

有无隐球菌脑膜炎的隐球菌肺炎的临床及 CT 特征比较

邹佩伶, 李琦, 范欣, 张越

【摘要】 目的:探讨有无隐球菌脑膜炎(CM)的隐球菌肺炎(PC)患者的临床及 CT 特征差异,旨在为 CM 的早期诊断提供更多的预警指标。**方法:**回顾性分析 2014 年 1 月—2022 年 6 月于本院经肺部穿刺活检或手术病理证实的 87 例 PC 患者的临床及 CT 资料,其中 38 例合并 CM(脑膜炎组),49 例不合并 CM(对照组),比较两组临床及 CT 特征的差异。**结果:**脑膜炎组免疫功能受损病史、CD4⁺T 细胞比例降低及 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值降低的发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。两组患者的年龄、性别构成比、吸烟史、CD3⁺及 CD8⁺T 细胞比例降低的发生率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。脑膜炎组空洞、胸内淋巴结肿大的发生率均显著高于对照组,而晕征、充气支气管征的发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);两组病灶分布、CT 分型、病灶数目、毛刺征、分叶征、胸膜牵拉征及胸腔积液的发生率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论:**有无合并 CM 的 PC 患者的临床及 CT 特征存在差异,当 PC 患者有免疫功能受损病史、细胞免疫功能异常、肺内病灶出现空洞且无晕征及充气支气管征、伴胸内淋巴结肿大时需高度警惕 CM 的发生,尽早筛查并及时调整治疗方案,从而改善患者预后。

【关键词】 隐球菌肺炎; 隐球菌脑膜炎; 体层摄影术, X 线计算机

【中图分类号】 R814.42; R447; R445.3; R519.4 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2024)03-0353-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.03.009

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Comparison of clinical and CT features of cryptococcal pneumonia with and without cryptococcal meningitis

ZOU Pei-ling, LI Qi, FAN Xin, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

【Abstract】 Objective: To explore the differences in clinical and CT features of pulmonary cryptococcosis (PC) patients with and without cryptococcal meningitis (CM), and to identify additional early warning indicators for the diagnosis of CM. **Methods:** A total of 87 patients with PC confirmed by lung biopsy or surgical resection in our hospital from January 2014 to June 2022 were retrospectively enrolled in this study. Among them, 38 cases were combined with CM (meningitis group) and 49 cases were not combined with CM (control group), and the clinical and CT features between the two groups were compared. **Results:** The incidence of history of immune function impairment, decreased CD4⁺T cells proportion and decreased CD4⁺/CD8⁺T cells ratio in meningitis group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the age, gender, smoking history and the incidence of decreased CD3⁺ and CD8⁺T cells proportion between the two groups (all $P > 0.05$). The incidence of cavity and intrathoracic lymph node enlargement were significantly higher in the meningitis group than in the control group, while the incidence of halo sign and air bronchogram were significantly lower in the meningitis group than in the control group (all $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the distribution of lesions, CT staging, number of lesions, spiculation, lobulation, pleural retraction and the presence of pleural effusion between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion:** The clinical and CT features between PC patients

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院放射科(邹佩伶、李琦、范欣、张越); 400030 重庆, 重庆大学附属沙坪坝医院放射科(邹佩伶)

作者简介: 邹佩伶(1992—), 女, 四川邻水人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事胸部影像学诊断工作。

通讯作者: 李琦, E-mail: zhuoshui@sina.com

基金项目: 重庆市医学科研项目(卫生健康委员会和科技局联合)(2022MSXM147); 重庆市卫生适宜技术推广项目(重庆市卫生健康委员会)(2020jstg027); 沙坪坝区技术创新与应用发展项目(重庆市沙坪坝区科学技术局)(202366)

with and without CM were different. Patients with PC who have a history of immune function impairment, abnormal cellular immune function, presence of cavity but absence of halo sign and air bronchogram, and enlargement of intrathoracic lymph nodes were susceptible to develop CM. Our research can help screen these patients earlier, adjust the treatment timely, and improve the prognosis.

