

抗真菌药物联合治疗儿童血液病合并侵袭性真菌病的临床研究

邱坤银 邓兰兰 黄科 郭海霞 方建培 徐宏贵 薛红漫 黎阳 陈纯 周敦华

【摘要】 目的 探讨儿童血液病合并侵袭性真菌病(IFD)患者联合抗真菌治疗的方案选择。**方法** 回顾性分析2012年1月至2014年12月住院诊断为IFD并初次接受抗真菌药物联合治疗且联合治疗持续时间 ≥ 7 d的67例血液病患儿的临床资料。联合治疗方案包括棘白菌素联合三唑类(11例)、棘白菌素联合两性霉素B(10例)、三唑类联合两性霉素B(46例)。**结果** 67例患儿总有效率为79.1%。单因素分析显示:联合治疗期间是否有粒细胞恢复($P=0.031$)、原发疾病状态($P=0.023$)和联合治疗持续时间($P=0.046$)显著影响联合治疗疗效。多因素分析则显示联合治疗持续时间是IFD患儿的独立预后因素($OR=0.229$, 95% CI 0.061~0.863, $P=0.029$)。棘白菌素联合三唑类组、棘白菌素联合两性霉素B组和三唑类联合两性霉素B组有效率分别为81.8%、60.0%和82.6%($P>0.05$), 12周生存率分别为81.8%、80.0%和86.5%($P>0.05$)。67例可评价患儿中34例(50.7%)共发生59例次联合治疗相关性不良反应,以低钾血症、尿素氮升高和肝酶增高较为常见。**结论** 对于血液病合并IFD患儿,延长联合治疗持续时间(≥ 14 d)可显著提高疗效。棘白菌素联合三唑类或两性霉素B以及三唑类联合两性霉素B均可作为联合治疗的选择。从疗效、存活率、性价比和剂型等综合考虑,三唑类联合两性霉素B是疗效好、经济安全的治疗方案。

【关键词】 抗真菌药物; 血液病; 儿童; 真菌病

Combination antifungal therapy for invasive fungal disease in children with hematologic disease

Qiu Kunyin, Deng Lanlan, Huang Ke, Guo Haixia, Fang Jianpei, Xu Honggui, Xue Hongman, Li Yang, Chen Chun, Zhou Dunhua. Department of Paediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Zhou Dunhua, Email:zdunhua@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate antifungal combination strategy in children with hematologic diseases and invasive fungal disease (IFD). **Methods** A retrospective clinical study was performed based on 67 childhood patients with hematologic diseases and IFD who firstly accepted combination antifungal therapy for ≥ 7 days during January 2012 and December 2014. Of them, 11 cases received combination of echinocandin with azole, 10 cases received combination of echinocandin with amphotericin B, and 46 cases received combination of azole with amphotericin B. **Results** Overall response rate was 79.1%. Univariate analysis revealed that granulocyte recovery ($P=0.031$), status of underlying disease ($P=0.023$) and the duration of the therapy ($P=0.046$) were significantly associated with efficacy. Multivariate analysis showed that the independent prognostic factor was the duration of combination antifungal therapy ($OR=0.229$, 95% CI 0.061–0.863, $P=0.029$). The response rates of echinocandin combined with azole, echinocandin combined with amphotericin B and azole combined with amphotericin B were 81.8%, 60.0% and 82.6%, respectively ($P>0.05$), and 12-week survival rates were 81.8%, 80.0% and 86.5%, respectively ($P>0.05$). The drug-related adverse reactions occurred 59 times in 34 patients. BUN increasing, hypokalemia and abnormal liver functions were considered the main side effects. **Conclusions** For IFD in children with hematologic disease, to extend the duration of treatment (≥ 14 days) could significantly improve the curative effect. Combinations of echinocandin with azole, echinocandin with amphotericin B and azole with amphotericin B can be used as a combination treatment options. Combination of Azole with

amphotericin B is efficacious, safe and economic treatment option considering efficacy, survival rate, cost and dosage form.

