

肺隐球菌病临床研究进展

陈小琦¹ 赵明栋²

1. 三峡大学, 湖北 宜昌 443000

2. 宜昌市第二人民医院呼吸与危重症医学科, 湖北 宜昌 443000

摘要: 隐球菌被世界卫生组织列为真菌重点病原体之首, 全球范围内对人类健康构成严重威胁。肺隐球菌病主要由呼吸道传播, 可扩散至脑、血液等部位, 隐球菌脑膜炎是主要致死并发症。近年来, 肺隐球菌病发病率不断上升, 因症状和影像学表现不典型, 常被误诊为肺炎、肺癌、结核等, 导致高病死率。本文综述其诊疗进展, 目的是加深临床医生对该病的认识, 并利于早期诊断及治疗, 提高医学水平。

关键词: 隐球菌; 肺疾病; 诊断学; 治疗学

肺隐球菌病 (pulmonary cryptococcosis, PC) 是一种全球性侵袭性真菌病, 主要通过吸入气溶胶化的隐球菌孢子引发肺部感染。隐球菌具有嗜神经性, 可导致脑膜炎, 常伴严重后遗症和高死亡率^[1]。为克服 PC 诊断难, 后期治疗效果不理想、并发症重、预后差等难题, 也为更好地实现早诊断、早治疗并降低病死率的目的, 本文系统阐述了隐球菌感染的好发人群、临床表现、诊断方法及治疗策略的最新相关研究报道, 旨在最大程度上减轻患者病痛并改善预后。

1 病原学

隐球菌属广泛存在于自然界, 目前已鉴定 37 个物种, 临床多以新生隐球菌和格特隐球菌是主要致病类型。新生隐球菌又分为新生变种和格鲁比变种, 后者多见, 常存在于鸽粪。新生隐球菌主要感染免疫功能不全者, 易播散至脑部引发脑膜炎。格特隐球菌多见于植被, 主要感染免疫功能正常者, 通常表现为肺部感染, 较少引发脑膜炎, 可能与宿主血液中的某些因素抑制其向大脑传播有关^[2]。根据隐球菌荚膜多糖的抗原性, 又可将新生隐球菌和格特隐球菌分成不同的血清亚型, 并细化为不同的基因型^[3]。

2 隐球菌侵入宿主后存活到致病

隐球菌感染通过吸入感染性颗粒发生, 使得孢子可在肺部发芽并引发疾病。吸入后, 隐球菌需在肺部存活并逃避免疫反应。肺泡巨噬细胞负责吞噬微生物, 同时淋巴细胞 (如 CD4、CD8) 和树突状细胞也被募集到肺部。肺表面活性剂不仅维持胸膜张力, 其蛋白质还具有抗微生物特性。在这种复杂的环境中, 隐球菌能在肺部顺利存活和致病依赖于三个关键过程: 适应宿主环境、毒力因子的产生和免疫逃避机制。

(1) 适应宿主环境: 隐球菌通过代谢重排和信号通路 (如 MAPKs^[4]) 适应宿主的生理温度、营养来源、pH 值和氧化应激^[5]。例如, 隐球菌通过诱导特定物质耐受高温, 并利用宿主中的金属 (如铁) 作为营养来源。铁在隐球菌毒力中起重要作用, 是许多

酶活性的必需元素, 并且通过影响电子呼吸链来促进其黑色素的合成^[6]。此外, 隐球菌通过 Rim101 蛋白适应中性 pH, 该蛋白编码对碱性 pH 响应的转录因子^[7]。最后, 抗氧化应激则是隐球菌通过谷胱甘肽、硫氧还蛋白和甘露醇等物质抵抗活性氧的损害。

