

隐球菌感染诊治专家共识

《中国真菌学杂志》编辑委员会

【关键词】 隐球菌病;诊断;治疗

【中图分类号】 R 756.6 【文献标识码】 B 【文章编号】 1673-3827(2010)02-0065-04

1 简介

隐球菌属在真菌分类学上归入半知菌亚门、芽孢菌纲、隐球酵母目、隐球酵母科,引起人类感染的隐球菌主要是新生隐球菌和格特隐球菌。两种隐球菌的无性繁殖体均为无菌丝的单芽孢酵母样菌,在体外为无荚膜或仅有小荚膜,进入人体内后很快形成厚荚膜,有荚膜的隐球菌菌体直径明显增加,致病力明显增强。

隐球菌可以感染人体的任何组织和脏器,最常见的部位是中枢神经系统,其次为肺部和皮肤。目前,在免疫抑制患者中,隐球菌感染的发病率约为 5%~10%,在 AIDS 患者中,隐球菌的感染率可以高达 30%;而在免疫功能正常的人群中,隐球菌的感染率约为十万分之一左右^[1]。在加拿大曾经发生格特隐球菌感染在正常人群和动物中大流行^[2]。

2 HIV 阴性患者的隐球菌感染治疗方案

2.1 肺隐球菌感染

肺隐球菌感染的临床表现多种多样,从无症状的结节到严重的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。主要表现为咳嗽、咳少量黏液痰或血痰、伴发热,部分患者可出现胸痛、咯血、乏力、盗汗等。临床亦常见慢性隐匿起病的无症状患者,仅在体检时胸部 X 线检查发现,多见于免疫功能正常者。急性重症多见于免疫抑制尤其是 AIDS 患者,临床表现为严重急性下呼吸道感染,有高热、呼吸困难等症状,伴有明显的低氧血症,可发展为急性呼吸衰竭,如不及时诊断和治疗,病死率较高。

肺是隐球菌感染的主要门户,HIV 阴性的免疫抑制患者发展成播散性感染的危险性很高,因此所有发生于免疫抑制患者的隐球菌感染均需治疗。

HIV 阴性的免疫正常的患者中,部分痰培养阳性的患者未经治疗也可自愈。

诊断 确诊主要依靠组织病理检查和病灶内脓液穿刺标本的病原学涂片和培养。通常取自无菌部位如经皮肺组织穿刺活检标本等真菌涂片、培养阳性,有确诊意义;取自痰、咽拭子或支气管肺泡灌洗液的标本涂片或培养阳性,以及血清隐球菌荚膜多糖抗原乳胶凝集试验阳性有临床疑似诊断价值^[3-5]。

肺隐球菌感染患者胸部 X 线及 CT 表现多样,通常分为单发或多发结节块状影、片状浸润影和弥漫混合病变等三种类型^[6]。临床常需与肺癌和肺转移瘤相鉴别。

治疗目标 治愈感染,防止感染播散到中枢神经系统(CNS)。

治疗方案 治疗 HIV 阴性患者隐球菌肺部感染的方案见表 1。不管选择何种方案,所有肺部感染(除无症状、非弥漫性病变的免疫正常宿主,且血清隐球菌抗原阴性或低滴度者外)及肺外隐球菌病的患者均建议进行腰穿检查以排除伴发 CNS 感染的可能。在免疫正常患者中,无症状而肺部标本隐球菌培养阳性的必须严密观察或采用氟康唑,200~400 mg/d,治疗 3~6 个月。有轻到中度症状的免疫正常患者或轻到中度症状的无肺部弥漫性浸润、无其他系统累及的非严重免疫抑制患者采用氟康唑,200~400 mg/d,治疗 6~12 个月。对不能耐受氟康唑的患者,可选用伊曲康唑,200~400 mg/d,治疗 6~12 个月。血清隐球菌抗原持续阳性不能作为维持治疗指标。免疫抑制伴弥散性感染或严重肺炎者治疗同隐球菌中枢神经系统感染。如果不能应用口服唑类药物,或肺隐球菌病较重或呈进行性加重时,推荐使用两性霉素 B,0.4~0.7 mg/(kg·d),总剂量为 1 000~2 000 mg^[3-5,7]。对于肺部病灶局限、而内科治疗效果不佳的患者,可

