



电子、语音版

·论著·

长程脑室外引流治疗艾滋病合并 新型隐球菌性脑膜炎颅高压

陈思¹, 唐忠¹, 苏丞¹, 张圣坤¹, 张铭芙¹, 李平¹, 赵方², 张海涛², 初明¹

1. 深圳市第三人民医院/南方科技大学附属第二医院神经外科, 广东 深圳 518112

2. 深圳市第三人民医院/南方科技大学附属第二医院感染免疫科, 广东 深圳 518112

摘要:目的 探讨长程脑室外引流术在艾滋病(AIDS)合并新型隐球菌性脑膜炎(CM)颅高压患者中的临床疗效及安全性。方法 选取2022年11月至2025年3月于深圳市第三人民医院接受治疗的50例AIDS合并CM颅高压患者为研究对象,按照随机数表法分为观察组(长程脑室外引流术)和对照组(传统脑室外引流术),各25例。所有患者均接受标准抗真菌、抗AIDS治疗,并进行相应的颅内压监测。比较两组患者的临床疗效和并发症发生情况(颅内感染、出血、引流管渗液等)。结果 观察组的总有效率96.00%,对照组的总有效率80.00%,两者比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组的并发症发生率低于对照组(4.00% vs. 36.00%, $P=0.013$),其中颅内感染、出血及引流管渗液的发生率均低于对照组。结论 长程脑室外引流术在AIDS合并CM颅高压患者中的应用具有较好的安全性,可有效降低术后并发症发生率,并能减少手术次数,维持颅内压正常稳定,值得临床应用推广。**关键词:**长程脑室外引流;艾滋病;新型隐球菌性脑膜炎;颅高压

中图分类号:R651.11

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.03.002

Clinical efficacy and safety of long-term external ventricular drainage in treatment of AIDS patients with cryptococcal meningitis and intracranial hypertension

CHEN Si¹, TANG Zhong¹, SU Cheng¹, ZHANG Shengkun¹, ZHANG Mingfu¹, LI Ping¹, ZHAO Fang², ZHANG Haitao², CHU Ming¹

1. Department of Neurosurgery, Shenzhen Third People's Hospital/The Second Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518112, China

2. Department of Infection and Immunology, Shenzhen Third People's Hospital/The Second Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518112, China

Corresponding author: TANG Zhong, Email: zhongtang999@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of long-term external ventricular drainage in AIDS patients with cryptococcal meningitis (CM) and intracranial hypertension. **Methods** A total of 50 AIDS patients with CM and intracranial hypertension who were treated in Shenzhen Third People's Hospital from November 2022 to March 2025 were enrolled as subjects, and they were randomly divided into observation group (long-term external ventricular drainage) and control group (traditional external ventricular drainage), with 25 patients in each group. All patients received standard antifungal and anti-AIDS treatment and intracranial pressure monitoring. The two groups were compared in terms of clinical outcome and complications (intracranial infection, bleeding, and drainage tube leakage). **Results** There was no significant difference in overall response rate between the observation group and the control group (96.00% vs 80.00%, $P>0.05$). Compared with the control group, the observation group had a significantly lower incidence rate of complications than the

基金项目:深圳市“三名工程”医学团队项目(SZSM202311033);Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM202311033);深圳市高水平医院建设专项。

收稿日期:2025-03-26;修回日期:2025-06-11

通信作者:唐忠(1968—),男,主任医师,博士,从事神经外科临床科研治疗工作。Email:zhongtang999@163.com。

control group (4.00% vs 36.00%, $P = 0.013$), as well as significantly lower incidence rates of intracranial infection, bleeding, and drainage tube leakage. **Conclusion** Long-term external ventricular drainage has good safety in AIDS patients with CM and intracranial hypertension and can effectively reduce the incidence rate of postoperative complications and the number of surgeries and maintain a normal and stable intracranial pressure, and therefore, it holds promise for clinical application.

