(2):4
- [7] Galie N, Ghofrani H A, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2005,253:2148
- [8] 闫芳,夏宇,李威,等. 西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014,30(10):877
- [9] 孔翠萍,时文祥. 美洛昔康分散片处方筛选研究[J]. 江苏科技信息, 2015,2:46
- [10] 国家药典委员会. 中国药典[S]. 二部. 北京:中国医药科技出版社, 2015:附录 1A
- [11] 国家药典委员会. 中国药典[S]. 二部. 北京:中国医药科技出版社, 2015:附录 XC
- [12] 刘逊,陈俭清,李明雁,等. 星点设计-效应面法优化连翘颗粒剂的制备工艺研究[J]. 东北农业大学学报, 2012,43(6):130
- [13] 隋洪飞,王姿婧,刘青,等. 星点设计-效应面法优化硝苯地平分散片处方[J]. 天津医科大学学报, 2014,20(4):323
- [14] 陈飞,邢雪飞,白雪,等. 星点设计-效应面法优选欣宁泡腾片提取工艺[J]. 中草药, 2014,45(11):1566
- [15] 施昶,沈诗德,黄海飞,等. 星点设计-效应面优化法在处方筛选和优化中的应用[J]. 中国制药装备, 2014, 32:41
- [16] 刘艳杰,项荣武. 星点设计效应面法在药学试验设计中的应用[J]. 中国现代应用药学杂志, 2007,24(6):455
- [17] 胡昌勤,潘瑞雪. 溶出度试验评价/预测固体口服制剂生物等效性的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2014,23(1):45
- [18] 靖博宇,王志远,李燕,等. 非洛地平固体分散体的制备和体外溶出度考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(3):186
- [19] 姚永新,林婉婷,廖华卫,等. 中美 6 个布洛芬软胶囊的体外溶出度与生物利用度比较研究[J]. 广东药学院学报, 2015,31(2):146
- [20] 郝海军,张红芹,贾幼智,等. 采用制剂新技术提高中药磷脂复合物的溶出度和生物利用度研究进展[J]. 中草药, 2013,44(17):2476

(2016-02-26 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)01-0078-04

论 著

HIV 阴性的肺隐球菌病患者 13 例临床分析

杨菊菊,董丽霞,曹洁

(天津医科大学总医院呼吸与危重症学科,天津 300052)

摘要 目的:分析 HIV 阴性肺隐球菌病患者的临床特点,提高对肺隐球菌病的诊断意识。方法:回顾性分析 13 例肺隐球菌病患者的临床资料。结果:13 例肺隐球菌病患者均为 HIV 阴性,其中男 9 例,女 4 例,年龄 25~70 岁,平均年龄(47.2±14.0)岁,发病人数逐年增加;8 例患者行血清荚膜多糖抗原检测,均为阳性;均进行纤维支气管镜或 CT 引导下经皮肺穿病理活检,其中 8 例经病理确诊。氟康唑治疗效果良好。结论:肺隐球菌病近年发病率上升,为减少漏诊,需积极进行抗原检测及有创检查取病理以排查肺隐球菌病。

关键词 肺隐球菌病;抗原;影像学;病理学

中图分类号 R519.4

文献标志码 A

原发性肺隐球菌病(primary pulmonary cryptococcosis)是指没有任何肺原发病和肺结构异常形成的肺隐球菌感染,多由新型隐球菌(cryptococcus neoformans)感染引起。近年来,由于广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂、细胞毒性药物使用的增多、

器官移植的开展及自身免疫缺陷性疾病如艾滋病患者的增多,真菌感染的比例逐年增加,肺隐球菌病亦有逐渐增加趋势^[1]。国外早期研究表明,隐球菌感染率与 HIV 发病率呈正相关^[2]。近 10 年来我国有关隐球菌感染的病例报道逐渐增多^[3-4]。中枢神经系统感染(CNS)是隐球菌感染最常见的临床类型^[5],但是作为隐球菌感染最常见的感染方式,即由呼吸系统吸入致病,HIV 阴性的肺隐球菌感染者并不少见^[6]。

作者简介 杨菊菊(1990-),女,硕士在读,研究方向:呼吸病学研究;
通信作者:董丽霞,E-mail:luckydonglixia@163.com;曹洁,E-mail:tjcaojie@sina.com。

