

## ·标准与讨论·

## 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识

刘正印 王贵强 朱利平 吕晓菊 章强强 俞云松 周志慧 刘焱斌 蔡卫平  
李若瑜 张文宏 张福杰 吴昊 徐英春 卢洪洲 李太生  
代表中华医学会感染病学分会



扫一扫下载指南原文

**Expert consensus on the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis** Liu Zhengyin, Wang Guiqiang, Zhu Liping, Lyu Xiaoju, Zhang Qiangqiang, Yu Yunsong, Zhou Zhihui, Liu Yanbin, Cai Weiping, Li Ruoyu, Zhang Wenhong, Zhang Fujie, Wu Hao, Xu Yingchun, Lu Hongzhou, Li Taisheng<sup>\*</sup>; Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. <sup>\*</sup>Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Taisheng, Email: litsh@263.net

**【Summary】** Cryptococcal meningitis is a common and refractory central nervous system infection, with high rates of mortality and disability. The experts of the Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Association have reached this consensus after a thorough discussion. Based on the current situation of cryptococcal meningitis in China, the management of cryptococcal meningitis includes 6 aspects: introduction, microorganism identification, clinical manifestations and diagnosis, principles of antifungal therapy, treatment of refractory and recurrent meningitis, treatment of intracranial hypertension. There is not a separate consensus on human immunodeficiency virus (HIV) infection in patients with cryptococcal meningitis. This article focuses on different antifungal regimens and reducing intracranial pressure by reference to Infectious Disease Society of America (IDSA) guidelines. The importance of early diagnosis, combined long-term antifungal therapy, control of intracranial hypertension are emphasized.

**【Key words】** Meningitis, cryptococcal; Diagnosis; Treatment

## 引 言

2000年,美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)首次发表了“隐球菌病治疗的实践指南”<sup>[1]</sup>,2010年更新为“隐球菌病治疗临床实践指南,美国感染病学会2010更新”<sup>[2]</sup>,该指南经过多年临床应用,确实发挥了规范隐球菌感染治疗的作用;但是在我国临床实施过程中,的确发现有很多不适用于中国的内容。我国2010年由《中国真菌学杂志》编辑委员会发布的“隐球菌感染专家共识”<sup>[3]</sup>,并无专门针对隐球菌性脑膜炎诊治的共识或指南供临床医生参考,另外国内隐球菌性脑膜炎的诊治也存在一些不规范之处。为此中华医学会感染病学分会组织全国有关专家

一起制订了本“隐球菌性脑膜炎诊治专家共识”。

隐球菌性脑膜炎既可发生于艾滋病(AIDS)和其他免疫功能低下人群,也可发生在免疫功能正常者,它是AIDS患者主要机会性感染和常见死亡原因之一,随着人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的流行,隐球菌病发病呈显著增加趋势,据报道约6%~10%的AIDS患者会合并隐球菌感染,在美国AIDS高发城市旧金山、亚特兰大等地,隐球菌病的发病率约为5/100 000,其中1/5出现中枢神经系统(CNS)受累。近年随着高效抗逆转录病毒治疗的应用,AIDS相关隐球菌性脑膜炎的发病率已显著下降;但值得关注的是,欧美、澳洲、南亚等地的流行病学数据显示,在非AIDS相关隐球菌性脑膜炎患者中,多数患者有免疫功能低下基础疾病,仅7%~32%患者免疫功能正常<sup>[4-6]</sup>;而我国内地、香港、台湾地区,以及新加坡华裔患者的数据显示,高达50%~77%隐球菌性脑膜炎患者为免疫功能正常者<sup>[9-13]</sup>。新近研究结果显示,所谓“免疫功能正常”患者可能存在潜在的免疫遗传功能缺陷<sup>[14-16]</sup>,由此可见,我国隐球菌性脑膜炎患者有其一定特殊性。

## 第一部分 病原学以及实验室检查

隐球菌性脑膜炎的病原菌为隐球菌,隐球菌属至少有

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.05.003

作者单位:100730中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科(刘正印、李太生),检验科(徐英春);北京大学第一医院感染科(王贵强),皮肤科(李若瑜);复旦大学华山医院感染科(朱利平、张文宏),皮肤科(章强强);四川大学华西医院感染科(吕晓菊、刘焱斌);浙江大学附属邵逸夫医院感染科(俞云松、周志慧);广州市第八人民医院感染病科(蔡卫平);首都医科大学附属北京地坛医院感染中心(张福杰);首都医科大学附属北京佑安医院感染中心(吴昊);上海市公共卫生中心(卢洪洲)

通信作者:李太生,Email:litsh@263.net

30 多个种,其中具有致病性的绝大多数为新型隐球菌和格特隐球菌(过去分别称之为新型隐球菌新生变种和新型隐球菌格特变种),其他种类隐球菌如罗伦隐球菌、浅白隐球菌等偶可引起人类感染。格特隐球菌虽好发于免疫功能正常人群,但有明显地域性,主要在热带、亚热带地区,不过近年来在加拿大和美国北部地区也有发生。我国则以新型隐球菌感染为主,格特隐球菌少见。

