

实体器官移植受者侵袭性真菌病的临床治疗管理

Arnoux Robenson Jean 周佩军

【摘要】 随着实体器官移植（SOT）的广泛开展，SOT受者术后侵袭性真菌病（IFD）的发生率呈逐年上升趋势。近年来，对于SOT受者预防性抗真菌治疗意识不断增强，随之也出现了真菌耐药问题，导致原有标准化抗真菌治疗的效果不理想。而药物相互作用、药物的肝肾毒性等问题，也是临床医师需面对的挑战。本文综述了目前三唑类、棘白菌素类以及多烯类抗真菌药物与免疫抑制药之间的药物相互作用和肝肾毒性等特征，并总结了目前不同种类SOT受者术后IFD的预防策略以及感染不同病原体导致IFD的治疗策略，旨在为器官移植及相关学科的医师提供参考。

【关键词】 实体器官移植；侵袭性真菌病；药物相互作用；抗真菌治疗；药物浓度监测；侵袭性假丝酵母病；侵袭性曲霉病；耶氏肺孢子菌肺炎

【中图分类号】 R617, S945.1+3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 01-0020-09

Clinical treatment and management of invasive fungal disease in recipients of solid organ transplantation Arnoux Robenson Jean, Zhou Peijun. Department of Urology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhou Peijun, Email: peijunzhou@yahoo.com

【Abstract】 With widespread application of solid organ transplantation (SOT), the incidence of postoperative invasive fungal disease (IFD) in SOT recipients has been increased year by year. In recent years, the awareness of preventive antifungal therapy for SOT recipients has been gradually strengthened. However, the problem of fungal resistance has also emerged, leading to unsatisfactory efficacy of original standardized antifungal regimens. Drug-drug interaction and hepatorenal toxicity induced by drugs are also challenges facing clinicians. In this article, the characteristics of drug-drug interaction and hepatorenal toxicity among triazole, echinocandin and polyene antifungal drugs and immunosuppressants were reviewed, and postoperative preventive strategies for IFD in different types of SOT recipients and treatment strategies for IFD caused by infection of different pathogens were summarized, aiming to provide reference for physicians in organ transplantation and related disciplines.

【Key words】 Solid organ transplantation; Invasive fungal disease; Drug-drug interaction; Antifungal therapy; Drug concentration monitoring; Invasive candidiasis; Invasive aspergillosis; *Pneumocystis jiroveci* pneumonia

随着器官移植技术的发展，联合用药与个体化用药在免疫抑制疗法中成功应用，实体器官移植（solid organ transplantation, SOT）得以广泛开展。而

SOT受者术后侵袭性真菌病（invasive fungal disease, IFD）则可能因漏诊或误诊而被低估。美国移植相关监测网（<https://www.transnet.net>）显示，在

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023089

基金项目：上海市保健医疗科研课题（202240032）

作者单位：200025 上海，上海交通大学医学院附属瑞金医院泌尿外科

作者简介：Arnoux Robenson Jean（ORCID 0009-0006-2843-8292），硕士研究生，研究方向为泌尿外科、肾移植、排斥反应、移植后感染，Email: robennox@yahoo.fr

通信作者：周佩军（ORCID 0009-0009-1202-7589），博士，主任医师，研究方向为泌尿外科、肾移植、移植免疫学及泌尿系肿瘤，Email: peijunzhou@yahoo.com

16 808 例 SOT 受者中, IFD 的累积发生率为 3.1%^[1]。侵袭性假丝酵母病则是最常见的 IFD 类型, 而肺移植受者侵袭性曲霉病更常见^[1]。加拿大一项研究表明, SOT 受者中 IFD 总体年发生率为 8.3%, 在 IFD 发生后 1 年内病死率高达 34.3%^[2]。其中, 肺移植术后 1 年内 IFD 发生率最高, 为 7.4%, 病死率高达 40.2%; 肾移植术后 1 年内 IFD 发生率为 1.1%, 病死率高达 30.4%^[2]。我国流行病学调查显示, 在肝移植受者中, IFD 发生率为 18.8%, 其中白假丝酵母占 55.3%, 非白假丝酵母占 26.4%, 曲霉属占 18.4%^[3]。

IFD 的外科治疗主要通过穿刺引流、手术切除或清创等手段处理局部感染灶或清除坏死组织, 并最大限度恢复器官解剖和生理功能^[4]。肾移植术后 IFD 一旦发生移植肾动脉破裂, 原则上需急诊行移植肾切除, 对于 IFD 引起的腹腔大出血, 需立即行急诊手术^[4]。近年来, 我国 SOT 受者 IFD 评估、预防与治疗等方面取得了较大进展。但随之出现的真菌耐药问题、药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI)、药物肝肾毒性等, 是临床医师所面临的巨大挑战^[5]。本文将对 SOT 受者抗真菌治疗领域临床医师密切关注的两大问题——抗真菌药物与免疫抑制剂的 DDI 和 SOT 受者 IFD 的防治策略进行探讨。

1 抗真菌药物与免疫抑制剂的 DDI

SOT 受者长期使用免疫抑制剂治疗, 以避免排斥反应的发生。一方面, 三唑类药物与免疫抑制剂之间可能存在较大 DDI, 对免疫抑制剂血药浓度造成严重影响; 另一方面, SOT 受者与移植物能否长期存活, 也应在预防排斥反应与降低免疫抑制强度之间获得平衡, 这对维持免疫抑制剂浓度的稳态提出了较高要求。鉴于此, 须谨慎选择抗真菌药物。

1.1 三唑类

三唑类药物通过抑制 14- α -去甲基化酶合成, 从而抑制真菌细胞膜合成, 达到抑菌作用^[5]; 此外, 三唑类药物还抑制细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 家族的其他同工酶, 从而导致其与免疫抑制剂之间存在显著的 DDI, 增加不良反应的发生风险^[6-8]。

因此, 根据《器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范 (2019 版)》(以下简称《诊疗规范》) 建议, 钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 (mammalian

target of rapamycin inhibitor, mTORi) 与三唑类抗真菌药物联用时需密切监测血药浓度, 并及时调整剂量^[9]。

1.1.1 氟康唑 氟康唑可使 CNI 类药物浓度增加、清除率降低^[9], 有研究比较了单用 CNI 类药物环孢素和氟康唑联合环孢素的血药浓度, 结果显示用药 5 d 后, 联合用药组的患者环孢素血药浓度较单药组高 178.0%^[10]。Emoto 等^[11] 建议使用氟康唑时将 he 克莫司和环孢素剂量降低 25%。氟康唑还可使 mTORi 血药浓度增加, 肾移植受者口服氟康唑 200 mg, 西罗莫司血药浓度明显增高^[9]。

