

肿瘤药学专题

• 临床实践与进展 •

米卡芬净联合伏立康唑治疗血液肿瘤侵袭性真菌病患者的临床分析*

谢晶, 郭智[△], 王强, 刘玄勇, 王月乔, 陈丽娜, 张弋慧智, 李旭绵, 韦丽娅, 陈晓

430065 武汉, 武汉科技大学 医学院 (谢晶、郭智、王强、刘玄勇); 518116 广东 深圳, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院 血液肿瘤科 (谢晶、郭智、刘玄勇、王月乔、陈丽娜、张弋慧智、李旭绵、韦丽娅、陈晓)

[摘要] 目的: 探讨米卡芬净联合伏立康唑治疗血液肿瘤侵袭性真菌病 (invasive fungal disease, IFD) 患者的临床疗效及安全性。方法: 回顾性分析 2019 年 6 月至 2020 年 6 月中国医学科学院肿瘤医院深圳医院接受米卡芬净联合伏立康唑抗真菌治疗的 30 例 IFD 患者的临床资料, 设为观察组, 并选择同期单药应用伏立康唑抗真菌治疗的 30 例 IFD 患者设为对照组, 两组患者基数水平相当具有可比性, 评价观察组和对照组的疗效及不良反应。结果: 观察组治疗中位时间 16.5 天 (7 ~ 52 天), 治疗有效率 86.7%, 发生不良反应率 16.7%, 对照组治疗中位时间 22 天 (7 ~ 56 天), 治疗有效率 63.3%, 发生不良反应率 20%, 观察组治疗中位时间少于对照组, 治疗有效率高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。不良反应发生率略小于对照组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 米卡芬净联合伏立康唑治疗 IFD 安全有效, 值得临床选择。

[关键词] 米卡芬净; 伏立康唑; 侵袭性真菌病; 血液肿瘤; 临床疗效; 安全性

[中图分类号] R453.2; R519; R733.7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.10.012

引文格式: Xie J, Guo Z, Wang Q, et al. Clinical analysis of micafungin combined with voriconazole in the treatment of hematological tumor patients with invasive fungal disease [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(10): 955-961. [谢晶, 郭智, 王强, 等. 米卡芬净联合伏立康唑治疗血液肿瘤侵袭性真菌病患者的临床分析 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(10): 955-961.]

Clinical Analysis of Micafungin Combined with Voriconazole in the Treatment of Hematological Tumor Patients with Invasive Fungal Disease

Xie Jing, Guo Zhi, Wang Qiang, Liu Xuanyong, Wang Yueqiao, Chen Lina, Zhang Yihuizhi, Li Xumian, Wei Liya, Chen Xiao

Medical College, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China (Xie Jing, Guo Zhi, Wang Qiang, Liu Xuanyong); Department of Hematology & Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Cancer for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, Guangdong, China (Xie Jing, Guo Zhi, Liu Xuanyong, Wang Yueqiao, Chen Lina, Zhang Yihuizhi, Li Xumian, Wei Liya, Chen Xiao)

Corresponding author: Guo Zhi, E-mail: guozhi77@126.com

This study was supported by grants from Shenzhen Municipal Health Commission (No. SZLY2018003), Beijing Bethune Charitable Foundation (No. BQE-TY-SSPC1-S-08) and Wu Jieping Medical Foundation (No. 32067502020-10-17).

[收稿日期] 2020-11-23 **[修回日期]** 2021-06-27

[基金项目] * 深圳市卫生系统科研项目 (编号: SZLY2018003); 北京白求恩医学基金 (编号: BQE-TY-SSPC1-S-08); 吴阶平医学基金项目 (编号: 32067502020-10-17)

[通讯作者] [△] 郭智, E-mail: guozhi77@126.com

[Abstract] Objective: To evaluate the efficacy and safety of micafungin and voriconazole in the treatment of hematological tumor patients with invasive fungal disease (IFD). **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data was conducted for 60 patients with IFD from National Cancer

