

· 临床论著 ·

伏立康唑联合两性霉素 B 诱导治疗 HIV 感染者 隐球菌性脑膜炎的疗效与安全性

赵建荣 芮少军 彭干成 张恩俊 王颖

【摘要】 目的 观察伏立康唑联合两性霉素 B 诱导治疗 HIV 感染者新型隐球菌性脑膜炎的疗效与安全性,探索一种有益和有效的诱导治疗方法。方法 采用回顾性对比分析,选择 25 例患者入组,其中研究组(伏立康唑联合两性霉素 B 诱导治疗)5 例,对照组(两性霉素 B 联合氟康唑诱导治疗)20 例,比较分析两组患者治疗过程中临床症状、体征及脑脊液生化改善情况,治疗后 1 周和 2 周病原学阴转情况,病死率,血清白细胞、血小板及电解质水平的变化,肝肾功能改变等。结果 研究组与对照组在临床表现改善及脑脊液生化、脑脊液病原微生物阴转率(第 1 周:1/3 vs 2/16, $\chi^2 = 0.824$ 、 $P = 0.364$;第 2 周:3/5 vs 5/20, $\chi^2 = 2.252$ 、 $P = 0.133$)、急性期病死率(1/5 vs 2/20, $\chi^2 = 0.379$ 、 $P = 0.538$)、III 级以上实验室不良反应方面(2/5 vs 3/20, $\chi^2 = 1.565$ 、 $P = 0.211$),差异均无统计学意义。结论 伏立康唑联合两性霉素 B 诱导治疗 HIV 感染者隐球菌性脑膜炎,疗效确切、安全,是一种可供选择的治疗方案。

【关键词】 伏立康唑;两性霉素 B;氟康唑;诱导治疗;隐球菌性脑膜炎;人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征

Efficacy and safety of voriconazole combined amphotericin B-based induction therapy to the cryptococcal meningitis in patients with HIV-infection ZHAO Jianrong, RUI Shaojun, PENG Gancheng, ZHANG Enjun, WANG Ying. Department of Medicine, Infectious Diseases Hospital of Yunnan Province, Kunming 650301, China

Corresponding author: ZHAO Jianrong, Email: zhaojr424@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of voriconazole combined amphotericin B (AmB)-based induction therapy in HIV/AIDS associated cryptococcal meningitis for two weeks, and evaluate the value of combination therapy in cryptococcal meningitis. **Methods** Total of 25 patients with HIV/AIDS associated cryptococcal meningitis were divided into two groups for two weeks duration: patients in the study group (5 cases) were given the treatment of AmB (0.5 mg/kg) and voriconazole (6 mg/kg twice, and then 4 mg/kg twice daily); while patients in the control group (20 cases) were given the treatment of AmB (0.5 mg/kg) and fluconazole (400 mg/d, double dose at first). The clinical symptoms, signs, the rate of clearance of infection from the cerebrospinal fluid (CSF), fatality rate and laboratory adverse events of the two groups were compared, respectively. **Results** There were no significant differences between the two groups in recovery of fever, headache and biochemistry of CSF. Moreover, the rate of clearance of cryptococcal colony-forming units (CFU) in CSF samples (after 1 week: 1/3 vs 2/16, $\chi^2 = 0.824$, $P = 0.364$; after 2 weeks: 3/5 vs 5/20, $\chi^2 = 2.252$, $P = 0.133$) and the fatality rate (1/5 vs 2/20, $\chi^2 = 0.379$, $P = 0.538$) were not significant different in the two groups. There were no significant difference in the two group for the laboratory adverse (\geq grade 3) (2/5 vs 3/20, $\chi^2 = 1.565$, $P = 0.211$). **Conclusions** Voriconazole plus AMB is an effective and safe alternative as induction therapy in HIV-infected with cryptococcal meningitis patients not receiving interacting medications.

