

# UpToDate 临床顾问

Official reprint from UpToDate®

www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. 京 ICP 证 110182 号 | (京)-经营性-2020-0045



## HIV感染者新型隐球菌脑膜脑炎的治疗和预防

**Authors:** Gary M Cox, MD, John R Perfect, MD

**Section Editor:** John A Bartlett, MD

**Deputy Editor:** Jennifer Mitty, MD, MPH

翻译: 王翠兰, 主任医师, 教授

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](#)而更新。

文献评审有效期至: 2021-12. | 专题最后更新日期: 2021-06-09.

There is a newer version of this topic available in [English](#). 该主题有一个新的[英文版本](#)。

### 引言

在未经治疗的AIDS患者中, 新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)脑膜脑炎是一种主要的机会性感染(opportunistic infection, OI)[1]。对此类免疫功能严重受损患者的处理包括: 联合使用抗真菌治疗及抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART), 同时仔细监测侵袭性真菌感染相关的并发症及继发于免疫恢复的炎症综合征[2]。

本专题将总结HIV感染者新型隐球菌脑膜脑炎的治疗。讨论隐球菌感染[新型隐球菌和格特隐球菌(*Cryptococcus gattii*)]的其他专题包括:

- (参见 [“Microbiology and epidemiology of Cryptococcus neoformans infection”](#))
- (参见 [“HIV感染者新型隐球菌脑膜脑炎的流行病学、临床表现和诊断”](#))
- (参见 [“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV”](#))
- (参见 [“中枢神经系统外的新生隐球菌感染”](#))
- (参见 [“HIV血清阴性者新型隐球菌脑膜脑炎的临床表现和诊断”](#))
- (参见 [“新型隐球菌: HIV血清阴性者脑膜脑炎和播散性感染的治疗”](#))
- (参见 [“格特隐球菌感染: 微生物学、流行病学和发病机制”](#))
- (参见 [“格特隐球菌感染: 临床特征和诊断”](#))
- (参见 [“格特隐球菌感染的治疗”](#))

## 治疗

**概述** — 严重免疫抑制(如CD4细胞计数 $<50/\mu\text{L}$ )的HIV感染者可能发生严重隐球菌脑膜炎，若不治疗，该病在约2周内均会致死[3]。常见主诉症状包括发热、头痛、畏光、恶心和呕吐，暴发性疾病患者可能出现昏迷。结局不良的预测指标包括就诊时脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)隐球菌抗原(cryptococcal antigen, CrAg)水平高[乳胶法测得抗原滴度 $>1:1024$ ，侧向层析检测(lateral flow assay, LFA)测得抗原滴度 $>1:4000$ ]、体重低、脑脊液炎症反应差(脑脊液白细胞计数 $<20/\mu\text{L}$ )以及神志改变[4]。(参见[“HIV感染者新型隐球菌脑膜炎的流行病学、临床表现和诊断”](#))

隐球菌脑膜炎的治疗包括以下所有内容：

- 抗真菌治疗。(参见下文[‘抗真菌治疗’](#))
- 控制颅内压。如果不治疗，颅内压增高可导致失明、脑疝、持续头痛和/或神经病变。(参见下文[‘颅内压增高的治疗’](#))
- 使用强效抗逆转录病毒药物进行免疫恢复。然而，为降低发生免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)的风险，应在开始抗真菌治疗后2-10周启动ART。在资源有限地区，常常在开始抗真菌治疗后4-6周启动ART，而在资源丰富的医疗保健系统中，启动ART的时间最晚可推迟至10周。(参见下文[‘何时启动抗逆转录病毒治疗’](#))

诱导治疗期间给予经验性糖皮质激素治疗**没有**作用。这方面与其他疾病(例如，结核性脑膜炎)不同，这些疾病的初始治疗中会常规给予糖皮质激素。一项随机试验纳入了451例来自亚洲和非洲的患者，对隐球菌脑膜炎患者使用糖皮质激素治疗进行了评价[5]。患者使用了[两性霉素B+氟康唑](#)联合或不联合[地塞米松](#)[初始剂量为 $0.3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，然后经6周时间逐渐减停]。期中分析发现两组的10周死亡率和IRIS发生率的差异无统计学意义，之后该试验被提前终止；此外，糖皮质激素辅助治疗组的患者有良好神经系统结局的可能性更低(13% vs 25%，OR 0.42，95%CI 0.25-0.69)。约2周后，地塞米松组的脑脊液真菌清除速度显著更慢，到6个月时，地塞米松组发生不良事件的可能性显著更大，如感染、肾脏或心脏事件(667例 vs 494例不良事件)。

**抗真菌治疗** — 抗真菌治疗的最佳方法包括3个阶段：诱导治疗(约2周)、巩固治疗(8周)[2,6]和随后的维持(即抑制)治疗(至少1年，以降低复发风险)([表 1](#))。(参见下文[‘诱导治疗’](#)和[‘巩固治疗’](#)和[‘维持治疗’](#)和[‘资源有限地区的注意事项’](#))

治疗隐球菌脑膜炎的主要抗真菌药物包括：静脉用[两性霉素B](#)、[氟胞嘧啶](#)口服制剂，以及[氟康唑](#)口服制剂。因为两性霉素B全身给药的疗效良好，并且其他直接给药途径(即鞘内或脑室内给药)可导致蛛网膜炎，所以除了极端情况外，**不建议**采用鞘内或脑室内给药方式[7]。此外，由于棘白菌素类抗真菌药对新型隐球菌没有显著活性，**不应用于**治疗这种感染。

以下是针对非妊娠成人的治疗方法。因为妊娠期使用[氟胞嘧啶](#)和[氟康唑](#)可能致畸，特别是在早期妊娠，所以应与感染病专科一同治疗妊娠女性。

### 诱导治疗

**方案** — 我们推荐使用两性霉素B脂质体(一日3-4mg/kg, 静脉给药)+[氟胞嘧啶](#)(一日100mg/kg, 分4次口服)进行诱导治疗。资源有限地区的治疗持续时间和选择方案时的特殊注意事项见下文。(参见下文[资源有限地区的注意事项](#))

肾功能下降患者使用[氟胞嘧啶](#)时必须减少剂量。剂量调整参见UpToDate的药物信息专论和其他相应专题。(参见[“氟胞嘧啶\(5-FC\)的药理学”](#)、[关于‘剂量调整’一节](#))

如果没有两性霉素B脂质体, 可以使用两性霉素B脂质复合物(一日5mg/kg, 静脉给药)[2]。如果无法获得[两性霉素B](#)脂质制剂(如由于费用问题)和/或患者没有发生肾毒性的风险, 则可以使用两性霉素B-[去氧胆酸](#)复合物(一日0.7mg/kg, 静脉给药)。虽然一些指南小组使用更大剂量的两性霉素B-去氧胆酸复合物[如1mg/(kg·d)][8], 但一项纳入64例有隐球菌脑膜炎的HIV感染者的小型试验显示, 0.7mg/(kg·d)与1mg/(kg·d)的两性霉素B相比, 10周时死亡率无差异[9]。

如果无法获得[氟胞嘧啶](#), [氟康唑](#)(口服或静脉给予800mg/d)应替代氟胞嘧啶与[两性霉素B](#)联用。两性霉素B和氟胞嘧啶不能使用时的其他注意事项见下文。(参见下文[‘难以耐受两性霉素B和/或氟胞嘧啶的患者’](#))

该方法的基本原理见下文。(参见下文[‘基本原理’](#))

**持续时间** — 诱导治疗阶段应持续至少2周, 如果未见临床改善和/或未实现脑脊液灭菌, 则应延长治疗时间[2]。资源有限地区的注意事项和复行腰椎穿刺(lumbar puncture, LP)评估脑脊液灭菌的时机详见下文和其他专题。(参见下文[‘资源有限地区的注意事项’](#)和[“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningitis in patients with HIV”, section on ‘Sterilization of cerebrospinal fluid’](#))

对于未实现迅速灭菌的患者, 应该与对隐球菌疾病的治疗有经验的医生共同管理。(参见[“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningitis in patients with HIV”, section on ‘Management of persistent or relapsing infection’](#))