Center/National Clinical Research Cancer for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital between June 2019 and June 2020. A total of 30 cases were assigned to the observation group, and another 30 cases to the control group. The observation group was treated with micafungin and voriconazole, while the control group was treated with voriconazole. Efficiency and adverse reactions in the two groups were compared. **Results:** The median treatment time in the observation group was 16.5 days (7 to 52 days) which was shorter than that in the control group [22 days (7 to 56 days), $P < 0.05$]; the overall efficacy rate in the former was 86.7% which was higher than that in the latter (16.7%, $P < 0.05$); and the adverse reaction rate in the former was 16.7% which was lower than that in the latter (20%, $P > 0.05$). **Conclusion:** The combination therapy of micafungin and voriconazole is predominant in efficiency and safety than micafungin alone, which is worthy of further clinical application.

[**Key words**] Micafungin; Voriconazole; Invasive fungal disease; Hematological tumor; Efficacy; Safety

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是指真菌侵入人体,在组织、器官或血液中生长、繁殖,导致炎症反应及组织损伤的疾病。血液肿瘤的患者往往存在自身免疫功能低下、长期使用类固醇激素、化疗后中性粒细胞减少、经常使用大剂量广谱抗菌药物、中心静脉插管及长时间住院等情况,以上均是IFD的高危宿主因素,使得此类患者更容易出现真菌感染。近年来血液肿瘤患者IFD的发生率呈现上升趋势^[1],有研究统计在接受化疗的血液肿瘤患者中,确诊和临床诊断IFD的总发生率为2.1%^[2],是导致患者死亡的主要原因之一。米卡芬净是新型棘白菌素类抗真菌药物,对念珠菌和曲霉菌具有广谱的抗菌活性,不良反应少,已广泛应用于临床。伏立康唑是三唑类抗真菌药,对青霉菌、曲霉菌、念珠菌及新型隐球菌等均有效,常见的不良反应为肝功能损伤,被推荐作为侵袭性真菌感染的主要治疗药物之一。近年来双药联合抗真菌方案也逐渐形成趋势,尤其是针对单药治疗失败或无法耐受、多部位或耐药真菌感染的高危病例效果显著。本研究旨在探索米卡芬净联合伏立康唑治疗侵袭性真菌感染的疗

效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2019年6月至2020年6月在中国医学科学院肿瘤医院深圳医院血液肿瘤科诊断为IFD并接受抗真菌治疗的60例血液肿瘤患者,其中给予米卡芬净联合伏立康唑抗真菌治疗的30例患者设为观察组,包括男17例,女13例,年龄21~79岁,中位年龄46.5岁,其中非霍奇金淋巴瘤14例,霍奇金淋巴瘤2例,急性髓系白血病5例,急性淋巴细胞白血病3例,多发性骨髓瘤3例,骨髓增生异常综合征2例,慢性髓系白血病1例。选择同期单药伏立康唑抗真菌治疗的30例IFD患者设为对照组,包括男18例,女12例,年龄23~84岁,中位年龄48.0岁,其中非霍奇金淋巴瘤11例,霍奇金淋巴瘤1例,急性髓系白血病5例,急性淋巴细胞白血病4例,多发性骨髓瘤4例,骨髓增生异常综合征3例,慢性髓系白血病2例(表1)。观察组和对照组病例基数水平相当,具有可比性。

表1 观察组与对照组患者临床特征表

Table 1. Clinical Characteristics in Two Groups

Characteristic	Observation group (n = 30)		Control group (n = 30)	
	N	Ratio (%)	N	Ratio (%)
Gender				
Male	17	56.7	18	60.0
Female	13	43.3	12	40.0
Diagnosis				
Non-Hodgkin's lymphoma	14	46.6	11	36.7
Hodgkin's Lymphoma	2	6.7	1	3.3
Acute myelogenous leukemia	5	16.7	5	16.7
Acute lymphocytic leukemia	3	10.0	4	13.3

