

# AIDS 合并新型隐球菌感染患者的临床特点分析

徐新民, 宓连芳, 徐 飞, 张 燕, 方 茜, 李瑞红, 李 敏, 王慧珠, 王雅杰

**【摘要】目的** 了解 AIDS 合并新型隐球菌感染患者的临床表现及病原菌对 5 种抗真菌药物的敏感性特点。**方法** 收集并分析首都医科大学附属北京地坛医院 2009 年 1 月—2018 年 6 月诊断明确的 74 例 AIDS 合并新型隐球菌感染患者的临床表现, CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞计数和脑脊液检测情况等资料; 采集患者的血液、脑脊液和肺泡灌洗液等不同类型标本进行培养和鉴定; 并对分离菌株进行 5 种抗真菌药物的敏感性试验。**结果** 74 例 AIDS 合并新型隐球菌感染患者均经过病原学确诊, 临床表现无特异性, 大部分患者以发热、头痛、呕吐为主, 68.91% (51/74) 的患者脑脊液压力  $\geq 200$  mmH<sub>2</sub>O; 临床使用的抗真菌药物主要是两性霉素 B、5-氟胞嘧啶和氟康唑, 大部分患者转归较好; 对 60 株分离的新型隐球菌进行药物敏感性分析, 结果显示, 5-氟胞嘧啶和氟康唑敏感率分别是 91.67% 和 83.33%。**结论** AIDS 合并新型隐球菌感染患者的临床表现以头痛、发热为主, 脑脊液压力大部分偏高; 新型隐球菌对多种抗真菌药敏感, 临床主要采用两性霉素 B、5-氟胞嘧啶和氟康唑进行治疗, 可根据不同的疾病阶段采取不同的联合用药方案。

**【关键词】** 新型隐球菌; 临床表现; 药物敏感性

**【中国图书资料分类号】** R512.91; R519.4

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1007-8134(2019)05-0418-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.05.009

## Analysis on clinical characteristics of AIDS patients with *Cryptococcal neoformans* infection

XU Xin-min, MI Lian-fang, XU Fei, ZHANG Yan, FANG Qian, LI Rui-hong, LI Min, WANG Hui-zhu, WANG Ya-jie\*

Department of Clinical Laboratory, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 100015, China

\*Corresponding author, E-mail: wangyajie@ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To understand the clinical manifestations of AIDS patients with *Cryptococcal neoformans* infection and the drug sensitivity of pathogenic bacteria to 5 antifungal drugs. **Methods** Clinical manifestations of 74 AIDS patients with *Cryptococcal neoformans* infection who were definitely diagnosed in Beijing Ditan Hospital affiliated to Capital Medical University from January 2009 to June 2018 were collected and analyzed. CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T cell count and cerebrospinal fluid test were also analyzed. Different specimens such as blood, cerebrospinal fluid and alveolar lavage fluid were collected for culture and identification and the isolates were tested for the sensitivity to 5 antifungal drugs. **Results** Seventy-four AIDS patients with *Cryptococcal neoformans* infection were all diagnosed by pathogens, and the clinical manifestations were non-specific. Most patients had fever, headache, and vomiting as the main clinical manifestations and 68.91% (51/74) cases had cerebrospinal fluid pressure  $\geq 200$  mmH<sub>2</sub>O. The antifungal drugs used in clinic were mainly amphotericin B, 5-fluorocytosine and fluconazole. Most of the patients had better outcomes. The drug sensitivity analysis of 60 strains of *Cryptococcus neoformans* showed that the sensitivity rates of 5-fluorocytosine and fluconazole were 91.67% and 83.33%, respectively. **Conclusions** Headache and fever are the major clinical manifestations of AIDS patients with *Cryptococcal neoformans* infection and cerebrospinal fluid pressure is mostly high. *Cryptococcus neoformans* is sensitive to many antifungal drugs. The main antifungal drugs used in clinic are amphotericin B, 5-fluorocytosine and fluconazole. Different combination regimens can be adopted according to different disease stages.

