

艾滋病合并弓形虫脑病诊疗专家共识(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: 弓形虫脑病(cerebral toxoplasmosis)是由弓形虫感染引起的一种中枢神经系统疾病,好发于艾滋病患者,是艾滋病患者最常见的中枢神经系统机会性感染之一,病死率高。艾滋病合并弓形虫脑病患者最常见的临床表现为局灶性脑炎,典型症状包括头痛、意识模糊、活动受限和发热等。本共识在2020年版《艾滋病合并弓形虫脑炎临床诊疗的专家共识》基础上,综合国内外研究进展及我国临床实践基础上,就艾滋病合并弓形虫脑病的流行病学、临床特征、诊断与鉴别诊断、治疗和预防进行详细阐述,以期为该疾病临床诊疗提供参考。

关键词: 弓形虫脑病; 艾滋病; 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)06-0555-08

弓形虫脑病(cerebral toxoplasmosis)是由弓形虫感染引起的一种中枢神经系统疾病,是艾滋病患者局灶性脑部病变最常见的原因,病死率高^[1-2]。随着cART及预防性磺胺类药物的逐渐普及和广泛应用,艾滋病患者中弓形虫脑病的发病率呈显著下降趋势^[2]。然而,我国艾滋病患者晚发现率较高,cART启动不及时、不规范现象常见,因此弓形虫脑病仍是严重威胁艾滋病患者生命和健康的重要机会性感染。

本共识在2020年版《艾滋病合并弓形虫脑炎临床诊疗的专家共识》^[3]基础上,结合国内外研究进展及我国临床实践,就艾滋病合并弓形虫脑病的流行病学、临床特征、诊断与鉴别诊断、治疗和预防进行系统更新与阐述,研究证据和推荐意见的等级采用GRADE评价系统进行分级(表1)^[4]。

表1 推荐等级与证据级别

级别	意义
推荐等级 1(强)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
2(弱)	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)	非常有把握观察值接近真实值
B(中等质量)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
C(低质量)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
D(极低质量)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别

收稿日期:2024-02-07; 修回日期:2024-05-13

基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项(CSTB2022TIAD-KPX0180);重庆市艾滋病专病医学研究中心建设项目;重庆市疾病预防控制中心与公共卫生研究中心建设项目

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

1 概述

弓形虫是一种寄生于人和动物体内的原虫^[5],其生活史可分为滋养体(包括速殖子和缓殖子)、包囊、裂殖体、配子体和卵囊等5个发育阶段,其中速殖子和包囊具有临床诊断价值^[5]。对于艾滋病患者而言,弓形虫脑病可由初始感染或既往感染再激活引起^[5]。初始感染中,细胞因子水平在脑组织局部快速增加而导致病理性脑炎^[6];既往感染再激活过程中,慢性寄生性缓殖子在免疫系统功能下降时(以IFN- γ 降低为标志)发生破裂,炎性细胞被募集到脑,导致脑组织破坏性肿胀^[6]。

弓形虫与HIV共感染率为4.3%~75.0%,其中,中国弓形虫与HIV共感染率为14.6%(95%CI: 5.0%~24.2%)^[7]。多项研究显示,HIV感染者血清弓形虫免疫球蛋白G(IgG)抗体阳性率显著高于一般人群^[8-9]。据估计,血清弓形虫抗体阳性且未接受预防性磺胺类药物治疗的艾滋病患者,一年内弓形虫脑病的发生率约为33%^[10]。当患者CD4细胞计数低于200个/ μ L时,易发生弓形虫再激活感染^[10]。

2 临床表现

弓形虫脑病临床上以亚急性起病居多(2~3周发病)。弓形虫感染可累及颅内多个部位,临床表现为复杂,但缺乏特异性,主要临床症状及体征包括头痛(38%~93%)、发热(35%~88%)、局灶性神经系统缺陷(22%~80%)、癫痫发作(19%~58%)、精神错乱(15%~52%)、精神运动或行为变化(37%~42%)、共济失调(2%~30%)、颅神经麻痹(12%~28%)和视觉异常(8%~19%)^[11,10]。若不及时治疗,病情可继续进展,导致癫痫发作、昏迷和死亡。

3 辅助检查

3.1 脑脊液常规与生化检查 艾滋病合并弓形虫脑病患者脑脊液常规检查通常表现为以淋巴细胞为主的白细胞增高,伴有嗜酸性粒细胞增加和蛋白质水平增高^[11],约半数艾滋病合并弓形虫脑病患者可出现脑脊液压力升高^[12]。脑脊液常规与生化检查虽无特异性,但可作为辅助诊断依据。

3.2 病原学检查

3.2.1 特异性抗体检测 一般以速殖子总提取物为抗原进行弓形虫抗体检测。血液、脑脊液和脑组织样本都可用于该抗体检测^[13]。目前常用的检测方法包括:金标法、间接血液凝集试验(indirect hemagglutination assay, IHA)、酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)等^[14],对弓形虫 IgG 抗体检测的敏感性分别为 85.5%、89.8% 和 91.9%,特异性分别为 92.4%、96.6% 和 97.5%,不同方法间差异均无统计学意义^[15]。弓形虫 IgG 抗体一般在感染后 1~2 周出现,但可维持多年。当出现再激活感染时,IgM 可呈阳性^[16]。由于免疫抑制,艾滋病患者弓形虫特异性抗体检测存在假阴性可能,约 5% 的艾滋病合并弓形虫脑病患者血清中无法检测到弓形虫抗体^[17]。

