

艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病诊疗专家共识(2024年更新版)

中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组

摘要: 篮状菌病也被广泛称为马尔尼菲篮状菌病,是一种由马尔尼菲篮状菌感染所引发的侵袭性真菌病。该疾病主要在东南亚国家和我国南方地区流行,免疫功能严重受损的艾滋病患者是主要易感人群,病死率高。艾滋病患者合并马尔尼菲篮状菌病时多表现为播散型,不仅可累及皮肤和黏膜,还可累及呼吸系统、消化系统和淋巴系统等,典型临床症状包括发热、皮疹、腹痛及腹胀等。本共识在综合国内外研究进展及我国临床实践基础上,对艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病的流行病学、临床表现、诊断和鉴别诊断、治疗以及预防进行系统描述,旨在为该病临床诊断、治疗和预防提供参考。

关键词: 艾滋病; 篮状菌病; 青霉菌病; 马尔尼菲篮状菌; 诊断; 治疗; 共识

中图分类号: R 512.91

文献标志码: A

文章编号: 1672-5662(2024)06-0563-10

篮状菌病(talaromycosis)是一种由马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffi*, TM)感染所引发的侵袭性真菌病,国际上曾被称为青霉菌病(penicilliosis),我国通常称之为马尔尼菲篮状菌病或马尔尼菲青霉菌病。晚期艾滋病患者因免疫功能严重低下,是TM主要易感人群。艾滋病合并TM病患者误诊率和病死率高,即便在接受有效抗真菌治疗的前提下,合并TM病的艾滋病患者病死率仍高达30%^[1-2],是艾滋病患者住院和死亡的风险因素之一^[3]。联合抗反转录病毒治疗(combination antiretroviral therapy, cART)的普及使得艾滋病患者中TM病的发病率明显减少^[4],然而在我国,艾滋病晚发现率高,部分患者未接受cART或依从性不佳,且我国南方地区为TM病主要流行地区,故而合并TM病的艾滋病患者数量仍然较大,疾病负担依然很大^[5]。

本共识在2020年版《艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识》^[6]基础上,结合国内外研究进展及我国临床实践,就艾滋病合并TM病的流行病学、临床特征、诊断与鉴别诊断、治疗和预防进行更新与阐述,研究证据和推荐意见的等级采用GRADE评价系统进行分级(表1)。

收稿日期:2024-02-07; 修回日期:2024-05-13

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10302104);重庆市技术创新与应用发展专项(CSTB2022TIAD-KPX0180);重庆市科卫联合医学科研项目(2024QNXM050);重庆市医学科技创新四大中心建设项目(重庆市艾滋病专病医学研究中心,重庆市疾病预防控制中心与公共卫生研究中心);重庆市首批公共卫生重点学科(专科)建设项目

通信作者: 陈耀凯, Email: yaokaichen@hotmail.com; 李天生, Email: litsh@263.net; 张文宏, Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn

表1 证据质量与推荐强度分级^[7]

级别	意义
推荐等级 1(强)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
2(弱)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
证据级别 A(高质量)	非常有把握观察值接近真实值
B(中等质量)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
C(低质量)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
D(极低质量)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别

1 TM流行特征

TM是一种地方性条件致病菌,主要流行于东南亚国家和我国南方地区^[8]。其他非流行地区也有少量病例报告,但基本上是输入性病例,绝大多数患者有流行地区旅居史。在流行地区,该病占艾滋病患者住院原因的4%~16%^[4, 9-10]。在我国艾滋病患者中,流行率约为3.3%,其中华南地区流行率达15%,以广西和广东报告最多,西北地区罕见^[8]。该病在免疫功能严重低下的晚期艾滋病患者中具有误诊率和病死率高的特点,是艾滋病住院患者死亡的风险因素之一^[3]。若诊断延迟,该病病死率从24%增至50%^[8]。

2 临床表现

TM病的临床表现与器官受累情况密切相关。艾滋病患者中,TM病多呈现为播散型,既可累及皮肤和黏膜,也可累及呼吸系统、消化系统和淋巴系统等,典型临床症状包括发热、皮疹、腹痛及腹胀等。

2.1 皮肤及黏膜表现 40%~80%的艾滋病合并TM

病患者伴有皮肤损害^[11],常见皮损表现包括脐凹样皮疹、丘疹、结节、坏死性丘疹、痤疮样病变、毛囊炎及皮肤溃疡等,其中脐凹样皮疹最为常见,好发于面部、耳部及四肢,有时会累及生殖器。黏膜损伤与皮肤病变类似,主要累及口腔、咽喉、消化系统等^[6]。

2.2 呼吸系统表现 艾滋病合并TM病患者中,40%~70%会发生上呼吸道与下呼吸道病变^[4,12-13]。上呼吸道受累患者的主要临床表现为咽喉部疼痛、声音嘶哑、吞咽困难、咽喉部肿块和/或黏膜溃疡、多处颈部及腋窝淋巴结肿大等,内窥镜检查可发现咽喉部溃疡和/或肿块。累及下呼吸道的患者会出现发热、咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难等症状,甚至可出现呼吸衰竭;痰液以白色最为常见,肺部听诊可闻及湿啰音^[6]。

2.3 消化系统表现 TM侵入消化系统后多表现为胃肠功能障碍,10%~30%的艾滋病合并TM病患者会出现腹痛、腹胀、腹泻等胃肠道受累症状^[4,12-13],部分患者可出现便血或柏油样便。患者多同时伴有发热、贫血、体重下降等全身表现。查体可见轻度腹部压痛。

2.4 淋巴系统表现 合并TM病的艾滋病患者可出现全身淋巴结肿大。艾滋病合并TM病患者中,26.0%~67.2%有明显的浅表淋巴结肿大^[4,8-9],肿大淋巴结直径一般为0.5~3.4 cm^[14],质地较硬,多无粘连及触痛^[15]。33%~58%的患者腹腔淋巴结明显肿大^[4,15-16],腹腔内淋巴结及腹膜后淋巴结均可广泛累及,但多见于肠系膜分支血管周围及肠系膜根部。40.9%~81.3%的患者会出现纵隔淋巴结或肺门淋巴结肿大表现^[16-18],肿大淋巴结直径多在1.0~2.0 cm之间,一般没有明显坏死性改变^[19]。

2.5 其他系统表现 TM病导致艾滋病患者神经系统受累及的报道较少,一旦累及神经系统,临床上多表现为精神错乱、激越、抑郁等。研究发现,脑脊液中分离出TM的患者,总体病死率为81%(17/21)^[20]。TM病累及骨骼系统的情况少见,一旦累及骨骼系统并导致骨溶解,提示预后差^[21]。目前仅有少量关于艾滋病合并TM眼病的个案报道^[22],临床表现以肉芽肿性前葡萄膜炎为主。

