

痰真菌培养联合半乳甘露聚糖试验 对侵袭性肺曲霉病的诊断价值

刘利华 张玉芹 董海新 刘旋

272029 山东济宁, 济宁医学院附属医院检验科

通讯作者: 刘利华, Email: 1340236848@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.02.018

【摘要】 目的 评价痰真菌培养联合血清半乳甘露聚糖(GM)试验在侵袭性肺曲霉病(IPA)临床诊断中的价值。方法 选择济宁医学院附属医院 2016 年 1 月至 12 月收治的 567 例疑似曲霉感染住院患者,通过痰培养和血清 GM 试验测定肺曲霉感染的阳性率,分析单独痰培养和联合 GM 试验对诊断 IPA 的价值,并比较 GM 试验和传统方法(胸部 CT、痰真菌培养、血培养)检测肺曲霉阳性率的差异。同时对发热治疗 3~4 d 无效患者根据病情结合辅助检查结果(胸部 CT、痰真菌培养及 GM 试验)给予抗真菌治疗,观察抗真菌治疗的效果。结果 入选患者中,GM 试验阳性 85 例,痰真菌培养阳性 226 例,两者同时阳性 108 例,两者同时阴性 148 例;确诊 186 例(32.8%),临床诊断 107 例(18.9%),拟诊 131 例(23.1%),排除 IPA 感染 143 例(25.2%)。GM 试验联合痰真菌培养诊断肺曲霉感染的敏感度[98.2%(108/110)比 20.4%(46/226)],特异度[85.1%(148/174)比 45.1%(148/328)],阳性预测值[80.6%(108/134)比 37.1%(46/124)],阴性预测值[98.1%(148/151)比 63.0%(148/235)]均较单独痰真菌培养明显提高;GM 试验检测肺曲霉感染的阳性率明显高于胸部 CT、痰真菌培养及血培养等传统检测方法[64.7%(55/85)比 35.7%(35/98)、20.4%(46/226)、4.8%(14/292)],以 GM 值 0.5 作为阳性界值对 IPA 诊断有着良好的敏感度及特异度。本研究对 186 例患者完成抗曲霉菌治疗。随着治疗时间的延长,治疗 1、2、3、6 个月抗真菌治疗有效率无明显变化[分别为 75.4%(135/179)、77.1%(111/144)、77.2%(31/79)、82.6%(19/23)],但血清 GM 含量与治疗前比较明显降低[吸光度(A)值:0.49±0.03、0.46±0.03、0.39±0.03、0.23±0.03 比 0.56±0.03,均 $P<0.05$],阳性例数也逐渐减少(分别为 186、179、144、79、23 例),所以动态进行 GM 试验检测有助于观察疗效。结论 痰真菌培养联合血清 GM 抗原检测能明显提高曲霉菌感染病例的临床诊断效率。

【关键词】 半乳甘露聚糖; 真菌培养; 侵袭性肺曲霉病

基金项目:山东省济宁市科技发展计划项目(济科字[2016]56号-39)

The research on diagnostic value of fungal culture combined with galactomannan test for patients with invasive pulmonary aspergillosis Liu Lihua, Zhang Yuqin, Dong Haixin, Liu Xuan

Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong, China

Corresponding author: Liu Lihua, Email: 1340236848@qq.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical diagnostic value of sputum fungal culture combined with serum galactomannan (GM) antigen detection in patients with invasive pulmonary aspergillosis (IPA). **Methods** A total of 567 cases, because of respiratory symptoms and/or suspected aspergillosis infection, admitted into the Affiliated Hospital of Jining Medical University from January to December 2016 were enrolled, the positive rate of pulmonary aspergillosis infection was determined by sputum culture and serum GM test, the values of single sputum culture and the combination of the culture and GM test for diagnosis of IPA were analyzed, and the differences in the positive rates of pulmonary aspergillus determined by GM test and traditional methods [chest computed tomography (CT), sputum culture and blood culture] were compared. At the same time, when fever patients had treated for 3-4 days, the results were ineffective, antifungal therapy was applied according to the disease condition and the results of auxiliary examinations (chest CT, sputum culture and GM test), and the effect of antifungal therapy was observed. **Results** The serum GM test was positive in 85 cases, and sputum fungal culture was positive in 226 cases, there were 108 cases presenting positive and 148 cases negative in both culture and GM test; the diagnosis of IFD was confirmed in 186 cases (32.8%), clinical diagnosis was made in 107 (18.9%) cases, suspected in 131 (23.1%) cases and excluded in 143 cases (25.2%). Compared with single sputum fungal culture, the sensitivity [98.2% (108/110) vs. 20.4% (46/226)], specificity [85.1% (148/174) vs. 45.1% (148/328)], positive predictive value [80.6% (108/134) vs. 37.1% (46/124)] and negative predictive value [98.1% (148/151) vs. 63.0% (148/235)] of combination method of GM test and sputum fungal culture for diagnosis of IPA were obviously higher; the positive rate of GM test for the detection of pulmonary aspergillus infection was significantly higher than that of traditional methods of chest CT, sputum culture and blood culture [64.7% (55/85) vs. 35.7% (35/98), 20.4% (46/226), 4.8% (14/292)], and the GM value being 0.5 as the positive critical value for the diagnosis of IPA can provide desirable sensitivity and specificity. In this study, 186 patients with pulmonary aspergillus infection had completed the antifungal treatment. The effective rates of antifungal treatment 1, 2, 3 and 6 months after treatment were

