

· 临床研究 ·

肺隐球菌病75例回顾分析

周廉政¹, 李 珊¹, 张明顺², 黄 茂¹, 吉宁飞^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学免疫学系, 江苏 南京 211166

[摘要] 目的:分析肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis, PC)的临床特征、实验室检查、影像学特点、诊断及治疗。方法:回顾性分析2009年6月—2019年6月在南京医科大学第一附属医院经病理确诊的75例PC患者的临床资料。根据免疫状态分为免疫正常组(43例)和免疫受损组(32例)。结果:75例患者中,男50例,女25例,年龄(48.2±12.4)岁(17~80岁)。主要临床症状为咳嗽、咳痰、发热。27例患者无症状。两组淋巴细胞计数、纤维蛋白原、癌胚抗原、细胞角蛋白19片段、红细胞沉降率水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PC影像学表现无特异性,结节肿块型33例、浸润实变型25例、混合型17例,两组在三者表现上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。截至2019年9月30日,除4例失访外,59例患者行单独抗真菌药物治疗,12例患者行手术联合抗真菌药物治疗,治愈48例,好转18例,死亡5例。单独接受氟康唑治疗的有效率为96.4%(53/55)。结论:PC在免疫正常患者中并不罕见,其临床及影像学表现无特异性。诊断主要依赖病理学检查。常用的抗真菌药物对PC治疗效果较好,多数患者预后良好。

[关键词] 肺隐球菌病;免疫状态;临床特征;影像学表现;治疗

[中图分类号] R563.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)05-725-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20200520

Retrospective analysis of 75 patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis

ZHOU Lianzheng¹, LI Shan¹, ZHANG Mingshun², HUANG Mao¹, JI Ningfei^{1*}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²Department of Immunology, School of Basic Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the clinical features, laboratory examinations, imaging characteristics, diagnosis and treatment of pulmonary cryptococcosis. **Methods:** The clinical data of 75 patients with pulmonary cryptococcosis, diagnosed from June 2009 to June 2019 in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, were retrospectively analyzed. According to the immune status, the enrolled patients were divided into an immunocompetent group with 43 cases and an immunocompromised group with 32 cases. **Results:** The patients consisted of 50 males and 25 females, with a mean age of (48.2±12.35) years (range, 17 to 80 years). The main symptoms were cough, expectoration and fever. Twenty - seven patients were asymptomatic. There were differences in lymphocyte count, fibrinogen, carcinoembryonic antigen, cytokeratin 19 fragment and erythrocyte sedimentation rate in the two groups ($P < 0.05$). Pulmonary cryptococcosis imaging showed no specificity, nodular or mass-like shadows in 33, patchy infiltrates or consolidation in 25 and mixed lesions in 17 cases, there were no statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). Up to September 30, 2019, except for 4 cases of lost follow-up, 59 cases received antifungal drug therapy alone and 12 cases received surgery combined with antifungal drug therapy. Forty-eight cases were cured, 18 cases were improved and 5 cases died. The effective rate of fluconazole alone was 53/55 (96.4%). **Conclusion:** Pulmonary cryptococcosis is commonly seen in immunocompetent patients and it has no specific clinical and imaging manifestations. The diagnosis mainly relies on pathological examination. The commonly used of antifungal drugs have better effect on pulmonary cryptococcosis. Most patients with pulmonary cryptococcosis have a good prognosis.