3 辅助检查

3.1 血清学检查 1,3-β-D葡聚糖(1,3-beta-D-glucan, BDG)是多种真菌细胞壁的主要组成成分,G试验(真菌1,3-β-D葡聚糖检测)对TM病在内的侵袭性真菌感染具有一定诊断价值,但缺乏菌种特异性,且BDG水平正常不能排除TM感染。研究显示,

以100 pg/mL为G试验阳性临界值时,在艾滋病人群中诊断TM病的敏感性为36.4%^[23],若以94 pg/mL为阳性临界值,诊断敏感性可提高至63.2%^[24]。因此,虽然G试验有助于早期发现侵袭性真菌疾病,但不宜单独用于TM病的诊断,检测结果需要结合其他检验指标综合判断。

血清半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)检测对于艾滋病合并TM病的诊断亦具有一定参考价值。该方法简便快捷,但易与其他真菌(如曲霉菌等)发生交叉反应。我国学者研究发现,以0.5 μg/L为GM试验阳性临界值时,诊断TM病的敏感性和特异性分别为55.6%~81.4%和77.3%~96.8%^[23,25-26]。

酵母期特异性单克隆抗体 mAb-4D1 和 mAb-Mp1p 应用于TM病诊断方面具有良好前景。小规模研究显示,利用免疫层析法检测 mAb-4D1 对TM病的诊断有较高敏感性(87.9%)和特异性(100%)^[27]。双抗体夹心 ELISA 法检测 mAb-4D1 的敏感性和特异性分别达 89.2% 和 98.7%^[28]。mAb-Mp1p 检测的诊断敏感性为 75%~86%,特异性在 98%~99% 之间^[29-30];尿液样本敏感性高于血浆样本,同时检测血浆和尿液可进一步提高 mAb-Mp1p 诊断敏感性^[30]。此外,在艾滋病合并TM病患者中,与CD4细胞计数在50~100个/μL之间的患者相比,mAb-Mp1p检测对于CD4细胞计数<50个/μL患者的诊断准确性更高^[31]。mAb-Mp1p检测时间约6h,远低于血培养时间,具有早期诊断优势。需要指出的是,mAb-4D1和mAb-Mp1p检测均可能产生假阴性或假阳性结果,因此,在判断其临床意义时应结合患者临床表现及流行病学史进行综合分析和判断。

3.2 病原学检查

3.2.1 真菌培养 TM病的确诊依赖于病原学检查。对骨髓和淋巴结活检组织进行真菌培养是最敏感的诊断方法,其次是利用皮损刮取物及血液进行真菌培养^[12,32]。粪便、尿液、脑脊液及关节液中也可培养分离出TM。尽管血培养是临床上最常用的病原学检测手段,但TM多在疾病晚期才易发生广泛播散入血,因此其漏诊率可高达50%^[4,10,33]。痰培养和皮肤活检的敏感性分别为34%和90%,骨髓或淋巴结活检组织培养敏感性高达100%^[32]。多种样本联合培养有助于提高检出率。尽管真菌培养是临床上诊断TM病的“金标准”,但该方法耗时常需3~14天,难以进行早期确诊,尤其在无皮疹患者中更易延误诊断^[34]。

3.2.2 分子生物学检测 基于聚合酶链式反应

(PCR)的核酸检测方案对于TM病具有较高的敏感性和特异性,尤其是巢式PCR,几乎能够100%扩增出TM的DNA^[35]。宏基因组二代测序(mNGS)是近年发展起来的病原体诊断新技术,用于TM病原学诊断的敏感性和特异度可达100%和98.7%^[36],且耗时短,但采样要求及检测成本较高,部分地区可及性差,可作为辅助诊断方法。

3.2.3 病理检查 通过病变组织标本进行瑞氏、吉姆萨、碘酸-雪夫(periodic-acid schiff, PAS)及六胺银(gomori methenamine silver, GMS)等染色镜检亦可进行早期病原学诊断,病原菌在镜下呈嗜碱性、圆形或类圆形酵母样微生物,部分菌体有明显的中央隔膜,呈腊肠状,定位于细胞内或细胞外^[6]。

3.3 影像学检查 病变累及呼吸系统时,胸片表现呈多样化,包括渗出型、肿块型、结节型、肺气肿型、粟粒型和磨玻璃型,可伴有纵隔淋巴结肿大、肺门淋巴结肿大和胸腔积液,但缺乏特征性改变。胸部CT主要征象有斑片状浸润性病灶、局限性肺实变、结节性改变、磨玻璃影和弥漫性粟粒样影,可合并纵隔淋巴结肿大、肺门淋巴结肿大和胸腔积液。

当消化系统受累及时,腹部彩超可见肝脾肿大、腹腔淋巴结肿大和腹主动脉旁淋巴结肿大,也可见腹腔积液。腹腔内多发淋巴结肿大是常见的腹部CT表现,可累及包括腹腔干旁、腹主动脉旁、肠系膜、胰腺周围、门腔间隙、脾门及肾门区等多个区域,其中腹腔干旁和肠系膜区受累及概率最高,且淋巴结肿大程度更为明显^[37]。腹部CT增强扫描轴位图像可见“三明治”征,表现为肠系膜前部区域及背部区域淋巴结增大,肠系膜血管被肿大淋巴结所夹杂包裹^[38]。MRI检查:T_{1w}I增强门静脉期冠状位图像可见肠系膜上存在多发肿大且呈环形强化的淋巴结,呈现出“多房样”改变,肠系膜区域肿大淋巴结密集排列且紧贴肠系膜血管边缘分布,淋巴结之间界限清晰^[6,37]。

4 诊断与鉴别诊断

4.1 诊断 严重免疫缺陷的艾滋病患者,尤其是CD4细胞计数<100个/ μ L者,居住于流行地区或有流行地区旅居史,出现发热、皮疹、体重下降、肝脾淋巴结肿大等临床表现时应考虑合并TM病。血红蛋白降低、血小板及白细胞减少是较为常见的实验室异常,病变累及肝脏时可见血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶和总胆红素水平轻度至中度升高。TM侵犯中枢神经系统时,脑脊液可见白细胞计数和蛋白质定量水平升高,葡萄糖和氯化物定量水平降

低^[39]。确诊有赖于病原学或组织学检查检出TM。

4.2 鉴别诊断 艾滋病患者合并TM病时,需与以下疾病进行鉴别:

1)淋巴瘤:艾滋病患者合并淋巴瘤时,常有发热、消瘦、贫血等全身症状,胸膜受累时可出现胸腔积液,纵隔淋巴结肿大常见,累及腹腔淋巴结时表现为腹膜后多发淋巴结肿大,易与TM病相混淆。但淋巴瘤在CT增强扫描时多表现为中度均匀强化,且淋巴结融合较为常见,而TM病患者的肿大淋巴结在CT增强扫描时则强化不明显,且淋巴结之间融合也较少。结合流行病学资料、临床表现与辅助检查结果,鉴别诊断并不困难。

