

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20216690

· 论 著 ·

## ICU 危重症患者侵袭性肺曲霉病抗真菌药物联合治疗临床经验初探

杨凌婧, 高凌云, 付泽伟, 李熙霞, 杨丽青, 熊 丽, 胥 青

[四川省医学科学院四川省人民医院(东院)呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610100]

**【摘要】目的** 探讨伏立康唑联合卡泊芬净治疗能否改善重症监护病房(ICU)并发侵袭性肺曲霉病(IPA)危重症患者的预后。**方法** 回顾性收集 2014 年 6 月—2019 年 6 月 ICU 临床诊断及确诊为 IPA 患者的临床资料, 比较伏立康唑单药治疗组(单药组)及伏立康唑联合卡泊芬净治疗组(联合组)两组患者临床疗效、急性肾损伤情况、抗真菌治疗 42 d 生存状况的差异, 分析 IPA 危重症患者死亡的危险因素。**结果** 共纳入 IPA 危重症患者 35 例, 其中单药组 25 例(71.4%), 联合组 10 例(28.6%)。联合组患者临床总有效率、对肾功能的影响以及治疗 42 d 生存状况, 与单药组患者比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。多因素 Cox 回归分析显示, 联合治疗( $HR = 0.664$ ,  $95\%CI: 0.222 \sim 1.984$ ,  $P = 0.464$ )不是 IPA 危重症患者死亡的独立影响因素。**结论** 伏立康唑联合卡泊芬净治疗 ICU 危重症 IPA 患者未能改善其预后。

**【关键词】** 伏立康唑; 卡泊芬净; 侵袭性肺曲霉病; 危重症患者; 联合治疗

**【中图分类号】** R519

## Clinical experience of combination antifungal therapy for invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients in intensive care unit

YANG Ling-jing, GAO Ling-yun, FU Ze-wei, LI Xi-xia, YANG Li-qing, XIONG Li, XU Qing (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital [East Hospital], Chengdu 610100, China)

**【Abstract】 Objective** To explore whether voriconazole combined with caspofungin can improve the prognosis of critically ill patients with invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in intensive care unit (ICU). **Methods** Clinical data of patients clinically diagnosed and confirmed with IPA in ICU from June 2014 to June 2019 were retrospectively collected, difference in clinical efficacy, acute kidney damage and 42-day survival status after antifungal therapy between voriconazole monotherapy group (monotherapy group) and voriconazole combined with caspofungin group (combination group) were compared, risk factors for death in critically ill patients with IPA were analyzed. **Results**

A total of 35 critically ill patients with IPA were included, 25 cases (71.4%) in monotherapy group and 10 cases (28.6%) in combination group. There were no significant differences in overall clinical effective rate, impact on renal function and 42-day survival status between combination group and monotherapy group (all  $P > 0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that combination therapy ( $HR = 0.664$ ,  $95\%CI: 0.222 - 1.984$ ,  $P = 0.464$ ) was not an independent influencing factor for death in critically ill patients with IPA. **Conclusion** Voriconazole combined with caspofungin can't improve the prognosis of critically ill ICU patients with IPA.

**【Key words】** voriconazole; caspofungin; invasive pulmonary aspergillosis; critically ill patient; combination therapy

重症监护病房(intensive care unit, ICU)危重症患者发生侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary

aspergillosis, IPA)者越来越多<sup>[1-2]</sup>, 发生率 0.3%~5.8%<sup>[3-4]</sup>, 总病死率超过 80%<sup>[4-6]</sup>, 但这些患者并不