1.1.2 伊曲康唑 伊曲康唑与 CNI 类药物同用时, CNI 类药物浓度增加, 并可能持续至伊曲康唑停药后一段时间^[9]。一项回顾性研究发现, 伊曲康唑停药后, 他克莫司每日总剂量平均增幅可达 76%^[12]。因此用药期间需监测 CNI 类药物血药浓度, 观察其疗效及不良反应, 必要时应当减量。伊曲康唑还可使 mTORi 血药浓度增加, 故应谨慎合用^[9]。

1.1.3 伏立康唑 伏立康唑可使 CNI 类药物峰值浓度 (C_{max}) 和浓度的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 均升高^[9]。故伏立康唑与他克莫司同用时, 他克莫司的剂量应减至标准剂量的 1/3 左右, 且在大多数患者中可减量更多^[12]; 与环孢素同用时, 环孢素剂量减半, 并监测血药浓度; 停用伏立康唑后, 仍需监测 CNI 类药物浓度^[9]。若 CNI 类药物和伏立康唑同用时出现 CNI 类药物浓度急剧升高, 应同时停用 CNI 类药物和伏立康唑。伏立康唑与 mTORi 同用时, mTORi 的 C_{max} 和 AUC 均升高, 需严密监测 mTORi 血药浓度^[9]。

1.1.4 泊沙康唑 泊沙康唑可使 CNI 类药物浓度增加, 药物清除率降低^[9]。与他克莫司同用时, 泊沙康唑可使他克莫司 C_{max} 升高 121%, AUC 升高 358% ($P=0.001$)^[9]; 接受环孢素治疗的受者, 口服泊沙康唑可使环孢素的血药浓度显著升高 45%~455%^[13], 药物清除率降低 16%~33%^[9]; 故泊沙康唑与他克莫司同用时, 建议将他克莫司剂量减少 60%~75%; 与环孢素同用时, 建议将环孢素剂量减少 14%~29%^[14]。与 mTORi 合用时, mTORi 的 C_{max} 和 AUC 均升高, 建议应用泊沙康唑时, 西罗莫司剂量减少 55%~70%^[15]。需严密监测 CNI 类药物的血药浓度^[9]。

1.1.5 艾沙康唑 艾沙康唑与其他三唑类药物相比, 显著的 DDI 较少^[16]。艾沙康唑与免疫抑制剂联用对 AUC 的影响表现为, 与环孢素、他克莫司和西罗莫

司联用的 $AUC_{0-\infty}$ 升高 2 倍或以上。《艾沙康唑临床应用专家共识（2023 版）》对于免疫抑制药与艾沙康唑联用的建议：虽然接受艾沙康唑治疗的患者无需调整 CNI 类药物（环孢素、他克莫司）和 mTORi（西罗莫司）的起始剂量，但需严密监测免疫抑制药的血药浓度变化，并及时调整剂量^[17]。

1.2 棘白菌素类

棘白菌素类药物并非是 CYP450 系统明显底物、抑制剂或诱导剂，因此耐受性较好。但在临床中，卡泊芬净产生不良反应及 DDI 的可能性略高，米卡芬净在体外则是 CYP3A4 的底物和弱抑制剂^[18-20]。另外，环孢素和卡泊芬净都是有机阴离子转运多肽 1B1 转运体的底物，两药的 DDI 仍有待进一步研究明确^[19]。

基于以上事实，根据《诊疗规范》建议，CNI、mTORi 与棘白菌素类药物联用时监测血药浓度并及时进行适当的剂量调整^[9]。如卡泊芬净与他克莫司同用时，可使他克莫司 12 h 血药浓度下降 26%，建议监测并调整他克莫司剂量；与环孢素同用时，卡泊芬净 AUC 增加约 35%，若两者同用，出现血清丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高时，不推荐继续同用；卡泊芬净对 mTORi 的影响暂未发现。而米卡芬净与环孢素同用时，环孢素浓度升高；与西罗莫司同用时，西罗莫司浓度升高^[9]。

1.3 多烯类

多烯类以两性霉素 B 为代表，两性霉素 B 与 CYP450 酶家族无相互作用，因此无相关 DDI 问题。但其较强的肾毒性及输液反应导致了两性霉素 B 临床应用受限^[21]。两性霉素 B 脂质体相较两性霉素 B 脱氧胆酸盐大大减少了肾毒性及输液相关不良反应等^[22]，与传统或者其他两性霉素 B 脂质制剂相比，由于两性霉素 B 脂质体清除速率更慢，故其达到的血药谷浓度更高。可以观察到肝脏和脾脏中的两性霉素 B 脂质体浓度更高，而肺组织和肾组织中的浓度较低^[23]，国际多部指南也将两性霉素 B 脂质体作为两性霉素 B 类药物同类产品不同制剂中的优先推荐^[24-27]。

2 SOT 受者 IFD 的预防建议

SOT 受者一旦合并 IFD，病死率高，故 IFD 的预防极为重要^[28]。SOT 受者 IFD 的预防包括一般预防和靶向预防，一般预防包括：（1）对 SOT 受者围手

术期与术后的免疫抑制方案进行优化；（2）在术后尽早拔除留置导管，静脉通道保留时间也应该缩短，同时应考虑尽量减少不必要的侵入性操作等；（3）严格控制院内、院外环境因素，减少真菌的病原体来源；（4）对于免疫抑制强化治疗的住院患者，应将其置于防护环境以降低曲霉暴露；（5）避免暴露于建筑施工场所，避免接触绿色植物、鲜花、潮湿土壤，禁忌园艺活动，以减少真菌孢子的暴露，另外减少侵入性操作、严格控制院内院外环境因素来源的病原体等^[29-30]。

SOT 受者出现某些特定情况时，应使用靶向预防^[10]。如肺移植受者气管或支气管检测到曲霉定植应使用两性霉素 B 类药物进行靶向预防^[29,31-32]。《诊疗规范》强调，SOT 受者预防性抗真菌药物的使用应根据移植器官特性，选择抗菌谱广、疗效显著、与免疫抑制药相互作用小以及肝肾毒性小的药物^[9]。