3.2.2 特异性抗原检测 弓形虫抗原检测是早期诊断弓形虫感染的可靠方法,通常采用单克隆抗体夹心 ELISA 法进行检测^[14]。但由于单克隆抗体筛选和制备要求较高导致弓形虫抗原检测目前尚未在临床上广泛应用。

3.2.3 分子生物学检测 通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)为基础的分子生物学检测方法,可在脑脊液、血液、骨髓、羊水、房水等临床标本中检测到弓形虫 DNA 片段,敏感性不受患者免疫状态影响,适用于艾滋病患者^[18]。该方法特异性较高(96%~100%),但不同标本敏感性不一,脑脊液标本为 35%~72%^[18],血液标本为 11.11%~22.22%^[19]。与常规 PCR 相比,实时定量 PCR、巢式 PCR 和环介导等温扩增技术(Loop-mediated isothermal amplification, LAMP)的敏感性和特异性更高^[18]。LAMP 是一种等温核酸扩增技术,可靶向检测小鼠和白血病患者临床样本中弓形虫 DNA 的 RE 和 B1 基因,其敏感性和特异性均优于传统 PCR 法^[20]。该技术具有经济、快速、设备便携且具有成本效益等优点,近年已应用于疟疾、锥虫病、血吸虫病和利什曼原虫病等其他寄生虫病的临床诊断,有研究推荐将该技术用于弓形虫感染的诊断^[21]。

宏基因组二代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)在临床上已逐渐应用于弓形虫脑病等感染性疾病的临床诊断与鉴别诊断^[22],脑脊液 mNGS 检测具有高敏感性(100%, 95%CI: 61%~100%)和高特异性(100%, 95%CI: 95%~100%)^[23]。然而,该方法应用经验尚少,检测结果仍需结合临床表现及其他辅助检查结果进行综合分析判断。

3.2.4 病理检查 脑组织活检找到弓形虫病原体为弓形虫脑病诊断的金标准。通过瑞氏或姬氏染色镜检可在脑组织样本中找到弓形虫滋养体或包囊,但阳性率不高,采用免疫过氧化物酶染色可提高检测敏感性^[10]。

3.3 影像学检查 影像学检查是发现弓形虫脑病患者颅内病灶的主要手段。影像学改变以双侧颅内多发病灶为主,一项艾滋病合并弓形虫脑病患者的影像学研究中,颅内多发病灶占 89.5%(51/57),而单发病灶仅占 10.5%(6/57)^[12]。病灶好发部位以幕上多见,其次是基底节区及皮髓质交界区^[24],也可见于额叶、顶叶、枕叶、颞叶、丘脑、脑干等部位^[25]。计算机断层扫描(computed tomography, CT)的典型表现为皮层或基底神经节灰质呈多发病灶,增强后呈环形强化及“靶征”,通常伴有明显水肿,少数病灶合并出血可呈高密度^[24]。核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对于弓形虫脑病的诊断敏感性优于 CT 扫描,能更好地显示病灶多发分布、环形偏心性强化等,因此在诊断与鉴别诊断上较 CT 更具优势^[25]。典型 MRI 表现为颅内多发的片状长 T1 和长 T2 信号;增强扫描可见多发环状、螺旋状及结节状明显异常强化,壁厚均匀,周围脑组织水肿明显,可有占位效应^[26]。

正电子发射计算机断层扫描(position emission tomography, PET)或单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)有助于鉴别弓形虫脑病和原发性中枢神经系统淋巴瘤^[10]。2017 年一项荟萃分析显示,SPECT 区分弓形虫脑病和淋巴瘤的敏感性可达为 92%,特异性达 84%^[27]。cART 可能会影响 SPECT 对艾滋病合并颅内局部性病灶患者的诊断,已启动 cART 者比未启动 cART 者接受 SPECT 检查时更容易出现假阳性^[28]。

4 诊断及鉴别诊断

4.1 诊断 艾滋病患者出现头痛、发热、活动受限和意识模糊等颅内感染症状时需考虑合并弓形虫脑病,临床诊断依据包括:①艾滋病患者,特别是 CD4 细胞计数 < 50 个/μL 的患者;②以头痛、发热、局灶性

神经系统缺陷、癫痫发作、精神错乱、行为变化、共济失调、颅神经麻痹、视觉异常等为主要临床表现；③血清或组织液等检测弓形虫IgG抗体呈阳性，脑脊液检查通常表现为淋巴细胞为主的白细胞增高，伴有嗜酸性粒细胞增加和蛋白水平增高^[11]；④头颅CT或MRI可见境界清晰的环形强化，常伴有明显的周围水肿；⑤排除其他病原体感染或疾病引起的颅内病变；⑥抗弓形虫治疗有效。

