

血液肿瘤患者假丝酵母菌血症的研究进展

姚存影 王华锋 孟海涛

浙江大学医学院附属第一医院血液科, 杭州 310003

通信作者: 孟海涛, Email: menghait2004@zju.edu.cn

【摘要】 随着抗菌药物、化疗药物及糖皮质激素等的广泛应用, 血液肿瘤患者假丝酵母菌血症的发病率越来越高。血液肿瘤患者假丝酵母菌血症缺乏典型的临床表现、非白假丝酵母菌比例高、分离菌株耐药率高和病死率高, 增加临床实践的难度。为了更好的诊治血液肿瘤患者假丝酵母菌血症, 本文就血液肿瘤患者假丝酵母菌血症的流行病学、耐药率及耐药机制、诊断和抗真菌治疗的研究作一综述。

【关键词】 菌血症; 假丝酵母菌血症; 血液肿瘤; 诊断; 抗真菌治疗

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81800146)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.04.010

Research progress on candidemia in patients with hematological malignancies

Yao Cunying, Wang Huafeng, Meng Haitao

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Meng Haitao, Email: menghait2004@zju.edu.cn

【Abstract】 With the administration of antibacterial drugs, chemotherapy agents and corticosteroids, the incidence of candidemia in patients with hematological malignancies has been increased greatly in recent years. Due to the absence of typical symptoms, the high proportions of non-albicans candida, high antifungal resistance rate and high mortality, the candidemia in these patients remains a challenge in clinic practice. In this article we review the recent progress on the epidemiology, diagnosis and treatments, the antifungal resistance and its molecular basis of candidemia in patients with hematological malignancies.

【Key words】 Bacteremia; Candidemia; Hematological malignancies; Diagnosis; Antifungal therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (Youth Program) (81800146)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.04.010

假丝酵母菌是真菌中引起机会性感染最常见的致病菌, 假丝酵母菌血症是指假丝酵母菌通过各种途径进入血液系统引起的血流感染。临床上 >90% 的假丝酵母菌血症主要由白假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌 5 种常见菌种导致^[1]。近年来, 尽管白假丝酵母菌仍是假丝酵母菌血症的主要致病菌, 然而非白假丝酵母菌引起的假丝酵母菌血症比例较前升高, 尤其在血液肿瘤患者。由于疾病本身及使用化疗药物所致中性粒细胞缺乏、留置中心静脉置管及应用广谱抗菌药物等高危因素, 血液肿瘤患者成

为假丝酵母菌血症的高危人群。随着抗真菌药物的应用, 唑类耐药率增加甚至出现耐棘白菌素的假丝酵母菌菌株, 使得假丝酵母菌血症的病死率居高不下^[2-5]。因此, 了解血液肿瘤患者假丝酵母菌血症的流行病学、耐药情况及耐药机制和诊治至关重要。

1 流行病学

一项纳入 133 例患者的研究显示, 2009 至 2011 年血液肿瘤住院患者假丝酵母菌血症的发生率为 0.6%, 热带假丝酵母菌占 83.3%, 白假丝酵母菌仅 16.7%, 血液肿瘤患者诊断为假丝酵母菌血症后 30 d 病死率为 66.7%, 而 133 例假丝酵母菌血症患者的 30 d 病死率仅 26%^[4]。2012 至 2013 年, 北京 28 家医院调查显示, 474 例假丝酵母菌血症患者中,

引用格式: 姚存影, 王华锋, 孟海涛. 血液肿瘤患者假丝酵母菌血症的研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(4): 296-301.

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.04.010.

