

恶性血液病合并毛霉菌感染的临床特征及预后分析

李佳阳, 徐玉洁, 黄俊霞, 贾宏伟, 张源, 周静静, 毛春霞, 王茜茜, 李田兰, 刘珊珊, 高燕, 冯献启*

青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年2月1日; 录用日期: 2026年2月25日; 发布日期: 2026年3月4日

摘要

目的: 探讨恶性血液病患者院内毛霉菌感染的临床特征及预后分析。方法: 回顾性分析2021年6月至2025年3月青岛大学附属医院收治确诊为恶性血液病合并毛霉菌感染的26例患者的临床资料。根据疗效分为好转组($n = 14$)和进展组($n = 12$), 分析其临床特征、治疗及预后。结果: 26例患者中, 发热24例, 咯血4例, 胸痛2例, 合并其他真菌或细菌感染患者20例(20/26)。原发病未缓解或复发状态、抗毛霉药物的延迟治疗及既往有真菌感染史的患者预后更差($P < 0.05$), 抗毛霉药物的联合治疗与单药治疗相比无明显影响($P > 0.05$); Kaplan-Meier法及Log-rank检验单因素生存分析显示, 抗毛霉药物治疗的启动时机表现出与患者生存率的显著相关性($P < 0.05$)。结论: 早期(≤ 5 d)启动以两性霉素B为基础的抢先治疗能改善患者生存率。本研究为小样本单中心研究, 且高达76.9%的合并感染率可能对预后判断产生混杂干扰, 相关结论仍需多中心大样本研究验证。

关键词

血液病, 毛霉菌感染, 危险因素, 两性霉素B

Analysis of Clinical Characteristics and Prognosis in Hematological Malignancies Complicated by Mucormycosis

Jiayang Li, Yujie Xu, Junxia Huang, Hongwei Jia, Yuan Zhang, Jingjing Zhou, Chunxia Mao, Qianqian Wang, Tianlan Li, Shanshan Liu, Yan Gao, Xianqi Feng*

Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 李佳阳, 徐玉洁, 黄俊霞, 贾宏伟, 张源, 周静静, 毛春霞, 王茜茜, 李田兰, 刘珊珊, 高燕, 冯献启. 恶性血液病合并毛霉菌感染的临床特征及预后分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 674-682.

DOI: 10.12677/acm.2026.163835

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics and prognostic factors of hospital-acquired mucormycosis in patients with hematological malignancies. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 26 patients diagnosed with hematological malignancies and concurrent mucormycosis at The Affiliated Hospital of Qingdao University between June 2021 and March 2025. Based on treatment outcome, patients were divided into an improvement group ($n = 14$) and a progression group ($n = 12$). Their clinical features, treatment regimens, and prognosis were analyzed. **Results:** Among the 26 patients, fever was present in 24 cases, hemoptysis in 4, and chest pain in 2. Co-infections with other fungi or bacteria were identified in 20 patients. A poorer prognosis was significantly associated with the primary disease being in a non-remission or relapsed state, delayed initiation of anti-mucorales therapy, and a prior history of fungal infection ($P < 0.05$). However, no significant difference in outcome was observed between combination therapy and monotherapy with anti-mucorales agents ($P > 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis with Log-rank test identified the timing of anti-mucorales treatment initiation as a critical factor affecting patient survival ($P < 0.05$). **Conclusion:** Early (≤ 5 days) amphotericin B-based therapy may improve survival. However, this single-center study had a small sample and a high co-infection rate (76.9%), which could confound the results. Thus, conclusions need validation in larger, multicenter trials.

Keywords

Hematologic Diseases, Mucormycosis, Risk Factors, Amphotericin B

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

侵袭性真菌病是指真菌入侵人体器官或血液，并在其中繁殖产生炎症反应并加重组织损伤，影响器官功能的疾病，通常为机会性感染，常常发生于免疫功能低下的人群，其中就包括血液肿瘤密集化疗后及移植后的病人[1]。临床实践中，经各类病原学检查发现真菌感染的比例并不高，其中经鉴定为毛霉菌感染则更为少见。本文回顾性分析我院血液科过去3年间收治26例恶性血液病合并毛霉菌感染病人的临床资料，并结合文献复习，探讨恶性血液病患者合并毛霉菌感染患者的临床特点及预后影响因素，以提高认识，优化临床诊治。