2)结核病:免疫功能严重低下的艾滋病患者合并结核病时,亦常播散至全身多个器官,发热、消瘦、贫血、淋巴结肿大、腹痛、腹胀等是常见临床表现,需与马尔尼菲蓝状菌病相鉴别。但该类患者结核病原学检查、结核菌素试验、 γ 干扰素释放试验等特异性检查多呈阳性或强阳性反应,可资鉴别。需注意少数情况下,晚期艾滋病患者可能同时合并结核病与马尔尼菲蓝状菌病,应仔细鉴别。

推荐意见 1:严重免疫缺陷的艾滋病患者,尤其是CD4细胞计数<100个/ μ L者,居住于流行地区或有流行地区旅居史,出现发热、皮疹、体重减轻、肝脾淋巴结肿大等临床表现时应考虑合并TM病,应尽早完善病原学检查或组织病理学检查(1C)。

5 治疗

5.1 抗真菌治疗 抗真菌治疗分为诱导期、巩固期和维持期三个阶段。

5.1.1 诱导期 不论疾病严重程度如何,首选两性霉素B脱氧胆酸盐(Amphotericin B deoxycholate, AmB-D)0.5~0.7 mg/kg, 1次/日,或两性霉素B脂质体(Liposomal amphotericin B, L-AmB)3~5 mg/kg, 1次/日,静脉滴注两周,药物逐步加量过程可在患者耐受良好的情况下尽快增加至标准治疗剂量。我国多中心前瞻性队列研究显示,相较于缓慢加量组,快速加量组获得更高的2周内真菌清除率^[40]。如果加量过程耗时过长,或因耐受性原因导致给药剂量偏小时,可适当延长诱导期疗程。

两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物(Amphotericin B cholesteryl sulfate complex)是由两性霉素B与胆固醇硫酸酯钠按1:1(分子摩尔比)制备而成的一种盘状纳米粒子胶体分散体,该药物在体内可快速分布到网状内皮系统,肾脏分布少,常用剂量为3~5 mg/kg, 1次/日。临床实践显示,该药物对于艾滋病合并

TM病患者诱导治疗的疗效与AmB-D相当,且肾损伤发生率和骨髓抑制发生率显著低于后者,但寒战、发热等不良反应似更常见。因此,该药物可作为艾滋病合并TM病诱导抗真菌治疗方案,尤适用于有肾脏基础疾病或存在肾损伤风险的患者。

TM病累及中枢神经系统时,诱导期治疗宜选用L-AmB 5 mg/kg,1次/日,且应延长诱导期治疗时间至4~6周,静脉给药即可获得良好疗效,鞘内给药的疗效及安全性仍有待进一步评估^[41]。累及骨骼系统或发生眼病时,疗程尚不清楚,需结合疾病严重程度、疗效和免疫状态进行个体化考量。

伏立康唑是一种有效且耐受性相对良好的替代治疗方法。采用伏立康唑诱导治疗与采用AmB-D诱导治疗的艾滋病合并TM病患者,在全因死亡率方面相似,但接受两性霉素B脱氧胆酸盐治疗者2周真菌清除及临床好转优于使用伏立康唑的患者^[42]。对AmB-D不耐受者可采用伏立康唑进行诱导期治疗,给药方法:首日伏立康唑给予(负荷剂量)6 mg/kg,静脉滴注,1次/12 h,随后调整为4 mg/kg,1次/12 h,至少3天,再视患者病情可改为口服200 mg,1次/12 h或首日口服负荷剂量400 mg,1次/12 h,然后改为200 mg,1次/12 h,诱导治疗至少2周后进入巩固治疗^[43]。在艾滋病合并TM病患者中,不建议将伊曲康唑及氟康唑用于诱导期治疗^[44-45]。

5.1.2 巩固期 口服伊曲康唑或伏立康唑,200 mg,1次/12 h,持续10周^[43,46]。

5.1.3 维持期 维持期治疗即二级预防。艾滋病患者合并TM病易复发,未经cART的患者半数以上会出现疾病复发,预防复发依赖两个措施:一是维持期治疗,二是尽快启动cART,重建免疫功能。维持期治疗的常用方案为伊曲康唑口服,200 mg,1次/日,直至经有效cART,患者CD4细胞计数连续6个月 ≥ 100 个/ μL ,方可安全停药^[45,47]。如果患者出现CD4细胞计数再次低于100个/ μL 的情况,则需要再次启动二级预防。

推荐意见 2: 艾滋病合并TM病诱导期治疗首选AmB-D 0.5~0.7 mg/kg,1次/日或L-AmB 3~5 mg/kg,1次/日,静脉滴注两周(1A);两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物可作为艾滋病合并TM病诱导抗真菌治疗方案,尤适用于有肾脏基础疾病或存在肾损伤风险的患者(1C)。

推荐意见 3: 在考虑患者耐受性的情况下,缩短AmB-D逐步加量过程,尽快到达标准治疗剂量,可提高真菌清除率(1B)。如果AmB-D加量过程耗时

过长,或因耐受性原因导致给药剂量偏小,可适当延长诱导期疗程(2C)。

推荐意见 4: 针对诱导期AmB-D治疗不耐受患者,可采用伏立康唑作为替代方案,不推荐伊曲康唑和氟康唑作为诱导期抗真菌治疗药物(1B)。

推荐意见 5: 艾滋病合并TM病巩固期治疗推荐口服伏立康唑或伊曲康唑,200 mg,1次/12 h,持续10周(1B)。

推荐意见 6: 合并TM病的艾滋病患者在完成诱导期与巩固期治疗后,应采用口服伊曲康唑200 mg,1次/日进行维持期治疗,直至经有效cART,维持CD4细胞计数 ≥ 100 个/ μL 至少6个月(1B)。

5.2 特殊人群抗真菌治疗

5.2.1 肝功能损伤人群 目前尚无肝功能不全患者使用两性霉素B药代动力学报道,严重肝功能不全者需慎用,除非治疗获益大于风险。

伏立康唑具有肝毒性,药品说明书推荐轻度至中度肝硬化患者(Child-Pugh A和B)接受伏立康唑治疗时负荷剂量不变,但维持剂量减半,而重度肝硬化患者(Child-Pugh C)剂量调整无相应推荐意见^[37,48-49]。但有研究发现,Child-Pugh B和C患者维持剂量减半仍维持较高的血药谷浓度(trough concentration, C_{min}) ($4.02 \pm 2.00 \mu\text{g/mL}$)^[50]。一个基于群体药代动力学模型的研究提出了更谨慎的用药方案,即肝硬化患者采用负荷剂量减半,同时Child-Pugh A/B患者维持剂量减量至1/3,Child-Pugh C患者维持剂量减量至1/4^[51]。另有2项回顾性研究提出慢加急性肝衰竭患者,首日负荷剂量200 mg,1次/12 h,维持剂量100 mg/d,1次/日可达到理想 C_{min} ($1 \sim 5 \mu\text{g/mL}$)^[52-53]。伏立康唑 C_{min} 存在较大的个体差异,有条件医院建议进行血药浓度监测^[50,54]。既往研究显示,伏立康唑血清谷浓度大于 $1 \sim 1.5 \mu\text{g/mL}$ 但小于 $5 \sim 6 \mu\text{g/mL}$ 时,既可有效发挥抗真菌作用,又可避免药物不良反应^[55-56]。