发现白假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌和热带假丝酵母菌的比例分别为 38.8%、22.6% 和 12.9%，而 22 例血液肿瘤患者中白假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌和热带假丝酵母菌的比例分别为 27.3%、9.1% 和 40.9%^[6]。河南肿瘤医院研究发现，2012 至 2018 年收治的 323 例假丝酵母菌血症患者中近平滑假丝酵母菌占 37.15%，但白假丝酵母菌仅占 34.37%；而 58 例血液肿瘤患者中非白假丝酵母菌的比例为 93.1%，其中近平滑假丝酵母菌占 70.9%^[7]。欧洲研究显示，2004 至 2011 年血液肿瘤患者假丝酵母菌血症的发生率约 0.665%，白假丝酵母菌比例约 20%，热带假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌分别约 25% 和 10%，30 d 病死率约 30%，而热带假丝酵母菌血症病死率约 44%^[2-3]。美国研究发现，2008 至 2012 年 65 例血液肿瘤患者假丝酵母菌血症中近平滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌的比例分别为 32%、23%、20% 和 7%，而白假丝酵母菌仅 1.4%，30 d 病死率约 52%^[5]。血液肿瘤患者假丝酵母菌血症发病率高、病死率高，以非白假丝酵母菌为主，国内研究显示不同地区血液肿瘤患者中非白假丝酵母菌的比例不同，南京和北京地区以热带假丝酵母菌为主，河南地区以近平滑假丝酵母菌为主。而欧洲以近平滑假丝酵母菌为主，美国以热带假丝酵母菌为主，热带假丝酵母菌和近平滑假丝酵母菌在血液肿瘤患者假丝酵母菌血症中占有较大比例。

假丝酵母菌血症主要临床表现为充分使用广谱抗菌药物治疗下出现寒战高热、呼吸道症状等，严重者可表现为血流动力学不稳等，白细胞、葡聚糖及 C-反应蛋白升高；但降钙素原一般正常或轻度升高，明显升高与预后不良有关^[2,7-9]。血液肿瘤患者假丝酵母菌血症非白假丝酵母菌比例高，耐药率高，30 d 病死率高，热带假丝酵母菌感染与病死率高相关^[3,5,10]。血液肿瘤患者发生假丝酵母菌血症的危险因素主要有深静脉置管、使用广谱抗菌药物、中性粒细胞缺乏、化疗及化疗所致胃肠黏膜屏障破坏、胃肠外营养、使用糖皮质激素、环孢素、造血干细胞移植(HSCT)史和高 APACHEII 评分等^[2-4,10-11]。拔除深静脉置管、中性粒细胞恢复与血液肿瘤患者预后良好相关^[3,10-11]，而中性粒细胞缺乏、热带假丝酵母菌感染、多药耐药、使用升压药和高 APACHEII 评分与血液肿瘤患者的高病死率有关^[4-5,10]。

2 耐药率及耐药机制

血液肿瘤患者假丝酵母菌血症中以非白假丝酵

母菌为主，且耐药率高，导致抗真菌治疗失败，不仅增加患者住院时间和费用，而且影响患者生活质量和增加住院病死率。对假丝酵母菌耐药机制的研究既可提供预后价值，又可提供可能抗真菌药物作用的靶点。

治疗假丝酵母菌血症的常用药物有唑类、棘白菌素、多烯类和氟胞嘧啶类，假丝酵母菌对多烯类及氟胞嘧啶类均敏感，棘白菌素的耐药率较低，对棘白菌素耐药主要是非白假丝酵母菌，但唑类的耐药率较高，且近年来增加明显^[12-14]。

血液肿瘤患者分离的假丝酵母菌中，白假丝酵母菌对氟康唑的耐药率 <1%，但非白假丝酵母菌耐药率高，尤其是光滑假丝酵母菌，耐药率达 8.8%^[15]。北美研究发现，白假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌及热带假丝酵母菌对氟康唑耐药的比例分别为 0.5%、11.1% 和 4.5%^[14]。成年血液肿瘤的假丝酵母菌血症患者中，至少 27% 对 1 种抗真菌药物耐药，至少 30% 对 1 种抗真菌药物中度敏感；对伊曲康唑耐药比较常见，57% 的假丝酵母菌菌株对除伊曲康唑的抗真菌药物敏感，主要以非白假丝酵母菌为主^[10]。南昌一家医院分离的 3 056 株假丝酵母菌中，87.7% 对氟康唑敏感，白假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌对氟康唑耐药率分别为 4.3%、5.7%、7.1% 和 100%^[16]。我国侵袭性真菌监测网(CHIF-NET)发现，2009 至 2014 年来自 27 个省 65 家医院的 8 829 株假丝酵母菌中，白假丝酵母菌和近平滑假丝酵母菌对氟康唑和伏立康唑的耐药率均 <6%，而热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌对氟康唑和唑类交叉率分别为 13.3% 和 12.9%、18.7% 和 14%；光滑假丝酵母菌对氟康唑的耐药率从 12.2% 上升到 24.0%。另外，507 株热带假丝酵母菌对氟康唑和伏立康唑的耐药率 5 年内分别从 11.2% 和 10.4% 增加到 42.7% 和 39.1%^[17-18]。

