

· 专家共识 ·

肺隐球菌病诊治浙江省专家共识

浙江省医学会呼吸病学分会

通信作者：周建英，浙江大学医学院附属第一医院呼吸科，310003 杭州，Email: zjyhz@zju.edu.cn；俞云松，浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科，310020 杭州，Email: yvys119@zju.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.05.001

【关键词】 隐球菌病；肺隐球菌病；诊断；治疗；共识

Expert consensus on diagnosis and treatment of pulmonary cryptococcosis

Zhejiang Medical Association Society of Respiratory Diseases

Corresponding author: Zhou Jianying, Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China, Email: zjyhz@zju.edu.cn; Yu Yunsong, Department of Infectious Diseases, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310020, China, Email: yvys119@zju.edu.cn

【Key words】 Cryptococcosis; Pulmonary cryptococcosis; Diagnosis; Treatment; Consensus

隐球菌病是由隐球菌感染引起的一种全球性的真菌病。人类对隐球菌的研究已有一个多世纪,但由于自然气候的变化、隐球菌自身不断的进化及易感人群的增多等因素,隐球菌病已成为一种常见的机会感染性疾病^[1]。隐球菌最常见的感染部位是中枢神经系统,但近年来,肺隐球菌病发病率逐年增高,其临床表现、影像学表现无特异性,容易误诊或延迟诊断而使病情恶化。虽然关于肺隐球菌病的研究已有不少,但仍未能有效地控制其流行。目前对于肺隐球菌病的病原学、诊断和治疗仍存在诸多困惑。制定针对该问题的权威共识将能规范并提高我省临床医生对肺隐球菌病的防控及诊治水平。

1 肺隐球菌病流行病学

认识并了解肺隐球菌病的流行病学特征对该病的防控及诊治具有重要的意义。国外流行病学研究显示,肺隐球菌病的发生率在 1999 年至 2006 年升高了 6 倍以上,达到了每百万人中 38 例,而增加的病例大多为非 HIV 感染^[2]。国内荟萃分析发现,2000 年以后报道的肺隐球菌病病例明显增多^[3]。国外的研究中,肺隐球菌病患者中无免疫抑制人群的比例较少(17% ~ 35%)^[4-5],而国内的肺隐球菌

病更常见于无免疫抑制患者(54% ~ 70%)^[3,6]。

导致人类隐球菌病的隐球菌主要为新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)和格特隐球菌(*Cryptococcus gattii*)。新生隐球菌广泛分布于全球各地,分为格鲁比变种(*C. neoformans* var. *grubii*, 血清 A 型)、新生变种(*C. neoformans* var. *neoformans*, 血清 D 型)及混合变种(AD hybrid, 血清 AD 型)。格特隐球菌的血清型主要为 B 型和 C 型^[7]。隐球菌的基因型包括新生隐球菌的 VNI-VNIV 和格特隐球菌的 VGI-VGIV。国内外研究数据显示,临床分离的隐球菌菌株中,90% 为新生隐球菌格鲁比变种,且血清 A 型为临床主要流行血清型,其中主要是 VNI 基因型(94% ~ 98%)^[8-11]。格特隐球菌感染好发于热带和亚热带地区的无免疫抑制宿主,但加拿大温哥华岛和美国西北太平洋沿岸等温带地区曾出现过格特隐球菌感染的暴发流行^[12],同时在欧洲、美国东部地区也出现过格特隐球菌确诊病例,表明格特隐球菌感染流行范围正在扩大。目前中国的格特隐球菌感染病例报道较少,以各地散发为主^[13-14],但随着各国人员之间的交往越来越密切,格特隐球菌可能发生更广泛的地区流行。我国隐球菌病患者感染的格特隐球菌主要为 VGI 型菌株。