2. 材料和方法

2.1. 研究对象

收集2021年6月至2025年3月青岛大学附属医院确诊或临床诊断的26例恶性血液病合并毛霉菌感染的患者的病例资料。本研究已获得医院伦理委员会批准，批准文号：QYFY WZLL 30894。

2.2. 诊断标准

本研究依据《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗指南(第六次修订版)》进行诊

断评估,其中诊断时间节点以病原学检测结果确认为准。确诊标准需满足以下条件:当患者出现组织损伤(经病理学或影像学证实),通过穿刺或活检获取的组织标本经特殊染色证实存在真菌菌丝或孢子(非酵母样真菌);或在无菌部位获取的标本培养呈阳性,且临床表现或影像学检查支持感染存在;对于非无菌标本(如肺泡灌洗液),除序列数要求外,需由临床专家组(MDT)结合影像学特征及抗真菌治疗反应进行综合判定,以排除定植干扰。临床诊断则需同时符合宿主因素、临床表现及微生物学证据各1项标准。

2.3. 抗真菌治疗及疗效判断标准

本研究的诊疗方案严格遵循《血液病/恶性肿瘤病人侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则》的规范要求。在临床实践中,首先对患者实施经验性抗真菌干预,确诊后即刻开展针对毛霉菌的特异性治疗,主要采用两性霉素B及其脂质体制剂,对部分病例辅以泊沙康唑或艾沙康唑的口服联合用药方案,有手术条件的患者联合外科手术治疗。毛霉菌性败血症的观察期为抗真菌治疗后至少6周。临床疗效评估标准分为两组:好转组定义为治疗期间患者存活且真菌感染相关临床症状、体征及影像学表现完全缓解或部分改善;进展组则表现为毛霉菌感染症状加重、影像学病灶范围扩大或最终因感染死亡。研究采用电话随访与病历回顾相结合的方式收集数据,随访截止日期设定为2025年9月1日。

2.4. 统计学分析

运用SPSS 27.0统计软件处理数据,组间比较选用 χ^2 检验或Fisher精确检验法,生存分析采用Kaplan-Meier和Log-rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

本研究共纳入26例病例资料,性别分布显示男性15例,女性11例;中位年龄58(28~74)岁。疾病类型分布如下:急性髓系白血病11例,急性淋巴细胞白血病5例,骨髓增生异常综合征3例,急性混合细胞白血病1例,T淋巴细胞白血病1例;其他血液系统疾病包括多发性骨髓瘤3例,慢性粒单核细胞白血病1例,套细胞淋巴瘤1例。合并症方面,1例患者有肺结核病史,1例患者合并糖尿病。

3.2. 患者临床特征

26例病例中,24例有发热表现。其中,初始体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 的12例, $>39^{\circ}\text{C}$ 的8例。咳嗽、咳痰患者14例,咯血患者4例,鼻腔出血1例,鼻坏疽患者1例,以胸痛为首发症状的患者2例。单纯累及肺部14例,多部位累及6例,主要是肺部联合鼻或上颌的感染,根据感染部位不同有肺毛霉菌17例,鼻-眶-脑毛霉菌4例,播散性毛霉菌4例,皮肤型毛霉菌1例。通过血培养、痰培养、分泌物培养检测出合并其他真菌或细菌感染患者20例;其中6例合并耐碳青霉烯类的铜绿假单胞菌感染;2例合并耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯杆菌感染;4例合并嗜麦芽窄食单胞菌感染;患者3位血培养结果阳性,包括阴沟肠杆菌、蜡样芽胞杆菌、粪肠球菌、耳式葡萄球菌,其中1例患者皮肤分泌物培养中出现了金黄色表皮葡萄球菌。11例患者同时合并曲霉菌感染,1例患者合并白假丝酵母菌感染,1例患者同时感染了3种真菌,包括毛霉菌、曲霉菌、热带念珠菌。1例患者肺泡灌洗液结果示结核阳性。3例合并甲型流感病毒感染,1例合并新冠感染。

3.3. 原发病状态

复发、未缓解者12例,完全缓解患者9例,移植后复发患者1例,移植后患者2例,未评估患者2例。诊断时处于粒细胞缺乏患者17例,这17例粒细胞缺乏患者中,有12例患者感染前的粒细胞缺乏的持续时间 >10 d。

