

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.01.007

· 论 著 ·

## 评价泊沙康唑预防血液系统疾病患者粒细胞缺乏期侵袭性真菌病的效果

徐宵寒, 张 路, 段明辉

(中国医学科学院 北京协和医院, 北京 100730)

**[摘 要]** **目的** 评价泊沙康唑作为血液系统疾病患者粒细胞缺乏期侵袭性真菌病(IFD)预防用药的疗效和安全性。**方法** 通过回顾性分析北京某院 2014—2015 年 18 例血液系统疾病患者在粒细胞缺乏期应用泊沙康唑单药预防 IFD 的病历, 评价其疗效和安全性。**结果** 18 例患者中, 预防用药期间无 1 例出现临床诊断或确诊 IFD, 无 1 例因严重不良反应停用泊沙康唑。2 例急性髓系白血病(AML)患者因肺部感染死亡, 其中 1 例在预防用药第 12 天痰培养出嗜麦芽窄食单胞菌, 另 1 例在预防用药第 14 天痰培养出大肠埃希菌。其余患者均坚持预防用药至粒细胞计数恢复, 随访至预防用药 100 d 后无死亡。预防用药期间最低外周血中性粒细胞计数为  $(0.00 \sim 0.27) \times 10^9/L$ , 中位数为  $0.02 \times 10^9/L$ ; 泊沙康唑预防用药持续时间为 8~27 d, 中位数为 16 d; 无 IFD 突破以及合并全身性使用其他抗真菌药者, 100 日内全因死亡 2 例(11.1%); 未出现 2 级及以上肝功能异常、2 级及以上肾功能异常以及 QTc 延长等不良反应。**结论** 应用泊沙康唑预防该组血液系统疾病患者粒细胞缺乏期 IFD 有效, 也未出现严重不良反应。

**[关 键 词]** 泊沙康唑; 急性白血病; 再生障碍性贫血; 粒细胞缺乏; 侵袭性真菌病; 预防用药

**[中图分类号]** R519 R733 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)01-0032-05

## Efficacy of posaconazole in preventing invasive fungal disease in hematologic patients with neutropenia

XU Xiao-han, ZHANG Lu, DUAN Ming-hui (Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the prophylactic efficacy and safety of posaconazole against invasive fungal disease(IFD)in hematologic patients with neutropenia. **Methods** Medical records of 18 hematologic patients with neutropenia received posaconazole for preventing IFD in a Beijing hospital between 2014 and 2015, the efficacy and safety was evaluated. **Results** There was no clinical diagnosis or confirmed diagnosis of IFD among 18 patients during posaconazole prophylaxis period, none of patients stopped posaconazole due to severe adverse reaction. Two patients with acute myeloid leukemia(AML) died of pulmonary infection, 1 of whom isolated *Stenotrophomonas maltophilia* from sputum culture on the 12th day of posaconazole prophylaxis, the other isolated *Escherichia coli* from sputum culture on the 14th day of posaconazole prophylaxis. Other patients all adherence to posaconazole prophylaxis until granulocyte count recovered, patients were followed up until 100 days medication, no death occurred. The lowest peripheral neutrophil count was  $(0.00 - 0.27) \times 10^9/L$  during posaconazole prophylaxis period, with the median of  $0.02 \times 10^9/L$ ; the duration of posaconazole prophylaxis was 8 - 27days, with the median of 16 days; among patients without IFD breakthrough or received systemic use of other antifungal agents, there were 2 (11.1%) all-cause death within 100 days; there were no adverse reaction, such as liver function abnormalities  $\geq$  grade 2 and kidney function abnormalities  $\geq$  grade 2, as well as QTc prolongation. **Conclusion** Posaconazole is effective for preventing IFD in hematologic patients with neutropenia, adverse reaction is rare.

