两性霉素B联合泊沙康唑治疗艾滋病合并隐球菌性脑膜炎的有效性及安全性Δ

张　露[1*]，鲁雁秋[1]，刘　丹[2]，胡　婧[2#]（1.重庆市公共卫生医疗救治中心感染科，重庆　400030；2.陆军军医大学第一附属医院药学部，重庆　400038）

中图分类号　R978.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）16-2018-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.14

摘　要　目的　观察两性霉素B联合泊沙康唑治疗艾滋病合并隐球菌性脑膜炎（CM）的有效性和安全性。**方法**　回顾性收集2021年1月至2023年6月重庆市公共卫生医疗救治中心、陆军军医大学第一附属医院收治的44例艾滋病合并CM患者资料，根据治疗方案的不同分为两性霉素B联合氟胞嘧啶（AmB+FC）组和两性霉素B联合泊沙康唑（AmB+POS）组，每组各22例。AmB+FC组患者给予注射用两性霉素B+氟胞嘧啶注射液，AmB+POS组患者给予注射用两性霉素B+泊沙康唑注射液。治疗12周后观察两组患者的临床疗效、临床症状、脑脊液隐球菌转阴率，以及治疗前后的实验室检查结果，并记录两组患者的不良反应发生情况。**结果**　治疗12周后，两组患者的总有效率，发热、视物模糊发生率以及白细胞减少、贫血、肾功能异常、低钾血症、肝功能异常、皮疹、周围神经病变发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。AmB+POS组患者的脑脊液隐球菌转阴率显著高于AmB+FC组，头痛、恶心呕吐发生率以及任何不良事件发生率均显著低于AmB+FC组（$P<0.05$）。两组患者的脑脊液压力、脑脊液蛋白含量均显著低于同组治疗前，脑脊液葡萄糖含量、脑脊液氯化物含量均显著高于同组治疗前（$P<0.05$）；但两组间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　两性霉素B联合泊沙康唑可提高艾滋病合并CM患者的脑脊液隐球菌转阴率，缓解临床症状，且安全性较好。

关键词　隐球菌脑膜炎；人类免疫缺陷病毒；两性霉素B；泊沙康唑；氟胞嘧啶；有效性；安全性

Efficacy and safety of amphotericin B combined with posaconazole in the treatment of cryptococcal meningitis complicated with AIDS

ZHANG Lu[1], LU Yanqiu[1], LIU Dan[2], HU Jing[2] (1. Dept. of Infection, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400030, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the efficacy and safety of amphotericin B combined with posaconazole in the treatment of patients with AIDS combined with cryptococcal meningitis (CM). **METHODS** The data of 44 patients with AIDS combined with CM admitted to Chongqing Public Health Medical Center and the First Affiliated Hospital of Army Military Medical University from January 2021 to June 2023 were collected retrospectively. They were divided into amphotericin B combined with flucytosine (AmB+FC) group and amphotericin B combined with posaconazole (AmB+POS) group according to treatment regimen, with 22 cases in each group. AmB+FC group was given Amphotericin B for injection+Flucytosine injection; AmB+POS group was given Amphotericin B for injection+posaconazole injection. After 12 weeks of treatment, clinical efficacies of two groups, clinical symptoms and the negative coversion rate of cerebrospinal fluid, and laboratory test results before and after treatment were observed in 2 groups, and the occurrence of adverse drug reactions was recorded in 2 groups. **RESULTS** After 12 weeks of treatment, the total effective rate, the incidences of fever, blurred vision, leukopenia, anemia, renal function abnormalities, hypokalemia, liver function abnormalities, rash, and peripheral neuropathy were compared between the two groups, and the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The negative coversion rate of cerebrospinal fluid in AmB+POS group was significantly higher than AmB+FC group; the incidences of headache, nausea and vomiting symptoms, and the incidence of any adverse events were significantly lower than AmB+FC group ($P<0.05$). The cerebrospinal fluid pressure and cerebrospinal fluid protein content of the two groups were significantly lower than those before treatment, and the cerebrospinal fluid glucose content and cerebrospinal fluid chloride content were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$); however, the differences were not statistically significant between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Amphotericin

Δ **基金项目** 重庆市科卫联合医学科研项目（No.2022MSXM079，No.2022QNXM032）

＊ **第一作者** 护师。研究方向：艾滋病合并机会性感染。E-mail：793847820@qq.com

通信作者 主管药师，博士研究生。研究方向：抗菌药物的治疗药物监测。E-mail：18219797@qq.com

B combined with posaconazole improves the negative coversion rate of cerebrospinal fluid and relieves clinical symptoms in patients with AIDS combined with CM with good safety.