不同类型的 SOT 受者，其预防指征也各不相同。SOT 受者肺孢子菌肺炎的危险因素为总淋巴细胞和 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数较低、患者年龄较大、巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）感染、低丙种球蛋白血症及移植物排斥反应，预防方案为甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 80 mg/400 mg 或 160 mg/800 mg，每日 1 次或每周 3 次，持续 6~12 个月，某些情况下延长至终身^[33]。由于心脏移植后侵袭性假丝酵母病并不常见，单肾移植后侵袭性假丝酵母病发生率较低，美国移植学会感染分会 2019 年发布的指南不推荐对这些患者进行常规抗假丝酵母感染预防^[1]。本综述结合现有国内外指南总结了 SOT 受者假丝酵母和曲霉感染的预防方案^[1, 9,31, 33-37]。（1）肺移植或心肺联合移植：曲霉感染可使用雾化两性霉素 B 脂质体 25 mg 至支气管吻合口愈合，每周 3 次^[9]；存在如使用阿伦单抗或抗胸腺细胞球蛋白、急性排斥反应、单肺移植、曲霉定植（移植前或移植后 1 年内）、获得性低丙种球蛋白血症时，还可使用伏立康唑、艾沙康唑进行预防^[9,33]；假丝酵母感染发生率较低，在移植后的前 30 d 内使用广谱抗生素、抗生素使用时间较长、留置中心静脉导管以及需要肾脏替代治疗时可考虑进行预防^[1]。（2）心脏移植：高危移植受者合并如急性排斥反应、血液透析、移植后再次手术、气道内曲霉大量定植、入住重症监护室（intensive care unit, ICU）、机械通气、体外膜肺氧合时，可使用伊曲康唑至少 3 个月、伏立康唑 50~150 d，或棘白菌素最多 120 d 进行

曲霉感染预防^[9,33]。(3) 肝移植: 再次移植、肾衰竭需透析、涉及胸腔或腹腔的再次手术是曲霉感染的高危因素, 可选择棘白菌素、伏立康唑或两性霉素 B 脂质体针对性预防治疗 14~21 d^[33]。如果存在假丝酵母定植, 建议持续使用 1~4 周氟康唑^[9]。(4) 肾移植: 由于曲霉感染发生率 < 5%, 指南没有一般预防方案推荐^[33]; 当术后 >24 h 使用血管活性胺、高剂量糖皮质激素、再次入住 ICU、>1 次细菌感染时, 需根据患者实际情况选择药物预防^[33]。若存在肠内引流、血管血栓形成、灌注后胰腺炎, 则有假丝酵母感染可能, 可选择氟康唑, 而在非白假丝酵母菌种流行率较高的医疗中心首选其他敏感药物^[1]。(5) 胰腺移植: 与肾移植受者有相同的假丝酵母感染高危因素和预防建议, 高危因素需注意还有肾脏替代治疗的情况^[1]; 如出现急性排斥反应、初期移植物功能障碍、再次剖腹手术、CMV 感染、肾脏替代治疗需警惕曲霉感染, 预防推荐氟康唑^[33]。

3 SOT 受者 IFD 的治疗策略

3.1 侵袭性假丝酵母病

假丝酵母感染通常发生在移植术后 3 个月内^[35], 是肝移植术后 IFD 最常见的致病菌之一^[36]。在侵袭性假丝酵母病治疗方面, 美国感染病学会指南推荐棘白菌素类药物作为一线用药; 但对于累及中枢神经系统者, 该指南推荐两性霉素 B 脂质体 5 mg/(kg·d) 作为一线治疗方案, 可联合氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d)^[37]。对于 SOT 受者, 不同类型或不同部位侵袭性假丝酵母病的治疗有所不同, 具体治疗方法如下。

肾移植受者建议使用棘白菌素类如卡泊芬净与米卡芬净治疗至少 2 周, 具体剂量和疗程根据病情而定^[1]; 对可疑三唑类和棘白菌素类耐药的侵袭性假丝酵母病患者, 可使用两性霉素 B 脂质体 3~5 mg/(kg·d), 而中性粒细胞减少或粒细胞缺乏的 SOT 受者, 一旦出现侵袭性假丝酵母病, 需使用棘白菌素类或两性霉素 B 脂质体治疗^[9]; 肝移植受者的治疗同肾移植受者, 或使用氟康唑 100~400 mg/d^[1,9]。肺移植受者可选择两性霉素 B 脱氧胆酸盐、两性霉素 B 脂质体、卡泊芬净或米卡芬净^[9,29]。心脏移植合并血管内装置者首选两性霉素 B 脂质体 3~5 mg/(kg·d), 替代方案可选择卡泊芬净或米卡芬净 150 mg/d^[1]。

3.2 侵袭性曲霉病

侵袭性曲霉病可累及几乎所有 SOT 受者。在一

项回顾性病例对照研究中, 侵袭性曲霉病是肾移植受者中最常见的 IFD^[38]。曲霉也是肺移植受者中最常见的真菌感染来源之一^[39], 肺移植受者发生侵袭性曲霉病的独立危险因素包括 CMV 感染、既往真菌定植和单肺移植^[40]。根据美国感染病学会及欧洲临床微生物与感染病学会指南, 伏立康唑为治疗 SOT 受者侵袭性曲霉病的一线药物^[32,41], 出现三唑类预防后突破、DDI、三唑类耐药或不耐受等情况下, 推荐两性霉素 B 脂质体 3 mg/(kg·d); 其他二线或替代方案包括艾沙康唑 (200 mg 每日 3 次) 或泊沙康唑 300 mg (首日 2 次, 后每日 1 次), 典型疗程通常为 12 周, 可能因疾病进展、临床疗效和潜在的免疫抑制等原因延长^[42]; 对于伏立康唑耐药、DDI 较大、新生儿患者建议首选两性霉素 B 脂质体^[32,41], 疗程通常为 12 周。口服或静脉滴注艾沙康唑同样被推荐用于侵袭性曲霉病治疗^[31]。此外, 《耐唑类烟曲霉感染管理国际专家共识》推荐对耐唑类烟曲霉导致的侵袭性肺曲霉病、中枢神经系统曲霉感染以及慢性肺曲霉病患者使用两性霉素 B 脂质体^[43]。

3.3 隐球菌病

隐球菌病可发生于所有 SOT 受者。据估计, 约 2.8% 的 SOT 受者会发生隐球菌感染, 中位发生时间为移植术后 16~21 个月^[37,44]。在一项对肾移植受者进行的研究中, 隐球菌脑膜炎病例的症状包括头痛、局灶性神经系统体征、发热和呕吐^[45]。中枢神经系统隐球菌病对抗真菌药物的脑组织浓度的要求更高。中日友好医院孔旭东等^[24]指出, 两性霉素 B 脂质体在脑组织中的浓度显著高于两性霉素 B 其他制剂, 输液反应与肾毒性也更小。对预肺移植受者, 《中国肺移植受者侵袭性真菌病临床诊疗规范》指出, 无论是否存在临床症状, 一旦考虑隐球菌感染, 均需启动治疗^[29]。在人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者隐球菌脑膜炎的治疗中, 诱导期首选两性霉素 B 联合氟胞嘧啶治疗 2 周^[46], 并将嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法推迟至少 4 周^[47]。目前 SOT 受者开展的抗真菌药物治疗隐球菌病的随机对照试验有限, 有待进一步的探索^[48]。

