· 临床研究 ·

脑室-腹腔分流术治疗人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎颅内高压患者的临床效果研究

邓星海,徐晓鹏,宋清宇,孙晓辉*
(广州医科大学附属市八医院神经外科,广州 510440)

【摘 要】 **目的** 研究老年人类免疫缺陷病毒(HIV)感染相关隐球菌性脑膜炎(CM)颅内高压患者脑室-腹腔分流术(VPS)治疗效果。**方法** 回顾性分析 2022 年 1 月至 2025 年 1 月广州医科大学附属市八医院神经外科收治的 120 例老年 HIV 相关 CM 颅内高压患者的临床资料,根据其治疗方法,将其分为 VPS 组(n=41)及对照组(n=79)。其中对照组进行抗真菌、静脉滴注甘露醇降颅压等常规治疗,VPS 组在此基础上进行 VPS,比较两组治疗效果。采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验及 χ^2 检验。**结果** 两组性别、年龄、入院时临床症状、脑脊液压力、$CD4^+$ 计数、白细胞计数等资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05);VPS 组患者确诊至手术时间间隔 7~43(26.46±6.46)d;手术时,有 37 例患者隐球菌培养已转阴,剩余 4 例隐球菌培养依旧阳性;治疗 8 周后评估其疗效,VPS 组治疗总有效率为 100.00%(41/41)高于对照组的 58.23(46/79),差异有统计学意义(P<0.05);两组患者治疗 8 周后,脑脊液压力均较同组治疗前下降,且 VPS 组治疗后脑脊液压力均低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。VPS 组患者治疗后,有 1 例患者术后 3 个月出现脑室端引流管堵塞,其余患者随访期间病情稳定。**结论** 相比于常规治疗,VPS 能有效改善老年 HIV 相关 CM 患者颅内高压,提高治疗有效率,且安全性较高。

【关键词】 老年人;人类免疫缺陷病毒感染;隐球菌性脑膜炎;颅内高压;脑室-腹腔分流术
【中图分类号】 R519.4;R512.91 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.05.077

Efficacy of ventriculoperitoneal shunt in the treatment of intracranial hypertension associated with human immunodeficiency virus-related cryptococcus meningitis

Deng Xinghai, Xu Xiaopeng, Song Qingyu, Sun Xiaohui*
(Department of Neurosurgery, Guangzhou Eighth People's Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510440, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the therapeutic efficacy of ventriculoperitoneal shunt (VPS) in elderly patients with intracranial hypertension associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection-related cryptococcal meningitis (CM). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 120 elderly patients with HIV-related CM complicated by intracranial hypertension admitted to our department between January 2022 and January 2025. According to the treatment methods, they were divided into a VPS group (n=41) and a control group (n=79). The control group received conventional treatments, including antifungal therapy and intravenous infusion of mannitol for intracranial pressure reduction, and the VPS group underwent VPS in addition to the aforementioned conventional treatment. The therapeutic efficacy was compared between two groups. SPSS statistics 27.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using t test or χ^2 test depending on data type. **Results** There were no statistical differences between two groups in terms of gender, age, clinical symptoms at admission, cerebrospinal fluid (CSF) pressure, $CD4^+$ count or white blood cell count (P>0.05). The interval between diagnosis and surgery in the VPS group was 7-43 d, with an average of (26.46±6.46) d. During surgery, 37 patients had negative conversion in cryptococcus culture, and the remaining 4 cases were still positive. After 8 weeks of treatment, the total effective rate in the VPS group was 100.00% (41/41), which was obviously higher than 58.23% (46/79) in the control group (P<0.05). The CSF pressures after treatment were decreased in both groups compared with baseline levels, and were notably lower in the VPS group than in the control group (P<0.05). After treatment, 1 patient in the VPS group developed ventricular catheter obstruction at 3 months after surgery, and the remaining patients were in stable condition during follow-up. **Conclusion** Compared with conventional treatment, VPS effectively ameliorates intracranial hypertension, improves the effective rate, and demonstrates a favorable safety in

收稿日期: 2025-06-02; **接受日期**: 2025-08-20
基金项目:广州市医药卫生科技项目(20231A011120);广州市卫生和计划生育科技项目(一般引导项目)(20191A010027)
通信作者: 孙晓辉,E-mail:1434671032@qq.com

elderly patients with HIV-related CM.