**【Key words】** *Cryptococcus neoformans*; clinical manifestations; drug sensitivity

AIDS 是由 HIV 感染引起的一种严重传染性疾病。新型隐球菌感染是 AIDS 患者最常见的机会性感染之一。该菌主要以出芽的方式进行生殖, 可通过呼吸道传播而感染免疫缺陷人群<sup>[1]</sup>。其可感染脑膜和脑实质进而导致中枢神经系统疾病, 是中枢神经系统最常见的一种真菌感染<sup>[2]</sup>。现对我院 74 例 AIDS 合并新型隐球菌感染患者的临床表现以及新型隐球菌的药物敏感(药敏)试验结果进行分析, 为临床该类患者的早期诊断及合理用药提供科学依据。

**【基金项目】** 新发突发传染病研究北京市重点实验室开放课题(DTKF201801)

**【作者单位】** 100015, 首都医科大学附属北京地坛医院检验科(徐新民、徐飞、张燕、方茜、李瑞红、李敏、王慧珠、王雅杰); 252000, 聊城市复退军人医院神经内科(宓连芳)

**【通信作者】** 王雅杰, E-mail: wangyajie@ccmu.edu.cn

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 本研究收集了 74 例 2009 年 1 月—2018 年 6 月于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的 AIDS 合并新型隐球菌感染患者作为研究对象。纳入标准: ① HIV 抗体阳性; ②病原学检查提示脑脊液涂片或墨汁染色找到隐球菌或培养见到隐球菌生长; ③亚急性或慢性起病, 患者头痛, 伴有低热、恶心、呕吐和脑膜刺激征表现; ④影像学发现有脑膜增强反应和脑实质内的局限性炎症病灶。至少包括前 2 项, 即可入选。排除标准: 仅临床疑诊, 未找到病原学诊断依据者。

**1.2 仪器和试剂** 法国生物梅里埃公司的血琼脂平板、沙保罗琼脂培养基、API 20C AUX 酵母菌鉴定试剂盒和 ATB FUNGUS 3 药敏试剂条。

### 1.3 方法

**1.3.1 临床资料收集** 收集并分析患者临床表现, 辅助性 T 细胞亚群中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞计数和脑脊液检测结果等资料。

**1.3.2 分离和鉴定** 对临床送检标本严格按照全国临床检验操作规程进行操作。血液标本按照血培养采集流程进行, 血培养瓶阳性报警后, 转种血平板和麦康凯平板; 脑脊液标本进行 3000×g, 15 min 离心后, 取其沉淀接种血平板和巧克力平板; 肺泡灌洗液标本同样也是 3000×g, 15 min 离心, 取其沉淀接种血平板、麦康凯平板和巧克力平板。培养后挑取可疑菌落进行革兰染色, 镜检见到酵母样真菌孢子后, 挑取单个菌落接种于沙保罗琼脂培养基, 24 h 后, 菌种用 API 20C AUX 酵母菌鉴定试剂条进一步鉴定。

**1.3.3 药敏试验** 采用微量肉汤稀释法进行药敏试验。将分离出的酵母样真菌制备成 2.0 麦氏单位的菌悬液, 取其 20 μl 加入到 ATB F2 培养液中, 混匀后取 135 μl 加入 ATB FUNGUS 3 药敏试剂条中每个凹状的药敏孔中, 置于 35 °C 温箱中, 48 h 判读结果, 判读标准按照说明书进行。所有药敏结果根据 CLSI M27-A3 和 ATB FUNGUS 3 建立的折点判读, 将受试菌分为敏感、中介或者耐药。

**1.4 质量控制** 质控菌株为白色念珠菌 ATCC64500, 由国家卫生健康委临床检验中心提供。

## 2 结 果

**2.1 临床表现** 74 例患者中, 89.19% (66/74) 为男性, 年龄 ≤ 40 岁者占 60.81% (45/74), 体质量下降者占 47.30% (35/74)。临床表现中, 头痛占 58.11% (43/74), 发热占 51.35% (38/74), 呕吐占 18.91% (14/74), 咳嗽占 13.51% (10/74)。见表 1。