完成诱导治疗后, 应过渡到巩固治疗。(参见下文[‘巩固治疗’](#))

**基本原理** — 支持使用该方法进行诱导治疗的数据包括:

- **联合治疗的疗效**—在有症状的隐球菌脑膜炎患者中, 脑脊液迅速灭菌与生存率更高和复发率降低有关[10-13]。然而, 许多有隐球菌脑膜炎的HIV感染者中枢神经系统(central nervous system, CNS)感染负荷重, 其酵母菌浓度可达每毫升脑脊液中100万个酵母菌。在诱导治疗期间, 这种高感染负荷需要使用有灭真菌作用的联合治疗方案, 如静脉用[两性霉素B](#)联合[氟胞嘧啶](#), 以迅速对脑脊液进行灭菌[10,13]。

一项具有里程碑意义的多中心双盲试验纳入381例有隐球菌脑膜炎的HIV感染者, 评估了[两性霉素B](#)[0.7mg/(kg·d)]联合或不联合[氟胞嘧啶](#)[100mg/(kg·d)]诱导治疗2周的效果, 结果支持使用两性霉素B+氟胞嘧啶联合治疗[11]。诱导治疗之后是为期8周的唑类药物巩固治疗。该试验显示, 与两性霉素B单独治疗组的患者相比, 联合治疗组患者在2周时脑脊液灭菌率更高(60% vs 51%), 并且联合治疗未增加药物毒性。一项多变量分析显示, 联合治疗后接受[氟康唑](#)治疗

的患者在第10周末脑脊液灭菌的可能性最大。该试验并未发现联合治疗组患者有死亡率降低。其他试验也证实，与两性霉素B单独治疗相比，两性霉素B+氟胞嘧啶治疗的脑脊液灭菌速度更快且复发率更低。[\[14-17\]](#)

后来一项随机开放性试验发现，与两性霉素B单药治疗或其他联合方案相比，两性霉素B+氟胞嘧啶治疗可改善生存情况[\[13\]](#)。在该试验中，越南299例有隐球菌脑膜炎的HIV阳性患者被随机分配至为期4周的两性霉素B-去氧胆酸复合物(一日1mg/kg)单药治疗组、为期2周的两性霉素B-去氧胆酸复合物(一日1mg/kg)+氟胞嘧啶(一日100mg/kg，分3-4次给药)联合治疗组或为期2周的两性霉素B-去氧胆酸复合物(一日1mg/kg)+氟康唑(400mg，一日2次)联合治疗组。该试验发现，与两性霉素B单药治疗组相比，两性霉素B+氟胞嘧啶治疗组的脑脊液酵母菌清除率增加，且第14日和第70日的死亡人数更少(第14日死亡人数15 vs 25，HR 0.57，95%CI 0.30-1.08；第70日死亡人数30 vs 44，HR 0.61，95%CI 0.39-0.97)。70日死亡率下降有统计学意义，14日没有。在两性霉素B+氟康唑联合治疗组患者及两性霉素B单药治疗组患者中观察到相近的生存率。所有组的不良事件发生率相近，不过中性粒细胞减少在联合治疗组(32%)比两性霉素B单药治疗组(19%)更常见。

ACTA试验也支持两性霉素B+氟胞嘧啶可以降低死亡率，见下文[\[18\]](#)。(参见下文‘资源有限地区的注意事项’)

有临床试验评估了两性霉素B/氟胞嘧啶/氟康唑三联疗法与双联疗法相比是否更有效，但结果不一致。一项研究观察到三联疗法没有带来额外获益[\[15\]](#)，但另一项研究显示三联疗法似乎带来了更好的结局[\[19\]](#)。

- **两性霉素B制剂**—我们建议使用两性霉素B脂质制剂，而不是两性霉素B-去氧胆酸复合物。对于有肾衰竭或肾衰竭风险的患者，例如有糖尿病或未控制高血压的患者、使用其他肾毒性药物的患者或有疑似HIV肾病的患者，使用两性霉素B脂质制剂尤为重要[\[20-23\]](#)。两性霉素B脂质制剂可以降低毒性(例如，肾毒性、输注反应和贫血)，因此，能够增加进行不间断的诱导治疗的可能性，而诱导治疗不中断对成功治疗隐球菌脑膜炎至关重要[\[24\]](#)。

尽管大多数临床试验评估了两性霉素B去氧胆酸制剂联合氟胞嘧啶，但脂质制剂似乎可有效治疗隐球菌脑膜炎[\[20,23\]](#)。一项试验纳入了267例有隐球菌脑膜炎的HIV感染者，比较了传统两性霉素B[0.7mg/(kg·d)]与两性霉素B脂质体两种给药方案[第2组为3mg/(kg·d)，第3组为6mg/(kg·d)]的疗效[\[20\]](#)。受试者的平均血清肌酐大约为1.1mg/dL，排除了那些血清肌酐高于正常范围2倍者。尽管两性霉素B脂质体一日3mg/kg组中出现肾毒性的患者更少，但所有组的效果相近。两个脂质体治疗组的输注反应均比标准两性霉素B组少。

- **氟胞嘧啶的替代药物**—如果不能使用氟胞嘧啶，则氟康唑可以作为联合方案的组成部分。两性霉素B+氟康唑治疗似乎比两性霉素B单药治疗的脑脊液灭菌速度更快[\[15\]](#)。然而，两性霉素B+氟胞嘧啶联合治疗优于两性霉素B+氟康唑[\[13,15,18\]](#)。越南一项随机试验(见上文)中，两性霉素B+氟康唑联合治疗与两性霉素B单药治疗相比，并没有显著的生存益处；相比之下，若使用两性霉素B+氟胞嘧啶，则有生存益处[\[13\]](#)。

如果将**氟康唑**作为联合方案的组成部分，临床试验数据表明应使用大剂量氟康唑[25,26]。一项开放性研究纳入美国或泰国143例诊断为隐球菌脑膜炎的HIV感染者，将其随机分配接受以下诱导治疗：单用**两性霉素B-去氧胆酸**复合物[0.7mg/(kg·d)]，或两性霉素B-去氧胆酸复合物[0.7mg/(kg·d)]+氟康唑(400mg/d)，或两性霉素B-去氧胆酸复合物[0.7mg/(kg·d)]+氟康唑(800mg/d)[26]。在诱导治疗阶段之后，最初接受两性霉素B单药治疗的患者转为使用氟康唑(400mg/d)治疗8周，而那些最初接受两性霉素B+氟康唑的患者转为持续8周的氟康唑巩固治疗，氟康唑的剂量与其在随机分配时的剂量相同(400mg/d或800mg/d)。虽然该研究的检验效能不足以证明各治疗组疗效之间的差异有统计学意义，但接受高剂量氟康唑(800mg/d)的治疗组显示出结局更好的趋势，并且该方案的耐受性良好。

**巩固治疗** — 完成**两性霉素B+氟胞嘧啶**的诱导治疗之后，患者应接受**氟康唑**巩固治疗，至少8周。对于临床治疗反应迟缓或在2周时未实现脑脊液灭菌的患者，以及在诊断后ART延迟超过10周的患者，我们通常会延长巩固治疗时间。(参见下文‘[何时启动抗逆转录病毒治疗](#)’)

若患者接受了2周的**两性霉素B+氟胞嘧啶**诱导治疗，首选的**氟康唑**剂量为400mg/d。而对于接受了两性霉素B+氟康唑(代替氟胞嘧啶)诱导治疗的患者，氟康唑剂量为800mg/d。资源有限地区治疗方案的给药注意事项见下文。(参见下文‘[资源有限地区的注意事项](#)’)

转换为巩固治疗的过程存在差异，这取决于患者对诱导治疗的反应：

- 对于诱导治疗迅速起效的患者，可以在2周时换用**氟康唑**，并等待脑脊液培养复查结果。若患者接受的诱导治疗是**两性霉素B+氟胞嘧啶**，一些医生会立即换用400mg氟康唑，而另一些医生倾向于在等待最终培养结果期间给予800mg氟康唑。
- 对于诱导治疗效果不明确的患者，我们通常会在等待脑脊液培养结果期间继续给予诱导治疗。如果因毒性或无法住院等问题而无法继续使用诱导治疗，我们会在等待培养结果期间换用800mg**氟康唑**。