[Key words] pulmonary cryptococcosis; immune state; clinical features; imaging findings; treatment

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05):725-731]

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970031, 81770031);江苏省自然科学基金面上项目(BK20181497, BK20171501)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jiningfei@163.com

隐球菌病(cryptococcosis)是由新生隐球菌和格特隐球菌引起的一种常见机会感染性真菌病。隐球菌最常见的感染部位是中枢神经系统,其次是皮肤和肺。肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis, PC)患者多单纯肺部受累^[1],其临床及影像学表现均无特异性,很难与肺癌、肺结核或肺炎相鉴别,容易误诊或延迟诊断从而使病情恶化。近几十年来我国PC发病率呈上升趋势^[2],一项多中心回顾性研究表明,PC是中国第3大肺真菌病^[3]。国外报道该病主要见于免疫功能受损宿主,而国内报道多见于免疫功能正常宿主,两者形成鲜明对比^[4-5]。现回顾性分析75例PC患者的临床资料,并分为免疫正常组及免疫受损组,阐明这两组患者的临床表现、实验室检查、影像学特点、诊断和治疗。

1 对象和方法

1.1 对象

通过计算机辅助检索病历,对南京医科大学第一附属医院2009年6月—2019年6月的出院小结进行回顾性调查,确定了75例经病理学检查确诊为PC的患者。本研究纳入的患者均符合2007年中华医学会“肺真菌病诊断和治疗专家共识”中关于PC组织病理学检查的诊断标准^[6]:在肉芽肿或胶冻样病灶见到典型的有荚膜、窄颈、芽生但无菌丝的酵母型菌。排除标准:根据隐球菌荚膜多糖抗原及影像学结果诊断为PC,但未经组织病理学证实的患者。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料分析

收集所有患者的临床资料,包括人口学资料、基础疾病、临床症状、肺部体征、实验室检查、影像学资料、治疗及转归。其中,实验室检查的血液标本均于患者入院的第1天、使用抗生素或抗真菌药物前采集,所有标本的留取、转送、检测均符合无菌操作标准。通过定期门诊访视和电话随访获得相关随访患者信息。最后一次随访是2019年9月30日。

1.2.2 免疫评估

根据免疫状态分为免疫正常组和免疫受损组。免疫受损宿主易感因素包括:应用免疫抑制剂、恶性肿瘤、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染、糖尿病、器官移植、脾脏切除、自身免疫性疾病、特发性CD4⁺T淋巴细胞减少症、终末期肾功能衰竭和肝炎所致的慢性肝

病等^[5,7-8]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以例数和百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验(如不满足应用条件,采用连续性校正卡方检验或Fisher确切概率法检验)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征

75例PC患者,包括男50例(66.7%)和女25例(33.3%),男:女为2:1。年龄(48.2 ± 12.4)岁(17~80岁)。43例(57.3%)患者免疫正常,32例(42.7%)免疫受损。免疫正常患者比免疫受损患者更年轻 $[(45.0 \pm 12.0)$ 岁 *vs.* (52.0 ± 11.8) 岁, $P < 0.05$]。15例(20.0%)有接触鸽子粪便或粉尘、饲养猫、狗或家禽的明确环境暴露史,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。仅10例(13.3%)患者有直接接触鸽子粪便的病史。

25例(33.3%)患者既往体健。50例(66.7%)患者有基础疾病史,以高血压、糖尿病、慢性肝病、恶性肿瘤为主。17例患者有1种以上的基础疾病。免疫受损患者包括糖尿病14例、慢性肝病9例、恶性肿瘤7例、终末期肾功能衰竭1例、自身免疫性疾病4例,应用免疫抑制剂5例。

27例(36.0%)患者无任何症状。余48例(64.0%)患者主要临床症状为咳嗽、咳痰、发热。除呼吸困难免疫受损组多见外($P < 0.05$),两组间其他症状及肺部体征的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05 ,表1)。

2.2 实验室检查

免疫受损组淋巴细胞计数低于免疫正常组,纤维蛋白原、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平高于免疫正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组其余实验室检查结果比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05 ,表2)。

应用乳胶凝集(latex agglutination, LA)试验检测隐球菌荚膜多糖抗原滴度,滴度判断标准为 $\geq 1:8$ 为阳性,1:2或1:4为可疑阳性^[9]。入院时43例行LA

表1 两组患者的临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics in patients of two groups

