

• 综述 •

## 实体器官移植术后隐球菌感染诊治的研究进展

杜安通<sup>1,2</sup>,周兆婧<sup>2,3</sup>,郭天阳<sup>1,2</sup>,廖万清<sup>2</sup>,方伟<sup>2,3</sup>

1. 第二军医大学学员旅,上海 200003; 2. 第二军医大学附属长征医院皮肤科,上海 200003; 3. 上海市医学真菌分子生物学重点实验室,上海 200003

**摘要:**隐球菌是实体器官移植术后最常见的致病性真菌之一,主要通过呼吸道入侵机体并播散至全身,尤嗜中枢神经系统。隐球菌感染如不及时治疗,病死率极高。实体器官移植术后隐球菌感染的主要危险因素包括术前发热、术后免疫抑制剂和抗生素使用、术后导管留置时间、术后感染及大剂量糖皮质激素使用等。其临床症状缺少特异性,早期诊断较困难。实体器官移植术后抗隐球菌治疗主要包括两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康唑等,具体方案通常视患者免疫状态和器官功能而定。本文综述了实体器官移植术后隐球菌病诊断和治疗方面的研究进展。

**关键词:**隐球菌病;实体器官移植;危险因素;诊断;治疗

## Progress in diagnosis and treatment of cryptococcosis associated with solid organ transplantation

DU An-Tong<sup>1,2</sup>, ZHOU Zhao-Jing<sup>2,3</sup>, GUO Tian-Yang<sup>1,2</sup>, LIAO Wan-Qing<sup>2</sup>, FANG Wei<sup>2,3</sup>

1. Student Trip of The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Dermatology, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 3. Shanghai Key Laboratory of Molecular Medical Mycology, Shanghai 200003, China

**Abstract:** *Cryptococcus neoformans* species complex is one of the most common fungal pathogens for solid organ transplantation, which invades the host mostly through respiratory tract and then disseminated to remote organs especially central nervous system. Without prompt treatment, cryptococcal infection has very high mortality and morbidity. The main risk factors include preoperative fever, postoperative application of antibiotics and immunosuppressors, postoperative bacterial and (or) viral infection, and the large dose use of glucocorticoid. Due to its lack of unique clinical features, it is difficult to make early diagnosis of cryptococcal infection. At present, amphotericin B, fluconazole and flucytosine are still the first-line drugs. The exact therapeutic regimen depends on the immune status and organ function of the host. This review mainly focuses on the progress in the diagnosis and treatment of cryptococcal infection after solid organ transplantation.

**Key words:** Cryptococcosis; Solid organ transplantation; Risk factor; Diagnosis; Therapy

隐球菌是自然界广泛存在的一类真菌,其有性期在分类学上隶属担子菌门、伞菌亚门、银耳纲、银

---

基金项目:国家重点基础研究发展计划(2013CB531601),上海市自然科学基金(12ZR1454400、12JC1411000),上海市医学真菌分子生物学实验室基金(14DZ2272900)

通信作者:方伟

Corresponding author: FANG Wei, E-mail: weifang081782@163.com

耳目、线黑粉菌科、线黑粉菌属。临床主要致病菌种为新生隐球菌和格特隐球菌,主要感染免疫功能受损宿主,尤其是实体器官移植(solid organ transplantation,SOT)术后患者。根据国内外文献报道,隐球菌是仅次于假丝酵母(又称念珠菌)、毛霉或曲霉属引发SOT患者术后感染的第三大侵袭性真菌<sup>[1,2]</sup>。尽管发病率不高,但治疗不及时可引起脑膜脑炎等严重并发症,病死率高达72.7%<sup>[3]</sup>。本文以SOT术后隐球菌感染患者为研究对象,综合探讨其发病的危险因素与诊疗进展。

