

• 专家共识 •

艾滋病合并侵袭性真菌病诊治专家共识



中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组

通信作者: 卢洪洲, 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心感染与免疫科 201508, Email: luhongzhou@fudan.edu.cn; 沈银忠, 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心感染与免疫科 201508, Email: shenyinzhong@shphc.org.cn

【关键词】 HIV 感染; 获得性免疫缺陷综合征; 侵袭性真菌病; 诊断; 治疗; 共识
基金项目: 上海市科学技术委员会医学引导类科技支撑项目(17411969600); 国家“十三五”传染病重大专项(2017ZX10202101); 上海市重点专科传染病项目; 复旦大学“明日之星”名医培育工程项目
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.04.002

Expert consensus on diagnosis and treatment of HIV infection combined with invasive fungal diseases
AIDS Professional Group, Society of Propical Diseases and Parasitology of Chinese Medical Association
Corresponding authors: Lu Hongzhou, Department of Infection and Immunity, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China, Email: luhongzhou@fudan.edu.cn; Shen Yinzong, Department of Infection and Immunity, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China, Email: shenyinzhong@shphc.org.cn
【Key words】 HIV infection; Acquired immunodeficiency syndrome; Invasive fungal diseases; Diagnosis; Treatment; Consensus
Fund programs: The Guidance and Support Medical Project of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (17411969600); National Major Science and Technology Project during the Thirteenth Five – year Plan Period (2017ZX10202101); Shanghai Municipal Key Clinical Specialty; "Tomorrow Star" Clinicians Cultivation Project of Fudan University
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.04.002

艾滋病是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染所致的以机体免疫功能受损为主要特征的一种传染病,主要表现为各种机会性感染和肿瘤。侵袭性真菌病(Invasive fungal disease, IFD)是指真菌侵入人体后在包括血液在内的人体各组织中生长繁殖而导致的以炎症反应、组织损害和器官功能障碍等病理生理改变为特征性疾病。IFD 常是 HIV 感染进入艾滋病期的重要表现, HIV 感染不仅给 IFD 的诊治带来挑战,还增加了患者死亡的风险。近年来随着 HIV 筛查不断普及,我国艾滋病新报告的患者数仍呈增长趋势,且很多患者在 HIV 感染得到确诊时已处于艾滋病期,患者免疫功能高度抑制^[1], IFD 发生的风险高。尽管抗反转录病毒治疗(Antiretroviral therapy, ART)在临床的广泛应用改变了艾滋病机会性感染

的流行病学特点和疾病谱,但 IFD 仍是艾滋病患者常见的机会感染和死亡原因^[2-4]。艾滋病患者存在明显的免疫缺陷,其合并 IFD 的诊治思维和策略也有其自身特点, IFD 的诊断和治疗相较于一般人群也更为复杂和困难。为了进一步规范艾滋病合并 IFD 的诊治,中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组组织国内感染病学和真菌学专家编写了此专家共识,本共识参考了“中国艾滋病诊疗指南(2018 版)”^[5]、“美国感染病学会艾滋病及其机会性感染诊疗指南(2019 版)”^[6],以及国内外其他真菌感染相关指南中的相关内容,重点突出我国艾滋病合并 IFD 的流行现状和诊治实践。本共识将随着艾滋病合并 IFD 流行病学的变迁,以及临床与基础研究的进步而定期更新。

1 艾滋病合并 IFD 的流行病学

在 ART 应用之前, IFD 是艾滋病患者就诊、住院和死亡的重要原因。国内研究发现,在住院艾滋

引用格式: 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 艾滋病合并侵袭性真菌病诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(4): 253-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.04.002.

病患者中, IFD 的发生率为 41.2%, 病死率高达 22.9%^[7]。ART 的广泛应用改变了艾滋病患者的预后, 也改变了其机会性感染的流行状况。据近年我国的报道, 住院艾滋病患者中真菌感染率为 17.5%~36.6%^[8-11]。ART 被认为是艾滋病人中机会性感染的保护性因素, 但在接受 ART 的患者中, 由于存在诸多影响患者免疫重建的因素, 如依从性差、药物不良反应以及 HIV 耐药性等, 这部分患者中 IFD 仍很多见。

IFD 多发生于免疫功能高度抑制的艾滋病患者。研究发现, $CD4^+$ T 淋巴细胞 ($CD4^+$ T 细胞) 计数 <200 个/ μL 的患者合并 IFD 的发生率明显高于 $CD4^+$ T 细胞计数 ≥ 200 个/ μL 的患者, 且 IFD 主要发生于 $CD4^+$ T 细胞计数 <100 个/ μL 的患者^[9,12], 艾滋病合并 IFD 的患者也因此常同时伴有多种机会性感染或肿瘤。

几乎所有已发现的致病性真菌均可在艾滋病患者中引起 IFD。艾滋病患者中 IFD 多由条件致病性真菌引起, 最多见的病原菌为念珠菌、肺孢子菌、隐球菌、马尔尼菲篮状菌和曲菌。艾滋病患者 IFD 的疾病谱在气候与地理环境不同的地区存在差异。近年来, 一些地方性真菌病在非流行区也有报道, 一些相对较少见的 IFD 有增多趋势^[13-15]。随着抗真菌药物在农业、医疗及各种环境中的广泛使用, 真菌面临的环境选择压力不断增大, 促使其发生耐药突变等适应性进化。同时, 对真菌易感的免疫缺陷人群的增加, 环境变化, 经济全球化等因素促使新发以及耐药致病真菌的不断涌现^[16]。耳念珠菌 (*Candida auris*) 因其较高的院内传播能力、对主要抗真菌药物的耐药潜质、较高的误检率及高致死性, 被认为是“全球新发威胁”之一。截至 2019 年 5 月, 已有分布于 6 个洲 34 个国家, 包括中国报道了耳念珠菌感染病例^[17], 感染者大多为免疫功能低下的患者, 其中不乏 HIV 感染者。对于 HIV 感染者, 浅部真菌, 如念珠菌、皮肤癣菌和马拉色菌, 也可能会引起系统性或深部组织感染, 但多见于合并有中性粒细胞缺乏、糖尿病等其他免疫抑制因素的 HIV 感染者^[18-21]。

2 艾滋病合并 IFD 的诊断

欧洲癌症/侵袭性真菌感染研究治疗协作组和美国国立过敏和传染病研究所真菌学组 (EORTC/MSG) 共同制订的 IFD 诊断标准^[22]是广泛用于 IFD 相关药物临床试验和流行病学的诊断标准。虽然该诊断体系用于临床存在诸多问题, 但在包括艾

滋病患者在内的高危患者中仍不失为重要的参考。该体系将 IFD 的诊断分为三个级别: (1) 确诊 (Proven), 需在无菌组织或血液中检出真菌成分; (2) 拟诊 (Probable), 即在患者有易感因素、存在临床表现的基础上, 找到可直接或间接证明侵袭性真菌存在的证据; (3) 疑诊 (Possible), 仅有患者的易感因素和临床表现, 而无微生物学证据。

IFD 非侵入性诊断方法一般包括影像学检测和抗原、抗体检测, 以及分子诊断技术。艾滋病患者的特异性免疫应答受损, 抗体滴度低, 抗体检测假阴性率高; 1,3- β -D-葡聚糖检测 (G 试验)、半乳糖甘露聚糖检测 (GM 试验) 等抗原检测是该人群较为常用的血清学检测方法, 但是有诸多导致假阳性的因素, 如不同真菌间的交叉反应、药物和合并症的影响, 需注意排除^[23-25]。随着分子诊断技术的发展、实验室操作流程的规范, PCR、MALDI-TOF-MS、T2 *Candida* 等病原学检测方法将被纳入 IFD 诊断体系^[26-29]。联合多种病原检测方法, 如 G 试验联合 GM 试验、抗原检测联合抗体检测、抗原检测联合 PCR, 可显著提升诊断的敏感性和特异性^[30-31]。影像学也是诊断 IFD 的常用方法, 但是艾滋病患者真菌感染灶的影像学表现常不典型, 临床上应注意鉴别。需要注意的是, 用于普通人群真菌诊断技术的敏感性和特异性尚未在 HIV 人群中进行广泛深入的研究, 临床实践中对检验结果解读时应考虑到这一因素。

对于艾滋病患者 IFD 的诊断, 检测技术的可靠性仅仅是一方面, 更大的挑战在于临床医师对 IFD 认识和警惕性有限: 免疫功能低下, IFD 临床表现不典型, 免疫反应导致的临床表现常在艾滋病患者中缺如, 常局限于单个病灶的真菌感染在艾滋病患者常发展为播散性感染; 常合并多种机会性感染, 掩盖了真菌感染的症状和体征, 从而造成漏诊; 真菌感染的表现和其他机会性感染类似, 造成误诊。播散性感染常表现为血象改变、肝脾及淋巴结肿大、发热、皮疹等。IFD 常发生于免疫高度抑制的患者, $CD4^+$ T 细胞计数常 <100 个/ μL ^[7]。对于 $CD4^+$ T 细胞计数极低 (<50 个/ μL) 的患者, 应警惕发生 IFD 的可能。还应注意患者有无其他真菌感染的易感因素, 如使用免疫抑制剂、粒细胞缺乏和糖尿病等。患者的职业、居住地等对诊断也有一定的参考价值, 临床上应注意询问相关情况。艾滋病患者 IFD 的疾病谱有其特点, 艾滋病患者中常见, 在首次确诊艾滋病的患者中最常见的真菌感染是口咽和食管念珠菌感染、肺孢子菌肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*, PCP)、

