

表面应用 FK506 对全角膜移植 免疫排斥的预防和治疗作用

刘永民 陈家祺

【摘要】 目的 探讨 FK506 (他克莫司) 滴眼液对全角膜移植免疫排斥的预防和治疗作用。**方法** 对全角膜和亚全角膜受损毁的 50 眼进行全角膜移植。术后病人分两组, 0.05%FK506 滴眼液联合 0.1% 地塞米松滴眼液的 FK506 治疗组和 1% 环孢霉素 A(cyclosporine A, CSA) 滴眼液联合 0.1% 地塞米松滴眼液的 CSA 治疗组, 比较它们预防和治疗移植排斥的疗效。**结果** 平均随访 18.6m ± 6.2m (6 ~ 27m)。总的眼球保存率 96%, 角膜植片总透明率 42.9%。术后, 23 眼视力超过 0.02, 3 眼视力超过 0.3, 最好视力 1.2。FK506 组与 CSA 组相比, 明显降低和推迟移植排斥 (P=0.005 和 P=0.036)。FK506 组最终视力和术后植片透明率均高于 CSA 组 (P=0.001 和 P=0.017)。FK506 组术后 6m 和 12m 的植片透明率分别是 74.1% 和 60.5%, 而 CSA 组分别是 42.1% 和 24.1%。**结论** 通过早期联合表面应用 FK506 和皮质类固醇, 后期单独表面应用 FK506, 全角膜移植不仅可以挽救角膜和眼前段严重受损的眼球, 而且使多数病人获得较好的视力。

【关键词】 FK506 (他克莫司); 全角膜移植; 移植排斥; 环孢霉素 A (CSA)

Prevention and Treatment of Topical FK506 for Allograft Rejection after Therapeutic Total Keratoplasty LIU Yong-min, CHEN Jia-qi*. Dongguan Guangming Ophthalmic Hospital, 14 Xiangyang Road, Dongguan 523007, China. *Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

【Abstract】 Objective To improve the success rate of total keratoplasty by preventing and treating the allograft rejection. **Methods** From September, 1997 to December, 1999, 50 eyes of 50 patients with fungal keratitis, bacteria keratitis, hot burn, corneal staphyloma, serious Mooren's ulcer and alkali burn, were underwent total keratoplasty. The operative methods included total keratoplasty using donor cornea with ring-shape peripheral sclera and routine total keratoplasty. Topical application of 0.05%FK506 (Tacrolimus) or 1% cyclosporine A (CSA) with 0.1% dexamethasone were used to prevent and treat the allograft rejection. Compared the effect of FK506 with that of CSA. **Results** The general preserving rate of the eyes was 96% and the transparent rate of the grafts was 42.9% in the follow-up period of 18.6 ± 6.2 months (range: 6~27 months). The visual acuity of 23 eyes was better than 0.02 and 3 eyes of them was better than 0.3. The best visual acuity was 1.2. Topical FK506 significantly reduced and delayed allograft rejection versus topical CSA (P=0.005 and P=0.036). The last visual acuity and corneal transparent rate in FK506 group were better and higher than that in CSA group (P=0.001 and P=0.017). At 6 months and 12 months after the keratoplasty, the transparent rate of grafts were 74.1% and 60.5% in FK506 group, and that were 42.1% and 24.1% in CSA group. **Conclusions** There is significant effect of prevention and treatment of allograft rejection in topical application of FK506. Total keratoplasty can save the eyes with serious damaged cornea and get ideal visual acuity by using potent immunosuppressant.

