

编者按:为了帮助临床医师在治疗念珠菌病时正确选用抗真菌药,制订合理的给药方案。美国感染病学会(DSA)组织相关学科的专家对2000年隐球菌病处理指南进行了修订。该指南发表在 *Clinical Infectious Disease*, 2010, 50: 291-322。由于该指南的更新仍是基于大量的临床证据,因此对指导临床正确合理治疗隐球菌病具有重要参考价值,现将其主要内容编译供参考。

## 隐球菌病处理临床实践指南: 2010年美国感染病学会更新

周颖杰, 李光辉编译

关键词: 隐球菌病; 处理; 指南

中图分类号: R379.4; R378.5 文献标志码: A 文章编号: 1009-7708(2010)03-0161-06

### Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America

ZHOU Yingjie, LI Guanghui (Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

隐球菌病是全球泛发的侵袭性真菌病,有一定的发病率和病死率,在免疫抑制患者中(如HIV感染者),病死率甚高,如不治疗可达100%。本次更新基于2000年美国感染病学会(DSA)发布的隐球菌病诊治指南。2000年以来,人们对隐球菌感染有了新的认识,感染出现新的高危宿主,因此,对于原指南的修改迫在眉睫。DSA专家组将2000年以后获得的研究结果和临床经验进行总结,旨在指导临床治疗。新指南指出,隐球菌病治疗成败的关键,在于患者的免疫状态、感染部位、抗真菌药物的毒性和患者的基础疾病。

新指南将罹患隐球菌脑膜脑炎者根据不同的危险因素分为3组: HIV感染患者; 器官移植受者; 非HIV感染患者、非器官移植受者。对于其他一些特殊人群,如儿童、妊娠妇女、医疗资源贫乏地区人群及格特隐球菌(*Cryptococcus gattii*)感染的患者,指

南也作出了建议。指南同时还对其他部位隐球菌感染给出治疗推荐,如肺隐球菌病。指南着重阐述了治疗隐球菌感染可能出现的并发症,包括颅内压升高、免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)、耐药现象和隐球菌球。指南指出了治疗的3个关键原则: 脑膜脑炎采用杀菌剂诱导治疗,如多烯类联合氟胞嘧啶,随后氟康唑维持治疗; 颅内压升高和(或)IRIS的早期诊治至关重要; 肾功能受损的患者可以使用两性霉素B(Amphotericin B, AmB)含脂制剂。

对于隐球菌病,如果能够早期诊断,依据本指南建议治疗,并且控制基础疾病,大部分的隐球菌病是可以治疗的。

推荐强度和证据质量分级见表1。

#### 一、隐球菌脑膜脑炎的治疗推荐

##### (一) HIV感染患者

##### 1. 初始治疗:诱导和巩固治疗。

AmB去氧胆酸盐(AmB deoxycholate, AmBd, 0.7~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注)联合氟胞嘧啶(100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分4次口服,静脉制剂可用于严重病例,或无口服制剂时),疗程至少2周,序

作者单位:复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海 200040。

作者简介:周颖杰(1980—),女,住院医师,主要从事感染性疾病诊断治疗。

通信作者:李光辉, E-mail: liguanghui@fudan.edu.cn

贯氟康唑 [400 mg (6 mg/kg) /d,口服]至少 8周 (A-D)。肾功能损害患者,可使用 AmB 含脂制剂 (lipid formulation of AmB, LFAmB)替代 AmBd,包括 AmB 脂质体 (3~4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注)和 AmB 脂质复合体 (AmB lipid complex, ABLC; 5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注)至少 2周 (B<sup>-</sup>)。

表 1 推荐强度和证据质量

等级	证据类型
推荐强度	
A 级	良好的证据支持推荐或反对使用
B 级	中度的证据支持推荐或反对使用
C 级	微弱的证据支持推荐
证据质量	
级	证据源于至少 1 项合理设计的随机对照临床试验结果
级	证据源于至少 1 项设计良好的非随机临床试验;队列研究或病例对照研究 (最好多于 1 个中心);多时间序列研究;或非对照研究的戏剧性结果
级	证据源于专家的临床经验,描述性研究,或专家委员会的报告

2 初始治疗:备选的诱导和巩固方案见表 2,推荐强度从强到弱。

AmBd (0.7~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注), AmB 脂质体 (3~4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注),或 ABLC (5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注)治疗 4~6 周 (A<sup>-</sup>)。AmB 脂质体每天 6 mg/kg 可安全用于隐球菌脑膜脑炎患者,并可考虑用于先前治疗失败或高真菌负荷量的患者。

