

艾滋病合并侵袭性真菌病相关免疫重建炎症综合征

张沁枝 郭朋乐 李凌华

广州医科大学附属市八医院感染病中心, 广州 510440

通信作者: 李凌华, Email: llheliza@126.com

【摘要】 侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是 AIDS 患者常见的机会性感染,部分患者启动抗逆转录病毒治疗后出现 IFD 相关免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS),引起强烈炎症反应,使患者病情再度恶化。IFD 相关 IRIS 临床特征不典型,常导致诊断及治疗延迟,但其发生机制尚不明确。本文拟对 AIDS 合并 IFD 相关 IRIS 流行情况、发生机制、危险因素、临床特征及诊疗方案相关研究进展进行综述,以提高对该病的认识和诊治水平。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征;免疫重建炎症综合征;侵袭性真菌病;糖皮质激素

基金项目: 广东省医学基金项目(A2023333);广州市科技计划(2023A03J0793、2023A03J0794、202201020276);2021—2023 年广州市医学重点学科(病毒性传染病)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240102-00002

Invasive fungal diseases-related immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS patients

Zhang Qinzi, Guo Pengle, Li Linghua

Infectious Disease Center, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510440, China

Corresponding author: Li Linghua, Email: llheliza@126.com

【Abstract】 Invasive fungal disease (IFD) is a common opportunistic infection among AIDS patients, with some patients developing IFD-related immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) following the initiation of antiretroviral therapy (ART). IFD-related IRIS triggers a robust inflammatory response, leading to a deterioration of the patient's condition. The clinical manifestations of IFD-related IRIS are often ambiguous, resulting in delayed diagnosis and treatment, yet its underlying mechanisms remain unclear. In this article, the prevalence, pathogenesis, risk factors, clinical features, and therapeutic strategies of IFD-related IRIS in AIDS patients are summarized, aiming to improve the knowledge and optimize the diagnosis and treatment strategies.

【Key words】 Acquired immune deficiency syndrome; Immune reconstitution inflammatory syndrome; Invasive fungal diseases; Glucocorticoid

Fund program: Medical Fund of Guangdong (A2023333); Science and Technology Project of Guangzhou (2023A03J0793, 2023A03J0794, 202201020276); Medical Key Discipline Program of Guangzhou-Viral Infectious Diseases (2021-2023)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240102-00002

HIV 主要通过感染 CD4⁺T 淋巴细胞,破坏机体免疫系统,引起 AIDS。侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是 AIDS 患者常见机会性感染,抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)能有效抑制 HIV,重建患者免疫功能,但也可能使得 AIDS 合并 IFD 患者发生免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)。IRIS 是机体免疫

调节失衡导致的“炎症风暴”,可表现为原有已控制 IFD 的再次加重,即矛盾型 IRIS,也可表现为潜伏 IFD 的发病,即暴露型 IRIS,以前者最为常见^[1]。由于 IFD 相关 IRIS 会加重 AIDS 患者的疾病负担,延长住院时间,严重者可导致器官衰竭甚至死亡等不良结局,需要早期识别、处理及加强预防^[2]。本文将对 AIDS 合并 IFD 相关 IRIS (IFD-IRIS)的流行病学、发生

机制、危险因素、临床特征及治疗进行综述,以提高对该病的认识和诊治水平。

一、IFD-IRIS 流行病学情况

AIDS 患者最常见 IFD 包括肺孢子菌肺炎 (pneumocystis pneumonia, PCP)、隐球菌性脑膜炎 (cryptococcal meningitis, CM)、马尔尼菲篮状菌病 (talaromycosis, TSM)、念珠菌病、组织胞浆菌病等^[1]。据文献报道,我国 AIDS 患者 IFD 发生率为 29%,且呈上升趋势^[3]。IRIS 常发生于重度免疫缺陷患者,有研究报道 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <100 个/μL 的 AIDS 患者 IRIS 发生率约 19.2%^[2-4]。隐球菌病主要流行于撒哈拉以南非洲及东南亚等医疗资源投入有限的地区,HIV 感染是促进其流行的主要因素。有研究报道,HIV 阳性 CM 患者 ART 后有 10%~45% 会发生 IRIS (CM-IRIS),常引起神经系统症状恶化,导致病死率升高 (可达 33%~66%)^[2-5-7]。近年来,随着规范 ART 的广泛开展,AIDS 患者 PCP 的发病率已显著下降,目前主要发生于低 CD4⁺T 淋巴细胞计数的新诊断患者,有报道提示这部分患者 ART 后发生 IRIS (PCP-IRIS) 的比例为 4%~12.4%^[8-11]。除此之外,既往研究报道,念珠菌病相关 IRIS 发生率为 2.4%~11.3%,组织胞浆菌病相关 IRIS 发生率为 0.74 例/千人每年^[12-14]。TSM 是东南亚国家和我国南方地区 AIDS 患者重要 IFD,但迄今 TSM-IRIS 仅有个例报道,尚无流行病学统计数据^[15-17]。

