

实体器官移植术后隐球菌病的研究进展

陈莉萍

【摘要】 隐球菌病是实体器官移植术后最主要的致死性真菌感染性疾病，大多数伴有中枢神经系统侵犯。由于临床症状缺乏特异性，可能导致延误诊断，预后不佳，而早期诊断和充分有效的抗真菌治疗是改善移植受体隐球菌病预后的主要策略。本文对隐球菌病的流行病学、发病机制、临床表现、诊断方法、防治措施，结合我国器官移植实际情况进行综述。

【关键词】 隐球菌病；器官移植；新型隐球菌；格特隐球菌；真菌感染；中枢神经系统感染；肺部感染；免疫重建炎症综合征

【中图分类号】 R617, R379.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 01-0002-07



作者简介: 陈莉萍，医学博士，副主任医师，硕士研究生导师，现工作于解放军第309医院全军器官移植研究所。研究方向为器官移植并发症与重症管理。兼任中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会器官移植与代谢性疾病学组委员。兼任《器官移植》杂志通讯编委。主持国家自然科学基金等基金项目2项。获国家科技进步奖二等奖、军队科技进步二等奖及其它省部级奖项4项。2012年主持研发“中国肾移植科学登记系统”(www.csrkt.org)，接收全国132家具有肾脏移植手术资质的医疗机构在线填报肾移植病例。以第一作者或通讯作者身份发表论著25篇，其中SCI论文4篇，参编《中国人体器官捐献工作指南(第5版)》、《泌尿外科常见急症应对措施》、《泌尿外科医师进修手册》、《泌尿外科疑难病例解析》等学术著作6部。

实体器官移植受体中，隐球菌病的发生率为0.2%~4.1%，占实体器官移植术后侵袭性真菌感染的8%~10%^[1]，病死率显著高于非感染者(26.0%比9.1%)，以肺移植受体隐球菌病的死亡风险最高，其次为肝移植、心脏移植和肾移植受体。随着我国器官移植受体逐年增多，文献报道隐球菌感染的发生率为7.7%，仅次于假丝酵母菌感染^[2]，但相关研究却颇为零散、缺乏系统阐述。本文就隐球菌病的流行病学、发病机制、临床表现、诊断方法、防治措施，结合我国器官移植的实际特点进行综述。

1 流行病学与危险因素

隐球菌是一种自然界广泛存在的腐生性真菌，在已被鉴定出的30多个种属中，只有新型隐

球菌(*Cryptococcus neoformans*)和格特隐球菌(*C. gattii*)是导致人类隐球菌病的病原体，两者在微生态环境、地理分布、致病特征上均有不同。新型隐球菌呈全球分布，常在鸟粪尤其鸽粪中被检测到，免疫缺陷宿主是隐球菌感染的最主要病原体。我国东南部地区例如广东、广西、江苏、福建等地，鸽粪中新型隐球菌的检出率较其它地区高，例如广东检出率为43.3%，可能是由于这些地区以温暖、潮湿的热带和亚热带气候为主，更适宜真菌生长繁殖^[3]。

格特隐球菌曾被认为局限于热带、亚热带地区，多从树木和腐烂的木头中被分离出。格特隐球菌可感染免疫功能相对正常和免疫功能不全的宿主，但过去10年里发现在寒带、寒温带等更为广泛的地区亦有隐球菌感染发生。我国隐球菌病患者很少检测出

格特隐球菌, 临床首次分离出格特隐球菌的报道是在 2010 年, 随后发现该菌感染主要分布在江苏、上海、浙江、福建、广东、海南等热带、亚热带地区, 感染率约为 1%~11%^[4], 低于全球平均水平 (20%)。由于国内大多数临床微生物实验室采用的直接显微镜检测 (镜检) 及生物化学方法不能鉴定出格特隐球菌^[5], 而培养是目前唯一可靠的区分格特隐球菌和新生隐球菌的方法, 推测格特隐球菌实际上应有更高的临床检出率。