【Key words】 Antifungal agents; Hematologic Diseases; Children; Mycoses

随着化疗个体化的进展、支持治疗的加强及造血干细胞移植(HSCT)的应用,儿童恶性血液病患者的长期存活率已得到显著提高。但恶性血液病患者由于接受HSCT或放化疗后往往存在黏膜屏障破坏、中性粒细胞缺乏,加之长期糖皮质激素、免疫抑制剂及广谱抗生素使用等高危因素,容易合并侵袭性真菌病(IFD)。国外文献报道,IFD的发生率在接受化疗的白血病、淋巴瘤等恶性血液病患者为10%左右,在HSCT后患者为10%~30%。以往文献报道IFD确诊患者总体病死率高达30%~60%,在儿童白血病和HSCT后的患者中,IFD病死率更高达50%~90%,累及中枢神经系统的IFD病死率达90%以上^[1-4]。目前对于儿童联合抗真菌治疗的研究较少。我们回顾性分析我科近3年儿童血液病合并IFD患儿联合抗真菌治疗的方案选择,各方案的疗效、安全性及生存率。

病例和方法

1. 研究对象:2012年1月至2014年12月在我院儿科血液肿瘤病区住院诊断为IFD且符合联合治疗标准并初次接受抗真菌药物联合治疗(联合治疗持续时间 ≥ 7 d)的67例血液病患儿纳入研究。其中男43例,女24例,中位年龄7(1~17)岁。所有病例随访至开始联合治疗后12周。

2. IFD的诊断标准:参照中国IFD工作组制定的《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)》^[5],分为确诊、临床诊断、拟诊及未确定IFD。临床诊断IFD指具有至少1项宿主因素、1项临床标准及1项微生物学标准;拟诊IFD指具有至少1项宿主因素、1项临床标准,而缺乏微生物学标准;未确定IFD指具有至少1项宿主因素,临床证据及微生物学结果不符合确诊、临床诊断及拟诊IFD标准。

3. 联合治疗指征:进行联合抗真菌治疗的患儿应至少具备真菌感染高危因素之一:①外周血中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$,且持续10 d以上;②持续应用糖皮质激素3周以上;③既往有IFD病史且再次接受强化疗或HSCT、免疫抑制药物;④病变严重或突破性真菌感染:中枢神经系统感染、呼吸衰竭、严重

败血症、肺部病变广泛或空洞;⑤单药治疗失败或不良反应大;⑥存在移植物抗宿主病的症状和体征并需要免疫抑制剂治疗;⑦入住重症监护病房(ICU)、使用机械通气、体内留置导管、全胃肠外营养和长期使用广谱抗生素治疗等。

4. 联合治疗时机:一线治疗定义为诊断IFD后即开始联合用药,主要用于病情危重、进展快、生命体征不稳定、持续高热、粒细胞缺乏时间长、使用免疫抑制剂及病灶范围广的患儿。二线治疗定义为因单药治疗至少72 h后无效或不能耐受其不良反应而更改为联合用药。联合治疗结束则规定为停用其中一种抗真菌药物或两种药物均停止使用。

5. 疗效评判标准:对拟诊患儿若满足以下4项则归为治疗有效:①无突破性真菌感染;②开始治疗至停药后7 d内存活;③治疗期间无因缺乏疗效或药物不良反应而中止治疗;④有发热患者治疗期间退热。对临床诊断和确诊患儿疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)和死亡^[5],前两者归为有效病例。

6. 安全性评价:所有患儿均在联合治疗期间观察记录有无不良反应及其表现、程度、持续时间、处理过程和转归。不良反应按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关及无关5级标准判断。前3级视为药物不良反应,计算不良反应率。不良反应包括肝酶升高(丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶为正常上限2倍以上)、尿素氮(BUN)升高、总胆红素升高(正常上限2倍以上)、低钾血症、输液反应和药物性发热等,于联合治疗结束时进行安全性评价。

7. 统计学处理:用SPSS13.0统计软件进行统计学分析,两个或多个样本有效率比较采用 χ^2 检验,多因素疗效分析采用逐步前进法的Logistic回归分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并对生存曲线进行Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 原发基础疾病分布:67例联合治疗患儿中,白血病51例,HSCT术后12例,噬血细胞综合征2例,再生障碍性贫血1例,骨髓增生异常综合征

1例。

2. 诊断级别:67例IFD患儿中确诊4例,占6.0%;临床诊断26例,占38.8%;拟诊37例,占55.2%。

3. 联合治疗方案及例数:根据治疗时机的不同,一线治疗20例,二线治疗47例。联合治疗方案:棘白菌素联合三唑类11例,占16.4%;棘白菌素联合两性霉素B 10例,占14.9%;三唑类联合两性霉素B 46例,占68.7%。

