

# 卡泊芬净初级预防造血干细胞移植患者侵袭性真菌病的疗效及安全性

姚明康<sup>1</sup>, 张晶晶<sup>2</sup>, 黄玉<sup>2</sup>, 黄倩<sup>2</sup>, 王海燕<sup>2</sup>, 杨春燕<sup>2</sup>, 贾路<sup>2</sup>, 吕琳琳<sup>2</sup>, 李颖<sup>2</sup>,  
王健<sup>2</sup>, 宋东晓<sup>2</sup>, 张颢<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院血液科, 山东 济宁

收稿日期: 2021年12月4日; 录用日期: 2021年12月25日; 发布日期: 2022年1月7日

## 摘要

目的: 探讨卡波芬净初级预防造血干细胞移植患者侵袭性真菌病的疗效及安全性。方法: 选取2014年2月至2017年12月在济宁医学院附属医院接受造血干细胞移植的患者共33例, 这些患者既往治疗过程中均未发生过侵袭性真菌病。移植期间, 卡波芬净在粒细胞缺乏(中性粒细胞数  $< 0.5 \times 10^9/L$ )时开始使用, 50 mg/次、1次/d, 当患者粒细胞植入且无明显发热等真菌感染状况时停止使用药物。观察患者易感侵袭性真菌病的危险因素、用药后的不良反应及侵袭性真菌病发病率。结果: 造血干细胞移植后3个月、12个月和24个月, 侵袭性真菌病累计发病率分别为6.06%、15.15%和18.18%, 侵袭性真菌病相关死亡率为3.03%, 2年总生存率为78.79%。治疗期间没有观察到与卡泊芬净相关的严重不良事件或导致停药的不良事件, 共18例患者出现肝功能不全, 3例患者出现肾功能不全。大部分患者还出现了恶心、呕吐、腹泻、腹痛等不良反应, 这些副作用没有明确证据直接归因于抗真菌药物。结论: 卡波芬净对于预防造血干细胞移植患者侵袭性真菌病的短期和长期效果较好, 不良反应少, 安全有效。

## 关键词

造血干细胞移植, 侵袭性真菌病, 卡波芬净

## Efficacy and Safety of Caspofungin in Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Disease in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Mingkang Yao<sup>1</sup>, Jingjing Zhang<sup>2</sup>, Yu Huang<sup>2</sup>, Qian Huang<sup>2</sup>, Haiyan Wang<sup>2</sup>, Chunyan Yang<sup>2</sup>,  
Lu Jia<sup>2</sup>, Linlin Lyu<sup>2</sup>, Ying Li<sup>2</sup>, Jian Wang<sup>2</sup>, Dongxiao Song<sup>2</sup>, Hao Zhang<sup>2\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 姚明康, 张晶晶, 黄玉, 黄倩, 王海燕, 杨春燕, 贾路, 吕琳琳, 李颖, 王健, 宋东晓, 张颢. 卡波芬净初级预防造血干细胞移植患者侵袭性真菌病的疗效及安全性[J]. 临床医学进展, 2022, 12(1): 30-39.

DOI: 10.12677/acm.2022.121006

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Dec. 4<sup>th</sup>, 2021; accepted: Dec. 25<sup>th</sup>, 2021; published: Jan. 7<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the efficacy and safety of caspofungin in primary prophylaxis of invasive mycosis in hematopoietic stem cell transplantation patients. **Methods:** From February 2014 to December 2017, a total of 33 patients receiving hematopoietic stem cell transplantation in the Affiliated Hospital of Jining Medical University were selected. None of these patients had experienced invasive mycosis during previous treatment. During the transplantation period, all the patients began to use caspofungin (50 mg qd) at agranulocytosis, till the granulocyte implantation and no apparent fungal infection. The risk factors susceptible to invasive mycosis, adverse reactions and incidence of invasive mycosis were observed. **Results:** At 3, 12 and 24 months after hematopoietic stem cell transplantation, the cumulative incidence of invasive mycosis was 6.06%, 15.15% and 18.18%, the invasive fungal disease-related mortality was 3.03%, and the 2-year overall survival rate was 78.79%. No serious adverse events related to caspofungin or those leading to drug withdrawal were observed during treatment. A total of 18 patients developed liver insufficiency, and 3 patients developed renal insufficiency. Most patients also experienced nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and other adverse reactions, which were not directly attributed to antifungal drugs. **Conclusion:** Caspofungin is safe and effective in preventing invasive mycosis in patients with hematopoietic stem cell transplantation.

