



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.007

· 论著 ·

非 HIV 感染低淋巴细胞血症肺隐球菌病患者的临床特征分析

宗秋 贾林杰 马佳琪 余慕清 王宜 许淑云 赵建平 周敏

[摘要] **目的** 分析非 HIV 感染低淋巴细胞血症肺隐球菌病(PC)患者的临床特征。**方法** 根据外周血淋巴细胞计数正常范围低限值将 104 例 PC 患者分为低淋巴细胞组(32 例)与对照组(72 例),比较两组患者的一般临床资料、白蛋白水平、临床特征、影像学特征、治疗方式及预后情况。**结果** 临床特征方面,低淋巴细胞组年龄、头痛、肺外播散、中枢神经系统(CNS)受累比例均高于对照组,无症状比例低于对照组;影像学特征方面,低淋巴细胞组病灶类型为结节肿块型比例低于对照组,伴随征象为空洞及胸腔积液比例均高于对照组;治疗方式及预后方面,低淋巴细胞组手术+抗真菌及单抗真菌治疗、完全缓解及治疗有效比例均低于对照组,稳定及死亡比例均高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 低淋巴细胞的 PC 患者年龄大、临床症状多,容易发生肺外播散,影像学表现为结节肿块型的比例较低,出现空洞及胸腔积液的比例较高,预后较差。

[关键词] 肺隐球菌病; HIV 感染; 临床特征; 淋巴细胞; 播散

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

Analysis of clinical characteristics of pulmonary cryptococcosis in the non-HIV-infected patients with low peripheral blood lymphocyte count Zong Qiu*, Jia Linjie, Ma Jiaqi, Yu Muqing, Wang Yi, Xu Shuyun, Zhao Jianping, Zhou Min. * Department of Respiratory Diseases and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

[Abstract] **Objective** To analysis the clinical characteristics of pulmonary cryptococcosis(PC) in the non-HIV-infected patients with low peripheral blood lymphocyte count. **Methods** According to the low limit of normal lymphocyte count in peripheral blood, 104 PC patients were divided into low lymphocyte group(32 cases) and control group(72 cases). General clinical data, albumin levels, clinical features, imaging features, treatment methods and prognosis of the two groups were compared. **Results** In terms of clinical features, age, the proportion with headache, extrapulmonary transmission and central nervous system(CNS) involvement in low lymphocyte group were higher than that in control group, and the proportion of asymptomatic was lower than that in control group; In terms of imaging features, the proportion with nodular mass lesion type in low lymphocyte group was lower than that in control group, and the proportion with accompanying signs of cavity and pleural effusion were higher than those in control group; In terms of treatment and prognosis, the proportion with surgery + antifungal and monoclonal antifungal treatment, complete remission and effective treatment in low lymphocyte group were lower than those in control group, and the proportion of stable and dead were higher than those in control group($P < 0.05$). **Conclusion** PC patients with low lymphocyte count are relatively older and have more clinical symptoms. They are characterized by decreased rate of nodule or mass lesson and increased probability of cavities and pleural effusion as the imaging performance. Moreover, extrapulmonary dissemination is more likely to occur in patients with low lymphocyte count who have a poor prognosis.

[Key words] Pulmonary cryptococcosis; HIV infection; Clinical characteristics; Lymphocyte; Dissemination

肺隐球菌病(PC)是指经呼吸道吸入隐球菌孢子引起的急性、亚急性、慢性肺真菌病,主要致病菌是新

生隐球菌及格特隐球菌。在我国,PC 是仅次于肺念珠菌病和肺曲霉菌病的第三大肺真菌病^[1]。据国外研究报道,隐球菌感染多发生于 HIV 感染的患者,发生率为 11%^[2]。近年研究表明 PC 在非 HIV 感染患者中并非少见,2020 年国内一项前瞻性多中心研究结果表明,87.75% 的 PC 患者免疫状态均正常^[3]。PC 患者

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81700032)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科(宗秋、贾林杰、马佳琪、余慕清、王宜、许淑云、赵建平、周敏);连云港市第一人民医院呼吸与危重症医学科(宗秋)