伊曲康唑导致的肝损伤并不少见,通常表现为胆汁淤积^[57]。肝损伤患者接受伊曲康唑治疗时可不调整剂量,但需定期评估肝酶水平,必要时进行血药浓度监测。伊曲康唑血药浓度应在服药第5~7天测定,预防和治疗 C_{min} 均应 $>0.5 \text{ mg/L}$ ^[58], C_{min} 为 $0.5 \sim 1 \text{ mg/L}$ 被认为是最佳剂量^[59],高于 5 mg/L 会使不良事件发生风险增加26%^[60]。

5.2.2 肾损伤人群 AmB-D的肾毒性呈剂量依赖性,可导致肾小管损伤和肾血管收缩。肾损伤患者首选L-AmB、ABCD或伏立康唑^[42]。肾损伤患者包

括慢性肾病患者和终末期肾病患者,如果确需使用 AmB-D,应从小剂量起始、逐渐加量(每日或隔日增加 5 mg)^[61]。给药前水化可预防或减轻药物肾毒性引起的血清肌酐升高或肾小球滤过率降低,减缓输液速度(2~6 h 缓慢输注)可能有助于减少肾损伤发生风险^[62]。肾脏替代治疗对 AmB-D 的药动学并没有显著影响,透析患者无需剂量调整^[63]。

伏立康唑经肝脏代谢,没有内在的或基于机制的肾毒性。但静脉制剂中含有磺丁醚-β-环糊精,需经肾小球滤过清除,并可能堆积在肾细胞中,因而血液透析、持续静脉-静脉血液滤过或肌酐清除率<50 mL/min 的患者应避免使用静脉注射用伏立康唑^[37, 64]。

伊曲康唑经肝脏代谢,并以无活性的代谢产物形式经尿液(35%)和粪便(54%)排出^[64-65],没有潜在肾毒性,但伊曲康唑注射液和口服液剂型中均含有羟丙基-β-环糊精,严重肾损伤患者接受伊曲康唑治疗时应慎用静脉制剂和口服液,必需选用时应调整剂量。如果患者肌酐清除率低于 30 mL/min,禁用伊曲康唑静脉制剂^[64]。肾损伤患者接受伊曲康唑胶囊口服治疗时可不调整剂量。

5.2.3 孕妇 妊娠期 TM 病的诊断和治疗与非妊娠期成人类似。AmB-D 作为首选药物,在动物中没有显示出致畸性,人类也没有胎儿畸形增加的报道^[66-67]。分娩时采用 AmB-D 治疗的妇女,其新生儿应评估肾功能障碍和低钾血症^[67-68]。目前尚不清楚 AmB-D 是否会进入母乳,或者是否会对哺乳的婴儿造成伤害,因此,接受该类药物治疗期间不推荐母乳喂养。

伏立康唑对大鼠胚胎具有致畸性,可导致腭裂和肾脏缺陷,对家兔也具有胚胎毒性,但迄今尚无伏立康唑对于人类胚胎是否具有毒性的证据。基于动物实验结果,不建议在妊娠早期使用伏立康唑^[67]。

高剂量伊曲康唑在动物实验中有胚胎致畸性,但人类缺乏导致这些缺陷的代谢机制,故动物致畸性数据并不适用于人类^[69]。目前,人类病例虽未显示伊曲康唑会增加出生缺陷风险,但数据非常有限,不建议在妊娠早期使用伊曲康唑作为治疗用药^[70]。接受伊曲康唑进行二级预防的育龄期妇女,停药前应避孕。如果在使用伊曲康唑期间怀孕,应根据其 CD4 细胞计数水平、HIV 病毒抑制情况以及患者偏向性来决定是否继续治疗。

推荐意见 7:伴有肝损伤的艾滋病合并 TM 病患者在必需接受伏立康唑治疗时,应根据其肝功能状

况调整给药剂量,并根据血药浓度监测结果调整给药剂量。若无条件进行血药浓度监测,肝硬化患者推荐负荷剂量减半,肝功能评分为 Child-Pugh A/B 的患者维持剂量减至 1/3,肝功能评分为 Child-Pugh C 的患者维持剂量减至 1/4;对于慢加急性肝衰竭患者,推荐负荷剂量为 200 mg,1 次/12 h,维持剂量为 100 mg,1 次/日(1B)。

推荐意见 8:肝损伤患者接受伊曲康唑治疗时可不调整剂量,但需定期评估肝酶水平,必要时进行血药浓度监测,以确保在获得满意抗真菌疗效的同时,最大限度地减少潜在药物不良反应(1C)。

推荐意见 9:伴有肾损伤的艾滋病合并 TM 病患者在诱导期首选 L-AmB、ABCD 或伏立康唑治疗,以避免导致进一步肾损伤(1B)。如果伴有肾损伤的艾滋病合并 TM 病患者确需采用 AmB-D 治疗,应从小剂量起始、逐渐加量(每日或隔日增加 5 mg);给药前应进行水化并减缓输液速度(2~6 h 缓慢输注),以预防并减轻肾脏不良反应发生风险(1C)。

推荐意见 10:肾脏替代治疗对 AmB-D 的药动学并没有显著影响,透析患者无需剂量调整(1B)。血液透析、持续静脉-静脉血液滤过或肌酐清除率<50 mL/min 的患者需接受伏立康唑治疗时,建议口服给药,不推荐接受静脉注射用伏立康唑治疗(2C)。

推荐意见 11:处于妊娠早期的 TM 病患者,抗真菌治疗推荐采用 AmB-D,而非唑类药物(1B),且产后不推荐母乳喂养(2C)。

5.3 cART

5.3.1 时机与方案 无论抗真菌治疗方案是 AmB-D 还是伏立康唑,在有效抗真菌治疗 1~2 周后启动 cART 可显著减少病死率和艾滋病定义性事件发生率,改善艾滋病合并 TM 病患者预后^[71]。有效抗真菌治疗 1~2 周后启动 cART,免疫重建炎症综合征(im-mune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)发生率低,且尚无证据表明 IRIS 的发生能严重影响患者预后。

合并 TM 病的艾滋病患者多处于疾病晚期,免疫功能严重受损,HIV 病毒载量高,合并用药多。因此,cART 方案宜选用强效、低毒、药物-药物相互作用少的药物,基于新一代整合酶抑制剂的联合 cART 方案应作为优选方案。基于融合抑制剂的 cART 方案用于治疗艾滋病合并 TM 病患者亦具有良好疗效与安全性^[72-73]。

