

· 共识 ·

非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎诊断的中国专家共识

中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组

通信作者:王佳伟,首都医科大学附属北京同仁医院神经内科,北京 100730, Email: wangjwcq@163.com;赵钢,西北大学医学院,西安 710069, Email: zhaogang@nah.edu.cn

【摘要】 在中国,非人类免疫缺陷病毒(HIV)相关隐球菌性脑膜炎(CM)在CM中的比例高,为指导非 HIV 相关 CM 人群的诊断和处理策略,中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组组织专家制订了非 HIV 相关 CM 的诊断共识。此共识通过专家系统查阅文献资料并结合专家临床经验,制定患者的临床筛查和脑脊液病原学检查、分层诊断和鉴别诊断、分层诊断的临床处理程序与策略。

【关键词】 隐球菌性脑膜炎; 诊断; 处理策略; 共识

Chinese expert consensus on the diagnosis of non-human immunodeficiency virus related cryptococcal meningitis

Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology

Corresponding authors: Wang Jiawei, Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China, Email: wangjwcq@163.com; Zhao Gang, Northwest University School of Medicine, Xi'an 710069, China, Email: zhaogang@nah.edu.cn

【Abstract】 In China, the proportion of non-human immunodeficiency virus (HIV) related cryptococcal meningitis (CM) in CM is high. In order to guide the diagnosis and treatment strategy of non-HIV related CM population, the organizational experts of Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology developed a consensus on the diagnosis of non-HIV related CM. This consensus is based on expert systematic literature review and expert clinical experience to develop clinical and cerebrospinal fluid pathogen screening, stratified diagnosis, and differential diagnosis for patients, as well as clinical treatment procedures and strategies for stratified diagnosis.

【Key words】 Cryptococcal meningitis; Diagnosis; Processing strategy; Consensus

Conflicts of interest: None declared

隐球菌性脑膜炎(cryptococcal meningitis, CM)是隐球菌病中最常见的一种临床表现形式,是由隐球菌入侵而造成中枢神经系统感染性疾病。临床上主要表现为发热、头痛、恶心、呕吐、视乳头水肿及脑神经损害等非特异性的症状和体征^[1]。CM可以发生于获得性免疫缺陷综合征(acquired

immunodeficiency syndrome, AIDS)和其他免疫功能低下人群,也可以发生在免疫功能正常者,因此,有人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)相关CM和非HIV相关CM。在美国和欧洲,80%的隐球菌病发生在AIDS人群^[2]。在AIDS患者中,隐球菌的感染率可以高达30%^[3-4]。

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230505-00327

收稿日期 2023-05-05 本文编辑 汪谋岳

引用本文:中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组.非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎诊断的中国专家共识[J].中华神经科杂志,2023,56(10):1093-1102. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230505-00327.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



在免疫抑制患者中,隐球菌感染的发病率约为 5%~10%^[2],而在免疫功能正常的人群中,隐球菌的感染率约为 1/10 万左右^[2]。在非 HIV 相关 CM 患者中,多数患者有免疫功能低下基础疾病,仅 7%~32% 患者免疫功能正常^[5-9]。在中国,非 HIV 患者和免疫正常人患 CM 的报道逐渐增多。我国以及新加坡华裔患者的数据显示^[2, 10-13],高达 50%~77% CM 患者为免疫功能正常者^[2, 10-13]。在全球范围内,每年将近有 25 万 CM 新发病例,其中大约有 18.1 万的 CM 病例死亡^[14-16]。

在中国,非 HIV 相关 CM 在 CM 中的比例高达 71%,致残率及致死率均较高^[17-18]。目前在我国尚无统一的关于非 HIV 相关 CM 的诊断共识。此共识通过专家系统查阅文献资料并结合专家临床经验,讨论后制定统一的诊断原则,规范非 HIV 相关 CM 的诊断,以便制定临床处理程序与策略,指导临床治疗。

病因及发病机制

隐球菌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。CM 主要致病菌种为新生型隐球菌和格特型隐球菌,浅白型隐球菌偶致人感染。根据其抗原的不同可分为 A、B、C、D 及 AD 5 种血清型。其中新生型隐球菌(血清型 A、D 和 AD)存在于世界范围的土壤和鸟粪中,与免疫力低下的患者,尤其与 AIDS 患者的隐球菌感染相关;格特型隐球菌(血清型 B 和 C),主要在热带和亚热带地区,通常引发免疫功能正常人群的隐球菌感染^[19]。此外,新生型隐球菌又可分为 VN I~IV 及 VNB 5 种基因型,而格特型隐球菌则分为 VG I~IV 4 种基因型^[15]。

隐球菌是一种嗜神经性微生物,主要通过呼吸道侵入人体,后经过血液系统到达中枢神经系统^[20],隐球菌穿过血脑屏障有 3 种可能的机制^[21-22]:(1)特洛伊木马机制:隐球菌被单核或巨噬细胞所吞噬后,利用荚膜、黑色素和抗氧化酶抵抗吞噬溶酶体的作用,能够在这些细胞中生存和复制,逃避适应性免疫的攻击,而且通过隐藏在被感染的吞噬细胞内播散到中枢神经系统。(2)跨细胞途径:隐球菌可与血脑屏障中毛细血管腔侧结合,被内皮细胞内吞途径促进隐球菌进入中枢神经系统,其结合和侵袭依赖于宿主细胞受体(如 CD44 和模联蛋白 A2)结合,进入内皮细胞,通过改变内皮细胞渗透

性进入血管周围间隙,再通过脲酶、漆酶、磷脂酶 B1 和丝氨酸蛋白酶参与促进其迁移。(3)细胞旁机制:隐球菌通过分泌尿素酶、增强宿主基质金属蛋白酶活性等方式破坏血管内皮细胞的紧密连接的完整性,导致内皮细胞间隙增大后进入中枢神经系统。隐球菌可以通过其毒力因子如荚膜多糖、黑色素、磷脂酶等发挥作用,其中荚膜多糖是隐球菌最主要的毒力因子,它具有很强的抗吞噬作用,通过多种水平逃避宿主免疫反应。