AmBd (0.7~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注)联合氟胞嘧啶 (800 mg/d,口服)治疗 2 周,序贯氟康唑 (800 mg/d,口服),至少 8 周 (B<sup>-</sup>)。

氟康唑 (800 mg/d,口服; 1 200 mg/d 更佳)联合氟胞嘧啶 (100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,口服)治疗 6 周 (B<sup>-</sup>)。

氟康唑 (800~2 000 mg/d,口服)治疗 10~12 周;如果单用氟康唑,建议每天的剂量 1 200 mg (B<sup>-</sup>)。

伊曲康唑 (200 mg,每天 2 次口服)治疗 10~12 周 (C<sup>-</sup>),但并不推荐。

3 维持 (抑制)治疗和预防治疗:方案见表 2

氟康唑 (200 mg/d 口服) (A<sup>-</sup>)。

伊曲康唑 (200 mg 每天 2 次口服;强烈建议监测血药浓度) (C<sup>-</sup>)。

AmBd (1 mg/kg,每周 1 次,静脉滴注),不如吡咯类有效,并且可能会继发静脉导管相关感染,所以

仅用于无法耐受吡咯类的患者 (C<sup>-</sup>)。

抗真菌治疗后 2~10 周可以进行抗 HIV 高效抗反转录病毒治疗 (HAART) (B<sup>-</sup>)。

如果进行 HAART 的患者 CD4 细胞计数 >100 个/μL,并且连续 3 个月 HIV 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) (C<sup>-</sup>);如果 CD4 细胞计数 <100 个/μL,需重新开始维持治疗。

对于无症状的隐球菌抗原检测阳性患者,进行腰椎穿刺检查脑脊液和血培养。如果结果阳性,按症状性脑膜脑炎和 (或)播散性隐球菌病治疗。如果没有脑膜脑炎的依据,采取维持治疗,如氟康唑 (400 mg/d 口服),直到免疫功能恢复 (见维持治疗) (B<sup>-</sup>)。

在美国和欧洲,对于 HIV 感染患者,并不常规预防性抗隐球菌治疗。但是,在 HAART 尚未普及、病毒耐药水平高或 HIV 感染发病率高的地区,需要考虑抗隐球菌治疗,或进行抗原检测,以便尽早对无症状抗原检测阳性的患者进行治疗 (B-D)。

(二)器官移植受者 (表 3) 对于中枢神经系统感染,AmB 脂质体 (3~4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注),或 ABLC (5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注),联合氟胞嘧啶 (100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 4 次口服)诱导治疗至少 2 周,序贯氟康唑 [400~800 mg (6~12 mg/kg) /d 口服]治疗 8 周,然后氟康唑 (200~400 mg/d 口服)治疗 6~12 个月 (B<sup>-</sup>)。如果诱导治疗未包含氟胞嘧啶,LFAmB 诱导治疗至少 4~6 周,高真菌负荷量和复发的患者,可以给予 AmB 脂质体 (6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) (B<sup>-</sup>)。

轻至中度非中枢神经系统感染,氟康唑 [400 mg (6 mg/kg) /d 治疗 6~12 个月 (B<sup>-</sup>)。

中重度非中枢神经系统感染,或播散性感染 (如 >1 个非相邻部位感染)未涉及中枢神经系统,与中枢感染治疗相同 (B<sup>-</sup>)。

如果没有肺外或播散性隐球菌感染的依据,重症肺部感染治疗与中枢神经系统感染相同 (B<sup>-</sup>)。对于轻、中度,没有弥漫性肺部渗出的感染,可使用氟康唑 [400 mg (6 mg/kg) /d]治疗 6~12 个月 (B<sup>-</sup>)。