【Key words】 Voriconazole; Amphotericin B; Fluconazole; Induction therapy; Cryptococcal meningitis; Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.06.016

作者单位: 650301 昆明市, 云南省传染病专科医院内科(赵建荣、芮少军、彭干成、张恩俊); 昆明医科大学第二附属医院呼吸科(王颖)

通讯作者: 赵建荣, Email: zhaojr424@126.com

新生隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*, *C. neoformans*) 是一种厚荚膜酵母菌, 是免疫削弱患者 [尤其是获得性免疫综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)] 真菌性脑膜炎和脑膜肺炎重要的病原体^[1-2]。*C. neoformans* 感染约 7% ~ 8% HIV 感染者进展为隐球菌性脑膜炎 (Cryptococcal meningitis, CM)^[3]。HIV 感染者隐球菌性脑膜炎美国感染病学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 推荐标准方案^[4]: 诱导治疗期两性霉素 B ($0.7 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注) 联合氟胞嘧啶 ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 4 次口服) 治疗 2 周, 巩固期氟康唑 400 mg/d, 口服治疗至少 8 周, 此后 200 mg/d 作维持治疗。该方案两性霉素 B 剂量偏大, 患者难于耐受; 其次是部分地区难于获得氟胞嘧啶或部分患者不能耐受氟胞嘧啶不良反应。为此, 本研究特研究低剂量两性霉素 B $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注, 联合伏立康唑抗真菌药物作为替代诱导方案的疗效与安全性, 作为备选方案供选择。

资料与方法

一、病例选择

收集 2009 年 1 月至 2013 年 10 月于本院住院诊断 HIV 感染, 且首次暴露隐球菌性脑膜炎, 且未开始高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART), 资料完整的患者共 25 例, 其中男性 14 例, 女性 11 例, 平均年龄 (37.00 ± 9.47) 岁。隐球菌性脑膜炎诊断通过脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 印度墨汁染色或 CSF 培养发现新型隐球菌生长, 入组对象培养均为阳性; HIV 感染诊断通过酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 和蛋白印迹法 (Western blot, WB) 测定。剔除标准: 孕妇、哺乳期妇女、转氨酶水平 > 5 倍正常值高值 (upper normal limit, ULN), 嗜中性粒细胞 $< 500 \times 10^3/\text{ml}$, 血小板 $< 50\,000 \times 10^3/\text{ml}$ 者, 且诱导治疗符合低剂量两性霉素 (amphotericin B, AMB) + 伏立康唑 (voriconazol, VOR) (研究组, 5 例) 或低剂量两性霉素 (AMB)

