

## · 论著 ·

## 外科重症监护病房 10 年间侵袭性曲霉菌感染的临床监测

徐宁 李双玲 冯汝立 王东信

**【摘要】** 目的 分析外科重症监护病房(SICU)侵袭性曲霉菌感染(IA)的流行病学特点。方法 回顾性分析 2004 年 1 月至 2013 年 12 月 10 年间北京大学第一医院 SICU 内 IA 患者的临床资料,包括一般情况、手术种类、霉菌种类、感染部位、临床表现、治疗与预后等。结果 10 年间北京大学第一医院 SICU 共收治 8 220 例患者,其中 29 例发生 IA,发生率为 0.35%; IA 院内感染率为 0.27%(22/8 220); IA 院内感染占同期 SICU 院内感染的 6.98%(22/315)。与 2004 年至 2008 年相比,2009 年至 2013 年每 5 年院内感染率明显降低[3.19% (137/4 293)比 4.53%(178/3 927), $\chi^2=10.020, P=0.002$ ], IA 发生率[0.56%(24/4 293)比 0.13%(5/3 927), $\chi^2=10.874, P=0.001$ ]、IA 院内感染率[0.40%(17/4 293)比 0.13%(5/3 927), $\chi^2=5.556, P=0.019$ ]、IA 院内感染占同期院内感染的比例[12.41%(17/137)比 2.81%(5/178), $\chi^2=10.982, P=0.001$ ]明显升高。在 29 例 IA 患者中,手术后发生者 25 例,以普外科手术为主(13 例),其次为肾移植术后(6 例)和胸外科术后(3 例)。29 例 IA 患者 155 份送检标本中共检出曲霉菌 17 株,其中烟曲霉 2 株,其余 15 株未进一步分型;常见感染部位以下呼吸道为主(23 例,占 79.31%);半乳甘露聚糖实验(GM 实验)阳性 16 例。在所有危险因素中,以长期使用广谱抗菌药物比例最高[占 36.25%(29/80)],其次为长期使用激素[占 18.75%(15/80)],合并肾损伤[占 18.75%(15/80)],合并肝损伤[占 13.75%(11/80)],长期口服免疫抑制剂[占 7.50%(6/80)],合并粒细胞减少[占 5.00%(4/80)]。29 例 IA 患者中除 1 例未经治疗外,其余均进行抗真菌治疗,其中单用伊曲康唑 1 例,单用棘白菌素类药物 3 例,单用两性霉素 B 脂质体 5 例,单用伏立康唑 8 例,单用安浮特克或棘白菌素类药物后更换为伏立康唑 8 例,棘白菌素类药物和伏立康唑联合用药 3 例。29 例 IA 患者中死亡 17 例,病死率为 58.62%。结论 近 5 年 IA 发生率在 SICU 有明显上升趋势,感染部位以呼吸道为主,病死率较高,应引起临床医生高度重视。