针对巩固治疗，由于**氟康唑**可达到更可靠的药物水平，且药物相互作用和胃肠道毒性更少，所以氟康唑优于**伊曲康唑**。一项试验纳入381例患者(见上文)，比较了巩固治疗使用氟康唑(400mg/d)或伊曲康唑(400mg/d)的情况，巩固治疗时间为8周[11]。在巩固治疗阶段结束时复查了腰椎穿刺的患者中，氟康唑组97%的患者(151例中的139例)脑脊液培养呈阴性，而伊曲康唑组92%的患者(101例患者中的93例)呈阴性。不过，由于伊曲康唑组和氟康唑组的患者未复查腰椎穿刺的比例大(分别为35%和26%)，因此数据有些局限性。这2组的临床结局相似。

## 维持治疗

- **药物选择**—完成诱导和巩固治疗后，应继续进行较低剂量**氟康唑**(一日200mg)的维持治疗，以实现长期抑制。

在AIDS流行早期，隐球菌脑膜炎初始治疗后复发率高[27]。一项纳入了84例有隐球菌脑膜炎病史的AIDS患者的试验显示，被随机分配至**氟康唑**一日200mg组(初始诱导治疗和巩固治疗后)的患者比安慰剂组患者的复发率低得多(0 vs 15%)[27]。后续试验比较了氟康唑与一周1次

静脉用**两性霉素B**或口服**伊曲康唑**对隐球菌脑膜炎的效果，结果显示氟康唑是维持治疗中最有效的抗真菌药[14,28]。例如，一项纳入108例HIV感染者的临床试验显示，伊曲康唑组的复发率为23%，而氟康唑组的复发率为4%[14]。

- **持续时间与监测**—维持治疗最少应持续1年。之后，对于接受ART且CD4细胞计数大于100/ $\mu\text{L}$ 并在ART治疗期间持续超过3个月检测不到病毒载量的患者，可以停止维持治疗[2,6]。如果不能监测病毒载量，维持治疗的持续时间见下文。(参见下文‘[资源有限地区的注意事项](#)’)

在停止唑类药物的维持治疗后，临床医生必须继续对患者进行密切随访。如果患者的CD4细胞计数下降至100/ $\mu\text{L}$ 以下，和/或血清CrAg滴度显著上升，则需要再次启动维持治疗。对停止治疗的患者进行血清CrAg监测的作用详见其他专题。(参见“[Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV](#)”, section on ‘[Monitoring of serum cryptococcal antigen](#)’)

小规模试验和观察性研究提示，对于大多数接受有效ART且CD4细胞计数 $>100/\mu\text{L}$ 的患者，可以安全地停止对新型隐球菌的维持治疗。例如，一项观察性研究中，100例停止维持治疗的患者只有4例在大约2年后出现隐球菌感染临床复发(发生率：1.53例事件/100人年；95%CI 0.42-3.92)[29-31]。

**资源有限地区的注意事项** — 资源有限地区使用的治疗方案包括短程**两性霉素B-去氧胆酸**复合物、**氟胞嘧啶**和/或更大剂量**氟康唑**(1200mg)( [表 1](#))[18]。在这些地区，费用和资源短缺会阻碍应用隐球菌脑膜炎的首选诱导方案(两性霉素B+氟胞嘧啶，治疗2周)，也会阻碍监测和治疗潜在毒性。(参见上文‘[抗真菌治疗](#)’)

- **诱导治疗**—WHO推荐采用以下诱导方案[8]：
  - 首选诱导方案包括给予1周**两性霉素B-去氧胆酸**复合物(一日1mg/kg)+**氟胞嘧啶**(一日100mg/kg，分4次给药)，之后给予1周的**氟康唑**(一日1200mg)。
  - 当实施静脉治疗有困难时，可以给予为期2周的口服诱导方案，包括**氟康唑**(一日1200mg)+**氟胞嘧啶**(一日100mg/kg，分4次给药)。
  - 如果无法获得**氟胞嘧啶**，可以给予为期2周的**两性霉素B-去氧胆酸**复合物(一日1mg/kg)+**氟康唑**(一日1200mg)。

肾功能下降患者需要降低**氟胞嘧啶**的剂量。(参见“[氟胞嘧啶\(5-FC\)的药理学](#)”，关于‘[剂量调整](#)’一节)

有时无法给予2周的**两性霉素B-去氧胆酸**复合物+**氟康唑**(1200mg/d)联合治疗，此时可先给予1周的两性霉素B+氟康唑(1200mg/d)，再给予1周的氟康唑(1200mg/d)单药治疗。

一项随机试验(ACTA试验)纳入了非洲721例有隐球菌脑膜炎的HIV感染者，结果支持诱导治疗使用短程口服方案[18]。该试验比较了以下方案：为期2周以两性霉素为基础的方案(**两性霉素B+氟康唑**或**氟胞嘧啶**)、短程两性霉素为基础的方案(1周的两性霉素B+氟胞嘧啶或氟康唑，之

后给予1周氟康唑), 以及为期2周的口服方案(氟康唑+氟胞嘧啶)。本试验中诱导治疗的抗真菌药剂量为: 两性霉素B 1mg/(kg·d)、氟康唑1200mg/d、氟胞嘧啶100mg/(kg·d)(分4次给药)。这些诱导方案之后进行巩固治疗(氟康唑800mg/d, 持续至开始ART, 然后改为氟康唑400mg/d直到第10周)。之后继续进行氟康唑(200mg/d)维持治疗。

[两性霉素B+氟胞嘧啶](#)治疗1周组的10周死亡率最低(24.2%); 显著低于其他两性霉素B组(未校正HR 0.56, 95%CI 0.35-0.91)。1周静脉治疗方案组的死亡率低于2周静脉治疗方案组, 部分原因可能为毒性降低。口服方案组和以两性霉素为基础的方案的10周死亡率相近。尽管对资源有限地区隐球菌脑膜炎的治疗而言这些发现鼓舞人心, 但在资源丰富的医疗保健系统中不应使用上述方案, 仍应使用首选的14日诱导治疗。(参见上文[‘诱导治疗’](#))

后续一项网状meta分析也支持这些发现, 该meta分析纳入了13项主要在资源有限地区进行的研究。分析结果显示, 1周[两性霉素B-去氧胆酸复合物+氟胞嘧啶](#)之后给予1周[氟康唑](#)的诱导方案的10周死亡率最低[32]。2周氟康唑+氟胞嘧啶治疗似乎与含两性霉素的方案疗效相似。在这项分析中, 与两性霉素B单独治疗相比, 两性霉素B-去氧胆酸复合物+氟康唑的联合治疗并没有降低死亡率。然而, 其他研究发现, 这一联合治疗可以改善脑脊液灭菌效果[15]。

目前正在开展其他研究来评估多烯类药物短期治疗方案。一项II期试验发现, 单剂两性霉素B脂质体(AmBisome)(10mg/kg)联合[氟康唑](#)(1200mg/d, 治疗14日)的治疗结果与两性霉素B脂质体[3mg/(kg·d), 治疗14日]联合大剂量氟康唑的治疗结果相同[33]。一项大型III期研究正在进一步评估资源有限地区多烯类药物短期治疗的效果。

有关诱导治疗中替代方案疗效的更多讨论见上文。(参见上文[‘基本原理’](#))

- **巩固和维持治疗**—完成诱导治疗之后, 应继续进行[氟康唑](#)(一日800mg)巩固治疗8周。在资源有限地区, 如果患者对治疗有明确的临床反应, 则不需要在2周诱导治疗后常规实施腰椎穿刺来证实脑脊液灭菌。