棘白菌素的耐药率较低，对棘白菌素耐药较多是光滑假丝酵母菌^[14]。研究表明，1.3% ~ 2.1% 的光滑假丝酵母菌和 0.9% ~ 1.8% 的热带假丝酵母菌对棘白菌素耐药，且近年来耐棘白菌素的光滑假丝酵母菌感染的比例有所增加^[14]。对棘白菌素耐药的光滑假丝酵母菌菌株中，38% 同时对氟康唑耐药^[15]。肿瘤患者光滑假丝酵母菌血症中对氟康唑的耐药率为 20.5%，对卡泊芬净的耐药率为 10.3%，多药耐药率为 6.8%^[12]。有研究发现，对棘白菌素耐药的光滑假丝酵母菌血症中 33.3% 同时对氟康唑耐药，而棘白菌素敏感的光滑假丝酵母菌

中对氟康唑耐药比例仅为 8.1%^[13]。

假丝酵母菌对唑类和棘白菌素抗真菌药耐药以获得性耐药为主。假丝酵母菌唑类耐药的机制主要为:(1)编码角甾醇 14- α 脱甲基酶的 *ERG11* 基因发生突变使唑类作用靶点的亲和力下降导致耐药^[19-20],全基因组测序发现 *ERG3* 基因突变可引起白假丝酵母菌对唑类耐药^[21];(2) *ERG11* 等基因过表达引起角甾醇 14- α 脱甲基酶合成增加导致唑类耐药^[20, 22];(3)多药耐药转运蛋白介导的药物外排引起真菌内唑类浓度降低致唑类耐药^[20, 22];(4)麦角固醇生物合成途径的改变不依赖角甾醇 14- α 脱甲基酶导致唑类耐药^[23];(5)假丝酵母菌基因组可塑性及生物膜使唑类进入真菌的量减少介导唑类耐药^[24-25]。棘白菌素抗真菌药通过非竞争性抑制 1,3- β -D 葡聚糖合酶(*FKS* 基因编码)发挥抗真菌作用。假丝酵母菌对棘白菌素耐药主要与 *FKS* 基因突变引起 1,3- β -D 葡聚糖合酶对棘白菌素的亲和力下降有关^[26]。

3 诊断

假丝酵母菌血症的诊断依赖于血培养,血培养特异度高,但耗时长,敏感度低,培养阳性率 < 50%,这导致假丝酵母菌血症的临床诊断率低、诊断困难,延误治疗^[27]。因此,临床上需要联合其他实验室技术来诊断假丝酵母菌血症。

3.1 常用的实验室技术 临床常用诊断假丝酵母菌血症的实验室技术主要有 β -D 葡聚糖试验(G 试验)、聚合酶链反应(PCR)、甘露聚糖联合甘露聚糖抗体和甘露聚糖联合 G 试验,各种检测技术的灵敏度、特异度和优缺点,见表 1。

3.2 T2 Candida Panel T2 Candida Panel 是一种新颖的快速检测鉴定假丝酵母菌的方法,基本原理是利用磁共振结合 PCR 分子分析技术直接检测和鉴

别血液中的假丝酵母菌核酸,其敏感度和特异度均达 90% 以上,而且不需要对血液样本分离提取核酸或培养等环节,可方便快捷诊断鉴定假丝酵母菌^[32]。T2 Candida Panel 在监测假丝酵母菌血症治疗后假丝酵母菌清除明显优于血培养,有利于确定感染控制、抗真菌降阶梯时机和最佳治疗周期^[33]。研究显示,T2 Candida Panel 作为检测假丝酵母菌血症高危人群的初始检测手段,可明显缩短诊断时间,从而尽早抗真菌治疗,显著降低假丝酵母菌血症的相关病死率、缩短住院时间和降低住院相关费用,具有良好的应用前景^[34]。T2 Candida Panel 简便快捷、耗时短,敏感度及特异度高,但仅能检测 5 种常见假丝酵母菌,且不能准确鉴定除近平滑假丝酵母菌外的其他 4 种假丝酵母菌菌种。

