

文章编号: 1672-3384 (2009) -05-0019-06

## 呼吸系统侵袭性真菌感染的药物治疗

【作者】 刘璠 康健

中国医科大学附属第一医院呼吸疾病研究所 (沈阳 110001)

【摘要】 近年来呼吸系统侵袭性真菌感染率、耐药率均不断增高。新的治疗药物包括广谱三唑类药物如伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑以及新型抗真菌药棘白菌素等的开发和应用, 治疗原则的更新和实践是应对呼吸系统真菌感染新情况的关键。

【关键词】 侵袭性真菌感染; 抗真菌药物; 治疗策略

【中图分类号】 R519; R563

【文献标识码】 A

随着 HIV 感染、晚期肿瘤和器官移植患者的增多以及免疫抑制剂、糖皮质激素和广谱抗生素等的大量应用, 呼吸系统侵袭性真菌感染率亦呈增高趋势。目前白色念珠菌仍是主要的致病原, 但非白色念珠菌和曲霉菌感染率上升明显, 镰刀霉和毛霉属有所增加, 隐球菌和肺孢子菌感染逐年增多, 真性致病真菌如组织胞浆菌和球孢子菌等感染偶有报道。白色念珠菌耐药率也明显增高<sup>[1]</sup>。与此同时, 新的治疗药物包括广谱三唑类药物如伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑以及新型抗真菌药棘白菌素类等临床应用。本文对呼吸系统侵袭性真菌感染的抗真菌药物治疗和治疗原则进行阐述, 以期对临床有所裨益。

### 念珠菌感染

念珠菌是侵袭性真菌感染中最常见的致病原, 以白色念珠菌为主。近年来随着氟康唑在临床的广泛应用, 耐氟康唑的白色念珠菌和非白色念珠菌, 如热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌和近平滑念珠菌等感染逐渐增加。念珠菌感染的最主要危险因素为皮肤黏膜屏障的破坏, 包括念珠菌的多部位定植、长期大量应用广谱抗生素、肠外营养、腹部大手术或胰腺炎和急性肾功能衰竭需持续肾脏替代治疗等<sup>[2]</sup>。

虽然耐药率有所增加, 绝大多数念珠菌仍对氟康唑敏感, 克柔念珠菌对氟康唑天然耐药, 光滑念珠菌存在剂量依赖敏感性<sup>[3]</sup>。新一代广谱三

唑、多烯类和棘白菌素类抗真菌药对念珠菌感染普遍有效<sup>[4]</sup>。抗念珠菌感染药物治疗时主要应考虑 5 个方面因素: ①中性粒细胞数量; ②微生物学检查结果, 尤其是血培养的结果; ③病情严重程度; ④近期有无唑类药物接触史; ⑤诊断级别。此外潜在的药物间相互作用, 肝、肾功能, 可能的抗真菌药物不良反应等因素也应充分考虑。对血培养阳性, 无中性粒细胞缺乏, 轻度感染且近期无唑类药物接触史的念珠菌感染患者, 推荐应用氟康唑治疗。氟康唑不良反应少, 价格相对便宜, 口服生物利用度高。国外指南多提倡首剂 800 mg, 维持剂量为每日 400 mg, 主要覆盖呈剂量依赖敏感的光滑念珠菌和潜在的耐药菌株<sup>[5]</sup>。国内尚缺乏对这一剂量的有效性和安全性研究。如血培养结果为克柔念珠菌或伏立康唑敏感光滑念珠菌, 可选用伏立康唑; 光滑念珠菌感染一般推荐棘白菌素类治疗<sup>[4,6]</sup>。如患者的中性粒细胞缺乏, 考虑到曲菌感染的最主要危险因素为中性粒细胞的减少和(或)活性降低, 应选用抗菌谱可同时覆盖念珠菌和曲霉菌的棘白菌素类如卡泊芬净(负荷剂量 70 mg, 每日维持剂量 50 mg)或两性霉素 B 脂质体(每日 3~5 mg·kg<sup>-1</sup>)。卡泊芬净抗菌谱广, 对念珠菌和曲霉菌普遍敏感, 且不良反应少。其肝脏代谢不经细胞色素 P450 酶途径, 所以药物间的相互作用少, 但中重度肝功能受损时应减少剂量。因其不经肾脏代谢, 在肾功