通讯作者:周敏, E-mail: minzhou@tjh.tjmu.edu.cn

的临床特点及预后与机体的免疫状态有关,免疫受损的患者易发生播散感染,预后较差。而既往研究中 PC 患者免疫状态的分类多根据有无合并基础疾病,缺乏客观标准^[4]。宿主清除隐球菌起到主要作用的是细胞免疫,淋巴细胞在其中起重要作用,本研究旨在分析低淋巴细胞血症 PC 患者临床特征及预后。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科 2016 年 7 月~2022 年 6 月诊断为 PC 的患者 104 例。PC 诊断标准:必须同时符合以下两项:(1)具有肺部感染的临床(和)或影像学改变。(2)微生物学检查结果或组织病理学检查结果满足以下任一条件及以上:①血清隐球菌荚膜多糖抗原(sCrAg)阳性;②痰、肺泡灌洗液、血液、脑脊液、组织病理隐球菌涂片或培养阳性;③肺活检组织直接镜检发现隐球菌芽生酵母^[3]。排除标准:(1)年龄<18 岁;(2)HIV 感染;(3)合并有其他病原菌感染。本研究经华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会审核批准(TJ-IRB20220942)。

2. 方法

(1)一般临床资料和实验室检查结果收集:包括人口统计学资料、基础疾病、BMI 及组织病理学检查、sCrAg 检测、病原学检测、肺组织学活检标本培养、宏基因组二代测序(mNGS)结果、临床特征、外周血淋巴细胞计数、白蛋白水平及胸部高分辨率 CT(HRCT)检查结果(病灶分布、病灶类型、病灶数量、累及肺叶、伴随征象及误诊情况)。根据外周血淋巴细胞计数正常范围低限值($1.1 \times 10^9/L$)将 104 例患者分为低淋巴细胞组(32 例)和对照组(72 例)。

(2)治疗方式及预后:治疗方式包括抗真菌、手术、手术+抗真菌及自动出院。临床转归的评价时间为开始治疗后 12 周,参考文献^[5]评估疗效,并将临床转归分为有效(完全缓解、部分缓解)和无效(稳定、进展、死亡)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例和率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:104 例患者中男 68 例(65.4%),女 36 例(34.6%),男女比为 1.89:1,年龄 20~81 岁,平均年龄(48.9 ± 12.7)岁。38 例(36.5%)患者有基础疾病,其中糖尿病 17 例(16.3%)、慢性肾脏病 5 例(4.8%)、慢性肝病 14 例(13.5%)、甲状腺功能减退症 3 例(2.9%)、结缔组织病 4 例(3.8%)、使用激素或免疫抑制剂 9 例(8.7%)、活动性恶性肿瘤 2 例(1.9%)。79 例(76.0%)患者行组织病理学检查,其中经皮肺穿刺活检 45 例(43.3%)、胸腔镜手术 29 例(27.9%)、纤维支气管镜肺活检 4 例(3.8%)、开胸手术 1 例(1.0%)。68 例(65.4%)患者通过病理结果确诊。52 例(50.0%)患者行 sCrAg 检测,其中 48 例(46.2%)阳性。92 例患者行病原学检测,其中 60 例(57.7%)行痰培养,1 例(1.0%)阳性;35 例(33.7%)行肺泡灌洗液培养,3 例(2.9%)阳性;25 例(24.0%)行腰椎穿刺,11 例(10.6%)脑脊液培养阳性;7 例(6.7%)行血培养,3 例(2.9%)阳性;1 例(1.0%)皮肤分泌物培养阳性。20 例(19.2%)患者行肺组织学活检标本培养,10 例(9.6%)阳性。7 例(6.7%)患者行 mNGS,其中 2 例(1.9%)标本为活检肺组织,5 例(4.8%)标本为肺泡灌洗液;5 例(4.8%)结果为阳性。

2. 两组患者临床特征比较:低淋巴细胞组年龄、头痛、肺外播散、中枢神经系统(CNS)受累患者比例均高于对照组,无症状患者比例低于对照组($P < 0.05$)。其他临床特征两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3. 两组患者影像学特征比较:PC 患者的影像学表

表 1 两组患者临床特征比较[例,(%)]

组别	例数	男性	年龄[岁,($\bar{x} \pm s$)]	BMI ^a [kg/m ² , $M(P_{25}, P_{75})$]	无症状	咳嗽	咳痰	呼吸困难
低淋巴细胞组	32	20(62.5)	53.0 \pm 13.4	23.9(21.2,26.8)	6(18.8)	13(40.6)	7(21.9)	2(6.3)
对照组	72	48(66.7)	47.0 \pm 12.0	24.3(21.7,26.4)	30(41.7)	37(51.4)	24(33.3)	6(8.3)
$\chi^2/t/z$ 值		0.170	2.275	0.154	5.141	1.028	1.390	<0.001
P 值		0.680	0.025	0.877	0.023	0.311	0.238	>0.999
组别	例数	胸闷	咯血	发热	头痛	肺外播散	CNS 受累	白蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
低淋巴细胞组	32	5(15.6)	1(3.1)	10(31.3)	8(25.0)	11(34.4)	10(31.3)	41.1(36.5,44.6)
对照组	72	15(20.8)	2(2.8)	12(16.7)	2(2.8)	2(2.8)	2(2.8)	42.7(39.5,45.4)
$\chi^2/t/z$ 值		0.387	-	2.825	10.161	17.437	14.916	1.469
P 值		0.534	>0.999	0.093	0.001	<0.001	<0.001	0.142