美国器官移植学会感染分会指南推荐, SOT 受者若出现隐球菌感染引起的中枢神经系统感染、播散性疾病、中重度肺病, 诱导期首选两性霉素 B 脂质体 3~4 mg/(kg·d) 或两性霉素 B 脂质体联合氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d), 持续 2 周; 替代方案为两性霉

素 B 脂质体 3~4 mg/(kg·d) 或两性霉素 B 脂质体 5 mg/(kg·d), 持续 4~6 周; 巩固期选择氟胞嘧啶 400~800 mg/d, 持续 8 周; 维持期氟胞嘧啶 200~400 mg/d, 持续 6~12 个月^[49]; 对于重症肺隐球菌肺炎或三唑类耐药或不耐受的患者, 其推荐同中枢神经系统感染的治疗方案; 对于无症状或轻症患者, 推荐使用氟康唑 400 mg/d, 持续 6~12 个月^[49]。

3.4 毛霉病

随着抗真菌预防治疗广泛应用于临床, IFD 的流行病学变迁, 毛霉病发生率逐年升高^[50]。印度的一篇综述表明, 在新型冠状病毒疫情暴发期间, 肾移植受者比从前更早罹患毛霉病^[51]。一项荟萃分析发现多项研究中肺毛霉病的病死率相似, 为 57.1%^[52]。毛霉病的治疗包括手术和药物治疗。两性霉素 B 脂质体是毛霉病的一线治疗药物, 此外, 泊沙康唑及艾沙康唑具有抗毛霉活性。

《中国肺移植受者侵袭性真菌病临床诊疗规范(2021)》推荐发生毛霉病的肺移植受者应起始足剂量使用两性霉素 B 脂质体, 起始 5 mg/(kg·d), 甚至可高达 10 mg/(kg·d), 不推荐小剂量起始, 逐渐增加剂量的方案。难治性或危重症毛霉病初始治疗可以联合两种或以上抗真菌药物, 但其协同效应和不良反应尚需临床进一步评估^[29]。

3.5 耶氏肺孢子菌肺炎

耶氏肺孢子菌易感染免疫力低下的 SOT 或造血干细胞移植受者^[53]。由于耶氏肺孢子菌可通过空气传播, SOT 术后 6 个月内是耶氏肺孢子菌肺炎(*pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP) 的高发期^[54]。

肺移植受者是 PJP 的高风险人群, 需及时启动 PJP 特异性治疗^[29], 首选药物为甲氧苄啶-磺胺甲噁唑; 对于磺胺不耐受者, 建议静脉滴注喷他脒; 轻-中症 PJP 患者可口服阿托伐醌; 使用伯氨喹联合克林霉素进行治疗时, 需注意长期使用克林霉素可增加艰难梭菌感染; 若通过乙胺嘧啶联用磺胺嘧啶治疗, 可口服叶酸(10 mg/d, 每日 1 次)以减少毒性; 大环内酯类联合甲氧苄啶-磺胺甲噁唑使用时可能发挥协同作用; 卡泊芬净建议与甲氧苄啶-磺胺甲噁唑联合使用, 但仅有动物模型试验证据; 三甲曲沙根据身高或体质量确定剂量进行静脉滴注, 疗程中患者需补充叶酸。针对低氧受者可选用糖皮质激素类药物(如甲泼尼龙)^[29]。PJP 标准药物治疗疗程为 3 周, 轻症感染疗程至少 2 周, 若临床症状无明显改善, 治疗应至

少持续 3 周^[55]。

肾移植并发 PJP 的发生率为 5%~15%^[53], 但因医疗水平各异, 病死率差异较大, 为 3.7%~50.0%^[55-60], 对于肾移植术后并发 PJP 的患者, 有报道在甲氧苄啶-磺胺甲噁唑治疗的基础上加用卡泊芬净具有一定的疗效^[54]。

4 结 语

综上所述, 对于 SOT 受者这一类特殊人群, 尤其需要考虑在免疫抑制药使用的情况下, DDI 及肝肾损害的情况。因此, 临床使用抗真菌药物时需要监测血药浓度以及患者的各项生理、生化指标, 及时调整用药。SOT 术后, 应对受者进行一般预防, 预防环境中病原体感染。在出现特定预防指征后, 则应使用相应抗真菌药物进行靶向预防。此外, 尽管预防治疗在一定程度上降低了 IFD 的发生率, 但仍有部分患者会发生突破性 IFD, 有研究显示, 接受伏立康唑、泊沙康唑或伊曲康唑预防的患者中突破性侵袭性曲霉病的发生率为 2%~11%, 接受两性霉素 B 脂质体预防的患者中突破性侵袭性曲霉病的发生率为 1.1%~7.5%^[42]。有学者认为出现突破性 IFD 时应选择两性霉素 B 脂质体作为基础的治疗方案^[61-62]。目前 SOT 受者抗真菌治疗相关研究仍显不足, 尚需进一步开展更多的随机对照临床试验, 助力 SOT 受者 IFD 的临床管理。

参考文献:

- [1] ASLAM S, ROTSTEIN C, AST Infectious Disease Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13623. DOI: 10.1111/ctr.13623.
- [2] HOSSEINI-MOGHADDAM SM, OUÉDRAOGO A, NAYLOR KL, et al. Incidence and outcomes of invasive fungal infection among solid organ transplant recipients: a population-based cohort study[J]. Transpl Infect Dis, 2020, 22(2): e13250. DOI: 10.1111/tid.13250.
- [3] 蒋进发, 魏思东, 张宇, 等. 肝脏移植术后侵袭性真菌感染的临床特点分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014(8): 1998-2000. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-135058. JIANG JF, WEI SD, ZHANG Y, et al. The clinical characteristics of invasive fungal infections after liver transplantation[J]. Chin J Nosocomiol, 2014(8): 1998-2000. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-135058.
- [4] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移

