

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)

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

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 北京市造血干细胞移植重点实验室 血液系统疾病国家临床医学研究中心 100044, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

【提要】 中国侵袭性真菌感染工作组在 2005 年首次制定了血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病(IFD)的诊断标准及治疗原则,并先后经历多次修订。近年来,血液肿瘤领域出现了很多新治疗手段(如靶向治疗等),使得 IFD 的高危人群、IFD 的流行病学、IFD 诊治策略都发生了一些变化;同时 IFD 的诊断方法累积了更多的临床研究数据。基于这些变化,中国侵袭性真菌感染工作组经反复讨论,参照欧洲癌症研究和治疗组织-感染性疾病协作组(EORTC-IDG)和美国真菌病研究组(MSG)标准、美国抗感染学会(IDSA)指南及欧洲白血病抗感染委员会(ECIL)指南对我国原有 IFD 的诊断标准与治疗原则进行了再次修订。本版诊治原则对流行病学部分进行了相应修订;诊断体系上保留了确诊、临床诊断、拟诊及未确定的诊断分层;治疗方面则仍按预防治疗、经验治疗、诊断驱动治疗及目标治疗的策略进行修订;新增体外药敏试验、治疗性药物浓度监测相关内容。

【关键词】 侵袭性真菌病; 诊断; 治疗; 血液病; 肿瘤

The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the 6th revision)

Chinese Association Hematologists, Chinese Invasive Fungal Infection Working Group

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

【Summary】 The Chinese Invasive Fungal Infection Working Group published the first edition of guidelines for the diagnosis and treatment of IFD in patients with hematological disorders and cancers in 2005, and has been revised several editions thereafter. Recently, new treatments such as targeted therapy have emerged in the field of hematological cancers. These advances are modifying the definition of high-risk IFD, the epidemiology of IFD, and the strategies in IFD diagnosis and treatment. Meanwhile, diagnostic methods of IFD were evaluated in a lot of clinical studies. Therefore, the Chinese Working Group of Invasive Fungal Infections issued the latest Chinese guideline, based on Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG) and the American Mycoses Study Group (MSG) standards, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines and the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) guidelines. The IFD is still classified as Proven, Probable, Possible and Undefined; the management strategies include prophylaxis, empirical antifungal therapy, diagnostic-driven antifungal therapy and targeted anti-fungal therapy. The major revisions include the epidemiology of

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624

收稿日期 2020-06-27 本文编辑 刘雪松

引用本文: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.



IFD, in vitro susceptibility tests of anti-fungal drugs, and therapeutic drug concentration monitoring.
【Key words】 Invasive fungal disease; Diagnosis; Treatment; Hematological diseases; Cancers

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)系指真菌侵入人体,在组织、器官或血液中生长、繁殖,并导致炎症反应及组织损伤的感染性疾病。中国侵袭性真菌感染工作组在 2005 年首次制定了血液病/恶性肿瘤患者 IFD 的诊断标准及治疗原则,并先后经历多次修订。自 2017 年第五次修订以来,血液肿瘤领域出现了很多新治疗手段(如靶向治疗等),同时 IFD 诊断方法累积了更多的临床研究数据,这些方面对 IFD 的高危人群、IFD 的流行病学、IFD 诊治策略都带来了一些变化。基于这些变化,中国侵袭性真菌感染工作组经反复讨论,参照欧洲癌症研究和治疗组织-感染性疾病协作组(EORTC-IDG)和美国真菌病研究组(MSG)标准^[1]、美国抗感染学会(IDSA)指南^[2-4]及欧洲白血病抗感染委员会(ECIL)^[5-6]指南对我国原有 IFD 的诊断标准与治疗原则进行了再次修订^[7]。本版诊治原则流行病学部分进行了相应修订;诊断体系上保留了确诊(proven)、临床诊断(probable)及拟诊(possible)、未确定(undefined)的诊断分层;治疗方面则仍按预防治疗(antifungal prophylaxis)、经验治疗(empirical antifungal therapy)、诊断驱动治疗(diagnostic-driven antifungal therapy)及目标治疗(targeted antifungal therapy)的策略进行修订;新增体外药敏试验、治疗性药物浓度监测相关内容。

流行病学

一、血液病/恶性肿瘤患者 IFD 流行病学特征

国内前瞻性、多中心流行病学研究(China assessment of antifungal therapy in hematological disease study, CAESAR 研究)显示,接受化疗血液恶性肿瘤患者中,确诊和临床诊断 IFD 总发生率为 2.1%,其中骨髓增生异常综合征(MDS)/急性髓细胞白血病(AML)IFD 发生率最高,尤其在诱导化疗期间^[8]。接受造血干细胞移植患者,确诊和临床诊断 IFD 发生率 7.7%,拟诊 IFD 为 19.0%。异体和自体造血干细胞移植 1 个月内 IFD 发生率相当,在移植 6 个月后,异体造血干细胞移植确诊和临床诊断 IFD 累积发生率显著增高(9.2% 比 3.5%)。异体移植中人类白细胞抗原(HLA)全相合亲缘供体、HLA

相合非血缘供体和亲缘半相合供体移植组 IFD 累积发生率分别达到 4.3%、13.2% 和 12.8%^[9]。

近年来肿瘤分子靶向治疗的应用也导致 IFD 风险的增高,尤其是布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂。国外一项研究显示,在接受 BTK 抑制剂治疗的复发/难治慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者中 IFD 的发生率可达 7.1%,其中 81.8% 为曲霉菌,多数发生在 BTK 抑制剂使用的前 3 个月之内^[10]。值得注意的是,发生 IFD 的患者中 40% 有中枢神经系统累及^[10]。