**2.2 菌株分离情况** 74 例患者中, 从血液中分离出 24 株隐球菌, 脑脊液中分离出 44 株隐球菌, 肺泡灌洗液中分离出 6 株隐球菌, 经鉴定均为新型隐球菌。

**2.3 脑脊液检测及 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞计数等结果** 74 例患者中, 68.91% (51/74) 患者的脑脊液压力偏高, 81.08% 的患者脑脊液 WBC 计数 > 10×10<sup>6</sup> 细胞/L; 70.27% 的患者脑脊液墨汁染色阳性 (即见到新型隐球菌); 100% 的患者血液或脑脊液新型隐球菌抗原阳性; 93.24% (69/74) 的患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 100 细胞/μl, 但 CD8<sup>+</sup> T 细胞计数 ≤ 500 细胞/μl 的只有 9 例, 占 12.16%。见表 2。

**2.4 预后、治疗及转归情况** 74 例患者中合并梅毒者 21 例, 合并丙型肝炎者 4 例, 合并巨细胞病

表 1 74 例 AIDS 合并新型隐球菌感染患者的临床特点  
Table 1 Clinical features of 74 AIDS patients with *Cryptococcal neoformans* infection

| 临床特征   | 例数 | 构成比 (%) |
|--------|----|---------|
| 性别     |    |         |
| 男      | 66 | 89.19   |
| 女      | 8  | 10.81   |
| 年龄 (岁) |    |         |
| ≤ 40   | 45 | 60.81   |
| > 40   | 29 | 39.19   |
| 体质量    |    |         |
| 下降     | 35 | 47.30   |
| 无变化    | 22 | 29.73   |
| 不详     | 17 | 22.97   |
| 症状     |    |         |
| 头痛     | 43 | 58.11   |
| 发热     | 38 | 51.35   |
| 呕吐     | 14 | 18.91   |
| 咳嗽     | 10 | 13.51   |
| 其他 *   | 10 | 13.51   |

注: \*. 包括乏力、纳差、意识恍惚、食欲下降、耳鸣、呼吸困难、视力模糊、腹胀、腹泻等

表 2 AIDS 合并新型隐球菌感染患者脑脊液检测及 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞计数情况

Table 2 Results of cerebrospinal fluid test and CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T cell count in AIDS patients with *Cryptococcal neoformans* infection

| 实验室检查指标                          | 例数 | 构成比 (%) |
|----------------------------------|----|---------|
| 脑脊液压力 (mmH <sub>2</sub> O)       |    |         |
| ≤ 100                            | 15 | 20.27   |
| > 100 且 < 200                    | 8  | 10.81   |
| ≥ 200                            | 51 | 68.91   |
| 脑脊液参数                            |    |         |
| WBC 计数 > 10×10 <sup>6</sup> 细胞/L | 60 | 81.08   |
| 葡萄糖 < 2.5 mmol/L                 | 38 | 51.35   |
| 蛋白 > 43 mg/dl                    | 36 | 48.65   |
| 墨汁染色阳性                           | 52 | 70.27   |
| 隐球菌抗原阳性 (血清/脑脊液)                 | 74 | 100     |
| CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数 (细胞/μl)  |    |         |
| ≥ 100                            | 5  | 6.76    |
| > 20 且 < 100                     | 35 | 47.30   |
| ≤ 20                             | 34 | 45.95   |
| CD8 <sup>+</sup> T 细胞计数 (细胞/μl)  |    |         |
| ≥ 500                            | 50 | 67.57   |
| > 200 且 < 500                    | 15 | 20.27   |
| ≤ 500                            | 9  | 12.16   |

毒感染者 8 例。针对新型隐球菌感染, 临床使用的抗真菌药物主要是两性霉素 B、5- 氟胞嘧啶、氟康唑和伏立康唑, 详见表 3。同时使用甘露醇、甘油果糖等药物脱水降低颅内压, 使用糖皮质激素抑制炎症反应。经上述治疗后, 93.24% (69/74) 的患者好转, 3 例放弃治疗, 2 例死亡。