既往研究显示，当艾滋病患者可能合并弓形虫脑病但临床诊断存在困难时，或抗弓形虫治疗14 d疗效不佳时，需尽早行脑活检以排除其他疾病，减少误诊^[6]。

4.2 鉴别诊断 艾滋病患者合并弓形虫脑病时，需与以下疾病相鉴别：

4.2.1 进行性多灶性脑白质病 进行性多灶性脑白质病是一种病毒感染性脑病，与人类多瘤病毒JC病毒相关，常以精神症状为首表现，可通过PCR法检测脑脊液中多瘤病毒DNA进行诊断。

4.2.2 颅内肿瘤(尤其是淋巴瘤) 颅内肿瘤患者的症状因肿瘤生长的部位不同而不同，但常伴有头痛、头晕、恶心、呕吐、肢体活动障碍、癫痫等症状。头颅MRI可见颅内占位性病变，必要时可行脑组织活检确诊。临床上可通过SPECT检测对颅内肿瘤和弓形虫脑病进行鉴别诊断。

4.2.3 其他中枢神经系统疾病 艾滋病患者易合并结核性脑膜炎、隐球菌性脑膜脑炎、巨细胞病毒脑炎、神经梅毒等其他中枢神经系统疾病，有时也需与弓形虫脑病相鉴别。

推荐意见1: 艾滋病合并弓形虫脑病临床诊断依据包括：①艾滋病患者，尤其当CD4细胞计数 <50 个/ μL 时；②以头痛、发热、局灶性神经系统缺陷、癫痫发作、精神错乱、行为变化、共济失调、颅神经麻痹、视觉异常等为主要临床表现；③血清或组织液等标本检测抗弓形虫IgG抗体呈阳性，脑脊液检查通常表现为以淋巴细胞为主的白细胞增高，伴有嗜酸性粒细胞增加和蛋白质水平增高；④头颅CT或MRI可见境界清晰的环形强化，常伴有明显的周围水肿；⑤排除其他病原体感染或疾病引起的颅内病变；⑥抗弓形虫治疗有效(1A)。

5 治疗

5.1 抗弓形虫治疗 基于国内外研究、药物不良反应、药物-药物相互作用以及药物可及性，本共识推荐以下药物或方案用于艾滋病合并弓形虫脑病患者的抗弓形虫治疗。

5.1.1 磺胺甲噁唑-甲氧苄啶(SMX-TMP)单药治疗 磺胺甲噁唑(SMX)为磺胺类药物，甲氧苄啶(TMP)为磺胺增敏剂，二者合用可阻断弓形虫的叶酸代谢。国际队列研究的荟萃分析显示，就死亡率、临床应答率和影像学应答率而言，基于SMX-TMP单药的抗弓形虫方案非劣效于基于乙胺嘧啶的联合治疗方案，且SMX-TMP单药方案比乙胺嘧啶联合磺胺嘧啶或乙胺嘧啶联合克林霉素方案因不良反应而中断治疗的风险更低(7.3% vs. 30.5%, $P<0.01$ or 7.3% vs. 13.7%, $P=0.031$)^[29]。推荐剂量与疗程：SMX-TMP单药剂量为40~120 mg/(kg·d)，疗程至少6周^[29]。

5.1.2 SMX-TMP联合克林霉素或阿奇霉素 两种方案推荐剂量与疗程：SMX-TMP 1.44 g/次，口服，3次/d，或每次SMX 25 mg/kg和TMP 5 mg/kg，口服，2次/d，联合克林霉素600 mg/次，静脉给药，1次/6 h，或联合阿奇霉素0.5 g/次，1次/d，疗程至少6周。若诊断明确而治疗6周后影像学表现改善不明显，可适当延长疗程。

克林霉素和阿奇霉素作用机制相似，即药物与核糖体50S亚基结合，阻止肽链延长，从而抑制弓形虫蛋白质合成。研究显示，SMX-TMP联合阿奇霉素进行抗弓形虫治疗临床有效率为84.2%(48/57)，15.8%(9/57)的患者因病情恶化而死亡^[12]。

5.1.3 乙胺嘧啶联合磺胺嘧啶方案 依据患者体重，选择不同剂量进行治疗^[9]。体重 >60 kg者：乙胺嘧啶首次加倍剂量为200 mg/d，此后给予75 mg/d，口服；磺胺嘧啶给药剂量为1.5 g/次，口服，1次/6 h，疗程至少6周；体重 ≤ 60 kg者：乙胺嘧啶首次加倍剂量为200 mg/d，此后给予50 mg/d，口服；磺胺嘧啶给药剂量为1.0 g/次，口服，1次/6 h，疗程至少6周。

该方案虽为多个国内外弓形虫脑病指南^[10,30]推荐的首选方案，然而由于药物可及性差，我国临床上极少使用。两种药物均为弓形虫叶酸合成的抑制剂，对增殖期弓形虫有抑制作用，且乙胺嘧啶还可进入脑实质发挥作用。

5.1.4 联磺甲氧苄啶片联合克林霉素或阿奇霉素 两种方案推荐剂量与疗程：联磺甲氧苄啶片1.44 g/次，口服，1次/8 h，联合克林霉素600 mg/次，静脉给药，1次/6 h，或联合阿奇霉素0.5 g/次，1次/d，疗程至少6周。若诊断明确而治疗6周后影像学表现改善不明显，可适当延长疗程。