## 1 危险因素

SOT术后隐球菌感染的主要危险因素包括术前发热、术后免疫抑制剂使用、术后抗生素使用、术后导管留置时间等<sup>[2,4,5]</sup>。

### 1.1 术前发热

通过回顾性研究发现,术前发热是SOT术后隐球菌等真菌感染的重要危险因素之一<sup>[2]</sup>。任吉忠等通过研究肾移植前后菌群变化及其与临床感染的相关性,证实SOT术前发现的真菌菌种与术后的感染菌菌谱存在一致性<sup>[6]</sup>,但机制尚未明确。部分学者认为可能与发热患者所接受的糖皮质激素治疗相关。后续回顾性分析显示,SOT术前发热与术后感染之间的关联性存在统计学意义。因此,建议在围手术期密切监测患者体温,对有术前发热且分泌物真菌培养阳性患者应给予早期、及时、有效的抗真菌治疗,对培养阴性的不明原因发热则应尽量寻找感染源和感染灶。

### 1.2 术后免疫抑制剂使用

免疫抑制剂是一类用于器官移植受者术后抗排异的药物,主要包括环孢菌素、钙调磷酸酶抑制剂及糖皮质激素类。此类药物在发挥抗免疫排斥作用的同时,常严重影响宿主的免疫水平。但有研究表明,SOT术后合理使用免疫抑制剂与术后侵袭性真菌感染并无直接关系<sup>[2]</sup>。相反,某些免疫抑制剂如环孢菌素对隐球菌还具有一定的抑制效果<sup>[7]</sup>。Mody等通过动物研究证实,环孢菌素对中枢神经系统外的隐球菌病具有显著疗效<sup>[8]</sup>。同样,目前移植术后最常用的另一种免疫抑制剂钙调磷酸酶抑制剂并不影响隐球菌感染的发病率,但其能干扰隐球菌的播散。Einollahi等发现,使用此类药物的患者肺隐球菌病发病率较高,且以呼吸系统症状为主,较少发展为播散型隐球菌病<sup>[3]</sup>。

尽管如此,研究仍发现糖皮质激素使用与隐球

菌感染发病率上升存在明显的相关性:接受糖皮质激素治疗的SOT患者中,确诊为隐球菌感染者占真菌感染的61%~87%<sup>[2]</sup>。Bodro观察并比较了744例SOT术后患者,对其中20例伴有侵袭性真菌感染的患者进行相关危险因素的统计学分析,发现术后大剂量使用糖皮质激素及抗生素类药物的患者罹患侵袭性真菌感染的风险增高<sup>[9]</sup>。因此,临幊上应谨慎评估SOT术后患者的病情,尽量减少糖皮质激素的用量,以降低包括隐球菌在内的侵袭性真菌的感染风险。

### 1.3 术后抗生素使用

对SOT术后患者往往需预防性使用广谱抗生素。此类药物的长期使用不仅会诱发菌群失调导致二次感染,还易引起药物耐受,从而增加真菌感染的风险。尤其在我国,随着第3代以上头孢类药物的广泛应用,抗生素的不合理使用被认为与医院真菌感染发生率升高有直接联系。既往研究表明,当术后使用抗生素( $15.5 + 4.1$ )d时,患者被真菌感染的可能性明显增加<sup>[2]</sup>。

因此,合理使用抗生素、慎重选择诱导治疗、严格限制使用剂量及次数、明确用药指征,以及缩短术后广谱抗生素的使用时间,对预防术后真菌感染的发生具有积极意义。

### 1.4 术后导管留置时间

SOT术后患者往往需留置侵人性导管,其皮肤接触部位及导管接口处易滋生病原体,造成细菌及真菌感染。导管留置期间,护理不规范和拔管不及时均是增加患者术后感染的危险因素。各类导管留置均存在引发真菌感染的风险。叶桂荣等在SOT术后临床护理中发现,因导管留置导致的真菌感染最常发生于胸腔闭式引流管,其次为左右创腔引流管、移植肾周引流管、颈外静脉插管及胃管、尿管等<sup>[2]</sup>。因此,临床医师应严格把握各类导管的使用指征,不可随意增加导管数量或延长留置时间。