完成巩固治疗后, 患者应过渡到维持治疗, 使用较低剂量的[氟康唑](#)(一日200mg)治疗至少1年。对于接受ART的患者, 如果1年后CD4细胞计数 $\geq 100/\mu\text{L}$ 且检测不到病毒载量, 可以停止维持治疗。如果不能进行病毒载量检测, 维持治疗应持续至CD4细胞计数 $\geq 200/\mu\text{L}$ [8]。

**不良事件** — 常用抗真菌药的不良反应将总结在此, 具体情况见其他专题。

- **两性霉素**—[两性霉素B-去氧胆酸](#)复合物常常引起电解质紊乱、贫血、肾功能不全和输注部位反应(例如, 药物热和寒颤)。使用脂质体制剂时, 这些不良事件的发生率下降[20]。通过用药前给予[对乙酰氨基酚](#)(常用成人剂量, 650-1000mg, 口服)和/或[苯海拉明](#)(常用成人剂量, 25-50mg, 口服或静脉给药)能使输注反应症状减至最轻或避免发生。在治疗前和治疗期间输注生理盐水可降低与两性霉素B相关的肾功能障碍发生风险。两性霉素B相关不良事件的处理详见其他专题。(参见 [“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV”](#), section on ‘Monitoring for drug toxicity’和 [“两性霉素B的药理学”](#), 关于‘输液相关反应’一节和 [“两性霉素B的肾毒性”](#))

- **氟胞嘧啶**—氟胞嘧啶主要引起胃肠道不耐受。但也可观察到实验室检查结果异常，包括转氨酶水平升高、贫血、白细胞减少和血小板减少。(参见 [“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningitis in patients with HIV”, section on ‘Monitoring for drug toxicity’](#))
- **唑类药物**—**氟康唑**通常耐受良好[26]，患者偶尔可出现皮疹或转氨酶水平异常。相比之下，**伊曲康唑**可导致明显的胃肠道不耐受和足部水肿，并且因为生物利用度存在显著的个体差异，需要进行药物监测。(参见 [“唑类药物的药理学”](#))

诱导/巩固和维持治疗期间的患者和实验室监测详见其他专题。(参见 [“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningitis in patients with HIV”](#))

**难以耐受两性霉素B和/或氟胞嘧啶的患者** — 一些患者难以耐受**两性霉素B**和/或**氟胞嘧啶**。目前有替代方案( [表 1](#))，但这些方案的脑脊液灭菌效果通常不理想[2,26,34,35]。如果使用替代方案，要密切监测患者是否有治疗失败的证据。(参见 [“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningitis in patients with HIV”](#))

在改变治疗方案之前，先判断是否有任何不良反应可在不改变治疗的情况下进行处理，这一点很重要。例如：

- 使用两性霉素脂质体可减少**两性霉素B-去氧胆酸**复合物相关不良事件的风险。关于输注反应和肾毒性处理的讨论详见其他专题。(参见上文‘不良事件’和 [“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningitis in patients with HIV”, section on ‘Monitoring for drug toxicity’](#)和 [“两性霉素B的药理学”，关于‘输液相关反应’一节](#)和 [“两性霉素B的肾毒性”，关于‘盐负荷’一节](#))
- 对于出现**氟胞嘧啶**不良反应的患者，测定药物血清水平可能有助于评估是否需要调整剂量。(参见上文‘不良事件’和 [“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningitis in patients with HIV”, section on ‘Monitoring for drug toxicity’](#)和 [“氟胞嘧啶\(5-FC\)的药理学”，关于‘毒性的处理’一节](#))

如果患者仍无法耐受**两性霉素B+氟胞嘧啶**，则可调整治疗方案。

- 对于无法耐受**氟胞嘧啶**的患者，**两性霉素B+氟康唑**(800-1200mg/d)是优选的多烯类-唑类组合[26]。该联合治疗方案中1200mg/d的氟康唑剂量在资源有限地区得到了最充分的研究。(参见上文‘诱导治疗’和‘资源有限地区的注意事项’)

**两性霉素B+氟康唑**相关的不良事件主要与使用两性霉素B的预期不良事件有关。(参见上文‘不良事件’)

- 对于无法耐受**两性霉素B**的患者，我们给予口服**氟康唑**(1200mg/d)+**氟胞嘧啶**[100mg/(kg·d)，分4次口服][18]。肾功能下降的患者需要降低氟胞嘧啶的剂量。



评估使用**氟康唑+氟胞嘧啶**方案作为替代方案的研究中有一些是早期开放性研究，发现该联合方案优于氟康唑单药治疗[34,35]。这些研究使用的氟康唑剂量范围为200-400mg。后续一项研究使用大剂量氟康唑(一日1200mg)和氟胞嘧啶(一日100mg/kg)，结果表明口服联合方案与含多烯类的方案相当[18]。在该试验中(详见上文)，口服联合方案的10周死亡率约为35%，这与使用某些含**两性霉素B**方案的诱导治疗中所报道的死亡率相近。(参见上文‘[资源有限地区的注意事项](#)’)

- 有时，如果**两性霉素B**和**氟胞嘧啶**都不能获得或都无法耐受，可以单独使用口服**氟康唑** (1200mg/d)，但该方案的效果不如两性霉素B单药治疗或联合治疗[6,36]。

单独使用**氟康唑**仅有抑制真菌的作用(即，抑制但不杀死)。一项纳入了194例患者的试验阐述了灭菌治疗(例如，**两性霉素B**)与抑菌治疗(例如，**氟康唑**)对诱导治疗的重要性，该试验中的患者以2:1的比例被随机分配至氟康唑组(200mg/d)或两性霉素B组(一日0.5mg/kg)[37]。试验结果显示，在最初的2周内，氟康唑组患者比两性霉素B组患者的死亡率更高(15% vs 8%)。此外，与氟康唑相比，两性霉素B治疗能更迅速地对脑脊液进行灭菌(42日 vs 64日)。

**颅内压增高的治疗** — 应在初次腰椎穿刺时测量颅内压(intracranial pressure, ICP)。疑似有ICP增高和/或CNS占位病变的患者应先接受神经影像学检查(如CT或MRI)，以排除共存的占位性病变。对于疑似隐球菌脑膜炎的患者，包括资源有限地区的患者，使用神经影像学检查和腰椎穿刺进行初始诊断和ICP评估的相关内容详见其他专题。(参见“[HIV感染者新型隐球菌脑膜炎的流行病学、临床表现和诊断](#)”，关于‘[诊断](#)’一节和“[HIV感染者新型隐球菌脑膜炎的流行病学、临床表现和诊断](#)”，关于‘[资源有限地区的特殊注意事项](#)’一节)

应积极治疗隐球菌脑膜炎患者的ICP增高，从而降低死亡率[38,39]：

- 应进行腰椎穿刺，使脑脊液开放压降至20cm H<sub>2</sub>O以下；在脑脊液压非常高(例如，≥50 cm H<sub>2</sub>O)且有症状的患者中，目标是使ICP比初始值减少50%。我们会每日进行腰椎穿刺，直至患者没有症状且证实脑脊液压恢复正常和/或稳定。
- 对于需要频繁腰椎穿刺的患者，可能优选腰椎或脑室引流，并且这些操作可以救命。只要开始了有效的抗真菌治疗，就不能因引流管置入感染脑脊液的理论风险而拒绝使用引流。
- 抗真菌治疗后ICP仍持续增高患者的进一步管理详见其他专题。(参见“[Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV](#)”，[section on ‘Management’](#))

在急性期使用**乙酰唑胺**、**甘露醇**或皮质类固醇都不能降低增高的ICP[6,40]。此外，在诱导治疗开始时常规使用**地塞米松**(类似结核性脑膜炎)也无效，不应使用，这是因为会降低药物的杀真菌活性、增加并发症发生率[5]。不过，应给予糖皮质激素治疗CNS IRIS。(参见“[Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV](#)”，[section on ‘Management of IRIS’](#))