隐球菌脑膜炎 (Cryptococcal meningitis, CM)、马尔尼菲篮状菌病等^[32]。在某些地区,需关注一些地方性真菌病,如球孢子菌病和副球孢子菌病的流行;此外也应注意 IFD 流行病学的变化趋势以及院内感染的情况。

推荐意见:

1. 艾滋病患者 IFD 的疾病谱和临床表现具有自身特点,不能将普通人群 IFD 的诊断方法和思维简单地套用于艾滋病患者,诊断技术的敏感性和特异性需在 HIV 人群中作进一步的研究和评价。

2. 应结合患者的免疫状态、易感因素、微生物因素和临床表现对 IFD 进行分层诊断。

3. 在无法获取组织病理学检查结果时,应联合使用多种非侵入性诊断方法。

4. 对于免疫高度抑制的艾滋病患者应警惕 IFD 的可能性,艾滋病患者 IFD 常表现为播散性感染,病原体具有多样性,注意排除同时合并其他机会性感染的可能。

3 艾滋病合并 IFD 的治疗

ART 是艾滋病最重要的治疗措施,不论患者是否合并机会性感染或肿瘤,均应尽早给予 ART (结核性脑膜炎和 CM 除外)^[5]。尽早给予 ART 有助于提高抗真菌疗效并减少 IFD 复发,但由于抗真菌药物与 ART 药物间相互作用复杂,应根据各药物药代动力学/药效动力学 (PK/PD) 的特点和真菌的特性,选择毒性小、效果好的方案。治疗时需监测用药效果、药物不良反应,有时需监测相关药物的血药浓度和病灶分离真菌的耐药情况,必要时调整 ART 方案和抗真菌药物^[32]。

初治患者的 ART 方案应包含 2 种核苷类反转录酶抑制剂 (NRTIs) 作为骨干药物,并联合第三类药物治疗。我国艾滋病诊疗指南 (2018 版)^[5] 推荐的骨干药物组合有替诺福韦 (或丙酚替诺福韦或阿巴卡韦) + 拉米夫定 (或恩曲他滨)。第三类药物可以为非核苷类反转录酶抑制剂 (NNRTIs) 或整合酶抑制剂 (INSTIs) 或含增强剂 (利托那韦或考比司他) 的蛋白酶抑制剂 (PIs); 推荐的第三类药物有依非韦伦、利匹韦林、洛匹那韦/利托那韦、多替拉韦和拉替拉韦,此外也可使用达芦那韦/考比司他,还可使用含 INSTIs 的单片复合制剂^[33]。

临床常用系统性抗真菌药物主要有两性霉素 B (Amphotericin B, AMB)、三唑类、棘白菌素类和氟胞嘧啶 (5-fluorocytosine, 5-FC)。AMB 抗菌谱广,但有

肾毒性、低钾低镁血症和骨髓抑制等较为严重的不良反应,其注射剂型包括脱胆酸盐普通制剂和含脂制剂,后者较前者的肾毒性和药物输注不良反应少。三唑类药物抑制真菌细胞膜重要成分麦角甾醇的合成,由于其安全、高效、广谱的特性,被广泛应用于真菌感染的治疗和预防。氟康唑主要对包括白念珠菌、隐球菌在内的酵母菌有效,对丝状真菌及光滑念珠菌、克柔念珠菌等非白念珠菌作用有限。此外临床上不断出现的氟康唑耐药菌株也限制了其应用。新一代三唑类抗真菌药物主要包括伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和艾沙康唑,其抗菌活性和抗菌谱均有所增强和扩展。伏立康唑为治疗曲霉的一线药物,对光滑念珠菌、克柔念珠菌等非白念珠菌也有效;伊曲康唑可作用于酵母菌和丝状真菌;泊沙康唑和艾沙康唑对毛霉目真菌有效,是三唑类药物中抗菌谱最广的品种。伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑在使用时应监测血药浓度。棘白菌素类药物抑制真菌细胞壁的合成,尤其适合用于中性粒细胞减少的患者。常见品种包括卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净,其抗菌谱类似,对念珠菌和曲霉有强大的抗菌作用。较低的肝、肾毒性和较少的药物间相互作用是该类药物的主要优势。

选择和调整治疗 IFD 的药物常需参考体外药敏试验 (表 1)。临床实验室对药敏试验结果的判定可参考美国临床实验室标准化研究所 (CLSI) 和欧洲药敏试验委员会 (EUCAST) 制定的敏感性折点。对于深部无菌组织中分离出的酵母菌,除光滑念珠菌等少数真菌需要常规检测耐药性外,多数情况下依据初始治疗的效果决定是否行药敏测试。对于丝状真菌,虽然不推荐常规检测其耐药情况,但由于其对三唑类棘白菌素类药物的敏感性有所差异,药敏试验可优化药物的选择。需要注意的是,由于存在宿主免疫力、药代动力学、药效动力学和药物间相互作用等因素的干扰,体外药敏试验结果并不能完全代表其在人体内的效果,临床上还需密切观察病情来综合判断疗效。

抗真菌药物中除氟康唑以外的三唑类药物均易与 ART 药物发生相互作用 (表 2), 主要与依非韦伦、PIs 相互作用明显,若患者原 ART 方案中包含这些药物,可选择 INSTIs 中的拉替拉韦、多替拉韦作为替代。氟康唑与奈韦拉平合用时肝毒性增加,建议将奈韦拉平更换为依非韦伦、利匹韦林、拉替拉韦或多替拉韦等药物。依非韦伦、增效剂 (利托那韦、考比司他) 与抗真菌药物间相互作用多见。INSTIs

中的拉替拉韦、多替拉韦较少与抗真菌药物发生药物间相互作用。在抗真菌治疗方案调整或疗程结束后,尽量继续使用原 ART 方案,避免频繁更换 ART 药物。更多的药物间相互作用可参考美国卫生与公众服务部(DHHS)的《成人及青少年 HIV 感染者抗反转录病毒药物使用指南》^[33]。

表 1 侵袭性真菌感染的药物敏感性试验条件及检测药物

药敏检测情景	检出菌	检测药物
常规	光滑念珠菌	氟康唑、伏立康唑、棘白菌素
	曾暴露于棘白菌素的非光滑念珠菌,近平滑念珠菌	棘白菌素
	非念珠菌的酵母菌	氟康唑
	耐药模式尚未明确的不常见的真菌	各类抗真菌药物
初始治疗效果不佳	非光滑念珠菌	棘白菌素
	念珠菌	两性霉素 B、氟胞嘧啶、氟康唑、伏立康唑、棘白菌素
	新生隐球菌	氟康唑、两性霉素 B、氟胞嘧啶
	曲霉	两性霉素 B、泊沙康唑、伊曲康唑、伏立康唑
	光滑念珠菌	氟康唑、伏立康唑、两性霉素 B、棘白菌素
	耳念珠菌	氟康唑、伏立康唑、两性霉素 B、棘白菌素
	克柔念珠菌	两性霉素 B
	葡萄牙念珠菌	两性霉素 B
	褶皱念珠菌	两性霉素 B、氟康唑
	念珠菌属(致心内膜炎)	氟胞嘧啶

表 2 三唑类抗真菌药物与抗病毒药物之间的相互作用^[33-34]

	氟康唑 (Fluconazole)	伊曲康唑 (Itraconazole)	伏立康唑 (Voriconazole)	泊沙康唑 (Posaconazole)	艾沙康唑 (Isavuconazole)
依非韦伦 (Efavirenz)	无明显相互作用,可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	合用时伊曲康唑血药浓度明显降低,不宜合用	合用时伏立康唑的 AUC 下降而依非韦伦的 AUC 升高。合用时应调整药物剂量:将伏立康唑的维持剂量从 200 mg,2 次/d 增加至 400 mg,2 次/d;将依非韦伦的剂量从 600 mg,1 次/d 降低至 300 mg,1 次/d。短期合用(如使用几天)无需调整二者的剂量	不建议合用,必要时应进行血药浓度监测以指导药物剂量的调整	合用时艾沙康唑血药浓度明显降低,不宜合用
奈韦拉平 (Nevirapine)	合用时奈韦拉平血药浓度升高而氟康唑血药浓度不受影响。合用时应慎重,需严密监测奈韦拉平的不良反应	合用时伊曲康唑血药浓度下降而奈韦拉平血药浓度不受影响。合用时应调整伊曲康唑的剂量,如有可能应监测其血药浓度	合用时伏立康唑的 AUC 下降而奈韦拉平的 AUC 升高,二者不宜合用。如合用应注意监测血药浓度以调整剂量。注意监测伏立康唑的疗效和奈韦拉平的不良反应	合用时泊沙康唑血药浓度无明显变化而奈韦拉平的血药浓度升高。合用时应注意监测奈韦拉平的不良反应	合用时奈韦拉平血药浓度可能降低,如合用应监测血药浓度以调整剂量
依曲韦林 (Etravirine)	合用时依曲韦林的血药浓度升高,氟康唑血药浓度不受影响,可合用。联合应用时各自使用标准剂量。注意监测依曲韦林的不良反应	合用时伊曲康唑血药浓度可能降低,而依曲韦林的血药浓度可能升高。合用时应调整伊曲康唑的剂量。如有可能应对二者进行血药浓度监测	可以合用,无需剂量调整。注意监测二者的不良反应	合用时泊沙康唑血药浓度无明显变化,而依曲韦林的血药浓度升高。合用时应注意监测依曲韦林的不良反应	合用时艾沙康唑血药浓度明显降低,不宜合用