实体器官移植受体隐球菌病的感染途径有以下几种方式: 移植术后原发性感染、免疫抑制状态引发的宿主体内病原菌再活化、供体来源的感染^[6]、术前未发现的隐球菌病。文献报道隐球菌病的中位发病时间为移植术后 20 个月, 并以术后 36 个月发生率最高, 而供体来源的感染和术前未发现的隐球菌病多在移植术后早期发生。当存在以下任何一点时, 需排除供体来源的隐球菌病^[7]: (1) 微生物学或组织学检查证实手术部位或移植物存在隐球菌。(2) 移植术后 30 d 内发生的隐球菌病, 尤其是在肺、中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 以外的不典型感染部位。(3) 接受同一供体捐献器官的不同移植受体均发生隐球菌病。

隐球菌感染的危险因素包括肾上腺皮质激素 (激素) 的长期使用、肝脏疾病 (病毒性肝炎、肝衰竭、肝硬化)、接受多个剂量的 T 细胞清除剂 (抗胸腺细胞球蛋白、阿伦珠单抗)、男性等, 均被认为较易感。体外实验研究发现钙神经蛋白抑制剂 (环孢素或他克莫司) 对新型隐球菌有毒性并抑制其生长, 而他克莫司可将氟康唑对新型隐球菌的平均抑制浓度降低至 1/4, 因此移植术后采用非钙神经蛋白抑制剂进行抗排斥治疗者, 更易发生隐球菌感染^[8]。

2 发病机制

尽管可能存在着消化道和皮肤感染途径, 隐球菌病绝大多数因吸入感染性繁殖体导致, 例如吸入荚膜发育不良的酵母细胞或在自然环境中有性繁殖产生的 1~2 μm 的孢子。隐球菌繁殖体到达并沉积于肺泡, 在肺泡巨噬细胞的防御作用下可能产生 3 种结局: (1) 完全清除病原体且不引起宿主反应。(2) 形成肺-淋巴小结节, 隐球菌可在其中存活但呈休眠状态, 形成一种无临床表现的潜在感染状态; 当机体免疫功能受损时, 存活于肺-淋巴小结节中的隐球菌即开始

复制, 并向肺-淋巴小结节以外的组织或器官播散^[9], 这种病原菌的再活化可能是实体器官移植受体隐球菌病最重要的发病形式^[10]。(3) 形成肺实质或其它组织的侵袭性隐球菌病, 这可能源于隐球菌初始感染或病原体的再活化。

隐球菌侵入宿主过程中有病原菌和宿主方面的多重因素参与。作为隐球菌独有的、最重要的致病因子, 荚膜在进入体内后迅速变大, 毒性和穿透血脑屏障的能力也明显增强, 对宿主免疫产生多重影响。黑色素、尿毒酶、磷脂酶等其它毒力因子也共同促进隐球菌对 CNS 的感染。除了以较为公认的“木马机制”、“跨细胞内皮途径”和“细胞旁途径”, 还可利用金属蛋白酶的激活而突破血脑屏障^[11]。此外, 哺乳动物脑组织特殊营养微环境有利于隐球菌的生长及毒性增强, 促进其穿过血脑屏障, 这也是隐球菌具有较强嗜中枢性的重要原因。

3 临床表现

CNS 和肺是隐球菌病最常侵犯的器官, 其次是皮肤软组织。我国大陆地区隐球菌感染侵犯脑和肺分别占 83.4% 和 13.0%, 其中格特隐球菌比新型隐球菌更多侵犯 CNS^[12]。其它相对较少的感染部位是前列腺、眼、耳、骨、关节、肌肉、泌尿系统、生殖系统、消化道、心血管、甲状腺、肾上腺、肝脏甚至移植物等全身各处。2017 年, 一项对美国 42 634 例实体器官移植受体的回顾性分析中, 44% 的隐球菌病患者伴有脑膜炎, 46% 伴有隐球菌性肺炎, 21% 伴有菌血症, 或皮肤和软组织、手术部位的隐球菌感染。