【Key words】 aged; human immunodeficiency virus infection; cryptococcus meningitis; intracranial hypertension; ventriculoperitoneal shunt

This work was supported by the Project of Medical and Health Science and Technology of Guangzhou City (20231A011120) *and the Project of Health and Family Planning Science and Technology of Guangzhou City* (*General Guidance Project*) (20191A010027).

Corresponding author: *Sun Xiaohui*, *E-mail*: *1434671032@qq.com*

隐球菌性脑膜炎(cryptococcus meningitis, CM)是由新型隐球菌感染脑膜或脑实质引起的中枢性神经系统感染性疾病,是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者的常见并发症[1]。CM引起的颅内高压是造成HIV感染者死亡的主要原因,故有效降低颅内高压,是治疗HIV相关CM的关键[2]。对于常规治疗后依旧存在的持续性颅内高压,可考虑采用永久性分流术降颅压,脑室-腹腔分流术(venteiculoperitoneal shunt surgery, VPS)是CM降颅压的常见术式,但VPS在HIV相关CM中的应用价值尚处于研究阶段。有研究认为,HIV相关CM患者在真菌感染尚未完全控制的情况下进行VPS可能增加腹腔感染风险,同时HIV感染患者免疫力低下,术后感染风险高[3]。目前,国内关于VPS在HIV相关CM中的报道不多,且样本量较小,本研究旨在进一步论证VPS在HIV相关CM患者中的具体应用价值及安全性,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2022年1月至2025年1月广州医科大学附属市八医院神经外科收治的120例老年HIV相关CM颅内高压患者的临床资料。根据治疗方法不同,将其分为VPS组($n=41$)和对照组($n=79$)。其中对照组进行抗真菌、静脉滴注甘露醇降颅压等常规治疗;VPS组在此基础上进行VPS治疗。本研究经广州医科大学附属市八医院伦理委员会审核批准(伦理批号:20221784),符合《赫尔辛基宣言》,患者及家属均知情且同意。

纳入标准:(1)患者年龄60~68岁;(2)符合《中国艾滋病诊治指南》[4]相关标准,经酶联免疫吸附试验检测HIV抗体,蛋白印迹实验确诊;(3)符合《隐球菌脑膜炎诊治专家共识》[5]相关标准,满足血新型隐球菌抗原阳性、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)墨汁染色涂片阳性、CSF新型隐球菌抗原阳性中的任意一项即可确诊;(4)首次腰椎穿刺提示脑脊液压力≥200 mmH_2O(1 mmH_2O = 0.009 8 kPa)。排除标准:(1)合并其他机会性感染;(2)合并免疫功能缺陷性疾病;(3)既往精神疾病史;(4)临床资料不全。

1.2 方法

收集两组患者性别、年龄、HIV感染途径、入院时临床症状、$CD4^+$淋巴细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数及头颅影像学检查等情况。

1.2.1 治疗方法 对照组患者静脉滴注氟康唑(广东利泰制药股份有限公司,国药准字H20059109)40 mg,1次/d;两性霉素B(华北制药股份有限公司,国药准字H13020283)治疗:首次使用剂量为5 mg,缓慢滴注,后每天以5 mg/d的剂量递增,若无不良反应将其逐渐增加至0.50~0.75 mg/kg;进行腰椎穿刺测压,给予快速静脉滴注20%甘露醇降颅压(每次125 ml,加压静脉推注),经静脉补充电解质及多种维生素。

VPS组患者同样进行抗真菌治疗,治疗后患者全身炎症反应轻或无,且无继发颅内细菌感染的情况下,至少符合以下条件中的一项,即满足VPS手术适应证,在征得患者及家属同意后行VPS手术:颅内压>350 mmH_2O;伴视力、听力及其他颅神经损害症状;不能耐受脱水药物副作用[5]。手术使用美国Medronic公司生产的可调节分流泵及分流管系统,有4例患者在Remebot神经外科手术机器人辅助下进行脑室穿刺。选择发际后2.5 cm、中线旁开2.5 cm位置,做额部纵向直切口,钻孔,十字切开硬膜,于平行矢状面采用脑室段分流管对准两外耳道假想连线穿刺,置管深度5.5 cm左右,保障脑室端脑脊液引流通畅,同侧耳后做弧形切口,备置分流管阀门,在腹腔镜下将分流管适当固定于肝圆韧带,分流管头端置于肝脏膈面,明确脑脊液引流通畅后,固定分流管,分层缝合切口。术后根据患者颅内压及临床症状、头痛程度等调整压力值,适当应用脱水药物,一般1周后停用脱水药物。

