

临床药师参与1例播散性格特隐球菌感染患者长期治疗的药学监护实践^Δ

王楚红^{1,2*}, 赵芳^{1,3}, 陈美芳⁴, 周越¹, 樊榕榕⁵, 刘彦国⁵, 刘一^{1#}, 黄琳¹, 张晓红¹ (1. 北京大学人民医院药学部, 北京 100044; 2. 北京市房山区妇幼保健院药剂科, 北京 102401; 3. 北京大学人民医院青岛院区药学部, 山东青岛 266111; 4. 北京大学人民医院感染科, 北京 100044; 5. 北京大学人民医院胸外科, 北京 100044)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)16-2171-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.16.16



摘要 **目的** 为格特隐球菌重症感染患者的药学监护提供参考。**方法** 临床药师参与1例播散性格特隐球菌感染(累及肺、中枢神经系统)男性患者的诊治过程。针对该患者初始治疗效果不佳,临床药师结合药敏实验结果建议将伏立康唑作为三唑类替代药物;针对两性霉素B脂质体所致顽固性低钾血症,临床药师协助医师制定强化补钾方案;针对伏立康唑与硝苯地平的相互作用,临床药师积极识别并加强患者血压监测;针对治疗过程中出现的丙型肝炎,临床药师充分权衡感染治疗优先级,建议暂缓抗丙型肝炎病毒感染治疗;针对伏立康唑的个体化使用,临床药师多次开展治疗药物监测(TDM);针对患者病灶吸收不佳,临床药师参与多学科团队讨论,明确手术指征。**结果** 医生采纳临床药师建议。经药物治疗和手术干预后,患者病情稳定,带药出院。**结论** 对于格特隐球菌重症感染,临床药师应关注病原体特性、强化不良反应管理、重视药物相互作用、开展TDM、积极参与多学科团队协作,以确保患者治疗的安全性与有效性。

关键词 格特隐球菌;重症感染;两性霉素B;氟胞嘧啶;伏立康唑;药学监护

Clinical pharmacist's participation in long-term pharmaceutical care for a patient with disseminated *Cryptococcus gattii* infection

WANG Chuhong^{1,2}, ZHAO Fang^{1,3}, CHEN Meifang⁴, ZHOU Yue¹, FAN Rongrong⁵, LIU Yanguo⁵, LIU Yi¹, HUANG Lin¹, ZHANG Xiaohong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Fangshan District Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 102401, China; 3. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital Qingdao Hospital, Shandong Qingdao 266111, China; 4. Dept. of Infectious Diseases, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 5. Dept. of Thoracic Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide guidance for pharmaceutical care in patients with severe *Cryptococcus gattii* infections. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the diagnosis and treatment of a male patient with disseminated *Cryptococcus gattii* infection (involving the lungs and central nervous system). Given the patient's poor response to initial therapy, the clinical pharmacists, based on antimicrobial susceptibility test results, recommended voriconazole as an alternative azole. In response to refractory hypokalemia caused by liposomal amphotericin B, the clinical pharmacists assisted the physician in developing an intensive potassium replacement regimen. Regarding the interaction between voriconazole and nifedipine, the clinical pharmacists proactively identified the risk and intensified monitoring of the patient's blood pressure. In response to the onset of hepatitis C during treatment, the clinical pharmacists thoroughly weighed the priority of infection treatment and recommended temporarily postponing antiviral therapy for hepatitis C. For the individualized use of voriconazole, the clinical pharmacists repeatedly

performed therapeutic drug monitoring (TDM). Regarding the patient's poor lesion resolution, the clinical pharmacists participated in multidisciplinary team discussions to clarify the indications for surgery. **RESULTS** The physician adopted the clinical pharmacists' recommendations. Following pharmacological treatment and surgical intervention, the patient's condition

^Δ **基金项目** 国家自然科学基金项目(No.72504009);北京大学人民医院研究与发展基金管理研究课题(No.RDM2024-06)

* **第一作者** 主管药师。研究方向:临床药学、药事管理。E-mail: 512571434@qq.com

通信作者 主任药师,博士。研究方向:临床药学、临床药理学。E-mail: lyi1267@126.com

stabilized, and he was discharged while still on medication. **CONCLUSIONS** For severe *Cryptococcus gattii* infections, clinical pharmacists should focus on pathogen characteristics, strengthen adverse reaction management, pay close attention to drug interactions, conduct TDM, and actively participate in multidisciplinary team collaboration to ensure the safety and efficacy of patient treatment.

