

艾滋病合并隐球菌病诊疗专家共识(2024年更新版)

中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组

摘要: 隐球菌病是晚期艾滋病患者常见的机会性感染和致死原因,其中隐球菌性脑膜炎和播散性隐球菌病是最常见的临床类型。与非艾滋病人群隐球菌病不同,艾滋病合并隐球菌病患者病情复杂、病死率高,诊断、治疗、预防各环节均具有一定特殊性,综合性、系统化诊疗策略是有效降低病死率的关键。本共识在2020年版《艾滋病合并隐球菌病临床诊疗的专家共识》基础上,结合国内外研究进展及我国临床实践,就艾滋病合并隐球菌病的概况、临床特征、诊断与鉴别诊断、抗隐球菌治疗与抗反转录病毒治疗等内容进行详细阐述,旨在为该疾病临床诊疗提供参考。

关键词: 艾滋病; 隐球菌病; 诊断; 治疗; 共识

中图分类号: R 512.91

文献标志码: A

文章编号: 1672-5662(2024)05-0447-12

隐球菌病(cryptococcosis)是一种由隐球菌感染引起的深部真菌病,可累及全身多个系统,具有高致死性和高致残性的特点。隐球菌病是晚期艾滋病患者最常见的机会性感染和主要死亡原因之一^[1-2]。随着cART的广泛开展,全球范围内艾滋病合并隐球菌病的发病率已有显著下降,但我国艾滋病患者晚发现率高,部分患者未接受cART或依从性不佳,因此艾滋病合并隐球菌病患者数量相对较多,疾病负担仍较重^[2-5]。

本共识在2020年版《艾滋病合并隐球菌病临床诊疗的专家共识》^[6]基础上,结合国内外研究进展及我国临床实践,就艾滋病合并隐球菌病的流行病学、临床特征、诊断与鉴别诊断、治疗和预防进行更新与阐述,研究证据和推荐意见的等级采用GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)评价系统进行分级,见表1。

1 概况

隐球菌是一种腐生性真菌,至少有30个变种,其中新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)和格特隐球菌(*Cryptococcus gattii*)具有致病性,免疫功能极度低下的艾滋病患者是其主要易感人群。撒哈拉以南非洲地区隐球菌病疾病负担最重,约占全球隐球菌病的73%,亚洲和太平洋地区紧随其后(19%)^[1]。艾滋病患者感染隐球菌后常发展为不同类型的隐球菌

表1 推荐等级与证据级别

级别	意义
推荐等级	
1	强烈推荐:明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
2	弱推荐:利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
证据级别	
A(高质量)	非常确信真实值接近效应估计值
B(中等质量)	对效应估计值有中等程度信心:真实值可能接近估计值,但也有可能有很大差别
C(低质量)	对效应估计值信息有限:真实值与估计值可能有很大差别
D(极低质量)	对效应估计值几乎没有信息:真实值与估计值可能有很大差别

病(cryptococcosis),依据感染性质和部位不同,可表现为隐球菌抗原血症、隐球菌性脑膜炎(cryptococcal meningitis, CM)、肺部隐球菌病、皮肤隐球菌病及播散性隐球菌病等临床类型,CM是艾滋病患者合并隐球菌病的主要临床类型,占全部病例的80%以上^[7-8]。随着cART的广泛开展,全球艾滋病合并CM发病人数已从2014年的223 100例下降到2020年的152 000例^[7-8],艾滋病患者因CM导致的死亡人数也在同期从181 100例下降至112 000例^[7-8],但隐球菌病导致的死亡人数仍占艾滋病相关死亡人数的19%^[8]。中国艾滋病合并CM总体患病率为2.8%,且患病率呈南高北低态势,cART广泛开展后艾滋病CM总体患病率有所下降^[3]。

2 临床表现

隐球菌病可发生于艾滋病患者的各个器官及系统,因累及部位和严重程度不同而呈现不同临床表现,同时累及多个部位的播散性隐球菌病在该人群

收稿日期:2024-02-06; 修回日期:2024-04-02

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10302104);重庆市技术创新与应用发展专项(CSTB2022TIAD-KPX0180);重庆市科卫联合医学科研项目(2022QNXM032;2024MSXM088)

通信作者:陈耀凯, Email: yaokaichen@hotmail.com; 李太生, Email: litsh@263.net; 张文宏, Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn

也较为常见^[9]。

2.1 隐球菌抗原血症 是指血液中可检测出隐球菌抗原(cryptococcal antigen, CrAg),而患者缺乏特定靶器官受累及的临床症状、体征和证据的一种感染状态,常见于CD4细胞<100个/ μ L的艾滋病患者^[2,10]。隐球菌抗原血症可视为隐球菌感染的早期阶段,若不进行及时有效干预,相当比例的隐球菌抗原血症患者可发展为CM等显性隐球菌病,甚至导致死亡^[2,11-12]。合并隐球菌抗原血症的艾滋病患者病死率显著高于未合并隐球菌抗原血症的艾滋病患者,即使在有效cART的情况下亦是如此^[2]。

2.2 隐球菌性脑膜炎 是中枢神经系统隐球菌病最常见的一种表现形式,头痛、发热、恶心呕吐是艾滋病合并CM患者最常见的三种临床表现,其次为颅神经病变、意识改变、嗜睡、记忆力减退等^[13-14]。临床上通常呈亚急性起病^[15]。颅神经病变多由颅内压增高引起,在早期表现为一过性视物模糊、黑矇、视力下降、外展神经麻痹、复视障碍及搏动性耳鸣等,晚期可进展为失明或听力丧失^[16]。艾滋病合并CM患者脑膜刺激征发生率并不高,一旦发生则提示预后不良^[17]。

2.3 其他部位隐球菌病 与非艾滋病患者相比,艾滋病合并肺隐球菌病时症状较明显、病变广泛、进展迅速且易并发急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS),常见临床表现包括咳嗽、咯痰、呼吸困难、胸痛、发热和体重下降等^[18-19]。影像学检查主要表现为弥漫性或播散性肺炎样浸润、实变和团块样病变,易形成空洞和晕征^[20]。艾滋病患者合并皮肤隐球菌病时常表现为溃疡、大片红斑、痤疮或紫红色结节,可伴有病变周边水肿及疼痛,通常为单个病变,也可由多个病变融合成大片,头面部、四肢比躯干更常见^[9]。此外,淋巴结、眼部、生殖器官、泌尿道、甲状腺、肾上腺、头颈部、乳房、骨骼和关节、肌肉、肝脏等部位也可发生隐球菌病,但临床表现均缺乏特异性^[9, 21-22]。对于免疫力极度低下晚期艾滋病患者,肺、皮肤等部位隐球菌病往往不是隐球菌原发感染所致,而是播散性隐球菌感染的局部表现^[23-24]。

3 辅助检查

3.1 脑脊液检查 艾滋病合并CM患者脑脊液压力常明显升高,大多数>250 mmH₂O(1 mmH₂O=0.01 kPa)。脑脊液多呈非化脓性改变,外观澄清或稍浑浊;90%以上患者脑脊液细胞数轻至中度增多,一般为(4~400)×10⁶/L之间,以单核细胞为主,但在疾病早期也

可以多核细胞为主。蛋白水平多呈轻至中度升高,葡萄糖和氯化物水平降低。少数艾滋病合并CM患者脑脊液表现可正常或仅轻度异常,存在细菌或结核杆菌混合感染时可出现细胞计数和蛋白水平显著增加^[25]。

3.2 病原学检查

3.2.1 直接镜检 利用分泌物、脑脊液、支气管灌洗液等标本进行墨汁染色后直接镜检是检测隐球菌的常用方法,方便快捷。在艾滋病患者的临床标本中,墨汁染色的敏感度可达80%^[24-26],离心后再行墨汁染色可进一步提高检出率。