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Characteristic	Observation group (n = 30)		Control group (n = 30)	
	N	Ratio (%)	N	Ratio (%)
Multiple myeloma	3	10.0	4	13.3
Myelodysplastic syndrome	2	6.7	3	10.0
Chronic myelogenous leukemia	1	3.3	2	6.7
Sputum culture				
Positive	10	33.3	9	30.0
Negative	20	66.7	21	70.0
G and GM test				
Positive	7	23.3	9	30.0
Negative	23	76.7	21	70.0
Grade of IFD				
Probable IFD	12	40.0	14	46.7
Possible IFD	18	60.0	16	53.3

IFD: Invasive fungal disease.

IFD 诊断标准依照《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)》^[3],观察患者的临床症状(如发热、咳嗽、咳痰、胸闷)、体征(如肺部啰音等)、一般情况(如血氧饱和度等)等,实验室检查包括血常规、肝肾功能、电

解质、G 试验(1,3-β-D 葡聚糖检测)/GM 试验(半乳糖甘露醇聚糖抗原检测),以及痰液、血培养等标本相关真菌感染培养结果,影像学检查包括胸部 X 线片、CT 等,诊断 IFD 分为确诊、临床诊断、拟诊 3 个诊断级别(表 2)。

表 2 IFD 诊断标准及级别

Table 2. Diagnostic Criteria and Grades of IFD

Grade of IFD	Element of diagnosis			
	Host factor	Clinical and imaging characteristics	G and GM test	Microbiological criteria
Possible IFD	+	Characteristic changes	-	-
Probable IFD	+	Characteristic changes	+	-
Proven IFD	/	/	/	+

IFD: Invasive fungal disease.

1.2 治疗方法

观察组:注射用米卡芬净钠 100 ~ 150 mg,1 次/天,静脉滴注时间大于 1 h。联合注射用伏立康唑,首日负荷剂量 6 mg/kg,1 次/12 h,随后 4 mg/kg,1 次/12 h,静脉滴注。对照组:单药注射用伏立康唑,首日负荷剂量 6 mg/kg,1 次/12 h,随后 4 mg/kg,1 次/12 h,静脉滴注。观察组和对照组抗真菌治疗的用药时间至少 1 周以上,一般治疗周期为 2 ~ 4 周,抗真菌总疗程时间根据患者病情调整,至少需应用至体温正常、临床状况稳定,IFD 相关微生物学和/或影像学指标恢复正常。当患者因初始抗真菌治疗药物毒性无法耐受,或初始抗真菌治疗 2 周临

床症状加重、微生物学和影像学指标无好转时,应考虑调整抗真菌药物^[3]。治疗结束后评估疗效。

1.3 疗效标准

监测患者体温、G 试验、GM 试验、肝肾功能以及真菌培养、胸部 CT 指标变化以及治疗时间。对治疗后患者疗效的评估从临床症状、体征、肺部影像学、病原学检查等方面来进行疗效评判。分为完全缓解:IFD 相关症状和体征、影像学异常全部消失,微生物学证据提示真菌清除;部分缓解:IFD 相关症状和体征、影像学异常有所改善,微生物学证据提示真菌清除;稳定:IFD 相关症状和体征无改善,且临床、影像学和微生物综合评估未提示疾病进展;疾病

进展:临床、影像学 and 微生物综合评估提示疾病进展;死亡:与 IFD 直接或间接相关的各种原因导致的死亡。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 × 100%。

1.4 疗效评价

两组患者治疗开始后一般每周复查胸部 CT 进行疗效评价,观察患者治疗前后体温、呼吸道症状及体征改善情况,评价临床疗效及观察不良反应。治疗过程中定期进行血常规、肝肾功能、电解质、心电图、G/GM 试验、痰培养等检查,使用抗真菌药物后观察患者有无视觉障碍、皮疹、恶心、呕吐和腹泻等不适,记录不良反应发生及其表现、严重程度、持续时间、针对不良反应的处理方法,最终评价观察组和对照组疗效和安全性。采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行处理,分析观察组和对照组在治疗中位时间、有效率、发生不良反应率等有无差异,计数资料采用 *t* 检验,计量资料采用 χ^2 检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染情况

