

侵袭性真菌病在儿童血液肿瘤化疗与造血干细胞移植患者中的特征与诊疗挑战

梁硕¹, 张书芹², 顾斯萌¹, 闫素英¹, 刘桦^{1*}

1. 航天中心医院 药剂科, 2. 血液科, 北京 100049

【摘要】侵袭性真菌病(IFD)在血液系统恶性肿瘤和造血干细胞移植患者中发病率高, 尤其影响儿童。IFD不仅能提高这些患者的死亡率, 而且诊断和治疗方面存在多重挑战。其中, 曲霉菌、念珠菌和毛霉菌为主要的病原体。这些真菌引起的感染通常表现为非特异性症状, 如发热和呼吸困难, 进一步增加诊断的复杂性。目前, 多种诊断手段如血清学检测和组织活检用于识别病原体, 但效果有限。使用预防性抗真菌治疗效果明显, 但也存在突破性真菌感染的风险。新的诊断技术如宏基因组二代测序和药物治疗监测可能提供更有效的解决方案。跨学科的协作和进一步的研究是改善这些高风险患者的治疗效果和预后的关键。

【关键词】侵袭性真菌病; 儿童; 血液肿瘤; 造血干细胞移植; 高风险人群

【中图分类号】 R978.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)11-0020-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.004

Characteristics and challenges in diagnosis and treatment of invasive fungal diseases in pediatric hematologic oncology chemotherapy and hematopoietic stem cell transplant patients

LIANG Shuo¹, ZHANG Shu-qin², GU Si-meng¹, YAN Su-ying¹, LIU Hua^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Hematology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

【Abstract】 Invasive fungal diseases (IFD) are prevalent among patients with hematologic malignancies and those undergoing hematopoietic stem cell transplantation, particularly affecting children. IFD not only increase mortality rates in these patients, but also pose multifaceted challenges in diagnosis and treatment. Major pathogens include *Aspergillus*, *Candida* and *Mucor species*. Infections caused by these fungi typically manifest as non-specific symptoms like fever and respiratory distress, further complicating diagnosis. Current diagnostic approaches, such as serological tests and tissue biopsies, are employed to identify the causative agents but with limited efficacy. Antifungal prophylaxis shows promise, yet there remains a risk of breakthrough fungal infections. Emerging diagnostic techniques like metagenomic next-generation sequencing and therapeutic drug monitoring may offer more effective solutions. Interdisciplinary collaboration and further research are pivotal to enhance the therapeutic outcomes and prognosis for these high-risk patients.

【Key words】 invasive fungal disease; children; hematological cancers; hematopoietic stem cell transplantation; high-risk groups

侵袭性真菌病(invasive fungal diseases, 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感染性疾病^[1]。血液系统恶性肿瘤患者并发 IFD 会导致其死亡率上升。

接受化疗的血液系统恶性肿瘤患者的总病死率为 1.5%, 当患者伴发 IFD 时, 病死率升高至 11.7%^[2]。IFD 还会影响造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)患者的生存率。对于接

基金项目: 首都临床诊疗技术研究及转化应用(Z211100002921065)

*通信作者: 刘桦, 硕士, 主任药师, 研究方向: 临床药学、循证药学、治疗药物监测、医院药学管理。E-mail: zflhzflh@sina.com

受异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后1年患者的总生存率为64.4%,被诊断为IFD后6个月的生存率约为55%^[3]。儿童患者同样受到IFD的威胁,据统计在进行HSCT或接受血液恶性肿瘤治疗且年龄≤18岁的患者中,有5.3%诊断存在IFD,包括念珠菌病、曲霉病以及其他真菌感染,如毛霉菌感染^[4]。部分患者的IFD发病率更高,如复发性白血病儿童患者的IFD发病率达77%,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者的发病率为50%,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者的发病率为30%^[5],总病死率为6%~48%^[6-7]。本文回顾性分析相关文献,了解IFD在儿童肿瘤和造血干细胞移植患者中的特征,明确该类患者在诊断和治疗过程中所面临的挑战,旨在为改善患者的治疗效果和预后,以及为今后的研究提供依据和方向。

