

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.01361

• 综述 •

实体器官移植受者侵袭性真菌病的诊治近况

刘鹏, 曾力, 朱有华*

第二军医大学长征医院解放军器官移植研究所, 上海 200003

[摘要] 随着移植技术的成熟, 实体器官移植(solid organ transplant, SOT)成功率显著提高。近年来, 在 SOT 受者中侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的发生率呈逐年上升趋势, 其病死率较高, 已成为 SOT 受者移植带功能死亡的重要原因。由于 IFD 对移植成功造成极大威胁, 已引起临床移植医师的高度重视。IFD 治疗能否成功, 取决于对 IFD 的早期诊断和及时有效治疗, 目前相关研究多基于病例报道或回顾性分析。本文对侵袭性真菌病的危险因素、发病率、诊断及治疗进展作一综述。

[关键词] 实体器官移植; 侵袭性真菌病; 肺部感染; 治疗

[中图分类号] R 617 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)12-1361-05

Invasive fungal diseases in solid organ transplant recipients: recent progress in diagnosis and treatment

LIU Peng, ZENG Li, ZHU You-hua*

PLA Institute of Organ Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Thanks to the improvement in transplant skills and newly developed immunosuppressive agents, rejections after solid organ transplants (SOTs) have been greatly reduced and SOTs are more likely to succeed. In recent years, invasive fungal diseases (IFDs) have been increasing after SOTs and have become a major reason for recipient death with normal function of transplants, which poses a great threat to SOTs and has drawn great concern from physicians. Success management of IFD depends on early diagnosis and timely treatment. Currently available reports mainly focus on case-reports or retrospective analyses. This paper reviews the risk factors, prevalence, diagnosis and management of IFDs in SOT recipients.

[Key words] solid organ transplant; invasive fungal disease; pneumonia; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(12):1361-1365]

随着移植技术的成熟, 实体器官移植(solid organ transplant, SOT)成功率显著提高。然而行 SOT 的患者基础状况较差, 大量免疫抑制剂的使用导致患者免疫功能降低, 增加了罹患严重感染的机会, 尤其是侵袭性真菌感染的发病率达 5%~42%, 且近年来不断增加, 其病死率更是高达 47.1%~90%^[1], 成为 SOT 移植带功能、移植受者死亡的重要原因^[2]。2008 年欧洲癌症研究和治疗组织侵袭性真菌感染协作组、美国国立变态反应和感染病研究院真菌病研究组(EORTC/MSG)达成共识, 将真菌感染作为疾病状态命名为侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD), 重新制定了用于免疫缺陷患者的 IFD 的标准定义。目前, 随着器官移植工作者对 IFD 越来越重视, 对该病的认识程度、诊断水平、治疗效果不断提高, 过去真菌感染来势凶、诊断滞后、治疗效果不理想的情况有所改变。本文就近年肺、心、肝、肾、小肠和胰腺等 SOT 术后 IFD 的诊断方法及治疗近况作一综述。

1 SOT 受者 IFD 的危险因素

移植术前, SOT 受者常因慢性疾病而应用糖皮质激素、

环磷酰胺等, 造成免疫功能低下; 基础疾病如糖尿病、营养不良等也会使免疫功能受损; ICU 住院时间(>10 d)、术前使用抗生素、术前真菌感染或定植, 均为 SOT 后 IFD 的危险因素。抗真菌药物的应用会增加新兴真菌的感染危险。另外, 受者职业及地理、环境暴露往往是某些特殊真菌感染的危险因素^[3]。

移植术中, 移植带感染或器官保存液污染、供者菌血症或脓毒血症、气管插管损伤黏膜, 手术及麻醉时间延长、移植带损伤及缺血时间过长、术中出血及术中输注 8 000 ml 以上血液制品等均易导致 IFD 发生^[4]。

移植术后, 各种免疫抑制剂的应用, 术后留置引流装置或气管插管、早期再次探查、广谱抗生素的应用、住院时间延长、任何原因所致肾衰(肌酐>20 mg/L 或行血液透析)、全肠外营养、中性粒细胞减少、急慢性移植带抗宿主反应, 均是术后危险因素^[5]。巨细胞病毒(CMV)或其他病毒感染被证明是 SOT 患者术后 IFD 的独立危险因素^[2]。

肺及心肺联合移植损伤神经致咳嗽反射及纤毛运动减

[收稿日期] 2011-05-06

[接受日期] 2011-07-12

[作者简介] 刘鹏, 博士生. E-mail: sunshinehill@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885753, E-mail: zhuyouhua@126.com