腰椎穿刺可以短暂改善ICP，因此具有救命的作用。例如，一项研究纳入乌干达和南非248例有隐球菌脑膜炎的HIV感染者，75例在第1周接受过至少一次治疗性腰椎穿刺的患者与173例未接受治疗性腰椎穿刺的患者相比，前者存活可能性更大(校正死亡RR 0.31，95%CI 0.12-0.82)[39]。ICP降低是否对其他结局有益尚不确定，比如视力或听力[2,41,42]。

**何时启动抗逆转录病毒治疗** — 我们建议隐球菌脑膜炎患者在开始抗真菌治疗后2-10周启用ART[2,6]。ART的启动时机必须要衡量早期免疫恢复的潜在优势与发生IRIS的风险。尽管免疫恢复对成功治疗隐球菌脑膜炎很重要，但在进行隐球菌脑膜炎治疗的患者中比较早期和延迟启动ART的试验均一致显示延迟启动可以改善生存情况[43-45]。这与肺孢子菌(*Pneumocystis*)肺炎等其他机会性感染不同，据报道，早期启动ART对这些感染具有临床效果[46]。有关ART选择的讨论详见其他专题。(参见“[初治HIV-1感染者抗逆转录病毒治疗方案的一般选择方法](#)”和“[资源有限地区HIV感染抗逆转录病毒治疗的应用和影响](#)”)

在2-10周这个时间窗口内具体应何时启动ART，还不太清楚。对于资源有限医疗保健系统中的患者，通常应在开始抗真菌治疗后4-6周启用ART，因为更快恢复免疫的益处通常胜过IRIS风险[8]。在资源丰富的地区，一些专家也会在此期间启用ART[47]，但对于接受密切随访且能获得治疗措施预防进一步机会性感染的患者，另一些专家可能将ART推迟至最晚10周(即抗真菌诱导治疗和巩固治疗后)。这种做法可尽量降低IRIS风险，并避免与大剂量抗真菌治疗相关的药物相互作用。(参见“[Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV](#)”, section on ‘Immune reconstitution inflammatory syndrome’)

延迟ART的益处在一项试验中得到了最佳体现，该试验纳入乌干达和南非的177例HIV感染者，将其随机分至早期启动ART组(开始抗真菌治疗后1-2周内)或延迟启动ART组(开始抗真菌治疗后4-6周)[44]。在这些资源有限地区的抗真菌治疗包括：2周的两性霉素+氟康唑诱导治疗，之后是12周的单用氟康唑巩固治疗。早期启动ART组相比延迟启动ART组的26周死亡率显著更高(45% vs 30%；HR 1.73，95%CI 1.06-2.82)。早期启动ART组的超额死亡大多发生在开始抗真菌治疗后2-5周以及初始脑脊液样本白细胞计数少于5/μL(更严重免疫抑制的标志和反常IRIS的危险因素)的患者。

**患者监测** — 在抗真菌治疗期间可出现多种与药物相关不良事件有关的并发症。例如，严重隐球菌脑膜炎患者可出现ICP持续增高，导致较高的并发症发生率和死亡率。而且，一些启动了ART的患者可出现炎症性脑脊液特征，并伴与免疫恢复相关的症状性ICP增高。对这些并发症的症状、体征和治疗的全面讨论，详见其他专题。(参见“[Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV](#)”)

## 预防有症状的疾病

HIV感染者预防隐球菌疾病的最佳方法是早期启用ART，即使CD4计数较高。ART能降低死亡率并减少严重AIDS相关和非AIDS相关并发症，因此，无论患者的CD4计数为多少，都应启用ART。(参见“[HIV感染者抗逆转录病毒治疗的启动时机](#)”)

但在CD4计数较低的患者中，如果除了ART还进行血清/血浆CrAg筛查和抗真菌治疗，则可进一步降低发生隐球菌脑膜炎的风险[48-52]。最晚在发生神经系统症状前3周就能在血清中检测到CrAg。(参见下文‘[筛查和治疗早期感染](#)’)

如果没有条件进行CrAg筛查，在特定高危情况下可能需要通过抗真菌治疗进行一级预防。(参见下文‘[无法进行筛查时](#)’)

下文的抗真菌治疗方法是针对非妊娠成人的治疗。由于妊娠期使用**氟康唑**可能致畸，特别是在早期妊娠，所以应与感染病专科一同治疗妊娠女性。

## 筛查和治疗早期感染

**筛查对象** — 对于未接受有效ART且CD4计数 $\leq 100/\mu\text{L}$ 的无症状患者，我们建议进行血清CrAg筛查。在隐球菌疾病患病率高的某些地区，例如CD4计数准确度降低的资源有限地区，在更高的CD4计数阈值下(如 $< 200/\mu\text{L}$ )进行筛查也有益[52,53]；至少有28个国家采纳了该筛查阈值。

这种筛查方法与WHO的推荐一致[8]。美国的指南也支持对CD4计数 $< 100/\mu\text{L}$ 的无症状患者进行筛查[47,54]。(参见“[HIV感染者新型隐球菌脑膜炎的流行病学、临床表现和诊断](#)”)

**抢先治疗的方法** — 血清CrAg检测结果阴性的患者不需要抗真菌治疗，应启用ART。(参见“[初治HIV-1感染者抗逆转录病毒治疗方案的一般选择方法](#)”和“[资源有限地区HIV感染抗逆转录病毒治疗的应用和影响](#)”)

对于血清CrAg检测结果为阳性的患者，应仔细询问病史并进行体格检查以引出隐球菌脑膜炎的体征和症状，还要进行腰椎穿刺(无论是否存在体征和症状)以评估脑脊液中是否存在CrAg或脑脊液隐球菌培养是否为阳性。一项研究对90例无症状CrAg阳性患者的脑脊液进行了评估，发现约1/3的患者有隐球菌脑膜炎证据[55]。脑膜炎与LFA测得血清CrAg滴度 $\geq 1:160$ 密切相关[36,55]。

应暂不进行ART，等待脑脊液检查结果。LFA检出CrAg滴度 $< 1:160$ 的无症状患者可以开始使用**氟康唑**(400mg/d)进行抗真菌治疗。而对于有症状或LFA检出CrAg滴度 $> 1:160$ 的患者，在等待脑脊液检查结果期间可以启用**两性霉素B**诱导治疗。

一旦得到脑脊液检查结果，我们的处理方法如下：

- 如果腰椎穿刺检查结果为阴性，即脑脊液CrAg和培养结果为阴性，则需使用**氟康唑**(400mg/d)进行抗真菌治疗，并可启用ART。对于接受ART的患者，如果CD4细胞计数 $> 100/\mu\text{L}$ 并至少维持3个月，我们会停止氟康唑抢先治疗。
- 如果有CNS受累的证据，即脑脊液CrAg或培养结果为阳性，则应治疗隐球菌脑膜炎，并应在诱导治疗后2-10周启用ART，见上文。(参见上文‘[诱导治疗](#)’和‘[资源有限地区的注意事项](#)’和‘[何时启动抗逆转录病毒治疗](#)’)

在某些资源有限地区，可能无法对所有无症状患者进行腰椎穿刺，因此只能根据血清滴度和没有临床疾病来决定抗真菌治疗的选择。若此类患者的CrAg $< 1:160$ ，我们在开始**氟康唑**抢先治疗后2周启

用ART。若患者的CrAg>1:160，我们鼓励行腰椎穿刺，若未行腰椎穿刺，则在诱导治疗后2-4周启用ART。(参见上文[‘何时启动抗逆转录病毒治疗’](#))

