

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.015

## 21 例淋巴瘤合并肺部侵袭性真菌感染的回顾性临床分析 \*

庞清阳<sup>1</sup> 袁丽粉<sup>2Δ</sup> 俞夜花<sup>1</sup> 司 阳<sup>1</sup> 邹丽芳<sup>1</sup>

(1 上海交通大学医学院附属第九人民医院血液内科 上海 200011;

2 上海交通大学医学院附属第九人民医院呼吸与危重症医学科 上海 200011)

**摘要 目的:**探讨淋巴瘤合并肺部侵袭性真菌感染(IPFI)的高危因素、临床特征和诊疗方案。**方法:**回顾性分析2019-2020年血液科收治的淋巴瘤合并IPFI患者的临床资料。**结果:**化疗后出现IPFI的淋巴瘤患者共计21例,总发病率为2.7%,平均年龄60岁,男性占77.8%,其中确诊5例、临床诊断7例、拟诊8例,确诊患者的病原菌为白色念珠菌(80%)和曲霉菌(20%)。肺部CT影像特征不典型,大多表现为弥漫、散在的斑片状絮状密度增高影、结节影,双肺受累多见,在接受一线抗真菌治疗后有18例患者缓解,总有效率为90.4%,其中原发病终末期患者及合并细菌感染患者死亡率高,预后差。**结论:**老年、男性、原发病控制不佳、高强度或大剂量化疗以及糖皮质激素的使用可能是淋巴瘤IPFI的高危因素,早期临床症状和影像学检查缺乏特异性,常规病原学检出率仍较低,1-3-β-D-葡萄糖苷酶试验(G试验)、半乳甘露聚糖试验(GM试验)结合肺部CT检查有助于早期诊断,一线抗真菌药物的使用可显著改善患者预后。

**关键词:**淋巴瘤、肺部侵袭性真菌感染、临床症状、危险因素、治疗

**中图分类号:**R733;R519 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)12-2267-04

## Clinical Analysis of Invasive Pulmonary Fungal Infection in Patients with Twenty-one non-Hodgkin's Lymphoma\*

PANG Yu-yang<sup>1</sup>, YUAN Li-fen<sup>2Δ</sup>, YU Ye-hua<sup>1</sup>, SI Yang<sup>1</sup>, ZOU Li-fang<sup>1</sup>

(1 Department of Hematology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200011, China; 2 Department of respiratory and critical care medicine, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200011, China)

**ABSTRACT Objective:** To summarize the clinical features of invasive pulmonary fungal infection (IPFI) in patients with lymphoma after chemotherapy. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of lymphoma patients with IPFI. **Results:** 21 patients (2.7%) developed IPFI after chemotherapy, including 5 case, 7 cases, 8 cases and 1 case considered as proven, probable, possible and undetermined, respectively. The average age was 60 years old and 77.8% were male. *Candida albicans* were the most common fungal pathogens. The CT imaging findings were complicated and diverse, in which the double lungs involvement, nodular shadows and crumb of high-density shadows were common. 18 cases relieved after first-line antifungal therapy and the total effective rate was 90.4%. The mortality of patients with primary end-stage disease and bacterial infection is high, and the prognosis is very poor. **Conclusion:** Lymphoma patients with fungal infection during chemotherapy lack typical clinical manifestations. The pathogens were difficult to be detected by routine etiology examination and G/GM test combined with lung CT examination are helpful for early diagnosis. Early empirical antifungal therapy can improve prognosis.