KEYWORDS cryptococcal meningitis; human immunodeficiency virus; amphotericin B; posaconazole; flucytosine; efficacy; safety

隐球菌性脑膜炎（cryptococcal meningitis，CM）是由被囊化的酵母新型隐球菌引起的中枢神经系统真菌感染性疾病，临床症状主要表现为头痛、发热、呕吐等。CM是艾滋病患者最常见的机会性感染之一，也是导致晚期艾滋病患者病死率高的主要原因之一[1]。在全球范围内，每年约有18万人死于艾滋病相关性CM，占艾滋病总死亡人数的15%～20%[2]。目前，美国感染病学会的隐球菌病治疗指南[3]与中国《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》[4]均推荐两性霉素B联合氟胞嘧啶或氟康唑治疗CM。然而，两性霉素B联合氟胞嘧啶高剂量用药时可导致患者发生严重的毒副作用[5]，且长期使用易引发诸多不良反应[6－7]，影响患者预后。此外，CM患者对氟康唑等药物敏感性降低的报道也逐渐增多[8]。因此，寻找新的治疗方案以减少不良反应，提高治疗效果，改善患者预后显得尤为重要。

泊沙康唑是一种新型二代三唑类抗真菌药物，具有抗真菌谱广、抗菌活性强、血药浓度稳定、安全性和耐受性好等优势[9]。有研究表明，泊沙康唑用于非艾滋病合并侵袭性真菌感染的疗效优于其他抗真菌药物，能有效降低全因死亡率，且未增加不良反应的发生率[10]。本课题组前期研究也发现，两性霉素B联合泊沙康唑对CM模型小鼠的改善效果优于其他药物，表明这种药效优势是通过泊沙康唑提高脑组织中两性霉素B的浓度来实现的，同时该研究也为泊沙康唑治疗CM提供了理论依据[11]。有个案报道显示，脂质体两性霉素B、氟胞嘧啶联合泊沙康唑治疗CM的疗效显著[5]；此外临床上也有泊沙康唑单独治疗CM并治愈的个案[12]，提示泊沙康唑可能是治疗CM的潜在药物。为此，本研究分析了两性霉素B联合泊沙康唑治疗艾滋病合并CM的有效性和安全性，旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）艾滋病均符合《艾滋病诊疗指南第三版（2015版）》中的诊断标准[13]，所有人类免疫缺陷病毒感染者均经过2次初筛，再进行蛋白免疫印迹确认试验并确诊；CM均符合《实用传染病学（第3版）》中的诊断标准，所有患者除常见症状体征外，均经脑脊液培养和/或墨汁涂片证实为CM。（2）年龄≥18岁。（3）患者住院治疗过程中使用两性霉素B联合氟胞嘧啶或两性霉素B联合泊沙康唑治疗，且接受治疗时间＞2周。（4）未合并心功能不全、肝功能衰竭、肾功能衰竭等严重疾病。

本研究的排除标准为：（1）对泊沙康唑、氟胞嘧啶或两性霉素B不耐受或过敏者。（2）预计存活时间＜2周者。（3）妊娠期或哺乳期妇女。（4）昏迷者。（5）系统性抗真菌治疗时间＜3 d，或接受其他系统性抗真菌治疗者（预防性使用抗真菌药物者不除外）。（6）精神障碍者。（7）同时存在其他病原体感染者。

1.2 资料来源

回顾性收集2021年1月至2023年6月重庆市公共卫生医疗救治中心、陆军军医大学第一附属医院收治的44例艾滋病合并CM患者资料。根据治疗方案的不同分为AmB+FC组和AmB+POS组，每组各22例。本研究方案经重庆市公共卫生医疗救治中心伦理委员会批准，批准号为2022-015-02-KY。

1.3 研究方法

AmB+FC组患者给予注射用两性霉素B（华北制药股份有限公司，国药准字H13020283，规格50 mg），第1天1 mg，第2天增加至2 mg，第3天增加至5 mg，以后每天增加5 mg至0.7～1 mg/（kg·d）+氟胞嘧啶注射液（回音必集团江西东亚制药有限公司，国药准字H20033188，规格250 mL∶2.5 g）200 mg，平均治疗疗程为（40.64±23.49）d。AmB+POS组患者给予注射用两性霉素B（用法用量同AmB+FC组）+泊沙康唑注射液（江苏奥赛康药业有限公司，国药准字H20213322，规格16.7 mL∶0.3 g）400 mg，平均治疗疗程为（43.41±26.59）d。两组患者均于治疗12周后观察所有指标。