患者的临床筛查

病史及临床表现符合下述描述者,排除 AIDS 患者,则应考虑中枢神经系统非 HIV 相关隐球菌感染的可能。

一、病史

病史对诊断至关重要,能够提供重要的线索和诊断依据。

1. 既往史:是否有糖尿病、红斑狼疮、结核病等基础疾病^[23-24],是否长期应用免疫抑制剂、广谱抗生素、糖皮质激素等,是否为器官移植后的患者等^[25]。本共识针对非 HIV 相关 CM 患者,首先需要排除 HIV 感染,患者血液 HIV 检测为阴性。

2. 个人史:是否有家禽特别是鸽子密切接触史、桑拿、久置橱柜衣物清理史。

二、临床特点

1. 发病年龄、性别:CM 在不同年龄人群中均可以发病,以中年期发病为主,男性的发病率稍高于女性。

2. 起病缓急:起病可呈急性、亚急性或慢性病程。

3. 首发症状:起病前可有呼吸道感染病史。患者可有不规则发热,少数患者无发热。

4. 主要表现:主要临床表现为颅内压增高症状及脑膜刺激征。(1)颅内压增高常表现为头痛、恶心、呕吐、意识障碍等。其中头痛最为常见。(2)具有典型脑膜刺激征(颈强直、克尼格征和布鲁津斯基征)的患者约为 30%^[26]。(3)颅高压或隐球菌直接侵犯引起的脑神经损害,包括视神经、动眼神经、外展神经、面神经、前庭蜗神经,其中视神经受损最常见。视神经损害主要有两种可能机制:炎症浸润视神经导致的视力迅速下降,颅内压升高引起视力缓慢进行性下降^[27-28]。(4)累及脑实质,呈白质脱髓改变、形成肉芽肿和囊肿等,可表现为占位效应,可出



现癫痫、偏瘫、精神障碍、共济失调,甚至出现脑疝。

三、脑脊液检查

CM 患者脑脊液外观清亮透明,若有大量隐球菌可轻微浑浊;压力常明显升高,大多高于 350 mmH₂O (1 mmH₂O=0.009 8 kPa),最高可达 900 mmH₂O 以上。90% 以上患者的脑脊液白细胞计数有增高,多在 (10~200)×10⁶/L 左右,少数患者脑脊液细胞数也可正常或超过 500×10⁶/L,脑脊液蛋白多有升高,但通常不超过 2 g/L^[29-30]。脑脊液葡萄糖低于同期血糖(糖代谢异常患者,同期血糖可能会有误差,应注意脑脊液形成过程中,血糖的波动)的 1/2^[31]。未进行同期血糖监测的,脑脊液葡萄糖低于 2.2 mmol/L。脑脊液中氯化物可以低于 120 mmol/L。

CM 患者脑脊液细胞学特点^[29-30]:细胞总数不同程度增高,多呈混合型细胞反应或淋巴细胞为主型混合细胞反应。部分 CM 以单个核细胞为主。随着病情的好转,细胞总数减少,小淋巴细胞的比例亦有增加,故脑脊液细胞学对疗效的监测也具有一定的意义。

四、影像学

25%~50% 的 CM 患者影像学可无明显变化。隐球菌常侵袭的部位是脑膜、小脑背部、大脑底部和基底节。头颅 MRI 检查常表现为脑膜增厚、血管周围间隙(Virchow-Robin space)扩大,在中脑、基底节、丘脑等部位出现典型的胶状假囊,呈“肥皂泡”状改变^[32-33]。除此之外,中枢神经系统隐球菌感染还可以表现为肉芽肿、囊肿、脓肿和进行性脑积水^[32-34],其中格特型隐球菌感染易形成颅内瘤样病灶^[35]。

推荐意见:单纯依靠临床症状、体征不能确诊 CM。对于出现以下 1 项或多项不能有明确原因解释的脑膜炎症状和体征的患者均需进行脑脊液隐球菌病原学检查:(1)出现发热、头痛、恶心、呕吐,伴有易激惹、颈项强直、意识障碍及局灶性神经系统体征的患者;(2)有肺部隐球菌感染、长期免疫抑制剂使用、自身免疫性疾病和器官移植等患者,出现神经系统症状和体征;(3)脑脊液白细胞数轻至中度增高 [(10~200)×10⁶/L],伴有明显高颅内压、脑脊液糖相对(低于同步血糖的 1/2)或绝对(小于 2.2 mmol/L)降低时,应进行脑脊液隐球菌病原学检查;(4)大脑基底节区、脑干和丘脑等部位聚集产生胶状假囊,或出现脑膜强化、不明原因脑积水或颅内肉芽肿的患

者,应进行脑脊液隐球菌病原学检查。

病原学检查

一、脑脊液隐球菌特殊染色

1. 墨汁染色:该方法简单易行,适合在基层医院推广。镜下可观察到特征性的“星夜现象”^[36]:即黑色背景下可见透亮的隐球菌,如同星空,可见隐球菌出芽,出芽的菌体呈葫芦状或哑铃状(图 1A)。可以置于侯熙德细胞沉淀仪中,待玻片差不多干时用印度墨汁染色,再置于高倍镜下检测隐球菌(图 1B)。HIV 感染的患者墨汁染色阳性率可达 80%,但非 HIV 感染的患者墨汁染色阳性率仅为 50% 左右,连续多次墨汁染色可提高检测阳性率。此方法对于低真菌载量患者不敏感^[29]。为提高墨汁染色的检出率,对传统的墨汁染色法进行改良,提出了离心墨汁染色法。即用脑脊液离心制备脑脊液细胞涂片,改良墨汁染色阳性率可达到 85%。然而,墨汁染色无法检出荚膜缺陷菌株及容易出现假阴性。

2. 迈-格-姬(May-Grunewald-Giemsa, MGG)染色:MGG 染色在光镜下,当菌体数量多时常成堆、成簇排列,呈紫红色,无胞核,周边染色较深,荚膜不着色(图 1C),其阳性检出率较高,首次阳性检出率为 84%~100%^[37]。当隐球菌的数目多时可见菌体大小不一,成堆出现时,易见到单芽生的无性繁殖方式。对于脑脊液中隐球菌数目较少者,经离心沉淀后行 MGG 染色常可检出。但该方法对菌体的形态学特征显示不清,当隐球菌呈散在分布时,极易与脑脊液小淋巴细胞相混淆,故该方法对检测者的技能水平要求较高。

