

造血干细胞移植后侵袭性真菌病 中国专家共识(2023年版)

中国医药教育学会真菌病专业委员会 中华医学会血液学分会

通信作者:黄晓军,北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044, Email:huangxiaojun@bjmu.edu.cn;吴德沛,苏州大学附属第一医院血液科,国家血液系统疾病临床医学研究中心,苏州 215006, Email:drwudepei@163.com;张晓辉,北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044, Email:zhangxh100@sina.com
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.02.002

Chinese expert consensus for invasive fungal disease in patients after hematopoietic stem cell transplantation(2023)

Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association; Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Huang Xiaojun, Department of Hematology, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email:huangxiaojun@bjmu.edu.cn; Wu Depei, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Suzhou 215006, China, Email: drwudepei@163.com; Zhang Xiaohui, Department of Hematology, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email: zhangxh100@sina.com

造血干细胞移植(HSCT)是治疗血液系统疾病的有效手段。侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是HSCT后的重要并发症。近年来IFD诊断方法的改进,抗真菌药物种类的进一步丰富,真菌药敏试验及抗真菌药物浓度监测的使用,进一步优化了IFD患者的诊治策略。基于中国HSCT患者IFD的流行病学数据、HSCT人群特点、中国专家IFD诊治经验以及IFD诊治进展^[1-7],中国医药教育学会真菌病专业委员会联合中华医学会血液学分会组织国内相关领域专家制定了本共识,旨在为HSCT患者IFD的防治提供合理临床路径。

一、HSCT患者IFD流行病学特征

(一)HSCT患者IFD的发生率和死亡率

由于移植后免疫重建耗时较长以及免疫抑制药物的使用,HSCT患者IFD的发生率较高。IFD(确诊/临床诊断)多发生于HSCT后6个月内,发生率为3.4%~7.7%,在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)中的发生率为7.8%~13.1%,在自体造血干细胞移植(auto-HSCT)中的发生率为1.2%~4.0%^[8-13]。确诊/临床诊断IFD的HSCT患者移植后1年死亡率为18.0%~65.3%,显著高于未发生IFD的患者;allo-HSCT后并发IFD患者的1年死亡率达36.0%~72.0%^[8-11]。

(二)HSCT患者IFD的常见病原体分布

HSCT后IFD最常见的病原体是曲霉(*Aspergillus*),在所有IFD患者中占50.7%~88.0%;其次是

念珠菌(*Candida*),占 27.5%~39.0%;另外,HSCT 后 IFD 的病原体还包括毛霉目真菌(*Mucorales*)、镰刀霉(*Fusarium*)、尖端赛多孢菌(*Scedosporium apiospermum*)、耶氏肺孢子菌(*Pneumocystis Jirovecii*)和隐球菌(*Cryptococcus*)等^[8,10,12,14]。

(三)HSCT 患者发生 IFD 的危险因素

HSCT 患者发生 IFD 的危险因素包括:①患者因素:高龄、原发病活动期、移植前 IFD 病史、合并糖尿病;②供者因素:人类白细胞抗原(HLA)不合、遗传易感性(如供/患者 TLR4、PTX3、Dectin-1 基因多态性)^[15];③移植相关因素:粒细胞缺乏、重度急性移植物抗宿主病(GVHD)、慢性 GVHD、巨细胞病毒感染、糖皮质激素的使用等^[8-9,11-12]。

二、HSCT 患者 IFD 的预防性治疗

(一)初级预防性治疗

初级预防性治疗是指具有 IFD 高危因素患者出现感染症状前预先应用抗真菌药物防止 IFD 发生^[16]。预防性治疗能显著降低 IFD 发生率^[9,17-18]。可选择药物包括三唑类、棘白菌素类和两性霉素 B。

推荐:拟行 allo-HSCT 的患者接受抗 IFD 初级预防,预防治疗与移植前预处理同时开始,至少持续至移植后 3 个月,合并急性或慢性 GVHD 或接受免疫抑制治疗时,疗程应延长至 GVHD 临床症状控制且免疫抑制剂减停为止。