联磺甲氧苄啶片为SMX、SD和TMP组成的复方制剂，每片含磺胺甲噁唑0.2 g、磺胺嘧啶0.2 g及甲氧苄啶80 mg。其中SMX和SD均能与对氨基苯甲酸

竞争二氢叶酸合成酶,阻止弓形虫合成二氢叶酸,TMP则通过抑制弓形虫二氢叶酸还原酶,阻碍二氢叶酸还原成四氢叶酸。对比联磺甲氧苄啶片联合阿奇霉素和SMX-TMP联合阿奇霉素抗弓形虫治疗的疗效与安全性的研究显示,两种方案治疗6周时的总体应答率、影像学应答率、不良事件发生率和死亡事件发生率均无明显差异,且联磺甲氧苄啶片联合阿奇霉素方案在缓解临床症状好转率方面具有优势^[31]。

5.1.5 其他方案 1)乙胺嘧啶联合克林霉素或阿奇霉素乙胺嘧啶联合克林霉素的临床治愈率可达47.6%,与乙胺嘧啶联合磺胺嘧啶方案在疗效上无明显差异^[32]。乙胺嘧啶联合阿奇霉素治疗弓形虫脑病的临床有效率可达67.0%,影像学有效率为66.7%^[33]。

2)克林霉素联合阿奇霉素:一项病例报告中,一例57岁的男性艾滋病合并弓形虫脑病患者,先后予以SMX-TMP、乙胺嘧啶联合磺胺嘧啶方案、阿托伐醌等均不耐受,后于第12 d更改方案为克林霉素联合阿奇霉素,第1,3,8个月进行影像学复查结果显示病灶明显减少。此病例报告中该方案的剂量及疗程为:克林霉素(2 400 mg/d)联合阿奇霉素(1 200 mg/d),疗程至少6周^[34]。我国一项病例报告显示,1例33岁的男性艾滋病合并弓形虫脑病患者,因对SMX-TMP严重过敏,因此给予盐酸克林霉素0.6 g,静滴,1次/8 h,联合阿奇霉素0.5 g,静滴,治疗4周,复查颅脑MRI显示患者病灶吸收超90%^[35]。需注意的是,克林霉素和阿奇霉素两者合用,竞争药物的结合位点,会产生拮抗作用,存在交叉耐药的风险。该方案循证医学证据不足,疗效尚不确切,若患者对SMX-TMP等药物严重过敏或不能耐受时,可考虑该方案。

推荐意见2:基于疗效、安全性和药物可及性,推荐SMX-TMP单药治疗、SMX-TMP联合克林霉素或阿奇霉素、联磺甲氧苄啶片联合克林霉素或阿奇霉素作为艾滋病合并弓形虫脑病患者的主要抗弓形虫治疗方案(1A)。

5.2 特殊人群抗弓形虫治疗

5.2.1 肝损伤人群 常用的抗弓形虫药物如SMX-TMP、克林霉素、阿奇霉素和联磺甲氧苄啶片均有肝功能损害等不良反应^[3]。SMX和TMP主要自肾小球滤过和肾小管分泌,不经肝脏代谢,但SMX-TMP仍可引发黄疸和肝功能减退,严重者可发生急性肝坏死,故重度肝损伤者(肝功能分级为Child-Pugh C)禁

用SMX-TMP,轻度(肝功能分级为Child-Pugh A)、中度(肝功能分级为Child-Pugh B)肝损伤者用药时需监测肝功能。

阿奇霉素主要通过胆汁排泄,既往使用阿奇霉素出现过胆汁淤积性黄疸的患者禁用,且有文献建议血清谷丙转氨酶升高超过正常高限3倍时避免使用或停用阿奇霉素^[36]。然而,中国国家药品监督管理局批准的药品说明书显示,肝功能分级为Child-Pugh A和Child-Pugh B的患者,服用等量阿奇霉素的血浆药代动力学与肝功能正常者无明显区别,应用阿奇霉素时无需调整剂量。因此,合并肝损伤的艾滋病患者接受阿奇霉素治疗时需结合具体情况进行个体化分析。

克林霉素经肝脏代谢,肝功能明显减退者,克林霉素血浆半衰期略有增加。据一项研究推测,每8 h给药一次很少导致蓄积性毒性,故肝功能不全者可不进行剂量调整,但需监测肝功能^[37]。

联磺甲氧苄啶片主要经肾脏代谢。与SMX-TMP相似,联磺甲氧苄啶片也可引发黄疸、肝功能减退,严重者可发生急性肝坏死,肝功能分级为Child-Pugh C的患者应避免使用,肝功能分级为Child-Pugh A和Child-Pugh B的患者应用时需监测肝功能。

5.2.2 肾损伤人群 根据美国国立卫生研究院2023年发布的《成人和青少年HIV感染者抗反转录病毒药物使用指南》及相关药物说明书等^[10],伴有肾功能不全的艾滋病合并弓形虫脑病患者接受抗弓形虫治疗时应根据肌酐清除率和所选用的药物调整给药剂量,见表2。

