

重症监护室中侵袭性肺曲霉菌病的诊断标准：因人而异^{*}

张英芳¹ 黄琳娜^{2*} 詹庆元²

¹北京大学医学部中日友好临床医学院,北京 100029

²国家呼吸医学中心中日友好医院呼吸与危重症医学科,北京 100029

摘要 侵袭性肺曲霉菌病(IPA)在重症监护室(ICU)患者中发病率、病死率高。因此,制定足够灵敏、特异的诊断标准辅助早期识别 IPA 对改善患者的预后至关重要。目前关于 IPA 的诊断标准主要包括欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组织提出的诊断标准(以下简称 EORTC/MSG 标准)、ICU 患者诊断标准、Bulpa 标准、流感相关性肺曲霉菌病(IAPA)诊断标准和国际心肺移植学会(ISHLT)针对心肺移植术后患者的诊断标准。本文主要对以上标准的适用人群、主要特点及局限性进行阐述,以期临床医生能够在临床诊疗中针对不同的患者选择个体化的诊断标准。

关键词 肺曲霉菌病; 诊断标准

中图分类号 R519

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20220503

Diagnostic criteria for invasive pulmonary aspergillosis in intensive care unit: varying from person to person

ZHANG Ying-fang¹, HUANG Lin-na^{2*}, ZHAN Qing-yuan². ¹Peking University China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Centre for Respiratory Diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: HUANG Lin-na, E-mail: xuehuaalice@126.com

Abstract Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is an important cause of morbidity and mortality in intensive care unit (ICU). Therefore, an appropriate diagnostic criterion with adequate sensitivity and specificity is needed to identify IPA as early as possible and thus to improve the prognosis ultimately. Five diagnostic criteria have been proposed for IPA, namely the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSG) criteria, ICU criteria, Bulpa criteria, influenza associated pulmonary aspergillosis(IAPA) criteria and International Society of Heart and Lung (ISHLT) criteria. This review is mainly elaborating on the appropriate population, main characteristics and limitations of the above criteria, so that clinicians can select individual diagnostic criteria for different patients in clinical practice.

Key words Pulmonary aspergillosis; Diagnostic criteria

侵袭性肺曲霉菌病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)的病死率高达 30% ~ 80%^[1],是一类严重威胁人类生命健康的疾病;且随着临床医生对疾病认识的深入及诊疗技术的进步,IPA 的发病率及高危人群也不断增加^[1~3]。然而,如何早期诊断 IPA 对临床医生始终是一项巨大挑战。因此,制定足够灵敏、特异的诊断标准辅助早期、准确识别 IPA 对改善患者的预后、防止过度治疗至关重要。

现有侵袭性肺曲霉菌病诊断标准的概述及共性

最佳的诊断标准应具备足够的敏感性,以辅助

早期识别并防止漏诊;也应具备足够的特异性,以防止误诊;而最重要的是应该经过金标准的一致性验证。目前 IPA 的诊断金标准为组织病理学依据及组织曲霉聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)阳性^[4],从理论上讲所有提出的诊断标准均应与金标准进行对比以评价其诊断效能。

现有的、公开提出的 IPA 诊断标准共 5 个,分别适用于不同人群。欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, EORTC/

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No:81870072)

^{*}通信作者:黄琳娜, E-mail: xuehuaalice@126.com,北京市朝阳区樱花园东街 2 号

MSG)提出的诊断标准^[4]是人们最熟知也是侵袭性真菌病领域中最重要诊断标准,适用于血液系统疾病及免疫抑制人群。而另 4 个标准则分别针对 ICU 中患者^[5]、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)^[6]、重症流感^[7]及心肺移植患者^[8]提出。众多的诊断标准也从另一角度说明了不同患者并发 IPA 具备其自身特点,不能一概而论。