- 植学分会. 中国实体器官移植手术部位感染管理专家共识 (2022 版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(3): 164-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.03.002.
- Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Chinese experts consensus on the management of surgical site infection in solid organ transplantation (2022 edition)[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2022, 15(3): 164-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.03.002.
- [5] 邓斐文. 实体器官移植术后真菌感染的防治[J]. 器官移植, 2022, 13(4): 488-454. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.04.006.
- DENG FW. Prevention and treatment of fungal infection after solid organ transplantation[J]. Organ Transplant, 2022, 13(4): 488-454. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.04.006.
- [6] 彭英楠, 边志磊, 曹伟杰, 等. 泊沙康唑与伏立康唑预防异基因造血干细胞移植后侵袭性真菌感染的疗效和安全性[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(6): 742-746. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.06.015.
- PENG YN, BIAN ZL, CAO WJ, et al. Efficacy and safety study of posaconazole and voriconazole for the prevention of invasive fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Pract Med, 2023, 39(6): 742-746. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.06.015.
- [7] 孙浩, 杨振宇, 肇丽梅. 环孢素血药浓度异常患者的处置及分析[J]. 医药导报, 2021, 40(8): 1120-1123. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.08.025.
- SUN H, YANG ZY, ZHAO LM. Treatment and analysis of a case of abnormal blood concentration of cyclosporine[J]. Herald Med, 2021, 40(8): 1120-1123. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.08.025.
- [8] 王超, 呼自顺, 张弋, 等. 伏立康唑对肾移植受者他克莫司药代动力学影响的研究[J]. 中华器官移植杂志, 2019, 40(10): 615-619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.10.008.
- WANG C, HU ZS, ZHANG Y, et al. Effects of voriconazole on pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplantation recipients[J]. Chin J Organ Transplant, 2019, 40(10): 615-619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.10.008.
- [9] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范 (2019 版) [J]. 器官移植, 2019, 10(3): 227-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.002.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical diagnosis and treatment of invasive fungal disease in organ transplant recipients (2019 edition)[J]. Organ transplant, 2019, 10(3): 227-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.002.
- [10] 苏丹, 陈露, 张蕾, 等. 环孢素与唑类抗真菌药物相互作用的研究进展[J]. 广西医学, 2020, 42(5): 622-624. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.05.24.
- SU D, CHEN L, ZHANG L, et al. Research progress in the interactions between cyclosporine and azole antifungal drugs[J]. Guangxi Med J, 2020, 42(5): 622-624. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.05.24.
- [11] EMOTO C, VINKS AA, FUKUDA T. Risk assessment of drug-drug interactions of calcineurin inhibitors affecting sirolimus pharmacokinetics in renal transplant patients[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(5): 607-613. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000314.
- [12] VANHOVE T, BOUWSMA H, HILBRANDS L, et al. Determinants of the magnitude of interaction between tacrolimus and voriconazole/posaconazole in solid organ recipients[J]. Am J Transplant, 2017, 17(9): 2372-2380. DOI: 10.1111/ajt.14232.
- [13] ZHU LE, HUANG HP, CAI YP, et al. Effect of posaconazole on the concentration of intravenous and oral cyclosporine in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(10): 1677-1685. DOI: 10.1007/s00228-022-03378-z.
- [14] 中国研究型医院学会肝病专业委员会重症肝病学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2): 159-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220130-00053.
- Severe Liver Disease Group of the Liver Disease Professional Committee of the Chinese Research Hospital Association, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group of Hepatology Branch of Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of invasive fungal infection in patients with severe liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(2): 159-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220130-00053.
- [15] ROBINSON DH, HUGHES CFM, GRIGG A. Optimal oral cyclosporin dosing with concomitant posaconazole post allogeneic stem cell transplantation[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(10): 2448-2452. DOI: 10.1080/10428194.2020.1768381.
- [16] BOSE P, MCCUE D, WURSTER S, et al. Isavuconazole as primary antifungal prophylaxis in patients with acute

- myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: an open-label, prospective, phase 2 study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(10): 1755-1763. DOI: 10.1093/cid/ciaa358.
- [17] 陈欣, 林韧. 艾沙康唑临床应用专家共识 (2023 版) [J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5): 295-302. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.05.001.
- CHEN X, LIN R. Expert consensus on the clinical use of isavuconazole(2023 edition)[J]. *J Clin Hematol*, 2023, 36(5): 295-302. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.05.001.
- [18] SZYMAŃSKI M, CHMIELEWSKA S, CZYŻEWSKA U, et al. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 876-894. DOI: 10.1080/14756366.2022.2050224.
- [19] CHEN SC, SLAVIN MA, SORRELL TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison[J]. *Drugs*, 2011, 71(1): 11-41. DOI: 10.2165/11585270-000000000-00000.
- [20] MENNA P, SALVATORELLI E, DEL PRINCIPE MI, et al. Choosing antifungals for the midostaurin-treated patient: does CYP3A4 outweigh recommendations? a brief insight from real life[J]. *Chemotherapy*, 2021, 66(1/2): 47-52. DOI: 10.1159/000513989.
- [21] CAVASSIN FB, BAÚ-CARNEIRO JL, VILAS-BOAS RR, et al. Sixty years of amphotericin B: an overview of the main antifungal agent used to treat invasive fungal infections[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(1): 115-147. DOI: 10.1007/s40121-020-00382-7.
- [22] GÓMEZ-LÓPEZ A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(11): 1481-1487. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.037.
- [23] NIVOIX Y, LEDOUX MP, HERBRECHT R. Antifungal therapy: new and evolving therapies[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(1): 158-174. DOI: 10.1055/s-0039-3400291.
- [24] 孔旭东, 王晓星, 陈玥, 等. 两性霉素 B 不同制剂的药学特性和临床应用 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(7): 7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.002.
- KONG XD, WANG XX, CHEN Y, et al. Pharmaceutical properties and clinical applications of different formulations of amphotericin B[J]. *Clin Med J*, 2022, 20(7): 7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.002.
- [25] 梁官钊, 刘维达. 2019 年欧洲毛霉病诊疗指南解读[J]. *中国真菌学杂志*, 2021, 16(2): 116-120.
- LIANG GZ, LIU WD. Interpretation of european mucormycosis diagnosis and treatment guidelines in 2019[J]. *Chin J Mycol*, 2021, 16(2): 116-120.
- [26] Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV [M]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [27] KOEHLER P, BASSETTI M, CHAKRABARTI A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(6): e149-e162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
- [28] 王吉耀, 葛均波, 邹和建. 实用内科学 (上册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [29] 中华医学会器官移植学分会肺移植学组. 中国肺移植受者侵袭性真菌病临床诊疗规范[J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42(12): 705-711. DOI: 10.3760/cma.j.issn.421203-20210914-00230.
- Lung Transplantation Group of Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Clinical diagnosis and treatment of invasive fungal mycosis in Chinese lung transplant recipients[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2021, 42(12): 705-711. DOI: 10.3760/cma.j.issn.421203-20210914-00230.
- [30] RUIZ-CAMPS I, AGUADO JM, ALMIRANTE B, et al. Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(Suppl 2): 1-24. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03477.x.
- [31] HUSAIN S, CAMARGO JF. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13544. DOI: 10.1111/ctr.13544.
- [32] 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. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
- [33] KRIEGL L, BOYER J, EGGER M, et al. Antifungal stewardship in solid organ transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2022, 24(5): e13855. DOI: 10.1111/tid.13855.
- [34] GAVALDÀ J, MEIJE Y, FORTÚN J, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(Suppl 7): 27-48. DOI: 10.1111/1469-0691.12660.
- [35] KENNEDY CC, PENNINGTON KM, BEAM E, et al.