## Keywords

Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Invasive Fungal Disease, Caspofungin

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

侵袭性真菌病(Invasive fungal disease, IFD)是造血干细胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)患者常见的严重并发症,其发病率和死亡率均较高。尤其是异基因 HSCT 患者,他们有人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen, HLA)不相合,长期、严重的中性粒细胞减少,移植物抗宿主病(Graft versus host disease, GVHD),使用免疫抑制剂等 IFD 的重要危险因素[1] [2] [3] [4]。此外,真菌感染患者早期缺乏特异性临床或放射学特征,有可能延误诊断,从而对生存造成负面影响[5] [6] [7] [8]。由于侵袭性真菌病的高发病率、诊断和治疗难度大,需要进行初级抗真菌预防。根据指南[5] [9] [10] [11],不同移植类型及移植的不同阶段推荐初级预防的药物不同,自体 HSCT 考虑在中性粒细胞减少期使用氟康唑预防粘膜念珠菌感染,不建议进行初级抗真菌治疗。异基因 HSCT 植入前阶段推荐药物主要为氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑及米卡芬净,在植入后阶段,GVHD 患者泊沙康唑是抗真菌预防的首选(AI)药物。虽然三唑类药物被更多地用于 IFD 预防,但这些药物由细胞色素 P450 同工酶代谢,存在潜在的药-药物相互作用。同时伊曲康唑耐受性差,泊沙康唑口服生物利用度低,氟康唑只对念珠菌有效且其

存在高耐药性，伏立康唑易引起 Q-T 间期延长、视觉障碍等不良反应[5] [11] [12] [13]。

棘白菌素类药物具有广谱抗真菌活性[14] [15]，不抑制细胞色素 P450 酶或 P-糖蛋白运输系统，药物间相互作用可能性小，耐受性良好。与其他抗真菌药物相比，因严重不良反应而需要停用的频率较低。一项荟萃研究[16]提示，棘白菌素对 HSCT 患者真菌感染的预防和治疗效果与三唑类药物相当。在 HSCT 受者中，仅有米卡芬净在指南[5] [9]中被推荐用于异基因 HSCT 植入前阶段，关于卡波芬净在 HSCT 初级预防 IFD 中的报道较少[17] [18] [19]。因此我们对 2014 年至 2017 年在我院接受 HSCT 并以卡波芬净作为初级预防 IFD 患者的临床资料进行分析，评价卡泊芬净初级预防 HSCT 患者 IFD 的疗效及安全性，报道如下。

## 2. 资料和方法

### 2.1. 一般资料

选取 2014 年 2 月至 2017 年 12 月在济宁医学院附属医院血液科接受 HSCT 的患者共 33 例，他们均接受卡泊芬净的初级预防，其中男性 16 例，女性 17 例；中位年龄 41 岁(年龄范围 18~62 岁)。13 例接受异基因 HSCT，20 例接受自体 HSCT。所有患者均满足以下条件：1) 符合 HSCT 的适应症并通过移植前评估；2) 既往治疗期间未发生过 IFD；3) 无使用抗真菌药物的禁忌证。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求，所有患者接受治疗前均已签署 HSCT 知情同意书。患者的原发疾病情况：急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征 6 例(18.18%)，急性淋巴细胞白血病 3 例(9.09%)，慢性髓系白血病 1 例(3.03%)，霍奇金淋巴瘤 2 例(6.06%)，非霍奇金淋巴瘤 10 例(30.30%)，多发性骨髓瘤 7 例(21.21%)，再生障碍性贫血 4 例(12.12%)。患者的一般资料及移植相关情况见表 1。

### 2.2. 预处理方案及 GVHD 的预防

自体 HSCT 患者(急性髓系白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤)采用白消安 + 环磷酰胺(BU/CY)方案或卡莫司汀 + 足叶乙甙 + 阿糖胞苷 + 马法兰(BEAM)方案或大剂量马法兰(HD-MEL)方案。异基因 HSCT 患者(急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血及慢性髓系白血病)采用白消安 + 环磷酰胺(BU/CY)或抗胸腺细胞球蛋白 + 环磷酰胺(ATG + CY)方案或氟达拉滨 + 抗胸腺细胞球蛋白 + 环磷酰胺(Flu + ATG + CY)等方案。对于异基因 HSCT 患者应用环孢素(CsA)、霉酚酸酯(MMF)、甲氨蝶呤(MTX)、他克莫司或甲泼尼龙等预防 GVHD。