弱、术前囊性纤维化、单肺移植、放置支气管支架、移植后期发生闭塞性细支气管炎,胰腺移植术后放置肠内引流、移植血管栓塞及再灌注后胰腺炎,小肠移植术后移植失功能、吻合口瘘及联合移植,肝移植患者术前爆发性肝炎或肝衰竭、行胆总管空肠吻合术(Roux-en-Y)、重复移植等是不同器官移植的特殊危险因素^[4]。

2 SOT受者IFD流行病学特点

2.1 真菌菌种特点 既往对IFD的评估完全基于单中心研究、个案报道、回顾性分析,很难全面了解疾病流行病学特点。近年来,两项多中心、大样本、前瞻性临床研究对SOT受者IFD特点进行了较全面的研究,结果表明SOT患者术后IFD以假丝酵母菌最多见,其次为曲霉菌、隐球菌、非曲霉霉菌(除外结合菌)、地方性真菌、结合菌及卡氏肺孢子菌^[6-7]。除肺移植外,侵袭性假丝酵母菌病(invasive candidiasis, IC)占IFD的53%~59%,侵袭性曲霉病(invasive aspergillosis, IA)占18%~30%(肺移植后IA感染比例可达44%~63%),隐球菌约占8%^[8]。95%的IC感染由白假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、克柔假丝酵母菌造成;IA感染中最多为烟曲霉感染,其次为黄曲霉、黑曲霉和土曲霉。随着对氟康唑的敏感性下降及对吡咯类药物交叉耐药,近年来非白假丝酵母菌感染比例上升,1/3的IC是由非白假丝酵母菌所致,其中光滑假丝酵母菌所占比例最大^[9]。

2.2 IFD发病中位时间 SOT后IFD的发生可划分为3个阶段。(1)早期:术后1个月内。假丝酵母菌所致伤口感染和侵袭性感染常在此期内发生,而其他真菌所致感染极少在此期内出现。既往间质肺炎存在曲霉菌定植,此类患者可在术后早期发生IA感染;肝移植IA感染平均在术后17d发生^[10]。(2)中期:术后2~6个月。由于术后2~3个月患者免疫功能受抑制最强,因此在这个阶段中,曲霉菌和其他一些地域性的侵袭性真菌感染最为常见。心脏移植IA平均发生在术后45d,肾移植82d,肺移植120d^[10]。除非留置引流管,否则IC感染在中期并不常见。(3)后期:术后6个月以上。患者的免疫抑制治疗趋于稳定,所以感染相对较少;部分患者发生排斥反应而需要增加免疫抑制剂用量,或因严重并发症再次手术,以及带有留置引流管,从而易发生机会感染和地方性曲霉病。文献报道,只有16.7%的IA发生在术后6个月以后^[11]。而有些真菌如隐球菌感染,通常发生较迟。

2个大型临床研究表明,IC作为术后早、中期并发症,诊断中位时间在103~179d之间^[6-7];IA诊断中位时间在184~400d之间^[6, 11-12],甚至有报道达到803.2d^[13]。这些结果似乎与以往认识矛盾,除与不同器官移植有关外,还可能与预防性治疗的普及有密切关系。

2.3 IFD发病率及1年累积发病率 SOT后IA发病率为1%~15%^[10],IC发病率为1%~68%^[2, 12]。SOT后侵袭性隐球菌发病率为0.26%~5%^[14-16]。总的来说,SOT后IFD

发生率在5%~42%^[4, 16],发病率有随时间延长而下降的特点,1年累计发生率是1年后的3.62倍^[12]。各移植中心报道的发病率差别较大(表1)。这表明发病率虽能提示整体IFD的感染特点,但与各移植中心收治患者的基础情况、手术技术、术后护理等均有关系,在考虑发病率时,应结合各移植中心自身情况,统计出各自发病率及其变化趋势。

表1 SOT后IFD发病率

Tab 1 Incidence of IFD after SOT

Organ	IFD incidence ^[4, 16]	One-year cumulative incidence ^[2, 12]	IC ^[2, 12, 17]	IA ^[10]
Lung	10-44	2.4-8.6	1-16	3-14
Heart	3-21	0.8-3.4		1-15
Kidney	1-14	0.8-3.4	2	0-4
Liver	4-42	0.3-4.7	1.4-31	1-8
Pancreas	6-38	0.1-4.0	6-38	1.1-2.9
Small intestine	40-59	11.6	28-55	0-10