KEYWORDS *Cryptococcus gattii*; severe infection; amphotericin B; flucytosine; voriconazole; pharmaceutical care

隐球菌病是由新生隐球菌 *Cryptococcus neoformans* 或格特隐球菌 *Cryptococcus gattii* 引起的侵袭性真菌感染。不同于新生隐球菌主要感染免疫功能低下人群,格特隐球菌常侵犯免疫功能正常的宿主,其感染以咳嗽、胸痛、呼吸困难等肺部症状为主要表现,亦可因累及中枢神经系统而引发脑膜炎,病情进展迅速且患者预后较差^[1]。目前,国内针对播散性格特隐球菌感染的临床研究数据有限,现有证据显示该真菌感染具有暴发性流行特征,致死率可达11%~33%^[2-3]。格特隐球菌相较于新生隐球菌具有更强的毒力和侵袭性,易在免疫正常宿主体内形成大型肺内占位病变(隐球菌瘤),且对部分三唑类药物(如氟康唑)的敏感性较低,临床治疗更为棘手^[4-5]。目前,格特隐球菌感染的临床治疗策略主要参考新生隐球菌感染相关治疗指南,缺乏特异性治疗方案;此外,长期抗真菌治疗过程中的药物不良反应监测、药物相互作用风险规避及合并症管理等问题,进一步增加了临床治疗的难度。本文现报道1例播散性格特隐球菌感染(同时累及肺和中枢神经系统)患者的长期诊治过程,重点分析临床药师在个体化治疗方案优化、不良反应监测与管理、药物相互作用评估及多学科协作中的作用,以期该类重症真菌感染患者的药学监护提供参考。

1 病例资料

1.1 基本信息

患者,男性,45岁,体重75 kg,身高170 cm,因“咳嗽、胸闷、头痛1个月余”于2025年7月15日首次在北京大学人民医院就诊,完善相关检查后于7月31日被收治入院。患者入院前1个月无诱因出现干咳、活动后胸闷,咳嗽剧烈时伴头痛、干呕。外院胸部计算机断层成像(computerized tomography, CT)检查示其右肺上叶存在占位性病变,考虑肺脓肿或肿瘤的可能。患者幼时患脊髓灰质炎,致左侧肢体活动受限;有长期吸烟史;有鸽子接触史;否认高血压、糖尿病、艾滋病毒感染及其他免疫缺陷病史。入院查体示体温37.6℃,神志清楚,右肺呼吸音低;左侧手足屈曲畸形,肌力4级;初步实验室检查示低钠血症、炎症指标升高。

1.2 诊疗经过

1.2.1 首次住院(2025年7月31日—9月23日)

入院后,患者血新型隐球菌荚膜抗原(cryptococcal antigen, CrAg)检查示其滴度为1:160,腰椎穿刺示脑脊液压力为260 mmH₂O(1 mmH₂O=9.807 Pa),脑脊液宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing,

