

· 学术前沿 ·

非粒缺患者侵袭性肺真菌病诊疗思路

施毅

南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210002



施毅教授, 南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学前科主任, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师及博士后导师。研究课题《呼吸道感染患者抗菌药物的合理应用研究》、《肺炎衣原体呼吸道感染的临床和实验研究》和《侵袭性肺真菌病的临床诊治和发病机制研究》分别三次获得军队医疗成果二等奖。主编出版专著十余部, 发表论文一百多篇。承担国家自然科学基金课题面上项目两项。曾任江苏省医学会呼吸病学学会主任委员, 江苏省医师协会呼吸医师分会会长。目前担任美国胸科医师学会资深会员、中国医药教育学会感染疾病专业委员会常委、中国医药教育学会真菌病专业委员会常委、中国老年医学会呼吸病学分会常委兼感染学术委员会主任委员、中国药学会第三届药物临床评价研究专业委员会抗感染学组副组长和《中国感染与化疗杂志》副主编。

摘要: 真菌感染已经成为对公共卫生构成最大威胁的感染性疾病, 尤其是侵袭性真菌病。免疫缺陷有无及程度与真菌感染的类型与轻重密切相关, 也决定了侵袭性真菌病的临床表现、影像学改变、诊断与治疗的差异, 只有掌握这些异同, 才能准确诊断与正确治疗。本文从非粒细胞缺乏(非粒缺)患者罹患侵袭性肺真菌病时发病机制、诊断标准、临床表现和影像学改变、诊断技术以及治疗方案的不同, 分析其诊疗思路应有的差异。

关键词: 真菌感染; 侵袭性肺真菌病; 非粒细胞缺乏; 诊疗思路

中图分类号: R519 R563 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)04-0481-06

Ideas for diagnosis and treatment of invasive pulmonary fungal diseases in patients with non-granulocytosis

SHI Yi

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Medical College of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210002, China

Abstract: Fungal infection has become the greatest threat to public health, especially invasive fungal diseases (IFDs). The degree of immunodeficiency is closely related to the type and severity of fungal infection, and also determines the clinical manifestations, imaging changes, diagnosis and treatment of IFDs. Only by mastering these similarities and differences can we make accurate diagnosis and correct treatment. This paper analyzes the differences in diagnosis and treatment of non-granulocytopenia patients with pulmonary IFDs from the aspects of pathogenesis, diagnostic criteria, clinical manifestations and imaging changes, diagnostic techniques and treatment plans.

Keywords: Fungal infection; Invasive pulmonary fungal diseases; Non-agranulocytosis; Idea for diagnosis and treatment

肺部感染是最为常见的感染性疾病,也是导致患者死亡最常见的病因^[1]。所以,人们把细菌感染称为“永恒三角”,因为细菌感染除了涉及到患者(易感人群,免疫力)与抗菌药物[疗效,药动学/药效学

(PK/PD)]之外,还有致病的病原体(耐药性),而感染病原学的检测和确认通常较为复杂,从而使感染性疾病的诊治较一般疾病更为困难。真菌感染则是更为艰难的“永恒三角”,因为真菌感染还涉及患者的

免疫状态,环境因素,甚至气候。

近年来,真菌感染的发病率不断增加,需要引起临床医生的关注。因为真菌感染已经成为对公共卫生构成最大威胁的感染性疾病。2022年10月25日世界卫生组织(WHO)针对侵袭性真菌病(invasive fungal diseases, IFDs)首次颁布了真菌重点病原体清单(fungal priority pathogens list, FPPL)^[2],旨在呼吁各国政府和研究人员做出重大努力,加强对名单上19种真菌的应对,关注并推动进一步的研究和政策干预措施,以加强全球应对真菌感染和抗真菌耐药性的能力。根据真菌的耐药性、病死率、循证治疗、诊断方法可获性、年发病率、并发症和后遗症等因素,对真菌感染的病原体进行了排序,分为三个优先等级,共19种真菌(表1)。

