DOI:10.16016/j.1000-5404.202004186

造血干细胞移植后侵袭性真菌病临床特点及危险因素分析

马 蕾,钟沂芮,刘 林,王 利,唐晓琼,张红宾,肖 青,牟 佼 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院血液科

[摘要] **目的** 探讨血液病患者造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)术后侵袭性真菌病(invasive fungal disease,IFD)的临床特点,分析 HSCT 后发生 IFD 的危险因素。**方法** 收集 2016-2018 年重庆医科大学附属第一医院血液科采用 HSCT 的血液病患者 233 例临床资料,包括年龄、基础疾病、并发症、粒细胞缺乏时间等,分析并了解 HSCT 患者发生 IFD 的临床特点及危险因素。**结果** 233 例 HSCT 患者有 41 例发生 IFD,其中确诊 7 例,临床诊断 34 例,总发生率为 17.6%,病死率 46.3%。在 41 例确诊/临床诊断的 IFD 中,突破性侵袭性真菌病(breakthrough invasive fungal disease,bIFD)共 32 例,占 78.0%,总发生率为 13.7%,病死率为 51.5%。移植前 IFD 的疗效影响移植后 IFD 的发生率。41 例 IFD 患者中,19.5%为侵袭性念珠菌病,80.5%为侵袭性霉菌病;血流感染占 17.1%,肺部感染占 82.9%。检出的病原菌中以非白色念珠菌为主。单因素分析显示异体移植、移植前 IFD 史、巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)感染、EB 病毒感染、肺部基础疾病、粒细胞缺乏>14 d、大剂量激素的使用是 IFD 发生的危险因素;多因素分析显示移植前 IFD 史、EB 病毒感染、肺部基础疾病、粒细胞缺乏>14 d、大剂量激素的使用为 IFD 的独立危险因素。在异基因造血干细胞移植患者中,多因素分析显示慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease,cGVHD)也是 IFD 发生的独立危险因素。在确诊/临床诊断的 IFD 中,bIFD 的独立危险因素为粒细胞缺乏>14 d。**结论** 造血干细胞移植后侵袭性真菌病的发生率、病死率高,且突破性 IFD 比例较高。HSCT 后 IFD 以侵袭性霉菌病为主,肺部感染多见。移植前合并 IFD 史、EB 病毒感染、合并肺部基础疾病、粒细胞缺乏>14 d、大剂量激素的使用增加 HSCT 后 IFD 的发生风险。慢性移植物抗宿主病增加异基因造血干细胞移植后 IFD 的发生风险。

[关键词] 造血干细胞移植;侵袭性真菌感染;突破性侵袭性真菌感染;危险因素
[中图法分类号] R392.11; R519; R617 [文献标志码] A

Clinical characteristics and risk factors of invasive fungal disease after hematopoietic stem cell transplantation: report of 233 cases

MA Lei, ZHONG Yirui, LIU Lin, WANG Li, TANG Xiaoqiong, ZHANG Hongbin, XIAO Qing, MU Jiao
Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characteristics of invasive fungal disease (IFD) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the patients with hematological diseases, and analyze the risk factors of IFD after HSCT. **Methods** A retrospective study was conducted on 233 patients with hematological diseases treated by HSCT in our department from 2016 to 2018. Clinical data, including age, underlying diseases, complications, neutropenia time and other data were collected and analyzed for the clinical characteristics and risk factors of IFD among these patients. **Results** Among the 233 patients, 41 were diagnosed as IFD, with a total incidence of 17.6%, and 7 cases (proven cases) of them were based on fungal detection and the other 34 cases (probable cases) on clinical manifestations. The mortality rate was 46.3% in the cohort. Meanwhile, out of the 41 proven/probable IFD, 32 cases (78.0%) were breakthrough invasive fungal disease, with a total incidence of 13.7% and a mortality rate of 51.5%. The therapeutic effect