5.2.3 孕妇 针对妊娠期妇女的弓形虫原发感染,推荐使用螺旋霉素预防先天性传播。螺旋霉素剂量及疗程:口服,1.0 g或 3×10^6 U/次,1次/8 h,持续使用至孕妇分娩时。乙胺嘧啶联合磺胺嘧啶联合亚叶酸钙推荐用于高度怀疑胎儿感染的妊娠期妇女。因致畸风险,乙胺嘧啶不应在妊娠早期使用。艾滋病合并弓形虫脑病孕妇的抗弓形虫治疗应与非妊娠期成年艾滋病合并弓形虫脑病女性患者一致,方案为乙胺嘧啶联合磺胺嘧啶联合亚叶酸钙^[10]。

推荐意见3:SMX-TMP、克林霉素、阿奇霉素和联磺甲氧苄啶等均可能导致肝损伤,用药期间需注意监测肝功能,严重肝损伤患者需慎用(1C)。

推荐意见4:伴有肾功能不全的艾滋病合并弓形虫脑病患者接受抗弓形虫治疗时应根据肌酐清除率和所选用的药物调整给药剂量(1C)。

表2 肾功能不全者抗弓形虫药物调整方案

药物名称	肌酐清除率/(mL/min) ^a	剂量
SMX-TMP	15~30	治疗:按5 mg/kg (TMP)计算SMX-TMP剂量,静脉注射或口服,1次/24 h,或使用替代药物
	<15	治疗:按5 mg/kg (TMP)计算SMX-TMP剂量,静脉注射或口服,1次/24 h,或使用替代药物
	15~30	预防:减少50%的剂量
	<15	预防:减少50%的剂量或使用替代药物
阿奇霉素	肾功能不全者	无需调整剂量
	严重肾功能不全者(GFR<10 mL/min)	慎用
	轻、中度肾功能不全者(GFR 10~80 mL/min)	无需调整剂量
克林霉素	肾功能不全者	无需调整剂量
	肾功能严重减退者	慎用
	严重肾功能减退和/或严重肝功能减退,伴严重代谢异常者	采用高剂量克林霉素时需进行血药浓度监测
磺胺嘧啶	10~50	1 000~1 500 mg,口服,1次/12 h(确保充足的水分)
	<10或血液透析	1 000~1 500 mg,口服,1次/24 h;透析日后给药
乙胺嘧啶	肾功能不全者	无需调整剂量

注:^a:当评估肾功能时,可参阅药物的处方信息以及美国国家糖尿病、消化和肾脏疾病研究所的确定药物剂量。

推荐意见5:艾滋病合并弓形虫脑病孕妇抗弓形虫治疗应与非妊娠期成年艾滋病合并弓形虫脑病女性患者一致,方案为乙胺嘧啶联合磺胺嘧啶联合亚叶酸钙。因致畸风险,乙胺嘧啶不应在妊娠早期使用(1A)。

5.3 支持治疗

5.3.1 糖皮质激素 艾滋病合并弓形虫脑病患者不建议常规予以糖皮质激素进行治疗,糖皮质激素治疗仅适用于脑水肿明显者,如:有放射影像学中线偏移证据的患者^[10]。对43例艾滋病合并弓形虫脑病患者的临床资料的回顾性分析发现,接受糖皮质激素治疗的26例患者有6例死亡,而未接受激素治疗组(17例)无死亡病例,研究者认为糖皮质激素治疗可能增加患者死亡风险^[38]。此外,糖皮质激素能降低环形强化的强度和周围水肿程度,导致抗弓形虫疗效难以评估,影响预后。

5.3.2 抗癫痫药 伴有癫痫发作者应给予抗癫痫治疗,但不应常规预防性使用抗癫痫药物^[10],且需注意抗癫痫药物与cART药物间的相互作用。

5.3.3 降颅压 针对弓形虫脑病伴高颅压的艾滋病患者,可使用甘露醇等脱水剂进行对症治疗。

5.4 cART

5.4.1 时机与方案 艾滋病合并弓形虫脑病患者cART启动时机,因缺乏高质量研究证据而存有争议。一项纳入282例机会性感染病例的随机对照研究显示(其中约5%的病例为艾滋病合并弓形虫脑病患者),早启动cART组(抗机会性感染治疗后中位时间12 d)比延迟启动cART组(抗机会性感染治疗后

中位时间45 d)进展为艾滋病期或死亡的发生率显著降低^[39]。抗弓形虫治疗7 d内启动cART与抗弓形虫治疗完成后再启动cART的免疫学、病毒学和相关免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)的发生率等临床结局无显著差异^[40]。一项长达9年的回顾性研究结果显示,4周内启动cART的艾滋病合并弓形虫脑病患者肢体麻痹和反复头痛等后遗症发生率比4周后启动者更高^[41]。中国一项前瞻性多中心观察性研究结果显示,2周内或2周后启动cART,在48周病死率、IRIS发生率、病毒学抑制和CD4细胞改善情况上无明显差异^[42]。尽管研究结论各不相同,但早启动cART可显著降低艾滋病合并弓形虫脑病患者进展为艾滋病期或死亡的发生率,因此抗弓形虫治疗后2周内尽早启动cART是合适的。