2 肺隐球菌病的临床表现和影像学

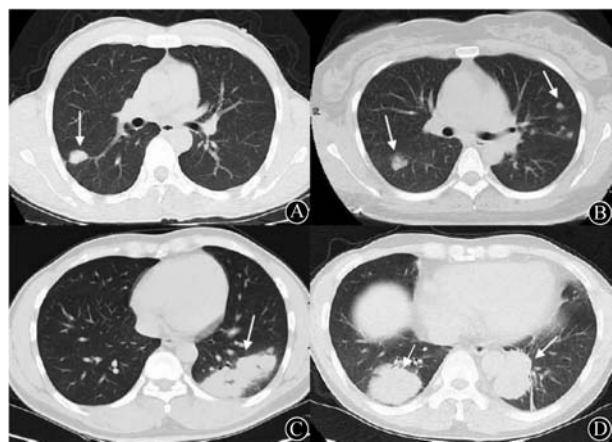
2.1 肺隐球菌病的临床表现

肺隐球菌感染的临床表现缺乏特异性,从无症状到严重的急性呼吸窘

引用格式：浙江省医学会呼吸病学分会. 肺隐球菌病诊治浙江省专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(5): 321-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.05.001.

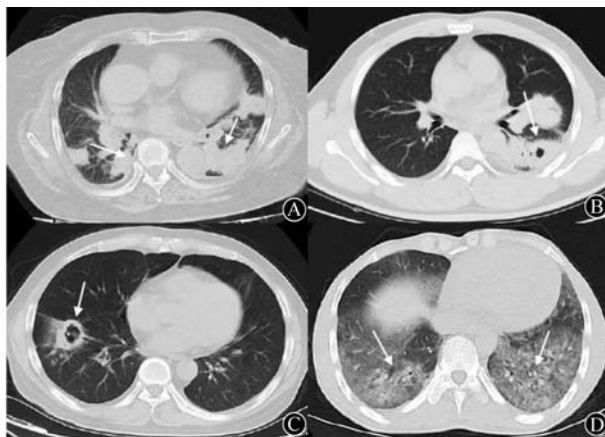
迫综合征 (ARDS) 均有发现,其严重程度通常取决于机体的免疫状态。无免疫抑制的肺隐球菌病患者常无临床症状或症状较轻^[6,15],最常见的症状是咳嗽、咳痰、胸闷及发热等非特异性表现。多项回顾性研究发现,30%~80% 无免疫抑制的肺隐球菌病患者无症状^[6,16],仅为常规体检经胸部 X 线或 CT 检查发现肺部病灶。无免疫抑制的肺隐球菌病患者多数仅累及肺,播散性隐球菌病较为少见。但无免疫抑制的肺隐球菌病患者也有出现急性呼吸衰竭的报道^[17]。免疫抑制的肺隐球菌病患者症状较多,病变广泛,容易引起全身播散。部分患者临床上表现为高热、气促和低氧血症,导致急性呼吸衰竭,病死率高^[18]。非 HIV 感染的免疫抑制患者中有部分患者可表现为无症状(0~40%)^[6,19]。

2.2 肺隐球菌病的影像学检查 影像学检查对疑似肺隐球菌病患者的诊断非常重要。肺隐球菌病的影像学表现多种多样,主要取决于宿主的免疫状态。免疫功能正常的肺隐球菌病患者肺部病灶大多数较局限,以单发或多发的周围型的结节团块及局限的肺炎样病灶最为多见^[6,19],结节团块型边缘可有毛刺和分叶改变,易误诊为肺癌。病灶大多分布于下肺外周呈宽基底状,紧贴胸膜^[6,20],以右下肺较常见(图 1)。文献报道发现,如病灶范围较大(>5~10 cm),常提示格特隐球菌感染的可能^[21]。免疫抑制患者的影像学表现更广泛多变,除了结节团块病灶外,常见弥漫的、播散的肺炎样浸润和实变,容易形成空洞和晕征^[22](图 2),其他的影像学改变还包括网格状浸润、肺门和纵隔淋巴结肿大、胸腔积液、弥漫粟粒影及磨玻璃样渗出影等。



注:A. 单发的周围型的结节团块(箭头所示);B. 多发的周围型的结节团块(箭头所示);C. 局限的肺炎样病灶(箭头所示);D. 多发团块(箭头所示)