3.3 宏基因组测序 宏基因组测序是对特定样本中的全部微生物的基因组进行分离提取并测序以鉴定微生物,无需分离培养即可快速鉴定微生物。Colabella 等^[35]对编码核糖体的 ITS1 区至大亚基的 D1/D2 区进行二代测序来对血液分离的 286 株假丝酵母菌菌株进行分类鉴定的研究显示,宏基因组测序可准确鉴定假丝酵母菌,但其相对较高的异质性的影响单一假丝酵母菌菌株和复杂微生物的鉴定。宏基因组测序功能强大,不仅可鉴定细菌、真菌,还可鉴定病毒,但价格昂贵,常用于常规检测方法不能诊断的患者。目前宏基因组测序主要用来鉴定细菌,虽然临床上尚未用来诊断假丝酵母菌感染,但展示了良好的应用前景。

4 治疗

早期诊断及早期治疗对降低假丝酵母菌血症病死率及预防并发症至关重要,对血液肿瘤患者更是如此。目前血液肿瘤患者的抗真菌治疗主要包括预防性治疗、经验性治疗及明确感染后治疗^[36]。

表 1 诊断假丝酵母菌血症的常用实验室技术的特点

诊断方法	灵敏度(%)	特异度(%)	优点	缺点
G 试验 ^[28]	60.7 ~ 91	87.7 ~ 97.8	简便快捷、价格低廉	不能确诊,仅能筛查假丝酵母菌感染
PCR ^[29]	95	92	灵敏度和特异度高,耗时短,可早期诊断和监测假丝酵母菌感染	只能检测 5 种常见假丝酵母菌菌种,不能检测少见假丝酵母菌菌种
甘露聚糖和甘露聚糖抗体 ^[30]	89.3	63	操作简捷,灵敏度高	特异性有限,常联合 G 试验来辅助诊断假丝酵母菌感染
甘露聚糖联合 G 试验 ^[30]	89.3	85	灵敏度和特异度高,操作快捷	不能确诊,用来辅助诊断假丝酵母菌感染

注:血液肿瘤患者假丝酵母菌血症中 G 试验的灵敏度仅 43.5%, β -D 葡聚糖浓度变化与临床预后相关^[31]

4.1 预防性治疗 假丝酵母菌感染的高危患者出现感染征象前给予抗真菌治疗。据统计,接受强化疗、HSCT 及发生移植物抗宿主反应(GVHD)等的血液肿瘤患者侵袭性真菌感染(IFD)的发生率 > 10%^[37]。一项 Meta 分析显示,与安慰剂相比,抗真菌预防治疗患者的 IFD 的相对风险为 0.19~0.51,其中泊沙康唑预防治疗的相对风险为 0.19(95% CI 0.11~0.36)^[38]。因此,2014 年更新的血液肿瘤和造血干细胞移植患者预防性抗真菌治疗指南推荐^[37]:接受强化疗的急性白血病或骨髓增生异常综合征和 HSCT 后依赖类固醇激素的 GVHD 的高危患者给予预防性抗真菌治疗;化疗开始时开始预防性抗真菌治疗,危险因素消除后即可停止,无 GVHD 的 HSCT 患者抗真菌治疗至移植后 75 d,而 GVHD 患者至少预防抗真菌治疗 16 周或泼尼松每日剂量 < 10 mg;推荐选用泊沙康唑(<13 岁患者推荐伊曲康唑或伏立康唑)。

4.2 经验性治疗 对有高危因素、经广谱抗菌药物治疗后仍发热和高度怀疑假丝酵母菌感染的血液肿瘤患者,在诊断前即开始抗真菌治疗。我国 2017 修订的《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》推荐持续中性粒细胞缺乏发热且广谱抗菌药物治疗 4~7 d 仍发热的患者给予经验性抗真菌治疗。血液病患者 IFD 病原体中曲霉菌多见,且假丝酵母菌中非白假丝酵母菌比例逐渐增多,故推荐选择覆盖曲霉菌的广谱抗真菌药物,如伊曲康唑、卡泊芬净、两性霉素 B 及其脂质体、米卡芬净和伏立康唑。已接受预防抗真菌治疗的患者,一般推荐换用其他类型抗真菌药物,如棘白菌素或脂质体两性霉素 B^[36]。