SOT: Solid organ transplant; IFD: Invasive fungal disease; IC: Invasive candidiasis; IA: Invasive aspergillosis

2.4 预后 既往SOT后感染病死率高,IA感染尤其当侵犯中枢神经系统时,病死率曾接近100%^[13]。自20世纪90年代早中期开始,由于诊治水平的提高和免疫抑制方案的成熟,SOT后感染病死率明显下降,尽管如此,IFD病死率依然可高达47.1%~90%^[1]。

IC的病死率在15%~25%^[18-19],与假丝酵母菌组成比例相关,非白假丝酵母菌感染病死率明显高于白假丝酵母菌。胰腺移植后IC感染病死率20%~27%(移植失功能比例尤其高),肝脏移植为11%~81%。SOT后IC感染病死率与非实体器官移植IC感染病死率相近。IA病死率通常>55%,肺、心和肾脏移植感染平均病死率分别为68%、78%和77%^[10-11, 13]。此外,中性粒细胞减少症、高APACHE评分、入住ICU、机械通气及存在其他合并症均强烈提示较高的死亡风险^[7];而激素的使用可能使免疫抑制更加平稳,因此与低病死率相关^[20]。

3 IFD的诊断方法及进展

IFD绝大部分发生在肺部,其诊断主要依赖3个方面:影像学、活检及培养。虽然免疫缺陷患者肺部感染影像缺乏特征性,但CT对判断病变部位、范围及严重程度具有优势,已作为IFD的常规诊断手段。活检具有高敏感性及特异性,通过活检发现组织中的菌丝可以证明侵袭性的特性,是IFD诊断的金标准^[10]。通过CT引导或开胸活检,能更容易获得确定的组织学诊断。对患者痰、咽拭子等标本进行镜检或真菌培养,可以明确病原体,同时提供药敏信息,是诊断尤其是针对性治疗的依据。

CT存在局限性,其特异性相对其他检查方法差^[21],且其提示作用的晕轮征(halo sign)和空气半月征在SOT患者感

染中并不常见^[22]; 组织活检对机体是一种创伤; 真菌镜检敏感性在 50%, 培养敏感性在 40%, 经支气管活检敏感性在 25%^[23], 且耗时, 难以满足临床需要。因此, 快速、敏感、特异性高和无创检测技术成为近年研究的热点, 主要集中于真菌的抗原、细胞壁成分和特异性核酸的检测。其中最有价值者为半乳甘露聚糖(galactomannan, GM) 试验和(1,3)- β -D-葡聚糖(glucan, G) 试验。

GM 试验可较其他检查方法提前数天至 4 周获得感染的依据, 通常采取血液、支气管肺泡灌洗液及脑脊液标本检测, 以 0.5 作为诊断阈值, 敏感性为 71%, 特异性为 89%, 在不同患病人群中差别明显, 而目前尚缺乏 GM 试验用于诊断 SOT 患者 IFD 的专门研究。利用血标本 GM 诊断 IFD 后 IA 敏感性为 30%, 肝移植后可达到 55%^[10]; 而 BALF 标本 GM 试验诊断 IA 敏感性及特异性分别达到 87% 和 88%^[24]。相比之下, 镜检敏感性在 50%, 培养敏感性在 40%。但不足之处是常出现假阳性^[25]。

G 试验在多种侵袭性真菌感染都可能为阳性(除外接合菌和隐球菌)。采取血液、支气管肺泡灌洗液及脑脊液标本以 20 pg/ml 为诊断阈值, 灵敏度 67%~100%, 特异度 90%, 连续两次特异度增至 96%, 阴性预测值 100%。但 G 试验常受细菌 D-葡聚糖及某些医用材料如纱布的干扰^[9], 仍需其他检验确诊病原。输注白蛋白或球蛋白、血液透析、输注抗肿瘤多糖类药物可出现假阳性。

一些新技术也应用于 IFD 的诊断。PCR 技术可在数小时内检测出真菌 DNA, 并且可以确定真菌菌种, 但存在假阳性率过高的缺点。^{[18F]FDG-PET} 敏感性不低于 CT 及 MRI, 并可提前于影像学检查发现感染的证据(即功能及代谢改变, 反映了免疫细胞活性); 揭示隐匿感染源或残存病灶; 监测患者抗真菌治疗的疗效, 感染灶的低吸收提示治疗疗程可以缩短; 该技术有应用价值, 但目前尚缺乏前瞻性研究^[17]。