Keywords: long-term external ventricular drainage; AIDS; cryptococcal meningitis; intracranial hypertension

新型隐球菌是世界卫生组织发布的《真菌优先病原清单》中排名第一的真菌病原体,是一种全球分布的机会性真菌病原体,主要来源于环境,可导致危及生命的隐球菌病。在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者中,新型隐球菌性脑膜炎(cryptococcal meningitis, CM)的病死率为41%~61%^[1]。CM是隐球菌引起的一种常见且严重的机会性感染,主要感染HIV患者^[2]。据估计,全球每年因CM死亡的人数为18.1万。目前治疗CM的金标准是使用两性霉素B联合氟胞嘧啶进行诱导治疗,之后予氟康唑巩固和维持治疗^[3]。尽管进行了抗真菌治疗,但CM患者的治疗效果仍不理想,尤其是在低资源地区,2周病死率约为20%,10周病死率约为35%^[4]。CM患者的高病死率令人瞩目,亟须开发新的治疗方法以提高生存率。在HIV感染患者中,CM可引起脑膜和脑室炎症,导致脑积水和颅内压升高,是其主要死亡原因。传统脑室外引流术(extra ventricular drainage, EVD)通过建立颅内-体外的脑脊液引流通道,有助于快速降低颅内压和减少脑积水,笔者亦有应用,但

可能需多次手术。传统EVD多用于短期急救性引流,通常置管时间较短,易引发引流管感染等并发症,尤其在免疫功能低下的HIV感染者中,术后感染风险更高^[5]。长程脑室外引流在长时程控制颅内压及降低术后颅内感染方面具有的优势,近年来越来越受到学者的重视。但在艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)合并CM患者中的应用相关文献和研究尚少,系统研究尚未见报道。因此研究并评估这一治疗方法在该类患者中的疗效具有重要的临床研究价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2022年11月至2025年3月于深圳市第三人民医院接受治疗的50例AIDS合并CM患者为研究对象,按照随机数表法分为观察组和对照组,各25例患者。观察组,男性16例,女性9例;平均年龄(39.16±8.52)岁;对照组,男性18例,女性7例;平均年龄(37.68±7.10)岁;两组患者在性别、年龄、CD4⁺T淋巴细胞计数等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床资料的比较

组别	性别/例		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	传播途径/例		CD4 ⁺ T淋巴细胞计数 (个/ $\mu\text{L}, \bar{x} \pm s$)
	男	女			性传播	其他	
观察组($n=25$)	16	9	39.16±8.52	20.16±1.97	20	5	57.40±11.21
对照组($n=25$)	18	7	37.68±7.10	20.91±1.58	17	8	54.96±11.50
χ^2/λ 值	0.368		0.667	-1.485	0.936		0.760
P 值	0.544		0.508	0.144	0.333		0.451

纳入标准:①根据中国艾滋病诊疗指南(2024版)中的诊断标准^[6],患者确诊为AIDS;②患者符合CM的诊断标准,脑脊液标本墨汁染色后镜检阳性或CR Ag检测存在隐球菌抗原^[7];③首次腰椎穿刺脑脊液检查压力 $>250\text{mmH}_2\text{O}$,存在颅内高压;④患者或其家属同意并签署知情同意书。排除标准:①经脱水、降低颅内压治疗后迅速缓解症状并控制颅内高压患者。②存在脑室外引流治疗禁忌证者。本研究经深圳市第三人民医院医学伦理委员会批准(编号:2022-146号)。

1.2 治疗方法

1.2.1 CM的治疗

所有患者在抗病毒治疗的基础上接受抗隐球菌

治疗。治疗方案为:诱导期采用两性霉素B脱氧胆酸盐(AmB-D)[0.5~1.0 mg/(kg·d)]联合5-氟胞嘧啶[100 mg/(kg·d)],疗程 ≥ 2 周。诱导期抗隐球菌治疗的疗程根据患者病情遵循个体化原则,重型病例疗程适当延长。不能耐受高剂量[0.7~1.0 mg/(kg·d)]AmB-D的病例,采取中等剂量[0.4~0.7 mg/(kg·d)]AmB-D并延长疗程到 ≥ 4 周。巩固期采取氟康唑(800 mg/d)治疗,疗程 ≥ 8 周。维持期采用氟康唑(200 mg/d)治疗1年以上^[7]。

1.2.2 手术方式

对照组采取传统EVD,具体操作:准备脑室引流管,在患者的头皮上标记额角脑室穿刺点,术区标准消毒。标定穿刺点后,进行头皮切开,显露颅骨。使用电钻在颅

骨上打孔,大小与引流管的直径相符。随后使用双极电凝止血,通过硬脑膜切开暴露脑室。脑室端引流管通过额角穿刺插入脑室,深度控制在5.5 cm左右,脑室引流管在头皮下潜行5 cm引出。