合并弓形虫脑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,合并用药多。因此,cART方案宜选用强效、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^[43-44]。基于融合抑制剂的cART方案对于此类患者亦具有良好的疗效与安全性^[45]。

5.4.2 cART药物与抗弓形虫药物的相互作用 总体来讲,主要的抗弓形虫药物,如SMX-TMP、克林霉素、阿奇霉素、乙胺嘧啶、磺胺嘧啶,与大多cART药物之间不存在严重的药物相互作用,合用时无需调整剂量。

5.4.3 弓形虫脑病相关性IRIS 艾滋病合并弓形虫

脑病患者启动cART后可能会发生弓形虫脑病相关性IRIS,可分为矛盾型IRIS和暴露型IRIS两种类型。矛盾型IRIS是指患者在cART前即存在弓形虫脑病,且开始规范抗弓形虫治疗后症状好转,但在启动cART后却出现临床恶化,伴有全身炎性症状。暴露型IRIS是指患者在开始cART前未发现弓形虫脑病,但在cART启动后出现弓形虫脑病相关临床表现,可能是原有的隐匿感染活化所致^[46-48]。临床上以矛盾型为主,发病率约为3.5%,暴露型发病率约为0.4%^[46]。

目前,关于弓形虫脑病相关IRIS尚无统一诊断标准,诊断要点包括:①启动cART后患者HIV RNA下降,CD4细胞计数迅速增加;②启动cART后患者出现弓形虫脑病相关临床表现,或原本已改善的临床症状转而恶化;③排除其他原因导致的病情恶化,如新发感染、耐药、药物不良反应及复发等。

弓形虫脑病相关IRIS的治疗需根据患者具体情况,采取cART、抗弓形虫治疗及抗炎对症处理相结合的方式。一般情况下不考虑停止cART,部分患者病情在继续cART后可自行缓解。矛盾型IRIS推荐继续按原有方案和剂量抗弓形虫治疗。暴露型IRIS患者由于cART前未发现合并有弓形虫脑病,因此,未进行或未规范进行抗弓形虫治疗,出现IRIS后应立即进行规范的抗弓形虫治疗。研究表明,糖皮质激素有助于恢复血脑屏障功能,减少T细胞活化,防止炎性细胞进入颅内,为IRIS的主要抗炎疗法。基于临床和结核病相关性IRIS的治疗经验,糖皮质激素推荐剂量与疗程如下:①轻中度弓形虫脑病相关性IRIS,建议使用1~1.5 mg/(kg·d)泼尼松(或相当剂量的地塞米松),1~2周;③重度弓形虫脑病相关性IRIS(严重水肿或即将发生脑疝),建议使用1 g强的松3~5天,随后逐渐减量^[1]。

推荐意见6:弓形虫脑病相关性IRIS的治疗需根据患者具体情况,采取cART、抗弓形虫治疗及抗炎对症治疗相结合的处理策略,一般情况下不需中断cART(1C)。

6 预防

6.1 一级预防 对CD4细胞计数<200个/ μ L且弓形虫IgG抗体阳性的艾滋病患者应给予一级预防用药,直至CD4细胞计数增加到>200个/ μ L并持续3~6个月^[1]。首选SMX-TMP(每片含SMX 400 mg和TMP 80 mg),2片/次,1次/d。若患者不能耐受SMX-TMP,可予以乙胺嘧啶、氨苯砜、阿托伐醌等进行替代。预防性使用SMX-TMP者弓形虫脑病发生风险为0~2.4%,小于使用乙胺嘧啶预防者的0~11%^[49]。

6.2 二级预防 目前,所有抗弓形虫药物均仅对弓形虫速殖子有效,对包囊无效^[1],因此,艾滋病合并弓形虫脑病患者在治疗诱导期结束后复发率较高^[50],需进行二级预防。推荐药物与治疗期相同^[6],基于药物可及性等因素,我国患者首选SMX-TMP(每片含SMX 400 mg和TMP 80 mg),2片/次,1次/d,直至CD4细胞计数增加到>200个/ μ L并持续6个月。一旦CD4细胞计数下降到<200个/ μ L,需考虑重新开始预防用药。研究表明,相较于间歇性预防治疗,持续预防的患者复发风险更低^[50]。

推荐意见7:对CD4细胞计数<200个/ μ L且弓形虫IgG抗体阳性的艾滋病合并弓形虫脑病患者应给予一级预防用药,直至CD4细胞计数增加到>200个/ μ L并持续3~6个月,治疗方案首选SMX-TMP(每片含SMX 400 mg和TMP 80 mg),2片/次,1次/d(1A)。

推荐意见8:由于艾滋病合并弓形虫脑病在治疗诱导期结束后弓形虫脑病复发率较高,因此需进行二级预防;首选SMX-TMP(每片含SMX 400 mg和TMP 80 mg),2片/次,1次/d,直至CD4细胞计数增加到>200个/ μ L并持续 \geq 6个月;一旦CD4细胞计数下降到<200个/ μ L,需重新开始预防用药(1A)。

学术秘书:李瑶(重庆市公共卫生医疗救治中心)、袁婧(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)