### 2.3. 常规监测和抗菌药物预防

所有患者经药浴、体表消毒后均入住百级层流移植仓，放置中心静脉导管(中心静脉导管，Central Venous Catheter (CVC)或经外周静脉置入的中心静脉导管，Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)作为血管通路。每日做体表消毒、中心静脉导管护理和仓内紫外线消毒，无菌饮食，工作人员接触患者严格遵守无菌原则。造血重建后自层流移植仓转入低菌隔离病房。如出现发热根据本院院内感染情况及常见病原菌、药敏结果经验性使用哌拉西林 - 他唑巴坦、头孢哌酮 - 舒巴坦、美罗培南或亚胺培南、万古霉素等药物治疗。在中性粒细胞数  $< 0.5 \times 10^9/L$  时使用粒细胞集落刺激因子进行升白细胞治疗，血小板数  $< 20 \times 10^9/L$  时输注血小板，血红蛋白  $< 70 g/L$  时输注悬浮红细胞等对症支持治疗，适当输注免疫球蛋白、白蛋白增强免疫力、预防感染，同时积极查找感染灶及微生物证据。在移植期间每天复查血常规、电解质，每周复查两次巨细胞病毒、肝功、肾功等指标评估患者基础状态。

### 2.4. 真菌感染诊断标准及初级预防方案

参考欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染合作小组和国家过敏和传染病研究所真菌病研究小

**Table 1.** General information and transplant-related information of the patients**表 1.** 患者的一般资料及移植相关情况

特征	总数 n = 33
年龄(中位数, 范围)	41 (18-62)
<b>性别</b>	
男/女	16/17
<b>疾病类型</b>	
急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征	6 (18.18%)
急性淋巴细胞白血病	3 (9.09%)
慢性髓系白血病	1 (3.03%)
霍奇金淋巴瘤	2 (6.06%)
非霍奇金淋巴瘤	10 (30.30%)
多发性骨髓瘤	7 (21.21%)
再生障碍性贫血	4 (12.12%)
<b>移植前疾病状态</b>	
完全缓解	23 (69.70%)
非完全缓解	10 (30.30%)
<b>移植类型</b>	
异基因	13 (39.39%)
自体	20 (60.61%)
<b>造血干细胞来源</b>	
外周血	20 (60.61%)
骨髓 + 外周血	7 (21.21%)
骨髓	1 (3.03%)
脐血	3 (9.09%)
其它	2 (6.06%)
<b>预处理方案</b>	
自体	20 (60.61%)
BEAM	12 (36.36%)
HD-MEL	7 (21.21%)
BU/CY	1 (3.03%)
异基因	13 (39.39%)
BU\CY	6 (18.18%)
ATG + CY	2 (6.06%)
Flu + ATG + CY	2 (6.06%)
其他	3 (9.09%)

组(EORTC/MSG)共识小组对侵袭性真菌病的修订定义[20],将IFD分为3个等级:确诊、拟诊以及疑似。卡波芬净在患者粒细胞缺乏(中性粒细胞数 $< 0.5 \times 10^9/L$ )时开始使用,静脉注射用药,50 mg/次、1次/d。在患者长时间发热、怀疑真菌感染时进行血清学、胸部影像学、分泌物病原学等检查协助诊断,并根据相关指标及治疗经验,联合或更改抗真菌药物,主要为伏立康唑或泊沙康唑。同时对于真菌感染的高危因素进行统计,如长期粒细胞缺乏、GVHD、使用免疫抑制剂、低蛋白血症等。抗真菌药物使用至粒细胞植入后且无明显发热等真菌感染状况,若患者出院时仍有真菌感染或怀疑真菌感染则出院后继续抗真菌治疗。

## 2.5. 统计学方法

采用SPSS统计软件(18.0)对数据进行统计学分析,计量资料中治疗时间、中性粒细胞植入时间和血小板植入时间呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本t检验;计数资料(GVHD II~IV、HLA不相合、合并其它慢性疾病、使用免疫抑制剂、使用糖皮质激素、中性粒细胞缺乏超过14天、肾功能损伤、肝功能不全、低蛋白血症和IFD)组间比较采用Fisher精确概率法。采用Kaplan-Meier生存曲线估计IFD累计发病率和总生存率,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. HSCT后临床结果