推荐:以氟康唑作为真菌感染低风险患者(IFD 发生率低于 5%)植入前预防用药;以泊沙康唑、伏立康唑作为 IFD 发生风险较高人群的植入前预防用药^[19-21];将棘白菌素类作为三唑类药物禁忌证患者的预防性抗真菌用药^[22-24]。

推荐:植入后,allo-HSCT 合并急性或慢性 GVHD 及接受免疫抑制药物治疗时继续使用抗真菌药物以预防 IFD。泊沙康唑可作为 allo-HSCT 植入后合并急性或慢性 GVHD 患者的 IFD 初级预防治疗药物^[25]。泊沙康唑在预防 GVHD 患者侵袭性曲霉病和降低与 IFD 相关的死亡率较氟康唑具有显著优势,伏立康唑可作为植入后 GVHD 患者 IFD 初级预防的备选方案^[20-21]。棘白菌素类可作为患者 IFD 预防的选择之一。

(二)再次预防性治疗

再次预防性治疗是指对于既往有确诊或临床诊断 IFD 病史的患者,在 IFD 达到完全或部分缓解后接受 HSCT 时给予抗真菌药物以防止 IFD 再次发生。推荐:使用有效抗 IFD 治疗药物用于 allo-HSCT 患者再次预防,至少持续至移植后 3 个月。若患者合

并 GVHD 接受免疫抑制药物治疗,则疗程应延长至 GVHD 临床症状控制且免疫抑制剂减停为止^[26]。

IFD 病史曾被视为 HSCT 禁忌证。随着 IFD 早期诊断、新型治疗药物等进展,IFD 病史不再是 HSCT 的绝对禁忌证。但由于既往 IFD 病史可使 HSCT 后 IFD 的复发风险及 HSCT 后死亡率显著增加,在 HSCT 前合理评估适宜患者及 HSCT 时机具有重要意义,但目前还缺乏相应的评估体系。评估参数应包括患者原发病的状态及治疗计划、IFD 的疗效、HSCT 相关风险、实施再次预防性治疗策略的可行性及有效性等。

对肺部霉菌病(IMD)患者,在患者治疗 4 周以上并证实疗效的基础上,接受 HSCT 是可行的。但应综合评估原发病的风险及 IMD 复发的风险。部分患者可在 HSCT 前实施手术治疗,适用于非播散性 IMD、血液病缓解或稳定状态、体能状态及共存病可耐受手术、经充分治疗仍持续存在的孤立性病灶、有间断咯血等症状。念珠菌病(包括播散性念珠菌病)在有效治疗及合理再次预防情况下,复发风险极低,不应作为 HSCT 禁忌证。隐球菌病经过充分治疗,血清隐球菌抗原转阴或显著下降后,再次预防性治疗情况下复发风险较低,HSCT 相对安全。

建议:具有 IFD 病史患者,对移植适应证及移植时机进行个性化评估。建议至少治疗 4 周以上,并证实 IFD 获得改善(包括临床症状、影像学、生物标记)。如原发病许可,尽可能在移植前争取更长的抗真菌治疗时间。

三、预防性治疗后突破性 IFD 的处理

(一)定义

突破性 IFD 定义为在应用抗真菌药物治疗期间,初级或再次预防 7 d 后至预防性治疗停止 7 d 内发生的任何 IFD,包括抗真菌药活性范围之外真菌感染^[27-28]。

(二)发生率和致病菌分布

allo-HSCT 患者接受真菌初级或再次预防后突破性 IFD 的发生率为 0.4%~3.6%^[16,28]。主要致病菌为曲霉,其次为念珠菌、毛霉等。根据预防性抗真菌药的种类、当地真菌流行病特征以及患者特征的不同,发生率及致病菌分布有一定差异。