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] VIDAL JE. HIV-related cerebral toxoplasmosis revisited:

- current concepts and controversies of an old disease [J]. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2019, 18: 2325958219867315. DOI: 10.1177/2325958219867315.
- [2] HERNANDEZ AV, THOTA P, PELLEGRINO D, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? [J]. *HIV Med*, 2017, 18(2): 115-124. DOI: 10.1111/hiv.12402.
- [3] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并弓形虫肺炎临床诊疗的专家共识 [J]. *西南大学学报(自然科学版)*, 2020, 42(7): 38-48. DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.07.003.
- [4] 陈耀龙. GRADE在系统评价和实践指南中的应用 [M]. 2版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 弓形虫病的诊断 [EB/OL]. (2015-12-15) [2024-05-11]. <http://guide.medlive.cn/guideline/10955>.
- [6] Mcfarland, M, Bartlett, M, Davis, P. *Toxoplasmic Encephalitis. Encephalitis* [M]. Telangana: Avid Science, 2016.
- [7] WANG ZD, WANG SC, LIU HH, et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet HIV*, 2017, 4(4): e177-e188. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30005-X.
- [8] LIU L, LIU LN, WANG P, et al. Elevated seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in AIDS/HIV patients: a meta-analysis [J]. *Acta Trop*, 2017, 176: 162-167. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.08.001.
- [9] 尤英霞, 李伟, 申丽洁, 等. 云南西部两地区 HIV阳性者弓形虫感染血清学调查 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2012, 30(5): 418-419.
- [10] Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, Medicine Association HIV, and Infectious Diseases Society of America [EB/OL]. (2023-06) [2024-05-11]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-andadolescent-opportunistic-infection>.
- [11] 陈生第, 赵忠新. *难治性神经病学* [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007.
- [12] 刘敏, 丁月旭, 刘倩, 等. 获得性免疫缺陷综合征合并弓形虫脑病 57例临床分析 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3): 258-262. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2018.03.003.
- [13] 宋涛, 韩辉, 尹峰, 等. 脑出血患者脑脊液中弓形虫的检测及临床意义 [J]. *黑龙江医学*, 2009, 33(8): 573-574. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2009.08.006.
- [14] 吴云萍, 祭天镔, 白邵缘, 等. 弓形虫病诊断研究进展 [J]. *中国动物传染病学报*, 2023, 31(2): 211-222. DOI: 10.19958/j.cnki.cn31-2031/s.2023.02.018.
- [15] 杨亚晓, 陈玉昆, 魏世锦, 等. 3种方法检测弓形虫 IgG 抗体的效能 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2014, 26(1): 109-110. DOI: 10.16250/j.32.1374.2014.01.012.
- [16] KODYM P, MALÝ M, BERAN O, et al. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients [J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(3): 600-607. DOI: 10.1017/S0950268814001253.
- [17] PEREIRA-CHIOCCOLA VL, VIDAL JE, SU CL. *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients [J]. *Future Microbiol*, 2009, 4(10): 1363-1379. DOI: 10.2217/fmb.09.89.
- [18] ROBERT-GANGNEUX F, BELAZ S. Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(4): 330-339. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000275.
- [19] AJZENBERG D, LAMAURY I, DEMAR M, et al. Performance testing of PCR assay in blood samples for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients from the French departments of America and genetic diversity of *Toxoplasma gondii*: a prospective and multicentric study [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(6): e0004790. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004790.
- [20] FALLAHI S, SEYYED TABAEI SJ, POURNIA Y, et al. Comparison of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and nested-PCR assay targeting the RE and B1 gene for detection of *Toxoplasma gondii* in blood samples of children with leukaemia [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 79(3): 347-354. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.014.
- [21] WESOŁOWSKI R, PAWŁOWSKA M, SMOGUŁA M, et al. Advances and challenges in diagnostics of toxoplasmosis in HIV-infected patients [J]. *Pathogens*, 2023, 12(1): 110. DOI: 10.3390/pathogens12010110.
- [22] RAMACHANDRAN PS, RAMESH A, CRESWELL FV, et al. Integrating central nervous system metagenomics and host response for diagnosis of tuberculosis meningitis and its mimics [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1675. DOI: 10.1038/s41467-022-29353-x.
- [23] ZHU YQ, ZHAO WX, YANG XH, et al. Metagenomic next-generation sequencing for identification of central nervous system pathogens in HIV-infected patients [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1055996. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1055996.
- [24] 中华医学会放射学分会传染病学组, 中国医师协会放射医师分会感染影像专业委员会, 中国研究型医院学会感染与炎症放射专业委员会, 等. 获得性免疫缺陷综合征相关肺结核影像诊断标准专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(37): 2962-2967. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210107-00042.
- [25] LUMA HN, TCHALEU BC, MAPOURE YN, et al. *Toxoplasma encephalitis* in HIV/AIDS patients admitted to the Douala general hospital between 2004 and 2009: a cross sectional study [J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6: 146. DOI: 10.1186/1756-0500-6-146.
- [26] 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: 1-226.
- [27] YANG M, SUN J, BAI HX, et al. Diagnostic accuracy of SPECT, PET, and MRS for primary central nervous system lymphoma in HIV patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(19): e6676. DOI: 10.1097/MD.0000000000000676.