1 侵袭性真菌病的流行病学特征

儿童恶性肿瘤患者特别是血液系统恶性肿瘤患者的IFD发病率普遍较高。法国一项针对免疫抑制儿童的研究显示,AML患者的IFD发病率为12.9%,而ALL患者的IFD发病率为3.9%^[4]。另一项在以色列进行的针对儿童血液病与肿瘤患者的研究中,AML患者的IFD发病率为13.6%,ALL患者的发病率为5.9%,而其他实体肿瘤患者仅为1.6%^[8]。对于同一种血液病,如ALL肿瘤复发患者的IFD发病率为7.0%,比初次接受一线抗肿瘤治疗的患者更高^[4];进行HSCT患者的IFD发病率同样较高,接受allo-HSCT患者的IFD发病率为16.9%,明显高于其他实体肿瘤化疗患者的IFD发病率(1.8%)^[9]。

在儿童血液肿瘤化疗患者与HSCT患者中,IFD主要由41.7%侵袭性曲霉菌感染(invasive aspergillosis, IA)和42.4%侵袭性念珠菌感染(invasive candidiasis, IC)所导致,但也包括15.9%其他侵袭性真菌感染,主要为非曲霉菌,如毛霉菌造成的感染^[4]。近些年有研究表明,在儿科血液肿瘤与肿瘤病房中,霉菌感染的发生率有所升高,霉菌(主要是曲霉菌)感染与念珠菌感染占IFD比例的82.1%和17.9%^[9]。一项针对儿童白血病患者的研究显示,13例IFD患者

中有7例发病与曲霉菌感染相关^[10]。另一项针对儿童恶性肿瘤患者(ALL与AML)IFD的研究中,念珠菌感染与霉菌感染的比例分别为69%和31%,感染源以白念珠菌为主^[11]。但是,对比1991—1996年和1997—2001年的研究数据发现,1991—1996年的白念珠菌感染的患者占IFD总数的53%,非白念珠菌、曲霉菌和非曲霉菌的比例分别为20%、15%和12%;而1997—2001年的白念珠菌、非白念珠菌、曲霉菌和非曲霉菌占IFD总数的比例分别为35%、31%、21%和13%,提示随着时间的推移霉菌和非白念珠菌的感染比例上升,而白念珠菌感染比例降低^[11]。这种曲霉菌、非曲霉菌和非白念珠菌感染比例的增加可能是由氟康唑等基础的初级预防措施产生的选择压力所致^[8]。

采取针对IFD病原体的药物预防,是应对IFD感染风险的有效手段^[12]。在德国Berlin-Frankfurt-Münster(BFM)中心进行的AML-BFM 93与AML-BFM 2004研究中发现,虽然后者化疗方案采用较大的剂量强度,但IFD发病率为3%,低于前者的5%^[13-14]。其原因为后者在更多的化疗周期中进行了针对真菌感染的预防措施,包括使用预防性抗真菌治疗(antifungal prophylaxis, AP),如两性霉素B、伏立康唑或泊沙康唑^[14]。因此,对于IFD发病风险高于10%的儿科肿瘤患者(如AML)、白血病复发患者以及接受allo-HSCT患者在内,推荐接受AP^[1]。但随着AP在儿童肿瘤患者中的广泛使用,患者需面对突破性侵袭性真菌感染(breakthrough invasive fungal infections, b-IFI)的问题,其被定义为在使用抗真菌药物期间发生的任何侵袭性真菌感染,包括不在抗真菌药物抗菌谱覆盖内真菌造成的感染^[15]。而b-IFI可能就是导致儿科血液肿瘤与肿瘤病房中IFD患者霉菌感染占比上升的原因之一。一项包含b-IFI患者的研究显示,20例b-IFI均为支气管或肺霉菌感染,其中80%的患者正在接受霉菌治疗,60%为血液肿瘤患者,55%的患者接受HSCT^[9]。在儿童实体器官移植患者中,未常规给予抗真菌预防,其侵袭性真菌感染主要由念珠菌,特别是白念珠菌引起,占有IFD事件的79%^[16];同样,在未常规使用AP的新生儿ICU中,IFD也主要由念珠菌引起^[17]。

2 侵袭性真菌病的临床表现与诊断

IC是儿童血液肿瘤患者常见的侵袭性真菌感染之一,多为肝脾感染与念珠菌血症^[5]。主要临床症状为发热等非特异性表现,且在接受广谱抗菌药物治疗无反应,并伴有1,3- β -D-葡聚糖试验(G试验)阳性^[18]。对于肝脾感染患者还会出现右上腹部压痛、腹痛,但是在部分儿童患者中可能并无相关表现^[6]。因为念珠菌血症为最常见的血液系统IFD,所以对IFD患者的血培养结果往往以念珠菌为主,国内一项针对血液病患儿的研究报告中有164例发生IFD,共检出真菌35例,其中白念珠菌、曲霉菌和光滑念珠菌检出率分别为51.5%、20.0%和14.3%^[7]。

