

# 异基因造血干细胞移植后 非曲霉属丝状真菌病24例临床分析

赵晨<sup>1</sup> 王启<sup>2</sup> 王昱<sup>1</sup> 闫晨华<sup>1</sup> 许兰平<sup>1</sup> 张晓辉<sup>1</sup> 刘开彦<sup>1</sup> 黄晓军<sup>1</sup> 孙于谦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心、造血干细胞移植北京市重点实验室 100044; <sup>2</sup>北京大学人民医院临床检验科 100044

通信作者:孙于谦, Email: sunyuqian83@hotmail.com

**【摘要】** 目的 分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后非曲霉属丝状真菌病(NAMI)的临床特点及预后。方法 回顾性分析2010年1月1日至2016年12月31日在北京大学血液病研究所接受allo-HSCT后诊断(确诊或临床诊断)为NAMI的24例患者,总结其临床特点及预后。结果 24例移植后NAMI患者,男21例(87.5%),女3例(12.5%),中位年龄33(10~66)岁。NAMI中位发生时间为移植后188(2~856)d,10例为确诊,14例为临床诊断;19例(79.2%)发生在肺部,4例(16.7%)发生在中枢神经系统,1例(4.2%)发生在鼻窦;病原菌分布中根霉菌14例(58.3%)、毛霉菌5例(20.8%)、犁头霉菌3例(12.5%),尖端赛多孢子菌2例(8.3%);临床症状为发热20例(83.3%),头痛4例(16.7%),咯血、腹痛腹泻、抽搐(颅内感染)各2例(8.3%),胸痛1例(4.2%)。在18例根据病原学结果调整抗真菌治疗的患者中,治疗的有效率为38.9%(7/18)。中位随访时间为自NAMI诊断后229(2~2280)d,2年总生存率为(24.0±14.5)%。结论 allo-HSCT后非曲霉属丝状真菌感染以根霉菌为主,临床表现缺乏特异性,死亡率高。

**【关键词】** 异基因造血干细胞移植; 丝状真菌,非曲霉属

**基金项目:** 国家自然科学基金(81600103、81621001);北京市科学技术委员会资助项目(Z19110000619054)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.002

## Non-aspergillus molds infection after allogeneic stem cell transplantation: clinical analysis of 24 cases and outcomes

Zhao Chen<sup>1</sup>, Wang Qi<sup>2</sup>, Wang Yu<sup>1</sup>, Yan Chenhua<sup>1</sup>, Xu Lanping<sup>1</sup>, Zhang Xiaohui<sup>1</sup>, Liu Kaiyan<sup>1</sup>, Huang Xiaojun<sup>1</sup>, Sun Yuqian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Sun Yuqian, Email: sunyuqian83@hotmail.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the clinical characteristics and outcomes of non-aspergillus molds infection (NAMI) patients who underwent allogeneic stem cell transplantation. **Methods** Total 24 patients diagnosed as proven or probable non-aspergillus molds infection after allo-HSCT at the Peking University Institute of Hematology from January 2010 to December 2016 were retrospectively reviewed. **Results** Among the 24 non-aspergillus molds infection patients, 22 (91.6%) underwent haploidentical stem cell transplantation, while 1 (4.2%) underwent matched-sibling donor transplantation, and 1 (4.2%) underwent HLA-matched unrelated donor transplantation. Ten (41.7%) patients were diagnosed as proven NAMI, and 14 (58.3%) were probable NAMI. The median time to NAMI diagnosis was 188 (2-856) d after transplantation. Five (20.8%) patients had Mucorales infection, 14 (58.3%) Rhizopus infection, 3 (12.5%) had Absidia orchidis infection, and 2 (8.3%) had Scedosporium apiospermum infection. The response rate at was 38.9% (7/18) in 18 patients who adjusted antifungal therapy based on the etiology. After a median 229 (2-2280) days follow-up after diagnosis, the 2-year overall survival was (24.0±14.5)%. **Conclusion** The major pathogen of NAMI after allo-HSCT was Rhizopus, and the mortality of

NAMI after allo-HSCT was very high due to lack of early effective therapy.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Non-aspergillus, mold

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81600103, 81621001); Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z191100006619054)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.002