3.2.2 隐球菌培养 隐球菌病病原学诊断的金标准,具有较高敏感性,但耗时较长,检测样本包括脑脊液、血液、支气管灌洗液和痰液等。培养时,隐球菌在室温或37℃下3~4天开始生长,但经抗真菌治疗者,隐球菌开始生长时间可晚至3周。在艾滋病合并CM患者中,脑脊液和血液隐球菌培养阳性率分别为90%和70%^[26]。

3.2.3 CrAg检测 通过检测隐球菌荚膜多糖抗原诊断隐球菌感染的方法,检测样本包括血液、脑脊液和尿液等。常见CrAg检测方法有乳胶凝集试验(latex agglutination test, LA)、酶联免疫分析法(enzyme immunoassay, EIA)和侧流免疫层析法(lateral flow immunoassay, LFA)等,其中LFA在临床上应用最为广泛,已被2022年WHO隐球菌诊疗指南推荐作为首选CrAg检测方法^[11]。

CrAg检测用于诊断隐球菌感染也有一定局限性:①抗原浓度过高引起的“后带现象(postzone effect)”以及抗原浓度过低引起的“前带现象(prozone effect)”^[27-28],均会导致假阴性结果;②类风湿因子阳性、HIV感染、恶性肿瘤等宿主基础疾病,接受羟乙基淀粉治疗等均可导致假阳性结果^[26, 29];③目前仅能进行定性和半定量检测;④无法区分隐球菌种类和鉴定隐球菌基因型^[30];⑤CrAg滴度变化及转阴不宜单独作为疗效监测和停药判断指标,是否停药应以微生物学检查和临床改善情况为准^[26, 30];

3.2.4 组织病理学检查 检测病变组织中隐球菌成分的金标准,敏感度高于墨汁染色,检测样本包括肺组织、淋巴结、皮肤、脑组织及消化道组织等,六胺银(GMS)、过碘酸-无色品红(PAS)、阿尔辛蓝(AB)及苏木素伊红(HE)是常用的染色方法。

3.2.5 分子生物学检测 以聚合酶链反应(PCR)为基础的多重PCR、实时荧光定量PCR(RT-PCR)和巢

式PCR等分子生物学检测技术用于检测隐球菌感染,具有高效、快速和准确的特点。一项在乌干达进行的小样本研究显示,多重PCR技术用于检测隐球菌感染具有100%的敏感性和特异性,还在区分复发与矛盾型免疫重建炎性综合征(immune reconstruction inflammatory syndrome, IRIS)方面具有特殊价值^[31]。此外,RT-PCR方法的检测灵敏度为96.4%,特异性为100%,且可明确区分新型隐球菌和格特隐球菌感染^[32]。巢式PCR技术同样在隐球菌检测和菌种鉴定方面表现出较高的准确性,其检测敏感性在89%~100%之间,特异性为100%^[33]。

3.2.6 宏基因组测序 研究显示,二代宏基因组测序(mNGS)诊断HIV阴性人群脑脊液中隐球菌感染的敏感性为93.5%,特异性为96%,阳性预测值为87.8%,阴性预测值为98%^[34-35]。在艾滋病患者中,mNGS诊断隐球菌感染的灵敏度为44.3%,特异度为99.8%,其中肺泡灌洗液灵敏度高于脑脊液(87.5% vs. 33.3%)^[36]。该方法检测成本高,易受外源微生物污染的干扰,提取隐球菌等厚壁真菌核酸效率低,检测结果需结合临床表现及其他辅助检查结果进行综合分析。

3.3 影像学检查 艾滋病患者合并中枢神经系统隐球菌病或肺隐球菌病时,头颅和肺部影像学改变多种多样,缺乏特异性,且常因其他病原体感染而呈现重叠影像学表现,因而对疾病诊断意义有限,需结合患者具体情况综合分析^[20]。中枢神经系统隐球菌病的影像学表现可分为脑实质改变(如假性囊肿、结节或肿块、弥漫性脑水肿等),脑膜改变(脑膜强化、脑室扩张)及混合型改变^[20]。近半数患者头颅CT无异常发现,而头颅MRI可提高对CM病灶的早期发现^[20]。肺隐球菌病患者胸部X线及CT检查表现呈多样性,既可表现为肺实质改变,也可表现为肺间质改变,也可同时出现肺实质与肺间质改变,轻者仅表现为双肺下部纹理增加,一般不出现纤维变和钙化,肺门淋巴结肿大和肺萎陷少见^[20,37]。

4 诊断与鉴别诊断

4.1 隐球菌抗原血症 诊断依据:①血清CrAg检测结果呈阳性;②缺乏诊断中枢神经系统、肺、皮肤等靶器官隐球菌病的构成要件。隐球菌抗原血症需与隐球菌病患者血液中检出隐球菌抗原的情况相鉴别,后者属于在疾病过程中伴随出现的抗原血症,患者具有明确的靶器官病灶、临床表现和实验室检测值异常,不属于隐球菌抗原血症定义的范畴。

4.2 隐球菌性脑膜炎 艾滋病患者出现头痛、发

热、恶心呕吐、意识改变、嗜睡、记忆力减退等临床表现时,应考虑合并CM可能。脑脊液检查结果呈非化脓性脑膜炎改变,加上病原学检查出现以下阳性结果之一者,即可诊断。①脑脊液墨汁染色镜检发现隐球菌;②脑脊液隐球菌培养阳性;③脑脊液隐球菌荚膜抗原阳性;④脑脊液隐球菌核酸检查阳性;⑤脑脊液mNGS检测发现隐球菌感染证据。

依据临床表现、颅内压高低、是否存在意识障碍等,可将艾滋病患者合并的CM分为轻型、中型和重型,见表2。

表2 艾滋病合并CM患者的临床分型

症状与体征	轻型	中型	重型
头痛	轻/无	有	重
呕吐	无	明显	明显
发热	低热/无	有	有
颅内压/mmH ₂ O	<250	250~349	≥350
意识障碍	无	无	有

本病需与以下疾病相鉴别:

1)结核性脑膜炎:艾滋病患者易合并结核性脑膜炎,患者临床表现与CM相近,容易混淆。与合并CM的患者相比,合并结核性脑膜炎的患者低热、盗汗、体重减轻等结核中毒症状较为明显,出现持续性高热、难治性高颅压和剧烈头痛的可能性较低。鉴别诊断有赖于病原学检查。

2)神经梅毒:艾滋病合并神经梅毒患者多出现脑脊液白细胞计数和/或蛋白量异常,通常脑脊液白细胞计数 $>20 \times 10^6/L$ 、CSF蛋白量 $>0.5 g/L$,需与CM相鉴别。脑脊液梅毒实验阳性是诊断神经梅毒的关键病原学依据。

3)病毒性脑炎:艾滋病患者易发生单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、乳头多瘤空泡病毒感染而发生病毒性脑炎,患者多有呼吸道或胃肠道感染史,一般以神志、意识改变为主,少有严重高颅压出现,可伴有脑电图异常,与CM临床表现有较大差异。鉴别诊断依赖于病原学检查。

4.3 其他部位隐球菌病 对于免疫功能严重受损的艾滋病患者而言,肺、皮肤、淋巴结等部位隐球菌病往往不是隐球菌原发感染所致,而是播散性隐球菌病的局部表现。艾滋病患者单独合并肺隐球菌病的概率低于单独合并CM,两者混合存在的可能性更高。如果合并CM的艾滋病患者胸部影像学检查发现结节,应高度怀疑合并肺隐球菌病。诊断依据包括:①咳嗽、咯痰、胸痛,甚至胸膜炎表现;②痰或支

气管灌洗液涂片及培养找到隐球菌;③影像学检查发现肺间质浸润、弥漫性浸润、粟粒样病灶或肺部孤立的结节状阴影,偶有空洞形成。肺隐球菌病应与肺结核、马尔尼菲篮状菌肺炎、肺曲霉菌病和肺部肿瘤等相鉴别。

