

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



新型隐球菌：HIV血清阴性者脑膜脑炎和播散性感染的治疗

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

Section Editors: Carol A Kauffman, MD, Sheldon L Kaplan, MD

Deputy Editor: Jennifer Mitty, MD, MPH

翻译: 李玮, 主任医师

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: 2020-02-20.

There is a newer version of this topic available in [English](#).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

大多数隐球菌脑膜脑炎患者免疫功能低下。除HIV感染外，最常见的免疫抑制形式包括糖皮质激素治疗、生物调节剂、使用[伊布替尼](#)等某些酪氨酸激酶抑制剂、实体器官移植、癌症(尤其是血液系统恶性肿瘤)，以及结节病和肝功能衰竭等病。许多有上述风险者的临床表现各异。有些患者症状持续长达数月才得到诊断，另一些患者则表现为病程仅数日的急性疾病。通常，患者在2-4周内出现头痛、嗜睡、人格变化和记忆丧失。患者也可能表现为扩散到其他部位的播散性疾病。

本文将总结HIV未感染者新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)感染的治疗。与隐球菌病相关的其他专题包括：

- (参见 [“Microbiology and epidemiology of Cryptococcus neoformans infection”](#))
- (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 [“中枢神经系统外的新生隐球菌感染”](#))
- (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 [“HIV感染者新型隐球菌脑膜脑炎的治疗和预防”](#))
- (参见 [“Clinical management and monitoring during antifungal therapy for cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV”](#))
- (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”](#))

一般原则

隐球菌脑膜脑炎患者需要长期使用抗真菌治疗，包括诱导、巩固和维持阶段[1,2]。其他治疗措施包括：控制颅内压、减少免疫抑制治疗，以及控制免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)。(参见下文[‘控制颅内压’](#)和[‘调节免疫抑制’](#)和[‘免疫重建炎症综合征’](#))

存在肺部重度感染(例如肺部弥漫性浸润)或播散性感染时，例如至少2个非邻接部位受累或隐球菌抗原(cryptococcal antigen, CrAg)滴度 $\geq 1:512$ ，即使脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)检查结果正常，所用抗真菌方案也应与中枢神经系统(central nervous system, CNS)感染所用方案相同。(参见[“中枢神经系统外的新生隐球菌感染”](#))

抗真菌治疗

治疗隐球菌脑膜脑炎的抗真菌药物通常包括[两性霉素B](#)、[氟胞嘧啶](#)和[氟康唑](#)。在隐球菌感染情况下，必须仔细评估药物间相互作用，例如唑类与钙调磷酸酶抑制剂或[西罗莫司](#)之间的相互作用，以及与这些药物相关的不良反应。更多信息请参阅UpToDate的药物信息专论，以及下文患者监测章节。(参见下文[‘监测毒性’](#))

抗真菌诱导治疗 — 器官移植患者和非器官移植患者首选的抗真菌诱导治疗方案相同。HIV未感染者所用抗真菌方案的数据主要借鉴了针对HIV感染者的大型研究。(参见[“HIV感染者新型隐球菌脑膜脑炎的治疗和预防”](#))

首选方案 — 我们建议非妊娠成人患者的诱导治疗为[两性霉素B脂质制剂](#)+[氟胞嘧啶](#)：

- 静脉使用两性霉素B脂质体3-4mg/(kg·d)，或静脉使用两性霉素B脂质复合物5mg/(kg·d)。
- 应口服[氟胞嘧啶](#)100mg/(kg·d)，分4次服用(根据肾功能调整)。(参见[“氟胞嘧啶\(5-FC\)的药理学”](#)、[关于‘给药方案’一节](#))

该方案应至少持续2周，但有些患者应持续4-6周。(参见下文[‘首选方案的疗程’](#))

妊娠患者、儿童患者和隐球菌瘤患者的具体治疗注意事项，以及患者监测相关内容见下文。(参见下文[‘特殊人群’](#)和[‘监测毒性’](#))

依据 — 尚无充分数据探讨[两性霉素B脂质制剂](#)+[氟胞嘧啶](#)治疗隐球菌脑膜脑炎。因此，这种疗法的依据如下：

- **使用脂质制剂**—由于器官移植受者常有肾功能减退(约25%的受者肌酐 $> 2\text{mg/dL}$)，而且同时使用[两性霉素B-去氧胆酸盐](#)和钙调磷酸酶抑制剂可能引起肾毒性，所以此类患者的一线治疗首选两性霉素B脂质制剂(而非两性霉素B-去氧胆酸盐)。一项前瞻性队列研究纳入了75例合并CNS隐球菌病且使用两性霉素B治疗的实体器官移植受者，多变量分析表明，相比两性霉素B-去氧胆酸盐治疗者，两性霉素B脂质制剂治疗者90日死亡率更低(OR 0.11, 95%CI 0.02-0.57)[3]。此

外，两性霉素B脂质复合物已成功用于隐球菌脑膜炎的补救性治疗，并且对于两性霉素B-去氧胆酸盐中毒的患者来说也可接受[4]。

很少有数据探讨两性霉素B脂质制剂用于非移植患者。2010年美国感染病学会(Infectious Disease Society of America, IDSA)指南建议，对于未感染HIV、未行移植的隐球菌脑膜炎患者，诱导治疗方案为两性霉素B-去氧胆酸盐[0.7-1mg/(kg·d)，静脉给药]+氟胞嘧啶[100mg/(kg·d)，分4次口服]。但在条件允许的医疗保健系统中，两性霉素B脂质制剂联合氟胞嘧啶已成为此类患者首选的诱导治疗方案，以期尽量降低毒性风险并减少治疗中断，这是因为必须完整接受诱导治疗才能获得最佳临床结局[5]。