这些机制共同帮助隐球菌在宿主体内存活并引发疾病。

(2) 隐球菌的毒力因子: 主要涉及荚膜、黑色素、生理温度下的生长能力和分解酶。

① 荚膜: 附着于细胞壁, 具有抗吞噬作用。荚膜多糖可被巨噬细胞吞噬后释放, 影响巨噬细胞功能并导致其溶解, 是隐球菌最主要的毒力因子。② 黑色素: 是酚类化合物氧化聚合的结果。研究表明, 产生黑色素的隐球菌毒性更高, 抗吞噬能力更强, 且对抗真菌药物效果较差。黑色素还与细胞壁特性相关, 可能与荚膜多糖存在合作或竞争关系^[8]。③ 生理温度下的生长能力: 因为新生隐球菌和格特隐球菌能在 37℃ 条件下生长, 所以会对人类产生病害, 而其它隐球菌 (如播散隐球菌), 由于不能耐受人体温度, 以至于不能致病。这种能力与基因型相关, TVF1 基因是适应热应激的关键^[9]。④ 降解酶: 包括蛋白酶、磷脂酶和脲酶。蛋白酶降解宿主蛋白, 提供营养; 磷脂酶破坏细胞膜稳定性, 促进细胞裂解; 脲酶催化尿素水解, 参与某些致病菌的致病过程^[10]。

上述这些毒力因子共同作用, 使隐球菌能够在宿主体内存活并引发疾病。

(3) 逃避免疫应答: 隐球菌是一种较为特殊的酵母, 可通过多种特殊途径逃避宿主免疫应答^[11]。

① 吞噬回避与细胞内存活: 隐球菌即便能够被巨噬细胞吞噬, 但其荚膜具有抑制吞噬的作用, 同时被吞噬的隐球菌, 仍然能够生存而不发生死亡或者死亡的痕迹。② 荚膜表型变异荚膜动态变化: 首先, 对于荚膜大小的变化, 荚膜增大增强对氧化应激、抗菌肽和抗真菌剂的抵抗力^[12], 并阻碍补体介导的吞噬。其次表位结构变化: 改变表位结构以“隐藏”真菌细胞, 避免免疫系统

识别^[13]。最后, 荚膜密度变化可以阻碍分子渗透, 增强对其他应激因素的保护^[14]。③形态特征与免疫逃避: 隐球菌可形成“泰坦细胞”^[15], 其体积显著增大, 难以被吞噬, 对应激因素抵抗力更强, 有助于真菌长期存活。以上这些机制共同帮助隐球菌逃避宿主免疫系统, 促进其在宿主体内的持续感染。

3 肺隐球菌病易感人群、临床症状、诊断

易感人群 尽管隐球菌具有适应宿主环境及免疫逃逸的能力, 但有效的先天免疫激活和充分的炎症反应在控制隐球菌感染方面至关重要。隐球菌感染临床多为机会性感染, 免疫缺陷者更易感染, 尤其是T细胞介导的免疫缺陷者。如艾滋病患者, 由于Th1/Th2细胞失衡及HIV包膜蛋白促进隐球菌侵入血脑屏障, 导致脑膜炎, 预后差。研究表明, 感染常发生在CD4 T细胞计数低于100个/ μL 时。近期, 有学者发现, 抗GM-CSF抗体阳性者, 对格特隐球菌感染率更高, 易进展为肺肿块病变^[16]。此外, 曾席卷全球的新冠重症患者也易合并隐球菌感染, 这可能与糖皮质激素治疗、机械通气及危重疾病相关。还有少量研究表明, CARD9蛋白缺陷削弱对隐球菌的保护性免疫, 增加感染风险^[17]。

临床症状 肺隐球菌病的临床表现多样且不典型^[18]。症状多样性常与宿主免疫状态相关, 对于免疫功能正常者, 多数病例症状隐匿, 常通过体检或其他原因发现。而对于免疫缺陷患者(如HIV), 则可能出现暴发性疾病伴肺部浸润, 同时, 还需与肺孢子虫肺炎相鉴别。症状不典型性则常见孤立性肺隐球菌病, 表现仅为咳嗽、咳痰、胸痛、发热等症状, 容易误诊为肺炎、结核或肺癌等。