项目	总体(n=75)	免疫正常组(n=43)	免疫受损组(n=32)	检验值(<i>t</i> 值或 χ^2 值)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.0 ± 12.4	45.0 ± 12.0	52.0 ± 11.8	-2.483	0.015
男性[n(%)]	50(66.7)	29(67.4)	21(65.6)	0.027	0.869
女性[n(%)]	25(33.3)	14(32.6)	11(34.3)		
吸烟史[n(%)]	22(29.3)	12(27.9)	10(31.3)	0.099	0.753
饮酒史[n(%)]	10(13.3)	7(16.3)	3(9.4)	0.277	0.599
环境暴露[n(%)]	15(20.0)	12(27.9)	3(9.4)	2.865	0.091
临床症状[n(%)]					
无症状	27(36.0)	15(34.9)	12(37.5)	0.055	0.815
咳嗽	42(56.0)	25(58.1)	17(53.1)	0.187	0.665
咳痰	29(38.7)	15(34.9)	14(43.8)	0.608	0.435
发热	12(16.0)	6(14.0)	6(18.8)	0.314	0.575
胸闷	9(12.0)	6(14.0)	3(9.4)	0.060	0.807
胸痛	9(12.0)	8(18.6)	1(3.1)	2.826	0.093
痰中带血	6(8.0)	4(9.3)	2(6.3)	0.003	0.959
呼吸困难	4(5.3)	0(0.0)	4(12.5)	—	0.030
头痛	1(1.3)	0(0.0)	1(3.1)	—	0.427
肺部体征[n(%)]					
啰音	16(21.3)	8(18.6)	8(25.0)	0.447	0.504
呼吸音减弱	7(9.3)	3(7.0)	4(12.5)	0.170	0.680
叩诊浊音	1(1.3)	0(0.0)	1(3.1)	—	0.427

表2 两组患者的实验室检查比较

Table 2 Comparison of laboratory examinations in patients of two groups

项目	免疫正常组(n=43)	免疫受损组(n=32)	检验值(<i>Z</i> 值或 <i>t</i> 值)	<i>P</i> 值
白细胞($\times 10^9/L$)	6.80(5.77, 7.94)	6.60(4.93, 7.82)	-0.836	0.403
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.39(2.97, 5.50)	4.05(2.71, 6.07)	-0.104	0.917
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.84 ± 0.46	1.59 ± 0.53	2.167	0.034
C-反应蛋白(mg/L)	3.28(3.14, 9.20)	4.00(3.13, 21.40)	-0.876	0.381
降钙素原(ng/mL)	0.05(0.02, 0.14)	0.03(0.03, 0.08)	-0.062	0.951
纤维蛋白原(g/L)	2.68(2.14, 3.16)	4.35(2.58, 4.79)	-2.625	0.009
D-二聚体(mg/L)	0.20(0.12, 0.59)	0.33(0.12, 0.71)	-1.093	0.274
G试验(pg/mL)	10.00(10.00, 31.19)	10.00(10.00, 39.74)	-0.932	0.351
曲霉菌试验	0.05(0.03, 0.12)	0.05(0.03, 0.13)	-0.137	0.891
甲胎蛋白(ng/mL)	2.40(2.06, 4.10)	2.40(1.89, 3.10)	-0.392	0.695
CEA(ng/mL)	1.28(0.88, 2.17)	2.30(1.31, 3.03)	-2.694	0.007
糖类抗原19-9(U/mL)	8.98(5.88, 14.55)	13.05(7.76, 23.53)	-1.573	0.116
CYFRA21-1(pg/mL)	1.54(1.10, 2.25)	2.84(1.40, 4.07)	-3.223	0.001
NSE(ng/mL)	16.17 ± 6.03	14.61 ± 3.80	1.192	0.238
糖类抗原72-4(U/mL)	2.35(1.28, 3.88)	1.18(0.88, 4.22)	-1.573	0.116
ESR(mm/h)	10.00(6.00, 19.00)	26.00(10.75, 46.25)	-2.060	0.039
总IgE(U/mL)	48.05(5.16, 127.70)	38.42(0.10, 97.42)	-1.032	0.302