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81570109)
[通信作者] 刘 林,E-mail:liul7776@aliyun.com

on IFD before HSCT was related to the occurrence of IFD after the transplantation. Among the 41 IFD patients, 19.5% were invasive candidiasis, 80.5% were invasive mold disease, 17.1% were bloodstream infection and 82.9% were pulmonary infection. The main pathogens detected were non-Candida albicans. Univariate analysis revealed that allogeneic HSCT, previous history of IFD, cytomegalovirus (CMV) infection, EB virus infection, underlying lung diseases, neutropenia >14 d and usage of high-dose glucocorticoid were risk factors of IFD, and multivariate analysis suggested that previous history of IFD, EB virus infection, underlying lung diseases, neutropenia >14 d and usage of high-dose glucocorticoid were independent risk factors of IFD. Among the allogeneic HSCT recipients, multivariate analysis suggested that chronic graft-versus-host disease (cGVHD) was also independent risk factors of IFD. The risk factor of bIFD in proven/probable IFD was neutropenia >14 d. **Conclusion** The incidence and mortality of invasive fungal diseases after HSCT are quite high, and the percentage of breakthrough IFD is also high. IFD after HSCT is mainly invasive mold disease and commonly in the lung. Previous history of IFD, EB virus infection, underlying lung diseases, neutropenia >14 d, and usage of high-dose glucocorticoid increase the risk of IFD after HSCT. cGVHD also contributes to the risk of IFD.

[**Key words**] hematopoietic stem cell transplantation; invasive fungal infections; breakthrough invasive fungal infections; risk factors

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81570109). Corresponding author: LIU Lin, E-mail: liul7776@aliyun.com

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)已被广泛用于治疗多种恶性和非恶性血液系统疾病,其适应证也在逐步扩大。由于移植前预处理所致的粒细胞缺乏症、移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)的预防及治疗,以及广谱抗菌药物的使用等,侵袭性真菌病(invasive fungal disease,IFD)成为造血干细胞移植受者感染相关死亡的主要原因之一[1]。血液病患者 IFD 的病原菌主要为酵母菌及霉菌,近年来由于氟康唑、泊沙康唑等预防治疗药物的广泛应用,侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis,IC)的比例有所下降,而侵袭性霉菌病(invasive mold disease,IMD),尤其是侵袭性曲霉菌病(invasive aspergillosis,IA)的感染日益受到重视[2]。依据 IFD 的主要病原菌谱的不同,其预防也应有所不同。基于多个前瞻性临床研究,新的抗真菌治疗药物及方案被引入临床实践[3]。我国侵袭性真菌感染工作组推荐分层进行抗真菌的预防治疗、经验性治疗、诊断驱动治疗及目标治疗[4]。依据 IFD 的独立危险因素可将造血干细胞移植患者进行危险分层,对于具有 IFD 高危因素的患者,经验性抗真菌治疗可有效降低确诊/临床诊断 IFD 的发生,诊断驱动治疗则更适合低风险的患者。依据危险分层制定抗真菌防治方案,可提高抗真菌药物的使用效率,也可避免低危患者过度治疗带来的脏器负担和经济负担。然而,抗真菌预防治疗以及新型抗真菌药物的广泛使用可能导致罕见菌株及耐药菌株的出现,甚至发生突破性侵袭性真菌病(breakthrough invasive fungal disease,bIFD)[1,5]。分析 bIFD 的发生率及危险因素,有助于临床中早期识别预防治疗失败高风险的患者,进一步优化抗真菌预防治疗方案。由于不同国家和地区的流行病学、抗真菌预防及治疗的差异,不同研究得出的发生率及危险因素也有所不同。为进一步了解我国 HSCT 后 IFD 及 bIFD 的临床特征及危险因素,本研究回顾性分析了 2016-2018 年我院 233 例 HSCT 受者中确诊和临床诊断的 IFD 相关资料,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院血液科 2016-2018 年进行 HSCT 的患者共 233 例。其中男性 123 例(52.8%),女性 110 例(47.2%)。年龄 12~68 岁,中位年龄 38 岁。其中自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation,auto-HSCT) 111 例,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT) 122 例。原发疾病种类包括:急性髓系白血病 73 例(31.3%),急性淋巴细胞白血病 31 例(13.3%),慢性粒细胞性白血病 5 例(2.1%),霍奇金淋巴瘤 8 例(3.4%),非霍奇金淋巴瘤 57 例(24.5%),多发性骨髓瘤 30 例(12.9%),再生障碍性贫血 16 例(6.9%),骨髓增生异常综合征 7 例(3.0%),急性混合细胞白血病 2 例,NK 细胞淋巴瘤、淋巴瘤白血病、阵发性睡眠性血红蛋白尿、嗜血细胞综合征各 1 例。在 122 例 allo-HSCT 受者中,有 116 例来源于亲缘供者,6 例为非亲缘供者。人类白细胞抗原(human

leukocyte antigen,HLA)配型全相合 43 例,HLA 不全相合 79 例。移植前有肺部基础疾病者 8 例。移植前有真菌感染病史者 39 例,术前 31 例应用伏立康唑(4 mg/kg,2 次/d),3 例应用伊曲康唑(200 mg/次,2 次/d),4 例应用卡泊芬净(50 mg/d),1 例应用米卡芬净(50 mg/d)进行再次预防治疗。本研究经本院伦理委员会审批通过(2020-302)。