- **联用氟胞嘧啶**—最初2周可用氟胞嘧啶来辅助两性霉素B，因为相比单用两性霉素B，联合治疗产生的早期杀真菌活性更强[6-9]。未使用氟胞嘧啶与2周时CSF灭菌不彻底及治疗失败有关[10,11]。相比两性霉素B单药治疗或两性霉素B+氟康唑，两性霉素B+氟胞嘧啶治疗还可降低死亡率[8,9]。

使用氟胞嘧啶的相关资料大多来自针对HIV感染者的研究。上述纳入实体器官移植受者的队列研究发现，在两性霉素B脂质制剂联合或不联合氟胞嘧啶治疗者中，死亡率未见差异[3]。但联用氟胞嘧啶者的数量可能不足以得出有意义的结果。

首选方案的疗程 — 两性霉素B+氟胞嘧啶的诱导治疗应至少持续2周。但最终疗程取决于多种因素，包括有无严重的神经系统并发症(例如持续性头痛、癫痫发作、眼部及听觉异常表现)、脑实质受累影像学证据(例如隐球菌瘤)、患者基础状况以及疗效。(参见下文‘[无神经系统并发症的患者](#)’和‘[有神经系统并发症的患者](#)’和‘[隐球菌瘤患者](#)’)

完成诱导治疗后，应过渡为巩固治疗，然后是维持治疗。(参见下文‘[巩固和维持治疗](#)’)

无神经系统并发症的患者

- **免疫功能受损者**—无神经系统并发症和脑实质未受累的免疫功能受损者通常在2周诱导治疗后行腰椎穿刺，并根据有无真菌生长来评估疗效[8,12]。连续评估CSF或血清CrAg并不适合评估疗效，因为CrAg与2周时CSF灭菌状态和180日结局无关[2,13,14]。

但培养可能需要数周才出结果，这会导致难以确定最终疗程。因此，在等待培养结果期间，我们根据某些预后因素来指导治疗。

- 若有明确疗效且基线CSF检查结果良好，例如根据CSF酵母菌定量计数[如<5log₁₀菌落形成单位(colony-forming unit, CFU)/mL]判断初始真菌负荷量较低和/或根据CrAg滴度(≤1:160)，从而预计2周时CSF培养结果可能为阴性，则可在等待培养结果期间过渡为巩固治疗[1]。

此法通常用于器官移植受者。一项评估移植患者CNS隐球菌病的小型前瞻性研究表明，距CSF达到无菌的中位时间为10日(平均16日)[14]。未感染HIV的非器官移植受者临床结局往往较差，因此指南通常支持此类患者使用4周的诱导治疗[1,15,16](参见下文‘[预后](#)’)，但我们认为已迅速缓解者可用2周的诱导治疗。

- 对于其他所有患者，等待培养结果期间应继续使用诱导方案。如果2周时培养结果为阴性，则可过渡为巩固治疗。虽然实验室通常培养3-4周以检测真菌生长，但在接受治疗的患者中，大多数持续阳性的隐球菌培养均生长于2周内。

CSF培养阳性者应重新开始或继续使用诱导治疗，并每2周接受1次连续腰椎穿刺，直至CSF无菌。

- **免疫功能正常者**—隐球菌脑膜炎偶可见于无明显基础疾病的患者[17]。就诊时有重度症状的免疫功能正常者应与上述免疫功能受损者接受相同处理。

不过，某些免疫功能正常者在2周时无需复行腰椎穿刺即可过渡为巩固治疗，包括基线时无重度症状、较早诊断、无新发症状和2周抗真菌联合治疗效果明确的患者。这种情况下，可给予2周的诱导治疗，然后过渡为巩固治疗，即口服大剂量**氟康唑**800mg/d或12mg/(kg·d)，为期8周[1]。(参见下文‘[巩固和维持治疗](#)’)

有神经系统并发症的患者 — 非HIV感染者若在治疗时已有或发生神经系统并发症，诱导治疗应持续至少6周(或培养阴性后4周)[18]。隐球菌瘤的治疗见下文。(参见下文‘[隐球菌瘤患者](#)’)

其他方案 — 如果患者不能耐受**氟胞嘧啶**和/或**两性霉素B**，或某种药物不可用，则可采用其他方案。

- 如果**氟胞嘧啶**不可用或患者不耐受，通常给予**两性霉素B**联合口服**氟康唑**800mg/d或12mg/(kg·d)诱导治疗2周。

其他方案包括：延长**两性霉素B**疗程，从而给予至少4-6周的诱导治疗[1]；或者在真菌负荷量较高或复发的患者中，给予较大剂量的两性霉素B脂质体6mg/(kg·d)。但这些替代方法并非最佳治疗。例如，相比联合治疗，延长两性霉素B疗程更可能引起毒性。此外，一项随机对照试验在AIDS患者中比较了3mg/kg和6mg/kg的两性霉素B脂质体治疗，结果发现较大剂量虽然安全，但疗效并不优于较低剂量[19]。

- 如果**两性霉素B**脂质制剂不可用，应使用两性霉素B-**去氧胆酸盐**0.7mg/(kg·d)。该药能有效治疗隐球菌病，辅以生理盐水输注时常能使患者良好耐受2周[6,7,20]。(参见“[两性霉素B的药理学](#)”，关于‘[两性霉素B-去氧胆酸复合物](#)’一节)
- 如果**两性霉素B**制剂不可用且患者不耐受，可用**氟康唑**(口服800-1200mg/d)+**氟胞嘧啶**[100mg/(kg·d)，分4次口服]，进行2周的诱导治疗。此外，重症患者也可使用该方案直至2周时CSF培养结果阴性和/或持续使用长达10周[1,21-23]。采用这种联合治疗时，应密切监测肝功能。(参见下文‘[监测毒性](#)’)

如果不能使用**氟胞嘧啶**，则可给予大剂量**氟康唑**(例如肾功能正常者口服1200mg/d)至少10周或直到CSF培养结果阴性，然后再给予氟康唑(口服200-400mg/d)维持治疗。但通常不推荐单用氟康唑进行诱导治疗。