念珠菌和曲霉菌是血液病患者 IFD 最常见致病菌。真菌血症以念珠菌多见;肺部 IFD 以丝状真菌为主,其中曲霉菌为主要致病菌。中国医院侵袭性真菌病监测网(CHIF-NET)2015—2017 年监测数据显示,从全国 77 家医院念珠菌血症患者中分离鉴定出的 4 010 株念珠菌中,最常见病原菌依次为白念珠菌(32.9%)、近平滑念珠菌(27.1%)、热带念珠菌(18.7%)、光滑念珠菌(12.0%)等;但在内科住院病房分离的菌株中,最常见为热带念珠菌(37.3%)^[11]。国内 CAESAR 研究显示在血液病化疗患者 IFD 病原菌以念珠菌为主;而在 1 401 例造血干细胞移植病例中确诊和临床诊断 IFD 且明确病原学的 51 例患者中,曲霉菌占 36 例(70.6%),念珠菌占 14 例(27.5%),毛霉菌相对少见^[8-10]。近年来,随着唑类药物预防的广泛应用,非曲霉属丝状真菌的比例呈现升高趋势^[12]。

IFD 是血液系统恶性肿瘤重要死亡原因之一,国外数据显示过去 20 年中 IFD 相关病死率整体呈下降趋势,但造血干细胞移植后 IFD 相关病死率仍可高达 50%^[5]。国内多中心研究数据显示血液恶性肿瘤接受化疗总病死率仅 1.5%,确诊和临床诊断 IFD 患者病死率为 11.7%^[8]。造血干细胞移植后死亡病例中 18.6% 为 IFD 相关。造血干细胞移植合并确诊 IFD、临床诊断 IFD 和拟诊 IFD 病死率分别为 31.3% (5/16)、21.7% (20/92) 和 22.9% (61/266)。IFD 对异体造血干细胞移植患者生存具有显著影响,IFD 相关病死率为 16.2% (171/1 053) 显著高于自体移植患者(4.9%, 17/348)^[9]。

CHIF-NET 2015—2017 年的药敏监测数据显示白念珠菌和近平滑念珠菌对唑类敏感性总体保

持敏感,但热带念珠菌对氟康唑(63.5%)和伏立康唑(49.2%)的敏感性下降,光滑念珠菌对伏立康唑的敏感性有所下降(耐药的比例可高达 50%)^[11]。同时 CHIF-NET 也监测到棘白菌素耐药的光滑念珠菌和热带念珠菌菌株^[11]。唑类耐药的曲霉菌总体较为少见(<5%)。

二、血液病/恶性肿瘤患者 IFD 危险因素和评估
导致 IFD 的危险因素众多,常见因素包括:(1)疾病因素:基础疾病 MDS/AML、疾病初发、复发或未缓解;(2)治疗相关因素:接受异体造血干细胞移植、接受治疗后出现粒细胞缺乏[中性粒细胞计数(ANC)<0.5×10⁹/L]、重度粒细胞缺乏(ANC<0.1×10⁹/L)和长时间粒细胞缺乏(粒细胞缺乏时间持续>10 d)、应用免疫抑制剂或移植后出现移植植物抗宿主病(GVHD)、接受小分子激酶抑制剂(如 BTK 抑制剂)治疗等;(3)患者合并症:合并糖尿病、呼吸道基础疾病、既往真菌感染病史等;(4)环境因素:未在全环境保护条件下接受化疗和/或造血干细胞移植、接受治疗医院存在建筑工地等^[8-10, 13-14]。

国内多中心临床研究提示血液恶性疾病化疗患者中男性、既往真菌感染病史、未缓解疾病接受诱导或再诱导化疗、中心静脉置管、化疗后发生粒细胞缺乏、粒细胞缺乏持续超过 10 d、化疗后出现低蛋白血症 7 项临床指标为 IFD 相关独立危险因素^[8]。接受异体造血干细胞移植患者中非血缘供体移植、粒细胞缺乏持续>14 d、接受 CD25 单抗免疫抑制剂治疗、合并糖尿病、未接受抗真菌预防治疗 5 项临床指标为 IFD 相关独立危险因素^[9]。

诊断标准

IFD 诊断分为确诊、临床诊断、拟诊和未确定 4 个级别(表 1),具体诊断标准如下。

表 1 侵袭性真菌病诊断级别和相应抗真菌治疗策略

诊断要素	粒细胞缺乏发热	未确定 IFD	未确定 IFD	未确定 IFD	拟诊 IFD	临床诊断 IFD	确诊 IFD ^a
宿主因素	+	+	+	+	+	+	/
临床及影像学表现	无	无	非特征性表现	非特征性表现	特征性表现	特征性表现	/
微生物学实验室检查(G/GM)	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	/
确诊 IFD 微生物学标准	不符合	不符合	不符合	不符合	不符合	不符合	符合
IFD 临床标准	不符合	不符合	不符合	不符合	符合	符合	/
抗真菌治疗	经验治疗	诊断驱动	诊断驱动	诊断驱动	诊断驱动	目标治疗	目标治疗

注:IFD 为侵袭性真菌病;G 为(1,3)-β-D 葡聚糖检测;GM 为半乳甘露聚糖检测;“/”表示不需要;“确诊 IFD 不依赖患者宿主因素、临床和影像学表现评估

一、确诊 IFD(表 2)

(一)深部组织真菌感染

1. 霉菌:相关组织存在损害时(镜下可见或影像学证据确凿),在针吸或活检取得组织中采用组织化学或细胞化学方法检获菌丝或球形体(非酵母菌丝状真菌);或在通常无菌而临床表现或放射学检查支持存在感染部位,无菌术下取得标本培养结果呈阳性。