- Fungal infection in lung transplantation[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(3): 471-482. DOI: 10.1055/s-0041-1729173.
- [36] BARROS N, ROSENBLATT RE, PHIPPS MM, et al. Invasive fungal infections in liver diseases[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(9): e0216. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000216.
- [37] 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): e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [38] SEOK H, HUH K, CHO SY, et al. Invasive fungal diseases in kidney transplant recipients: risk factors for mortality[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1824. DOI: 10.3390/jcm9061824.
- [39] ESCAMILLA JE, JANUARY SE, VAZQUEZ GUILLAMET R. Diagnosis and treatment of fungal infections in lung transplant recipients[J]. *Pathogens*, 2023, 12(5): 694. DOI: 10.3390/pathogens12050694.
- [40] PHOOMPOUNG P, VILLALOBOS APC, JAIN S, et al. Risk factors of invasive fungal infections in lung transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(2): 255-262. DOI: 10.1016/j.healun.2021.09.014.
- [41] WARRIS A, LEHRNBECHER T, ROILIDES E, et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(9): 1096-1113. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.05.019.
- [42] DOUGLAS AP, SMIBERT OC, BAJEL A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021[J]. *Intern Med J*, 2021, 51(Suppl 7): 143-176. DOI: 10.1111/imj.15591.
- [43] VERWEIJ PE, ANANDA-RAJAH M, ANDES D, et al. International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant aspergillus fumigatus[J]. *Drug Resist Updat*, 2015, 21/22: 30-40. DOI: 10.1016/j.drup.2015.08.001.
- [44] 王会伟, 蔡良奇, 李航, 等. 1982 至 2020 年中国肾移植受者合并隐球菌病的系统分析[J]. *菌物学报*, 2021, 40(4): 707-720. DOI: 10.13346/j.mycosystema.200372. WANG HW, CAI LQ, LI H, et al. Systematic analysis of secondary and complicated cryptococcosis in renal transplant recipients in China(1982-2020)[J]. *Mycosystema*, 2021, 40(4): 707-720. DOI: 10.13346/j.mycosystema.200372.
- [45] TARDIEU L, DIVARD G, LORTHOLARY O, et al. Cryptococcal meningitis in kidney transplant recipients: a two-decade cohort study in France[J]. *Pathogens*, 2022, 11(6): 699. DOI: 10.3390/pathogens11060699.
- [46] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(11): 1182-1201. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.11.02. HIV/AIDS Hepatitis C Group of Infectious Diseases Branch of Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2021 edition)[J]. *Chin J AIDS STD*, 2021, 27(11): 1182-1201. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.11.02.
- [47] RYOM L, COTTER A, DE MIGUEL R, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0[J]. *HIV Med*, 2020, 21(10): 617-624. DOI: 10.1111/hiv.12878.
- [48] GRAS J, TAMZALI Y, DENIS B, et al. Cryptococcus neoformans meningitis in kidney transplant recipients: a diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Med Mycol Case Rep*, 2021, 32: 84-87. DOI: 10.1016/j.mmcr.2021.04.005.
- [49] BADDLEY JW, FORREST GN, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation-guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13543. DOI: 10.1111/ctr.13543.
- [50] TOGANO T, SUZUKI Y, NAKAMURA F, et al. Epidemiology of visceral mycoses in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome: analyzing the national autopsy database in Japan[J]. *Med Mycol*, 2021, 59(1): 50-57. DOI: 10.1093/mmy/myaa029.
- [51] SHARMA M, RUDRAMURTHY SM, CHAKRABARTI A. Epidemiology of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients: an indian perspective[J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2022, 16(4): 179-187. DOI: 10.1007/s12281-022-00446-w.
- [52] MUTHU V, AGARWAL R, DHOORIA S, et al. Has the mortality from pulmonary mucormycosis changed over time? a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(4): 538-549. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.035.
- [53] 何绍平, 叶远馨, 王曼晋, 等. 肾移植并发肺孢子菌肺炎 82 例临床特征分析[J]. *华西医学*, 2021, 36(3): 374-378. DOI: 10.7507/1002-0179.202010076. HE SP, YE YX, WANG MJ, et al. Clinical features of 82

- renal transplant recipients complicated with pneumocystis carinii pneumonia[J]. West China Med J, 2021, 36(3): 374-378. DOI: 10.7507/1002-0179.202010076.
- [54] 张春燕, 弓震琼. 肾移植术后致耶氏肺孢子菌肺炎患者抗感染治疗的分析与监护[J]. 药学实践杂志, 2022, 40(5): 477-480. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202108037.
- ZHANG CY, GONG ZQ. Pharmaceutical care in a case of patient with pneumocystis jirovecii pneumonia after renal transplantation[J]. J Pharm Serv, 2022, 40(5): 477-480. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202108037.
- [55] MASCHMEYER G, HELWEG-LARSEN J, PAGANO L, et al. ECIL guidelines for treatment of pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(9): 2405-2413. DOI: 10.1093/jac/dkw158.
- [56] DE BOER MG, DE FIJTER JW, KROON FP. Outbreaks and clustering of pneumocystis pneumonia in kidney transplant recipients: a systematic review[J]. Med Mycol, 2011, 49(7): 673-680. DOI: 10.3109/13693786.2011.571294.
- [57] RADISIC M, LATTES R, CHAPMAN JF, et al. Risk factors for pneumocystis carinii pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study[J]. Transpl Infect Dis, 2003, 5(2): 84-93. DOI: 10.1034/j.1399-3062.2003.00018.x.
- [58] PAN J, FU Y, CAO Y, et al. Single-center retrospective analysis of prophylaxis and treatment of pneumocystis carinii pneumonia in patients with renal dysfunction after renal transplantation[J]. Ann Transplant, 2020, 25:e925126. DOI: 10.12659/AOT.925126.
- [59] 刘永光, 郭颖, 李民, 等. 肾移植后并发卡氏肺孢子虫肺炎 36 例资料回顾[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(53): 10063-10066. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2010.53.044.
- LIU YG, GUO Y, LI M, et al. Pneumocystis carinii pneumonia following renal transplantation a retrospective study of 36 cases[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2010, 14(53): 10063-10066. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2010.53.044.
- [60] 沈泽, 田洋洋, 周政, 等. 肾移植受者耶氏肺孢子菌肺炎的临床及流行病学特征分析[J]. 器官移植, 2023, 14(4): 570-577. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.04.014.
- SHEN Z, TIAN YY, ZHOU Z, et al. Clinical and epidemiological features analysis of pneumocystis jirovecii pneumonia in kidney transplant recipients[J]. Organ Transplant, 2023, 14(4): 570-577. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.04.014.
- [61] NOVAK AR, BRADLEY ME, KISER TH, et al. Azole-resistant aspergillus and echinocandin-resistant candida - what are the treatment options?[J]. Curr Fungal Infect Rep, 2020, 14(2): 141-152. DOI: 10.1007/s12281-020-00379-2.
- [62] 孔旭东, 李少强, 陈玥, 等. 两性霉素 B 脂质体的药学特点和临床应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 6-11.
- KONG XD, LI SQ, CHEN Y, et al. Pharmaceutical characteristics and clinical applications of liposomal amphotericin B[J]. Clin Med J, 2023, 21(11): 6-11.