表 1 两组患者基线和实验室特征的比较

基线特征	研究组 (5 例)	对照组 (20 例)	统计量	P
临床资料				
男性患者 (%)	3 (60)	11 (55)	$\chi^2 = 0.041$	0.840
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	51.50 ± 5.74	54.42 ± 7.79	$t = 0.816$	0.423
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	30.6 ± 5.41	38.7 ± 9.70	$t = 2.310$	0.030
头疼 [例 (%)]	5 (100)	18 (90)	$\chi^2 = 0.543$	0.461
发热 [例 (%)]	5 (100)	18 (90)	$\chi^2 = 0.543$	0.461
神智改变 [例 (%)]	2 (40)	3 (15)	$\chi^2 = 1.565$	0.211
GCS 评分 ($\bar{x} \pm s$)	10.60 ± 6.07	14.30 ± 2.00	$t = 2.374$	0.263
抗结核治疗 [例 (%)]	2 (40)	3 (15)	$\chi^2 = 1.565$	0.211
实验室资料				
CD4 细胞计数 ($355 \sim 1\,213 \text{ cells}/\mu\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	18.80 ± 15.35	54.74 ± 50.64	$t = 2.644$	0.014
ALT ($9 \sim 50 \text{ U/L}$, $\bar{x} \pm s$)	30.80 ± 8.93	42.65 ± 27.07	$t = 0.953$	0.351
AST ($15 \sim 40 \text{ U/L}$, $\bar{x} \pm s$)	27.40 ± 15.32	31.75 ± 20.52	$t = 0.514$	0.612
GGT ($10 \sim 60 \text{ U/L}$, $\bar{x} \pm s$)	62.60 ± 38.94	113.26 ± 94.73	$t = 1.791$	0.087
TBil ($3.4 \sim 17.1 \mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	13.18 ± 3.80	9.36 ± 3.83	$t = 1.771$	0.090
白蛋白 ($35 \sim 55 \text{ g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	32.90 ± 3.66	32.55 ± 6.86	$t = 0.146$	0.885
肌酐 ($59 \sim 104 \mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	58.00 ± 18.08	67.95 ± 15.01	$t = 0.995$	0.303
尿素氮 ($2.9 \sim 8.2 \mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	5.20 ± 1.20	3.06 ± 1.26	$t = 1.889$	0.072
血清钾 ($3.5 \sim 5.5 \text{ mmol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	3.48 ± 0.46	3.72 ± 0.67	$t = 0.913$	0.371
白细胞 [$(4 \sim 10) \times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$]	5.23 ± 4.30	5.10 ± 2.71	$t = 0.059$	0.954
血红蛋白 ($130 \sim 175 \text{ g/dL}$, $\bar{x} \pm s$)	91.00 ± 21.21	115.06 ± 23.64	$t = 0.995$	0.330
红细胞 [$(4.3 \sim 5.8) \times 10^{12}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$]	3.53 ± 0.60	3.85 ± 0.75	$t = 0.973$	0.340
血小板 [$(100 \sim 300) \times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$]	150.60 ± 61.52	183.45 ± 67.62	$t = 0.991$	0.332
CSF 指标				
脑脊液压力 [$> 330 \text{ mmH}_2\text{O}$, 例 (%)]	3 (60)	9 (45)	$\chi^2 = 0.361$	0.548
脑脊液蛋白 ($0.15 \sim 0.45 \text{ g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	55.66 ± 32.39	66.90 ± 36.60	$t = 0.651$	0.522
脑脊液氯 ($120 \sim 132 \text{ mmol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	117.74 ± 5.05	117.63 ± 6.53	$t = 0.040$	0.968
脑脊液糖 ($2.5 \sim 4.5 \text{ mmol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	2.50 ± 1.18	1.90 ± 0.93	$t = 0.989$	0.333

+ 氟康唑 (fluconazole, FLC) (对照组, 20 例) 治疗要求。入选者知情条件下, 均签署知情同意书, 并经医院医学伦理委员会批准, 完成 2 周诱导治疗, 对资料进行回顾性研究, 对比两方案相关疗效与安全性。

二、治疗方法

均采用 2 周诱导疗程。研究组患者: 低剂量 AMB $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (避光静脉滴注 6 h, 第 1 天: 5 mg, 第 2 天: 10 mg, 第 3 天: 15 mg, 第 4 天: 20 mg, 第 5 天: 达到治疗剂量 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 和 VOR 首剂 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 2 日后剂量调整至 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分两次静脉滴注。对照组: 低剂量 AMB $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (用法同研究组, 逐渐加量至治疗剂量) 和 FLU 400 mg/d (静脉滴注, 首剂加倍)。两组均常规补钾, 脱水剂 (甘露醇 1 ~ 3 次或甘油果糖根据头疼情况调整), 地塞米松 4 ~ 6 mg/d (两性霉素 B 中常规加 1 ~ 2 mg, 其他加入脱水组) 处理。CM 维持巩固治疗按 IDSA 标准执行。

三、观察指标

于治疗 1、2 周时完成腰椎穿刺检查, 获得脑脊液压力、脑脊液生化学及培养。对应观察临床症状缓解情况。罗氏 C501 全自动生化分析仪检测肝肾功能, 电解质。常规检查血清白细胞和血小板计数。获得临床疗效与不良反应数据。

四、统计学处理

所有数据采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析。对计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 进行正态分布及方差齐性检验, 正态分布计量资料组间比较用 t 检验。计数资料用百分比表示, 组间比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者的基线实验室特征