G试验:1,3- β 葡聚糖检测;NSE:神经元特异性烯醇化酶。

试验,30例阳性,2例可疑阳性,11例阴性,阳性率69.8%。停药时27例复查,0例阳性,2例可疑阳性,25例阴性,阴性率92.6%。

33例患者行痰真菌培养,结果均为阴性,培养阳性率为0%。5例患者行腰椎穿刺,脑脊液培养及墨汁染色均未发现隐球菌。

2.3 影像学表现

胸部影像学表现多样(图1),包括单发或多发结节肿块型33例(44.0%)、单发或多发浸润实变型25例(33.3%)、混合型17例(22.7%),两组在三者表现上比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结节肿块型患者中,单发在免疫正常的患者中更常见($P < 0.05$)。病变多为单肺分布(70.7%),双肺仅22例(29.3%)。

两组间病变肺叶分布中,免疫正常患者下叶较上中叶更常见($P < 0.05$)。多叶分布在免疫受损患者中更常见($P < 0.05$)。39例(52.0%)患者肺部病变位于外周肺野(外1/3肺)。伴随征象主要以纵隔淋巴结肿大、空气支气管征及两侧胸膜增厚多见(表3)。无症状患者多见于结节肿块型病变($P < 0.05$),咳嗽多见于浸润实变型病变($P < 0.05$,表4)。



A:单发结节肿块型,右上肺结节状高密度影,大小约1.6 cm×1.4 cm;B:多发结节肿块型,左肺下叶及右肺下叶见多发结节;C:单发浸润实变型,左下肺见片状实变影,内见空气支气管影;D:多发浸润实变型,左上肺见散在斑片影及索条影,形态欠规则;E:混合型,两肺下叶见多发片状实变影及结节影,周围模糊影。

图1 PC患者的影像学表现
Figure 1 Imaging findings of patients with PC

表3 两组患者的影像学表现比较

项目	总体(n=75)	免疫正常组(n=43)	免疫受损组(n=32)	χ^2 值	P值
[n(%)]					
性质					
结节肿块型	33(44.0)	19(44.2)	14(43.8)	0.001	0.970
单发	12(16.0)	11(25.6)	1(3.1)	—	0.004
多发	21(28.0)	8(18.6)	13(40.6)		
浸润实变型	25(33.3)	16(37.2)	9(28.1)	0.681	0.409
混合型	17(22.7)	8(18.6)	9(28.1)	0.949	0.330
部位					
左肺	21(28.0)	13(30.2)	8(25.0)	0.076	0.782
右肺	32(42.7)	21(48.8)	11(34.4)	0.076	0.782
双肺	22(29.3)	9(20.9)	13(40.6)	3.433	0.064
上叶	7(9.3)	7(16.3)	0(0.0)	—	0.083
中叶	5(6.7)	5(11.6)	0(0.0)	—	0.303
下叶	34(45.3)	20(46.5)	14(43.8)	—	0.009
多叶	29(38.7)	11(25.6)	18(56.2)	7.276	0.007
伴随征象					
无	14(18.7)	7(16.3)	7(21.9)	0.378	0.538
纵隔淋巴结肿大	25(33.3)	16(37.2)	9(28.1)	0.681	0.409
空气支气管征	18(24.0)	11(25.6)	7(21.9)	0.138	0.710
两侧胸膜增厚	18(24.0)	11(25.6)	7(21.9)	0.138	0.710
毛刺	11(14.7)	8(18.6)	3(9.4)	0.620	0.431
空洞	10(13.3)	7(16.3)	3(9.4)	0.277	0.599
胸腔积液	8(10.7)	2(4.7)	6(18.9)	2.491	0.115
分叶	4(5.3)	4(9.3)	0(0.0)	—	0.131
晕征	2(2.7)	1(2.3)	1(3.1)	0.000	1.000