根据指南诊断标准,观察组中临床诊断 12 例,拟诊 18 例。痰培养病原学检查阳性 10 例,其中 4 例为曲霉菌,4 例为白假丝酵母菌,1 例为近平滑假丝酵母菌,1 例为克柔假丝酵母菌。实验室检查真菌 G/GM 试验阳性 7 例。对照组中临床诊断 14 例,拟诊 16 例。痰培养病原学检查阳性 9 例,其中 5 例为曲霉菌,2 例为白假丝酵母菌,2 例为近平滑假丝酵母菌。实验室检查真菌 G/GM 试验阳性 9 例。全部患者均有肺部特征性影像学改变,胸部 CT 主要表现为结节斑片影,有时可见晕轮征、新月征等相对较为特征性的表现,但发生率不高。疾病早期可呈现非特征性改变,如支气管周围实变影、树芽征和毛玻璃样改变等(图 1)。

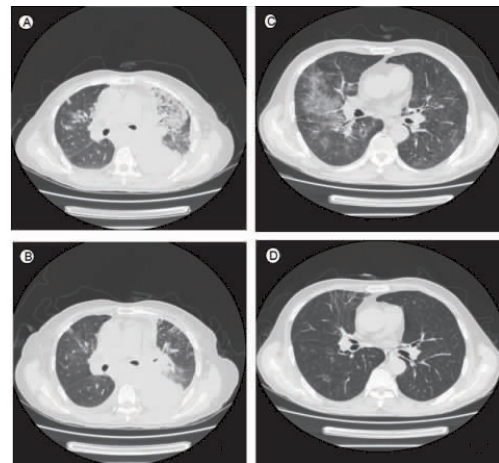


图 1 IFD 患者抗真菌治疗后复查胸部 CT 磨玻璃影消失 (A、C 治疗前, B、D 治疗后)

Figure 1. Lung CT Images Showed the Ground-Glass Opacity Disappeared after the Treatment in IFD Patients

Panel A and C are images before treatment, while Panel B and D are images after treatment.

2.2 疗效比较

观察组治疗中位时间是 16.5 天(7 ~ 52 天),对照组治疗中位时间是 22 天(7 ~ 56 天)。2 组治疗中位时间比较存在统计学差异($P < 0.05$, 表 3)。观察组完全缓解 11 例,部分缓解 15 例,稳定 3 例,疾病进展 1 例,死亡 0 例,有效率为 86.7%;对照组完全缓解 8 例,部分缓解 11 例,稳定 6 例,疾病进展 4 例,死亡 1 例,有效率为 63.3%。两组有效率差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 4)。

表 3 观察组与对照组的疗效中位时间比较

Table 3. Median Treatment Time in Two Groups

Group	N	Median treatment time (d)
Observation group	30	16.5
Control group	30	22
<i>t</i>	-	-2.019
<i>P</i>	-	<0.05

表 4 观察组与对照组的总有效率比较例(%)

Table 4. Overall Efficacy Rate in Two Groups

Group	N	Complete remission	Partial remission	Stable disease	Progression disease	Death	Overall efficacy rate (%)
Observation group	30	11	15	3	1	0	86.7%
Control group	30	8	11	6	4	1	63.3%
χ^2	-						4.356
<i>P</i>	-						< 0.05

2.3 不良反应比较

观察组有 5 例不良反应,包括视觉改变(主要为幻视、色觉异常等)3 例,肝功能异常 1 例,经保肝治疗好转,消化道反应(主要为恶心、呕吐等)1 例。对照组有 6 例不良反应,包括视觉改变 1 例,肝功能

异常 3 例,经保肝治疗后 1 例好转,2 例出现重度肝功能异常更换抗真菌药物,消化道反应 2 例。观察组不良反应发生率为 16.7%,低于对照组 20%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 5)。