3. 阿利新蓝染色:该方法可使隐球菌荚膜呈深蓝色、菌体呈淡蓝色、周围炎性细胞不着色,染色对比清晰(图 1D),故敏感度较高且易观察^[29],缺点是无法检测出荚膜缺陷菌株。

4. 过碘酸雪夫染色(periodic acid-Schiff staining, PAS):由于隐球菌菌壁含有多糖类物质,高碘酸能氧化真菌菌壁的多糖暴露出醛基,醛基与无色品红结合生成新的品红复合物,隐球菌通过新合成的品红复合物而清晰显示出鲜红色的形态和菌落,背景由苏木素复染而显紫蓝色^[37]。该方法主要用于组织病理检测。

二、真菌培养

真菌培养是诊断 CM 的“金标准”^[38]。目前多



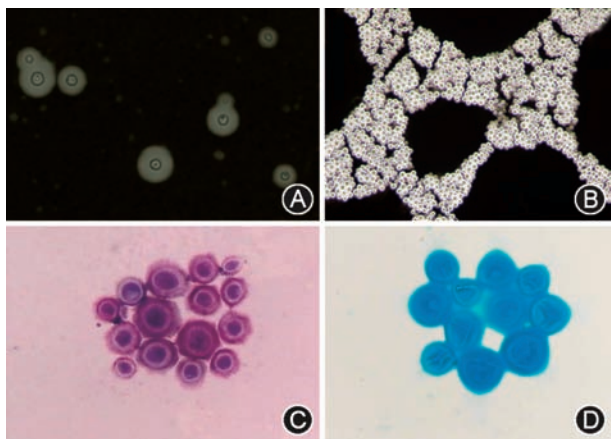


图1 脑脊液隐球菌特殊染色。A:墨汁染色:光镜下黑色背景下可见隐球菌具有宽厚荚膜,墨汁负染,可见圆形或卵圆形透明细胞,可见隐球菌出芽,出芽的菌体呈葫芦状或哑铃状 $\times 400$; B:侯恩德沉淀器,自然沉淀法,墨汁染色 $\times 100$; C:迈-格-姬染色:在光镜下,当菌体数量多时常成堆、成簇排列,呈紫红色,无胞核,周边染色较深,荚膜不着色 $\times 1\,000$; D:阿利新蓝染色:隐球菌荚膜呈深蓝色、菌体呈淡蓝色、周围炎性细胞不着色,染色对比清晰 $\times 1\,000$ (A:中山大学附属第三医院提供;B:中国医学科学院北京协和医院提供;C、D:河北医科大学附属医院提供)

Figure 1 Special staining of cryptococcus in cerebrospinal fluid

采用沙氏葡萄糖琼脂培养基(Sabouraud dextrose agar),标本接种 48~72 h,菌落生长为阳性,离心标本或多次腰椎穿刺取样可提高阳性率。但系统性抗真菌治疗的患者需要更长时间才可见菌落形成。由于受培养条件、培养时间长、脑脊液和菌量的限制,阳性率不高,给早期诊断带来不便,但是阳性的真菌培养对进一步行药敏实验及菌种分型有重要价值。利用新生型隐球菌和格特型隐球菌在氮吸收方面的差异,刀豆氨酸-甘氨酸-溴麝香草酚蓝(concanavine glycine bromothymol blue, CGB)琼脂可以用来区分这两个菌种。接种格特型隐球菌菌株在 CGB 培养基上能够通过生长将培养基颜色改变为钴蓝色,而接种新生型隐球菌菌株的 CGB 培养基颜色保持不变。

三、免疫学检查

(一)抗原检测

隐球菌荚膜多糖抗原(cryptococcal antigen, CrAg)是 CM 主要的检测目标抗原,其检测方法具体有乳胶凝集法(latex agglutination method, LA)、酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, EIA)和侧向层析法(lateral flow assay, LFA)。在血清、脑脊液和尿液中行 CrAg 检测是诊断隐球菌病有用和可靠的方法。

早期 CrAg 检测采用 LA、EIA 进行检查,但检验

要求高、过程繁琐、价格昂贵,判断结果带有主观性,并且特异度和敏感度都比新出现的快速斑点免疫分析技术低。CrAg 检测目前主流的方案是用胶体金标记的 LFA。LA 原理是以乳胶颗粒为载体,表面联结有抗新生型隐球菌抗体,形成致敏乳胶悬液。通常在疾病进展期抗原滴度会升高,经积极治疗抗原滴度会下降,若持续阳性提示预后不佳。LA 在过去的诊断共识中常常被推荐使用。国内外一些关于 LA 的研究结果显示其敏感度和特异度高达 93%~100%。但是 LA 方法还有一些不足:LA 存在交叉反应现象,类风湿因子是其假阳性的主要原因。还有研究发现,毛孢子菌感染患者也可出现交叉反应^[39]。LA 检测试剂因厂家不同会有差异,目前市售乳胶凝集反应试剂盒可以检测出 10 ng/ml 的荚膜多糖抗原。Babady 等^[40]检测 3 种市售的乳胶凝集试剂发现在终点滴度上有很大差异。在南非和乌干达的一项大型验证研究^[41]中,832 例 HIV 感染者接受了 CM 的诊断测试,CrAg LFA 表现最好,对脑脊液标本的敏感度为 99.3%,特异度为 99.1%,而 CrAg LA 因生产商而异,其敏感度波动在 97.0%~97.8%、特异度波动在 85.9%~100.0%。

隐球菌抗原检测产生假阳性的原因包括可能与毛孢子菌、黏滑口腔球菌、玉米黑粉菌、巴西副球孢子菌等产生交叉反应;类风湿因子阳性者、HIV 感染者、结核性脑膜炎及系统性红斑狼疮患者均可能出现假阳性反应^[42]。导致隐球菌抗原检测假阴性的原因包括发病早期、载菌量较低、隐球菌抗原浓度低于检出低限值以及隐球菌菌株荚膜小或无荚膜等。脑脊液标本中可出现由于高浓度的荚膜多糖抗原所导致的“前带现象”(假阴性),此时应对标本稀释后重新测定。

(二)抗体检测

EIA 检测脑脊液抗隐球菌抗体有助于协助或对病情变化进行判断,抗体滴度升高表明病情好转^[43],操作简单快捷,敏感度和特异度均高。缺点是试剂盒昂贵,且不能证明是现行感染。