**【关键词】** 侵袭性曲霉菌感染; 外科重症监护病房; 危险因素; 预后

**The clinical monitoring of invasive aspergillosis in surgical intensive care unit during 10 years** Xu Ning\*, Li Shuangling, Feng Ruli, Wang Dongxin. \*Department of Surgical Intensive Care Unit, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Li Shuangling, Email: lishuangling888@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the invasive aspergillosis (IA) status in a surgical intensive care unit (SICU). **Methods** The clinical data including general state, operation, pathogenic microorganisms, infection position, clinical situation, treatment and prognosis of patients with IA admitted to the SICU of Peking University First Hospital from January 2004 to December 2013 were retrospectively analyzed. **Results** 8 220 patients admitted to the SICU of Peking University First Hospital from January 2004 to December 2013 were enrolled. Of 8 220 patients, there were 29 cases experienced IA, with an incidence of 0.35%, and the incidence of hospital onset of IA infection was 0.27% (22/8 220). The incidence of hospital onset of IA infection was accounted for 6.98% (22/315) of the incidence of hospital onset of infection in SICU in the same period. Compared with 2004–2008, in 2009–2013, the incidence of hospital onset of infection was significantly decreased [3.19% (137/4 293) vs. 4.53% (178/3 927),  $\chi^2=10.020, P=0.002$ ], while the incidence of IA [0.56% (24/4 293) vs. 0.13% (5/3 927),  $\chi^2=10.874, P=0.001$ ], the incidence of hospital onset of IA infection [0.40% (17/4 293) vs. 0.13% (5/3 927),  $\chi^2=5.556, P=0.019$ ], and the percentage of incidence of hospital onset of IA infection according to the incidence of hospital onset of infection were increased by 5 years [12.40% (17/137) vs. 2.81% (5/178),  $\chi^2=10.982, P=0.001$ ]. Of 29 patients with IA, 25 cases had occurred after operation, and the majority of them were from the Department of General Surgery (13 cases), and followed by post-renal transplantation (6 cases) and post-thoracic surgery (3 cases). In the total submission of 155 specimens from 29 patients with IA, there were 17 strains isolated aspergillosis, among which included 2 strains of *Aspergillus fumigatus*, and 15 other un-subgrouped strains. The most common infection site was lower respiratory tract (23 cases,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.006

基金项目:卫生部国家临床重点专科建设项目(2012-649)

作者单位:100034 北京大学第一医院外科重症监护病房(徐宁、李双玲、王东信),检验科细菌室(冯汝立);719000 陕西省榆林市第二医院重症医学科(徐宁)

通信作者:李双玲,Email:lishuangling888@hotmail.com

79.31%)。Sixteen patients were found with positive galactomannan (GM) test. In all the risk factors contributing to IA, the ratio of the long-term usage of broad-spectrum antibiotics over 4 days was the highest [36.25% (29/80)], which followed by the long-term use of hormone [18.75% (15/80)], complicated with acute kidney injury [18.75% (15/80)], liver injury [13.75% (11/80)], the long-term use of immunosuppressive orally [7.50% (6/18)], and complicated with neutropenia [5.00% (4/80)]. In 29 patients with IA, there were 28 patients received anti-fungal treatment except for 1 patient without treatment, and those were single use of itraconazole in 1 case, single use of echinocandins in 3 cases, single use of liposomal amphotericin B in 5 cases, 8 cases with voriconazole, single use of liposomal amphotericin B or echinocandins then replaced by voriconazole in 8 cases, and 3 cases of echinocandins therapy combined with voriconazole. Seventeen of 29 patients died, with a mortality rate of 58.62%. **Conclusions** IA is an uncommon but increasing postoperative complication of patients in SICU in recent 5 years. The most common sites of IA were lower respiratory tract. The mortality of IA is very high. So clinicians should pay more attention to the careful monitor for IA.

**【Key words】** Invasive aspergillosis; Surgical intensive care unit; Risk factor; Prognosis

近年来,侵袭性曲霉感染(IA)在免疫功能正常或轻度低下人群中的发生率逐年上升,需引起临床医生的重视。而外科重症监护病房(SICU)中多为术后患者,具有危重、高龄、合并症多、免疫功能相对低下且侵入性操作多的特点,因此合并 IA 并不罕见。本研究回顾性分析了北京大学第一医院 SICU 患者近 10 年 IA 的发病情况,旨在了解 SICU 中 IA 的流行病学规律,以便今后更好地实施早期治疗和干预处理,从而降低患者病死率,改善预后。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象的选择:** 回顾性分析 2004 年 1 月至 2013 年 12 月收住本院 SICU 8 220 例患者临床资料,包括患者一般情况、手术种类、IA 的部位、霉菌种类、发生 IA 的时间、临床表现、治疗与预后等。凡符合 IA 诊断标准者均纳入本研究。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准。