### 一、隐球菌的微生物学鉴定

隐球菌的鉴定主要分为经典的真菌学鉴定和生理生化及分子鉴定。前者主要包括标本的墨汁染色涂片及培养,是快速鉴定新型隐球菌的重要方法之一。

抽取 3~5 ml 脑脊液置于无菌试管,立刻送检。不推荐将标本放冰箱,因低温可能影响该菌的活力,导致培养不生长或生长缓慢。

1. 脑脊液墨汁染色涂片:脑脊液经墨汁染色后可见新型隐球菌酵母细胞周围有一圈透亮的厚荚膜,但需与白细胞和脓细胞的假荚膜鉴别,后者外围也可见狭窄的透亮折光圈,但边缘模糊,且无法看到隐球菌所具有的厚壁及胞内反光颗粒。

2. 脑脊液的隐球菌培养:培养基常规选用沙氏葡萄糖琼脂斜面(SDA),无菌条件下接种 2 管,每管接种 0.5 ml 脑脊液,分别置 25 °C 及 37 °C 培养 2~4 周。培养基中不应加放线菌酮,因其对隐球菌有抑制作用。一般未经抗真菌治疗的患者,其脑脊液中隐球菌在 37 °C 3~4 d 开始生长,但经抗真菌治疗后的患者,最迟可在 3 周开始生长。少部分菌株在 37 °C 不生长,只能在 25 °C 生长,但并不代表其不具有侵袭力。

3. 新型隐球菌的菌落形态:新型隐球菌在 SDA 上 25 °C 及 37 °C 培养 2~4 d 可见菌落生长,初类似于细菌的菌落,湿润、透明,颜色由乳白、奶油逐渐变成橘黄色。镜检呈圆形的酵母细胞,常带有厚壁,但在墨汁染色涂片下荚膜一般不如在直接镜检中见到的宽厚。无菌丝或子囊孢子,酵母细胞可见发芽。

4. 隐球菌的生理生化实验:生理生化实验也是鉴定隐球菌的一个重要方面,现今多采用商品化鉴定系统:API-20C Aux, ID32C 和 VITEK2 系列。API-20C Aux 为目前常用的酵母鉴定试剂,不需要仪器,可在 72 h 内鉴定新型隐球菌。

### 二、隐球菌病的免疫学诊断(血清学试验)

临床上最常用的为隐球菌荚膜抗原的检测,其方法有乳胶凝集试验(latex agglutination test, LA)、酶联免疫分析法(enzyme immunoassay, EIA)及侧流免疫层析法(lateral flow immunoassay, LFA)等,其中 LFA 因其简单、快速已成为目前国内临床上诊断隐球菌感染最常用的方法之一。

1. LA:可以检测血清、脑脊液、胸腔积液及肺泡灌洗液等体液标本中的隐球菌荚膜多糖抗原,其敏感性和特异性均高于墨汁染色和真菌培养,99% 中枢神经系统隐球菌感染者为阳性,90% 非中枢神经系统(肺、肾)隐球菌感染者为

阳性。

类风湿因子阳性者、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者、结核性脑膜炎及系统性红斑狼疮患者均可能出现假阳性反应<sup>[17]</sup>。毛孢子菌属感染患者 LA 抗原滴度可达 1:1 000,其余假阳性反应滴度一般不超过 1:8。脑脊液标本中可出现由于高浓度的荚膜多糖抗原所导致的“前带现象”(假阴性),此时应对标本稀释后重新测定。

2. LFA<sup>[18]</sup>:又称“金标法”“胶体金免疫层析法”,其可用于定性、半定量检测血清、脑脊液、中段尿中隐球菌荚膜多糖抗原,操作简单、报告快速,研究结果显示检测血液标本敏感性可达 100%,检测尿液标本的敏感性也可达 70.7%~92.0%。

隐球菌荚膜多糖抗原阳性提示隐球菌感染,滴度的高低提示疾病的严重程度<sup>[19]</sup>。未经抗真菌治疗的患者脑脊液或血清阳性滴度达 1:4 往往提示新型隐球菌感染,当大于 1:8 时提示其病情在发展或病情活动;但在艾滋病或者严重免疫抑制的患者中,血清中抗原滴度与隐球菌感染的预后并无明显关联,但脑脊液中抗原滴度有助于判断 HIV 感染的隐球菌脑膜炎患者预后。值得注意的是,由于死亡的隐球菌菌体仍持续释放荚膜多糖抗原,而机体清除此类抗原相对较慢,即使在有效治疗数月后,患者体液多次真菌涂片及培养转阴后,体液的抗原检测仍可阳性,所以抗原检测是否转阴不能作为隐球菌病是否治愈的指标。

### 三、隐球菌的药敏试验

隐球菌的药敏试验主要采用美国临床和实验室标准协会(CLSI)M27-A3 的方案,但 CLSI 目前尚没有制定抗真菌药对隐球菌的相关折点标准,现主要参照念珠菌的相关折点:氟康唑 $\geq 8\sim 64$  mg/L,伊曲康唑及伏立康唑 $\geq 1$  mg/L;两性霉素 B $\geq 2$  mg/L 均判定为耐药<sup>[20]</sup>。

### 四、隐球菌病的组织病理学

组织病理学检查对隐球菌病的诊断具有重要意义,在病变组织中发现隐球菌成分是诊断的金标准,其基本病理变化早期呈弥漫性浸润渗出性病变,晚期形成肉芽肿,可以发现隐球菌的菌体及荚膜。常见的组织标本有肺组织、淋巴结、皮肤及消化道组织等。目前认为六胺银(GMS)法显示的新型隐球菌最为清晰,其他依次是过碘酸无色品红(PAS)法、阿尔辛蓝(AB)及苏木素伊红(HE)法。黏蛋白卡红法可更清晰地显示荚膜成分。