- [28] GIANCOLA ML, RIZZI EB, SCHIAVO R, et al. Reduced value of thallium-201 single-photon emission computed tomography in the management of HIV-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004, 20(6): 584-588. DOI: 10.1089/0889222041217446.
- [29] PROSTY C, HANULA R, LEVIN Y, et al. Revisiting the evidence base for modern-day practice of the treatment of toxoplasmic encephalitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(3): e1302-e1319. DOI: 10.1093/cid/ciac645.
- [30] 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]. *中华内科杂志*, 2021, 60(12): 1106-1128. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211006-00676.
- [31] LI Y, ZENG YM, LU YQ, et al. Synergistic sulfonamides plus clindamycin as an alternative therapeutic regimen for HIV-associated *Toxoplasma* encephalitis: a randomized controlled trial [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(22): 2718-2724. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002498.
- [32] WEI HX, WEI SS, LINDSAY DS, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of anti-toxoplasma gondii medicines in humans [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138204. DOI: 10.1371/journal.pone.0138204.
- [33] RAMOS MEH, VILLARAZA SG. The use of azithromycin and pyrimethamine for treatment of cerebral toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients: a systematic review [J]. *Encephalitis*, 2023, 3(2): 64-70. DOI: 10.47936/encephalitis.2022.00115.
- [34] SHIOJIRI D, KINAI E, TERUYA K, et al. Combination of clindamycin and azithromycin as alternative treatment for toxoplasma gondii encephalitis [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(4): 841-843. DOI: 10.3201/eid2504.181689.
- [35] 成骢, 许传军, 池云, 等. 克林霉素联合阿奇霉素治疗艾滋病合并弓形虫脑病一例. *中华中医药学会防治艾滋病分会换届暨第九次学术会论文集* [C]. 郑州: 2013: 135-137.
- [36] 林江涛, 张永明, 王长征, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(7): 546-557. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.015.
- [37] clindamycin phosphate injection [EB/OL]. (2022-12-08) [2023-10-06]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=57c52462-fe8f-4202-ac30-3bd77f8d603f#modal-label-rss>.
- [38] ARENS J, BARNES K, CROWLEY N, et al. Treating AIDS-associated cerebral toxoplasmosis - pyrimethamine plus sulfadiazine compared with cotrimoxazole, and outcome with adjunctive glucocorticoids [J]. *Suid Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 2007, 97(10): 956-958.
- [39] ZOLOPA A, ANDERSEN J, POWDERLY W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial [J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5575. DOI: 10.1371/journal.pone.0005575.
- [40] SCHÄFER G, HOFFMANN C, ARASTEH K, et al. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia): a prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study) [J]. *AIDS Res Ther*, 2019, 16(1): 34. DOI: 10.1186/s12981-019-0250-2.
- [41] CUBAS-VEGA N, DEL-TEJO PL, BAIA-DA-SILVA DC, et al. Early antiretroviral therapy in AIDS patients presenting with *Toxoplasma gondii* encephalitis is associated with more sequelae but not increased mortality [J]. *Front Med*, 2022, 9: 759091. DOI: 10.3389/fmed.2022.759091.
- [42] LI Y, JIANG HD, ZENG YM, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation in Acquired Immunodeficiency Syndrome-Associated Toxoplasmic Encephalitis: A Prospective Observational Multicenter Study in China [J]. *Infectious Diseases & Immunity*, 2024, 4(1): 4-9. DOI: 10.1097/ID9.000000000000105.
- [43] DUNPHY L, PALMER B, CHEN FB, et al. Fulminant diffuse cerebral toxoplasmosis as the first manifestation of HIV infection [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(1): e237120. DOI: 10.1136/bcr-2020-237120.
- [44] SRIVASTAVA S, KUNDU A, SIVAKUMAR H, et al. A case of *Toxoplasma gondii* and *strongyloides stercoralis* coinfection in an immunocompromised patient [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2022, 22(5): e180222201280. DOI: 10.2174/1871526522666220218114426.
- [45] 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.
- [46] VAN BILSEN WPH, VAN DEN BERG CHSB, RIJNDERS BJA, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients [J]. *AIDS*, 2017, 31(10): 1415-1424. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001492.
- [47] BAHN N, BOULWARE DR, MARAIS S, et al. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15(6): 583-593. DOI: 10.1007/s11908-013-0378-5.
- [48] MANZARDO C, GUARDO AC, LETANG E, et al. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(6): 751-767. DOI: 10.1586/14787210.2015.1029917.
- [49] WANG SC, CHEN SJ, CHEN YC. Potential therapeutic approaches against brain diseases associated with cytomegalovirus infections [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1376. DOI: 10.3390/ijms21041376.
- [50] CONNOLLY MP, GOODWIN E, SCHEY C, et al. Toxoplasmic encephalitis relapse rates with pyrimethamine-based therapy: systematic review and meta-analysis [J]. *Pathog Glob Health*, 2017, 111(1): 31-44. DOI: 10.1080/20477724.2016.1273597.