WHO真菌重点病原谱清单中严重优先级就包括烟曲霉,而烟曲霉是一种无处不在的环境霉菌,可以感染人类,引起曲霉病。从环境中吸入的烟曲霉主要引起肺曲霉病,但可以播散至其他部位,如脑部。曲霉病是一种用来阐述广泛感染的术语,范围从过敏反应、定植和半侵袭病变,到急性侵袭性曲霉病(invasive aspergillosis, IA)。唑类耐药IA是一种致命性疾病,病死率极高。暴露唑类药物后的耐药曲霉已经出现,临床医生应该引起极大的关注,特别是呼吸科医生,临床接触的大多数曲霉感染患者,通常并无血液系统基础疾病,没有粒细胞缺乏(粒缺),此类非粒细胞缺乏(非粒缺)患者罹患曲霉感染时的诊断思路是明显区别于粒缺患者的。粒缺患者一旦发生曲霉感染,血清半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)实验的阳性率非常高,胸部CT可以见到“晕轮征”等典型表现,更不用说经气管镜容易获得病原学依据;而非粒缺患者即使发生曲霉感染时,血清GM实验的敏感性非常低,胸部CT根本见不到“晕轮征”,常为非特异性改变如实变、结节、空洞等,通常需要依赖气管镜检查明确诊断。

粒缺与非粒缺患者肺曲霉病的重点不同之处归纳于表2,重视两者之间的差异,有助于呼吸科、普通内科、老年科、重症医学科的医生正确及时诊断肺曲霉病,减少误诊,提高疗效。而提高诊疗水平的关键是建立非粒缺患者罹患肺真菌感染时的诊疗思路,需要不断思考、不断求证,方能从容应对。

1 诊疗思路一:发病机制不同所致差异

真菌感染与患者的免疫功能状态密切相关,而粒缺是重度免疫功能受损的表现(虽然时间通常不长),这是血液系统疾病患者最常见的基础疾病状况,此时一旦发生真菌侵入(曲霉最为常见),很快会

侵入血管,导致肺组织缺血坏死,表现为侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis);如果患者免疫状态轻中度受损(如长期应用糖皮质激素),感染病灶会局限在肺组织内,但没有血管侵袭,表现为亚急性或慢性肺曲霉病(可以存在中间阶段,表现为半侵袭状态);如果仅仅存在结构性肺病,侵入的真菌(曲霉为主)被局限在肺空洞中而表现为曲霉球(图1)^[3]。

表1 WHO重点真菌病原体清单
Tab. 1 List of key fungal priority pathogens in WHO

严重优先级(4种)	新生隐球菌、耳念珠菌、烟曲霉和白念珠菌
高度优先级(7种)	光滑念珠菌(<i>Nakaseomyces glabrata</i>)、组织胞浆菌属、真菌性足菌肿病原体、毛霉目、镰刀菌属、热带念珠菌,以及近平滑念珠菌
中等优先级(8种)	赛多孢霉属、多育节芽孢(<i>Lomentospora prolificans</i>)、球孢子菌属、克柔念珠菌(<i>Pichia kudriavzevii</i>)、格特隐球菌、马尔尼菲篮状菌、耶氏肺孢子菌,以及副球孢子菌属

表2 粒缺与非粒缺患者肺曲霉病的差异
Tab. 2 Difference between pulmonary aspergillosis in patients with agranulocytosis and non-agranulocytosis

项目	粒缺	非粒缺
危险因素	非常明确而严重,主要基础疾病是血液病	从正常到严重免疫缺陷,范围非常广,病种多样
临床表现	多数患者患病前身体健康,感染表现典型	多数都有基础疾病,感染表现不典型,易混淆
影像学检查(如胸部CT)	患病前肺部影像学通常是正常的,真菌病改变典型(如晕轮征,新月征)	许多患者有基础肺部,易混淆,真菌病改变多种多样(如实变,结节,空洞)
真菌标志物(如GM试验)	血清和BALF的敏感性、特异性均高	血清的敏感性低,而BALF敏感性高
差异	诊疗思路一定不同	

注:支气管肺泡灌洗液(BALF)。

非血液恶性肿瘤肺真菌病患者基础疾病呈现多样性,包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、实体器官移植(SOT)、自身免疫系统疾病需要接受化疗、肝脏衰竭以及其他多种基础疾病。中国一项历时10年(1997—2008)的16个研究中的肺部真菌流行病学回顾性调查显示,除血液恶性肿瘤患者外其他最常见的基础疾病为实体肿瘤(14%)、COPD(11%)、肺结核(10%)以及糖尿病(10%)。其他基础疾病包括SOT、自身免疫性疾病、肝肾功能不全等^[4]。