**Key words:** Lymphoma; Invasive pulmonary fungal infection; Clinical features; Antifungal therapy

**Chinese Library Classification (CLC):** R733; R519 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)12-2267-04

### 前言

淋巴瘤是高度异质性的血液系统恶性肿瘤,根据病理类型可分为非霍奇金淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤,常用治疗方法主要包括联合化疗、靶向治疗、免疫治疗和自体造血干细胞移植等。在治疗过程中,部分患者合并侵袭性真菌感染,其中肺部是最常

见的受累部位<sup>[1,2]</sup>,且其发生率逐年增高<sup>[3,4]</sup>。该病起病较为隐匿,病程较长,早期缺乏典型特征,进展快,治疗过程中易出现病情反复,严重者会导致呼吸衰竭,延误原发病的治疗,增加病死率。为提高临床医生对本病的认识,本研究回顾性分析了近一年来血液科收治的淋巴瘤患者肺部侵袭性真菌感染的临床资料,归纳总结其临床特征,旨在探讨导致本病的高危因素,降低罹

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81500081);上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究型MDT项目(201902)

作者简介:庞清阳(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:淋巴瘤发病机制的研究,E-mail: pang\_yuyang@qq.com

Δ 通讯作者:袁丽粉(1985-),女,硕士,主要研究方向:肺部真菌感染发病机制的研究,E-mail: yuanlifeng0122@163.com,电话:13917843975

(收稿日期:2021-02-05 接受日期:2021-02-28)

患本病的风险,尽早开始经验性抗真菌治疗,以期降低病死率。

## 1 材料与方法

### 1.1 基线资料

收集 2019 年 1 月至 2020 年 1 月我院血液科收治的淋巴瘤患者的病例资料,所有患者经淋巴结或组织活检明确病理诊断,经影像学、骨髓检查和其他实验室检查明确分期及预后分层,并依据 NCCN 相关指南接受治疗。共有 21 例(2.7%)合并肺部侵袭性真菌感染,其中男性 15 例,女性 6 例,年龄 40~74 岁,平均年龄 60 岁。病理类型包括:霍奇金淋巴瘤 1 例,弥漫大 B 细胞淋巴瘤 15 例,结外边缘区淋巴瘤 1 例,外周 T 细胞淋巴瘤 1 例,肠道 T 细胞淋巴瘤 1 例,结外 NK/T 细胞淋巴瘤 2 例。有 3 例患者合并噬血细胞综合征。根据 Ann Arbor 分期 III-IV 期患者 17 例,IPI 评分大于等于 3 分患者 15 例,初治患者 14 例,复发/难治患者 6 例。所有患者化疗前均进行心肺功能评估,排除化疗禁忌,其中接受高强度或大剂量化疗者 7 例,1 例患者接受 CART 治疗,1 例患者接受 PD-1 抗体治疗,所有患者均于上一次化疗结束后 24 小时后接受长效粒细胞集落刺激因子预防粒缺。

### 1.2 观察指标

观察患者的临床症状及体征:如发热、咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛、气短、呼吸困难、肺部啰音、血氧饱和度等。实验室检查包括:血常规、C 反应蛋白、降钙素原、肝肾功能、电解质、G/GM 试验以及痰液、血液、胸腔积液等标本相关真菌感染培养结果。影像学检查包括胸部 X 线片、高分辨胸部 CT 平扫/增强等。

### 1.3 诊断标准

入组患者均按照我国侵袭性真菌感染工作组制定的《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则》(第

六次修订版)》<sup>[9]</sup>进行诊断与治疗。诊断分为确诊、临床诊断、拟诊、未确定 4 个级别。

### 1.4 疗效标准

治疗分为预防治疗、经验治疗、诊断驱动治疗、目标治疗。疗效评估包括临床症状和体征、影像学、病原学、G/GM 试验评估。治疗有效的标准为:患者的临床症状和体征消失、复查肺部影像学显示阴影吸收,病原学检查阴性。

## 2 结果

### 2.1 发病情况

在同期住院的所有淋巴瘤患者中,IPFI 的发病率为 2.7%(21/774)。根据国内指南相关诊断标准,21 例淋巴瘤合并 IPFI 患者中确诊 5 例、临床诊断 7 例、拟诊 8 例、未确定 1 例。66.7%(14/21) IPFI 出现于疾病未缓解或诱导化疗期间(包括初治诱导和复发诱导),33.3%(7/21) 出现于疾病缓解或巩固化疗期间。