观察组采用长程脑室外引流术,具体操作:准备脑室端引流管、腹部端引流管、连接器等工具。设计合适的穿刺路径,在患者的头皮上标记额角脑室穿刺点,术区标准消毒。标定穿刺点后进行头皮切开,显露颅骨。使用电

钻在颅骨上打孔,随后使用双极电凝止血,脑室端引流管通过额角穿刺插入脑室,深度控制在5.5 cm左右,以确保引流管的稳定放置。引流管置入后通过临时夹闭操作,避免脑脊液过早引流。使用通条将脑室端引流管穿行至耳后,再通过耳后皮下隧道将腹部端引流管导至腹部。采用两通道接头连接脑室端和腹部端导管,腹部端导管从剑突下5 cm处导出并固定,头皮各切口逐层缝合。所有手术均由同一治疗团队高年资医师实施。



图1 患者手术过程及术后示意图

1.3 术后管理

术后密切监控患者的生命体征及神经功能变化。术后第1天复查头部CT,随后每隔2周进行头部CT及夹闭引流管24 h后腰穿测颅内压,并行脑脊液常规和生化检查、墨汁染色涂片及真菌培养,观察脑室系统变化并排除穿刺通道出血,监测有无新发颅内感染;根据脑室系统的情况调整引流瓶的高度,确保脑脊液流出量维持在200 mL/24 h左右。术后定期换药,观察伤口愈合情况,如发现脑脊液漏或感染迹象,及时拔除引流管,并行对侧脑室外引流及抗感染治疗。整个过程中密切监控引流情况、神经功能及免疫状态,减少并发症的发生。

1.4 评估指标

①疗效评价,临床治愈:症状消失,脑脊液隐球菌培养连续2次阴性(间隔 ≥ 7 d),平卧位颅内压 ≤ 180 mmH₂O;好转:症状好转,脑脊液隐球菌培养阴性,平卧位颅内压 < 250 mmH₂O;无效:症状持续,平卧位颅内压 ≥ 250 mmH₂O脑脊液隐球菌培养阳性,总有效率(%)=(临床治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$;②并发症发生情况,记录颅内感染、出血、引流管渗液等并发症发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析。计量资料符合正态分布方差齐性的用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗及随访情况

观察组引流时间14~84 d,平均35.35 d,均只行1次手术;对照组20例患者引流时间为14~75 d,平均35.45 d,平

均行2.39次手术。两组患者50例,对照组3例死亡失访。对照组剩余22例平均随访9.22个月,平均随访5.5次,21例门诊随访,无头痛、呕吐等颅高压症状,1例患者再次入院复查,腰穿压力颅内压 ≥ 250 mmH₂O,无感染。观察组25例平均随访9.08个月,平均随访5.52次,24例门诊随访,无头痛、呕吐等颅高压症状,1例患者再次入院复查,腰穿压力颅内压 ≥ 250 mmH₂O,无感染。

2.2 两组患者临床疗效的比较

观察组的总有效率96.00%与对照组的80.00%比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组患者临床疗效的比较

组别	总例数	临床治愈	好转	无效	总有效率
观察组	25	20	4	1	96.00%
对照组	25	16	4	5	80.00%
χ^2 值					1.705
P 值					0.192

2.3 两组患者并发症发生情况的比较

干预后观察组颅内感染、出血、引流管渗液等并发症的总发生率4.00%低于对照组的36.00%($P < 0.05$),见表3。

表3 两组患者并发症发生情况的比较

组别	颅内感染/例	出血/例	引流管渗液/例	总发生率
观察组($n=25$)	1	0	0	4.00%
对照组($n=25$)	5	1	3	36.00%
χ^2 值				6.125
P 值				0.013