【Key words】 Total keratoplasty; Allograft rejection; FK506(tacrolimus); cyclosporine A (CSA)

一些感染性角膜病药物控制无效或不及时就诊, 以及一些严重的角膜热烧伤和化学伤, 常导致全角

膜受毁, 表现角膜大面积溶解穿孔、眼前段严重破坏或伴有眼内容物脱出, 必须进行全角膜移植来挽救。对于这类患者的治疗性全角膜移植, 移植排斥和继发性青光眼则为失败的主要原因^[1]。FK506 (tacrolimus, 他克莫司) 是目前最强的特异性免疫抑制剂,

作者单位 523007 东莞, 东莞光明眼科医院 (刘永民); 510060 广州, 广州中山眼科中心 (陈家祺)

通讯作者: 陈家祺

它的作用是环孢霉素 A (cyclosporine A, CSA) 的 10~100 倍^[2,3]。我们在动物实验的基础上,把 FK506 滴眼液应用到临床,有明显降低角膜移植排斥的作用。本文主要报道表面应用 FK506 对全角膜移植的免疫排斥预防和治疗效果。

对象和方法

一、对象

广州中山眼科中心从 1997 年 9 月到 1999 年 12 月,连续观察了治疗性全角膜移植 50 例 50 眼,平均年龄 42.3 ± 13.2 岁(范围:6~72 岁)。术前情况见表 1。除 4 眼角膜葡萄肿外,其余 46 眼全角膜或几乎全角膜坏死,其中 21 眼伴大面积穿孔,13 眼伴眼内容物脱出。真菌性角膜炎 15 眼,细菌性角膜炎 11 眼,热烧伤 9 眼,酸烧伤 6 眼,碱烧伤 2 眼。3 眼为蚕蚀性角膜溃疡多次复发伴有大面积角膜穿孔。4 眼角膜葡萄肿均有青光眼史,其中 2 眼术前眼内压(IOP)正常,2 眼表面应用 1 种抗青光眼药物可控制眼压。

二、手术方式

植床的直径均大于 9.5mm,植片直径在 11mm~16mm 之间。根据植片是否带有周边板层巩膜环,全角膜移植分为带有板层巩膜瓣的植片和植床创缘叠加式缝合的全角膜移植(简称带板层巩膜环的全角膜移植)及植片和植床创缘边对边缝合的全角膜移植(简称边对边缝合的全角膜移植)。必要时联合手术。手术情况见表 2。

1. 带板层巩膜环(及全周活性角膜缘)的全角膜移植手术:适应症是病变累及全部或大部分角膜缘,移植片大小的原则是能够充分清除感染或病变的组织和提供全周角膜缘上皮干细胞。

2. 边对边缝合的全角膜移植:适应症是病变尚未累及角膜缘或仅累及小部分角膜缘。手术中尽可能保留自体的角膜缘,以利于手术后角膜上皮的修复,防止角膜上皮结膜化。

3. 联合手术:某些情况需要联合手术。主要的联合手术有:白内障囊外摘除、前段开放式玻璃体切除和临时性人工角膜下经平坦部(3通道)玻璃体切除(适用于并发眼内炎或视网膜脱离的病人)。

其它:眼睑缺损,手术后采取非手术措施临时保护角膜移植片,术后 1w 后行眼睑重建术。一些眼需要睑缘临时缝合或长期吻合。

三、手术后的一般处理

手术后全身应用抗生素和皮质类固醇 1w。如果是真菌性感染,静脉应用大扶康(Diflucon) 1w,同

时口服伊曲康唑,不用或慎用皮质类固醇,如果应用要密切观察。手术后双眼加压包扎至少 3d,每天换药,待角膜上皮完全愈合后开放点眼。对于化学伤或热烧伤的病人,开放点眼后表面应用人工泪液。

四、免疫排斥的预防和治疗

开放点眼后,病人分两组,分别应用 0.05%FK506 滴眼液联合典必殊滴眼液(31 眼)与 1%CSA 滴眼液联合典必殊滴眼液(19 眼)预防和治疗移植排斥。两组病人的一般情况、手术情况和治疗方案分别见表 1、表 2、表 3。

五、角膜移植术后青光眼的治疗

适应症是表面应用 2 种以上抗青光眼药物不能把 IOP 降到正常范围。手术治疗于术后 2w 后进行。治疗方法主要包括青光眼房水排出装置(GDDs)植入术和睫状体破坏性手术。