### 2.2 危险因素分析

患者既往均无真菌感染史,有中心静脉置管者 15 例,存在基础肺部疾病者 0 例,合并糖尿病者 1 例。接受过含有糖皮质激素的化疗方案化疗者 19 例(90.4%);出现 IPFI 前存在粒细胞减少或缺乏者 8 例(44.4%);出现粒细胞缺乏时间大于 7 天者 1 例(4.8%);出现 IPFI 前曾经使用广谱抗生素时间 >96 h 者 15 例(71.4%);接受高强度方案化疗者 7 例(33.3%)。

### 2.3 实验室检查

21 例患者中痰涂片病原学检查阳性者 5 例,单纯真菌感染者 2 例,均为白色念珠菌感染,真菌合并细菌感染 3 例,其中 2 例为白色念珠菌合并嗜麦芽窄食单胞菌感染,1 例为曲霉菌合并肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌感染。G 试验阳性者 6 例,GM 试验阳性者 0 例。

表 1 病原菌分布及构成比

Table 1 Distribution and constituent ratio of pathogenic bacteria

| Pathogenic bacteria                                             | Number of cases | Constituent ratio( % ) |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|
| Candida albicans                                                | 2               | 40.0                   |
| Candida albicans +Stenotrophomonas maltophilia                  | 2               | 40.0                   |
| Aspergillus + Klebsiella pneumoniae<br>+ Pseudomonas aeruginosa | 1               | 20.0                   |

### 2.4 症状和体征

所有患者均有发热症状,部分患者出现高热,77.8% ( 14/21) 的患者出现咳嗽、咳痰,11.1% ( 2/21) 的患者出现痰中带血丝;5.6% (1/21) 的患者出现胸闷;72.2% (13/21) 的患者出现血氧饱和度下降;11.1% (3/21) 的患者出现胸闷、呼吸困难,I 型呼吸衰竭;77.8% (14/21) 的患者肺部听诊可闻及啰音。

### 2.5 影像学描述

21 例患者治疗前后均接受了胸部高分辨率 CT 检查。治疗前 CT 特点包括:双肺均可受累,多数为弥漫、散在的斑片状絮样密度增高影、结节影及条索影。局部边界欠清,边缘模糊,4 例出现实性结节伴分叶、磨玻璃小结节,1 例合并部分肺不张,1 例为团块状实变影、弥漫性片状铺路石样模糊影,1 例出现网格影及小斑片状模糊影,6 例合并胸腔积液,均未出现晕轮征、

新月征等相对较为特征性的表现。

### 2.6 治疗和预后

根据国内相关指南,首选唑类和棘白菌素类治疗,61.9%(13/21)首选氟康唑注射液治疗,33.3%(7/21)首选卡泊芬净治疗,4.8%(1/21)首选伏立康唑治疗。治疗 1 周后评估病情。15 例临床症状和体征减轻,继续用单药治疗至痊愈,1 例患者先后使用氟康唑、卡泊芬净、两性霉素 B 直至痊愈,2 例患者先后使用氟康唑、卡泊芬净至痊愈,3 例患者出现 I 型呼吸衰,其中 1 例患者为白色念珠菌合并嗜麦芽窄食单胞菌感染,治疗前肺部 CT 表现为肺内弥漫性片状铺路石样模糊影(图 1A),经卡泊芬净联合替加环素、美罗培南等治疗,并使用无创呼吸机辅助通气后症状及体征好转,2 周后复查,铺路石样模糊影消失(图 1B)。其余 2 例患者中 1 例为曲霉菌合并肺炎克雷伯和铜绿假