not significantly changed with the prolongation of the therapeutic time [75.4% (135/179), 77.1% (111/144), 77.2% (31/79), 82.6% (19/23)], but the contents of serum GM was significantly lowered compared with that before treatment [absorbance (A) value: 0.49 ± 0.03 , 0.46 ± 0.03 , 0.39 ± 0.03 , 0.23 ± 0.03 vs. 0.56 ± 0.03 , all $P < 0.05$], the number of positive cases was also decreased (186, 179, 144, 79, 23 respectively), so dynamic GM tests can help observe the therapeutic effect. **Conclusion** The study results showed: serum GM antigen detection combined with sputum fungal culture can significantly improve the clinical diagnostic efficiency for patients with pulmonary aspergillus infection.

【Key words】 Galactomannan; Fungal culture; Invasive pulmonary aspergillosis

Fund program: The Science and Technology Development Planning Project of Jining City of Shandong Province ([2016]56-39)

近年来,侵袭性曲霉菌病的发生率呈上升的趋势^[1],主要致病菌有烟曲霉、黄曲霉和黑曲霉等,多为机会性感染。但肺部真菌感染,特别是曲霉菌感染的临床表现大多无特异性^[2],极易造成误诊或漏诊而丧失最佳治疗时机。目前高分辨率 CT、真菌抗原和核酸检测等一些快速诊断技术已成为诊断侵袭性真菌感染备受关注的方法^[3-5],尤其是血清半乳甘露聚糖(GM)试验检测血清中曲霉菌 GM 抗原的方法与传统真菌培养方法比较,具有快速、简便、敏感度高等特点,可以达到早期诊断、早期治疗、降低病死率的目的^[6]。因此,探讨 GM 试验对深部真菌感染的诊断价值极为重要,可为早期、快速、准确、高效诊断深部真菌感染提供新的思路和方法。GM 试验早期诊断侵袭性肺曲霉病(IPA)的阳性率大于影像学检测^[7]。本研究通过分析痰真菌培养同时送检血清 GM 试验的 567 例患者的临床资料,评价痰真菌培养联合血清 GM 试验对 IPA 早期诊断的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:选择济宁医学院附属医院 2016 年 1 月至 12 月收治的临床症状表现为疑似曲霉菌感染的 567 例患者,年龄 1~83 岁,平均(56.5 ± 3.0)岁。567 例患者主要分布在重症加强治疗病房(ICU)、急诊 ICU、呼吸内科、肿瘤科、儿科 ICU、血液科等(表 1)。567 例患者的基础疾病分布以恶性血液病占比最高(为 29.5%),其次是慢性阻塞性肺疾病(COPD,为 7.9%)、恶性肿瘤(为 7.8%)、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)及脑血管疾病(为 6.9%)、结缔组织病(为 6.3%)等(表 2)。

表 1 567 例可疑曲霉菌感染患者科室分布及构成比

科室	例数 (例)	构成比 (%)	科室	例数 (例)	构成比 (%)
急诊 ICU	114	20.1	儿科	56	9.9
肾内科	90	15.9	血液科	52	9.2
神经外科 ICU	85	15.0	呼吸内科	37	6.5
IUC	57	10.1	肿瘤科	20	3.5
神经内科 ICU	56	9.9	合计	567	100.0