**1.2 IA 诊断标准:** 参照美国感染疾病学会曲霉病临床指南(2000 年)<sup>[1]</sup>,并分为确诊、临床诊断、拟诊。

**1.3 病原微生物检测:** 对可疑 IA 的患者常规抽血送检进行半乳甘露聚糖实验(GM 实验),并留取血、痰、尿、手术相关部位引流液、留置静脉导管尖端等标本,送至检验科微生物实验室和皮科真菌实验室进行真菌培养及菌种鉴定。菌种鉴定采用形态学方法即显色培养基和 VITEK II 仪器鉴定,真菌药敏检测采用 CLSI-M38A 微量液基稀释法。

**1.4 统计学处理:** 使用 SPSS 14.0 软件进行数据处理。计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]描述;计数资料用例数(百分数)描述,IA 发生率每 5 年变化趋势比较采用趋势  $\chi^2$  检验或精确概率法; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病例收集:** 研究期间 SICU 共收治患者 8 220

例,检出 IA 患者 29 例(占 0.35%);其中 7 例患者入 SICU 前已经发生 IA;其余 22 例于入 SICU 48 h 后发生 IA,IA 院内感染发生率为 0.27%。29 例患者中有 2 例经手术切除后病理结果确诊为 IA 感染,27 例为临床诊断。IA 院内感染占同期 SICU 院内感染的 6.98%。SICU 每年 IA 发生情况见表 1。2004 年至 2008 年与 2009 年至 2013 年每 5 年院内感染发生率、IA 发生率、IA 院内感染发生率和 IA 院内感染占院内感染比例差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ;表 2~3)。

**表 1** 2004 年至 2013 年北京大学第一医院 SICU 每年院内感染及 IA 发生情况

年份	例数 (例)	感染发生率(%(例))			IA 院内感染 占院内感染 比例(%(例))
		院内感染	IA	IA 院内感染	
2004 年	700	4.00( 28)	0.14( 1)	0.14( 1)	3.51( 1)
2005 年	830	3.86( 32)	0.12( 1)	0.12( 1)	3.12( 1)
2006 年	839	3.58( 30)	0.12( 1)	0.12( 1)	3.33( 1)
2007 年	739	6.50( 48)	0.14( 1)	0.14( 1)	2.08( 1)
2008 年	819	4.88( 40)	0.12( 1)	0.12( 1)	2.50( 1)
2009 年	810	3.58( 29)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
2010 年	1 010	3.76( 38)	0.30( 3)	0.30( 3)	7.89( 3)
2011 年	904	4.09( 37)	0.55( 5)	0.55( 5)	13.50( 5)
2012 年	652	3.22( 21)	1.23( 8)	0.92( 6)	28.57( 6)
2013 年	917	1.31( 12)	0.87( 8)	0.33( 3)	25.00( 3)
合计	8 220	3.83(315)	0.35(29)	0.27(22)	6.98(22)

注:SICU 为外科重症监护病房,IA 为侵袭性曲霉感染

**表 2** 2004 年至 2013 年北京大学第一医院 SICU 每 5 年院内感染及 IA 发生率比较

时间段	总例数 (例)	感染发生率(%(例))		
		院内感染	IA	IA 院内感染
2004 年至 2008 年	3 927	4.53(178)	0.13( 5)	0.13( 5)
2009 年至 2013 年	4 293	3.19(137)	0.56(24)	0.40(17)
$\chi^2$ 值		10.020	10.874	5.556
P 值		0.002	0.001	0.019

注:SICU 为外科重症监护病房,IA 为侵袭性曲霉感染

**表 3** 2004 年至 2013 年北京大学第一医院 SICU 每 5 年 IA 院内感染占同期院内感染的比例

时间段	院内感染数(例)	IA 院内感染数(例)	占比(%)
2004 至 2008 年	178	5	2.81
2009 至 2013 年	137	17	12.41 <sup>a</sup>

注:SICU 为外科重症监护病房,IA 为侵袭性曲霉菌感染;

a 为与 2004 年至 2008 年比较,  $\chi^2=10.982, P=0.001$

**2.2 IA 患者一般情况:**29 例 IA 患者中男性 13 例, 女性 16 例;平均年龄(59.1 ± 20.3)岁;急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分(18.9 ± 6.6)分;入住 SICU 时间 13(9,26) d。22 例 IA 院内感染患者收入 SICU 5(3,11) d 发生感染。