3.4. 相关辅助检查结果

胸部 CT 示 25 例患者有肺部炎症，其中 6 例患者具有典型的反晕征(图 1)，1 例患者表现为多发类圆形软组织密度影；所有患者都常规进行了真菌 G、曲霉菌 GM 试验，结果显示，2 例患者 2 项指标均为阳性，3 例仅 GM 试验呈阳性，另有 2 例仅 G 试验结果为阳性。

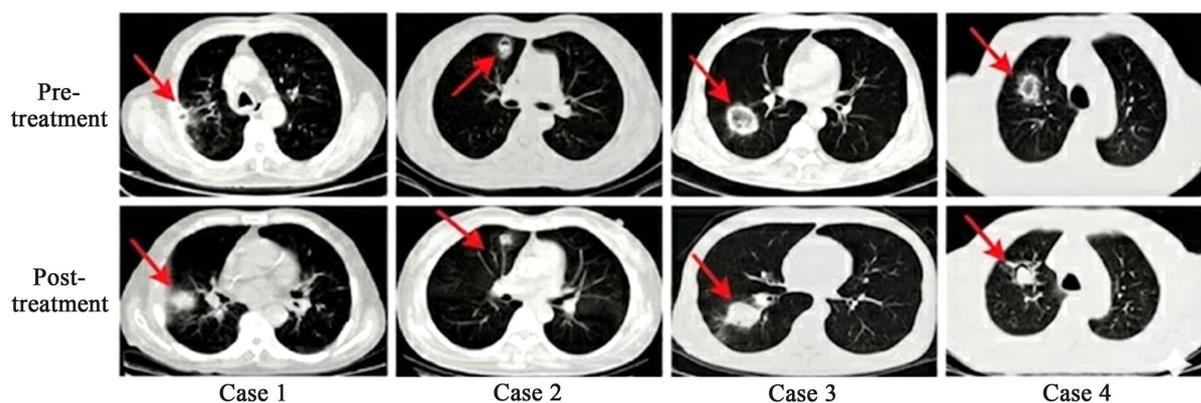


Figure 1. Representative chest CT images showing the reversed halo sign in selected patients before and after treatment
图 1. 代表性的胸部 CT 图像显示了部分患者治疗前后的反晕征。

3.5. 病原学检测或病理检查

1 例患者通过 CT 引导下肺部穿刺病理示毛霉菌病；1 例患者通过痰真菌培养证实毛霉菌感染；1 例患者通过鼻腔分泌物培养证实毛霉菌感染；有 8 例患者通过痰真菌荧光镜检证实毛霉菌感染(图 2)，其中 2 例患者多次留取痰标本后检测阳性。15 例患者通过对血液、肺泡灌洗液等宏基因组二代测序技术(mNGS)检测到序列数超过 50 的毛霉菌，其中包括四种类型：微小根毛霉(7 例)小孢根霉(6 例)、小克银汉霉(2 例)、米根霉(2 例)。



Figure 2. Diagnostic finding of mucormycosis on sputum fungal fluorescent staining: broad, non-septate hyphae with right-angle (90°) branching

图 2. 痰液真菌荧光染色诊断毛霉菌病的发现：宽阔、无隔膜的菌丝，呈直角(90°)分枝

3.6. 治疗及预后

26 例患者中, 25 例患者单纯药物治疗, 1 例患者药物联合外科手术治疗(图 3)。初始治疗药物为两性霉素 B 脂质体(5 mg/kg)、两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物(5 mg/kg), 两性霉素制剂可耐受患者的治疗中位时间为 14 (9~18) d, 临床症状结合影像学研判患者病情好转后建议患者转化为艾沙康唑、泊沙康唑单药序贯口服。治疗结果, 观察期内, 好转组患者 14 例, 进展组患者 12 例, 其中 3 例患者观察期内存活, 但影像学出现新发病灶或者原病灶扩大, 经多学科死亡病例讨论分析其中 9 例患者侵袭性真菌感染死亡。预计感染>5 d 启动治疗患者有 11 人, <5 d 启动治疗患者有 15 人。原发病未缓解或复发状态、抗毛霉药物的延迟治疗及既往有真菌感染史的患者预后更差($P < 0.05$) (表 1)。