表 5 观察组与对照组的不良反应比较

Table 5. Adverse Reactions in Two Groups

Group	N	Visual disturbances	Abnormal liver function	Nausea/vomiting	Adverse reaction rate (%)
Observation group	30	3	1	1	16.7%
Control group	30	1	3	2	20%
χ^2	-				0.111
P	-				> 0.05

3 讨论

IFD 常发生于器官移植、血液病或恶性肿瘤患者免疫系统功能低下时,造成机体炎症并影响肺等组织器官的功能,致死率较高^[4]。随着肿瘤发病率上升及细胞毒性治疗、造血干细胞移植普遍应用等,IFD 发病率逐年攀升,尤其在血液肿瘤患者中^[5]。因此,对于血液肿瘤 IFD 患者选择合适的抗感染药物和治疗方案具有十分重要的临床意义。IFD 主要病原体是念珠菌属和曲霉菌属^[3],临床上应用较多的抗真菌药主要有三大类,包括以两性霉素及其脂质体为主的多烯类药,以伊曲康唑、氟康唑和伏立康唑为代表的三唑类药,以及以卡泊芬净和米卡芬净为代表的棘白菌类药物。两性霉素 B 是既往治疗 IFD 的金标准用药,主要作用在真菌的细胞膜,可用于念珠菌、曲霉菌、隐球菌、荚膜组织胞浆菌、球孢子菌、芽生菌、孢子丝菌等引起的感染^[6],抗菌谱较广,但具有严重的肾脏毒性,应用时需要频繁监测肾功能,适用人群存在局限性,随着多种新型抗真菌药的问世多烯类不再被指南推荐作为 IFD 一线抗真菌治疗的首选药物。近年来,三唑类及棘白菌类药物得到了广泛的应用。三唑类药物是通过竞争性抑制真菌羊毛甾醇去甲基化,促使细胞膜的流动性与通透性变差,从而影响膜表面酶的活性来发挥抗真菌的作用。不同的三唑类药物抗菌谱不同,伊曲康唑抗真菌谱覆盖念珠菌属、曲霉菌属、组织胞浆菌及隐球菌属,但对镰刀霉活性较低;氟康唑抗菌谱较窄,主要为白色念珠菌和隐球菌,对曲霉菌无活性;伏立康唑作为第二代氟康唑衍生物,对于念珠菌(包括氟康唑耐药的克柔念珠菌和光滑念珠菌)、新生隐

球菌、和白吉利毛孢子菌都有良好的抑制活性作用;对一些霉菌如曲霉、尖端塞多孢子菌、镰刀菌、皮炎芽生菌和荚膜组织胞浆菌都有抑制作用。常见的不良反应主要有视觉异常、肝肾功能损伤、胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻)、皮疹等。被推荐作为侵袭性真菌感染的主要治疗药物和免疫功能低下患者的抗真菌预防药物^[7]。棘白菌素类抗真菌药,作用机制不同于多烯类和三唑类,主要作用于真菌的细胞壁,通过抑制 p(1,3)-D 葡聚糖的合成,从而破坏真菌细胞壁的完整性,进而影响细胞形态和渗透压,最终导致细胞溶解死亡。因哺乳类细胞无细胞壁,故这类药物对宿主机体的不良反应明显降低。对念珠菌和曲霉菌具有广谱的抗菌活性,对新生隐球菌、镰刀霉属、毛霉等无活性^[8-9]。主要的不良反应包括血细胞减少、溶血性贫血、过敏、休克、肝功能异常或黄疸、肾功能异常,总体不良反应发生率较低,且大多数是轻度 and 可逆的。有可能与多烯类和偶氮类药物起添加或协同作用。米卡芬净是新型棘白菌素类抗真菌药物,与另一种棘白菌素类抗真菌药物卡泊芬净相比较,治疗 IFD 具有较好的有效性、安全性和经济性^[10],也是重症监护患者及器官移植患者合并 IFD 的循证医学证据指南推荐药物,欧洲及中国实体器官移植受者 IFD 临床诊治指南均有提及^[11]。米卡芬净其它适应症包括推荐用于儿童 IFD 抗真菌治疗,同样具有较高的安全性及有效性^[12-13]。