四、组织病理

病理切片中的隐球菌及其变种的形态:一般隐球菌呈圆形或椭圆形,直径 2~20 μm ,多数聚集成堆,少数分散在组织内。HE 染色标本,胞壁外常有 3~5 μm 的空隙(系菌体胶样荚膜未着色之故),部分膜亦可染成淡红色。PAS 染色,菌体荚膜均呈红色。在较新鲜的病灶内,菌体大小不等,小的居多,易见到单芽生的无性繁殖方式。在较陈旧的病灶



内,菌体较大,很少见芽生状态,却可见一侧胞壁塌陷呈碗形或盔形的退变菌体,然而组织病理检查可操作性差,一般难以实现^[44]。

五、分子生物学检测

近来,分子生物学检测,包括染色体脉冲电泳分型、核酸探针技术、DNA 指纹技术和聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)等在一些实验室得以开展。近年开展的宏基因组学第二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)为 CM 的诊断提供了有力证据,亦可用于鉴别菌种的分型^[44-45]。

1. PCR: 目前采用较多,即应用针对隐球菌保守序列设计的特异性引物,通过 PCR 快速、特异地检测隐球菌。该方法不受治疗的影响,而且可以区别菌种及分子亚型,可以用于感染早期的诊断。但此类检测项目对实验技术要求极高,有一定的假阳性和假阴性率,目前尚不能在临床中广泛开展^[46]。

2. mNGS: 近年开展的 mNGS 技术为 CM 的诊断提供了有力手段^[44-45, 47],亦可用于鉴别菌种及进行菌种的基因分型。mNGS 在 CM 中检测的敏感度为 75.0%~93.5%,在菌种鉴定方面具有优势。目前该项技术对标本处理、数据分析要求较高,不同实验室结果之间存在差异。

不同的隐球菌检测方法对 CM 诊断的敏感度和特异度见表 1。

表 1 不同的隐球菌检测方法对隐球菌性脑膜炎诊断的敏感度和特异度的比较

Table 1 Comparison of sensitivity and specificity of different detection methods for cryptococcal meningitis

检测方法	敏感度(%)	特异度(%)
脑脊液墨汁染色 ^[44-45, 47-49]	58.62~93.60	100
脑脊液真菌培养 ^[44-45, 47-49]	56~95.70	100
脑脊液 LA ^[41, 48-49]	85~100	85.90~100
脑脊液 EIA ^[45, 49]	79.50~100	92.90
脑脊液 LFA ^[41, 44, 47-48]	93.10~100	99.10~100
脑脊液 mNGS ^[44-45, 47]	75~93.50	96.00

注: LA: 乳胶凝集法; EIA: 酶联免疫法; LFA: 侧向层析法; mNGS: 宏基因组学第二代测序

推荐意见:对于临床上怀疑 CM 患者,需要进行脑脊液隐球菌病原学检查,包括脑脊液隐球菌特殊染色(包括墨汁染色、MGG 染色和阿利新蓝染色)、真菌培养、病理检测、脑脊液隐球菌抗原检测(包括 LA、LFA 和 EIA)以及 mNGS 检测等。(1)首先做腰椎穿刺,脑脊液涂片染色和培养是诊断 CM 的

金标准。对于需进行脑脊液隐球菌检查的患者,即使涂片染色和培养检查阴性,也应反复检查。(2)如果脑脊液涂片染色和培养检查阴性,需要做脑脊液隐球菌抗原检测(包括 LA、LFA 和 EIA),脑脊液隐球菌抗原检测阳性可作为 CM 重要的诊断证据。(3)如果脑脊液涂片、培养和隐球菌抗原阴性,可完善脑脊液 mNGS 检测。(4)如果脑部有明确病灶,行上述检测仍不能诊断 CM,可以考虑脑组织手术活组织检查(活检),送脑组织病理行 PAS 染色和脑组织 mNGS 检测,以明确诊断。

分层诊断和鉴别诊断

CM 的临床诊断存在困难,主要有以下原因:(1)临床表现、影像学 and 脑脊液细胞学缺乏特异性^[26, 29];(2)脑脊液涂片次数不足或脑脊液涂片未用脑脊液离心沉淀法处理^[29-30];(3)培养阳性率低或未送检^[38];(4)未开展隐球菌抗原检测^[39, 41];(5)两个部位隐球菌病或隐球菌合并另外一种微生物感染,导致漏诊或误诊。但是,CM 的早期诊断对预后非常关键^[50],因此,为了进一步规范 CM 诊断和指导治疗,提出 CM 的分层诊断^[51-52]。

非 HIV 相关 CM 的诊断首先需要排除 HIV 感染,患者血液 HIV 检测为阴性。非 HIV 相关 CM 的确诊有赖于脑脊液、脑膜或脑实质活检或培养检测出隐球菌;隐球菌抗原检测阳性率高,检测需要时间短,操作方便,有利于患者的早期诊断;近年开展的基于宏基因组学的 mNGS 技术为 CM 的诊断提供了有力证据,亦可用于鉴别菌种的分型。因此,非 HIV 相关 CM 的分层诊断旨在综合考虑患者的宿主因素、临床特征、分子生物学、微生物学及组织病理 5 个相关因素的基础上(表 1),根据患者所具备的临床依据,作出确诊、临床诊断及临床疑诊 CM 的 3 个层次诊断(表 2,图 2)^[52-54]。患者应排除 HIV 感染。

一、确诊(proven)CM

至少符合 2 项临床特征和(或)1 项宿主因素,以及微生物学检测中脑脊液培养或(和)涂片隐球菌阳性或(和)组织病理学检测到隐球菌。

二、临床诊断(probable)CM

至少符合 2 项临床特征和(或)1 项宿主因素,以及分子生物学检测中有 CrAg 检测或(和)mNGS 阳性。

三、临床疑诊(possible)CM

至少符合 2 项临床特征和(或)1 项宿主因素,



表 2 非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎的诊断依据

Table 2 Diagnostic criteria for non-human immunodeficiency virus associated cryptococcal meningitis

宿主因素

有鸽子等家禽接触史

体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$,并伴有下列情况之一:

此前 60 d 内出现过持续的中性粒细胞减少($\geq 10\text{ d}$)