诊断 肺隐球菌病的诊断常因症状非特异性而延迟, 易误诊为细菌性肺炎、结核、肺癌。诊断主要依赖影像学表现以及组织病理学、培养方法和隐球菌抗原(CrAg)检测, 但鉴于影像学表现缺乏特异性及隐球菌在环境中普遍存在的性质和一些人群中的高血清阳性率, 基于抗体的血清学方法在诊断中的应用也因此受限, 进一步增加了诊断的困难。为降低误诊率, 提高疾病确诊率, 目前临幊上采取多手段、多维度的检查、检验方法进行诊断。

(1) 血液学: 血液学检测无特异性, 难以与其他感染区分。隐球菌细胞壁的特殊性可能导致血清G试验阴性、GM试验假阳性, 需与其他真菌感染鉴别。

(2) 影像学: 影像学虽是诊断的基石, 但常缺乏特异性, 需与肺炎、结核、肺癌鉴别。近期有研究表明, PC患者的CT表现存在一定的特征性, 有症状PC患者CT影像学主要以多发、实变影、斑片影为主, 单发结节肿块型病例通常无症状, 多因体检发现就诊。PC病变常伴有晕征、支气管扩张征和蘑菇兄弟征, 通常表现为胸部肿块位于胸膜下, 单个或多个结节或肿块容易被误诊为肺癌, 而多发结节则呈聚集成团的生长态势, 形似“蘑菇兄弟征”^[19]。

(3) 隐球菌抗原(CrAg)检测: 目前, 临床证实CrAg的检测具有较高灵敏性和特异性, 同时CrAg检测方便快捷, 并提高了PC诊断率, 有助于减少有创性操作^[20]。但需注意假阴性(如标本储存不当、抗原负荷低等)及假阳性(如钩状效应)的存在。

(4) 病理学: 经皮肺穿刺是诊断PC的金标准, 但由于是创检查、耗时长, 价格高, 临床应用较少。

(5) 隐球菌培养: 肺组织或肺泡灌洗液的检测有较高敏感性和特异性。血培养在肺部感染中也可能阳性, 但孤立性肺病中罕见。痰标本因受上呼吸道共生菌群的污染风险不推荐使用。任何痰标本中的隐球菌的发现, 须进一步通过胸片和下呼吸道取样来评估隐球菌疾病的存在。

(6) 分子生物学技术: 随着分子生物学方法的快速发展, PCR和宏基因组二代测序(mNGS)可鉴定隐球菌及其亚型^[21], 但不能区别致病菌与非致病菌, 故不能完全替代传统方法。上述对于隐球菌的检验、检查方法均有一定的局限性, 因此为避免隐球菌肺病严重并发症的发生, 疑似肺隐球菌病患者都要考虑播散性感染的可能(尤其是中枢性播散), 因此腰椎穿刺和神经影像学检查成为隐球菌感染者常规诊断的重要部分。

4 治疗及预后

治疗 因PC临床误诊率及漏诊率较高, 对于怀疑PC但未进行活检的患者, 或者病理检测结果未明确隐球菌感染, 但血清CrAg仍呈阳性者, 可常规采取诊断性治疗。首选抗真菌药物为氟康唑^[22]。

对PC确诊患者而言, 治疗选择和持续时间取决于患者的免疫状态疾病严重程度和范围。目前临幊主要使用多烯类、唑类和棘白菌素类抗真菌药物, 由于抗真菌药物的耐药性不断上升, 使得临幊治疗面临巨大挑战。此外, 多烯类代表药物, 疗效显著但毒副作用大且成本高, 限制了其在欠发达地区的使用^[23]。为解决上述难题, 药物联合疗法成为重要策略, 不仅可增强疗效, 而且还有效降低耐药性风险。以下是不同患病群体所选择的治疗方案。

免疫功能正常者: 无症状或轻中度者, 首选氟康唑治疗, 若不可用, 可选择其他康唑类药物代替治疗。存有严重肺部疾病患者, 应以隐球菌性脑膜炎治疗方案为标准, 以诱导治疗、巩固治疗及维持治疗。