2例患者在造血重建前死亡,其中1例患者因侵袭性肺真菌病死于移植后第27天,另外1例患者因颅内出血死于移植后第31天,其余患者均获得造血植入。中性粒细胞植入( $>0.5 \times 10^9/L$ )时间为 $11.29 \pm 4.93$ 天,血小板植入( $>20 \times 10^9/L$ )植入时间为 $18.13 \pm 12.64$ 天。3例(9.09%)患者发生II~IV级急性GVHD,5名(15.15%)患者在移植后原发病复发。6名(18.18%)患者出现长期粒细胞缺乏(中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 大于14天)。2名患者发生出血性膀胱炎,1名患者出现单纯疱疹病毒感染。移植期间大部分患者不同程度地出现胃肠道不适及口腔黏膜炎。

### 3.2. 抗真菌预防的效果观察

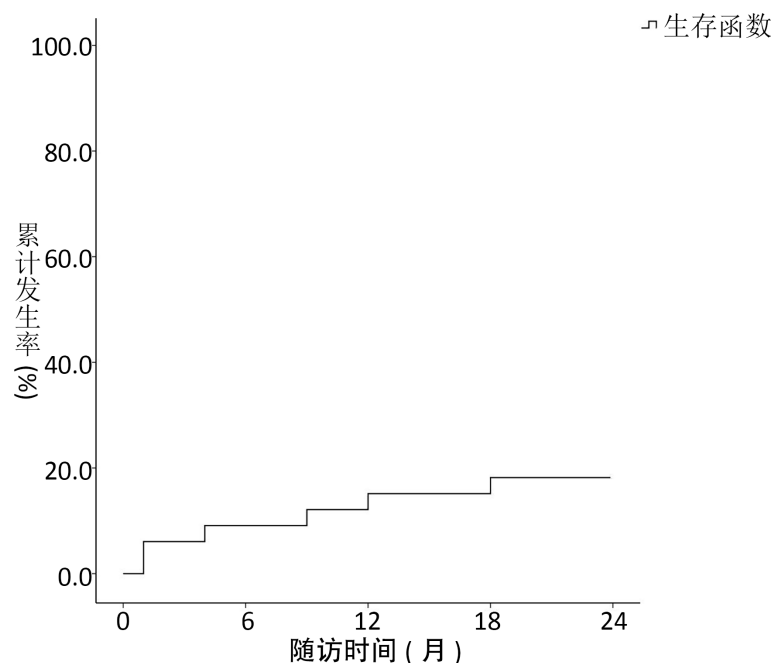
在卡波芬净预防治疗期间,共16例(48.48%)患者因长时间发热,疑似真菌感染时根据经验联合或更改其它抗真菌药物治疗。由于受百级层流移植仓设施及患者耐受性所限,仅有1名患者行纤维支气管镜检查并经纤支镜肺泡灌洗及经纤支镜肺活检。在移植后3个月,IFD确诊1例(经病理证实为曲霉菌感染),拟诊1例,疑似2例。随访观察12个月,IFD确诊1例,拟诊4例,疑似2例。随访观察24个月,IFD确诊1例,拟诊5例,疑似3例。根据国际诊断标准[20],将IFD定义为确诊和拟诊。IFD在3个月、1年和2年的累计发病率分别为6.06%、15.15%和18.18%,见图1。

同时,我们对单独接受卡波芬净预防患者( $n = 17$ )和接受卡波芬净联合或更换其他药物预防的患者( $n = 16$ )进行了比较(表2)。结果显示,在3个月内,联合或更换组IFD发生2例,单独组没有发生。单独组患者抗真菌治疗的持续时间为 $12.00 \pm 5.63$ 天,而联合或更换组患者抗真菌治疗的持续时间为 $26.63 \pm 11.35$ 天,差异具有统计学差异( $t = -4.642, P < 0.001$ )。对于IFD发生的危险因素,单独组和联合或更换组患者使用糖皮质激素( $\chi^2 = 6.945, P = 0.013$ )、肝功能不全( $\chi^2 = 8.933, P = 0.005$ )、低白蛋白血症( $\chi^2 = 10.994, P = 0.002$ )、中性粒细胞植入时间( $t = -2.309, P = 0.037$ )和血小板植入时间( $-2.569, P = 0.021$ ),差异均有统计学意义,见表2。

### 3.3. 毒性和耐受性

在这项研究中,没有观察到与卡泊芬净、伏立康唑、泊沙康唑等抗真菌药物相关的严重不良事件或导致停药的不良事件。分析移植前和移植后3个月的生生化指标,18例患者出现肝功能不全,3例患者