4. 疗效:67例患儿联合治疗结束时,总有效率为79.1%。确诊、临床诊断和拟诊患儿的有效率分别为75.0%、76.9%和81.1%,不同诊断级别疗效之间差异无统计学意义($P=0.903$)。一线治疗和二线治疗的总有效率分别为75.0%和80.9%,两者之间差异无统计学意义($P=0.590$)。棘白菌素联合三唑类组、棘白菌素联合两性霉素B组和三唑类联合两性霉素B组有效率分别为81.8%、60.0%和82.6%,三组差异无统计学意义($P=0.273$)。

5. 影响联合治疗疗效的单因素分析:应用列联表卡方检验对联合抗真菌治疗疗效相关的可能因素进行单因素分析,结果显示疗效和联合治疗期间粒细胞是否恢复、原发疾病是否处于稳定状态、联合治疗持续时间有关($P<0.05$)(表1)。

6. 影响联合治疗疗效的多因素分析:选择单因素分析有统计学意义的可能影响因素进行逐步前进法Logistic回归分析。分析原发疾病状态、联合治疗期间粒细胞是否恢复和联合治疗持续时间对联合治疗疗效的影响,结果显示联合治疗持续时间是影响联合治疗疗效的独立危险因素($OR=0.229$, $95\%CI 0.061\sim 0.863$, $P=0.029$)。

7. 生存分析:IFD患儿于联合治疗开始的前4周内生存率下降明显,共有7例患儿因IFD进展死亡,IFD相关死亡率为10.4%。而在随访的12周内又有3例患儿死亡(1例因消化道大出血死亡,2例因IFD进展死亡),另有3例患儿因放弃治疗自动出院造成失访。排除该3例失访患儿,其余患儿于联合治疗开始后12周总体生存率为84.4%(54/64),随访12周内IFD相关死亡率为14.1%(9/64),其中棘白菌素联合三唑类组、棘白菌素联合两性霉素B组、三唑类联合两性霉素B组12周生存率分别为81.8%、80.0%、86.5%,三组之间差异无统计学意义($P=0.071$)(图1)。

8. 安全性评价:67例可评价患者中34例(50.7%)患儿共发生59例次联合治疗相关性不良反

表1 影响血液病合并侵袭性真菌病(IFD)患儿联合治疗疗效的单因素分析

因素	例数	有效率(%)	χ^2 值	P值
性别			1.595	0.207
男	43	74.4		
女	24	87.5		
年龄			1.049	0.592
1~3岁	16	75.0		
4~6岁	22	86.4		
>6岁	29	75.9		
联合方案			2.599	0.273
棘白菌素+三唑类	11	81.8		
棘白菌素+两性霉素B	10	60.0		
三唑类+两性霉素B	46	82.6		
诊断级别			0.203	0.903
确诊	4	75.0		
临床诊断	26	76.9		
拟诊	37	81.1		
原发疾病状态			5.164	0.023
稳定	53	84.9		
进展	14	57.1		
接受造血干细胞移植			0.158	0.691
是	12	83.3		
否	55	78.2		
真菌预防			0.588	0.443
有	37	75.7		
无	30	83.3		
粒细胞缺乏 ^a			2.303	0.129
有	49	83.7		
无	18	66.7		
粒细胞恢复 ^b			4.656	0.031
有	59	83.1		
无	8	50.0		
IFD病史			0.418	0.518
有	19	84.2		
无	48	77.1		
长期使用糖皮质激素 ^c			2.230	0.135
有	31	87.1		
无	36	72.2		
联合治疗持续时间			3.973	0.046
<14 d	32	68.8		
≥14 d	35	88.6		
治疗时机			0.291	0.590
一线	20	75.0		
二线	47	80.9		

注:1~3岁年龄组中≤2岁者3例,且均使用棘白菌素+两性霉素B。a:中性粒细胞绝对值 $<0.5\times 10^9/L$,且持续10 d以上;b:中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5\times 10^9/L$,且持续3 d以上;c:应用糖皮质激素(剂量相当于泼尼松 $\geq 0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)3周以上