**2.5 药敏试验结果** 采用微量肉汤稀释法对分离所得的 60 株新型隐球菌进行药敏分析。根据试剂盒说明书, 只有 5- 氟胞嘧啶和氟康唑 2 种药物有判读标准, 敏感率分别是 91.67% 和 83.33%。同时, 也分析了两性霉素 B、伊曲康唑和伏立

表 3 不同治疗方案及预后 (%)  
Table 3 Different treatment regimens and prognosis (%)

| 治疗用药                 | 例数 | 好转           | 死亡         | 未治愈        |
|----------------------|----|--------------|------------|------------|
| 两性霉素 B               | 2  | 100(2/2)     | 0(0/2)     | 0(0/2)     |
| 两性霉素 B+5- 氟胞嘧啶       | 11 | 90.90(10/11) | 0(0/11)    | 9.10(1/11) |
| 两性霉素 B+ 氟康唑          | 7  | 100(7/7)     | 0(0/7)     | 0(0/7)     |
| 5- 氟胞嘧啶 + 氟康唑        | 24 | 87.50(21/24) | 8.33(2/24) | 4.16(1/24) |
| 两性霉素 B+5- 氟胞嘧啶 + 氟康唑 | 25 | 96.00(24/25) | 0(0/25)    | 4.00(1/25) |
| 伏立康唑 +5- 氟胞嘧啶 + 氟康唑  | 5  | 100(5/5)     | 0(0/5)     | 0(0/5)     |

康唑的药敏结果。其最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 值分布情况见表 4。2 例死亡的患者都采用了 5- 氟胞嘧啶联合

氟康唑治疗, 但体外药敏试验结果显示其中 1 株菌对 5- 氟胞嘧啶耐药, 对氟康唑中介, 而 1 株菌对 5- 氟胞嘧啶中介, 对氟康唑耐药。

表 4 60 株新型隐球菌对 5 种抗真菌药的药敏情况分析  
Table 4 Analysis of drug sensitivity of 60 *Cryptococcal neoformans* strains to 5 antifungal drugs

| 抗真菌药物   | 5- 氟胞嘧啶 |        |      | 两性霉素 B |       |      | 氟康唑   |       |      | 伊曲康唑    |          |      | 伏立康唑    |          |      |
|---------|---------|--------|------|--------|-------|------|-------|-------|------|---------|----------|------|---------|----------|------|
| MIC     | ≤ 4     | 8 ~ 16 | ≥ 32 | ≤ 0.5  | 1 ~ 2 | ≥ 4  | ≤ 4   | 8     | ≥ 16 | ≤ 0.125 | 0.25 ~ 2 | ≥ 4  | ≤ 0.125 | 0.25 ~ 2 | ≥ 4  |
| 例数      | 55      | 3      | 2    | 54     | 5     | 1    | 50    | 7     | 3    | 24      | 34       | 2    | 48      | 10       | 2    |
| 构成比 (%) | 91.67   | 5.00   | 3.33 | 90.00  | 8.30  | 1.67 | 83.33 | 11.67 | 5.00 | 40.00   | 56.67    | 3.33 | 80.00   | 16.67    | 3.33 |

### 3 讨 论

AIDS 已成为威胁我国公众健康的重要公共卫生问题<sup>[3]</sup>, 该类患者的细胞免疫功能缺陷, 易发生各种机会性感染, 新型隐球菌感染即是最常见的中枢神经系统感染<sup>[2]</sup>, 可导致每年约 100 万例 HIV/AIDS 患者发生隐球菌性脑膜炎, 造成约 62.5 万人死亡<sup>[4]</sup>。正常人群中隐球菌性脑膜炎的发病率为 0.15%, 而在 AIDS 患者中高达 6.50%<sup>[5]</sup>。流行病学研究显示, 新型隐球菌感染呈全球分布, 主要引起免疫缺陷患者感染, 如 HIV/AIDS 患者和 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数少于 50 细胞/μl 的患者<sup>[6-8]</sup>。