[收稿日期] 2020-03-13

[作者简介] 杨凌婧(1983-), 女(汉族), 四川省成都市人, 主治医师, 主要从事肺部重症感染及肺损伤与修复研究。

[通信作者] 杨凌婧 E-mail: 41310750@qq.com

具备经典的危险因素<sup>[6-9]</sup>。2016 年美国感染病学会 (IDSA) 曲霉病诊断和管理指南推荐, 伏立康唑为 IPA 首选药物, 卡泊芬净是次选和挽救治疗的重要选择之一, 联合治疗多用于挽救治疗<sup>[10]</sup>。但 IPA 治疗的建议与推荐大多基于恶性血液病中性粒细胞缺乏人群的研究, 不能完全适用于 ICU 危重症患者。鉴于 ICU 中 IPA 治疗存在较低成功率和较高病死率<sup>[11-12]</sup>, 而临床实际中高达 30% 的 ICU IPA 危重症患者需要进行挽救治疗<sup>[13]</sup>, 故近年国内外专家推荐危重症患者丝状真菌感染可使用卡泊芬净加伏立康唑联合抗真菌治疗。ICU 危重症患者 IPA 联合抗真菌治疗相关研究样本量较少, 缺乏前瞻性随机对照研究, 联合治疗临床应用经验不足, 国内更罕有报道。本研究旨在进一步探讨伏立康唑联合卡泊芬净治疗能否改善 ICU 并发 IPA 危重症患者的预后, 为临床医生提供治疗经验。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2014 年 6 月—2019 年 6 月四川省人民医院 (东院) ICU 住院的 IPA 患者。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁。 (2) 确诊或临床诊断为 IPA。 (3) 使用伏立康唑单药或伏立康唑联合卡泊芬净抗真菌治疗, 并符合伏立康唑首日负荷剂量为静脉途径 6 mg/kg, 1 次/12 h, 维持剂量静脉途径 4 mg/kg, 1 次/12 h; 卡泊芬净负荷剂量 70 mg/d, 维持剂量 50 mg/d。 (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 血液系统恶性肿瘤患者; (2) 中性粒细胞缺乏症患者。

1.3 IPA 诊断标准 符合欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组和美国国立变态反应和感染病研究院真菌病研究组 (EORTC/IFICG) 制定的侵袭性真菌病诊断标准或符合 2016 年美国 IDSA 曲霉病诊断和管理指南或危重症患者 IPA 诊断标准<sup>[9-10, 14-16]</sup>。

1.4 研究方法 回顾性收集患者以下临床资料: 年龄、性别、基础疾病, 入 ICU 原因、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分、入 ICU 糖皮质激素使用情况, 抗真菌治疗疗程、疗效及 42 d 生存状况, 抗真菌治疗开始及结束时急性肾损伤 (AKI) 分级、血肌酐值及使用持续肾替代治疗 (CRRT) 情况。根据抗真菌治疗使用药物情况分为伏立康唑单药治疗组 (单药组) 和

伏立康唑联合卡泊芬净治疗组 (联合组)。

1.5 临床疗效评估 以单药或联合抗真菌治疗开始为疗效判定起点, 以单药或联合抗真菌治疗结束为截点。疗效评估包括临床有效及临床无效。临床有效包括痊愈和显效。痊愈指 IPA 症状、体征、实验室及病原学检验均恢复正常, 放射学检查基本正常; 显效指 IPA 病情明显好转, 但以上 4 项中 1 项未恢复正常, 放射学检查 > 50% 好转。临床无效指用药后病情无明显好转或加重, 影像学检查无明显好转或加重, 或死亡。总有效率 = (痊愈患者数 + 显效患者数) / 所有患者数 × 100%。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件对结果进行分析。计数资料采用频数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 计量指标若符合正态分布, 通过均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对样本 *T* 检验; 非正态分布资料采用中位数 (四分位数)  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较采用秩和检验。采用单因素 Cox 回归分析死亡的重要危险因素, 多因素 Cox 回归分析死亡的独立危险因素, 两条生存曲线之间的比较采用 Log-rank 检验, 以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 35 例 IPA 危重症患者中, 男性 21 例 (60.0%), 女性 14 例 (40.0%); 年龄 34~92 岁, 平均 (66.2 ± 17.1) 岁; 单药组 25 例 (71.4%), 联合组 10 例 (28.6%); 确诊诊断 3 例 (8.6%), 临床诊断 32 例 (91.4%); 主要合并高血压 (42.9%)、慢性阻塞性肺疾病 (40.0%)、冠心病 (20.0%), 使用糖皮质激素者占 45.7%; 抗真菌治疗疗程 10 (7, 18) d (范围 5~73 d), 抗真菌治疗 42 d 死亡 14 例 (40.0%)。两组患者在年龄、性别、诊断级别、基础疾病、使用糖皮质激素情况、入 ICU 原因、抗真菌治疗当日 SOFA 评分、1,3- $\beta$ -D 葡聚糖检测 (G 试验)、半乳甘露聚糖抗原检测 (GM 试验)、抗真菌治疗疗程及抗真菌治疗 42 d 病死率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 临床疗效 临床总有效率: 联合组患者为 30.0%, 单药组患者为 32.0%, 两组比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 2。