非粒缺患者罹患肺真菌病的危险因素应特别关注糖皮质激素的作用,有人形容它的作用非常类似于血液系统疾病中的粒缺状态,特别是呼吸系统疾病中需要应用激素的场景非常多,包括吸入及全身糖皮质激素的广泛应用。中国肺真菌病的多中心回顾性调查中约有11.4%(54/474)患者在出现真菌感染症状

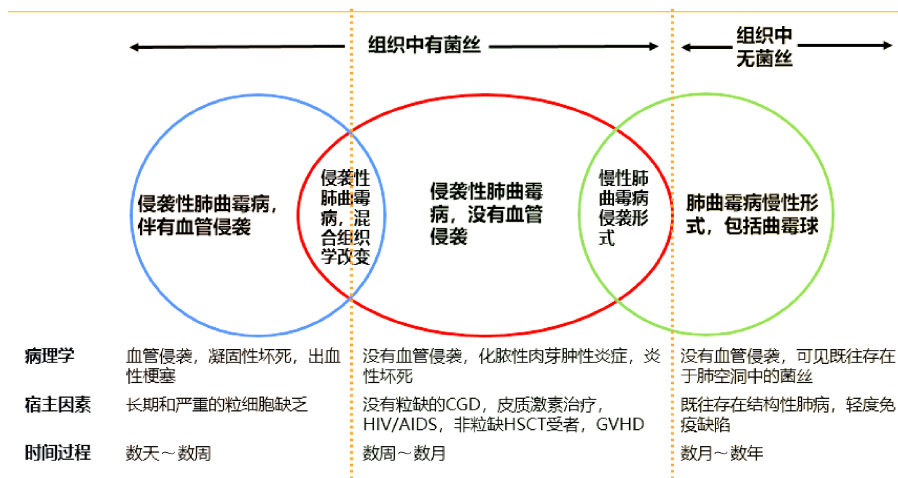
前应用激素超过3周以上^[4]。由于免疫状态受损程度的差异,在非粒缺患者更容易表现为气道IA(曲霉病的类型之一),常发生在感染的初期。影像学表现为细支气管或支气管壁的增厚,呈现块状分布的“树丫征”伴有小叶中央结节(表3)。

2 诊疗思路二:诊断标准不同所致差异

IFD的诊断目前大家都遵循多数国内外真菌病诊治指南推荐的三级诊断标准:确诊,临床诊断,拟诊^[5]。血液系统恶性肿瘤特别是粒缺患者的特殊性——合并真菌感染后的高病死率,就非常强调早期经验性治疗以降低病死率。因此,我国2019年血液病侵袭性真菌感染诊治指南将IFD的诊断分为确诊、临床诊断、拟诊和未确定四个级别,增加了未确定,后者的定义为“临床症状+非特征性影像学表现±G/GM(1,3-β-D葡聚糖/GM)实验阳性”^[6]。但对于非粒缺患者来说,如果增加未确定诊断,就容易导致过度诊

断和过度治疗,因此仍然维持三级诊断标准^[7];而且,由于不同真菌之间致病性的差异,导致相应的临床表现与实验室检查之间的不同,更倾向于以真菌菌种引起的疾病进行诊断,这些诊断标准的差异尤其表现在危险因素、微生物学诊断依据方面。

2.1 非粒缺患者侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis, IC)的诊断标准 对于重症患者IC的诊断首先须考虑以下三种情况:(1)无深部念珠菌病的念珠菌血症(包括导管相关性念珠菌血症);(2)与深部念珠菌病相关的念珠菌血症;(3)与念珠菌血症无关的深部念珠菌病。尤其在宿主因素方面,排除了多项免疫缺陷相关因素,增加了多项其它IC相关因素,如肠壁完整性受损(如近期腹部手术、近期化疗、胆管异常、反复肠穿孔、腹水、黏膜炎、重症胰腺炎、肠外营养)、皮肤屏障受损导致血流感染、念珠菌定植(在呼吸道分泌物、粪便、皮肤、伤口、尿液和引流物样本中,≥2种样本培养出念珠菌)。