六、观察项目标准

(1)移植排斥的标准:有下列现象之一则诊断为移植排斥:①新出现的 KP,②原先透明的薄的角膜出现角膜水肿合并前房细胞,③角膜内皮和上皮排斥线。(2)移植失败的标准:持续性角膜水肿或角膜基质血管纤维疤痕化。(3)角膜植片透明的标准包括虹膜结构清晰可见的完全透明和瞳孔明确可见的无水肿的半透明。角膜植片混浊表现为眼内结构不能明确区别或不可见。

七、统计学方法

统计软件为 SPSS12.0。应用非参数检验法两独立样本秩和检验(Mann-Whitney U test),进行 FK506 组和 CSA 组的年龄、术后视力和随访时间比较。角膜植片透明率和排斥率的比较采用 Kaplan-Meier 生存分析法时序检验(Log-rank)。其它检验用皮尔逊卡方检验(Pearson Chi-Square Test)或费歇尔精确检验(Fisher's Exact Test)。

结 果

一、挽救眼球情况

平均随访时间 $18.6m \pm 6.2m$ (范围:6m~27m)。1 眼因真菌性眼内炎复发而摘除眼球,1 眼因青光眼行 1 次睫状体冷冻后,眼球逐渐萎缩。余均保全眼球,保存率 96%(照片 1a、1b)。

二、术后视力

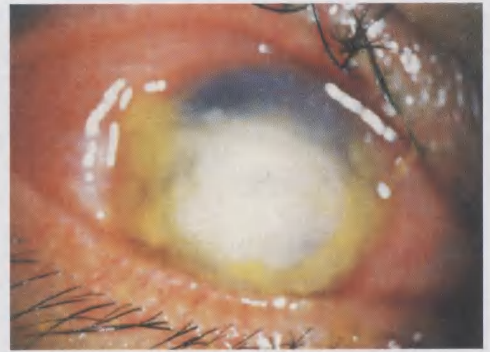
术后视力较术前明显改善。在随访期内的最后视力见表 4。其中 1 眼随访 13m,裸眼视力 0.9,矫正视力 1.2(图 2a,图 2b)。在随访期间,FK506 组最后视力明显好于 CSA 组,差异有显著性意义



照片 1a 患者 A, 男, 56 岁, 绿脓杆菌性角膜溃疡, 角膜大面积溶解, 晶体及玻璃体脱出



照片 1b 患者 A, 手术后 4 月裂隙灯照片, 植片透明



照片 2a 患者 B, 男, 41 岁, 霉菌性角膜炎, 角膜大面积溃疡, 药物治疗不能控制



照片 2b 患者 B, 术后 13 月裂隙灯照片, 全角膜植片透明。当时 FK506 滴眼, 每天 1~2 次

($P=0.001$)。两组之间的术前情况 (表 1)、手术情况 (表 2) 和术后并发症 (表 5) 之间无统计学意义。

三、移植排斥的情况

手术后 31 眼出现排斥, 均为内皮排斥, 表现为出现植片内皮排斥线或移植片不同程度的弥漫性水肿增厚伴弥漫性 KP。CSA 组中 19 眼有 16 眼出现排斥, 发生在术后 2m~11m ($4.8 \pm 3.97m$), 经加强用药后 2 眼植片恢复透明, 余植片半透明或混浊, 伴有不同程度的新生血管长入。FK506 组 31 眼中有 15 眼出现排斥, 发生在 3m~18m ($8.2 \pm 4.6m$), 与 CSA 组相比, 移植排斥明显延迟, 而且排斥反应轻。FK506 组的排斥均在停用或减量后出现, 加强用药次数后均可控制, 其中 6 眼植片恢复透明, 余植片出现内皮失代偿变为半透明。(照片 1b、2b、2c、2d)。

术后 6m 和 12m, FK506 组的累积排斥率分别是 22.00% 和 43.91%, CSA 组分别是 57.99% 和 76.94%。两组差异有统计学意义 (统计量 = 7.91, $P=0.005$)。(图 1)

四、植片透明度

随访期内, 除了排斥引起植片失败外, 另有 1 眼睫状体冷冻和 4 眼角膜上皮愈合不良导致植片混浊, 余植片 (21 眼) 均透明, 角膜植片总透明率是 42.9%。FK506 组和 CSA 组植片透明率的差异具有统计学意