免疫功能异常者: 对无症状或轻中度患者, 也是首选氟康唑治疗, 但部分专家建议采用“重度疾病”治疗方案。由于这些药物毒性巨大, 只有当氟康唑不可用、禁忌或已证明敏感性降低时, 才推荐这些二线治疗。对于免疫功能异常的重度患者, 同样采用诱导、巩固和维持治疗。目前, 国内有证据表明, 联合应用两性霉素B与泊沙康唑可以使艾滋病患者因隐球菌脑膜炎所致的脑脊液转阴, 减轻临床症状, 同时具备较高的安全性^[24]。

特殊人群: 孕妇: 垂直传播很罕见, 无症状或轻中度患者可

推迟至产后治疗。如果在妊娠早期需要治疗,由于氟康唑存在致畸风险,建议优先使用两性霉素B单药治疗。中晚期需权衡胎儿风险。产后首选氟康唑,不建议母乳喂养,因氟康唑进入母乳的浓度与血浆水平相似。儿童:尽管儿童中发病率很低,但有大部分表现为播散性疾病^[25]。轻中度患者根据体重调整氟康唑剂量;重度患者参照成人方案,按体重调整药物剂量。

总之,肺隐球菌病的治疗需个体化、足疗程,并根据患者情况调整方案。

预后 肺隐球菌病的预后死亡率随着时间的推移而改善,但根据宿主的免疫状态和合并症以及是否存在并发脑膜炎或播散性隐球菌病,死亡率仍有很大差异。总体而言,早期诊断和及时治疗可显著改善预后,但若延误治疗或累及中枢神经系统,预后较差。此外,合并症的存在和治疗反应也会影响预后。

5 总结与展望

肺隐球菌病在免疫功能缺陷和免疫功能正常人群中均可发生,并且发病率逐年增加。目前对于肺隐球菌病的免疫机制、病原学、诊断和治疗仍然有很多困惑。因此,后期需要进行大规模前瞻性流行病学调查来研究肺隐球菌病患者的患病情况、地域分布及易感因素;探究不同免疫功能宿主与隐球菌相互作用的免疫机制、临床表现;探讨感染隐球菌不同病重程度下的治疗方案、治疗疗程和预后情况,为隐球菌病的预防、诊治提供更有帮助的新思路。

参考文献:

- [1]DENNING D W. Global incidence and mortality of severe fungal disease[J]. *Lancet, Infect. Dis.* 2024, 24(7): e428 – e438.
- [2]NGAMSKULRUNGROJ P, CHANG Y, SIONOV E, et al. The primary target organ of cryptococcus gattii is different from that of cryptococcus neoformans in a murine model[J]. *mBio*, 2012, 3(3): e00103–12.
- [3]MATSUMOTO Y, AZAMI S, SHIGA H, et al. Induction of signal transduction pathways related to the pathogenicity of cryptococcus neoformans in the host environment[J]. *Drug Discov. Ther.*, 2019, 13(4): 177 – 182.
- [4]MATSUMOTO Y, AZAMI S, SHIGA H, et al. Induction of signal transduction pathways related to the pathogenicity of cryptococcus neoformans in the host environment[J]. *Drug Discov. Ther.*, 2019, 13(4): 177 – 182.
- [5]KRONSTADJ, SAIKIA S, NIELSON E D, et al. Adaptation of cryptococcus neoformans to mammalian hosts: integrated regulation of metabolism and virulence[J]. *Eukaryot. Cell*, 2012, 11(2): 109 – 118.
- [6]XUE P, SÁNCHEZ-LEÓN E, HU G, et al. The interplay between electron transport chain function and iron regulatory factors influences melanin formation in cryptococcus neoformans[J]. *mSphere*, 2024, 9(5): e0025024.
- [7]PIANALTO K M, OST K S, BROWN H E, et al. Characterization of additional components of the environmental pH-sensing complex in the pathogenic fungus cryptococcus neoformans[J]. *J. Biol. Chem.*, 2018, 293(26): 9995 – 10008.
- [8]BAKER R P, LIU A Z, CASADEVALL A. Cell wall melanin impedes growth of the cryptococcus neoformans polysaccharide capsule by sequestering calcium[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2024, 121(38): e2412534121.
- [9]JUENO K, NAGAMORI A, HONKYU N O, et al. Cryptococcus neoformans requires the TVF1 gene for thermotolerance and virulence[J]. *Med. Mycol.*, 2023, 61(10): myad101.
- [10]TOPLIS B, BOSCH C, SCHWARTZ I S, et al. The virulence factor urease and its unexplored role in the metabolism of cryptococcus neoformans[J]. *FEMS Yeast Res.*, 2020, 20(4): foaa031.
- [11]李平, 罗娟, 李晓莉, 等. 隐球菌免疫逃逸机制研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2024, 19(5): 519 – 524.
- [12]ZARAGOZA O, CHRISMAN C J, CASTELLI M V, et al. Capsule enlargement in cryptococcus neoformans confers resistance to oxidative stress suggesting a mechanism for intracellular survival[J]. *Cell. Microbiol.*, 2008, 10(10): 2043 – 2057.
- [13]MCFADDEN D C, FRIES B C, WANG F, et al. Capsule structural heterogeneity and antigenic variation in cryptococcus neoformans[J]. *Eukaryot. Cell*, 2007, 6(8): 1464 – 1473.
- [14]ME M, E D, A C, et al. Radial mass density, charge, and epitope distribution in the cryptococcus neoformans capsule[J/OL]. *Eukaryot. Cell*, 2007, 6(1).
- [15]Anonymous. Cryptococcal titan cells: when yeast cells are all grown.up–PubMed[EB/OL][[no date]][2025–02–26].
- [16]ARANGO-FRANCOCA, MIGAUDM, RAMÍREZ-SÁNCHEZ I C, et al. Anti-GM-CSF neutralizing autoantibodies in colombian patients with disseminated cryptococcosis[J]. *J Clin Immunol*, 2023, 43(5): 921 – 932.
- [17]CAMPUZANO A, CASTRO-LOPEZ N, MARTINEZ A J, et al. CARD9 is required for classical macrophage activation and the induction of protective immunity against pulmonary cryptococcosis[J]. *mBio*, 2020, 11(1): e03005–19.
- [18]ZAVALA S, BADDLEY J W. Cryptococcosis[J]. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, 41(1): 69 – 79.
- [19]刘文娟, 穆乃外尔·萨比尔, 贾鹏, 等. 肺隐球菌病在有无症状时的临床及CT影像学特征分析[J]. 中国ct和mri杂志,

2025, 23(2): 83 – 85.

[20] 陈桂荣, 秦志强, 韦彩周, 等. 开展隐球菌荚膜抗原检测对肺隐球菌病诊疗的影响 [J]. 内科, 2024, 19(4): 377 – 380.

[21] WANG H, YAN S, LIU Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing assists in the diagnosis of cryptococcus pneumonia: case series and literature review[J]. Front. Public Health, 2022, 10: 971511.

[22] 刘家莉, 柯华, 陈维永, 等. 1例氟康唑治疗肺隐球菌病患者的诊治经验 [J]. 现代临床医学, 2024, 50(4): 270 – 271, 276.

[23] LOYSE A, BURRY J, COHN J, et al. Leave no one behind: response to new evidence and guidelines for the management of cryptococcal meningitis in low-income and middle-income countries[J]. Lancet, Infect. Dis., 2019, 19(4): e143 – e147.

[24] 张露, 鲁雁秋, 刘丹, 等. 两性霉素 B 联合泊沙康唑治疗艾滋病合并隐球菌性脑膜炎的有效性及安全性 [J]. 中国药房, 2024, 35(16): 2018 – 2022.

[25] GRIMSHAW A, PALASANTHIRAN P, HUYNH J, et al. Cryptococcal infections in children: retrospective study and review from Australia[J]. Future Microbiol., 2019, 14: 1531 – 1544.

作者简介: 陈小琦 (1998.07), 男, 甘肃省兰州市人 回族, 三峡大学 2022 级呼吸内科全日制专业性硕士研究生 工作单位: 三峡大学 职称: 学生 研究方向: 慢阻肺及呼吸道感染

赵明栋, 男, 汉族, 湖北宜昌人, 教授, 硕士生导师, 宜昌市第二人民医院呼吸与危重症医学科主任医师