3 讨论

CM是HIV感染者常见的机会性感染,临床治疗仍以抗真菌药物为核心。然而,病情严重者常伴有顽固性颅高压,难以通过单纯的抗真菌治疗控制,成为影响患者预后的关键因素之一^[8-9]。研究表明,50%~75%的AIDS合并CM患者会出现颅高压,是导致其早期死亡和认知后遗症的重要原因^[10-12]。CM患者的嗜睡、意识改变、人格变化等症状与颅内压升高相关,晚期HIV感染者中此类症状可能由脑脊液流出道阻塞引起^[13]。ICP升高可表现为头痛、呕吐、视盘水肿、意识混乱、视力下降等^[14-15]。尽管头痛和神经系统症状的发生率与脑脊液初压升高相关,但部分患者可能在无明显症状下出现颅高压^[16]。甘露醇、呋塞米等药物对AIDS合并CM患者的颅高压作用有限,患者仍可能因持续性脑脊液循环障碍而出现脑疝、意识障碍甚至死亡。因此,如何在抗真菌治疗的基础上有效降低颅内压,成为改善AIDS合并CM患者预后的关键。

传统EVD与脑室腹腔分流术是AIDS合并CM患者颅高压的常用治疗手段,但因隐球菌脑膜炎治疗周期长,且HIV感染者免疫系统存在缺陷,传统脑室引流管长时间留置感染风险高,而脑室腹腔分流则易引起腹腔感染,在HIV感染者群体中的应用受到一定限制,既往的研究亦证实了这一点^[17-19]。另两种治疗AIDS合并CM患者颅高压的方法是腰椎穿刺术(lumbar puncture, LP)与腰大池引流术(lumbar drainage, LD)。前者需多次穿刺,具有高侵入性,且需专业人员实施^[20]。我国的一项前瞻性非随机干预研究评估了LP与LD在AIDS合并CM患者中颅高压的疗效^[21]。结果显示,LD组2周时脑脊液隐球菌清除率高于LP组,但其穿刺部位局部感染的发生率更高。传统EVD主要用于短期缓解颅高压,然由于引流管皮下潜行隧道短,出口位于头部,毛发的生长导致引流管难以固定维护,易导致细菌或真菌逆行感染。研究过程中对照组为避免感染风险,一般置管14d后需拔除引流管后于对侧重新置管,导致患者手术次数增加,进而手术感染、出血风险增加。本研究对照组中有16例患者行2次手术,8例患者行3次手术。对照组多次手术也可能成为新的颅内感染风险点,尤其在免疫功能低下的AIDS合并CM患者中,频繁操作更可能诱发继发性颅内感染。相比之下,长程脑室外引流术增加了皮下潜行隧道,能避免毛发生长引流管维护固定困难及减少细菌等微生物沿管道逆行感染风险的同时,持续缓解颅高压,可维持数月之久,从而可减少手术次数^[22]。此外,通过利用皮下隧道将引流管远端固定于腹腔,使得引流管的长期存留成为可能,有助于减少颅内感染、出血及引流管相关并发症^[23-24]。本研究中,所有观察组患者均只行1次手术,避免了多次脑室钻孔手术的风险,亦减轻了患者的痛苦及经济负担,同时也避免了永久分流手术和腹膜炎的发生。

研究表明,CM患者的颅高压不仅与脑脊液分泌增加有关,还与脑室系统的炎症和粘连有关^[25]。长程引流能够长期维持适当的脑脊液排放,减少脑室系统的粘连和纤维化进展,有助于改善脑积水。此外,传统脑室外引流可能导致脑脊液排放速度过快,增加脑疝及脑灌注不足的风险^[8]。长程引流通过更稳定的引流实现缓慢而持续的颅内压调节,可以减少颅内压波动带来的神经损伤。本研究未见观察组患者出现因引流过快而导致的严重并发症,提示该方法在维持颅内压力稳定性方面具有优势。

本研究具有一些局限性。样本量相对较少,且所有病例均来源于单一医疗机构。虽然研究结果显示长程脑室外引流组在治疗AIDS合并CM颅高压效果上具有更高的趋势,但由于样本量不足,该差异未达到统计学意义。未来需要扩大样本量,开展多中心、大规模随机对照研究以提高统计学效能。