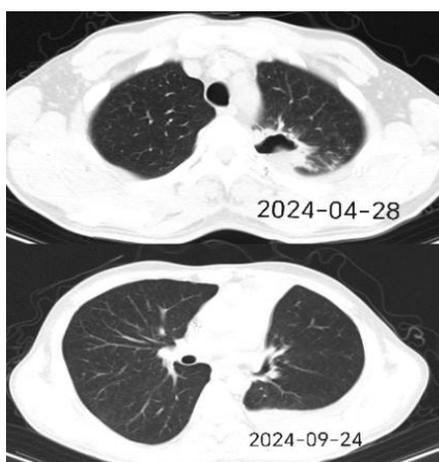


Figure 3. Comparison of preoperative and postoperative findings in a 28-year-old male patient
图 3. 28 岁男性患者术前术后检查结果比较

Table 1. Univariate analysis
表 1. 单因素分析

Risk Factors	The improvement group	The progression group	P
Uncontrolled underlying hematologic malignancy	4/24	10/24	0.036
History of prior fungal infection	4/26	10/26	0.008
Peak CRP level >20 times the upper limit of normal	10/26	11/26	0.330
Use of combination antifungal therapy	6/26	5/26	1
Neutropenia duration >10 days	4/26	8/26	0.113
Delay in initiating targeted therapy >5 days	2/26	9/26	0.004

3.7. 生存分析

本研究采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验对预后相关因素进行了单因素生存分析。结果显示, 抗毛霉药物治疗的启动时机表现出与患者生存率的显著相关性。早期治疗组的累积生存率显著优于延迟治疗组(Log-rank $P = 0.015$, 图 4)。具体而言, 早期治疗组(治疗启动 ≤ 5 d)的中位生存期未达到, 提示, 该组超过 50% 的患者在随访结束时依然存活; 相比之下, 延迟治疗组(治疗启动 > 5 d)的中位生存期仅为 61.0 d (95% CI: 32.9~89.1)。这一显著的生存获益表明, 在出现疑似症状或影像学征象(如反晕征)后 5 d 内

启动治疗可能改善预后。其他潜在预后因素结果显示,原发病状态及既往真菌感染史在两组间的生存曲线差异未达到统计学显著性水平(Log-rank $P > 0.05$)。考虑到本研究样本量($N = 26$)及观察到的死亡事件数($N = 9$)相对有限,这一结果可能与统计效能不足有关,尚不能完全排除上述因素在更大样本队列中具有临床预后价值的可能性。

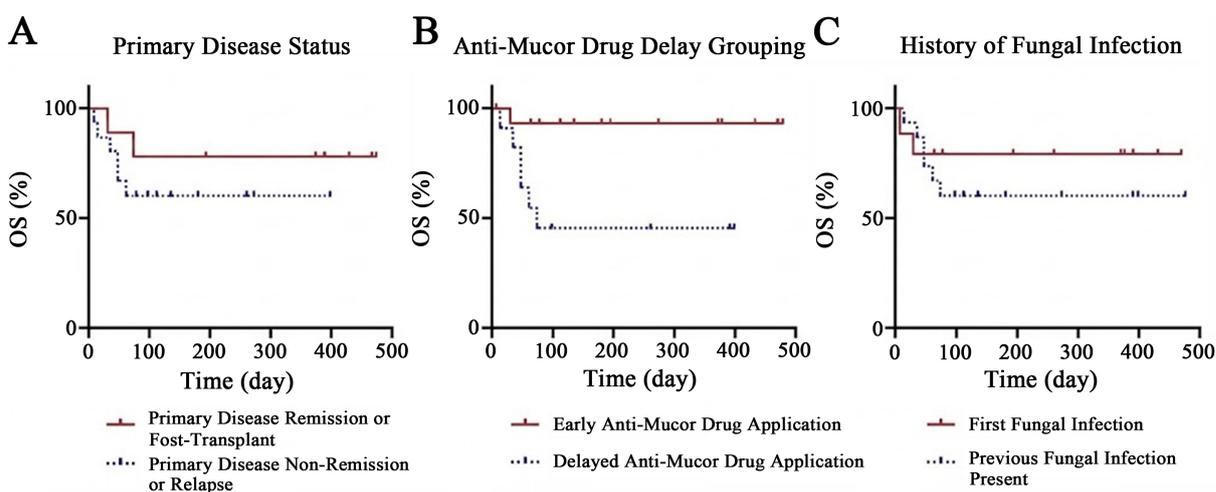


Figure 4. Overall survival analysis and stratification by key prognostic factors in patients with hematological malignancies and mucormycosis