IA是儿童肿瘤和造血干细胞移植患者中最常见的感染类型^[8],其症状表现取决于感染部位。儿童血液肿瘤患者最常见的感染为下呼吸道感染,可引起曲霉菌支气管炎和肺炎,其次为鼻腔感染和中枢神经系统感染^[5]。呼吸道曲霉菌感染的常见症状包括咳嗽与呼吸困难,部分患者有褐黑色黏液栓,病情严重者可发生咳血^[19]。中枢神经系统的曲霉菌感染可能会出现异常的癫痫、头痛、眼科问题、震颤和意识丧失^[20-21]。由于儿童患者仅表现为发热或其他非特异性临床症状,因此从临床症状识别IA可能比较困难^[22]。曲霉菌的肺部感染会表现出比较典型的影像学特征,如空气新月征、空洞内条索影和空洞内气泡影^[23]。在发病早期,儿童IFD患者的肺部CT表现缺乏特异性,多为斑片状影,但一些特征性表现具有较高的临床诊断价值,如曲霉菌通常在肺部局部形成结节或实变病灶,可能单发也可能多发,多位于胸膜下肺内^[24]。在IA的血清学检测中,成人患者常用的标志物包括血清半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)和1,3- β -D-葡聚糖;针对IA检测的截断值设定为80 pg/mL时,G试验检测的灵敏度为90%,特异性为85%;而GM检测的截断值为0.5 ng/mL时,其灵敏度仅为30%,特异性为98%^[25]。由于1,3- β -D-葡聚糖广泛存在于真菌细胞壁中,因此G试验并不能有效区分曲霉菌与念珠菌,而GM检测多用于进行曲霉菌感染的诊断。对于儿童患者来说,GM检测的最佳截断值仍未确定^[26]。在中性粒细胞缺乏的儿童患者中,当

截断值为0.5 ng/mL时,GM检测的灵敏度和特异性分别为68%和77%,当截断值升高至0.61 ng/mL时,GM检测的灵敏度为56.%,特异性为91%^[27]。另一项国内的研究则显示截断值为0.5 ng/mL时,GM检测的灵敏度为80%,特异性为95%^[28]。

近年来,侵袭性毛霉菌病在儿童血液肿瘤化疗和造血干细胞移植患者中逐渐增多^[4]。毛霉菌病的临床表现形式多样,主要取决于感染部位,常见为皮肤、鼻和肺部感染^[29]。其中最常见的类型是鼻-颅-脑毛霉菌病,表现为鼻腔、鼻旁窦、眼窗或大脑受累,没有肺部扩散^[29-30]。肺毛霉菌病可能引起非特异性的段性或叶性支气管肺炎,伴有空洞,类似于曲霉病^[30]。影像学检查可以帮助确定毛霉菌病的感染范围^[31]。目前,血清学检测对毛霉菌病的诊断有限,通常依赖于临床表现、组织活检和(或)培养结果进行诊断,聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)可协助识别病原体分子^[31-32]。

3 挑战与应对

在儿童血液肿瘤化疗和造血干细胞移植患者中,IFD的挑战性特点凸显出临床的困境。首先,IFD发病率为主要问题,其中儿童AML和allo-HSCT患者的发病率较高,可能超过10%,该类患者需进一步的临床关注和治疗管理。其次,临床表现增加了IFD诊断和治疗的难度。许多IFD的症状,如发热、咳嗽、呼吸困难等属于非特异性的,可能会误诊为其他疾病,如细菌感染或病毒感染。而IFD的病原菌种类多样化,b-IFI还可引发病原菌的变化。因此,快速识别并确诊IFD的病原菌种类成为治疗IFD的一大挑战,尽管多种方法如血清学检测、组织活检或PCR可以帮助识别感染源,但对于某些真菌病如毛霉菌病,现有的诊断手段十分有限。最后,在IFD治疗中,药物治疗效果与患者的疾病种类关联,相较于经验性治疗,目标治疗可以取得更好的治疗效果^[7]。由于不同的抗真菌药有其各自抗菌谱和不良反应,因此如何安全且有效地选择和使用这些药物也成为治疗IFD的另一挑战。