注:CGD(慢性肉芽肿病);HIV/AIDS(艾滋病病毒/艾滋病);HSCT(造血干细胞移植);GVHD(移植物抗宿主病)。

图1 有无粒细胞缺乏肺曲霉病分类的影响

Fig. 1 Effect of classification of pulmonary aspergillosis with or without agranulocytosis

表3 侵袭性真菌感染患者的影像学表现 (血液肿瘤与其他患者)

Tab. 3 Imaging manifestations of patients with invasive fungal infection (blood tumors and other patients)

免疫宿主类型	侵袭性真菌病	CT检查发现对应的时间		
		诊断当天	1周后	>2周时间
血液肿瘤患者	侵袭性肺曲霉病	结节, 或不伴晕轮征	结节, 低密度征	空气征, 空腔
	肺毛霉感染	结节, 或不伴晕轮征, 反晕征	多发结节	胸膜渗出, 空腔
其他* SOT患者	侵袭性肺曲霉病和肺毛霉病	实变, 团块影, 结节, 支气管壁增厚, 伴有“树丫征”	低密度征	空腔

2.2 非粒缺患者IA诊断标准 在宿主因素中同样排除了多项免疫缺陷相关因素,增加了多项其它IA相关因素,如慢性呼吸道异常(结构性肺病)、重症病毒性肺炎(包括重症流感、重症新冠肺炎)、代偿失调性肝硬化、人类免疫缺陷病毒感染等。

2.3 侵袭性毛霉病(invasive mucormycosis, IM)诊断标准 IM的诊断更为困难,影像学没有太多的特异性,又没有相关的生物标志物,因而更加关注诊断流程。当患者存在IM的危险因素时,尽早行各个部位的CT检查,寻找感染病灶,尽可能采用各种手段(如内窥镜,CT引导活检)采集病灶部位的分泌物甚至活检组织标本,系统检测毛霉,包括涂片镜检(强调

荧光增白剂染色直接镜检)和真菌特殊染色(如PAS和GMS染色),真菌培养(双温培养)和组织病理学检查,以及近年来广泛应用的分子生物学技术[PCR和宏基因组二代测序(mNGS)]^[8]。G和GM实验虽然不能诊断毛霉,但有助于鉴别诊断和混合性IFD的诊断。

2.4 隐球菌病诊断标准 特别强调了脑脊液或血液中隐球菌荚膜多糖抗原检测的价值,既往隐球菌荚膜多糖抗原阳性是作为临床诊断的病原学标准,而最新国内外指南均已将其升格为确诊的病原学诊断标准^[5,9]。

2.5 耶氏肺孢子菌肺炎(pneumocystis Jirovecii pneumonia, PJP)诊断标准 肺孢子菌培养困难,既往诊断主要依据呼吸道标本镜检发现肺孢子菌的包囊或滋养体作为PJP的确诊标准。近年来发现,G实验对诊断PJP也有极大帮助,在排除其它病因(曲霉和念珠菌感染)后至少连续2次血清G>80 pg/mL可以作为病原学的辅助诊断指标。

由于免疫抑制状态的差异,粒缺患者见到的曲霉病主要是IPA,但这并不是曲霉病的全貌。对于非粒缺患者来说,由于免疫抑制状态从非常轻到极端重都有分布,所以可以见到多种类型的曲霉病,包括急性和慢性,局部和全身,侵袭和非侵袭性,感染性和变态性等等(表4)。临床医生应该有更为全面的知识。