总之,长程脑室外引流术在治疗AIDS合并CM伴颅高压患者的应用中能够长时间控制颅内压,降低术后颅内感染、出血等并发症的发生率,减少患者手术次数,安全、有效且经济,是一种值得临床应用推广的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] ZHAO YB, YE LX, ZHAO FJ, et al. *Cryptococcus neoformans*, a global threat to human health[J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1): 20.
- [2] HUANG YF, ZHANG YQ, YANG SS, et al. Epidemiology of cryptococcal meningitis and fluconazole heteroresistance in *Cryptococcus neoformans* isolates from a teaching hospital in southwestern China[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(8): e0072524.
- [3] PERFECT JR, DISMUKES WE, 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.
- [4] MOLLOY SF, KANYAMA C, HEYDERMAN RS, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(11): 1004-1017.
- [5] 解东成, 陈红伟, 王圣杰, 等. 改良脑室外引流术治疗重症结核性脑膜炎并难治性脑积水的初步探讨[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(8): 720-724.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2024版)[J]. *中华传染病杂志*, 2024, 42(5): 257-284.
- [7] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 陈耀凯, 李太生, 等. 艾滋病合并隐球菌病诊疗专家共识(2024年更新版)[J]. *中国艾滋病性病*, 2024, 30(5): 447-458.
- [8] STEVENS AR, GILBODY H, GREIG J, et al. Cerebrospinal fluid diversion for refractory intracranial hypertension in traumatic brain injury: a single center experience[J]. *World Neurosurg*, 2023, 176: e265-e272.

- [9] TEMFACK E, RIM JJB, SPIJKER R, et al. Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with human immunodeficiency virus: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(7): 1268-1278.
- [10] WIRTH F, DE AZEVEDO MI, PILLA C, et al. Relationship between intracranial pressure and antifungal agents levels in the CSF of patients with cryptococcal meningitis[J]. *Med Mycol*, 2018, 56(3): 257-262.
- [11] BICANIC T, BROUWER AE, MEINTJES G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures[J]. *AIDS*, 2009, 23(6): 701-706.
- [12] 代丽丽, 李威, 胡海军, 等. 艾滋病并发隐球菌脑膜炎 14 例临床分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12(3): 222-225.
- [13] FRANCO-PAREDES C, WOMACK T, BOHLMAYER T, et al. Management of *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(3): 348-355.
- [14] EL-ATOUM M, HARGARTEN JC, PARK YD, et al. Persistent neurological symptoms and elevated intracranial pressures in a previously healthy host with cryptococcal meningitis[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 407.
- [15] MEYA DB, WILLIAMSON PR. Cryptococcal disease in diverse hosts[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(17): 1597-1610.
- [16] GRAYBILL JR, SOBEL J, SAAG M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(1): 47-54.
- [17] DEMAILLY Z, DERREY S, GUEIT I, et al. External ventricular drainage for intracranial hypertension syndrome complicating influenza-associated encephalitis[J]. *Neurochirurgie*, 2020, 66(1): 70-71.
- [18] NAWABI NLA, STOPA BM, LASSARÉN P, et al. External ventricular drains and risk of freehand placement: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 231: 107852.
- [19] 陈思, 唐忠, 彭巧丽, 等. 脑室腹腔分流治疗艾滋病合并新型隐球菌脑膜炎效果分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(3): 271-273.
- [20] LENFELDT N, KOSKINEN LOD, BERGENHEIM AT, et al. CSF pressure assessed by lumbar puncture agrees with intracranial pressure[J]. *Neurology*, 2007, 68(2): 155-158.
- [21] XU XL, ZHAO T, HUANG YQ, et al. Therapeutic lumbar puncture and lumbar drainage: which is more effective for the management of intracranial hypertension in HIV patients with cryptococcal meningitis? Results of a prospective non-randomized interventional study in China[J]. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38(5): 803-810.
- [22] 张圣坤, 唐忠, 陈启富, 等. 长程、长时间持续脑室外引流术治疗脑室出血伴脑积水的疗效[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2024, 29(4): 209-213.
- [23] 陈启富, 张圣坤, 廖广生, 等. 长程脑室外引流术治疗结核性脑膜炎合并脑积水的临床效果[J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(11): 1187-1192.
- [24] 毕长龙, 兰松, 罗湘颖, 等. 长程皮下通道脑室外引流技术在重型颅脑损伤术后泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染治疗中的应用研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(1): 4-8.
- [25] ALANAZI AH, ADIL MS, LIN XR, et al. Elevated intracranial pressure in cryptococcal meningoencephalitis: examining old, new, and promising drug therapies[J]. *Pathogens*, 2022, 11(7): 783.

责任编辑:王荣兵