一些新兴真菌感染通常缺少常见真菌感染的典型临床特征, 在检查确定病原菌之前就可能发生全身播散。

4 IFD 防治策略

对于不同类型的感染, 治疗目标、手段、转归均有所不同, 但大部分 IFD 的防治策略根据不同情况可分为 4 种。

4.1 预防性治疗(prophylaxis) 预防性治疗并非针对危险因素, 可以使肝移植等不存在如上危险因素的患者获益; 绝大部分研究肯定预防性抗真菌的效果。雾化吸入两性霉素 B 被广泛用于预防肺移植以后 IA 感染, 伏立康唑可以在术后 4 个月内替代两性霉素 B 作为预防用药。2009 年美国感染协会指南指出, 推荐使用氟康唑 200~400 mg/kg 或两性霉素 B, 连用 7~14 d 以预防肝、胰腺及小肠移植术后 IC 感染^[26]。

Neofytos 等^[7]认为, 在术后 100 d 内选择适当的患者应用预防性抗真菌治疗对于降低 IA 及 IC 的发病率及病死率均有效果, 并提供了药物应用疗程的建议, 指出预防性抗真菌治疗疗程应当取决于免疫抑制剂的调整、住院时间、后期

并发症及抗真菌药本身特性。而一项 meta 分析表明, 预防性抗真菌治疗可以降低 IC 的发生及病死率, 却并不能减少 IA 的发生^[27]。考虑到抗真菌药尤其是三唑类由于药物相互作用增加了肝毒性, 提升了基础免疫抑制剂浓度及其调整难度, 因此目前预防性抗真菌治疗并未降低 IFD 病死率, 还需要进一步的 RCT 试验研究证实其作用^[10]。

4.2 抢先治疗(preemptive treatment) 在实验室检测和临床观察基础上对具有肺部感染高危指征(尤其真菌定植)、预计抗生素干预可以带来最大获益的患者提前应用抗生素。通常可以应用“定植密度”及“假丝酵母菌评分”^[28]来预测哪些患者在接受抢先治疗后会有更大获益。

4.3 经验治疗(empiric treatment) 经验治疗应用于具备感染高危因素, 临床有真菌感染表现但缺少病原学依据的患者, 其作用在于提早干预及在获得病原依据后快速起始确定性治疗。由于及时治疗可明确提高存活率, 因此经验性治疗被广泛接受。适当的经验性治疗可以将 IC 的病死率从 46% 降至 27%^[5]。

4.4 确诊治疗(definitive treatment) 通过培养等确定病原体后 12~24 h 内开始针对病原体的确诊治疗及纠正基础免疫缺陷是治疗 IFD 的基础。药物选择应当结合当地流行病学资料及患者最主要的危险因素, 如假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌及热带假丝酵母菌对多烯类、吡咯类及棘白霉素类敏感; 光滑假丝酵母菌对氟康唑不敏感; 克柔假丝酵母菌对氟康唑天然耐药。病原体确定后治疗的推迟, 是 IFD 病死率升高的独立危险因素^[19]。

药物选择应综合考虑病情、器官功能状况、药物毒性、耐药性及以往抗真菌治疗情况。推荐使用氟康唑、两性霉素 B、棘白菌素或者氟康唑及两性霉素 B 联合作为 IC 的起始治疗方案。氟康唑作为病情平稳、白细胞计数正常而既往无吡咯类药物使用史的 IC 患者首选用药; 棘白菌素类作为既往使用过吡咯类药物、病情不稳定及中性粒细胞减少患者首选; 对病情不稳定患者还可选用两性霉素 B、大剂量氟康唑(首剂 800 mg/d, 后 400 mg/d) 或氟康唑联合两性霉素 B。伏立康唑主要用于克柔假丝酵母菌及光滑假丝酵母菌的口服降阶梯治疗^[26]。在 IA 感染治疗有效性及存活率方面, 伏立康唑及两性霉素 B 脱氧胆酸盐(D-AmB) 均优于两性霉素 B^[10], 而伏立康唑相较 D-AmB 有效性更高因此推荐为首选用药; 伏立康唑耐药或复发患者可选用两性霉素 B 或棘白菌素类如卡泊芬净^[8]。泊沙康唑用于伏立康唑或两性霉素 B 耐药或复发患者的挽救性治疗^[29]; 此外, 泊沙康唑还是吡咯类药物中唯一对接合菌有效的, 尤其在首药为两性霉素 B 后的降阶梯治疗中^[5]。抗生素使用疗程根据感染病原菌及移植类型调整, 通常在病情控制改为口服用药后继续使用至最后一次血液检查阳性后 2 周以上; 肺移植感染疗程较长, 可达半年以上。