图 4. 恶性血液病合并毛霉菌感染的关键预后因素与生存分析

4. 讨论

由于恶性血液病治疗强度的增加及广谱抗生素、糖皮质激素的长期应用,免疫受损患者的感染谱系在过去二十年中发生了显著偏移。随着针对曲霉有效的伏立康唑预防策略的广泛实施,曲霉菌感染发病率相对下降,而以毛霉目为代表的非曲霉丝状真菌感染发病率呈上升趋势[2]。研究证实,预先暴露于伏立康唑环境中的根霉菌(*Rhizopus* spp),其代谢活性和血管侵袭能力显著增强。伏立康唑虽然不能杀死毛霉菌,但其亚抑菌浓度可作为一种环境压力信号,激活真菌内部的应激反应通路,上调包括 CotH 在内的毒力因子表达[3]。本研究纳入的 26 例毛霉菌感染患者中,高达 24 例既往有伏立康唑应用史,提示,在三唑类药物选择性压力下,“突破性毛霉菌感染”已成为临床亟需关注的重点。此外,病毒大流行也进一步重塑了真菌感染的流行病学特征。继 2021 年全球报道新冠相关性毛霉菌感染(CAM)激增后[4],本研究也观察到类似的集中感染现象。2024 年 12 月至 2025 年 2 月期间出现的 5 例集中感染,可能与病毒感染导致呼吸道黏膜屏障损伤及免疫功能进一步抑制有关[5]。与其它国内研究结果一致[6],本研究经 NGS 证实的菌属以根霉属、毛霉属及根毛霉属为主(19 例),仅 1 例为小克银汉霉属,表明,本地流行菌株仍以常见类型为主,但其高致死率及预后极差的特点仍需引起高度重视。

毛霉菌感染起病隐匿,早期临床表现缺乏特异性(主要为发热、咳嗽),确诊难度极大。影像学检查在早期识别中具有重要提示意义,本研究中有 6 例患者呈现典型的“反晕征”,部分患者伴有病灶周围大面积磨玻璃影,这与既往研究指出的影像学特征一致[7]。此外,鉴于毛霉菌易侵犯副鼻窦及血管的生物学特性[8],对于不明原因咯血(本组 4 例)或顽固性高热患者,应高度警惕并完善肺部、鼻窦 CT 排查。

在病原学诊断方面,传统的真菌培养耗时长且阳性率低,难以满足急重症血液病患者的诊疗需求[9]。相比之下, mNGS 在本研究中显示出卓越的检出效能,这一临床高敏感性的分子病理基础在于毛霉目真菌独特的血管侵袭机制,与曲霉不同,毛霉菌表面特异性表达 CotH 蛋白家族,该蛋白作为侵袭素能与宿

主内皮细胞表面的葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)高亲和力结合。本研究患者普遍存在的化疗后应激、高血糖或铁负荷过载状态,均是诱导内皮细胞 GRP78 上调的关键因素,这不仅触发了真菌的内吞作用,更导致菌丝直接穿透血管屏障,引发特征性的血管内血栓与组织坏死[10]。这一过程使得真菌无细胞 DNA (cfDNA)大量释放入血,从而解释了为何许多肺部感染患者仅通过外周血 mNGS 即可获得阳性结果。对于非无菌标本,除序列数要求外,需结合影像学特征及抗真菌治疗反应进行综合判定,以排除定植干扰。此外,痰液免疫荧光染色作为一种无创、快速的辅助手段,在本研究中帮助 8 例患者确诊。镜下可见典型的宽大、无隔、呈 90°分枝的菌丝[11]。但受限于标本留取质量,对于高度疑似患者,建议多次送检以提高阳性率。