氟康唑维持治疗应持续至少 6~12 个月 (B<sup>-</sup>)。

逐步减少免疫抑制剂的剂量,首先是皮质类固醇激素的剂量,以改善免疫抑制状态 (B<sup>-</sup>)。

表 2 HIV感染患者隐球菌脑膜脑炎的抗真菌治疗

方案	疗程	证据
诱导治疗		
AmBd(0.7~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )联合氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	2周	A-
AmB 脂质体(3~4 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )或 ABLC(5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ,关注肾功能)联合氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	2周	B-
AmBd(0.7~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )或 AmB 脂质体(3~4 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )或 ABLC(5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ,用于氟胞嘧啶无法耐受)	4~6周	B-
备选的诱导治疗 <sup>b</sup>		
AmBd联合氟康唑		B-
氟康唑联合氟胞嘧啶		B-
氟康唑		B-
伊曲康唑		C-
巩固治疗:氟康唑(400 mg/d)	8周	A-
维持治疗:氟康唑(200 mg/d) <sup>a</sup>	1年 <sup>c</sup>	A-
备选的维持治疗 <sup>b</sup>		
伊曲康唑(400 mg/d) <sup>d</sup>	1年 <sup>c</sup>	C-
AmBd(每周 1 mg/kg) <sup>d</sup>	1年 <sup>c</sup>	C-

<sup>a</sup>抗真菌治疗后 2~10周开始 HAART。

<sup>b</sup>在无法获得首选治疗的情况下,可以考虑备选治疗,但不推荐。

<sup>c</sup>HAART有效的患者,CD4细胞计数 100个/μL,并且连续 3个月 HIV 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)。

<sup>d</sup>次于首选方案。

表 3 器官移植受者隐球菌脑膜脑炎治疗方案

方案	疗程	证据
诱导治疗:AmB 脂质体(3~4 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )或 ABLC(5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )联合氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )		
诱导治疗备选方案		
AmB 脂质体(6 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )或 ABLC(5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	4~6周	B-
AmBd(0.7 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	4~6周	B-
巩固治疗:氟康唑(400~800 mg/d)	8周	B-
维持治疗:氟康唑(200~400 mg/d)	6个月~1年	B-

由于 AmBd具有肾毒性,因此慎用于移植术受者,而且不推荐为一线用药(C- )。如果使用该药,耐受剂量尚不清楚,推荐每日 0.7 mg/kg,并且密切监测肾功能。因为移植患者的肾功能通常减退,所有剂量抗真菌治疗均需进行密切监测。

### (三) 非 HIV 感染,非器官移植受者(表 4)

AmBd(0.7~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注)联合氟胞嘧啶(100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 4次口服)至少诱导治疗 4周。脑膜脑炎的患者如果没有神经系统并发症,并且治疗 2周后脑脊液真菌培养阴性,诱导治疗 4周。AmBd的不良反应大,所以后 2周的治疗可以由 LFAmB替代。对于有神经系统并发症的患者,需延长诱导治疗至 6周,其中包括 LF-AmB治疗至少 4周。然后开始氟康唑(400 mg/d)巩固治疗 8周(B- )。

如果患者无法耐受 AmBd,用 AmB 脂质体(3~

4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注)或 ABLC(5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注)(B- )。

如果诱导治疗未使用氟胞嘧啶,或者曾中断,AmBd或 LFAmB 诱导治疗延长至少 2周(B- )。

如果患者治疗失败的可能性很小(如诊断早期,没有其他疾病或免疫抑制状态,初始联合抗真菌治疗 2周疗效很好),AmBd联合氟胞嘧啶的诱导治疗可以减少到 2周,序贯氟康唑[800 mg(12 mg/kg)/d口服]治疗 8周(B- )。

诱导治疗和巩固治疗后,可以氟康唑[200 mg(3 mg/kg)/d口服]维持治疗 6~12个月(B- )。

### 二、如何治疗隐球菌病的并发症

(一)持续感染 必须改善免疫抑制状态(如,减少免疫抑制剂并且开始 HAART),并治疗持续升高的颅内压力(B- )。

重新开始诱导治疗,延长至 4~10周(B- )。

表 4 非 HM 感染,非器官移植受者隐球菌脑膜脑炎治疗方案

方案	疗程	证据
诱导治疗		
AmBd(0.7~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )联合氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	4周 <sup>a, b</sup>	B-
AmBd(0.7~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>	6周 <sup>a, b</sup>	B-
AmB脂质体(3~4 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )或 ABLC(5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )联合氟胞嘧啶 <sup>d</sup>	4周 <sup>a, b</sup>	B-
AmBd(0.7~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )联合氟胞嘧啶(100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>	2周	B-
巩固治疗:氟康唑(400~800 mg/d) <sup>f</sup>	8周	B-
维持治疗:氟康唑(200 mg/d) <sup>b</sup>	6~12个月	B-

<sup>a</sup>没有神经系统并发症的脑膜炎患者,无其他疾病且无免疫抑制,并且治疗 2 周后脑脊液培养阴性,诱导治疗疗程可以 4 周。在后 2 周的治疗中 LFAmB 可以替代 AmBd。