**2.3 IA 患者手术种类(表 4):**29 例 IA 患者中 25 例为手术后发生 IA,其中以普外科手术术后为主,其次为泌尿科肾移植术后和胸外科术后;急诊手术后 17 例;肿瘤手术后 12 例。

**表 4** 2004 年至 2013 年北京大学第一医院 SICU 中 25 例术后发生 IA 患者的手术种类

手术种类	例数(例)	构成比(%)
普外科	13	52.00
泌尿科	6(含肾移植 4)	24.00
胸外科	3	12.00
神经外科	2	8.00
整形科	1	4.00
合计	25	100.00

注:SICU 为外科重症监护病房,IA 为侵袭性曲霉菌感染

4 例非手术患者中,1 例为膀胱肿瘤晚期合并多器官功能衰竭入 SICU,1 例为复合伤呼吸衰竭插管后转入 SICU,1 例因院内肺部感染导致呼吸衰竭、心搏骤停、心肺复苏后入 SICU,1 例为术前急性心肌梗死、心搏骤停、心肺复苏后入 SICU。

7 例入 SICU 前已有霉菌感染患者中,肾移植术后 2 例,克隆病肠穿孔行结肠次全切术后 1 例,抗磷脂综合征肠穿孔行肠切除术后 1 例,糖尿病背部脓肿切开术后 1 例,急诊消化道手术后 2 例。

**2.4 IA 常见危险因素(表 5):**29 例 IA 患者常见危险因素依次为长期使用广谱抗菌药物、长期使用激素、合并肝肾损伤等。

**2.5 IA 患者的临床表现:**① 症状和体征:咳嗽、咳痰 20 例,咳血 2 例,发热 25 例,休克 19 例;15 例肺部听诊有新发干湿啰音;1 例腹部伤口肉眼可见霉菌生长。② 临床影像学:23 例患者床旁胸片可见肺部新发散在浸润或大片密度增高影。③ 实验室检查:白细胞升高 20 例,血小板降低 15 例。

**表 5** 2004 年至 2013 年北京大学第一医院 SICU 29 例发生 IA 患者的常见危险因素

危险因素	例次	构成比(%)
长期使用广谱抗菌药物	29	36.25
长期使用激素	15	18.75
合并肾损伤	15	18.75
合并肝损伤	11	13.75
长期口服免疫抑制剂	6	7.50
合并粒细胞减少	4	5.00
合计	80	100.00

注:SICU 为外科重症监护病房,IA 为侵袭性曲霉菌感染

**2.6 IA 的霉菌种类:**29 例患者共送检标本 155 份,检出霉菌 17 株(数据统计已去除定植、重复临床标本),其中确定烟曲霉 2 株,余 15 株未进一步分型。29 例患者中 12 例分别合并念珠菌、土生隐球菌、根霉菌和毛孢子菌感染;GM 实验阳性者 16 例。

**2.7 IA 的感染部位(表 6):**29 例 IA 患者最常见的感染部位为下呼吸道,占 79.13%。

**表 6** 2004 年至 2013 年北京大学第一医院 SICU 29 例发生 IA 患者的感染部位

感染部位	例数(例)	构成比(%)
下呼吸道	23	79.31
手术相关部位	1	3.45
心包	1	3.45
其他	4	13.79
合计	29	100.00

注:SICU 为外科重症监护病房,IA 为侵袭性曲霉菌感染

**2.8 IA 患者的治疗和预后:**29 例 IA 患者中除 1 例未经治疗外,其余 28 例都进行了抗真菌治疗,其中 1 例单用伊曲康唑,3 例单用棘白菌素类药物,5 例单用两性霉素 B 脂质体,8 例单用伏立康唑,8 例单用安浮特克或棘白菌素类药物后更换为伏立康唑,3 例联合应用棘白菌素类药物加伏立康唑。29 例 IA 患者中死亡 17 例,病死率为 58.62%。