鉴于肺隐球菌病的临床表现和影像学特征无明显特异性,故本文对我科近年的肺隐球菌病病例进行分析以提高医务工作者对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象 我院呼吸科于 2001 年 8 月–2015 年 11 月期间经病理确诊或临床诊断的 HIV 阴性的肺隐球菌病患者 13 例。

1.2 方法

1.2.1 回顾性分析 13 例患者的性别、年龄,接触史,基础疾病,临床表现,实验室检查,影像学检查,病理及诊断治疗。

1.2.2 根据 EORTC/MSG 国际共识^[1]与 2006 年中国侵袭性肺部真菌感染工作组指定的“侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)”^[2]确定的诊断依据:对于肺隐球菌病而言,确诊依据即肺组织标本、胸液或血液酵母菌培养阳性,或经镜检发现酵母菌;临床诊断依据即血液、胸液标本隐球菌抗原阳性。国内外数据显示,血清乳胶凝集试验(LA)对肺隐球菌病的敏感性和特异性均在 90%以上,对于符合真菌感染的临床特征并且隐球菌抗原阳性者,可以对其进行临床诊断并予以治疗^[7-8]。

2 结果

2.1 性别、年龄、接触史 本组 13 例病例中,男 9 例,女 4 例;发病年龄呈正态分布,最小年龄 25 岁,最大年龄 70 岁,平均年龄(47.2±14.0)岁(图 1)。其中 2011–2015 年间发病人数为 10 人(10/13),2006–2010 年间为 2 人,而 2005 年以前仅 1 人患病(图 2)。5 例(5/13)诉有明确鸽子接触史,其余 8 例(8/13)否认禽类接触史。

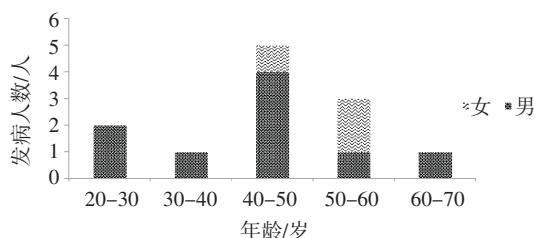


图 1 13 例患者男女发病人数统计

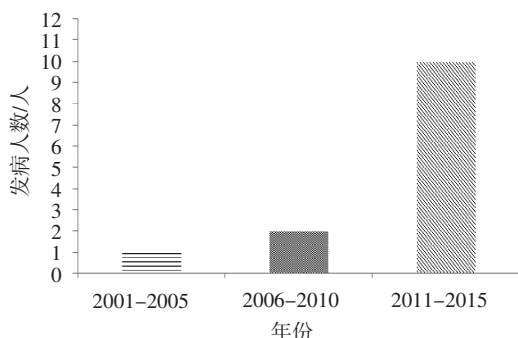


图 2 我科 2001–2015 年期间肺隐球菌病发病人数统计

2.2 基础疾病 有基础疾病者 7 例(7/13)。类风湿关节炎(合并陈旧性肺结核)1 例,肾病综合征1 例,大疱性类天疱疮(合并活动性肺结核)1 例,均长期口服激素治疗(3/7);糖尿病患者 1 例。2 例患者有肺部基础疾病即睡眠呼吸暂停低通气综合征及新发现的机化性肺炎(尚未使用激素治疗);1 例合并乙型肝炎肝硬化,处于治疗阶段。另外 6 例患者无任何基础疾病。

2.3 临床表现 11 例(11/13)患者出现咳嗽咳痰症状,其中 2 例有痰中带血,6 例出现发热;3 例有胸闷、憋气;3 例出现胸痛症状,1 例出现消瘦,1 例无任何临床症状,于体检时发现影像学异常就诊。13 例患者均无特异性体征。

2.4 实验室检查 8 例(8/13)患者行血清隐球菌荚膜多糖抗原乳胶凝集试验检测,均为阳性,其中 1 例治疗过程中规律检测抗原滴度,呈下降趋势。

2.5 病原学检查 所有患者均进行反复病原学送检,仅 1 例于痰真菌培养中 2 次培养出新型隐球菌;其余患者痰及支气管肺泡灌洗液(BALF)隐球菌涂片及培养均为阴性。