针对上述挑战,可以采用多种应对策略。研究显示,对于进行造血干细胞移植的患者,实施一线预防措施已得出明显的保护效果,其中氟康唑就可以提供

很好的保护效果^[4]。早期诊断和及时治疗(包括抗真菌药和手术)是提高患者生存率的关键^[12]。新诊断技术的应用有助于临床快速识别致病真菌以及及时制订治疗策略,如宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术与传统的病原体分离技术相比,具有更高的微生物检出率(89.9%比21.7%)^[33]。虽然,mNGS技术用于IFD诊断的截断值仍未确定,且缺乏针对真菌DNA的有效提取技术,使mNGS技术还无法成为IFD的诊断标准之一,但mNGS技术仍然是一种有前途的IFD诊断技术^[34]。

在抗真菌药治疗方案选择方面,针对以念珠菌为主要感染源的患者,伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素B和卡泊芬净治疗,12周的生存率为69.4%~97.1%^[7]。卡泊芬净更适用于念珠菌感染的患者。对于曲霉感染,伏立康唑仍然作为首选方案使用,对比卡泊芬净单药治疗和伏立康唑联合治疗,单独使用伏立康唑的IFD相关死亡率为8%,伏立康唑联合卡泊芬净的IFD相关死亡率为27%,而卡泊芬净单药治疗的IFD相关死亡率为47%^[35]。新型抗真菌药,如艾莎康唑为治疗毛霉菌和其他种类真菌感染提供了更多有效的选择^[36]。

药物治疗监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的应用可以协助抗真菌药获得较好的治疗效果,还能减少药物对肝肾功能的影响及不良反应的发生^[37]。由于儿童患者体质差异显著,某些抗真菌药在推荐剂量下无法达到理想浓度,TDM可有效预测药物暴露并为儿童提供个体化的抗真菌治疗^[38]。以伏立康唑为例,其在儿童患者中的稳态浓度超过1 mg/L时,可显著提升IFD的治疗成功率;但当稳态浓度超过3 mg/L时,尤其是在亚洲儿童患者中,肝毒性风险显著增加^[39]。值得注意的是,虽然初次测定的达标率仅约50%,但经过多次剂量调整和测定后,该比率有所提升,因此强化和持续的TDM非常关键^[40]。

因此,对于儿童血液肿瘤化疗和造血干细胞移植患者的IFD,医师需采用多种手段进行早期诊断和有效治疗,以克服临床挑战并改善患者预后。

综上所述,血液肿瘤儿童患者,尤其是AML和肿瘤复发的患者,易罹患IFD。患者和医师面临的主要挑战包括病原菌的多样性、早期识别和诊断的难度、药物治疗的有效性及其安全性。解决上述问题还需进

一步的研究和临床实践,包括开发新的抗真菌药,提升药物预防策略的效用,优化病原菌的快速检测方法,以及寻求更有效的感染控制策略。因此,提升IFD的诊断和治疗效果需要跨学科协作,涉及医师、微生物检验人员、临床药师等,降低患者的死亡率和并发症发生率。

【参考文献】

- [1] 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]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(20): 201.
- [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] Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(6): 872-880.
- [4] Olivier-Gougenheim L, Rama N, Dupont D, et al. Invasive fungal infections in immunocompromised children: novel insight following a national study[J]. J Pediatr, 2021, 236: 204-210.
- [5] Sezgin Evim M, Tüfekçi Ö, Baytan B, et al. Invasive fungal infections in children with leukemia: clinical features and prognosis[J]. Turk J Haematol, 2022, 39(2): 94-102.
- [6] Celkan T, Kizilcok H, Evim M, et al. Hepatosplenic fungal infections in children with leukemia-risk factors and outcome: a multicentric study[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2019, 41(4): 256-260.
- [7] 廖雄宇, 邱坤银, 吴若豪, 等. 儿童血液病合并侵袭性真菌病164例临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5): 1672-1677.
- [8] Mor M, Gilad G, Kornreich L, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 56(7): 1092-1097.
- [9] Calle-Miguel L, Garrido-Colino C, Santiago-García B, et al. Changes in the epidemiology of invasive fungal disease in a pediatric hematology and oncology unit: the relevance of breakthrough infections[J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 348.
- [10] Ávila Montiel D, Saucedo Campos A, Avilés Robles M, et al. Fungal infections in pediatric patients with acute myeloid leukemia in a tertiary hospital[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1056489.
- [11] Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2005, 27(3): 135-140.
- [12] 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022版)[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(4): 274-282.
- [13] Hassler A, Bochennek K, Gilfert J, et al. Infectious complications in children with Acute myeloid leukemia and down syndrome: analysis of the prospective multicenter trial AML-BFM 2004[J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(6): 1070-1074.

