

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)

中国侵袭性真菌感染工作组

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疾病。中国侵袭性真菌感染工作组反复讨论,并参照欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组(EORTC/IFICG)和美国真菌病研究组(MSG)标准^[1]、美国抗感染学会(IDSA)指南^[2,3]及欧洲白血病抗感染委员会指南^[4,5],对我国原有侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则^[6]进行了再次修订。

在本版诊治原则中“侵袭性真菌病”的概念代替了此前的“侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)”。“感染”更多描述的是病原菌与宿主的一种共存状态,而“病”则描述的是病原菌在体内侵袭、繁殖造成器官组织损伤的病理现象,更能反映一种病理状态。

在本版诊治原则中增加了我国 IFD 的流行病学特点。诊断方面继续沿用分层诊断体系,保留确诊(proven)、临床诊断(probable)及拟诊(possible),并增加了未确定(undefined)的诊断。治疗方面则按预防治疗(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)的策略进行分层。

流行病学

国内及欧美的流行病学研究显示,血液病患者总体 IFD 的发病率呈现上升趋势,其发生率在不同的疾病人群中有所不同^[7,8]。国内近期一项前瞻性、多中心流行病学研究(CAESAR 研究)显示,在接受化疗的血液恶性肿瘤患者中,IFD 的总体发生率为 2.1%,急性白血病/骨髓增生异常综合征患者 IFD 发生率最高,尤其是在诱导化疗期间。而在接受造血干细胞移植的患者中,国内的流行病学研究显示^[9],接受同胞相合移植及单倍体移植患者 IFD 的 1 年累积发生率分别为 3.8% 和 7.1%,接受异基因造血干细胞移植患者 IFD 明显高于接受自体造血干细胞移植患者。

念珠菌和曲霉属是 IFD 最主要的两种致病菌。国外研究显示曲霉属及接合菌的比例在升高,而念珠菌和白念珠菌的比例在下降。国内 CAESAR 研究显示在化疗患者中病原菌仍以念珠菌为主。而在造血干细胞移植患者中,曲霉属比

例超过念珠菌^[10],接合菌属、镰刀菌属也呈现增多趋势。在国内一项单中心研究中^[9],1042 例患者接受同胞相合移植或单倍体移植,总共 61 例患者出现确诊及临床诊断 IFD,26 株真菌被检出,其中 15 株为曲霉属,仅 9 株为念珠菌,此外还有 2 株毛霉属。

IFD 伴随着较高的病死率,国外数据显示念珠菌病的病死率为 39%,曲霉属病的病死率为 49.3%。国内数据显示,IFD 对异基因造血干细胞移植的生存有显著影响,伴或不伴有 IFD 患者的长期生存率为 24.4% 和 71.2%,IFD 相关死亡率为 30.6%^[9]。

随着血液病治疗技术的进步,免疫抑制宿主群的扩大,以及新的抗真菌药物在预防、治疗上的应用,IFD 的流行病学可能会不断发生迁移,因此流行病学研究的定期更新十分重要。

诊断标准

IFD 的诊断分层为确诊 IFD、临床诊断 IFD、拟诊 IFD 以及未确定 IFD,具体诊断标准如下。

一、确诊 IFD(表 1)

(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),在针吸或活检取得的组织中,采用组织化学或细胞化学方法检获菌丝或球形体(非酵母菌的丝状真菌);或在通常无菌而临床表现或放射学检查支持存在感染的部位,在无菌术下取得的标本,其培养结果呈阳性。

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;或在通常无菌而临床表现或放射学检查支持存在感染的部位(不包括尿道、副鼻窦和黏膜组织),在无菌术下取得的标本,其培养结果呈阳性;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(不包括曲霉属和除马尔尼菲青霉的其他青霉属)、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 2)。

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。

表 1 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	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菌丝或黑色酵母样菌,伴随相应组织损害证据	正常无菌部位(非黏膜部位)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丝
培养		
无菌标本	从临床及影像显示的病灶部位(正常情况下无菌),通过无菌操作取得的标本培养出霉菌或“黑色酵母”(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,并与临床及影像符合
血液	血培养霉菌(曲霉菌除外)	酵母菌或酵母样菌
血清学分析(脑脊液)	不适用	隐球菌抗原阳性