两组患者基线与实验室特征见表 1。研究组患者除年龄和 CD4 细胞计数与对照组比较差异具有统计学意义外, 其余基线值和实验室特征与对照组

表 2 诱导治疗 1 和 2 周后两组患者脑脊液压力等指标的比较

组别	例数	CSF 压力 ($> 330 \text{ mmH}_2\text{O}$)	CSF 葡萄糖 (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	CSF 氯化物 (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	CSF 蛋白 (g/L , $\bar{x} \pm s$)	CSF 病原微生物 阴转 (例)
治疗 1 周						
研究组	3	2	2.50 ± 1.66	118.80 ± 4.52	56.77 ± 11.61	1
对照组	16	5	2.29 ± 1.46	116.40 ± 5.73	71.40 ± 34.32	2
χ^2/t		0.131	0.190	0.722	1.247	0.824
P		0.717	0.851	0.477	0.225	0.364
治疗 2 周						
研究组	5	0	2.70 ± 0.90	118.00 ± 9.23	41.83 ± 11.73	3
对照组	20	2	2.27 ± 1.13	120.44 ± 7.46	52.90 ± 23.55	5
χ^2/t		0.543	0.622	0.264	1.351	2.252
P		0.461	0.514	0.794	0.270	0.133

表 3 诱导治疗结束有效患者在发热和头疼改变方面的疗效比较

组别	例数	发热 (例)	发热消退时间 (d)	头疼 (例)	头痛减轻时间 (d)	头痛消失 (例)
研究组	5	5	7.60 ± 4.83	5	7.60 ± 3.58	2
对照组	20	17	7.28 ± 3.83	18	8.00 ± 2.16	8
统计量			$t = 0.158$		$t = 0.227$	$\chi^2 = 0.032$
P			0.876		0.822	0.859

注: 对照组诱导期结束 1 例仍发热, 治疗组全部热退, 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.290$, $P = 0.590$)

表 4 两组患者治疗结束时实验室不良事件的比较

不良事件	研究组		对照组	
	III级	IV级	III级	IV级
血小板减少症	1	0	1	0
嗜中性白细胞减少	0	0	1	0
贫血症	0	0	0	0
低钾血症	1	0	0	0
低钠血症	0	0	0	0
肾损伤	0	0	0	0
转氨酶升高	0	0	1	0

注: 血小板减少症: III级: 血小板 $25\ 000 \sim 49\ 999/\text{mm}^3$, IV级: $< 25\ 000/\text{mm}^3$; 嗜中性白细胞减少: III级: $500 \sim 749/\text{mm}^3$, IV级: $< 500/\text{mm}^3$; 贫血症: III级: $\text{Hb } 6.5 \sim 7.4 \text{ g/dl}$, IV级: $\text{Hb } < 6.5 \text{ g/dl}$; 转氨酶升高: III级: $\text{ALT } 175 \sim 350 \text{ U/L}$, $\text{ASP } 190 \sim 380 \text{ U/L}$, IV级: $\text{ALT } > 350 \text{ U/L}$, $\text{ASP } > 380 \text{ U/L}$; 低钾血症: III级: 血钾为 $2.0 \sim 2.5 \text{ mmol/L}$, IV级: 血钾 $< 2.0 \text{ mmol/L}$; 低钠血症: III级: 血钠为 $121 \sim 124 \text{ mmol/L}$, IV级: 血钠 $< 120 \text{ mmol/L}$; 肾损伤: III级: 男性血肌酐 $2.2 \sim 4.1 \text{ mg/dl}$, 女性血肌酐 $2.3 \sim 4.4 \text{ mg/dl}$; IV级: 男性血肌酐 $> 4.1 \text{ mg/dl}$, 女性血肌酐 $> 4.4 \text{ mg/dl}$

比较差异均无统计学意义, 总体数据具有可比性。

二、疗效与预后

1. 研究组与对照组在诱导治疗第1周、诱导治疗结束(第2周)脑脊液压力、生化学及病原微生物阴转情况经统计学处理, 差异无统计学意义, 见表2。

2. 研究组和对照组经联合方案治疗临床症状改善情况: 头痛、发热、恶心呕吐等症状逐步缓解, 部分患者消失。治疗有效的患者在发热、头疼改变方面的疗效比较差异无统计学意义, 见表3。

3. 诱导治疗结束时两组急性期死亡情况: 诱导期结束, 研究组患者急性期死亡1例(1/5), 对照组患者急性期死亡2例(2/20), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.379$, $P = 0.538$)。