3.1 中枢神经系统感染

世界范围内, 实体器官移植术后隐球菌病约有 50%~75% 侵犯 CNS。隐球菌感染可引发脑炎、脑实质脓肿 (或隐球菌肉芽肿) 和脑积水, 侵犯脑实质的预后最差。隐球菌性脑病的临床症状是非特异性的, 包括头痛、精神状态改变、视觉障碍、局部神经病学等表现^[13]。上海长征医院曾对该院及国内文献中的 29 例肾移植术后隐球菌病进行分析, 发现脑部感染者高达 93.1%, 整个病程中患者表现为发热 (100%)、头痛 (96.6%)、脑脊液压力增高 (69.0%)、颈项强直等脑激惹征象 (20.7%)、视觉障碍 (13.8%)、呕吐 (10.3%)、意识错乱 (6.9%) 等^[14]。其中, 脑脊液压力增高是引起神经损伤产生精神状态异常、视听障碍甚至死亡的重要原因。34.5% 的患者在抗真菌治

疗期间死于多器官功能衰竭、低钾血症、脑疝，这与国外曾经报道的 20%~49% 的病死率较一致^[15]。

3.2 肺部感染

移植受体隐球菌病约 25%~54% 出现肺部病变，但其中只有 6%~33% 的患者病灶局限于肺，大多数同时伴有 CNS 侵犯，因此所有肺隐球菌病的患者都应行腰椎穿刺排除 CNS 感染^[16]。83% 的隐球菌性肺炎患者有咳嗽症状，并伴有发热和呼吸短促，在合并肺外器官侵犯时可出现呼吸衰竭，病死率较高。文献报道，肺隐球菌病的 CT 表现按出现频率的高低依次为肺部单个或多个结节状肿块、斑片状实变、空洞、毛玻璃样变、网格状改变。一般说来，实体器官移植受体肺隐球菌病逐渐呈现肺广泛侵犯和浸润的放射学征象，例如肺实变、肺结节内空洞形成等；极少数患者缺乏临床症状，在偶然行胸部影像学检查时发现患有肺隐球菌病；而发热、肺间质浸润、胸腔积液征象常提示疾病播散^[17]。当患者免疫功能严重抑制时感染有可能侵犯多个器官^[18]。

3.3 皮肤感染

皮肤是继 CNS 和肺之后隐球菌最常侵犯的部位，在器官移植术后隐球菌病中约占 18%。皮肤病变的出现通常意味着感染播散，而原发性皮肤隐球菌病极为少见，多因皮肤破损直接感染隐球菌所致^[19]。皮肤感染隐球菌病多见于下肢，典型临床表现较为多样化且与其它原因导致的皮肤感染不易鉴别，包括皮肤结节、肿块、溃疡、脓肿、蜂窝织炎等。

3.4 免疫重建炎症综合征

在移植术后机体免疫抑制状态下，辅助性 T (T helper, Th) 1 细胞反应较 Th2 细胞反应更易被抑制，而新型隐球菌能诱导 Th2 反应。临床上对于器官移植术后严重感染的抗真菌治疗过程中，一项重要举措就是减轻机体的免疫抑制，产生向 Th1 促炎反应的偏移^[20]。这种状态有利于感染的控制，但可能会引发移植排斥反应或免疫重建炎症综合征 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)。文献报道 IRIS 在实体器官移植中的发生率为 5%~11%，多在抗真菌治疗开始后的 4~6 周、免疫抑制剂减量时发生，病死率可高达 36%^[21]，但国内同类研究较少。IRIS 被认为是一种过度或失调的抗原诱导的炎症反应，临床症状和隐球菌活动性感染相似，在隐球菌脑病的患者中发生较多。当合理抗真菌治疗、微生物学检查阴性、临床症状好转的情况下突然病情加重，出