1.4 疗效判定标准

参照《侵袭性真菌病疗效评估标准》[14]分为——治愈：治疗后患者的临床症状＞90%复常，脑脊液培养及墨汁涂片为阴性；明显好转：治疗后患者的临床症状＞60%～90%复常，且脑脊液培养及墨汁涂片大部分为阴性；有效：治疗后患者的临床症状30%～60%复常，脑脊液培养及墨汁涂片未转阴；无效：治疗后患者的脑脊液常规及生化指标恶化，脑脊液培养及墨汁涂片持续阳性或临床症状＜30%复常或无好转，或患者死亡。总有效率＝（治愈例数+明显好转例数+有效例数）/总例数×100%。

1.5 观察指标

本研究的观察指标包括：(1)两组患者治疗后的临床症状发生情况(头痛、发热、恶心呕吐、视物模糊)；(2)两组患者的实验室检查结果(脑脊液压力、脑脊液葡萄糖含量、脑脊液蛋白含量、脑脊液氯化物含量)；(3)两组患者的脑脊液隐球菌转阴率；(4)两组患者的不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验；非正态分布的计量资料以$M(Q_1,Q_3)$表示，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以频数或率(%)表示，采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者的基本资料比较

两组患者的性别、年龄等基本资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。结果见表1。

表1 两组患者的基本资料比较

项目	AmB+FC组(n=22)	AmB+POS组(n=22)
性别(男/女)/例(%)	18(81.82)/4(18.18)	15(68.18)/7(31.82)
年龄[$M(Q_1,Q_3)$]/岁	42.00(30.50,55.25)	40.50(33.00,54.25)
白细胞($\bar{x}\pm s$)/($\times10^9$ L^{-1})	6.01±3.55	5.57±2.92
血红蛋白($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	105.59±18.79	106.77±23.63
血小板[$M(Q_1,Q_3)$]/($\times10^9$ L^{-1})	203.00(126.50,265.50)	143.00(118.00,196.50)
血清白蛋白($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	36.35±4.44	34.97±4.61
丙氨酸转氨酶[$M(Q_1,Q_3)$]/(U/L)	27.00(16.00,54.25)	24.00(12.00,48.50)
天冬氨酸转氨酶[$M(Q_1,Q_3)$]/(U/L)	24.50(15.75,47.00)	29.50(26.00,35.00)
肌酐[$M(Q_1,Q_3)$]/(μmol/L)	58.25(47.45,69.20)	48.70(45.58,58.23)
尿素[$M(Q_1,Q_3)$]/(mmol/L)	4.82(2.90,6.51)	4.84(3.44,5.77)
C反应蛋白[$M(Q_1,Q_3)$]/(mg/L)	11.69(5.61,29.11)	10.12(2.85,21.04)
脑脊液隐球菌阳性率/例(%)	21(95.45)	18(81.82)
脑脊液压力>400 mmH_2O/例(%)	4(18.18)	2(9.09)
发热/例(%)	19(86.36)	20(90.91)
头痛/例(%)	21(95.45)	18(81.82)
恶心呕吐/例(%)	20(90.91)	16(72.73)
视物模糊/例(%)	4(18.18)	3(13.64)

注：1 mmH_2O=9.806 65 Pa。

2.2 两组患者的临床疗效比较

治疗12周后，两组患者的总有效率比较，差异无统计学意义($P=0.498$)。结果见表2。

表2 两组患者的临床疗效比较[例(%)]

组别	n	治愈	明显好转	有效	无效	总有效率
AmB+FC组	22	3(13.64)	7(31.82)	5(22.73)	7(31.82)	15(68.18)
AmB+POS组	22	3(13.64)	5(22.73)	9(40.91)	5(22.73)	17(77.27)

2.3 两组患者的临床症状发生情况比较

治疗12周后，两组患者的发热、视物模糊发生率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；AmB+POS组患者的头痛、恶心呕吐发生率均显著低于AmB+FC组($P<0.05$)。结果见表3。

表3 两组患者临床症状发生率比较[例(%)]