表 2 567 例患者的基础疾病分布及构成比

基础疾病	例数 (例)	构成比 (%)	基础疾病	例数 (例)	构成比 (%)
恶性血液病	167	29.5	糖尿病	32	5.6
COPD	45	7.9	间质性肺病	24	4.2
恶性肿瘤	44	7.8	肾脏和肝功能缺陷	21	3.7
冠心病及脑血管疾病	39	6.9	支气管扩张	17	3.0
结缔组织病	36	6.3	无基础疾病	142	25.0
			合计	567	100.0

1.1.1 诊断标准:按照 2007 年制定的“肺真菌病诊断和治疗专家共识”的分级诊断标准^[8],包括确诊、临床诊断、拟诊。

1.1.2 入选标准:有基础疾病和危险因素出现发热,采用广谱抗菌药物治疗 3~4 d,并有以下任一表现者纳入本研究:① 体温高于 38.3℃;② 反复出现体温升高;③ 有明显呼吸道感染症状;④ 影像学检查符合曲霉菌感染特征;⑤ 在合格痰标本中找到真菌菌丝;⑥ 既往有曲霉菌感染病史,适合进行胸部影像学检查以及痰液、血液等其他标本的直接镜检或真菌培养;⑦ 患者同意在纤维支气管镜下取支气管肺泡灌洗液(BALF)进行 GM 试验或肺组织活检。

1.1.3 排除标准:正在使用半合成青霉素类药物者(如病情允许,患者可在停药 24 h 后再进行 GM 试验);已使用抗真菌药物者;使用糖皮质激素类药物者;血液透析者;肿瘤化疗后有严重黏膜炎症者;实体器官移植患者。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准,所有治疗和检测方法取得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法:出现发热者给予合理广谱抗菌药物,治疗 3~4 d 无效者根据病情结合辅助检查结果(胸部 CT、痰真菌培养及 GM 试验)考虑给予抗真菌治疗。对 GM 试验阳性及常规抗菌药物治疗无效者口服或静脉滴注(静滴)伏立康唑或棘白菌素类药物进行 1 周以上抗曲霉菌治疗。本研究有 186 例患者完成抗曲霉菌治疗。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 痰真菌培养: 送检痰真菌培养, 培养条件为 25 ~ 30 °C, 每份标本分别进行直接涂片革兰染色镜检和三区划线接种沙堡氯霉素琼脂糖真菌培养平板(由法国梅里埃公司生产), 阳性随时压片镜检。根据菌落形态和显微镜下菌体形态判定是否为曲霉菌。曲霉菌镜下分隔菌丝常呈 45° 分支、分隔、粗细均匀, 有的菌丝呈反复分支现象, 排列成放射状或珊瑚状; 部分慢性损害可见菌丝常呈不规则扭曲状; 有时可见分生孢子头、顶囊、小梗、闭囊壳及子囊孢子(有性期)。涂片阳性报告找到真菌菌丝, 痰培养 14 d 真菌阴性则报告无真菌生长。

1.3.2 GM 试验: 采集患者全血标本 3 mL, 分离血清, -70 °C 保存, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)定期检测, 试剂盒由法国 Bio-Rad 公司生产。结果判定: 30 min 内用酶标仪测定波长 450/620 nm 处的吸光度(A)值, 以标准血清 A 值(均值 0.3 ~ 0.8)、阳性对照 A 值(标准 A 值均值 > 0.5)、阴性对照 A 值(标准 A 值均值 < 0.5)作为试验内质控。患者血清 GM 检测结果的计算公式为: A 值指数 = 被检血清 A 值 / 被检血清 A 值均值; 以 A 值指数 ≥ 0.5 为 GM 阳性; A 值指数 < 0.5 为 GM 阴性。

1.3.3 临床疗效观察: 观察治疗 6 个月内患者血清 GM 水平及临床疗效。

1.4 疗效判定标准: 参照欧洲癌症研究和治疗组织 / 侵袭性真菌感染协作组(EORTC/IFICG)以及美国真菌病研究组(MSG)的标准分为痊愈、好转及无效。痊愈为临床表现明显好转, 影像学及相关辅助检查均转为阴性; 好转为临床表现及影像学检查可见好转, GM 试验阳性值下降或转阴, 痰霉菌培养阴性; 无效为患者临床症状未见明显好转, 影像学及相关辅助检查未见好转。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 17.0 统计软件处理数据, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 计数资料以例(率)表示, 采用 χ^2 检验; 计算单项试验和联合检测诊断真菌感染的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痰真菌培养及 GM 试验结果: 通过对 567 例可疑曲霉菌感染的患者痰真菌培养及血清 GM 抗原分析发现, 真菌培养阳性 226 例, 其中烟曲霉 135 例(59.7%), 黄曲霉 68 例(30.1%), 黑曲霉 10 例(4.4%), 毛癣菌 2 例(0.9%), 青霉菌 3 例(1.4%), 阿萨西毛

