

支气管镜下表现对重症患者侵袭性肺曲霉病 诊断的辅助作用

田焕焕 韩沙沙 宁方玉 刘晓立 黄潇 郝东 王晓芝 王涛

滨州医学院附属医院重症医学科, 山东滨州 256600

通信作者: 王涛, Email: wtsjr@163.com

【摘要】 目的 探讨支气管镜下表现对重症患者侵袭性肺曲霉病(IPA)诊断的辅助作用。方法 应用回顾性研究方法,选择滨州医学院附属医院重症医学科2015年1月至2019年12月收治的疑似IPA患者。确诊、临床诊断和拟诊均按照《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)》的分级标准诊断,符合者纳入IPA组,不符合者上述诊断或其他病原体感染者纳入非IPA组。收集患者的一般资料,记录治疗前后支气管镜下气管和支气管黏膜改变、支气管肺泡灌液(BALF)中半乳甘露聚糖肽抗原检测(GM试验)和病原学培养结果。比较各组患者基线情况、支气管镜下表现与胸部CT表现及其动态变化。**结果** 最终142例疑似IPA患者纳入分析,按照IPA分级诊断标准,确诊12例,临床诊断77例,拟诊22例,非IPA31例。142例患者中有支气管镜下典型气道黏膜损伤表现者60例,其中确诊患者7例(58.3%),临床诊断52例(67.5%),拟诊1例(4.5%),而非IPA者无一例有损伤表现。IPA患者中分别有12例确诊(100%)、73例临床诊断(94.8%)和21例拟诊(95.5%)者进行了胸部CT检查,多为斑片状或条索状密度增高影等非特异性胸部CT表现,具有典型IPA胸部CT表现(晕轮征和空洞或新月征)者分别为确诊组3例(25.0%)、临床诊断组7例(9.0%)、拟诊组0例(0%)。确诊及临床诊断的89例患者中有支气管镜下气道黏膜损伤表现且复查 ≥ 3 次者35例,均进行了抗曲霉菌治疗,其中16例存活,19例死亡。存活组患者支气管镜下黏膜损伤表现逐渐减轻、临床表现逐步好转;死亡组患者中有16例支气管镜下气道黏膜损伤恶化。**结论** 重症患者支气管镜下气道黏膜损伤的特异性表现对IPA诊断具有重要的提示意义;在重症患者不能及时进行病理或胸部CT检查的情况下,动态观察气道黏膜损伤改变是及时发现患者病情变化、评估抗真菌治疗效果和IPA预后的简单辅助方法。

【关键词】 支气管镜检查; 侵袭性肺曲霉病; 侵袭性气管支气管曲霉病; 肺泡灌洗液

基金项目: 国家自然科学基金(81670078)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200723-00540

Assistant role of manifestations under tracheoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in severe patients

Tian Huanhuan, Han Shasha, Ning Fangyu, Liu Xiaoli, Huang Xiao, Hao Dong, Wang Xiaozhi, Wang Tao

Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256600, Shandong, China

Corresponding author: Wang Tao, Email: wtsjr@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the assistant role of manifestations under tracheoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in severe patients. **Methods** A retrospective study was conducted. The patients with suspected IPA admitted to intensive care unit (ICU) of Affiliated Hospital of Binzhou Medical College from January 2015 to December 2019 were enrolled. The diagnosis, clinical diagnosis and suspected diagnosis were made according to the grading criteria of *Guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal infection in severe patients (2007)*. Those who met the criteria were enrolled in the IPA group, and those who did not meet the criteria or other pathogens were enrolled in the non-IPA group. The general data of the patients were collected, and the changes of tracheal and bronchial mucosa under tracheal microscope before and after treatment were recorded, as well as the results of galactomannan (GM) test and aetiology culture of bronchoalveolar lavage fluid (BALF). The baseline, bronchoscopy and pulmonary CT manifestations and their dynamic changes were compared in each group. **Results** A total of 142 patients with suspected IPA were finally enrolled. Among them, 12 were pathologically proven IPA, 77 were probable IPA, 22 were possible IPA, and 31 were undefined IPA. Of the 142 patients, 60 had typical manifestations of mucosal injury under bronchoscopy, including 7 proven IPA patients (58.3%), 52 probable IPA patients (67.5%), and 1 possible IPA patient (4.5%), but none undefined IPA patient. The patients undergoing lung CT scan were 12 proven IPA patients (100%), 73 probable IPA patients (94.8%), and 21 possible IPA patients (95.5%), respectively. Most of the Chest CT showed patchy or strip density increasing and other non-specific manifestations. There were 3 proven IPA patients (25.0%), 7 probable IPA patients (9.0%), and 0 possible IPA patient (0%) who had typical IPA CT manifestations (halo sign and cavity or crescent sign). Among the patients of proven IPA and probable IPA (89 cases), there were a total of 35 cases with endoscopic airway mucosal injury and tracheoscopy reexamination ≥ 3 times. All the 35 patients received anti-aspergillus treatment, among which 16 survived and 19 died. Among the 16 patients who survived, the microscopic