## 第二部分 隐球菌性脑膜炎的临床表现

非 HIV 感染患者隐球菌性脑膜炎的临床表现多种多样。大部分患者呈慢性发病,在诊断前已有症状可长达数月,常见临床表现为亚急性或慢性脑膜脑炎的症状和体征;约 50% 的患者可见发热<sup>[21-22]</sup>,典型情况下,2~4 周出现头痛、嗜睡、人格改变与记忆丧失。对于实体器官移植受体,约 2.8% 的患者可出现隐球菌感染<sup>[23-24]</sup>,从移植到疾病发作的中位时间为 21 个月;68% 的患者发生于移植后 1 年以上。经

证实,52%~61%的隐球菌感染患者有 CNS 受累和播散性感染<sup>[23-24]</sup>,伴新型隐球菌病的移植受体中约 25%有真菌血症<sup>[23-26]</sup>。由于患者多有精神以及神经性损害的表现,且病理学也证实往往有脑实质损害,故称之为隐球菌性脑膜炎更为合适。临床主要表现包括发热(低热和中等度发热)、渐进性头痛、精神和神经症状(精神错乱、易激动、定向力障碍、行为改变、嗜睡等)<sup>[27-28]</sup>。颅内压增高往往比较明显,头痛、恶心呕吐较剧烈;病情进展可能累及脑神经(动眼神经、外展神经、视神经等),出现脑神经麻痹(表现为听觉异常或失聪、复视或视力模糊、眼球外展受限等)和视乳头水肿,脑实质受累可出现运动、感觉障碍,脑功能障碍,癫痫发作和痴呆等临床表现。查体可有脑膜刺激征。CNS 感染可同时伴发肺部或其他部位播散性感染,但大多数不伴有其他感染的临床表现。

与非 HIV/AIDS 的隐球菌性脑膜炎患者相比, HIV 感染患者隐球菌性脑膜炎的临床症状无明显差异,但 HIV 患者症状持续时间较非 HIV 感染者长,且更不典型<sup>[29]</sup>。

### 第三部分 隐球菌性脑膜炎的诊断与治疗原则

由于隐球菌性脑膜炎的亚急性发作及非特异性表现,因此及时诊断可能会有困难。对于任何伴有发热、头痛以及 CNS 相关体征或症状的免疫功能受损患者,或表现出亚急性或慢性脑膜炎的免疫功能正常个体,均应考虑新型隐球菌性脑膜炎的可能。进一步行腰椎穿刺检查,若存在神经系统定位体征、视乳头水肿或精神状态受损的情况下,应行放射影像学检查。通过脑脊液培养、印度墨汁染色和/或隐球菌抗原检测来对脑脊液仔细评估应能明确诊断。

近年来对于包括免疫功能正常患者在内的非 HIV/AIDS 相关隐球菌性脑膜炎治疗仍存在一定的争议。IDSA 在 2010 年重新修订的隐球菌病治疗指南中推荐参照 HIV/AIDS 相关隐球菌性脑膜炎的治疗方案,即诱导期首选两性霉素 B( $0.7 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )联合氟胞嘧啶( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),疗程在 4 周以上,病情稳定后改用氟康唑治疗<sup>[2]</sup>。可是早在 1979 年和 1987 年, Bennett 等<sup>[4]</sup>和 Dismukes 等<sup>[5]</sup>分别开展以低剂量两性霉素 B( $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )联合氟胞嘧啶治疗非 AIDS 相关隐球菌性脑膜炎的前瞻性研究,结果显示治疗 6 周的有效率分别可达 66% 和 85%。在 2001 年开展的一项大规模多中心的回顾性研究中,绝大多数非 HIV/AIDS 隐球菌性脑膜炎患者采用低剂量两性霉素 B( $<0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )联合氟胞嘧啶治疗 2 周,继而氟康唑治疗 10 周以上,其有效率高达 84%<sup>[6]</sup>。我们国内相关数据也表明,采用低剂量( $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )与标准剂量( $0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )两性霉素 B 治疗,脑脊液隐球菌转阴率(78% 比 87%,  $P=0.28$ )、10 周病死率(8% 比 17%,  $P=0.25$ )差异无统计学意义<sup>[30]</sup>;另一研究采用低剂量、长疗程(两性霉素 B 平均剂量  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 中位总量 2 036 mg, 中位疗程 101 d)治疗,总有效率为 74.2%,随访 1 年时的全因病死率为 10.0%,且均为非隐球菌