能衰竭和透析时不需调整剂量。与传统的去氧胆酸盐两性霉素 B 相比两性霉素 B 脂质体在肾脏内浓度低,肾脏毒性明显减少,但价格昂贵。对中重度感染,特别伴有血流动力学不稳定或近期有唑类药物接触史的患者,目前也推荐应用棘白菌素类或两性霉素 B 脂质体治疗。拟诊或临床诊断念珠菌感染的经验性治疗或抢先治疗方案与上述类似,对无中性粒细胞缺乏,轻度感染且近期无唑类药物接触史的患者推荐使用氟康唑,否则推荐使用棘白菌素类如卡泊芬净等或两性霉素 B 脂质体<sup>[6]</sup>。侵袭性呼吸系统念珠菌感染的疗程一般为血培养转为阴性且临床症状明显缓解、粒细胞缺乏缓解后维持 2 周。如念珠菌感染的高危因素不能及时去除,可考虑接受预防性抗真菌治疗,如氟康唑(每日 400mg),泊沙康唑(200mg,每日 3 次)或卡泊芬净(每日 50mg),但应谨慎选择适应证,避免滥用所导致患者承受不必要的毒性损害和经济负担,以及敏感真菌耐药率增加和非敏感真菌感染增多。

## 2 曲霉菌感染

侵袭性肺曲霉病患者的死亡率高、预后差,应及早进行抗真菌治疗。其最主要的危险因素为中性粒细胞减少。常用的治疗策略包括初始治疗、补救治疗和联合治疗。Herbrecht 研究<sup>[7]</sup>发现伏立康唑作为侵袭性曲菌感染的治疗药物明显优于两性霉素 B,根据这一结果目前普遍认为侵袭性曲霉菌感染的初始治疗应首选伏立康唑。伏立康唑有口服和注射两种剂型。其口服生物利用度超过 90%,且不受胃酸影响,但与食物同服时可降低药物吸收。成年人口服给药的首剂负荷剂量为第 1 日 400mg, bid, 以后维持 200mg, bid。伏立康唑静脉制剂的给药方法为第 1 日负荷剂量  $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , q12h, 以后维持剂量  $3 \sim 4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , q12h。静脉制剂中含有环糊精助溶剂,后者在肾功能不全患者体内蓄积,因此不推荐在肌酐清除率低于  $50\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$  的患者中应用;口服制剂则不需要在肾功能不全患者中调整剂量,但它是唯一轻至中

度肝功能不全患者需要调整剂量的三唑类药物。伏立康唑发生药物间相互作用较常见。两性霉素 B 脂质体通常为初始治疗的备选药物。补救治疗用于对首选药物耐药或难以耐受的侵袭性曲霉菌感染确诊患者。常见的选择包括改用两性霉素 B 或其脂质制剂、棘白菌素类或唑类。使用唑类药物前应考虑先前治疗是否已应用该类物质、宿主重要器官功能和药物间相互作用。伏立康唑初始治疗失败的患者不推荐伊曲康唑作为补救治疗,因作用机制相同可能交叉耐药,而且伊曲康唑的生物利用度不稳定。虽然动物实验和体外研究均发现联合治疗可提高抗菌效果,但临床研究未能给出一致性结果,因此一般不推荐常规进行初始联合治疗,但在补救治疗时可考虑联合应用其他类型的抗真菌药<sup>[8-9]</sup>。预防治疗应用唑类药物的患者如发生侵袭性曲霉病,初始治疗应改用其他类型的抗真菌药。侵袭性肺曲霉病的抗真菌疗程最短为 6~12 周,慢性坏死性肺曲霉病和慢性空洞性肺曲霉病常需更长疗程;对免疫缺陷患者,应持续治疗直至病灶完全消散<sup>[10]</sup>。考虑到曲霉菌感染的高死亡率,对高危病人进行恰当的预防治疗是有必要的。目前国际上推荐首选泊沙康唑(200mg,每日 4 次)预防治疗侵袭性真菌感染。一项在发生明显移植物抗宿主反应的异基因造血干细胞移植患者中进行的临床研究表明,泊沙康唑可以明显降低侵袭性曲霉菌感染的发生率<sup>[11]</sup>。在急性髓性白血病和骨髓异常增生综合征化疗所致粒细胞减少患者中也得到相似的研究结果。该药目前只有口服剂型,生物利用度不稳定,胃肠道不良反应较多。伊曲康唑也可用于预防治疗。静脉制剂 200mg, q12h, 连用 2d, 接着 200mg, qd。也可用口服制剂 200mg, q12h。但广泛应用广谱唑类抗真菌药物进行预防治疗,势必导致耐药率增加,进而影响一线治疗药物伏立康唑的疗效。米卡芬净(每日 50mg)被美国感染病学会推荐作为侵袭性曲霉菌感染预防治疗的备选用药<sup>[10]</sup>。也有研究者报道应用不同类型的多烯类抗真菌药