侵袭性真菌病(IFD)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后的重要并发症<sup>[1-2]</sup>,其中丝状真菌(*filamentous fungi*)是主要的致病原。丝状真菌包括曲霉属(*aspergillus*)和非曲霉属丝状真菌(*non-aspergillus molds*),后者极为罕见<sup>[3-5]</sup>。非曲霉属丝状真菌包括毛霉菌、根霉菌、根毛霉、横梗霉、赛多孢子菌、镰刀菌、暗色真菌等<sup>[6]</sup>,可引起免疫低下宿主严重感染<sup>[7-8]</sup>。与曲霉菌病相比,非曲霉属丝状真菌病(NAMI)危害更严重,耐药率、病死率更高。有关 HSCT 后 NAMI 的病例报告还较为少见<sup>[9-10]</sup>。国内 NAMI 的研究较少,在 allo-HSCT 患者中 NAMI 的病原分布、临床特点及预后更是缺乏数据。因此我们回顾性分析北京大学血液病研究所单中心 allo-HSCT 后发生 NAMI 患者的临床特点及预后,现报道如下。

### 病例与方法

1. 病例:回顾性分析 2010 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日在北京大学血液病研究所接受 allo-HSCT 的 2 813 例患者,其中 24 例(0.85%)移植后确诊或临床诊断 NAMI。IFD 诊断标准参考《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(第四次修订版)》<sup>[11]</sup>,诊断时间定义为获得病原证据的时间。移植方案见文献<sup>[12-13]</sup>,单倍型移植预处理常规方案见文献<sup>[14]</sup>。

2. IFD 预防、治疗及疗效评价:对于既往无真菌感染患者,IFD 预防方案均为伊曲康唑 0.3 g 每 12 h 1 次(口服)至移植后 75 d;对于有真菌感染病史患者,采用伏立康唑 0.2 g 每 12 h 1 次(口服)至移植后 100 d 预防 IFD。IFD 的治疗及疗效评估标准参考《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准和治疗原则(第四次修订版)》<sup>[11]</sup>。抗真菌治疗有效包括完全缓解和部分缓解,治疗无效包括稳定、疾病进展和死亡。

3. 统计学处理:采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。分类变量组间比较采用 $\chi^2$ 检验或 Fisher 精确检验,连续变量组间比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。总生存(OS)时间定义为 NAMI 的

诊断时间至末次随访或死亡的日期,Kaplan-Meier 曲线进行生存分析。

### 结 果

1. 基线特征(表 1):24 例移植后 NAMI 患者中,男 21 例(87.5%),女 3 例(12.5%);中位年龄 33(10~66)岁;急性髓系白血病(AML)8 例(33.3%)、急性淋巴细胞白血病 6 例(25.0%)、骨髓增生异常综合征 6 例(25.0%)、急性混合细胞白血病 2 例(8.3%)、重型再生障碍性贫血 1 例(4.2%)、霍奇金淋巴瘤 1 例(4.2%)。移植前 23 例获完全缓解(CR),1 例未获完全缓解。同胞全相合移植 1 例(4.2%),非血缘供者移植 1 例(4.2%),单倍型移植 22 例(91.7%);12 例(50.0%)患者有真菌感染病史,12 例(50.0%)无真菌感染病史。供者中位年龄为 41(20~57)岁,其中男 13 例(56.5%),女 10 例(43.5%)。回输单个核细胞(MNC)中位数为 8.26(5.61~10.59) $\times 10^8$ /kg,回输 CD34<sup>+</sup>细胞中位数为 2.77(0.47~6.06) $\times 10^6$ /kg。23 例(95.8%)患者中性粒细胞植活,中位植活时间为移植后 15(9~21)d;19 例(79.2%)患者血小板植活,中位时间为移植后 27(10~118)d。18 例(70.8%)发生急性移植物抗宿主病(aGVHD),中位发生时间为移植后 36(11~80)d,其中 I/II 度 10 例(55.6%),III/IV 度 8 例(44.4%)。7 例(29.2%)患者发生慢性移植物抗宿主病(cGVHD),中位时间为移植后 184(108~365)d,其中局限型 2 例(8.3%),广泛型 5 例(20.8%)。18 例(75.0%)患者合并 CMV 血症,6 例(25.0%)发生 EBV 感染。