性脑膜炎相关性死亡<sup>[31]</sup>。由此可见,诱导期低剂量两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗方案,在非 HIV/AIDS 相关隐球菌性脑膜炎中可取得较好疗效,对于病情危重患者疗程适当延长(大于 10 周)可提高其疗效。因此,诱导期推荐首选低剂量两性霉素 B( $0.5 \sim 0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )治疗非 HIV/AIDS 相关隐球菌性脑膜炎,具有较好的疗效和安全性。但由于两性霉素 B 的不良反应相对较多,尤其是肾毒性,且其不良反应与累计剂量相关,故宜密切监测血常规、肾功能、电解质。如果没有禁忌证,必须联合氟胞嘧啶( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  分 4 次服用)治疗,也可以联合氟康唑治疗;而对于有肾功能不全等基础疾病或两性霉素 B 治疗失败患者,国内初步临床研究显示,低剂量氟康唑(400 mg/d)效果不佳,建议采用高剂量氟康唑(600~800 mg/d)治疗<sup>[32-33]</sup>;也可选用伊曲康唑(第 1~2 天负荷剂量 200 mg, 12 h 1 次;第 3 天起维持剂量 200 mg/d 静脉滴注)<sup>[34]</sup>,但对于肾功能不全患者(内生肌酐清除率  $<30 \text{ ml/min}$ )不推荐使用静脉滴注;或选用伏立康唑静脉滴注(第 1 天负荷剂量每次 6 mg/kg, 12 h 1 次;第 2 天起维持剂量每次 4 mg/kg, 12 h 1 次),但肾功能不全患者(内生肌酐清除率  $<50 \text{ ml/min}$ )也不推荐使用静脉滴注。此外,2016 年德国血液病学会在中枢神经系统感染指南中建议<sup>[35]</sup>,血液系统疾病患者并发隐球菌性脑膜炎治疗首选两性霉素 B 脂质制剂,主要是考虑到两性霉素 B 在血液病患者应用的不良反应会更大,但国内临床研究显示低剂量两性霉素 B 也有较好耐受性<sup>[36]</sup>,故我们仍推荐首选两性霉素 B 治疗,并密切监测其不良反应。当诱导期治疗 4 周以上,且病情稳定后,可进入巩固期治疗, IDSA 隐球菌病治疗指南(2000 年版)推荐巩固期选用氟康唑(400 mg/d)<sup>[1]</sup>,2010 年修订版推荐氟康唑(600~800 mg/d),并指出若肾功能正常患者,氟康唑剂量推荐 800 mg/d,我们近年来非 HIV/AIDS 相关隐球菌性脑膜炎治疗经验也显示,高剂量氟康唑(600~800 mg/d)具有较好疗效,还可以联合氟胞嘧啶治疗;肾功能不全患者,氟康唑推荐剂量为 400 mg/d。隐球菌性脑膜炎疗程较长,具体疗程判定宜个体化,结合患者临床症状、体征消失,脑脊液常规、生化恢复正常,脑脊液涂片、培养阴性,可考虑停药,此外,有免疫功能低下基础疾病患者、脑脊液隐球菌涂片持续阳性、隐球菌特异多糖荚膜抗原检测持续高滴度,以及颅脑磁共振成像(MRI)示脑实质有异常病灶者疗程均宜相应延长。疗程通常 10 周以上,长者可达 1~2 年甚至更长,后期可口服氟康唑治疗。隐球菌性脑膜炎抗真菌药物治疗方案见表 1。

### 第四部分 难治性和复发性隐球菌性脑膜炎的处理

目前对于难治性隐球菌性脑膜炎没有明确的定义,多指治疗后脑脊液培养持续阳性,临床症状和体征持续无改善,或者尽管抗真菌治疗患者仍因疾病进展而死亡<sup>[37-38]</sup>。2010 年 IDSA 指南<sup>[3]</sup>对隐球菌性脑膜炎持续感染和复发做了

表 1 隐球菌性脑膜炎抗真菌药物治疗方案

| 患者及病程            | 抗真菌药物  |   | 疗程   |
|------------------|--|---|------|
|                  | 首选   | 次选  |      |
| 非艾滋病患者诱导期        | 两性霉素 B(0.5~0.7 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )<br>+ 氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )   | 两性霉素 B(0.5~0.7 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )+ 氟康唑(400 mg/d)<br>两性霉素 B(0.5~0.7 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )<br>氟康唑(600~800 mg/d)±氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )<br>伊曲康唑注射液(第 1~2 天负荷剂量 200 mg, 12h 1 次, 第 3 天始<br>200 mg, 1 次/d)±氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )<br>伏立康唑(第 1 天负荷剂量 6 mg/kg, 12 h 1 次, 第 2 天始 4 mg/kg,<br>12 h 1 次)±氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ) | ≥4 周 |
| 巩固期              | 氟康唑(600~800mg/d)±氟<br>胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )<br>两性霉素 B(0.5~0.7mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )<br>±氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ) | 伊曲康唑口服液(200 mg, 12 h 1 次)±氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )<br>伏立康唑片(200 mg, 12 h 1 次)±氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )  | ≥6 周 |
| 艾滋病患者诱导期         | 同非艾滋病患者诱导期   | 同非艾滋病患者诱导期  | ≥4 周 |
| 巩固期              | 同非艾滋病患者巩固期   | 同非艾滋病患者巩固期  | ≥6 周 |
| 维持期 <sup>a</sup> | 氟康唑 200 mg/d   | 伊曲康唑 400 mg/d   | ≥1 年 |

注:<sup>a</sup>艾滋病患者除了诱导期和巩固期外,还需有维持期,如果进行抗逆转录病毒治疗的患者 CD<sub>4</sub> 细胞计数>100 个/μl,并且连续 3 个月人类免疫缺陷病毒 RNA 低于检测下限或非常低,可以停止维持治疗(抗真菌疗程至少 12 个月);如果 CD<sub>4</sub> 细胞计数<100 个/μl,需重新开始维持治疗