appearance of mucosal injury was gradually reduced and the clinical manifestations were gradually improved. Of the 19 patients who died, 16 had deteriorated endoscopic airway mucosal injury. **Conclusions** The specific manifestations of severe patients with bronchial mucosal injury are of great significance in the diagnosis of IPA. In the case of severe patients who cannot receive pathological examination or chest CT in time, dynamic observation of the changes of airway mucosal injury is a simple auxiliary method to discover the changes of patients' condition in time, evaluate the effect of antifungal therapy and the prognosis of IPA.

【Key words】 Bronchoscopy; Invasive pulmonary aspergillosis; Invasive tracheobronchial aspergillosis; Bronchoalveolar lavage fluid

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670078)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200723-00540

在重症患者中,侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)的发病率为7.7%~17.0%^[1-2],其病死率为46%~72%^[1]。近年来,重症患者继发曲霉菌感染的发生率已呈现升高趋势^[3],早期诊断及及时干预成为提高救治成功率的关键。根据2016年美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)曲霉菌病指南^[4],曲霉菌病需依照宿主因素、临床表现(症状和胸部CT表现)、病原学检测、真菌相关分子生物学检测以及病理检查进行分级诊断。但是对于重症患者,临床症状和胸部CT表现不具有特异性,况且对气管插管或血流动力学不稳定的患者难以进行实时胸部CT检查,肺组织病理学检查也受到限制,因此,曲霉菌病的早期诊断成为临床难题。

支气管镜可以直接观察气道黏膜损伤,并可留取支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)进行真菌培养和相关分子学标志物检查^[5],在IPA诊断中逐渐显现出其优越性。支气管镜辅助诊断在2016年IDSA曲霉菌病指南中也有推荐^[4]。为探讨支气管镜下表现对重症患者IPA诊断的辅助作用,本研究分析了疑似IPA患者支气管镜下表现和BALF中病原学及半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)检测(GM试验)结果,探讨重症患者IPA支气管镜下的特点和临床意义,报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,收集本院重症医学科2015年1月至2019年12月收治的所有疑似IPA患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准:疑似IPA,并满足下列3项条件。①具备1次以上支气管镜检查结果;②具备至少1次BALF或支气管镜黏膜刷检标本病原学检查结果(培养、镜检),或者BALF GM试验结果;③排除其他病原体感染所致肺炎。

1.1.2 排除标准:疑似IPA,但具备以下任意一项条件。①未行支气管镜检查;②只有支气管镜下黏膜表现的描述,但没有进行BALF或支气管镜黏膜刷检标本病原学检查或BALF GM试验;③血液系统疾病或恶性肿瘤患者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经过医院科研伦理委员会审批(审批号:2020-LW-022),治疗时所有检测均获得过患者或其家属的知情同意。

1.3 诊断分级:确诊、临床诊断和拟诊均按照《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)》的分级标准^[6]诊断,符合者纳入IPA组,不符合上述标准或其他病原体感染者纳

入非IPA组。

1.4 支气管镜下表现分型:根据Wu等^[7]报道的结果,将支气管镜下表现分为4型。I型(表面渗透型):炎性浸润、黏膜充血水肿及局限于黏膜和黏膜下层的浅表性溃疡,轻度假膜形成,无明显气道阻塞或深部组织侵犯;II型(全层受累型):气管支气管病变通过支气管基质层浸润,常出现实质性深部溃疡,广泛组织坏死,软骨浸润,正常气道结构破坏;III型(阻塞型):曲霉菌感染导致广泛的假膜形成、息肉样肉芽组织或坏死组织,从而使所涉及支气管的气道阻塞或狭窄达到原来直径的50%;IV型(混合型):上述2种或2种以上类型并存。