**[Key words]** posaconazole; acute leukemia; aplastic anemia; neutropenia; invasive fungal disease; antimicrobial prophylaxis

[收稿日期] 2016-07-18

[作者简介] 徐宵寒(1991-), 女(汉族), 天津市人, 博士研究生, 主要从事血液系统恶性肿瘤研究。

[通信作者] 段明辉 E-mail: mhduan@sina.com

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是血液系统疾病患者粒细胞缺乏(外周血中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ )期的主要并发症和致死原因之一<sup>[1]</sup>,且近年来发生率呈升高趋势<sup>[2]</sup>,IFD 发生率与粒细胞缺乏期的持续时间以及宿主的免疫抑制程度相关<sup>[3]</sup>,所以粒细胞缺乏期较长是 IFD 发生的高危因素,如急性白血病(acute leukemia, AL)诱导治疗期患者和重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)患者。白血病患者发生 IFD 时,霉菌和酵母菌感染率高达 24%;其中假丝酵母菌和曲霉菌感染的致死率高达 40%~50%,接合菌感染的致死率则高达 70%以上<sup>[4]</sup>。早期诊断 IFD 并及时给予治疗可以明显改善患者预后,但在粒细胞缺乏患者中,IFD 的临床表现多无特异症状且病情进展迅速,故早期诊断较为困难<sup>[5]</sup>;并且即使早期诊断后及时给予抗真菌治疗,粒细胞缺乏的血液系统恶性肿瘤患者 IFD 的发生率仍高达 23.7%,其相关病死率高达 22.5%<sup>[6]</sup>。因此,对真菌感染高危患者的治疗显得尤为重要。泊沙康唑是新一代三唑类口服广谱抗真菌药,通过干扰真菌细胞色素 P450 酶的合成,然后进一步抑制真菌细胞壁麦角固醇的合成而发挥作用,对曲霉菌、假丝酵母菌、球孢子菌、毛霉菌、隐球菌、接合菌、裴氏着色霉菌、荚膜组织胞浆菌、波氏假阿利叶肿霉、链格孢霉、外瓶霉、镰刀菌、枝孢菌、根霉和根霉均具有抗菌效果<sup>[7-8]</sup>。与其他三唑类抗真菌药物相比,泊沙康唑亲脂性较高,可在宿主细胞内维持较高浓度,因而保持较强抗菌活性<sup>[9]</sup>。但在国内,泊沙康唑的预防性应用尚未被推广,并缺乏相关研究。本研究通过回顾性分析 18 例泊沙康唑预防粒细胞缺乏期 IFD 的血液系统疾病病例,重点评价其疗效和安全性。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2014—2015 年北京协和医院血液内科普通病房的住院患者,所有患者治疗均在普通病房完成。患者纳入标准有:(1)血液系统疾病患者,自进入粒细胞缺乏期第 1 日起开始给予泊沙康唑口服悬浊液(Noxafil 40 mg/mL)200 mg,3 次/日,预防 IFD,直至粒细胞缺乏期终止;(2)未联合使用其他抗真菌药物;(3)既往无三唑类药物过敏史;(4)预防用药期间有正常的吞咽功能和消化吸

收功能;(5)无严重肝肾功能不全,即丙氨酸转氨酶(ALT)或总胆红素(TBil)升高 $\leq 2$  倍正常值上限且肌酐清除率 $\geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ;(6)心电图无明显 QT 间期延长,即男性 QTc $\leq 450 \text{ ms}$ 、女性 QTc $\leq 470 \text{ ms}$ 。

### 1.2 方法

1.2.1 诊断标准 患者如出现可疑 IFD 的临床表现(如抗生素治疗无效的发热等),则完善血浆 1,3- $\beta$ -D 葡聚糖检测(G 试验)、血浆半乳甘露糖检测(GM 试验)、可疑感染部位分泌物真菌涂片和培养,以及影像学等相关检查,并根据 2013 年发布的《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准(第四次修订版)》评估是否满足 IFD 的临床诊断或确诊标准<sup>[10]</sup>,临床诊断和确诊均定义为侵袭性真菌感染突破。

1.2.2 排除标准 出现以下任一情况则终止随访:(1)感染突破;(2)患者死亡;(3)全身性使用其他抗真菌药物。

1.2.3 预防效果评价 以预防用药期间侵袭性真菌感染突破率评价预防效果。如果未出现排除标准中的任意一项则随访至预防用药开始后 100 日,并评价在此期间侵袭性真菌感染突破率和 100 日全因病死率。