<sup>b</sup>诱导治疗结束后,氟康唑 200 mg/d,用于预防复发,需要给予巩固治疗。

<sup>c</sup>用于氟胞嘧啶无法耐受的患者。

<sup>d</sup>用于 AmBd 无法耐受的患者。

<sup>e</sup>用于几乎不会治疗失败的患者。这些患者的特征:早期诊断,没有无法控制的基础疾病或免疫抑制状态,初始 2 周的联合抗真菌治疗疗效很好。

<sup>f</sup>如果诱导治疗仅 2 周,且患者肾功能正常,建议使用大剂量氟康唑(800 mg/d)。

如果原诱导治疗 AmBd 的剂量 0.7 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注,或 LFAmB 3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注,需要增加剂量至 AmBd 1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注,或两性霉素 B 脂质体 6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注(B- )。通常需要联合治疗(B- )。

如果患者无法耐受多烯类,可予以氟康唑(800 mg/d,口服)联合氟胞嘧啶(100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 4 次口服)(B- )。

不推荐鞘内注射 AmBd,并且通常没有必要(C- )。

持续感染以及复发的患者,建议测定最初分离菌株的 MIC。如果 MIC 较前升高 3 个稀释度,需考虑产生耐药。另外,如果病原菌氟康唑的 MIC 16 mg/L 或氟胞嘧啶 32 mg/L,认为耐药,需要更换药物(B- )。

已经使用过吡咯类药物的患者,仅增加吡咯类的给药剂量通常无效,故不推荐(B- )。

复发感染的患者,抗真菌治疗的同时,建议使用干扰素- $\gamma$  进行免疫调节治疗(B- )。50 kg 的患者,给予干扰素- $\gamma$  100  $\mu$ g/m<sup>2</sup>, < 50 kg, 给予 50  $\mu$ g/m<sup>2</sup>。

(二)复发 重新开始诱导治疗(参见“持续感染”)(B- )。

测定复发菌株的敏感性(参见“持续感染”)(B- )。

诱导治疗及体外药敏测定以后,补救的巩固治

疗可以选择氟康唑(800~1 200 mg/d,口服),或伏立康唑(200~400 mg,每天 2 次,口服),或泊沙康唑(200 mg,每天 4 次口服,或 400 mg,每天 2 次口服)治疗 10~12 周(B- )。如果患者依从性不好,分离菌株敏感,可以早些开始氟康唑维持治疗(B- )。

(三)脑脊液压力升高 开始治疗时测定脑脊液压力的基线值。强烈建议在一开始就进行腰椎穿刺检查,但是,如果有神经系统定位症状或精神异常,需进行 CT 或 MR 扫描以除外禁忌(B- )。

如果脑脊液压力  $\geq$  250 mmH<sub>2</sub>O,并且诱导治疗的过程中出现颅内压升高的症状,可以采用引流的方法降低脑脊液压力(经腰椎穿刺引流,如果原本压力非常高,降低 50%,否则,降到正常压力  $\leq$  200 mm H<sub>2</sub>O)(B- )。

如果脑脊液压力持续  $\geq$  250 mmH<sub>2</sub>O,症状不缓解,每天进行腰椎穿刺,直到脑脊液压力和症状稳定  $>$  2 d。对于需要每天进行腰椎穿刺的患者,可以暂时给予脑脊液外引流或脑室引流(B- )。

患者充分抗真菌治疗后,且其他控制颅内压的方法无效时,可予永久脑室腹膜分流术(permanent ventriculoperitoneal, VP)。如果临床需要,患者接受有效的抗真菌治疗时,VP 分流管可以在感染时植入(B- )。

(四)其他降低颅内压的治疗 甘露醇并无益

处,不常规推荐(A- )。

乙酰唑胺和皮质类固醇(除非 RIS)应避免用于控制颅内压力(A- )。

(五)症状和体征再发 症状和体征再发,重新开始引流(B- )。

再发的患者,治疗 2周后进行腰椎穿刺测定脑脊液压力,以评价病情(B- )。

(六)长期脑脊液压力升高 如果频繁腰椎穿刺引流,脑脊液压力仍持续升高,或症状持续存在,考虑 VP分流术(A- )。

(七)RIS 没有必要改变抗真菌治疗(B- )