毛霉菌感染进展极快,Chamilos 等[12]研究强调了早期治疗时间窗的重要性,延迟治疗将显著增加血管侵犯、组织坏死及器官播散风险。本研究数据支持这一观点,单因素分析显示,原发病未缓解或复发状态($P = 0.036$)以及既往真菌感染病史($P = 0.008$)与不良预后显著相关。在药物治疗方面,尽管目前可选药物有限,但静脉应用两性霉素 B 制剂仍是初始治疗的首选[13]。基于本中心 25 例患者的救治经验,建议在糖皮质激素及抗组胺药物充分预防下, d 1 即启动指南推荐的足量治疗,而非剂量递增方案,以迅速达到有效血药浓度。虽然观察到低钾血症(13 例)及输液反应,但通过延长输液时间和对症处理,不良反应总体可控[14]。病情稳定 3~6 周后,序贯转换为艾沙康唑或泊沙康唑维持治疗,既可巩固疗效又可降低 AmB 累积毒性。虽然本研究中联合用药方案未显著优于单药治疗方案,但也有小样本的回顾性研究显示联合用药方案可以帮助患者取得更好的预后[15][16]。

除药物外,外科干预是提高治愈率的关键一环。本研究中 1 例患者通过肺部病灶切除术实现了真菌的完全清除,提示对于局限性病灶,应积极评估“药物 + 手术”联合模式的可行性。外科干预在改善局限性病灶预后中的地位不可替代。Muth 等[17]对全球 1544 例肺毛霉菌患者的荟萃分析显示,“抗真菌药物 + 手术切除”的联合治疗模式显著降低了患者的死亡风险,该研究指出,手术不仅能直接清除含有大量耐药菌丝的坏死组织,还能打通药物递送的死腔,是提高治愈率的关键一环。在机制层面,铁代谢在毛霉菌致病性中扮演重要角色。血液病患者由于长期输血等原因常伴铁过载,游离铁促进真菌繁殖[18]。本研究中高达 20 例的患者合并细菌感染,铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌尤为常见。这不仅仅是免疫低下的表现,更可能存在细菌-真菌协同致病机制。铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌是强效铁载体(如 Pyoverdine, Enterobactin)的生产者。虽然这些铁载体主要服务于细菌,但研究发现毛霉菌可以利用细菌分泌的铁载体-铁复合物来满足自身的铁需求,或者利用细菌破坏组织后释放的血红素铁[19]。推测,在肺部微环境中,耐碳青霉烯类细菌的定植可能为毛霉菌提供了一个富铁的生态位,加速了真菌的菌丝生长。这种感染组合使得单一抗真菌治疗效果大打折扣,也是导致混合感染患者预后极差的重要原因。乳铁蛋白及其衍生的抗菌肽因具备夺铁及直接破坏真菌细胞膜的双重作用,为未来治疗提供了新方向[20]。近年来,利用 PD-1 抑制剂(如纳武利尤单抗)联合干扰素- γ (IFN- γ)治疗难治性毛霉菌病成为热点。研究发现,真菌脓毒症患者的 T 细胞表现出 PD-1 高表达的“耗竭”表型。通过免疫检查点阻断,可恢复 T 细胞和 NK 细胞的抗真菌活性[21],这代表了未来的方向,特别是在常规治疗无效的“进展组”患者中值得探索。此外,本研究发现高 CRP 水平及低白蛋白血症与预后相关,尽管白蛋白、CPR 水平未显现统计学差异,但在重症感染领域,CRP/白蛋白比值目前成为重症感染重要的预后预测指标[22],值得进一步扩大样本量探讨。

毛霉菌广泛存在于土壤、腐败有机物及潮湿环境中[23]。本研究中,2023 年 12 月至 2024 年 1 月出现的 9 例集中感染,推测与当时医院周边建筑工地散发的粉尘及中央空调循环带来的湿热环境高度相关。提示,除了关注患者自身的免疫状态外,医院环境控制(HEPA 过滤、减少粉尘暴露)对于预防院内聚集性感染至关重要。