5.3.2 cART 药物与抗真菌药物的相互作用 两性霉素 B 与 cART 药物未见相互作用,而伊曲康唑和伏

立康唑通过 CYP3A4 途径代谢,与 PIs、NNRTIs 等 cART 药物存在药物-药物相互作用,联合应用时应注意药物剂量调整。

EFV 与伏立康唑联合应用时,后者维持剂量应增加到 400 mg,1 次/12 h,而前者给药剂量应降低至 300 mg,1 次/日。停用伏立康唑后,须将 EFV 用量恢复到正常剂量。EFV 与伊曲康唑合用时,前者药代动力学不受影响,但伊曲康唑有效生物利用度下降,目前尚无两药联用的推荐剂量。LPV/r 与伊曲康唑联用时,后者血药浓度增加,因此,不建议 LPV/r 与 >200 mg/d 的伊曲康唑联合使用。LPV/r 与伏立康唑联用时,后者血药浓度可能降低^[6],一般不推荐合用,若合用需监测伏立康唑浓度并相应调整剂量。大部分整合酶抑制剂和融合抑制剂与伏立康唑、伊曲康唑不存在明显药物-药物相互作用,合用时无需特殊调整剂量。见表 2^[74]。

5.3.3 TM 病相关性 IRIS 可分为两种类型:暴露型 IRIS 和矛盾型 IRIS。暴露型 IRIS 是指患者启动 cART 前未被发现的 TM 病,在 cART 启动后一段时间内表现出发热、皮疹、淋巴结肿大等临床症状,此时,炎症反应是由病原体本身引起;而矛盾型 IRIS 是指经规范有效的抗真菌治疗后,患者合并的 TM 病病情明显好转,但在 cART 启动后再次出现病情加重的现象。实验室检查常可见 HIV RNA 水平较基线明显下降和 CD4 细胞计数较基线明显增加。诊断 TM 病相关性 IRIS 时还需与新发机会性感染和药物不良反应相鉴别。治疗方面,暴露型 IRIS 需启动抗真菌治疗,而矛盾型 IRIS 可在继续原抗真菌治疗方案的同时给予非甾体类抗炎药物,必要时可给予短程糖皮质激素治疗,一般情况下无须停用 cART 药物。IRIS 能通过继续 cART 及抗真菌治疗得到有效控制,并不增加病死率^[44]。

推荐意见 12: 艾滋病合并 TM 病患者应在有效抗真菌治疗 1~2 周后启动 cART,尽快实现免疫重建并改善预后(1A)。

推荐意见 13: 合并 TM 感染的艾滋病患者多处于疾病晚期,免疫功能严重受损,HIV 病毒载量高,合并用药多,cART 方案推荐选用强效、低毒、药物-药物相互作用少的药物(2C)。

推荐意见 14: 推荐基于新一代 INSTIs 的 cART 方案和基于融合抑制剂的 cART 方案作为艾滋病合并 TM 病患者的优选方案(2C)。

6 预防

CD4 细胞计数 <200 个/ μ L 的艾滋病患者口服伊

曲康唑 200 mg/d 进行一级预防,能显著减少包括 TM 病等侵袭性真菌感染的发生率^[75]。亦有研究表明,以氟康唑 400 mg/w 作为一级预防可取得同样效果^[76]。近期我国研究发现,磺胺甲基异噁唑对于艾滋病患者的 TM 感染具有潜在预防作用^[77]。然而,考虑到药物的长期毒性、药物-药物相互作用以及经济成本,目前尚不推荐使用伊曲康唑或氟康唑广泛开展一级预防,尽快启动 cART、重建免疫功能应是预防艾滋病患者 TM 病发生风险的重要措施。对于居住在流行地区且 CD4 细胞计数 <100 个/ μ L 的艾滋病患者,因各种原因无法获得 cART 或因治疗失败无法再进行有效 cART 时,可考虑一级预防。患者可在出发前 3 天开始进行一级预防,以使血清药物水平达到稳定状态,并在旅行结束后再继续巩固用药 1 周^[6]。

艾滋病合并 TM 病患者经规范抗真菌治疗和 cART 而达到二级预防停药标准后,再次出现 CD4 细胞计数 <100 个/ μ L 时,可再次启动伊曲康唑(200 mg/d)进行二级预防。

推荐意见 15: 多数情况下,不推荐采用药物进行 TM 感染的一级预防。仅 CD4 细胞计数 <100 个/ μ L 且居住在流行地区的患者,因故无法获得 cART 或治疗失败无法再进行有效 cART 时,才考虑口服伊曲康唑 200 mg/d 进行一级预防(2C)。

推荐意见 16: 艾滋病合并 TM 病患者经规范抗真菌治疗和 cART 而达到二级预防停药标准后,再次出现 CD4 细胞计数 <100 个/ μ L 时,可再次启动伊曲康唑(200 mg/d)进行二级预防(2C)。

学术秘书: 周怡宏(重庆市公共卫生医疗救治中心)、秦圆圆(重庆市公共卫生医疗救治中心)、欧阳净(重庆市公共卫生医疗救治中心)

专家组成员(以姓氏笔画排序): 马萍(天津市第二人民医院)、王立静(石家庄市第五医院)、王敏(长沙市第一医院)、王辉(深圳市第三人民医院)、刘水青(贵州医科大学附属医院)、刘敏(重庆市公共卫生医疗救治中心)、许利军(浙江大学医学院附属第一医院)、阮连国(武汉市金银潭医院)、吕玮(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、朱彪(浙江大学医学院附属第一医院)、宋玉霞(新疆医科大学第八附属医院)、张文宏(复旦大学附属华山医院)、张彤(首都医科大学附属北京佑安医院)、张福杰(首都医科大学附属北京地坛医院)、李太生(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、李惠琴(云南省传染病医院)、吴昊(首都医科大学附属北京佑安医院)、何盛华(成都市公共卫生临床医疗中心)、沈银忠(上海市公共卫生临床中心)、陈耀凯(重庆市公共卫生医疗救治中心)、陈雅红(福建医科大学孟超肝胆医