巩固和维持治疗 — 诱导治疗后，应给予**氟康唑**巩固治疗8周，每日口服400-800mg(6-12mg/kg)。

许多患者可用400mg**氟康唑**进行巩固治疗，但对于上述治疗失败风险较低和仅接受2周诱导治疗的非器官移植患者，我们首选800mg**氟康唑**。(参见上文[‘首选方案的疗程’](#))

巩固治疗后，应使用**氟康唑**(口服200-400mg/d)维持治疗[1]。诊断后通常予以为期1年的唑类维持治疗。使用极高剂量免疫抑制剂的患者可能需要延长治疗，例如使用**泼尼松**>40mg/d的患者或持续使用阿仑单抗等生物调节剂的患者；应视个体情况确定其维持治疗疗程。有隐球菌瘤影像学证据时，也可能需要延长维持治疗疗程。(参见下文[‘隐球菌瘤患者’](#))

使用**氟康唑**维持治疗之前，非HIV感染者隐球菌脑膜脑炎的复发率为15%-25%，复发大多发生在6个月内[18]。巩固和维持治疗后的复发率极低。例如，一项前瞻性研究纳入79例实体器官移植受者，维持治疗的中位时间为183日，复发风险为1.3%[14]。

特殊人群

妊娠患者 — 妊娠患者可用4周的诱导治疗。整个妊娠期间应持续使用抗真菌治疗。妊娠相关的免疫改变可能会加重隐球菌病，死亡率接近25%[24]。此外，产褥期还可发生IRIS[25,26]。近半数妊娠期隐球菌感染者都在晚期妊娠或产褥期出现症状[24]。(参见下文[‘免疫重建炎症综合征’](#)和[“免疫重建炎症综合征”](#))

应根据妊娠阶段调整具体方案。

- 对于有CNS或播散性感染的妊娠患者，初始治疗为**两性霉素B-去氧胆酸盐**[0.7-1.0mg/(kg·d)，静脉给药]或两性霉素B脂质制剂，后者包括两性霉素B脂质体[3-4mg/(kg·d)，静脉给药]或两性霉素B脂质复合物[5mg/(kg·d)，静脉给药][1]。

尚无前瞻性数据指导这种情况下应使用哪种制剂，治疗经验也有限。我们首选传统**两性霉素B**(妊娠期B类药物)，但有肾毒性或其他毒性的患者最好使用两性霉素B脂质制剂。虽然两性霉素B-**去氧胆酸盐**的应用经验丰富得多，而且该制剂能够良好地分布于胎盘[27]，但妊娠期可以安全使用脂质制剂，一些个案报告描述了妊娠期采用脂质制剂治疗隐球菌脑膜脑炎[28]。

- 早期妊娠期间不应使用**氟胞嘧啶**(妊娠期C类药物)。如果患者在中期或晚期妊娠发病，应视个体情况确定是否使用氟胞嘧啶。氟胞嘧啶已用于治疗中期妊娠和晚期妊娠的隐球菌病，并且没有引起不良结局，但相关文献仅限于病例系列研究[29]。(参见[“氟胞嘧啶\(5-FC\)的药理学”](#)，[关于‘妊娠女性’一节](#))
- 对于巩固治疗，可在中期和晚期妊娠期间给予**氟康唑**，以确保患者持续接受抗真菌治疗。但早期妊娠期间应避免使用氟康唑，否则可能导致出生缺陷[30,31]。妊娠期持续抗真菌治疗的唯一替代药物是**两性霉素B**。妊娠期唑类药物的应用详见其他专题。(参见[“唑类药物的药理学”](#)，[关于‘妊娠’一节](#))

儿童 — 原发性免疫缺陷儿童可发生隐球菌病，例如高IgM综合征和严重联合免疫缺陷病。HIV感染、结缔组织病和实体器官移植受者儿童也可发生隐球菌病。无已知免疫缺陷的儿童也可能发生隐球菌病。

CNS或播散性感染患儿的治疗方案为：[两性霉素B-去氧胆酸盐](#)[1.0mg/(kg·d)，静脉给药]+[氟胞嘧啶](#)[100mg/(kg·d)，分4次口服]，治疗2周；之后口服[氟康唑](#)10-12mg/(kg·d)治疗8周[1]。也可给予两性霉素B+氟胞嘧啶治疗6-10周[32]。如果患者不能耐受两性霉素B-去氧胆酸盐，则可换用两性霉素B脂质制剂，即两性霉素B脂质体[5mg/(kg·d)，静脉给药]或两性霉素B脂质复合物[5mg/(kg·d)，静脉给药]。维持治疗为口服氟康唑6mg/(kg·d)，为期12个月。

[氟胞嘧啶](#)可致骨髓抑制，应监测该药浓度和血细胞计数[33]。美国儿科学会建议将氟胞嘧啶的血药峰浓度维持在30-80μg/mL[32]。

儿童隐球菌病相关文献均为小型病例系列研究，治疗推荐借鉴了成人研究结果。静脉给予[两性霉素B-去氧胆酸盐](#)的剂量范围为0.5-1mg/(kg·d)，儿童对该药的耐受性一般优于成人，常用剂量为1mg/(kg·d)[34]。已报道两性霉素B脂质体5-7.5mg/(kg·d)成功治疗儿童隐球菌(*Cryptococcus*)感染[35,36]。儿童使用的[氟康唑](#)剂量高于成人，这是因为该药在儿童中分布容积更大且清除速度更快[37,38]。

隐球菌瘤患者 — 脑隐球菌瘤可致严重并发症且难以治疗，需要长时间的抗真菌治疗[39,40]。格特隐球菌(*Cryptococcus gattii*)感染与新型隐球菌感染相比，脑隐球菌瘤在前者中更常见[39,41,42]。格特隐球菌感染所致隐球菌瘤的治疗详见其他专题。(参见[“格特隐球菌感染的治疗”，关于‘脑隐球菌瘤’一节](#))