4.3 明确感染后治疗 假丝酵母菌血症的治疗主要参照美国传染病协会 2016 年更新的《假丝酵母菌病治疗临床实践指南》^[39]。临床常用的抗真菌药物通常包括以下 4 类:多烯类、唑类、棘白菌素及氟胞嘧啶类。选择抗真菌药物时需考虑以下因素:假丝酵母菌血症前唑类暴露情况、该医疗机构及科室假丝酵母菌菌种分布及耐药情况、患者一般情况及各脏器功能状态、中性粒细胞缺乏时间及预计持续时间和是否合并肺部感染、瓣膜受累及内脏感染等情况。血液肿瘤患者诊断假丝酵母菌血症时多处于中性粒细胞缺乏期,因此血液肿瘤患者的治疗主要参照指南中的中性粒细胞缺乏症相关内容^[39]:(1)抗真菌治疗选用卡泊芬净、阿尼芬净、米卡芬净或两性霉素 B 脂质体中的一种,对病情稳定且无唑类暴露

史的患者可用氟康唑;(2)氟康唑可用于唑类敏感菌株且血培养转阴的持续性中性粒细胞减少症患者的降阶梯治疗,伏立康唑用于可能合并真菌感染的患者,也用于临床病情稳定处于中性粒细胞减少期的血培养转阴且伏立康唑敏感菌株的降阶梯治疗;(3)使用 1 种棘白菌素、两性霉素脂质体或伏立康唑治疗克柔假丝酵母菌血症;(4)对于无明显转移并发症的假丝酵母菌血症患者最低治疗疗程为血中假丝酵母菌清除且假丝酵母菌血症的症状消失后 2 周,且中性粒细胞已恢复;(5)中心静脉置管不是血液病患者假丝酵母菌血症的主要来源,因此是否拔管根据个体情况而定;(6)持续性假丝酵母菌血症和预期持久的中性粒细胞减少患者可使用粒细胞集落刺激因子动员粒细胞缩短粒细胞减少期。

两性霉素 B 对多种真菌感染有效,但两性霉素 B 引起急性肾损伤和电解质消耗性的肾小管酸中毒的严重不良反应较为常见。一项纳入 7 项随机对照研究的 Meta 分析发现,两性霉素 B 脂质体的效果与两性霉素 B 相似或更优,且肾毒性、输注相关反应的发生率显著低于两性霉素 B,但其费用较高^[40]。

三唑类抗真菌药物有相似的抗假丝酵母菌活性。氟康唑口服利用率高,是治疗口咽部、食管、阴道假丝酵母菌病及尿路假丝酵母菌感染的标准治疗药物,且在脑脊液及玻璃体的浓度高,因此也常用来治疗中枢神经系统(CNS)和眼内假丝酵母菌感染。氟康唑几乎完全经肾脏代谢,严重肾功能异常患者需要减量。伊曲康唑仅有口服制剂,主要用于治疗黏膜假丝酵母菌感染,尤其是氟康唑治疗无效的黏膜假丝酵母菌感染。伏立康唑对黏膜和侵袭性假丝酵母菌感染均有效,其对脑脊液和玻璃体渗透能力强,因此也用于治疗 CNS 和眼内假丝酵母菌感染。伏立康唑针剂是伏立康唑与环糊精复合体,环糊精在体内聚集可引起肾损害,因此伏立康唑针剂不用于严重肾功能异常的患者。伏立康唑和很多药物存在药物反应,如他克莫司、环孢素等,因此使用伏立康唑时需注意调整药物剂量甚至更换药物。由于假丝酵母菌对三唑类存在明显的交叉耐药,因此建议唑类耐药的假丝酵母菌血症患者选用棘白菌素或联合两性霉素 B 治疗。

棘白菌素对所有假丝酵母菌均有效。大多数假丝酵母菌的棘白菌素最低抑菌浓度较低。但也有光滑假丝酵母菌对棘白菌素耐药的报道^[14]。棘白菌素对食管假丝酵母菌病和侵袭性假丝酵母菌感染均有效,且不良反应较少。棘白菌素治疗肾功能异常

患者不需调整用量,但卡泊芬净治疗中重度肝功能异常患者需要减量。

5-氟胞嘧啶对大多数假丝酵母菌(除克柔假丝酵母菌)有效。5-氟胞嘧啶常联合两性霉素 B 用于治疗难治性假丝酵母菌感染,如假丝酵母菌性心内膜炎、脑膜炎和眼内炎,偶尔用于治疗氟康唑耐药的光滑假丝酵母菌引起的症状性尿路假丝酵母菌病。