### 3 讨论

既往认为 IA 的高危人群主要为免疫功能缺陷的患者,血液肿瘤和器官移植患者最易发生 IA<sup>[2]</sup>,在一项 94 例肾移植术后重症肺部真菌感染患者的诊治分析报告中,霉菌感染者占 3.2%<sup>[3]</sup>。但越来越多的 IA 患者无上述传统的危险因素,特别是重症监护病房(ICU)患者。近年来的流行病学资料显示,IA 发生率在 ICU 患者中有明显上升趋势,根据调查人群的范围不同,其发生率约为 0.33%~19%<sup>[4]</sup>。对于曲霉菌感染在非中性粒细胞减少的 SICU 患者中的研究资料仍非常少, Jensen 等<sup>[5]</sup>报道其发生率约为

2/10 000。本研究中 IA 院内感染在所有 SICU 患者中占 0.27%，高于文献报道，可能与研究人群不同有关。本研究还发现，与 2004 年至 2008 年相比，2009 年至 2013 年虽然 SICU 的院内感染率明显下降，但 SICU 中 IA 发生率、IA 院内感染发生率明显上升，特别是 IA 院内感染占 SICU 院内感染的比例已从 2.81% 升至 12.41%。因此 SICU 的 IA 不容忽视，应得到临床医生的高度重视。

2011 年一项侵袭性曲霉病在非中性粒细胞减少患者中的调查显示，年龄、激素治疗、慢性肺病及 ICU 停留时间为危险因素<sup>[6]</sup>。Dai 等<sup>[7]</sup>的研究也显示，发生侵袭性肺曲霉病的非中性粒细胞减少症患者有 80.8% 伴有其他基础性疾病，其中器官衰竭为独立危险因素。SICU 中多为围手术期危重患者，带有多种体腔和血管内插管，且消化道难以正常使用，较其他患者具有更多的皮肤、黏膜等解剖生理屏障损害，使正常定植于体表皮肤和体腔黏膜表面的条件致病真菌及环境中的真菌易于侵入原本无菌的深部组织与血液。另外，随 ICU 诊治水平的不断提高，重症患者生存时间与 ICU 停留时间延长，长期使用激素或抗菌药物、肝肾功能障碍、营养不良等都是 ICU 患者 IA 的高危因素<sup>[8-10]</sup>。SICU 中肿瘤手术患者日趋增多，也是 IA 发生率增加的因素之一<sup>[11]</sup>。本研究也发现，29 例 IA 患者中仅 3 例合并中性粒细胞减少，其中 2 例为肾移植术后患者，1 例为系统性红斑狼疮长期服用激素致胃穿孔患者，其余为免疫功能相对正常的患者；而长期使用激素或广谱抗菌药物、合并肝肾功能损伤者占更大比例。提示外科危重患者，尤其是合并器官功能损害又长期使用激素或广谱抗菌药物时，应重视霉菌感染的问题。

曲霉菌多存在于潮湿阴暗且缺乏通风的环境中，其孢子漂浮于空气中易被患者吸入。曲霉菌属中最常见的是烟曲霉、黄曲霉及黑曲霉。2011 年一项侵袭性曲霉病在非中性粒细胞减少患者的调查显示，63% 为侵袭性肺曲霉病，17% 为播散性曲霉病<sup>[6]</sup>。本研究也显示，SICU 患者霉菌感染的部位以下呼吸道为主，占 79.31%，这与高露娟等<sup>[12]</sup>进行的中国大陆地区曲霉病流行现状调查分析结果一致。IA 以肺部感染为主，可能与以下因素有关：① SICU 多为危重患者，大部分使用气管插管和呼吸机，破坏了上呼吸道正常的生理屏障，容易继发真菌感染；② 大手术后特别是上腹部和胸部手术后，呼吸幅度变浅，由于疼痛、咳嗽反射受抑制，影响痰液排出，致肺部感染发生率高；③ 广谱抗菌药物、激素、免疫抑