尚无前瞻性研究评估脑隐球菌瘤的治疗，治疗方案借鉴了观察性研究、治疗隐球菌脑膜炎相关文献以及专家意见[17,40,43,44]。

- **抗真菌治疗**—脑隐球菌瘤的诱导治疗方案应包括：[氟胞嘧啶](#)[100mg/(kg·d)，分4次口服]+[两性霉素B](#)脂质制剂，即两性霉素B脂质体[3-4mg/(kg·d)，静脉给药]或两性霉素B脂质复合物[5mg/(kg·d)，静脉给药]，疗程至少6周[1]。脑隐球菌瘤的巩固和维持治疗是口服[氟康唑](#)400-800mg/d，治疗18个月。

治疗持续时间取决于临床疗效和影像学反应。在有效的抗真菌治疗期间，一些脑部病变在影像学上长期存在且/或发生周围水肿，这可能由于感染受控制相关的免疫应答[45]。某些患者需要延长治疗时间及重复诱导治疗，即使在[氟康唑](#)进行巩固治疗情况下也如此[17]。

如果最初没有确诊，治疗无效者应行活检或穿刺针吸，因为重度免疫抑制者可能存在除隐球菌外的其他因素所致肿块。(参见[“HIV感染者中枢神经系统病变的诊断思路”](#))

- **辅助治疗**—存在占位效应和病灶周围水肿时可用糖皮质激素，特别是有神经功能障碍时。使用糖皮质激素应逐渐减量，以防止“反跳性”IRIS。(参见下文[‘免疫重建炎症综合征’](#))

对于大型病变(≥3cm)和因严重周围水肿而出现占位效应的病变，可能需行手术切除(开颅手术或立体定向引导下手术)。视神经受累者和长期/反复抗真菌诱导治疗无效者可能也需行手术[40,45,46]。伴脑室扩张的症状性脑积水患者需行脑室分流[47]。手术标本均应送组织病理学检查，尤其是IRIS无法解释的扩大性病变。

监测毒性 — 整个抗真菌治疗期间都需监测毒性征象。监测类型取决于具体药物。

- **两性霉素B**—两性霉素B脂质制剂的毒性低于传统两性霉素B，但应按照两性霉素B-[去氧胆酸盐](#)的方式开展毒性监测，即每日监测血细胞计数和生化指标。如果患者在适当补液后仍有肾功能障碍，可在床旁决定是否停止过渡为多烯类治疗或中断多烯类治疗。通常，初始肾功能正常者肌酐水平升至3mg/dL以上时，应权衡换用其他治疗方案的利弊。(参见上文[‘其他方案’](#))
- **氟胞嘧啶**—需仔细监测血清氟胞嘧啶[5-氟胞嘧啶(5-flucytosine, 5-FC)]浓度以免发生骨髓毒性，尤其是肾功能障碍者。推荐治疗大约3日后测定血清5-FC浓度，并且应在用药后2小时检测[1]。隐球菌感染的治疗指南推荐峰浓度为30-80μg/mL；浓度不应超过100μg/mL[1]。如果出现肾功能恶化、白细胞减少或血小板减少，应复查血药浓度。随着肾功能减退(常由[两性霉素B](#)引起)，毒性会更加常见，必须开展仔细监测。如果出现两性霉素B诱导的肾毒性，应减少5-FC剂量。(参见[“氟胞嘧啶\(5-FC\)的药理学”](#)，关于[‘血药浓度监测’](#)一节)

5-FC治疗者都应定期监测全血细胞计数(complete blood count, CBC)。无法测定血清5-FC浓度时，每周监测2-3次CBC可以间接筛查用药过量。不明原因的中性粒细胞或血小板计数下降可能是5-FC中毒表现，此时应停药或减量。

- **氟康唑**—患者常能良好耐受，偶见皮疹或转氨酶异常。长期用药者应监测转氨酶水平及症状。使用大剂量氟康唑(>800mg/d)更易引起药物性肝损伤。(参见[“唑类药物的药理学”](#)，关于[‘氟康唑’](#)一节)

[两性霉素B](#)和5-FC相关毒性的预防及处理详见其他专题。(参见[“两性霉素B的药理学”](#)和[“两性霉素B的肾毒性”](#)和[“氟胞嘧啶\(5-FC\)的药理学”](#))

控制颅内压

控制颅内压是决定隐球菌脑膜脑炎结局的最关键因素之一[18,48]。首次腰椎穿刺时应测量颅内压。如果CSF压力≥25cm且诱导治疗期间存在颅内压增高的症状，应行CSF引流以将压力降低50%(若压力极高)，或降至正常水平(≤20cm)[1]。

存在临床症状且CSF压力持续升高≥25cm时，应每日复行治疗性腰椎穿刺引流直至CSF压力及症状稳定2日以上。需要反复腰椎穿刺者可临时经皮腰椎穿刺引流或脑室造口术[47,49]。如果患者正在接受恰当的抗真菌治疗，并且对颅内压增高采取较保守控制措施已失败，则可能需行脑室腹腔分流术[47,50,51]。一项研究纳入了27例梗阻性脑积水合并隐球菌脑膜脑炎患者，63%的患者在置入永久性分流管后结局良好，而格拉斯哥昏迷评分<9分者结局较差[51]。

[甘露醇](#)和[乙酰唑胺](#)不适合控制隐球菌脑膜脑炎中的颅内压增高[52]。此外，除非存在IRIS，否则使用糖皮质激素无益[48]。(参见下文[‘免疫重建炎症综合征’](#))