此前 30 d 内曾接受或正在接受免疫抑制剂治疗

有其他部位真菌感染史

器官移植患者

持续应用糖皮质激素(简称激素)3 周以上

有慢性基础疾病,如肿瘤、糖尿病、慢性肾脏疾病

创伤、大手术、长期住重症监护病房、长时间机械通气、体内留置导管、血液或腹腔透析、全胃肠外营养和长期使用广谱抗生素等(任何 1 项)

临床特征

症状和体征

畏寒、咽痛、鼻塞、喷嚏、食欲减退、全身不适等

头痛、恶心、呕吐

发热

脑膜刺激征和锥体束征

眼部症状,如:视力下降、失明、复视、斜视、畏光、眼球震颤、眼球外展受限、瞳孔不等大、视乳头水肿、视神经萎缩等

精神和意识异常,如抑郁、淡漠、易激动以至喊叫、谵妄、朦胧、昏迷等

听力下降等

癫痫发作等其他神经系统症状

脑脊液特征

脑脊液常规检查外观澄清,有大量隐球菌时可混浊

脑脊液压力常明显增高,多大于 $300\text{ mmH}_2\text{O}$

细胞学检查 90% 以上的患者脑脊液白细胞计数均有增高,数目主要在 $(10\sim 200)\times 10^6/\text{L}$,淋巴细胞为主

生化检查初期没有明显变化,可有葡萄糖和氯化物的降低、蛋白的升高

头颅影像学检查结果

肉芽肿、囊肿,以及脑水肿、脑积水、脑膜强化等表现

血管周围间隙增宽和胶状假囊形成

微生物学检查

脑脊液墨汁染色、迈-格-姬染色、阿利新兰染色等检测

隐球菌培养

分子生物学检查

隐球菌抗原检测:乳胶凝集、胶体金法、酶联免疫法定量检测

隐球菌抗体检测

DNA 检测,如聚合酶链反应、宏基因组学二代测序等

组织病理 过碘酸雪夫染色染色

注: $1\text{ mmH}_2\text{O}=0.0098\text{ kPa}$

以及抗结核等其他常见抗病原菌治疗无效。

在考虑分层诊断时,还需要了解患者颅内压情况;同时注意有无合并颅内其他病原微生物感染;判断有无肉芽肿型及囊肿型脑隐球菌病^[32-34];应用 mNGS 和基因检测等方法鉴定致病隐球菌是新生型隐球菌、格特型隐球菌还是浅白型隐球菌等;判断 CM 有没有并发症,如脑梗死、脑积水和静脉(窦)血栓等;需要了解患者伴有各种基础疾病,如合并结核病、器官移植、自身免疫性疾病和肿瘤

等^[23-24, 55-56];在 CM 治疗过程中,进一步需要了解是否出现隐球菌持续感染、复发和 CM 感染后炎症反应综合征等^[57-58],对 CM 作出更加全面的诊断,以便于正确的个体化治疗,以及进一步制定治疗方案^[55, 59]。

由于临床表现、影像学、脑脊液细胞学和生物化学等检查有时难以区分 CM 和下述疾病,所以临床评分为临床诊断病例和临床疑诊病例时,需进行鉴别诊断,尽可能排除以下疾病:治疗不彻底的化



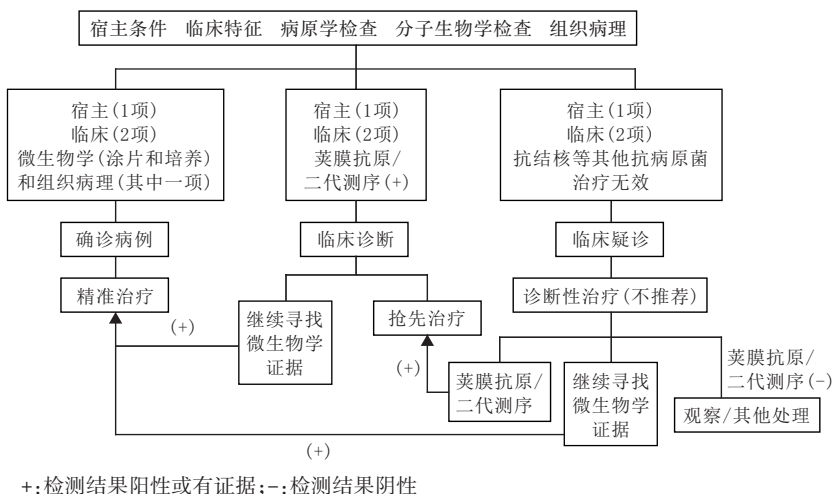


图2 建议隐球菌性脑膜炎的临床诊断和处理流程

Figure 2 Suggested clinical diagnosis and management process for cryptococcal meningitis

脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、病毒性脑膜脑炎、布鲁杆菌脑膜炎、梅毒性脑膜炎、脑弓形体病、脑型疟疾、寄生虫(血管圆线虫、棘颚口线虫、弓蛔虫、囊尾蚴)引起的或嗜酸性细胞性脑膜炎和细菌性脑脓肿(脑成像表现为占位性损伤)、恶性肿瘤(如胶质瘤、淋巴瘤、肺癌、淋巴瘤和乳腺癌等肿瘤引起的癌性脑膜炎)、自身免疫性脑炎等。脑脊液隐球菌涂片、培养和CrAg检测在CM诊断上有很大的优势,需要积极运用。mNGS检测在诊断病毒、细菌、真菌和寄生虫感染方面具有一定的优势^[44-45, 47],常规方法未检测到病原体且怀疑为中枢神经系统感染者,有条件进一步行mNGS检测可进一步提高病原学检出率。仍然诊断困难时,必要时做脑组织活检,进行病理学检测。

四、分层诊断的临床处理程序与策略(图2)^[44-46, 49]

1. 确诊的CM病例:对于确诊的CM病例,需按照推荐的抗隐球菌等精准治疗方案处理。肉芽肿型及囊肿型脑隐球菌病,如需要和条件允许时,首先需要考虑通过手术方式清除病灶,然后与脑脊液涂片阳性或培养阳性的确诊病例一样,根据患者具体情况精准的抗真菌等治疗。