考虑手术治疗。因剖胸探查或误诊为肿瘤或其他病变行病灶手术切除者,建议术后常规应用抗真菌药治疗,疗程至少 2 个月。

2.2 皮肤隐球菌感染

皮肤隐球菌感染根据感染来源,可以分为原发性和继发性感染两种。继发性隐球菌感染一般预示已经发生播散性隐球菌感染,主要来源于血行播散,提示感染严重。原发性隐球菌感染独立存在,但也可播散到其他部位,发病前大多具有局部外伤史,一般预后较好。皮肤隐球菌感染的皮损多种多样,最常见的为传染性软疣样带有脐凹的损害,还可以表现为溃疡,结节,脓疱,红斑,坏死以及蜂窝组织炎等多种损害^[8]。

诊断 需要综合考虑发病部位,皮损类型,患者的免疫功能,皮肤病理以及真菌学检查的结果。最后确诊依赖于皮损真菌培养发现隐球菌和/或皮损的病理发现有荚膜的孢子。一旦确立为皮肤隐球菌感染,需要进行肺,脑脊液以及血液检查,以区分是原发性还是继发性皮肤感染^[9-10]。

治疗目标 治愈感染,监测感染是否发生播散。

治疗方案 继发性皮肤隐球菌感染需要按照中枢神经系统感染的原则进行治疗。原发性皮肤隐球菌感染的治疗可以采用氟康唑,200~400 mg/d,治疗 1~3 个月。部分病例可以使用两性霉素 B 治疗,必要时可以采用外科手术切除^[8-10]。

2.3 中枢神经系统感染

CNS 感染通常表现为脑膜炎或脑膜脑炎,极少数表现为单个或多个局灶性肿块损害(隐球菌肉芽肿)。中枢神经系统感染的主要临床表现是发热、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)。随着病情进一步进展可能出现脑神经麻痹(听觉、视觉障碍)和视乳头水肿,甚至出现运动、感觉障碍,小脑功能障碍,癫痫发作和痴呆等临床表现。

CNS 感染可伴发肺部或其他播散性感染,但大多数不伴有其他感染的临床表现。不管 CNS 感染是否伴发其他部位感染,其治疗选择是一样的。

诊断 脑脊液真菌涂片、培养和隐球菌乳胶凝集试验结果中的任一个阳性都可以确诊隐球菌中枢神经系统感染。患者的临床症状、体征和脑脊液常规、生化以及影像学检查对诊断具有重要价值。

治疗目标 消除或减轻临床症状,如发热、头痛、精神症状、脑膜刺激征、颅内高压及脑神经异常;治愈感染,清除脑脊液(CSF)中隐球菌;预防 CNS 后遗症,如脑神经瘫痪,听力丧失和失明。

治疗方案 对于非 HIV 相关的隐球菌性脑膜炎治疗的推荐方案(见表 1),与美国感染病学会(IDSA)在 2000 年推出的初步推荐方案^[11]以及 2010 年的更新方案有所不同^[7]。两种方案均建议采取分期治疗的方式进行,在初期的诱导治疗中,联合应用两性霉素 B (0.5~1 mg/(kg·d)) 和氟胞嘧啶 (100 mg/(kg·d)) 作为诱导治疗得到全球专家的广泛认可^[12],氟康唑作为后续治疗也得到

表 1 HIV 阴性患者肺部与中枢神经系统隐球菌感染的抗真菌治疗方案

Tab. 1 Treatment recommendation of CNS and pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients

| 肺部感染 | 中枢神经系统感染 |
|---|---|
| <p>无症状患者</p> <p>密切观察</p> <p>或氟康唑 200~400 mg/d, 3~6 个月</p> <p>轻至中度症状、无其他系统累及患者</p> <p>氟康唑 200~400 mg/d, 6~12 个月</p> <p>或伊曲康唑 200~400 mg/d, 6~12 个月</p> <p>或两性霉素 B 0.5~1 mg/(kg·d), 总剂量 1 000~2 000 mg</p> <p>重度症状患者及严重免疫抑制宿主</p> <p>治疗方案与 CNS 感染相同</p> | <p>诱导治疗</p> <p>两性霉素 B 0.5~1 mg/(kg·d) 联合氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d), 至少 8 周</p> <p>巩固治疗</p> <p>氟康唑 200~400 mg/d, 至少 12 周</p> <p>或伊曲康唑 200~400 mg/d, 至少 12 周</p> <p>美国 IDSA 治疗方案 (2000 年)</p> <p>两性霉素 B 0.7~1 mg/(kg·d) 联合氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d), 2 周; 再续用氟康唑 400 mg/d, 至少 10 周</p> <p>美国 IDSA 治疗方案更新 (2010 年)</p> <p>两性霉素 B 0.7~1 mg/(kg·d) 联合氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d), 至少 4 周; 再续用氟康唑 200 mg/d, 6~12 个月</p> |