二、IFD-IRIS 发生机制

当前,IFD-IRIS 发生机制仍不清楚,目前研究主要集中在 CD4⁺T 淋巴细胞快速恢复、T 细胞异常激活、大量促炎因子释放及真菌高负荷刺激。

一些研究认为,异常 T 细胞功能与 IRIS 发生相关,动物模型也证实 CM-IRIS 主要由分泌 IFN- γ 的 CD4⁺T 淋巴细胞诱导产生^[18-19]。CM-IRIS 小鼠模型中 CD4⁺T 淋巴细胞通过 CCL8-CCR5 轴上调 EphrinB3 蛋白和 Semaphorin 5A 基因触发孤束核神经元损伤和神经元断开,从而引起小鼠 CM-IRIS 相关肺功能障碍,提示 CD4⁺T 淋巴细胞特异性反应的潜在致病作用^[20]。

同时,IFD-IRIS 的炎症反应可能由 Th1 细胞释放的大量促炎因子所介导,在 IRIS 发生时可观察到大量炎症细胞因子增加。CM-IRIS 患者发生 IRIS 时脑脊液中出现强烈的 Th1 型 T 细胞反应,IFN- γ 、IL-6、TNF- α 水平均较基线显著升高^[21];在 CM-IRIS 小鼠模型中也观察到血清 TNF- α 和 IL-6 的浓度升高,肺组织中髓系细胞数量升高,且小鼠肺部浸润的辅助性 T 细胞多为 Th1 细胞,与人 CM-IRIS 的研究结果一致,提示 Th1 细胞的促炎反应在 CM-IRIS 中可能发挥重要致病作用^[22-24]。Tao 等^[25]报道 CM-IRIS 患者的认知障碍程度与脑脊液炎症相

关因子浓度呈显著负相关;Rammaert 等^[26]通过候选基因法和前瞻性匹对照研究寻找可能参与念珠菌 IRIS 的单核苷酸多态性,发现位于 IL-1B 基因 rs1143627 位点的 SNP 与念珠菌 IRIS 的发病显著相关。

除了机体免疫机制,IFD-IRIS 发生也可能与免疫重建时真菌负荷刺激机体过度炎症激活相关。与 CM-IRIS 相比,PCP-IRIS 相对少见,这可能是由于抗真菌治疗后 PCP 患者真菌载量能够迅速下降,在启动 ART 时剩余抗原量较低,难以激发强烈的免疫应答^[9]。

由上可见,IFD-IRIS 的发生是宿主和病原因素共同作用的结果,具体致病机制和过程仍需进一步深入研究。

三、IFD-IRIS 发生的危险因素

AIDS 合并 IFD 患者 ART 后是否发生 IRIS 与多种危险因素相关,目前研究主要集中于 ART 启动前的炎症反应水平和真菌负荷,以及 ART 前后免疫功能和 HIV 病毒载量的变化等。

首先,ART 启动前较低的炎症水平可能是 IFD-IRIS 的危险因素。Meya 等^[19]在体外实验中用隐球菌荚膜多糖刺激基线外周血单个核细胞,发现 CM-IRIS 患者 IL-2、IFN- γ 或 IL-17 的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞记忆亚群的表达频率均较未发生 IRIS 患者更低。同时有研究发现,CM-IRIS 患者 ART 前脑脊液白细胞、蛋白、CCR3、IFN- γ 等炎症因子水平较非 IRIS 患者更低,提示 ART 启动前脑脊液较低的炎症反应可能是 CM-IRIS 发生的危险因素^[21]。