本研究中一个必须诚实面对的临床现实是：76.9%的患者存在合并感染。这一高比例现象在重症血液病房虽具有代表性，但对单一评估毛霉菌的预后贡献造成了极大的“混杂效应”。我们在生存分析中观察到延迟治疗组病死率极高，但必须承认，这其中相当一部分死亡事件可能由合并的耐碳青霉烯类细菌引起。当毛霉菌与这些细菌共存时，临床上难以完全区分究竟是真菌的血管侵袭导致了死亡，还是细菌性脓毒症引发了不可逆的器官损伤。高比例的合并感染可能掩盖抗毛霉菌药物的真实疗效。如果患者死于合并的细菌性败血症，即便抗毛霉菌药物已经有效控制了真菌载量，统计数据仍会将其归为“抗真菌治疗失败”。这种干扰提示我们，单纯依靠“感染相关病死率”来判断毛霉菌的预后可能存在高估，临床评估时应引入多学科团队(MDT)进行更精细的归因判别。

综上所述，面对恶性血液病患者日益增多的毛霉菌感染，临床应建立“高危预警-多维诊断-激进治疗”的综合管理体系。一旦怀疑感染，应立即启动 mNGS 及免疫荧光检测；治疗上应强调“抢先治疗”，首选足量两性霉素 B 脂质制剂，并积极创造条件进行手术干预，以期改善这一致死性真菌感染的预后。

本文的局限性主要在于，所纳入的确诊病例数相对较少，存在样本偏倚风险，这导致无法全面评估年龄、营养状态、既往化疗方案强度等变量对毛霉菌感染发生及预后的影响；对于文章中合并感染患者，即使结合临床表现、治疗反应、影像学变化及病原学检测等综合动态评估病灶进展，也难以完全区分毛霉菌与其他病原体的对疾病进程的影响。此外，研究过程中未能实施相关检查以深入探究病房环境改变之间的因果关系。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明

李佳阳：采集数据、分析数据、解释数据、起草文章、统计分析；徐玉洁：对文章的知识性内容审阅、指导；黄俊霞：对文章的知识性内容审阅、指导；贾宏伟：支持性贡献；张源：支持性贡献；周静静：统计分析、指导；毛春霞：支持性贡献；王茜茜：支持性贡献；李田兰：支持性贡献；刘珊珊：指导；高燕：指导；冯献启：对文章的知识性内容审阅、指导。

致 谢

感谢本次科研及论文协作过程中导师及科室同事的指导和大力支持。

参考文献

- [1] (2020) The Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Invasive Fungal Disease in Patients with Hematological Disorders and Cancers (the 6th Revision). *Chinese Journal of Internal Medicine*, **59**, 754-763.
- [2] Boutin, C., Durocher, F., Beauchemin, S., Ziegler, D., Abou Chakra, C.N. and Dufresne, S.F. (2024) Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients with High-Risk Hematological Disorders Receiving Voriconazole and Posaconazole Prophylaxis: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*, **79**, 151-160. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae203>
- [3] Lamaris, G.A., Ben-Ami, R., Lewis, R.E., Chamilos, G., Samonis, G. and Kontoyiannis, D.P. (2009) Increased Virulence of Zygomycetes Organisms Following Exposure to Voriconazole: A Study Involving Fly and Murine Models of Zygomycosis. *The Journal of Infectious Diseases*, **199**, 1399-1406. <https://doi.org/10.1086/597615>
- [4] Hoenigl, M., Seidel, D., Carvalho, A., Rudramurthy, S.M., Arastehfar, A., Gangneux, J., et al. (2022) The Emergence of COVID-19 Associated Mucormycosis: A Review of Cases from 18 Countries. *The Lancet Microbe*, **3**, e543-e552. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(21\)00237-8](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00237-8)
- [5] Salazar, F., Bignell, E., Brown, G.D., Cook, P.C. and Warris, A. (2022) Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clinical Microbiology Reviews*, **35**, e0009421. <https://doi.org/10.1128/cmr.00094-21>
- [6] Zhang, M., Lu, W., Xie, D., Wang, J., Xiao, X., Pu, Y., et al. (2022) Metagenomic Next-Generation Sequencing for