了普遍赞同。在诱导治疗时间上,本方案推荐至少 8 周,而与 IDSA 的初步方案以及更新方案均有不同。两种方案在诱导治疗的时间和维持治疗的剂量上存在一定差异(可能与我国两性霉素 B 的使用方法以及剂量有关,即从小剂量开始逐渐增加至有效维持剂量需要一段时间,一般维持剂量也较低),两种方案的有效性还需要大规模临床实验进行验证。鞘内注射两性霉素 B 可以提高抗真菌治疗的疗效,但需要注意避免并发症的发生。

所有患者在治疗期间必须严密监测颅内压,定期进行真菌学指标监测。对于长期应用泼尼松的病例,尽可能减少泼尼松用量(或相当剂量)到 10 mg/d 可提高抗真菌疗效;对于有明显肾脏疾病的免疫正常和免疫抑制患者,在诱导治疗阶段可采用两性霉素 B 脂质体来替代两性霉素 B^[7,13];对于无法耐受氟康唑的患者,可采用伊曲康唑来替代^[11]。绝大部分脑实质的肉芽肿损害对抗真菌治疗反应良好,对于大(>3 cm)而容易切除的肉芽肿可以考虑外科手术治疗。

两性霉素 B 毒副作用很常见,包括恶心、呕吐、畏寒、发热和贫血、低钾血症等,这些症状在各种剂量均可发生;最为严重的毒副作用是肾脏损害,包括血清肌酐升高和肾小管酸中毒。因此,在治疗过程中,必须严密监测血清电解质和肝、肾功能。

2.4 颅内高压的处理

在 HIV 阴性和 HIV 阳性的隐球菌性脑膜炎的患者中,超过 50% 的患者有颅压增高。颅压增高的原因可能有:① CNS 中隐球菌多糖抗原过多或隐球菌的生长使蛛网膜颗粒对 CSF 的重吸收减少。② 脑膜炎症,隐球菌或罕见的 CSF 交通阻塞等导致的脑积水。高颅压是隐球菌性脑膜炎患者死亡和发生各种并发症的一个重要原因^[11]。

积极、有效地控制颅压可以显著减少 HIV 阴性或阳性患者隐球菌脑膜炎的病死率和各种神经系统并发症的发生。处理高颅压的方法有药物治疗(如糖皮质激素、利尿剂、甘露醇等)和脑脊液引流(对于各种顽固性高颅压有效,如通过连续的腰穿间断引流 CSF、腰椎置管引流、脑室腹腔分流)。IDSA2010 版隐球菌感染治疗指南提示,腰穿间断引流 CSF 是目前最为有效、快速的降颅压方法,而药物降颅压的长期效果不明确。腰椎引流术的危险性主要见于极少数伴有肉芽肿损害和阻塞性脑积水的病例。长期的外引流可使患者处于继发细

菌感染的危险,脑室腹腔分流术也可能继发细菌感染,但这并不常见。在进行抗真菌治疗时,分流术通常不会引起隐球菌感染的扩散^[14]。

2.5 真菌学检测的意义

脑脊液墨汁涂片、菌体计数、脑脊液真菌培养、脑脊液和血清的隐球菌荚膜多糖抗原乳胶凝集试验是常用的真菌学检测方法,对于隐球菌脑膜炎的诊断和疗效评定具有重要的意义^[15]。

脑脊液墨汁涂片可以早期、快速诊断隐球菌脑膜炎,但是诊断的特异性和敏感性依赖于检验者的技术水平。墨汁涂片阳性并不表示隐球菌感染没有得到有效控制,部分患者在完成治疗后墨汁涂片仍然阳性,少数患者此类情况可持续 1~2 年。

脑脊液隐球菌菌体计数的逐渐降低是治疗有效的一个重要的指标,但在治疗的过程中菌体计数小幅升高,不一定表示隐球菌感染的加重和复发,需要结合患者的临床症状等进行具体分析。