**表 1** 两组 IPA 危重症患者临床资料比较

**Table 1** Comparison of clinical data between two groups of critically ill patients with IPA

项目	联合组 (n = 10)	单药组 (n = 25)	t/χ <sup>2</sup> /Z	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	66.6 ± 20.8	66.0 ± 15.9	0.086 <sup>a</sup>	0.932
性别(例,男/女)	6/4	15/10	0.000 <sup>b</sup>	1.000
诊断级别[例(%)]				
确诊	1(10.0)	2(8.0)	0.036 <sup>b</sup>	0.849
临床诊断	9(90.0)	23(92.0)	0.036 <sup>b</sup>	0.849
基础疾病[例(%)]				
高血压	6(60.0)	9(36.0)	1.680 <sup>b</sup>	0.195
冠心病	3(30.0)	4(16.0)	0.875 <sup>b</sup>	0.350
2型糖尿病	3(30.0)	3(12.0)	1.629 <sup>b</sup>	0.202
肾衰竭	1(10.0)	2(8.0)	0.036 <sup>b</sup>	0.849
慢性阻塞性肺疾病	4(40.0)	10(40.0)	0.000 <sup>b</sup>	1.000
肝硬化	1(10.0)	0(0.0)	2.574 <sup>b</sup>	0.109
使用糖皮质激素	4(40.0)	12(48.0)	0.184 <sup>b</sup>	0.668
入住 ICU 原因[例(%)]				
呼吸系统疾病	10(100.0)	24(96.0)	0.412 <sup>b</sup>	0.521
循环系统疾病	7(70.0)	12(48.0)	1.393 <sup>b</sup>	0.238
中枢系统疾病	0(0.0)	1(4.0)	0.412 <sup>b</sup>	0.521
泌尿系统疾病	2(20.0)	3(12.0)	0.373 <sup>b</sup>	0.541
消化系统疾病	0(0.0)	1(4.0)	0.412 <sup>b</sup>	0.521
内分泌系统疾病	0(0.0)	1(4.0)	0.412 <sup>b</sup>	0.521
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	7.5 ± 2.1	6.6 ± 2.8	0.926 <sup>a</sup>	0.361
G 试验[阳性,例(%)]	4(40.0)	7(28.0)	0.477 <sup>b</sup>	0.490
GM 试验[阳性,例(%)]	4(40.0)	7(28.0)	0.477 <sup>b</sup>	0.490
抗真菌治疗疗程 [d, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	9.0 (6.5, 20.0)	10.0 (5.0, 10.0)	-0.018 <sup>c</sup>	0.985
抗真菌治疗 42 d 死亡 情况[例(%)]	5(50.0)	9(36.0)	0.583 <sup>b</sup>	0.445

注: a 为 t 值, b 为 χ<sup>2</sup> 值, c 为 Z 值。

**表 2** 两组 IPA 危重症患者临床疗效比较

**Table 2** Comparison of clinical therapeutic efficacy between two groups of critically ill patients with IPA

临床疗效	联合组 (n = 10)	单药组 (n = 25)	P*
临床总有效率[例(%)]	3(30.0)	8(32.0)	0.620
痊愈	0(0.0)	1(4.0)	0.714
显效	3(30.0)	7(28.0)	0.606
临床无效[例(%)]	7(70.0)	17(68.0)	0.620

注: \* 为采用 Fisher's 确切概率法。

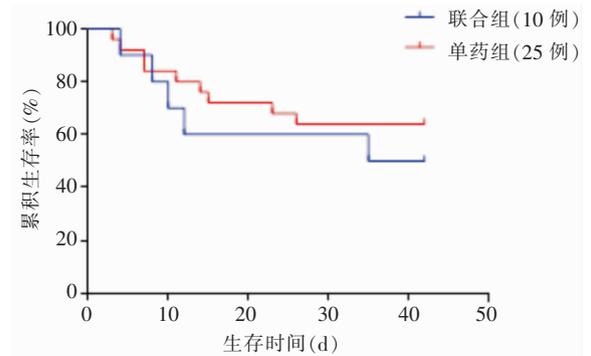
2.3 两组抗真菌治疗前后肾功能的变化 单药组与联合组在抗真菌治疗前后 AKI 分级及肌酐值比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 3。

**表 3** 两组 IPA 危重症患者抗真菌治疗前后 AKI 分级及肌酐检测结果

**Table 3** AKI grades and creatinine test results of two groups of critically ill patients with IPA before and after antifungal therapy

指标	开始抗真菌 治疗当日	抗真菌治疗 结束时	Z	P
AKI 分级[级, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.0(0.0, 0.5)	0.0(0.0, 1.0)	-1.633	0.102
单药组	0.0(0.0, 0.5)	0.0(0.0, 1.0)	-1.633	0.102
联合组	1.50(0.0, 3.0)	3.0(0.0, 3.0)	-1.342	0.18
血肌酐[μmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	80.0 (57.5, 155.0)	102.0 (52.5, 172.0)	-1.112	0.266
单药组	80.0 (57.5, 155.0)	102.0 (52.5, 172.0)	-1.112	0.266
联合组	100.5 (66.3, 172.3)	119.0 (67.3, 224.5)	-0.357	0.721