组别	n	发热	头痛	恶心呕吐	视物模糊
AmB+FC组	22	15(68.18)	18(81.82)	17(77.27)	3(13.64)
AmB+POS组	22	14(63.64)	11(50.00)[a]	10(45.45)[a]	2(9.09)

a：与AmB+FC组比较，$P<0.05$。

2.4 两组患者的脑脊液隐球菌转阴率比较

治疗12周后，AmB+POS组患者的脑脊液隐球菌转阴率显著高于AmB+FC组($P<0.05$)。治疗2、4、8周后，两组患者的脑脊液隐球菌转阴率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

表4 两组患者的脑脊液隐球菌转阴率比较[例(%)]

组别	n	2周	4周	8周	12周
AmB+FC组	22	5(22.73)	9(40.91)	11(50.00)	13(59.09)
AmB+POS组	22	9(40.91)	14(63.64)	17(77.27)	19(86.36)[a]

a：与AmB+FC组比较，$P<0.05$。

2.5 两组患者治疗前后的实验室检查结果比较

治疗前，两组患者的实验室检查结果比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后，两组患者的脑脊液压力、脑脊液蛋白含量均显著低于同组治疗前，脑脊液葡萄糖含量、脑脊液氯化物含量均显著高于同组治疗前($P<0.05$)；但两组间比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表5。

表5 两组患者治疗前后的实验室检查结果比较

指标	AmB+FC组(n=22)		AmB+POS组(n=22)	
	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
脑脊液压力[$M(Q_1,Q_3)$]/mmH_2O	205.00(152.50,320.00)	160.00(150.00,305.00)[a]	255.00(157.50,392.50)	160.00(105.00,270.00)[a]
脑脊液葡萄糖含量($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	2.50±1.06	3.44±1.09[a]	2.73±0.78	3.02±1.27[a]
脑脊液蛋白含量[$M(Q_1,Q_3)$]/(g/L)	539.84(332.31,846.38)	482.04(353.52,730.92)[a]	725.67(366.37,911.04)	513.61(321.93,820.10)[a]
脑脊液氯化物含量($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	121.10±4.90	124.13±4.73[a]	120.28±7.01	123.28±7.06[a]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$。

2.6 两组患者的不良反应发生情况比较

AmB+POS组患者的任何不良事件发生率显著低于AmB+FC组($P<0.05$)，两组患者的白细胞减少、贫血、肾功能异常、低钾血症、肝功能异常、皮疹、周围神经病变的发生率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。患者发生的绝大多数不良事件均为轻/中度，无须特殊处理或者仅对症治疗即可缓解。结果见表6。

表6 两组患者的不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	任何不良事件	白细胞减少	贫血	肾功能异常	低钾血症	肝功能异常	皮疹	周围神经病变
AmB+FC组	22	9(40.91)	1(4.55)	3(13.64)	3(13.64)	1(4.55)	1(4.55)	1(4.55)	0(0)
AmB+POS组	22	3(13.64)[a]	0(0)	2(9.09)	1(4.55)	1(4.55)	2(9.09)	1(4.55)	1(4.55)

a：与AmB+FC组比较，$P<0.05$。

3 讨论

CM好发于免疫功能低下人群，包括移植、使用免疫抑制剂和艾滋病人群[15]。尤其在艾滋病人群中，CM是导致晚期艾滋病患者死亡的主要原因之一，因此及时诊

断和治疗对于降低CM相关死亡率至关重要。现有CM的诊疗指南均推荐以两性霉素B联合氟胞嘧啶为首选方案，但临床实践中发现，CM相关病死率仍高达到30%左右[16]。有研究发现，快速减少CM患者脑脊液中真菌负荷量是减少CM相关死亡的关键之一[17]。然而，两性霉素B透过血脑屏障的能力较弱，导致其抗真菌效果受到影响[18]。泊沙康唑血脑屏障透过率较高[19]，具有较强的抗真菌活性，相较于氟康唑、伏立康唑，泊沙康唑的药物不良反应年报告数较少[20]，而且与两性霉素B联用后也未发现明显的拮抗作用[12]。Capilla等[21]研究结果显示，较单用两性霉素B，两性霉素B联合泊沙康唑能显著降低CM模型小鼠脑脊液中的真菌负荷量。国外也有泊沙康唑用于CM的相关报道[5,12]。因此，两性霉素B联用泊沙康唑可能是治疗CM的有效方案之一。本研究结果显示，治疗12周后，两组患者的总有效率比较，差异无统计学意义。两组患者的脑脊液压力、脑脊液蛋白含量均显著低于同组治疗前，脑脊液葡萄糖含量、脑脊液氯化物含量均显著高于同组治疗前；两组间比较，差异均无统计学意义。以上提示，两性霉素B联合泊沙康唑与两性霉素B联合氟胞嘧啶治疗艾滋病合并CM的疗效相当。