这种颅内压增高的控制方法借鉴了隐球菌脑膜脑炎的HIV感染者相关文献。在55例CSF压力>35cm的患者中，视乳头水肿(29%)及精神状态受损(18%)的发生率增加[48]。在12例死于治疗最初2周的患者中，91%的患者基线颅内压≥25cm。在161例接受CSF腰椎引流减压的患者中，出现临床无效的患者较少，患者自述重度头痛有所缓解；颅内压升高复发与症状恶化有关。

调节免疫抑制

减少免疫抑制治疗有助于控制隐球菌感染。例如，应停用[伊布替尼](#)等酪氨酸激酶抑制剂，直到感染获得控制。但对某些患者必须权衡减少免疫抑制治疗的益处，以及器官排斥反应和免疫重建的可能性[\[53\]](#)。(参见下文[‘免疫重建炎症综合征’](#))

对于存在隐球菌病的器官移植受者，免疫抑制方案的最佳调节方法尚不明确。开始抗真菌治疗后，可逐步减少免疫抑制剂剂量[\[54\]](#)。最好先减少皮质类固醇，再减少钙调磷酸酶抑制剂，因为后者在体外有直接抗隐球菌活性[\[55,56\]](#)。

对隐球菌感染者做出免疫抑制方案改变时，必须仔细考虑这些药物的药物间相互作用及不良反应，尤其是钙调磷酸酶抑制剂或[西罗莫司](#)。药物相互作用的详细信息请参阅UpToDate的药物信息专论及相应专题。(参见[“环孢素和他克莫司的药理学”](#))

症状持续存在/不断恶化

在症状持续存在或不断恶化的患者中，难以区分持续性或复发性隐球菌感染、IRIS及其他感染或并发症[\[54,57\]](#)。(参见下文[‘持续性或复发性感染’](#)和[‘免疫重建炎症综合征’](#))

IRIS和隐球菌感染可能存在类似的临床表现、CSF炎症指标、印度墨汁涂片检查阳性及隐球菌抗原滴度阳性。最重要的鉴别特征在于，活动性隐球菌感染者的CSF培养结果阳性，而IRIS患者的CSF培养无菌。一项研究筛选出8例隐球菌脑膜炎症状性复发的HIV感染者，采用Biofire Film Array脑膜炎/脑炎测试条进行PCR检测，结果发现PCR阳性与感染复发/持续存在有关，而PCR阴性与无隐球菌生长有关，这表明症状可能是IRIS[\[58\]](#)。

持续性或复发性感染 — 持续性感染是指在适当抗真菌治疗4周后CSF培养持续阳性。感染复发是指感染消退后又复发，表现为之前无菌部位检出存活隐球菌，以及之前感染部位出现症状和体征再燃。此类患者大多由于初始治疗不充分(剂量和/或治疗时间不足)，或对[氟康唑](#)巩固/维持治疗的依从性不足。

感染复发的危险因素包括[\[59\]](#)：

- 初始CSF白细胞计数较低
- 治疗4周后CSF葡萄糖浓度持续偏低
- 完成抗真菌治疗后继续使用[泼尼松](#)($\geq 20\text{mg}$)或等效剂量的其他药物

持续性或复发性感染的初始治疗应包括评估免疫抑制治疗，以及治疗颅内压增高。(参见上文[‘控制颅内压’](#)和[‘调节免疫抑制’](#))

应重复诱导治疗并延长疗程为4-10周，并在治疗2周后复行腰椎穿刺。也可增加[两性霉素B](#)剂量：治疗隐球菌脑膜炎的两性霉素B脂质体静脉给药剂量可为 $6\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ [\[19\]](#)，而两性霉素B-[去氧胆酸盐](#)的静脉给药剂量上限为 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

应对比复发者体内真菌分离株与原始真菌分离株的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)有无变化，MIC较之前升高至少3个稀释度则提示出现耐药。[氟康唑](#) MIC $\geq 16\mu\text{g/mL}$ 或[氟胞嘧啶](#) MIC $\geq 32\mu\text{g/mL}$ 时，通常考虑为耐药，应考虑其他药物[60]。但在隐球菌病中还没有经验证的药物敏感性MIC折点；事实上，分离株对氟康唑和氟胞嘧啶的MIC极高时($\geq 64\mu\text{g/mL}$)，才可能应视为耐药。由于这些分离株对唑类的MIC极高，单纯增加唑类剂量不太可能成功。此类患者应静脉使用[两性霉素B-去氧胆酸盐](#) 1mg/(kg·d)，或静脉使用两性霉素B脂质制剂5-6mg/(kg·d)，直至CSF、血液和/或其他部位实现无菌。

诱导治疗后，在等待体外药敏试验结果期间，如果表明分离株具有敏感性，应重新开始[氟康唑](#)(口服800-1200mg/d)补救性巩固治疗。如果分离株经氟康唑治疗无效，但对[伏立康唑](#)的MIC较低($\leq 1\mu\text{g/mL}$)，则可给予伏立康唑(负荷剂量6mg/kg，静脉给药，一日2次，或者首日口服400mg，一日2次，此后口服200-300mg，一日2次，治疗10-12周)。也可使用[泊沙康唑](#)(首日负荷剂量口服300mg，一日2次，此后口服300mg，一日1次)，但该药达到的CSF水平较差。据报道，隐球菌病患者使用艾沙康唑也有抗真菌活性(200mg，一日3次，连用2日，之后200mg，一日1次)，但该药达到的CSF水平很低[61]。

[伏立康唑](#)、[泊沙康唑](#)或艾沙康唑治疗隐球菌脑膜脑炎的数据有限[61-63]。针对HIV感染者的开放性同情用药试验显示，伏立康唑和泊沙康唑作为补救性治疗的成功率各异。例如，这些试验中18例难治者在伏立康唑治疗后，39%获得成功治疗，55%病情稳定[62]。在29例泊沙康唑治疗的难治者中，48%获得成功治疗，20%病情稳定[63]。一项研究纳入9例艾沙康唑治疗的隐球菌病患者，6例(67%)获得成功缓解[61]。