1.2 预处理方案及 GVHD 的预防

患者均进行移植前预处理,再生障碍性贫血患者采用 FC(氟达拉滨+环磷酰胺)方案,多发性骨髓瘤患者采用 Mel(马法兰)方案,淋巴瘤患者采用 BEAM(卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+马法兰)、CEAC(洛莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+环磷酰胺)等方案。其余血液病患者有 38 例采用 FLAG+BU/CY 方案:氟达拉滨 -10~-7 d,30 mg/(m^2·d);阿糖胞苷-10~-7 d,2 g/(m^2·d);白消安-6~-4 d,3.2 mg/(kg·d);环磷酰胺-3~-2 d,1.8 g/(m^2·d)。71 例患者采用 BU/CY 为主的方案:白消安-7~-4 d,3.2 mg/(kg·d);环磷酰胺-3~-2 d,60 mg/(kg·d)。移植物抗宿主病的预防采用环孢素 A、甲氨蝶呤、霉酚酸酯、他克莫司。79 例 HLA 不全相合受者加用抗胸腺细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin,ATG)预防 GVHD。

1.3 感染的预防

患者在移植前均接受全面查体,药浴后进入百级层流病房,予以无菌饮食,行口腔、眼、鼻护理,留置深静脉导管。积极收集血液、痰液、尿液、大便、支气管内镜灌洗液等进行细菌及真菌培养。使用喹诺酮类、制霉菌素行肠道细菌、真菌预防,膦甲酸钠、更昔洛韦等防治病毒感染,磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子菌病。如出现感染,予以经验性广谱抗生素静注,根据病原学结果调整治疗。具有 IFD 高危因素的患者,出现临床感染症状前应用氟康唑、泊沙康唑等预防 IFD 发生。

1.4 观察及随访

中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count,ANC)<0.5×10^9/L 为粒细胞缺乏。移植后粒系重建是指连续 3 d 以上 ANC>0.5×10^9/L,以第 1 天为中性粒细胞植活时间。巨核系重建是指不依赖输注血小板的情况下,连续 3 d 以上血小板>20×10^9/L。在实际工作中,当患者血小板<20×10^9/L 时本科移植中心会预防性输注血小板,故以外周血 ANC>0.5×10^9/L 持续 3 d 以上为标准。大剂量糖皮质激素应用界定为应用(泼尼松当量)超过 2.0 mg/(kg·d)持续 1 周以上。随访终点为死亡或造血干细胞移植后 6 个月。

1.5 诊断标准

IFD 的诊断标准根据中国侵袭性真菌感染工作组制定的《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(第五次修订版)》[4]。指南中将诊断标准分为:确诊、临床诊断、拟诊和未确定。本研究中将 HSCT 后确诊及临床诊断的 IFD 患者纳入病例组。突破性侵袭性真菌病(bIFD)定义为抗真菌预防治疗下发生的确诊/临床诊断的 IFD。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。结合临床工作经验,筛选出可能与 IFD 发生有关的影响指标,以是否发生 IFD 为结局变量,进行单因素及多因素分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,若存在单元格期望频数<5 的情况使用 Fisher 精确检验法。单因素分析 P<0.15 进入多因素分析,多因素分析采用 Logistic 回归模型法。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IFD 的发生情况