2. 酵母菌:从非黏膜组织采用针吸或活检取得标本,通过组织化学或细胞化学方法检获酵母菌细胞和/或假菌丝;或通常无菌而临床表现或放射学检查支持存在感染部位(不包括尿道、副鼻窦和黏膜组织),无菌术下取得的标本培养结果呈阳性;或脑脊液经镜检(印度墨汁或黏蛋白卡红染色)发现隐球菌或抗原反应呈阳性。

3. 肺孢子菌:肺组织标本染色、支气管肺泡灌洗液或痰液中发现肺孢子菌包囊、滋养体或囊内小体。

(二)真菌血症

血液真菌培养出现或获得霉菌(不包括曲霉菌属和除马尔尼菲青霉的其他青霉菌)、念珠菌或其他酵母菌阳性,同时临床症状及体征符合相关致病菌的感染。

二、临床诊断 IFD

具有至少 1 项宿主因素、1 项临床标准及 1 项

微生物学标准(表 3)。

三、拟诊 IFD

具有至少 1 项宿主因素、1 项临床标准,而缺乏微生物学标准。

四、未确定 IFD

具有至少 1 项宿主因素,但临床证据及微生物结果不符合确诊、临床诊断及拟诊 IFD 标准。

五、影像学和微生物学检查在临床诊断中的意义

表 2 确诊侵袭性真菌病的诊断标准

标本	霉菌	酵母菌
无菌部位标本镜检 ^a	针吸标本或活检标本、组织病理学、细胞病理学或直接镜检显示真菌菌丝或黑色酵母样菌,伴随组织损害证据	正常无菌部位针吸标本或活检标本,组织病理、细胞病理或直接镜检显示酵母细胞(如隐球菌见荚膜芽生酵母;念珠菌见假菌丝或真菌菌丝)
培养		
无菌标本	从临床及影像学显示的病灶部位(正常无菌部位),通过无菌操作取得标本培养出霉菌或黑色酵母样菌(不包括支气管肺泡灌洗液、头颅窦腔、尿液)	无菌标本(包括 24 h 内的引流液)培养出酵母菌,并与临床及影像学符合
血液	血培养(曲霉菌除外)	酵母菌或酵母样菌
血清学(脑脊液)	不适用	隐球菌抗原阳性

注:^a在确诊患者的无菌组织中可采用多聚酶链反应检测真菌核酸帮助进一步确定病原

表 3 临床诊断侵袭性真菌病的诊断标准

项目	内容
宿主因素	1. 近期发生中性粒细胞缺乏(中性粒细胞计数<500 个/μl)并持续 10 d 以上。 2. 接受异基因造血干细胞移植。 3. 在既往 60 d 内应用糖皮质激素超过 3 周(0.3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 以上,变应性支气管哮喘霉菌病除外)。 4. 90 d 内应用过 T 细胞免疫抑制剂(如环孢素 A,肿瘤坏死因子,某些单抗如 alemtuzumab)或核苷类似物。 5. 使用 B 细胞免疫抑制剂(如 BTK 抑制剂)。 6. 侵袭性真菌感染病史。 7. 患者同时患有艾滋病或遗传性免疫缺陷(如慢性肉芽肿或联合免疫缺陷病)。
临床标准	
下呼吸道真菌	CT 检查至少存在以下四项之一:致密、边界清楚的病变(伴或不伴晕征)、空气新月征、空洞、楔形/节段性的大叶性病灶;其他丝状真菌还包括:反晕征。
气管支气管炎	支气管镜检发现以下表现:气管支气管溃疡、结节、伪膜、斑块或结痂。
鼻窦感染	至少符合以下一项:局部出现急性疼痛(包括放射至眼部的疼痛);鼻部溃疡伴黑痂;从鼻窦侵蚀骨质,包括扩散至颅内。
中枢神经系统	至少符合以下一项:影像检查提示局灶性病变;MRI/CT 检查提示脑膜强化。
播散性念珠菌病	此前 2 周内出现念珠菌血症,并伴有以下至少一项:肝/脾牛眼征;眼科检查提示进展性视网膜渗出。
微生物标准	
直接检查	细胞学、直接镜检或培养: 1. 在痰、支气管肺泡灌洗液、支气管刷取物、窦吸取物中发现至少以下一项提示霉菌感染:发现真菌成分显示为霉菌、培养提示霉菌。 2. 痰或支气管肺泡灌洗液经培养新型隐球菌阳性或经直接镜检/细胞学检查发现隐球菌。
间接检查	检测抗原或细胞壁成分。
曲霉菌	血浆、血清、支气管肺泡灌洗液或脑脊液检测半乳甘露聚糖试验(GM 试验)抗原阳性
侵袭性真菌病(隐球菌病、接合菌病除外)	血清(1, 3)-β-D-葡聚糖试验(G 试验)检测阳性
隐球菌	隐球菌荚膜多糖抗原阳性

1. 影像学检查:影像学检查是目前 IFD 诊断的重要手段,有助于判断感染部位、感染类型、病灶数量和大小、局部浸润和指导 CT 引导穿刺活检和相应部位支气管镜检和肺泡灌洗,是 IFD 临床诊断重要参照标准之一。对气道传播为主真菌病原菌如曲霉菌和毛霉菌多累及肺部和/或鼻窦部,影像学检查尤其是高分辨 CT 检查(HRCT)具有重要临床诊断意义^[15]。侵袭性曲霉病(IA)胸部 CT 影像学出现伴或不伴晕征的致密边界清楚病变,楔型和节段性的大叶性实变,结节或实变病灶中出现新月征和空洞形成,是 IFD 肺部感染临床标准。近年来研究表明上述影像学表现除“楔型和节段性的大叶性实变”外均为曲霉菌侵袭肺部血管的特征性表现,常