(三)诊断流程

预防治疗后尤其是广谱抗真菌药预防后突破性 IFD 诊疗流程需结合患者 IFD 危险因素、预防用药、IFD 突破临床特征等进行处理^[28]。

建议:寻找突破性 IFD 发生的可能原因,除外因

预防药物无效的真菌病原体二次感染、耐药真菌的感染、中心静脉置管的定植菌感染、预防药物未达到有效浓度等原因^[27]。

建议:在治疗性药物浓度检测(TDM)可及的情况下对患者体内唑类药物血药浓度进行监测。

建议:积极进行病原学诊断,包括培养、镜检等;广谱抗真菌药物预防(覆盖曲霉)条件下半乳甘露聚糖(GM)试验敏感性和阴性预测价值降低,此时肺泡灌洗液 GM 试验仍具有临床意义。建议原则上可行支气管镜检查(48~72 h 内)和(或)CT 引导下的病变组织活检以推动特异性诊断。PCR、微生物宏基因组二代测序(mNGS)可为诊断提供一定参考信息。

(四)治疗原则

积极寻找突破性 IFD 的原因和诊断流程是正确治疗的基石。建议:因药物浓度不足所致,提高至有效浓度;排除药物浓度不足因素的患者,建议更换抗真菌药种类;对明确菌种的患者,可参考体外药敏试验选择抗真菌药物种类。

建议:综合考量感染进展速度、严重程度以及本地 IFD 流行病学,应用个体化治疗。病情危重的患者应尽快启动治疗。初始治疗时,依据患者预防用药种类、突破性 IFD 的可能致病菌选择广谱、强效的抗真菌治疗方案,且尽可能选择与预防药物不同类别的抗真菌药物。积极获得病原学结果,根据真菌检测及药敏结果,综合选择治疗药物;为避免交叉耐药的存在,也应尽量选择不同类别的抗真菌药物。

抗真菌药物治疗基础上,辅助手段包括减少潜在的免疫抑制药物用量、G-CSF 应用、手术治疗。

四、HSCT 患者 IFD 的目标治疗

IFD 目标治疗是指患者达到临床诊断或确诊 IFD 标准而进行抗真菌治疗。感染病原菌较明确,可依据真菌种类、药物抗菌谱及患者具体病情选择用药。可选择的药物包括三唑类、棘白菌素类、两性霉素 B。

(一)侵袭性曲霉病

1. 侵袭性肺曲霉病(IPA):随机对照试验表明,相比于其他抗真菌药物,伏立康唑对于侵袭性曲霉病反应率更高,可显著降低死亡率;另有三期临床试验表明,艾沙康唑与伏立康唑疗效相似但安全性和耐受性可能更佳^[29-30]。推荐:伏立康唑、艾沙康唑、泊沙康唑作为确诊/临床诊断侵袭性曲霉病的一线用药^[31]。建议:以两性霉素 B、棘白菌素类作为有三唑类药物禁忌证患者的替代用药^[32],具体疗程根

据临床感染严重程度、相关症状和体征恢复速度、影像学结果、GVHD、免疫抑制状态等情况决定^[1]。对于单药治疗失败或无法耐受、多部位感染或耐药真菌感染的高危病例,建议采用两种药物联合治疗。机制不同的抗真菌药物联合可能对高危侵袭性曲霉病更有效,如棘白菌素类药物联合伏立康唑或脂质体两性霉素可能进一步提高治疗反应,对临床诊断 IPA 患者有可能提高生存率^[33-34]。