制剂的使用均易继发真菌感染。

IA 的临床表现和影像学缺乏特异性，目前还没有像侵袭性念珠菌诊断中能用校正念珠菌定植指数这样的早期指标来帮助临床诊断 IA<sup>[13]</sup>，因此，IA 的诊断是以宿主因素、临床新发肺部感染表现（包括化验、症状和体征、胸片、CT 等），并结合微生物学结果（包括痰培养结果和 GM 实验）来确诊。GM 实验可以用于侵袭性曲霉菌的非培养性诊断，一项 Meta 分析提示，检测 GM 抗原诊断 IA 的特异度为 89%，敏感度为 71%<sup>[14]</sup>。在国内，近年也有研究证明 GM 实验对高危患者 IA 的连续动态监测具有早期诊断价值，且其浓度与患者疾病的预后具有相关性<sup>[15]</sup>。因此，联合检测半乳甘露聚糖和 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖作为抗曲霉菌抢先治疗的依据，可以对疾病进行早期干预，降低 IA 患者的病死率。但也有研究认为，在非血液病且未使用影响免疫功能药物的患者中，GM 实验的诊断价值有限<sup>[16-17]</sup>。另外需注意，临床上很多因素如某些细菌或其他真菌以及抗菌药物均可影响血液中 GM 水平而出现假阳性结果<sup>[18]</sup>。另一项 Meta 分析则表明，测定肺泡灌洗液中 GM 指数比血清测定更准确，其敏感度和特异度均在 90% 以上<sup>[19]</sup>，因此，应重视肺泡灌洗液的培养和 GM 实验。因为在危重病患者获得 IA 的确诊资料更为困难<sup>[20]</sup>，对于高危外科术后更应密切观察其病情变化、引流液性状和伤口情况，必要时要积极进行病原学检查以动态监测，一旦病情变化应及时治疗，同时又要避免应用不必要的抗真菌药物，以降低患者医疗费用及减少由抗真菌药物所造成的医源性损害<sup>[21]</sup>。

目前美国感染病学会 (IDSA) 指南均推荐伏立康唑作为治疗侵袭性肺曲霉病及其他多种侵袭性曲霉病的首选药物，而伊曲康唑则被作为侵袭性曲霉病的补救性治疗选择之一<sup>[22]</sup>。由于多烯类抗真菌药具有广谱、少耐药的特点，对于存在可能发生肝肾功能衰竭风险或三唑类抗真菌药物耐药的侵袭性真菌感染，两性霉素 B 脂质体可以作为主要考虑使用的药物之一<sup>[23]</sup>。棘白菌素抗真菌药物的作用主要是干扰真菌 (1,3)- $\beta$ -D- 葡聚糖合成而发挥作用，其主要通过肝脏代谢，肾毒性小，可以用于肾功能不全的患者，或其他药物治疗无效及不能耐受常规治疗的患者。Maertens 等<sup>[24]</sup>报道，较高剂量的卡泊芬净 (70 mg/d) 可用于侵袭性曲霉菌病的补救性联合治疗。对于难治性侵袭性真菌感染进行联合用药的效果仍然存在争议。在 IA 治疗过程中也应注意患者自身免疫功能的调节。

IA 虽然发生率低,但病死率较高,文献报道可高达 57%<sup>[6]</sup>。本研究中 IA 患者的病死率为 58.62%,可能与 SICU 患者病情危重及手术打击有关。提示我们在临床工作中更应重视外科危重患者 IA 的早期诊断和治疗,以改善患者的预后。本研究为国内关于单中心 SICU 内 IA 的大样本流行病学调查分析,但由于 IA 本身发生率低,故本研究中 IA 的病例数仍相对较少,还需今后更大样本的多中心研究证实。