脑脊液真菌培养是确诊隐球菌脑膜炎的“金标准”,而治疗过程中培养结果转阴较为迅速,并不能依此判断隐球菌已经完全丧失活力。

脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原乳胶凝集试验对隐球菌中枢神经系统感染的诊断具有非常好的敏感性和特异性,在感染治疗的过程中,一般乳胶凝集试验滴度会逐渐降低。但在感染治愈后,许多患者乳胶凝集试验阳性仍可持续相当长时间。在 CNS 感染时,血清抗原滴度常常大于脑脊液的滴度,但这并不提示存在感染的播散。

3 HIV 阳性患者的隐球菌感染治疗方案

3.1 HIV 阳性患者诊疗的主要特点

HIV 阳性患者合并的隐球菌感染,应根据患者的免疫功能情况,注意其在抗真菌治疗方面的一些特点。而在诊断标准,一般的对症处理和检测结果的意义上,HIV 阳性与阴性患者并没有差别。但应注意,AIDS 患者合并的隐球菌性脑膜炎具有如下特点:常呈急性或亚急性起病,常合并隐球菌血症和其他机会感染,病情重。脑脊液中白细胞计数和蛋白质多正常或轻度升高,糖及氯化物正常或轻度降低^[16]。HIV 阳性患者治疗中主要注意事项包括:避免抗真菌治疗与高效联合抗病毒治疗(HAART)药物之间的相互作用;降低或尽可能减少免疫重建综合征发生的风险;治疗时需要观察患者 CD₄⁺T 淋巴细胞计数;除特殊情况外,一般推荐

所有 HIV 感染的病例需终生维持抗真菌治疗以防复发。

3.2 皮肤感染

可选用两性霉素 B + 氟胞嘧啶、氟康唑或伊曲康唑治疗,局部病灶可手术切除后酌情使用抗真菌药。

3.3 肺隐球菌感染

轻到中度病变患者推荐使用氟康唑首剂 400 mg,后改为 200 mg/次,2 次/d;或伊曲康唑首剂 400 mg,后改为 200 mg/次,2 次/d,疗程为 6~12 个月;重症患者或合并中枢感染的患者应按照隐球菌性脑膜炎来进行治疗。

3.4 中枢神经系统感染

抗真菌治疗的方案主要有以下 3 种:①两性霉素 B (0.7~1 mg/(kg·d))联合氟胞嘧啶 (100 mg/(kg·d))诱导治疗 2 周,继用氟康唑 (400 mg/d)治疗至少 10 周,然后氟康唑 200 mg/d,终生维持^[7]。②两性霉素 B (0.7~1 mg/(kg·d))联合氟胞嘧啶 (100 mg/(kg·d))6~10 周,氟康唑 200 mg/d,终生维持。③伏立康唑 (首个 24 h 给予负荷剂量,每 12 h 给药 1 次,每次 6 mg/kg 静脉滴注;之后每 12 h 给药 1 次,每次 4 mg/kg 静脉滴注,2 周后停用伏立康唑,继续使用两性霉素 B + 氟胞嘧啶进行治疗)与两性霉素 B (0.5~0.7 mg/(kg·d))加氟胞嘧啶 (100~150 mg/(kg·d))联合应用 2 周后,停用伏立康唑,联合应用两性霉素 B 和氟胞嘧啶 12 周,后改用氟康唑 200 mg/d,终生维持^[17]。

不论采用何种方案,一般患者均需要终身氟康唑维持治疗,但若患者持续 6 个月以上 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 >200/μL,可以根据患者的具体情况考虑停止抗真菌治疗^[18]。

3.5 抗真菌治疗与 HAART 开始的时机^[19]

若患者 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 ≥350/μL,先针对隐球菌性脑膜炎进行抗真菌治疗,再根据 CD₄⁺T 淋巴细胞计数等综合判断是否开始 HAART,这样也可避免两类药物之间的相互作用。

当患者的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数在 200~350/μL 之间时,先进行抗真菌治疗;治疗过程中 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 <200/μL,则在进行抗真菌治疗满 4 周后开始 HAART;若考虑患者因免疫缺陷使得抗真菌治疗满 8 周后疗效仍不明显,也可开始 HAART 以重建其免疫功能。