和伏立康唑进行预防治疗研究,取得了不错的疗效<sup>[12-14]</sup>,但尚未被广泛认可。

### 隐球菌感染

隐球菌广泛存在于自然界中,尤其多见于被鸽子粪便所污染的泥土。最主要的致病途径是吸入空气中的孢子。隐球菌有显著的中枢神经系统转移的倾向。事实上隐球菌感染最常见的临床表现是隐球菌脑膜炎或脑膜脑炎,而呼吸系统隐球菌感染并不常见。主要发生于免疫妥协患者,偶见于免疫功能正常者。既可表现为无症状定植,也可表现为严重的隐球菌肺炎,可伴有中枢神经系统转移甚至全身播散(发生于免疫妥协患者)。隐球菌感染如治疗不彻底,常会反复发作。根据患者的免疫功能状态,不同隐球菌感染治疗策略有所不同。重症、进展期、已知或怀疑存在播散的呼吸系统隐球菌感染患者(存在免疫妥协或免疫功能正常),均应接受包括诱导期、巩固期和维持期的连续抗隐球菌治疗<sup>[15-16]</sup>。诱导期应用两性霉素 B(每日 0.5~0.7mg·kg<sup>-1</sup>)或其脂质制剂,也可联合应用氟胞嘧啶(每日 100mg·kg<sup>-1</sup>),疗程为 2~4 周。巩固期应用氟康唑(每日 400mg),疗程为 8~10 周;维持期继续应用氟康唑(每日 200mg),疗程为 6~12 个月。维持期结束后 HIV 感染者仍需要继续应用氟康唑(每日 200mg)至每微升 CD4 细胞数大于 100 个后持续 3 个月。可考虑用伊曲康唑替代氟康唑。无症状或轻中度感染免疫妥协患者应用氟康唑(每日 400mg)或伊曲康唑(每日 400mg),疗程为 6~12 个月。对于免疫功能正常者,轻中度感染也可应用氟康唑(每日 400mg)或伊曲康唑(每日 400mg),疗程为 6~12 个月;无症状者或仅有轻微症状者一般疗程为 3~6 个月;无症状定植者则仅需要医学观察,无需治疗<sup>[16]</sup>。