1.2.4 安全性评价 预防用药期间规律监测药物不良反应,依据 NCI-CTC 4.0 版<sup>[11]</sup>,如出现 2 级及以上的肝肾功能不全或 QTc 延长,则立即停用泊沙康唑,并记录上述严重不良反应发生率。因泊沙康唑为 CYP3A4 酶的强效抑制剂,可增加经 CYP3A4 酶代谢的药物环孢菌素 A(CsA)的血药浓度<sup>[12]</sup>,故 SAA 患者需规律监测血清 CsA 谷浓度并调整剂量使其谷浓度维持于 150~250  $\mu\text{g/L}$ 。

## 2 结果

2.1 患者临床特征 根据上述纳入与排除标准,本研究共纳入符合病例 18 例,年龄为 17~70 岁,中位数为 41 岁;男性 7 例(38.9%),女性 11 例(61.1%);既往侵袭性真菌感染 2 例(11.1%),粒细胞缺乏持续时间为 10~29 d,中位数为 16 d。其中 SAA 7 例和 AL 11 例,AL 包括 8 例急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)和 3 例急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)。SAA 患

者均为给予抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)联合环孢素 A(CsA)治疗的初治患者。AML 患者中 3 例(37.5%)为初治患者;5 例(62.5%)为 CLAG 方案(克拉屈滨、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子)化学治疗的复发或难治患者;ALL 患者均为初治患者,给予 VDLD 方案(长春地新、阿糖胞苷、培门冬酶、地塞米松)诱导缓解化疗,其中费城染色体阳性者加用伊马替尼治疗。

**2.2 预防用药疗效** 18 例患者中,预防用药期间无 1 例出现临床诊断或确诊 IFD,无 1 例因严重不良反应停用泊沙康唑。2 例 AML 患者因肺部感染死亡,其中 1 例在预防用药第 12 天痰培养出嗜麦芽窄食单胞菌,另 1 例在预防用药第 14 天痰培养出大肠埃希菌。其余患者均坚持预防用药至粒细胞计数恢复,随访至预防用药 100 d 后无死亡。预防期间最低外周血中性粒细胞计数为  $(0.00 \sim 0.27) \times 10^9/L$ ,中位数为  $0.02 \times 10^9/L$ ;泊沙康唑预防用药持续时间为 8~27 d,中位数为 16 d;无 IFD 突破以及合并全身性使用其他抗真菌药者,100 日内全因死亡 2 例(11.1%);未出现 2 级及以上肝功能异常、2 级及以上肾功能异常以及 QTc 延长等不良反应。

### 3 讨论

近年来,国外多个临床研究<sup>[4, 13-19]</sup>证实,与伊曲康唑、氟康唑等同类药物相比,泊沙康唑作为 AML 和骨髓异常增生综合征诱导治疗粒细胞缺乏期患者 IFD 的预防用药,可显著降低真菌感染突破率和严重副作用的发生率,减少患者经验性抗真菌治疗的比例,缩短患者平均住院时间,减轻患者和社会经济负担。2011 年美国传染病学会发布的《中性粒细胞减少肿瘤患者抗菌药物应用指南》(IDSA, 2011)和同年欧洲白血病感染会议发布的《白血病患者和造血干细胞移植受者抗真菌管理欧洲指南》(ECIL-4, 2011)均推荐口服泊沙康唑 200 mg,3 次/日作为白血病患者诱导缓解化疗期间的抗真菌预防用药(证据级别 A I)<sup>[20-21]</sup>,但是目前泊沙康唑在其他血液系统疾病患者粒细胞缺乏期的预防作用尚未被证实。在国内,目前仅有一项回顾性研究,对 9 例 AML 患者化疗后泊沙康唑预防 IFD 的疗效进行了分析<sup>[22]</sup>。

目前,新一代三唑类抗真菌药泊沙康唑尚未在我国推广应用,本研究评价了泊沙康唑作为血液系统疾病患者粒细胞缺乏期 IFD 预防用药的疗效和安全性,纳入的 18 例严重粒细胞缺乏患者,尽管均