见于伴重度或长时间粒细胞缺乏血液恶性疾病化疗患者。IFD 肺部影像学表现可呈多样性,曲霉菌侵袭累及肺泡和细支气管壁,影像学可呈现非特征性改变如支气管周围实变影、支气管扩张征、小叶中心型微小结节影、树芽征和毛玻璃样改变等表现,为曲霉菌气道侵袭特征性表现,更多见于肺部 IFD 发病早期或不伴有粒细胞缺乏、以合并 GVHD 接受免疫抑制剂为特征的造血干细胞移植治疗患者^[15-16]。反晕征在肺部丝状真菌病,尤其是毛霉菌感染中具有一定意义,也可以作为非曲霉属丝状真菌病的临床诊断标准之一^[17]。

2. 微生物学检查:真菌抗原检测是 IFD 诊断的重要微生物学检查,其中(1, 3)-β-D-葡聚糖试验

[(1, 3)- β -D-glucan, G 试验]和半乳甘露聚糖试验(galactomannan, GM 试验)被推荐用于 IFD 早期诊断的重要筛选指标^[4-5, 14]。(1)GM 试验为常规 IFD 尤其是 IA 筛选试验,适用于具有 IFD 高危因素的成人或儿童患者(如血液恶性疾病化疗或接受造血干细胞移植)。对接受广谱抗真菌药物预防治疗患者,推荐更具临床指导意义的肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)GM 试验^[18-20]。GM 试验可采用血清、BALF、脑脊液标本,但由于其诊断效能与基础人群、是否接受预防、诊断试剂等因素相关,建议各中心制定相应诊断界值。(2)血清 G 试验也推荐为侵袭性真菌感染的筛选试验,不具有 IA 特异性。GM/G 试验对 IFD 阴性预测价值更高,因此 GM/G 试验结果阳性时诊断 IFD 需联合临床、影像学或其他微生物学指标^[20-21]。

应用多聚酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测真菌核酸可以帮助在确诊患者的无菌组织中进一步确定病原^[22]。尽管 PCR 检测血液及 BALF 中核酸在 IFD 的诊断中具有较好的敏感度和特异度,但由于缺乏标准化的试剂盒,目前仅推荐作为辅助 IFD 诊断的微生物学证据。二代测序技术(NGS)对于明确诊断具有困难的疑难病例,有助于排除 IFD 诊断。

IFD 治疗

一、预防治疗

1. 初级预防(primary anti-fungal prophylaxis): 初级预防是指具有 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。研究提示 IFD 发生率 $\geq 5\%$ 人群通过抗真菌预防治疗获益, IFD 发生率 $\geq 10\%$ 高危人群获益显著^[23]。国内多中心研究提示恶性血液病接受化疗患者依据 IFD 独立危险因素将患者分为高危(IFD 发生率 17.5%)、中危(6.4%)和低危(1.2%)三组,中/高危患者抗真菌预防治疗获益,而低危患者预防治疗未显著降低 IFD 发生^[24]。造血干细胞移植患者接受预防治疗能显著降低 IFD 发生和系统性抗真菌药物治疗使用^[10]。因此具有 IFD 高危因素患者,如异基因造血干细胞移植患者、急性白血病(包括 MDS)初次诱导或挽救化疗患者、预计中性粒细胞减少持续 >10 d 患者、伴有严重中性粒细胞缺乏或接受抗胸腺球蛋白(ATG)治疗或造血干细胞移植的重症再生障碍性贫血等,应接受抗真菌预防。

初级预防推荐抗真菌药物:(1)中性粒细胞缺乏化疗患者:泊沙康唑(200 mg, 3 次/d, 口服)、氟康唑(200~400 mg/d, 口服或静脉滴注)、伊曲康唑(200 mg, 2 次/d, 静脉序贯口服)、伏立康唑(4 mg/kg, 2 次/d, 静脉序贯口服)。(2)异基因造血干细胞移植患者:泊沙康唑、米卡芬净(50 mg/d, 静脉滴注)、氟康唑(200~400 mg/d, 口服或静脉滴注)、伊曲康唑、伏立康唑和卡泊芬净(50 mg/d, 静脉滴注)等。

2. 再次预防(secondary anti-fungal prophylaxis):再次预防是指对既往具有确诊或临床诊断 IFD 病史患者,在 IFD 达到完全或部分缓解后再次接受化疗或造血干细胞移植治疗时,给予抗真菌药物以防止 IFD 再次发生。再次预防推荐抗真菌药物首选既往抗真菌治疗有效药物,剂量与初级预防相同,多采用伏立康唑、伊曲康唑、卡泊芬净或两性霉素等^[25]。

3. 预防性治疗疗程:预防治疗疗程主要取决于患者 IFD 高危因素的改善,如再生障碍性贫血或接受化疗病例应覆盖粒细胞缺乏期(至中性粒细胞恢复 $>0.5 \times 10^9/L$),造血干细胞移植患者一般至少覆盖移植后 3 个月,合并急性或慢性 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,免疫抑制剂基本减停为止^[6]。

二、经验治疗和诊断驱动治疗

1. 经验治疗:经验治疗以持续粒细胞缺乏伴发热且广谱抗菌药物治疗 4~7 d 无效作为启动治疗主要标准,推荐适用于 IFD 高危患者^[26-27];对于 IFD 低危患者,则推荐在出现临床影像学异常或血清 GM/G 试验阳性等 IFD 诊断依据时进行,即诊断驱动治疗。血液病患者 IFD 病原体中曲霉菌多见,因此经验性抗真菌治疗药物一般选择覆盖曲霉菌的广谱抗真菌药物,目前可选择药物包括卡泊芬净(70 mg/d 静脉滴注 1 剂,随后 50 mg/d 静脉滴注)、脂质体两性霉素 B(3 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 静脉滴注)、两性霉素 B(0.5~1.5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 静脉滴注)、米卡芬净(100~150 mg/d 静脉滴注)和伏立康唑(6 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 2 剂;随后 4 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注,或 200 mg, 2 次/d 口服)、伊曲康唑(200 mg/12 h 静脉滴注 4 剂,随后 200 mg/d 静脉滴注)。对于已经接受广谱抗真菌药物预防的患者,在需要启动 IFD 经验治疗时的药物选择仍不明确,一般推荐换用其他类型抗真菌药物,如棘白菌素类(卡泊芬净)或脂质体两性霉素 B。