[Key words] Pulmonary cryptococcosis; Cryptococcal meningitis; Tomography, X-ray computer

隐球菌病(cryptococcosis)是一种侵袭性真菌感染,具有较高的发病率、致残率及病死率^[1]。隐球菌种类繁多,引起人类感染的条件致病菌主要是新型隐球菌^[2,3]。隐球菌孢子经呼吸道吸入肺泡后容易引起隐球菌肺炎(pulmonary cryptococcosis, PC),若经血液循环播散到脑和脑膜,则可引发隐球菌脑膜炎(cryptococcal meningitis, CM)^[4,5]。CM 是一种致死性中枢神经系统感染性疾病,发病早期临床症状多不典型,头颅 MRI 检查可能出现阴性结果,如不及时治疗,容易导致患者在短期内死亡^[5-7]。同时,临床上对于 PC 患者有无合并 CM 的治疗方法有所不同。当不合并 CM 时,常用三唑类抗真菌药物治疗;当合并 CM 时,需要联合两性霉素 B 和氟胞嘧啶作为诱导治疗,而三唑类抗真菌药物主要用于后期治疗,且常需要调整药物剂量及延长用药时间^[8,9]。目前国内外关于探究有无合并 CM 的 PC 患者的临床及影像学特征差异方面的报道很少,因此本研究拟通过比较有无 CM 的 PC 患者的临床及 CT 特征,旨在为 CM 的早期诊断提供更多的预警指标。

材料与方法

1. 临床资料

回顾性收集 2014 年 1 月—2022 年 6 月重庆医科大学附属第一医院诊治的 87 例 PC 患者的临床及 CT 资料,其中 38 例合并 CM(脑膜炎组),49 例不合并 CM(对照组)。CM 的诊断标准为:①脑脊液真菌涂片或培养检出隐球菌;②脑脊液隐球菌荚膜抗原检测阳性,满足以上一项即可诊断^[9]。CM 的排除标准为:①患者自发病以来无任何中枢神经系统症状;②有相关中枢神经系统症状者脑脊液真菌涂片或培养未检出隐球菌或(和)隐球菌荚膜抗原检测阴性。纳入标准:①所有患者均行胸部 CT 扫描;②经肺部穿刺活检或手术病理证实为 PC。排除标准:①CT 检查前接受过抗真菌治疗;②肺部有较多陈旧性病灶(如肺结核、支气管扩张、尘肺等),影响对 PC 病灶的观察。收集的患者的临床资料如下:年龄、性别、吸烟史、有无免疫功能受损病史(即 HIV 感染、恶性肿瘤、糖尿病、器官或骨髓移植术后、半年内有免疫抑制剂及激素用药史^[2])及细胞免疫指标,包括 CD3 细胞比例(正常范围 50%~84%)、CD4⁺ T 细胞比例(正常范围 32%~60%)、

CD8⁺ T 细胞比例(正常范围 20%~44%)及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值(正常范围 0.80~2.74)。本研究中共合并 HIV 感染患者 11 例,恶性肿瘤 4 例,糖尿病 7 例,半年内有免疫抑制剂及激素用药史 2 例。本研究获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审批。

2. 检查设备与方法

采用 GE Discovery 750 HD CT 行胸部 CT 扫描,患者取仰卧位,扫描前行呼吸训练,扫描范围为肺尖至肋膈角水平,管电压为 120 kV,自动管电流,扫描层厚 5 mm,层间距 5 mm。扫描结束后将原始图像重建为 1.25 mm 层厚的薄层图像,并传入 PACS 系统。

3. 图像分析

由两名经验丰富的放射科医师在不知道患者病情的情况下在 PACS 系统上共同阅片分析,意见不一致时,经协商讨论后达成一致。观察分析的胸部 CT 征象包括:①病灶分布,即单叶和多叶,其中单叶分布包括右肺上叶、右肺中叶、右肺下叶、左肺上叶及左肺下叶,多叶分布包括单侧多个肺叶和双侧多个肺叶;②病灶 CT 分型,Ⅰ型(即结节、团块型)表现为肺内单发或多发的结节和(或)团块影,Ⅱ型(即实变、浸润型)表现为肺内单发或多发的斑片状浸润实变影,Ⅲ型(即混合型)表现为肺内多发的结节和(或)团块及浸润实变影;③病灶数目,即单发和多发;④病灶边缘情况,包括毛刺征(表现为自病灶边缘向周围肺组织伸展的放射状无分支线状影)、晕征(表现为包绕在病灶周围的磨玻璃密度影)及分叶征(表现为病灶边缘有多发弧形凸起,凸起间凹入形成分叶状);⑤病灶内部特征,包括空洞(表现为病灶内圆形或类圆形气体密度影)及充气支气管征(表现为病灶内管状或分支状气体密度影);⑥病灶邻近结构改变,即胸膜牵拉征(表现为病灶与胸膜间有幕状及条索影相连);⑦其他征象,包括胸内淋巴结肿大(淋巴结短径>1 cm 为淋巴结肿大)及胸腔积液。

4. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学分析。年龄为不符合正态分布的定量资料,以中位数(P25, P75)表示,采用非参数检验分析组间差异;定性资料采用卡方检验分析组间差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.两组间临床特征的比较

脑膜炎组患者免疫功能受损病史的发生率(39.5%,15/38)显著高于对照组(16.3%,8/49),差异有统计学意义($P<0.05$)。脑膜炎组和对照组均有 18 例患者行细胞免疫检查,其中脑膜炎组 CD4⁺T 细胞比例降低、CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值降低的发生率(88.9%,16/18;66.7%,12/18)均显著高于对照组(27.8%,5/18;11.1%,2/18),差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。两组患者的年龄、性别构成比、吸烟史、CD3⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞比例降低的发生率差异均无统计学意义(P 均 >0.05 ,表 1)。

表 1 脑膜炎组与对照组临床特征比较

临床特征	脑膜炎组 (n=38/18*)	对照组 (n=49/18*)	统计量	P 值
年龄/岁	37(9.55)	47(38.53)	-1.922 ^a	0.055
性别/例(%)			3.178	0.075
男	28(73.7%)	27(55.1%)		
女	10(26.3%)	22(44.9%)		
吸烟史/例(%)			3.750	0.053
有	12(31.6%)	7(14.3%)		
无	26(68.4%)	42(85.7%)		
免疫功能受损病史/例(%)			5.896	0.015
有	15(39.5%)	8(16.3%)		
无	23(60.5%)	41(83.7%)		
CD3 ⁺ T 细胞比例降低/例(%)			0.000	1.000
有	8(44.4%)	8(44.4%)		
无	10(55.6%)	10(55.6%)		
CD4 ⁺ T 细胞比例降低/例(%)			13.829	0.000
有	16(88.9%)	5(27.8%)		
无	2(11.1%)	13(72.2%)		
CD8 ⁺ T 细胞比例降低/例(%)			2.857	0.091
有	5(27.8%)	10(55.6%)		
无	13(72.2%)	8(44.4%)		
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值降低/例(%)			11.688	0.001
有	12(66.7%)	2(11.1%)		
无	6(33.3%)	16(88.9%)		

注: * 脑膜炎组和对照组均有 18 例患者行细胞免疫检查;统计量中,* 为 Z 值,余为 χ^2 值。

2.两组间 CT 征象的比较

脑膜炎组空洞、胸内淋巴结肿大的出现率均显著高于对照组(34.2% vs.10.2%;34.2% vs.8.2%),而晕征、充气支气管征的出现率显著低于对照组(18.4% vs.51.0%;23.7% vs.46.9%),差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。两组病灶分布、CT 分型、病灶数目、毛刺征、分叶征、胸膜牵拉征及胸腔积液的发生率差异均无统计学意义(P 均 >0.05 ,表 2,图 1、2)。

讨 论

在临床实践中,CM 起病隐匿、病情凶险,患者病死率较高,且有无 CM 的 PC 患者治疗方式不同,因此早诊早治是改善 CM 预后的关键。由于 CM 多系 PC 患者发展而来,本研究通过比较有无合并 CM 的 PC 患者的临床及 CT 特征,旨在为临床提供更多的信息

表 2 脑膜炎组与对照组 CT 征象的比较 [例(%)]

CT 征象	脑膜炎组 (n=38)	对照组 (n=49)	χ^2	P 值
病灶分布			0.499	0.480
单叶	22(57.9%)	32(65.3%)		
右肺上叶	7	5		
右肺中叶	0	0		
右肺下叶	8	12		
左肺上叶	2	7		
左肺下叶	5	8		
多叶	16(42.1%)	17(34.7%)		
单侧多个肺叶	0	5		
双侧多个肺叶	16	12		
CT 分型			4.619	0.099
I 型	19(50.0%)	35(71.4%)		
II 型	9(23.7%)	5(10.2%)		
III 型	10(26.3%)	9(18.4%)		
病灶数目			0.397	0.529
单发	13(34.2%)	20(40.8%)		
多发	25(65.8%)	29(59.2%)		
毛刺征			2.837	0.092
有	7(18.4%)	17(34.7%)		
无	31(81.6%)	32(65.3%)		
晕征			9.781	0.002
有	7(18.4%)	25(51.0%)		
无	31(81.6%)	24(49.0%)		
分叶征			0.009	0.923
有	12(31.6%)	15(30.6%)		
无	26(68.4%)	34(69.4%)		
空洞			7.517	0.006
有	13(34.2%)	5(10.2%)		
无	25(65.8%)	44(89.8%)		
充气支气管征			4.977	0.026
有	9(23.7%)	23(46.9%)		
无	29(76.3%)	26(53.1%)		
胸膜牵拉征			0.893	0.345
有	14(36.8%)	23(46.9%)		
无	24(63.2%)	26(53.1%)		
胸内淋巴结肿大			9.236	0.002
有	13(34.2%)	4(8.2%)		
无	25(65.8%)	45(91.8%)		
胸腔积液			0.226	0.634
有	6(15.8%)	6(12.2%)		
无	32(84.2%)	43(87.8%)		