mNGS)回报格特隐球菌,脑脊液墨汁染色试验及CrAg检查均为阳性,肺部CT示右肺多发团片影,最终确诊为播散性格特隐球菌病(隐球菌肺炎、隐球菌脑膜炎)。

医师予初始治疗方案——氟康唑胶囊0.3 g(口服, qd),但患者用药后出现头痛、喷射性呕吐等颅内高压症状,提示单药疗效不佳。医师遂将方案调整为注射用两性霉素B脂质体200 mg(静脉滴注, qd)+氟胞嘧啶片1.5 g(口服, qid)。鉴于氟胞嘧啶为口服剂型,结合药敏结果[氟康唑、伏立康唑、两性霉素B的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)分别为16、0.06、0.12 μg/mL,提示患者体内格特隐球菌对氟康唑耐药,对伏立康唑、两性霉素B敏感],在临床药师的建议下,医师于2025年8月8日将方案调整为注射用两性霉素B脂质体200 mg(静脉滴注, qd)+注射用伏立康唑200 mg(静脉滴注, q12 h),辅以甘露醇脱水降颅压。患者头痛、发热症状一度缓解,脑脊液墨汁染色试验转阴。但后续复查肺部CT示病灶吸收不理想;同时, CrAg未转阴(血、脑脊液CrAg滴度分别为1:160、1:40),脑脊液墨汁染色试验复阳,考虑诱导治疗效果不理想,医师遂逐步增加注射用两性霉素B脂质体的剂量(200 mg→250 mg→300 mg, 静脉滴注, qd),并采用两性霉素B脂质体+氟胞嘧啶+伏立康唑三联方案。其间,患者出现顽固性低钾血症(血钾最低为3.11 mmol/L),医师考虑为两性霉素B脂质体不良反应,予强化口服及静脉补钾;同时,患者出现抗丙型肝炎病毒抗体阳性、丙型肝炎病毒核酸滴度升高,临床药师综合评估药物相互作用及药物对肾功能的影响,建议暂缓抗丙型肝炎病毒感染治疗,医师采纳该建议。

2025年8月28日,患者新发呼吸道症状,新型冠状病毒核酸检测呈阳性,确诊为新型冠状病毒感染,医师加用来瑞特韦片抗病毒治疗。临床药师分析认为,来瑞特韦与伏立康唑存在药物相互作用风险,建议停用伏立康唑,医师采纳该建议。患者新型冠状病毒转阴后,医师嘱停用两性霉素B脂质体。9月10日,患者完成约6周的诱导治疗后,其中枢感染症状得以初步控制。

为观察治疗反应并确保病情稳定,患者继续住院至2025年9月23日。其间,医师予患者伏立康唑片200 mg(口服, q12 h)+氟胞嘧啶片1.5 g(口服, qid),并嘱其出院后继续巩固治疗。为确保伏立康唑药物浓度达标,患者在住院期间多次接受伏立康唑血药浓度检测(分别于8月11日、25日和9月22日检测,结果分别为1.90、3.20、3.01 mg/L)。

1.2.2 第2次住院(2025年10月15日—11月12日)

患者出院后仍有体位性头痛,且出现四肢末端肿胀、皮肤色素沉着,于2025年10月15日再次入院治疗。入院后,复查其血CrAg滴度升至1:2 560,肺部病灶吸收缓慢,医师考虑诱导治疗不充分,决定重启诱导治疗[注射用两性霉素B脂质体300 mg(静脉滴注,qd)+氟胞嘧啶注射液2.5 g(静脉滴注,q8 h)]。治疗期间,患者低钾血症进行性加重,临床药师协助医师制定口服及静脉补钾方案;同时,患者出现肝酶指标轻度升高(天冬氨酸转氨酶61 U/L,丙氨酸转氨酶48 U/L, γ 谷氨酰转氨酶193 U/L),医师予多烯磷脂酰胆碱胶囊456 mg(口服,tid)保肝治疗。经约4周的诱导治疗,患者四肢肿胀消退,血CrAg滴度降至1:80,但仍有轻微头痛,病情稳定后转外院继续治疗。

1.2.3 第3次住院(2025年12月9日—2026年1月1日)

患者于院外治疗期间仍持续头痛,并新发难以控制的高血压(血压波动于150~160/95~105 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa),于2025年12月9日第3次入院治疗。考虑到患者同时存在顽固性低血钾(2.71 mmol/L)及肾功能损伤(血肌酐126 μ mol/L),医师在予患者充分补钾的基础上,再予硝苯地平控释片30 mg(口服,bid)降压治疗。临床药师考虑高血压可能与两性霉素B脂质体所致肾损伤继发容量负荷增加、颅内高压或应激状态有关,建议调整两性霉素B脂质体的使用,医师采纳该建议,并在评估后于12月11日停用两性霉素B脂质体,将治疗方案调整为伏立康唑片200 mg(口服,q12 h)+氟胞嘧啶注射液2.5 g(静脉滴注,q8 h)。同时,由于患者丙型肝炎病毒核酸滴度持续升高,医师加用索磷布韦维帕他韦1片(每片含400 mg索磷布韦和100 mg维帕他韦,口服,qd)抗丙型肝炎病毒感染治疗。