单胞感染,1 例为白色念珠菌合并嗜麦芽窄食单胞菌感染,均进展迅速,因呼吸衰竭而死亡。治疗总有效率为 90.4%,死亡率

为 9.6%。

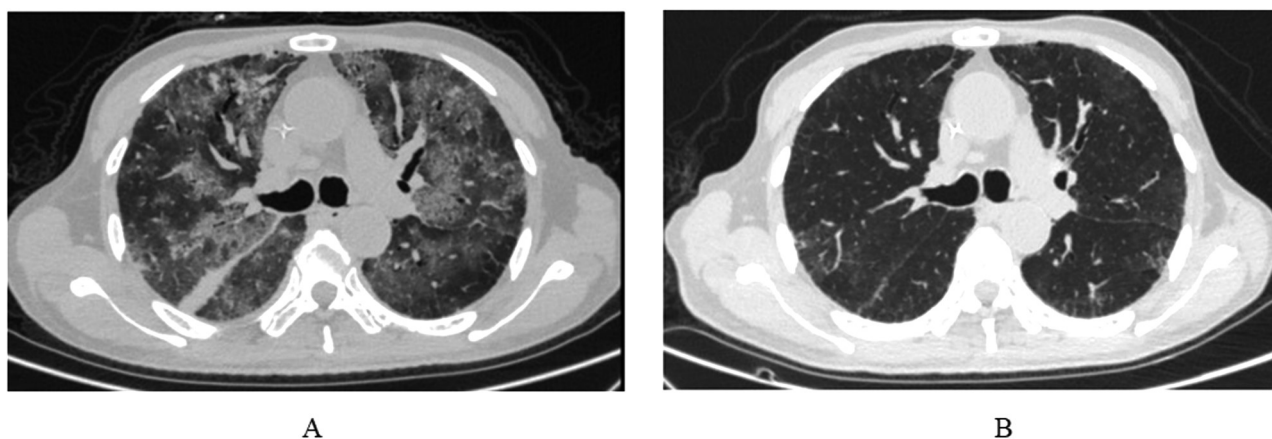


图 1 治疗前后肺部 CT 特点

Fig.1 CT features of lung before and after treatment

Note: Before treatment(A), the CT manifestations of the lung were diffuse patchy pavement like opacities. After two weeks of treatment (B), the opacification disappeared.

### 3 讨论

淋巴瘤患者化疗后 IPFI 的发病率为 1.6%, 霍奇金淋巴瘤患者化疗后 IPFI 的发病率为 3.3%<sup>[6]</sup>,而国外早年的研究数据显示其发病率 < 2%<sup>[7]</sup>。国内有研究显示发病率为 3.4%<sup>[8]</sup>,本研究发现 IPFI 在同期住院的所有淋巴瘤患者中的发病率为 2.7%,与国内外数据基本接近。

国内多中心临床研究提示,血液系统恶性疾病尤其是白血病、骨髓增生异常综合症化疗患者易合并侵袭性深部真菌感染,其独立危险因素包括:男性、既往真菌感染病史、未缓解疾病接受诱导或再诱导化疗、中心静脉置管、化疗后发生粒细胞缺乏、粒细胞缺乏持续超过 10 d、化疗后出现低蛋白血症等 7 项<sup>[9]</sup>。有研究表明,疾病未缓解(包括复发)的患者化疗后更易出现侵袭性真菌感染<sup>[10]</sup>。淋巴瘤合并深部真菌感染存在其特殊性。本研究中,虽然长效及短效粒细胞集落刺激因子的使用使患者粒细胞减少或粒细胞缺乏的时间明显缩短,所有患者粒缺持续均未超过 10 天,但患者依然存在肺部侵袭性真菌感染的高危宿主因素,其他导致 IPFI 的危险因素可能包括:老年,男性,原发病的状态(肿瘤负荷、初治晚期、不良病理分型、高危、复发难治),高强度或大剂量化疗,糖皮质激素和免疫抑制剂的使用。另外,随着化疗次数增多,肺部真菌感染的风险增加,国内的一项研究结果也证实了这点<sup>[11]</sup>。