三唑类与多种药物及食物有明显的相互作用, 了解这些相互作用十分重要^[30]。棘白菌素类(阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净等) 不同于其他药物的作用机制, 使其在联合用药方

面大有用途;而且除可能降低 FK-506 药物浓度外,该类药物几乎不与其他药物发生相互作用。但是,尽管有文献报道联合使用伏立康唑和棘白霉素药物可以改善 90 d 生存率,但尚缺乏有力证据支持联合用药;甚至某些联合用药方案可导致适得其反的效果^[31]。

对肝、肾移植患者需慎重、及时调整免疫抑制剂用量和抗生素用量,以避免对移植造成毒性损伤。由于持续低白细胞血症及慢性移植抗宿主反应是 IA 预后差的 2 个最重要因素,因此应用集落刺激因子升高白细胞可以控制 IA 的进展^[29]; IFN- γ 可以加快 IFD 的恢复、避免复发、保存肾功能、减少住院日、降低发病率及病死率,配合短期抗真菌药物使用减少花费^[32]。刘丁等^[33]对肾移植术后侵袭性肺部真菌感染的预后因素进行分析,发现肾功能不全、机械通气、抗真菌治疗第 5 天的临床肺部感染评分(CPIS)是其独立预后因素,认为采用经验性治疗以及抢先治疗,并根据第 5 天 CPIS 调整治疗方案,对改善预后具有重要价值。此外,移除留置导管、改善营养状况及提高免疫力等均有益于患者恢复。

5 小 结

随着研究的进展,临床移植医师对 SOT 后 IFD 的认知程度、诊断及治疗水平有显著提高,部分规范化的治疗指南相继发布。因此尽管该类疾病仍有较高的发病率及病死率,我们仍然看到,SOT 的成功率明显提高,对 IFD 的治疗更加规范,医师在处理此类疾病时也有较为充足的信心。目前对某些治疗手段,比如合并用药可否获得更大益处尚缺乏循证医学的支持,这也是今后临床医师需要重点关注和努力的方向。此外,新兴真菌如接合菌、地方性真菌感染(emerging fungal infection)正越来越多地出现在临床工作中,缺乏有效诊断方法和治疗经验,对 SOT 受者生命安全构成极大威胁,应当引起移植医师足够的重视。

[参 考 文 献]

- [1] Singh N, Wagener M M, Cacciarelli T V, Levitsky J. Antifungal management practices in liver transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8: 426-431.
- [2] Silveira F P, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation[J]. *Med Mycol*, 2007, 45: 305-320.
- [3] Kubak B M, Huprikar S S. Emerging & rare fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 Suppl 4: S208-S226.
- [4] Shi S H, Lu A W, Shen Y, Jia C K, Wang W L, Xie H Y, et al. Spectrum and risk factors for invasive candidiasis and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121: 625-630.
- [5] Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14 Suppl 4: 5-24.
- [6] Pappas P G, Alexander B D, Andes D R, Hadley S, Kauffman C A, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50: 1101-1111.
- [7] Neofytos D, Fishman J A, Horn D, Anaissie E, Chang C H, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12: 220-229.
- [8] Maertens J, Egerer G, Shin W S, Reichert D, Stek M, Chandwani S, et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 182.
- [9] Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe[J]. *Mycoses*, 2009, 52: 197-205.
- [10] Gangneux J P, Camus C, Philippe B. Epidemiology of invasive aspergillosis and risk factors in non neutropaenic patients[J]. *Rev Mal Respir*, 2010, 27: e34-e46.
- [11] Marjani M, Tabarsi P, Najafizadeh K, Rashid F F, Sharifkashani B, Motahari S, et al. Pulmonary aspergillosis in solid organ transplant patients: a report from Iran[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40: 3663-3667.
- [12] van Hal S J, Marriott D J, Chen S C, Nguyen Q, Sorrell T C, Ellis D H, et al. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience [J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11: 122-127.
- [13] Ju M K, Joo D J, Kim S J, Chang H K, Kim M S, Kim S I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation: diagnosis and treatment based on 28 years of transplantation experience[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41: 375-378.
- [14] Wu G, Vilchez R A, Eidelman B, Fung J, Kormos R, Kusne S. Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2002, 4: 183-188.
- [15] Vilchez R A, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2: 575-580.
- [16] Gabardi S, Kubiak D W, Chandraker A K, Tullius S G. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients[J]. *Transpl Int*, 2007, 20: 993-1015.
- [17] Hot A, Maunoury C, Poiree S, Lanternier F, Viard J P, Loulergue P, et al. Diagnostic contribution of positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17: 409-417.
- [18] Evans S E. Coping with *Candida* infections[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2010, 7: 197-203.
- [19] Parkins M D, Sabuda D M, Elsayed S, Laupland K B. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60: 613-618.
- [20] Baddley J W, Andes D R, Marr K A, Kontoyannis D P, Alexander B D, Kauffman C A, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50: 1559-1567.
- [21] Jiang T, Xue F, Zheng X, Yu H, Tao X, Xiao X, et al. Clinical data and CT findings of pulmonary infection caused by different pathogens after kidney transplantation[J]. *Eur J Radiol*, 2011