艾滋病患者出现皮肤隐球菌病往往预示着全身播散性隐球菌病的发生,诊断依据包括:①皮肤出现丘疹、斑丘疹、紫泡、脓疱、紫色结节、脓肿、溃疡等皮损;②血清 CrAg 检测阳性,皮损分泌物培养出隐球菌,或皮肤组织活检发现隐球菌。皮肤隐球菌病等应与马尔尼菲篮状菌病、传染性软疣等相鉴别。

如果患者两个或两个以上器官发生明确诊断的隐球菌病,则该患者可诊断为播散性隐球菌病。

5 治疗

5.1 隐球菌抗原血症

5.1.1 筛查 在隐球菌病相关症状和体征发生之前的数周到数月内,血液中即可检出隐球菌抗原。在 CD4 细胞计数低于 200 个/ μL 的 HIV 感染者中,隐球菌抗原血症的患病率为 4.4%^[8],而在 CD4 细胞计数低于 100 个/ μL 的人群中,隐球菌抗原血症的患病率估计为 6.0%^[7]。一项中国的研究显示,CD4 细胞计数 <200 个/ μL 的艾滋病患者中隐球菌抗原血症流行率为 5.2% (247/4 750),而在 CD4 细胞计数 <100 个/ μL 的艾滋病患者中,隐球菌抗原血症流行率为 6.6% (230/3 495)^[38]。艾滋病患者中,隐球菌抗原阳性者发生 CM 的风险是阴性者的 7 倍^[39]。

CrAg 筛查是隐球菌抗原血症干预性治疗的前提。关于筛查频率,目前尚缺乏高质量研究证据支持。基于国家免费艾滋病抗病毒治疗手册^[40]和临床实践,我国艾滋病患者定期随访频率一般为每 3~6 个月随访 1 次。因此本共识建议,对于 CD4 细胞计数 <100 个/ μL 的艾滋病患者进行常规 CrAg 筛查,频率为每 3~6 个月 1 次,直至获得完全病毒学抑制且 CD4 细胞计数超过 100 个/ μL 并维持 3 个月以上。

5.1.2 治疗 目前文献多倾向于认为,对于合并隐球菌抗原血症的艾滋病患者进行抗隐球菌治疗,可获得更有利的转归结局和更高的成本效益比^[8,12,41-42]。采用氟康唑进行抗隐球菌治疗可显著降低艾滋病合并隐球菌抗原血症患者 CM 发生率和全因死亡率,且疗效呈剂量依赖性^[12]。结合现有文献^[11,43]和我国临床实践,本共识推荐以下氟康唑给药方案用于艾滋病合并隐球菌抗原血症患者的抗隐球菌治疗:诱导期 800~1 200 mg/d,连续 2 周;巩固期 400 mg/d,连续 8 周;维持期 200 mg/d,直到患者获得完

全病毒学抑制、CD4 细胞 >100 个/ μL ,并维持 3 个月。

5.2 隐球菌性脑膜炎

5.2.1 抗隐球菌治疗 抗隐球菌治疗包括诱导期、巩固期、维持期三个阶段。

诱导期:本期治疗方案众多,常见方案包括:

①两性霉素 B 脱氧胆酸盐 (Amphotericin B deoxycholate, AmB-D) 0.5~1 mg/(kg·d) 联合 5-氟胞嘧啶 (5-fluorocytosine, 5-FC) 100 mg/(kg·d),疗程 ≥ 2 周。该方案在第 14 天和第 70 天患者生存率高、真菌清除率高、真菌清除时间短,同时 5-FC 用药剂量相对固定、高效、安全性好,且可增强 AmB-D 的抗隐球菌作用^[44-46]。②AmB-D 1 mg/kg/d 联合 5-FC 100 mg/(kg·d) 治疗 1 周,继以大剂量氟康唑 (1 200 mg/d) 治疗 1 周,总疗程为 2 周^[11],这种方案目前国内应用尚不多见。该方案 10 周全因死亡率显著低于方案 ①^[47]。③大剂量两性霉素 B 脂质体 (Liposomal amphotericin B, L-AmB) (10 mg/kg) 一次性给药联合 2 周疗程的 5-FC [100 mg/(kg·d)] 和氟康唑 (1 200 mg/d)^[11]。该方案 10 周全因死亡率、IRIS 发生率、复发率与方案没有显著性差异,且 3 级或 4 级不良事件发生率显著低于方案 ②^[48-49]。

两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物 (Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Complex) 是两性霉素 B 和胆固醇硫酸酯钠按 1:1 (分子摩尔比) 形成的盘状纳米粒子胶体分散体,临床上常用于包括隐球菌病在内的深部真菌感染患者,给药剂量一般为 3.0~4.0 mg/(kg·d)。该药物肾脏分布少,尤其适用于因肾损伤或药物毒性而不能耐受有效剂量 AmB-D 的患者。该药物对于艾滋病合并隐球菌病患者的临床疗效和安全性多来源于临床经验,目前尚缺乏高质量循证医学证据。

艾滋病患者贫血、白细胞减少、电解质平衡失调、合并肝肾疾病等情况发生率较高,不能耐受 0.7~1 mg/(kg·d) AmB-D 的患者不在少数。对于此类患者,可适当降低 AmB-D 给药剂量并延长疗程,仍可取得良好治疗效果^[50]。我国研究发现,降低 AmB-D 给药剂量 [0.4~0.7 mg/(kg·d)] 但延长给药时间,亦可获得与较大剂量 AmB-D 相当的疗效^[51]。

当 5-FC 不可及时,可用 AmB-D 联合氟康唑可用作替代方案,但该方案脑脊液真菌清除率不理想^[46]。我国研究也发现,相比于 AmB-D [0.5~0.7 mg/(kg·d)] 联合 5-FC [100 mg/(kg·d)] 的抗隐球菌治疗方案,AmB-D [0.5~0.7 mg/(kg·d)] 联合氟康唑 (800 mg/d) 方案的 2 周脑脊液真菌清除率更低 (57.6% vs.

34%),且患者10周死亡率更高(10.3% vs. 28%)^[52]。

当患者不能耐受AmB-D或药物不可及时,可采用氟康唑联合5-FC或大剂量氟康唑($\geq 1\ 200\text{ mg/d}$)单药治疗。此外,其他抗隐球菌药物如伏立康唑也可作为替代选择。研究发现,静脉注射伏立康唑[首日诱导剂量 $6\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,每12 h 1次;次日改为维持剂量 $4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,每12 h 1次]联合5-FC的治疗方案与AmBD[$0.5\sim 0.7\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]联合5-FC的方案10周死亡率无显著性差异(89.9% vs. 87.8%, $P=0.926$),但伏立康唑联合5-FC的方案2周脑脊液真菌清除率更低(57.1% vs. 76.5%, $P=0.026$)^[53]。另一项研究结果显示,口服伏立康唑(首日诱导剂量 400 mg ,每12 h 1次;次日改为维持剂量 200 mg ,每12 h 1次)联合5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]方案与AmBD[$0.5\sim 0.7\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]联合5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]方案相比,诱导治疗2周后患者脑脊液真菌清除率和10周全因死亡率无显著性差异^[52]。

关于诱导期抗隐球菌治疗的疗程,应根据具体治疗方案确定,并遵循个体化原则。在抗隐球菌治疗方案相同的情况下,重型病例疗程一般应长于轻中型病例。对于完成特定抗隐球菌治疗方案所需的剂量与疗程,但病情好转不明显或脑脊液隐球菌培养仍未阴转者,可适当延长疗程;对于不能耐受高剂量[$0.7\sim 1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]AmB-D的病例,可采取中等剂量[$0.4\sim 0.7\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]并延长疗程到 ≥ 4 周的给药策

略;对于采用氟康唑联合5-FC或氟康唑单药治疗者,疗程应进一步延长至6~12周。

巩固期:患者经过诱导期治疗症状明显缓解且脑脊液培养转阴后,方可序贯进入巩固期^[11,54]。氟康唑(800 mg/d)是常用的巩固期方案^[11,54-55],伊曲康唑(400 mg/d)和伏立康唑(400 mg/d)可作为替代方案,疗程至少8周^[54]。