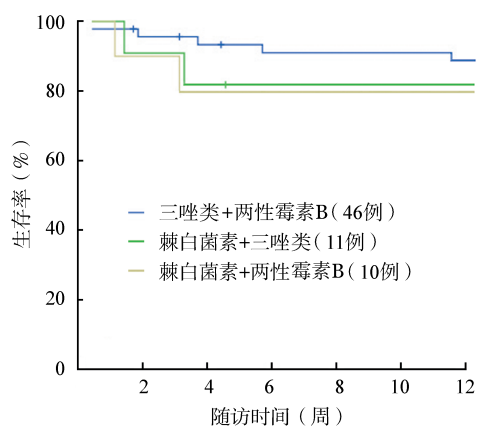


图1 血液病合并侵袭性真菌病患儿接受不同联合治疗方案12周生存曲线比较

应,以低钾血症、BUN升高和肝酶增高较为常见。其中1例患儿在伊曲康唑联合两性霉素B治疗后出现明显的胆酶分离现象,提示急性肝损伤,予停用联合方案改米卡芬净单药抗真菌及积极护肝退黄治疗后好转。其余患儿经对症处理后不良反应得到控制,无需停用联合治疗。三种联合方案相关不良反应的比较见表2。

讨 论

近年来由于强烈有效的化学治疗和HSCT,儿童恶性血液病的长期存活率已得到显著提高,但IFD也越发成为恶性血液病患儿的主要死亡因素之一。因此,制定合理的抗真菌治疗策略和方案显得尤为紧迫。由于每种抗真菌药物的抗菌谱不同,两种抗真菌药物联合治疗的优势在于会扩大抗菌谱、两药的协同作用增强疗效,从而提高疗效并减少真菌耐药性。对于单药治疗失败或不能耐受者,或多部位、多株耐药菌株感染的患者,联合抗真菌治疗已成为一种选择。从药物的作用机制和目前的临床结果来看,棘白菌素类是联合治疗的最主要药物之一,它可以和三唑类或多烯类联合使用,并已取

得理想的临床疗效。近年关于三唑类和多烯类的联合使用的临床报道也越来越多。

我们通过单因素分析发现,粒细胞是否恢复、原发疾病状态和联合治疗持续时间是影响联合治疗疗效的相关因素。有研究显示,联合治疗期间粒细胞恢复者疗效显著优于粒细胞无恢复者(94%对19%, $P<0.001$),研究者认为粒细胞恢复往往提示预后良好^[6]。Bonnett等^[7]认为这可能是因为中性粒细胞恢复正常后,可通过分泌乳铁蛋白竞争真菌生长所必需的铁元素而抑制孢子的萌发和真菌的生长,间接提高了抗真菌的疗效。本研究粒细胞缺乏患儿于联合治疗期间粒细胞恢复者的有效率远高于粒细胞无恢复者(83.1%对50.0%, $P=0.031$),与文献报道结论相一致。我科对于化疗后发热伴中性粒细胞缺乏的血液病患儿,常规使用G-CFS加速粒细胞恢复,从而提高联合治疗的疗效。

目前,国际上对于儿童抗真菌联合治疗疗程尚无统一标准,临床医师常根据感染的严重程度、对治疗的反应和免疫状态的改善等因素来决定联合治疗持续时间^[8-9],疗程常个体化。本研究的联合治疗中位时间为13(7~29)d,治疗持续时间 ≥ 14 d者疗效显著优于 < 14 d(88.6%对68.8%, $P=0.046$),且多因素分析进一步阐明联合治疗持续时间是影响联合治疗疗效的独立预后因素($OR=0.229$,95%CI 0.061~0.863, $P=0.029$)。2015年Marr等^[10]前瞻性研究中IFD患者接受联合治疗持续时间均为2周,但该研究并没有解决更长的联合治疗持续时间是否对患者更有益。本研究结果则提示适当延长联合治疗持续时间(至少 ≥ 14 d),可能会获得更好的治疗效果。

本研究结果显示患儿原发疾病处于稳定期的疗效显著好于进展期(84.9%对57.1%, $P=0.023$),推测其原因可能在于进展期的血液病患儿较稳定期者肿瘤细胞负荷更高,造血功能更容易受到抑制,导致自身免疫监控机制遭到破坏、抗感染能力下

表2 三种联合治疗方案相关不良反应的比较(%)

组别	例数	尿素氮升高	低钾血症	肝酶增高	总胆红素升高	输液反应	药物性发热	毒性致联合用药终止	总不良反应率
棘白菌素+三唑类	11	0	9.1	18.2	0	0	0	0	27.3
棘白菌素+两性霉素B	10	10.0	30.0	10.0	10.0	0	0	0	30.0
三唑类+两性霉素B	46	30.4	47.8	15.2	2.2	4.4	2.2	2.2	60.9
P值		0.046	0.049	0.867	0.303	0.625	0.793	0.791	0.046