2. 临床诊断的CM病例:由于脑脊液隐球菌抗原和mNGS特异度高,临床上脑脊液CrAg和mNGS检测阳性CM,可以进行抗真菌的诊断驱动治疗或抢先治疗。但是需进一步复查脑脊液培养和涂片查找隐球菌,寻找隐球菌感染的证据。同时注意有无合并其他微生物感染。

3. 临床疑诊的CM病例:由于CM的脑脊液涂片、培养、CrAg和mNGS特异度高而且阳性率高,

CM治疗费用很高,CM短期诊断性治疗的疗效判断困难等原因,对CM一般不推荐诊断性抗真菌治疗,而应该多次进行脑脊液细胞学、微生物学检查查找隐球菌;及时进行脑脊液CrAg检测,有条件的可采用mNGS等方法检查,寻找隐球菌感染的证据,对脑脊液CrAg检测和(或)mNGS阳性者可考虑进行诊断驱动治疗或抢先性抗真菌治疗方案,对脑脊液CrAg检测和mNGS等相关检查均为阴性者,则可选择其他合适处理,但是需要反复结合临床表现、治疗效果以及脑脊液相关的检查,

排除CM。

推荐意见:CM的分层诊断应综合考虑患者的宿主因素、临床特征、分子生物学、微生物学及组织病理5个相关依据,作出确诊、临床诊断及临床疑诊CM 3个层次诊断:(1)宿主因素和临床特征有CM表现,通过脑脊液涂片和培养,或脑组织病理检查找到隐球菌,为确诊的CM患者;(2)宿主因素和临床特征有CM表现,脑脊液隐球菌涂片和培养阴性,隐球菌抗原检测或(和)mNGS检查阳性,为临床诊断的CM患者;(3)宿主因素和临床特征有CM表现,脑脊液隐球菌涂片和培养阴性,隐球菌抗原检测或(和)mNGS检查不能完成的,临床上怀疑CM,为临床疑诊的CM患者。临床上,需要对CM进行鉴别诊断,以及进一步诊断有没有同时合并其他微生物的感染。

在分层诊断的基础上,制定CM临床处理程序与策略:(1)确诊的患者需要按照CM进行精准诊疗;(2)对临床诊断患者可以先实施诊断驱动治疗或抢先治疗,继续反复做腰椎穿刺,做脑脊液涂片和培养,如果脑脊液隐球菌阳性,可以确诊CM,按照CM进行精准诊疗;(3)临床疑诊的患者不推荐诊断性治疗,需要做脑脊液隐球菌抗原检测或(和)mNGS检查,如果阳性,为临床诊断的CM患者;进一步反复做腰椎穿刺,做脑脊液隐球菌涂片和培养,如果脑脊液隐球菌阳性,可以诊断为确诊的CM。必要时,做脑组织活检,以明确诊断。

执笔 彭福华(中山大学附属第三医院神经内科)、卜晖(河北医科大学第二医院神经内科)、冯国栋(复旦大学附属中山医院神经内科)



参与讨论专家名单(按姓名汉语拼音顺序) 卜晖(河北医科大学第二医院神经内科)、蔡晓杰(北京医院神经内科)、崔俐(吉林大学第一医院神经内科)、杜芳(空军军医大学西京医院神经内科)、范学文(宁夏医科大学总医院神经内科)、冯国栋(复旦大学附属中山医院神经内科)、高枫(北京大学第一医院神经内科)、关鸿志(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、郭守刚(山东省立医院神经内科)、何俊瑛(河北医科大学第二医院神经内科)、洪桢(四川大学华西医院神经内科)、黄天文(福建医科大学附属协和医院神经内科)、黄文(陆军军医大学第二附属医院神经内科)、江滢(中山大学附属第三医院神经内科)、李国忠(黑龙江省医院神经内科)、李红燕(新疆维吾尔自治区人民医院神经内科)、李玲[山东大学齐鲁医院(青岛)神经内科]、李锐(陕西省人民医院神经内科)、李玮(河南省人民医院神经内科)、梁辉(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、林艾羽(福建医科大学附属第一医院神经内科)、刘磊(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、刘明(北京医院神经内科)、刘卫彬(中山大学附属第一医院神经内科)、陆正齐(中山大学附属第三医院神经内科)、彭福华(中山大学附属第三医院神经内科)、宋红松(北京大学第三医院神经内科)、唐洲平(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、王丙聚(延安大学咸阳医院神经内科)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、王洁(山西医科大学第一医院神经内科)、王满侠(兰州大学第二医院神经内科)、王振海(宁夏医科大学总医院神经内科)、吴伟(南昌大学第二附属医院神经内科)、武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科)、徐平(遵义医科大学附属医院)、杨丽(天津医科大学总医院神经内科)、俞英欣(解放军总医院第六医学中心神经内科)、张海南(中南大学湘雅二医院神经内科)、张红鸭(深圳大学总医院神经内科)、张家堂(解放军总医院第一医学中心神经内科)、张齐龙(江西省人民医院神经内科)、张祥(复旦大学附属华山医院神经内科)、张馨(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科)、张星虎(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、赵钢(西北大学医学院)、赵伟丽(赤峰学院附属医院神经内科)、朱海青(南京脑科医院病理科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