在患病率高的资源有限地区，几项研究发现，采用筛查和抢先抗真菌治疗的策略有利于预防隐球菌脑膜炎[\[48-52,56,57\]](#)，例如：

- 乌干达一项研究纳入了295例开始HIV治疗的既往未接受过ART的患者，结果显示，26例CD4细胞计数 $\leq 100/\mu\text{L}$ 的患者血清CrAg为阳性。所有血清CrAg阳性患者都开始接受ART[\[49\]](#)。此外，21例患者使用**氟康唑**(200-400mg/d)治疗2-4周，5例患者单用ART治疗。氟康唑治疗患者中有3例出现了临床隐球菌脑膜炎，30个月生存率为71%(95%CI 48%-89%)。5例没有使用氟康唑治疗的CrAg阳性患者均在ART启动后2个月内死亡。
- 另一项试验评估了约2000例CD4细胞计数 $< 200/\mu\text{L}$ 的坦桑尼亚和赞比亚患者，比较了包含ART、社区依从性支持、CrAg检测和**氟康唑**抢先治疗的干预措施与标准治疗(ART+诊室就诊)[\[52\]](#)。干预治疗组患者的12个月死亡率显著低于标准治疗组患者(13% vs 18%)。尚不清楚这种死亡率降低是由于CrAg筛查还是社区支持增加。然而，接受抢先治疗的CrAg阳性患者1年生存率为70%。
- 一项前瞻性研究纳入了南非645例CD4细胞计数 $\leq 100/\mu\text{L}$ 的ART初治患者，28例患者通过LFA检测出血清CrAg阳性，21例患者接受了抗真菌治疗[\[51\]](#)。10例患者同意接受腰椎穿刺，4例检测出脑脊液CrAg阳性并接受了**两性霉素B**治疗。其余17例患者均使用了**氟康唑**，并且都没有出现隐球菌脑膜炎。有人对比了这些研究结果与历史对照，历史对照中25例未接受抢先抗真菌治疗的血清CrAg阳性患者有7例(28%)之后出现了隐球菌脑膜炎，6个月后半仅有一半患者存活[\[58\]](#)。

评估成本效果的研究也显示，在隐球菌抗原血症患病率 $> 3\%$ (依据CrAg乳胶凝集试验)的资源有限地区，这种筛查治疗策略符合成本效果[\[49,50,59,60\]](#)。得出这些结果的依据是上述部分研究发现死亡率下降[\[49,50\]](#)。虽然证据质量较低导致无法确定该策略对死亡率的真实影响，但评估CrAg LFA成本和节省的住院成本，CrAg筛查可能会为医疗保健系统节省成本[\[61\]](#)。

尽管筛查和抢先治疗具有上述潜在益处，隐球菌疾病引起的死亡率仍然很高。一项纳入67例CrAg阳性患者和134例CrAg阴性患者的研究显示，死亡率分别为25%和9%，在71%的CrAg阳性患者中，即使进行了筛查和**氟康唑**治疗，隐球菌疾病仍是死亡的直接原因或促成因素[\[62\]](#)。为了进一步降低死亡率，可能需要更有效的抗真菌抢先治疗策略。此外，还需获得更一致的高质量数据才能确定全球所有高危地区使用该方法的确切效果。

**无法进行筛查时** — 如果无法进行筛查，我们建议：在隐球菌感染率较低的资源丰富国家(例如美国)，不使用常规预防性抗真菌治疗进行隐球菌感染的一级预防。该方法得到了多个主要指南专家小组支持，其原因是缺乏总体生存获益，以及发生药物相互作用的风险增加，有不良反应，并可能出现抗真菌药物耐药及会增加费用[\[2,6\]](#)。但在发病率较高的资源有限地区，WHO推荐对CD4计数 $< 100/\mu\text{L}$ 的HIV感染成人进行**氟康唑**预防性治疗[\[8\]](#)。

2005年一篇Cochrane系统评价纳入了5项随机对照试验，这些试验总共纳入1316例HIV感染者，研究了抗真菌措施作为隐球菌疾病的一级预防[\[63\]](#)。尽管使用**氟康唑**或**伊曲康唑**患者的隐球菌疾病发病

率显著下降，但对总体死亡率没有显著影响。然而，2018年WHO指南中提到的一项后续meta分析似乎支持以下做法：在资源有限地区，如果没有抢先进行CrAg筛查且患者CD4细胞计数 $<100/\mu\text{L}$ ，则进行一级预防[8,64]。

---

## 妊娠女性

由于妊娠期使用**氟胞嘧啶**和**氟康唑**可能致畸，特别是在早期妊娠，所以应与感染病专科一同治疗妊娠女性。这类患者的两性霉素治疗时间可能需要延长。

---

## 学会指南链接

部分国家及地区的学会指南和政府指南的链接参见其他专题。(参见“[Society guideline links: Cryptococcosis](#)”和“[Society guideline links: Opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents](#)”)

---

## 总结与推荐

- 严重免疫抑制(如CD4细胞计数 $<50/\mu\text{L}$ )的HIV感染者可能发生严重隐球菌脑膜炎，如果不治疗，该病在约2周内均会致死。(参见上文‘[概述](#)’)
- 隐球菌脑膜炎的治疗包括抗真菌治疗、控制颅内压(ICP)以及使用HIV治疗恢复免疫功能。(参见上文‘[概述](#)’)
- 抗真菌治疗的最佳方法包括3个阶段：诱导治疗(约2周)、巩固治疗(约8周)和之后的维持(即抑制)治疗(至少1年，以降低复发风险)( [表 1](#))。(参见上文‘[抗真菌治疗](#)’)
- 对大多数隐球菌脑膜炎患者，我们推荐在诱导治疗阶段静脉给予(IV)[两性霉素B](#)并口服**氟胞嘧啶(Grade 1B)**。(参见上文‘[诱导治疗](#)’)
  - 对于有肾功能下降和肾衰竭危险因素的患者，我们推荐使用两性霉素B脂质体[3-4mg/(kg·d)，静脉给药]，而不是**两性霉素B-去氧胆酸复合物(Grade 1B)**。我们也建议对肾功能正常的患者使用两性霉素B脂质体(**Grade 2B**)。两性霉素脂质体比两性霉素B-去氧胆酸复合物毒性小，因此治疗不太可能被中断。但对于肾功能正常的患者，如果没有条件获得两性霉素脂质体，也可选用两性霉素B-去氧胆酸复合物[0.7mg/(kg·d)，静脉给药]。(参见上文‘[方案](#)’)
  - **氟胞嘧啶**的剂量是一日100mg/kg，分4次给药，并根据肾功能调整剂量。如果没有条件获得氟胞嘧啶或不能耐受该药，我们会在诱导治疗阶段使用**氟康唑**(800mg/d，口服或静脉给药)+**两性霉素B**。(参见上文‘[方案](#)’)

- 对于资源丰富地区的患者，我们建议使用**两性霉素B+氟胞嘧啶**进行诱导治疗，持续至少2周(**Grade 2C**)。如果未观察到临床改善或未实现脑脊液(CSF)灭菌，应当延长诱导治疗。(参见上文'[持续时间](#)')
- 对于资源有限地区的患者，我们推荐的诱导治疗方案为：先给予1周的**两性霉素B-去氧胆酸复合物+氟胞嘧啶**，再给予1周的大剂量(1200mg/d)口服**氟康唑(Grade 1B)**。如果无法进行静脉治疗，氟康唑+氟胞嘧啶治疗2周的疗效可能与一些含两性霉素的方案相似。但是常常无法获得氟胞嘧啶，此时应给予2周的氟康唑(1200mg/d)治疗联合1-2周的两性霉素B治疗。(参见上文'[资源有限地区的注意事项](#)')
- 在患者完成诱导治疗之后，应进行至少8周的巩固治疗。我们建议使用**氟康唑**，而不是**伊曲康唑(Grade 2C)**。由于氟康唑的生物利用度更好且发生药物相互作用和胃肠道症状的风险减低，所以氟康唑通常优于伊曲康唑。氟康唑的剂量为400-800mg/d，具体取决于诱导治疗方案。(参见上文'[巩固治疗](#)'和'[资源有限地区的注意事项](#)')
- 诱导/巩固治疗阶段完成后，我们推荐使用**氟康唑**(一日200mg)进行维持治疗，而不是不治疗或使用**伊曲康唑(Grade 1B)**。在早期研究中，接受维持治疗患者的复发率要低得多。维持治疗的最低持续时间应至少为1年。之后，对于接受抗逆转录病毒治疗(ART)且CD4细胞计数大于100/ $\mu\text{L}$ 并在ART治疗期间持续超过3个月检测不到病毒载量的患者，可以停止维持治疗。(参见上文'[维持治疗](#)')
- ICP增高的患者应积极治疗，以降低隐球菌脑膜炎相关的死亡风险。一般而言，应进行腰椎穿刺(LP)，使脑脊液开放压降至20cm H<sub>2</sub>O以下；不过，在脑脊液压很高的有症状患者中，目标是使ICP比初始值减少50%。我们会每日实施腰椎穿刺，直至患者没有症状且证实脑脊液压恢复正常和/或稳定。对于需要频繁腰椎穿刺的患者，可能优选腰椎或脑室引流。(参见上文'[颅内压增高的治疗](#)')
- 对于没有接受ART的隐球菌脑膜炎患者，我们建议将启用ART的时间推迟到开始抗真菌诱导治疗后至少2周(**Grade 2B**)。对于能够接受密切随访和预防性治疗的患者，我们常在开始抗真菌治疗后10周启用ART，以尽量降低发生药物相互作用和免疫重建炎症综合征(IRIS)的风险。但对于没有这些资源的患者，我们通常会在开始诱导治疗后4-6周启用ART。(参见上文'[何时启动抗逆转录病毒治疗](#)')
- HIV感染者预防隐球菌疾病的最佳方法是在CD4计数较高时早期启用ART。但在CD4计数较低的患者中，如果除了ART还进行血清隐球菌抗原(CrAg)筛查和抢先抗真菌治疗，则可进一步降低发生隐球菌脑膜炎的风险。
  - 对于CD4细胞计数<100/ $\mu\text{L}$ 且没有在接受ART的无症状患者，我们建议在启用ART之前先进行血清CrAg筛查(**Grade 2C**)。在隐球菌疾病患病率高的某些地区，例如CD4计数准确度降低的资源有限地区，在更高的CD4计数阈值下(如<200/ $\mu\text{L}$ )进行筛查也有益。CrAg筛查阳性患者的处理见上文。(参见上文'[预防有症状的疾病](#)')