无论哪个诊断标准,均为分级诊断标准,即分为确诊(proven)、临床诊断或极拟诊断(probable)和拟诊(possible)3 个级别。①确诊标准中不要求宿主因素,仅要求组织病理学依据,即必须找到真菌侵袭组织的证据,根据宿主免疫状态不同可伴或不伴炎性细胞浸润。2019 年 EORTC/MSG 的确诊标准中新增了组织曲霉菌 PCR 阳性证据^[4]。然而,在重症患者中由于凝血功能障碍及呼吸支持条件较高,获取组织标本非常困难,因此 ICU 中 proven IPA 的诊断率较低。②Probable IPA (ICU 标准中称为 putative IPA),也称为“临床诊断或极拟诊断”。此类患者需同时具备宿主因素、临床证据及微生物学证据,由于不需要获得组织学标本,因此这一诊断级别在 ICU 患者中的意义更大,但需要根据不同的人群选择合适的标准,以达到更准确的诊断。③Possible IPA 则指具备宿主因素及临床表现,但缺乏微生物学证据的患者,其意义是若符合该标准可以辅助经验性抗真菌治疗。

重症监护室中常见病种合并侵袭性肺曲霉菌病诊断标准的适用范围及局限性

相比于血液系统恶性肿瘤、造血干细胞移植导致粒细胞缺乏的经典免疫抑制患者而言,自身免疫病、慢性气道疾病、肺移植、重症流感等非经典免疫抑制甚至无免疫抑制的患者为我们收治的主要病种。以下对 ICU 中常见病种合并 IPA 临床诊断标准的适用范围及局限性分别进行探讨。

EORTC/MSG 诊断标准(2019 版)——适用人群:血液系统疾病、免疫抑制人群(见表 1) EORTC/MSG 诊断标准首次于 2002 年提出^[9],并于 2008 年及 2019 年进行了 2 次修订^[4, 10],修订后的标准在宿主因素、影像学、微生物依据中均进行了扩展,有利于更加广泛的具有免疫抑制高危患者 IPA 的临床诊断。

最新的 EORTC/MSG 诊断标准^[4]宿主因素方面新增:血液系统恶性肿瘤、使用 B 细胞免疫抑制剂治疗(如:依鲁替尼)、Ⅲ或Ⅳ级急性移植抗宿主

病累及消化道/肺/肝脏且对糖皮质激素反应不佳。尽管指南中宿主因素不断增加,但所包括的人群仍主要为重度免疫抑制群体。此外,对于接受激素治疗患者,其剂量及持续时间规定[过去 60 d 内,使用泼尼松 0.3mg/(kg·d) > 3 周]较为严格均可导致患者漏诊。实际上,部分患者(尤其是自身免疫病及间质性肺疾病应用糖皮质激素者)可能由于原发疾病的加重,短时间内需要使用大剂量激素冲击治疗;而此时尽管激素应用时间不符合诊断标准中的要求,但仍需作为重要的宿主因素。

2019 版 EORTC/MSG 诊断标准中^[4]的临床特征即影像学标准包括:①致密、规则的病灶伴或不伴晕征;②空气新月征;③空洞;④楔形或叶/段实变影。该标准与 2008 版相比新增加了楔形或叶/段实变影,但仍以血管侵袭型影像学表现为主。一定程度上影响了此标准在免疫抑制患者中的诊断效能。