降。机体感染病原微生物后,通过生成免疫分子、激活免疫细胞以清除病原菌。而进展期血液病患儿的正常免疫细胞在数量和功能上明显降低,尤其是HSCT后的免疫重建需1年左右的时间,原发疾病的进展或出现严重的移植相关并发症都会导致患儿的免疫重建延迟或免疫功能紊乱^[11]。本研究结果提示在抗真菌的同时,应积极治疗原发病改善患儿的免疫功能。我科近3年来,对于IFD患儿,一般体温持续正常3~5 d,临床症状改善后,继续原化疗方案或开始低强度的化疗。

我科一线治疗主要应用于临床症状重、病情进展快、生命体征不稳定、持续发热伴长期粒细胞缺乏、真菌病灶广泛、预计恢复期较长和既往有难治性IFD病史的患儿,而二线治疗主要是应用于单药治疗效果不佳或不良反应大不能耐受者。本研究结果显示一线治疗和二线治疗有效率分别为75.0%和80.9%,差异无统计学意义($P=0.590$),这是我们针对不同症状的患儿选用不同的联合治疗时机得到的结果。IFD诊断后的早期病死率高,这是因为少部分重症IFD患儿感染进展快,预后差,不及时联合治疗往往耽误病情^[12-13]。本组IFD患儿前4周生存率明显下降,提示IFD早期病死率较高,我们认为对于重症IFD患儿应及早进行联合治疗,而对于临床症状轻、病情进展慢的患儿可先单药治疗,至少72 h体温高峰无下降趋势才改用联合治疗,而不会显著影响疗效。

棘白菌素和多种抗真菌药物具有协同作用,机制在于棘白菌素可增加细胞的通透性,因此有利于两性霉素B和三唑类药物穿过细胞壁。国内外以棘白菌素为基础的联合用药的研究较多。一项病例对照试验的结果显示三唑类联合棘白菌素对难治性IFD的疗效优于单用三唑类^[14]。也有研究表明,对于血液系统恶性肿瘤或HSCT患者,应用棘白菌素联合三唑类进行联合治疗,可明显提高患者生存率。本研究中棘白菌素联合三唑类组和棘白菌素联合两性霉素B组的总有效率分别为81.8%和60.0%,和其他文献报道的80%和70%基本相近^[15]。而本研究中两个联合治疗组的12周生存率分别为81.8%和80.0%,高于其他文献报道的62%和55%^[6]。分析其原因,可能与下列因素有关:①本研究的联合抗真菌治疗的疗程足够长,一般4~8周,后改为单药治疗,疗程至少12周;②早期影像学检查和定期影像学复查了解真菌病灶变化,为临床随时调整抗真菌用药提供依据;③对于临床症状重、

病情进展快的患儿,采用一线联合抗真菌治疗。

三唑类与两性霉素B的联合应用仍存在争议,因为两性霉素B需与麦角固醇结合才能发挥作用,而三唑类抗真菌药物则抑制麦角固醇合成,剥夺了两性霉素B的目标底物,因而二者联用可能会产生拮抗。郭海霞等^[16]认为,两性霉素B联用伊曲康唑可最大程度覆盖致病真菌谱:如仅两性霉素B对接合菌有效;伊曲康唑对毛孢子菌及两性霉素B耐药的酵母菌有效等。本研究中伊曲康唑+两性霉素B和伏立康唑+两性霉素B有效率分别为80.0%和85.7%,均优于Baddley等^[17]报道的50%和46.2%,并且高于伊曲康唑(59.1%)、伏立康唑(59.1%)和两性霉素B(55.1%)等单药治疗。其原因可能在于:①两性霉素B不良反应大,临床遵循剂量递增原则,使得两性霉素B应用数天才可以达到有效的血药浓度,我科在予小剂量两性霉素B治疗的同时,及时静脉应用伊曲康唑或伏立康唑,很好地弥补了开始治疗时的两性霉素B血药浓度低的不足;②我科于联合治疗期间密切监测患儿的生化及肝肾功能,及时纠正电解质紊乱和积极护肝处理,延长了联合治疗持续时间。近年来国内外关于三唑类与两性霉素B联用的研究日益增多。体外试验和动物模型^[18-20]显示两者相互作用从协同、不相关到拮抗不等。但临床疗效与体外试验相关性尚无满意结论,仍需要进行大样本临床试验验证。本研究三唑类联合两性霉素B治疗血液病合并IFD患儿的有效率为82.6%,12周生存率高达86.5%,其机制可能是两性霉素B使真菌细胞膜微孔形成,通透性增加,从而使得细胞质三唑类浓度增高,进一步抑制真菌细胞膜麦角固醇合成,使联合用药发挥协同作用^[21-22]。除了关注药物治疗的有效性外,联合用药的安全性也是临床治疗所要考虑的。本研究中接受联合治疗者除1例因急性肝损伤停用联合方案之外,其余患儿均未出现严重不可逆的不良反应。