现脑水肿、新出现或加重的 CNS 病变、淋巴结炎、脊髓蛛网膜炎、肺结节、无菌性或复发性脑膜炎时，需要考虑 IRIS 的可能，易被误诊为抗真菌治疗失败并增加排斥反应风险^[22]。IRIS 的典型病理特征是感染组织的病理学检查发现隐球菌，伴有化脓、坏死的肉芽肿性炎症。尽管诸多炎症因子参与了 IRIS 的发病机制，但并没有可靠的 IRIS 标志物，因此临床诊断起来比较困难。

4 诊断

当前对于隐球菌病的诊断主要还是在出现临床症状之后，因此在免疫功能受损者包括器官移植受体中，早期诊断隐球菌感染是一大挑战。出现任何隐球菌病相关临床症状尤其是一些亚临床症状，诸如头痛、虚弱、发热、咳嗽以及其它 CNS 症状时，都应及时、迅速地进行隐球菌相关检测或检查，以排除隐球菌病^[23]。检测方法主要包括真菌直接镜检、病原菌培养及鉴定、病理学检查、影像学检查等，充分应用这些现有的检查手段，来诊断疑似移植受体隐球菌感染者是十分必要的。

4.1 真菌直接镜检

将脑脊液、体液的离心产物或组织标本进行印度墨汁染色，是目前诊断隐球菌病最迅速的方法，显微镜下可见到被染色的有荚膜菌体呈球形，直径 5~20 μm ，有或无芽生。印度墨汁染色的灵敏度和特异度不一，常依赖于隐球菌滴度和观察者的经验，文献报道在非获得性免疫缺陷综合征相关的隐球菌病患者中，印度墨汁染色灵敏度为 30%~50%。取样时应避开血管和坏死组织，而裂解的白细胞、其它组织细胞、无致病性的酵母菌可造成染色结果的假阳性，因此在一定程度上限制了印度墨汁染色的临床应用。过碘酸-雪夫 (periodic acid Schiff, PAS) 染色、阿尔辛蓝染色法、Grocott-Gomori 乌洛托品银染色亦是隐球菌染色的常用方法，隐球菌在 Grocott-Gomori 乌洛托品银染色下呈黑褐色、中央留白，极易辨认，较印度墨汁染色敏感，是近年来显示新型隐球菌的最佳染色方法。

4.2 血清学检测

血清或脑脊液隐球菌荚膜抗原检测近年来被推荐作为隐球菌病的常用检测方法，尤其适用于隐球菌性脑炎的诊断。资料显示，单纯肺隐球菌病患者的血清抗原检测阳性率低于隐球菌脑病及感染播散的患者。

因此原本诊断为单纯肺隐球菌病的患者，一旦出现血清抗原检测阳性，往往提示疾病播散。乳胶凝集试验和酶联免疫吸附试验是目前应用最为广泛的对隐球菌抗原定性或半定量的检测方法，其灵敏度和特异度分别在 93%~100% 和 93%~98% 之间。病程极早期真菌负载量过低、检测标本贮存不当，有可能造成假阴性^[24]。侧流分析（又称胶体金免疫层析法）是继乳胶凝集试验和酶联免疫吸附试验之后流行起来的方法，文献报道其在血清和脑脊液标本检测中的灵敏度和特异度均超过 98%，在尿液标本检测中的灵敏度为 85%，而国内亦有研究指出 3 种方法的灵敏度和特异度的差异并无统计学意义，均在 95% 以上^[25]。这几种抗原滴度的半定量检测法尤其是侧流分析法，目前已有试剂盒流通，因其检测迅速（15 min 左右）、操作简便、对实验室配置要求不高、在室温下稳定、费用经济、对格特隐球菌检测敏感，已成为诸多临床检测机构甚至资源匮乏地区作为隐球菌感染的即时检测手段^[26]，但由于抗原清除较为缓慢，以抗原滴度评价治疗效果的应用价值有待进一步评估^[27]。