研究显示^[11~13]粒细胞缺乏患者 CT 出现上述典型血管受侵型征象的比例高达 2/3,并且随病程延长(10~14 d),上述征象的几率甚至达 100%,因此在粒细胞缺乏患者中胸部 CT,尤其是动态监测意义更大。但通过与金标准的对比,发现 EORTC/MSG 标准在经典免疫抑制患者中诊断效能有争议, Hachem 等^[14]发现通过组织病理学证实了的 IPA 仅有 47%符合 EORTC/MSG 诊断标准。分析其主要原因在于:①部分重症患者无法外出行 CT;②虽然血管侵袭型征象出现率高,但疾病的不同病程影响了上述影像学表现,而大部分患者无法连续监测 CT 变化;③小部分经典免疫抑制患者病程中不会出现上述典型影像学表现。与免疫抑制患者相比,非免疫抑制 IPA 患者血管侵袭型影像学表现较少见(72.7% vs 55.3%, $P = 0.013$)^[15]。同时有越来越多的证据表明^[16, 17],即便在非粒细胞缺乏的免疫抑制患者中,血管受侵型影像学表现的发生率仍不高,而是以气道受侵型表现(小叶中心型结节影、沿气道分布的斑片/实变影、气管/支气管壁增厚、树芽征等)为主。许攀峰等^[18]在对 CT 诊断 IPA 的研究中指出:若仅将晕征、新月征、空洞作为特异性 IPA 表现,其敏感性仅为 30%;而若将多发结节影、磨玻璃影、楔形实变影及结节中心低密度影均作为 IPA 的特征性表现,其敏感性可提高至 62.5%,特异性为 75.4%。因此,对于高度怀疑 IPA 患者且微生物学证据具备的情况下,应扩大 EORTC/MSG 诊断标准中的影像学特征范围,尤其是加入相对典型的气道受侵型征象。

表 1 IPA 的临床诊断标准

项目	EORTC/ MSG 标准(2019) ^[4] (针对血液系统疾病及免疫抑制者)	ICU 标准 ^[5] (针对 ICU 患者)	Bulpa 标准 ^[6] (针对 COPD)	IAPA 诊断标准 ^[7] (针对重症流感)
宿主因素 (符合之一)	①粒细胞缺乏(<0.5×10 ⁹ /L 持续大于 10 d);②血液系统恶性肿瘤;③同种异体造血干细胞移植受者;④实体器官移植受者;⑤60 d 内持续应用治疗量糖皮质激素(≥0.3 mg/kg, 大于 3 周);⑥90 d 内应用 T 细胞免疫抑制剂;⑦应用 B 细胞免疫抑制剂;⑧遗传性重度免疫缺陷;⑨急性移植物抗宿主病Ⅲ级或Ⅳ级累及消化道、肺或肝脏且对糖皮质激素反应不佳	①GOLD 分级Ⅲ~Ⅳ级的 COPD 患者;②应用糖皮质激素治疗(未强调剂量、给药途径、持续时间)	①入 ICU 前或入 ICU 即刻粒细胞缺乏(NE<0.5×10 ⁹ /L); ②血液系统或实体器官恶性肿瘤应用细胞毒性药物治疗; ③糖皮质激素治疗(泼尼松>20 mg/d); ④遗传性或获得性免疫缺陷	ICU 内所有重症流感符合时间段要求(入 ICU 前 7d 至入 ICU 后 3~4d)
临床特点 (符合之一)	胸部 CT 出现下列 4 种征象之一:①致密、规则的病灶伴或不伴晕征;②空气新月征;③空洞;④楔形或叶/段实变影	1. 以下症状/体征之一: ①经至少 3d 合适的抗细菌治疗后仍顽固性发热;②经抗细菌治疗后退热 48h 再次发热并除外其他原因; ③胸膜性胸痛/胸膜摩擦音;④呼吸困难;⑤咯血; ⑥经适当的治疗及机械通气后进行性加重的呼吸衰竭; 2. 胸片或胸部 CT 异常(未强调具体征象)	新近加重的呼吸困难,经合适的抗生素治疗无效 进行性胸部影像学加重(3 个月内;未强调必须行胸部 CT)	1. 影像学提示肺内浸润影(无特殊征象要求)或 2. 影像学提示空洞性病变(无其他已知原因)
微生物依据 (符合之一)	1. 下呼吸道标本培养阳性 2. GM 符合下列之一:①单次血 GM≥1.0;②BALF GM≥1.0; ③单次血 GM≥0.7 且 BALF GM≥0.8 3. 曲霉菌 PCR 符合下列之一: ①血标本连续 2 次以上阳性; ②BALF 标本连续 2 次以上阳性; ③至少 1 次血标本及 1 次 BALF 标本阳性	1. 下呼吸道标本曲霉菌培养和/或直接镜检阳性 2. 血清烟曲霉特异性抗体阳性(包含沉淀素) 3. 连续两次血清 GM 阳性	下呼吸道标本培养阳性(必备条件)	1. ①血清 GM>0.5;②BALF GM≥1.0;③BALF 曲霉菌培养阳性 或 2. ①痰曲霉菌培养阳性;②气管内吸引物曲霉菌培养阳性