三、不良反应

治疗结束时, 两组Ⅲ级以上实验室不良反应轻微, 研究组出现Ⅲ级血小板减少症及Ⅲ级低钾血症各1例, 对照组出现Ⅲ级血小板减少症、Ⅲ级嗜中性白细胞减少、Ⅲ级转氨酶升高各1例, 无Ⅳ级实验室不良事件发生。两组Ⅲ级以上实验室不良事件差异无统计学意义($\chi^2 = 1.565$, $P = 0.211$), 治疗结束时实验室不良事件见表4。

讨 论

AMB联合氟胞嘧啶(5-FC)作为IDSA推荐治疗AIDS合并CM的一线方案^[4]。在临床实践中, 我国患者应用的AMB剂量偏大; 作为组方之一, 5-FC部分地区难于获得; HIV感染或AIDS期常出现血液系统显著改变, 中性粒细胞减少、血小板减少及一过性全血细胞减少, 联合治疗可恶化加重血液系统负担。选择安全、有效、可用且易管理的联合治疗方案为临床迫切需求。

氟康唑或伏立康唑是三唑类广谱抗真菌药物, 伏立康唑是氟康唑的合成衍生物, 抗真菌活性更强, 通过抑制细胞色素P450酶依赖的14- α 固醇去甲基酶的功能, 干扰细胞膜的形成和真菌的生长^[5]。氟康唑在脑膜炎时脑脊液中浓度可达血药浓度的54%~85%, 用于治疗隐球菌性脑膜炎^[6]。伏立康唑具有良好的脑脊液浓度、同时卓越的抗隐球菌病分离菌株活性已在体外或动物模型中论证^[7-8]。

南非的一项随机对照研究中^[9], 80例HIV相关CM患者随机分配入4组完成两周诱导治疗: 第1组AMB(0.7~1 mg/kg) + 5-FC(25 mg/kg, 4次/d); 第2组AMB(0.7~1 mg/kg) + FLU(800 mg/d); 第

3组AMB(0.7~1 mg/kg) + FLU(600 mg, 2次/d); 第4组AMB(0.7~1 mg/kg) + VOR(首日400 mg, 分2次口服, 第2日始300 mg, 2次/d), 研究发现脑脊液病原微生物阴转率差异无统计学意义。本研究亦显示AMB + FLC, AMB + VOR联合作早期诱导治疗, 于治疗第1周、诱导结束(第2周)能部分快速地清除脑脊液中新生隐球菌株, 改善临床表现及脑脊液生化, 提高生存率。在脑脊液病原微生物阴转率方面, 无论第1周或第2周, 统计学差异无统计学意义。且两组不良反应事件轻微, Ⅲ级实验室不良反应研究组2例(40%), 对照组3例(15%), 无Ⅳ级实验室不良反应; 急性期死亡研究组1例(20%), 对照组2例(10%), 两组比较差异亦无统计学意义。未发现因肝肾功能损伤、全血细胞减少需要调整AMB、FLU和VOR治疗剂量或中断治疗情况。

本研究伏立康唑组患者数量偏少, 但良好的脑脊液病原微生物阴转率不容小觑。近年研究显示, 新生隐球菌对氟康唑及两性霉素B敏感性下降的现象逐渐出现^[10]。Pfaffer等^[11]对美国及非洲临床株的研究发现, 对氟康唑MIC₉₀ > 16 mg/L的临床株, 几乎全部(99%)对伏立康唑敏感, 且MIC₉₀均≤ 1 mg/L。因此, VOR对氟康唑耐药的CM患者是有益和有效的选择^[7-8, 12]。值得注意的是, 在HIV及结核病重叠感染的高发区, 与利福平和HAART药物之间复杂的相互作用将限制CM患者对VOR的选择^[13-15]。