表2 马尔尼菲蓝状菌病常用抗真菌药物与cART药物的相互作用

药品名称	cART药物类别	cART药物	药物浓度的影响	剂量建议及临床意见
伏立康唑	PIs	阿扎那韦(ATV)	↑或↓ATV药物浓度 ↑或↓伏立康唑药物浓度	可以合用,需监测伏立康唑药物浓度,并监测伏立康唑相关或ATV相关的不良事件
		达芦那韦/考比司他(DRV/c)	无数据	不推荐合用。如共给药,监测伏立康唑浓度并相应调整剂量
		LPV/r	↓伏立康唑AUC 39%	不推荐合用。如共给药,监测伏立康唑浓度并相应调整剂量
	NNRTIs	多拉韦林(DOR)	DOR药物浓度可能↑	无需调整剂量
		EFV	↓伏立康唑AUC 77% ↑EFV AUC 44%	调整剂量至伏立康唑400 mg, 2次/日;EFV给药剂量降低至300 mg, 1次/日
		艾诺韦林(ANV)	无数据	不推荐合用
		NVP	伏立康唑浓度可能↓ NVP浓度可能↑	不推荐合用。如果需要联合给药,监测cART耐受性和抗真菌疗效和/或伏立康唑浓度
	整合酶抑制剂(INSTIs)	利匹韦林(RPV)	RPV浓度可能↑	无需调整剂量
		比克替拉韦(BIC)	BIC浓度可能↑	无需调整剂量
		卡博特韦(CAB)	↔CAB浓度 ↔伏立康唑浓度	无需调整剂量
		多替拉韦(DTG)	↔DTG浓度 ↔伏立康唑浓度	无需调整剂量
		拉替拉韦(RAL)	↔RAL浓度 ↔伏立康唑浓度	无需调整剂量
	融合抑制剂	艾维雷韦/考比司他(EVG/c)	↑伏立康唑浓度 EVG和COBI浓度可能↑	不推荐合用。如果同时给药,需要监测伏立康唑浓度并调整相应剂量
		艾博韦泰(ABT)	无相互作用	无需调整剂量
		HIV抗病毒药衣壳抑制剂	勒那卡韦(LEN)	↑LEN AUC 41%
伊曲康唑	PIs	阿扎那韦(ATV)	↑伊曲康唑浓度	可以合用,但需要监测伊曲康唑药物浓度及不良反应
		达芦那韦/考比司他(DRV/c)	↑伊曲康唑浓度 DRV和/或COBI浓度可能↑	伊曲康唑剂量>200 mg/d则不推荐合用,除非监测伊曲康唑药物浓度
		LPV/r	↑伊曲康唑浓度 ↑LPV浓度	伊曲康唑剂量>200 mg/d则不推荐合用,除非监测伊曲康唑药物浓度
	NNRTIs	多拉韦林(DOR)	DOR浓度可能↑	无需调整剂量
		EFV	伊曲康唑和羟基伊曲康唑AUC、Cmax、Cmin下降37%到44%	不推荐合用; 伊曲康唑不能达到治疗浓度; 如需同时给药,应密切监测伊曲康唑浓度并调整相应剂量
		艾诺韦林(ANV)	无数据	不推荐合用
		NVP	↓伊曲康唑AUC 61% NVP浓度可能↑	不推荐合用; 如需同时给药,监测伊曲康唑浓度并相应调整剂量
	INSTIs	利匹韦林(RPV)	RPV浓度可能↑	无需调整剂量
		比克替拉韦(BIC)	↑BIC浓度	无需调整剂量
		卡博特韦(CAB)	↔CAB浓度 ↔伊曲康唑浓度	无需调整剂量
		多替拉韦(DTG)	↔DTG浓度 ↔伊曲康唑浓度	无需调整剂量
		拉替拉韦(RAL)	↔RAL浓度 ↔伊曲康唑浓度	无需调整剂量
		艾维雷韦/考比司他(EVG/c)	↑伊曲康唑浓度 EVG和COBI浓度可能↑	尽量不与高剂量伊曲康唑(200 mg/d)同时用药 监测伊曲康唑浓度以指导剂量调整
		融合抑制剂	艾博韦泰(ABT)	无相互作用
	HIV抗病毒药衣壳抑制剂	勒那卡韦(LEN)	LEN浓度可能↑	无需调整剂量

注: AUC表示曲线下面积;↑表示增加;↓表示降低;↔表示不变;COBI表示考比司他。

院)、赵红心(首都医科大学附属北京地坛医院)、赵清霞(河南省传染病医院)、蒋忠胜(柳州市人民医院)、喻剑华(杭州市西溪医院)、覃善芳(广西壮族自治区胸科医院)、熊勇(武汉大学中南医院)、蔡卫平(广州医科大学附属市八医院)、蔡琳(成都市公共卫生临床医疗中心)、魏洪霞(南京市第二医院)

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] SON VT, KHUE PM, STROBEL M. Penicilliosis and AIDS in Haiphong, Vietnam: evolution and predictive factors of death [J]. Med Mal Infect, 2014, 44 (11/12): 495-501. DOI:

- 10.1016/j.medmal.2014.09.008.
- [2] 周怡宏, 鲁雁秋, 陈耀凯. 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌的诊治现状及研究进展 [J]. 中国真菌学杂志, 2019, 14(5): 308-312. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2019.05.011.
- [3] ZHOU YH, YANG ZP, LIU M, et al. Independent Risk Factors for Deaths due to AIDS in Chongqing, China: does Age Matter? [J]. *Front Med*, 2020, 7: 586390. DOI: 10.3389/fmed.2020.586390.
- [4] LE T, WOLBERS M, CHI NH, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(7): 945-952. DOI: 10.1093/cid/cir028.
- [5] QIN YY, HUANG XJ, CHEN H, et al. Burden of *Talaromyces marneffei* infection in people living with HIV/AIDS in Asia during ART era: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 551. DOI: 10.1186/s12879-020-05260-8.
- [6] "十三五"国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(7): 61-75. DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.07.005.
- [7] 陈耀龙. GRADE在系统评价和实践指南中的应用 [M]. 2版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
- [8] HU YX, ZHANG JM, LI XQ, et al. *Penicillium marneffei* infection: an emerging disease in mainland China [J]. *Mycopathologia*, 2013, 175(1/2): 57-67. DOI: 10.1007/s11046-012-9577-0.
- [9] LARSSON M, NGUYEN LH, WERTHEIM HF, et al. Clinical characteristics and outcome of *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in northern Vietnam [J]. *AIDS Res Ther*, 2012, 9(1): 24. DOI: 10.1186/1742-6405-9-24.
- [10] JIANG J, MENG S, HUANG S, et al. Effects of *Talaromyces marneffei* infection on mortality of HIV/AIDS patients in Southern China: a retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(2): 233-241. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.018.
- [11] CHEN J, ZHANG RF, SHEN YZ, et al. Clinical characteristics and prognosis of penicilliosis among human immunodeficiency virus-infected patients in eastern China [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 96(6): 1350-1354. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0521.
- [12] RANJANA KH, PRIYOKUMAR K, SINGH TJ, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection among HIV-infected patients in Manipur state, India [J]. *J Infect*, 2002, 45(4): 268-271. DOI: 10.1053/jinf.2002.1062.
- [13] 李勇, 蒙志好, 苏志松, 等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病256例临床研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2009, 4(6): 347-350. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2009.06.007.
- [14] 黄维, 李勇, 覃善芳, 等. 25例艾滋病合并马尔尼菲篮状菌肺炎的临床分析 [J]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4(4): 223-226. DOI: 10.19871/j.cnki.xferbzz.2019.04.009.
- [15] 窦艳云, 蒙志好, 卢瑞朝, 等. 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病的临床分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(5): 25-29.
- [16] 张云桂, 赵月娟, 李玉叶, 等. 226例艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病患者的影像学特征 [J]. 皮肤病与性病, 2016, 38(2): 91-94. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1310.2016.02.005.
- [17] 袁明娟, 李四海, 黄彦, 等. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌感染者临床影像学分析和疗效评价 [J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(1): 41-43. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.01.008.
- [18] 韦璐, 陈刚, 柯柳. 晚期艾滋病合并马尔尼菲青霉菌肺部感染的胸部影像学特征 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(19): 101-104.
- [19] 李由, 彭道杨, 刘金贵, 等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的胸部CT表现 [J]. 海南医学, 2016, 27(15): 2474-2475. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.15.021.
- [20] LE T, HONG CHAU TT, KIM CUC NT, et al. AIDS-associated *Cryptococcus neoformans* and *Penicillium marneffei* coinfection: a therapeutic dilemma in resource-limited settings [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(9): e65-e68. DOI: 10.1086/656685.
- [21] QIU Y, ZHANG JQ, LIU GN, et al. Retrospective analysis of 14 cases of disseminated *Penicillium marneffei* infection with osteolytic lesions [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 47. DOI: 10.1186/s12879-015-0782-6.
- [22] KHIEU C, APIVATTHAKAKUL A, KUNAVISARUT P, et al. Case report: bilateral granulomatous anterior uveitis in HIV-patient with disseminated *Talaromyces marneffei* infection [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(7): 1066-1068. DOI: 10.1080/09273948.2019.1657468.
- [23] 郑祎, 何云, 刘甲野, 等. 血清(1,3)- β -D葡聚糖试验与血清半乳甘露聚糖试验对马尔尼菲篮状菌病的诊断价值 [J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(5): 385-390. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2022.05.008.
- [24] XUE XC, ZOU J, FANG WJ, et al. Characteristics and prognosis of *talaromyces marneffei* infection in HIV-positive children in southern China [J]. *Mycopathologia*, 2022, 187(2/3): 169-180. DOI: 10.1007/s11046-021-00614-5.
- [25] 何凯茵, 冯理智, 梁志伟, 等. 血清半乳甘露聚糖试验在诊断艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病中的价值探讨 [J]. 广州医科大学学报, 2016, 44(3): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1836.2016.03.005.
- [26] 何小庆, 鲁雁秋, 周怡宏, 等. 重庆地区56例AIDS合并播散性马尔尼菲篮状菌病患者临床特征及死亡危险因素分析 [J]. 传染病信息, 2018, 31(6): 521-524. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2018.06.006.
- [27] PRUKSAPHON K, INTARAMAT A, SIMSIRIWONG P, et al. An inexpensive point-of-care immunochromatographic test for *Talaromyces marneffei* infection based on the yeast phase specific monoclonal antibody 4D1 and *Galanthus nivalis* agglutinin [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021, 15(5): e0009058. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009058.
- [28] SHU FY, PRUKSAPHON K, NOSANCHUK JD, et al. Evaluation of the yeast phase-specific monoclonal antibody 4D1 and *Galanthus nivalis* agglutinin sandwich ELISA to detect *Talaromyces marneffei* antigen in human urine [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1163868. DOI: 10.3389/