以早期检出 CM。

本研究首先比较了脑膜炎组与对照组的临床特征,研究结果显示脑膜炎组免疫功能受损病史的发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义。分析原因可能为免疫功能受损患者的免疫力相对低下,当肺部有隐球菌感染时,难以产生强烈的细胞炎症反应并形成肉芽肿包裹病变,因此容易引起隐球菌的肺外蔓延和播散^[2]。在细胞免疫功能方面,笔者发现脑膜炎组 CD4⁺T 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值降低的发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。既往研究指出^[2],宿主免疫系统在对抗、清除隐球菌感染时起重要作用的是细胞免疫,尤其是 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞,它们可通过合成粒溶素对隐球菌起到杀伤作用。当患者的细胞免疫受损时,随着 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞比例的下降,隐球菌容易逃离免疫监视系统,继而播散至颅内引起 CM。Neal 等^[10]的研究表明 CD4⁺T 细胞在中枢神经系统中对隐球菌的清除起着关键作用,因此 CM 患者容易出现 CD4⁺T 细胞比例降低,与本研

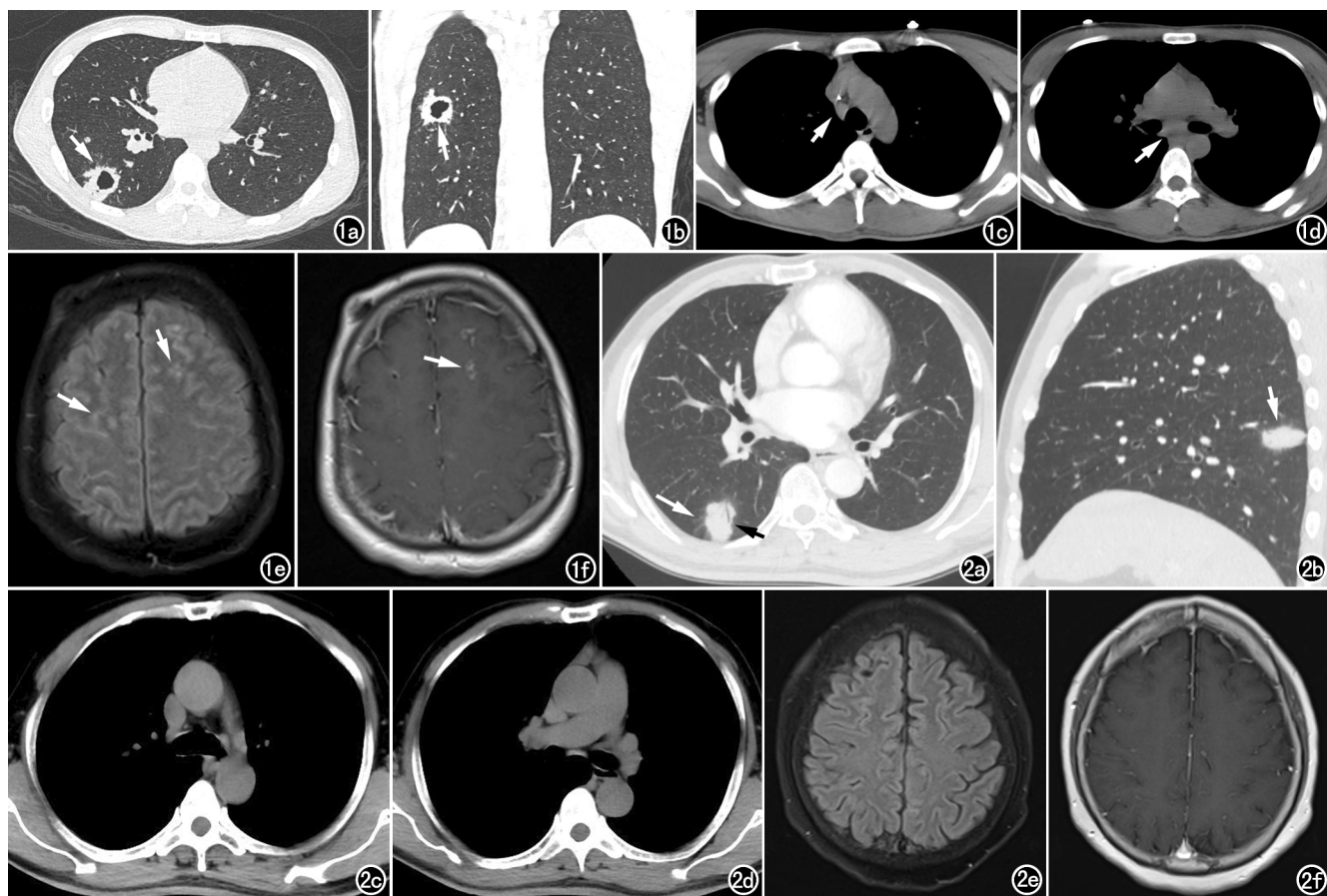


图 1 男, 23 岁, 隐球菌肺炎合并隐球菌脑膜炎。a) 横轴面 CT 肺窗示右肺下叶胸膜下见不规则结节影, 其内可见空洞形成(箭), 周围散在小结节影; b) 冠状面 CT 肺窗示右肺下叶见不规则结节影, 其内见空洞形成(箭); c) 横轴面 CT 纵隔窗示气管前淋巴结肿大(箭); d) 横轴面 CT 纵隔窗示隆突下淋巴结肿大(箭); e) 横轴面 T₂-FLAIR 示双侧额部多发脑膜增厚, T₂-FLAIR 信号增高(箭); f) 横轴面增强 T₁WI MRI 示病变呈明显强化(箭)。