义 (统计量 = 5.67, $P=0.017$) (图 2)。术后 6m 和 12m, FK506 组植片的透明率分别是 74.2% 和 60.5%, CSA 组分别是 42.1% 和 24.1%。

表 1 FK506 及 CSA 两治疗组的病人一般情况比较

	FK506 治疗组	CSA 治疗组	P 值
随访时间 (月)	17.48 ± 8.55	18.55 ± 6.17	0.431*
年龄 (岁)	40.52 ± 11.09	44.38 ± 15.55	0.611*
性别:			
男	22	16	0.281*
女	9	3	
眼睑:			
缺损	6	2	0.788 r
睑球粘连	2	1	
术前视力:			
无光感	1	0	0.647@
光感	17	13	
手动 / 眼前	10	4	
指数 / 眼前	3	2	
术前诊断:			
真菌性角膜炎	8	7	0.734@
细菌性角膜炎	5	6	
热烧伤	7	2	
酸烧伤	5	1	
角膜葡萄肿	3	1	
蚕蚀性角膜炎	2	1	
碱烧伤	1	1	

*Mann-Whitney U test; @earson Chi-square Test; r Fisher's Exact Test

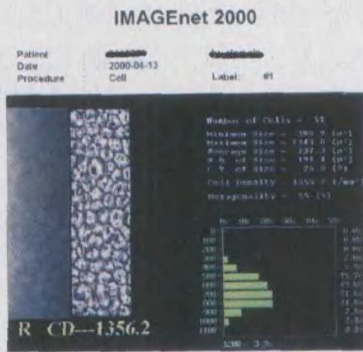
表2 两组病人手术情况比较

	FK506 治疗组(眼数)	CSA 治疗组(眼数)	P 值
手术方式:			0.61*
带巩膜缘全角膜移植	12	6	
边对边全角膜移植	19	13	
供体材料:			0.07*
深低温保存	1	7	
全眼球保存	3	2	
湿房保存	26	10	
联合手术:			0.948r
白内障囊外摘除	1	1	
前段玻璃体切除	3	2	
暂时性人工角膜下PPV	2	1	

*Pearson Chi-square Test; r Fisher's Exact Test



照片 2c 患者B, 下方(6点方位)后弹力膜混浊是由于内皮排斥引起



照片 2d 患者B, 手术后13月内皮照片, 内皮边界清晰

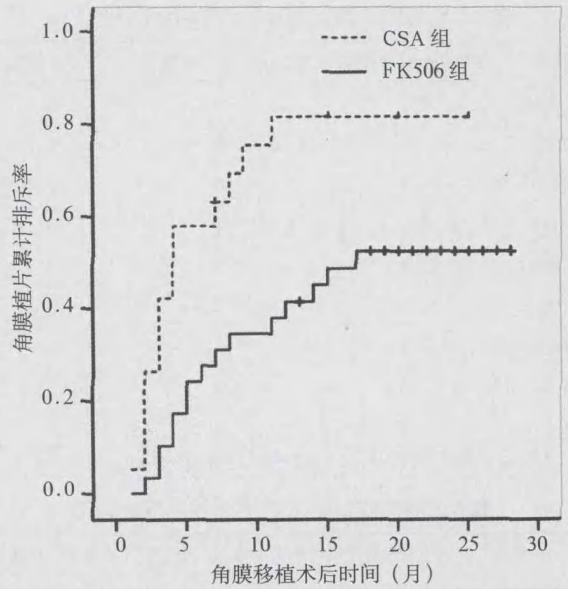


图1 FK506组和CSA组术后累积角膜移植排斥率, FK506组明显低于CSA组(P=0.005)