4.3 真菌培养

组织样本（痰、支气管肺泡灌洗液、血液、脑脊液）隐球菌培养及菌落计数，目前仍是诊断隐球菌病的金标准。过去十多年里有研究认为，脑脊液隐球菌定量培养菌落计数反映真菌活性，可评价抗真菌治疗的效果，但至今并未在临床上得到广泛应用。隐球菌培养目前多采用沙氏培养基，但这种常规培养基培养法的阳性率并不高，在隐球菌脑病时脑脊液和血液培养阳性率分别约 85% 和 36%^[28]，灵敏度低于抗原检测，加之检测时间较长（48~72 h），因此不适用于早期诊断隐球菌病。

4.4 分子生物学检查

近年来将 DNA 探针、聚合酶链反应（PCR）探针以及实时荧光定量逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）技术应用于隐球菌检测中。研究显示，RT-PCR 法具有较高的灵敏度和特异度，2~3 d 内可以完成，而且能区别隐球菌变种，可用于隐球菌感染的早期诊断，尤其适用于痰液、支气管肺泡灌洗液以及经支气管吸出物中隐球菌的检测^[29]，缺点是对仪器和操作人员有一定要求。

4.5 放射学及其它检查

隐球菌脑病头颅 CT 早期多无明显改变，或仅可发现隐球菌肉芽肿及软化病灶，低于 MRI 对隐球菌

病灶的检出率。再加上单纯肺隐球菌病患者血清抗原检测可能阴性，临床上一旦怀疑隐球菌感染，应立即行胸部 X 线、胸部或头颅 CT、MRI 等辅助检查。尽管这些检查的结果往往是非特异性的，但能有效判断实体器官移植术后隐球菌感染的部位及感染程度，同时由于其无创性特点，通常也是临床实际操作中最先采用的诊疗手段。除了应行脑脊液隐球菌抗原检测外，隐球菌脑炎常伴有脑脊液开放压力的明显增高，脑脊液常规检查可见淋巴细胞和蛋白含量增加，隐球菌培养阳性，进行上述检查有利于明确诊断。支气管镜及活组织检查（活检）以获取标本进行前述隐球菌相关检测亦是必要的。

5 预防和治疗

实体器官移植受体隐球菌病的治疗方案根据感染部位和病情严重程度有所不同，国外文献报道其总体生存率约为 70%~80%^[30]，而在长期临床实践中，国内医师也逐步形成了自己的治疗经验，并取得了良好的治疗效果。

5.1 预防

是否常规对供体进行血清隐球菌抗原检测目前仍无定论，但接受未治愈的隐球菌病患者捐献器官，术后感染率较高。故而对一些不明病因的脑炎、肺部结节以及发热的潜在供体，若具有隐球菌病危险因素（长时间使用激素等免疫抑制剂、血液系统肿瘤、细胞免疫功能抑制），应行血清隐球菌抗原检测，不明病因的脑炎患者还应进行脑脊液检查、抗原检测、真菌培养、影像学检查等，排除隐球菌感染。若在捐献后才发现供体存在隐球菌感染，应及时报告并对受体进行预防性治疗^[7]。

5.2 受体治疗

5.2.1 抗隐球菌药物治疗 隐球菌病的临床治疗效果与感染部位、感染程度、诊断时机、抗真菌治疗方案以及个体差异有关。目前推荐的治疗方案仍是基于 2010 年美国感染病学学会提出的指南上发展而来的，对新型隐球菌和格特隐球菌同等适用^[31]。治疗主要包括 3 个阶段：诱导治疗、巩固治疗、维持治疗。对于移植术后播散性隐球菌病、侵犯 CNS 以及中、重度肺部感染者，两性霉素 B（多烯类）及其脂质体剂型（两性霉素 B 脂质体、两性霉素 B 脂质体复合物、两性霉素 B 胶体分散剂）是抗真菌治疗的基石，可能的话应加用氟胞嘧啶（flucytosin, 5-FC）。两种