在微生物学证据方面,随着 PCR 标准化操作建议的提出^[19],2019 版 EORTC 诊断标准中首次增加了 PCR 技术。两项 Meta 分析表明^[20, 21],血液样本中 PCR 技术诊断 IPA 的敏感性和特异性为 88% 和 75%,支气管肺泡灌洗液样本(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中的敏感性和特异性则高达 91% 和 92%。此外,2019 版 EORTC/MGS 诊断标准首次明确了不同标本来源的半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)的临界值。通过选定循证医学证据最为充分的

试剂盒,选取较高的 GM 实验折点水平可有效规避假阳性的风险,但是其界值确定仍缺乏依据,需要大量研究进一步验证。

ICU 诊断标准——适用人群:ICU 内重症患者(见表 1) 由于入住 ICU 患者大多无严重免疫抑制,同时此类患者因机械通气影像学表现并不特异,导致 ICU 患者并不适用于 EORTC/MSG 诊断标准。美国胸科协会提出了 ICU 患者 IPA 的诊断标准^[5],该标准以下呼吸道标本(low respiratory tract, LRT)

曲霉菌培养阳性作为入选标准,结合症状及影像学,再加一条宿主因素或 BALF 曲霉菌培养/直接镜检阳性可临床诊断 IPA,用“putative”代替其他标准中的“probable”。其诊断效能在一项纳入了 115 例有组织病理学依据的 IPA 患者的多中心研究中得到了验证,其敏感性高达 92%,特异性为 61%。但最近的一项研究则得出了相反的结论:Lee 等^[22]通过收集 103 例血或 BALF GM 实验阳性的非血液系统疾病患者,分为治疗组和非治疗组评估 ICU 诊断标准的诊断效能。研究发现,结合 GM 实验、临床表现和影像学表现诊断的 IPA 患者仅 18% 符合 ICU 标准,临床诊断 IPA 与治疗者吻合率低(59.2%),且 ICU 标准中的条目,如下呼吸道标本培养、临床症状、影像学表现、宿主因素均不能指导治疗决策,仅 BALF 半定量培养或直接镜检可指导治疗决策,因此 ICU 标准无法指导治疗决策及改善预后。

影响 ICU 诊断标准诊断效能的原因可能有:①入选条件为 LRT 曲霉菌培养阳性,但曲霉菌培养阳性率仅 30%~50%,培养时间长,而且与患者免疫状态相关^[23];②宿主因素方面限定严格,对于 ICU 中非免疫抑制的 IPA 易感人群(如重症流感)并不适用;③影像学仅要求胸片或胸部 CT 出现异常,未对具体影像学征象进行描述,可能存在过度诊断问题;④微生物学证据中不包括 GM 实验,可能导致部分患者漏诊。