## 2 诊断

鉴于SOT术后隐球菌病的临床表现并不典型,通常很难根据症状表现而对隐球菌病进行确诊,因此实验室检查和辅助检查对其早期诊断尤为重要。常用的辅助诊断方法主要包括影像学检查、真菌学镜检和培养、血清学检查、组织病理学检查及分子生物学检查等。

### 2.1 影像学检查

影像学检查在肺隐球菌病和中枢神经系统隐球

菌病的诊断中较为常用。SOT 术后合并肺炎球菌病的患者,由于免疫功能受抑制,其影像学表现主要为各种异常阴影。80%的患者胸部 X 线片或计算机断层扫描(computed tomography, CT)表现为渗出影,需与卡氏肺孢子虫肺炎(*Pneumocystis carinii pneumonia, PCP*)鉴别<sup>[10]</sup>。部分患者还可表现为结节性阴影,易与肺癌混淆<sup>[11]</sup>。由于肺衰竭直接与病死率相关,所以隐球菌病患者肺部的影像学表现往往有助于评估预后。

在中枢神经系统隐球菌感染患者中,头颅影像学检查可有效提示病灶情况,通常较脑脊液检查更敏感。尽管如此,头颅 CT 对隐球菌病的确诊并不具有特异性<sup>[12]</sup>,在早期多无明显改变,或仅可发现隐球菌肉芽肿及软化病灶<sup>[13]</sup>。因此,在影像提示或怀疑脑部隐球菌感染时,应结合脑脊液检查、血清学检查,甚至分子生物学检查的结果综合分析,以免延误早期诊治的最佳时期。另外有报道提示,头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对隐球菌病病灶的检出率比头颅 CT 高 33%<sup>[14]</sup>。因此,选用更高敏感度的影像学检查如 MRI 对临床 SOT 术后隐球菌脑膜炎的早期诊断更加有益。

## 2.2 真菌学镜检和培养

墨汁涂片是最常用的一类隐球菌检查,可检测血液、脑脊液等样本。虽然血液标本易收集,但其检出率显著低于脑脊液。一般认为,脑脊液墨汁染色涂片镜检是诊断隐球菌脑病最直接、经济而快速的诊断方法,具有较为理想的灵敏度<sup>[15]</sup>。一项对 5 951 份标本的回顾性研究显示,隐球菌是脑脊液检查中最常见的致病菌<sup>[16]</sup>。

真菌培养和鉴定依然是诊断隐球菌病的金标准,其局限性在于对样品采集要求较高。例如,患者曾接受过系统性抗真菌治疗或在感染早期,可获取的病原菌量较少,无法达到镜检要求,或需较长时间培养从而易出现假阴性结果。同时,此类检查对检验员的技术存在一定要求,一些颗粒如脂肪小滴、正常组织、其他菌丝、环境中的粉尘均可造成假阳性结果<sup>[17]</sup>。

## 2.3 血清学检查

隐球菌荚膜多糖抗原检测在目前临床中应用较广。商品化的乳胶凝集反应试剂盒操作简单,反应迅速。该技术采用免疫凝集原理,用有色乳胶颗粒包被抗隐球菌可溶性抗原单克隆抗体,定性或半定量测定患者体液(包括血清、脑脊液、尿液、支气管肺泡灌洗液等)中的隐球菌可溶性抗原。一项包括

330 例确诊隐球菌感染患者的研究显示,在 86% 患者的血液和脑脊液中同时发现了上述抗原,其中血液中的检出率达 87%,而脑脊液中的检出率高达 99%<sup>[18]</sup>。