- fcimb.2023.1163868.
- [29] PRUKSAPHON K, INTARAMAT A, RATANABANANGKOON K, et al. Diagnostic laboratory immunology for talaromycosis (penicilliosis): review from the bench-top techniques to the point-of-care testing [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2020, 96(3): 1149-1159. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114959.
- [30] THU NTM, CHAN JFW, LY VT, et al. Superiority of a novel Mp1p antigen detection enzyme immunoassay compared to standard BACTEC blood culture in the diagnosis of talaromycosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(2): e330-e336. DOI: 10.1093/cid/ciaa826.
- [31] CHEN XM, OU X, WANG HD, et al. *Talaromyces marneffei* Mp1p antigen detection may play an important role in the early diagnosis of talaromycosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome [J]. *Mycopathologia*, 2022, 187(2/3): 205-215. DOI: 10.1007/s11046-022-00618-9.
- [32] SUPPARATPINYO K, KHAMWAN C, BAOSOUNG V, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in Southeast Asia [J]. *Lancet*, 1994, 344(8915): 110-113. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91287-4.
- [33] KAWILA R, CHAIWARITH R, SUPPARATPINYO K. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis marneffei among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 464. DOI: 10.1186/1471-2334-13-464.
- [34] LIMPER AH, ADENIS A, LE T, et al. Fungal infections in HIV/AIDS [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(11): e334-e343. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30303-1.
- [35] NING CY, LAI JZ, WEI WD, et al. Accuracy of rapid diagnosis of *Talaromyces marneffei*: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195569. DOI: 10.1371/journal.pone.0195569.
- [36] LIU LP, SUN BJ, YING WJ, et al. Rapid diagnosis of *Talaromyces marneffei* infection by metagenomic next-generation sequencing technology in a Chinese cohort of inborn errors of immunity [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 987692. DOI: 10.3389/fcimb.2022.987692.
- [37] 谢浩锋, 郑晓林, 黄翔, 等. 艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病的腹部CT及MRI征象分析 [J]. *影像诊断与介入放射学*, 2017, 26(4): 282-286. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8001.2017.04.004.
- [38] XI LY, XU XR, LIU W, et al. Differentially expressed proteins of pathogenic *Penicillium marneffei* in yeast and mycelial phases [J]. *J Med Microbiol*, 2007, 56(Pt 3): 298-304. DOI: 10.1099/jmm.0.46808-0.
- [39] 卢焯, 黎彦君, 秦英梅, 等. 艾滋病合并中枢性马尔尼菲篮状菌病临床特征 [J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(6): 674-679. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233252.
- [40] ZHOU YH, LU T, LI Y, et al. Severe anemia, severe leukopenia, and severe thrombocytopenia of amphotericin B deoxycholate-based induction therapy in patients with HIV-associated talaromycosis: a subgroup analysis of a prospective multicenter cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 707. DOI: 10.1186/s12879-023-08394-7.
- [41] 覃江龙, 吴念宁, 梁纲. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌感染中枢神经系统1例 [J]. *中国热带医学*, 2018, 18(4): 410-412. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2018.04.27.
- [42] ZHOU YH, QIN YY, LU YQ, et al. Efficacy and safety of voriconazole versus AmphotericinB deoxycholate induction treatment for HIV-associated talaromycosis: a prospective multicenter cohort study in China [J]. *Infect Dis Ther*, 2022, 11(4): 1575-1590. DOI: 10.1007/s40121-022-00658-0.
- [43] OUYANG YY, CAI SQ, LIANG H, et al. Administration of voriconazole in disseminated *talaromyces (penicillium) marneffei* infection: a retrospective study [J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(5/6): 569-575. DOI: 10.1007/s11046-016-0107-3.
- [44] LE T, KINH NV, CUC NTK, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24): 2329-2340. DOI: 10.1056/NEJMoa1613306.
- [45] YING RS, LE T, CAI WP, et al. Clinical epidemiology and outcome of HIV-associated talaromycosis in Guangdong, China, during 2011-2017 [J]. *HIV Med*, 2020, 21(11): 729-738. DOI: 10.1111/hiv.13024.
- [46] SUPPARATPINYO K, SCHLAMM HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffei* infections in AIDS patients [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 77(2): 350-353.
- [47] TUN N, MCLEAN A, DEED X, et al. Is stopping secondary prophylaxis safe in HIV-positive talaromycosis patients? Experience from Myanmar [J]. *HIV Med*, 2020, 21(10): 671-673. DOI: 10.1111/hiv.12921.
- [48] SPERNOVASILIS N, KOFTERIDIS DP. Pre-existing liver disease and toxicity of antifungals [J]. *J Fungi*, 2018, 4(4): 133. DOI: 10.3390/jof4040133.
- [49] LI GL, LI QH, ZHANG CJ, et al. The impact of gene polymorphism and hepatic insufficiency on voriconazole dose adjustment in invasive fungal infection individuals [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1242711. DOI: 10.3389/fgene.2023.1242711.
- [50] WANG T, YAN M, TANG D, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole therapy in patients with Child-Pugh class B and C cirrhosis: a multicenter study [J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 72: 49-54. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.05.009.
- [51] WANG TT, YAN M, TANG D, et al. Using child-pugh class to optimize voriconazole dosage regimens and improve safety in patients with liver cirrhosis: insights from a population pharmacokinetic model-based analysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(2): 172-183. DOI: 10.1002/phar.2474.
- [52] CHEN DL, QIAN ZP, SU HB, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute-on-chronic liver failure patients: short-term outcomes and antifungal options [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4): 2525-2538. DOI: 10.1007/s40121-021-00524-5.
- [53] GAO J, ZHANG Q, WU YK, et al. Improving survival of acute-on-chronic liver failure patients complicated with invasive pulmonary aspergillosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 876. DOI: 10.1038/s41598-018-19320-2.
- [54] BARACALDO-SANTAMARÍA D, CALA-GARCIA JD, MEDINA-RINCÓN GJ, et al. Therapeutic drug monitoring of antifungal agents in critically ill patients: is there a need for