维持期:艾滋病合并CM患者CD4细胞计数一般处于极低水平,过早停止抗隐球菌治疗药物后复发和再感染风险极高。患者在完成诱导期和巩固期抗隐球菌治疗后应继续进行维持治疗,直到经有效cART后病毒载量低于检测线,且CD4细胞计数 >200 个/ μL ^[11]。氟康唑(200 mg/d)是最常用的维持期方案^[11,54-55],伊曲康唑(400 mg/d)和AmB-D($1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{w})$)可作为替代方案,疗程一般在1年以上^[54]。

诱导期抗隐球菌治疗是治疗成功和降低病死率的关键,基于国内外研究进展、药物可及性及临床实践,本共识推荐以下方案作为艾滋病合并CM患者诱导期抗隐球菌治疗首选方案:①AmB-D[$0.7\sim 1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]联合5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$],疗程 ≥ 2 周;②AmB-D[$1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]联合5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]治疗1周,继以大剂量氟康唑($1\ 200\text{ mg/d}$)治疗1周;③高剂量L-AmB(10 mg/kg)单次给药后,氟康唑($1\ 200\text{ mg/d}$)联合5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]联合治疗2周。推荐的诱导期首选方案和替代方案见表3。

表3 艾滋病合并CM患者诱导期抗隐球菌治疗推荐方案

	治疗方案	疗程/周
首选方案	AmB-D[$0.7\sim 1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]联合5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	≥ 2
	AmB-D[$1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]联合5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]治疗1周,继以大剂量氟康唑($1\ 200\text{ mg/d}$)治疗1周	2
	高剂量L-AmB(10 mg/kg)单次给药,联合5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]+氟康唑($1\ 200\text{ mg/d}$)治疗2周	
替代方案	AmB-D[$0.4\sim 0.7\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]+5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	
	AmB-D[$0.7\sim 1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]+氟康唑(800 mg/d)	≥ 4
	AmB-D[$0.7\sim 1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	
	氟康唑($\geq 800\text{ mg/d}$,优选 $1\ 200\text{ mg/d}$)+5-FC[$100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	≥ 6
	氟康唑($800\sim 2\ 000\text{ mg/d}$,优选 $\geq 1\ 200\text{ mg/d}$)	10~12
	伏立康唑(400 mg/d)	

5.2.2 颅内压控制与管理 颅内压的控制和管理对改善艾滋病合并CM患者预后至关重要。对于初始颅内压 $>200\text{ mmH}_2\text{O}$ 的患者,推荐尽早进行脑脊液引流^[42,56],使颅内压 $<200\text{ mmH}_2\text{O}$ ^[11,57-58]或在最高值基础上降低50%^[11]。脑脊液引流方式包括治疗性腰穿^[59]、腰大池引流^[58,60]、V-P分流术^[61-63]等。

研究发现,常规使用糖皮质激素^[64]、乙酰唑胺^[26,64-66]会增加艾滋病合并CM患者病死率及不良反

应发生率。糖皮质激素仅用于伴有严重颅内压增高的CM相关性IRIS(CM-IRIS)患者或MRI/CT提示有明显脑水肿的CM患者^[26,67]。

5.3 其他部位隐球菌病 鉴于艾滋病患者合并肺、皮肤、淋巴结等部位隐球菌病多是播散性隐球菌病的局部表现,而此类患者绝大多数均合并有CM,因此抗隐球菌治疗方案参照艾滋病合并CM患者进行(表3),并根据疗效评估进行个体化调整。

推荐意见1:CrAg筛查是隐球菌抗原血症干预性治疗的前提,对于CD4细胞计数 <100 个/ μL 的艾滋病患者应进行常规CrAg筛查,频率为每3~6个月1次,直至获得完全病毒学抑制且CD4细胞计数超过100个/ μL 并维持3个月以上(2C)。

推荐意见2:对于艾滋病合并隐球菌抗原血症患者,推荐以下氟康唑给药方案用于干预性抗隐球菌治疗:诱导期800~1 200 mg/d,连续2周;巩固期400 mg/d,连续8周;维持期200 mg/d,直到患者获得完全病毒学抑制、CD4细胞 >100 个/ μL 并维持3个月(1B)。

推荐意见3:基于国内外研究进展、药物可及性及临床实践,本共识推荐以下方案作为艾滋病合并CM患者诱导期抗隐球菌治疗首选方案:①AmB-D[0.7~1 mg/(kg·d)]联合5-FC[100 mg/(kg·d)],疗程 ≥ 2 周(1A);②AmB-D[1 mg/(kg·d)]联合5-FC[100 mg/(kg·d)]治疗1周,继以大剂量氟康唑(1 200 mg/d)治疗1周(1B);③高剂量L-AmB(10 mg/kg)单次给药后,氟康唑(1 200 mg/d)联合5-FC[100 mg/(kg·d)]治疗2周(1B)。

推荐意见4:合并隐球菌病的艾滋病患者在完成诱导期与巩固期治疗后,需进行维持期治疗,直至经有效cART后获得病毒学抑制且CD4细胞计数 >200 个/ μL 方可停药(1B)。

推荐意见5:控制颅内压对改善艾滋病合并CM患者预后至关重要,在抗隐球菌治疗的同时,应采取治疗性腰椎穿刺、腰大池引流、V-P分流术等措施,将颅内压控制在200 mmH₂O以下或在最高值基础上降低50%(1B)。

5.4 特殊人群抗真菌治疗

5.4.1 肾损伤人群 AmB-D可导致肾小管损伤和肾血管收缩,且肾毒性呈剂量依赖性,肾损伤患者首选L-AmB。必需使用AmB-D时,应小剂量起始、逐渐加量(每日或隔日增加5 mg)并低剂量维持,不超过0.5~0.7 mg/(kg·d);给药前水化和补钾、延长输注时间、避免同时使用其他肾毒性药物如利尿剂(保钾利尿剂除外)、氨基糖苷类和万古霉素等,可减少肾损伤发生风险^[68]。肾脏替代治疗对AmB-D药动学参数无显著的影响,透析患者无需剂量调整,透析前后给药均可^[68]。

5-FC主要通过肾脏排泄,肾损伤患者需根据肌酐清除率(CrCL)进行剂量调整:CrCL为20~40 mL/min时,5-FC给药剂量调整为25 mg/kg 每12 h 1次;CrCL为10~20 mL/min时,5-FC给药剂量调整为

25 mg/kg 每24 h 1次;CrCL <10 mL/min时,5-FC给药剂量调整为25 mg/kg 每48 h 1次^[68-69]。

氟康唑是唯一经肾排泄的唑类抗真菌药物,轻中度肾损伤者无需调整给药剂量,患者伴有重度肾损伤时用药剂量需减半^[70]。此外,血液透析可使氟康唑血药浓度下降约50%,接受氟康唑治疗的血液透析患者需在透析后全剂量给药^[70]。

5.4.2 肝损伤人群 两性霉素B经肝脏代谢有限,肝损伤人群接受AmB-D和L-AmB治疗时无须调整剂量,但缺乏高质量循证医学证据,因此使用过程中应监测药物不良反应,特别是伴有重度肝损伤的患者^[71]。

5-FC具有剂量依赖性肝毒性,可导致血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶和碱性磷酸酶水平升高,高胆红素血症和肝肿大少见,减少剂量或停药可减轻肝毒性^[70]。综合现有文献,轻中度肝损伤患者仍可使用常规剂量,重度肝损伤患者可减量给药,或在血药浓度监测(TDM)指导下进行剂量调整^[70-71]。

氟康唑和伏立康唑具有肝毒性且肝毒性与剂量呈正相关^[72]。氟康唑肝毒性主要在剂量 $\geq 1 600$ mg/d时出现,主要表现为血清碱性磷酸酶和胆红素水平升高^[72]。研究发现,艾滋病合并隐球菌病患者接受氟康唑800 mg/d方案和1 200 mg/d方案治疗均具有良好的安全性^[73-75]。对于伴有肝损伤的艾滋病合并隐球菌病患者,大剂量氟康唑(1 200 mg/d)仍是安全的,无需减量,但治疗过程中应监测肝功能^[72]。轻至中度肝损伤患者使用伏立康唑时负荷剂量不变,但维持剂量需减少至标准维持剂量的1/3^[76-77]~1/2^[78-79],重度肝损伤患者使用伏立康唑可在TDM的监测下进行剂量调整。