2.4 两组患者抗真菌治疗 42 d 生存曲线 联合组与单药组 42 d 生存率分别为 50.0%、64.0%，两组生存状况差异无统计学意义( $P = 0.458$ )。见图 1。



**图 1** 单药组与联合组患者生存曲线

**Figure 1** Survival curves of patients in monotherapy group and combination group

2.5 死亡影响因素分析 经单因素 Cox 回归分析, 年龄、冠心病是死亡的重要影响因素, 联合治疗不是死亡的重要影响因素。经多因素 Cox 回归分析, 联合治疗也不是死亡的影响因素。见表 4。

**表 4** IPA 危重症患者 42 d 死亡的影响因素 Cox 回归分析**Table 4** Cox regression analysis on influencing factors for 42-day death of critically ill patients with IPA

变量	HR(95% CI)	P
单因素分析		
性别	0.761(0.255~2.274)	0.625
年龄	1.057(1.009~1.107)	0.019
确诊	2.984(0.663~13.435)	0.154
临床诊断	0.335(0.074~1.509)	0.154
高血压	1.528(0.534~4.373)	0.429
冠心病	3.407(1.114~10.42)	0.032
2 型糖尿病	0.281(0.037~2.153)	0.222
肾衰竭	0.758(0.099~5.8)	0.790
慢性阻塞性肺疾病	0.044(0~357.291)	0.497
肝硬化	3.751(0.469~30.013)	0.213
使用糖皮质激素	1.375(0.482~3.925)	0.551
呼吸系统疾病	1.246(0~3.126)	0.634
循环系统疾病	1.3(0.45~3.758)	0.628
泌尿系统疾病	0.416(0.054~3.185)	0.399
抗真菌治疗当日 SOFA 评分	1.196(0.973~1.469)	0.089
真菌治疗时间	0.966(0.915~1.019)	0.205
抗真菌治疗第 1 天 AKI 分级	1.033(0.66~1.614)	0.888
抗真菌治疗第 1 天血肌酐	0.999(0.993~1.005)	0.705
应用 CRRT	1.118(0.35~3.569)	0.850
联合治疗(1 = 非联合治疗, 2 = 联合治疗)	0.664(0.222~1.984)	0.464

### 3 讨论

鉴于 ICU 危重症 IPA 患者预后不良,各种抗真菌药物组合已被用于治疗该种疾病。其中,唑类和棘白菌素联合治疗在理论上是最具前景的组合策略。然而,高成本、毒性以及不足的支持证据,联合治疗在临床使用中经验不足。

本研究回顾性分析近 5 年 ICU 使用伏立康唑联合卡泊芬净抗真菌治疗仅存的 10 例病例。与伏立康唑单药治疗组相比,联合治疗组在临床疗效、42 d 病死率和存活状况无明显优势,联合治疗并非 ICU 危重症 IPA 患者死亡的独立影响因素。本研究显示,联合抗真菌治疗可能不会改善 ICU 危重症患者预后。国外一系统评价复习截至 2011 年数据,包括 7 个观察性研究和一个随机控制试验,共 1 071 例患者,发现对原发性 IPA 治疗,联合抗真菌药物治疗的证据(评级为中等强度)是相互冲突的<sup>[17]</sup>,本研究与此结论一致。而另一纳入 16 项研究包括 1 833 例患者的荟萃分析结果显示,棘白菌素与三

唑类或两性霉素 B 联合,与非棘白菌素单药治疗比较,联合治疗改善挽救性治疗的临床结果<sup>[18]</sup>。此外一项纳入 40 例实体器官移植受者的研究结果显示,伏立康唑联合卡泊芬净作为初始治疗,与单药组相比,联合组病死率显著降低<sup>[19]</sup>。多项研究显示了伏立康唑联合卡泊芬净的治疗优势<sup>[20-22]</sup>,但存在相互矛盾的研究结果,考虑与不同的患者群体、缺乏特定的临床特征和不同的共存疾病相关。

联合抗真菌治疗的初衷是希望实现药物的协同作用,在病情最危重的 ICU 患者中体现联合治疗的优越性,证明联合治疗的生存优势。但本研究结果显示,对 IPA 危重症患者的抗真菌联合治疗与死亡无关,年龄是危重症 IPA 患者死亡的独立影响因素。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性研究,样本量极其有限;其次,不同医院、医生对 IPA 严重程度评估及治疗方式存在一定差异,故本研究结果可能不能代表其他医院 ICU 危重症 IPA 患者的疗效。