表 2 临床诊断侵袭性真菌病的诊断标准

<p>宿主因素</p> <p>近期发生中性粒细胞缺乏(中性粒细胞计数 <500/μl)并持续 10 d 以上</p> <p>接受异基因造血干细胞移植</p> <p>应用糖皮质激素超过 3 周(0.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹以上)(变异性支气管肺炎曲霉菌病除外)</p> <p>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 α,某些单抗如 alemtuzumab)或核苷类似物</p> <p>侵袭性真菌感染病史</p> <p>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)</p> <p>临床标准</p> <p>下呼吸道真菌:CT 检查至少存在以下三项之一</p> <p> 致密、边界清楚的病变,伴或不伴晕征</p> <p> 空气新月征</p> <p> 空洞</p> <p>气管支气管炎</p> <p> 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</p> <p>鼻窦感染:至少符合以下一项</p> <p> 局部出现急性疼痛(包括放射至眼部的疼痛)</p> <p> 鼻部溃疡伴黑痂</p> <p> 从鼻窦侵蚀骨质,包括扩散至颅内</p> <p>中枢神经系统:符合以下至少一项</p> <p> 影像检查提示局灶性病变</p> <p> MRI/CT 检查提示脑膜强化</p> <p>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</p> <p> 肝/脾眼征</p> <p> 眼科检查提示进展性视网膜渗出</p> <p>微生物标准</p> <p>直接检查(细胞学、直接镜检或培养)</p> <p> 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</p> <p> 发现真菌成分显示为霉菌</p> <p> 培养提示霉菌</p> <p> 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</p> <p>间接检查(检测抗原或细胞壁成分)</p> <p> 曲霉菌</p> <p> 血浆、血清、支气管肺泡灌洗液或脑脊液检测半乳糖甘露糖抗原阳性</p> <p> 侵袭性真菌病(隐球菌病、接合菌病除外)</p> <p> 血清 1,3-β-D-葡聚糖检测阳性</p> <p> 隐球菌荚膜多糖抗原阳性</p>	<p>四、未确定 IFD</p> <p>具有至少 1 项宿主因素,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。</p> <p>治疗原则</p> <p>抗真菌治疗按照具有 IFD 高危因素的患者在治疗开始</p>	<p>时是否伴有临床表现以及获得 IFD 诊断依据的种类及结果,可分为预防治疗、经验治疗、诊断驱动治疗和靶向治疗,但不一定与 IFD 的诊断级别相对应,且随着治疗过程中诊断证据的变化,最终诊断也会相应变化。此外,依据使用药物的多少,也可分为单药治疗与联合治疗。治疗药物的选择需要根据患者的病情、当地真菌的流行病学、既往抗真菌治疗情况、</p>
---	---	---

药物代谢和药敏结果以及患者的经济状况等综合因素而制定。

一、预防治疗

1. 初级预防 (primary antifungal prophylaxis): 是指在具有发生 IFD 高危因素的患者中, 在出现感染症状前预先应用抗真菌药物以预防真菌感染的发生。适合进行预防治疗的患者包括: 接受异基因造血干细胞移植的患者^[11]、急性白血病初次诱导或挽救化疗的患者^[12]、预计中性粒细胞减少持续大于 1 周(如骨髓增生异常综合征)的患者^[13]、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(再障)患者等。预防性治疗的疗程长短不一, 主要取决于宿主危险因素改善, 如造血干细胞移植后患者造血重建且停用免疫抑制剂, 接受化疗或重型再障患者中性粒细胞恢复(中性粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/L$), 可终止预防。对于预计中性粒细胞缺乏 < 7 d 的患者不推荐进行抗真菌预防治疗^[12]。

初级预防推荐的抗真菌药物: (1) 化疗中中性粒细胞缺乏患者: 氟康唑 (50 ~ 400 mg/d)、伊曲康唑、泊沙康唑 (200 mg 3 次/d); (2) 异基因造血干细胞移植患者: 伊曲康唑、米卡芬净 (50 mg/d)、卡泊芬净 (50 mg/d)、泊沙康唑、氟康唑 (200 ~ 400 mg/d 口服或静脉点滴)。

我国一项比较米卡芬净 (50 mg/d 静脉点滴) 与伊曲康唑口服液 (5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 口服) 作为初级预防的多中心开放式随机对照临床研究显示^[14], 在 283 例可评估的造血干细胞移植患者中米卡芬净预防的疗效并不劣于伊曲康唑 (用药期间及停药后 4 周内预防成功率分别为 92.6% 和 94.6%, $P = 0.48$), 而因药物副作用停药的比例米卡芬净却低于伊曲康唑 (分别为 4.4% 和 21.1%), 因而提示米卡芬净在预防治疗中具有良好的耐受性。