对于以下患者可实施手术治疗:非播散性 IPA、血液病缓解或稳定状态、体能状态及共存病可耐受手术、经充分治疗仍持续存在的孤立性病灶、有间断咯血等症状。

2. 肺外侵袭性曲霉病:肺外常见部位主要包括中枢神经系统及鼻窦、骨、心脏(心内膜炎、心包炎、心肌炎)、眼睛(眼内炎、角膜炎)、皮肤及软组织等。

中枢神经系统曲霉感染的死亡率极高,推荐患者转诊神经外科治疗(开颅脓肿切除术、脓肿引流术、脑室分流术等)^[35-36]。同时,与其他抗真菌药物相比,伏立康唑更容易透过血脑屏障,对中枢神经系统曲霉感染的反应率达 35%^[35],推荐将伏立康唑、艾沙康唑作为 allo-HSCT 后中枢神经系统曲霉感染的首选药物治疗方案。建议有三唑类药物禁忌证的患者选用两性霉素 B 治疗^[37]。

对于鼻窦曲霉感染的患者,推荐转诊耳鼻喉科治疗(切开引流术、脓肿引流术等)及使用局部抗真菌药治疗^[31]。根据既往临床证据,推荐将伏立康唑和两性霉素 B 作为鼻窦曲霉病的药物治疗方案^[30,32]。

(二)侵袭性念珠菌病

推荐:棘白菌素类作为侵袭性念珠菌病的首选药物^[38-39]。非危重症和无唑类暴露患者也可选择唑类^[6]。患者不能耐受或无法获得上述抗真菌药物或耐药者,也可使用两性霉素 B^[40-41]。如病情稳定且血培养转阴患者、为敏感菌株感染,可选择三唑类进行降阶梯治疗。若有明确的真菌种属鉴定结果,应以药敏试验指导治疗^[6]。

念珠菌血症不伴有粒细胞缺乏患者中,若初始治疗病情稳定、血培养转阴 5~7 d 后(初始治疗 10 d 以上),可改用静脉或口服唑类药物治疗,危重症等免疫力极度低下患者,初始治疗疗程相应延长。念珠菌血症合并粒细胞缺乏、且没有播散性病灶患者,应血培养转阴后至少再治疗 2 周,且感染征象消失、粒细胞缺乏恢复。

建议对确诊侵袭性念珠菌病患者尽早拔除中心静脉导管^[38,42]。若因病情无法及时拔管,应考虑

应用棘白菌素或脂质体两性霉素 B, 因其对念珠菌生物膜治疗活性较好^[43-44]。

(三) 耶氏肺孢子菌肺炎治疗

推荐: ①复方磺胺甲噁唑(SMZ)/甲氧苄啶(TMP); ②氨苯砜联合 TMP; ③克林霉素联合伯氨喹; ④阿托伐喹。疗程推荐 21 d。

对于危重患者, 可根据病情选择联用糖皮质激素。

(四) 毛霉病治疗

推荐: 在移植患者体能及病情可耐受的情况下尽量手术治疗。

毛霉病的一线药物为两性霉素 B, 二线药物包括泊沙康唑和艾沙康唑。

五、HSCT 后抗真菌药物的监测管理

(一) 抗真菌药物的 TDM

抗真菌领域中, TDM 通常用于具有非线性药代动力学性质且药物相互作用较多的三唑类药物。临床极少出现需对氟康唑行 TDM 的情况(例如行血液透析的重病患者), 故对氟康唑行 TDM 的推荐缺乏足够证据。此外, 目前尚缺乏证据支持对多烯类或棘白菌素类药物行 TDM。适用 TDM 的三唑类药物包括伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑等, 此类药物治疗窗窄、个体差异大, 且血药浓度与疗效和毒性均有相关性, 因此推荐在预防或治疗失败时可行 TDM 寻找是否存在药物浓度不足, 在出现器官损伤时可行 TDM 以明确药物浓度是否过高。

(二) 合理应用 TDM 管理抗真菌药物和免疫抑制剂的相互作用

三唑类抗真菌药(泊沙康唑、伏立康唑、氟康唑、伊曲康唑等)在体内代谢主要以其环上的氮原子与细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)酶系统的血红素铁结合, 从而抑制肝内 CYP 酶系活性, 其中以 CYP3A4 为主要抑制对象。CYP3A4 既是三唑类抗真菌药物的共同代谢酶, 也是免疫抑制剂代谢