本研究结果显示，治疗初期（12周内）AmB+POS组患者的脑脊液隐球菌转阴率高于AmB+FC组，这可能是由于泊沙康唑与两性霉素B联用后显著增加了患者脑组织中抗真菌药物有效浓度有关。AmB+POS组患者的头痛、恶心呕吐发生率均显著低于AmB+FC组，两组患者的发热、视物模糊发生率比较，差异均无统计学意义。这提示两性霉素B联合泊沙康唑可能会提高患者在治疗初期的耐受性，帮助患者度过急性期，为后续治疗创造条件。

本研究结果还显示，AmB+POS组患者的任何不良事件发生率显著低于AmB+FC组。两性霉素B可导致肾小管损伤和肾血管收缩，且肾毒性呈剂量依赖性[22]。在本研究中，与AmB+FC组相比，AmB+POS组患者肾功能异常比例更低，这可能与两性霉素B联合氟胞嘧啶使用时，氟胞嘧啶具有协同作用，增加了两性霉素B的毒性有关[23]；但两组比较差异无统计学意义，可能是由于纳入的样本量较小。有研究认为，两性霉素B联合泊沙康唑并未发现有明显的其他唑类药物（如伏立康唑）常出现的外周神经病变[24-25]。本研究也发现，两组患者的周围神经病变发生率比较，差异无统计学意义。此外，两组患者的白细胞减少、贫血、低钾血症、肝功能异常、皮疹的发生率比较，差异均无统计学意义。以上提示，与两性霉素B联合氟胞嘧啶相比，两性霉素B联合泊沙康唑可能具有较好的安全性和耐受性，但仍需要长期随访及进一步监测。

综上所述，两性霉素B联合泊沙康唑可提高艾滋病合并CM患者的脑脊液隐球菌转阴率，缓解临床症状，且安全性较好，可作为艾滋病合并CM诱导期的治疗选择之一。本研究的局限性为：（1）本研究为回顾性研究，患者的基本资料可能存在不均衡性，可能会影响研究结果；（2）本研究纳入的样本量较小。故所得结论尚需大样本、多中心、前瞻性随机对照研究进一步验证。

参考文献

[1] MCHALE T C，BOULWARE D R，KASIBANTE J，et al. Diagnosis and management of cryptococcal meningitis in HIV-infected adults[J]. Clin Microbiol Rev，2023，36（4）：e0015622.

[2] RAJASINGHAM R，SMITH R M，PARK B J，et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis：an updated analysis[J]. Lancet Infect Dis，2017，17（8）：873-881.

[3] PERFECT J R，DISMUKES W E，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.

[4] 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.
LIU Z Y，WANG G Q，ZHU L P，et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis[J]. Chin J Intern Med，2018，57（5）：317-323.

[5] FLORES V G，TOVAR R M，ZALDIVAR P G，et al. Meningitis due to cryptococcus neoformans：treatment with posaconazole[J]. Curr HIV Res，2012，10（7）：620-623.

[6] 徐云娜. 伏立康唑联合两性霉素B治疗隐球酵母菌性脑膜炎临床疗效观察[J]. 临床医学，2017，37（6）：61-62.
XU Y N. Clinical observation of voriconazole combined with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis[J]. Clin Med，2017，37（6）：61-62.

[7] 刘加，方文捷，洪南，等. 免疫正常人群隐球菌性脑膜炎临床分析[J]. 中国真菌学杂志，2016，11（2）：99-102.
LIU J，FANG W J，HONG N，et al. The clinical characteristics of cryptococcal meningitis in apparently immunocompetent patients[J]. Chin J Mycol，2016，11（2）：99-102.

[8] 王文昭，赵瑛，周晖，等. 32例隐球菌脑膜炎的临床特点和治疗[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志，2008，15（4）：316.
WANG W Z，ZHAO Y，ZHOU H，et al. Clinical characteristics and treatment of 32 cases of cryptococcal meningitis[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol，2008，15（4）：316.

[9] 叶珍洁，吴灵洁，张晓颖，等. 泊沙康唑药动学及其治疗药物监测方法研究进展[J]. 药物评价研究，2021，44(1)：222-228.
YE Z J，WU L J，ZHANG X Y，et al. Advances research on pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of posaconazole[J]. Drug Eval Res，2021，44(1)：222-228.