表4 影像类型与临床症状的关系

Table 4 Relationship between imaging types and clinical symptoms [n(%)]

临床症状	结节肿块型 (n=33)	浸润实变型 (n=25)	混合型 (n=17)	P值
无症状	17(51.5)	3(12.0)	7(41.2)	0.006
咳嗽	11(33.3)	21(84.0)	10(58.8)	0.001
咳痰	8(24.2)	14(56.0)	7(41.2)	0.053
发热	3(9.1)	7(28.0)	2(11.8)	0.161

2.4 诊断情况

入院诊断为肺部阴影待查52例,肺隐球菌病13例,肺部感染10例。只有13例(17.3%)患者入院诊断为PC。所有患者均经组织病理学检查确诊。诊断手段包括CT引导下经皮肺穿刺活检64例(85.3%),外科手术10例(13.3%),支气管镜肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)1例(1.3%)。

2.5 治疗及随访

除4例失访外,其余71例均在本院治疗及随访,除死亡和失访者外,所有患者均随访至2019年9月30日。其中治愈(临床症状和体征完全消失,影像学检查肺部病变明显吸收或完全吸收)48例,好转(临床症状和体征改善,影像学检查肺部病变已部分吸收)18例,治愈与好转合计为有效,总有效率93.0%(66/71),死亡5例,随访期为3个月至9年。两组间治愈率与好转率的差异均无统计学意义($P > 0.05$),免疫受损组的病死率明显高于免疫正常组($P < 0.05$,表5)。5例死者均为免疫受损患者,1例患者基础疾病为多发性骨髓瘤,予两性霉素B脂质体(amphotericin B liposome, AmBL)联合氟康唑治疗16日,效果差,死因是隐球菌性脑膜炎;其余4例患者死于基础疾病的进展,分别为胆管腺癌、终末期肾

功能衰竭、乳腺癌IV期及糖尿病。

单纯药物治疗59例,治疗持续时间为16 d~37个月(小于3个月1例,3~6个月21例,7~12个月24例,大于12个月13例),中位时间8个月。55例予氟康唑单药治疗,治愈36例,好转17例,有效率96.4%(53/55),其中8例200 mg/d,2例300 mg/d,43例400 mg/d,1例450 mg/d,1例500 mg/d。余下4例患者中,1例合并隐球菌性脑膜炎,予AmBL联合氟康唑治疗,病情恶化后死亡;1例予氟康唑治疗,复查胸部CT病灶较前增大,改为伏立康唑治疗1年后病灶吸收;2例因临床症状较重,初予伏立康唑治疗,后因经济条件改为氟康唑维持,其中1例治愈,1例因基础病死亡。

12例行手术治疗,开胸手术1例,胸腔镜手术11例。近年来,胸腔镜手术更多地被应用。除2例为经药物治疗吸收不良采取手术外,其余10例术前均未确诊。12例术后抗真菌治疗1~8个月,中位时间3个月。11例治愈,1例死于乳腺癌复发。所有患者随访均无PC复发。

3 讨论

本研究描述了免疫受损和免疫正常PC患者的临床特征、实验室检查、影像学差异以及比较两组间的治疗和转归。研究发现PC在免疫功能正常患者中并不罕见,与Zhang等^[4]研究相似,本研究中免疫功能正常的患者占总人数的一半以上(57.3%)。有研究显示,PC发病率增加主要是由于非HIV感染^[10]。PC在中国好发于非HIV患者,尤其是免疫正常宿主,可能与汉族人群甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)和Fc- γ 受体2B(Fc-gamma receptor 2B, FCGR2B)基因的多态性有关^[11]。