的重要代谢酶, 这使得三唑类药物在 HSCT 患者中应用时需考量与免疫抑制剂间的药物相互作用问题。棘白菌素类药物如卡泊芬净、米卡芬净等与 P450 系统中的任意代谢酶关联均较小, 但其血药浓度受环孢素 A 影响, 并对他克莫司的血药浓度有潜在影响。抗真菌药物相关肝代谢酶及抗真菌药物与免疫抑制剂相互作用见表 1。

(执笔: 王昱、孙于谦、张曦、姜尔烈、罗依、唐晓文)

参与共识制定和讨论的专家(按姓氏汉语拼音排序): 陈静(上海儿童医学中心); 陈良安(解放军总医院); 陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院); 陈协群(西北大学血液学研究所/西北大学附属医院); 陈心传(四川大学华西医院); 程翼飞(北京大学人民医院); 崔丽娟(宁夏总医院); 段明辉(北京协和医院); 付海霞(北京大学人民医院); 符粤文(河南省肿瘤医院); 高峰(华北理工大学附属医院); 高素君(吉林大学第一医院); 郭梅(解放军总医院第五医学中心); 侯明(山东大学齐鲁医院); 胡炯(上海交通大学附属瑞金医院); 胡亮钉(军事医学科学院附属医院第五医学中心); 黄河(浙江大学医学院附属第一医院); 黄晓兵(四川省人民医院); 黄晓军(北京大学人民医院); 江明(新疆医大附属第一医院); 姜尔烈(中国医学科学院血液病医院); 姜杰玲(上海市交通大学医学院附属瑞金医院); 姜中兴(郑州大学第一医院); 金华(南方医科大学南方医院); 赖永榕(广西医科大学附属第一医院); 李春富(南方医科大学南方医院); 李菲(南昌大学附属第一医院); 李丽敏(南方科技大学医院); 李乃农(福建医科大学附属协和医院); 李若瑜(北京大学真菌与真菌病研究中心); 李文倩(青海省人民医院); 李昕(中南大学湘雅三医院); 李渊(北京大学第一医院); 刘传方(山东大学齐鲁医院); 刘代红(解放军总医院第一医学中心); 刘利(空军军医大学第二附属医院); 刘林(重庆医科大学附属第一医院); 刘启发(南方医科大学南方医院); 刘卓刚(中国医科大学附属盛京医院); 卢岳(河北燕达医院陆道培血液肿瘤中心); 罗依(浙江大学医学院附属第一医院); 吕奔(中南大学湘雅三院); 马梁明(山西医科大学白求恩医院); 马亮亮(大连医科大学附属第一医院); 倪语星(上海交通大学附属瑞金医院); 农卫霞(新疆医科大学石河子医院); 邱海波(东南大学附属中大医院); 宋献民(上海市第一人民医院); 孙于谦(北京大学人民医院); 孙自敏(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院); 唐晓文(苏州大学附属第一医院); 万鼎铭(郑州大学第一附属医院); 王峰蓉(北京大学人民医院); 王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所); 王三斌(云南军区总医院); 王荧(苏州大学附属第一医院); 王昱(北京大学人民医院); 王志国(哈尔滨市第一医