目前,关于联合治疗 ICU 危重症患者 IPA 临床疗效及联合药物的药代动力学及药效学的数据非常有限,需要科学设计更多随机、对照、多中心临床试验,以充分解决联合治疗可行性的问题;未来的药代动力学和药效学研究将优化药物选择和给药方案,进一步优化治疗方案。总之,使用或研究抗真菌药物联合治疗最常见原因是希望实现药物协同作用;然而,联合治疗所致活性衰减<sup>[23-26]</sup>、毒性增加、成本增加<sup>[27]</sup>及药物相互作用必须考虑。在缺乏一项控制良好、前瞻性的临床试验的情况下,抗真菌药物联合治疗用于 IPA 的初始治疗并不是 IDSA 常规推荐的,但对于住院期间呼吸衰竭进一步恶化、出现脓毒症,或单药抗真菌治疗症状恶化的 ICU 危重症 IPA 患者,可考虑开始联合治疗<sup>[28]</sup>。

### [参考文献]

- [1] Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the intensive care unit[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(3): 475 - 487.
- [2] Limper AH. Clinical approach and management for selected fungal infections in pulmonary and critical care patients[J]. Chest, 2014, 146(6): 1658 - 1666.
- [3] Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(6): 621 - 625.
- [4] Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive asper-

- gilliosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(5): 577–584.
- [5] Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(7): 870–877.
- [6] Khasawneh F, Mohamad T, Moughrabieh MK, et al. Isolation of *Aspergillus* in critically ill patients: a potential marker of poor outcome[J]. *J Crit Care*, 2006, 21(4): 322–327.
- [7] Vandewoude K, Blot S, Benoit D, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: analysis of risk factors for acquisition and mortality[J]. *Acta Clin Belg*, 2004, 59(5): 251–257.
- [8] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, et al. Isolation of *Aspergillus spp.* from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome[J]. *Crit Care*, 2005, 9(3): R191–R199.
- [9] Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2006, 10(1): R31.
- [10] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1–e60.
- [11] Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 7.
- [12] Colombo AL, de Almeida Júnior JN, Slavin MA, et al. Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(11): e344–e356.
- [13] Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2013, 26(2): 173–188.
- [14] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813–1821.
- [15] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. A validated clinical approach for the management of aspergillosis in critically ill patients: ready, steady, go! [J]. *Crit Care*, 2006, 10(2): 132.
- [16] Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1): 56–64.
- [17] Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, et al. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review[J]. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(2): e76–e81.
- [18] Panackal AA, Parisini E, Proschan M. Salvage combination antifungal therapy for acute invasive aspergillosis may improve outcomes: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 28: 80–94.
- [19] Singh N, Limaye AP, Forrest G, 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(3): 320–326.
- [20] Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(2): 81–89.
- [21] Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(6): 797–802.
- [22] Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(4): 531–540.
- [23] Meletiadis J, Stergiopoulou T, O’haughnessy EM, et al. Concentration-dependent synergy and antagonism within a triple antifungal drug combination against *Aspergillus* species: analysis by a new response surface model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(6): 2053–2064.
- [24] Manavathu EK, Alangaden GJ, Chandrasekar PH. Differential activity of triazoles in two-drug combinations with the echinocandin caspofungin against *Aspergillus fumigatus* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(6): 1423–1425.
- [25] Meletiadis J, te Dorsthorst DT, Verweij PE. The concentration-dependent nature of in vitro amphotericin B-itraconazole interaction against *Aspergillus fumigatus*: isobolographic and response surface analysis of complex pharmacodynamic interactions[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 28(5): 439–449.
- [26] Kontoyiannis DP, Lewis RE, Sagar N, et al. Itraconazole-amphotericin B antagonism in *Aspergillus fumigatus*: an E-test-based strategy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(10): 2915–2918.
- [27] Kim A, Nicolau DP, Kuti JL. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States[J]. *Mycoses*, 2011, 54(5): e301–e312.
- [28] Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2013, 26(2): 173–188.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:**杨凌婧,高凌云,付泽伟,等. ICU 危重症患者侵袭性肺曲霉病抗真菌药物联合治疗临床经验初探[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(6): 532–536. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671–9638. 20216690.

**Cite this article as:** YANG Ling-jing, GAO Ling-yun, FU Ze-wei, et al. Clinical experience of combination antifungal therapy for invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients in intensive care unit[J]. *Chin J Infect Control*, 2021, 20(1): 532–536. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671–9638. 20216690.