1.2.2 疗监测及其他治疗 治疗期间,两组患者每周均至少进行1次腰椎穿刺检测颅内压力变化,同时行脑脊液常规生化检查、墨汁染色涂片、真菌培养,抗真菌治疗4周后开始进行抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)。

1.2.3 观察指标 于治疗后8周统计两组治疗效果。治疗效果分为痊愈、好转及无效,其中治愈定义为连续3次(每次间隔1周)脑脊液真菌培养及

墨汁染色连续转阴;好转定义为临床症状消失,脑脊液真菌培养及墨汁染色检测 3 次提示隐球菌时有时无;无效定义为临床症状无改善甚至加重,脑脊液培养及墨汁染色不转阴,患者自动出院或死亡[5]。总有效率 = [(治愈 + 好转)例数/总例数] × 100%。统计两组患者治疗 8 周后脑脊液压力,分析 VPS 组患者治疗安全性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验、Levene 方差齐性检验。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,组内治疗前后均数资料采用配对样本 t 检验;计数资料用例数(百分率)表示,对于存在 1<理论频数<5 的四格表计数资料采用连续矫正 χ^2 检验,理论频数<1 的四格表计数资料采用Fisher 确切概率检验,等级资料采用秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料

两组性别、年龄、入院时临床症状、脑脊液压力等资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05;表 1)。所有患者头颅 CT/核磁共振成像显示各脑室及脑池形态均未见明显异常。

2.2 两组患者治疗效果

自确诊至手术间隔时间 7~43(26.46±6.46)d。手术时,有 37 例患者隐球菌培养转阴,剩余 4 例隐球菌培养依旧阳性。在患者治疗 8 周后评估其疗效,VPS 组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05;表 2)。对照组中无效患者 33 例,其中死亡患者 26 例;经治疗后临床症状加重患者 7 例,脑脊液培养及墨汁染色不转阴,自愿出院。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	VPS group (n=41)	Control group (n=79)	χ^2/t	P value
Gender[n(%)]			0.302	0.583
Male	31(75.61)	56(70.89)		
Female	10(24.39)	23(29.11)		
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	63.45±2.17	64.08±2.29	1.455	0.148
HIV infection route[n(%)]			0.754	0.385
Sexual transmission	34(82.93)	70(88.61)		
Others	7(17.07)	9(11.39)		
Clinical symptoms at admission[n(%)]				
Headache	41(100.00)	77(97.47)		0.304#
Fever	39(95.12)	78(98.73)	1.445	0.229*
Nausea/vomiting	18(43.90)	40(50.63)	0.490	0.484
Visual impairment	5(12.20)	12(15.19)	0.199	0.655
Hearing loss/tinnitus	8(19.51)	10(12.66)	0.995	0.319
Disturbance of consciousness	2(4.88)	2(2.53)	0.461	0.497
Lower limb fatigue	6(14.63)	10(12.66)	0.091	0.763
Delirium	2(4.88)	3(3.80)	0.079	0.779*
Convulsion	1(2.44)	2(2.53)	0.001	0.975*
Cerebrospinal fluid pressure at admission[n(%)]			0.736	0.391
200-330 mmH_2O	8(19.51)	21(26.58)		
>330 mmH_2O	33(80.49)	58(73.42)		
Positive ink staining[n(%)]	39(95.12)	78(98.73)	0.343	0.558*
Positive cerebrospinal fluid cryptococcus neoformans culture[n(%)]	40(97.56)	79(100.00)		0.163#
$CD4^+$ count[n(%)]			0.477	0.490
<50 cells/μl	31(75.61)	55(69.62)		
≥50 cells/μl	10(24.39)	24(30.98)		
White blood cell count ($\times10^6$/cells, $\bar{x}\pm s$)	16.87±2.79	17.01±3.11	0.242	0.809
HIV RNA [n(%)]			0.075	0.784
<20 copies/μl	4(9.76)	9(11.39)		
≥20 copies/μl	37(90.24)	70(88.61)		

VPS: venteiculoperitoneal shunt surgery; HIV: human immunodeficiency virus. 1 mmH_2O = 0.009 8 kPa. * Continuous corrected *Chi*-square test, # Fisher's exact probability *Chi*-square test.