Bulpa 标准——适用人群:慢性阻塞性肺疾病(见表 1) COPD 患者 IPA 的发生率为 1.63%~3.9%^[24],其死亡率可达 67%~100%^[25]。2007 年 Bulpa 等^[6]发现这类患者可能并无免疫抑制因素,尽管其应用糖皮质激素,但多以吸入为主,因此并不适用于 EORTC/MGS 标准,所以提出了专门针对 COPD 患者的 Bulpa 标准。其条目要求较为宽泛, GOLD III/IV 级的 COPD 患者,有糖皮质激素应用史(无论是吸入、口服或静脉),出现抗生素治疗无效的呼吸困难及新发影像学异常(无论 CT 或胸片且不要求具体征象),并具备 LRT 曲霉菌培养或血 GM 实验或抗体阳性证据即可临床诊断 IPA。

本研究团队^[26]纳入 59 例 COPD 急性加重的患者,将其分为 4 组人群:人群 1 为所有 COPD 患者($n=59$);人群 2 为微生物学证据阳性者($n=24$);人群 3 为下呼吸道标本培养阳性者($n=18$);人群 4 为 IPA 确诊者($n=4$)。分别评价 Bulpa 标准、EORTC/MGS 标准和 ICU 标准的诊断率与差异,其中 Bulpa 标准在各类人群中的诊断率均为最高,主

要原因是其对激素使用量、持续时间以及影像学特征要求较宽泛。

Bulpa 标准虽然对于 COPD 合并 IPA 的诊断具有优势,但仍存在不足。该标准中 GM 实验要求为 2 次血 GM 实验阳性,研究表明在 COPD 合并 IPA 的患者中 BALF 检测 GM 的敏感性大于血 GM 及下呼吸道标本培养^[27]。另一项连续检测血 GM 实验对 COPD 急性加重合并 IPA 患者的诊断价值研究中^[28],2 次血 GM 实验中 1 次阳性有助于此类患者的早期诊断。因此可对 Bulpa 标准进行改进,本研究团队^[26]提出了改良的 Bulpa 标准,见表 2。即去除宿主标准中激素的用法、剂量、持续时间,不要求 CT 及特征性血管受侵型征象,同时除外一些过于非特异的影像学征象,明确规定了病原学检测的种类及检测次数,但修订的 Bulpa 标准诊断价值尚需确诊病例验证。

表 2 修订的 Bulpa 标准^[26]

宿主因素	①GOLD 分级Ⅲ~Ⅳ级的 COPD 患者; (同时符合) ②应用糖皮质激素治疗(未强调剂量、持续时间)或吸入糖皮质激素治疗 3 个月
临床特点	症状和体征(符合之一): ①经至少 3d 合适的抗菌治疗后仍顽固性发热; ②经抗菌治疗后退热 48h 再次发热并除外其他原因; ③近期出现呼吸困难或咯血; ④经适当的治疗及机械通气后进行性加重的呼吸衰竭; 且 影像学特征(3 个月内 CT/X 线符合之一): ①非特异性浸润影或斑片影; ②延气道分布的多发结节影;③边界清楚的结节影,伴或不伴晕征; ④楔形实变影; ⑤大片实变影; ⑥空气新月征; ⑦空洞
微生物依据	①下呼吸道标本曲霉菌培养和/或直接镜检阳性(符合之一)性; ②连续 2 次血/BALF GM 阳性(GM 阳性界值:血 GM >0.5 ng/mL;BALF GM >0.8 ng/mL); ③一次 BALF GM 试验阳性和一次血 GM 试验阳性(GM 阳性界值同上)

IAPA 诊断标准——适用人群:ICU 中重症流感患者(见表 1) Schauvlieghe 等^[29]的一项纳入 432 例重症流感患者的回顾性队列研究发现流感是 IPA

的独立危险因素。流感相关性肺曲霉菌病 (influenza-associated pulmonary aspergillosis, IAPA) 发生率 19%,病死率达 51%。然而,EORTC/MGS 标准与 ICU 标准由于宿主因素或影像学特征的要求,并不适用于 IAPA 的诊断。2020 年,来自欧洲 7 个国家、美国、台湾等地的 29 名专家提出了 IAPA 诊断的专家共识^[7],该共识主要适用于重症流感患者。