除免疫因素外,PC还可能与污染空域的环境接

表5 两组患者的治疗及转归比较

Table 5 Comparison of treatment and outcome in patients of two groups

项目	总体(n=75)	免疫正常组(n=43)	免疫受损组(n=32)	χ^2 值	P值
治疗方式					
药物	59(78.7)	31(72.1)	28(87.5)	0.334	0.563
氟康唑	55(73.3)	29(67.4)	26(81.3)	—	0.793
氟康唑+伏立康唑	3(4.0)	2(4.7)	1(3.1)	—	—
AmBL+氟康唑	1(1.3)	0(0.0)	1(3.1)	—	—
药物+手术	12(16.0)	8(18.6)	4(12.5)	0.334	0.563
转归					
治愈	48(64.0)	27(62.8)	21(65.6)	0.064	0.800
好转	18(24.0)	12(27.9)	6(18.8)	0.843	0.358
死亡	5(6.7)	0(0.0)	5(15.6)	—	0.012
失访	4(5.3)	4(9.3)	0	—	0.131

触有关,包括与动植物或其他被真菌污染来源的密切接触^[4]。隐球菌可以在鸟类的粪便中发现,尤其是鸽子。真菌污染不仅可以在生活区域或办公室环境中发生,还可以在汽车,火车和其他现代交通工具中发生^[12]。在本研究中可识别的环境暴露并不明显,但患者的职业及环境暴露史临床医生仍不能忽视。

导致患者免疫受损的前两位基础疾病在本研究中分别为糖尿病、慢性肝病。随着糖尿病患者人数增加,糖尿病已成为导致隐球菌病发病率和死亡率的独立因素^[13]。慢性肝病位于第2位的原因可能是由于中国乙型肝炎的高流行。乙肝肝硬化患者因包括细胞介导的免疫功能受损、吞噬功能障碍、抗体和免疫球蛋白降低,以及补体缺陷在内的宿主防御受损而感染、发展为隐球菌病,预后不佳,通常具有较高的真菌血症发生率和死亡率^[14]。

大多数患者出现典型的呼吸道症状,包括咳嗽、痰液、发热、胸痛、呼吸困难和胸闷^[4]。与Liu等^[7]的研究结果相仿,不同免疫状态的PC患者均可表现为无临床症状,一些病例由于临床表现缺乏特异性而延误诊断。呼吸困难免疫受损组多见,提示免疫受损患者出现呼吸困难要考虑本病可能。

本研究中免疫受损组淋巴细胞水平低于免疫正常组,推测前者可能存在细胞免疫功能下降而易致隐球菌的侵袭。纤维蛋白原、血沉、CEA、CYFRA21-1水平免疫受损组高于免疫正常组,可能与纳入病例的年龄、基础疾病有关。纤维蛋白原及ESR升高多见于老年人、感染、恶性肿瘤、胶原性疾病等情况。CEA及CYFRA21-1均为肿瘤标志物,提示免疫受损患者肿瘤标志物的升高需警惕PC的发生。曾有文献报道长期使用免疫抑制剂的肾移植患者发现肺结节,癌胚抗原5.9 ng/mL,行胸腔镜术后病理明确为肺隐球菌病^[15]。

血清隐球菌荚膜多糖抗原(cryptococcal antigen, CrAg)试验是早期诊断的重要工具^[16],具有非侵入性,操作简便、快速、检测成本低,敏感性和特异性都较高的优点。我国2010版《隐球菌感染诊治专家共识》^[17]建议血清CrAg乳胶凝集试验阳性作为临床疑似诊断标准。本研究中有43例患者行乳胶凝集试验,阳性率为69.8%;27例停药时复查阴性率92.6%。治疗后复查滴度均呈不同程度下降或转阴,说明乳胶凝集试验可辅助诊断,并作为判断药物疗效、检测病情转归的指标。需要注意的是,血清CrAg试验滴度转阴存在滞后性,Kohno等^[18]发现其在有效抗真菌治疗后仍可较长时间内维持在较