本研究中,患者均有发热症状,部分为高热,临床表现缺乏特异性,肺部 CT 不典型,大多表现为结节、条索状、磨玻璃、两肺渗团块状斑片状。用常规的方法如痰培养等病原菌检出率比较低。尽管如此,高分辨 CT 扫描在肺部真菌感染的诊断、疗效评估中仍是不可或缺的手段<sup>[12]</sup>,G 试验、GM 试验亦有助于 IPFI 的早期诊断及疗效评估<sup>[13-15]</sup>。如患者耐受性可,亦可采用支气管肺泡灌洗液或胸水等进行病原学检测或进行二代测序,有助于提高确诊率和指导临床用药<sup>[16-20]</sup>。

恶性血液病造血化疗患者发生侵袭性真菌感染(IFI)的死亡风险高<sup>[11,12]</sup>。来自意大利 18 个中心、11,802 例新诊断恶性血

液病化疗患者的回顾性队列研究显示,IFI 发生率为 4.6%,最常见病原体是念珠菌(1.5%)和曲霉菌(2.6%)<sup>[8]</sup>,念珠菌中非白念感染呈上升趋势<sup>[21]</sup>。本研究发现,病原菌中念珠菌较曲霉菌更为多见,其中念珠菌均为白色念珠菌,这与中国医院侵袭性真菌病监测网(CHIF-NET)2015-2017 监测到的数据相符<sup>[22]</sup>。

目前治疗侵袭性真菌感染的药物主要有唑类、棘白菌素类和多烯类。唑类是血液科 HSCT 和化疗患者最常用的 IFI 预防和治疗用药<sup>[23]</sup>,其中氟康唑、伊曲康唑抗菌谱广,但近年来耐药形势日趋严峻,唑类耐药念珠菌的交叉耐药呈上升趋势<sup>[24,25]</sup>;棘白菌素是现有抗真菌药物中唯一靶向真菌细胞壁的药物<sup>[26]</sup>,因哺乳动物细胞中未发现富含葡聚糖的靶点,因此棘白菌素在哺乳动物细胞中几乎没有附带毒性<sup>[27]</sup>,广谱覆盖念珠菌和曲霉,且毒性小、药物相互作用风险低<sup>[28,29]</sup>,对唑类耐药真菌依然保持敏感<sup>[30]</sup>,并可用于血液科侵袭性真菌感染的再次预防<sup>[31,32]</sup>;多烯类如两性霉素 B 虽高效,但不良反应严重,患者耐受性较差,限制了其广泛应用<sup>[33]</sup>。

值得注意的是,肺部侵袭性真菌感染的患者易合并细菌感染,本研究中 2 例为白色念珠菌合并嗜麦芽窄食单胞菌感染,1 例为曲霉菌合并肺炎克雷伯、铜绿假单胞菌,3 例均出现 I 型呼吸衰,2 例经积极抢救无效死亡,提示真菌合并细菌尤其是多重耐药菌感染预后极差。为了最大限度降低淋巴瘤合并 IPFI 患者的死亡率,目前国内外均推荐分层诊治,即便在未获得准确的组织病理学和病原学证据前,对于高危患者也可进行经验性治疗<sup>[34]</sup>。

### 参考文献(References)

- [1] 李军体, 孟凡义, 孙竞等. 恶性血液病合并侵袭性真菌感染 73 例治疗分析[J]. 中国实用内科杂志, 2006: 376-378
- [2] Keefer K, Bender R, Liao J, et al. Characteristics of pulmonary complications in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing chemotherapy and impact on survival[J]. Ann Hematol, 2018, 97(12): 2373-2380
- [3] Maffei R, Maccaferri M, Arletti L, et al. Immunomodulatory effect of