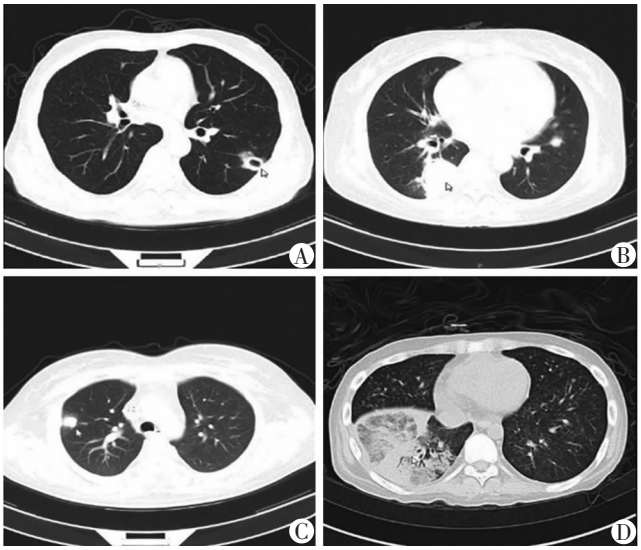
233 例造血干细胞移植患者中有 41 例诊断为 IFD,发生率为 17.6%(41/233)。确诊 IFD 者 7 例(3.0%),临床诊断 IFD 者 34 例(14.6%),其中 19 例确诊/临床诊断 IFD 患者在住院期间及出院后 6 个月内死亡,病死率 46.3%。造血干细胞移植前有 IFD 史者 39 例,其中移植前抗真菌治疗为完全缓解(complete remission,CR)者 17 例,部分缓解(partial remission,PR)者 18 例,稳定(stable disease,SD)者 4 例,分别有 2 例、10 例、3 例在移植后再次发生确诊/临床诊断的 IFD,其差异具有统计学意义(χ^2=9.685,P=0.005),提示移植前抗真菌治疗完全缓解者在移植后发生 IFD 的风险更低。移植前有 IFD 史较无 IFD 史者术后发生 IFD 的风险明显增高(38.5% *vs* 13.4%,OR=4.038,95%CI:1.877~8.687,P<0.001)。

在 41 例确诊/临床诊断的 IFD 中,有 32 例被认为是 bIFD,发生率为 13.7%(32/233),其中 17 例患者在住院期间及出院后 6 个月内死亡,病死率为 51.5%。bIFD 与非突破性 IFD 病死率的差异无统计学意义(OR=3.967,95%CI:0.712~22.108,P=0.140)。

2.2 IFD 的临床特征

在 41 例确诊/临床诊断的 IFD 患者中,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)是最常见的原发病,占 36.6%(15/41),其次为再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA),占 17.1%(7/41)。8 例(19.5%)被诊断为侵袭性念珠菌病,33 例(80.5%)被诊断为侵袭性霉菌病。共检出 11 株病原菌,其中热带假丝酵母菌 6 株,近平滑念珠菌 2 株,光滑假丝酵母菌 1 株,烟曲霉 1 株,黑曲霉 1 株。感染部位:血液 7 例(其中 1 例

合并消化道),下呼吸道34例。在IFD患者中,临床症状及体征均缺乏特异性。真菌血症患者主要以高热、畏寒、寒战为主要表现,且广谱抗生素抗感染治疗无效。肺部真菌感染的患者主要表现为发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难,双肺散在湿罗音等表现。部分患者肺部影像学可表现为伴有"晕征"的结节、实变影、新月征、空洞等,见图1。



A:59岁男性患者,左肺空洞形成,支气管轻度扩张并伸入病灶内;B:43岁女性患者,右肺曲霉球形成,见空气新月征;C:23岁女性患者,右肺结节影,周围可见晕征;D:16岁男性患者,右肺下叶实变影,可见空气支气管征

图1 部分患者肺部真菌感染影像学表现

2.3 IFD的危险因素分析

单因素分析显示异体移植、移植前IFD史、CMV感染、EB病毒感染、肺部基础疾病、粒细胞缺乏>14 d、大剂量激素使用是IFD发生的危险因素,而年龄、性别、移植季度、原发疾病为AML/MDS、移植前疾病状态、化疗周期数、糖尿病与IFD的关系无统计学意义。Logistic回归分析显示移植前IFD史(OR=5.379,95%CI:2.146~13.480;P<0.001)、EB病毒感染(OR=3.333,95%CI:1.141~9.735;P=0.028)、肺部基础疾病(OR=10.786,95%CI:2.162~53.800;P=0.004)、粒细胞缺乏>14 d(OR=6.759,95%CI:2.931~15.583;P<0.001)、大剂量激素的使用(OR=3.009,95%CI:1.124~8.052;P=0.028)为IFD的危险因素。具体见表1。

在122例allo-HSCT受者中,单因素分析显示供受者亲缘关系、HLA相合情况、ATG的使用、急慢性GVHD与IFD的关系无统计学意义。Logistic回归分析显示慢性GVHD(OR=14.143,95%CI:3.049~65.614;P=0.001)为IFD的独立危险因素。具体见表2。