其次,AIDS 合并 IFD 患者启动 ART 时真菌病原较高可能会增加 IFD-IRIS 发生风险。一些研究发现,若启动 ART 时真菌负荷仍较高,例如 ART 时脑脊液隐球菌负荷较高,新建立的免疫功能对尚未完全清除的真菌病原体发动攻击,会导致异常免疫应答,促进 IRIS 发生及疾病恶化,但若脑脊液隐球菌在 ART 启动前培养转阴,则可有效减少 CM-IRIS 的发生^[21, 27-28]。鉴于上述证据,有专家共识建议对 CM 患者 ART 启动时间延后至抗真菌治疗后 4~8 周^[29]。除了 CM,其他 IFD 研究也观察到过早启动 ART 可能增加 IRIS 发生风险^[9, 30]。然而,由于 ART 对重建患者免疫功能来说仍然至关重要,且大多数 IFD-IRIS 经过积极对症治疗不会增加不良事件发生率及病死率,因此,除 CM 外,对 AIDS 合并其他 IFD 患者均应积极考虑早期启动 ART^[31-33]。

第三,AIDS 患者基线时的重度免疫缺陷、HIV 高负荷及 ART 后快速免疫重建和 HIV 病毒载量下降,是 IFD-IRIS 发生的重要因素。在既往多个研究中,AIDS 患者 ART 前的重度免疫抑制 (低 CD4⁺T 淋巴细胞计数、低 CD4/CD8 比值) 及高 HIV 病毒载量均预示着更高的 IRIS 发生风险^[7, 13-14, 21, 28, 30]。同

时,ART 启动后短时间内淋巴细胞计数快速恢复及 HIV 病毒载量快速降低也与 IRIS 发生风险增加相关^[10-11,30]。有研究发现,使用整合酶抑制剂可增加 AIDS 患者发生 IRIS 的风险,这可能与它能快速降低 HIV 病毒载量、促进免疫重建相关^[30]。然而,也有研究发现含整合酶抑制剂的 ART 方案并不会增加 IRIS 发生率^[34]。还有研究提示,使用蛋白酶抑制剂能降低 AIDS 合并 PCP 患者发生 IRIS 的风险,这可能与蛋白酶抑制剂前期降低 HIV RNA 较为缓慢有关^[11]。

最后,除了上述因素,还有一些风险因素可能与 IFD-IRIS 有关,例如:年龄、性别、BMI、C 反应蛋白水平、血红蛋白水平及 D-二聚体水平等^[2,14,35]。尽管目前已有一些发病风险因素的研究,但仍缺乏系统深入探究,也缺乏明确预警指标和模型。

四、IFD-IRIS 临床特征

IFD-IRIS 临床症状常无明显特征性,也缺乏特异性指标,多与潜伏感染的出现或原有已控制真菌感染表现类似。IFD-IRIS 发生 IRIS 的时间和疾病相关,大多数在 ART 启动后数周至数月内^[14,36]。研究报道,CM-IRIS 发生的中位时间为 ART 后 32 d,AIDS 合并组织胞浆菌病患者发生 IRIS 的中位时间为 ART 开始后 11 d^[12,35]。

CM 主要累及中枢神经系统,引起相应一系列症状体征^[37]。据已有研究报道,CM-IRIS 常表现为头痛、发热、脑神经病变和意识改变等,影像学上可观察到幕上白质区病变,脑脊液压力升高,使用糖皮质激素治疗后颅内压降低,头痛症状迅速缓解,但其余指标异常可持续较长时间;脑脊液及外周血可观察到以 Th1 型应答为主的炎症风暴,IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 等细胞因子浓度增加^[38-39]。还有一些研究报道,CM-IRIS 引起小脑炎、乳头水肿和视野缺损,如累及肺部可表现为肺部结节加重和新发胸腔积液等^[40-41]。上述这些特点及指标有助于识别 CM-IRIS 的发生。

PCP 的特征性临床表现包括发热、咳嗽、进行性气促,若发生 IRIS,主要表现为呼吸困难、咳嗽和严重缺氧,甚至出现严重呼吸衰竭,影像学常表现为间质性肺炎样改变、斑片状或弥漫性磨玻璃影,或机化性肺炎表现,少数呈现支气管周围大片实变伴支气管管腔扩张,罕见病例死亡^[9,30,42-43]。Kojima 等^[44]首次报道了累及脾脏的 PCP-IRIS 病例,主要表现为发热、脾脏增大,未使用特殊治疗而预后良好。