孢子菌 8 例(3.5%); GM 试验阳性 85 例。两者同时阴性 148 例。108 例两种检测方法均为阳性, 其中 98 例 GM 试验阳性出现时间早于痰培养 2 ~ 11 d。

2.2 痰真菌培养和 GM 试验单项及联合检测诊断肺曲霉菌感染的价值(表 3): GM 试验和痰真菌培养同时阳性的 108 例患者中确诊患者 82 例, 阳性比率为 75.9%; GM 试验阳性而痰真菌培养阴性患者 85 例, 其中确诊 55 例, 阳性比率为 64.7%; GM 试验阴性而痰真菌培养阳性 226 例, 确诊 46 例, 阳性比率为 20.4%; GM 试验和痰真菌培养同时阴性 148 例, 其中确诊 3 例, 阳性比率为 2.0%。567 例可疑曲霉菌感染患者最终确诊 186 例, 临床诊断 107 例, 拟诊 131 例, 排除 IPA 感染 143 例。与单独痰真菌培养比较, 联合 GM 试验检测的敏感度和特异度均明显提高(均 $P < 0.05$)。

表 3 GM 试验与痰培养单项及联合检测对肺曲霉菌感染的诊断价值

项目	敏感度 [% (例 / 例)]	特异度 [% (例 / 例)]
GM 试验	96.5 (82 / 85)	89.7 (226/252)
痰真菌培养	20.4 (46/226)	65.5 (148/226)
GM 试验 + 痰真菌培养	98.2 (108/110) ^a	85.1 (148/174) ^a

项目	阳性预测值 [% (例 / 例)]	阴性预测值 [% (例 / 例)]
GM 试验	75.9 (82/108)	98.7 (226/229)
痰真菌培养	37.1 (46/124)	45.1 (148/328)
GM 试验 + 痰真菌培养	80.6 (108/134) ^a	98.0 (148/151) ^a

注: 与痰真菌培养比较, ^a $P < 0.05$

2.3 GM 试验与传统检测方法对肺曲霉菌感染的阳性率比较(表 4): GM 试验对肺曲霉菌感染的阳性率明显高于胸部 CT、痰真菌培养及血培养等传统检测方法。胸部 CT 表现上, 典型的肺曲霉菌感染影像学表现阳性率明显低于 GM 试验(均 $P < 0.05$), 痰真菌培养及血培养阳性率均较低。

表 4 GM 试验与传统方法检测肺曲霉菌感染的阳性率比较

诊断方法	例数(例)	阳性率 [% (例)]
胸部 CT	98	35.7 (35)
痰真菌培养	226	20.4 (46)
血培养	292	4.8 (14)
GM 试验	85	64.7 (55) ^{abc}

注: 与胸部 CT 检查结果比较, ^a $P < 0.05$; 与痰真菌培养比较, ^b $P < 0.05$; 与血培养比较, ^c $P < 0.05$

2.4 临床疗效(表 5): 随着治疗时间的延长, 抗真菌治疗有效率无明显变化, 但血清 GM 含量逐渐降低, 阳性例数也逐渐减少。

表 5 GM 试验阳性确诊患者抗真菌治疗后不同时间点 GM 变化及效果比较

时间	例数 (例)	血清 GM (A 值, $\bar{x} \pm s$)	临床疗效(例)			有效率 [% (例)]
			痊愈	好转	无效	
治疗前	186	0.56 ± 0.03				
治疗 1 个月	179	0.49 ± 0.03 ^a	59	76	44	75.4 (135)
治疗 2 个月	144	0.46 ± 0.03 ^a	47	64	28	77.1 (111)
治疗 3 个月	79	0.39 ± 0.03 ^a	26	35	18	77.2 (31)
治疗 6 个月	23	0.23 ± 0.03 ^a	9	10	4	82.6 (19)