(收稿日期: 2023-10-07)

(本文编辑: 林佳美 邬加佳)

《器官移植》杂志稿约

《器官移植》杂志是由中华人民共和国教育部主管，中山大学主办，中山大学附属第三医院承办的国内外公开发行的全国性器官移植专业学术期刊。本刊以从事移植及相关临床专业的医护人员（移植外科、移植内科、麻醉及重症医学专科等）和移植相关基础专业的研究者和医学生为读者对象。本刊宗旨：宣传党和国家的卫生工作方针政策，报道国内外器官移植领域最新科研成果和临床诊疗经验，促进国内外器官移植学术交流，坚持尊重科学、实事求是和百家争鸣的方针。

一、栏目

设有述评、指南与共识、诊疗规范、专家论坛、学术盘点、移植前沿、论著（实验研究、临床研究）、捐献之窗、移植伦理、综述、学术动态等栏目。

二、投稿要求和注意事项

1. 投稿 本刊已启用远程稿件处理系统

（<http://www.organtranspl.com>）。上传的文稿必须是 Word 文档，图片建议采用 JPG 格式，像素不低于 300 DPI，单张图片文件大小不小于 500 kb。

2. 文稿要求 来稿应具有创新性、科学性、实用性，论点鲜明，资料真实，文字精炼、流畅，层次清楚，重点突出，数据准确，书写工整，用词规范。述评、论著、综述等一般不超过 5 000 字（包括摘要、图、表和参考文献）。

3. 文稿格式 电子版稿件请以 Word 格式提交（中文用小 4 号宋体，英文用 Times New Roman 字体，1.5 倍行距，以便修改），特殊文种、上下角标、需排斜体等情况均应注明；大小写、拉丁文、希腊文应明确。除英文外，其他外文请注明文种。文稿完成后须仔细校对全文，认真复核药名、剂量、数据。

4. 来稿须附单位介绍信 来稿需经作者单位主管学术机构审核，并附单位推荐信注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项，并加盖单位公章。如涉及保密问题，需附有关部门审查同意发表的证明。

5. “快速通道”发表 本刊为创新性成果或者国际、国内首报论文开辟“快速通道”，在尽可能短的时间内发表。凡要求以“快速通道”发表的论文，作者应提供关于论文的创新性书面说明（并附加两份不同单位的专家审议单）和查新报告，以说明该项成果的学术价值。符合标准可快速审核，随时刊用。

6. 基金项目 论文所涉及的课题如为国家或省部级以上基金或攻关项目，请在论文首页脚注处注明，如“基金项目：国家自然科学基金（81871257）”，并附基金项目批文复印件。

7. 稿件处理 来稿一律文责自负，依照《中华人民共和国著作权法》有关规定，本刊可对来稿作文字修改、删节，凡有涉及原意的修改，则提请作者考虑。在接到本刊回执后 3 个月未接到稿件处理书，表明该稿仍在审阅中。作者如欲投他刊，请先与本刊编辑部联系，切勿一稿两投。对不用稿件本刊将专函通知作者，原稿一般不退，请自留底稿。一旦发现一稿两投，将立即退稿，并在本刊刊登该文系重复发表的声明，3 年内拒绝该文第一作者的任何来稿。修改稿逾期 2 个月未修回，视作自动撤稿。

8. 论文专有使用权 来稿一经确认刊登，由作者亲笔签署论文专有使用授权书，专有使用权即归《器官移植》杂志。《器官移植》杂志有权以电子期刊、光盘版等其它方式出版刊登论文，转载本刊论文需征得编辑部同意并办理相关手续。

9. 相关费用 稿件确认刊载后需酌付审稿费，有彩图者需另付彩图印制工本费。稿件刊登后按国家规定酌付稿酬（已含其它形式出版稿酬），赠当期杂志 2 册。

10. 信息反馈 敬请各位作者配合本刊工作，如在本刊发表的论文荣获省、部级和全国科技成果奖，请及时将获奖论文证书复印件寄至编辑部。

11. 联系方式 地址：广州市天河区天河路 600 号中山大学附属第三医院《器官移植》编辑部（邮政编码：510630），电话及传真：+86（0）20-38736410，Email：organtranspl@163.com，网址：www.organtranspl.com。

三、撰稿要求

1. 文题 文稿题目力求简明、醒目，能准确反映文章的主题。中文文题宜控制在 20 个汉字以内，英文文题不宜超过 10 个实词，中、英文文题含义应一致。一般不用标点符号，尽量不用缩略语。

2. 作者署名 作者姓名在文题下按序排列，排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定，在编排过程中不应再作变动，确需改动时必须出示单位证明和所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。作者应是：（1）参与选题和设计、参与资料的分析 and 解释者；（2）起

草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者；

(3) 能对编辑部的修改意见进行核修，在学术界进行答辩，并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。集体署名的文章必须明确通信作者，通信作者的姓名、工作单位和邮政编码脚注于论文题名页；整理者姓名列于文末；协作组成员在文后、参考文献前一一列出；仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者，仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者；其他对该研究有贡献者可列入致谢部分。作者中如有外籍作者，应附其亲笔签名同意在该刊发表的函件。若病例资料或完成实验的单位来源于国外，应出具对方同意该作者以第一作者的身份、以中文在国内发表的书面函件，并说明对作者署名及顺序无争议。

3. 摘要 原创性论文需附中、英文摘要，摘要必须包括目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results, 列出主要数据)、结论 (Conclusions) 四部分。不列图、表，不引用文献，不加评论和解释。中文摘要 (250~400字) 应准确、精炼，并可独立成文，具有自明性；英文摘要则要求具体些 (400个实词左右)，应包括文题、全部作者姓名 (汉语拼音)、单位名称 (具体到科室)、单位所在城市名 (或地名)、邮政编码及国家名称。作者不属同一单位时，在第一作者姓名右上角加“*”，同时在单位名称首字母左上角加“*”。如第一作者已调离原单位或第一作者属该单位的进修生、研究生，单位名称后括号内加注第一作者现所在单位名称及邮政编码。