2. 临床特点(表 2):24 例移植后 NAMI 患者中,10 例(41.7%)为确诊,14 例(58.3%)为临床诊断,诊断中位时间为移植后 188(2~856)d。发生部位:肺部 19 例(79.2%),中枢神经系统 4 例(16.7%),鼻窦 1 例(4.2%)。病原菌分布:毛霉菌 5 例(20.8%),根霉菌 14 例(58.3%),犁头霉菌 3 例(12.5%),尖端赛多孢子菌 2 例(8.3%)。临床症状包括发热 20 例(83.3%),头痛 4 例(16.7%),咯血、腹痛腹泻、抽搐(颅内感染)各 2 例(8.3%),胸痛 1 例(4.2%)。

在 24 例患者中,6 例(25.0%)通过组织活检确

诊, 18 例 (75.0%) 通过样本培养诊断。15 例 (62.5%) 患者通过 CT 检查明确有感染征象, 5 例 (20.8%) 患者通过胸部 X 线明确, 3 例 (12.5%) 颅内感染的患者通过头颅 MRI 明确有感染征象, 而 1 例 (4.2%) 颅内感染患者因移植后粒细胞缺乏未出舱, 未行影像学检查。

NAMI 诊断时, 1 例 (4.2%) 患者处于粒缺状态, 余 23 例 (95.8%) 处于非粒缺状态。9 例 (37.5%) 患者诊断时合并移植物抗宿主疾病 (GVHD), 其中 aGVHD 2 例, cGVHD 7 例。17 例 (70.8%) 患者诊断时合并病毒感染, 其中 CMV 13 例、EBV 2 例、呼吸道合胞病毒 2 例。

3. 治疗及预后 (表 2): 24 例患者中, 4 例 (16.7%) 在病原学结果回报前已死亡 (例 5、9、17、18), 2 例在病原结果回报时 NAMI 已好转 (例 6、7, 未调整抗真菌药物), 余 18 例 (75%) 根据病原学结

果调整抗真菌治疗: 5 例接受两性霉素 B 联合泊沙康唑治疗, 1 例接受单药泊沙康唑口服治疗, 10 例接受两性霉素 B 单药治疗 (其中 1 例接受两性霉素 B 初始治疗无效后接受了泊沙康唑口服的挽救治疗); 诊断为尖端赛多孢子菌感染的 2 例患者中, 1 例接受了单药伏立康唑治疗, 1 例为伏立康唑联合两性霉素 B 治疗。经调整抗真菌药物治疗 6 周后, 7 例 (38.9%) 治疗有效, 11 例 (61.1%) 死亡。24 例患者中, 5 例诊断为毛霉菌患者经治疗后均死亡, 根霉菌的治疗有效率为 35.7% (5/14), 犁头霉菌中 2 例经治疗后好转, 治疗有效率为 66.7% (2/3), 尖端赛多孢子菌经治疗后均好转 (100.0%, 2/2)。发生在肺部的 19 例患者经治疗后 7 例 (36.8%) 好转; 4 中枢神经系统中治疗有效率为 50.0% (2/4), 发生在鼻窦部位 1 例经治疗后死亡。

中位随访时间为自 NAMI 诊断后 229 (2 ~

表 1 24 例非曲霉属丝状真菌感染患者的基线特征

序号	年龄 (岁)	性别	基础疾病	真菌感染史	供者类型	MNC 细胞 (×10 <sup>6</sup> /kg)	CD34 <sup>+</sup> 细胞 (×10 <sup>6</sup> /kg)	粒细胞植活时间 (d)	血小板植活时间 (d)	aGVHD	cGVHD	CMV 感染	EBV 感染
1	42	男	AML	是	单倍型	7.52	2.32	12	16			是	是
2	36	男	ALL	是	单倍型	9.86	3.10	11	17	II		是	否
3	42	男	AML	是	非血缘	6.90	4.76	13	20	III		否	否
4	54	男	MDS	否	单倍型	6.86	2.35	12	10	I	广泛型	是	否
5	56	男	MDS	否	单倍型	8.63	1.58	20	52	IV		是	否
6	23	女	MDS	否	单倍型	8.95	2.62	12	12	III		是	否
7	23	男	AML	是	单倍型	10.39	3.49	12	17	IV	广泛型	是	否
8	53	男	AML	否	单倍型	8.92	3.92	12	12	III	广泛型	是	否
9	24	男	ALL	否	单倍型	9.52	5.29	12	-	I		是	否
10	30	女	ALL	是	单倍型	10.06	3.53	11	14	IV		是	否
11	31	男	ALL	是	单倍型	7.56	1.70	14	-	II		是	是
12	16	男	MDS	否	单倍型	6.91	1.02	23	-	III		是	是
13	28	男	AML	是	单倍型	7.34	1.02	16	26		广泛型	是	否
14	25	男	AML	否	单倍型	8.78	1.51	20	36			是	否
15	16	男	MDS	否	单倍型	8.08	1.50	20	21			是	否
16	42	男	MAL	是	单倍型	6.72	4.13	17	13	II		是	是
17	10	男	SAA	否	单倍型	9.79	6.06	-	-			否	否
18	29	男	MDS	否	单倍型	7.54	1.87	17	56	IV	局限型	是	否
19	45	男	AML	是	单倍型	7.16	3.01	15	56			是	是
20	53	男	HL	否	同胞	8.14	缺失	19	19	I	广泛型	否	否
21	31	女	ALL	否	单倍型	5.61	0.47	20	-	I		是	否
22	12	男	AML	是	单倍型	7.18	5.14	21	118	II		是	否
23	66	男	MAL	是	单倍型	10.59	3.87	14	30	II	局限型	否	否
24	25	男	ALL	是	单倍型	8.12	1.05	14	22	I		是	否