经前期抗感染治疗后,患者的脑脊液CrAg滴度已降至1:10且脑脊液墨汁染色试验转阴,但其肺部实体病灶吸收缓慢。经呼吸科、胸外科、神经内科、麻醉科、药理学部多学科讨论后认为,手术可减轻患者菌体负荷、缩短抗真菌疗程,且患者可耐受。2025年12月23日,患者行胸腔镜下右肺上叶切除术+中叶楔形切除术;术后病理检查可见大量真菌孢子及肉芽肿形成,确诊为隐球菌感染。医师予注射用两性霉素B脂质体300 mg(静脉滴注,qd)短疗程应用以预防感染播散,继续予伏立康唑片200 mg(口服,q12 h)+氟胞嘧啶片1.5 g(口服,qid)巩固治疗。2025年12月17、22、30日,再次行伏立康唑血药浓度检测(结果分别为2.12、2.20、2.08 mg/L)。待患者伤口愈合、临床评估病情稳定后,患者获准出院。

患者入院期间抗真菌药物使用方案及CrAg滴度(脑脊液与血液)、血钾、血肌酐变化情况如图1所示。

1.2.4 随访与预后

患者于第3次出院(2026年1月1日)后继续口服伏立康唑片200 mg(口服,q12 h)+氟胞嘧啶片1.5 g(口服,qid)治疗。2月18日,患者于门诊复查,结果示血CrAg滴度1:5、脑脊液CrAg滴度阴性、血钾4.1 mmol/L、血肌酐95 μ mol/L;头痛症状完全消失,血压控制在130/80 mmHg左右,未再出现低钾血症。截至2026年3月25日,患者病情稳定,继续维持治疗;其远期疗效仍在随访观察中。

2 分析与讨论

2.1 格特隐球菌感染的临床特点与诊断

格特隐球菌是一种嗜热酵母菌,主要存在于桉树等植物表面。我国格特隐球菌感染的整体发病率较低,在所有隐球菌感染病例中的占比低于10%^[6]。与新生隐球菌不同,格特隐球菌更易感染免疫功能正常的宿主,且毒力更强,易形成大型肺内占位病变(隐球菌瘤),累及