大致定义:持续感染指在给予有效抗真菌药物及有效剂量抗真菌治疗 4 周后脑脊液培养持续阳性;感染复发是指经过治疗脑脊液培养已经转阴性,再次出现培养阳性,且感染的症状和体征在消失后又再次出现。根据这个定义,难治性隐球菌性脑膜炎和持续感染的概念相似。但也有许多文献把持续感染、复发以及 HIV 阳性患者治疗过程中出现免疫重建炎症综合征(IRIS)都归为难治性隐球菌性脑膜炎。

持续感染常见于初始治疗不足、氟康唑耐药、抗真菌药物不能穿透到感染部位(脑实质炎症、隐球菌瘤);复发常见于氟康唑治疗中耐药性增高、抗真菌治疗依从性不好、新的 CNS 隐球菌感染(新的获得性感染、身体其他部位感染播散)。其中氟康唑耐药性问题引起了临床关注,诱导期单药使用低剂量氟康唑是氟康唑耐药性产生的最主要危险因素<sup>[39]</sup>,且易导致复发率增高<sup>[40]</sup>。对复发患者系列菌株的研究发现,其存在隐球菌微进化而改变其耐药表型及毒力<sup>[41]</sup>。

无论是持续感染还是复发患者,一旦诊断,均需立即重新开始更长时间(4~10 周)的诱导治疗,推荐联合抗真菌治疗,且药物剂量需加大。联合治疗仍首选两性霉素 B 和氟胞嘧啶,在资源缺乏或两性霉素 B 不能耐受时,可选择高剂量氟康唑联合氟胞嘧啶<sup>[33]</sup>,氟康唑剂量 800~1 200 mg/d。也有报道采用高剂量氟康唑、氟胞嘧啶和两性霉素 B 三药联用<sup>[42]</sup>。应测定持续感染和复发菌株的最小抑菌浓度(MIC),如果氟康唑 MIC≥16 mg/L 或氟胞嘧啶 MIC≥32 mg/L,或者治疗过程出现 MIC 较前升高至少 3 个稀释度,需考虑更换其他药物治疗。有推荐新的三唑类药物与两性霉素 B 或氟胞嘧啶联合,如伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑<sup>[43]</sup>。鞘内或脑室内给予两性霉素 B 脱氧胆酸盐(AmBd)并不作为常规推荐,但仍有文献报道<sup>[44-45]</sup>鞘内或脑室内注射两性霉素 B 联合静脉抗真菌疗效高于仅用静脉治疗,因此针对难治性病例,全身静脉抗真菌治疗失败时,鞘内或脑室内注射可用于补

救治疗,但需注意避免并发症的发生<sup>[9]</sup>。

完成再次诱导治疗后,考虑使用高剂量氟康唑(800~1 200 mg/d)或伏立康唑(200~400 mg, 2 次/d)或泊沙康唑(200 mg, 4 次/d 或 400 mg, 2 次/d)补救性巩固治疗 10~12 周。

对于难治性隐球菌性脑膜炎,在抗真菌治疗同时可考虑采用免疫调节辅助治疗,据报道重组干扰素 γ(IFNγ)的辅助治疗可用于存在细胞免疫缺陷患者<sup>[38,46]</sup>。2010 年 IDSA 指南<sup>[2]</sup>推荐体重≥50 kg 的成年患者使用重组 IFNγ 100 μg/m<sup>2</sup>(体重<50 kg 时,给予 50 μg/m<sup>2</sup>),每周 3 次,共 10 周。

## 第五部分 隐球菌性脑膜炎颅内高压的处理

及时有效控制颅内高压是决定隐球菌性脑膜炎结局最为关键的因素之一<sup>[47-48]</sup>。升高的脑脊液压力水平通常与脑脊液内高真菌负荷有关<sup>[49]</sup>。若不及时处理,在该病确诊 2~4 周内病死率最高<sup>[4]</sup>。严重颅内高压可致剧烈头痛、频繁呕吐、视力改变、听力下降及其他颅神经损害症状甚至意识障碍或死亡。因此,及时有效控制颅内压,改善临床症状,为抗真菌治疗的成功赢得足够的时间,是减低早期病死率的关键。

腰椎穿刺术对诊治颅内感染极其重要,每次腰椎穿刺都应测定颅内压。颅内压增高者需要积极降压治疗。常用降颅压方法有药物降压、腰穿引流、腰大池置管引流、留置 Ommaya 囊(贮液囊)、侧脑室外引流、脑室-腹腔分流术等。

1. 药物降压:常用的降颅内压药物包括 20%甘露醇、甘油果糖,其他还有呋塞米、高渗生理盐水等。

(1)甘露醇:临床最常用降颅内压药物。为高渗性溶质利尿脱水剂,主要是升高血液渗透压,使脑组织内的水分渗入血液被排出而减轻脑水肿、降低颅内压。但也需要注意低钾以及诱发或加重心力衰竭、肾功能不全等不良反应。