5 总结

血液肿瘤患者假丝酵母菌血症发病率和病死率高,热带假丝酵母菌是重要的致病菌,唑类耐药率高,近年来出现耐棘白菌素的假丝酵母菌菌株,增加了血液肿瘤患者假丝酵母菌血症的治疗难度。对高危血液肿瘤患者可进行前瞻性的研究,建立假丝酵母菌血症的诊断标准及进行早期诊断以尽早抗真菌治疗进而降低假丝酵母菌血症的病死率。与此同时,积极开发有效的辅助诊断方法,避免不加选择的使用抗真菌药物,减少假丝酵母菌的耐药率,对降低血液肿瘤患者假丝酵母菌血症的病死率也有一定的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 姚存影:论文选题、论文写作;王华锋:论文修改、基金支持;孟海涛:论文指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 74(4): 323-331. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.003.
- [2] Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernandez-Ruiz M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(5): 491. DOI:10.1016/j.cmi.2014.12.027.
- [3] Tavec L, Talarmin JP, Gastinne T, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7-year study[J]. *Mycoses*, 2016, 59(5): 296-303. DOI:10.1111/myc.12470.
- [4] Ma CF, Li FQ, Shi LN, et al. Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 337. DOI:10.1186/1471-2334-13-337.
- [5] Wang E, Farmakiotis D, Yang D, et al. The ever-evolving landscape of candidaemia in patients with acute leukaemia: non-susceptibility to caspofungin and multidrug resistance are associated with increased mortality[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(8): 2362-2368. DOI:10.1093/jac/dkv087.
- [6] Guo LN, Xiao M, Cao B, et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of yeast isolates causing invasive infections across urban Beijing, China[J]. *Future Microbiol*, 2017, 12: 1075-1086. DOI:10.2217/fmb-2017-0036.
- [7] Sun M, Chen C, Xiao W, et al. Increase in *Candida Parapsilosis* Candidemia in cancer patients[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2019, 11(1): e2019012. DOI:10.4084/MJHID.2019.012.
- [8] Chen CY, Huang SY, Tsay W, et al. Clinical characteristics of candidaemia in adults with haematological malignancy, and antimicrobial susceptibilities of the isolates at a medical centre in Taiwan, 2001-2010[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 40(6): 533-538. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2012.07.022.
- [9] Jia X, Li C, Cao J, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with candidemia: a six-year retrospective study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(9): 1717-1724. DOI:10.1007/s10096-018-3304-9.
- [10] Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(1): O50-O57. DOI: 10.1111/1469-0691.12312.
- [11] Gokcebay DG, Yarali N, Isik P, et al. Candida associated bloodstream infections in pediatric hematology patients: A single center experience[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2016, 8(1): e2016018. DOI:10.4084/MJHID.2016.018.
- [12] Farmakiotis D, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP. Drug-resistant *Candida glabrata* infection in cancer patients [J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(11): 1833-1840. DOI: 10.3201/eid2011.140685.
- [13] Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, et al. Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible candida glabrata bloodstream Infections: Data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008-2014 [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2(4): v163. DOI: 10.1093/ofid/ofv163.
- [14] Pfaller MA, Rhomberg PR, Messer SA, et al. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents' susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 82(4): 303-313. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2015.04.008.
- [15] Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, et al. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(8): 2571-2581. DOI:10.1128/JCM.00308-13.
- [16] Ying Y, Zhang J, Huang SB, et al. Fluconazole susceptibility of 3,056 clinical isolates of *Candida* species from 2005 to 2009 in a tertiary-care hospital[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2015, 33(3): 413-415. DOI:10.4103/0255-0857.158569.
- [17] Fan X, Xiao M, Liao K, et al. Notable increasing trend in azole non-susceptible candida tropicalis causing invasive candidiasis in