2. 诊断驱动治疗:诊断驱动治疗指患者在无临床症状或出现广谱抗菌药物治疗无效持续中性粒细胞缺乏发热时,合并 IFD 的临床影像学标志(如肺部 CT 出现曲霉菌感染相关影像学改变)和微生物学标志(如 GM/G 试验阳性、非无菌部位或非无菌操作所获得的标本真菌培养或镜检阳性)时,尚未达到确诊或临床诊断 IFD 时给予的抗真菌治疗。诊断驱动治疗的优势在于避免单纯依据发热进行的经验性抗真菌治疗的过度应用,并且根据 IFD 相关敏感标志,尽早开展真菌治疗以保证疗效。与经验治疗比较,尤其适用于 IFD 低危患者,诊断驱动治疗显著降低临床抗真菌治疗使用率,且未明显增加患者临床诊断和确诊 IFD 发生率,对总体生存率无显著影响^[28]。诊断驱动治疗的药物选择原则可参考经验治疗,选择药物包括卡泊芬净、米卡芬净、伏立康唑、伊曲康唑、两性霉素 B 及其脂质体。

3. 经验治疗和诊断驱动治疗疗程:经验治疗和诊断驱动疗程根据 IFD 证据而定,至少应用至体温降至正常、临床状况稳定,诊断驱动治疗应包括 IFD 相关微生物学和/或影像学指标恢复正常。

三、IFD 目标治疗

IFD 目标治疗是指患者达到临床诊断或确诊 IFD 标准进行抗真菌治疗。由于感染病原菌较明确,可依据真菌种类、药物抗菌谱、患者具体情况选择用药。

(一)念珠菌感染目标治疗

1. 念珠菌血症:念珠菌血症患者,卡泊芬净(70 mg/d 静脉滴注 1 剂,随后 50 mg/d 静脉滴注)和米卡芬净(100 mg/d 静脉滴注)均为初始治疗推荐药物;氟康唑(800 mg/d 静脉滴注 1 剂,随后 400 mg/d 静脉滴注),脂质体两性霉素 B、伏立康唑和伊曲康唑可作为备选。其中氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑可用于轻症,或无三唑类药物抗真菌预防病史患者的替代治疗。对于光滑念珠菌,棘白菌素类药物推荐首选,其次为脂质体两性霉素 B;对于克柔念珠菌,可选择药物为棘白菌素类、脂质体两性霉素 B、伏立康唑。念珠菌血症应考虑拔除中心静脉置管,若保留静脉导管,推荐棘白菌素类和脂质体两性霉素 B 治疗。念珠菌血症患者抗真菌治疗应持续至临床症状和体征恢复,且确认血流病原学清除后 2 周以上。

2. 播散性念珠菌病:对临床情况稳定、没有中性粒细胞缺乏患者使用氟康唑 400 mg/d 静脉滴注

或伊曲康唑静脉滴注。伴中性粒细胞缺乏的播散性念珠菌病、治疗无效或临床情况不稳定患者,推荐棘白菌素类、两性霉素 B 及其脂质体、伏立康唑等。播散性念珠菌病如肝脾念珠菌病抗真菌治疗疗程至少持续至血培养转阴和影像学提示病灶完全吸收,常需数月。慢性播散性念珠菌病持续接受抗真菌治疗条件下可根据原发疾病治疗需要进行后续化疗和造血干细胞移植治疗。

3. 中枢神经系统念珠菌病:中枢神经系统念珠菌病推荐脂质体两性霉素 B 和伏立康唑治疗。如果患者临床症状稳定、既往未进行三唑类药物预防、粒细胞缺乏恢复且体外药敏试验证实敏感,可推荐氟康唑治疗。中枢神经系统念珠菌病治疗持续至临床症状、体征和影像学异常完全恢复后至少 4 周。

(二)IA 目标治疗

1. IA 治疗药物选择:临床诊断和确诊 IA 患者治疗一线推荐伏立康唑(6 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 2 剂;随后 4 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注)。随机对照临床试验提示伏立康唑和两性霉素 B 比较能有效提高 IA 综合治疗反应率和生存率。脂质体两性霉素 B(3~5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)也有较好治疗反应。IA 目标治疗的其他备选药物还包括卡泊芬净(70 mg/d 静脉滴注 1 剂,随后 50 mg/d 静脉滴注)、米卡芬净(100~150 mg/d 静脉滴注)和伊曲康唑(200 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注 4 剂,随后 200 mg, 1 次/d 静脉滴注)。目标治疗疗程推荐 6~12 周,根据 IA 临床严重程度、相关症状和体征恢复速度以及免疫抑制状态改善决定。

2. 联合治疗:IA 目标治疗常规推荐抗真菌药物单药治疗,对于单药治疗失败或无法耐受、多部位或耐药真菌感染的高危病例,为扩大抗真菌谱覆盖范围并增强疗效,可采用两种药物进行联合治疗。临床试验提示对于高危 IA 患者如持续长时间粒细胞缺乏血液恶性疾病化疗或接受造血干细胞移植,作用机制不同的抗真菌药物联合可能更有效,如:棘白菌素类药物联合伏立康唑或脂质体两性霉素 B 可能进一步提高治疗反应,对临床诊断 IA 患者有可能提高生存率^[29-30]。