图 1 免疫功能正常的肺隐球菌病患者胸部 CT 检查照片



注:A. 多发的肺炎样病灶(箭头所示);B. 实变伴空洞(箭头所示);C. 空洞(箭头所示);D. 间质性病变(箭头所示)

图 2 免疫抑制的肺隐球菌病患者胸部 CT 检查照片

3 肺隐球菌病的病原学检查

3.1 隐球菌荚膜多糖抗原检测 目前常用的隐球菌抗原检测方法包括侧流免疫层析法(LFA)和乳胶凝集试验(LA),常规检测的标本包括血清和脑脊液。与培养、病理学检查相比,隐球菌抗原检测具有快速简便的优势,同时具有较高的敏感性和极高的特异性。LFA 可以有效检测新生隐球菌和格特隐球菌,不需要依赖特殊仪器,不需要对标本进行特殊处理,结果判读简单,与 LA 结果具有很好的一致性。Meta 分析发现,LFA 诊断隐球菌感染的总体敏感性和特异性分别为 97.6% 和 98.1%^[23]。但隐球菌抗原测定在诊断孤立性肺隐球菌病中存在敏感性不足的限制,在非 HIV 的单纯肺隐球菌感染患者中,仅有 56% 的患者血清隐球菌抗原 LA 结果为阳性^[24]。伴有肺外累及的实体器官移植患者,血清隐球菌 LA 滴度(中位数 1:512)要明显高于单纯肺隐球菌患者(中位数 1:32)^[25]。有研究发现,LFA 检测隐球菌抗原的敏感性要明显高于 LA。对于同样连续稀释的血清样本,相比 LA,LFA 在更高的稀释倍数下仍能获得阳性结果^[26]。自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎)、消毒剂污染及试剂盒中链霉菌蛋白酶失活等可出现 LA 结果假阳性,需注意结合临床特征进行鉴别。有关支气管肺泡灌洗液(BALF)LA 的研究证据较少,可考虑作为诊断的补充手段。

2008 年欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组(EORTC)发布的侵袭性真菌病诊断标准中将脑脊液隐球菌抗原检测阳性作为隐球菌性脑膜炎的确诊标准^[27],但是目前对肺隐球菌病的诊断

没有相关的指南推荐意见。基于目前的文献以及对应的实践研究发现, LFA 具有极高的特异性且操作方便简单。该共识推荐在肺部影像学疑似隐球菌感染的患者中, 常规进行血清 LFA 的检测, 并将阳性结果作为诊断的重要依据。对于部分难以进行组织活检的患者(如病灶小、病灶所在位置穿刺困难及基础疾病不能耐受活检等), 同时符合肺隐球菌病的典型肺部影像学表现, 可以在密切随访观察的前提下, 将 LFA 阳性结果作为开始抗隐球菌治疗的依据。

3.2 肺隐球菌病的病原学培养、鉴定及体外药敏试验 多数肺隐球菌病表现为外周病灶, 常规支气管镜下毛刷及 BALF 培养阳性率低, 但隐球菌不是呼吸道的正常定植菌, 一旦培养阳性可视为诊断的重要依据。肺活检组织亦可用于涂片及培养。由于活检组织标本往往较小, 应首先满足病理检查的需要。肺活检组织经过研磨后培养或将穿刺针置于血培养瓶中培养, 可以提高培养阳性率。国内微生物实验室常用的 Vitek 系统不能鉴定区分新生隐球菌和格特隐球菌。目前菌种鉴定的金标准为核糖体 RNA 基因间区(IGS)序列分析, 需要使用 PCR 扩增及测序技术。基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)对隐球菌的菌种鉴定率为 98.8% ~ 100.0%^[28]。隐球菌的体外药物敏感性试验应包括两性霉素 B、5-氟胞嘧啶、氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑, 采用微量肉汤稀释法测定。