图 2 男, 52 岁, 隐球菌肺炎。a) 横轴面 CT 肺窗示右肺下叶胸膜下见一类圆形结节影伴晕征(白箭)及充气支气管征(黑箭); b) 冠状面 CT 肺窗示右肺下叶胸膜下一类圆形结节影伴晕征(箭); c) 横轴面 CT 纵隔窗示气管隆突水平纵隔淋巴结未见肿大; d) 横轴面 CT 纵隔窗示肺动脉干水平纵隔淋巴结未见肿大; e) 横轴面 T₂-FLAIR 示颅内未见异常; f) 横轴面增强 T₁WI MRI 示颅内未见异常。

究结果相符。

本研究仔细分析并比较了脑膜炎组与对照组的 CT 征象, 发现脑膜炎组空洞、胸内淋巴结肿大的发生率均显著高于对照组, 而晕征、充气支气管征的发生率显著低于对照组, 差异均有统计学意义。空洞系病变组织发生坏死液化后经引流支气管排出并吸入气体后形成。本研究中, 脑膜炎组有 13 例患者出现空洞, 其中 10 例患者有免疫功能受损病史, 这提示空洞的形成可能与免疫功能状态有关^[11,12]。免疫功能低下患者淋巴细胞介导的免疫应答减弱, 淋巴细胞比例相对较低, 而中性粒细胞比例相对较高^[13,14], 所以病灶区域可能会有较多的中性粒细胞浸润^[15]。隐球菌感染时, 中性粒细胞作为损伤部位的炎性细胞, 它不仅可杀死病原体, 还会与其他细胞相互作用对机体产生影响。当中性粒细胞坏死后, 如果不能及时被巨噬细胞吞噬,

坏死细胞则会释放出大量嗜中性粒细胞弹性蛋白酶等有毒物质, 从而引起肺组织损伤及坏死形成, 继而出现空洞。本研究发现合并 CM 时, PC 的空洞直径多 ≥ 5 mm。此外, 笔者认为空洞形成的原因也可能与免疫功能低下时肺小血管更易受侵导致肺组织局部缺血坏死有关^[16]。有文献提出, PC 患者的晕征在病理上系肉芽肿周围的富含蛋白质及巨细胞的炎性渗出液^[5,17]。笔者推测合并 CM 患者的细胞免疫功能相对下降, 细胞炎性反应能力降低, 因而晕征的发生率亦较低, 这与严泓等^[15]、Ray 等^[17]的研究结果相仿。充气支气管征代表病灶内残存的支气管, 兰长青等^[18]学者指出, 与免疫功能异常的 PC 患者相比, 充气支气管征更多见于免疫功能正常者, 提示该征象的发生率亦与免疫功能状态有关。笔者推测免疫功能正常者肺间质受累往往较轻, 因而位于其内的肺血管受累亦较轻, 隐