注:^a:共统计 95 例有该变量的患者,9 例患者因轮椅或卧床未测身高或体重,其中低淋巴细胞 6 例,对照组 3 例

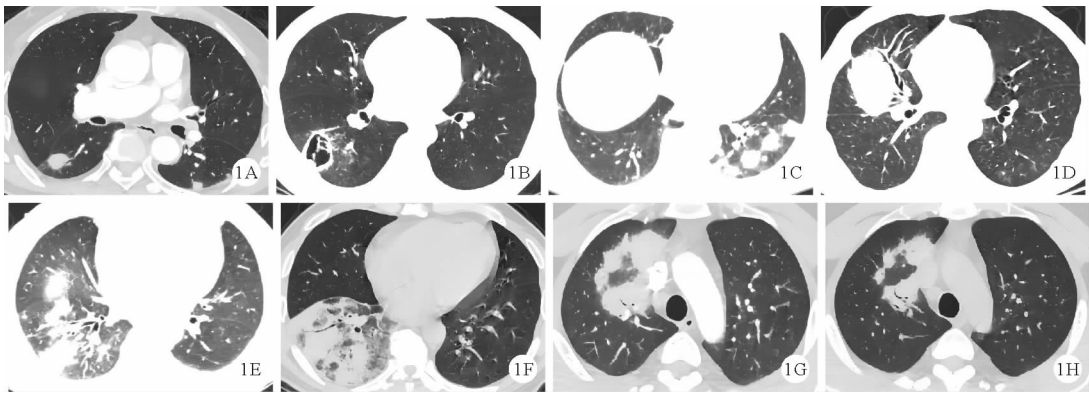


图 1 PC 患者的影像学表现(A:双肺胸膜下多发结节型;B:右下肺单发结节型,见空洞;C:左下肺胸膜下多发结节型;D:右上肺肿块型,见支气管充气征;E:右肺多发斑片影,炎性渗出型;F:右下肺实变影,见支气管充气征;G:右上肺上叶团块状软组织密度影;H:图 G 对应的患者经口服 2 周的氟康唑治疗后,复查病灶较前缩小,部分缓解)

表 2 两组患者影像学特征比较[例,(%)]

组别	例数	病灶分布				病灶类型			病灶数量		累及肺叶数量	
		左肺	右肺	双肺	外带	结节肿块型	炎性渗出型	混合型	单个	多个	单叶	多叶
低淋巴细胞组	32	8(25.0)	14(43.8)	10(31.3)	18(56.3)	16(50.0)	8(25.0)	8(25.0)	13(40.6)	19(59.4)	19(59.4)	13(40.6)
对照组	72	23(31.9)	30(41.7)	19(26.4)	48(66.7)	57(79.2)	8(11.1)	7(9.7)	32(44.4)	40(55.6)	47(65.3)	25(34.7)
χ^2 值		0.511	0.039	0.260	1.037	9.008	2.303	3.043	0.132		0.333	
P 值		0.475	0.843	0.610	0.309	0.003	0.129	0.081	0.717		0.564	

组别	例数	累及肺叶			伴随征象				误诊 ^b			
		上叶	中叶	下叶	支气管充气征	晕征	空洞	胸腔积液	结核	肿瘤	淋巴瘤	类风湿结节
低淋巴细胞组	32	16(50.0)	7(21.9)	24(75.0)	13(40.6)	8(25.0)	12(37.5)	6(18.8)	4(30.6)	9(69.2)	0(0)	0(0)
对照组	72	33(45.8)	13(18.1)	54(75.0)	24(33.3)	24(33.3)	11(15.3)	3(4.2)	4(13.8)	23(79.3)	1(3.4)	1(3.4)
χ^2 值		0.154	0.208	<0.001	0.514	0.722	6.352	4.258	0.757	0.101	—	—
P 值		0.694	0.648	>0.999	0.473	0.395	0.012	0.039	0.384	0.751	>0.999	>0.999

注:^b:共 42 例患者存在误诊,其中低淋巴细胞组 13 例,对照组 29 例

表 3 两组患者治疗方式及预后比较[例,(%)]