2. 再次预防 (secondary antifungal prophylaxis, SAP): 是指对既往有确诊或临床诊断 IFD 病史的患者, 在真菌感染达到完全或部分缓解后再接受化疗或造血干细胞移植并会导致长期中性粒细胞缺乏或重度免疫抑制时, 给予能够覆盖既往感染真菌的广谱抗真菌药物以预防真菌感染的复发或新发 IFD。再次预防的疗程应涵盖患者中性粒细胞缺乏期、移植后至少 3 个月或至停用免疫抑制剂。

再次预防推荐的抗真菌药物首选既往抗真菌治疗有效的药物, 包括伊曲康唑 (200 mg/d 输液序贯口服 200 mg 2 次/d)、伏立康唑 (200 mg 2 次/d 静脉或口服), 以及卡泊芬净、米卡芬净或两性霉素 B 及其脂质体。

国内多项单中心单臂临床研究提示^[15-16], 对于既往达到确诊或临床诊断 IFD 的患者再次接受化疗或造血干细胞移植时采用伊曲康唑或伏立康唑进行再次预防, 可以有效降低化疗或造血干细胞移植后真菌感染的复发 (累积复发率为 19.2% 至 24.5%)。

二、经验治疗

经验治疗是指对于具有 IFD 危险因素的患者在出现广谱抗生素治疗 4 ~ 7 d 无效的持续不明原因的中性粒细胞缺

乏发热或起初抗细菌有效但 3 ~ 7 d 后再次出现发热时, 给予的抗真菌治疗。经验治疗以发热为起始点, 不需要具备任何微生物学或影像学证据, 其目的在于早期开始应用抗真菌药物以降低 IFD 的相关病死率, 并已成为临床上的标准治疗方案。在进行经验治疗的同时, 也应积极寻找感染病灶, 进行微生物学和影像学检查, 如真菌培养、非培养的微生物学检测、胸部 CT 等, 患者情况允许时也应进行纤支镜或活检等检查, 以利于 IFD 的诊断及经验治疗的调整。

由于近年来氟康唑在预防治疗中的广泛应用, 且曲霉和非白念珠菌在血液病患者中感染的比例已超过半数, 氟康唑已不推荐用于抗真菌的经验治疗。经验治疗的推荐药物为: 伊曲康唑 (200 mg 1 次/12 h 静脉点滴 4 剂, 随后 200 mg 1 次/d 静脉点滴)、卡泊芬净 (70 mg/d 静脉点滴 1 剂, 随后 50 mg/d 静脉点滴)^[17]、脂质体两性霉素 B (3 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 静脉点滴)、两性霉素 B (0.5 ~ 1.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 静脉点滴)、伏立康唑 (6 mg/kg 1 次/12 h 静脉点滴 2 剂, 随后 4 mg/kg 1 次/12 h 静脉点滴, 或 200 mg 2 次/d 口服)、米卡芬净 (100 ~ 150 mg/d)。

国内应用伊曲康唑进行经验治疗的多中心单臂临床研究均证实了伊曲康唑的有效性和安全性, 其中一项研究结果显示, 根据 5 项联合终点的评估标准, 伊曲康唑经验治疗的总体有效率为 43.4%, 药物治疗相关的不良反应发生率为 11.6%, 最常见的不良反应为轻至中度的肝损伤^[18]。

三、诊断驱动治疗

由于经验治疗是以缺乏特异性的持续发热作为起始标志, 因而会出现过度应用抗真菌药物的可能, 从而带来药物相关毒性和花费增加的弊端。随着 IFD 早期诊断技术 [如血清半乳糖甘露聚糖检测 (GM 试验)、(1,3)-β-D 葡萄糖检测 (G 试验)、肺部 CT 等] 在临床上的广泛应用, 使得临床医生能够尽早鉴别出患者是否存在 IFD。诊断驱动治疗是指当患者出现广谱抗生素治疗无效的持续中性粒细胞缺乏发热时, 同时合并有 IFD 的微生物学标志 (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) 或影像学标志 (如肺部 CT 出现曲霉菌感染的典型改变等), 而又不能达到确诊或临床诊断时给予的抗真菌治疗。诊断驱动治疗既能够使患者尽早接受抗真菌治疗以保证疗效, 又能够减少抗真菌药物的过度应用, 因而受到了多数学者的支持^[19]。与经验治疗相比, 两种治疗策略各有侧重, 诊断驱动治疗更适合于发生 IFD 风险较低的患者^[20]。诊断驱动治疗的疗程应根据所获 IFD 的证据而定, 至少应用至体温降至正常、中性粒细胞恢复且临床症状稳定, 同时 IFD 的微生物学指标转阴。