在普通病房完成治疗,但真菌感染突破率为 0,低于国外报道的 0.9%~9.6%<sup>[4, 16, 23-27]</sup>。2 级及以上肝肾不良反应发生率为 0,也低于国外报道的 5%~6%<sup>[4, 19]</sup>。除了 AML 患者外,本研究首次报道了泊沙康唑在 SAA 患者中的预防作用。与 AML 患者相比,SAA 患者粒细胞缺乏期更长,如果 SAA 患者采用强化免疫抑制治疗,发生 IFD 的风险更高,有文献<sup>[28-29]</sup>报道 SAA 患者 ATG 治疗后 IFD 发生率高达 31.2%<sup>[28]</sup>,而合并真菌感染的病死率高达 34.2%,因此预防 IFD 发生的临床意义更为显著,但目前美国、欧洲和我国的最新指南并无对 SAA 患者 IFD 的预防用药推荐<sup>[20-21, 30]</sup>。三唑类抗真菌药物可以明显干扰 CsA 的血药浓度,为真菌预防用药带来困难。国外针对异基因骨髓移植的研究<sup>[31]</sup>证实,虽然泊沙康唑可导致 CsA 血药浓度波动,但调整 CsA 给药剂量后,移植物抗宿主病的预防效果并未受到明显影响。本研究也证实,通过规律监测 CsA 谷浓度,及时调整其剂量,对 SAA 患者治疗的疗效并未产生明显影响。

关于泊沙康唑预防用药对 AML 患者 90 或 100 日全因病死率的影响,目前尚有争议。一些研究<sup>[4, 19, 25, 32]</sup>认为,泊沙康唑预防用药可降低全因病死率(0.9%~3.5%);但也有研究<sup>[14, 18, 32]</sup>发现,虽然泊沙康唑预防用药可降低真菌感染突破率,但预防用药后全因病死率仍高达 13%~25.8%,与使用其他抗真菌药物的对照组比较,差异无统计学意义。粒细胞缺乏期 IFD 只是影响全因病死率的因素之一,其他因素也可以对其产生影响,可能是造成上述研究结果差异的原因之一。本研究中 8 例 AML 患者中有 2 例(25%)随访期间出现细菌感染死亡,可能与取样偏倚有关,纳入的 AML 患者中 5 例(62.5%)为复发或难治患者,采用 CLAG 化疗方案,文献<sup>[33]</sup>报道该方案导致的粒细胞缺乏期中位数可长达 18.7 d,感染相关死亡风险较高。

本组研究初步显示,泊沙康唑作为血液系统疾病患者粒细胞缺乏期 IFD 的预防用药安全有效。但本研究为单中心回顾性研究,存在缺乏对照、样本量不足等局限性,因此,需大规模多中心随机对照研究进一步验证,尤其需要接受强化免疫抑制治疗的 SAA 患者进一步验证。

### 参考文献

[1] Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infec-

- tions in patients with haematologic malignancies[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78(4): 275–282.
- [2] Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M. Comment on: Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(1): 151–152.
- [3] Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 423–427.
- [4] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(4): 348–359.
- [5] Li Y, Xu W, Jiang Z, et al. Neutropenia and invasive fungal infection in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy: a multicenter, prospective, non-interventional study in China[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 5869–5876.
- [6] Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project[J]. *Haematologica*, 2011, 96(9): 1366–1370.
- [7] Peyton LR, Gallagher S, Hashemzadeh M. Triazole antifungals; a review[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2015, 51(12): 705–718.
- [8] Schiller DS, Fung HB. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(9): 1862–1886.
- [9] Campoli P, Al Abdallah Q, Robitaille R, et al. Concentration of antifungal agents within host cell membranes: a new paradigm governing the efficacy of prophylaxis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12): 5732–5739.
- [10] 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(第四次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(8): 704–709.
- [11] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the common terminology criteria for adverse events version 4.0[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67(5): 1025–1039.
- [12] Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants[J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(12): 1730–1744.
- [13] Chan TS, Marcella SW, Gill H, et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole for prevention of invasive fungal diseases in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: a cost-effectiveness analysis in an Asian teaching hospital[J]. *J Med Econ*, 2016, 19(1): 77–83.
- [14] Kung HC, Johnson MD, Drew RH, et al. Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients: a retrospective cohort study[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(3): 667–673.
- [15] O’Sullivan AK, Pandya A, Papadopoulos G, et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States[J]. *Value Health*, 2009, 12(5): 666–673.
- [16] Sung AH, Marcella SW, Xie Y. An update to the cost-effectiveness of posaconazole vs fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal disease among neutropenic patients in the United States[J]. *J Med Econ*, 2015, 18(5): 341–348.
- [17] Döring M, Eikemeier M, Cabanillas Stanchi KM, et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(6): 1189–1200.
- [18] Hahn J, Stifel F, Reichle A, et al. Clinical experience with posaconazole prophylaxis—a retrospective analysis in a haematological unit[J]. *Mycoses*, 2011, 54 (Suppl 1): 12–16.
- [19] Shen Y, Huang XJ, Wang JX, et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51(9): 738–745.
- [20] 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[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): e56–e93.
- [21] Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): e327–e340.
- [22] 翟冰, 李艳, 刘明娟, 等. 泊沙康唑预防与治疗血液病患者侵袭性真菌病的应用研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(1): 34–36.
- [23] Cho SY, Lee DG, Choi JK, et al. Cost-benefit analysis of posaconazole versus fluconazole or itraconazole as a primary antifungal prophylaxis in high-risk hematologic patients: a propensity score-matched analysis[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(9): 2019–2027.
- [24] Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period [J]. *Haematologica*, 2012, 97(3): 459–463.
- [25] Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(11): 1515–1521.
- [26] Rogers TR, Slavin MA, Donnelly JP. Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies: are we there yet? [J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(6): 681–697.