注: AML: 急性髓系白血病; ALL: 急性淋巴细胞白血病; MDS: 骨髓增生异常综合征; MAL: 急性混合细胞白血病; SAA: 重型再生障碍性贫血; HL: 霍奇金淋巴瘤; MNC: 单个核细胞; -: 未植活; aGVHD: 急性 GVHD; cGVHD: 慢性 GVHD; CMV: 巨细胞病毒; EBV: EB 病毒

表2 异基因造血干细胞移植后非曲霉属丝状真菌感染患者的临床特点及治疗与转归

序号	病原菌	诊断级别	发生时 间(d)	发生 部位	临床特点	诊断时 免疫状态	检测方法	影像学 检查	治疗	随访时 间(d)	转归
1	毛霉菌	临床诊断	119	肺部	发热	CMV感染	样本培养	CT	两性霉素B	24	死于感染
2	毛霉菌	临床诊断	856	肺部	发热	CMV感染	样本培养	CT	两性霉素B	58	死于感染
3	毛霉菌	临床诊断	205	肺部	发热/腹泻	RSV感染	样本培养	胸片	两性霉素B	2	移植相关死亡
4	毛霉菌	临床诊断	112	肺部	发热	cGVHD	样本培养	胸片	两性霉素B初始、 泊沙康唑挽救	782	移植相关死亡
5	毛霉菌	临床诊断	70	肺部	发热	CMV感染/ aGVHD	样本培养	胸片		2	移植相关死亡
6	根霉菌	临床诊断	53	肺部	发热	CMV感染	样本培养	CT		171	好转
7	根霉菌	临床诊断	401	肺部	发热	无	样本培养	CT		27	好转
8	根霉菌	临床诊断	780	肺部	发热	CMV感染/ cGVHD	样本培养	CT	两性霉素B	81	好转
9	根霉菌	确诊	36	肺部	发热/抽搐	CMV感染	样本培养	胸片		158	死于感染
10	根霉菌	确诊	114	肺部	发热/腹泻	CMV感染	样本培养	CT	两性霉素B	271	移植相关死亡
11	根霉菌	临床诊断	53	肺部	发热	CMV感染	样本培养	CT	两性霉素B	669	移植相关死亡
12	根霉菌	确诊	55	鼻窦	头痛	CMV感染/ aGVHD	组织活检	MRI	两性霉素B+泊沙康唑	2280	移植相关死亡
13	根霉菌	确诊	351	肺部	发热	cGVHD	组织活检	CT	两性霉素B	60	好转
14	根霉菌	确诊	147	肺部	咯血/胸痛	RSV感染	组织活检	CT	两性霉素B+泊沙康唑	4	死于感染
15	根霉菌	临床诊断	74	肺部	发热	CMV感染	样本培养	CT	泊沙康唑	23	好转
16	根霉菌	确诊	85	中枢神经	头痛	EBV感染	组织活检	CT	两性霉素B+泊沙康唑	11	死于感染
17	根霉菌	确诊	2	中枢神经	头痛	粒细胞缺乏	样本培养	无		7	移植相关死亡
18	根霉菌	临床诊断	111	肺部	发热	cGVHD	样本培养	胸片		739	移植相关死亡
19	根霉菌	临床诊断	102	肺部	发热	EBV感染	样本培养	CT	两性霉素B+泊沙康唑	10	死于感染
20	犁头霉菌	临床诊断	425	肺部	发热/咯血	cGVHD	样本培养	CT	两性霉素B	86	好转
21	犁头霉菌	确诊	121	肺部	发热	CMV感染	样本培养	CT	两性霉素B	10	死于感染
22	犁头霉菌	确诊	41	中枢神经	发热/头痛	CMV感染	组织活检	MRI	两性霉素B+泊沙康唑	5	好转
23	赛多孢子菌	确诊	283	中枢神经	发热/抽搐	cGVHD	组织活检	MRI	伏立康唑+两性霉素B	5	好转
24	赛多孢子菌	临床诊断	108	肺部	发热	CMV感染/ cGVHD	样本培养	CT	伏立康唑	13	好转