表2 两组患者治疗效果比较

Table 2 Comparison of therapeutic effect between two groups [n(%)]

Group	n	Cured	Improved	Ineffective	Total effective rate
VPS	41	23(56.10)	18(43.90)	0(0.00)	41(100.00)
Control	79	16(20.25)	30(37.97)	33(41.77)	46(58.23)
Z/χ^2			26.761		23.623
P value			<0.001		<0.001

VPS: venteiculoperitoneal shunt surgery.

2.3 两组患者治疗后脑脊液压力情况

两组患者治疗8周后,脑脊液压力均较同组治疗前下降,且VPS组治疗8周后脑脊液压力均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表3)。

表3 两组患者治疗后脑脊液压力比较

Table 3 Comparison of cerebrospinal fluid pressure between two groups after treatment (mmH_2O, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	Before treatment	After 8 weeks of treatment	t	*P* value
VPS	41	346.46±51.48	181.15±44.29	22.105	<0.001
Control	79	334.47±49.58	264.64±40.17	13.831	<0.001
t		1.255	10.424		
P value		0.212	<0.001		

VPS: venteiculoperitoneal shunt surgery. 1 mmH_2O=0.009 8 kPa.

2.4 VPS组治疗安全性分析

VPS组患者治疗后,1例患者术后3个月出现脑室端引流管堵塞,临床表现为术后头痛缓解,术后3个月头痛复发加剧,经再次调整脑室端引流管位置后通畅。其余患者随访期间病情稳定。

3 讨 论

CM常见于机体免疫低下人群,CM颅内高压是导致HIV患者死亡的重要原因之一[6]。关于CM患者颅内高压的作用机制复杂,隐球菌荚膜多糖堵塞蛛网膜颗粒导致脑脊液重吸收障碍是引起CM颅内高压的主要原因,同时脑膜炎炎症反应、隐球菌毒力因子作用以及隐球菌黏液表型等均与颅内高压相关[7]。本研究中,所有老年HIV相关CM患者入院时脑脊液压力均在200 mmH_2O以上,且>330 mmH_2O者占比较高,与既往研究结果相似[8]。有效降低颅内高压是HIV相关CM患者治疗中的关键环节,在保障患者预后中具有重要意义。

在应用脱水药物、反复腰椎穿刺放液等常规降颅压治疗后,依旧不能有效控制颅内压力情况下,可考虑永久性分流术,如腰大池-腹腔分流术(lumboperitoneal shunt, LPS)及VSP。LPS存在脑疝发生风险,相比之下,VPS相关并发症更少,安全性更高[9]。VPS通过在脑室植入导管,经导管将过量的脑脊液引流至腹腔进行排放,能有效降低颅内压力[10]。美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)在隐球菌病治疗指南中推荐对存在脑脊液梗阻、脑积水及长期颅内压升高者应用VPS治疗[11]。

但VPS在HIV相关CM中的应用存在争议[12]:有学者认为,HIV人群免疫力低下,术后感染风险高,此外,被感染的脑脊液流至腹腔在理论上会增加隐球菌全身感染风险。本研究中41例行VPS治疗的老年HIV相关CM颅内高压患者确诊至手术间隔时间7~43(26.46±6.46)d,均在接受抗真菌治疗后再行手术。手术时,有37例患者隐球菌培养已转阴,剩余4例隐球菌培养依旧阳性,但术后,并无患者出现隐球菌传播至腹腔内的状况。有学者认为,这可能与腹膜腔中环境免疫功能更强,且抗真菌药物更易通过血-腹屏障,腹膜腔内更易达到有效药物浓度,故腹膜腔并不利于隐球菌生长,难以引起全身感染相关[13]。此外,VPS将脑脊液中的隐球菌引流至腹腔后,颅内隐球菌负荷量下降,也有利于控制颅压,改善患者临床症状[14,15]。

脑室穿刺是VPS的操作难点,本研究中,VPS组患者术前CT/核磁共振成像显示各脑室及脑池形态均未见明显异常,脑室未见明显扩张,有4例患者在Remebot神经外科手术机器人辅助下进行脑室穿刺,神经导航的应用提高了穿刺成功率,进而克服手术难题。但术中依旧需注意头架固定与体位摆放,规划手术操作,以降低手术失误。