表 1 抗真菌药物相关肝代谢酶及免疫抑制剂相互作用

抗真菌药	P450 酶代谢相关性	与免疫抑制剂相互作用
泊沙康唑	CYP3A4(强效)	与他克莫司合用可增加泊沙康唑的峰值浓度(C _{max})和药时曲线下面积(AUC); 与环孢素 A 合用可提升环孢素 A 的血药浓度; 禁止与西罗莫司合用; 禁止与匹莫齐特、奎尼丁合用
伏立康唑	CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19	与环孢素 A 合用可增敏伏立康唑, 并提升环孢素 A 血药浓度
氟康唑	CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19	与环孢素 A 合用可明显增高环孢素 A 的血药浓度
伊曲康唑	CYP3A4, CYP3A5, P-gp	与环孢素 A 合用可增强伊曲康唑效果; 与他克莫司合用可提升他克莫司浓度; 环孢素 A 与他克莫司的应用是否潜在提升伊曲康唑的浓度尚有争议
艾沙康唑	CYP3A4	与他克莫司合用时无需减量他克莫司, 但需对他克莫司行 TDM 以指导其剂量调整
卡泊芬净	几乎不通过 P450 酶系代谢	与环孢素 A 合用, 卡泊芬净的 AUC 增加约 35%; 与他克莫司合用, 可使他克莫司 12 h 血药浓度下降 26%, 但卡泊芬净浓度不受他克莫司的影响

院哈尔滨血液病肿瘤研究所);吴秉毅(南方医科大学珠江医院);吴德沛(苏州大学附属第一医院);夏凌辉(华中科技大学同济医学院附属协和医院);徐开林(徐州医科大学附属医院);徐雅靖(中南大学湘雅医院);许多荣(中山大学附属第一医院);许兰平(北京大学人民医院);宣丽(南方医科大学南方医院);薛武军(西安交通大学移植研究所);杨建民(海军军医大学附属长海医院);杨婷(福建医科大学附属协和医院);叶宝东(浙江中医药大学附属第一医院);袁海龙(新疆医科大学第一附属医院);张建华(山西医科大学第二医院);张梅(西安交通大学第一附属医院);张曦(陆军军医大学第二附属医院);张晓辉(北京大学人民医院);张义成(华中科技大学同济医学院附属同济医院);朱小玉(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)

秘书组(按姓氏汉语拼音排序):曹易耕(中国医学科学院血液病医院);崇杉(北京大学人民医院);刘竞(北京大学人民医院);马云菊(苏州大学附属第一医院);王颂(北京大学人民医院);王筱琪(陆军军医大学附属新桥医院);吴治君(北京大学人民医院);吴一波(浙江大学附属第一医院);朱丹苹(北京大学人民医院)

参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 754-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624.
- [2] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6): 1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
- [3] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535. DOI:10.1086/596757.
- [4] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): 1-50. DOI:10.1093/cid/civ933.
- [5] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): 1-60. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
- [6] Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Haematologica, 2017, 102(3): 433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.
- [7] Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(12): 3221-3230. DOI: 10.1093/jac/dky286.
- [8] Sun Y, Meng F, Han M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(6): 1117-1126. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.018.
- [9] Girmenia C, Raiola A M, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(6): 872-880. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.004.
- [10] Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(8): 1091-1100. DOI: 10.1086/651263.
- [11] Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study-Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(9): 1161-1170. DOI: 10.1086/522189.
- [12] Garcia-vidal C, Upton A, Kirby KA, et al. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(8): 1041-1150. DOI: 10.1086/591969.
- [13] Valentine JC, Morrissey CO, Tacey MA, et al. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005 - 2016[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 274. DOI: 10.1186/s12879-019-3901-y.
- [14] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America[J]. Crit Rev Microbiol, 2010, 36(1): 1-53. DOI: 10.3109/10408410903241444.
- [15] Zhao C, Zhao XS, Xu LP, et al. Recipient and donor PTX3 rs2305619 polymorphisms increase the susceptibility to invasive fungal disease following haploidentical stem cell transplantation: a prospective study[J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 292. DOI: 10.1186/s12879-022-07298-2.
- [16] Gao L, Sun Y, Meng F, et al. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study[J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 97. DOI: 10.1186/s13045-016-0305-y.
- [17] Girmenia C, Barosi G, Aversa F, et al. Prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: results of a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(8): 1226-1236. DOI: 10.1086/605665.
- [18] Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(8): 1080-1088. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.02.018.
- [19] Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Blood, 2010, 116(24): 5111-5118. DOI: 10.1182/blood-2010-02-268151.
- [20] Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2011,