已评估 γ -干扰素用于辅助初始治疗(而非补救性治疗)，其疗效结果较好，但还不能得出定论[64,65]。培养结果持续阳性的真正难治者可考虑这种方法。

免疫重建炎症综合征 — IRIS是指免疫功能重构之后感染病程反常恶化。据报道，实体器官移植受者的IRIS起病时间为开始抗真菌治疗后平均6周[53]。临床表现可能包括发热、淋巴结炎，以及脑膜炎的症状和体征。在免疫功能受损患者中，急性呼吸窘迫综合征也是IRIS的表现。(参见“[成人急性呼吸窘迫综合征的临床特征、诊断和并发症](#)”)

在重度免疫功能受损者中，难以鉴别IRIS、隐球菌感染复发/进展以及其他感染或并发症[54,57]。IRIS和隐球菌感染可能具有类似的临床表现、CSF炎症指标、印度墨汁涂片检查阳性及隐球菌抗原滴度阳性。最重要的鉴别特征在于，活动性感染者的CSF培养结果阳性，而IRIS患者的CSF培养无菌。一些研究显示，CSF的PCR结果阳性可帮助预测培养结果阳性[58]。

IRIS患者应继续接受抗真菌治疗。表现轻微者可采取支持治疗，症状常在数日至数周内自行消退。

如果存在CNS炎症伴颅内压升高和重度症状，则可给予糖皮质激素，例如[地塞米松](#)：在第1周静脉给予0.3mg/(kg·d)，在第2周静脉给予0.2mg/(kg·d)，在第3周口服0.1mg/(kg·d)，在第4周口服3mg/d，在第5周口服2mg/d，在第6周口服1mg/d[66]。但尚未充分研究糖皮质激素在这种情况下的应用，糖皮质激素应与抗真菌治疗同时应用。

IRIS最常发生于开始抗逆转录病毒治疗的HIV感染者，但在实体器官移植受者中也有报道[41,53,67-69]。一项研究纳入了89例合并隐球菌病的实体器官移植受者，其中14%有提示IRIS的症状和体征[69]。CNS疾病和停用钙调磷酸酶抑制剂与IRIS独立相关。神经影像学查见异常的CNS疾病患者更可能发生IRIS。(参见“[免疫重建炎症综合征](#)”)

在无明显基础免疫缺陷的患者中，即使真菌感染得到控制，症状也可能恶化[41,70,71]。研究者将这种加剧的免疫应答称为感染后炎症反应综合征(post-infectious inflammatory response syndrome, PIIRS)[72]。正如IRIS患者那样，PIIRS患者使用全身性类固醇治疗也有效。

这些临床恶化发作与免疫重建综合征非常相似，但由于没有“被重建”的明显基础免疫缺陷，研究者一直在尝试识别这些患者的病理生理学机制。一项研究评估了一些免疫功能看似正常的患者，研究者发现临床恶化的原因可能是巨噬细胞与T细胞之间的分离，导致巨噬细胞未能清除抗原而造成持续性炎症[73]。随后一项研究纳入了既往体健的隐球菌脑膜脑炎患者，其中6例发生隐球菌脊髓蛛网膜炎[70]。这些患者培养结果阴性，CSF炎症标志物(SCD27和SCD21)水平升高，并且神经元损伤标志物(神经丝轻链)水平升高；皮质类固醇治疗显著缓解了症状。

预后

最重要的预后因素是免疫抑制的性质和/或合并症。例如，实体器官移植受者的复发率很低[14]，而合并肝硬化患者的死亡率极高[71]。此外，合并恶性肿瘤的隐球菌脑膜脑炎患者的中位生存期短于HIV感染者(2个月 vs 9个月)[74]。相比糖皮质激素治疗引起免疫抑制的患者[17]或抗粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)自身抗体引起免疫抑制的患者[75]，合并恶性肿瘤和肝病的患者预后也更差。导致预后不良的其他因素包括：CSF的印度墨汁涂片检查阳性、CSF白细胞计数 $<20/\mu\text{L}$ 、初始CSF或血清隐球菌抗原滴度 $>1:32$ ，和/或腰椎穿刺CSF开放压较高[59]。

总结与推荐

- 大多数隐球菌脑膜脑炎患者免疫功能低下。除HIV感染外，最常见的免疫抑制形式包括糖皮质激素治疗、生物调节剂、使用**伊布替尼**等某些酪氨酸激酶抑制剂、实体器官移植、癌症(尤其是血液系统恶性肿瘤)，以及结节病和肝功能衰竭等病。(参见上文[引言](#))
- 隐球菌脑膜脑炎的治疗包括抗真菌治疗(诱导、巩固和维持阶段)、控制颅内压和减少免疫抑制治疗。(参见上文[一般原则](#))
- 对于未感染HIV的非妊娠成人，如果存在脑膜脑炎或者存在重度肺部或播散性感染：
 - 我们建议在诱导治疗阶段采用**两性霉素B联合氟胞嘧啶**治疗(**Grade 2B**)。为了减少毒性并尽量降低治疗中断的风险，我们首选两性霉素B脂质制剂，而非两性霉素B-**去氧胆酸盐**。可静脉给予两性霉素B脂质体3-4mg/(kg·d)，或静脉给予两性霉素B脂质复合物5mg/(kg·d)。(参见上文[首选方案](#))