续表 2

	氟康唑 (Fluconazole)	伊曲康唑 (Itraconazole)	伏立康唑 (Voriconazole)	泊沙康唑 (Posaconazole)	艾沙康唑 (Isavuconazole)
利匹韦林 (Rilpivirine)	两者合用时利匹韦林血药浓度可能升高,但无需调整剂量。注意监测抗真菌药物的疗效	两者合用时利匹韦林血药浓度可能升高,但无需调整剂量。注意监测抗真菌药物的疗效	两者合用时利匹韦林血药浓度可能升高,但无需调整剂量。注意监测抗真菌药物的疗效	两者合用时利匹韦林血药浓度可能升高,但无需调整剂量。注意监测抗真菌药物的疗效	两者合用时利匹韦林血药浓度可能升高,但无需调整剂量
多拉韦林 (Doravirine)	合用时多拉韦林浓度升高,但无需调整剂量	合用时多拉韦林浓度升高,但无需调整剂量	合用时多拉韦林浓度升高,但无需调整剂量	合用时多拉韦林浓度升高,但无需调整剂量	理论上合用时两者浓度均可升高
洛匹那韦/ 利托那韦 (Lopinavir/ ritonavir)	无明显相互作用,可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	合用时伊曲康唑血药浓度升高而洛匹那韦/利托那韦的血药浓度不受影响。合用时伊曲康唑每日用量不宜超过 200 mg	短期合用使得伏立康唑血药浓度升高而长期合用时使得伏立康唑血药浓度下降。二者不宜合用	合用时泊沙康唑血药浓度无明显变化,而依曲韦林的血药浓度可能升高。合用时应注意监测洛匹那韦/利托那韦的不良反应	合用时艾沙康唑血药浓度升高。无需调整剂量,但应注意监测艾沙康唑的不良反应
阿扎那韦 (Atazanavir)	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	合用时二者血药浓度均可能升高。注意监测二者的不良反应	短期合用使得伏立康唑血药浓度升高而长期合用时使得伏立康唑血药浓度下降。二者不宜合用	合用时阿扎那韦的 AUC 升高,但不建议调整剂量,合用时应注意监测阿扎那韦的不良反应。必要时应监测血药浓度	合用艾沙康唑血药浓度可能升高,阿扎那韦血药浓度可能改变。不建议调整剂量。需监测艾沙康唑血药浓度和阿扎那韦的不良反应
达芦那韦 (Darunavir)	合用时二者血药浓度均升高,合用时注意监测二者的不良反应	合用时二者血药浓度均升高。合用时伊曲康唑每日用量不宜超过 200 mg	短期合用使得伏立康唑血药浓度升高而长期合用时使得伏立康唑血药浓度下降。二者不宜合用	合用时泊沙康唑血药浓度无明显变化,而达芦那韦的血药浓度可能升高。合用时应注意监测达芦那韦的不良反应	达芦那韦血药浓度可能升高,合用时需注意监测达芦那韦血药浓度和不良反应
达芦那韦/ 考比司他 (Darunavir/ cobicistat)	合用时二者血药浓度均可升高,注意监测两者的血药浓度和不良反应	合用时二者血药浓度均可升高,注意监测两者的血药浓度和不良反应。合用时伊曲康唑每日用量不宜超过 200 mg	合用时达芦那韦/考比司他血药浓度显著升高,尽量避免合用	合用时二者血药浓度均可升高,注意监测泊沙康唑的血药浓度和不良反应	合用时二者血药浓度均可升高,注意监测两者的血药浓度和不良反应
拉替拉韦 (Raltegravir)	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量
多替拉韦 (Dolutegravir)	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	可能增加两者的血药浓度,合用时应监测两者血药浓度和不良反应
艾维雷韦/ 考比司他 (Elvitegravir/ cobicistat, EVG/C)	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量,氟康唑的浓度可能会升高,临床注意观察	伊曲康唑浓度升高,EVG/C 浓度可能升高,合用时伊曲康唑每日用量不宜超过 200mg,注意监测其血药浓度	伏立康唑浓度升高,EVG/C 浓度可能升高,二者不宜合用,如合用,则注意监测伏立康唑血药浓度并调整剂量	泊沙康唑浓度可能升高,EVG/C 浓度可能升高,如合用,则注意监测泊沙康唑血药浓度	合用时三药血药浓度均升高。如合用,则注意监测血药浓度和不良反应
马拉维若 (Maraviroc)	合用时马拉维若血药浓度升高。合用时马拉维若如仍使用标准剂量则需谨慎	合用时马拉维若血药浓度升高。如同时与蛋白酶抑制剂合用,马拉维若的剂量应减少 50%	合用时马拉维若血药浓度升高。如马拉维若仍使用标准剂量,则应注意监测其不良反应	合用时马拉维若血药浓度升高。如同时与蛋白酶抑制剂合用,马拉维若的剂量应减少 50%	合用时马拉维若血药浓度升高。合用时马拉维若剂量减半
BIC (Bictegravir)	可以合用,联合应用时各自使用标准剂量	合用时 BIC 血药浓度可能升高。合用时需监测血药浓度和 BIC 相关不良反应	合用时 BIC 血药浓度可能升高。合用时需监测血药浓度和 BIC 相关不良反应	合用时 BIC 血药浓度可能升高。合用时需监测血药浓度和 BIC 相关不良反应	合用时 BIC 血药浓度可能升高。合用时需监测血药浓度和 BIC 相关不良反应
CAB (Cabotegravir)	理论上无明显药物间相互作用	理论上无明显药物间相互作用	理论上无明显药物间相互作用	理论上无明显药物间相互作用	理论上无明显药物间相互作用

注:AUC. 药时曲线下面积

IFD 患者治愈或完成治疗疗程后,临床上应根据艾滋病患者的免疫状况、药物间相互作用及药物不良反应等情况决定患者是否需接受维持抗真菌治疗(二级预防用药)。在抗 HIV 治疗后机体免疫功能得到重建后,可考虑终止维持治疗^[32, 34]。

为预防某些 IFD,对于免疫功能极低的患者可考虑给予预防性抗真菌治疗(一级预防),但有增加真菌耐药性产生的风险,临床上应根据患者免疫状态、药物间相互作用及真菌耐药性等决定是否给予预防性用药^[32, 34]。

推荐意见:

5. 除 CM 以外,艾滋病合并 IFD 的患者应在初步控制真菌感染后尽早开始 ART,建议抗真菌治疗后 2 周内启动 ART。

6. 选择和调整抗 IFD 的药物需参考体外药敏检测结果。

7. 制定抗真菌方案和启动 ART 时,应特别注意药物之间相互作用的问题,必要时应密切监测抗真菌药物和(或)抗病毒药物的血药浓度。

8. IFD 患者治愈或完成治疗疗程后,应根据患者免疫状态、药物间相互作用及药物不良反应等情况决定患者是否需接受维持抗真菌治疗(二级预防用药)。

9. 为预防某些 IFD,应根据患者免疫状态、药物间相互作用及真菌耐药性等来决定是否对于免疫功能极低的患者给予预防性抗真菌治疗(一级预防)。

4 艾滋病患者常见 IFD 的诊治

4.1 PCP 的诊治 PCP 是由耶氏肺孢子菌(*Pneumocystis jiroveci*)引起的肺部感染性疾病。肺孢子菌由于不能在传统真菌培养基上生长,细胞壁不含有真菌常有的麦角固醇而含有胆固醇,且诸如复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)等药物对其有抑制和杀灭作用,故以往被归属于原虫。基于其核糖体 RNA 及其他基因序列、细胞壁的组成以及关键酶的结构,目前认为肺孢子菌属于真菌门^[35],因此 PCP 现在被认为是一种 IFD。肺孢子菌也可引起肺外感染,但极少见。

PCP 在艾滋病患者中极为常见,也是患者死亡的重要原因。ART 的应用及对 PCP 的预防用药使 PCP 的发生率明显下降。在 ART 普遍使用之前,美国 HIV 感染者中 PCP 发病率为 29.9%,而在 ART 普遍使用的 2003 至 2007 年,PCP 发病率仅为 3.9%^[36]。90% 的 PCP 发生于 CD4⁺ T 细胞计数 <

200 个/ μ L 的患者中。但是欧洲一项 HIV 感染者队列研究表明,CD4⁺ T 细胞计数为 100 ~ 200 个/ μ L 者不使用预防性抗肺孢子菌药物时,出现 PCP 的风险极低^[37]。

PCP 患者主要表现为发热、干咳、进行性呼吸困难及低氧血症,其他表现为寒颤、胸痛、体质量下降等,常合并口腔念珠菌感染。患者自觉症状较重而肺部体征少。疾病初期胸部平片可完全正常,后逐渐出现双侧弥漫性间质性病变或肺泡浸润。高分辨率 CT 可表现为斑片状或结节状磨玻璃影,其阴性结果可基本排除 PCP。

在诱导痰、胸腔积液、支气管肺泡灌洗液或肺活组织检查中找到肺孢子菌的包囊或滋养体可确诊,但临床上病原检出率极低,可能与标本的采集、染色方法的选用有关。患者自主产生的痰液,其镜检敏感性较低,应避免使用,而应使用高渗盐水诱导痰。肺泡灌洗液镜检的敏感性较高,根据影像学异常部位定位相应肺叶进行灌洗可进一步提高检出率^[38],在患者耐受支气管镜检查时可选择。对机械通气患者,也可送检吸出物。常用的传统染色方法有吉姆萨染色、甲苯胺蓝染色、六胺银染色,六胺银染色可见包囊特征性的弧括号结构。但是传统的方法基于形态学,易与其他真菌和细胞碎片相混淆,且其检出率依赖于操作人员的技术、菌量和标本的质量。免疫荧光技术及核酸检测技术已应用于 PCP 诊断中。免疫荧光染色可提高检出率,有条件的单位可选择使用。PCR 敏感性高,但有一定假阳性率,且不能准确区分定植和感染。虽然肺孢子菌定植者发生 PCP 的风险较高,但目前无充分证据支持此类人群应接受预防性抗 PCP 治疗。定量 PCR 可用于估测病菌负荷及预后。血清 1,3- β -D 葡聚糖 > 80 pg/mL 可用于支持 PCP 诊断,但除隐球菌、接合菌外的众多真菌,如念珠菌、组织胞浆菌、曲菌等感染时也可升高,应注意鉴别诊断和判断有无合并感染。PCR 和 G 试验同时阳性有较高的参考价值。PCP 患者血乳酸脱氢酶(LDH)常 > 5 000 mg/L。