诊断驱动治疗的推荐药物与经验治疗基本相同, 但对于真菌感染的病原更具有针对性, 可以选择的药物包括伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素 B 及其脂质体。

四、目标治疗

目标治疗是指在患者达到临床诊断或确诊 IFD 后进行的抗真菌治疗。由于感染真菌的原菌较明确, 可依真菌种

类、药物抗菌谱、性价比及病人的具体情况选择用药。

1. 侵袭性念珠菌病^[2]：

(1) 念珠菌血症：对于非中性粒细胞缺乏患者，氟康唑(800 mg/d 静脉点滴 1 剂，随后 400 mg/d 静脉点滴)、卡泊芬净(70 mg/d 静脉点滴 1 剂，随后 50 mg/d 静脉点滴)和米卡芬净(100 mg/d 静脉点滴)均为初始治疗的推荐药物；两性霉素 B 和伏立康唑、伊曲康唑可作为备选药物。若病情严重或有唑类预防史，则首选为棘白菌素类药物。对于粒细胞缺乏伴有念珠菌病的患者，棘白菌素类和脂质体两性霉素 B 可作为首选用药；若无唑类预防史，氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑也可作为初始治疗的药物；对于光滑念珠菌，棘白菌素类药物推荐为首选，其次为脂质体两性霉素 B；对于近平滑念珠菌，氟康唑和脂质体两性霉素 B 推荐为首选；对于克柔念珠菌，可选择的药物为棘白菌素类、脂质体两性霉素 B、伏立康唑。同时，对于念珠菌血症患者应考虑拔除中心静脉置管。

(2) 播散性念珠菌病：对临床情况稳定、没有中性粒细胞缺乏的患者使用氟康唑 400 mg/d 静脉点滴或伊曲康唑静脉注射。治疗无效或临床情况不稳定的患者，可选两性霉素 B 或其脂质体、伏立康唑、卡泊芬净或米卡芬净。

(3) 念珠菌性脑膜炎/脓肿：首选两性霉素 B 或其脂质体，加或不加 5-氟胞嘧啶，应用数周后改为氟康唑静脉点滴(400~800 mg/d)，对于脓肿患者可手术干预。伏立康唑或棘白菌素类药物可作为备选。

(4) 泌尿生殖系统念珠菌病：氟康唑或伊曲康唑静脉注射治疗 2 周。治疗无效者可使用两性霉素 B 或其脂质体，或卡泊芬净、米卡芬净。对于泌尿系霉菌球建议外科手术切除。

2. 侵袭性曲霉病：根据国内外的临床试验及用药经验，对于肺部或播散性曲霉感染，首选药物为伏立康唑(6 mg/kg 静脉点滴 1 次/12 h 共 2 剂，随后 4 mg/kg 静脉点滴 1 次/12 h 或口服 200 mg 1 次/12 h)^[3,21]。两性霉素 B 及其脂质体、伊曲康唑^[22]、卡泊芬净^[23]、米卡芬净^[24]、泊沙康唑^[25]也可作为备选药物进行初始或挽救治疗。

3. 接合菌病：接合菌病多为毛霉和根霉菌属感染引起，药物治疗推荐为脂质体两性霉素 B(3~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 静脉点滴)、泊沙康唑(200 mg 3 次/d)或两者联合治疗。若累及皮肤软组织、鼻窦-眼眶-脑等部位，可考虑手术切除以减少真菌负荷、清除坏死病灶，降低病死率。

4. 肺孢子菌病：免疫功能低下伴肺孢子菌肺炎患者，推荐治疗药物为复方新诺明[磺胺甲异噁唑(SMZ)/甲氧苄啶(TMP)]，剂量为 SMZ 18.75~25 mg/kg 及 TMP 3.75~5 mg/kg，每 6 小时口服 1 次，疗程常为 2~3 周，疗效评估常至少需要观察 4~8 d 才能判断。对于不能口服复方新诺明(如对磺胺过敏)的患者，可口服伯氨喹(30 mg/d)加克林霉素(600 mg 3 次/d)，或静脉注射喷他脒(4 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗。目前也有证据表明棘白菌素类药物亦对肺孢子菌有杀菌作用。对于中重度肺孢子菌肺炎伴低氧血症患者可加