表1 造血干细胞移植后IFD的危险因素分析

因素	单因素分析			多因素分析	
	IFD	非IFD	P值	OR(95%CI)	P值
年龄			0.552		
<20岁	6	21			
20~40岁	19	79			
>40岁	16	92			
性别			0.209		
女	23	87			
男	18	105			
移植季度			0.476		
第一季度	9	47			
第二季度	12	46			
第三季度	13	47			
第四季度	7	52			
移植方式			<0.001		
自体	9	102			
异体	32	90			
AML/MDS			0.738		
是	15	65			
否	26	127			
移植前疾病状态			0.069		
完全缓解	15	64			
未完全缓解	26	128			
化疗周期数			0.191		
<3	13	38			
3~5	26	135			
>5	2	19			
移植前IFD史			<0.001	5.379(2.146~13.480)	<0.001
有	15	24			
无	26	168			
CMV感染			0.009		
有	8	11			
无	33	181			
EB病毒感染			0.001	3.333(1.141~9.735)	0.028
有	11	15			
无	30	177			
糖尿病			0.334		
有	1	12			
无	40	180			
肺部基础疾病			0.048	10.786(2.162~53.800)	0.004
有	4	4			
无	37	188			
粒细胞缺乏>14 d			<0.001	6.759(2.931~15.583)	<0.001
是	24	33			
否	17	159			
大剂量激素			<0.001	3.009(1.124~8.052)	0.028
是	13	15			
否	28	177			

表 2 异基因造血干细胞移植后 IFD 的危险因素分析

因素	单因素分析			多因素分析	
	IFD	非 IFD	*P* 值	*OR*(95%*CI*)	*P* 值
供受者关系			0.652		
亲缘	30	86			
非亲缘	2	4			
HLA 配型			0.065		
全相合	7	36			
不全相合	25	54			
ATG 使用			0.158		
是	24	55			
否	8	35			
急性 GVHD			1.000		
有	3	9			
无	29	81			
慢性 GVHD			0.068	14.143(3.049~65.614)	0.001
有	7	7			
无	25	83			

以确诊/临床诊断的 IFD 中突破性感染者为病例组,非突破性感染者为对照组,单因素分析提示粒细胞缺乏>14 d 为 bIFD 的危险因素,而与性别、年龄、移植方式、移植季度、移植前疾病状态、化疗周期数、移植前 IFD 史、CMV 感染、EB 病毒感染、糖尿病、肺部基础疾病、大剂量激素使用之间的关系无统计学意义。Logistic 回归分析提示粒细胞缺乏>14 d(*OR*=12.000,95%*CI*:1.248~115.362;*P*=0.031)为 bIFD 的危险因素,具体见表 3。

表 3 突破性侵袭性真菌病的危险因素分析

因素	单因素分析			多因素分析	
	病例组	对照组	*P* 值	*OR*(95%*CI*)	*P* 值
移植方式			0.165		
自体	5	4			
异体	27	5			
移植前 IFD 史			0.535		
有	13	2			
无	19	7			
CMV 感染			0.807		
有	7	1			
无	25	8			
EB 病毒感染			1.000		
有	9	2			
无	23	7			
粒细胞缺乏>14 d			0.009	12.000(1.248~115.362)	0.031
是	20	1			
否	12	8			
大剂量激素			0.077		
是	12	0			
否	20	9			

3 讨论

侵袭性真菌病(IFD)是导致造血干细胞移植(HSCT)患者死亡的重要原因之一。国内外多项研究显示 HSCT 后 IFD 的发病率不断上升[6-7]。本研究显示,HSCT 后确诊/临床诊断的 IFD 的发生率为 17.6%,病死率 46.3%。国内外多个单中心研究报道的 IFD 发生率在 13.6%~23.0%,病死率 50.0%~65.7%[8-11],均与本研究结果相当。而中国血液病抗真菌治疗评估(China Assessment of Antifungal Therapy in Hematological Disease,CAESAR)中 IFD 的发生率(7.7%)及病死率(18.6%)低于各个单中心数据[12]。这可能由各中心患者的疾病构成、临床特征、诊断方式及防治方案的差异造成。这项研究还显示 allo-HSCT 受者的 IFD 累积发病率明显高于 auto-HSCT 患者(*P*<0.001),与本研究结论相一致。