米卡芬净独特的抗真菌机制与多烯类、三唑类抗真菌药之间不存在交叉耐药性,以及不良反应轻的特点,对于致命性侵袭性真菌感染,提供了与其他药物联合治疗的机会。指南也提出,对于单药治疗失败或无法耐受、多部位或耐药真菌感染的高危

病例,为扩大抗真菌谱覆盖范围并增强疗效,可采用两种药物进行联合治疗。但由于多烯类的毒副作用较大,联合用药很可能会增加不良反应的发生率,故在临床工作中,多选择棘白菌素类联合三唑类药物的方案。目前有关米卡芬净联合伏立康唑治疗 IFD 的研究不多,有研究^[14]分析了米卡芬净序贯伏立康唑疗法对比单独应用米卡芬净在 IFD 中的疗效,与米卡芬净单药相比,联合用药更具有疗效优势,且安全性好,不良反应少。同样,也有研究显示米卡芬净联合伏立康唑对儿童恶性血液病化疗后合并 IFD 具有良好的疗效及安全性^[15]。还有一些研究也表明了米卡芬净联合伏立康唑在抗真菌治疗方面的优势,生存率有一定程度的提高^[16-18]。本研究结果显示,米卡芬净和伏立康唑联合治疗与伏立康唑单独治疗的治疗中位时间分别为 16.5 天和 22.0 天,临床有效率分别为 86.7% 和 63.3%,差异有统计学意义,表明米卡芬净和伏立康唑联合用药在治疗 IFD 方面较伏立康唑单药有更强的抗真菌作用,缩短了治疗周期。联合用药的不良反应率为 16.7%,略小于伏立康唑单药的 20%,表明米卡芬净和伏立康唑联合用药或可降低治疗副反应。分析这可能与米卡芬净和伏立康唑联合用药提高了抗感染治疗效果,从而缩短了病程有关,导致不良反应发生率减少。差异不具有统计学意义,可能是样本量偏小所致。在本研究中还观察到一个有意思的现象,两例 IFD 患者因使用伏立康唑单药时出现不可耐受的不良反应,后续更换为米卡芬净单药继续抗真菌治疗,最终疗效完全缓解出院。有研究^[19-20]比较米卡芬净与伏立康唑的疗效和安全性,结果显示两者效果相当,而米卡芬净副作用更轻。米卡芬净肝肾损害小、安全性好,在肝肾功能不全患者使用时不需调整剂量,但米卡芬净联合伏立康唑相关毒副作用及疗效是否最佳仍需临床多中心进一步观察研究。

总之,本研究尚且存在一些局限性,采用回顾性分析方法可能导致选择性偏倚,我们纳入研究范围的样本量较小且均筛选自中国医学科学院肿瘤医院深圳医院,因此研究结果可能无法反映不同地域的流行病学差异。开展多中心、大样本、前瞻性临床研究以及深入挖掘两种治疗方案在不同原发病类型中的疗效与安全方面的表现,及不同种类的真菌菌种甚至真菌寄生的部位会否影响机体对药物的反应等将是我们的下一步探索方向。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论