3.3 组织病理学检查 由于活检肺组织及 BALF 中隐球菌培养阳性率低, 组织病理学检查仍是确诊肺隐球菌病的“金标准”。根据肺部病灶所在位置及医院的技术条件, 可以选择在 CT 或 B 超引导下经皮肺穿刺活检、经支气管镜肺活检及电视胸腔镜辅助肺活检等方法获取组织标本。对于怀疑肺隐球菌病的病例, 临床医生应积极与病理科医生沟通, 仔细寻找隐球菌菌体, 并通过特殊染色(六胺银、过碘酸雪夫氏染色等)来提高隐球菌的检出率。

4 肺隐球菌病的诊断

肺隐球菌病的诊断常依靠组织病理学检查, 尤其是对于不能排除肺部恶性肿瘤、肺结核等其它疾病的患者, 应积极进行组织病理学检查。无菌部位标本如肺穿刺标本培养阳性也有确诊意义, 痰和 BALF 涂片培养阳性对诊断具有一定价值。随着隐球菌抗原检测技术的广泛应用, 隐球菌抗原检测有望成为诊断的重要依据, 如患者具有典型的临床特征和影像学表现, 同时血清隐球菌抗原检测阳性, 临

床可考虑肺隐球菌病, 并给予抗隐球菌治疗, 但在治疗过程中应注意复查评估肺部影像学 and 病原学检查。对于抗隐球菌治疗疗效不理想的患者应尽快进行组织病理学检查。对于疑似肺隐球菌病患者的诊疗过程, 具体工作流程见图 3。如诊断肺隐球菌病, 建议进行腰穿检查以排除伴发中枢神经系统感染的可能。但对于无症状、非弥漫性病变的免疫功能正常患者, 同时血清隐球菌抗原阴性或滴度非常低, 腰穿可暂缓进行。

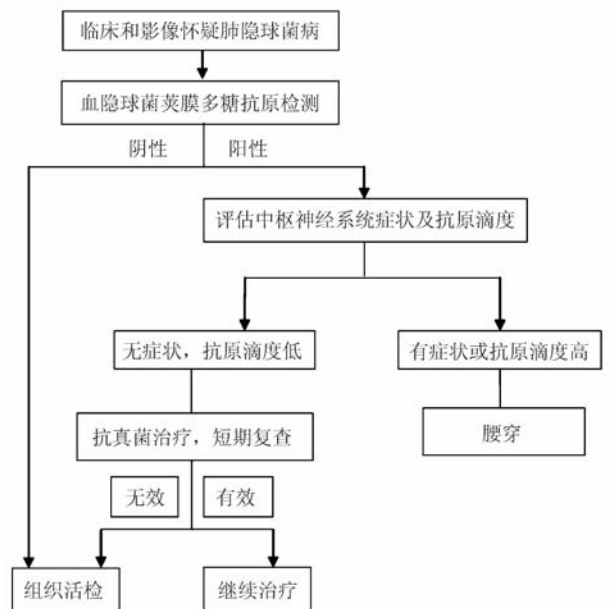


图 3 疑似肺隐球菌病患者诊疗工作流程

5 肺隐球菌病的治疗

肺隐球菌病的治疗目的在于控制感染和防止隐球菌播散性疾病的发生, 特别是隐球菌性脑膜炎。肺隐球菌病的治疗取决于患者的免疫状态及病情轻重程度(表 1)。对于无免疫抑制宿主, 肺部病灶局限, 极少出现隐球菌播散, 有自限性倾向, 但此类患者有全身播散的报道。因此, 对于无症状患者更推荐积极治疗, 可服用氟康唑治疗, 200 ~ 400 mg/d, 6 个月^[29]。对轻中度症状的患者, 推荐氟康唑 400 mg/d, 疗程 6 ~ 12 个月。对于重度患者建议采用与播散性隐球菌病相同的治疗原则, 分为诱导治疗、巩固治疗和维持治疗。诱导期首选两性霉素 B (0.5 ~ 1.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合氟胞嘧啶 (100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), 疗程至少 4 周; 巩固治疗建议使用氟康唑 400 mg/d, 8 周, 之后建议使用氟康唑 200 mg/d 维持治疗 6 ~ 12 个月^[30]。