四、IFD 辅助治疗

宿主中性粒细胞数量和功能异常以及免疫抑制状态是 IFD 危险因素,而中性粒细胞和免疫功能恢复则与 IFD 治疗预后相关。临床适当减停免疫抑制剂,粒细胞集落刺激因子应用和/或中性粒细

胞输注有助于 IFD 治疗^[5, 31]。此外,下列情况可考虑手术干预:(1)急性咯血;(2)为获得组织学诊断;(3)预防已有累及血管的真菌病灶出血;(4)去除残留病灶以防再次化疗或造血干细胞移植后疾病复发^[5]。

五、真菌药敏试验

通常,实验室进行真菌药敏试验的目的为检测获得性耐药,避免或减少临床治疗失败。实验室并非要对所有分离株进行常规药敏试验。只有来自严重感染部位分离株、需要长期抗真菌治疗的分离株或抗真菌治疗过程中需要药敏试验的分离株才需要进行真菌药敏试验。同时,如果真菌耐药与治疗失败相关,则实验室应及时完成真菌药敏试验。真菌药敏试验推荐美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)或欧洲抗菌药物敏感试验委员会(EUCAST)的参考方法^[32-35],如肉汤微量稀释法,推荐的临床折点或流行病学界值见表 4~7。亦有商品化方法包括 ATB fungus 3 系统、Etest 法、Sensititre YeastOne 系

表 4 CLSI 念珠菌真菌药敏试验折点和流行病学界值(最小抑菌浓度,mg/L)

菌种	CLSI M60 第 2 版 2020																CLSI M59 第 3 版 2020			
	阿尼芬净				卡泊芬净				米卡芬净				伏立康唑				伊曲康唑		两性霉素 B	泊沙康唑
	S	I	R	ECV	S	I	R	ECV	S	I	R	ECV	S	I	R	ECV	S	SDD	R	ECV
白念珠菌	≤0.25	0.5	≥1	-	≤0.25	0.5	≥1	-	≤0.25	0.5	≥1	-	≤0.12	0.25	~0.50	≥1	-	≤2	4	≥8
光滑念珠菌	≤0.12	0.25	≥0.5	-	≤0.12	0.25	≥0.5	-	≤0.06	0.12	≥0.25	-	-	-	-	0.25	-	≤32	≥64	-
克柔念珠菌	≤0.25	0.5	≥1	-	≤0.25	0.5	≥1	-	≤0.25	0.5	≥1	-	≤0.5	1	≥2	-	-	-	-	1
近平滑念珠菌	≤2	4	≥8	-	≤2	4	≥8	-	≤2	4	≥8	-	≤0.12	0.25	~0.50	≥1	-	≤2	4	≥8
热带念珠菌	≤0.25	0.5	≥1	-	≤0.25	0.5	≥1	-	≤0.25	0.5	≥1	-	≤0.12	0.25	~0.50	≥1	-	≤2	4	≥8
季也蒙念珠菌	≤2	4	≥8	-	≤2	4	≥8	-	≤2	4	≥8	-	-	-	-	-	-	-	8	2
都柏林念珠菌	-	-	-	0.12	-	-	-	-	-	-	-	0.12	-	-	-	-	-	-	0.5	0.25

注:CLSI 为美国临床和实验室标准化协会;S 为敏感;I 为中介;R 为耐药;ECV 为流行病学界值;SDD 为剂量依赖型敏感;“-”为无数据

表 5 EUCAST 念珠菌真菌药敏试验折点(版本号 10.0 2020)(最小抑菌浓度,mg/L)

菌种	两性霉素 B		阿尼芬净		氟康唑		伊曲康唑		米卡芬净			泊沙康唑		伏立康唑	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	ATU	S	R	S	R
白念珠菌	≤1	>1	≤0.03	>0.03	≤2	>4	≤0.06	>0.06	≤0.016	>0.016	0.03	≤0.06	>0.06	≤0.06	>0.25
光滑念珠菌	≤1	>1	≤0.06	>0.06	≤0.001	>16	IE	IE	≤0.03	>0.03	—	IE	IE	IE	IE
克柔念珠菌	≤1	>1	≤0.06	>0.06	—	—	IE	IE	IE	IE	—	IE	IE	IE	IE
近平滑念珠菌	≤1	>1	≤4	>4	≤2	>4	≤0.125	>0.125	≤2	>2	—	≤0.06	>0.06	≤0.125	>0.25
热带念珠菌	≤1	>1	≤0.06	>0.06	≤2	>4	≤0.125	>0.125	IE	IE	—	≤0.06	>0.06	≤0.125	>0.25
都柏林念珠菌	≤1	>1	—	—	≤2	>4	≤0.06	>0.06	IE	IE	—	≤0.06	>0.06	≤0.06	>0.25
新型隐球菌	≤1	>1	—	—	IE	IE	IE	IE	—	—	—	IE	IE	IE	IE

注:EUCAST 为欧洲抗菌药物敏感试验委员会;S 为敏感;R 为耐药;ATU 为技术不确定区域;IE 为数据不足;“-”为无数据

统等供临床常规使用。

六、治疗性药物浓度监测

在使用伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑过程中进行治疗性药物浓度监测(TDM)有助于减少抗真菌预防或治疗的失败率^[5-6]。因此推荐在预防或治疗失败时可以进行 TDM 寻找是否存在药物浓度不足的原因。

IFD 疗效评估

IFD 疗效评估包括临床症状和体征、影像学 and 微生物学定期评估。影像学评估如 CT 检查时间依据 IFD 临床进展和/或恢复速度而定。评估疗效时应关注治疗后 7~10 d,部分治疗有效和/或伴粒细胞恢复患者 CT 病灶可呈一过性增大(最高达 4 倍),因此临床症状和体征明显好转患者推荐治疗 14 d 复查 CT^[36]。微生物学检查如 IFD 血清学标志(GM/G 试验结果)与抗真菌疗效相关,其水平持续增高提示预后不良,持续下降则提示治疗有效,