本研究选择在治疗8周后评估患者干预效果,结果显示,VPS组患者经手术治疗后,其治疗有效率为100%,所有患者经治疗后,临床症状如头痛、发热、恶心呕吐等均消失(减轻);VPS组治疗有效率远高于采用常规治疗的对照组,且VPS组经治疗后,脑脊液压力也明显低于对照组,提示VPS治疗能有效改善老年HIV相关CM患者颅内高压,提高其预后。

在随访中,VPS组中有1例患者在术后3个月出现脑室端引流管堵塞现象,经再次调整脑室端引流管位置后堵塞被疏通;而其余患者随访期间病情均稳定。说明VPS在老年HIV相关CM患者中的应用安全性较高。

综上,相比于常规治疗,VPS 能有效改善老年 HIV 相关 CM 患者颅内高压,提高治疗有效率,且安全性较高。但本研究属于回顾性分析,样本量较小且来源于同一医院,未能讨论 VPS 最佳手术时机。且由于随访难度较大,本研究未对患者长期预后进行统计,未能说明 VPS 在改善患者长期预后中的价值,存在一定的缺陷。

【参考文献】

[1] Wembabazi A, Nassozi DR, Akot E, *et al*. Prevalence of Cryptococcus gattii in Ugandan HIV-infected patients presenting with cryptococcal meningitis[J]. PLoS One, 2022, 17(7): e0270597. DOI: 10.1371/journal.pone.0270597.

[2] 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. DOI: 10.1186/s12879-023-08349-y.

[3] 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. DOI: 10.1080/03007995.2022.2047539.

[4] 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, 李太生. 中国艾滋病诊疗指南(2024 版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(6): 1261-1288. DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0766.

[5] 中华医学会感染病学分会. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(4): 193-199. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.04.001.

[6] Zulfiqar A, Irfan R, Hanif F, *et al*. Usual presentation of an unusual pathogen-cryptococcus laurentii meningitis: a case report[J]. J Pak Med Assoc, 2023, 73(10): 2100-2102. DOI: 10.47391/JPMA.8582.

[7] Alanazi AH, Adil MS, Lin X, *et al*. Elevated intracranial pressure in cryptococcal meningoencephalitis: examining old, new, and promising drug therapies[J]. Pathogens, 2022, 11(7): 783. DOI: 10.3390/pathogens11070783.

[8] Seffah K, Agyeman W, Madeo JL, *et al*. Cryptococcus infection in an immunocompetent patient[J]. Cureus, 2022, 14(8): e27635. DOI: 10.7759/cureus.27635.

[9] Cheng CH, Lin HL, Chuang HY. Tonsillar herniation as a complication of lumboperitoneal shunt: case report and literature review[J]. Br J Neurosurg, 2023, 37(5): 963-966. DOI: 10.1080/02688697.2018.1538481.

[10] Andreão FF, Ferreira MY, Oliveira LB, *et al*. Effectiveness and safety of ventriculoperitoneal shunt versus lumboperitoneal shunt for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review and comparative meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2024, 185: 359-369.e2.DOI: 10.1016/j.wneu.2024.02.095.

[11] S LH, Pottakkat B, Gnanasekaran S, *et al*. Unconventional shunt surgery for non-cirrhotic portal hypertension in patients not suitable for proximal splenorenal shunt[J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2023, 27(3): 264-270. DOI: 10.14701/ahbps.23-002.

[12] Mabovula NS, Enicker BC. A comparison of the surgical outcomes of ventriculoperitoneal versus lumbar peritoneal shunts in the management of intracranial hypertension secondary to cryptococcal meningitis in HIV infected adult patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2024, 238: 108184. DOI: 10.1016/j.clineuro.2024.108184.

[13] Cao C, Luo L, Hu Y, *et al*. Nomogram to predict the outcome of ventriculoperitoneal shunt among patients with non-HIV cryptococcal meningitis[J]. World Neurosurg, 2024, 186: e305-e315. DOI: 10.1016/j.wneu.2024.03.127.

[14] 柯迎春, 林梓梁, 李凌华, 等. 脑室-腹腔分流术治疗艾滋病合并新型隐球菌性脑膜炎的临床疗效[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(5): 270-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20210722-00272.

[15] 李培亮, 梁庭毓, 梁博, 等. 外科治疗艾滋病合并新型隐球菌脑膜炎所致颅内高压的疗效[J].中华神经外科杂志, 2019, 35(11): 1152-1154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.11.017.

(编辑: 温玲玲)