由于本次回顾性研究中仅极少部分患者有组织病理学检查结果,因此只根据肉眼所见支气管镜下气道黏膜表现描述为溃疡(气道黏膜溃疡伴水肿出血)、结节、伪膜(白苔样物质附着管壁、白苔样糜烂、白苔样物质堵塞支气管管口>50%)及斑块(图1)。

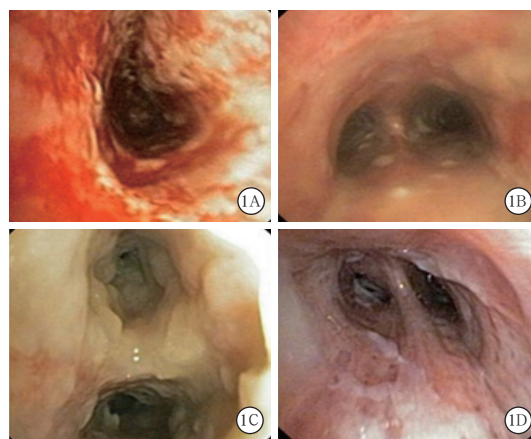


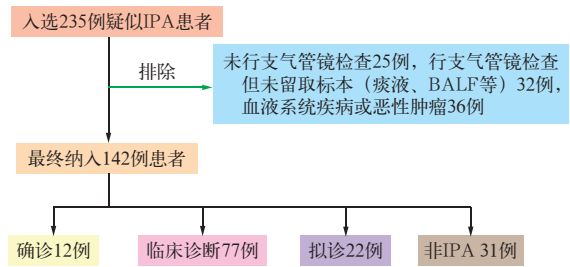
图1 疑似侵袭性肺曲霉病(IPA)患者支气管镜下气道黏膜表现 溃疡(A):气道黏膜溃疡伴水肿出血;结节(B):气道黏膜表面有白色圆形小突起;伪膜(C):气道黏膜有白苔样物质附着管壁;斑块(D):气道黏膜有白色斑块

1.5 观察指标:收集入选患者的临床资料,包括性别、年龄、基础疾病、临床表现、胸部CT特征,入院时白细胞计数(white blood cell, WBC)、急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA),是否进行机械通气,治疗前后支气管镜下气管和支气管黏膜改变,以及BALF GM试验和病原学培养结果^[8]。

1.6 统计学方法：应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布，以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 *t* 检验；计数资料以百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料：2015 年 1 月至 2019 年 12 月共有 235 例疑似 IPA 患者入住本院重症医学科[全院 2 862 张床位，开放 46 张重症监护病房(intensive care unit, ICU)病床]，其中未行支气管镜检查 25 例，行支气管镜检查但未留取标本(痰液、BALF 等) 32 例，血液系统疾病或恶性肿瘤 36 例，均予以剔除，最终共有 142 例疑似 IPA 患者纳入分析(图 2)。142 例患者基础疾病主要包括糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、流感、长期应用激素(持续应用糖皮质激素 3 周以上^[9])、肝硬化及其他(脑梗死、高血压、心脏瓣膜病等)；经病理确诊 12 例(经皮肺穿刺 6 例，经支气管镜透壁肺活检 6 例)，临床诊断 77 例，拟诊 22 例，非 IPA 31 例。各组患者性别和糖尿病、COPD、长期应用激素等基础疾病，以及入院时 WBC、APACHE II 评分、SOFA 评分差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)；但各组患者年龄、机械通气比例及流感、肝硬化和其他基础疾病差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05；表 1)。



注：IPA 为侵袭性肺曲霉病，BALF 为支气管肺泡灌洗液

图 2 支气管镜下表现对重症患者 IPA 诊断的辅助作用研究对象纳入流程

2.2 支气管镜检查与胸部 CT 检查结果(表 2)：142 例患者共行支气管镜检查 167 次，具有支气管镜下典型气道黏膜损伤表现者 60 例，其中确诊组 7 例，临床诊断组 52 例，拟诊组 1 例，非 IPA 组无一例有气道黏膜损伤表现。患者气道黏膜表现为溃疡水肿出血 18 例，结节 4 例，伪膜(白苔样物质附着管壁、白苔伴糜烂、白苔伴痰栓堵塞支气管管口) 30 例，斑块 8 例，存在 2 种或 2 种以上表现者 28 例。4 组患者中分别有 12 例确诊、73 例临床诊断、21 例拟诊和 28 例非 IPA 者进行了胸部 CT 检查，IPA 患者大多表现为斑片状或条索状密度增高影等非特异性胸部 CT 表现，其中有典型曲霉菌感染晕轮征和空洞者分别为确诊组 3 例、临床诊断组 7 例、拟诊组 0 例。