表 6 CLSI 曲霉菌真菌药敏试验折点和流行病学界值(最小抑菌浓度,mg/L)

菌种	CLSI M59 第 3 版 2020						CLSI M61 第 2 版 2020	
	两性霉素 B		卡泊芬净 ^a	艾沙康唑	伊曲康唑	泊沙康唑	伏立康唑	伏立康唑
	ECV	ECV	ECV	ECV	ECV	ECV	S	R
黄曲霉	4	0.5	1	1	0.5	2	-	-
烟曲霉	2	0.5	1	1	-	-	≤0.5	≥2
黑曲霉	2	0.25	4	4	2	2	-	-
土曲霉	4	0.12	1	2	1	2	-	-
杂色曲霉	2	-	-	-	-	-	-	-

注:CLSI 为美国临床和实验室标准化协会;ECV 为流行病学界值;S 为敏感;R 为耐药;^a卡泊芬净为最低有效浓度;“-”为无数据

表 7 EUCAST 曲霉菌真菌药敏试验折点(版本号 10.0 2020)(最小抑菌浓度,mg/L)

菌种	两性霉素 B		艾沙康唑		伊曲康唑			泊沙康唑			伏立康唑		
	S	R	S	R	ATU	S	R	ATU	S	R	ATU	S	R
黄曲霉	-	-	≤1	>2	2	≤1	>1	2	IE	IE	-	IE	IE
烟曲霉	≤1	>1	≤1	>2	2	≤1	>1	2	≤0.125	>0.25	0.25	≤1	>1
构巢曲霉	-	-	≤0.25	>0.25	-	≤1	>1	2	IE	IE	-	≤1	>1
黑曲霉	≤1	>1	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE
土曲霉	-	-	≤1	>1	-	≤1	>1	2	≤0.125	>0.25	0.25	IE	IE

注:EUCAST 为欧洲抗菌药物敏感试验委员会;S 为敏感;R 为耐药;ATU 为技术不确定区域;IE 为数据不足;“-”为无数据

表 8 侵袭性真菌病治疗疗效评判标准

疗效	内容
预防治疗	1. 开始抗真菌治疗至停药后 7 d 内无新发侵袭性真菌病(IFD)(突破性真菌感染,break through infection)或原有真菌感染复发。 2. 治疗期间未因药物副作用或不能耐受而停药。
经验治疗或诊断驱动治疗	1. 开始抗真菌治疗至停药后 7 d 内无新发真菌感染。 2. 开始治疗至停药后 7 d 内患者存活。 3. 治疗期间未因药物副作用或缺乏疗效导致停药。 4. 开始治疗后患者在中性粒细胞缺乏期间退热。 5. 确诊或临床诊断 IFD(基线真菌感染,baseline infection)在治疗结束时达到完全或部分有效。
目标治疗	侵袭性念珠菌病/念珠菌血症患者观察期为治疗开始后至少 4 周;侵袭性霉菌病为初始治疗后 6~12 周。 1. 有效(success): (1)完全缓解(complete remission, CR):患者在观察期内存活,IFD 相关症状和体征、影像学异常全部消失,微生物学证据提示真菌清除。对于侵袭性念珠菌病或曲霉病患者要求原感染部位再次或反复活检,培养真菌阴性;肺曲霉病患者的胸部 CT 的异常表现消失或只存在瘢痕的影像学表现;对于隐球菌病患者要求血中或脑脊液中、原感染部位病原菌清除。 (2)部分缓解(partial remission, PR):患者在观察期内存活,IFD 相关症状和体征、影像学异常有所改善,微生物学证据提示真菌清除。对于侵袭性念珠菌病或念珠菌血症患者需再次或反复活检,培养真菌阴性;对于肝脾念珠菌病患者,需退热且影像学稳定;对于侵袭性肺曲霉病患者需要影像学病灶直径缩小 25% 以上,若病灶直径缩小<25%,则需全部临床症状和体征缓解或肺活检证实无菌丝且培养阴性。 2. 无效(failure): (1)稳定(stable disease, SD):患者在观察期内存活,IFD 相关症状和体征无改善,且临床、影像学 and 微生物学综合评估未提示疾病进展。对于念珠菌病患者持续可从血液或其他无菌标本中分离出念珠菌;而曲霉病患者则可持续从感染部位分离出霉菌或镜检可见菌丝;隐球菌病患者持续脑脊液或其他感染部位标本培养阳性。 (2)疾病进展(progression disease, PD):临床、影像学 and 微生物学综合评估提示疾病进展,包括临床症状及体征加重或恶化(如感染性休克、播散性真菌病),影像学出现新发病灶或原感染病灶加重或扩大,可持续分离出真菌或活检阳性。 (3)死亡(death):与 IFD 直接或间接相关各种原因导致死亡。

但不推荐作为疗效评估尤其是抗真菌治疗停药的唯一指标,需与影像学、临床症状和体征评估相结合^[20]。抗真菌治疗疗效判断标准见表 8^[37]。

执笔:孙于谦(北京大学人民医院血液科)

中国侵袭性真菌感染工作组成员(按姓氏汉语拼音排序):韩明哲(中国医学科学院血液病医院);黄河(浙江大学

医学院附属第一医院骨髓移植中心);胡炯(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科);黄晓军(北京大学人民医院血液科);刘启发(南方医科大学南方医院血液科);刘霆(四川大学华西医院血液科);马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所);沈志祥(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科);孙于谦(北京大学人民医院血液科);王辉(北京大学人民医