3 诊疗思路三:临床表现与影像学改变的差异

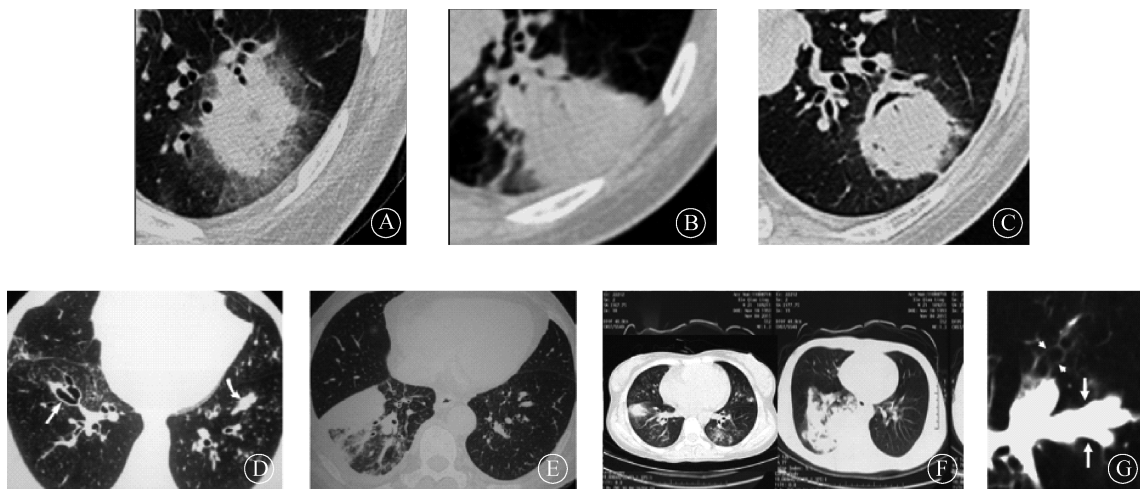
与粒缺患者比较,非粒缺患者罹患肺曲霉病时临床表现中发热和胸痛相对少见,而喘息相对多见;特别是胸部CT中几乎见不到粒缺患者常见的晕轮征、楔形

改变和空气新月征,反而主要表现为非特异性改变,如实变、结节、空洞、树芽征、中央型支气管扩张等(图2)。

表4 不同免疫状态下罹患的曲霉病表现为不同的感染类型^[10]

Tab. 4 Aspergillosis in different immune states presents different infection types

不同类型的侵袭性曲霉病	
急性曲霉病	
侵袭性肺曲霉病(IPA)	IPA多数情况下都是重症类型,通常出现在伴有严重免疫抑制的患者中。曲霉孢子在功能缺乏的巨噬细胞中繁殖,并由菌丝产生对血管的侵袭或组织侵袭。由此而导致的血管梗死和CT下以晕轮征为表现的肺组织坏死。通常在血液病患者中可见血清曲霉抗原GM阳性。
肺外曲霉病	在严重免疫抑制患者中出现来自肺部病灶的播散(主要累及中枢神经系统,皮肤……),或在不同免疫抑制程度下由于真菌在该部直接接种导致的单器官感染(副鼻窦,细支气管炎,少见心内膜炎,骨髓炎,眼内炎,心包炎)。
慢性曲霉病(CPA)	
慢性坏死性肺曲霉病(CNPA)或亚急性侵袭性肺曲霉病(SIPA)	在轻度免疫抑制患者中,中性粒细胞抑制曲霉孢子产生少量增殖,或可出现菌丝。但血管侵袭性或组织侵袭的程度较低。患者伴有明显的肺部炎症反应。影像学特征表现为多态性。血清曲霉特异性抗原GM阴性。需要依赖于支气管镜和微生物学诊断手段。
慢性纤维化肺曲霉病(CFPA)	与之前的慢性曲霉病状态相似,但患者通常伴有严重的纤维化肺结构损毁。主要特征是患者有明显的肺功能丢失。
慢性空洞性肺曲霉病(CCPA)	单个或多个肺部空洞,腔内伴或不伴曲霉球,非免疫抑制患者伴有曲霉血清学或微生物学诊断证据。
曲霉球	曲霉球可以存在于陈旧性肺部空洞内,不伴随组织和血管侵袭。
非IPA	免疫抑制患者中出现指甲真菌病,角膜炎,耳真菌病或鼻窦炎。
变态反应性曲霉病	对真菌过敏导致的变态反应性鼻窦炎和严重哮喘,最为常见是变态反应性支气管-肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)



注:A、B、C为粒缺患者影像;D、E、F、G为非粒缺患者影像。

图2 侵袭性肺曲霉病肺部影像学改变的差异(粒缺 vs 非粒缺)

Fig. 2 Differences in pulmonary imaging changes in invasive pulmonary aspergillosis (granulocytopenia vs non-granulocytopenia)