TSM 常呈播散性,通过单核巨噬细胞累及多个系统,TSM-IRIS 常见表现有发热、皮疹、溃疡、关节肿痛和淋巴结肿大等^[15]。念珠菌病相关 IRIS 则常累及口腔、食管等消化系统^[13]。组织胞浆菌病相关 IRIS 较为罕见,有个例报道主要表现为发热、淋巴结肿大、肠梗阻等,迄今已报道 2 例重症患者^[12,45]。

在实验室指标方面,AIDS 患者发生 IFD-IRIS 时 CD4⁺T 细胞计数大多较基线明显增长,HIV RNA 较基线明显下降,同时,外周血多个炎症指标升高,但真菌病原学培养常为阴性^[16]。CM-IRIS 脑脊液中 1,3- β -D-葡聚糖浓度和血浆特定细胞因子谱系升高可帮助鉴别 CM-IRIS 与隐球菌病复发,一定程度上帮助诊断 CM-IRIS^[21,46]。

五、IFD-IRIS 治疗与预后

迄今为止,有关 AIDS 合并 IFD-IRIS 的治疗研究主要集中于小样本临床观察,缺乏大样本随机对照研究,国内外尚无统一治疗方案。目前临床治疗主要基于异常炎症反应激活发病机制,常以小剂量糖皮质激素抗炎及对症支持治疗为主,辅以免疫调节剂,同时继续 ART。患者若能及时诊治,病死率一般不增加。

有关糖皮质激素使用剂量及时长,国内外尚无定论。多数轻症患者症状可在使用激素后数周至数月内逐渐好转。对于真菌严重中枢神经系统感染或其它重症病例,多个报道显示使用激素冲击治疗可快速缓解^[10,43]。对于激素依赖或难治性患者,免疫调节剂例如沙利度胺和来那度胺等药物有望成为新疗法。来那度胺具有免疫调节作用,有研究提示能够帮助抑制脑内炎症,有效减轻 CM-IRIS 所导致的认知障碍^[47]。Tao 等^[25]报道了 2 例 CM-IRIS 引起认知功能障碍的病例,在使用来那度胺治疗后症状迅速缓解,认知功能也获得明显改善。胡志亮等^[48]报道了 1 例使用沙利度胺治疗 AIDS 合并糖皮质激素依赖性 CM-IRIS,加用沙利度胺后症状迅速改善。然而,由于上述药物可能引起深静脉血栓、肺栓塞、中性粒细胞减少等多种严重毒副作用,使用时需谨慎选择。尽管 ART 可能导致 IRIS,但其带来的免疫重建仍使患者获益,我国指南推荐在对症支持治疗缓解炎症的同时继续进行 ART,可改善患者预后^[4]。

AIDS 合并 IFD-IRIS 虽然增加患者住院次数、延长住院时间,但多数经过治疗后预后良好。根据文献搜索,尚无 PCP-IRIS、TSM-IRIS 和念珠菌病相关 IRIS 死亡病例报道,但 CM-IRIS、组织胞浆菌病相关 IRIS 有一定程度病死率,需要特别引起警惕^[12,45]。