- China (August 2009 to July 2014): Molecular epidemiology and clinical azole consumption[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 464. DOI:10.3389/fmicb.2017.00464.
- [18] Xiao M, Sun ZY, 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). DOI:10.1128/JCM.00577-18.
- [19] Healey KR, Kordalewska M, Jimenez OC, et al. Limited ERG11 mutations identified in isolates of candida auris directly contribute to reduced azole susceptibility[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(10). pii:e01427-18. DOI:10.1128/AAC.01427-18.
- [20] Neji S, Hadrich I, Trabelsi H, et al. Virulence factors, antifungal susceptibility and molecular mechanisms of azole resistance among *Candida parapsilosis* complex isolates recovered from clinical specimens[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 67. DOI:10.1186/s12929-017-0376-2.
- [21] Rybak JM, Dickens CM, Parker JE, et al. Loss of C-5 sterol desaturase activity results in increased resistance to azole and echinocandin antifungals in a clinical isolate of candida parapsilosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9). DOI:10.1128/AAC.00651-17.
- [22] Rocha M, Bandeira SP, de Alencar LP, et al. Azole resistance in *Candida albicans* from animals; Highlights on efflux pump activity and gene overexpression[J]. *Mycoses*, 2017, 60(7): 462-468. DOI:10.1111/myc.12611.
- [23] Sanglard D. Emerging threats in antifungal-resistant fungal pathogens[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2016, 3: 11. DOI:10.3389/fmed.2016.00011.
- [24] Cavalheiro M, Teixeira MC. *Candida* biofilms: Threats, challenges, and promising strategies[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 28. DOI:10.3389/fmed.2018.00028.
- [25] Selmecki A, Forche A, Berman J. Genomic plasticity of the human fungal pathogen *Candida albicans* [J]. *Eukaryot Cell*, 2010, 9(7): 991-1008. DOI:10.1128/EC.00060-10.
- [26] Singh-Babak SD, Babak T, Diezmann S, et al. Global analysis of the evolution and mechanism of echinocandin resistance in *Candida glabrata*[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(5): e1002718. DOI:10.1371/journal.ppat.1002718.
- [27] Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(9): 1284-1292. DOI:10.1093/cid/cit006.
- [28] Murri R, Camici M, Posteraro B, et al. Performance evaluation of the (1,3)-beta-D-glucan detection assay in non-intensive care unit adult patients[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 19-24. DOI:10.2147/IDR.S181489.
- [29] Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(2): 665-670. DOI: 10.1128/JCM.01602-10.
- [30] Held J, Kohlberger I, Rappold E, et al. Comparison of (1->3)-beta-D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and *Candida* Tec *Candida* antigen as serum biomarkers for candidemia [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(4): 1158-1164. DOI:10.1128/JCM.02473-12.
- [31] Guitard J, Isnard F, Tabone MD, et al. Usefulness of ss-D-glucan for diagnosis and follow-up of invasive candidiasis in onco-haematological patients[J]. *J Infect*, 2018, 76(5): 483-488. DOI:10.1016/j.jinf.2018.01.011.
- [32] Zervou FN, Zacharioudakis IM, Kurpewski J, et al. T2 magnetic resonance for fungal diagnosis [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1508: 305-319. DOI:10.1007/978-1-4939-6515-1_18.
- [33] Mylonakis E, Zacharioudakis IM, Clancy CJ, et al. Efficacy of T2 magnetic resonance assay in monitoring candidemia after initiation of antifungal therapy: the serial therapeutic and antifungal monitoring protocol (STAMP) trial[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(4). DOI:10.1128/JCM.01756-17.
- [34] Bilir SP, Ferrufino CP, Pfaller MA, et al. The economic impact of rapid *Candida* species identification by T2 *Candida* among high-risk patients[J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(7): 1133-1144. DOI:10.2217/fmb.15.29.
- [35] Colabella C, Corte L, Roscini L, et al. NGS barcode sequencing in taxonomy and diagnostics, an application in "*Candida*" pathogenic yeasts with a metagenomic perspective [J]. *IMA Fungus*, 2018, 9(1): 91-105. DOI:10.5598/ima fungus.2018.09.01.07.
- [36] 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.
- CIFI Group, The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the fifth revision)[J]. 2017, 56(6): 453-459. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.015. (in Chinese)
- [37] Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in hematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014[J]. *Intern Med J*, 2014, 44(12b): 1283-1297. DOI:10.1111/imj.12595.
- [38] Lee CH, Lin C, Ho CL, et al. Primary fungal prophylaxis in hematological malignancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(8). DOI:10.1128/AAC.00355-18.
- [39] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1-e50. DOI:10.1093/cid/civ933.
- [40] 孟海阳,张爱玲,张晓坚. 两性霉素 B 对比其脂质体治疗侵袭性真菌病的系统评价[C]. 合肥, 2015.
- Meng HY, Zhang AL, Zhang XJ. Systematic evaluation of amphotericin B versus liposome in the treatment of invasive fungal diseases[J]. Hefei, 2015. (in Chinese)

(收稿日期:2019-02-18)

(本文编辑:金建华)