总之,本研究表明,近 5 年在本院 SICU 患者中 IA 院内感染发生率有明显上升趋势,以呼吸道感染为主,患者病死率高,应引起临床医生的高度重视。

### 参考文献

- [1] Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infections Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(4):696-709.
- [2] Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(8):1091-1100.
- [3] 卢大乔,张红金,陈德昌. 肾移植术后重症肺部真菌感染的诊治分析[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(6):377-378.
- [4] Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Invasive aspergillosis in the intensive care unit[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(2):205-216.
- [5] Jensen J, Guinea J, Torres-Narbona M, et al. Post-surgical invasive aspergillosis: an uncommon and under-appreciated entity[J]. J Infect, 2010, 60(2):162-167.
- [6] Garbino J, Fluckiger U, Elzi L, et al. Survey of aspergillosis in non-neutropenic patients in Swiss teaching hospitals [J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(9):1366-1371.
- [7] Dai Z, Zhao H, Cai S, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: a single-centre retrospective analysis of 52 subjects [J]. Respirology, 2013, 18(2):323-331.
- [8] Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Invasive aspergillosis in the intensive care unit[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(2):205-216.
- [9] Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(10):1694-1703.
- [10] Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis [J]. Med Mycol, 2011, 49 Suppl 1:S7-12.
- [11] Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(6):464-471.
- [12] 高露娟,余进,李若瑜. 中国大陆地区曲霉病流行现状分析[J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(4):247-251.
- [13] 王东浩,高心晶,魏路清,等. 校正念珠菌定植指数在重症侵袭性念珠菌感染抢先治疗中的应用——多中心前瞻性随机对照临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(9):525-528.
- [14] 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.
- [15] 姚佳峰,苏东,黄勇,等. 半乳甘露聚糖试验诊断血液病患者并发侵袭性曲霉感染的初步探讨 [J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(3):765-769.
- [16] 史利宁,李芳秋,邵海枫,等. 半乳甘露聚糖试验对侵袭性曲霉病诊断价值的回顾性分析 [J]. 临床检验杂志, 2010, 28(2):103-106.
- [17] 黄晓霞,刘霆. 联合检测半乳甘露聚糖和(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖诊断侵袭性曲霉菌感染的研究进展 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(6):610-612.
- [18] Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam[J]. N Engl J Med, 2003, 349(24):2366-2367.
- [19] Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review[J]. Chest, 2010, 138(4):817-824.
- [20] 詹庆元,陈文慧,孙兵,等. 原发性侵袭性肺曲霉病 1 例[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(4):250-251.
- [21] 王东浩. 危重症患者侵袭性念珠菌感染临床诊治进展[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(12):764-766.
- [22] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3):327-360.
- [23] Lantermier F, Lortholary O. Liposomal amphotericin B: what is its role in 2008?[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14 Suppl 4:71-83.
- [24] Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis [J]. Cancer, 2006, 107(12):2888-2897.

(收稿日期:2014-04-29) (本文编辑:李银平)

## ·学术活动预告·

### 2014 全国高血压脑出血微创规范化治疗培训班通知

国家级继续医学教育项目“高血压脑出血微创规范化治疗培训班”[2014-03-07-150(国)]定于 2014 年 10 月 24 日至 27 日在山东省临沂市召开。

培训班将由四川大学华西医院神经外科主任游潮教授主持,山东大学附属临沂市人民医院神经重症医学科主任刘振川教授全程主讲脑出血的早期及围手术期的管理、不同部位壳核、丘脑、脑叶、脑室、小脑、脑干、硬膜下、硬膜外血肿的微创治疗方法及并发症、合并症的防治、颅内压的监测等。

诚邀全国大、中型医院的神经外科、神经科、急症科、NICU 等专业的骨干医生参加。

刘振川教授原创性的发明了颅脑出血微创治疗新术式——改良 - 立体定向软通道颅内血肿清除术,业已成为国内脑出血微创治疗的主流术式之一。

- 1 报到时间:2014 年 10 月 24 日。
- 2 报到地点:临沂市兰山区金雀山一路东段(新闻大厦一楼大厅)。
- 3 大会注册:700 元(含资料、手术光盘等),食宿会务组统一安排。
- 4 学分:授予国家 I 类学分 10 分。
- 5 会务联系:李女士 13869908605,电子邮箱:lzhenchuan@sohu.com(请以短息、电话或电子邮件的形式告知,以便安排食宿)。