当患者的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数在 50~200/

μL 之间时,原则上先针对隐球菌性脑膜炎进行抗真菌治疗 4 周,4 周后若患者的一般情况稳定可启动 HAART。

当患者的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 <50/μL,虽然患者急需开始 HAART,但是原则上仍不建议抗真菌和 HAART 同时开始。若患者的病情危重,可考虑在抗隐球菌治疗开始 2 周后启动 HAART;若患者经抗真菌及对症治疗后病情稳定,仍以 4 周后开始 HAART 为原则。

参加本共识制定专家:翁心华、朱利平(复旦大学附属华山医院)、温海、朱元杰(第二军医大学附属长征医院)、卢洪洲(上海市公共卫生临床中心)、何礼贤、王葆青、李华茵(复旦大学附属中山医院)。

本共识经过以上专家讨论制定,并在全国首届隐球菌与隐球菌病学术会议上通过。

参 考 文 献

- [1] Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans* [J]. Clin Microbiol Rev, 1995, 8:515-548.
- [2] James A, Fraser Steven S, Giles Emily C, et al. Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak [J]. Nature, 2005, 437:1360-1364.
- [3] Huston SM, Mody CH. Cryptococcosis: an emerging respiratory mycosis [J]. Clin Chest Med, 2009, 30(2):253-264.
- [4] Shirley RM, Baddley JW. Cryptococcal lung disease [J]. Curr Opin Pulm Med, 2009, 15(3):254-260.
- [5] Yamada H, Kotaki H, Takahashi T. Recommendations for the treatment of fungal pneumonias [J]. Expert Opin Pharmacother, 2003, 4(8):1241-1258.
- [6] Chang WC, Tzao C, Hsu HH, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients [J]. Chest, 2006, 129(2):333-340.
- [7] 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.
- [8] Neuville S, Dromer F, Morin O, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity [J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(3):337-347.
- [9] John C Christianson, William Engber, David Andes. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts [J]. Med Mycol, 2003, 41:180-188.
- [10] Revenga F, Paricio JF, Merino FJ. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host: case report and review of the literature [J]. Dermatology, 2002, 204(2):145-149.

(下转第 86 页)

[4] Neely AN, Orloff MM. Survival of some medical important fungi on hospital fabrics and plastics [J]. J Clin Microbiol, 2001, 39 (9): 3360-3361.

[5] Neely AN, Maley MP. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastics [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38 (2): 724-726.

[6] Neely AN. A survey of gram-negative bacteria survival in hospital fabrics and plastics [J]. J Burn Care Rehabil, 2000, 21 (6): 523-527.

[7] 王家俊. 临床真菌检验 [M]. 第一版. 上海: 上海医科大学出版社, 1995: 7-8.

[收稿日期] 2009-07-31

[本文编辑] 施 慧

(上接第 68 页)

[11] Saag MS, Grayb-ll RJ, Larsen RA, et al. Practice guideline for the management of cryptococcal disease [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(4): 710-718.

[12] Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, et al. For the French Cryptococcosis Study Group (2008) Major Role for Amphotericin B Flucytosine Combination in Severe Cryptococcosis [J]. PLoS ONE, 3(8): e2870.

[13] Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* infection [J]. Transplantation, 2005, 80: 1033-1039.

[14] Pappas PG. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure [J]. Clin Infect Dis, 2005, 40: 480-482.

[15] 朱元杰, 张俊勇, 顾菊林, 等. 非艾滋病患者隐球菌脑膜炎治疗与随访过程中真菌学指标分析 [J]. 中华传染病杂志, 2009, 27(9): 29-31.

[16] 沈银忠, 齐唐凯, 张仁芳, 等. 艾滋病合并隐球菌脑膜炎的临床特点及预后 [J]. 中华传染病杂志, 2009, 27(1): 45-47.

[17] 沈银忠, 卢洪洲, 齐唐凯, 等. 两性霉素 B 联合氟胞嘧啶与伏立康唑治疗艾滋病合并隐球菌脑膜炎的临床回顾性研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2009, 4(6): 338-342.

[18] 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 [J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(10): 1329-1331.

[19] 卢洪洲, 郑毓芳, 沈银忠. 艾滋病合并隐球菌性脑膜炎的治疗原则初探 [J]. 中国真菌学杂志, 2008, 3(4): 193-196.

[收稿日期] 2010-02-10

[本文编辑] 朱元杰