AIDS 合并新型隐球菌感染在临床表现、脑脊液常规及生化检查方面与结核性脑膜炎有许多相似处, 临床应予以鉴别<sup>[9]</sup>。新型隐球菌感染的诊断除了通过临床表现、常用的检查方法 (如脑脊液常规、生化等) 判断外, 还可借助隐球菌荚膜多糖抗原检测、脑脊液涂片、培养、墨汁染色和影像学检查等进行诊断。本研究结果表明, AIDS 合并新型隐球菌感染患者的脑脊液压力明显增高, 一般为 200 ~ 400 mmH<sub>2</sub>O。以往研究显示颅内高压是 AIDS 合并新型隐球菌性脑膜炎患者预后不良的重要指标, 脑脊液蛋白轻度增高, 糖减低, 氯一般变化不大<sup>[10-11]</sup>, 这与本研究结果相似。本研究 74 例患者中, 合并梅毒感染的有 21 例, 占 28.37%, 可能是 HIV 破坏了机体的免疫系统, 增加了机体感染其他病原体的机会。在临床表现方面约有 50% 以上的患者有发热和头痛的症状, 也有些患者存在呕吐、咳嗽、乏力、纳差、意识恍惚等症状, 其原因可能是新型隐球菌主要经呼吸道传播, 并且易侵犯中枢神经系统, 可感染脑膜

和脑实质进而导致中枢神经系统感染, 患者在不同感染阶段出现了不同的临床表现。

本研究中, 所检测的 60 株新型隐球菌体外对 5- 氟胞嘧啶和氟康唑 2 种药物的敏感率分别是 91.67% 和 83.33%。有 2 株菌株对 5- 氟胞嘧啶耐药, 3 株菌株对氟康唑耐药。有研究显示, 在体外药敏试验中新型隐球菌对两性霉素 B 的 MIC 值较低<sup>[12]</sup>, 本研究中 90.00% (54/60) 的菌株对两性霉素 B 的 MIC 值 ≤ 0.5, 说明其对两性霉素 B 敏感性较好, 与以上研究结果一致。唑类抗真菌药物主要用于巩固维持阶段的治疗, 其中氟康唑为维持治疗的首选药物, 但本研究中, 60 株中有 3 株新型隐球菌对氟康唑耐药, 1 例患者因此死亡, 说明临床应用前非常有必要进行体外药敏试验。

AIDS 合并新型隐球菌感染的用药治疗方面, 一般分诱导期、巩固期及维持治疗期 3 个治疗阶段。2010 年我国发布了《隐球菌感染诊治专家共识》<sup>[13]</sup>, 对 HIV 感染合并中枢神经系统隐球菌感染者的初始治疗采取两性霉素 B 联合 5- 氟胞嘧啶至少 8 周, 使用氟康唑或伊曲康唑巩固治疗至少 12 周的方案。本研究中有 11 例患者初始治疗采用了两性霉素 B 联合 5- 氟胞嘧啶, 症状均有不同程度缓解, 氟康唑因其较低的毒性常作为巩固和维持期治疗的首选用药<sup>[13-14]</sup>。

有研究显示, AIDS 合并新型隐球菌感染患者接受两性霉素 B 联合 5- 氟胞嘧啶治疗或两性霉素 B 联合氟康唑治疗 6 周时的临床疗效无明显差异, 并且前者易出现骨髓抑制的不良反应<sup>[15]</sup>, 而本研究中 11 例两性霉素 B 联合 5- 氟胞嘧啶治疗的患者中, 没有发现该不良反应。

本研究的 74 例患者中采用了 6 种治疗方案, 其中 5- 氟胞嘧啶联合氟康唑和两性霉素 B, 5- 氟胞嘧啶联合氟康唑 2 种治疗方案占的比例较大, 分别是 25 例 (33.78%) 和 24 例 (32.43%), 但采用 5- 氟胞嘧啶联合氟康唑治疗患者中有 2 例死亡、1 例未治愈。分析药敏试验结果发现, 1 例死亡患者对 5- 氟胞嘧啶耐药, 对氟康唑中介, 另 1 例死亡患者对 5- 氟胞嘧啶中介, 对氟康唑耐药, 2 例未治愈患者分离的新型隐球菌对 5- 氟胞嘧啶和氟康唑均耐药, 这提示临床治疗该类疾病时一定要结合药敏试验结果选择药物。