Singh 等对 SOT 术后合并肺隐球菌感染的 48 例患者进行回顾性研究,认为合并肺外疾病的患者血清学检出率显著高于单纯肺部感染患者( $P = 0.018$ )<sup>[19]</sup>,且抗原检测无法将肺隐球菌病与 SOT 术后并发的细菌性肺炎相鉴别。因此,对于 SOT 术后单纯肺部隐球菌感染且缺乏影像学表现的患者,不宜用血清学检查确诊。

## 2.4 组织病理学检查

组织病理学检查有助于补充病原学诊断,提高治疗质量,是深部真菌感染诊断的重要方法之一。对于 SOT 术后合并隐球菌感染的患者,组织病理学检查通过染色可查见带有荚膜的隐球菌,离心后的样本比墨汁涂片具有更高的灵敏度<sup>[20]</sup>。

隐球菌病患者常规的组织采集部位包括肺、脑、骨髓、皮肤及其他病变组织,取样时应尽量避开血管及坏死组织。目前,临床常用的隐球菌组织染色方法包括苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色、PAS 染色、阿尔辛蓝染色和六胺银染色,它们各具特点。以新型隐球菌为例,HE 染色呈淡粉红,但轮廓模糊,不易辨别<sup>[21]</sup>;PAS 法呈紫红色;阿尔辛蓝法荚膜呈蓝色;六胺银法染色呈黑褐色,中央留白,镜下极易辨认,是显示新型隐球菌的最佳选择。

除常规真菌病原体染色方法外,还有免疫组织化学法,可检测真菌特异性抗原,是继真菌培养之后最具特异性的真菌感染诊断手段之一<sup>[22]</sup>。目前,该技术应用于隐球菌临床诊断的报道十分有限。

## 2.5 分子生物学检查

近年来,具有高灵敏度和高特异度的分子生物学技术已成功应用于某些深部真菌感染的诊断和检测。检测方法主要包括基因测序、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)及以 PCR 为基础的一系列诊断方法〔如基于 ITS、rDNA、IGS 基因保守区进行的 PCR,限制性片段长度多态性分析(restriction fragment length polymorphism, RFLP),实时荧光定量 PCR 等〕。PCR-RFLP 根据真菌基因组顺序的差异,酶切特异的 DNA 片段形成酶切图谱,从而进行菌种内差异性分析。实时 PCR 是在 PCR 反应体系中加入荧光基团,利用荧光信号实时监测整个反应,通过标准曲线的比对对未知样品予以分析。另外,根据已知菌种保守序列

设计成探针,利用碱基互补序列进一步分析未知样本序列,相应的商品化探针试剂盒大多处于研究阶段,有待进一步发展<sup>[23]</sup>。

### 3 治疗

针对 SOT 术后隐球菌病的一线抗真菌用药主要包括两性霉素 B(amphotericin B, AmB)、氟胞嘧啶(5-fluorocytosine, 5-FC) 和唑类药物。5-FC 是首个被发现具有抗隐球菌活性的药物,但易产生耐药。AmB 很少产生耐药,但毒性较大;AmB 脂质体制剂能减轻不良反应,但价格昂贵,且易继发低钾和低镁血症。三唑类抗真菌药物常用氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等,在体外具有良好的抗真菌活性,有成功临床案例的报道<sup>[24]</sup>,但目前不作为首选。

AmB 与 5-FC 联用治疗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 阴性患者隐球菌感染的有效率达 80%~85%<sup>[13]</sup>。目前常用治疗方案有 2 种:①AmB(每日 0.7~1 mg/kg)联合 5-FC(每日 100 mg/kg)使用 6~10 周;②AmB(每日 0.7~1 mg/kg)联合 5-FC(每日 100 mg/kg)使用 2 周后,以 5-FC(每日 400 mg)单药维持 10 周。与合并 HIV 感染患者不同,SOT 术后患者较少出现严重的中枢神经系统症状<sup>[25]</sup>,且往往伴有脏器功能不全。因此,对于 SOT 术后患者,除应在全面评估患者肝肾功能的前提下谨慎用药外,还应适当降低 AmB 用药剂量,调整为每日 0.4 mg/kg。Dong 等研究发现,在 HIV 阴性的隐球菌病患者中,低剂量组的疗效显著高于高剂量组<sup>[26]</sup>。