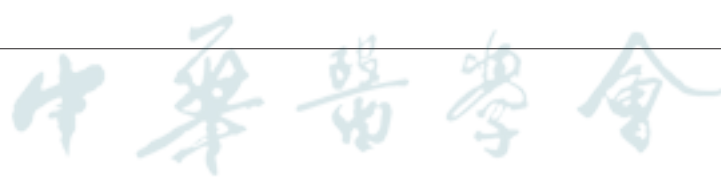
- [1] Fang W, Fa Z, Liao W. Epidemiology of cryptococcus and cryptococcosis in China[J]. Fungal Genet Biol, 2015, 78: 7-15. DOI: 10.1016/j.fgb.2014.10.017.
- [2] Lu CH, Chang WN, Chang HW, et al. The prognostic factors of cryptococcal meningitis in HIV-negative patients[J]. J Hosp Infect, 1999, 42(4): 313-320. DOI: 10.1053/jhin.1998.0610.
- [3] Kethireddy S, Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2007, 3(4): 573-581. DOI: 10.1517/17425225.3.4.573.
- [4] Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis[J]. Br Med Bull, 2005, 72: 99-118. DOI: 10.1093/bmb/ldh043.
- [5] 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.
- [6] Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks[J]. N Engl J Med, 1987, 317(6): 334-341. DOI: 10.1056/NEJM198708063170602.
- [7] 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.
- [8] Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study[J]. PLoS Med, 2007, 4(2): e21. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040021.
- [9] Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis[J]. N Engl J Med, 1979, 301(3): 126-131. DOI: 10.1056/NEJM197907193010303.
- [10] Kombila UD, Iba Ba J, Tsoumbou-Bakana G, et al. Non-adherence to antiretroviral therapy in patients infected with HIV and cryptococcal meningitis: two cases at the Lambaréné Hospital Center in Gabon[J]. Med Sante Trop, 2016, 26(4): 446-448. DOI: 10.1684/mst.2016.0603.
- [11] Yao Z, Liao W, Chen R. Management of cryptococcosis in non-HIV-related patients[J]. Med Mycol, 2005, 43(3): 245-251. DOI: 10.1080/13693780410001731628.
- [12] Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients[J]. QJM, 2006, 99(3): 143-151. DOI: 10.1093/qjmed/hcl014.
- [13] Zhu LP, Wu JQ, Xu B, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997-2007[J]. Med Mycol, 2010, 48(4): 570-579. DOI: 10.3109/13693780903437876.
- [14] Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis persons living with HIV/AIDS[J]. AIDS, 2009, 23: 525-530. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328322ffac.
- [15] Williamson PR, Jarvis JN, Panacka AA, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(1): 13-24. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.167.
- [16] Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(8): 873-881. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
- [17] Chen JH, Varma A, Diaz MR, et al. Cryptococcus neoformans strains and infection in apparently immunocompetent patients, China[J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14: 755-762. DOI: 10.3201/eid1405.071312.
- [18] Panackal AA, Williamson KC, Beek D, et al. Fighting the monster: applying the host damage framework to human central nervous system infections[J]. mBio, 2016, 7(1): e01906-15. DOI: 10.1128/mBio.01906-15.
- [19] Su XH, Li WP, Liu JY, et al. Comparison of features and outcomes between HIV-negative patients with



- Cryptococcus gattii meningitis and Cryptococcus neoformans meningitis in South China[J]. *Mycoses*, 2022, 65(9): 887-896. DOI: 10.1111/myc.13491.
- [20] Alanio A, Frédérique Vernel-Pauillac F, Sturny-Leclère A, et al. Cryptococcus neoformans host adaptation: toward biological evidence of dormancy[J]. *mBio*, 2015, 6(2): e02580-14. DOI: 10.1128/mBio.02580-14.
- [21] Tucker SC, Casadevall A. Replication of Cryptococcus neoformans in macrophages is accompanied by phagosomal permeabilization and accumulation of vesicles containing polysaccharide in the cytoplasm[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99(5): 3165-3170. DOI: 10.1073/pnas.052702799.
- [22] Ma H, May RC. Virulence in Cryptococcus species[J]. *Adv Appl Microbiol*, 2009, 67: 131-190. DOI: 10.1016/S0065-2164(08)01005-8.
- [23] Zhong Y, Li M, Liu J, et al. Cryptococcal meningitis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 131: 59-63. DOI: 10.1016/j.clineuro.2015.01.023.
- [24] Zhong YH, Tan F, Li M, et al. Comparisons of presentations and outcomes of cryptococcal meningitis between patients with and without hepatitis B virus infection[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 20: 31-36. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.11.017.
- [25] Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, et al. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-care laboratory testing[J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(1): e01238-18. DOI: 10.1128/JCM.01238-18.
- [26] Fang W, Chen M, Liu J, et al. Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus patients: pooled analysis and systematic review[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5(9): e95. DOI: 10.1038/emi.2016.93.
- [27] Makadzange AT, McHugh G. New approaches to the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis[J]. *Semin Neurol*, 2014, 34(1): 47-60. DOI: 10.1055/s-0034-1372342.
- [28] Corti M, Solari R, Cangelosi D, et al. Sudden blindness due to bilateral optic neuropathy associated with cryptococcal meningitis in an AIDS patient[J]. *Rev Iberoam Micol*, 2010, 27(4): 207-209. DOI: 10.1016/j.riam.2010.09.002.
- [29] 何俊瑛, 卜晖, 邹月丽, 等. 临床脑脊液细胞诊断学[M]. 石家庄: 河北科技出版社, 2018.
He JY, Bu H, Zou YL, et al. Clinical cerebrospinal fluid cytodiagnosis[M]. Shijiazhuang: Hebei Science and Technology Publishing House, 2018.
- [30] 何俊瑛, 何红彦, 孟兆华, 等. 隐球菌性脑膜炎早期诊断及疗效探讨(附 30 例报道)[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(7): 433-435.
He JY, He HY, Meng ZH, et al. Early diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis (report of 30 cases)[J]. *Chin J Neuropsychiatr Dis*, 2007, 33(7): 433-435.
- [31] 刘嘉义, 齐畅, 王威, 等. 大鼠脑脊液与血液葡萄糖浓度关系实验[J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(8): 719-722.
Liu JY, Qi C, Wang W, et al. Experimental study on the relationship between cerebrospinal fluid and blood glucose concentration in rats[J]. *J People Liber Army Med Coll*, 2018, 39(8): 719-722.
- [32] Zhong Y, Zhou Z, Zhang X, et al. Magnetic resonance imaging study of Cryptococcal neuroradiological lesions in HIV-negative cryptococcal meningitis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(8): 1367-1372. DOI: 10.1007/s10096-017-2941-8.
- [33] Tsai WC, Lien CY, Lee JJ, et al. The prognostic factors of HIV-negative adult cryptococcal meningitis with a focus on cranial MRI-based neuroimaging findings[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 55: 57-61. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.06.044.
- [34] 李敏, 刘佳, 易寰, 等. 非 AIDS 相关新型隐球菌性脑膜炎的临床及头颅磁共振成像特点[J]. *新医学*, 2017, 48(3): 169-172.
Li M, Liu J, Yi H, et al. Clinical and cranial magnetic resonance imaging characteristics of non-AIDS related cryptococcal meningoencephalitis[J]. *New Med*, 2017, 48(3): 169-172.
- [35] McMullan BJ, Sorrell TC, Chen SC. Cryptococcus gattii infections: contemporary aspects of epidemiology, clinical manifestations and management of infection[J]. *Future Microbiol*, 2013, 8(12): 1613-1631. DOI: 10.2217/fmb.13.123.
- [36] Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update[J]. *Curr Trop Med Rep*, 2015, 2(2): 90-99. DOI: 10.1007/s40475-015-0046-y.
- [37] Sato Y, Osabe S, Kuno H, et al. Rapid diagnosis of cryptococcal meningitis by microscopic examination of centrifuged cerebrospinal fluid sediment[J]. *J Neurol Sci*, 1999, 164(1): 72-75. DOI: 10.1016/S0022-510X(99)00047-7.
- [38] Rhein J, Boulware DR. Prognosis and management of cryptococcal meningitis in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. *Neurobehav HIV Med*, 2012, 4(1): 45-61.
- [39] Nanfuka V, Mkhoe ML, Gakuru J, et al. Symptomatic cryptococcal meningitis with negative serum and cerebrospinal fluid cryptococcal antigen tests[J]. *HIV AIDS (Auckl)*, 2021, 13: 861-865. DOI: 10.2147/HIV.S328084.
- [40] Babady NE, Bestrom JE, Jespersen DJ, et al. Evaluation of three commercial latex agglutination kits and a commercial enzyme immunoassay for the detection of cryptococcal antigen[J]. *Med Mycol*, 2009, 47(3): 336-338. DOI: 10.1080/13693780802607400.
- [41] Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(1): 45-53. DOI: 10.3201/eid2001.130906.
- [42] Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2006, 20(3): 507-544. DOI: 10.1016/j.idc.2006.07.001.
- [43] 王鑫, 刘瑞春, 刘青芹. 间接 ELISA 方法快速检测抗新型隐球菌抗体 IgG 的临床应用研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2004, 12(3): 221-222.
Wang X, Liu RC, Liu QQ. Clinical application of indirect ELISA method for rapid detection of anti-Cryptococcus neoformans antibody IgG[J]. *J Brain Neurol Dis*, 2004, 12(3): 221-222.
- [44] 费笑非, 杜芳, 张红鸭, 等. 隐球菌性脑膜炎不同检测方法诊断价值比较[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(6): 582-586.
Fei XF, Du F, Zhang HY, et al. Comparison of diagnostic value of different detection methods for cryptococcal meningitis[J]. *J Diffic Dis*, 2020, 19(6): 582-586.
- [45] Xing XW, Zhang JT, Ma YB, et al. Apparent performance of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of cryptococcal meningitis: a descriptive study