低水平,故不应作为治愈或者停药指标。

PC患者的肺部影像学表现各不相同,缺乏特异性,主要表现为结节、肿块影、浸润实变影、混合病灶。本研究中不同免疫状态下3种病变的构成比差异无统计学意义,与兰长青等^[19]报道结果一致,与Zhang等^[4]报道结果不一致,考虑病变类型可能与病例来源、免疫功能受损疾病种类不同有关。结节、肿块影最常见,体积大小不一,边缘可从光滑到毛刺不等。边界清楚的肺结节代表静止性肉芽肿,意味着对隐球菌的有效宿主反应,故无症状患者多见于结节肿块型病变。肉芽肿性病变扩散到周围受累的肺实质代表了后期的感染阶段。浸润实变影是第二常见的病变类型,这也与既往报道一致^[4,16]。病灶累及以下肺为主,可能与吸入因素是PC的主要感染途径有关。

TBLB、CT引导下经皮肺活检和外科手术常常是明确组织病理学诊断的必要手段。外科手术创伤较大,成本较高,特别是当应用于非恶性疾病时。并且手术可引起隐球菌感染的播散。虽然TBLB和经皮肺活检只获得较小的组织样本,但具有较低的侵入性,较高的经济性和实用性。因为PC病变多位于外周肺野,靠近胸膜,故TBLB阳性率较低,经皮肺活检常作为首选的初始活检方法,确诊率为74%~95%^[4]。

PC患者的治疗在很大程度上遵循了中国专家共识和美国传染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)发布的指南^[17,20],患者应根据免疫状态、呼吸道症状的严重程度、肺外扩散的存在接受逐步分级治疗。对于免疫正常的PC患者,氟康唑因其易于使用和有效而受到青睐。根据IDSA指南^[20],对免疫抑制及免疫功能正常的轻中度PC患者,药物治疗首选氟康唑400 mg/d或6 mg/(kg·d),首剂加倍,口服6~12个月;重症患者或合并中枢感染的患者应按照隐球菌性脑膜炎来进行治疗。而根据2010年我国专家共识^[17],对于HIV阴性患者,若无症状,可予氟康唑200~400 mg/d,口服3~6个月;若轻至中度症状、无其他系统累及,可予氟康唑200~400 mg/d,口服6~12个月。故不同患者氟康唑每日剂量可有所不同,原因可能与患者症状严重程度、经济条件、依从性及临床医生个人用药习惯存在差异有关。此外,治疗的每日剂量也与药物不良反应及患者耐受程度等有关。本研究中,免疫正常PC患者经氟康唑单药治疗后均有症状改善及病灶吸收。此外,伏立康唑对本研究中一些难治性患者的成功治疗做出

了贡献。HIV 阴性免疫受损 PC 患者应按 HIV 阳性患者的方案治疗,这类患者确诊后即使无症状也应抗真菌治疗。本组免疫受损患者,除 4 例死亡外,其余应用抗真菌药物治疗均有效。提示若诊断及治疗得当,PC 患者的预后较好。目前我国有关肺隐球菌病治疗药物、剂量及疗程的多中心研究尚不多,需要进一步加强研究以确定药物种类、剂量及疗程等。

行手术治疗的 PC 患者,手术过程中应避免挤压病灶,防止病灶扩散。此类患者术后抗真菌治疗的持续时间尚不清楚,国外指南、国内专家共识也未明确规定,故临床中治疗疗程常有差异。有学者认为,对临床症状明显、病灶呈浸润性分布的患者,术后应给予至少 6 个月的抗真菌治疗,未治疗或时间过短可能会造成病灶播散、病情复发,甚至死亡等严重后果^[21]。而对免疫功能正常、无临床症状、CrAg 滴度低、无肺外感染迹象、病灶局限且彻底切除的患者,抗真菌治疗疗程尚有较多争议^[22]。此外,Ye 等^[5]建议每 3 个月进行 1 次手术后随访,至少 6 个月。