组别	例数	治疗方式				预后				
		单手术	手术 + 抗真菌	单抗真菌	自动出院	有效		无效		
						完全缓解	部分缓解	稳定	进展	死亡
低淋巴细胞组	32	2(6.3)	2(6.3)	27(84.4)	1(3.1)	4(22.2)	6(33.3)	4(22.2)	1(5.6)	3(16.7)
对照组	72	3(4.2)	23(31.9)	44(61.1)	2(2.8)	26(54.2)	21(43.8)	1(2.1)	0(0)	0(0)
χ^2 值		<0.001	8.010	5.535	—	5.388	0.588	4.979	—	—
P 值		>0.999	0.005	0.019	>0.999	0.020	0.443	0.026	0.273	0.018

现见图 1。低淋巴细胞组病灶类型为结节肿块型患者比例低于对照组,伴随征象为空洞及胸腔积液患者比例均高于对照组($P < 0.05$)。其他影像学特征两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

4. 两组患者治疗方式及预后比较:所有患者中 3 例(2.9%)自动出院回当地医院诊治,30 例(28.8%)转胸外科手术治疗,其中 5 例(4.8%)行单独手术治疗,25 例(24.0%)手术后口服抗真菌药物治疗。71 例(68.3%)单纯接受抗真菌药物治疗。66 例(63.5%)患者在我院进行 12 周的治疗和随访,57 例(86.4%)治疗有效,其中 30 例(45.5%)获得完全缓解,27 例(40.9%)获得部分缓解,9 例(13.6%)治疗无效。低淋巴细胞组

手术 + 抗真菌及单抗真菌治疗、完全缓解患者比例均低于对照组,稳定及死亡患者比例均高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。低淋巴细胞组治疗有效患者比例显著低于对照组(55.6%比97.9%, $P < 0.001$)。

讨 论

隐球菌为环境腐生菌之一,经呼吸道吸入是致病的主要途径,也可通过皮肤、消化道等途径致病,播散到全身其他器官。淋巴细胞在宿主清除隐球菌中起重要作用,隐球菌感染机体后,吞噬细胞及树突状细胞将抗原提呈至 T 细胞,从而激活细胞免疫应答,发生播散性感染与患者的免疫状态有关^[2]。Ding 等^[6]研究

亦发现低 CD4⁺T 细胞组患者发生播散性隐球菌感染的比例及死亡率更高。外周血淋巴细胞亚群计数操作繁琐且费用较高,在国内很多医院仍未开展,本研究旨在分析低淋巴细胞血症 PC 患者的临床特征及预后。

本研究结果发现超过 1/3 的 PC 患者临床无症状,近 2/3 的 PC 患者有临床症状,但无明显特异性,如咳嗽、咳痰、胸闷、发热及呼吸困难等,这与既往研究报道一致^[7]。PC 的临床表现与患者的免疫状态有关,免疫功能正常的患者约一半可无症状,免疫功能低下的患者症状多且重^[7-8]。本研究亦发现低淋巴细胞组年龄及无症状患者比例显著低于对照组,头痛及肺外播散患者比例显著高于对照组。淋巴细胞反映宿主免疫状态,其水平亦可反映机体营养状态,本研究比较了两组患者 BMI 及白蛋白水平,结果显示差异并无统计学意义。隐球菌具有嗜神经性,淋巴细胞功能受损影响机体对隐球菌的清除,CNS 亦常受累,临床表现为头痛、发热、呕吐等,是隐球菌感染患者的主要死亡原因^[9]。本研究 12 例 PC 患者有 CNS 受累,低淋巴细胞组 CNS 受累患者比例显著高于对照组。因此,对于有头痛、低淋巴细胞计数的 PC 患者应尽快明确有无 CNS 受累,及早干预,改善预后。

本研究中 PC 患者病灶多累及单侧肺,右肺较左肺多见,以单个肺叶受累为主,病灶位置大多分布在肺外带,病变类型以结节肿块型多见,这与既往研究结果一致^[10]。PC 患者的影像学表现亦和免疫状态相关。本研究中对对照组病灶表现为结节肿块型的患者比例显著高于低淋巴细胞组,这与 He 等^[11]的研究结果一致,但 Xie 等^[12]的研究发现免疫正常和免疫受损患者中结节肿块型比例比较差异无统计学意义,这可能与其将有基础疾病定义为免疫受损有关。淋巴细胞减少的 PC 患者无法形成完整的肉芽肿病变,不能抑制隐球菌的增殖,从而破坏肺部结构,并导致病原体的播散,CT 易为炎性渗出型表现^[13]。曾有研究表明免疫抑制的 PC 患者 CT 上病灶出现空洞比例显著较高^[7,14],与本研究结果一致。免疫正常的 PC 患者易误诊为肿瘤,而免疫受损的患者易误诊为结核^[8]。本研究中 42 例患者影像学诊断时存在误诊,最常被误诊为肿瘤和结核,但是两组间误诊情况比较并不存在统计学差异,这可能与样本量小有关。