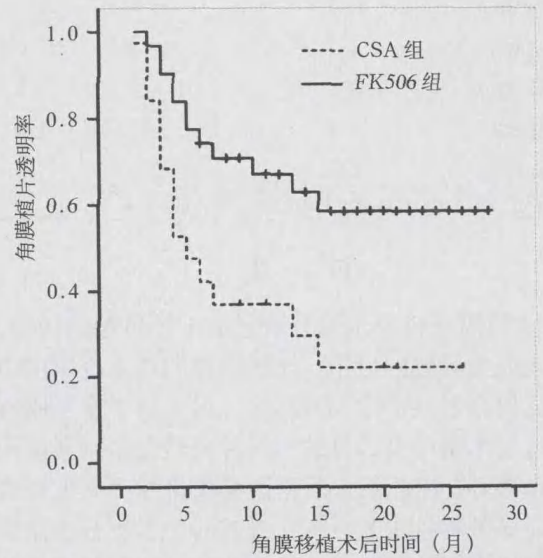


图2 FK506组和CSA组术后累积角膜植片透明度, FK506组明显高于CSA组(P=0.017)

表3 手术后移植排斥的预防和治疗方案

组别	移植排斥的预防和治疗方案
FK506组[0.05%FK506滴眼液联合典必殊滴眼液(0.1%地塞米松+0.3%妥布霉素)]	<ol style="list-style-type: none"> 1. 手术后1周内全身应用皮质类固醇。 2. 开放点后应用典必殊滴眼液, 每2小时1次, 持续1月, 以后逐渐减量到每日1~2次, 应用半年以上。晚上涂典必殊眼膏。 3. 开放点后, 应用0.05%FK506滴眼液, 4次/天, 持续半年, 以后逐渐减量, 减到1次/天, 长期维持。 4. 排斥反应发生后, 表面频繁应用典必殊滴眼液(1次/小时)和0.05%FK506(4~6次/天), 控制后减量。
CSA组(1%CSA滴眼液联合典必殊滴眼液)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 手术后1周内全身应用皮质类固醇。 2. 开放点后, 表面应用典必殊滴眼液每2小时1次, 持续1月后逐渐减量, 减到每天1~2次, 长期维持。晚上涂典必殊滴眼膏。 3. 开放点后, 应用CSA滴眼液每天4次, 长期应用。 4. 排斥发生后全身及结膜下应用地塞米松。联合频繁应用典必殊滴眼液(1次/小时)和CSA(6次/天)。控制后减量。

表 4 术后随访期间两个治疗组的视力情况

视力	FK506 组 (眼数)	CSA 组 (眼数)	合计 (眼数)
无光感	2	1	3
光感	2	6	8
手动	2	5	7
指数	5	4	9
0.02-	4	3	7
0.05-	3	0	3
0.1-	5	0	5
0.2-	5	0	5
0.3-	3	0	3

Mann-Whitney U test; U=132.00, P=0.001

表 5 两治疗组的术后主要并发症比较

并发症	FK506 治疗组 (眼数)	CSA 治疗组 (眼数)	P 值
角膜上皮缺损	4	2	0.802
前房积脓	2	1	1.0
青光眼	15	6	0.3
前房出血	4	2	1.0
真菌感染复发	0	1	1.0
眼球萎缩	1	0	0.43
瞳孔膜闭	8	2	1.0

Mann-Whitney U Test; U=132.00, P=0.001

讨 论

全角膜移植手术的开展已有 1 个世纪的历史, 虽然皮质类固醇的应用、显微器械和手术技术的进步明显提高了该手术的成功率, 但是由于全角膜移植超过了术眼中央部分的相对免疫赦免位置和易引起房角破坏, 因此手术后常因移植排斥和继发性青光眼而导致移植失败。本文报道的患者进行全角膜移植是挽救眼球的唯一方法。这类病人为 Plack^[3] 预后分类中最差的一类, 其成功率不超过 40%。以往这类病人即使保全了眼球, 也无视力, 因此常放弃治疗, 甚至摘除眼球。本组病人在随访期内, 患眼总的保存率是 96%, 角膜植片透明率是 42.9%, 16 眼达到 0.05 以上的视力。其结果令人鼓舞。取得上述结果的主要原因是: 手术技术改进; 表面联合应用强效免疫抑制剂 FK506 预防和治疗移植排斥反应, 应用房水引流植入物有效控制青光眼。另外, 感染复发率低。