[10] MOORE J N，HEALY J R，KRAFT W K. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole[J]. Expert Rev Clin Pharmacol，2015，8(3)：321-334.

[11] YANG M，CHENG L，DAI Q，et al. A novel cryptococcal meningitis therapy：the combination of amphotericin B and posaconazole promotes the distribution of amphotericin B in the brain tissue[J]. Biomed Res Int，2020，2020：8878158.

[12] ESPOSITO V，VIGLIETTI R，GARGIULO M，et al. Successful treatment of cryptococcal meningitis with a combination of liposomal amphotericin B，flucytosine and posaconazole：two case reports[J]. In Vivo，2009，23(3)：465-468.

[13] 孙建军，卢洪洲.《艾滋病诊疗指南第三版(2015版)》更新解读[J]. 浙江大学学报(医学版)，2015，44(6)：597-602.
SUN J J，LU H Z. Highlights of the *Third Edition of Chinese Guidelines for AIDS Diagnosis and Treatment (2015)*[J]. J Zhejiang Univ (Med Sci)，2015，44(6)：597-602.

[14] SEGAL B H，HERBRECHT R，STEVENS D A，et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases：Mycoses Study Group and European Organization for research and treatment of cancer consensus criteria[J]. Clin Infect Dis，2008，47(5)：674-683.

[15] 陈静丹，盛吉芳. 隐球菌性脑膜炎的诊断与治疗[J]. 中国微生态学杂志，2018，30(3)：344-349.
CHEN J D，SHENG J F. Cryptococcal meningitis：diagnosis and treatment[J]. Chin J Microecol，2018，30(3)：344-349.

[16] 杨明. 泊沙康唑增加两性霉素B脑组织浓度治疗隐球菌脑膜炎的药理学作用及机制研究[D]. 重庆：陆军军医大学，2021.
YANG M. Pharmacological effect and mechanism of posaconazole on cryptococcal meningitis by increasing the concentration of amphotericin B in brain tissue[D]. Chongqing：Army Medical University，2021.

[17] BICANIC T，BROUWER A E，MEINTJES G，et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure，fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures[J]. AIDS，2009，23(6)：701-706.

[18] PAPPAS P G，CHETCHOTISAKD P，LARSEN R A，et al. A phase Ⅱ randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis[J]. Clin Infect Dis，2009，48(12)：1775-1783.

[19] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组，中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病专业委员会. 颅内曲霉菌病诊治中国专家共识[J]. 中华神经科杂志，2023，56(7)：729-737.
Infectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology Group of Neurology Branch of the Chinese Medical Association，Neurology Infectious Diseases Professional Committee of Neurophysicians Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of intracranial aspergillosis[J]. Chin J Neurol，2023，56(7)：729-737.

[20] 屠莹，陈丽娟，钱红玉，等. 基于FAERS数据库的泊沙康唑不良事件信号挖掘与分析[J]. 现代药物与临床，2023，38(11)：2861-2866.
TU Y，CHEN L J，QIAN H Y，et al. Signal mining and analysis of posaconazole adverse events based on FAERS database[J]. Drugs Clin，2023，38(11)：2861-2866.

[21] CAPILLA J，FLAVIA A，MAYAYO E，et al. Efficacy of intrathecal liposomal amphotericin B plus oral posaconazole in the treatment of acute meningeal cryptococcosis in a murine model[J]. Int J Antimicrob Agents，2013，42(3)：282-283.

[22] DERAY G. Amphotericin B nephrotoxicity[J]. J Antimicrob Chemother，2002，49(Suppl. 1)：37-41.

[23] FOLK A，BALTA C，HERMAN H，et al. Flucytosine and amphotericin B coadministration induces dose-related renal injury[J]. Dose Response，2017，15(2)：15593258-17703461.

[24] PASCUAL A，CALANDRA T，BOLAY S，et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes[J]. Clin Infect Dis，2008，46(2)：201-211.

[25] 刘晓东，于丹，菅凌燕. 三氮唑类抗真菌药不良反应的文献分析[J]. 中国新药杂志，2013，22(13)：1591-1594.
LIU X D，YU D，JIAN L Y. The domestic literature analysis of adverse drug reactions caused by triazole antifungal drugs[J]. Chin J N Drugs，2013，22(13)：1591-1594.

（收稿日期：2024-04-22　修回日期：2024-07-16）
（编辑：陈　宏）