尤其治疗隐球菌性脑膜炎时需联合两性霉素 B, 会增加不良反应发生率。目前针对隐球菌性脑膜炎使用甘露醇多来源于临床实践经验。

(2) 甘油果糖: 较甘露醇而言较少引起肾脏不良反应。但起效慢, 极少用于紧急降颅压, 常与甘露醇交替使用。

(3) 其他药物: 可联合应用吠塞米、高渗生理盐水等降颅内压; 可酌情给予地塞米松抗炎, 有一定降颅内压作用。

2. 脑脊液引流降压: 脱水药联合反复腰穿放液仍是国内目前治疗隐球菌性脑膜炎颅内压增高的常用方法。

(1) 反复腰穿引流: 如果脑脊液压力持续升高  $\geq 25$  cmH<sub>2</sub>O (1 cmHg=0.098 kPa) 并出现头痛等颅内压增高症状, 可以每天或隔日重复行腰椎穿刺术缓慢引流脑脊液, 让脑脊液压力尽快减压 50% 或达正常压力, 操作时需严格无菌操作, 须注意使颅内压缓慢下降<sup>[50]</sup>。

(2) 置管持续外引流: 置管外引流术分为侧脑室引流及腰大池置管引流。如短期内频繁腰椎穿刺不能控制脑脊液压力者, 可采用外引流术持续引流脑脊液, 能在短时间内减轻患者脑膜刺激症状, 减少脑疝形成风险, 在一定程度上加强引流减少患者蛛网膜粘连, 降低脑积水的发生率, 明显改善预后。两种方法均需术前评价影像学及凝血情况以预防脑疝和出血的发生, 严格无菌操作, 加强护理, 防治继发感染<sup>[50-52]</sup>。

(3) Ommaya 囊植入引流<sup>[53-54]</sup>: 对于隐球菌性脑膜炎难治性颅内压增高患者, Ommaya 囊置于头皮下, 与腰穿相比, 操作更方便、安全, 患者痛苦少且无脑疝发生。治疗中可方便、重复地抽取脑脊液以了解病情变化, 监测疗效和脑室内药物浓度。与脑室外引流相比, Ommaya 囊管可长时间甚至终身留置并可减少外源性感染几率, 亦避免侧脑室分流术伴随的炎症扩散、引流管阻塞等缺陷。其常见的并发症有颅内出血、继发感染和脑室内给药相关不良反应等。

(4) 脑室-腹腔分流术 (ventriculo-peritoneal shunt, VPS): 在正规抗真菌治疗前提下, 隐球菌性脑膜炎合并颅内压增高患者行 VPS 的手术适应证<sup>[55]</sup>须满足条件 1 加上条件 2 中至少 1 项。

条件 1: 全身炎症反应轻或无; 且无继发颅内细菌感染 (体温等生命体征平稳、血象基本正常、血与脑脊液细菌培养阴性)。

条件 2: (1) 难以控制的颅内高压, 特别是压力  $> 35$  cmH<sub>2</sub>O; (2) 伴视力、听力及其他颅神经损害症状; (3) 不能耐受脱水药物的副作用。

一般而言, 当患者还不具备 VPS 条件时, 可用腰大池置管引流、脑室外引流进行过渡性治疗<sup>[56]</sup>, 一旦条件成熟, VPS 对隐球菌性脑膜炎患者颅内高压的疗效是肯定的。

## 参 考 文 献

- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2000,30(4): 710-718. DOI: 10.1086/313757.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010,50(3):291-322. DOI: 10.1086/649858.
- 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识[J]. 中国真菌学杂志, 2010,5(2):65-68,86. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2010.02.001.
- Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis[J]. N Engl J Med, 1979,301(3):126-131. DOI: 10.1056/NEJM197907193010303.
- 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[J]. N Engl J Med, 1987,317(6):334-341. DOI: 10.1056/NEJM198708063170602.
- Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy[J]. Clin Infect Dis, 2001,33(5): 690-699. DOI: 10.1086/322597.
- Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000[J]. Clin Infect Dis, 2003,36(6): 789-794. DOI: 10.1086/368091.
- Dromer F, Mathoulin-Péllissier S, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study[J]. PLoS Med, 2007,4(2): e21. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040021.
- Lu CH, Chang WN, Chang HW, et al. The prognostic factors of cryptococcal meningitis in HIV-negative patients[J]. J Hosp Infect, 1999,42(4):313-320. DOI: 10.1053/jhin.1998.0610.
- Kombila UD, Iba BJ, Tsoumbou-Bakana G, et al. Non-adherence to antiretroviral therapy in patients infected with HIV and cryptococcal meningitis: two cases at the Lambaréné Hospital Center in Gabon[J]. Med Sante Trop, 2016,26(4):446-448. DOI: 10.1684/mst.2016.0603.
- Yao Z, Liao W, Chen R. Management of cryptococcosis in non-HIV-related patients[J]. Med Mycol, 2005,43(3):245-251.
- Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients[J]. QJM, 2006,99(3):143-151. DOI: 10.1093/qjmed/hcl014.
- Zhu LP, Wu JQ, Xu B, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997-2007[J]. Med Mycol, 2010,48(4):570-579. DOI: 10.3109/13693780903437876.
- Ou XT, Wu JQ, Zhu LP, et al. Genotypes coding for mannose-binding lectin deficiency correlated with cryptococcal meningitis in HIV-uninfected Chinese patients [J]. J Infect Dis, 2011,203(11):1686-1691. DOI: 10.1093/infdis/jir152.
- Hu XP, Wu JQ, Zhu LP, et al. Association of Fcγ receptor IIB polymorphism with cryptococcal meningitis in HIV-uninfected Chinese patients[J]. PLoS One, 2012,7(8):e42439. DOI: 10.1371/journal.pone.0042439.
- Meletiadiis J, Walsh TJ, Choi EH, et al. Study of common functional genetic polymorphisms of FCGR2A, 3A and 3B genes and the risk for cryptococcosis in HIV-uninfected patients[J]. Med Mycol, 2007,45(6):513-518. DOI: 10.1080/13693780701390140.
- Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis[J]. Infect Dis