- ibrutinib: Reducing the barrier against fungal infections [J]. *Blood Rev*, 2020, 40: 100635
- [4] Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib[J]. *Blood*, 2018, 131(17): 1955-1959
- [5] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则 (第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754-763
- [6] Pergam SA. Fungal pneumonia in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(2): 279-294
- [7] Pagano L, Cairra M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study[J]. *Haematologica*, 2006, 91(8): 1068-1075
- [8] 郑珊珊, 郭智, 陈丽娜, 等. 淋巴瘤化疗后肺部侵袭性真菌感染的临床分析[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(3): 502-505
- [9] Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36 (2): 757-767
- [10] Spitzer M, Robbins N, Wright GD, et al. Combinatorial strategies for combating invasive fungal infections [J]. *Virulence*, 2017, 8 (2): 169-185
- [11] Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(11): 1603-1610
- [12] Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(6): 748-757
- [13] 谢伟成. 淋巴瘤化疗后侵袭性肺部真菌感染 26 例临床分析[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44(3): 311-312
- [14] 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-e50
- [15] Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients [J]. *Haematologica*, 2017, 102(3): 433-444
- [16] Garnica M, da Cunha MO, Portugal R, et al. Risk factors for invasive fusariosis in patients with acute myeloid leukemia and in hematopoietic cell transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (6): 875-880
- [17] Petraitienė R, Petraitis V, Bacher JD, et al. Effects of host response and antifungal therapy on serum and BAL levels of galactomannan and (1-3)- $\beta$ -D-glucan in experimental invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Med Mycol*, 2015, 53(6): 558-568
- [18] Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, et al. Use and limits of (1-3)- $\beta$ -D-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia Aspergillus), for diagnosis of invasive aspergillosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(7): 2328-2333
- [19] Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive candida infections: The ACTIVE Trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68 (12): 1981-1989
- [20] Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36 (2): 757-767
- [21] Pagano L, Busca A, Candoni A, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(2): 17-29
- [22] Xiao M, Chen SC, Kong F, et al. Distribution and antifungal susceptibility of candida species causing candidemia in China: an update from the CHIF-NET Study [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221 (Supplement\_2): S139-S147
- [23] Sun Y, Meng F, Han M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (6): 1117-1126
- [24] Hazrolan G, Sarıbaş Z, Arıkan S, et al. Comparison of microdilution and disk diffusion methods for the detection of fluconazole and voriconazole susceptibility against clinical *Candida glabrata* isolates and determination of changing susceptibility with new CLSI breakpoints[J]. *Mikrobiyol Bul*, 2016, 50(3): 428-437
- [25] Salehi M, Ghomi Z, Mirshahi R, et al. Epidemiology and Outcomes of Candidemia in a Referral Center in Tehran [J]. *Caspian J Intern Med*, 2019, 10(1): 73-79
- [26] Denning DW. Echinocandin antifungal drugs [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9390): 1142-1151
- [27] Girmenia C, Iori AP. An update on the safety and interactions of antifungal drugs in stem cell transplant recipients [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(3): 329-339
- [28] Busca A, Pagano L. Antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2016, 8(1): e2016039
- [29] Posteraro B, Sanguinetti M, et al. Caspofungin activity against clinical isolates of azole cross-resistant *Candida glabrata* overexpressing efflux pump genes[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(2): 458-461
- [30] Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, et al. Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(9): 2000-2007
- [31] Zhang X, Hu J, Hu Y, et al. Caspofungin treatment for pulmonary invasive fungal disease in hematology Patients: a retrospective study in a clinical practice setting in China [J]. *Clin Ther*, 2017, 39 (9): 1758-1768
- [32] Liu M, Li Y, Zhao X, et al. Caspofungin as secondary antifungal prophylaxis and subsequent maintenance antifungal prophylaxis therapy in hematological malignancy patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (7): 11794-11802
- [33] 汪道峰, 姜宁, 李小东. 肿瘤重症患者侵袭性肺部真菌感染危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(13): 2802-2804
- [34] Martinot M, Abou-Bacar A, Lamothe M, et al. Cryptosporidiosis after treatment with fingolimod: a case report and pharmacovigilance review[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 257