六、结语

综上所述,IFD-IRIS 是 AIDS 患者 ART 后常见且重要的并发症,可使病情复杂化、经济负担加重、住院次数增加、住院时间延长,但由于其发病机制、预警指标和模型、诊疗策略方面尚有不少空白,使临床面临重大挑战。现有已发表的研究均主要针对 CM-IRIS,对其它 IFD-IRIS 认识有限,仍有诸多问题,今后需对其加强系统、深入研究,以提高对该病的认识,改善患者生存质量及预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: A reappraisal [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(1):101-107. DOI: 10.1086/595006.
- [2] Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, et al. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(3): 652-660. DOI: 10.1093/cid/ciz877.
- [3] 李云会, 黎奇, 白劲松, 等. HIV/AIDS 患者深部真菌感染状况及药敏研究[J]. 皮肤病与性病, 2018, 40(2):168-171. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1310.2018.02.006.
- [4] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2021 年版)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2):203-226. DOI: 10.12290/shyxxz.2022-0097.
- [5] Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis [J]. ISRN AIDS, 2013, 2013:471363. DOI: 10.1155/2013/471363.
- [6] Shi ZW, Chen Y, Ogoke KM, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: from clinical studies to animal experiments [J]. Microorganisms, 2022, 10(12):2419. DOI:10.3390/microorganisms 10122419.
- [7] Yan S, Chen L, Wu W, et al. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome associated with cryptococcal meningitis in China: A 5-year retrospective cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(4): 379.e11-4. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.11.011.
- [8] López-Sánchez C, Falcó V, Burgos J, et al. Epidemiology and long-term survival in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the HAART era: Experience in a university hospital and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(12): e681. DOI: 10.1097/MD.0000000000000681.
- [9] Roade Tato L, Burgos Cibrian J, Curran Fábregas A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2018, 36 (10): 621-626. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.11.002.
- [10] Shima N, Kokuzawa A, Saito K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and cytomegalovirus colitis in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Intern Med, 2022, 61(2): 245-248. DOI: 10.2169/internalmedicine.7176-21.
- [11] Kann G, Wetzstein N, Bielke H, et al. Risk factors for IRIS in HIV-associated pneumocystis-pneumonia following ART initiation [J]. J Infect, 2021, 83(3):347-353. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.06.027.
- [12] Melzani A, de Reynal de Saint Michel R, Ntab B, et al. Incidence and trends in immune reconstitution inflammatory syndrome associated with histoplasma capsulatum among people living with human immunodeficiency virus: A 20-year case series and literature review[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(4): 643-652. DOI: 10.1093/cid/ciz247.
- [13] Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Incidence and implications for mortality [J]. AIDS, 2012, 26(6): 721-730. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283511e91.
- [14] Thambuchetty N, Mehta K, Arumugam K, et al. The epidemiology of IRIS in Southern India: An observational cohort study[J]. J Int Assoc Provid AIDS Care, 2017, 16 (5): 475-480. DOI: 10.1177/2325957417702485.
- [15] Chaisuwannarak K, Chularojanamontri L, Junsuwan N, et al. Cutaneous manifestations and dermoscopic findings are important clues to the diagnosis of *Talaromyces marneffeii* in HIV patients with immune reconstitution inflammatory syndrome: A case report and literature review[J]. J Dermatol, 2022, 49(1): 168-172. DOI: 10.1111/1346-8138.16197.
- [16] Thanh NT, Vinh LD, Liem NT, et al. Clinical features of three patients with paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Talaromyces marneffeii* infection[J]. Med Mycol Case Rep, 2018, 19: 33-37. DOI: 10.1016/j.mmcr.2016.12.005.
- [17] Hall C, Hajjawi R, Barlow G, et al. *Penicillium marneffeii* presenting as an immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in a patient with advanced HIV[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: ber2012007555. DOI: 10.1136/ber-2012-007555.
- [18] Eschke M, Piehler D, Schulze B, et al. A novel experimental model of *Cryptococcus neoformans*-related immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) provides insights into pathogenesis [J]. Eur J Immunol, 2015, 45 (12): 3339-3350. DOI: 10.1002/eji.201545689.
- [19] Meya DB, Okurut S, Zziwa G, et al. HIV-associated cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome is associated with aberrant T cell function and increased cytokine responses [J]. J Fungi (Basel), 2019, 5(2):42. DOI: 10.3390/jof5020042.
- [20] Kawano T, Zhou J, Anwar S, et al. T cell infiltration into the brain triggers pulmonary dysfunction in murine *Cryptococcus*-associated IRIS[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):3831. DOI: 10.1038/s41467-023-39518-x.
- [21] Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. J Infect Dis, 2010, 202(6):962-970. DOI: 10.1086/655785.
- [22] Khaw YM, Aggarwal N, Barclay WE, et al. Th1-dependent cryptococcus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome model with brain damage[J]. Front Immunol, 2020, 11: 529219. DOI: 10.3389/fimmu.2020.529219.
- [23] Tan DB, Yong YK, Tan HY, et al. Immunological profiles of immune restoration disease presenting as mycobacterial lymphadenitis and cryptococcal meningitis[J]. HIV Med, 2008, 9 (5):307-316. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00565.x.
- [24] Meya DB, Manabe YC, Boulware DR, et al. The immunopathogenesis