出现肾功能不全。同时大部分患者还出现了恶心、呕吐、腹泻、腹痛等不良反应，然而这些副作用没有明确证据直接归因于抗真菌药物，也可能是由于同时使用其他药物造成的。



**Figure 1.** Cumulative incidence of invasive fungal disease in hematopoietic stem cell transplantation patients

**图 1.** 造血干细胞移植患者侵袭性真菌病累计发病率

**Table 2.** Comparison of the influencing factors of invasive mycosis between the single group and the combined or replacement group

**表 2.** 单独组与联合或更换组发生侵袭性真菌病影响因素比较

危险因素	单独组(n = 17)	联合或更换组(n = 16)	统计量	P 值
治疗时间(天)	12.00 ± 5.63	26.63 ± 11.35	t = -4.642	<0.001
GVHD II~IV	0	3	-	-
HLA 不相合	0	6	-	-
合并其它慢性疾病	7	9	$\chi^2 = 0.758$	0.494
使用免疫抑制剂	3	8	$\chi^2 = 3.882$	0.071
使用糖皮质激素	3	10	$\chi^2 = 6.945$	0.013
中性粒细胞缺乏超过 14 天	1	5	$\chi^2 = 3.566$	0.085
肾功能损伤	0	3	-	-
肝功能不全	5	13	$\chi^2 = 8.933$	0.005
低蛋白血症	4	13	$\chi^2 = 10.994$	0.002
中性粒细胞植入时间(天)	9.41 ± 1.12	13.57 ± 6.66	t = -2.309	0.037
血小板植入时间(天)	12.94 ± 5.21	24.43 ± 16.05	t = -2.569	0.021
IFD	0	2	-	-



### 3.4. 生存情况

随访结束时, 26 例患者存活, 7 例死亡。主要死亡原因包括 GVHD ( $n = 2$ )、原发疾病复发( $n = 1$ )、感染性休克( $n = 1$ )、颅内出血( $n = 2$ )、IFD ( $n = 1$ ), IFD 相关死亡率为 3.03% (1/33)。如图 2 所示, 2 年总生存率(OS)为 78.79%。

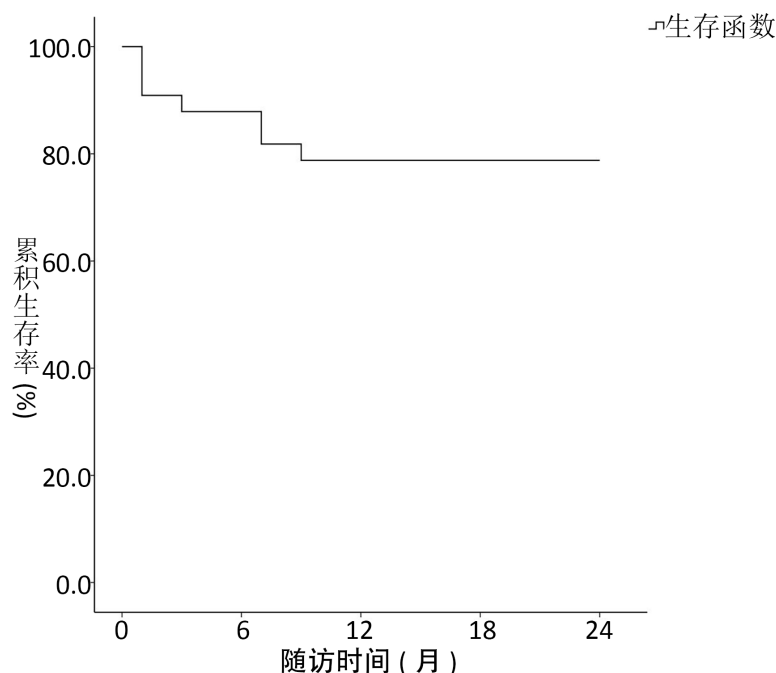


Figure 2. Survival curve of 33 recipients of hematopoietic stem cell transplantation  
图 2. 33 例造血干细胞移植受者的生存曲线