一、强效免疫抑制剂的应用

1. FK506 明显减少移植排斥: 较长时间以来, 对高危排斥的角膜移植, 虽然我们应用皮质类固醇的同时应用 1% CSA 来预防和治疗移植排斥, 但

仍有较多的病人出现移植排斥反应。近几年我们通过对 FK506 滴眼液的剂型、表面应用的药效动力学和药代动力学的研究, 证实表面应用 FK506 可以在角膜、房水和虹膜中达到有效治疗浓度, 对同种异体动物角膜移植的排斥有明显的抑制作用。本文所观察的 FK506 组, 无论是术后 1 年角膜透明率还是术后视力, 均比 CSA 组高。另外, FK506 有降低和延迟排斥反应的作用。FK506 组中, 一些病人停药后出现排斥反应, 频繁局部应用 FK506 联合典必殊后 (不需要全身用药), 所有的排斥均可控制。后期单独应用 FK506 很少出现排斥。CSA 组排斥率高的原因是其在眼部的穿透力差, 已有文献广泛报道^[4]。

2. 减少角膜植片上皮缺损的发生: Hirst^[5] 报道带周边巩膜环的全角膜移植术后角膜植片上皮缺损是这种手术失败的主要原因之一, 23 眼中有 12 眼发生角膜上皮愈合不良, 11 眼通过睑裂缝合治愈。我们的病人中, 仅有 6 眼发生角膜上皮愈合不良, 通过睑裂缝合后上皮愈合。引起角膜上皮缺损的重要原因可能有: 带周边巩膜环角膜缘干细胞被排斥, 同时病人自身的角膜缘干细胞已被清除; 角膜植片开始时已丧失了神经, 缺乏神经营养; 化学伤或热烧伤破坏了眼表, 损伤角膜缘干细胞和引起干眼; 长期表面应用皮质类固醇抑制上皮的生长。本研究中的病人发生角膜上皮缺损率低的原因可能有: 表面应用皮质类固醇联合表面应用 FK506 和 CSA 能够有效降低角膜缘的排斥。虽然 CSA 穿透力差, 对内皮排斥的预防和治疗效果不好, 但对眼表的排斥可能有抑制作用。后期的治疗过渡到单独应用 FK506, 可能减少皮质类固醇对上皮生长的抑制。

二、手术技术改进的效益和机制

带周边环状巩膜瓣的全角膜移植与边对边缝合的全角膜移植相比, 前者可以明显降低青光眼的发生率^[6]。前者降低青光眼发生率的主要原因是在移植片的巩膜环和植床巩膜间形成潜在的间隙, 部分房水经此间隙进入结膜下。同时角膜植片和植床部位的叠加的褥式缝合可以避免移植后房角塌陷。而边对边缝合中全角膜植片至少大于植床 1mm, 这样有利于加深前房, 减少虹膜前粘连。多个虹膜周切孔有利于交通前后房, 避免瞳孔阻滞造成房角关闭粘连的可能性。用粘弹剂分离虹膜前粘连, 重建前房角。上述措施在一定程度上减少了术后青光眼的发生。尽可能保留晶体虹膜隔, 这样可以避免感染病例出现前部感染向玻璃体腔扩散。无晶体眼的前 1/3 玻璃体要切除, 可以防止玻璃体进入前房而阻

塞房角和接触内皮引起角膜内皮损害的可能。眼内炎症通过应用临时性人工角膜下后段玻璃体切除可以较彻底地除去感染成分,如果合并视网膜脱离,可同时行视网膜脱离复位手术。本研究有 3 眼术前 B 超发现有玻璃体明显混浊,其中 1 眼有渗出性视网膜脱离,在临时性人工角膜下行玻璃体切除配合抗感染治疗,结果感染控制,视网膜复位,挽救了眼球,获得了指数视力。

三、及时有效的抗青光眼治疗

在出现青光眼的情况下,我们并没有减少皮质类固醇的应用,而是及时行抗青光眼手术。首选的方法是 GDDs 植入手术,其次是睫状体破坏性手术如睫状体冷冻或光凝。这样不但减少了高眼压对植片的影响^[7],同时保证了对移植排斥的预防和治疗作用。