- [两性霉素B](#)联合[氟胞嘧啶](#)的诱导治疗至少持续2周。但最终疗程取决于多种因素，包括有无严重的神经系统并发症(例如持续性头痛、癫痫发作、眼部及听觉异常表现)、脑实质受累影像学证据(例如隐球菌瘤)、患者基础状况以及疗效，例如临床缓解情况以及某些患者在2周时进行腰椎穿刺是否查见真菌生长。(参见上文['首选方案的疗程'](#))
- 诱导治疗后，我们推荐使用[氟康唑](#)进行巩固治疗(**Grade 1B**)。应给予氟康唑巩固治疗8周，每日口服400-800mg(6-12mg/kg)，然后给予氟康唑维持治疗(口服200-400mg/d)[1]。诊断后通常予以1年的唑类维持治疗。(参见上文['巩固和维持治疗'](#))
- 对于妊娠患者、儿童患者、隐球菌瘤患者以及不能耐受一线药物的患者，选择药物和确定疗程时有特殊注意事项。(参见上文['其他方案'](#)和['特殊人群'](#))
- 控制颅内压是决定隐球菌脑膜脑炎结局的最关键因素之一。首次腰椎穿刺时应测量颅内压。如果脑脊液(CSF)压力 ≥ 25 cm且诱导治疗期间存在颅内压增高的症状，应行CSF引流以将压力降低50%，或降至正常水平(≤ 20 cm)。(参见上文['控制颅内压'](#))
- 减少免疫抑制治疗有助于控制隐球菌感染，但同时必须考虑到器官排斥反应和免疫重建的可能性。(参见上文['调节免疫抑制'](#))
- 在症状持续存在或不断恶化的患者中，难以区分持续性或复发性隐球菌感染、免疫重建炎症综合征(IRIS)以及其他感染或并发症。最重要的鉴别特征在于，活动性隐球菌感染者的CSF培养结果阳性，而IRIS患者的CSF培养无菌。(参见上文['症状持续存在/不断恶化'](#))
- 持续性或复发性感染的初始治疗应包括评估免疫抑制治疗，以及治疗颅内压增高。应重复诱导治疗并延长疗程为4-10周，并在治疗2周后实施监测性腰椎穿刺检查。补救性巩固治疗取决于体外药敏试验结果。(参见上文['持续性或复发性感染'](#))
- IRIS患者应继续接受抗真菌治疗。表现轻微者可采取支持治疗，症状常在数日至数周内自行消退。如果存在中枢神经系统(CNS)炎症伴颅内压增高和重度症状，则可口服糖皮质激素。(参见上文['免疫重建炎症综合征'](#))

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](#)。

参考文献

1. [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.](#)
2. [Singh N, Dromer F, Perfect JR, Lortholary O. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science. Clin Infect Dis 2008; 47:1321.](#)
3. [Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, et al. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system](#)

- [cryptococcosis. Clin Infect Dis 2009; 49:1721.](#)
4. [Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. Clin Infect Dis 2005; 40 Suppl 6:S409.](#)
 5. [Bratton EW, El Hussein N, Chastain CA, et al. Approaches to antifungal therapies and their effectiveness among patients with cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:2485.](#)
 6. [Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. Lancet 2004; 363:1764.](#)
 7. [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.](#)
 8. [Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. N Engl J Med 2013; 368:1291.](#)
 9. [Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. N Engl J Med 2018; 378:1004.](#)
 10. [Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. PLoS Med 2007; 4:e21.](#)
 11. [Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, et al. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. PLoS One 2008; 3:e2870.](#)
 12. [Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. Clin Infect Dis 2014; 58:736.](#)
 13. [Igel HJ, Bolande RP. Humoral defense mechanisms in cryptococcosis: substances in normal human serum, saliva, and cerebrospinal fluid affecting the growth of Cryptococcus neoformans. J Infect Dis 1966; 116:75.](#)
 14. [Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with cryptococcus neoformans infection. Transplantation 2005; 80:1033.](#)
 15. [Bratton EW, El Hussein N, Chastain CA, et al. Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis: HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant. PLoS One 2012; 7:e43582.](#)
 16. [Zonios DI, Falloon J, Huang CY, et al. Cryptococcosis and idiopathic CD4 lymphocytopenia. Medicine \(Baltimore\) 2007; 86:78.](#)
 17. [Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis 2001; 33:690.](#)

18. [Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 1987; 317:334.](#)
19. [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.](#)
20. [Rex JH, Larsen RA, Dismukes WE, et al. Catastrophic visual loss due to Cryptococcus neoformans meningitis. Medicine \(Baltimore\) 1993; 72:207.](#)
21. [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.](#)
22. [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.](#)
23. [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.](#)
24. [Ely EW, Peacock JE Jr, Haponik EF, Washburn RG. Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. Medicine \(Baltimore\) 1998; 77:153.](#)
25. [Annapureddy SR, Masterson SW, David HG, Greig JR. Post partum osteomyelitis due to Cryptococcus neoformans. Scand J Infect Dis 2007; 39:354.](#)
26. [Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. Clin Infect Dis 2007; 45:1192.](#)
27. [Dean JL, Wolf JE, Ranzini AC, Laughlin MA. Use of amphotericin B during pregnancy: case report and review. Clin Infect Dis 1994; 18:364.](#)
28. [Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, et al. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. J Antimicrob Chemother 2006; 58:811.](#)
29. [King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. Clin Infect Dis 1998; 27:1151.](#)
30. [Tiboni GM. Second branchial arch anomalies induced by fluconazole, a bis-triazole antifungal agent, in cultured mouse embryos. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1993; 79:381.](#)
31. [Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. Clin Infect Dis 1996; 22:336.](#)
32. American Academy of Pediatrics. Cryptococcus neoformans infections (cryptococcosis). In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW, Brad