5.4.3 孕妇 无论是哪种临床类型,孕早期(0~3个月)均首选AmB-D进行抗隐球菌治疗^[11,42,54-55,68,80],具体方案为:诱导期剂量为[0.5~1.0 mg/(kg·d)]^[68],疗程至少2周^[11,68];巩固期/维持期剂量为[0.5~1.0 mg/(kg·d)]^[11,54],1~2次/周^[26,80],直至妊娠中期。孕早期不宜使用5-FC(妊娠C类)和氟康唑(剂量 ≤ 150 mg/d为妊娠C类,剂量 >150 mg/d为妊娠D类),两药可能增加流产和胎儿畸形风险^[11]。孕中晚期(4~9个月)依据临床类型而选择不同抗隐球菌治疗方案。对于合并隐球菌抗原血症者,可根据血液CrAg滴度首选AmB-D治疗^[26,80]:如果CrAg滴度 $\leq 1:80$,口服氟康唑200 mg/d,疗程4周,并立即启动cART;如果CrAg滴度为1:160~1:320,口服氟康唑200 mg/d,疗程10周,并立即启动cART;如果CrAg滴度 $\geq 1:640$,参照

合并CM患者的抗隐球菌方案执行,直至患者获得完全病毒学抑制且CD4细胞计数 >200 个/ μL ^[11,81]。对于合并CM或播散性隐球菌病患者,诱导期治疗首选AmB-D联合5-FC治疗,疗程至少2周,随后采用氟康唑进行维持期(400 mg/d,口服10周)和巩固期(200 mg/d口服)治疗,直至患者获得完全病毒学抑制且CD4细胞计数 >200 个/ μL ^[11]。

目前尚不清楚AmB-D、5-FC和氟康唑等抗隐球菌药物是否会进入母乳,或者是否会对哺乳的婴儿造成伤害,因此,接受该类药治疗期间不推荐母乳喂养。

5.4.4 儿童 儿童隐球菌病发病率低,治疗方案仍缺乏可靠证据,可根据病情选择不同方案。

1)CM和播散性隐球菌病:诱导期:AmB-D[新生儿1.0 mg/(kg·d);10~25 kg:1.25~1.5 mg/(kg·d);25~45 kg:1.0 mg/(kg·d);45~55 kg:0.75 mg/(kg·d);静脉给药]联合5-FC[100 mg/(kg·d),分4次口服],治疗 ≥ 2 周^[68,82];对于不能耐受AmB-D的患儿,可予以L-AmB[5 mg/(kg·d)]治疗。巩固期:氟康唑10~12 mg/(kg·d),口服,8周。维持期:氟康唑6 mg/(kg·d),口服。

2)肺部隐球菌病:氟康唑6~12 mg/(kg·d),口服,6~12个月。

推荐意见6:伴有肾损伤的艾滋病合并隐球菌病患者在诱导期首选L-AmB治疗,以避免导致进一步肾损伤(1B)。确需采用AmB-D治疗者,应从小剂量起始逐渐加量,并低剂量维持,避免同时使用其他肾毒性药物(1C)。

推荐意见7:伴有肾损伤的艾滋病合并隐球菌病患者接受5-FC治疗时需根据肌酐清除率进行剂量调整,用药过程需密切监测生化指标(1C)。

推荐意见8:妊娠期妇女应根据孕期和病情选择治疗方案,抗隐球菌治疗药物首选AmB-D(1B),孕早期不建议使用5-FC和氟康唑(1A)。

5.5 cART

5.5.1 方案 合并隐球菌病的艾滋病患者通常免疫功能严重受损、HIV病毒载量较高、病情复杂,需综合考虑cART药物疗效与安全性、药物-药物相互作用、药物重叠毒性以及中枢神经系统通透性等因素^[83-86],制定方案时应首选用强效、低毒、药物-药物相互作用少的药物,基于新一代整合酶抑制剂的三联cART方案应作为优选方案,基于融合抑制剂的方案对于此类患者亦具有良好的疗效与安全性^[87-88]。

5.5.2 cART药物与抗隐球菌药物的相互作用与重

叠毒性 AmB-D与cART药物不存在药代动力学相互作用^[89],但与AZT合用药时可能产生协同作用,增加骨髓抑制和肾毒性风险^[86],与TDF合用时亦应密切监测肾毒性,并根据肾功能调整TDF剂量^[86,90]。5-FC具有肾毒性,且肾毒性可能与其血浆代谢产物氟尿嘧啶浓度相关,因此不建议同时使用5-FC与二氢嘧啶脱氢酶抑制剂(如抗疱疹病毒药物溴呋啶和索立夫定)进行治疗^[89-90]。

EFV与伏立康唑合用时,伏立康唑维持剂量应增加到400 mg 每12 h 1次,而EFV给药剂量应降低50%。停用伏立康唑后,EFV应恢复到正常剂量。EFV与伊曲康唑合用时,前者药代动力学不受影响,但伊曲康唑有效生物利用度下降,目前尚无两药联用的推荐剂量。LPV/r与伊曲康唑联用时,伊曲康唑血药浓度增加,不建议LPV/r与 >200 mg/d的伊曲康唑合用。LPV/r与伏立康唑联用时,后者血药浓度可能降低,一般不推荐合用,若合用需监测伏立康唑浓度并相应调整剂量。大部分整合酶抑制剂和融合抑制剂与唑类抗隐球菌药物不存在明显药物-药物相互作用,合用时无需特殊调整剂量^[91]。

5.5.3 cART启动时机 过早cART可能引起隐球菌相关性IRIS,增加死亡风险,而过度延迟启动cART则可能增加患者罹患其他机会性感染的风险和死亡风险,需权衡利弊谨慎选择启动时机。研究显示,与抗隐球菌治疗后1~2周即启动cART的艾滋病合并CM患者相比,将启动时机推迟到抗隐球菌治疗后5周可显著提高患者生存率^[92]。相对于延迟启动cART(>4 周)的艾滋病合并CM患者而言,早启动cART(<4 周)可能增加患者的全因死亡率^[93]。我国研究显示,抗隐球菌治疗5周后启动cART的艾滋病合并CM患者相较于抗隐球菌治疗后2周启动cART的患者,24周死亡风险显著降低^[94]。然而,最近也有一项小型观察性研究发现,资源丰富地区艾滋病合并CM患者早启动cART并未增加死亡风险^[95]。综合现有研究文献,绝大多数情况下艾滋病合并CM患者cART启动时机应推迟到有效抗隐球菌治疗4~6周以后。

推荐意见9:合并隐球菌病的艾滋病患者多处于疾病晚期,免疫功能严重受损,HIV病毒载量高,病情复杂,cART方案应首选强效、低毒、药物-药物相互作用少的药物(2C)。

推荐意见10:推荐基于新一代整合酶抑制剂的cART方案和基于融合抑制剂的cART方案作为艾滋病合并隐球菌病患者的优选方案(2C)。

推荐意见 11: 对于尚未接受 cART 或已中断 cART 的艾滋病合并 CM 患者, 过早启动 cART 会增加死亡风险, 应在有效抗隐球菌治疗 4~6 周后启动 cART 为宜(1A)。

5.5.4 隐球菌相关免疫重建炎症综合征 常见于艾滋病合并 CM 患者, 分暴露型和矛盾型两种类型。暴露型 CM-IRIS 是指患者在启动 cART 前未发现合并 CM, 启动后出现 CM 相关临床表现的现象; 而矛盾型 CM-IRIS 是指患者在 cART 启动前合并有 CM, 且经有效抗隐球菌治疗后病情好转, 但 cART 启动后病情反而加重的现象。cART 启动之前隐球菌感染负荷大、免疫抑制严重、抗隐球菌治疗时间较短是发生 CM-IRIS 的风险因素^[42]。