表 1 不同 IPA 诊断分级及非 IPA 患者基线水平及临床特征比较

组别	例数 (例)	基线水平及临床特征					
		男性 〔例(%)〕	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	机械通气 〔例(%)〕
确诊组	12	7(58.3)	59.00 ± 15.44 ^a	13.00 ± 5.05	14.83 ± 4.57	10.67 ± 3.11	9(75.0)
临床诊断组	77	44(57.1)	68.39 ± 9.45	13.91 ± 6.71	16.84 ± 5.36	9.29 ± 2.59	66(85.7)
拟诊组	22	14(63.6)	68.50 ± 5.87	13.92 ± 5.44	14.86 ± 5.82	8.50 ± 2.30	18(81.8)
非 IPA 组	31	24(77.4)	62.84 ± 14.98 ^a	14.02 ± 5.87	15.38 ± 3.68	9.03 ± 1.49	20(64.5) ^a
χ^2/F 值		1.311	3.498	0.055	1.515	2.116	6.445
<i>P</i> 值		0.267	0.017	0.983	0.213	0.101	<0.001

组别	例数 (例)	基础疾病〔例(%)〕						
		糖尿病	COPD	COPD + 糖尿病	流感	长期应用激素 ^b	肝硬化	其他 ^c
确诊组	12	2(16.7)	2(16.7)	2(16.7)	1(8.3)	1(8.3)	1(8.3)	3(25.0)
临床诊断组	77	15(19.5)	26(33.8)	8(10.4)	19(24.7)	5(6.5)	1(1.3)	3(3.9)
拟诊组	22	2(9.1)	9(40.9)	2(9.1)	1(4.5)	1(4.5)	1(4.5)	6(27.3)
非 IPA 组	31	4(12.9)	4(12.9)	1(3.2)	2(6.5)	2(6.5)	5(16.1)	13(41.9)
χ^2 值		0.551	2.067	0.746	3.110	0.066	3.245	9.590
<i>P</i> 值		0.649	0.107	0.527	0.028	0.978	0.024	<0.001

注：IPA 为侵袭性肺曲霉病，WBC 为白细胞计数，APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II，SOFA 为序贯器官衰竭评分，COPD 为慢性阻塞性肺疾病；与临床诊断组比较，^a*P* < 0.05；^b代表持续应用糖皮质激素 3 周以上，^c代表脑梗死、高血压、心脏瓣膜病等

表 2 不同 IPA 诊断分级及非 IPA 患者支气管镜检查和胸部 CT 检查结果

组别	例数 (例)	支气管镜检查〔例(%)〕			胸部 CT 表现〔例(%)〕						
		镜下表现 阳性	BALF GM 试验阳性	痰/BALF 培养 曲霉菌阳性	晕轮征	空洞	树芽征	实变	斑片状/条索状 密度增高影	胸腔 积液	无胸部 CT 检查
确诊组	12	7(58.3)	5(41.7)	8(66.7)	0(0)	3(25.0)	2(16.7)	0(0)	7(58.3)	0(0)	0(0)
临床诊断组	77	52(67.5)	58(75.3)	77(100.0)	1(1.3)	6(7.8)	2(2.6)	3(3.9)	58(75.3)	3(3.9)	4(5.2)
拟诊组	22	1(4.5)	10(45.5)	0(0)	0(0)	0(0)	3(13.6)	1(4.5)	15(68.2)	2(9.1)	1(4.5)
非 IPA 组	31	0(0)	9(29.0)	0(0)	0(0)	1(3.2)	1(3.2)	1(3.2)	24(77.4)	1(3.2)	3(9.7)

注：IPA 为侵袭性肺曲霉病，BALF 为支气管肺泡灌洗液，GM 为半乳甘露聚糖；BALF GM 试验以 BALF 中 GM ≥ 1.0 μg/L 为阳性^[10]；4 组患者胸部 CT 检查均无新月征表现