- y MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.309.
33. [Soltani M, Tobin CM, Bowker KE, et al. Evidence of excessive concentrations of 5-flucytosine in children aged below 12 years: a 12-year review of serum concentrations from a UK clinical assay reference laboratory. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:574.](#)
 34. [Gonzalez CE, Shetty D, Lewis LL, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:796.](#)
 35. [Manfredi R, Coronado OV, Mastroianni A, Chiodo F. Liposomal amphotericin B and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor \(rHuGM-CSF\) in the treatment of paediatric AIDS-related cryptococcosis. *Int J STD AIDS* 1997; 8:406.](#)
 36. [Athanassiadou F, Tragiannidis A, Papageorgiou T, Velegraki A. Fungal brain abscesses in leukemia. *Indian Pediatr* 2006; 43:991.](#)
 37. [Lee JW, Seibel NL, Amantea M, et al. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr* 1992; 120:987.](#)
 38. [Seay RE, Larson TA, Toscano JP, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy* 1995; 15:52.](#)
 39. [Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995; 21:28.](#)
 40. [Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 20:611.](#)
 41. [Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, Nguyen MH. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: a call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1443.](#)
 42. [Chen S, Sorrell T, Nimmo G, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:499.](#)
 43. [Waterston JA, Gilligan BS. Cryptococcal infections of the central nervous system: a ten year experience. *Clin Exp Neurol* 1987; 23:127.](#)
 44. [Brouwer AE, Siddiqui AA, Kester MI, et al. Immune dysfunction in HIV-seronegative, *Cryptococcus gattii* meningitis. *J Infect* 2007; 54:e165.](#)
 45. [Hospenthal DR, Bennett JE. Persistence of cryptococcomas on neuroimaging. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1303.](#)
 46. [Blackie JD, Danta G, Sorrell T, Collignon P. Ophthalmological complications of cryptococcal meningitis. *Clin Exp Neurol* 1985; 21:263.](#)

47. [Park MK, Hoshenthal DR, Bennett JE. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting. Clin Infect Dis 1999; 28:629.](#)
48. [Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Clin Infect Dis 2000; 30:47.](#)
49. [Macswheen KF, Bicanic T, Brouwer AE, et al. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. J Infect 2005; 51:e221.](#)
50. [Pappas PG. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure. Clin Infect Dis 2005; 40:480.](#)
51. [Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, Rigamonti D. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension without ventriculomegally secondary to HIV-associated cryptococcal meningitis. Surg Neurol 2005; 63:529.](#)
52. [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.](#)
53. [Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2005; 40:1756.](#)
54. [Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. Lancet Infect Dis 2007; 7:395.](#)
55. [Kontoyiannis DP, Lewis RE, Alexander BD, et al. Calcineurin inhibitor agents interact synergistically with antifungal agents in vitro against Cryptococcus neoformans isolates: correlation with outcome in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:735.](#)
56. [Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. Cryptococcus neoformans in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. J Infect Dis 2007; 195:756.](#)
57. [Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS 2005; 19:399.](#)
58. [Rhein J, Bahr NC, Hemmert AC, et al. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 84:268.](#)
59. [Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. Ann Intern Med 1974; 80:176.](#)
60. [Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, et al. Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: the role of antifungal susceptibility testing. Clin Infect Dis 1996; 22:322.](#)

61. [Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. Clin Infect Dis 2016; 63:356.](#)
62. [Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. Clin Infect Dis 2003; 36:1122.](#)
63. [Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. J Antimicrob Chemother 2005; 56:745.](#)
64. [Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, et al. Recombinant interferon- gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. J Infect Dis 2004; 189:2185.](#)
65. [Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, et al. Adjunctive interferon-γ immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. AIDS 2012; 26:1105.](#)
66. [Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. N Engl J Med 2016; 374:542.](#)
67. [Ingram PR, Howman R, Leahy MF, Dyer JR. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome following alemtuzumab therapy. Clin Infect Dis 2007; 44:e115.](#)
68. [Sun HY, Singh N. Opportunistic infection-associated immune reconstitution syndrome in transplant recipients. Clin Infect Dis 2011; 53:168.](#)
69. [Sun HY, Alexander BD, Huprikar S, et al. Predictors of immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: implications for the management of immunosuppression. Clin Infect Dis 2015; 60:36.](#)
70. [Panackal AA, Komori M, Kosa P, et al. Spinal Arachnoiditis as a Complication of Cryptococcal Meningoencephalitis in Non-HIV Previously Healthy Adults. Clin Infect Dis 2017; 64:275.](#)
71. [Spec A, Raval K, Powderly WG. End-Stage Liver Disease Is a Strong Predictor of Early Mortality in Cryptococcosis. Open Forum Infect Dis 2016; 3:ofv197.](#)
72. [Williamson PR. Post-infectious inflammatory response syndrome \(PIIRS\): Dissociation of T-cell-macrophage signaling in previously healthy individuals with cryptococcal fungal meningoencephalitis. Macrophage \(Houst\) 2015; 2.](#)
73. [Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, et al. Paradoxical Immune Responses in Non-HIV Cryptococcal Meningitis. PLoS Pathog 2015; 11:e1004884.](#)
74. [White M, Cirrincione C, Blevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. J Infect Dis 1992; 165:960.](#)
75. [Saijo T, Chen J, Chen SC, et al. Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies are a risk factor for central nervous system infection by Cryptococcus gattii in otherwise immunocompetent patients. MBio 2014; 5:e00912.](#)

专题 2443 版本 24.0.zh-Hans.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. **Carol A Kauffman, MD** Grant/Research/Clinical Trial Support: Laboratories SMB SA [Antifungal]; Cidara Therapeutics [Treatment of candidiasis]. All of the relevant financial relationships listed have been mitigated. **Sheldon L Kaplan, MD** Grant/Research/Clinical Trial Support: Pfizer [Streptococcus pneumoniae]; Merck [Staphylococcus aureus]; MeMed Diagnostics [Bacterial and viral infections]; Allergan [Staphylococcus aureus]. Consultant/Advisory Boards: MeMed Advisory Board [Diagnostics bacterial and viral infections]. Other Financial Interest: Pfizer [PCV13, linezolid]; Elsevier [Pediatric infectious diseases]. All of the relevant financial relationships listed have been mitigated. **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

→