轻度的 RIS可以在数天或数周内自愈,无需特殊处理(B- )。

治疗主要并发症,如中枢炎症反应致脑脊液压力升高,可考虑使用皮质类固醇(相当于泼尼松 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),对于中枢神经系统症状和体征严重的患者,可以使用更高剂量的地塞米松。根据经验决定激素的疗程并逐渐减量,一般为 2~6周,但需要个体化。同时给予抗真菌治疗(B- )。

非皮质类固醇抗炎药物和沙利度胺也有使用,但经验太少无法做出推荐(C- )。

(八)大脑隐球菌球 AmBd( $0.7 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,静脉滴注),AmB 脂质体( $3 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,静脉滴注),或 ABLC( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,静脉滴注)联合氟胞嘧啶( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,分 4次口服)治疗至少 6周(B- )。

氟康唑巩固和维持治疗( $400 \sim 800 \text{ mg/d}$ ,口服)治疗 6~18个月(B- )。

辅助治疗包括:皮质类固醇治疗占位效应及水肿(B- )。外科治疗:大的病灶( $> 3 \text{ cm}$ ),可能存在占位效应,需开颅或立体定向治疗减负或(和)完全去除病灶;RIS不能解释病灶变大,应进一步组织活检,明确诊断(B- )。

三、非中枢神经系统隐球菌病的治疗推荐(表 5)

(一)肺部感染(免疫抑制患者) 免疫抑制患者肺部隐球菌病,需作腰椎穿刺以除外脑膜炎。如果存在中枢神经系统感染,诱导治疗的剂量和疗程是不同的,并需要进行颅内压力监测(B- )。

肺炎合并中枢感染或确诊的播散,和(或)重症肺炎(ARDS)的治疗同中枢神经系统感染(B- )。

RIS时发生 ARDS,需要使用皮质类固醇治疗

(B- )。

轻中症患者,无弥漫肺部浸润,无严重的免疫抑制状态,无病原菌播散者,可采用氟康唑 [ $400 \text{ mg}(6 \text{ mg/kg})/\text{d}$ 口服]治疗 6~12个月(B- )。

HM感染患者,接受 HAART,CD4 细胞计数  $> 100$ 个/ $\mu\text{L}$ ,隐球菌抗原效价  $1:512$ 和(或)不再升高,治疗 1年后,考虑停止氟康唑维持治疗(B- )。

手术治疗适用于需明确诊断,或影像学持续异常且抗真菌治疗无效的患者(B- )。

(二)肺部感染(非免疫抑制患者) 轻中症患者,给予氟康唑( $400 \text{ mg/d}$ ,口服)治疗 6~12个月,血清学隐球菌抗原效价持续阳性并非继续治疗的标准(B- )。

重症肺炎治疗与中枢神经系统感染相同(B- )。

没有氟康唑,或氟康唑禁忌,可用伊曲康唑( $200 \text{ mg}$ ,每天 2次,口服),伏立康唑( $200 \text{ mg}$ ,每天 2次,口服),或泊沙康唑( $400 \text{ mg}$ ,每天 2次,口服)治疗(B- )。

手术治疗适用于明确诊断,或影像学持续异常且抗真菌治疗无效的患者(B- )。

肺部隐球菌病且免疫正常的患者,需要进行腰椎穿刺除外无症状中枢神经系统感染。不过,对于无症状仅肺部结节或渗出的患者,无中枢神经系统症状,血清隐球菌抗原效价阴性或很低,可以不进行腰椎穿刺(B- )。

RIS时发生 ARDS,需要使用皮质类固醇治疗(B- )。

(三)非中枢神经系统非肺部隐球菌病 隐球菌血症或播散性隐球菌病(至少 2个非连续部位感染,或隐球菌抗原效价  $1:512$ 高真菌负荷),按中枢神经系统感染治疗(B- )。

如果除外了中枢神经系统感染,没有真菌血症,感染部位局限,没有免疫抑制状态,可以氟康唑 [ $400 \text{ mg}(6 \text{ mg/kg})/\text{d}$ 口服]治疗 6~12个月(B- )。

#### 四、特殊人群的治疗

(一)妊娠妇女 对于播散性感染和中枢神经系统感染,采用 AmBd或 LFAmB,联合或不联合氟胞嘧啶(B- )。氟胞嘧啶为妊娠期 C类药物,因此使用前必须仔细权衡利弊。