粒缺与非粒缺患者 IA 影像学改变的差异主要与发病机制不同有关:(1)免疫功能正常(或相对正常):曲霉感染比较局限,很少发展扩大。曲霉只能找肺部薄弱的地方攻击,首先攻击残存的空洞或空腔,也就是常见到的曲霉球,或 CPA。(2)免疫功能亢进:免疫系统对曲霉敏感性极高,曲霉一旦进入气道内就马上被发现,在大气道内筑起强大的保护伞,仅在大气道内引起病变和相应的反应,多为曲霉引起的免疫反应改变。(3)免疫功能缺陷:曲霉为所欲为,在肺部的各个部位发起进攻,破坏肺组织;气道壁增厚,或引起大片实变、小的气腔结节、树芽征、腺泡结节,也可以融合成团;血管受累,主要是血管炎,出血、栓塞、坏死,表现为晕轮征、空气新月征、楔形实变。

4 诊疗思路四:诊断技术不同所致差异

G 实验可用于检测念珠菌、肺孢子菌、曲霉、酵母和丝孢酵母感染等;操作简便、快速、无创;真菌培养阳性患者 G 试验有助于区分定植和感染。但 G 实验不能区分曲霉与念珠菌,不能检测隐球菌。

血液病与非血液病患者研究显示:血清 GM 试验诊断血液病患者 IA 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值均较高;但在非血液病患者中,尽管血清 GM 试验的特异性及阴性预测值仍较高,但其敏感性和阳性预测值则相对较低。血液病患者中, BALF GM 实验诊断 IA 的准确性较高,与血清 GM 检测结果相当;而对呼吸科等非血液病患者, BALF GM 检测诊断 IA 时表现出较高的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。

抗体检测在粒缺患者不作为真菌病原学的诊断指标,因为此类患者不能产生抗体或急性病程来不及产生抗体。但在非粒缺患者,特别是慢性感染的患者,由于仍然存在一定的免疫能力,真菌特异性抗体检测的地位越来越受到重视。一项对照研究显示:与 G 试验、念珠菌甘露聚糖抗原(Mn)、IgM 抗体等方法相比,念珠菌特异性 IgG 抗体检测的敏感性及特异性相对更高;且 IgG 抗体与 G 试验联合检测有助于进一步提高 IC 诊断的敏感性及特异性^[11]。

抗体检测进展最突出的是曲霉特异性抗体检测(IgG、IgM 和 IgE 抗体),曲霉特异性 IgG 抗体阳性是 CPA 最敏感的微生物检测方法,欧美国家曲霉病诊治指南^[12-13]均 A 级推荐曲霉特异性 IgG 抗体检测用于有空洞或结节的 CPA 患者,是最高级别的微生物学诊断依据,高于培养和 GM 实验。曲霉特异性 IgE

抗体检测是 ABPA 最重要的诊断依据;2022 年中国专家 ABPA 诊治共识中,诊断必需条件为:(1)烟曲霉特异性 IgE 水平升高,或烟曲霉皮试速发反应阳性;(2)血清总 IgE 水平升高(通常>1 000 U/mL)^[14]。

近年来,分子生物学诊断技术的进展使感染性疾病的病原学诊断进入了准、快、全的新阶段,特别是 PCR 和 mNGS 技术逐渐广泛应用于临床 IFD 的诊断,无论是在免疫功能正常还是免疫功能低下的患者,都有极高的敏感性和特异性,特别是疑难危重和特殊类型感染的患者。

5 诊疗思路五:治疗方案不同所致差异

真菌感染不同的治疗策略取决于免疫缺陷状态、疾病进展速度和预期的死亡率,比较粒缺和非粒缺患者,在预防治疗的策略、经验性治疗的时机、抗菌药物的选择、联合治疗的指征、疗程等方面都有显著的不同(表 5)。

表 5 粒缺与非粒缺的治疗确实存在不同之处
Tab. 5 Differences exist really between the treatment of granulocytopenia and non-granulocytopenia

治疗方案	粒缺	非粒缺
预防治疗	一级预防,二级预防	通常不做预防治疗,只有严重免疫缺陷者
经验性治疗	因为病情危重,感染风险高,经常应用	只有部分重症患者应用,尽量做到目标治疗
首选药物	通常需要应用广谱抗真菌药物广覆盖,以保证治疗成功率	尽量做到针对性治疗,只有部分重症患者早期使用广谱抗真菌药物
联合治疗	经常需要	针对性采用
差异	治疗思路一定不同	