### 毛霉菌感染

呼吸系统毛霉菌感染发病率很低,但死亡率极高,达 40% 以上。一般见于糖尿病、粒细胞减

少、恶性肿瘤或器官移植尤其是造血干细胞移植患者。恶性血液系统疾病和造血干细胞移植患者发生毛霉菌感染时,死亡率可达 65%~90%<sup>[17]</sup>。毛霉菌除感染呼吸系统外,也可累及中枢神经系统和鼻窦,甚至全身,即所谓播散性毛霉菌感染。两性霉素 B 静脉注射(每日 1~1.5mg·kg<sup>-1</sup>)一直是首选治疗方案。但该药的肾毒性大,患者不易耐受,且应用该药后,毛霉菌感染的死亡率仍居高不下。近年新开发的两性霉素 B 脂质体、两性霉素 B 脂质复合物和两性霉素 B 胶质分散体等两性霉素 B 含脂制剂的肾毒性明显降低,可以较大的剂量长时间应用,治疗成功率也有所提高。两性霉素 B 脂质体(每日 5~10mg·kg<sup>-1</sup>)治疗癌症患者毛霉菌感染的成功率可达 67%,而两性霉素 B 的成功率仅为 39%<sup>[18]</sup>。两性霉素 B 脂质复合物(每日 5~7.5mg·kg<sup>-1</sup>)作为补救治疗的成功率达 71%<sup>[19]</sup>。值得注意的是,国外的多烯类抗真菌药物的应用剂量普遍高于我国<sup>[20]</sup>。氟康唑和伏立康唑对毛霉菌感染无效。伊曲康唑仅对犁头霉菌有一定抗菌活性。动物实验中泊沙康唑单药治疗毛霉菌感染的疗效不如两性霉素 B,与安慰剂相比也没有明显优势,联合两性霉素 B 治疗的疗效也不佳<sup>[21-23]</sup>,但在一些临床研究却发现其作为补救治疗对耐受两性霉素 B 的毛霉菌感染以及不耐受两性霉素 B 的毛霉菌感染治疗有效<sup>[24]</sup>。棘白菌素类药物(负荷剂量 70mg,每日维持剂量 50mg)不能用于单药治疗毛霉菌感染,但与两性霉素脂质体联合应用后可显著提高治疗成功率<sup>[25]</sup>。铁元素是真菌生长所必须的,铁螯合剂 deferasirox 在动物实验中可有效治疗播散性毛霉菌感染,联合两性霉素 B 脂质体时疗效更佳<sup>[26]</sup>。也有 deferasirox 作为补救治疗成功的病例报道。目前一项双盲随机安慰剂对照二期 deferasirox 治疗研究正在进行中,其临床应用的安全性和有效性有待进一步证实。关于呼吸系统侵袭性毛霉菌感染的疗程目前尚无定论,一般认为应遵循个体化原则,需临床症状体征消失,影像学相应消失或

稳定,且免疫功能改善后方可停药。

## 5 肺孢子菌感染

肺孢子菌肺炎可分为流行型和散发型2种。前者偶见于儿童,后者为机会性感染,主要见于艾滋病患者,但近年来在器官移植、放/化疗肿瘤和其他免疫力严重低下患者中发病呈明显上升趋势。肺孢子菌肺炎的治疗首选复方新诺明<sup>[27]</sup>。一般应用复方新诺明(每片含磺胺甲异噁唑400mg,三甲氧苄氨嘧啶80mg)2~4片,tid,口服。HIV患者疗程为3周,非HIV患者疗程为2周。如不能口服复方新诺明,可静脉注射(SMZ 75mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>+TMP 15mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。复方新诺明为磺胺类药物,主要通过抑制叶酸合成酶DHPS发挥抗菌作用,曾广泛用于抗细菌感染治疗。目前由于叶酸合成酶DHPS基因突变,细菌对磺胺类药物的耐药率普遍较高。Huang等在肺孢子菌中也发现这一突变<sup>[28]</sup>,并发现接受复方新诺明预防治疗患者的叶酸合成酶DHPS基因突变率明显高于未接受者<sup>[29]</sup>。如对磺胺过敏或不耐受可用喷他脒、氨苯砜、氨苯砜联合三甲氧苄氨嘧啶或克林霉素联合伯氨喹啉等治疗,但不耐受磺胺类药物的患者常常同样难以耐受氨苯砜。如呼吸时肺动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)<70mmHg或肺泡-动脉血氧分压差(PAaO<sub>2</sub>)>35mmHg或支气管肺泡灌洗液(BALF)中性粒细胞>10%,推荐使用激素作为辅助治疗,并主张在使用复方新诺明前15~30min给药<sup>[20]</sup>。HIV患者抗肺孢子菌治疗结束后仍需继续预防性用药,此外CD4<sup>+</sup><200·mm<sup>-3</sup>,或发生口腔念珠菌病时,也应考虑预防化疗,首选复方新诺明,每日1~2片,但有增加肺孢子菌对磺胺耐药的风险。氨苯砜或氨苯砜联合伯氨喹啉也可备选用于预防治疗。喷他脒雾化吸入预防治疗只需每月1次给药,十分方便,但难以均匀分布于两肺全部区域,特别对于伴有慢性阻塞性肺疾病的患者,其在肺内的分布受到影响更大,而且该药价格较贵,国内尚未上市。阿托伐醌也可用于预防,但费用较高。Kazanjian等发现随着阿