2.3 支气管镜检查与胸部CT动态变化(表3):89例确诊及临床诊断IPA患者中有支气管镜下气道黏膜损伤表现且复查 ≥ 3 次(2次检查间隔24~48h)者35例,均进行了抗曲霉菌治疗,其中16例存活,19例死亡。存活组患者支气管镜下气道黏膜损伤表现逐渐减轻、临床表现逐步好转;其中14例患者进行了胸部CT复查,好转2例,无明显变化12例。死亡组16例患者支气管镜下气道黏膜损伤表现恶化,3例略有好转,无一例临床表现好转;2例患者进行了胸部CT复查,但未发现进展性变化。

表3 不同预后两组有支气管镜下气道黏膜损伤表现且复查 ≥ 3 次的确诊及临床诊断IPA患者支气管镜检查与胸部CT检查动态变化

组别	例数(例)	支气管镜下气道黏膜损伤好转〔例(%)〕	临床表现好转〔例(%)〕	胸部CT好转或无变化率〔%(例/例)〕
存活组	16	16(100.0)	16(100.0)	14.3(2/14)
死亡组	19	3(15.8)	0(0)	100.0(2/2)

注:IPA为侵袭性肺曲霉病

3 讨论

本组资料中确诊、临床诊断、拟诊IPA患者支气管镜下提示气道黏膜损伤比例分别为58.3%、67.5%、4.5%,主要表现为黏膜浅表性溃疡(气道黏膜溃疡伴水肿出血)、结节、伪膜(白苔样物质附着管壁、白苔伴糜烂、白苔样物质堵塞支气管管口 $>50\%$)、斑块等。1991年Kramer等^[11]将支气管镜下有气道黏膜损伤并经病理证实的曲霉菌感染定义为侵袭性气管支气管曲霉病(invasive tracheobronchial aspergillosis, ITBA),同时根据支气管镜下表现分为单纯气管支气管(累及表层)曲霉病、溃疡性气管支气管曲霉病和伪膜性气管支气管曲霉病3种类型。2010年Wu等^[7]将支气管镜下表现分为4型,即I型(表面渗透型)、II型[全层受累型(影响软骨等)]、III型[阻塞性(气道阻塞 $\geq 50\%$ 、息肉状肉芽组织或坏死组织)]、IV型[混合型(2个或2个以上类型共存)]。上述两种分型方法的内容大同小异。本组患者支气管镜下气道黏膜损伤表现与前期报道病理证实为ITBA的表现相同^[7,11],尽管没有进行气管和支气管的黏膜活检证实为曲霉菌的侵袭,但是支气管镜下表现为典型气道黏膜损伤的60例患者均经支气管镜下所取标本的涂片染色或培养证实为曲霉菌阳性,并排除了其他病原体感染。

IPA是免疫功能低下或受损患者常见的并发症,ITBA是侵袭性曲霉菌感染的独立类型,亦或是IPA的一种形式,尚无统一意见。ITBA曾被认为是一种独立的、罕见的、主要局限于气管支气管的侵袭性曲霉菌感染,约占所有肺内曲霉菌病的6.9%,多以病例报告的形式发表^[12-15]。ITBA除支气管镜下表现外,无其他特异表现,因此支气管镜检查直视下气道黏膜损伤改变及支气管镜下标本病原学和病理检查是唯一的诊断方法^[16]。随着支气管镜技术应用增多及认识的深入,人们渐渐意识到ITBA或许与IPA有关,分别代表着侵袭性曲霉菌病的不同阶段和不同表现形式^[12]。但是二者共

同存在的比例各家报道不一,Denning等^[17]报道13例IPA患者中有23%同时有ITBA;2020年2项有关严重流感相关IPA的研究中,合并ITBA比例分别为25%和28.6%^[18-19]。本组资料中,确诊及临床诊断患者支气管镜下表现为典型气道黏膜损伤比例分别为58.3%和67.5%,提示支气管镜下典型气道黏膜损伤表现具有较高的特异性,为临床医师怀疑或诊断IPA提供了一定的方向或线索。