4. 关键词 在摘要之后应标引5~8个关键词，应尽量使用最新版美国国立医学图书馆《Index Medicus》中所列的词，且必须用全称；中文译名可参照中国医学科学院医学信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》；中医药关键词应从中国中医研究院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。如果最新版 MeSH 中尚无相应的词，处理办法有：(1) 可选用直接相关的几个主题词进行组配；(2) 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词；(3) 必要时，可采用常用的自由词并列于最后。关键词中的缩写词应按 MeSH 还原为全称。每个英文关键词第1个字母大写，各词汇之间用分号隔开。

5. 医学名词 应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词，可选用最新版《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。中、西药名以最新版本的《中华人民共和国药典》《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写) 为准。英文药物名称则采用国际非专利药

名，不用商品名；在必须使用商品名的情况下，应先给出其通用名称，括号内给出商品名。

6. 计量单位 执行 GB3100~3102—1993《量和单位》中有量、单位和符号的规定及其书写规则，具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》。

7. 数字 执行 GB/T 15835—2011《出版物上数字用法》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。小数点前或后超过3位数字时，每3位数字一组组间空1/4个汉字空位，如：“1, 208.567, 3”应写成“1 208.567 3”，但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差，前1个数字的百分符号不能省略，如5%~95%不要写成5~95%。附带尺寸单位的数值相乘，按下列方式书写：5 cm×4 cm×3 cm，而不写成5×4×3 cm³。应用离心机时给出离心力数值，例如：以12 000×g离心20 min。

8. 图表 分别按其在文中出现的先后顺序连续编码，并按先见文后见表(图)的原则排列。每幅表(图)均应冠有中英文表(图)题，说明性的文字应置于表(图)下方的注释中，并在注释中标明表(图)中所使用的全部非公知公用的缩写。本刊采用三线表(顶线、表头线、底线)。要求同一指标的数据有效位数一致，一般按标准差的1/3确定有效位数。图的大小以9 cm×6 cm为宜，要求有良好的清晰度和对比度，图上请标上需标注的符号(包括箭头)，线条图亦请尽量予扫描处理或用计算机制图。如刊用人像，应征得本人的书面同意，或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记，病理照片要注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者，应注明出处。电子版图片建议采用JPG格式。

9. 统计学处理 应写明所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验)和统计量的具体值(如 $t=3.45$)，并尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.02$)；当涉及到总体参数时，在给出显著性检验结果的同时，再给出95%可信区间。对于服从偏态分布的定量资料，应采用中位数(下四分位数，上四分位数)方式表达。对于定量资料和定性资料，应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的，选用合适的统计分析方法，前者不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析，后者不应盲目套用 χ^2 检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合

程度的高低。对于多因素、多指标资料,要在单因素分析的基础上,尽可能应用多因素统计分析方法,以便对各因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时,分母不宜小于 20;要注意区分百分率与百分比,避免混淆。统计学符号按 GB/T 3358—2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写,一律用斜体。当 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差别。

10. 中、英文缩略语的规定 文稿应尽量少用缩略语,以避免影响阅读文章的流畅性。一篇文稿一般不宜使用超过 5 个缩略语,除本刊规定可直接使用的英文缩略语外,其他词应在文稿第 1 次出现英文缩略语时前面先写出中文及英文全称。英文缩略语不得拆开转行。中文缩略语则加注在中文全称后。

11. 致谢 置于正文后、参考文献前。用于对参与部分工作、提供技术性帮助、提供工作方便、给予指导但尚达不到作者资格者,以及提供资助的团体或个人表示感谢。文字力求简练,评价得当,并应征得被致谢者本人同意。

12. 医学伦理问题及知情同意 当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性、地区性或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件及受试对象或其亲属的知情同意书。

13. 参考文献 著录格式执行 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号角标标出,并将序号置于方括号中,排列于文末。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用,确需引用时,可在正文相应处注明。参考文献必须是亲自阅读过的文章,并尽量选取近 3 年内的文献。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。论著类文稿的参考文献必须超过 38 条,综述 40~50 条,并照下列格式按引用先后顺序列于文末。文献的作者不超过 3 位时,全部列出;超过 3 位时,只列出前 3 位,后而加“等”字或相应外文,除译者可加“译”外,不加“主编”或“编著”;不同作者姓名之间用逗号分开,不用“和”“and”等连词。中国人和外国人的姓名一律采用姓前名后,中国作者的汉语拼音按照 GB/T 16159—2012《汉语拼音正词法基本规则》的要求书写,名字不能缩写;外国人的名字采用首字母缩写形

式,缩写名后不加缩写点,名之间空 1/4 汉字空位。对于电子文献,题名后必须标注文献类型。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》。外文期刊名称用缩写以 Index Medicus 为准(可访问 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>);中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。

期刊文献著录格式:作者姓名.文题[J].刊名,出版时间,卷(期):起止页码.DOI.

举例:

- [1] 郑瑾,薛武军.肾移植新兴生物标志物之研究进展[J].器官移植,2023,14(2):194-200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.003. ZHENG J, XUE WJ. Research progress on emerging biomarkers in kidney transplantation[J]. Organ Transplant, 2023, 14(2): 194-200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.003.
- [2] MULDER MB, BUSSCHBACH JV, VAN HOEK B, et al. Health-related quality of life and fatigue in liver transplant recipients receiving tacrolimus versus sirolimus-based immunosuppression: results from a randomized trial[J]. Transplantation, 2023, 107(12): 2545-2553. DOI: 10.1097/TP.0000000000004619. 书籍和专著中析出文献的著录格式分别为:

(1) 主编者姓名.书名[M].版次(第 1 版略).出版地:出版社,出版年份:起止页码.(2) 章节作者姓名.章节题目[M]//主编者姓名.书名.版次.出版地:出版社,出版年份:起止页码.

举例:

- [1] 朱有华,石炳毅.肾脏移植手册[M].2版.北京:人民卫生出版社,2020:87-106.
- [2] European Committee on Organ Transplantation. 移植器官质量与安全指南(原书第 6 版)[M].张雷,译.北京:科学出版社,2019:653-671.

电子文献著录格式:主要责任者姓名.电子文献题名[文献类型/载体类型].发表或更新日期/引用日期(任选).电子文献的出版或可获得地址(电子文献地址用文字表述).

举例:

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药局综合司.关于印发新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)的通知[A/OL].[2023-01-06].<http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml>.