药物的联合是目前最强抗真菌方案,有助于尽快清除脑脊液中的隐球菌,降低复发率和病死率^[32]。由于中断诱导治疗会影响临床疗效,两性霉素 B 脂质体的肾毒性较两性霉素小,在器官移植尤其是肾移植受体中较为适用。一线诱导治疗方案是以两性霉素 B 脂质体 3~4 mg/(kg·d) 静脉输入,联合 5-FC 100 mg/(kg·d) 分 4 次口服,根据临床效果及微生物检验结果,通常持续 2 周,在此阶段若无法使用 5-FC,权威推荐两性霉素 B 脂质体的使用延长至 4 周^[18]。2013 年发表在《N Engl J Med》(《新英格兰医学杂志》)上的一项随机对照研究显示,隐球菌性脑炎患者单用两性霉素 B 或两性霉素 B 联合 5-FC 作为诱导治疗时,存活率并无显著差异,但优于两性霉素 B 联合氟康唑作为诱导治疗^[33]。

诱导治疗 2 周后若脑脊液培养仍阳性者,因被报道感染后 6 个月内的病死率常较高,故应再延长诱导治疗 2 周。诱导治疗期间,若患者无法耐受多烯类,可口服氟康唑 1 200 mg/d,联合 5-FC 100 mg/(kg·d) (分 4 次口服),持续 6 周。若多烯类、5-FC 均不能耐受,可口服氟康唑 1 200 mg/d 持续 12 周。两性霉素 B 和 5-FC 具有一定的不良反应,可造成肾功能损害和骨髓抑制等不良反应,治疗中应进行药物监测,及时调整剂量。国内有观点认为鞘内注射两性霉素 B 有效^[12],但国外指南中不被推荐采用。国内有氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑、大蒜素应用于诱导治疗方案中的报道,亦有一定疗效,但样本量较少,结论还有待进一步验证。

当患者诱导治疗有效且病情稳定后,即进入巩固治疗期,口服氟康唑 400~800 mg/d,持续治疗 8 周。随后推荐采用 6~12 个月口服氟康唑 200~400 mg/d 的维持治疗方案。对于轻度的非 CNS、非播散性感染者,可给予口服氟康唑 600 mg/d,持续治疗 6~12 个月,必要时可延长。当隐球菌病复发时,在完成诱导治疗并进行药敏测定后,补救的巩固治疗可以选择口服氟康唑 800~1 200 mg/d; 或口服伏立康唑 200~400 mg,每日 2 次;或口服泊沙康唑 200 mg,每日 4 次(或 400 mg,每日 2 次),持续治疗 10~12 周,但伏立康唑、泊沙康唑的效果并不优于氟康唑,棘白菌素类抗真菌药对隐球菌无效。

5.2.2 免疫抑制剂的调整及药物相互作用 关于 IRIS 治疗的最佳方案目前尚无公论,总体说来应注意以下几点。首先是保证充分、有效的抗真菌治疗。若无证

据显示感染复发或抗真菌药物抵抗,即便发生 IRIS,亦不建议调整抗真菌治疗方案。其次要谨慎、逐步、序贯减少免疫抑制剂用量,避免机体免疫系统过快恢复从而引发 IRIS。通常主张首先对激素减量,随后逐步减少钙神经蛋白抑制剂(环孢素或他克莫司)剂量,切勿骤然停药^[16]。尽管曾有报道激素在病情严重、危及生命的 IRIS[例如并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)]时有效,但并不主张用激素预防 IRIS 或控制颅内压。抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体、他汀类药物曾被报道治疗这种病例有效,但仍需进一步验证^[34]。此外,氟康唑、伏立康唑等作为较强的 CYP3A4 抑制剂,可增加移植术后环孢素或他克莫司血药浓度,联用期间要适当下调两者剂量。

5.2.3 隐球菌脑病颅内高压的管理及其他治疗措施 颅内高压在隐球菌脑病中十分常见,常导致不可逆性视力、听力丧失甚至死亡。因此对于隐球菌性脑病,控制颅内压是十分重要的。腰椎穿刺在隐球菌脑病的诊疗过程中很有必要,脑脊液引流目的是降低颅内压 50% 或低于 200 mmH₂O (10 mmH₂O=0.098 kPa),必要时每日进行腰椎穿刺引流,直到脑脊液压力和症状稳定。甘露醇对降低颅内压并无益处,不建议使用^[35]。其它治疗措施如对化脓、坏死病灶进行清创等,在一些严重病例中可以考虑。