除常规药物治疗外,其他还包括尚处于起步阶段的隐球菌病免疫治疗,尽管相关文献数量有限,但其潜在的价值不容忽视。通过比较患者脑脊液的检查结果,发现细胞因子  $\gamma$  干扰素(interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )可与 AmB 协同抑制细胞内新生隐球菌生长,为下一代高效、低毒的抗真菌药物研制提供了新的研究方向<sup>[27,28]</sup>。

### 4 结语

随着器官移植术在临床上的推广与普及,隐球菌感染已成为 SOT 术后的重要并发症,引起了高度重视。目前,术后隐球菌感染的预防和早期诊断方法十分有限。对于 SOT 术后人群,应减少免疫抑制剂使用,积极控制术前发热并缩短术后导管留置时间,同时避免涉足鸟类或鸟类排泄物富集的地区。一旦怀疑隐球菌感染,应尽早行乳胶凝集试验等真

菌学检验,以期早期诊断。

尽管目前隐球菌感染治疗已有较大进步,但 SOT 术后隐球菌感染的预后仍难以预测。肺部感染引起的肺衰竭依然是临床治疗的难点;中枢神经系统感染的病死率虽不高,但往往合并多种并发症,如颅内压增高、神经系统后遗症和进行性免疫重建综合征等,严重影响患者术后生活质量<sup>[29]</sup>。SOT 术后隐球菌感染相关研究报道不少,但仍存在一定的局限性:①各研究结果不完全来自于随机对照临床试验,多为观察性研究;②研究样本数量有限,多局限于特定医疗机构,缺乏代表性;③病理类型繁杂,难以完全涵盖。因此,对各种治疗方案有效性的评估仍需进一步论证。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 叶桂荣,张玉兰,姚琳,白玲,游丽娟,雷芬.腹部大器官移植术后真菌感染特点及防护[J].护理研究,2008,22(8): 698-700.
- [3] Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Pourfarzani V, Nemati E, Nafar M, Pour-Rour-Reza-Gholi F, Ghadyani M, Samadian F, Ahmadpoor P, Aslani J. Invasive fungal infections following renal transplantation: a review of 2 410 recipients [J]. Ann Transplant, 2008, 13(4): 55-58.
- [4] Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Clinical spectrum of invasive cryptococcosis in liver transplant recipients receiving tacrolimus [J]. Clin Transplant, 1997, 11(1): 66-70.
- [5] Abbott KC, Hypolite I, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, Hawkes CA, Agodoa LY, Keller RA. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States [J]. Transpl Infect Dis, 2001, 3 (4): 203-211.
- [6] 任吉忠,闵志廉,朱有华,齐隽,王立明,王亚伟,郑军华,徐丹枫,周梅生,董震.肾移植前后的菌群变化与临床的相关性研究[J].中华器官移植杂志,2000, 21(6): 353-355.
- [7] Mody CH, Toews GB, Lipscomb MF. Cyclosporin A inhibits the growth of *Cryptococcus neoformans* in a murine model [J]. Infect Immun, 1988, 56(1): 7-12.
- [8] Mody CH, Toews GB, Lipscomb MF. Treatment of murine cryptococcosis with cyclosporin-A in normal and athymic mice [J]. Am Rev Respir Dis, 1989, 139(1): 8-13.
- [9] Bodro M, Sabé N, Gomila A, Ayats J, Baliellas C, Roca J, Melilli E, Carratalà J. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2012, 44 (9):

2682-2685.