## 4. 讨论

由于预处理方案和预防 GVHD 药物的影响, HSCT 患者会经历严重的免疫抑制阶段, 这使他们与普通人群相比患 IFD 的风险升高。因此, 指南推荐对 HSCT 患者进行预防和经验性治疗[11] [21] [22] [23] [24], 尽管大量有效地使用了预防措施, 但 IFD 的总体发病率和死亡率仍很高。区别于指南推荐的三唑类和两性霉素类药物[1] [5] [9] [10], 棘白菌素与其它药物共同使用时相互作用的可能性小, 几乎不影响肾功能。最近 Wang 等人的荟萃分析[16]及多项研究也揭示了棘白菌素在预防和治疗 IFD 方面有良好的疗效和安全性[17] [19] [25] [26] [27], 与三唑类药物一样有效和安全。同时, 棘白菌素不仅对引起 IFD 的主要病原菌如念珠菌、曲霉菌有效, 同时对引起机会性感染的卡氏肺囊虫也有治疗效果[14] [28]。一项回顾性队列研究[18]显示在接受 HSCT 的儿童患者中预防 IFD, 卡泊芬净和米卡芬净一样具有良好的疗效和耐受性。因此我院医院使用卡泊芬净初级预防 IFD。

本研究数据显示 3 个月时 IFD 发生率为 6.06%, 与应用三唑类及棘白菌素类药物预防的相关研究[19] [29] [30] [31]报道的发生率接近。同时也与国内一项前瞻性研究[32]所报道的初级抗真菌预防 IFD 的发生率相符。长期疗效方面, John 等人的研究[33]显示在接受氟康唑和伏立康唑预防时, IFD 的累计发病率在 12 个月时分别为 13.7%和 12.7%, Jean 等人的研究[34]表明, 中位随访 12 个月, 米卡芬净组、伊曲康唑组和氟康唑组分别报告了 10%、10%、11%的发生率, 我们的发生率较其略高。但本研究显示 24 个月 IFD 累计发生率为 18.18%, 可能较相关研究低[1] [2] [19] [32], 同时本研究所报道的 IFD 相关死亡率为 3.03%,

低于相关研究[1][2]。本研究的安全性及耐受性较好,没有患者因出现不良反应或药物-药物之间相互作用而需要停药。移植后两年总生存率为78.79%,远期预防及生存效果好。

本研究中有16例患者移植过程中因长时间发热、疑似真菌感染时根据经验及相关临床资料联合或更换了其它抗真菌药物。这些患者可能因造血植入时间晚、使用糖皮质激素、肝功能不全、低白蛋白血症而免疫力下降易发生感染。仅有1例经病理确诊为侵袭性肺曲霉感染,回顾该患者的临床资料,46岁男性,骨髓增生异常综合征向急性髓系白血病转化,移植时疾病处于未缓解状态,移植前行胸部影像学检查未见异常,行亲属间(子供父)HLA半相合造血干细胞移植。预处理方案为HDAra-C+BU/Flu,使用环孢素(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+甲氨蝶呤(MTX)+巴利昔单抗预防GVHD。粒细胞和血小板植入时间分别为+12d和+22d。该患者在-3d出现粒细胞缺乏,予以卡波芬净50mg qd初级预防IFD,干细胞回输后+3d开始出现发热,体温波动于38.6℃~39.3℃,予以美罗培南+利奈唑胺抗感染治疗3天后体温仍未恢复正常,遂于+6d开始加用伏立康唑(首日负荷量400mg q12h,治疗量200mg q12h),在干细胞回输后+26d经支气管镜肺泡灌洗+肺活检检查确诊IFD,共使用伏立康唑25天。于移植后9月出现原发疾病髓内复发,于移植后10月因GVHD去世。可以看出该患者存在较多IFD的危险因素,如HLA不相合、长期粒细胞缺乏、使用免疫抑制剂等。我们建议对于合并较多IFD高危因素的患者,移植前应通过病史、查体、影像及辅助检查,明确患者是否合并慢性心肺疾病,是否存在潜在的感染灶,及时采取有效的预防治疗措施,以便后续治疗能够稳定进行。

## 5. 结论

综上所述,卡波芬净初级预防HSCT患者IFD安全有效。本研究为回顾性研究,样本量较少,因条件限制缺乏及时的病原学诊断手段。需要大样本、前瞻性研究进一步探讨卡波芬净在初级预防的作用。

## 基金项目

贺林院士新医学基金(JYHL2018FZD09),山东省自然科学基金(ZR2017LH029),济宁医学院附属医院博士启动资金(2016-BS-001),济宁医学院教师扶持基金(JYFC2018FKJ056),济宁医学院国家自然(社会)科学基金培养项目(JYP201846)。