- 如果无法进行筛查，我们建议在隐球菌感染率较低的资源丰富国家，不常规进行抗真菌预防性治疗来预防隐球菌疾病(**Grade 2B**)。但在患病率较高的某些资源有限地区，可以对CD4计数 $<100/\mu\text{L}$ 的无症状成人患者使用**氟康唑**进行一级预防。(参见上文‘[无法进行筛查时](#)’)
- 由于妊娠期使用**氟胞嘧啶**和**氟康唑**可能致畸，特别是在早期妊娠，所以应与感染病专科一同治疗妊娠女性。这类患者的两性霉素治疗时间可能需要延长。(参见上文‘[妊娠女性](#)’)

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](#)。

## 参考文献

1. [Bamba S, Lortholary O, Sawadogo A, et al. Decreasing incidence of cryptococcal meningitis in West Africa in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2012; 26:1039.](#)
2. [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. Clin Infect Dis 2010; 50:291.](#)
3. [French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. AIDS 2002; 16:1031.](#)
4. [Anekthananon T, Manosuthi W, Chetchotisakd P, et al. Predictors of poor clinical outcome of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. Int J STD AIDS 2011; 22:665.](#)
5. [Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. N Engl J Med 2016; 374:542.](#)
6. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). (Accessed on August 14, 2018).
7. [Diamond RD, Bennett JE. A subcutaneous reservoir for intrathecal therapy of fungal meningitis. N Engl J Med 1973; 288:186.](#)
8. The World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents, and children. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260399/9789241550277-eng.pdf;jsessionid=7A37044AC579D4A69EBBBF0B47BC60AF?sequence=1> (Accessed on March 19, 2021).
9. [Bicanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. Clin Infect Dis 2008; 47:123.](#)

10. [Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, et al. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. Clin Infect Dis 2006; 43:1069.](#)
11. [van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1997; 337:15.](#)
12. [Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. Clin Infect Dis 2009; 49:702.](#)
13. [Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. N Engl J Med 2013; 368:1291.](#)
14. [Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 1999; 28:291.](#)
15. [Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet 2004; 363:1764.](#)
16. [Milefchik E, Leal MA, Haubrich R, et al. Fluconazole alone or combined with flucytosine for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. Med Mycol 2008; 46:393.](#)
17. [Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, et al. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. PLoS One 2008; 3:e2870.](#)
18. [Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. N Engl J Med 2018; 378:1004.](#)
19. [Jackson AT, Nussbaum JC, Phulusa J, et al. A phase II randomized controlled trial adding oral flucytosine to high-dose fluconazole, with short-course amphotericin B, for cryptococcal meningitis. AIDS 2012; 26:1363.](#)
20. [Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. Clin Infect Dis 2010; 51:225.](#)
21. [Messori A, Fadda V, Maratea D, et al. Nephrotoxicity of different formulations of amphotericin B: summarizing evidence by network meta-analysis. Clin Infect Dis 2013; 57:1783.](#)
22. [Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, et al. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; 22:315.](#)
23. [Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B \(AmBisome\) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated](#)



- [cryptococcal meningitis. AIDS 1997; 11:1463.](#)
24. [Bratton EW, El Husseini N, Chastain CA, et al. Approaches to antifungal therapies and their effectiveness among patients with cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:2485.](#)
  25. [Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2012; 54:121.](#)
  26. [Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2009; 48:1775.](#)
  27. [Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med 1991; 324:580.](#)
  28. [Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. N Engl J Med 1992; 326:793.](#)
  29. [Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. Clin Infect Dis 2003; 36:1329.](#)
  30. [Mussini C, Pezzotti P, Miró JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. Clin Infect Dis 2004; 38:565.](#)
  31. [Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002; 137:239.](#)
  32. [Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2018; 7:CD005647.](#)
  33. [Jarvis JN, Leeme TB, Molefi M, et al. Short-course High-dose Liposomal Amphotericin B for Human Immunodeficiency Virus-associated Cryptococcal Meningitis: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis 2019; 68:393.](#)
  34. [Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994; 19:741.](#)
  35. [Mayanja-Kizza H, Oishi K, Mitarai S, et al. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. Clin Infect Dis 1998;](#)

[26:1362.](#)

36. [Beyene T, Zewde AG, Balcha A, et al. Inadequacy of High-Dose Fluconazole Monotherapy Among Cerebrospinal Fluid Cryptococcal Antigen \(CrAg\)-Positive Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons in an Ethiopian CrAg Screening Program. Clin Infect Dis 2017; 65:2126.](#)
37. [Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1992; 326:83.](#)
38. [Kambugu A, Meya DB, Rhein J, et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2008; 46:1694.](#)
39. [Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2014; 59:1607.](#)
40. [Newton PN, Thai le H, Tip NQ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2002; 35:769.](#)
41. [Pappas PG. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure. Clin Infect Dis 2005; 40:480.](#)
42. [Rex JH, Larsen RA, Dismukes WE, et al. Catastrophic visual loss due to \*Cryptococcus neoformans\* meningitis. Medicine \(Baltimore\) 1993; 72:207.](#)
43. [Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. Clin Infect Dis 2010; 50:1532.](#)
44. [Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 2014; 370:2487.](#)
45. [Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2013; 56:1165.](#)
46. [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. PLoS One 2009; 4:e5575.](#)
47. [Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2018; 320:379.](#)
48. World Health Organization. Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents, and children. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502979\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502979_eng.pdf?ua=1) (Accessed on March 03, 2014).