- Clin North Am, 2006,20(3):507-544, v-vi. DOI: 10.1016/j.idc.2006.07.001.
- [18] Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, et al. Evaluation of a newly developed lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis[J]. Clin Infect Dis, 2011,53(4):321-325. DOI: 10.1093/cid/cir379.
- [19] 李娟, 吕晓菊, 叶惠, 等. 隐球菌抗原在隐球菌脑膜炎诊断与治疗中的价值初探[J]. 四川大学学报(医学版), 2010,41(6):1074-1075,1079.
- [20] Dias AL, Matsumoto FE, Melhem MS, et al. Comparative analysis of Etest and broth microdilution method (AFST-EUCAST) for trends in antifungal drug susceptibility testing of Brazilian *Cryptococcus neoformans* isolates[J]. J Med Microbiol, 2006,55(Pt 12):1693-1699. DOI: 10.1099/jmm.0.46789-0.
- [21] Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy[J]. Clin Infect Dis, 2001,33(5):690-699. DOI: 10.1086/322597.
- [22] Edward LA. Topley and Wilson's microbiology and microbial infections[M]. 9th ed. London: Arnold, 1997.
- [23] Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome[J]. Emerg Infect Dis, 2001,7(3):375-381. DOI: 10.3201/eid0703.010302.
- [24] Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview[J]. Am J Transplant, 2002,2(7):575-580.
- [25] Shaariah W, Morad Z, Suleiman AB. Cryptococcosis in renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 1992,24(5):1898-1899.
- [26] Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality[J]. J Infect Dis, 2007, 195(5):756-764. DOI: 10.1086/511438.
- [27] 刘正印, 王爱霞, 李太生, 等. 隐球菌性脑膜炎 26 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2002,41(8):541-543. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2002.08.011.
- [28] 常艳宇, 胡学强. 新型隐球菌性脑膜炎(或)脑炎 102 例诊断与治疗经验[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014,14(8):687-692. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.008.
- [29] Lee YC, Wang JT, Sun HY, et al. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2011,44(5):338-345. DOI: 10.1016/j.jmii.2010.08.011.
- [30] Yan D, Huang JR, Lian JS, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with low-dose amphotericin B and flucytosine[J]. Chin Med J (Engl), 2012,125(2):385-387.
- [31] 徐斌, 吴吉芹, 区雪婷, 等. 低剂量两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗隐球菌脑膜炎的临床分析[J]. 中华医学杂志, 2010,90(6):379-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.06.006.
- [32] 区雪婷, 耿昌明, 徐斌, 等. 氟康唑治疗隐球菌脑膜炎 24 例临床分析[J]. 中华传染病杂志, 2009,27(6):357-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2009.06.009.
- [33] 赵华真, 曹亚辉, 陈艳琼, 等. 高剂量氟康唑治疗难治性隐球菌脑膜炎的安全性及疗效[J]. 中华传染病杂志, 2015,33(3):146-149. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2015.03.006.
- [34] 朱利平, 翁心华, 杨飞飞, 等. 伊曲康唑治疗中枢神经系统真菌感染的临床开放研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(11):822-826. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2006.11.006.
- [35] Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. Ann Oncol, 2016,27(7):1207-1225. DOI: 10.1093/annonc/mdw155.
- [36] Wang RY, Chen YQ, Wu JQ, et al. Cryptococcosis in patients with hematological diseases: a 14-year retrospective clinical analysis in a Chinese tertiary hospital[J]. BMC Infect Dis, 2017,17(1):463. DOI: 10.1186/s12879-017-2561-z.
- [37] Gamaletsou MN, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, et al. Successful salvage therapy of refractory HIV-related cryptococcal meningitis with the combination of liposomal amphotericin B, voriconazole, and recombinant interferon- $\gamma$ [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012,74(4):409-411. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.009.
- [38] Nierenberg NE, Thompson GR, Lewis JS, et al. Voriconazole use and pharmacokinetics in combination with interferon-gamma for refractory cryptococcal meningitis in a patient receiving low-dose ritonavir[J]. Med Mycol, 2010,48(3):532-536. DOI: 10.3109/13693780903325282.
- [39] Jarvis JN, Meintjes G, Williams Z, et al. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa: the role of inadequate secondary prophylaxis[J]. S Afr Med J, 2010,100(6):378-382.
- [40] Bicanic T, Meintjes G, Wood R, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole[J]. Clin Infect Dis, 2007,45(1):76-80. DOI: 10.1086/518607.
- [41] Chen Y, Farrer RA, Giamberardino C, et al. Microevolution of serial clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* and *C. gattii*[J]. MBio, 2017,8(2). DOI: 10.1128/mBio.00166-17.
- [42] Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial[J]. Lancet, 2004,363(9423):1764-1767. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16301-0.
- [43] Srichatrapimuk S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and cryptococcosis[J]. AIDS Res Ther, 2016,13(1):42. DOI: 10.1186/s12981-016-0126-7.
- [44] Nakama T, Yamashita S, Hirahara T, et al. Usefulness of intraventricular infusion of antifungal drugs through Ommaya reservoirs for cryptococcal meningitis treatment[J]. J Neurol Sci, 2015,358(1-2):259-262. DOI: 10.1016/j.jns.2015.09.005.
- [45] Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, et al. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database[J]. Mycopathologia, 2012,173(5-6):329-335. DOI: 10.1007/s11046-011-9471-1.
- [46] Netea MG, Brouwer AE, Hoogendoorn EH, et al. Two patients with cryptococcal meningitis and idiopathic CD4 lymphopenia: defective cytokine production and reversal by recombinant interferon- $\gamma$  therapy[J]. Clin Infect Dis, 2004,39(9):e83-87. DOI: 10.1086/425121.
- [47] 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[J]. N Engl J Med, 1987,317(6):334-341. DOI: 10.1056/NEJM198708063170602.
- [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[J]. Clin Infect Dis, 2000,30(1):47-54. DOI: 10.1086/313603.