- dose optimisation? [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(5): 645. DOI: 10.3390/antibiotics11050645.
- [55] ULLMANN AJ, AGUADO JM, ARIKAN-AKDAGLI S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(Suppl 1): e1-e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
- [56] HASHEMIZADEH Z, BADIIE P, MALEKHOSEINI SA, et al. Observational study of associations between voriconazole therapeutic drug monitoring, toxicity, and outcome in liver transplant patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12): e01211-e01217. DOI: 10.1128/AAC.01211-17.
- [57] TVERDEK FP, KOFTERIDIS D, KONTOYIANNIS DP. Antifungal agents and liver toxicity: a complex interaction [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(8): 765-776. DOI: 10.1080/14787210.2016.1199272.
- [58] ASHBEE HR, BARNES RA, JOHNSON EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5): 1162-1176. DOI: 10.1093/jac/dkt508.
- [59] STOTT KE, HOPE WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(suppl_1): i12-i18. DOI: 10.1093/jac/dkx029.
- [60] LESTNER JM, ROBERTS SA, MOORE CB, et al. Toxicodynamics of itraconazole: implications for therapeutic drug monitoring [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(6): 928-930. DOI: 10.1086/605499.
- [61] LUCAS GM, ROSS MJ, STOCK PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(9): e96-e138. DOI: 10.1093/cid/ciu617.
- [62] KARIMZADEH I, FARSAEI S, KHALILI H, et al. Are salt loading and prolonging infusion period effective in prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity? [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(6): 969-983. DOI: 10.1517/14740338.2012.721775.
- [63] LI L, LI X, XIA YZ, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 786. DOI: 10.3389/fphar.2020.00786.
- [64] TRAGIANNIDIS A, GKAMPETA A, VOUSVOUKI M, et al. Antifungal agents and the kidney: pharmacokinetics, clinical nephrotoxicity, and interactions [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(9): 1061-1074. DOI: 10.1080/14740338.2021.1922667.
- [65] KAUSHIK A, KEST H. The role of antifungals in pediatric critical care invasive fungal infections [J]. *Crit Care Res Pract*, 2018, 2018: 8469585. DOI: 10.1155/2018/8469585.
- [66] ELTONSY S, MARTIN B, FERREIRA E, et al. Systematic procedure for the classification of proven and potential teratogens for use in research [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2016, 106(4): 285-297. DOI: 10.1002/bdra.23491.
- [67] PILMIS B, JULLIEN V, SOBEL J, et al. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(1): 14-22. DOI: 10.1093/jac/dku355.
- [68] BES DF, ROSANOVA MT, SBERNA N, et al. Deoxycholate amphotericin B and nephrotoxicity in the pediatric setting [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(8): e198-e206. DOI: 10.1097/INF.0000000000000299.
- [69] TIBONI GM, MAROTTA F, DEL CORSO A, et al. Defining critical periods for itraconazole-induced cleft palate, limb defects and axial skeletal malformations in the mouse [J]. *Toxicol Lett*, 2006, 167(1): 8-18. DOI: 10.1016/j.toxlet.2006.08.004.
- [70] SANTIS MD, GIANANTONIO ED, CESARI E, et al. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy [J]. *Drug Saf*, 2009, 32(3): 239-244. DOI: 10.2165/00002018-200932030-00006.
- [71] QIN YY, ZHOU YH, LIU ST, et al. HIV-associated talaromycosis: does timing of antiretroviral therapy matter? [J]. *J Infect*, 2022, 84(3): 410-417. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.12.032.
- [72] 刘敏, 吴玉珊, 何坤, 等. 晚期艾滋病患者使用联合艾博韦泰 ART 方案效果 [J]. *中国艾滋病性病*, 2022, 28(8): 895-898. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2022.08.04.
- [73] 刘欢霞, 何盛华, 杨彤彤, 等. 含艾博韦泰方案在住院晚期初治 HIV/AIDS 患者中的疗效和安全性 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2023, 37(6): 683-689. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202212056.
- [74] YAMADA T, IMAI S, KOSHIZUKA Y, et al. Necessity for a significant maintenance dosage reduction of voriconazole in patients with severe liver cirrhosis (child-pugh class C) [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(7): 1112-1118. DOI: 10.1248/bpb.b18-00164.
- [75] CHARİYALERTSAK S, SUPPARATPINYO K, SIRISANTHANA T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(2): 277-284. DOI: 10.1086/338154.
- [76] CHAIWARITH R, FAKTHONGYOO A, PRAPARATTANAPAN J, et al. Itraconazole vs fluconazole as a primary prophylaxis for fungal infections in HIV-infected patients in Thailand [J]. *Curr HIV Res*, 2011, 9(5): 334-338. DOI: 10.2174/157016211797635991.
- [77] JIANG JJ, QIN FX, MENG SR, et al. Effects of cotrimoxazole prophylaxis on *Talaromyces marneffei* infection in HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy: a retrospective cohort study [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 367-376. DOI: 10.1080/22221751.2019.1588078.