参 考 文 献

- 1 Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS[J]. AIDS, 2009, 23(4):525-530.
- 2 Bekondi C, Bernede C, Passone N, et al. Primary and opportunistic pathogens associated with meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus[J]. Int J Infect Dis, 2006, 10(5):387-395.
- 3 Satpute MG, Telang NV, Litake GM. Prevalence of cryptococcal meningitis at tertiary care centre in Western India (1996-2005)[J]. J Med Microbiol, 2006, 55(9):1301-1302.
- 4 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.
- 5 Revankar SG, Fu J, Rinaldi MG, et al. Cloning and characterization of the lanosterol 14- α -demethylase (ERG11) gene in *Cryptococcus neoformans*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 324(2):719-728.
- 6 张英俊, 南立岩, 王伟, 等. 三唑类抗真菌药的临床应用进展[J]. 中国现代医生, 2009, 47(34):10-11.
- 7 Nguyen MH, Yu CY. In vitro comparative efficacy of voriconazole and itraconazole against fluconazole-sensitive and -resistant

- Cryptococcus neoformans isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother,1998,42(2):471-472.
- 8 Silva EG, Paula CR, Dias AL, et al. Combination efficacy of voriconazole and amphotericin B in the experimental disease in immunodeficient mice caused by fluconazole-resistant *Cryptococcus neoformans*[J]. Mycopathologia,2011,171(4):261-266.
- 9 Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis[J]. Clin Infect Dis,2012,54(1):121-128.
- 10 Hoban DJ, Zhanel GG, Karlowsky JA. In vitro susceptibilities of *Candida* and *Cryptococcus neoformans* isolates from blood cultures of neutropenic patients[J]. Antimicrob Agents Chemother,1999,43(6):1463-1464.
- 11 Pfaller MA, Zhang J, Messer SA, et al. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, and itraconazole against 566 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* from the United States and Africa[J]. Antimicrob Agents Chemother,1999,43(1):169-171.
- 12 Chang H, Lee N, Ko W. Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient with fluconazole-resistant cryptococcal meningitis[J]. Int J Infect Dis,2010,14(4):348-350.
- 13 Bruggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents[J]. Clin Infect Dis,2009,48(10):1441-1458.
- 14 Yakiwchuk EM. Complexity of interactions between voriconazole and antiretroviral agents[J]. Ann Pharmacother,2008,42(5):698-703.
- 15 Liu P, Foster G, Labadie RR, et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and efavirenz at steady state in healthy male subjects[J]. J Clin Pharmacol,2008,48(1):73-84.
- (收稿日期: 2014-02-24)
(本文编辑: 孙荣华)

赵建荣, 芮少军, 彭干成, 等. 伏立康唑联合两性霉素B诱导治疗HIV感染者隐球菌性脑膜炎的疗效与安全性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8 (6): 807-811.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊常用英文缩写词汇

本刊对于以下读者、作者比较熟悉的感染病学专业名词允许直接使用英文缩写, 即除文题和内文中小标题外, 在正文中下列缩写词汇第一次出现时, 不必再标注中文。

具体词汇如下:

甲型肝炎病毒 (HAV)	丙型肝炎病毒 (HCV)
乙型肝炎病毒 (HBV)	免疫球蛋白 (Ig)
肝细胞癌 (HCC)	获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)
血压 (BP)	血红蛋白 (Hb)
红细胞 (RBC)	白细胞 (WBC)
血小板 (PLT)	白蛋白 (ALB)
凝血酶原活动度 (PTA)	凝血酶原时间 (PT)
总胆红素 (TBil)	直接胆红素 (DBil)
乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)	乙型肝炎病毒核心抗原 (HBcAg)
聚乙二醇化干扰素 (PegIFN)	核苷 (酸) 类似物 (NA)
丙氨酸氨基转氨酶 (ALT)	天门冬氨酸氨基转氨酶 (AST)
白细胞介素 (IL)	重症监护病房 (ICU)
人类免疫缺陷病毒 (HIV)	干扰素 (IFN)
聚合酶链式反应 (PCR)	酶联免疫吸附试验 (ELISA)
阿德福韦酯 (ADV)	替诺福韦酯 (TDF)
恩替卡韦 (ETV)	利巴韦林 (RBV)
拉米夫定 (LAM)	替比夫定 (LdT)
慢性阻塞性肺疾病 (COPD)	弥散性血管内凝血 (DIC)
苏木精-伊红染色 (HE)	动脉血氧饱和度 (SaO ₂)
动脉血氧分压 (PaO ₂)	动脉血二氧化碳分压 (PaCO ₂)