这一新标准主要特点如下:①入 ICU 重症流感患者为纳入条件,不需要其他宿主因素。②由于 50% 的 IAPA 患者都是曲霉菌性气管支气管炎 (Aspergillus stracheobronchitis, ATB)^[30],因此诊断标准中明确区分了流感相关 ATB 和 IPA,有助于早期识别。③高度强调了气管镜的重要性,无论是气管镜镜下表现还是气管镜获取 BALF 标本进行 GM 实验或曲霉菌培养都是共识中的重要条目,而弱化了影像学的具体表现。④若未获得 BALF 标本而只是痰或吸引物曲霉菌培养阳性时,影像标准必须严格,一定要出现典型空洞才能诊断,或者当 GM 实验结果和痰培养结果矛盾时应该以 GM 实验结果为主,除

非影像学或气管镜表现高度提示曲霉菌。

未来还需更多研究来验证这一共识的诊断价值。此外,该标准 GM 实验的临界值的确定参考了 2019 版 EORTC/MGS 标准,而 EORTC/MSG 标准中的数据主要来自免疫抑制人群,该临界值是否适合 IAPA 患者还需要进一步验证。

国际心肺移植学会 (ISHLT) 诊断标准——适用人群:心肺移植宿主 (见表 3) 2010 年国际心肺移植学会 (International Society of Heart and Lung, ISHLT)^[8] 提出了关于心肺移植患者合并真菌感染的诊断标准。心肺移植患者继发真菌感染的年发病率约为 8%,其中以曲霉菌最常见;即使给予预防性抗真菌治疗,其死亡率仍达 29%^[31~33]。EORTC/MSG 诊断标准中虽然包括器官移植宿主,但肺移植受者具有其自身特点,如定植、气管支气管炎和支气管吻合口感染等问题。此外,研究表明晕征在移植患者中仅占 8% (2/26),肺移植患者的影像学多表现为气道受侵型,与 EORTC/MSG 标准中的典型血管受侵型表现并不吻合^[34, 35]。

表 3 心肺移植宿主侵袭性曲霉菌感染诊断标准 (ISHLT 标准^[8])

分类	侵袭性肺曲霉菌病	曲霉菌性气管支气管炎	支气管-吻合口曲霉菌感染
临床特点	症状体征 (符合之一):①无诱因发热 T>38.5℃或低体温 T<36.5℃;②白细胞减少 <4×10 ⁹ /L 或增高 >12×10 ⁹ /L;③痰/气管内吸引物为脓性/量增多/性质改变;④新发或加重的咳嗽、呼吸困难、胸膜摩擦音、啰音、支气管呼吸音;⑤气体交换功能恶化 (PaO ₂ /FiO ₂ <240 mmHg) 或机械通气氧需求增加;⑥胸腔积液 且 影像学表现 (符合之一): ①CXR:新发/进行性加重的渗出影、实变、空洞、结节 ②CT 至少以下征象之一:新发/进行性加重的渗出影、实变、空洞、结节	症状体征 (符合之一): ①痰/气管内吸引物为脓性/量增多/性质改变;②新发或加重的咳嗽、呼吸困难、胸膜摩擦音、啰音、支气管呼吸音 且 气管镜下表现:一个或多个支气管内病变 (斑片、溃疡、坏死和假膜形成),排除其他原因且无其他侵袭性感染证据 且 影像学表现 (符合之一): ①CXR 无下列任何一项:新发/进行性加重的渗出影、实变、空洞、结节 ②CT 无下列任何一项:新发/进行性加重的渗出影、实变、空洞、结节	症状体征 (符合之一): ①痰/气管内吸出物脓性分泌物/量增多/性质改变;②新发或加重的咳嗽、呼吸困难、胸膜摩擦音、啰音、支气管呼吸音; 且 气管镜下表现: 气管内病变仅局限于吻合口,临床或组织学上无支气管树或肺实质其他部位受累 且 影像学表现 (符合之一): ①CXR 无下列任何一项:新发/进行性加重的渗出影、实变、空洞、结节 ②CT 无下列任何一项:新发/进行性加重的渗出影、实变、空洞、结节
微生物依据 (符合之一)	①单次 BALF 曲霉菌培养阳性 ②单次 BALF PCR 阳性 ③单次 BALF GM 阳性 ④至少 2 次痰曲霉菌培养/PCR 阳性	①单次血/BALF 曲霉菌培养阳性 ②单次血/BALF PCR 阳性 ③单次 BALF GM 阳性 ④至少 2 次痰曲霉菌培养/PCR 阳性	①单次 BALF 曲霉菌培养阳性 ②单次 BALF PCR 阳性 ③单次 BALF GM 阳性 ④至少 2 次痰曲霉菌培养/PCR 阳性