托伐醌应用增多,耐药率明显增加<sup>[30]</sup>。预防治疗的疗程需持续至CD4<sup>+</sup>>200·mm<sup>-3</sup>后3个月。预防性治疗在非HIV的免疫功能抑制患者中的应用尚缺少成熟经验。有人主张在造血干细胞移植者术前2~3周开始预防治疗至移植后共6个月,而有慢性移植物抗宿主病、持续应用免疫功能抑制剂的患者用药应6个月以上。实体器官移植如心、肝、肺移植者疗程更长,甚至需终生使用<sup>[31]</sup>。

## 6 治疗原则

呼吸系统侵袭性真菌感染的病原菌不同,选择的治疗药物和治疗策略有所不同,但仍可在其中寻找到一些共同的特点。

### 6.1 诊断级别决定治疗策略

根据侵袭性真菌感染的危险因素、临床特征(包括影像学特征和临床症状学等)、微生物学检查和组织病理学证据的不同可分为3个诊断级别,即拟诊、临床诊断和确诊。针对拟诊患者,即具有危险因素和临床特征而缺乏微生物学证据的患者,可考虑进行经验性治疗。早期的经验性治疗可降低患者的死亡率。经验性治疗应主要根据患者的主要侵袭性真菌感染危险因素、当地以及本科室真菌感染的流行病学特征如各种真菌的感染率和耐药率等,结合患者可能感染部位和严重程度等选择治疗药物。既要努力做到及时准确又要尽力避免不加鉴别的滥用抗真菌药物。与治疗药物的选择相比,治疗时机的把握具有更大的挑战。临床诊断是根据危险因素、临床特征和微生物学证据进行的。此时临床医生面临的主要困难在于如何判读微生物学证据,例如定植菌和致病菌的鉴别(特别是念珠菌),非培养性诊断技术的应用和结果判读等,以及如何早期得到微生物学证据进行抢先治疗,减少经验性治疗。确诊病例应根据病理结果进行目标治疗。

### 6.2 初始治疗同时甚至开始治疗前应积极去除真菌感染的高危因素

如积极治疗和控制基础疾病和原发病,停用或减少糖皮质激素或免疫抑制剂的剂量,改用窄谱抗生素,拔除侵入性导管,合理控制血糖,纠

正粒细胞或 CD4 淋巴细胞减少等。可酌情应用免疫调节药物包括胸腺肽  $\alpha$ -1、白细胞介素、粒细胞集落刺激因子、粒-巨噬细胞集落刺激因子和巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、粒细胞输注或干扰素 IFN $2\gamma$  等, 但不推荐作为常规治疗。

6.3 初始联合治疗 目前尚无足够证据支持初始治疗时联合应用抗真菌药物。

#### 6.4 高危患者的预防性治疗

对高危患者进行预防性治疗是必要的, 包括加强原发病治疗, 去除危险因素, 提高患者免疫力等一般预防和应用抗真菌药物的靶向预防。

#### 6.5 进行外科手术治疗

需要外科手术治疗, 应尽早进行, 如慢性呼吸系统曲菌感染和累及中枢或鼻窦的隐球菌感染等。

#### 6.6 及时调整治疗方案

患者侵袭性真菌感染危险因素, 临床特征和微生物学证据诊治过程是动态变化的, 应反复评价危险因素、临床特征和微生物学证据, 并及时调整治疗方案。

#### 6.7 警惕药物不良反应和药物间相互作用

要警惕抗真菌药物所致的不良反应和药物间相互作用, 尤其是唑类药物。

总之, 准确和及时进行抗真菌药物治疗是降低呼吸系统侵袭性真菌感染死亡率的关键。在目前的医疗条件下, 呼吸系统侵袭性真菌感染的确定诊断比例较低, 绝大多数诊断仍为临床诊断或拟诊, 经验性治疗和抢先治疗尤其是前者是临床医生采用的主要治疗策略。在不断提高诊断水平的同时, 临床医生只有熟练掌握各种抗真菌药物的抗菌谱、用法、用量、不良反应和药物间相互作用等, 根据不同的诊断级别、疾病的严重程度、患者的免疫功能和器官功能等合理选择治疗药物, 才能取得更好的疗效。