对于症状较轻的矛盾型 CM-IRIS 患者, 可按原定方案继续予以抗隐球菌治疗和脑脊液引流, 一般不需要中断 cART。对于症状严重的 CM-IRIS 患者, 可在上述治疗基础上辅以糖皮质激素^[26, 42]、非甾体类抗炎药^[26]和其他免疫调节剂(如羟氯喹^[96]、沙利度胺^[97]和阿达木单抗^[98])。糖皮质激素可选用泼尼松 $[0.5\sim 1.0\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$, 随后在 2~6 周内逐渐减量, 持续时间视具体情况进行调整。而对于暴露型 CM-IRIS 患者, 可继续 cART, 并立即予以规范的抗隐球菌治疗和脑脊液引流, 具体方案参照艾滋病合并 CM 治疗方案。

6 预防

对 CD4 细胞计数 <200 个/ μL 的艾滋病患者进行 CrAg 常规筛查是隐球菌病最佳预防策略^[12]。明确诊断为隐球菌病的艾滋病患者, 应在诱导治疗和巩固治疗之后进行维持治疗(即二级预防), 最常用方案是口服氟康唑, 直至达到以下目标后至少 3 个月: 1) 患者 cART 依从性良好; 2) CD4 细胞计数 >200 个/ μL ^[8]; 3) HIV 病毒载量低于可检测限。如果病毒载量检测不可及, 维持治疗应持续到患者 cART 依从性良好且 CD4 细胞计数 >200 个/ μL 。多数情况下, 维持治疗的疗程应至少 1 年。

对于无法进行 CrAg 筛查且 CD4 细胞 <100 个/ μL 的晚期艾滋病患者可采用氟康唑或伊曲康唑进行一级预防, 直到 CD4 细胞 >100 个/ μL ^[99]。儿童不推荐进行一级预防^[100]。

学术秘书: 鲁雁秋(重庆市公共卫生医疗救治中心)、赵庭(重庆市公共卫生医疗救治中心)

专家组成员(以姓氏笔画排序): 马萍(天津市第二人民医院)、王立静(石家庄市第五医院)、王敏(长沙市第一医院)、王辉(深圳市第三人民医院)、刘水青(贵州医科大学附

属医院)、刘敏(重庆市公共卫生医疗救治中心)、许利军(浙江大学医学院附属第一医院)、阮连国(武汉市金银潭医院)、吕玮(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、朱彪(浙江大学医学院附属第一医院)、宋玉霞(新疆医科大学第八附属医院)、张文宏(复旦大学附属华山医院)、张彤(首都医科大学附属北京佑安医院)、张福杰(首都医科大学附属北京地坛医院)、李太生(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、李惠琴(云南省传染病医院)、吴昊(首都医科大学附属北京佑安医院)、何盛华(成都市公共卫生临床医疗中心)、沈银忠(上海市公共卫生临床中心)、陈耀凯(重庆市公共卫生医疗救治中心)、陈雅红(福建医科大学孟超肝胆医院)、赵红心(首都医科大学附属北京地坛医院)、赵清霞(河南省传染病医院)、蒋忠胜(柳州市人民医院)、喻剑华(杭州市西溪医院)、覃善芳(广西壮族自治区胸科医院)、熊勇(武汉大学中南医院)、蔡卫平(广州医科大学附属市八医院)、蔡琳(成都市公共卫生临床医疗中心)、魏洪霞(南京市第二医院)

致谢: 感谢重庆市公共卫生医疗救治中心主任刘松涛、副主任欧阳熊妍以及感染科何坤、袁婧、吴玉珊在本共识撰写和修订过程中提供的支持与帮助; 感谢重庆市医学科技创新四大中心建设项目(重庆市艾滋病专病医学研究中心; 重庆市疾病预防控制中心与公共卫生研究中心)和重庆市首批公共卫生重点学科(专科)建设项目对本项目的支持。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

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. DOI: 10.1186/s40249-023-01073-4.
- [2] WAKE RM, MOLLOY SF, JARVIS JN, et al. Cryptococcal antigenemia in advanced human immunodeficiency virus disease: pathophysiology, epidemiology, and clinical implications [J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(4): 764-770. DOI: 10.1093/cid/ciac675.
- [3] 张莹, 张发珍, 鲁雁秋, 等. 中国艾滋病患者隐球菌脑膜炎患病率 Meta 分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(7): 775-781. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234171.
- [4] LU YQ, TANG SQ, QIN YY, et al. Changes of human immunodeficiency virus (HIV) burden globally and in China over three decades: a secondary analysis of global HIV statistics [J]. Chin Med J, 2022, 135(22): 2690-2698. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002500.
- [5] 鲁雁秋, 黄晓婕, 刘敏, 等. 重庆地区 499 例艾滋病合并中枢神经系统感染患者的疾病谱及预后影响因素分析 [J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(2): 65-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.02.001.
- [6] "十三五"国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并隐球菌病临床诊疗的专家共识 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(7): 1-19. DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.07.001.

- [7] RAJASINGHAM R, SMITH RM, PARK BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(8): 873-881. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
- [8] RAJASINGHAM R, GOVENDER NP, JORDAN A, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(12): 1748-1755. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6.
- [9] AKINTILO L, FEMIA A. Disseminated cryptococcosis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(18): 1699. DOI: 10.1056/NEJMicm2109090.
- [10] XU MM, PENG ZH, XU CJ, et al. Underlying cryptococcal diseases and the correlation with serum cryptococcal antigen titers in hospitalized HIV-infected patients screened positive for cryptococcal antigenemia [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 170. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00170.
- [11] Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV [M]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [12] TEMFACK E, BIGNA JJ, LUMA HN, et al. Impact of Routine Cryptococcal Antigen Screening and Targeted Preemptive Fluconazole Therapy in Antiretroviral-naïve Human Immunodeficiency Virus-infected Adults With CD4 Cell Counts <100/μL: a Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(4): 688-698. DOI: 10.1093/cid/ciy567.
- [13] 鲁雁秋, 黄晓婕, 吴玉珊, 等. 203例艾滋病合并新型隐球菌性脑膜炎患者预后影响因素研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(4): 397-401. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.04.013.
- [14] 鲁雁秋, 吴玉珊, 邱丹, 等. 重庆地区149例艾滋病合并新生隐球菌性脑膜炎病例的回顾性研究 [J]. *中国真菌学杂志*, 2019, 14(4): 204-209. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2019.04.003.
- [15] WILLIAMSON PR, JARVIS JN, PANACKAL AA, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(1): 13-24. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.167.
- [16] 林苏, 张彦亮, 邵凌云, 等. 隐球菌性脑膜炎并发颅神经损伤的危险因素及预后因素分析 [J]. *中华传染病杂志*, 2013, 31(3): 155-159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.03.005.
- [17] ZHAO T, XU XL, NIE JM, et al. Establishment of a novel scoring model for mortality risk prediction in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 786. DOI: 10.1186/s12879-021-06417-9.
- [18] HOWARD-JONES AR, SPARKS R, PHAM D, et al. Pulmonary cryptococcosis [J]. *J Fungi*, 2022, 8(11): 1156. DOI: 10.3390/jof8111156.
- [19] BRIZENDINE KD, BADDLEY JW, PAPPAS PG. Pulmonary cryptococcosis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(6): 727-734. DOI: 10.1055/s-0031-1295720.
- [20] 陈耀凯, 吕圣秀. 艾滋病机会性感染实例图谱 [M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2021.
- [21] GUSHIKEN AC, SAHARIA KK, BADDLEY JW. Cryptococcosis [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(2): 493-514. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.012.
- [22] GUSHIKEN AC, SAHARIA KK, BADDLEY JW. Cryptococcosis [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(2): 493-514. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.012.
- [23] NOWAK MA, PUTYNKOWSKA A, BARAŃSKA-RYBAK W, et al. *Cutaneous cryptococcosis*: an underlying immunosuppression? Clinical manifestations, pathogenesis, diagnostic examinations and treatment [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2020, 37(2): 154-158. DOI: 10.5114/ada.2020.94833.
- [24] ANTINORI S. New insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis [J]. *ISRN AIDS*, 2013, 2013: 471363. DOI: 10.1155/2013/471363.
- [25] 吴玉珊, 刘敏, 鲁雁秋, 等. 艾滋病/隐球菌性脑膜炎与艾滋病/结核性脑膜炎临床特征的差异性研究 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(6): 590-593. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2019.06.002.
- [26] MCHALE TC, BOULWARE DR, KASIBANTE J, et al. Diagnosis and management of cryptococcal meningitis in HIV-infected adults [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(4): e0015622. DOI: 10.1128/cmr.00156-22.
- [27] DE FARIA FERREIRA M, BRITO-SANTOS F, HENRIQUE NASCIMENTO THEODORO P, et al. Mixed infection by *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* and coinfection with paracoccidioidomycosis in PLHIV [J]. *Med Mycol Case Rep*, 2022, 35: 48-50. DOI: 10.1016/j.mmcr.2022.01.006.
- [28] 王颖, 张园, 杜君洋, 等. 隐球菌荚膜多糖抗原不同检测方法的干扰因素分析 [J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(1): 68-71. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.01.16.
- [29] RIVET-DAÑON D, GUITARD J, GRENOUILLET F, et al. Rapid diagnosis of cryptococcosis using an antigen detection immunochromatographic test [J]. *J Infect*, 2015, 70(5): 499-503. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.12.017.
- [30] PULLEN MF, KAKOOZA F, NALINTYA E, et al. Change in plasma cryptococcal antigen titer is not associated with survival among human immunodeficiency virus-infected persons receiving preemptive therapy for asymptomatic cryptococcal antigenemia [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(2): 353-355. DOI: 10.1093/cid/ciz418.
- [31] RHEIN J, BAHR NC, HEMMERT AC, et al. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 84(3): 268-273. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.017.
- [32] TAY E, CHEN SC, GREEN W, et al. Development of a real-time PCR assay to identify and distinguish between *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* species complexes [J]. *J Fungi*, 2022, 8(5): 462. DOI: 10.3390/