文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

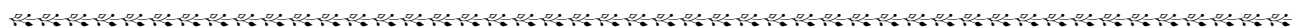
利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Gong Y, Li C, Wang C, *et al.* Epidemiology and mortality-associated factors of invasive fungal disease in elderly patients: A 20-year retrospective study from southern China [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13 : 711-723.
- [2] Sun Y, Huang H, Chen J, *et al.* Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: A multicenter, prospective, observational study in China [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2) : 757-767.
- [3] 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.
- [4] 张雪云,刘晓东,史志勇,等. 急性白血病移植后合并肺部真菌感染的临床分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(3) : 178-182.
- [5] Guo Z, Gao HY, Zhang TY, *et al.* Analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with high-dose cyclophosphamide-induced immune tolerance for severe aplastic anemia [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(6) : 720-728.
- [6] Cavassin FB, Baú-Carneiro JL, Vilas-Boas RR, *et al.* Sixty years of amphotericin B: An overview of the main antifungal agent used to treat invasive fungal infections [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(1) : 115-147.
- [7] Jin H, Wang T, Falcione BA, *et al.* Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(7) : 1772-1785.
- [8] 张诗琪,程德云. 棘白菌素类抗真菌药物的临床应用进展 [J]. *临床药学*, 2020, 26(5) : 986-990.
- [9] Carmona EM, Limper AH. Overview of treatment approaches for fungal infections [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(3) : 393-402.
- [10] 哈娜,海鑫. 米卡芬净治疗侵袭性真菌感染的循证药物经济学分析 [J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(6) : 35-42 + 46.
- [11] 中华医学会器官移植学分会肾移植学组,中国医师协会器官移植医师分会肾移植专业委员会. 米卡芬净在实体器官移植供、受者真菌感染防治中的临床应用专家共识 [J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38(8) : 494-497.
- [12] 黄科,邱坤银,邓兰兰,等. 米卡芬净治疗急性白血病和造血干细胞移植后患儿合并肺侵袭性真菌病的临床分析 [J]. *中华儿*

- 科杂志, 2017, 55(11): 844-847.
- [13] El Cheikh J, Ceballos P, Dalle JH, *et al.* Micafungin prophylaxis in routine medical practice in adult and pediatric patients with hematological malignancy: A prospective, observational study in France [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(3): 268-273.
- [14] 张赤, 王焱林, 罗华. 米卡芬净与伏立康唑联合治疗侵袭性真菌感染的临床研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(7): 43-46.
- [15] 吴小艳, 金润铭, 肖燕, 等. 伏立康唑与米卡芬净在儿童恶性血液病深部真菌感染中的应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(16): 1383-1385.
- [16] Rosillo C, Avila AM, Huang YT, *et al.* Sequential systematic anti-mold prophylaxis with micafungin and voriconazole results in very low incidence of invasive mold infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(4): e12897.
- [17] Vena A, Bouza E, Bassetti M, *et al.* Comparison of the safety and tolerance profile of micafungin with that of other echinocandins and azoles in patients with pre-existing child-Pugh B or C liver disease: A case-control retrospective study [J]. *Infect Dis Ther*, 2020, 9(1): 151-163.
- [18] 曹俊杰, 裴仁治, 张丕胜, 等. 米卡芬净序贯减量伏立康唑预防异基因造血干细胞移植真菌感染的疗效分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2017, 10(4): 278-280 + 284.
- [19] Xu SX, Shen JL, Tang XF, *et al.* Newer antifungal agents micafungin and voriconazole for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: A meta-analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(2): 381-390.
- [20] Bui A, Nguyen V, Hsu C, *et al.* Invasive fungal infections while on voriconazole, liposomal amphotericin B, or micafungin for antifungal prophylaxis in pediatric stem cell transplant patients[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2019, 24(3): 220-226.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》文章荐读: 妇科肿瘤诊治的几个关系与观念

时代进步, 科技发展, 医学面临新的机遇和挑战; 社会变化, 公共需求, 医学应对新的任务和改革。妇科肿瘤的基础研究与临床实践, 也将面对处理好新的关系和树立好新的观念问题。针对这种局面, 郎景和院士在本文中详细探讨了现代科技发展与传统临床医学实践、预防筛查与早诊早治、过度诊断治疗与适宜保守保护、微无创原则与微无创外科、医学人文观念与医学哲学思想等方面的问题, 内容深入浅出, 引人深思。

阅读该文请登陆本刊网站 www.zlyfyzl.cn, 或点击推荐文章链接 http://journal.sichuncancer.org:801/Jwk_zlyf/CN/abstract/abstract595.shtml 查看。

本刊编辑部