近年来,念珠菌引起的真菌血症发病率逐渐下降,而侵袭性霉菌病成为 IFD 的主要组成部分。同时,念珠菌的菌种由白色念珠菌向非白色念珠菌转变,烟曲霉以外的曲霉及非曲霉菌如毛霉菌、镰刀菌引起的 IFD 发生率逐渐升高[13]。本研究中 IC 的比例明显低于 IMD(19.5% *vs* 80.5%),明确霉菌种类的 2 例中就有 1 例为黑曲霉,且 IC 的病原菌均为非白色念珠菌,以热带念珠菌为主,与既往研究报道的以白色念珠菌为主不一致[13],考虑本中心病原菌分布与其他地区存在差异,但也不排除样本量较少缺乏一定的代表性。

IFD 预防策略的制定不仅要考虑当地病原菌谱的构成,还应对主要危险因素进行分析,依据危险分层做到精准预防。国内一项对 CEASAR 研究的分析指出,低危患者在预防治疗中并未获益,而中高危患者的 IFD 发生率较未进行预防治疗组明显降低[14]。

本研究得出 cGVHD 是 IFD 的独立危险因素,既往研究表明急慢性 GVHD 与 IFD 风险增加有关[10, 15]。CHIEN 等[16]分析发现 IMD 患者发生中到重度 cGVHD 明显高于对照组(*P*=0.001)。近期还有研究提出 IFD 对 allo-HSCT 后 cGVHD 的发生也有促进作用(*P*<0.001)[17]。GVHD 的发生可导致皮肤黏膜防御屏障的损伤,其次防治急慢性 GVHD 中免疫抑制剂的应用可增加霉菌及酵母菌感染风险,并增强这些病原体的毒力[15]。因此,导致合并 GVHD 的患者 IFD 发生率增高。

已有研究发现既往合并肺部疾病(如肺气肿、空洞性肺结核)与慢性坏死性肺曲霉菌病的发生有关[18]。CHOI 等[11]也得出肺部基础疾病是早期 IFD

的独立危险因素,并认为 IMD 可能来源于吸入的真菌孢子或肺部真菌的定植,而气道基础疾病和肺部解剖缺陷导致黏膜纤毛功能受损,为真菌孢子定植提供了良好的环境。本研究也发现肺部基础疾病是 IFD 的独立危险因素,也更加印证了这一结论。然而在本研究中具有肺部基础疾病的病例数较少,可能在一定程度上影响了结果的可靠性。

目前对于 ATG 的使用是否增加 IFD 的发生风险存在争议。LI 等[19]发现 ATG 可增加 IFD 的发生率($P=0.002$),但 ROBIN 等[10]指出未使用 ATG 增加晚期 IA 的发生率($P=0.06$)。更多的研究并未得出 ATG 的使用与 IFD 的发生有关[20-21],本研究也是如此。BARON 等[22]认为 ATG 输注诱导淋巴细胞凋亡,产生强免疫抑制作用,从而增加真菌感染风险,但同时 ATG 可诱导调节性 T 细胞的产生,在 GVHD 的预防中起到重要作用,降低 IFD 的发生率。

气象条件和环境温度的季节性变化会影响病原体的毒力、宿主的行为以及易感性,造成真菌流行病的地方性。PANACKAL 等[23]发现夏季月份接受 HSCT 增加 IA 发生的风险,IA 的发生率与环境孢子数呈正相关,而高温和低降水量都会增加环境中的孢子数。我们试图分析移植季度是否对 IFD 产生影响,但未得出阳性的结果,未来有望进一步引入温度、湿度等具体因素来评估环境对 IFD 的影响。

过去的十年中,抗真菌预防治疗的应用降低了 HSCT 受者的 IFD 发生率和死亡率[19, 24-25],但突破性感染仍会发生[26-28]。一项奥地利的单中心研究显示,泊沙康唑预防治疗下 bIFD 的发生率为 13%,且感染毛霉菌和其他罕见真菌病原体的比率增加[29]。本研究中突破性感染的发生率与既往研究相当,但在实际工作中突破性与非突破性 IFD 的区分十分困难,且国内外 bIFD 的定义尚未统一,也影响本结果的横向比较。2018 年意大利专家组将突破性 IFD 定义为在抗真菌初级预防开始 7 d 后和结束后 7 d 内诊断的确诊/临床诊断 IFD[26]。不久前美国真菌病研究组教育和研究联合会以及欧洲真菌学医学联合会将其定义为暴露于抗真菌药物期间发生的任何侵袭性真菌感染[30]。