- [49] Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures[J]. AIDS, 2009,23(6):701-706. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832605fe.
- [50] Park MK, Hospenthal DR, Bennett JE. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting[J]. Clin Infect Dis, 1999,28(3):629-633. DOI: 10.1086/515161.
- [51] Macsween KF, Bicanic T, Brouwer AE, et al. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review[J]. J Infect, 2005,51(4):e221-224. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.02.010.
- [52] Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update[J]. Curr Trop Med Rep, 2015,2(2):90-99. DOI: 10.1007/s40475-015-0046-y.
- [53] Sheldon P, Ommaya AK. Ventricular dilatation masking the presence of cerebral tumours[J]. Acta Radiol Diagn (Stockh), 1963,1:628-637.
- [54] Mechleb B, Khater F, Eid A, et al. Late onset Ommaya reservoir infection due to Staphylococcus aureus: case report and review of Ommaya infections[J]. J Infect, 2003,46(3):196-198.
- [55] 王辉, 凌聪, 陈川, 等. 脑室腹腔分流术治疗新型隐球菌脑膜炎合并颅高压的价值探讨[J]. 中华神经医学杂志, 2014,13(12):1269-1273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2014.12.019.
- [56] Manosuthi W, Sungkanuparph S, Chottanapund S, et al. Temporary external lumbar drainage for reducing elevated intracranial pressure in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis[J]. Int J STD AIDS, 2008,19(4):268-271. DOI: 10.1258/ijsa.2007.007286.

(收稿日期:2018-03-08)

(本文编辑:侯鉴君)

## ·消息·

## “勃拉姆斯”杯降钙素原优秀病例征文通知

降钙素原是目前临床全身性细菌感染诊治过程中的检测项目之一,美国、德国、西班牙、瑞典、法国等国家已将降钙素原检测纳入脓毒症及ICU发热患者的临床诊疗指南中。与临床传统的指标如白细胞计数、红细胞沉降率、C反应蛋白、细菌培养等相比,降钙素原检测具有较高的灵敏度和特异性。动态监测降钙素原,有助于临床感染性疾病更全面、更有效的诊疗决策。

勃拉姆斯™降钙素原是赛默飞世尔公司旗下德国原研品牌,至今已经过1.2亿多次的临床应用验证,全球多临床领域指南及3500多篇SCI文章收录的降钙素原数据均来自于勃拉姆斯™降钙素原。

为提高我国基层内科学医生感染性疾病的诊治水平,赛默飞世尔公司拟进行征文,征文内容及要求如下:

- (1) 文章具有科学性,未在国内外杂志上公开发表;
- (2) 按照中华医学会系列杂志病例报告形式书写,包括主诉、现病史、既往史、体检、辅助检查、诊断及诊断依据(其中降钙素原检测结果为勃拉姆斯™降钙素原平台检测结果)、治疗方案及经过(相应临床事件及处理措施,尤其是用药和外科处理,重点关注患者相应的详细的抗生素治疗过程)、讨论及经验与体会等;
- (3) 突出动态监测降钙素原在整个临床诊治过程中具有的鉴别细菌感染、指导抗生素使用、抗感染(感染源)相关治疗的有效性评判、判断病情及预后等临床价值;
- (4) 连续监测降钙素原、C反应蛋白、体温、白细胞计数、中性粒细胞比例、血培养等相关指标数据记录相关临床事件,尤其是关键的临床事件(如感染等);
- (5) 总结及思考:重点突出降钙素原检测在诊疗过程中的思路、思考、讨论及降钙素原带来的价值,提出相应讨论的问题;
- (6) 病例中降钙素原检测结果需来自赛默飞世尔、罗氏诊断、生物梅里埃、索灵诊断等勃拉姆斯降钙素原检测系统;
- (7) 全文2000字左右为宜;
- (8) 详细注明作者姓名、单位地址、联系电话、Email;
- (9) 稿件请投至Email: BRAHMS\_PCT@163.com, Brahms.pct@thermofisher.com, 并注明“勃拉姆斯”杯征文;不接受纸质稿件。

欢迎呼吸科、感染科、血液科、急诊科、ICU等医师投稿。

此次征得的优秀病例将推荐至《中华内科杂志》,经《中华内科杂志》编委会审稿通过后可在《中华内科杂志》发表。在《中华内科杂志》发表的主要作者可获得:(1)勃拉姆斯纪念奖章及证书;(2)担任1场全国和3场区域学术会议的学术讲者;(3)担任5场勃拉姆斯基层巡讲讲课嘉宾。

期待您的参与,分享您宝贵的经验。