四、感染复发率低

除了通过手术尽可能清除病灶和防止感染扩散外,FK506 和 CSA 的抗真菌作用可能起到一定的作用。早期研究钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CN) 抑制剂 CSA、FK506 时,这两者均作为抗真菌药物进行研究,后发现它们的免疫抑制作用更强大。体外实验显示它们对霉菌和酵母菌均有抗菌作用,而且它们和各种抗真菌药物有协同作用^[8-10],表现在扩大抗菌谱和减少用药量。而 FK506 的药效要强于 CSA^[11]。应用 FK506 比应用其它免疫抑制剂发生真菌感染的几率明显减少^[12]。本研究的真菌性角膜炎病人术后开放点眼后就应用 FK506 和 CSA,只有 CSA 组 1 眼复发且合并眼内炎。

五、及时处理各种并发症

除了移植排斥和青光眼外,术后角膜上皮缺损是影响植片存活的另一种主要并发症。早期包眼治疗,如果上皮仍不愈合,1w~2w 后行眼睑成形或永久性眼睑吻合术。

六、本研究的不足之处

本研究的病人均为高危排斥病人,病人需要短周期随访,而且这类病人多数为经济相对较差和文化水平不高,对病情的认识不够,一些病人不按时复查和不按时用药,有眼部明显不适才来复查,复查时部分已发生了排斥,少数有青光眼,因此对

治疗的效果有一定的影响。另外,病例数相对较少,病种多样,观察周期短,对本研究的结果也有一定的影响。

总之,0.05%FK506 滴眼液早期联合 0.1%地塞米松,以后单独应用有明显的预防和治疗全角膜移植排斥的效果,使多数角膜严重破坏的病人不但保全眼球,而且获得有用的视力。

参 考 文 献

- 1 陈家祺,杜念祖,冯春茂等.全角膜带环形板层巩膜瓣移植术 28 例初步报告 中华眼科杂志, 1985, 21: 271-273
- 2 Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporine A and FK506. *Immunol Today*, 1992, 13: 136-142
- 3 Polack FM: Influence of host corneal disease in the prognosis of keratoplasty. In: Polack FM eds. *Corneal transplantation*. New York: Grune & Stratton, 1977, 163-175
- 4 Perry HD, Donnenfeld ED, Acheampong AE et al Topical cyclosporine A in the management of postkeratoplasty glaucoma and corticosteroid-induced ocular hypertension (CIOH) and the penetration of topical 0.5% cyclosporine A into the cornea and anterior chamber. *CLAO J*, 1998, 24(3):159-65
- 5 Hirst L W, Lee G A. Corneoscleral transplantation for end stage corneal disease. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82:1276-1279
- 6 Panda A, Sharma N, Angra SK, et al. Sclerokeratoplasty versus penetrating keratoplasty in anterior staphylococci. *Ophthalmic Surg Lasers*, 1999, 30:31-36
- 7 Svedbergh B. Effects of artificial intraocular pressure elevation on the corneal endothelium in vervet monkey. *Acta Ophthalmol*, 1975, 53:839
- 8 Sugita T, Tajima M, Ito T, ect. Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted *Malassezia* species. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(6):2824-9
- 9 Del Poeta M, Cruz MC, Cardenas ME, et al. Synergistic antifungal activities of bafilomycin A(1), fluconazole, and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44:739-746
- 10 Blankenship JR, Steinbach W J, Perfect JR, et al. Teaching old drugs new tricks: reincarnating immunosuppressants as antifungal drugs. *Curr Opin Investig Drugs*, 2003, 4:192-199
- 11 High KP, Washburn RG. Invasive aspergillosis in mice immunosuppressed with cyclosporin A, tacrolimus (FK506), or sirolimus (rapamycin). *J Infect Dis*, 1997, 175(1):222-5
- 12 Singh N, Avery RK, Munoz P, et al. Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2003, 36:46-52

(收稿时间: 2006-07)