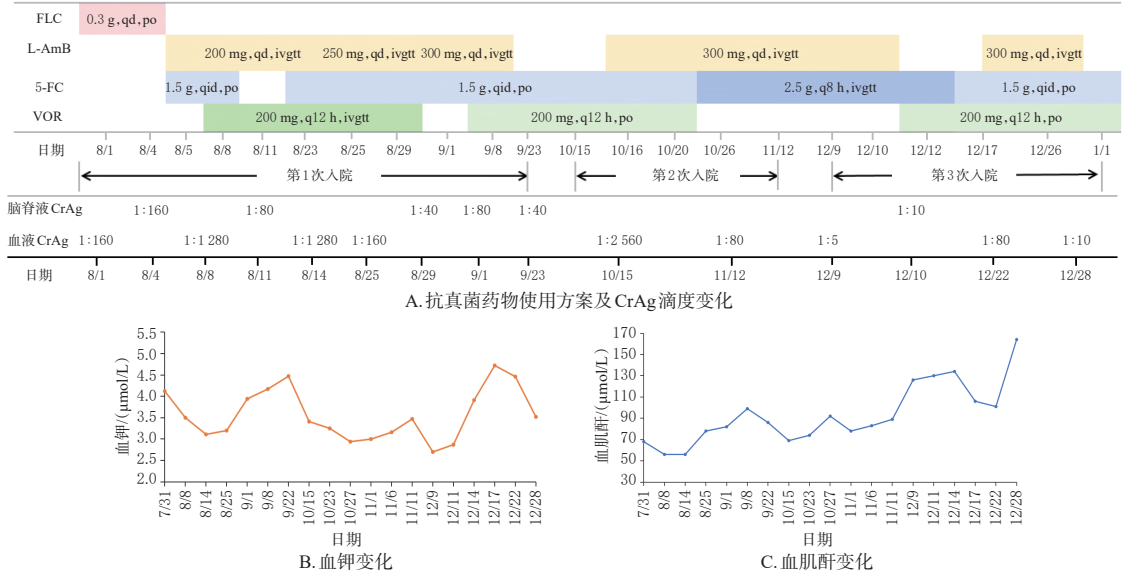


图1 患者入院期间抗真菌药物使用方案及CrAg滴度、血钾、血肌酐变化情况

中枢神经系统时病情更为凶险^[4]。需要注意的是,格特隐球菌的主要生态位并非鸽粪(鸽粪常与新生隐球菌相关),但与桉树、腐木及土壤环境密切相关;此外,人为因素(如建筑、伐木等土壤扰动行为)可能推动格特隐球菌流行区域的变化,促使真菌孢子雾化扩散,从而增加环境暴露个体的感染风险^[7]。本例患者为中年男性,无明显免疫缺陷病史,有鸽子接触史,初始表现为咳嗽、胸闷、头痛,逐步出现发热、喷射性呕吐等症状,肺部CT可见右肺多发团片影,符合播散性格特隐球菌感染的临床特征。

病原学检查是确诊格特隐球菌感染的关键,其传统方法包括隐球菌培养、脑脊液墨汁染色、血清及脑脊液CrAg检测,但上述方法存在培养阳性率和灵敏度低、假阴性风险高等不足;mNGS技术具有检出率高、快速、精准的优势,可明确菌种及血清分型,为临床诊断提供重要依据^[8]。本例患者通过脑脊液mNGS检查,确诊格特隐球菌感染,结合血液及脑脊液真菌培养、CrAg测定及组织病理学检查结果,诊断依据充分。

2.2 抗真菌治疗方案的动态优化

对于播散性/重症隐球菌感染(尤其合并脑膜炎)的诱导治疗,国内外指南均推荐以两性霉素B(优选脂质体)联合氟胞嘧啶作为“黄金”方案^[9-10]。本例患者使用氟康唑单药初始治疗的效果不佳,医师及时更换为两性霉素B联合氟胞嘧啶,符合上述治疗原则。

在本例患者的治疗过程中,临床多次调整方案,主要基于以下考虑:(1)合并感染——本例患者曾合并新型冠状病毒感染,为减少药物相互作用,临床药师建议暂时停用伏立康唑;(2)药物不良反应——两性霉素B可导致顽固性低钾血症、肾功能损伤及高血压,虽积极实施补钾、监测肾功能等措施,临床药师仍建议调整两性霉素B的使用,医师评估后最终因累积毒性过大而停用该药;(3)剂型优化——氟胞嘧啶口服剂型的生物利用度有限,故医师在诱导治疗期间将口服剂型更换为静脉剂型,以确保剂量达标;(4)药敏试验结果——早期药敏试验结果提示患者体内格特隐球菌对氟康唑耐药,故临床药师建议选择伏立康唑作为三唑类替代药物。

值得注意的是,伏立康唑对格特隐球菌具有较好的抗菌活性,且血脑屏障穿透率高,适用于中枢神经系统感染的巩固治疗^[11]。本例患者在巩固期采用伏立康唑联合氟胞嘧啶方案治疗后,其脑脊液CrAg滴度持续下降,提示该方案有效。

2.3 药物治疗效果不佳的原因分析

本例患者在治疗过程中多次出现病情反复、肺部病灶吸收缓慢,分析其原因可能与病原体的高毒力和侵袭性、天然耐药倾向、合并丙型肝炎病毒感染有关。

格特隐球菌具有多种毒力机制,包括——(1)抑制中性粒细胞迁移,从而逃避免疫初始攻击;(2)该菌代谢物(乙酰乙酸、二羟丙酮)可诱导促炎性细胞因子水平降低,从而利于真菌在宿主体内的存活、增殖;(3)细胞外原纤维可帮助其逃避体内中性粒细胞杀伤^[4];(4)隐球菌

瘤包膜厚、血供差,抗真菌药物难以渗透,导致病灶持续存在^[6]。

有研究显示,格特隐球菌对氟康唑和伏立康唑的体外MIC均显著高于新生隐球菌,天然耐药风险较新生隐球菌高^[12]。这提示,即使体外药敏试验示格特隐球菌对抗真菌药物敏感,患者的临床预后仍可能较差。

需要注意的是,本例患者在治疗过程中发生了丙型肝炎。丙型肝炎病毒可通过多重机制削弱细胞免疫能力,包括:(1)直接侵袭T细胞、单核/巨噬细胞;(2)抑制CD4⁺T细胞增殖及其功能;(3)减少 γ 干扰素等抗真菌细胞因子的分泌^[13]。丙型肝炎病毒感染本身可能是隐球菌感染的独立危险因素^[14],这可能也是本例患者治疗反应不佳的重要原因之一。