表 1 肺隐球菌病的抗真菌治疗方案

患者类型	抗真菌治疗方案
无免疫抑制肺隐球菌病患者	
无症状患者	密切观察,氟康唑 200 ~ 400 mg/d, 6 个月
轻至中度症状、无播散患者	氟康唑 400 mg/d, 6 ~ 12 个月
重度症状患者	诱导治疗为两性霉素 B (0.5 ~ 1.0 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹) 联合氟胞嘧啶 (100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹), 疗程 ≥ 4 周; 巩固治疗为氟康唑 400 mg/d, 8 周; 维持治疗为氟康唑 200 mg/d, 6 ~ 12 个月
免疫抑制肺隐球菌病患者	
无症状、轻至中度症状、无播散患者	氟康唑 400 mg/d, 6 ~ 12 个月
重度症状患者	
HIV 患者	诱导治疗为两性霉素 B (0.5 ~ 1.0 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹) 联合氟胞嘧啶 (100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹), 疗程 ≥ 2 周; 巩固治疗为氟康唑 400 mg/d, 疗程 ≥ 8 周; 维持治疗为氟康唑 200 mg/d, 治疗 ≥ 12 个月或直至宿主免疫功能的恢复。
器官移植患者	诱导治疗为两性霉素 B 脂质体复合物 (3 ~ 4 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹) 联合氟胞嘧啶 (100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹), 疗程 ≥ 2 周; 巩固治疗为氟康唑 400 mg/d, ≥ 8 周; 维持治疗为氟康唑 200 ~ 400 mg/d 治疗, 6 ~ 12 个月
其他患者	诱导治疗为两性霉素 B (0.5 ~ 1.0 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹) 联合氟胞嘧啶 (100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹), 疗程 ≥ 4 周; 巩固治疗为氟康唑 400 mg/d, 8 周; 维持治疗为氟康唑 200 mg/d, 6 ~ 12 个月

对于免疫抑制的肺隐球菌病的患者,治疗方案取决于肺部病变的严重程度。对于无症状、轻至中度症状但没有隐球菌播散的患者,建议接受 6 ~ 12 个月,400 mg/d 氟康唑治疗。对于严重肺部受累和重度症状的患者,即使没有隐球菌播散证据,也建议采用与播散性隐球菌病相同的治疗原则,分为诱导治疗、巩固治疗和维持治疗。HIV 感染患者诱导期首选两性霉素 B (0.5 ~ 1.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合氟胞嘧啶 (100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), 疗程至少 2 周; 巩固治疗建议使用氟康唑 400 mg/d, 持续至少 8 周; 之后建议使用氟康唑 200 mg/d 维持治疗至少 12 个月或直至宿主免疫功能的恢复。同样的方案用于患肺隐球菌病的器官移植患者,但推荐用两性霉素 B 脂质体复合物代替两性霉素 B,两性霉素 B 脂质体复合物推荐 3 ~ 4 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ [30-31], 而维持治疗建议氟康唑 200 ~ 400 mg/d, 6 ~ 12 个月。对于非 HIV 感染、非移植患者,诱导治疗建议两性霉素 B (0.5 ~ 1.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合氟胞嘧啶 (100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), 疗程至少 4 周; 巩固治疗建议使用氟康唑 400 mg/d, 8 周; 之后建议使用氟康唑 200 mg/d 维持治疗 6 ~ 12 个月。如果患者不能耐受两性霉素 B, 诱导和巩固治疗的其他方案包括: 氟康唑 (≥ 800 mg/d) 联合氟胞嘧啶 (100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 治疗 6 周或氟康唑 (≥ 1 200 mg/d) 治疗 10 ~ 12 周。

无论是免疫功能抑制或正常患者,伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑均可作为不耐受氟康唑或更多常

规治疗无效的补救治疗 [32-33]。对于复发的肺隐球菌病患者,诱导治疗的疗程需要更长 (4 ~ 10 周), 而氟康唑的敏感性可能会下降, 可考虑改用伊曲康唑或伏立康唑治疗 [4,7,34]。