ISHLT 诊断标准根据移植患者的特点将真菌感染分为真菌性肺炎、真菌性气管支气管炎以及真菌性支气管吻合口感染。其诊断条目同样可归纳为:症状体征、影像学表现及微生物学检查。由于肺移植患者血清 GM 实验的敏感性仅 30%, 明显低于其他免疫缺陷宿主^[36], 而 BALF GM 敏感性 > 66%^[37, 38], 所以在心肺移植患者中 IPA 的诊断中未纳入血清 GM 实验, 而纳入了单次 BALF GM 阳性; 然而对于其临界值没有统一。

小 结

目前尚无统一的 IPA 临床诊断标准能很好地适用于所有的患者, 部分新提出的标准目前尚无基于确诊病例的研究证实其诊断效能。我们理想中的诊断标准需进一步扩展宿主因素范围, 影像学表现需包含特定的气道受侵及血管受侵表现, 需纳入更多微生物学标准同时规定检测次数、时间, 同时可纳入新型诊断技术辅助早期诊断。因此, 未来的研究方向应专注于早期、特异、无创的微生物学检测手段的研发, 根据不同患者选择个体化的诊断标准, 做到诊断“因人而异”才能提高诊断效率及准确性。

参 考 文 献

- Latge JP, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019 [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 33(1): e00140-18.
- Bassetti M, Peghin M, Venaa. Challenges and solution of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients; a review [J]. *Infect Dis*, 2018, 7(1): 17-27.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdaglis, 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.
- Donnelly JP, 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.
- Blot SI, Taccone FS, Van Den Abeele AM, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1): 56-64.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(4): 782-800.
- Verweij PE, Rijnders B, Brüggemann R, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition; an expert opinion [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1524-1535.
- Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L, et al. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(4): 361-374.
- Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants; an international consensus [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(1): 7-14.
- De Pauw B, Walsht TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813-1821.
- Caillot D, Latrabe V, Thiebaut A, et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia; an useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 74(3): e172-e175.
- Girmenia C, Guerri P, Frustaci AM, et al. New category of probable invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(10): 990-996.
- Nucci M, Nouér SA, Graziutti M, et al. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(11): 1273-1280.
- Hachem R, Sumoza D, Hanna H, et al. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Myco-sis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? [J]. *Cancer*, 2006, 106(7): 1581-1586.
- Liu ZB, Li YP, Tian XL, et al. Airway-invasion-associated pulmonary computed tomography presentations characteristic of invasive pulmonary Aspergillosis in non-immunocompromised adults: a National Multicenter Retrospective Survey in China [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 173.
- Lim C, Seo JB, Park SY, et al. Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation [J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(12): 1179-1186.
- 黄琳娜, 贺航武, 詹庆元. 侵袭性支气管肺曲霉病的影像学表现 [J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(1): 67-69.
- 许攀峰, 周建英, 周华, 等. 血清抗原检测联合肺部 CT 诊断侵袭性肺曲霉病的探讨 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2012, 41(3): 332-338.
- White PL, Bretagne S, Klingspor L, et al. Aspergillus PCR: one step closer to standardization [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(4): 1231-1240.
- Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, et al. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(2): 89-96.
- Sun W, Wang K, Gao W, et al. Evaluation of PCR on bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive aspergillosis: a bivariate meta-analysis and systematic review [J]. *PloS one*, 2011, 6(12): e28467.
- Lee SI, Sung H, Hong SB, et al. Usefulness of ICU criteria for diagno-