- of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: Understanding aconundrum [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(1): 10-22. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000224.
- [25] Tao R, Peng X, Liu X, et al. Lenalidomide improves cognitive function and reduces immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-related cryptococcal meningitis[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2891-2899. DOI: 10.2147/JIR.S353463.
- [26] Rammaert B, Bochud PY, Brunel AS, et al. A functional polymorphism in *il-1b* is associated with immune reconstitution inflammatory syndrome of chronic disseminated candidiasis[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10(3):ofad078. DOI: 10.1093/ofid/ofad078.
- [27] Jarvis JN, Harrison TS. Understanding causal pathways in cryptococcal meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(3): 344-346. DOI: 10.1093/infdis/jiy448.
- [28] Chang CC, Dorasamy AA, Gosnell BI, et al. Clinical and mycological predictors of cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *AIDS*, 2013, 27(13):2089-2099. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283614a8d.
- [29] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.05.003.
- [30] Chen KH, Liu WD, Sun HY, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in people living with hiv who presented with interstitial pneumonitis: An emerging challenge in the era of rapid initiation of antiretroviral therapy[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(2):e0498522. DOI: 10.1128/spectrum.04985-22.
- [31] Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 808-822. DOI: 10.1056/NEJMoa1507198.
- [32] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 795-807. DOI: 10.1056/NEJMoa1506816.
- [33] Qin Y, Zhou Y, Liu S, 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.
- [34] Kim J, Nam HJ, Kang SJ, et al. Integrase strand transfer inhibitor treatment does not increase the incidence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected Koreans[J]. *HIV Med*, 2021, 22(8): 705-714. DOI: 10.1111/hiv.13117.
- [35] Han X, Liu H, Wang Y, et al. A nomogram for predicting paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome associated with cryptococcal meningitis among HIV-infected individuals in China[J]. *AIDS Res Ther*, 2022, 19(1):20. DOI: 10.1186/s12981-022-00444-5.
- [36] Mok HP, Hart E, Venkatesan P. Early development of immune reconstitution inflammatory syndrome related to pneumocystis pneumonia after antiretroviral therapy[J]. *Int J STD AIDS*, 2014, 25(5): 373-377. DOI: 10.1177/0956462413506888.
- [37] Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: An updated analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(8): 873-881. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
- [38] Wiesner DL, Boulware DR. Cryptococcus - related immune reconstitution inflammatory syndrome (iris): Pathogenesis and its clinical implications[J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2011, 5(4): 252-261. DOI: 10.1007/s12281-011-0064-8.
- [39] Wu G, Guo X, Wang Y, et al. Clinical and radiographic features of cryptococcal neoformans meningitis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9948. DOI: 10.1038/s41598-020-67031-4.
- [40] Hu Z, Xu C, Liu D, et al. Pulmonary cryptococcal immune reconstitution syndrome in a person living with HIV: A case report [J]. *Int J STD AIDS*, 2020, 31 (3): 280-284. DOI: 10.1177/0956462419893545.
- [41] Hogan D, Bishburg E, Suryadevara M. Cerebellitis associated with cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. *IDCases*, 2023, 33:e01790. DOI: 10.1016/j.ider.2023.e01790.
- [42] Gopal R, Rapaka RR, Kolls JK. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(143):160042. DOI: 10.1183/16000617.0042-2016.
- [43] Gorospe L, Rodríguez-Navarro CQ, Arrieta P. *Pneumocystis jirovecii*-immune reconstitution inflammatory syndrome manifesting as organizing pneumonia on CT [J]. *Arch Bronconeumol*, 2022, 58 (12): 829. DOI: 10.1016/j.arbres.2022.06.007.
- [44] Kojima H, Tanaka M, Imamura A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in splenic *Pneumocystis jirovecii* infection: A case report[J]. *IDCases*, 2023, 31:e01729. DOI: 10.1016/j.ider.2023.e01729.
- [45] Manion M, Boulougoura A, Naqvi N, et al. Polyfunctional antigen specific CD4⁺ T cell responses in patients with human immunodeficiency virus/AIDS and histoplasmosis immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76 (3):531-534. DOI: 10.1093/cid/ciac514.
- [46] Rhein J, Bahr NC, Morawski BM, et al. Detection of high cerebrospinal fluid levels of (1 \rightarrow 3)- β -d-glucan in cryptococcal meningitis[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2014, 1 (3):ofu105. DOI: 10.1093/ofid/ofu105.
- [47] Tao R, Peng X, Liu X, et al. Outcome of lenalidomide treatment for cognitive impairment caused by immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with HIV-related cryptococcal meningitis[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:5327-5336. DOI: 10.2147/JIR.S374333.
- [48] 胡志亮, 陈伟, 陈亚玲, 等. 沙利度胺治疗艾滋病合并糖皮质激素依赖性隐球菌免疫重建炎症综合征一例[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(7): 438-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.07.011.