治疗 PCP 首选 TMP-SMZ, 9 ~ 12 片/d(TMP 15 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, SMZ 100 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹),口服,疗程为 3 周。病情严重时可考虑静脉使用相应剂量的药物。PCP 常进行性加重而出现呼吸衰竭,对于临床表现和影像学符合 PCP 表现的患者,需尽早经验性给予 TMP-SMZ 治疗,而不应等待病原检测结果,同时应密切监测疾病并积极寻求确诊。由于包囊可在药物使用后数天至数周内持续存在,经验

性治疗并不影响病原体的检出。对于治疗效果不佳的患者,需注意诊断是否正确。此外,肺孢子菌对 TMP-SMZ 耐药也是治疗效果不佳的原因之一(尽管耐药率极低)。对于不能耐受 TMP-SMZ 的患者,可考虑用喷他脒、伯氨喹、克林霉素等药物替代,但抗 PCP 疗效均不及 TMP-SMZ,通常情况下不应随意替换。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏的患者应避免使用磺胺类药物和伯氨喹。近年来有使用卡泊芬净治疗 PCP 的报道^[39-42],目前认为不应单独使用卡泊芬净来治疗 PCP(尤其是在重症患者中),其很难完全清除肺孢子菌,停药后易导致 PCP 复发,临床上常用于 PCP 的辅助治疗,其治疗 PCP 中的价值尚待进一步研究。尽早 ART 有利于疾病恢复,应在抗 PCP 治疗 2 周内启动 ART。对于吸入空气时 $PO_2 < 70$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),或肺泡-动脉氧分压差 > 35 mmHg 者,应尽早(通常是 72 h 内)开始使用糖皮质激素泼尼松^[42]:第 1~5 天,2 次/d,40 mg/次,口服;第 6~10 天,1 次/d,40 mg/次,口服;第 11~21 天,1 次/d,20 mg/次,口服。

PCP 的预防^[6]: HIV 感染者无论是否既往有 PCP 病史, $CD4^+$ T 细胞计数 < 100 个/ μ L 时,或 $CD4^+$ T 细胞在 $100 \sim 200$ 个/ μ L 但 HIV RNA 高于检测值下限时,均应使用一级预防药物(TMP-SMZ, 1 片/d)。对于 PCP 发生时 $CD4^+$ T 细胞计数 < 200 个/ μ L 者,须维持二级预防性治疗(TMP-SMZ, 1 片/d)至 $CD4^+$ T 细胞计数 > 200 个/ μ L 并持续 > 3 个月,或 $CD4^+$ T 细胞保持 $100 \sim 200$ 个/ μ L 且 HIV RNA 持续低于检测下限 > 3 个月;对于 PCP 发生时 $CD4^+$ T 细胞计数 > 200 个/ μ L 者,若 PCP 发生时未接受 ART,则应维持二级预防治疗至 HIV RNA 持续低于检测阈值 > 3 个月;若 PCP 发生时已接受 ART,则建议终身进行预防。

推荐意见:

10. 推荐选择合适的标本及合适的染色方法尽早进行肺孢子菌病原学检测,在诱导痰、胸腔积液、支气管肺泡灌洗液或肺活检组织中找到肺孢子菌的包囊或滋养体可确诊。

11. 根据临床表现、影像学表现、升高的血清 1,3- β -D 葡聚糖和 LDH 可对艾滋病患者 PCP 做出临床诊断。

12. 对于临床表现和影像学符合 PCP 表现的患者,推荐尽早经验性给予 TMP-SMZ 治疗,而不应等待病原检测结果,同时应密切监测病情并积极寻求确诊。

13. 治疗 PCP 首选 TMP-SMZ,疗程 21 d,并在抗 PCP 治疗 2 周内尽早启动 ART;对于吸入空气时血氧分压 < 70 mmHg,或肺泡-动脉氧分压差 > 35 mmHg 者,应尽早(通常是 72 h 内)开始使用糖皮质激素。

14. 推荐根据患者免疫功能以及 HIV 在 ART 后被抑制状况来对 PCP 进行一级或二级预防。

4.2 CM 的诊治 隐球菌是包含 30 多个种的真菌,其中新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)和格特隐球菌(*Cryptococcus gattii*)具有致病性。艾滋病患者感染最常见的是新生隐球菌,被感染者多为 $CD4^+$ T 细胞计数 < 100 个/ μ L 的患者。由于隐球菌对中枢神经系统的亲嗜性,CM 是艾滋病患者最常见的隐球菌病。相比非 HIV 感染者,艾滋病患者出现中枢神经系统症状时脑脊液中真菌负荷更高,更多出现脑实质损害,预后也更差。据世界卫生组织(WHO)估计^[43],CM 占有 HIV 相关性死亡数的 15%;目前即使在发达国家,其病死率仍高达 20%~30%。CM 的确诊主要依靠脑脊液隐球菌涂片和培养,临床上诊断多无困难,关键是要注意提高对此病的认识,对疑似病例尽早进行脑脊液隐球菌相关检查。但由于传统印度墨汁染色镜检的检出率不高,培养又需要一定时间,临床诊断常需要参考隐球菌抗原(CrAg)的检测结果。已有的抗原检测方法主要有乳胶凝集试验、酶联免疫分析法及侧向免疫层析法。由于侧向免疫层析法的试剂条可在室温下保存,检测时间仅需 10 min 左右,且敏感性、特异性均较乳胶凝集试验高,是目前 WHO 推荐的筛查方法^[43]。血清 CrAg 筛查不仅有助于 CM 的诊断,其滴度的高低也是判断疗效和预后的指标之一^[44]。由于艾滋病患者免疫功能低下,感染灶炎性反应较弱,脑脊液改变常常不明显,表现为脑脊液中细胞数和蛋白质水平多正常或轻度升高,糖及氯化物正常或轻度降低。部分患者脑脊液中白细胞、糖、蛋白质均可正常^[45]。

CM 的治疗主要分为诱导、巩固和维持 3 个阶段。虽然国内外相关指南^[6, 43, 46-47]对各阶段的时间作了说明(表 3),但在实际临床中,由于患者和菌株对药物的反应不一,药物剂量和用药时长并不能一概而论。总体上,各指南将 AMB 与 5-FC 联合用作初始治疗的方案,该方案应至少用至脑脊液隐球菌培养阴性^[48]。我国指南^[47]推荐的剂量为 AMB $0.5 \sim 0.7$ mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, 5-FC 100 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹。

考虑到部分患者不能耐受 AMB,可在联合使用 AMB 和 5-FC 4 周后将 AMB 替换为氟康唑,也可使用 AMB 脂质制剂。此后进入维持期,即二级预防,至少使用氟康唑 1 年(200 mg/d),直到症状消失、CD4⁺T 细胞计数>200 个/ μ L 持续>3 个月且 HIV 被 ART 良好抑制。既往有 CM 病史的艾滋病患者,当其 CD4⁺T 细胞计数<100 个/ μ L 时,需要恢复预防性的氟康唑使用。对于合并 CM 的艾滋病患者,若先前未接受 ART,考虑到免疫重建炎症综合征(IRIS)发生率高,建议待基本控制隐球菌感染后再开始 ART,一般抗真菌治疗后 4~6 周启动 ART。此外,治疗过程中应积极监测、防治药物不良反应,及时处理颅内高压^[48]。格特隐球菌的治疗与新生隐球菌相同。

初次行腰椎穿刺(腰穿)前应通过颅脑 CT 或颅脑核磁共振检查以排除同时存在的颅内占位性病变,以减少脑疝的发生。在抗隐球菌治疗前、治疗 2 周时、治疗进入下一阶段前、病情反复时及出现颅内压升高的症状或体征时均应进行腰穿以评估病情。在患者症状消失、颅内压恢复正常之前,可每日进行腰穿。每次行腰穿都应该测量颅内压。当颅内压>200 mmH₂O(1.96 kPa,1 mmH₂O=0.00978 kPa)时应引流脑脊液至颅内压<200 mmH₂O;颅内压>300 mmH₂O时可降低至初始压力的一半。经反复腰穿颅内压仍不能恢复至正常范围内者,或有脑室扩大等脑积水的影像学证据时,可行脑室腹腔分流术^[49-50]。术前应注意有无头皮、颈部、胸部、腹部皮肤及腹腔感染、颅内出血等脑室腹腔分流术的禁忌证,如有可选择其他术式。术后应注意通过症状、体征、头颅核磁共振检查、脑脊液分析等方法监测颅内、腹腔及皮下通道感染、过度引流(硬膜下血肿或

积液)、引流不足、分流管阻塞、颅内出血等术后并发症。怀疑颅内感染时,除了针对常见细菌、真菌感染对脑脊液做病原学检测,还应同时做血培养。一旦有感染,应及时拔出分流管,进行抗感染治疗,并选择其他有效的脑脊液引流方式。在对症处理颅高压时,也要积极寻找其原因;若脑脊液培养持续阳性,或阴性后转阳,应检测隐球菌和 HIV 的耐药情况,必要时更换药物;若脑脊液培养已转阴,脑脊液白细胞及炎性指标较基线升高,且已启动 ART,则应怀疑矛盾型 IRIS 的存在。此外在有相应危险因素时还需排查其他病原的合并感染。