综上所述,免疫功能正常的 PC 患者并不少见。PC 临床特征、实验室检查及影像学表现多样,缺乏特异性,与患者的免疫状态无明显相关性,早期诊断困难,且临床误诊率高。经皮肺穿刺活检是明确组织病理学诊断最常用的手段。根据相关指南对 PC 患者进行规范治疗和随访监测,总体预后较好。另外,本研究也进一步验证了对于免疫功能正常的 PC 患者,氟康唑作为首选药物治疗的疗效良好。

[参考文献]

- [1] LI S S, MODY C H. Cryptococcus[J]. Proceedings of the American Thoracic Society, 2010, 7(3): 186-196
- [2] HOU X, KOU L, HAN X, et al. Pulmonary cryptococcosis characteristics in immunocompetent patients: a 20-year clinical retrospective analysis in China [J]. Mycoses, 2019, 62(10): 937-944
- [3] 刘又宁,余丹阳,孙铁英,等.中国 1998 年至 2007 年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查[J].中华结核和呼吸杂志,2011,34(2):86-90
- [4] ZHANG Y, LI N, ZHANG Y X, et al. Clinical analysis of 76 patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis [J]. European Respiratory Journal, 2012, 40(5): 1191-1200
- [5] YE F, XIE J X, ZENG Q S, et al. Retrospective analysis of 76 immunocompetent patients with primary pulmonary cryptococcosis[J]. Lung, 2012, 190(3): 339-346
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821-834
- [7] LIU K X, DING H B, XU B, et al. Clinical analysis of non-AIDS patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10): 2813-2821
- [8] 林鹏程,叶君如,周 颖,等.接受抗真菌药物治疗肺隐球菌病患者胸部 CT 和隐球菌荚膜抗原滴度的动态观察[J].中华医学杂志,2019,99(26):2036-2041
- [9] 王丽芳,施 毅,丁 媛,等.肺隐球菌病 65 例回顾分析[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(10):764-768
- [10] LIU K, DING H, XU B, et al. Clinical analysis of non-AIDS patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10): 2813-2821
- [11] FANG W, FA Z Z, LIAO W Q. Epidemiology of *Cryptococcus* and cryptococcosis in China [J]. Fungal Genet Biol, 2015, 78: 7-15
- [12] XIE X, XU B, 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): 3114-3119
- [13] LI Y F, FANG W J, JIANG W W, et al. Cryptococcosis in patients with diabetes mellitus II in mainland China: 1993-2015 [J]. Mycoses, 2017, 60(11): 706-713
- [14] SINGH N, SIFRI C D, SILVEIRA F P, et al. Cryptococcosis in patients with cirrhosis of the liver and posttransplant outcomes [J]. Transplantation, 2015, 99(10): 2132-2141
- [15] BANSHODANI M, MARUBAYASHI S, SHINTAKU S, et al. Isolated pulmonary cryptococcosis confused with lung tumor 5 years after kidney transplantation: A case report [J]. Transplantation Proceedings, 2019, 51(2): 561-564
- [16] CHANG W C, TZAO C, HSU H H, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients [J]. Chest, 2006, 129(2): 333-340
- [17] 中国真菌学杂志编辑委员会.隐球菌感染诊治专家共识[J].中国真菌学杂志,2010,5(2):65-68,86
- [18] KOHNO S, KAKEYA H, IZUMIKAWA K, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan [J]. J Infect Chemother, 2015, 21(1): 23-30
- [19] 兰长青,翁 恒,李红艳,等.肺隐球菌病 117 例回顾分析[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(11):862-865
- [20] PERFECT J R, DISMUKES W E, 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
- [21] 施 毅,丁 媛,苏 欣.免疫功能正常患者肺隐球菌病临床诊治进展[J].中华内科杂志,2015,54(2):154-156
- [22] 叶健魁,陈姗姗,王艳丽,等.隐球菌病 69 例临床分析 [J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(9): 1200-1204

[收稿日期] 2019-11-13