- jof8050462.
- [33] DANTAS KC, DE FREITAS-XAVIER RS, SPINA LOMBARDI SCF, et al. Comparative analysis of diagnostic methods for the detection of *Cryptococcus neoformans* meningitis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2023, 17(3): e0011140. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011140.
- [34] GAN ZQ, LIU J, WANG YJ, et al. Performance of metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of cryptococcal meningitis in HIV-negative patients [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 831959. DOI: 10.3389/fcimb.2022.831959.
- [35] WILSON MR, O' DONOVAN BD, GELFAND JM, et al. Chronic meningitis investigated via metagenomic next-generation sequencing [J]. JAMA Neurol, 2018, 75(8): 947-955. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0463.
- [36] SU Y, MIAO Q, LI N, et al. Diagnostic accuracy of metagenomic next-generation sequencing for cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised patients [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 997256. DOI: 10.3389/fcimb.2022.997256.
- [37] 浙江省医学会呼吸病学分会. 肺隐球菌病诊治浙江省专家共识 [J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(5): 321-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.05.001.
- [38] LU YQ, CHEN YK. 1497. cryptococcal antigen screening and pre-emptive fluconazole therapy in HIV-infected patients: a multicenter, retrospective study in China [J]. Open Forum Infect Dis, 2023, 10 (Supplement_2): ofad500.1332. DOI: 10.1093/ofid/ofad500.1332. 32
- [39] LI Y, HUANG XJ, CHEN H, et al. The prevalence of cryptococcal antigen (CrAg) and benefits of pre-emptive antifungal treatment among HIV-infected persons with CD4⁺ T-cell counts 200 cells/ μ L: evidence based on a meta-analysis [J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 410. DOI: 10.1186/s12879-020-05126-z.
- [40] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册 [M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [41] IYER KR, REVIE NM, FU C, et al. Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges, advances and future outlook [J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(7): 454-466. DOI: 10.1038/s41579-021-00511-0.
- [42] TUGUME L, SSEBAMBULIDDE K, KASIBANTE J, et al. Cryptococcal meningitis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 62. DOI: 10.1038/s41572-023-00472-z.
- [43] GOVENDER NP, MEINTJES G, MANGENA P, et al. Southern African HIV Clinicians Society guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal disease among HIV-infected persons: 2019 update [J]. South Afr J HIV Med, 2019, 20(1): 1030. DOI: 10.4102/sajhivmed.v20i1.1030.
- [44] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1710922.
- [45] YAO ZW, LU X, SHEN C, et al. Comparison of flucytosine and fluconazole combined with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(8): 1339-1344. DOI: 10.1007/s10096-014-2074-2.
- [46] LOYSE A, BICANIC T, JARVIS JN. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis [J]. N Engl J Med, 2013, 368(26): 2522. DOI: 10.1056/NEJMc1305981.
- [47] LI Y, HUANG XJ, QIN YY, et al. What is the most appropriate induction regimen for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis when the recommended regimen is not available? evidence from a network meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 963. DOI: 10.3389/fphar.2020.00963.
- [48] JARVIS JN, LAWRENCE DS, MEYA DB, et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis [J]. N Engl J Med, 2022, 386(12): 1109-1120. DOI: 10.1056/NEJMoa2111904.
- [49] SHAPIRO AE, TENFORDE MW, CHILLER TM, et al. An updated systematic review of HIV-associated cryptococcal meningitis treatment strategies [J]. HIV Med, 2023, 24(4): 507-512. DOI: 10.1111/hiv.13412.
- [50] 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(2021年版) [J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(11): 1182-1201. DOI: 10.13419/J.cnki.aids.2021.11.02.
- [51] XU LJ, TAO R, WU JJ, et al. Short-course rather than low-dose amphotericin B may exert potential influence on mortality in cryptococcal meningitis patients treated with amphotericin B plus flucytosine alone or in combination with fluconazole [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2082. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02082.
- [52] ZHAO T, XU XL, WU YS, et al. Comparison of amphotericin B deoxycholate in combination with either flucytosine or fluconazole, and voriconazole plus flucytosine for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study in China [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 677. DOI: 10.1186/s12879-022-07665-z.
- [53] ZHAO HD, LU YQ, LI S, et al. Voriconazole plus flucytosine is not superior to amphotericin B deoxycholate plus flucytosine as an induction regimen for cryptococcal meningitis treatment [J]. Mycoses, 2024, 67(1): e13674. DOI: 10.1111/myc.13674.
- [54] HIV Clinical Guidelines: Adult and Adolescent Opportunistic Infections - What's New in the Guidelines | Clinicalinfo. HIV.gov [EB/OL]. (2023-09-25) [2024-02-02]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new>.
- [55] AMBROSIONI J, LEVI L, ALAGARATNAM J, et al. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023 [J]. HIV Med, 2023, 24(11): 1126-1136. DOI: 10.1111/hiv.13542.