49. [Meya DB, Manabe YC, Castelnovo B, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. Clin Infect Dis 2010; 51:448.](#)
50. [Micol R, Lortholary O, Sar B, et al. Prevalence, determinants of positivity, and clinical utility of cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45:555.](#)
51. [Longley N, Jarvis JN, Meintjes G, et al. Cryptococcal Antigen Screening in Patients Initiating ART in South Africa: A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis 2016; 62:581.](#)
52. [Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2015; 385:2173.](#)
53. [Ford N, Shubber Z, Jarvis JN, et al. CD4 Cell Count Threshold for Cryptococcal Antigen Screening of HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 2018; 66:S152.](#)
54. [Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, et al. Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2021; 73:e3572.](#)
55. [Wake RM, Britz E, Sriruttan C, et al. High Cryptococcal Antigen Titers in Blood Are Predictive of Subclinical Cryptococcal Meningitis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Clin Infect Dis 2018; 66:686.](#)
56. [Li Y, Huang X, 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/μL: evidence based on a meta-analysis. BMC Infect Dis 2020; 20:410.](#)
57. [Temfack E, Bigna JJ, Luma HN, et al. Impact of Routine Cryptococcal Antigen Screening and Targeted Preemptive Fluconazole Therapy in Antiretroviral-naive Human Immunodeficiency Virus-infected Adults With CD4 Cell Counts <100/μL: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 2019; 68:688.](#)
58. [Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. Clin Infect Dis 2009; 48:856.](#)
59. [Rajasingham R, Meya DB, Boulware DR. Integrating cryptococcal antigen screening and pre-emptive treatment into routine HIV care. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 59:e85.](#)
60. [Jarvis JN, Harrison TS, Lawn SD, et al. Cost effectiveness of cryptococcal antigen screening as a strategy to prevent HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa. PLoS One 2013; 8:e69288.](#)

61. [Larson BA, Rockers PC, Bonawitz R, et al. Screening HIV-Infected Patients with Low CD4 Counts for Cryptococcal Antigenemia prior to Initiation of Antiretroviral Therapy: Cost Effectiveness of Alternative Screening Strategies in South Africa. PLoS One 2016; 11:e0158986.](#)
62. [Wake RM, Govender NP, Omar T, et al. Cryptococcal-related Mortality Despite Fluconazole Preemptive Treatment in a Cryptococcal Antigen Screen-and-Treat Program. Clin Infect Dis 2020; 70:1683.](#)
63. [Chang LW, Phipps WT, Kennedy GE, Rutherford GW. Antifungal interventions for the primary prevention of cryptococcal disease in adults with HIV. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD004773.](#)
64. [Awotiwon AA, Johnson S, Rutherford GW, et al. Primary antifungal prophylaxis for cryptococcal disease in HIV-positive people. Cochrane Database Syst Rev 2018; 8:CD004773.](#)

专题 83651 版本 21.0.zh-Hans.1.0

## 图表

### Preferred antifungal regimens for cryptococcal meningoencephalitis in nonpregnant patients with HIV\*

	Preferred regimen	Alternative regimen	Comments
<b>Resource-rich settings</b>			
Regimens for induction therapy <sup>¶</sup>	Liposomal amphotericin B (3 to 4 mg/kg IV daily) <b>plus</b> flucytosine (100 mg/kg per day orally in 4 divided doses) for a minimum of 2 weeks <sup>Δ</sup>	Amphotericin B lipid complex (5 mg/kg IV daily) <b>plus</b> flucytosine (100 mg/kg per day orally in 4 divided doses) for a minimum of 2 weeks <sup>Δ</sup>  Amphotericin B deoxycholate (0.7 mg/kg IV daily) <b>plus</b> flucytosine (100 mg/kg per day orally in 4 divided doses) for a minimum of 2 weeks <sup>¶Δ</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>An LP should be repeated after 2 weeks of induction therapy to confirm CSF sterilization.</li> <li>If flucytosine is not available, fluconazole (800 mg per day orally or IV) should be used in combination with amphotericin B instead of flucytosine.</li> </ul>
Consolidation therapy	Fluconazole (400 to 800 mg per day orally or IV) for a minimum of 8 weeks	Itraconazole (200 mg twice daily) for a minimum of 8 weeks <sup>◇</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>For those who received induction therapy with amphotericin plus flucytosine for 2 weeks, the dose of fluconazole is 400 mg daily.<sup>§</sup></li> <li>The 800 mg dose of fluconazole should be used for patients who are treated with fluconazole rather than flucytosine as part of the induction therapy regimen.</li> <li>Patients who have had a clear response to therapy can transition to maintenance therapy pending the results of the repeat CSF culture.<sup>§</sup></li> </ul>
Maintenance therapy	Fluconazole (200 mg per day orally) for a minimum of 1 year	Itraconazole (200 mg daily) for a minimum of 1 year <sup>◇</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The minimum duration of maintenance therapy should be at least 1 year. After that, maintenance therapy can be discontinued in individuals on ART who have a CD4 cell count &gt;100 cells/microL and have achieved an undetectable viral load on ART for more than 3 months.</li> </ul>

Resource-limited settings			
Induction therapy	Amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg IV daily) <b>plus</b> flucytosine (100 mg/kg per day orally in 4 divided doses) for 1 week, followed by 1 week of fluconazole (1200 mg daily orally or IV)	Fluconazole (1200 mg daily orally or IV) <b>plus</b> flucytosine (100 mg/kg per day orally in 4 divided doses) for 2 weeks  Amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg IV daily) <b>plus</b> fluconazole (1200 mg daily orally or IV) for 2 weeks <sup>¥</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Routine LP after 2 weeks of induction therapy is <b>not</b> indicated to confirm CSF sterilization if the patient has had a clear clinical response to treatment.</li> </ul>
Consolidation therapy	Fluconazole (800 mg daily orally or IV) for 8 weeks	Itraconazole (200 mg twice daily) for 8 weeks <sup>◇</sup>	
Maintenance therapy	Fluconazole (200 mg daily orally) for at least 1 year	Itraconazole (200 mg daily) for at least 1 year <sup>◇</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>For patients receiving ART, maintenance therapy can be discontinued after a year if the CD4 count is <math>\geq 100</math> cells/microL and the viral load is undetectable. If viral load testing is not available, maintenance therapy should be continued until the CD4 is <math>\geq 200</math> cells/microL.</li> </ul>

This table should be used in conjunction with UpToDate topics on treatment of cryptococcal meningitis in patients with HIV. The doses listed above are for patients with normal kidney function. Dose modifications for patients with reduced kidney function can be found in the Lexicomp drug information topics within UpToDate. Pregnant persons should be managed in conjunction with an infectious diseases specialist, since flucytosine and azoles may be teratogenic during pregnancy, particularly in the first trimester.

IV: intravenous; LP: lumbar puncture; CSF: cerebrospinal fluid; ART: antiretroviral therapy.

\* In addition to antifungal therapy, patients who are not receiving ART should initiate treatment for HIV. However, initiation of ART should be delayed several weeks after induction therapy has been started to minimize the risk of developing an immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Refer to the topic on treatment of patients with cryptococcal meningitis for a detailed discussion of when to initiate HIV therapy.

¶ Lipid formulations of amphotericin B with flucytosine have become the favored induction regimen in resource-rich settings to minimize the risk of toxicity and reduce treatment interruptions. However, amphotericin B deoxycholate plus flucytosine remains an effective regimen if lipid formulations are not available.

Δ The duration should be extended if clinical improvement is not observed and/or if CSF sterilization has not yet been achieved.

◇ Levels should be monitored during the course of therapy. Refer to the UpToDate topic that discusses pharmacology of azoles.

§ For patients who receive induction therapy with amphotericin plus flucytosine, some providers switch to the 400 mg dose of fluconazole right away, whereas others prefer to treat with fluconazole 800 mg pending the final culture results.

¥ In some settings, it is not feasible to administer amphotericin B deoxycholate for 2 weeks. When this occurs, amphotericin B deoxycholate can be given for 1 week with fluconazole (1200 mg daily), followed by 1 week of fluconazole (1200 mg daily) alone.

Graphic 130859 Version 2.0

## Contributor Disclosures

**Gary M Cox, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **John R Perfect, MD** Grant/Research/Clinical Trial Support: Merck [Antifungal agents]; Astellas [Antifungal agents]; Pfizer [Antifungal agents]. Consultant/Advisory Boards: Merck [Antifungal agents]; Astellas [Antifungal agents]. All of the relevant financial relationships listed have been mitigated. **John A Bartlett, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Jennifer Mitty, MD, MPH** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose.

编辑组会认真审核作者的声明。之间的利益冲突将会通过编辑组对文章以及参考文献的多级审评来解决。所有的作者都必须提供与文章相关的文献，文章以及文献须严格依循UpToDate 的相关的标准。

### 利益矛盾的解决方案

→