注:CMV:巨细胞病毒;RSV:呼吸道合胞病毒;aGVHD:急性GVHD;cGVHD:慢性GVHD

2280)d,其中9例存活,15例死亡,2年的总体生存率为(24.0±14.5)%。15例死亡患者中7例(46.7%)死于NAMI,8例(53.3%)死于其他移植相关并发症。

## 讨 论

近年来有关NAMI病例的报道增多,其原因可能包括:①广谱三唑类药物预防的广泛应用使得NAMI突破性感染的比例增高;②真菌检测技术的发展导致NAMI病原检出率增高;③单倍型移植等免疫恢复较慢的移植方式占比增多<sup>[15-17]</sup>。但总体上,NAMI仍然较为少见,其发病率依然较低。CIBMTR报道1995-2008年毛霉菌感染发生率为0.6%,镰刀菌属感染发生率为0.43%<sup>[18]</sup>,Fox等<sup>[19]</sup>报

道12家移植中心2009-2011年557例allo-HSCT患者,NAMI的发生率为1.3%。本研究显示北京大学血液病研究所单中心2010-2016年NAMI的发生率约为0.85%。随着移植技术进步及IFD防治策略的改进,需要定期进行前瞻性流行病学研究了解IFD的流行病学特点。进行多中心前瞻性流行病学研究将有助于增进对NAMI临床特征的了解,并促进防治规范的制定。

在NAMI的病原谱分布上,不同研究结果有所差异。本研究显示NAMI中根霉菌比例(58.3%)较高,其次为毛霉菌,而未见镰刀菌。CIBMTR报道1995-2008年移植病例毛霉菌感染的发生率(0.6%)高于镰刀菌属(0.43%)<sup>[18]</sup>。TRANSNET研究报道,毛霉菌属占62.1%、镰刀菌占25.0%、



而赛多孢子菌属占 12.9%<sup>[20]</sup>。Pagano 等<sup>[21]</sup>分析了 SEIFEM 1999 - 2003 年 84 例 allo-HSCT 伴 IFD 患者,其中 NAMI 5 例,分别为镰刀菌 3 例、毛霉菌 1 例、赛多孢子菌 1 例。美国 PATH 研究显示,在 2004 - 2007 年 234 例发生了 IFD 的 allo-HSCT 患者中,NAMI 共 17 例,分别为根霉菌属(10 例),镰刀菌属(4 例),毛霉菌属(3 例)<sup>[22]</sup>。

尽管本研究未能对 NAMI 的危险因素进行分析,但了解 NAMI 的危险因素有助于提高临床医师的警觉性,及早启动 NAMI 诊断相关措施。既往研究证实毛霉菌属感染的危险因素为进展性 aGVHD、曲霉菌感染史以及年龄 > 50 岁,而镰刀菌属感染的危险因素包括脐血移植、CMV 感染<sup>[18]</sup>。Garnica 等<sup>[23]</sup>的研究表明镰刀菌属感染的危险因素为应用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、需要用胰岛素治疗的高血糖、AML 的基础疾病、非清髓预处理方案、III/IV 度 aGVHD。由于 NAMI 发生率低,现有研究样本量均较小,未来需要进行多中心合作或基于登记组的数据进行进一步分析。