2.4 手术干预的必要性与时机

对于抗真菌治疗无效或效果不佳的局限性肺部病灶,手术切除可能是有效的治疗手段之一。国内外相关共识指出,对于直径>3 cm、压迫重要结构或药物治疗反应不佳的肺部隐球菌瘤,可考虑手术切除^[10,15]。本例患者肺部病灶较大(10.2 cm×7.4 cm),经足疗程、抗真菌诱导治疗后病灶仍持续存在,且隐球菌抗原滴度反复升高,经多学科专家研判后认为符合手术干预指征。术后病理检查证实,本例患者肺组织存在侵袭性真菌感染,手术切除有效减轻了患者的菌体负荷,为后续口服药物的维持治疗创造了有利条件。

2.5 药学监护要点

2.5.1 不良反应监测与管理

两性霉素B脂质体的主要不良反应包括肾毒性、低钾血症、输液反应等。本例患者在治疗期间多次出现低钾血症及血肌酐升高,临床药师建议采取以下监护措施:(1)定期监测电解质及肾功能(每周至少2次);(2)预防性口服补钾,必要时联合静脉补钾,维持血钾>3.5 mmol/L;(3)避免联用其他可导致肾损伤的药物;(4)出现明显肾功能异常时及时停用两性霉素B脂质体,并更换为肾毒性较小的药物(如伏立康唑)。

伏立康唑的不良反应主要为视觉异常、肝毒性。本例患者在使用该药期间肝酶轻度升高,予保肝治疗后稳定。氟胞嘧啶的主要不良反应为骨髓抑制,本例患者在使用该药期间未见相关异常。

2.5.2 药物相互作用管理

本例患者在第3次住院期间出现了难以控制的高血压,先后使用伏立康唑、索磷布韦维帕他韦、硝苯地平等多种药物。伏立康唑是细胞色素P450 3A4(cytochrome P450 3A4,CYP3A4)酶的强抑制剂,可显著升高硝苯地平钙通道阻滞剂的血药浓度,故临床需加强患者血压监测;伏立康唑与索磷布韦维帕他韦的相互作用风险相对较低,但临床仍需关注患者的肝功能指标变化^[16-17]。对于丙型肝炎病毒感染的治疗,患者首次出现抗丙型肝炎病毒抗体阳性、丙型肝炎病毒核酸滴度升高之后,临床药师考虑到索磷布韦维帕他韦主要经肾脏排泄,与两

性霉素B脂质体联用可能增加肾损伤风险^[18],遂建议暂缓抗丙型肝炎病毒感染治疗(在隐球菌感染控制稳定后再启动相应治疗),医师采纳该建议。

2.5.3 治疗药物监测

由于伏立康唑代谢受CYP2C19基因多态性的影响,且本例患者联用多种药物,极易发生药代动力学参数改变及药物相互作用;加之中枢神经系统感染对药物的脑脊液穿透能力、血药浓度达标水平均有更高要求,故临床药师严格依据药动学/药效学原则对患者实施个体化药学监护,先后多次开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。结果显示,本例患者伏立康唑血药浓度为1.90~3.20 mg/L,处于0.5~5.0 mg/L目标治疗窗内^[19]。TDM的实施,在确保抗真菌疗效的同时,为临床动态评估肝功能,及时识别与防范肝毒性、神经毒性等不良反应提供了客观依据。

2.5.4 患者教育与随访

播散性隐球菌性脑膜炎的治疗周期长达12~18个月,患者依从性至关重要。临床药师在患者出院时详细交代口服药物的用法用量、可能出现的不良反应及需要关注的指标(肝肾功能、血钾),并嘱其定期随访,以确保长期治疗的连续性与安全性。