用糖皮质激素进行辅助治疗。

5. 隐球菌病：对隐球菌脑膜炎、中重度非中枢神经系统感染或播散性感染、重度隐球菌肺炎建议联合使用脂质体两性霉素 B(3~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 静脉点滴)和 5-氟胞嘧啶(100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 分 4 次静脉点滴)治疗至少 2 周，症状控制后口服氟康唑(400~800 mg/d)治疗 2 个月，再序贯口服氟康唑(200~400 mg/d)维持治疗 6~12 个月，或伊曲康唑(400 mg/d)维持治疗，疗程长短应考虑患者的免疫状态。对于轻度非中枢神经系统的念珠菌感染，建议氟康唑(400 mg/d)或伊曲康唑(400 mg/d)治疗 6~12 个月。

6. 手术干预：下列情况可能需要手术干预^[26-27]：(1) 急性咯血；(2) 为了获得组织学诊断；(3) 预防已有累及血管的真菌灶出血；(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。

五、联合治疗

一般 IFD 的治疗通常采用单药治疗，而近年来由于单药标准治疗失败或不能耐受，多部位、多株耐药真菌感染的增多，以及为扩大经验治疗抗真菌谱的覆盖范围并增强疗效，在三唑类、多烯类和棘白菌素类抗真菌药物中，应用两种药物进行联合治疗的方案也逐渐增多。

在侵袭性曲霉病初始治疗中，已经发表的研究多为回顾性，所得到的结论并不一致^[28-29]。2012 年欧洲临床微生物与感染会议(ECCMID)上发表了一项前瞻性随机双盲研究，来自全球 93 个中心的 277 例侵袭性曲霉病(确诊或临床诊断)随机接受伏立康唑(单药组)或伏立康唑联合阿尼芬净(联合治疗组)治疗，患者均为血液肿瘤或接受造血干细胞移植后，结果显示抗真菌治疗 6 周病死率及 12 周病死率在联合治疗组有优于单药治疗组的趋势，但差异未有统计学意义。而亚组分析显示，对于 GM 试验阳性的临床诊断曲霉病，联合治疗组显著优于单药治疗。这提示，联合治疗可能有一定的地位，但仍需进一步的临床研究证实。

对于挽救性治疗，目前仍需从临床上根据患者的获益与风险判断是否进行联合治疗。

疗效评判

一、预防治疗有效的评判指标

1. 开始抗真菌治疗至停药后 7 d 内无新发 IFD(突破性真菌感染，breakthrough fungal 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。

二、经验治疗或诊断驱动治疗有效的评判指标

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. 确诊或临床诊断的 IFD(基线真菌感染，baseline fungal infection)在治疗结束时达到完全或部分有效。

尽管 IFD 的血清学标志(如抗真菌治疗后 6 周的 GM/G

试验结果)与抗真菌疗效相关,但暂不作为评估的主要指标。

三、目标治疗的疗效评判标准^[30]

对于侵袭性念珠菌病/念珠菌血症的患者,观察期为治疗开始后至少4周;而侵袭性霉菌病则为初始治疗后6周,若初始治疗无效而换用其他药物进行挽救治疗则应观察至12周。

(一)有效(success)

1. 完全缓解(complete response, CR):患者在观察期内存活,IFD相关的症状和体征、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 response, PR):患者在观察期内存活,IFD相关的症状和体征、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。

(二)无效(failure)

1. 稳定(stable response, SD):患者在观察期内存活,IFD相关的症状和体征无改善,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 of 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直接或间接相关的各种原因导致的死亡。

中国侵袭性真菌感染工作组名单:上海复旦大学附属华山医院感染科(翁心华);北京协和医院感染科(王爱霞);上海交通大学附属瑞金医院血液科(沈志祥);北京大学人民医院血液科(黄晓军);中国医学科学院血液病医院(韩明哲);哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军);苏州大学附属第一医院血液科(吴德沛);南方医科大学南方医院血液科(孟凡义);北京协和医院检验科(徐英春);北京医院检验科(张秀珍);四川大学华西医院血液科(刘霆);浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心(黄河);上海交通大学附属瑞金医院血液科(胡炯)

参 考 文 献

[1] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. 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. *Clin Infect Dis*, 2008, 46:1813-1821.