隐球菌相关 IRIS 是指艾滋病患者在 ART 后随着 CD4⁺T 细胞数量上升,免疫调节失衡而出现的一组临床综合征,可分为暴露型和矛盾型两类。IRIS 可表现为头痛、颅内压升高、骨或皮肤软组织损害、淋巴结炎、肺部病变、播散性病变、小脑炎、缺血性脑卒中,并且症状加重与新的机会性感染、HIV 相关肿瘤、药物不良反应、耐药或治疗失败无关^[6,43,48]。矛盾型 IRIS 是指 HIV 感染者经 ART 迅速恢复免疫功能后,在合并感染(主要指隐球菌和结核分枝杆菌感染)病灶处出现的免疫炎症反应,从而导致病情加重的现象。IRIS 在 HIV 感染合并 CM 的患者中主要表现为颅内压升高。处理应包括:继续 ART,降颅压治疗,优化抗真菌药物(根据血药浓度监测、药敏结果),不推荐常规使用糖皮质激素,但上述治疗措施无效时可考虑短期使用^[6,43,48]。

关于 HIV 患者隐球菌感染的预防,2018 年 WHO 指南^[43]推荐 CD4⁺T 细胞计数<100 个/ μ L 的成人/青少年 HIV 感染者在启动(或重新启动)ART 之前接受 CrAg 筛查。我国 HIV 感染人群中隐球菌病发病率并不低,推荐常规在 CD4⁺T 细胞计数<

表 3 国内外主要推荐的 HIV 合并隐球菌脑膜炎的治疗方案

指南	诱导期	巩固期	维持期
WHO ^[43]	AMB(1.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)+5-FC(100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)1 周,接着 FLU(1 200 mg/d)1 周	FLU(800 mg/d)至少 8 周	FLU(200 mg/d)至免疫功能重建
IDSA ^[6]	L-AMB(3~4 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)+5-FC(100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)至少 2 周;AMB(0.7~1.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)+5-FC(100 mg/kg/d)至少 2 周	FLU(400 mg/d)至少 8 周	FLU(200 mg/d)至少 1 年
EACS ^[46]	L-AMB(3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)+5-FC(100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)至少 2 周;AMB(0.7 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)+5-FC(100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)至少 2 周	FLU(400 mg/d)至少 8 周	FLU(200 mg/d)至少 1 年
CMA ^[47]	AMB(0.5~0.7 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)+5-FC(100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)至少 4 周	AMB(0.5~0.7 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)±5-FC(100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)至少 6 周;FLU(600~800 mg/d)±5-FC(100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)至少 6 周	FLU(200 mg/d)至少 1 年

注:WHO. 世界卫生组织;IDSA. 美国感染病协会;EACS. 欧洲艾滋病临床协会;CMA. 中华医学会;AMB. 两性霉素 B;FLU. 氟康唑;5-FC. 5-氟胞嘧啶;L-AMB. 两性霉素 B 脂质体

100 个/ μL 的 HIV 感染者中筛查 CrAg。国内的专家共识建议以 CD4^+ T 细胞计数 < 200 个/ μL 为筛查阈值^[51]。血清 CrAg 阳性者,尽可能对脑脊液进行 CrAg 检查、隐球菌涂片镜检及培养,应注意区分 CM、隐球菌败血症、肺部隐球菌病以及其他单个部位隐球菌感染的可能。无症状隐球菌抗原血症患者应进行抗真菌抢先治疗 (Pre-emptive antifungal therapy)^[43, 51],先使用氟康唑 (800 mg/d) 诱导治疗 2 周,再进行氟康唑 (400 mg/d) 巩固治疗 8 周,之后给予氟康唑 (200 mg/d) 维持治疗,抗真菌治疗 2 周后启动 ART。抗隐球菌维持治疗 > 1 年, CD4^+ T 细胞计数 > 100 个/ μL ,病毒载量检测不到,可考虑停用氟康唑。IDSA 指南则推荐无症状隐球菌抗原血症患者接受 12 个月的氟康唑 (400 mg/d) 治疗^[6]。

推荐意见:

15. 一旦怀疑 CM 时,应尽快腰穿进行脑脊液隐球菌涂片镜检、培养和 CrAg 检测。

16. 早发现、早治疗是提高 CM 患者预后的关键,推荐对 CD4^+ T 细胞计数 < 200 个/ μL 的 HIV 感染者开展血清 CrAg 筛查,阳性者应进行脑脊液检查以排除 CM 的可能。

17. CM 的治疗应遵循诱导、巩固和维持 3 个阶段的治疗,AMB 联合氟胞嘧啶是目前推荐的最有效的诱导期治疗方案。

18. CM 发生时尚未开始接受 ART 的患者,推荐在抗真菌治疗 4 ~ 6 周后开始 ART。

19. 控制颅内压高压对于改善 CM 患者预后至关重要,经反复腰穿颅内压仍不能保持在正常范围内者,或有脑室扩大等脑积水的影像学证据时,可行脑室腹腔分流术。

20. 无症状的隐球菌抗原血症的艾滋病患者建议使用氟康唑进行抢先的抗隐球菌治疗。

4.3 念珠菌病的诊治 口腔和食管念珠菌病在艾滋病患者中极为常见,是艾滋病定义性疾病,且为念珠菌血症的危险因素,主要见于 CD4^+ T 细胞计数 < 200 个/ μL 的患者。单纯口腔念珠菌病患者常无不适主诉,波及食管时可有吞咽困难、吞咽时胸部不适。口腔念珠菌病是食管念珠菌病的危险因素,但食管念珠菌病可单独存在。消化道念珠菌病主要表现为黏膜表面的白色绒毛状斑块样病变,具有特征性,诊断较容易。少数情况仅表现为上颚、舌表面及假牙下方黏膜的红肿。其诊断主要依据口腔病灶的特点、组织活检和真菌培养。

由于口腔和食管念珠菌病在艾滋病人群中很常见,可对有吞咽相关主诉的患者使用氟康唑 (100 ~ 200 mg/d) 经验性治疗,一般症状会在一周左右缓解。若症状缓解不佳,或主诉为单纯的吞咽时疼痛,则应进行内镜检查以排除其他原因,如单纯疱疹病毒、巨细胞病毒引起的食道炎,以及食管淋巴瘤。口腔念珠菌病常首选氟康唑,也可使用制霉菌素局部涂抹,用含碳酸氢钠的漱口水漱口,伊曲康唑口服液和泊沙康唑口服液治疗也有效。对于食管念珠菌病,首选氟康唑口服或静脉滴注,或伊曲康唑口服液口服,疗程为 14 ~ 21 d。

念珠菌性外阴阴道炎的诊断主要依据黏膜红肿和阴道豆腐渣样排出物,以及涂片镜检结果。除非对症状反复、持续者需培养鉴定以排查对氟康唑不敏感的非白念珠菌感染,一般情况下不推荐做培养鉴定。单纯念珠菌性外阴阴道炎可局部使用外用唑类 (克霉唑、咪康唑、氟康唑等) 3 ~ 7 d,或氟康唑 150 mg 单剂治疗。反复发作的对氟康唑敏感的念珠菌感染可考虑延长外用唑类的使用时间或增加氟康唑剂量。对氟康唑不敏感的念珠菌可依据体外药敏试验选择药物。艾滋病合并念珠菌病应在抗真菌治疗后 2 周内启动 ART。对已治愈的黏膜念珠菌病患者不主张维持治疗 (二级预防);但对于那些经常复发的患者,建议接受氟康唑维持治疗,ART 后 CD4^+ T 细胞计数 > 200 个/ μL 可停药。维持方案为:口咽部念珠菌病患者每日一次或每周三次口服氟康唑 (100 mg);食管念珠菌病患者每日口服氟康唑 100 ~ 200 mg,或每日两次服用泊沙康唑口服液 (400 mg/次);念珠菌性外阴阴道炎患者每周一次口服氟康唑 150 mg。应注意长期使用氟康唑可能引起耐药念珠菌的产生。目前不主张在艾滋病患者中对本病进行一级预防。

深部器官念珠菌病常继发于念珠菌血源性播散,在艾滋病患者相对不常见,常见于有长期置管、中性粒细胞缺乏等危险因素的患者,其诊治可参考念珠菌病诊断和治疗指南^[52]。

推荐意见:

21. 艾滋病患者若有吞咽困难,吞咽不适主诉,可使用氟康唑经验性治疗;治疗 1 周症状无明显好转,应注意鉴别诊断。

22. 推荐艾滋病合并念珠菌病患者尽早启动 ART。

23. 不推荐对艾滋病患者进行念珠菌病一级预防;不推荐常规对患有念珠菌病的患者进行二级预防。

4.4 马尔尼菲篮状菌病的诊治 马尔尼菲篮状菌病主要流行于东南亚地区。在我国云南,马尔尼菲篮状菌在所有深部组织分离的菌株中居于首位^[11]。广西、广东是我国临床报告马尔尼菲篮状菌病病例数较多的地区。未经治疗的马尔尼菲篮状菌病病死率高达 75%~97%^[53]。此病多见于 CD4⁺T 细胞计数 <100 个/μL 的患者,主要表现为长期发热、皮疹、贫血、体质量减轻,干咳、呼吸困难,肝脾及淋巴结肿大,腹泻、腹痛等。皮疹常见于面部、耳、上肢末端和躯干,与非 HIV 感染者顶端平整的皮损不同,艾滋病患者的皮损中央常呈脐状。在艾滋病患者中,马尔尼菲篮状菌更多引起血行播散性感染,常累及包括脾脏在内的多个器官,部分患者无皮疹表现而仅表现为发热或全身播散性感染,诊断相对较难。