sCrAg 检测在 PC 的诊断中具有较高价值,敏感性和特异性均较高^[2]。近年来,肺泡灌洗液或肺穿刺组织行 mNGS 检测可作为 PC 诊断的辅助方法。非 HIV 感染 PC 患者总体预后较好,病死率较低^[7,15]。本研究中 86.4% 的患者治疗有效,13.6% 治疗无效,且低淋巴细胞组治疗有效患者比例显著低于对照组,这与低

淋巴细胞组 PC 患者更易出现肺外播散相关。抗真菌是隐球菌感染的主要治疗,本研究中近 1/3 的 PC 患者采用了手术切除治疗,且对照组比例显著高于低淋巴细胞组,采取手术治疗患者多为单发病灶。因此对于单发肺部病变的患者,应结合包括 sCrAg 检测、mNGS 在内的无创诊断试验,分析有无 PC 诊断可能,谨慎选择手术有创治疗,减少患者创伤。

本研究仍存在一定的不足:(1)为单中心、小样本回顾性研究,研究对象存在选择偏倚。(2)患者完成随访比例较低。未来还需要开展更大样本量、多中心、前瞻性的研究探讨低淋巴细胞血症 PC 患者的预后。

PC 患者的临床表现无特异性及影像学表现多样,常易误诊,临床上应结合 sCrAg、mNGS 等多种简便无创检查尽早明确诊断。低淋巴细胞血症的 PC 患者年龄更大、临床症状更多,容易发生肺外播散,CT 表现为结节肿块型比例较低,合并空洞及胸腔积液的比例较高,预后较差。

参 考 文 献

- [1] 谷雷,文文,赖国祥.肺隐球菌病诊治进展[J].中华医学杂志,2020,100(4):317-318.
- [2] Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects[J]. Med Mycol, 2019, 57(2):133-150.
- [3] 陈良安,余丹阳,梁志欣,等.中国 HIV 阴性宿主肺隐球菌病前瞻性多中心临床研究[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(1):14-27.
- [4] 汪群智,郭安,盛美玲.免疫抑制和非免疫抑制患者肺隐球菌病临床特征分析[J].中国全科医学,2017,20(15):1839-1844.
- [5] 中国医师协会血液科医师分会,中国侵袭性真菌感染工作组.血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J].中华内科杂志,2020,59(10):754-763.
- [6] Ding Y, Li P, He Q, et al. The CD4(+) T-lymphocyte count is an important predictor for the prognosis of cryptococcosis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(5):897-904.
- [7] Liu K, Ding H, Xu B, et al. Clinical analysis of non-AIDS patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis[J]. J Thoracic Dis, 2016, 8(10):2813-2821.
- [8] Qu J, Zhang X, Lu Y, et al. Clinical analysis in immunocompetent and immunocompromised patients with pulmonary cryptococcosis in western China[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):9387.
- [9] 郑宜翔,全俊.隐球菌脑膜炎的临床特点[J].临床内科杂志,2017,34(11):729-733.
- [10] Liang L, Cong P, Wang Y, et al. Clinical and Radiological Features of Patients With Pulmonary Cryptococcosis in a Hospital of North China[J]. Cureus, 2020, 12(5):e8061.
- [11] He Q, Ding Y, Zhou W, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis among patients with different levels of peripheral blood CD4+ T lymphocyte counts[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):768.
- [12] Xie L, Chen Y, Liu S, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of CT findings in immunocompetent and immunocompromised patients[J]. Acta Radiol, 2015, 56(4):447-453.
- [13] Firacative C, Gressler AE, Schubert K, et al. Identification of T helper (Th)1- and Th2-associated antigens of Cryptococcus neoformans in a murine model of pulmonary infection[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):2681.
- [14] Hu Y, Ren S, Xiao P, et al. The clinical and radiological characteristics of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised patients[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1):262.
- [15] Tashiro H, Haraguchi T, Takahashi K, et al. Clinical impact of advanced chronic kidney disease in patients with non-HIV pulmonary cryptococcosis[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1):116.

(收稿日期:2023-08-04)

(本文编辑:余晓曼)