晕轮征和空洞或新月征被认为是IPA的特异性胸部CT表现^[4]。本组患者中确诊组3例(25.0%)、临床诊断组7例(9.0%)有典型曲霉菌感染胸部CT表现。Meersseman等^[20]研究发现,67例确诊或临床诊断IPA患者中有17例行胸部CT扫描,仅3例(17.6%)存在晕轮征;国内有关研究亦显示,IPA的胸部CT表现晕轮征较少(32.3%)^[21],与本组研究结果相似。本组资料表明,支气管镜下典型的气道黏膜损伤在确诊和临床诊断患者中发生率高达50%以上,远高于胸部CT表现。重症患者病情较重、血流动力学不稳定,外出胸部CT检查受限,而支气管镜检查可在患者床旁进行,无需转运或搬动患者。基于本组资料的分析结果和近年来有关IPA伴发ITBA的资料增多^[18-19],我们认为支气管镜下特异性气道黏膜损伤对重症患者IPA诊断具有重要的提示意义。

本研究分析了35例有支气管镜下气道黏膜损伤表现且复查 ≥ 3 次(2次检查间隔24~48h)的确诊及临床诊断IPA患者经抗曲霉菌治疗前后支气管镜下表现的变化,结果显示,16例存活患者支气管镜下气道黏膜病好转早于影像学胸部CT变化;随着患者临床表现逐步好转,支气管镜下气道黏膜损伤逐渐减轻,而大部分胸部CT则提示无好转;19例死亡患者中有16例支气管镜下气道黏膜损伤表现恶化,而此时复查胸部CT并未提示病情呈进展性变化。因此,支气管镜下气道黏膜损伤的动态变化可以作为抗真菌疗效和预后评估的客观依据。

本研究中入选患者均为免疫功能相对正常或轻度异常者(排除血液系统疾病和恶性肿瘤患者)。对89例确诊和临床诊断IPA患者进行基础疾病分析显示,COPD占31.5%(28/89),糖尿病占19.1%(17/89),COPD合并糖尿病占11.2%(10/89),流感占22.5%(20/89),长期应用激素(持续应用糖皮质激素3周以上)占6.7%(6/89),肝硬化及其他基础疾病占9.0%(8/89)。Meersseman等^[20]对确诊或疑似曲霉菌感染的127例重症患者进行基础疾病分析发现,COPD为主要基础疾病(占42%),与本组研究结果相似。Wauters等^[22]对H1N1患者的研究显示,40例H1N1患者中有9例(22.5%)转为重症后发生IPA。一项回顾性研究结果也支持流感是发生IPA的独立危险因素^[23]。本研究中无其他基础疾病的流感患者占20%以上,与上述研究结果相似,提示流感可能是发生IPA的危险因素。