- 155(3): 318-327. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08838.x.
- [21] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(4): 348-359. DOI: 10.1056/NEJMoa061094.
- [22] Van burik JAH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(10): 1407-1416. DOI: 10.1086/422312.
- [23] Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A, et al. Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(4): 29-38. DOI: 10.1086/505969.
- [24] Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(10): 764-771. DOI: 10.1056/nejm199903113401004.
- [25] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(4): 335-347. DOI: 10.1056/NEJMoa061098.
- [26] Dadwal SS, Hohl TM, Fisher CE, et al. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 2: Management and Prevention of Aspergillosis in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(3): 201-211. DOI: 10.1016/j.jtct.2020.10.003.
- [27] Girmenia C, Busca A, Candoni A, et al. Breakthrough invasive fungal diseases in acute myeloid leukemia patients receiving mould active triazole primary prophylaxis after intensive chemotherapy: An Italian consensus agreement on definitions and management [J]. *Med Mycol*, 2019, 57: 127-137. DOI: 10.1093/mmy/myy091.
- [28] Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough invasive mold infections in the hematology patient: current concepts and future directions [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(10): 1621-1630. DOI: 10.1093/cid/ciy473.
- [29] Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10020): 760-769. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)01159-9.
- [30] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(6): 408-415. DOI: 10.1056/NEJMoa020191.
- [31] Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdaglı S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID- ECMM- ERS guideline [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24: 1-38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
- [32] Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial) [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(10): 1289-1297. DOI: 10.1086/514341.
- [33] Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, et al. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review [J]. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(2): 76-81. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.10.004.
- [34] Candoni A, Caira M, Cesaro S, et al. Multicentre surveillance study on feasibility, safety and efficacy of antifungal combination therapy for proven or probable invasive fungal diseases in haematological patients: the SEIFEM real-life combo study [J]. *Mycoses*, 2014, 57(6): 342-350. DOI: 10.1111/myc.12161.
- [35] Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment [J]. *Blood*, 2005, 106(8): 2641-2645. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0733.
- [36] Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Muhammed M, et al. Central nervous system aspergillosis: a series of 14 cases from a general hospital and review of 123 cases from the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(6): 328-336. DOI: 10.1097/MD.0b013e318274cd77.
- [37] Clemons KV, Espiritu M, Parmar R, et al. Comparative efficacies of conventional amphotericin b, liposomal amphotericin B (AmBisome), caspofungin, micafungin, and voriconazole alone and in combination against experimental murine central nervous system aspergillosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(12): 4867-4875. DOI: 10.1128/aac.49.12.4867-4875.2005.
- [38] Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(8): 1110-1122. DOI: 10.1093/cid/cis021.
- [39] Glöckner A. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis with anidulafungin, caspofungin and micafungin: review of the literature [J]. *Eur J Med Res*, 2011, 16(4): 167-179. DOI: 10.1186/2047-783x-16-4-167.
- [40] Kuse ER, Chetchotisakd P, Da cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial [J]. *Lancet*, 2007, 369(9572): 1519-1527. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60605-9.
- [41] Cornely OA, Marty FM, Stucker F, et al. Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease [J]. *Mycoses*, 2011, 54(6): 838-847. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2011.02045.x.
- [42] Garnacho-montero J, Díaz-martín A, García-cabrera E, et al. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(1): 206-213. DOI: 10.1093/jac/dks347.
- [43] Kucharíková S, Sharma N, Spriet I, et al. Activities of systemically administered echinocandins against in vivo mature *Candida albicans* biofilms developed in a rat subcutaneous model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(5): 2365-2368. DOI: 10.1128/aac.02288-12.
- [44] Shuford JA, Rouse MS, Piper KE, et al. Evaluation of caspofungin and amphotericin B deoxycholate against *Candida albicans* biofilms in an experimental intravascular catheter infection model [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(5): 710-713. DOI: 10.1086/506452.

(收稿日期: 2022-12-28)

(本文编辑: 徐茂强)