2.6 影像学表现 13 例患者均出现左肺、右肺或双肺多发实变和结节影,8 例(8/13)出现磨玻璃密度影;空洞、实性肿块影各占 2 例;含气支气管征、双侧胸膜增厚者各占 4 例;7 例(7/13)发生于肺下叶;8 例(8/13)出现纵隔单个或多发淋巴结,单侧肺门多发淋巴结影、双侧腋窝多发淋巴结影及牵拉支气管扩张、单侧胸腔积液者各 1 例。13 例患者头部 CT 或头部 MRI 均未见异常。

2.7 病理学检查 8 例经由纤维支气管镜下取活检:镜下可见肉芽肿组织,其内可见多核巨细胞,其中 1 例肺泡腔内检见圆形或椭圆形包囊样物;5 例经 CT 引导下经皮肺穿刺活检:镜下呈黏膜慢性炎症改变,包括成纤维细胞增生、平滑肌细胞增生。予特殊染色者 9 例(9/13),其中 6 例经过碘酸雪夫染色(PAS)、Grocott 六胺银(GMS)染色阳性,1 例黏液卡红染色阳性。

2.8 诊断 病理确诊 8 例(8/13),余 5 例(5/13)依赖隐球菌荚膜多糖抗原阳性临床诊断。

2.9 治疗及疗效 13 例患者自诊断肺隐球菌病开始即开始抗真菌治疗,均使用氟康唑单药治疗(400 mg, 1 次/d 静脉滴注,2 周;序贯 300 mg, 1 次/d 口服,1 周,总疗程 12 个月)。对 13 例患者进行随访,临床表现均明显好转,其中 9 例于治疗 1 年后胸部影像学逐渐吸收至完全消散,但未见抗原同时期转阴者;3 例患者于 1.5~2 年后影像学基本正常。1 例治

疗半年后影像学完全吸收,隐球菌抗原检测仍呈阳性,继续抗真菌治疗。

3 讨论

国内外文献报道,各年龄段均可能感染隐球菌,其中年龄最小者20个月,最大者74岁,好发年龄段为20~65岁之间^[9]。男性多见,尤其是男性青中年,男女发病率比为2:1^[10]。鸽粪是新型隐球菌的自然宿主,是最重要的传染源,然而关于接触史对隐球菌感染的影响程度的研究结论不一^[11-12]。本组病例中5例有明确鸽子接触史,更倾向于支持禽鸟接触史对本病有一定的诊断意义的结论。所以对于怀疑真菌感染的患者,有必要从接触史上了解其可能感染的真菌类型。从图2可以看出,肺隐球菌病在我科的诊断率呈上升趋势,这种情况一方面反应了人群中发病人数的增加,另一方面不排除与近年对该病的诊断意识增强及相应临床检测手段的开展有关。

调查显示,隐球菌病在身体健康或无明显基础疾病宿主中的发病率提高。2012年、2014年的调查显示,无基础疾病分别占53.95%、61.5%,结核及乙肝是除HIV患者外最常见的合并症^[5,13]。隐球菌是条件致病菌,当某种原因导致宿主防御能力降低时易致病^[14]。本组无基础疾病者占6例(46.2%),与以往调查基本相符,当然进一步统计学研究需要更多的数据支持。这种50%左右的患病率,足以促使我们重视其发病人群,如果以以往的观点即肺隐球菌病好发于合并导致免疫力低下的基础疾病患者,可能会因此漏诊误诊一部分病人。曾有研究表明,肺结核病史可作为肺隐球菌病的独立性危险因素^[15-16]。本组与肺结核相关的肺隐球菌病患者均使用激素,故无法从中评估单纯肺结核病史对隐球菌感染的影响。

肺隐球菌病的临床表现无明显特异性,较常见的有咳嗽、咳痰、发热、咯血、胸痛、乏力、体质量下降等^[10]。尤其是HIV阴性的宿主,症状多较轻微,个别患者可出现呼吸衰竭^[17-18]。部分肺隐球菌病患者的就诊原因并非呼吸系统症状,而是体检时的影像学异常^[4,9]。本组13例病例均为HIV阴性,12例出现呼吸道症状并因此就诊,1例发现于体检。咳嗽是本组病例中最常见的症状,其余上述症状均有出现,但较少见。本组病例的临床表现虽无特异性,但其价值可以体现在与其他有特异性临床表现的肺部疾病的鉴别上,比如肺结核患者的长期低热、盗汗,肺癌患者的刺激性干咳等。