注: 与治疗前比较, ^aP<0.05; 空白代表无此项

3 讨 论

近年来,临床上真菌感染的发病率呈逐渐上升趋势^[1,9],并且相关病死率较高^[10],真菌感染的发生与宿主免疫力降低、抗菌药物使用较多等有关^[11];本研究显示,ICU、呼吸内科、肾内科、血液科患者占大多数,尤以肺部感染及 COPD 患者居多,这与 COPD 患者免疫功能紊乱,长期使用糖皮质激素,自身呼吸系统正常结构破坏,防御机制下降有关^[12]。ICU 及呼吸内科患者一般病情较重,合并基础疾病较多。有创通气及长期使用广谱抗菌药物,易导致 IPA。曲霉菌感染中以烟曲霉菌的发病率最高,占整个曲霉感染的 59.7%,其病情进展快,病死率高,因此在临床上寻找快速、高效、特异的诊断曲霉菌感染方法十分重要。

近年来血清学抗原检测已成为诊断真菌感染的一个重要方法^[13]。有研究表明,GM 抗原在血液中出现时间多早于影像学征象 3~8 d,早于痰培养或涂片 8~15 d^[7]。尽管本研究没有对 GM 试验和临床症状出现的时间关系进行探讨,但 GM 试验与其他传统诊断真菌的方法相比敏感度显著提高,为 IPA 的早期诊疗提供了依据。GM 是曲霉菌属细胞壁的一种多糖抗原,在菌丝生长过程中可释放入血,动态监测其在血清中的水平变化,对临床早期诊断 IPA 具有重要意义^[14]。目前采用双抗体夹心 ELISA 检测曲霉菌抗原,具有很好的敏感度及特异度,但在临床运用过程中,由于研究对象不同、个体的真菌负荷量不同、最后对 IPA 的诊断标准也有所不同,所以研究得出 GM 试验的敏感度、特异度等也有个体和地区差异。目前,国内外对于 GM 试验阳性参考值仍难以统一,欧洲使用 0.7~1.0,而美国为 0.5^[15]。国内也在探索适合本地的阳性参考值,本研究采用 0.5 为阳性参考值时,敏感度及特异度均较好,这说明阳性参考值的降低有利于临床侵袭性真菌感染的早期诊断及治疗。在真菌感染早期患者血中 GM 抗原含量即可增高,而影像学及真菌

培养早期检出率低,因此检测患者血清 GM 抗原对诊断曲霉菌感染有很重要的临床价值。本研究结果与国外的研究报道^[16-17]相吻合。法国一项研究表明,Platelia Aspergillus 试剂盒对曲霉菌的检测在以 A 值指数 ≥ 0.5 为阳性标准时敏感度为 95.6%,特异度为 88.7%;而当以 A 值指数 ≥ 1.0 为阳性标准时敏感度为 96.2%,特异度为 82.9%。为减少试验的假阳性及假阴性,我国侵袭性真菌感染指南将连续 2 次 GM 阳性作为微生物感染的标准。但由于早期经验性治疗的介入,血清 GM 浓度可能出现降低,造成连续血清 GM 阳性达不到要求,研究表明 GM 试验对 IPA 有预测作用,从而减少了高危血液病所致的免疫抑制患者经验性抗曲霉菌治疗^[7]。Mohammadi 等^[18]研究了 16 例 IPA 患者,以单次 A 值指数 > 0.5 为标准,结果表明 3 d 内抗真菌治疗不影响 GM 试验的准确性,BALF 的 GM 试验阳性率较高。但曾有报道使用卡泊芬净治疗后,患者血清 GM 浓度短期内明显升高^[19]。本研究表明,治疗后 1 个月,大部分患者 GM 转阴,说明抗真菌治疗后 IPA 患者 GM 阳性率降低,因此血清 GM 试验应在抗真菌治疗前完成。本研究对 186 例确诊 IPA 患者给予伏立康唑抗真菌治疗后 2、3、6 个月,血清 GM 浓度较治疗前逐渐降低,由于抗真菌治疗周期长,在治疗过程中需要结合痰液或 BALF 真菌培养,而血清 GM 在抗真菌治疗 3 个月才降至较低水平,可作为抗真菌治疗有效性的一个辅助指标,痰液或 BALF 真菌培养联合 GM 试验协助诊断 IPA 更有价值。另外本研究表明,合并基础疾病和有临床高危因素,即使单次 GM 测定阳性,也应高度怀疑侵袭性真菌感染,并以此为依据指导早期治疗。