[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. *Clin Infect Dis*, 2009, 48: 503-535.

[3] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2008, 46:327-360.

[4] Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients; summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46:709-718.

[5] Castagna L, Bramanti S, Sarina B, et al. ECIL 3-2009 update guidelines for antifungal management. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47:866.

[6] 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感染的诊断标准与治疗原则(第三次修订). *中华内科杂志*, 2010, 49: 451-454.

[7] Hu R, Jiang XY, Wu Y. Risk factors for invasive pulmonary fungal infection in patients with hematological malignancies not receiving hematopoietic stem cell transplant. *Neoplasma*, 2012, 59: 669-675.

[8] Zhang P, Jiang EL, Yang DL, et al. Risk factors and prognosis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplantation recipients: a single-institution experience. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12:316-321.

[9] Sun Y, Xu L, Liu D, et al. Incidence of invasive fungal disease after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation was significantly higher than that after HLA-matched sibling transplantation. *Clin Microbiol Infect*, 2012. [J/OL]. [2013-07-03]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12120/abstract;jsessionid=096D305725F897FAEE8BFDC1D48FBBE.d02a02>.

[10] Sun YQ, Xu LP, Liu DH, et al. The incidence and risk factors of invasive fungal infection after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18:997-1003.

[11] Slavin MA, Heath CH, Thursky KA, et al. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and haematological malignancy. *Intern Med J*, 2008, 38:468-476.

[12] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*, 2011, 52:e56-93.

[13] Lee DG, Kim SH, Kim SY, et al. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med*, 2011, 26:220-252.

[14] Huang X, Chen H, Han M, et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18:1509-1516.

[15] Song A, Yang DL, Huang Y, et al. Secondary antifungal prophylaxis in hematological malignancies in a tertiary medical center. *Int J Hematol*, 2010, 92:725-731.

[16] 许兰平, 唐菲菲, 刘代红, 等. 造血干细胞移植中侵袭性真菌感染的二级预防. *中华内科杂志*, 2009, 48:853-856.

[17] 林东昉, 吴菊芳, 韩明哲, 等. 卡泊芬净经验性治疗粒细胞减少伴持续发热患者的安全性、耐受性和疗效的非对照、开放、多中心临床研究. *中国感染与化疗杂志*, 2008, 8:347-354.

[18] Cheng S, Zhou JF, Zou P, et al. Efficacy and safety of

- itraconazole as empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies; an open-label, multicenter, observational trial in a Chinese cohort. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124:3670-3675.
- [19] Ji Y, Xu LP, Liu DH, et al. Positive results of serum galactomannan assays and pulmonary computed tomography predict the higher response rate of empirical antifungal therapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17:759-764.
- [20] Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients; a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2009, 48:1042-1051.
- [21] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 2002, 347:408-415.
- [22] 纪宇, 黄晓军. 伊曲康唑治疗血液病患者侵袭性真菌感染的多中心回顾性分析. *中华内科杂志*, 2008, 47: 1022-1025.
- [23] 刘理想, 孟凡义, 黄芬, 等. 卡泊芬净治疗血液肿瘤合并侵袭性真菌感染 64 例. *白血病·淋巴瘤*, 2009, 18:729-731.
- [24] 马军, 张耀臣, 徐兵, 等. 米卡芬净治疗急性白血病患者合并侵袭性真菌感染的疗效和安全性. *中华传染病杂志*, 2011, 29:181-184.
- [25] Huang X, Wang F, Chen Y, et al. A multicenter, open-label study of posaconazole oral suspension in the treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of first-line therapy. *Future Microbiol*, 2012, 7:201-209.
- [26] Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Böhme A, Ruhnke M, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 2009, 88:97-110.
- [27] 唐菲菲, 许兰平, 刘代红, 等. 血液系统肿瘤患者侵袭性肺部真菌感染的外科手术治疗. *中国真菌学杂志*, 2010, 5:69-73.
- [28] Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer*, 2007, 110: 2740-2746.
- [29] Raad II, Hanna HA, Boktour M, et al. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: posaconazole compared with high-dose lipid formulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin. *Leukemia*, 2008, 22:496-503.
- [30] 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. *Clin Infect Dis*, 2008, 47:674-683.

(收稿日期:2013-05-26)

(本文编辑:沈锡宾)