院检验科);翁心华(复旦大学附属华山医院感染科);吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科);徐英春(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院检验科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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, 2019; eiz1008. DOI:10.1093/cid/ciz1008.
- [2] 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.
- [3] Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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): e1-e60. DOI:10.1093/cid/ciw326.
- [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): e1-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.015.
- [8] Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China[J]. Tumour Biol, 2015, 36(2):757-767. DOI: 10.1007/s13277-014-2649-7.
- [9] 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.
- [10] Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib[J]. Blood, 2018, 131(17): 1955-1959. DOI:10.1182/blood-2017-11-818286.
- [11] Xiao M, Chen SC, Kong FR, et al. Distribution and antifungal susceptibility of candida species causing candidemia in China: an update from the CHIF-NET Study [J]. J Infect Dis, 2020, 221(Supplement_2):S139-S147. DOI: 10.1093/infdis/jiz573.
- [12] Lamoth F, Chung SJ, Damonti L, et al. Changing epidemiology of invasive mold infections in patients receiving azole prophylaxis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(11):1619-1621. DOI:10.1093/cid/cix130.
- [13] Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, et al. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1272: 23-30. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06829.x.
- [14] Garnica M, da Cunha MO, Portugal R, et al. Risk factors for invasive fusariosis in patients with acute myeloid leukemia and in hematopoietic cell transplant recipients [J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(6):875-880. DOI:10.1093/cid/ciu947.
- [15] Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(11):1603-1610. DOI:10.1093/cid/civ154.
- [16] Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies[J]. Blood, 2012, 119(8): 1831-1837. DOI: 10.1182/blood-2011-04-351601.
- [17] Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients[J]. Chest, 2012, 141(5): 1260-1266. DOI: 10.1378/chest.11-1050.
- [18] Schwarzing M, Sagaon-Teyssier L, Cabaret O, et al. Performance of serum biomarkers for the early detection of invasive aspergillosis in febrile, neutropenic patients: a multi-state model[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65776. DOI: 10.1371/journal.pone.0065776.
- [19] Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(12): 1696-1702. DOI:10.1093/cid/ciu673.
- [20] Petraitiene R, Petraitis V, Bacher JD, et al. Effects of host response and antifungal therapy on serum and BAL levels of galactomannan and (1→3)-β-D-glucan in experimental invasive pulmonary aspergillosis[J]. Med Mycol, 2015, 53(6):558-568. DOI:10.1093/mmy/myv034.
- [21] Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, et al. Use and limits of (1-3)-β-d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia Aspergillus), for diagnosis of invasive aspergillosis[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(7):2328-2333. DOI:10.1128/JCM.03567-13.
- [22] Buitrago MJ, Bernal-Martinez L, Castelli MV, et al. Performance of panfungal- and specific-PCR-based procedures for etiological diagnosis of invasive fungal diseases on tissue biopsy specimens with proven infection: a 7-year retrospective analysis from a reference laboratory[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(5): 1737-1740. DOI:10.1128/JCM.00328-14.
- [23] Rogers TR, Slavin MA, Donnelly JP. Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies: are we there yet? [J]. Br J Haematol, 2011, 153(6): 681-697. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08650.x.
- [24] Wang L, Wang Y, Hu J, et al. Clinical risk score for invasive fungal diseases in patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy: China Assessment of Antifungal Therapy in Hematological Diseases (CAESAR) study. [J]. Front Med, 2019, 13(3): 365-377. DOI:10.1007/s11684-018-0641-0.
- [25] Liu Q, Lin R, Sun J, et al. Antifungal agents for secondary prophylaxis based on response to initial antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(8): 1198-1203. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.016.
- [26] Maschmeyer G, Heinz WJ, Hertenstein B, et al. Immediate versus deferred empirical antifungal (IDEA) therapy in high-risk patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(5):679-689. DOI:10.1007/s10096-012-1794-4.
- [27] Malhotra P, Makkar A, Guru Murthy GS, et al. Empirical amphotericin B therapy on day 4 or day 8 of febrile neutropenia[J]. Mycoses, 2014, 57(2): 110-115. DOI: 10.1111/myc.12108.
- [28] Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(8): 1042-1051. DOI: 10.1086/597395.
- [29] 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):e76-e81. DOI:10.1016/j.ijid.2011.10.004.
- [30] 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.
- [31] Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection[J]. Blood, 2015, 126(18): 2153-2161. DOI: 10.1182/blood-2015-05-645986.
- [32] CLSI. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts. 2nd ed. CLSI supplement M60[S/OL]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.https://clsi.org/media/1895/m60ed1_sample.pdf.
- [33] CLSI. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing. 3rd ed. CLSI supplement M59[S/OL]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020. https://clsi.org/media/3685/m59_sample-pages.pdf.
- [34] CLSI. Performance standards for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. 2nd ed. CLSI supplement M61[S/OL]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020. https://clsi.org/media/3684/m61_sample-pages.pdf.
- [35] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0, 2020[S/OL].http://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/.
- [36] Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(1): 253-259. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.253.
- [37] Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(5): 674-683. DOI:10.1086/590566.

《中华内科杂志》2021 年征订

《中华内科杂志》2021 年为月刊, 全年 12 期, 出版日每月 1 日, 订价 35 元/册, 全年 420 元。

· 微信订阅:

关注微信公众号“菁医汇”(微信号“emayouth”)微信公众号:

点击底部菜单:“商城”进入菁医汇商城订阅菁医汇

或扫描右侧二维码

进入菁医汇商城《中华内科杂志》订阅页面

· 网站订阅: 登录中华医学期刊网 <http://medjournals.cn/>, 首页导航栏“期刊商城”

· 邮局订阅: 邮发代号 2-58

· 消息 ·