总之, 新型隐球菌感染仍是 AIDS 患者发病或死亡的一个重要原因, 其临床表现以头痛、发热为主, 脑脊液压力大部分  $> 200 \text{ mmH}_2\text{O}$ , 新型隐球菌对多种抗真菌药物敏感, 临床可以根据患者的疾病进展采用不同治疗方案, 大部分患者转归较好, 但 5- 氟胞嘧啶联合氟康唑治疗的方案中出现 2 例死亡, 1 例未治愈, 提示该治疗方案可能不是临床治疗的首选。

#### 【参考文献】

- [1] 代丽丽, 郭彩萍. HIV/AIDS 患者并发新型隐球菌脑膜炎的诊疗新进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(5):393-395.
- [2] Vu K, Garcia JA, Gelli A, et al. Cryptococcal meningitis and anti-virulence therapeutic strategies [J]. Front Microbiol, 2019, 10:353.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(6):481-499.
- [4] Cogliati M. Global molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: an atlas of the molecular types [J]. Scientifica(Cairo), 2013, 2013:675213.
- [5] 汪习成, 樊移山. AIDS 并发隐球菌脑膜炎的诊断和治疗 [J]. 传染病信息, 2009, 22(6):370-374.
- [6] Chen J, Varma A, Diaz MR, et al. *Cryptococcus neoformans* strains and infection in apparently immunocompetent patients, China [J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(5):755-762.
- [7] Desnos-Ollivier M, Patel S, Raoux-Barbot D, et al. Cryptococcosis serotypes impact outcome and provide evidence of *Cryptococcus neoformans* speciation [J]. MBio, 2015, 6(3):e00311.
- [8] Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL, et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4(7):a019760.
- [9] 王昱俊. 结核性脑膜炎与新型隐球菌型脑膜炎病例鉴别分析 [J]. 中国实用神经病杂志, 2013, 16(5):33-35.
- [10] 薛成莲, 马刺芳. 艾滋病并发新型隐球菌脑膜炎 28 例临床分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(11):1147-1149.
- [11] 王大模, 陈忠伦, 文世全, 等. 新型隐球菌脑膜炎的临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(9):92-93.
- [12] Gomes FEES, Arantes TD, Fernandes JAL, et al. Polymorphism in mitochondrial group I introns among *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* genotypes and its association with drug susceptibility [J]. Front Microbiol, 2018, 9(86):1-6.
- [13] 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识 [J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2):65-68.
- [14] 李晓杰, 王庆亮, 周文营, 等. 新型隐球菌颅内感染的临床特征及治疗转归 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(17):2564-2566.
- [15] 伍秋云, 卢祥婢, 黄爱春, 等. AIDS 合并新型隐球菌脑膜炎 2 种治疗方案的疗效比较 [J]. 传染病信息, 2014, 27(1):22-37.

(2019-08-17 收稿 2019-09-16 修回)  
(本文编辑 闫晶晶)

(上接第 417 页)

- [11] Yu X, Zhang X, Zhao B, et al. Intensive cytokine induction in pandemic H1N1 influenza virus infection accompanied by robust production of IL-10 and IL-6 [J]. PLoS One, 2011, 6(12):e28680.
- [12] Yamamura M, Makimura K, Ota Y. Evaluation of a new rapid molecular diagnostic system for *Plasmodium falciparum* combined with DNA filter paper, loop-mediated isothermal amplification, and melting curve analysis [J]. Jpn J Infect Dis, 2009, 62(1):20-25.
- [13] De Gonzalo-Calvo D, Neitzert K, Fernández M, et al. Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF- $\alpha$  and

IL-6 as possible biomarkers [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 49(5):733-777.

- [14] Castañeda-Delgado JE, Frausto-Lujan I, González-Curiel I, et al. Differences in cytokine production during aging and its relationship with antimicrobial peptides production [J]. Immunol Invest, 2017, 46(1):48-58.
- [15] 杨蓬勃, 李捷, 李世超, 等. 年龄和烟酒对血浆炎症因子水平的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(7):751-753.

(2017-08-18 收稿 2019-01-30 修回)  
(本文编辑 揣征然)