- [14] Lehnbecher T, Varwig D, Kaiser J, et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93[J]. *Leukemia*, 2004, 18(1): 72-77.
- [15] Cornely OA, 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.
- [16] Saxena S, Gee J, Klieger S, et al. Invasive fungal disease in pediatric solid organ transplant recipients[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7(3): 219-225.
- [17] Baptista MI, Nona J, Ferreira M, et al. Invasive fungal infection in neonatal intensive care units: a multicenter survey[J]. *J Chemother*, 2016, 28(1): 37-43.
- [18] 李芹, 安淑华, 董伟然, 等. 儿童侵袭性肺真菌病9例临床分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(5): 368-372.
- [19] Duréault A, Tcherakian C, Poiree S, et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis in hyper-IgE syndrome with autosomal-dominant STAT3 deficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(6): 1986-1995.e3.
- [20] Amanati A, Lotfi M, Masoudi MS, et al. Cerebral and pulmonary aspergillosis, treatment and diagnostic challenges of mixed breakthrough invasive fungal infections: case report study[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 535.
- [21] Karaman S, Kebudi R, Kizilcok H, et al. Central nervous system fungal infections in children with leukemia and undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(8): e1039-e1045.
- [22] King J, Pana ZD, Lehnbecher T, et al. Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(Suppl): S12-S21.
- [23] 陈立鹏, 刘灶松, 陈亮, 等. 儿童白血病继发肺部真菌感染的CT诊断[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(1): 54-57.
- [24] 张建玲, 潘强, 蒋杰, 等. 肺部CT在儿童侵袭性肺真菌病早期诊断中的价值[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2020, 49(5): 614-617.
- [25] Lahmer T, Rasch S, Schnappauf C, et al. Comparison of serum galactomannan and 1, 3-beta-D-glucan determination for early detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with hematological malignancies and septic shock[J]. *Mycopathologia*, 2016, 181(7/8): 505-511.
- [26] Çağlar İ, Özkerim D, Tahta N, et al. Assessment of serum galactomannan test results of pediatric patients with hematologic malignancies according to consecutive positivity and threshold level in terms of invasive aspergillosis diagnosis: cross-sectional research in a tertiary care hospital[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(5): e271-e276.
- [27] Sav H, Atalay MA, Koc AN, et al. Utility of the Aspergillus galactomannan antigen testing for neutropenic paediatric patients[J]. *Infez Med*, 2017, 25(1): 38-44.
- [28] 张明强, 赵瑞秋, 余国容, 等. (1,3)- β -D-葡聚糖和半乳甘露聚糖抗原检测侵袭性真菌感染高危儿童的诊断准确性研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2020, 15(4): 280-284.
- [29] Elitzur S, Arad-Cohen N, Barg A, et al. Mucormycosis in children with haematological malignancies is a salvageable disease: a report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(2): 339-350.
- [30] Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Hernández-Medel ML, et al. Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases[J]. *Mycoses*, 2021, 64(4): 372-380.
- [31] Loeffen YGT, Scharloo F, Goemans BF, et al. Mucormycosis in children with hematologic malignancies: a case series and review of the literature[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(9): e369-e376.
- [32] Antoniadis K, Iosifidis E, Vasileiou E, et al. Invasive mucormycosis in children with malignancies: report from the infection working group of the hellenic society of pediatric hematology-oncology[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(5): 176-179.
- [33] Zhao Z, Song J, Yang C, et al. Prevalence of fungal and bacterial co-infection in pulmonary fungal infections: a metagenomic next generation sequencing-based study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 749905.
- [34] Wang C, You Z, Fu J, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of pulmonary invasive fungal disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 949505.
- [35] Raad II, Zakhem AE, Helou GE, et al. Clinical experience of the use of voriconazole, caspofungin or the combination in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis in hematological malignancies[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(3): 283-288.
- [36] Ashkenazi-Hoffnung L, Bilavsky E, Levy I, et al. Isavuconazole as successful salvage therapy for mucormycosis in pediatric patients[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(8): 718-724.
- [37] 郑春肖, 王伟. 伏立康唑TDM在ICU患者抗真菌治疗中的应用效果探究[J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(9): 36-40.
- [38] Allegra S, Fatiguso G, De Francia S, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole for treatment and prophylaxis of invasive fungal infection in children[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(1): 197-203.
- [39] Hanai Y, Hamada Y, Kimura T, et al. Optimal trough concentration of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(2): 151-160.
- [40] Lempers VJ, Meuwese E, Mavinkurve-Groothuis AM, et al. Impact of dose adaptations following voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric patients[J]. *Med Mycol*, 2019, 57(8): 937-943.

收稿日期:2023-08-10

本文编辑:张真真