从本研究结果可以看出,在三种联合方案中三唑类联合两性霉素B的有效率及生存率最高,但差异无统计学意义。本研究结果提示从疗效、生存率和性价比等综合考虑,两性霉素B和三唑类联用是可以优先考虑的经济可行的治疗方案;且三唑类均有口服制剂,方便联合治疗结束后的单药足疗程治疗。但由于本研究为回顾性研究,不可避免地存在偏倚,且病例数相对较少,因此最佳的联合治疗方案仍需要进行大规模、前瞻性、随机对照试验来进一步证实。

参考文献

- [1] Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34): 5471-5489.
- [2] 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.
- [3] Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(4): 531-540.
- [4] Crassard N, Hadden H, Piens MA, et al. Invasive aspergillosis in a paediatric haematology department: a 15- year review [J]. *Mycoses*, 2008, 51(2): 109-116.
- [5] 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(第四次修订版) [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(8): 704-709.
- [6] Rojas R, Molina JR, Jarque I, et al. Outcome of Antifungal Combination Therapy for Invasive Mold Infections in Hematological Patients is Independent of the Chosen Combination [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2012, 4(1): e2012011.
- [7] Bonnett CR, Cornish EJ, Harmsen AG, et al. Early neutrophil recruitment and aggregation in the murine lung inhibit germination of *Aspergillus fumigatus* Conidia [J]. *Infect Immun*, 2006, 74(12): 6528-6539.
- [8] Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2006, 27(3): 297-309.
- [9] Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(1): 22-48.
- [10] Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(2): 81-89.
- [11] 黄勇, 姜尔烈, 阎嶂松, 等. 伏立康唑治疗血液病患者侵袭性真菌感染[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2008, 8(3): 190-194.
- [12] Nosari A, Oreste P, Cairoli R, et al. Invasive aspergillosis in haematological malignancies: clinical findings and management for intensive chemotherapy completion [J]. *Am J Hematol*, 2001, 68(4): 231-236.
- [13] Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group [J]. *J Infect*, 1998, 37(2): 173-180.
- [14] Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(6): 797-802.
- [15] 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.
- [16] 郭海霞, 周敦华, 黄科, 等. 血液病患者侵袭性真菌感染39例联合治疗疗效分析 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(8): 599-603.
- [17] Baddley JW, Andes DR, Marr KA, et al. Antifungal therapy and length of hospitalization in transplant patients with invasive aspergillosis [J]. *Med Mycol*, 2013, 51(2): 128-135.
- [18] Santos JR, Gouveia LF, Taylor EL, et al. Dynamic interaction between fluconazole and amphotericin B against *Cryptococcus gattii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5): 2553-2558.
- [19] Sandoval-Denis M, Pastor FJ, Capilla J, et al. Efficacy of amphotericin B at suboptimal dose combined with voriconazole in a murine infection by *Aspergillus fumigatus* with poor in vivo response to the azole [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(9): 4540-4542.
- [20] Rodriguez MM, Serena C, Marine M, et al. Posaconazole combined with amphotericin B, an effective therapy for a murine disseminated infection caused by *Rhizopus oryzae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(10): 3786-3788.
- [21] Ruiz-Cendoya M, Marine M, Rodriguez MM, et al. Interactions between triazoles and amphotericin B in treatment of disseminated murine infection by *Fusarium oxysporum* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(4): 1705-1708.
- [22] Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, et al. Combination treatment of invasive fungal infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(1): 163-194.

(收稿日期:2015-06-26)

(本文编辑:王叶青)