马尔尼菲篮状菌病的诊断首先需注意其相对特异的临床表现,来自流行区的患者如出现相应表现时应高度怀疑此病可能,但非流行区也可出现此病。确诊依赖病原学检查,血、淋巴结、骨髓或其他标本直接涂片镜检鉴定或从中分离培养出马尔尼菲篮状菌即可明确诊断,PCR 也可用于确诊。马尔尼菲篮状菌感染时,血清 GM 试验可呈阳性,需与曲菌感染鉴别。此外,马尔尼菲篮状菌病易与组织胞浆菌病相混淆,可通过临床表现和病原体鉴定来区分。

马尔尼菲篮状菌病推荐的治疗方法为:前 2 周诱导期使用 AMB(0.5~0.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹)或两性霉素 B 脂质体(L-AMB)(3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)静脉滴注,继而口服伊曲康唑(400 mg/d)10 周。有研究表明在 CD4⁺T 细胞计数极低(<50 个/μL)的人群中,使用 AMB 的方案 2 周和 24 周病死率更低^[54]。轻型病例可口服伊曲康唑(400 mg/d)8 周,后改为每日口服伊曲康唑 200 mg,至 CD4⁺T 细胞计数 >100 个/μL 且持续 6 个月。本病也可使用伏立康唑治疗^[56]:(1)诱导期伏立康唑 6 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h,静脉滴注 1 d,然后改为 4 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h,静脉滴注,至少 3 d;巩固期伊曲康唑(200 mg,2 次/d)不超过 12 周。(2)伏立康唑 400 mg,口服,1 次/12 h,1 d,后改为 200 mg,口服,1 次/12 h,12 周。

CD4⁺T 细胞计数 <50 个/μL 者抗真菌治疗后尽早启动 ART,CD4⁺T 细胞计数 >50 个/μL 者可在完成 2 周的诱导期抗真菌治疗后启动 ART^[6]。完成治疗后应口服伊曲康唑(200 mg/d)以预防复发。ART 后 CD4⁺T 细胞计数 >100 个/μL(持续至少 6 个月)时可停止二级预防用药,此后当 CD4⁺T 细胞计数 <100 个/μL 时应重新开始二级预防。长

期居住马尔尼菲篮状菌病高发区的艾滋病患者,CD4⁺T 细胞计数 <100 个/μL 时建议一级预防^[6]:伊曲康唑 200 mg/d 口服,或氟康唑 400 mg,1 次/周,口服;ART 后 CD4⁺T 细胞计数 >100 个/μL(持续至少 6 个月)时可停止一级预防用药。

推荐意见:

24. 马尔尼菲篮状菌病的诊断首先需注意其相对特异的临床表现,来自流行区的患者如出现相应表现时应高度怀疑此病可能。确诊依赖病原学检查,从血、淋巴结、骨髓或其他标本中分离培养出马尔尼菲篮状菌即可明确诊断。

25. 治疗推荐先使用 AMB 或 L-AMB 治疗 2 周,而后接受伊曲康唑治疗 10 周,也可使用伏立康唑治疗 12 周。

26. CD4⁺T 细胞计数 <50 个/μL 者抗真菌治疗后尽早启动 ART,CD4⁺T 细胞计数 >50 个/μL 者可在完成 2 周的诱导期抗真菌治疗后启动 ART;注意抗病毒药物与抗真菌药物间的相互作用。

27. 推荐对所有马尔尼菲篮状菌病患者进行二级预防,流行区 HIV 感染者在 CD4⁺T 细胞计数低时应进行一级预防。

4.5 侵袭性曲霉病的诊治 环境中的曲菌孢子经呼吸道进入人体后,可定植于上呼吸道,也可导致过敏性、侵袭性和非侵袭性的多种疾病类型。不同类型之间可相互演变转化。侵袭性的曲霉病最常见的表现为发热、咳嗽、疼痛及局部组织出血坏死^[55]。曲菌侵袭肺血管时可出现咯血,侵袭脑血管时可导致脑血管栓塞。但是相比非 HIV 感染者,HIV 感染者更少出现严重的咯血^[56]。而非侵袭性曲霉病,病灶大多出现在免疫功能相对正常者的肺部,可无症状(如曲菌球),或因混合有曲菌的黏液堵塞气道而表现为呼吸困难、喘息等气道阻塞的症状。曲菌播散性感染可影响包括肺、中枢神经系统、心脏、肾脏、鼻窦在内的多个组织器官,曲菌性眼内炎和鼻窦感染可进展为颅内感染。HIV 感染者曲霉病的病死率极高,尤其是合并有其他机会性感染及肿瘤者。使用唑类药物作为曲霉病的一线治疗药物之前,HIV 合并曲菌感染的病死率 >80%^[55]。侵袭性曲霉病的易感因素主要有:CD4⁺T 细胞计数 <50 个/μL,使用糖皮质激素,既往曲菌感染,粒细胞缺乏,曾患有结核病、肺孢子肺炎,慢性阻塞性肺疾病等导致肺结构异常的疾病,造血干细胞移植^[56]。但是 CD4⁺T 细胞计数为 50~100 个/μL 发生曲霉病的 HIV 感染者并不少见。

艾滋病患者并发曲霉病并不常见。曲霉病的确诊需要结合相应的临床表现、组织病理学检查证实曲菌的存在,早期诊断是降低曲霉病病死率的关键。(1)对于有曲霉病相关症状及危险因素的患者,应尽早行血清 GM 试验及高分辨率薄层 CT 检查。对于侵袭性肺曲霉病,CT 可表现为晕轮征、空气新月征、小叶中心结节及树芽征等。出现咯血时可行肺动脉血管成像(CTPA)。伴有骨质侵袭的鼻窦病变、颅内病变、眼内病变建议行核磁共振检查。应注意 AIDS 患者的影像学表现常不典型。有肺部影像学异常者,若无禁忌,可行支气管镜获取相应部位肺泡灌洗液,而后行沉淀物涂片镜检、培养,以及肺泡灌洗液 GM 试验。不耐受支气管镜检查或影像学提示病灶在肺野外带者可通过经皮肺穿刺获得肺组织或胸腔积液。(2)对于无症状的 CD4⁺ T 细胞计数 < 100 个/ μ L 的 HIV 感染者,应常规作痰涂片、培养及血清 GM 试验。增加送检标本量,使用六胺银染色、过碘酸希夫染色及钙荧光白染色等特殊染色可提高检出率。上述检查有任一阳性者应行高分辨率薄层 CT 检查,影像学表现异常者建议作侵入性检查。

临床上主要分离出的曲菌属为烟曲霉、黄曲霉和黑曲霉。近年研究提示耐唑类药物的曲菌正在全球快速播散^[57-61]。唑类药物耐药曲菌中一部分是 CYP51A 基因位点突变的烟曲霉^[62],还有一部分是对唑类药物天然耐药的其他曲菌属真菌^[61,63]。建议有条件的医疗机构将曲菌属真菌鉴定到种。目前不推荐常规对从初次感染患者所分离的菌株进行体外药敏试验,除非出现耐药模式不详的菌种或菌落形态不典型的常见菌种。对一线抗曲菌药物反应不佳,或反复发生曲霉感染者,应对其所分离菌株进行体外药敏试验,并尽可能做菌种鉴定。

无菌部位组织标本镜检或培养出曲菌仍是侵袭性曲霉病诊断的金标准。对于无法确诊的患者,综合考虑其危险因素、症状、影像学表现后高度怀疑曲霉病的,可经验性抗曲菌治疗。对于有危险因素且 GM 试验阳性的患者,应先发治疗。曲霉病的抗真菌治疗方案详见表 4。推荐尽早启动 ART,不推荐对侵袭性曲霉病进行一级和二级预防。

推荐意见:

28. 侵袭性曲霉病临床表现多样,在艾滋病患者中临床表现不典型,应尽早行血清 GM 试验及高分辨率薄层 CT 等检查,确诊依赖于从无菌组织中检出病原体成分。

29. 侵袭性曲霉病首选伏立康唑,要注意抗病毒

药物与伏立康唑间的相互作用。

30. 推荐艾滋病合并曲霉病尽早启动 ART。

31. 推荐对 CD4⁺ T 细胞计数 < 100 个/ μ L 的 HIV 感染者常规进行痰曲菌涂片镜检和培养以及血清 GM 试验筛查。

32. 不推荐艾滋病患者对侵袭性曲霉病进行一级和二级预防。

4.6 其他侵袭性真菌病的诊治 包括毛霉病、组织胞浆菌病、球孢子菌病和副球孢子菌病等在内的相对少见的 IFD,可在免疫严重抑制的艾滋病患者中出现^[64]。地方性真菌病也可出现于非流行区的艾滋病患者中。此外一些通常引起浅部感染的少见致病真菌,如镰刀霉属(*Fusarium*)、赛多孢子菌属(*Scedosporium*)、申克孢子丝菌(*Sporotrichum schenckii*),在艾滋病患者中可引起侵袭性感染。为提高其诊断率,一方面应尽早送检相关标本进行真菌相关检测,另一方面应积极运用质谱、PCR 等分子诊断技术缩短鉴定时间。