- [45] J Med Microbiol, 2019, 68: 1204-1210. DOI: 10.1099/jmm.0.000994.
- [46] 苏明权, 马越云, 谭庆荣, 等. 新型隐球菌聚合酶链反应的检测方法[J]. 第四军医大学学报, 1997, 18(4): 336. Su MQ, Ma YY, Tan QR, et al. Detection method for *Cryptococcus neoformans* polymerase chain reaction[J]. J Fourth Milit Med Univ, 1997, 18 (4): 336.
- [47] Gan ZQ, Liu J, Wang YJ, et al. Performance of metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of cryptococcal meningitis in HIV-negative patients[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 831959. DOI: 10.3389/fcimb.2022.831959.
- [48] 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.
- [49] Saha DC, Xess I, Jain N. Evaluation of conventional & serological methods for rapid diagnosis of cryptococcosis [J]. Indian J Med Res, 2008, 127(5): 483-488.
- [50] Katchanov J, von Kleist M, Arastéh K, et al. 'Time-to-amphotericin B' in cryptococcal meningitis in a European low-prevalence setting: analysis of diagnostic delays[J]. QJM, 2014, 107(10): 799-803. DOI: 10.1093/qjmed/hcu077.
- [51] Charlier C, Dromer F, Lévêque C, et al. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era[J]. PLoS ONE, 2008, 3(4): e1950. DOI: 10.1371/journal.pone.0001950.
- [52] 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.
- [53] 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识 [J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2): 65-68. Editorial Committee of the Chinese Journal of Mycology. Expert consensus on the diagnosis and treatment of cryptococcal infections[J]. Chin J Mycol, 2010, 5(2): 65-68.
- [54] 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.
- [55] 徐莉, 陈灼林, 刘佳, 等. 伴发病对隐球菌性脑膜炎临床治疗效果的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(2): 229-232. Xu L, Chen ZL, Liu J, et al. The effect of comorbidities on the clinical treatment of cryptococcal meningitis[J]. Chin J Hosp Infectiol, 2019, 29(2): 229-232.
- [56] Xu X, Cao L, Wang Y, et al. Clinical profile and outcome of non-HIV-infected patients with cryptococcal meningitis and malignancy[J]. J Mycol Med, 2022, 32(3): 101250. DOI: 10.1016/j.mycmed.2022.101250.
- [57] Liu J, Luo CL, Li M, et al. Predictors of postinfectious inflammatory response syndrome in HIV-negative immunocompetent cryptococcal meningitis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(6): 680-681. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324921.
- [58] Liu J, Li M, Gan ZQ, et al. Postinfectious inflammatory response syndrome in HIV-uninfected and nontransplant men after cryptococcal meningitis[J]. Future Microbiol, 2020, 15: 613-621. DOI: 10.2217/fmb-2019-0252.
- [59] 刘正印, 王贵强, 朱利平, 等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(5): 317-323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.05.003. Liu ZY, Wang GQ, Zhu LP, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis[J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(5): 317-323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.05.003.



· 启事 ·

本刊有关文稿中法定计量单位的书写要求

本刊发表的学术论文执行 GB 3100 ~ 3102—1993《量和单位》中有量、单位和符号的规定及其书写规则, 具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年版)一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用, 如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$, 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时, 应采用负数幂的形式表示, 如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式; 组合单位中斜线和负数幂亦不可混用, 如前例不宜采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不常用的法定计

量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数, 下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O , 但文中首次出现时用括号加注 ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ 或 $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。正文中时间的表达, 凡前面带有具体数据者应采用 d 、 h 、 min 、 s , 而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母, 如吸光度(旧称光密度)的符号为 A , “ A ”为斜体字。

中华神经科杂志编辑部



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究