- Diagnostically Challenging Mucormycosis in Patients with Hematological Malignancies. *Infection and Drug Resistance*, **15**, 7509-7517. <https://doi.org/10.2147/idr.s393201>
- [7] Legouge, C., Caillot, D., Chrétien, M., Lafon, I., Ferrant, E., Audia, S., *et al.* (2013) The Reversed Halo Sign: Pathognomonic Pattern of Pulmonary Mucormycosis in Leukemic Patients with Neutropenia? *Clinical Infectious Diseases*, **58**, 672-678. <https://doi.org/10.1093/cid/cit929>
- [8] Medhi, B., Bhattacharyya, A., Sarma, P., Sharma, D., Das, K., Kaur, H., *et al.* (2021) Rhino-Orbital-Cerebral-Mucormycosis in COVID-19: A Systematic Review. *Indian Journal of Pharmacology*, **53**, 317-327. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp.419_21
- [9] 王艳琼, 彭苗新, 欧阳建. 病原宏基因组二代测序在恶性血液肿瘤中的应用进展[J]. 生命的化学, 2023, 43(10): 1621-1626.
- [10] Gebremariam, T., Liu, M., Luo, G., Bruno, V., Phan, Q.T., Waring, A.J., *et al.* (2013) Coth3 Mediates Fungal Invasion of Host Cells during Mucormycosis. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 237-250. <https://doi.org/10.1172/jci71349>
- [11] Cornely, O.A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., *et al.* (2019) Global Guideline for the Diagnosis and Management of Mucormycosis: An Initiative of the European Confederation of Medical Mycology in Cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious Diseases*, **19**, e405-e421.
- [12] Chamilos, G., Lewis, R.E. and Kontoyiannis, D.P. (2008) Delaying Amphotericin B-Based Frontline Therapy Significantly Increases Mortality among Patients with Hematologic Malignancy Who Have Zygomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, **47**, 503-509. <https://doi.org/10.1086/590004>
- [13] (2023) Expert Consensus on Diagnosis and Management of Mucormycosis in China. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **62**, 597-605.
- [14] 中国医药教育协会真菌病专业委员会. 两性霉素 B 不同剂型临床合理应用多学科专家共识(2024 版) [J]. 中华内科杂志, 2024, 63(3): 230-257.
- [15] Reed, C., Bryant, R., Ibrahim, A.S., Edwards, Jr., J., Filler, S.G., Goldberg, R., *et al.* (2008) Combination Polyene-Caspofungin Treatment of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*, **47**, 364-371. <https://doi.org/10.1086/589857>
- [16] 顾志骏, 许爱国. 肺毛霉病 58 例临床特征及预后分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(5): 733-737.
- [17] Muthu, V., Agarwal, R., Dhoooria, S., Sehgal, I.S., Prasad, K.T., Aggarwal, A.N., *et al.* (2021) Has the Mortality from Pulmonary Mucormycosis Changed over Time? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, **27**, 538-549. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.035>
- [18] Busca, A., Falda, M., Manzini, P., D'Antico, S., Valfrè, A., Locatelli, F., *et al.* (2010) Iron Overload in Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Quantification of Iron Burden by a Superconducting Quantum Interference Device (SQUID) and Therapeutic Effectiveness of Phlebotomy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **16**, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.09.011>
- [19] Liu, M., Lin, L., Gebremariam, T., Luo, G., Skory, C.D., French, S.W., *et al.* (2015) Fob1 and Fob2 Proteins Are Virulence Determinants of *Rhizopus Oryzae* via Facilitating Iron Uptake from Ferrioxamine. *PLOS Pathogens*, **11**, e1004842. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004842>
- [20] Fernandes, K.E. and Carter, D.A. (2017) The Antifungal Activity of Lactoferrin and Its Derived Peptides: Mechanisms of Action and Synergy with Drugs against Fungal Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article No. 2. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00002>
- [21] Wurster, S., Albert, N.D., Bharadwaj, U., Kasembeli, M.M., Tarrand, J.J., Daver, N., *et al.* (2022) Blockade of the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Pathway Improves Infection Outcomes and Enhances Fungicidal Host Defense in a Murine Model of Invasive Pulmonary Mucormycosis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 838344. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838344>
- [22] Dimitrijević, J., Čalamać, M., Đurmez, O. and Stojanović, M. (2025) PCT-to-Albumin Ratio and CRP-to-Albumin Ratio as Predictors of Febrile Neutropenia Complications: A Prospective Observational Trial. *Supportive Care in Cancer*, **33**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1007/s00520-025-09329-5>
- [23] Ribes, J.A., Vanover-Sams, C.L. and Baker, D.J. (2000) Zygomycetes in Human Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, **13**, 236-301. <https://doi.org/10.1128/cmr.13.2.236>