组织胞浆菌病主要流行于美洲、非洲和亚洲。血或尿中检测组织胞浆菌抗原是诊断播散性组织胞浆菌病一种快速而敏感的方法。可从绝大多数组织胞浆菌病患者的血、骨髓、呼吸道分泌物或局部病变组织中分离到荚膜组织胞浆菌,但分离培养通常需耗时 2~4 周^[64]。球孢子菌病主要见于美国的西南部地区。临床标本中培养出球孢子菌或者用组织病理学检查证实球孢子菌存在是确诊的依据。副球孢子菌病是中美洲和南美洲最为常见的地方性真菌病。临床标本中培养出副球孢子菌或者用组织病理学检查证实副球孢子菌存在是确诊的依据。

AMB 常是治疗此类真菌感染的主要选择,伏立康唑、泊沙康唑等新型三唑类药物以及包括卡泊芬净在内的棘白菌素类抗真菌药物也可作为选择。一般来说,由双向真菌(皮炎芽生菌、粗球孢子菌、副球孢子菌、组织胞浆菌、孢子丝菌等)引起的 IFD 首选唑类,次选多烯类;而针对毛霉目真菌(毛霉、根霉、根毛霉、小克银汉霉、共头霉等),首选多烯类,次选唑类^[65]。具体用药可参考体外药敏试验和国内外相关指南。此类真菌感染的治疗疗程常较长,有的甚至需终生维持。

尽早启动 ART 是必需的。目前尚无预防复发的统一方案,亦无预防此类疾病发生的方法。临床上,尽可能改善患者免疫缺陷状态,减少真菌感染的危险因素,对于预防此类真菌感染至关重要。

表 4 侵袭性曲霉病的抗真菌治疗

首选	次选	补救
伏立康唑 注射:首日 6 mg· kg ⁻¹ · 次 ⁻¹ , 静脉输注, 1 次/12 h, 次日起 4 mg· kg ⁻¹ · 次 ⁻¹ , 1 次/12 h; 口服: 200 ~ 300 mg/次, 口服, 1 次/12 h	两性霉素 B 脂质体: 3 ~ 5 mg/kg, 静脉输注, 1 次/d; 艾沙康唑: 200 mg/次, 口服, 前 2 日 1 次/8 h, 此后 1 次/d; 两性霉素 B 脱胆酸盐: 0.5 mg· kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉输注, 1 次/d	棘白菌素 + 唑类或棘白菌素 + 两性霉素 B, 可从以下药物或前述药物中选择: 两性霉素 B 脂质体复合物: 5 mg/kg, 静脉输注, 1 次/d; 卡泊芬净: 首日 70 mg, 静脉输注, 此后 50 mg, 静脉输注, 1 次/d; 米卡芬净: 100 ~ 150 mg/d, 静脉输注; 泊沙康唑: 口服悬液 200 mg/次, 3 次/d, 片剂 300 mg/次, 首日 2 次, 此后 1 次/d, 注射用剂 300 mg/次, 静脉输注, 首日 2 次, 此后 1 次/d; 伊曲康唑口服悬液: 200 mg/次, 口服, 1 次/12 h

起草人: 沈银忠 卢洪洲
中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组参加本共识讨论及编写的成员名单 (按姓氏笔画排序):

马 萍	王焕玲	邓爱花	卢洪洲	卢祥婵	卢瑞朝
叶 君	成 聰	伦文辉	庄鸣华	刘水青	刘意心
许利军	孙永涛	孙丽君	孙 燕	李在村	李 勇
李 鑫	何浩岚	邹美银	汪习成	沈银忠	宋玉霞
张凤池	陈仁芳	陈国春	陈晓红	陈雅红	陈耀凯
周锐峰	黄成瑜	黄金龙	康文臻	董兴齐	蒋卫民
蒋亦明	韩 扬	喻剑华	蒙志好		

参 考 文 献

[1] Shen Y, Lu H, Wang Z, et al. Analysis of the immunologic status of a newly diagnosed HIV positive population in China[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13 (1): 429. DOI: 10.1186/1471-2334-13-429.

[2] Limper AH, Adenis A, Le T, et al. Fungal infections in HIV/AIDS[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(11): e334-e343. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30303-4.

[3] Denning DW. Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2016, 371 (1709). pii: 20150468. DOI: 10.1098/rstb.2015.0468.

[4] Ji Y, Wang Z, Shen J, et al. Trends and characteristics of all-cause mortality among HIV-infected inpatients during the HAART era (2006-2015) in Shanghai, China[J]. Biosci Trends, 2017, 11(1): 62-68. DOI: 10.5582/bst.2016.01195.

[5] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(6): 411-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.002.

AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese Guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS(2018) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2018, 11(6): 411-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.002. (in Chinese)

[6] AIDS info. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV [EB/

OL]. (2019-07-16) [2019-07-30]. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

[7] Shen YZ, Qi TK, Ma JX, et al. Invasive fungal infections among inpatients with acquired immune deficiency syndrome at a Chinese university hospital[J]. Mycoses, 2007, 50(6): 475-480. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2007.01421.x.

[8] Zhu LP, Wu JQ, Perlin DS, et al. Burden of serious fungal infections in china [EB/OL]. [2019-07-30]. <http://www.life-worldwide.org/assets/uploads/files/ECCMID%20posters%20part%201.pdf>.

[9] 李云会, 黎奇, 白劲松, 等. HIV/AIDS 患者深部真菌感染状况及药敏研究[J]. 皮肤病与性病, 2018, 40(2): 168-171. DOI: 10.3969/j.issn.1002-4310.2018.02.006.

Li YH, Li Q, Bai JS, et al. Drug sensitivity study and risk factor analysis of deep fungal infection among HIV/AIDS patients[J]. J Dermatology and Venereology, 2018, 40(2): 168-171. DOI: 10.3969/j.issn.1002-4310.2018.02.006. (in Chinese)

[10] 谢朝云, 熊芸, 孙静, 等. 艾滋病住院患者真菌感染的影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(7): 643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.07.012.

Xie ZY, Xiong Y, Sun J, et al. Influencing factors for fungal infection in hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome[J]. Chin J Infect Control, 2017, 16(7): 643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.07.012. (in Chinese)

[11] 徐亚文, 张米, 李健健, 等. 云南省艾滋病患者临床标本病原微生物特征分析[J]. 疾病监测, 2017, 32(4): 303-307. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2017.04.012.

Xu YW, Zhang M, Li JJ, et al. Characteristics of pathogenic microorganisms detected in clinical samples of AIDS patients in Yunnan[J]. Disease Surveillance, 2017, 32(4): 303-307. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2017.04.012. (in Chinese)

[12] Pang W, Shang P, Li Q, et al. Prevalence of opportunistic infections and causes of death among hospitalized HIV-infected patients in Sichuan, China[J]. Tohoku J Exp Med, 2018, 244(3): 231-242. DOI: 10.1620/tjem.244.231.

[13] 何小羊, 任秋霞, 杨英. 2008 ~ 2017 年我国深部真菌病原谱及流行特征国内文献系统分析[J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13(4): 229-234. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2018.04.008.

He XY, Ren QX, Yang Y. The study of the pathogenic spectrum and epidemiologic features of invasive fungal infection in China

- during 2008-2017 [J]. Chin J Mycol, 2018, 13 (4): 229-234. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-3827. 2018. 04. 008. (in Chinese)
- [14] Hu Y, Zhang J, Li X, et al. Penicillium marneffeii infection: an emerging disease in mainland China [J]. Mycopathologia, 2013, 175 (1-2): 57-67. DOI: 10.1007/s11046-012-9577-0.
- [15] Chen J, Zhang R, Shen Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of penicilliosis among human immunodeficiency virus-infected patients in eastern China [J]. Am J Trop Med Hyg, 2017, 96 (6): 1350-1354. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0521.
- [16] Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, et al. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security [J]. Science, 2018, 360 (6390): 739-742. DOI: 10.1126/science.aap7999.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. Tracking *Candida auris* [EB/OL]. (2019-07-12) [2019-07-30]. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>.
- [18] Qi T, Zhang R, Shen Y, et al. Etiology and clinical features of 229 cases of bloodstream infection among Chinese HIV/AIDS patients: a retrospective cross-sectional study [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35 (11): 1767-1770. DOI: 10.1007/s10096-016-2724-7.
- [19] Maheshwari M, Kaur R, Chadha S. *Candida* species prevalence profile in HIV seropositive patients from a major tertiary care hospital in New Delhi, India [J]. J Pathog, 2016, 2016: 6204804. DOI: 10.1155/2016/6204804.
- [20] Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, et al. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases [J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25 (1): 106-141. DOI: 10.1128/CMR.00021-11.
- [21] King D, Cheever LW, Hood A, et al. Primary invasive cutaneous *Microsporium canis* infections in immunocompromised patients [J]. J Clin Microbiol, 1996, 34 (2): 460-462.
- [22] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46 (12): 1813-1821. DOI: 10.1086/588660.
- [23] Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan and its kinetics in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. J Infect, 2015, 70 (5): 520-540. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.02.012.
- [24] Ito S, Ashizawa M, Sasaki R, et al. False-positive elevation of 1, 3- β -D-glucan caused by continuous administration of penicillin G [J]. J Infect Chemother, 2018, 24 (10): 812-814. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.06.008.
- [25] Rhein J, Boulware DR, Bahr NC. 1, 3- β -D-glucan in cryptococcal meningitis [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15 (10): 1136-1137. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00306-0.
- [26] Patterson TF, Donnelly JP. New concepts in diagnostics for invasive mycoses: Non-culture-based methodologies [J]. J Fungi (Basel), 2019, 5 (1): 9. pii: E9. DOI: 10.3390/jof5010009.
- [27] Barnes RA, White PL, Morton CO, et al. Diagnosis of aspergillosis by PCR: Clinical considerations and technical tips [J]. Med Mycol, 2018, 56 (suppl_1): S60-S72. DOI: 10.1093/mmy/myx091.
- [28] Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. T2 magnetic resonance assay: overview of available data and clinical implications [J]. J Fungi (Basel), 2018, 4 (2). pii: E45. DOI: 10.3390/jof4020045.
- [29] Scherer E, Iriart X, Bellanger AP, et al. Quantitative PCR (qPCR) detection of mucorales DNA in bronchoalveolar lavage fluid to diagnose pulmonary mucormycosis [J]. J Clin Microbiol, 2018, 56 (8). pii: e00289-18. DOI: 10.1128/JCM.00289-18.
- [30] Hammarström H, Stjärne Aspelund A, Christensson B, et al. Prospective evaluation of a combination of fungal biomarkers for the diagnosis of invasive fungal disease in high-risk haematology patients [J]. Mycoses, 2018, 61 (9): 623-632. DOI: 10.1111/myc.12773.
- [31] Boch T, Spiess B, Cornely OA, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1, 3- β -D-glucan, *Aspergillus* PCR, multifungal DNA-microarray, and *Aspergillus* azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results of a prospective multicentre study [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (10): 862-868. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.06.021.
- [32] 沈银忠, 卢洪洲. 艾滋病合并侵袭性真菌感染的诊治 [J]. 微生物与感染, 2015, 10 (5): 275-281.
- Shen YZ, Lu HZ. Diagnosis and treatment for invasive fungal infections in human immunodeficiency virus-infected patients [J]. Journal of Microbes and Infections, 2015, 10 (5): 275-281. (in Chinese)
- [33] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [EB/OL]. (2019-07-10) [2019-07-30]. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
- [34] 卢洪洲, 沈银忠. 艾滋病患者侵袭性真菌感染的治疗 [J]. 中国真菌学杂志, 2011, 6 (2): 65-69. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-3827. 2011. 02. 001.
- Lu HZ, Shen YZ. Treatment of invasive fungal infections in AIDS [J]. Chin J Mycol, 2011, 6 (2): 65-69. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-3827. 2011. 02. 001. (in Chinese)
- [35] Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi [J]. Nature, 1988, 334 (6182): 519-522. DOI: 10.1038/334519a0.
- [36] Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study [J]. AIDS, 2010, 24 (10): 1549-1559. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833a3967.
- [37] Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of

- Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microl? [J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(5):611-619. DOI: 10.1086/655761.
- [38] Levine SJ, Kennedy D, Shelhamer JH, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by multiple lobe, site-directed bronchoalveolar lavage with immunofluorescent monoclonal antibody staining in human immunodeficiency virus-infected patients receiving aerosolized pentamidine chemoprophylaxis [J]. Am Rev Respir Dis, 1992, 146(4):838-843. DOI: 10.1164/ajrccm/146.4.838.
- [39] Huang YS, Liu CE, Lin SP, et al. Echinocandins as alternative treatment for HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia* [J]. AIDS, 2019, 33(8):1345-1351. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002207.
- [40] Chang HC, Yang WT, Chen TC. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a human immunodeficiency virus-infected patient with G6PD deficiency-successful treatment with anidulafungin [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(24):8961-8964. DOI: 10.26355/eurrev_201812_16666.
- [41] 江雪艳, 张仁芳, 郑毓芳, 等. 卡泊芬净联合复方磺胺甲噁唑治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎. 中国真菌学杂志, 2010, 5(3):141-143. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2010.03.004.
- Jiang XY, Zhang RF, Zheng YF, et al. Combined caspofungin and TMP-SMX treatment for PCP in AIDS patients [J]. Chin J Mycol, 2010, 5(3):141-143. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2010.03.004. (in Chinese)
- [42] 何小清, 沈银忠. 肺孢子菌肺炎诊治的研究进展. 中国真菌学杂志, 2018, 13(4):12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2018.04.013.
- He XQ, Shen YZ. Research progress in the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia* [J]. Chin J Mycol, 2018, 13(4):12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2018.04.013. (in Chinese)
- [43] World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children [EB/OL]. (2018-03-01) [2019-07-30]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260399/9789241550277-eng.pdf>.
- [44] Chen J, Zhang R, Shen Y, et al. Serum cryptococcal antigen titre as a diagnostic tool and a predictor of mortality in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis [J]. HIV Med, 2019, 20(1):69-73. DOI: 10.1111/hiv.12679.
- [45] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2009.01.013.
- Shen YZ, Qi TK, Zhang RF, et al. Clinical features and prognosis of cryptococcal meningitis [J]. Chin J Infect Dis, 2009, 27(1):45-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2009.01.013. (in Chinese)
- [46] European AIDS Clinical Society. EACS guidelines 2018 [EB/OL]. (2018-10) [2019-07-30]. http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf.
- [47] 中华医学会感染病学分会. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(4):193-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.04.001.
- Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis [J]. Chin J Infect Dis, 2018, 36(4):193-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.04.001. (in Chinese)
- [48] Wu X, Shen Y. Management of human immunodeficiency virus associated cryptococcal meningitis: current status and future directions [J]. Mycoses, 2019. DOI: 10.1111/myc.12977.
- [49] Liu L, Zhang R, Tang Y, et al. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis with or without hydrocephalus [J]. Biosci Trends, 2014, 8(6):327-332. DOI: 10.5582/bst.2014.01070.
- [50] 葛瑛, 张凯宇, 马小军, 等. 隐球菌脑膜炎 62 例临床分析 [J]. 协和医学杂志, 2018, 9(5):431-436. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2018.05.011.
- Ge Y, Zhang KY, Ma XJ, et al. Clinical analysis of 62 patients with Cryptococcal meningitis [J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2018, 9(5):431-436. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2018.05.011. (in Chinese)
- [51] 浙江省医学会热带病和寄生虫病分会艾滋病学组. 艾滋病患者隐球菌感染筛查浙江省专家共识 [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(2):81-86, 106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.001.
- AIDS Group, Society of Tropical Diseases and Parasitology of Zhejiang Medical Association. Expert consensus on screening for cryptococcal infection among AIDS patients in Zhejiang [J]. Chin J Infect Dis, 2019, 12(2):81-86, 106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.001. (in Chinese)
- [52] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4):e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [53] Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia [J]. Lancet, 1994, 344(8915):110-113. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91287-4.
- [54] Le T, Kinh NV, Cuc NTK, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis [J]. N Engl J Med, 2017, 376(24):2329-2340. DOI: 10.1056/NEJMoal613306.
- [55] Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases

[J]. Chest, 1998, 114 (1): 251-262. DOI: 10. 1378/chest. 114. 1. 251.

[56] Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, McGuinness G, et al. Pulmonary aspergilloma and AIDS: a comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals[J]. Chest, 1997, 111 (3): 612-618. DOI: 10. 1378/chest. 111. 3. 612.

[57] Gonçalves SS, Souza ACR, Chowdhary A, et al. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in Candida and Aspergillus[J]. Mycoses, 2016, 59 (4): 198-219. DOI: 10. 1111/myc. 12469.

[58] Buil JB, Snelders E, Denardi LB, et al. Trends in azole resistance in Aspergillus fumigatus, the Netherlands, 1994-2016 [J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25 (1): 176-178. DOI: 10. 3201/ eid2501. 171925.

[59] Pham CD, Reiss E, Hagen F, et al. Passive surveillance for azole-resistant Aspergillus fumigatus, United States, 2011-2013 [J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20 (9): 1498-1503. DOI: 10. 3201/eid2009. 140142.

[60] Liu M, Zeng R, Zhang L, et al. Multiple cyp51A-based mechanisms identified in azole-resistant isolates of Aspergillus fumigatus from China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59 (7): 4321-4325. DOI: 10. 1128/AAC. 00003-15.

[61] Chen Y, Lu Z, Zhao J, et al. Epidemiology and molecular characterizations of azole resistance in clinical and environmental Aspergillus fumigatus isolates from China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60 (10): 5878-5884. DOI: 10. 1128/AAC. 01005-16.

[62] Bader O, Weig M, Reichard U, et al. cyp51A-based mechanisms of Aspergillus fumigatus azole drug resistance present in clinical samples from Germany[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (8): 3513-3517. DOI: 10. 1128/AAC. 00167-13.

[63] Negri CE, Gonçalves SS, Xafranski H, et al. Cryptic and rare Aspergillus species in Brazil: prevalence in clinical samples and in vitro susceptibility to triazoles[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52 (10): 3633-3640. DOI: 10. 1128/JCM. 01582-14.

[64] 卢洪洲, 沈银忠. 艾滋病患者侵袭性真菌感染的诊断[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9 (6): 545-548.

Lu HZ, Shen YZ. Diagnosis of invasive fungal infection in acquired immune deficiency syndrome patients [J]. J Diagn Concepts Pract, 2010, 9 (6): 545-548. (in Chinese)

[65] Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16 (9): 603-616. DOI: 10. 1038/nrd. 2017. 46.

(收稿日期: 2019-09-09)

(本文编辑: 彭芳)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊可直接使用的医学缩略语

AIDS	获得性免疫缺陷综合征	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PLT	血小板
Alb	白蛋白	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PT	凝血酶原时间
ALT	丙氨酸转氨酶	HBV	乙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
AST	天冬氨酸转氨酶	HCV	丙型肝炎病毒	RBC	红细胞
CDC	疾病预防控制中心	HIV	人类免疫缺陷病毒	TbIl	总胆红素
Cr	肌酐	ICU	重症监护病房	WBC	白细胞
CT	计算机 X 线断层照像术	IFN	干扰素	WHO	世界卫生组织
DNA	脱氧核糖核酸	IL	白细胞介素	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
Hb	血红蛋白	MRI	磁共振成像	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
HBcAg	乙型肝炎核心抗原	PCR	聚合酶链反应	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体