LA是通过检测隐球菌荚膜多糖抗原诊断是否

存在隐球菌感染的一种迅速、方便、有效的方法。国内外研究结果显示LA对肺隐球菌病的敏感性和特异性分别为93%~100%、93%~98%,免疫功能缺陷者、CNS感染者阳性率高^[8]。本组行该项血清抗原检测者均为阳性。有研究表明,肺内病灶消失后1~3个月LA方转为阴性^[19],而对于隐球菌抗原血症的筛查和治疗可以改善患者的预后^[20]。指南^[1]指出:确诊肺隐球菌病的患者需同时进行腰穿检验脑脊液排查CNS感染可能,而我科的排查手段均为头部影像学检查。这种情况不排除与目前医疗现状相关,但仍需不断完善。对于呼吸科患者,尤其当怀疑感染性疾病时,普遍进行病原学送检。而对于隐球菌、痰、BALF及所取肺组织培养的阳性率较低^[1],本组出现1例阳性(痰)。这种情况可能与标本是否合格、有创操作的熟练程度或实验室条件有关。因此隐球菌病患者的病原学检查,需要在医务工作者诊断意识提高的基础上从各方面进行提高。

肺隐球菌病的影像学表现无特异性,国内外文献总结表明,几种常见的CT表现为:单发或多发结节,肺实质浸润,肿块,实变、斑片,磨玻璃影,空洞性改变等^[19,21-22],少见粟粒样改变^[23]等,下叶较多见^[10]。影像学与临床表现的多样性考虑与患者自身的免疫状态相关^[24]。一项基于HIV阴性宿主的研究发现肺隐球菌病患者常见影像学表现多为伴含气支气管征的实变或单发或多发结节^[9,11],而肺内单发空洞可能是HIV阳性的肺隐球菌患者的常见CT表现^[25]。本组病例中,多发实变及结节影最为多见,磨玻璃影、含气支气管征均可见,与文献报道类似。很多情况下,肺隐球菌病的CT表现与临床表现不相符,往往影像学提示病情较重,而临床症状较轻,或反之亦存在^[9]。故应将影像学与临床表现结合起来,若发现不相符的患者,需进一步行隐球菌相关病原学及病理检查。

肺隐球菌病的病理改变主要为肉芽肿性改变。其初期表现为胶样病变^[11];后期则为肉芽肿形成及纤维结缔组织病灶^[26],肉芽肿内可见隐球菌菌体^[26]。病理类型常与患者的免疫状态相关,免疫功能正常者多表现为非干酪样肉芽肿;而免疫功能低下者则以胶样病变为主^[1]。推断本组病例可能主要处于病变后期。阿尔辛兰(AB)、PAS、GMS、黏液卡红染色(MC)等特殊染色可使隐球菌的荚膜多糖被识别。

肺隐球菌病的抗真菌治疗方案与患者免疫状态及是否发生肺外播散有关。根据2010年美国感染病学会(IDSA)指定的肺隐球菌病的治疗策略^[1],对于非免疫抑制的无症状或轻中症状患者,可予氟

康唑 400 mg, 1 次/d, 维持 6~12 个月, 抗原持续阳性并非继续治疗的标准。本组病例所有患者均使用氟康唑单药治疗, 其治疗效果均在影像学吸收上有体现。对于治疗 12 个疗程后影像学及血清学检查均未完全正常者以及不足 12 个月疗程各项检查均合格者, 下一步需要怎样的跟踪治疗, 还需更多的临床治疗经验支持。

肺隐球菌病发病率呈增长趋势, 临床工作中对于 HIV 阴性者感染隐球菌不能忽视。考虑到肺隐球菌病的发病年龄、临床表现和体征、影像学特点无明显特异性, 故在鉴别诊断过程中, 需加强对其认识, 以减少漏诊、误诊。医疗条件允许的地区, 及时的血清学抗原检测和气管镜或经皮肺穿等有创检查取病理活检能很大程度上及时排查肺隐球菌病。

参考文献:

- [1] Perfect J R, Dismukes W E, Dromer F A, 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
- [2] Marukutira T, Huprikar S, Azie N, et al. Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV -infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry, a multicenter, observational study[J]. HIV AIDS (Auckl), 2014, 6: 39
- [3] 王琴, 刘莉, 范碧君, 等. 55 例社区获得性肺隐球菌病病例分析[J]. 微生物与感染, 2011, 6(3): 144
- [4] 彭雅婷, 欧阳若芸, 蒋道. 28 例原发性肺隐球菌病临床特征分析[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(1): 49
- [5] Chen Y C, Che F B, Chen J H, et al. Cryptococcosis in China (1985–2010): review of cases from Chinese database[J]. Mycopathologia, 2012, 173(5/6): 329
- [6] Fang W, Fa Z Z, Liao W Q. Epidemiology of cryptococcus and cryptococcosis in China[J]. Fungal Genet Biol, 2014, 78: 7
- [7] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8): 697
- [8] Opota O, Desgraz B, Kenfak A, et al. Cryptococcus neoformans meningitis with negative cryptococcal antigen: Evaluation of a new immunochromatographic detection assay[J]. New Microbes New Infect, 2015, 4: 1
- [9] Xie X N, Xu B T, Yu C, et al. Clinical analysis of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in South China[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 3114
- [10] Yu J Q, Tang K J, Xu B L, et al. Pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients[J]. Braz J Infect Dis, 2012, 16(6): 531
- [11] 张萍海, 胡必杰, 何礼贤, 等. 非获得性免疫缺陷综合征患者肺隐球菌病 42 例影像学特征及诊断方法[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(5): 362
- [12] Zhang Y, Li N, Zhang Y X, et al. Clinical analysis of 76 patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis [J]. Eur Respir J, 2012, 40(5): 1191
- [13] Srikanta D, Santiago -Tirado F H, Doering T L. Cryptococcus neoformans: historical curiosity to modern pathogen[J]. Yeast, 2014, 31(2): 47
- [14] Waterman S R, Hacham M, Hu G, et al. Role of a CUF1/CTR4 copper regulatory axis in the virulence of cryptococcus neoformans[J]. J Clin Invest, 2007, 117(3): 794
- [15] Jarvis J N, Harrison T S, Corbett E L, et al. Is HIV -associated tuberculosis a risk factor for the development of cryptococcal disease[J]. AIDS, 2010, 24(4): 612
- [16] Siroos B, Ahmadijad Z, Tabaeizadeh M, et al. Rare association of severe cryptococcal and tuberculosis in central nervous system in a case of sarcoidosis[J]. Med J Islam Repub Iran, 2014, 28(1): 22
- [17] Chen Y Y, Lai C H. Nationwide population -based epidemiologic study of cryptococcal meningitis in Taiwan[J]. Neuroepidemiology, 2011, 36(2): 79
- [18] Suwatanapongched T, Sangsutra W, Boonsarnsuk V, et al. Clinical and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment [J]. Diagn Interv Radiol, 2013, 19(6): 438
- [19] 牟向东, 李若瑜, 万喆, 等. 血清乳胶凝集试验诊断肺隐球菌病的临床对照研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(5): 360
- [20] Jarvis J N, Harrison T S, Lawn S D, et al. Cost effectiveness of cryptococcal antigen screening as a strategy to prevent HIV -associated cryptococcal meningitis in South Africa[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69288
- [21] Peng Y, Ouyang R, Jiang Y. Clinical characteristics of primary pulmonary cryptococcosis in 28 patients [J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2014, 39(1): 49
- [22] Yamakawa H, Yoshida M, Yabe M, et al. Correlation between clinical characteristics and chest computed tomography findings of pulmonary cryptococcosis[J]. Pulm Med, 2015, 2015: 703407
- [23] Ranjan P, Jana M, Krishnan S, et al. Disseminated cryptococcosis with adrenal and lung involvement in an immunocompetent patient [J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(4): OD04
- [24] Kiertiburanakul S, Wirojtanugoon S, Prachartam R, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients [J]. Int J Infect Dis, 2006, 10(1): 72
- [25] Hu Z L, Xu C J, Wei H X, et al. Solitary cavitary pulmonary nodule May be a common CT finding in AIDS -associated pulmonary cryptococcosis[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(5): 378
- [26] Cogliati M. Global molecular epidemiology of cryptococcus neoformans and cryptococcus gattii: an Atlas of the molecular types [J]. Scientifica (Cairo), 2013, 2013: 675213

(2016-06-02 收稿)