6 小 结

隐球菌感染在临床表现、诊断、治疗方面与其它真菌有所不同。对于怀疑隐球菌病的器官供体,应进行相关筛查。隐球菌荚膜多糖抗原检测相对简单、快速和准确,有助于疾病的早期诊断,并为判断抗真菌疗效提供一定参考。对于实体器官移植受体隐球菌病,抢先治疗是目前临床上主要采取的策略,尚无预防性治疗和经验性治疗的相关指南^[36]。两性霉素 B 或其脂质体制剂是抗隐球菌诱导治疗的基石,协同使用 5-FC 可发挥最大抗真菌效果,但要注意药物的不良反应。抗隐球菌诱导治疗之后的巩固治疗和维持治疗,均以氟康唑口服为主,保证充足的抗真菌疗程。治疗过程中要谨慎调整免疫抑制剂的用量,避免减量过快引发 IRIS。

参考文献:

- [1] NEOFYTOS D, FISHMAN JA, HORN D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Transpl Infect*

- Dis, 2010, 12(3): 220-229. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00492.x.
- [2] WANG H, XIAO M, CHEN SC, et al. In vitro susceptibilities of yeast species to fluconazole and voriconazole as determined by the 2010 National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(12): 3952-3959. DOI: 10.1128/JCM.01130-12.
- [3] 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.
- [4] 陈敏, 潘炜华, 邓淑文, 等. 格特隐球菌感染病例临床特征分析 [C]//2012 年中国菌物学会学术年会论文集, 2012: 88.
- [5] 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.
- [6] HENAO-MARTÍNEZ AF, BECKHAM JD. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(4): 300-307. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000171.
- [7] SINGH N, HUPRIKAR S, BURDETTE SD, et al. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(9): 2414-2428. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04100.x.
- [8] LIN YY, SHIAU S, FANG CT. Risk factors for invasive *cryptococcus neoformans* diseases: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119090. DOI: 10.1371/journal.pone.0119090.
- [9] PERFECT JR, BICANIC T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: what do we know now[J]. *Fungal Genet Biol*, 2015, 78: 49-54. DOI: 10.1016/j.fgb.2014.10.003.
- [10] SAHA DC, GOLDMAN DL, SHAO X, et al. Serologic evidence for reactivation of cryptococcosis in solid-organ transplant recipients[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14(12): 1550-1554. DOI: 10.1128/COI.00242-07.
- [11] 邱天文, 朱红梅, 温海, 等. 隐球菌侵袭血脑屏障相关机制研究进展 [J]. *中国真菌学杂志*, 2016, 11(3): 190-192, 189. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2016.03.016.
- QIU TW, ZHU HM, WEN H, et al. Progress in the study of related mechanisms of cryptococcal invasion of the blood brain barrier[J]. *Chin J Mycol*, 2016, 11(3): 190-192, 189. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2016.03.016.
- [12] 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.
- [13] OSAWA R, ALEXANDER BD, LORTHOLARY O, et al. Identifying predictors of central nervous system disease in solid organ transplant recipients with cryptococcosis[J]. *Transplantation*, 2010, 89(1): 69-74. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181bcda41.
- [14] YANG YL, CHEN M, GU JL, et al. Cryptococcosis in kidney transplant recipients in a Chinese university hospital and a review of published cases[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 26: 154-161. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.05.028.
- [15] 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.
- [16] SINGH N. How I treat cryptococcosis in organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2012, 93(1): 17-21. DOI: 10.1097/TP.0b013e318236cd1a.
- [17] HUNG MS, TSAI YH, LEE CH, et al. Pulmonary cryptococcosis: clinical, radiographical and serological markers of dissemination[J]. *Respirology*, 2008, 13(2): 247-251. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01202.x.
- [18] SHOHAM S, MARR KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(5): 639-655. DOI: 10.2217/fmb.12.28.
- [19] BIANCHERI D, KANITAKIS J, BIENVENU AL, et al. Cutaneous cryptococcosis in solid organ transplant recipients: epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic features[J]. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(5): 651-657. DOI: 10.1684/ejd.2012.1819.
- [20] DESHAYES S, BOUVIER N, CHATELET V, et al. Severe cryptococcal-associated neurological immune reconstitution inflammatory syndrome in a renal transplant recipient treated with adalimumab[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(3): 461-465. DOI: 10.1111/tid.12522.
- [21] GUPTA AO, SINGH N. Immune reconstitution syndrome and fungal infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24(6): 527-533. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834ab20a.
- [22] LEGRIS T, MASSAD M, PURGUS R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome mimicking relapsing cryptococcal meningitis in a renal transplant recipient[J]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13(3): 303-308. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00592.x.
- [23] HENAO-MARTÍNEZ AF, BECKHAM JD. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(4): 300-307. DOI:

- 10.1097/QCO.0000000000000171.
- [24] MAZIARZ EK, PERFECT JR. Cryptococcosis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(1): 179-206. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.006.
- [25] 季淑娟, 倪玲红, 张俊丽, 等. 不同荚膜抗原检测方法对隐球菌脑膜炎诊断和疗效评估的价值 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(46): 3733-3736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.46.003.
- Ji SJ, Ni LH, Zhang JL, et al. Value of three capsular antigen detection methods in diagnosis and efficacy assessment in patients with cryptococcal meningoencephalitis[J]. *Natl Med J China*, 2015, 95(46): 3733-3736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.46.003.
- [26] JARVIS JN, HARRISON TS, LAWN SD, et al. Cost effectiveness of cryptococcal antigen screening as a strategy to prevent HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69288. DOI: 10.1371/journal.pone.0069288.
- [27] KABANDA T, SIEDNER MJ, KLAUSNER JD, et al. Point-of-care diagnosis and prognostication of cryptococcal meningitis with the cryptococcal antigen lateral flow assay on cerebrospinal fluid[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(1): 113-116. DOI: 10.1093/cid/cit641.
- [28] SINGH N, LORTHOLARY O, DROMER F, et al. Central nervous system cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of abnormal neuroimaging findings[J]. *Transplantation*, 2008, 86(5): 647-651. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181814e76.
- [29] 黄铭珊, 金霆. 探讨实时荧光定量 PCR 法检测血液新生隐球菌的临床意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2015, 7(1): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.008.
- HUANG MS, JIN T. The clinical value of RT-FQ-PCR method for cryptococcus neoformans detection in blood[J]. *Chin J Lab Pathol*, 2015, 7(1): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.008.
- [30] PAPPAS PG, ALEXANDER BD, ANDES DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(8): 1101-1111. DOI:10.1086/651262.
- [31] 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.
- [32] BRATTON EW, EL HUSSEINI N, CHASTAIN CA, et al. Approaches to antifungal therapies and their effectiveness among patients with cryptococcosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2485-2495. DOI: 10.1128/AAC.01800-12.
- [33] DAY JN, CHAU TTH, WOLBERS M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1291-1302. DOI: 10.1056/NEJMoa1110404.
- [34] SCEMLA A, GERBER S, DUQUESNE A, et al. Dramatic improvement of severe cryptococcosis-induced immune reconstitution syndrome with adalimumab in a renal transplant recipient[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(2): 560-564. DOI: 10.1111/ajt.13002.
- [35] CHEN SC, KORMAN TM, SLAVIN MA, et al. Antifungal therapy and management of complications of cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(4): 543-551. DOI: 10.1093/cid/cit341.
- [36] LORTHOLARY O, FERNÁNDEZ-RUIZ M, PERFECT JR. The current treatment landscape: other fungal diseases (cryptococcosis, fusariosis and mucormycosis)[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(suppl 2): ii31-ii36. DOI: 10.1093/jac/dkw394.

(收稿日期: 2017-10-24)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)