以经验性治疗为例,当血液病患者出现粒缺伴发热时,为保证治疗的成功率,降低感染相关的病死率,安全渡过粒缺期,通常采用广覆盖式的经验性治疗,重锤猛击,再根据病原学检查结果降阶梯治疗。而非粒缺患者通常慎用经验性治疗,即使应用也是评估性治疗:即在分析患者感染病情严重程度、评估可能的病原学及其耐药性的基础上,根据感染的部位、药物的抗菌谱和 PK/PD 特性,选择最为合适的药物、最恰当的给药途径、最准确的剂量和最佳的疗程。

粒缺患者需要根据药物的达标靶值调整治疗方案,例如依据不同的 PK/PD 靶值适当调整两性霉素 B(AMB)的治疗剂量有助于提高临床疗效,因为标准剂量的 AMB 及其脂质体(L-AMB)治疗非粒缺患者具有足够的疗效,但烟曲霉最低抑菌浓度(MIC)值为 0.5~1.0 mg/L 的粒缺患者则需要更高剂量才足以达

到充分的 PK/PD 靶值,获得满意的临床疗效。

免疫状态还可以决定抗真菌治疗的疗程。IPA 的抗真菌治疗疗程,美国 IDSA 诊治指南推荐至少持续 6~12 周,最终疗程很大程度上取决于免疫抑制的程度和时间长度,感染的部位和疾病改善的证据(强推荐;低证据等级)^[12]。CPA 的抗真菌治疗疗程,欧洲 ECCMID 诊治指南推荐至少维持 6 个月的长疗程,最终具体疗程取决于患者免疫状态和药物的耐受性 (SoR C, QoE II)^[13]。

免疫缺陷有无与程度与真菌感染的类型与轻重密切相关,也决定了 IFD 临床表现、影像学改变、诊断与治疗的差异,只有掌握这些异同,才能准确的诊断与正确的治疗。关注非粒缺患者,他们发生侵袭性真菌感染的诊治更为困难,需要更为全面的知识,更为精准的诊断和更为完美的治疗。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 25.
- [2] WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva [R/OL]. (2022-10-25) <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>.
- [3] Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis [J]. Thorax, 2015, 70(3): 270-277.
- [4] 刘又宁,余丹阳,孙铁英,等.中国 1998 年至 2007 年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查 [J].中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 86-90.
Liu YN, She DY, Sun TY, et al. A multicentre retrospective study of pulmonary mycosis clinically proven from 1998 to 2007 [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2011, 34(2): 86-90.
- [5] Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6): 1367-1376.
- [6] 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.
Hematologists Branch of the Chinese Medical Doctor Association. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (6th revision) [J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(10): 754-763.
- [7] Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, et al. EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: summary of activities of the intensive care unit working group [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72 Suppl 2: S121-S127.
- [8] Oliver A, Cornely, MD, et al. 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 [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12): e405-e421.
- [9] 中国医药教育协会真菌病专业委员会,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京大学第一医院),国家血液疾病临床医学研究中心(北京大学人民医院).侵袭性真菌病实验室诊断方法临床应用专家共识 [J].中华内科杂志, 2022, 61(2): 134-141.
Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Expert consensus on clinical application of laboratory diagnostic methods for invasive mycosis [J]. Chin J Intern Med, 2022, 61(2): 134-141.
- [10] Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI [J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2019, 37(8): 535-541.
- [11] Li FT, Yu XT, Ye LY, et al. Clinical value of (1, 3)- β -D-glucan, mannan, antimannan IgG and IgM antibodies in diagnosis of invasive candidiasis [J]. Med Mycol, 2019, 57(8): 976-986.
- [12] Patterson TF, Thompson GR, 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.
- [13] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases; executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24 Suppl 1: e1-e38.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识(2022 年修订版) [J].中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(12): 1169-1179.
Asthma Group, Respiratory Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (2022 update) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2022, 45(12): 1169-1179.

收稿日期:2023-03-04 修回日期:2023-04-06 编辑:王国品