3 结语

本例播散性格特隐球菌感染患者的诊治过程,融合了精准诊断、方案动态调整、不良反应处理及多学科协作等多种手段。对于免疫正常宿主出现进展性肺炎合并中枢神经系统症状,临床需警惕格特隐球菌感染可能,尽早通过mNGS、病理检查结果明确诊断;两性霉素B脂质体联合氟胞嘧啶是该菌重症感染的治疗基石,但需做好不良反应应对准备;当药物治疗后患者病灶吸收不佳时,临床应及时评估手术干预的可行性。基于本文病例,建议临床药师应重点关注如下内容:(1)关注病原体特性——格特隐球菌对氟康唑天然耐药风险高,应尽早获取药敏试验结果,避免使用氟康唑单药治疗;(2)强化不良反应管理——两性霉素B脂质体所致低钾血症需建立预防性补钾与血钾动态监测流程,警惕迟发性高血压的发生;(3)重视药物相互作用——伏立康唑与钙通道阻滞剂联用可显著升高后者的血药浓度,合并感染时需充分权衡治疗优先级;(4)开展TDM——临床需借助TDM将伏立康唑血药浓度维持在有效安全的范围内;(5)积极参与多学科团队协作——临床药师应与多学科团队密切协作,以有效提高此类感染患者治疗的安全性与有效性。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Gushiken A C, Saharia K K, Baddley J W. Cryptococcosis[J]. Infect Dis Clin N Am, 2021, 35(2):493-514.
[2] 李平, 罗娟, 李晓莉, 等. 隐球菌免疫逃逸机制研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2024, 19(5):519-524.
[3] Chaturvedi V, Chaturvedi S. *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen[J]. Trends Microbiol, 2011, 19(11):

564-571.
[4] Cao C J. The emerging fungal pathogen *Cryptococcus gattii*: epidemiology, pathogenesis, immunomodulatory attributes, and drug susceptibility[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2025, 19(7):e0013245.
[5] Dreyer R. Case report: disseminated *Cryptococcus gattii* in an immunocompetent patient[J]. IDCases, 2022, 29:e01537.
[6] 谷雷, 文文, 赖国祥. 肺隐球菌病诊治进展[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(4):317-320.
[7] Datta K, Bartlett K H, Baer R, et al. Spread of *Cryptococcus gattii* into Pacific northwest region of the United States[J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(8):1185-1191.
[8] 刘洪, 鲁炳怀. 隐球菌病实验室诊断与治疗的现状与进展[J]. 中国临床新医学, 2025, 18(7):736-742.
[9] 中华医学会感染病学分会. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(4):193-199.
[10] Chang C C, Harrison T S, Bicanic T A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM[J]. Lancet Infect Dis, 2024, 24(8):e495-e512
[11] 广东省药学会. 深部抗真菌药物临床合理用药及目录遴选指引: 试行[EB/OL]. (2023-07-13)[2026-02-25]. <http://sinopharmacy.com.cn/download/190.html>.
[12] Carvajal S K, Melendres J, Escandón P, et al. Reduced susceptibility to azoles in *Cryptococcus gattii* correlates with the substitution R258L in a substrate recognition site of the lanosterol 14- α -demethylase[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(4):e0140323.
[13] Chigbu D I, Loonawat R, Sehgal M, et al. Hepatitis C virus infection: host-virus interaction and mechanisms of viral persistence[J]. Cells, 2019, 8(4):376.
[14] Lozada-Ramos H, Álvarez-Payares J, Daza-Arana J E, et al. Cryptococcal meningitis in an HCV-positive and IVDU- and HIV-negative patient: a case report and literature review[J]. Int Med Case Rep J, 2024, 17:855-860.
[15] 浙江省医学会呼吸病学分会. 肺隐球菌病诊治浙江省专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(5):321-326.
[16] Cheng J W, Frishman W H, Aronow W S. Updates on cytochrome P50-mediated cardiovascular drug interactions[J]. Dis Mon, 2010, 56(3):163-179.
[17] 杨洋, 金津, 王丽亮, 等. 基于索磷布韦的直接抗病毒药物治疗基因1型慢性丙型肝炎疗效与安全性的Meta分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(10):1687-1692.
[18] 于承喧, 郭代红, 郭海丽, 等. 两性霉素B及其脂质体致急性肾损伤的自动监测比较[J]. 医药导报, 2023, 42(1):53-59.
[19] 陈昱, 张相林, 克晓燕, 等. 《伏立康唑个体化用药指南》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(3):47-52, 78.

(收稿日期:2026-03-26 修回日期:2026-08-10)

(本文责编:张元媛)