重要。由于在中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识<sup>[6]</sup>里,鲍曼不动杆菌导致的社区获得性感染在我国大陆未见报道,因此未对医院感染和社区感染进行区分是本文的不足之处。

[参 考 文 献]

[1] 肖永红. Mohnarin 2008 年度 ICU 细菌耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2384 - 2388.

[2] 赵向阳, 徐建, 隋燕丽, 等. 重症医学科鲍曼不动杆菌医院感染危险因素分析[J]. 青岛大学医学院学报, 2012, 48(3): 274 - 278.

[3] 秦永新, 张久之, 黄伟, 等. 单中心 ICU 鲍曼不动杆菌感染的流行病学分析[J]. 医学与哲学, 2013, 34(9): 44 - 46.

[4] 郭萍. ICU 泛耐药鲍曼不动杆菌致呼吸机相关性肺炎的危险因素分析[J]. 安徽医药, 2015, 19(1): 144 - 145.

[5] 梁小亮, 王厚照, 张玲, 等. 厦门地区医院感染鲍曼不动杆菌耐

药性调查[J]. 中国消毒学杂志, 2014, 31(9): 931 - 933.

[6] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76 - 85.

[7] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1 - 9.

[8] 周运恒, 马红霞, 石晓星, 等. ICU 患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(7): 748 - 749, 752.

[9] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365 - 374.

[10] 童金英, 耿文娟, 王圆圆, 等. 2011—2013 年某院鲍曼不动杆菌临床分布与耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(4): 240 - 244.

[11] 凌宙贵, 刘滨, 刘卫, 等. 医院重点科室鲍氏不动杆菌的分布及耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(22): 5483 - 5485.

(本文编辑:张莹)

(上接第 35 页)

[27] Cho SY, Lee DG, Choi SM, et al. Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single-centre retrospective study in Korea and clinical considerations[J]. Mycoses, 2015, 58(9): 565 - 571.

[28] Atta EH, de Sousa AM, Schirmer MR, et al. Different outcomes between cyclophosphamide plus horse or rabbit antithymocyte globulin for HLA-identical sibling bone marrow transplant in severe aplastic anemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(12): 1876 - 1882.

[29] 吴玉红, 邵宗鸿, 刘鸿, 等. 重型再生障碍性贫血患者并发真菌感染的临床观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(8): 866 - 869.

[30] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(11): 790 - 792.

[31] Sánchez-Ortega I1, Vázquez L, Montes C, et al. Effect of

posaconazole on cyclosporine blood levels and dose adjustment in allogeneic blood and marrow transplant recipients[J]. Anti-microb Agents Chemother, 2012, 56(12): 6422 - 6424.

[32] Dahlén T, Kalin M, Cederlund K, et al. Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to fluconazole prophylaxis: a retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes[J]. Eur J Haematol, 2016, 96(2): 175 - 180.

[33] Robak T, Wrzesień-Kus A, Lech-Marańda E, et al. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2000, 39(1 - 2): 121 - 129.

(本文编辑:孟秀娟)