抗真菌预防治疗下 IFD 的突破是由多方面的因素造成的。本研究得出粒细胞缺乏>14 d 是 bIFD 的危险因素。而既往研究还发现 bIFD 的危险因素有严重的基础疾病、HLA 不全相合、全身性使用糖皮质激素、混合感染等[25, 28]。对于突破性念珠菌血症,严重的黏膜炎、中心静脉导管、血药浓度低也是其危险因素[31-32]。

多个研究分析指出,不同的抗真菌药物预防下 bIFD 的发生率及死亡率无明显差异[5, 33-34],但也有研究表明泊沙康唑可降低 bIFD 的发生率和死亡率[35]。此外,由于念珠菌极易在各种血管导管中定植,对于突破性念珠菌血症的患者建议及时拔除导管[31]。多个研究及指南还建议进行定期的治疗药物监测以达到最佳预防治疗效果[36]。由于本研究中样本量有限,并且 bIFD 的病例数较少,关于突破性侵袭性真菌病的流行病学、危险因素以及治疗策略还需要进行更多大规模回顾性、前瞻性研究。

对于 IFD 危险因素的分析具有重要意义,有助于我们早期识别高危患者,及时进行有效的抗真菌治疗。目前世界各国研究者们仍在不断探索 IFD 的发生机制、宿主的遗传学特征,寻求更加敏感特异的诊断方式以及安全高效的治疗药物,多学科的联合有望进一步降低 IFD 的发生率及死亡率,从而改善患者预后。

参考文献:

[1] BAYS D J, THOMPSON G R. Fungal infections of the stem cell transplant recipient and hematologic malignancy patients[J]. Infect Dis Clin N Am, 2019, 33(2): 545-566. DOI: 10.1016/j.idc.2019.02.006.

[2] SCHMIEDEL Y, ZIMMERLI S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia[J]. Swiss Med Week, 2016, 146: w14281. DOI: 10.4414/smw.2016.14281.

[3] ALMYROUDIS N G, SEGAL B H. Antifungal prophylaxis and therapy in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Expert Rev Anti-Infect Ther, 2010, 8(12): 1451-1466. DOI:10.1586/eri.10.141.

[4] 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.
Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the fifth revision)[J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(6): 453-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.015.

[5] PATEL H P, PERISSINOTTI A J, PATEL T S, *et al*. Incidence and risk factors for breakthrough invasive mold infections in acute myeloid leukemia patients receiving remission induction chemotherapy[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(5): ofz176. DOI:10.1093/ofid/ofz176.

[6] SUN Y Q, HUANG H, CHEN J, *et al*. Invasive fungal infec-

tion in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China[J]. Tumor Biol, 2015, 36(2): 757-767. DOI: 10.1007/s13277-014-2649-7.

[7] MARR K A, CARTER R A, BOECKH M, *et al*. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors[J]. Blood, 2002, 100(13): 4358-4366. DOI:10.1182/blood-2002-05-1496.

[8] SHI J M, PEI X Y, LUO Y, *et al*. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years[J]. J Zhejiang Univ-SCIENCE B, 2015, 16(9): 796-804. DOI:10.1631/jzus.B1500005.

[9] 郭智, 陈惠仁, 杨凯, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植后患者肺部真菌感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(13): 2999-3001. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-144929.
GUO Z, CHEN H R, YANG K, *et al*. Clinical research of pulmonary fungal infections after haplotype allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Nosocomiol, 2015, 25(13): 2999-3001. DOI:10.11816/cn.ni.2015-144929.

[10] ROBIN C, CORDONNIER C, SITBON K, *et al*. Mainly post-transplant factors are associated with invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation: a study from the surveillance des aspergilloses invasives en France and Société francophone de greffe de moelle et de Thérapie cellulaire[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(2): 354-361. DOI:10.1016/j.bbmt.2018.09.028.

[11] CHOI J K, CHO S, YOON S, *et al*. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Korea: results of "RISK" study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(10): 1773-1779. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.06.012.

[12] SUN Y Q, MENG F Y, HAN M Z, *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.

[13] XIAO M, SUN Z Y, KANG M, *et al*. Five-year national surveillance of invasive candidiasis: species distribution and azole susceptibility from the China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(7): 1-12. DOI: 10.1128/JCM.00577-18.

[14] 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.