- sis of invasive pulmonary aspergillosis in nonhematologic critically ill patients[J]. Med Mycol,2020,58(3):275-281.
- 23 Meersseman W,Lagrou K,Maertens J,et al. Invasive aspergillosis in the intensive care unit[J]. Clin Infect Dis ,2007,45(2):205-216.
- 24 Xu H,Li L,Huang WJ,et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease:a case control study from China[J]. Clin Microbiol Infect,2012,18(4):403-408.
- 25 Lin SJ,Schranz J,Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate:systematic review of the literature[J]. Clin Infect Dis,2001,32(3):358-366.
- 26 Huang LN,He HY,Jin JJ,et al. Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/MSG and ICU criteria[J]. BMC Infect Dis,2017,17(1):209.
- 27 He HY,Ding L,Sun B,et al. Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis:a prospective study[J]. Crit Care,2012,16(4):R138.
- 28 He HY,Ding L,Chang S,et al. Value of consecutive galactomannan determinations for the diagnosis and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill chronic obstructive pulmonary disease[J]. Med Mycol,2011,49(4):345-351.
- 29 Schauwvlieghe AF,Rijnders B,Philips N,et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza:a retrospective cohort study[J]. Lancet Respir Med,2018,6(10):782-792.
- 30 Nyga R,Maizel J,Nseir S,et al. Invasive Tracheobronchial Aspergillosis in Critically Ill Patients with Severe Influenza. A Clinical Trial[J]. Am J Respir Crit Care Med,2020,202(5):708-716.
- 31 Pappas PG,Alexander BD,Andes DR,et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients:results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) [J]. Clin Infect Dis,2010,50(8):1101-1111.
- 32 Neofytos D,Fishman JA,Horn D,et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis,2010,12(3):220-229.
- 33 Kubak BM. Fungal infection in lung transplantation[J]. Transpl Infect Dis,2002,4(Suppl 3):24-31.
- 34 Husain S,Sole A,Alesander BD,et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary [J]. J Heart Lung Transplant,2016,35(3):261-282.
- 35 Park SY,Lim C,Lee SO,et al. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value[J]. J Infect,2011,63(6):447-456.
- 36 Pfeiffer CD,Fine JP,Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis [J]. Clin Infect Dis,2006,42(10):1417-1427.
- 37 Husain S,Clancy CJ,Nguyen MH,et al. Performance characteristics of the platelia Aspergillus enzyme immunoassay for detection of Aspergillus galactomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid[J]. Clin Vaccine Immunol,2008,15(12):1760-1763.
- 38 Husain S,Paterson DL,Studer SM,et al. Aspergillus Galactomannan Antigen in the Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Lung Transplant Recipients[J]. Transplantation,2007,83(10):1330-1336.

(2020-12-14 收稿 2022-03-09 修回)

《中华物理医学与康复杂志》征订启事

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊。本刊严格贯彻党和国家的卫生工作方针政策,本着理论与实践相结合、提高与普及相结合的原则,积极倡导百花齐放、百家争鸣;全面介绍物理治疗、物理医学与康复领域内领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用,且与康复医学密切相关的基础理论研究,及时反映我国康复治疗、物理医学与康复、康复医学的重大进展;同时密切关注国际康复医学发展的新动向,促进国内外物理治疗、物理医学与康复的学术交流。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 96 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;每册定价 30 元,全年 360 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区平层 E 栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部;电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。