球菌通过血行播散至颅内引起 CM 的几率也相应较低。胸内淋巴结肿大常见于各种炎症反应,淋巴系统作为机体的免疫系统之一,当机体免疫力下降时,病变容易累及肺门或纵隔淋巴结,引起胸内淋巴结肿大,与史兰萍等的报道相符^[19]。

本研究存在一定的局限性:首先,为单中心回顾性资料分析,可能会出现数据选择上的偏倚;此外,样本量较小。笔者将在后续研究中弥补以上不足。

综上所述,有无合并隐球菌脑膜炎的隐球菌肺炎患者的临床及 CT 特征存在差异。当隐球菌肺炎患者有免疫功能受损病史、细胞免疫功能异常、肺内病灶出现空洞且无晕征及充气支气管征、伴有胸内淋巴结肿大时需高度警惕隐球菌脑膜炎的发生,尽早筛查并及时调整治疗方案,从而改善患者预后。

参考文献:

[1] 何炳灵,邵世锋,肖洪,等.非免疫缺陷患者肺隐球菌病的临床特征及疗效分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2021,14(4):436-441.

[2] 童静植,桂贤华,陈露露,等.不同免疫状态的隐球菌肺炎患者外周血淋巴细胞亚群水平比较[J].临床肺科杂志,2021,26(6):836-841.

[3] 吴杰,单飞,邱建国,等.39 例非免疫缺陷病毒患者肺隐球菌病的 CT 表现[J].放射学实践,2016,31(6):495-500.

[4] 袁虹,胡志亮,许传军.艾滋病合并隐球菌性脑膜炎的临床与影像学特征[J].新发传染病电子杂志,2020,5(1):56-59.

[5] 卢蕾,陈佳.非免疫缺陷病毒患者肺隐球菌病的 CT 表现[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(1):87-89.

[6] 谷永杰,吴红科,陈楠.新型隐球菌肺炎患者的抗真菌治疗方案与药学监护[J].临床医学研究与实践,2022,7(25):47-51.

[7] 苏育琳,蓝远强.20 例新型隐球菌脑膜炎临床分析[J].临床医药文

献电子杂志,2020,7(6):72-73,85.

[8] Setianingrum F,Rautemaa-Richardson R,Denning DW.Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects [J].Med Mycol,2019,57(2):133-150.

[9] 温海.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.

[10] Neal LM,Xing E,Xu J,et al.CD4⁺T cells orchestrate lethal immune pathology despite fungal clearance during cryptococcus neoformans meningoencephalitis[J].MBio,2017,8(6):e01415-e01417.

[11] 顾仕红,林勇.免疫功能正常宿主肺隐球菌病 47 例回顾性分析[J].临床肺科杂志,2021,26(12):1794-1799.

[12] 陈相猛,段晓蓓,郝以秀,等.非艾滋病患者不同免疫状态肺隐球菌病临床和 CT 表现对比分析[J].放射学实践,2016,31(11):1047-1051.

[13] 曾庆球,王伟洪,童照威,等.肺结核患者肺部空洞形成与免疫及营养状态的相关性分析[J].中华临床感染病杂志,2021,14(5):358-363.

[14] Wang J,Dai YP,Liu J,et al.MTB-specific lymphocyte responses are impaired in tuberculosis patients with pulmonary cavities[J].Eur J Med Res,2017,22(1):4.

[15] 严泓,张乔安,俞张婷,等.非 HIV 肺隐球菌病组织病理与 CT 影像比对[J].临床与病理杂志,2022,42(2):280-287.

[16] 杨蕾,宋晓莉,秦晓峰,等.血管侵袭性肺曲霉菌病的 CT 表现[J].医学影像学杂志,2015,25(5):805-807,814.

[17] Ray A,Mittal A,Vyas S.CT Halo sign:a systematic review[J].Eur J Radiol,2020,124:108843.

[18] 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.

[19] 史兰萍,张东星,桂贤华,等.不同免疫状态肺隐球菌病患者临床特征分析[J].临床军医杂志,2021,49(2):143-144,147.

(收稿日期:2023-02-07 修回日期:2023-08-24)