[15] MICELI M H, CHURAY T, BRAUN T, *et al*. Risk factors and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients[J]. Mycopathologia, 2017, 182(5/6): 495-504. DOI: 10.1007/s11046-017-0115-y.

[16] CHIEN S H, LIU Y C, LIU C J, *et al*. Invasive mold infections in acute leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(6): 973-982. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.09.006.

[17] JIN H, FAN Z P, HUANG F, *et al*. Invasive fungal disease is associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a single center, retrospective study[J]. Infection, 2019, 47(2): 275-284. DOI:10.1007/s15010-018-01265-3.

[18] SEGAL B H. Aspergillosis[J]. N Engl J Med, 2009, 360(18): 1870-1884. DOI:10.1056/NEJMra0808853.

[19] LI Y, LIU M J, ZHAI B, *et al*. Primary antifungal prophylaxis: decrease of invasive fungal disease incidence and reduction of risk factors in haematological patients in a 5-year retrospective study[J]. Intern Med J, 2018, 48(6): 713-720. DOI:10.1111/imj.13711.

[20] BLENNOW O, REMBERGER M, TÖRLÉN J, *et al*. Risk factors for invasive mold infections and implications for choice of prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(9): 1684-1689. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.06.008.

[21] CESARO S, TRIDELLO G, BLIJLEVENS N, *et al*. Incidence, risk factors, and long-term outcome of acute leukemia patients with early candidemia after allogeneic stem cell transplantation: a study by the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(4): 564-572. DOI: 10.1093/cid/ciy150.

[22] BARON F, MOHTY M, BLAISE D, *et al*. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Haematologica, 2017, 102(2): 224-234. DOI: 10.3324/haematol.2016.148510.

[23] PANACKAL A A, LI H, KONTOYIANNIS D P, *et al*. Geoclimatic influences on invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Infect Dis, 2010,

50(12):1588-1597. DOI:10.1086/652761.

[24] PAGANO L, CAIRA M. The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 6): 19-26. DOI:10.1111/1469-0691.12464.

[25] GAO L, SUN Y Q, MENG F Y, *et al*. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogenetic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study[J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 1-12. DOI:10.1186/s13045-016-0305-y.

[26] GIRMENIA C, BUSCA A, CANDONI A, *et al*. Breakthrough invasive fungal diseases in acute myeloid leukemia patients receiving mould active triazole primary prophylaxis after intensive chemotherapy: an Italian consensus agreement on definitions and management [J]. Med Mycol, 2019, 57(Supplement_2): S127-S137. DOI:10.1093/mmy/myy091.

[27] LIONAKIS M S, LEWIS R E, KONTOYIANNIS D P. Breakthrough invasive mold infections in the hematology patient: current concepts and future directions [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(10): 1621-1630. DOI:10.1093/cid/ciy473.

[28] KIMURA M, ARAOKA H, YAMAMOTO H, *et al*. Clinical and microbiological characteristics of breakthrough candidemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in a Japanese hospital[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(4): 1-11. DOI: 10.1128/AAC.01791-16.

[29] AUBERGER J, LASS-FLORL C, AIGNER M, *et al*. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(9): 2268-2273. DOI: 10.1093/jac/dks189.

[30] CORNELY O A, HOENIGL M, LASS-FLÖRL C, *et al*. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology[J]. Mycoses, 2019, 62(9): 716-729. DOI: 10.1111/myc.12960.

[31] KIM S H, CHOI J K, CHO S Y, *et al*. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents[J]. Med Mycol, 2018, 56(2): 197-206. DOI:10.1093/mmy/myx038.

[32] BREDA G L, TUON F F, MEIS J F, *et al*. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: a 5-year retrospective study[J]. Med Mycol, 2018, 56(4): 406-415. DOI:10.1093/mmy/myx077.

[33] LIU Q F, 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.

[34] LIU M J, LI Y, ZHAO X L, *et al*. Caspofungin as secondary antifungal prophylaxis and subsequent maintenance antifungal prophylaxis therapy in hematological malignancy patients [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 11794-11802.

[35] ZHAO Y J, KHOO A L, TAN G, *et al*. Network meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole in invasive fungal infection prophylaxis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60(1): 376-386. DOI:10.1128/AAC.01985-15.

[36] LEROLLE N, RAFFOUX E, SOCIE G, *et al*. Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(11): 952-959. DOI: 10.1111/1469-0691.12688.

(收稿:2020-04-17;修回:2020-07-04)

(编辑 汪勤俭)