- [56] MANSOOR AER, THOMPSON J, SARWARI AR. Delays in lumbar puncture are independently associated with mortality in cryptococcal meningitis: a nationwide study [J]. *Infect Dis*, 2021, 53(5): 361-369. DOI: 10.1080/23744235.2021.1889656.
- [57] KAGIMU E, ENGEN N, SSEBAMBULIDDE K, et al. Therapeutic lumbar punctures in human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis: should opening pressure direct management? [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(9): ofac416. DOI: 10.1093/ofid/ofac416.
- [58] ROLFES MA, HULLSIEK KH, RHEIN J, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(11): 1607-1614. DOI: 10.1093/cid/ciu596.
- [59] CHANG CC, PERFECT JR. Repeated therapeutic lumbar punctures in cryptococcal meningitis - necessity and/or opportunity? [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(6): 539-545. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000315.
- [60] 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.
- [61] CHERIAN J, ATMAR RL, GOPINATH SP. Shunting in cryptococcal meningitis [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(1): 177-186. DOI: 10.3171/2015.4.JNS15255.
- [62] LIU Y, PENG XH, WENG WZ, et al. Efficacy of ventriculoperitoneal shunting in patients with cryptococcal meningitis with intracranial hypertension [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 88: 102-109. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.08.034.
- [63] LIU L, ZHANG RF, TANG Y, et al. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis with or without hydrocephalus [J]. *Biosci Trends*, 2014, 8(6): 327-332. DOI: 10.5582/bst.2014.01070.
- [64] BEARDSLEY J, WOLBERS M, KIBENGO FM, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(6): 542-554. DOI: 10.1056/NEJMoa1509024.
- [65] NEWTON PN, THAI LEH, TIP NQ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(6): 769-772. DOI: 10.1086/342299.
- [66] RIGI M, KHAN K, SMITH SV, et al. Evaluation and management of the swollen optic disk in cryptococcal meningitis [J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(2): 150-160. DOI: 10.1016/j.survophthal.2016.10.004.
- [67] 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. DOI: 10.1086/649858.
- [68] 两性霉素B脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 两性霉素B脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识(2022) [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(16): 1173-1183. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221206-02578.
- [69] LI L, LI X, XIA YZ, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 786. DOI: 10.3389/fphar.2020.00786.
- [70] BARACALDO-SANTAMARÍA D, CALA-GARCIA JD, MEDINA-RINCÓN GJ, et al. Therapeutic drug monitoring of antifungal agents in critically ill patients: is there a need for dose optimisation? [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(5): 645. DOI: 10.3390/antibiotics11050645.
- [71] 中国研究型医院学会肝病专业委员会重症肝病学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2): 159-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220130-00053.
- [72] BENITEZ LL, CARVER PL. Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents [J]. *Drugs*, 2019, 79(8): 833-853. DOI: 10.1007/s40265-019-01127-8.
- [73] EVANS JDW, MORRIS PJ, KNIGHT SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(12): 2765-2776. DOI: 10.1111/ajt.12925.
- [74] LONGLEY N, MUZOORA C, TASEERA K, et al. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(12): 1556-1561. DOI: 10.1086/593194.
- [75] SINGH N, SIFRI CD, SILVEIRA FP, et al. Cryptococcosis in patients with cirrhosis of the liver and posttransplant outcomes [J]. *Transplantation*, 2015, 99(10): 2132-2141. DOI: 10.1097/TP.0000000000000690.
- [76] WANG TT, YAN M, TANG D, et al. Using child-pugh class to optimize voriconazole dosage regimens and improve safety in patients with liver cirrhosis: insights from a population pharmacokinetic model-based analysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(2): 172-183. DOI: 10.1002/phar.2474.
- [77] TANG D, YAN M, SONG BL, et al. Population pharmacokinetics, safety and dosing optimization of voriconazole in patients with liver dysfunction: a prospective observational study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 1890-1902. DOI: 10.1111/bcp.14578.
- [78] CHEN DL, QIAN ZP, SU HB, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute-on-chronic liver failure patients: short-term outcomes and antifungal options [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4): 2525-2538. DOI: 10.1007/s40121-021-00524-5.
- [79] GAO J, ZHANG Q, WU YK, et al. Improving survival of acute-on-chronic liver failure patients complicated with invasive pulmonary aspergillosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 876. DOI: 10.1038/s41598-018-19320-2.

- [80] PASTICK KA, NALINTYA E, TUGUME L, et al. Cryptococcosis in pregnancy and the postpartum period: case series and systematic review with recommendations for management [J]. *Med Mycol*, 2020, 58(3): 282-292. DOI: 10.1093/mmy/myz084.
- [81] 浙江省医学会热带病和寄生虫病分会艾滋病学组. 艾滋病患者隐球菌感染筛查浙江省专家共识 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(2): 81-86, 106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.001.
- [82] NATH CE, MCLACHLAN AJ, SHAW PJ, et al. Amphotericin B dose optimization in children with malignant diseases [J]. *Chemotherapy*, 2007, 53(2): 142-147. DOI: 10.1159/000100013.
- [83] 鲁雁秋, 邱丹, 陈耀凯. 艾滋病合并新型隐球菌性脑膜炎患者的综合治疗 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(2): 156-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.02.018.
- [84] WEBB AJ, BORRELLI EP, VYAS A, et al. The effect of antiretroviral therapy with high central nervous system penetration on HIV-related cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *AIDS Care*, 2023, 35(11): 1635-1646. DOI: 10.1080/09540121.2022.2098231.
- [85] HOKELLO J, SHARMA AL, TYAGI P, et al. Human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) transcriptional regulation, latency and therapy in the central nervous system [J]. *Vaccines*, 2021, 9(11): 1272. DOI: 10.3390/vaccines9111272.
- [86] Liverpool HIV Interactions [EB/OL]. [2024-02-03]. <https://www.hiv-druginteractions.org/>.
- [87] 刘敏, 吴玉珊, 何坤, 等. 晚期艾滋病患者使用联合艾博韦泰 ART 方案效果 [J]. *中国艾滋病性病*, 2022, 28(8): 895-898. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2022.08.04.
- [88] 刘欢霞, 何盛华, 杨彤彤, 等. 含艾博韦泰方案在住院晚期初治 HIV/AIDS 患者中的疗效和安全性 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2023, 37(6): 683-689. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202212056.
- [89] BELLMANN R, SMUSZKIEWICZ P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients [J]. *Infection*, 2017, 45(6): 737-779. DOI: 10.1007/s15010-017-1042-z.
- [90] HUGHES CA, FOISY M, TSENG A. Interactions between antifungal and antiretroviral agents [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(5): 723-742. DOI: 10.1517/14740331003752694.
- [91] YAMADA T, IMAI S, KOSHIZUKA Y, et al. Necessity for a significant maintenance dosage reduction of voriconazole in patients with severe liver cirrhosis (child-pugh class C) [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(7): 1112-1118. DOI: 10.1248/bpb.b18-00164.
- [92] BOULWARE DR, MEYA DB, MUZOORA C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2487-2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1312884.
- [93] ESHUN-WILSON I, OKWEN MP, RICHARDSON M, et al. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7): CD009012. DOI: 10.1002/14651858.CD009012.pub3.
- [94] ZHAO T, XU XL, LU YQ, et al. The effect of early vs. deferred antiretroviral therapy initiation in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis: a multicenter prospective randomized controlled analysis in China [J]. *Front Med*, 2021, 8: 779181. DOI: 10.3389/fmed.2021.779181.
- [95] INGLE SM, MIRO JM, MAY MT, et al. Early antiretroviral therapy not associated with higher cryptococcal meningitis mortality in people with human immunodeficiency virus in high-income countries: an international collaborative cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 77(1): 64-73. DOI: 10.1093/cid/ciad122.
- [96] NARAYANAN S, BANERJEE C, HOLT PA. Cryptococcal immune reconstitution syndrome during steroid withdrawal treated with hydroxychloroquine [J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(1): e70-e73. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.09.006.
- [97] BRUNEL AS, REYNES J, TUAILLON E, et al. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS [J]. *AIDS*, 2012, 26(16): 2110-2112. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328358daea.
- [98] SITAPATI AM, KAO CL, CACHAY ER, et al. Treatment of HIV-related inflammatory cerebral cryptococcoma with adalimumab [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2): e7-e10. DOI: 10.1086/649553.
- [99] AWOTIWON AA, JOHNSON S, RUTHERFORD GW, et al. Primary antifungal prophylaxis for cryptococcal disease in HIV-positive people [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8(8): CD004773. DOI: 10.1002/14651858.CD004773.pub3.
- [100] SIBERRY GK, ABZUG MJ, NACHMAN S, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32 Suppl 2(02): i-KK4. DOI: 10.1097/01.inf.0000437856.09540.11.