移植后 NAMI 患者临床表现缺乏特异性,而 G 试验和 GM 试验等检查均不适用于 NAMI 诊断,因此 NAMI 高度依赖病原学诊断,应对怀疑 NAMI 的患者尽早行病原学检查。而一旦明确诊断,应尽快选择有效药物治疗。欧洲白血病感染会议指南推荐的毛霉菌一线治疗包括抗真菌药物、手术和基础疾病控制,药物包括两性霉素 B、泊沙康唑等<sup>[24]</sup>。NAMI 的疗效和预后依然较差。CIBMTR 报道了非曲霉菌属丝状真菌感染 1 年 OS 率为 22%,其中毛霉菌为 15%,镰刀菌为 21%<sup>[18]</sup>。而 TRANSNET 研究表明 NAMI 的 1 年 OS 率为 28%<sup>[20]</sup>。美国 PATH 研究在 18 例 NAMI 患者的研究中表明,83.3% 的患者接受了两性霉素 B 的治疗,治疗后 12 周的死亡率为 64.3%<sup>[22]</sup>。本研究显示,NAMI 的 2 年 OS 率为 (24.0±14.5)%,抗真菌药物治疗 NAMI 的有效率仅为 38.9%,与文献报道相似。提示 NAMI 的治疗仍有待改进。

总之,NAMI 是 allo-HSCT 后严重并发症,虽然发生率不高,但临床表现缺乏特异性、死亡率高,因此早期诊断、早期有效治疗在 NAMI 的管理中十分重要。

#### 参考文献

[1] Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the

- SEIFEM-2004 study [J]. *Haematologica*, 2006, 91 (8): 1068-1075.
- [2] 孙于谦, 黄晓军. 侵袭性真菌病: 中国医师面临的老问题、新困惑 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(7): 537-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.001.
- [3] Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem transplantation: Fungal infections [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017, 10 (4): 239-244. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.013.
- [4] Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, et al. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Mycopathologia*, 2006, 162 (1): 1-15. DOI: 10.1007/s11046-006-0025-x.
- [5] Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 (7):909-917. DOI: 10.1086/339202.
- [6] Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14 Suppl 4: 5-24. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.01978.x.
- [7] Schieffelin JS, Garcia-Diaz JB, Loss Jr GE, et al. Phaeohyphomycosis Fungal infections in solid organ transplant recipients: clinical presentation, pathology, and treatment [J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16(2): 270-278. DOI: 10.1111/tid.12197.
- [8] Husain S, Alexander BD, Munoz P, et al. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(2):221-229. DOI: 10.1086/375822.
- [9] Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 3:27-46. DOI: 10.1111/1469-0691.12465.
- [10] Pagano L, Offidani M, Fianchi L, et al. Mucormycosis in hematologic patients [J]. *Haematologica*, 2004, 89(2):207-214.
- [11] Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(1):7-14. DOI: 10.1086/323335.
- [12] Sun Y, Beohou E, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical versus matched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myelogenous leukemia in first remission: a retrospective pair-matched comparative study of the Beijing approach with the EBMT database [J]. *Haematologica*, 2016, 101 (8):e352-354. DOI: 10.3324/haematol.2015.140509.
- [13] 黄晓军. 构建有中国特色的造血干细胞移植体系 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (8): 601-602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.001.
- [14] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications,

- conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China- recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [15] Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(7):425-429. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705614.
- [16] Rausch CR, DiPippo AJ, Bose P, et al. Breakthrough Fungal Infections in Patients With Leukemia Receiving Isavuconazole [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(10):1610-1613. DOI: 10.1093/cid/ciy406.
- [17] Fung M, Schwartz BS, Doernberg SB, et al. Breakthrough invasive fungal infections on isavuconazole prophylaxis and treatment: what is happening in the real-world setting? [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(7):1142-1143. DOI: 10.1093/cid/ciy260.
- [18] Riches ML, Trifilio S, Chen M, et al. Risk factors and impact of non-Aspergillus mold infections following allogeneic HCT: a CIBMTR infection and immune reconstitution analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (2):322. DOI: 10.1038/bmt.2015.318.
- [19] Fox ML, Barba P, Heras I, et al. A registry-based study of non-Aspergillus mould infections in recipients of allogeneic haematopoietic cell transplantation [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(1):e1-3. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.08.006.
- [20] 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.
- [21] Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIF-EM B- 2004 study-- Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 (9):1161-1170. DOI: 10.1086/522189.
- [22] Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(3):265-273. DOI: 10.1086/595846.
- [23] 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.
- [24] 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.

(收稿日期:2020-02-27)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

## 本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“’s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部