表 5 非中枢神经系统隐球菌病治疗方案

患者	初始治疗方案	疗程	证据
免疫抑制患者及免疫正常轻至中度隐球菌肺炎患者	氟康唑 (400 mg/d)	6~12个月	B-
免疫抑制患者 <sup>a</sup> 及免疫正常重症隐球菌肺炎患者	与中枢神经系统感染治疗相同	12个月	B-
非中枢神经系统非肺部隐球菌病			
隐球菌血症	与中枢神经系统感染治疗相同	12个月	B-
除外中枢神经系统感染,无真菌血症,感染部位局限,无免疫抑制状态	氟康唑 (400 mg/d)	6~12个月	B-

<sup>a</sup>需通过腰椎穿刺除外中枢神经系统感染。

分娩后给予氟康唑 (C级),在孕期前 3个月避免使用氟康唑,孕期最后 2个月,需考虑是否有必要在妊娠期使用氟康唑 (B- )。

对于局限和稳定的肺部隐球菌病,密切随访,分娩后给予氟康唑治疗 (B- )。

产后注意防止 RIS发生 (B- )。

(二)儿童 中枢神经系统和播散性感染的诱导和巩固治疗采用 AmBd (1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 静脉滴注)联合氟胞嘧啶 (100 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 分 4次口服)治疗 2周 (非 HIV感染,非移植患者,依据成人方案治疗),序贯氟康唑 (10~12 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 口服)治疗 8周。无法耐受 AmBd的患者,可以使用 AmB 脂质体 (5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>)或 ABLC (5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>) (A- )。

氟康唑维持治疗 (6 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 口服) (A- )。

接受 HAART的患儿,何时终止维持治疗尚无研究资料支持,需要个体化 (C- )。

隐球菌肺炎,使用氟康唑 (6~12 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 口服)治疗 6~12周。

(三)医疗资源贫乏地区 没有氟胞嘧啶的地区,中枢神经系统感染和 (或)播散性感染,诱导治疗 AmBd (1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 静脉滴注)治疗 2周,或 AmBd (0.7 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 静脉滴注)联合氟康唑 (800 mg/d, 口服)治疗 2周,序贯氟康唑 (800 mg/d, 口服)巩固治疗 8周 (A- )。

氟康唑 (200~400 mg/d, 口服)维持治疗,直到免疫状态恢复 (A- )。

没有多烯类的地区,中枢神经系统感染和 (或)播散性感染,诱导治疗氟康唑 (800 mg/d, 口服;更推荐 1 200 mg/d)至少治疗 10周,或直到脑脊液培养结果阴性,序贯氟康唑维持治疗 (200~400 mg/d, 口服) (B- )。

没有多烯类但有氟胞嘧啶的地区,诱导治疗氟康唑 (800 mg/d, 口服;更推荐 1 200 mg/d)联合氟胞嘧

啶 (100 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 分 4次口服)治疗 2~10周,序贯氟康唑维持治疗 (200~400 mg/d, 口服) (B- )。

初始诱导治疗采用氟康唑,可能会发生原发及继发性耐药,建议检测 MIC (B- )。

对于吡咯类耐药的病原菌,给予 AmBd (1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 静脉滴注)直到脑脊液、血液或其他病灶病原菌清除 (B- )。

(四)格特隐球菌感染 格特隐球菌所致的中枢神经系统感染和播散性隐球菌病,诱导、巩固和维持治疗与新生隐球菌相同 (A- )。

格特隐球菌所致真菌球及脑积水,需更密切随访影像学 and 病情变化,治疗原则与新生隐球菌感染相同 (B- )。

肺部隐球菌病 (同新生隐球菌感染):小的单个结节,氟康唑 (400 mg/d, 口服);大的或多发结节,考虑 AmBd联合氟胞嘧啶治疗 4~6周,并根据是否手术治疗,序贯氟康唑 6~18个月 (B- )。

如果占位压迫到重要结构,或是治疗 4周后占位没有缩小,或威胁生命,考虑手术治疗 (B- )。

是否采用干扰素 尚无依据 (C- )。

## 五、注意事项

(一)如果可能,所有的隐球菌脑膜脑炎的患者均应采用多烯类诱导治疗。

(二)颅内压持续升高的患者,应积极诊断、治疗及监测。

(三)治疗过程中或结束后出现症状和体征复发,应仔细鉴别是病情未得到控制 (耐药或并发症),还是 RIS。

(四)播散性隐球菌病或脑膜脑炎的患者,应除外 HIV感染。

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 (3): 291-322.

收稿日期: 2010-02-23