- [10] Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, Chen CY. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients [J]. *Chest*, 2006, 129 (2): 333-340.
- [11] Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients [J]. *Radiology*, 2005, 236(1): 326-331.
- [12] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 (4): 710-718.
- [13] Greene RE, Schlam HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, Ribaud P, Patterson TF, Troke PF, Denning DW, Bennett JE, de Pauw BE, Rubin RH. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(3): 373-379.
- [14] Singh N, Lortholary O, Dromer F, Alexander BD, Gupta KL, John GT, del Busto R, Klintmalm GB, Somani J, Lyon GM, Pursell K, Stosor V, Munoz P, Limaye AP, Kalil AC, Pruett TL, Garcia-Diaz J, Humar A, Houston S, House AA, Wray D, Orloff S, Dowdy LA, Fisher RA, Heitman J, Wagener MM, Husain S; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. Central nervous system cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of abnormal neuroimaging findings [J]. *Transplantation*, 2008, 86(5): 647-651.
- [15] Hasimoto e Souza LK, Costa CR, Fernandes Ode F, Abrao FY, Silva TC, Treméa CM, Silva Mdo R. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2013, 46(3): 343-347.
- [16] Prayson RA, Fischler DF. Cerebrospinal fluid cytology: an 11-year experience with 5 951 specimens [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1998, 122(1): 47-51.
- [17] Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2006, 20(3): 507-544.
- [18] Kauffman CA, Bergman AG, Severance PJ, McClatchey KD. Detection of cryptococcal antigen. Comparison of two latex agglutination tests [J]. *Am J Clin Pathol*, 1981, 75 (1): 106-109.
- [19] Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, del Busto R, Klintmalm GB, Somani J, Lyon GM, Pursell K, Stosor V, Muñoz P, Limaye AP, Kalil AC, Pruett TL, Garcia-Diaz J, Humar A, Houston S, House AA, Wray D, Orloff S, Dowdy LA, Fisher RA, Heitman J, Wagener MM, Husain S. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2): e12-e18.
- [20] Singh N, Forrest G; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 4): 192-198.
- [21] 陈康. 原发性肺隐球菌病的光镜和超微结构观察[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(3): 244-246.
- [22] 李平, 温海. 隐球菌病的诊治进展[J]. 中国真菌学杂志, 2011, 6(3): 186-189.
- [23] Hoag KA, Lipscomb MF, Izzo AA, Street NE. IL-12 and IFN-gamma are required for initiating the protective Th1 response to pulmonary cryptococcosis in resistant C. B-17 mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 17 (6): 733-739.
- [24] MacDougall L, Kidd SE, Galanis E, Mak S, Leslie MJ, Cieslak PR, Kronstad JW, Morshed MG, Bartlett KH. Spread of *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and detection in the Pacific Northwest, USA [J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(1): 42-50.
- [25] Brizendine KD, Pappas PG. Cryptococcal meningitis: current approaches to management in patients with and without AIDS [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2010, 12(4): 299-305.
- [26] Yan D, Huang J, Lian J, Li L. Treatment of cryptococcal meningitis with low-dose amphotericin B and flucytosine [J]. *Chin Med J*, 2012, 125(2): 385-387.
- [27] Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, Thompson SE, Sugar AM, Tuazon CU, Fisher JF, Hyslop N, Jacobson JM, Hafner R, Dismukes WE; the NIAID Mycoses Study Group, the AIDS Clinical Trials Group. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(2): 83-89.
- [28] Silveira FP, Husain S, Kwak EJ, Linden PK, Marcos A, Shapiro R, Fontes P, Marsh JW, de Vera M, Tom K, Thai N, Tan HP, Basu A, Soltys K, Paterson DL. Cryptococcosis in liver and kidney transplant recipients receiving anti-thymocyte globulin or alemtuzumab [J]. *Transpl Infect Dis*, 2007, 9(1): 22-27.
- [29] Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. *Cryptococcus gattii* infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(4): 980-1024.

(收稿日期:2014-07-23)