对于常规药物治疗症状或体征持续无缓解, 影像提示肺部病灶持续存在的患者, 可考虑外科手术切除治疗, 而不是继续抗真菌治疗或予以观察 [30]。胸腔镜或胸腔镜辅助小切口手术是治疗局限性肺隐球菌病的优选有效手段, 但应强调术中避免挤压, 术后给予抗真菌治疗至少 2 个月, 以避免造成隐球菌播散。因误诊为肿瘤或其他疾病而行手术切除者, 最后确诊为单一的肺隐球菌病的患者, 如果这些患者无症状, 且血清隐球菌抗原阴性, 建议密切观察 [30]。

起草人: 许攀峰、周华、符一骐

浙江省医学会呼吸病学分会参加本共识讨论及编写的成员名单 (按姓氏笔画排序)

邓在春 王利民 江荣林 朱彪 朱丹 许攀峰 陈恩国
沈毅弘 严建平 杨青 周华 周建英 钦光跃 俞云松
徐俭朴 符一骐 黄小萍 喻剑华 潘志杰

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] May RC, Stone NR, Wiesner DL, et al. *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14 (2): 106-117. DOI: 10.1038/nrmicro.2015.6.
- [2] Galanis E, Macdougall L, Kidd S, et al. Epidemiology of

- Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999-2007 [J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16 (2): 251-257. DOI: 10.3201/eid1602.090900.
- [3] 张含之. 中国大陆地区肺隐球菌病文献 Meta 分析 [C]. 上海: 复旦大学, 2009.
Zhang HZ. Meta analysis of pulmonary cryptococcosis record in China mainland [C]. Shanghai: Fudan University, 2009.
- [4] 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.
- [5] Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients [J]. Int J Infect Dis, 2006, 10(1):72-78. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.12.004.
- [6] Zhang Y, Li N, Zhang Y, et al. Clinical analysis of 76 patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis [J]. Eur Respir J, 2012, 40(5):1191-1200. DOI: 10.1183/09031936.00168011.
- [7] Firacative C, Roe CC, Malik R, et al. MLST and whole-genome-based population analysis of *Cryptococcus gattii* VGIII links clinical, veterinary and environmental strains, and reveals divergent serotype specific sub-populations and distant ancestors [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(8):e0004861. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004861.
- [8] 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.
- [9] Chen J, Varma A, Diaz MR, et al. *Cryptococcus neoformans* strains and infection in apparently immunocompetent patients, China [J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(5):755-762. DOI: 10.3201/eid1405.071312.
- [10] Fang W, Fa Z, Liao W. Epidemiology of *Cryptococcus* and cryptococcosis in China [J]. Fungal Genet Biol, 2015, 78:7-15. DOI: 10.1016/j.fgb.2014.10.017.
- [11] Liaw SJ, Wu HC, Hsueh PR. Microbiological characteristics of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* in Taiwan: serotypes, mating types, molecular types, virulence factors, and antifungal susceptibility [J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(6):696-703. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02930.x.
- [12] Smith RM, Mba-Jonas A, Tourdjman M, et al. Treatment and outcomes patients with *Cryptococcus gattii* infections in the United States Pacific Northwest [J/OL]. PLoS One, 2014, 9 (2): e88875. DOI: 10.1371/journal.pone.0088875.
- [13] Dou HT, Xu YC, Wang HZ, et al. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in China between 2007 and 2013 using multilocus sequence typing and the DiversiLab system [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34 (4):753-762. DOI: 10.1007/s10096-014-2289-2.
- [14] Xue X, Wu H, Wang K, et al. Cryptococcosis by *Cryptococcus gattii* in China [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15 (10): 1135-1136. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00301-1.
- [15] Ye F, Xie JX, Zeng QS, et al. Retrospective analysis of 76 immunocompetent patients with primary pulmonary cryptococcosis [J]. Lung, 2012, 190 (3):339-346. DOI: 10.1007/s00408-011-9362-8.
- [16] 赵微, 金芬华, 陈良安. 解放军总医院 20 年肺隐球菌病分析 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35 (6):549-551. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.06.008.
Zhao W, Jin FH, Chen LA. Analysis of pulmonary cryptococcosis in Chinese PLA General Hospital in 20 years [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2014, 35 (6):549-551. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.06.008.
- [17] Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, et al. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients [J]. Chest, 2001, 119(6):1865-1869. DOI: 10.1378/chest.119.6.1865.
- [18] Orsini J, Blaak C, Tam E, et al. Disseminated cryptococcal infection resulting in acute respiratory distress syndrome (ARDS) as the initial clinical presentation of AIDS [J]. Intern Med, 2016, 55(8):995-998. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5768.
- [19] Kohno S, Kakeya H, Izumikawa K, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan [J]. J Infect Chemother, 2015, 21(1):23-30. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.08.025.
- [20] 谢丽璇, 陈友三, 刘士远, 等. 不同免疫状态下肺隐球菌病 CT 表现的比较研究 [J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(10):1510-1513.
Xie LX, Chen YS, Liu SY, et al. CT findings of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised patients: a comparison study [J]. Journal of Clinical Radiology, 2014, 33(10): 1510-1513.
- [21] Garrett L, Marr K, West S, et al. 74-year-old man from the pacific northwest with fever and a lung mass [J]. Chest, 2011, 140(3):814-817. DOI: 10.1378/chest.10-2964.
- [22] Liu K, Ding H, Xu B, et al. Clinical analysis of non-AIDS patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10):2813-2821. DOI: 10.21037/jtd.2016.10.36.
- [23] Huang HR, Fan LC, Rajbanshi B, et al. Evaluation of a new cryptococcal antigen lateral flow immunoassay in serum, cerebrospinal fluid and urine for the diagnosis of cryptococcosis: a meta-analysis and systematic review [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(5):e0127117. DOI: 10.1371/journal.pone.0127117.
- [24] 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.
- [25] Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. Pulmonary

cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(2):e12-18. DOI: 10.1086/524738.

[26] Jitmuang A, Panackal AA, Williamson PR, et al. Performance of the cryptococcal antigen lateral flow assay in non-HIV-related cryptococcosis[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(2):460-463. DOI: 10.1128/JCM.02223-15.

[27] 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.

[28] Thomaz DY, Grenfell RC, Vidal MS, et al. Does the capsule interfere with performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*? [J]. J Clin Microbiol, 2016, 54:474-477. DOI: 10.1128/JCM.02635-15.

[29] Choi KH, Park SJ, Min KH, et al. Treatment of asymptomatic pulmonary cryptococcosis in immunocompetent hosts with oral fluconazole [J]. Scand J Infect Dis, 2011, 43(5):380-385. DOI: 10.3109/00365548.2011.552521.

[30] 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.

[31] Marques S, Carmo R, Ferreira I, et al. Cryptococcosis in renal transplant recipients: a single-center experience [J]. Transplant Proc, 2016, 48(7):2289-2293. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.06.006.

[32] Alexander BD, Perfect JR, Daly J, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with invasive fungal infections after solid organ transplant [J]. Transplantation, 2008, 86(6):791-796. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181837585.

[33] Bandettini R, Castagnola E, Calvillo M, et al. Voriconazole for cryptococcal meningitis in children with leukemia or receiving allogeneic hemopoietic stem cell transplant [J]. J Chemother, 2009, 21(1):108-109. DOI: 10.1179/joc.2009.21.1.108.

[34] Musubire AK, Boulware DR, Meya DB, et al. Diagnosis and management of cryptococcal relapse [J]. J AIDS Clin Res, 2013, Supple 3(3). pii:S3-003. DOI: 10.4172/2155-6113.S3-003.

(收稿日期:2017-08-21)
(本文编辑:金建华)

· 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
HBeAg	乙型肝炎核心抗原	PCR	聚合酶链反应	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体