综上所述,重症患者支气管镜下气道黏膜损伤的特异性表现对IPA诊断具有重要的提示意义,动态观察气道黏膜损伤变化是评估抗真菌治疗效果和IPA预后的简单辅助方法。**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes [J]. Crit Care, 2015, 19 (1): 7. DOI: 10.1186/s13054-014-0722-7.
- [2] Rozaliyani A, Sedono R, Jusuf A, et al. A novel diagnosis scoring model to predict invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit [J]. Saudi Med J, 2019, 40 (2): 140-146. DOI: 10.15537/smj.2019.2.22940.
- [3] 徐宁, 李双玲, 冯汝立, 等. 外科重症监护病房 10 年间侵袭性曲霉感染的临床监测 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (9): 634-638. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.006.
- Xu N, Li SL, Feng RL, et al. The clinical monitoring of invasive aspergillosis in surgical intensive care unit during 10 years [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (9): 634-638. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.006.
- [4] Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
- [5] 杨国辉, 盛忠燕. 支气管肺泡灌洗液 (1,3)- β -D 葡聚糖检测对重症监护病房患者侵袭性肺部真菌感染的诊断价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (2): 90-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.02.009.
- Yang GH, Sheng ZY. The value of assay of (1,3)- β -D-glucan in bronchoalveolar lavage fluid for detection of invasive pulmonary fungal infection in critically ill patients in intensive care unit [J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24 (2): 90-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.02.009.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南 (2007) [J]. 中华内科杂志, 2007, 46 (11): 960-966. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.11.031.
- Critical Care Medicine Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal infections in critically ill patients (2007) [J]. Chin J Intern Med, 2007, 46 (11): 960-966. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.11.031.
- [7] Wu N, Huang Y, Li Q, et al. Isolated invasive *Aspergillus tracheobronchitis*: a clinical study of 19 cases [J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16 (6): 689-695. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02923.x.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识 (2017 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40 (8): 578-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.007.
- Society of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association. Consensus of Chinese experts on pathogen detection of bronchoalveolar lavage in pulmonary infectious diseases (2017 edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2017, 40 (8): 578-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.007.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30 (11): 821-834. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2007.11.008.
- Infection Group, Respiratory Branch, Chinese Medical Association. Editorial Board of the Chinese Journal of Tuberculosis and Respiration. Expert consensus on diagnosis and treatment of pulmonary mycosis [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2007, 30 (11): 821-834. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2007.11.008.
- [10] Zhang XB, Chen GP, Lin QC, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan detection for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Med Mycol, 2013, 51 (7): 688-695. DOI: 10.3109/13693786.2013.777162.
- [11] Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, et al. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. A new form of invasive aspergillosis [J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 144 (3 Pt 1): 552-556. DOI: 10.1164/ajrccm/144.3_Pt_1.552.
- [12] Ahn MI, Park SH, Kim JA, et al. Pseudomembranous necrotizing bronchial aspergillosis [J]. Br J Radiol, 2000, 73 (865): 73-75. DOI: 10.1259/bjr.73.865.10721324.
- [13] Irani S, Brack T, Russi EW. Tracheobronchial mucosal lesions in a 40-year-old bone marrow recipient [J]. Respiration, 2003, 70 (3): 302. DOI: 10.1159/000072013.
- [14] Kemper CA, Hostetler JS, Follansbee SE, et al. Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS [J]. Clin Infect Dis, 1993, 17 (3): 344-352. DOI: 10.1093/clinids/17.3.344.
- [15] Fernández-Ruiz M, Silva JT, San-Juan R, et al. Aspergillus tracheobronchitis: report of 8 cases and review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91 (5): 261-273. DOI: 10.1097/MD.0b013e31826c2ccf.
- [16] Denning DW. Invasive aspergillosis [J]. Clin Infect Dis, 1998, 26 (4): 781-803; quiz 804-805. DOI: 10.1086/513943.
- [17] Denning DW, Follansbee SE, Sclaro M, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome [J]. N Engl J Med, 1991, 324 (10): 654-662. DOI: 10.1056/NEJM199103073241003.
- [18] 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. DOI: 10.1164/rccm.201910-1931OC.
- [19] Verweij PE, Brüggemann RJM, Wauters J, et al. Influenza coinfection: be(a)ware of invasive aspergillosis [J]. Clin Infect Dis, 2020, 70 (2): 349-350. DOI: 10.1093/cid/ciz391.
- [20] Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170 (6): 621-625. DOI: 10.1164/rccm.200401-0930C.
- [21] 徐思成, 董旭南, 拜合提尼沙·吐尔地, 等. 侵袭性肺曲霉病的初次 CT 特点 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 229-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.012.
- Xu SC, Dong XN, Baihetinisha T. The initial CT findings in patients suffering from invasive pulmonary aspergillosis [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (4): 229-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.012.
- [22] Wauters J, Baar I, Meersseman P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (11): 1761-1768. DOI: 10.1007/s00134-012-2673-2.
- [23] Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1.

(收稿日期: 2020-07-23)

• 科研新闻速递 •

医护人员新型冠状病毒抗体阳性率和再次感染的风险

目前尚不清楚机体感染新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) 并出现抗体后是否有再次感染的风险。为此, 有学者进行了一项相关研究, 对英国牛津大学医院医护人员 (包括 2019-nCoV 血清抗体阳性和阴性人员) 的 2019-nCoV 感染率 [通过聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 确诊] 进行了调查。结果显示: 共有 12 541 名医护人员参与了该研究并接受了抗体测定, 其中 11 364 名抗体检测呈阳性的医护人员和 1 265 名抗体检测呈阴性的医护人员接受了随访, 随访期间有 88 名医护人员血清抗体检测转阳。共有 223 名血清抗体检测呈阴性的医护人员在随访期间感染了 2019-nCoV, 只有 2 名血清抗体检测呈阳性的医护人员在随访期间感染了 2019-nCoV (优势比为 0.11, 95% 可信区间为 0.03 ~ 0.44, $P=0.002$)。研究人员据此得出结论: 感染 2019-nCoV 后机体产生的抗体可明显降低再次感染 2019-nCoV 的风险。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2021, 384: 533-540