- Apr 25. [Epub ahead of print]
- [22] Kwak E J, Husain S, Obman A, Meinke L, Stout J, Kusne S, et al. Efficacy of galactomannan antigen in the *Platelia Aspergillus* enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42: 435-438.
- [23] Clancy C J, Jaber R A, Leather H L, Wingard J R, Staley B, Wheat L J, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45: 1759-1765.
- [24] Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid; a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients[J]. *Am J Respir Care Med*, 2008, 177: 27-34.
- [25] Kedzierska A, Kochan P, Pietrzyk A, Kedzierska J. Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnostics of invasive fungal infections in humans: galactomannan, mannan and (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan antigens[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26: 755-766.
- [26] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D, Benjamin D K Jr, Calandra T F, Edwards J E Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48: 503-535.
- [27] Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12: 850-858.
- [28] Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: 1624-1633.
- [29] Walsh T J, Anaissie E J, Denning D W, Herbrecht R, Kontoyannis D P, Marr K A, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 327-360.
- [30] Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30: 842-854.
- [31] Singh N, Limaye A P, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study[J]. *Transplantation*, 2006, 81: 320-326.
- [32] Armstrong-James D, Teo I A, Shrivastava S, Petrou M A, Taube D, Dorling A, et al. Exogenous interferon-gamma immunotherapy for invasive fungal infections in kidney transplant patients[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10: 1796-1803.
- [33] 刘 丁, 蔡绍曦, 刘永光, 郭 颖. 肾移植术后侵袭性肺部感染的预后因素分析——单中心 10 年经验回顾性分析[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31: 882-885.

[本文编辑] 孙 岩

《军医大学学报(英文版)》征稿、征订启事

《军医大学学报(英文版)》(*Journal of Medical Colleges of PLA*)是由第二、三、四军医大学及南方医科大学(原第一军医大学)共同主办、国内外公开发行人(CN 31-1002/R, ISSN 1000-1948)的高级医药学综合性英文学术刊物,1986年6月创刊。本刊主要报道基础、临床、预防、军事医学、药学和中国医学等领域的最新科研成果、新理论、新技术和新方法。辟有专家论坛、基础研究、临床研究、经验交流、短篇报道、个案报告等栏目。

本刊为中国英文版科技论文统计源期刊,并被纳入中国期刊网、万方数据库和中文科技期刊数据库等国内所有重要检索系统,已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(VINITI Abstract Journal)、波兰《哥白尼索引》(IC)和荷兰《斯高帕斯》(Scopus)等国际知名检索系统收录,期刊全文已进入爱思唯尔(Elsevier)科技出版集团所属的 ScienceDirect 全文数据库(<http://www.elsevier.com/locate/jmcpla>)。

为了弘扬科研创新精神,推动医学事业发展,促进海内外学术交流,本刊面向全国和海外作者征稿。

来稿要求:来稿请附中文的文题、作者姓名、单位名称及较详细的中文摘要和 3~8 个关键词,参考文献放在文末。来稿务必写清个人通讯地址及联系电话,编辑部在接到稿件 30 日内通知作者稿件是否被采用。

刊发周期:由全国相关学科领域的知名专家和权威人士进行审稿,对审稿通过的论文 2~6 个月内安排刊出。国家、省部级基金资助和重点攻关项目稿件优先发表。

本刊为双月刊,A4 开本,80 g 铜版纸彩色印刷,每期定价 15 元,全年 90 元。可在当地邮局订阅(邮发代号 4-725),漏订者可来函本刊编辑部办理邮购。

地 址:上海市翔殷路 800 号《军医大学学报(英文版)》编辑部,邮编:200433

联系人:徐 佳

电 话:021-81870788 转 818 分机

E-mail: jydxxb@yahoo. com. cn