利用曲霉菌血清学试验检测患者血中 GM 诊断曲霉菌感染有很高的敏感度及特异度,与传统真菌诊断方法比较,GM 试验标本采集方便,诊断时间早于真菌培养法,所以 GM 试验为临床 IPA 患者的早期诊断和治疗提供了有利依据。而传统真菌培养有阳性率低、耗时长、痰标本易受外源性污染等缺点可造成延误诊断或临床误诊,但优点在于能明确具体曲霉菌感染类型,临床可根据药物敏感试验有针对性地抗真菌治疗。另外本研究将 GM 试验与其他检查手段的敏感度进行了比较发现,典型的曲霉菌感染胸部 CT 表现阳性率为 35.7%,远低于 GM 试验的 64.7%,痰真菌培养及血培养阳性率较低,仅为 20.4% 和 4.8%。尽管本研究没有对 GM 试验和临床症状出现时间的关系进行探讨,但 GM 试验与

其他传统诊断真菌的方法相比敏感度显著提高,为IPA患者的早期诊断提供了可靠依据。

综上所述,痰真菌培养和GM试验各有优缺点,联合培养能互相补充,将敏感度和特异度提高到98.2%、85.1%。因此,痰真菌培养联合GM试验对诊断IPA效果更好。

参考文献

- [1] 刘华, 贺湘玲. 侵袭性曲霉感染现状及实验室研究进展 [J]. 医学临床研究, 2014, 31 (11): 2262-2264. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2014.11.070.
- [2] 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.
- [3] 王彦艳, 萧晨璐, 李军民, 等. 血清半乳甘露聚糖抗原检测在血液病患者侵袭性曲霉病诊断中的应用价值 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34 (6): 498-501. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.06.007.
- [4] 刘淑娟, 王欣, 王相华, 等. 定量PCR检测在恶性血液病患者合并侵袭性真菌感染早期诊断中的意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20 (5): 1225-1230.
- [5] 刘冬梅, 赵蓓蕾. ICU患者侵袭性肺曲霉病的诊断研究进展 [J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39 (2): 186-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2016.02.030.
- [6] 赵秋剑, 王利公. 危重症患者血浆(1,3)- β -D葡聚糖及血清半乳甘露聚糖联合检测对侵袭性真菌感染的意义分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37 (13): 61-62. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.13.021.
- [7] Hayden R, Pounds S, Knapp K, et al. Galactomannan antigenemia in pediatric oncology patients with invasive aspergillosis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27 (9): 815-819. DOI: 10.1097/INF.0b013e31817197ab.
- [8] 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.
- [9] 马军. 侵袭性真菌感染的流行病学 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85 (21): 1443-1444. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2005.21.002.
- [10] 陈建斌, 魏思东, 陈国勇, 等. 肝移植术后肺部真菌感染11例临床分析 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3 (6): 358-360. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.06.009.
- [11] 武子霞. 慢性阻塞性肺疾病患者继发真菌感染临床分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (6): 381. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.06.026.
- [12] 陈 KY, Ko SC, Hsueh PR, et al. Pulmonary fungal infection: emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors [J]. *Chest*, 2001, 120 (1): 177-184.
- [13] 刘春玉, 王红. 侵袭性真菌感染非培养诊断方法的研究进展 [J]. 中国真菌学杂志, 2011, 6 (1): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2011.01.014.
- [14] 杜娟, 高伟良, 冯清洲, 等. 支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖检测对侵袭性肺曲霉病的早期诊断价值 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29 (10): 1677-1679. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.10.054.
- [15] Du J, Gao WL, Feng QZ, et al. The early diagnostic value of galactomannan detection in bronchoalveolar lavage fluid for the invasive pulmonary aspergillosis [J]. *J Pract Med*, 2013, 29 (10): 1677-1679. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.10.054.
- [16] Maertens JA, Klont R, Masson C, et al. Optimization of the cutoff value for the aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (10): 1329-1336. DOI: 10.1086/514349.
- [17] Wheat LJ. Galactomannan antigenemia detection for diagnosis of invasive aspergillosis, part I [J]. *Clin Microbiol News*, 2005, 27 (7): 51-57. DOI: 10.1016/j.clinmicnews.2005.04.001.
- [18] 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. DOI: 10.1086/503427.
- [19] Mohammadi S, Khalilzadeh S, Goudarzipour K, et al. Bronchoalveolar galactomannan in invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study in pediatric patients [J]. *Med Mycol*, 2015, 53 (7): 709-716. DOI: 10.1093/mmy/myv053.
- [10] Miceli MH, Anaissie EJ. When a paradoxical increase in serum galactomannan antigen during caspofungin therapy is not paradoxical after all [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (5): 757-760. DOI: 10.1086/511080.

(收稿日期: 2017-06-23)