#### 【参考文献】

[1] Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*, 2009, 52 (3): 197-205

- [2] Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3: 685 - 702
- [3] Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute*. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1325-1330
- [4] Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, et al. International and multicenter comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. To fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *J Clin Microbiol*, 2005, 43: 3884-3889
- [5] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 161-189.
- [6] 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 (5): 503-535
- [7] 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
- [8] Caillot D, Thiebaut 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
- [9] Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer*, 2006, 107: 2888-2897
- [10] 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
- [11] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*, 2007, 356: 335-347
- [12] Cordonnier C, Mohty M, Faucher C, et al. Safety of a weekly high dose of liposomal amphotericin B for prophylaxis of invasive fungal infection in immunocompromised patients: PROPHYSOME Study. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31: 135-141
- [13] Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary as-

- pergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 1401-1408
- [14] Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole (FLU) vs. voriconazole (VORI) for the prevention of invasive fungal infections (IFI) in 600 allogeneic blood and marrow transplant (BMT) patients [abstract #163]. In: Abstracts of The American Society of Hematology 49th Annual Meeting and Exposition, Atlanta, USA, Dec 2007
- [15] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. *Clin Infect Dis*, 2000, 30: 710-718
- [16] Shirley RM, Baddley JW. Cryptococcal lung disease. *Curr Opin Pulm Med*, 2009, 15 (3): 254-260
- [17] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 634-653
- [18] Gleissner B, Schilling A, Anagnostopolou I, Siehl I, Thiel E. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leuk Lymphoma*, 2004, 45: 1351-1360
- [19] Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis*, 1998, 26: 1383-1396
- [20] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则 (草案). *中华内科杂志*, 2006, 45: 697-700
- [21] Dannaoui E, Meis JF, Loebenberg D, Verweij PE. Activity of posaconazole in treatment of experimental disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 3647 - 3650
- [22] Rodriguez MM, Serena C, Marine M, Pastor FJ, Guarro J. Posaconazole combined with amphotericin B, an effective therapy for a murinedisseminated infection caused by *Rhizopus oryzae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52: 3786-3788
- [23] Ibrahim AS, Gebermarim T, Schwartz JA, Edwards JE Jr, Spellberg B. Posaconazole mono-or combination therapy for the treatment of murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53: 772-775
- [24] van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: e61-65
- [25] Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*, 2008, 47: 364-71
- [26] Ibrahim AS, Gebermarim T, Fu Y, et al. The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation. *J Clin Invest*, 2007, 117: 2649-2657
- [27] Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5: 298-308
- [28] Huang L, Beard CB, Creasman J, et al. Sulfa or sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene. *J Infect Dis*, 2000, 82: 1192-1198
- [29] Huang L, Crothers K, Atzori C, et al. Dihydropteroate synthase gene mutations in *Pneumocystis* and sulfa resistance. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10: 1721-1728
- [30] Kazanjian P, Armstrong W, Hossler PA, et al. *Pneumocystis carinii* cytochrome b mutations are associated with atovaquone exposure in patients with AIDS. *J Infect Dis*, 2001, 183: 819
- [31] 何礼贤. 肺孢子菌肺炎的诊断与治疗. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30: 802 - 804

(上接第34页)

- Marianneau, et al. Development of recombinant nucleoprotein - based diagnosticsystems for Lassa fever. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14 (9): 1182-1189
- [7] Mark E. J Woolhouse, Richard Howey, et al. Temporal trends in the discovery of human viruses. *Proc Biol Sci*, 2008, 275 (1647): 2111-2115
- [8] Kum Thong Wong, Wun - Ju Shieh, Shalini Kumar, et al. Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis. *Am J Pathol*, 2002, 161 (6): 2153-2167
- [9] Raina K Plowright, Hume E Field, et al. Reproduction and nutritional stress are risk factors for Hendra virus infection in little red flying foxes (*Pteropus scapulatus*). *Proc Biol Sci*, 2008, 275 (1636): 861-869
- [10] Jonathan S. Towner, Pierre E. Rollin, Daniel G. Bausch, et al. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription - PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol*, 2004, 78 (8): 4330-4341