## 参考文献

- [1] Sun, Y., Meng, F., Han, M., Zhang, X., Yu, L., Huang, H., *et al.* (2015) Epidemiology, Management, and Outcome of Invasive Fungal Disease in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation in China: A Multicenter Prospective Observational Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 1117-1126. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.018>
- [2] Shi, J.-M., Pei, X.-Y., Luo, Y., Tan, Y.M., Tie, R.X., He, J.S., *et al.* (2015) Invasive Fungal Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Single Center Experiences of 12 Years. *Journal of Zhejiang University (Science B)*, **16**, 796-804. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1500005>
- [3] Nathan, S. and Ustun, C. (2019) Complications of Stem Cell Transplantation that Affect Infections in Stem Cell Transplant Recipients, with Analogies to Patients with Hematologic Malignancies. *Infectious Disease Clinics of North America*, **33**, 331-359. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.01.002>
- [4] Herity Leah, B., De la Cruz Oveimar, A. and Aziz May, T. (2021) Evaluation of a Primary Antifungal Prophylaxis Protocol for Preventing Invasive Mold Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. <https://doi.org/10.1177/10781552211011221>
- [5] Tacke, D., Buchheidt, D., Karthaus, M., Krause, S.W., Maschmeyer, G., Neumann, S., *et al.* (2014) Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Patients with Haematologic Malignancies. 2014 Update of the Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Annals of Hematology*, **93**, 1449-1456. <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2108-y>
- [6] 邓颖, 颜小杭, 戴书华. 低剂量CT对肺部真菌感染患者的诊断价值[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(5):



- 696-697.
- [7] 姜尔烈, 韩明哲. 真菌感染标志物结合影像学证据在恶性血液病侵袭性真菌感染早期诊断中的价值[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 751-753.
- [8] 杨艳红, 朱振龙. 肿瘤患者肺部侵袭性真菌感染特征及病理学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(9): 1028-1031.
- [9] Maertens Johan, A., Girmenia, C., Brüggemann Roger, J., Duarte, R.F., Kibbler, C.C., Ljungman, P., *et al.* (2018) European Guidelines for Primary Antifungal Prophylaxis in Adult Haematology Patients: Summary of the Updated Recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **73**, 3221-3230. <https://doi.org/10.1093/jac/dky286>
- [10] Dadwal, S.S., Hohl, T.M., Fisher, C.E., Boeckh, M., Papanicolaou, G., Carpenter, P.A., *et al.* (2021) American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 2: Management and Prevention of Aspergillosis in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Transplantation and Cellular Therapy*, **27**, 201-211. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2020.10.003>
- [11] Girmenia, C., Barosi, G., Piciocchi, A., Arcese, W., Aversa, F., Bacigalupo, A., *et al.* (2014) Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Diseases in Allogeneic Stem Cell Transplantation: Revised Recommendations from a Consensus Process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 1080-1088. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.02.018>
- [12] Epstein, D.J., Seo, S.K., Brown, J.M. and Papanicolaou, G.A. (2018) Echinocandin Prophylaxis in Patients Undergoing Haematopoietic Cell Transplantation and Other Treatments for Haematological Malignancies. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **73**, i60-i72. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx450>
- [13] 普文申, 陶冶. 他克莫司、环孢素与三唑类抗真菌药的代谢及药物相互作用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 63-67.
- [14] 许向华, 夏初, 黄怡. 棘白菌素在侵袭性肺真菌病预防和治疗中的作用[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(8): 598-600.
- [15] 韩晓燕, 宋亚丽, 白埔, 等. 抗真菌药物的系统分类、耐药机制及新药研发进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1430-1436.
- [16] Wang, J.-F., Xue, Y., Zhu, X.-B. and Fan, H. (2015) Efficacy and Safety of Echinocandins versus Triazoles for the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections: A Meta-Analysis of RCTs. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **34**, 651-659. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2287-4>
- [17] Dvorak, C.C., Fisher, B.T., Esbenshade, A.J., Nieder, M.L., Alexander, S., Steinbach, W.J., *et al.* (2021) A Randomized Trial of Caspofungin vs Triazoles Prophylaxis for Invasive Fungal Disease in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **10**, 417-425. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa119>
- [18] Natalia, M., Giulia, S., Roberto, S., Maestro, A. and Zanon, D. (2017) Comparison of Efficacy and Safety of Caspofungin versus Micafungin in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: A Retrospective Analysis. *Advances in Therapy*, **34**, 1184-1199. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0534-7>
- [19] Mariotti, J., De Philippis, C., Bramanti, S., Sarina, B., Tordato, F., Pocaterra, D., *et al.* (2019) Caspofungin for Primary Antifungal Prophylaxis after T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide. *European Journal of Haematology*, **102**, 357-367. <https://doi.org/10.1111/ejh.13214>
- [20] De Pauw, B., Walsh, T.J., Peter Donnelly, J., Stevens, D.A., Edwards, J.E., Calandra, T., *et al.* (2008) Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, 1813-1821. <https://doi.org/10.1086/588660>
- [21] 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.
- [22] Bays, D.J. and Thompson, G.R. (2019) Fungal Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patients. *Infectious Disease Clinics of North America*, **33**, 545-566. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.02.006>
- [23] Ullmann, A.J., Cornely, O.A., Donnelly, J.P., Viscoli, C., Arendrup, M.C., Arikian-Akdagli, S., *et al.* (2012) ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Developing European Guidelines in Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Microbiology and Infection*, **18**, 53-67. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12041>
- [24] 郑珊珊, 郭智, 陈丽娜, 刘玄勇, 陈丽萍, 黄嘉谊, 等. 血液肿瘤患者侵袭性真菌病经验治疗与诊断驱动治疗的对比研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(7): 410-414.
- [25] Herbrecht, R., Maertens, J., Baila, L., Aoun, M., Heinz, W., Martino, R., *et al.* (2010) Caspofungin First-Line Therapy

- for Invasive Aspergillosis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: An European Organization for Research and Treatment of Cancer Study. *Bone Marrow Transplantation*, **45**, 1227-1233. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.334>
- [26] Safdar, A., Rodriguez, G., Zuniga, J., Al Akhrass, F. and Pande, A. (2015) High-Dose Caspofungin as a Component of Combination Antifungal Therapy in 91 Patients with Neoplastic Diseases and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Critical Review of Short-Term and Long-Term Adverse Events. *Journal of Pharmacy Practice*, **28**, 175-182. <https://doi.org/10.1177/0897190013515927>
- [27] Zhang, H. (2021) Bridging Antifungal Prophylaxis with Micafungin in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis. *Hematology*, **26**, 670-674. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1959982>
- [28] Cushion, M.T. and Ashbaugh, A. (2021) The Long-Acting Echinocandin, Rezafungin, Prevents Pneumocystis Pneumonia and Eliminates Pneumocystis from the Lungs in Prophylaxis and Murine Treatment Models. *Journal of Fungi*, **7**, Article No. 747. <https://doi.org/10.3390/jof7090747>
- [29] Wang, C.-H., Kan, L.-P., Lin, H.-A., Chang, F.Y., Wang, N.C., Lin, T.Y., *et al.* (2016) Clinical Efficacy and Safety of Primary Antifungal Prophylaxis with Posaconazole versus Fluconazole in Allogeneic Blood Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients—A Retrospective Analysis of a Single Medical Center in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **49**, 531-538. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.07.009>
- [30] Huang, X., Chen, H., Han, M., Zou, P., Wu, D., Lai, Y., *et al.* (2012) Multicenter, Randomized, Open-Label Study Comparing the Efficacy and Safety of Micafungin versus Itraconazole for Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **18**, 1509-1516. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.03.014>
- [31] Park, S., Kim, K., Jang, J.H., Kim, S.J., Kim, W.S., Chung, D.R., *et al.* (2016) Randomized Trial of Micafungin versus Fluconazole as Prophylaxis against Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Journal of Infection*, **73**, 496-505. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.06.011>
- [32] Gao, L., Sun, Y., Meng, F., Han, M., Huang, H., Wu, D., *et al.* (2016) Antifungal Prophylaxis of Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in China: A Multicenter Prospective Observational Study. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0305-y>
- [33] Wingard, J.R., Carter, S.L., Walsh, T.J., Kurtzberg, J., Small, T.N., Baden, L.R., *et al.* (2010) Randomized, Double-Blind Trial of Fluconazole versus Voriconazole for Prevention of Invasive Fungal Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood*, **116**, 5111-5118. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-268151>
- [34] El-Cheikh, J., Crocchiolo, R., Vai, A., Furst, S., Bramanti, S., Sarina, B., *et al.* (2015) Comparison of Three Distinct Prophylactic Agents against Invasive Fungal Infections in Patients Undergoing Haplo-Identical Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Post-Transplant Cyclophosphamide. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **7**, Article ID: e2015048. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2015.048>