

综述

流感病毒及新型冠状病毒相关侵袭性肺曲霉病的诊治进展

刘继红¹, 陈黛诗², 李展¹, 周睿¹, 余林君¹, 谢菲^{1,3}

¹河南中医药大学第一附属医院呼吸内科, 河南郑州 450000; ²暨南大学第二临床医学院(深圳市人民医院)耳鼻喉科, 广东深圳 518020; ³解放军总医院呼吸与危重症医学科, 北京 100091

摘要: 流感病毒相关侵袭性肺曲霉病 (influenza-associated pulmonary aspergillosis, IAPA) 和新型冠状病毒相关侵袭性肺曲霉病 (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, CAPA) 均为重症病毒性肺炎并发侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA), 在重症患者中发病率和病死率均较高。肺组织活检仍是诊断 IAPA 和 CAPA 的金标准, 而传统生物标志物检测的诊断价值有限, 需要新型诊断方法辅助临床诊断。在对 IAPA 和 CAPA 患者的抗真菌治疗中应关注药物相互作用和耐药性情况, 预防真菌感染的研究和新型抗真菌药物的研究正在进行中。

关键词: 流感; COVID-19; 侵袭性肺曲霉病; 诊断; 治疗

中图分类号: R563.9

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)10-1151-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.046

引用本文: 刘继红, 陈黛诗, 李展, 等. 流感病毒及新型冠状病毒相关侵袭性肺曲霉病的诊治进展 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (10): 1151-1156.

Progress in diagnosis and treatment of influenza-associated pulmonary aspergillosis and COVID-19-associated pulmonary aspergillosis

LIU Jihong¹, CHEN Daishi², LI Zhan¹, ZHOU Rui¹, SHE Linjun¹, XIE Fei^{1,3}

¹ Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ² Department of ENT, the Second Clinical Medical College of Jinan University (Shenzhen People's Hospital), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China; ³ Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: XIE Fei. Email: xiefei0522@163.com

Abstract: Influenza-associated pulmonary aspergillosis (IAPA) and COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) are severe viral pneumonia complicated by invasive pulmonary aspergillosis (IPA), caused high morbidity and mortality in critically ill patients. Lung biopsy is still the gold standard for the diagnosis of IAPA and CAPA, while traditional biomarker testing has limited diagnostic value and requires novel diagnostic methods to assist clinical diagnosis. Drug interactions and resistance should be concerned in antifungal therapy for patients with IAPA and CAPA, and researches in preventing fungal infections and novel antifungal drugs are ongoing.

Keywords: influenza; COVID-19; invasive pulmonary aspergillosis; diagnosis; treatment

Cited as: Liu JH, Chen DSH, Li ZH, et al. Progress in diagnosis and treatment of influenza-associated pulmonary aspergillosis and COVID-19-associated pulmonary aspergillosis [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (10): 1151-1156.

侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 由普遍存在的曲霉菌引起, 特征是易发生于免疫功能低下的个体, 尤其是长期中性粒细胞减少患者、造血干细胞移植患者、器官移植受者和血液系统恶性肿瘤患者。近年来, 重症病

毒性肺炎患者发生 IPA 的报道越来越多, 流感病毒相关侵袭性肺曲霉病 (influenza-associated pulmonary aspergillosis, IAPA) 和新型冠状病毒性肺炎相关的侵袭性肺曲霉病 (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, CAPA) 是两种常见形式。我们将在本文中对 IAPA 和 CAPA 的流行病学、发病机制、临床表现、诊断和治疗进展进行讨论。

1 IAPA 和 CAPA 的流行病学和危险因素

IAPA 指重症或危重症流感病毒性肺炎患者并发 IPA, 其入 ICU 到 IAPA 诊断的中位时间为 2~3 d, 发病率为 7.2%~28.1%, 具有地区差异, 且

收稿日期: 2022-11-07

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (61976223); 国家重点研发计划数字诊疗装备研发 (2019YFC0121703)

作者简介: 刘继红, 女, 在读硕士。研究方向: 呼吸与危重症。Email: 17837178310@163.com

通信作者: 谢菲, 女, 博士, 主任医师。Email: xiefei0522@163.com

与诊断条件、流感疫苗接种和流感治疗策略的差异相关^[1-3]。一项比利时的队列研究显示 IAPA 发生率为 19%，IAPA 患者病死率显著高于重症流感患者 (51% vs 28%)。44% 的 IAPA 患者不具有 2019 年欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组，以及美国国立变态反应和感染病研究院真菌病研究所 (EORTC/MSGERC) 提出的宿主特征。流感是发生 IPA 的独立危险因素，男性、使用皮质类固醇、APACHE II 高分是 IAPA 的危险因素^[4]。

CAPA 指重症或危重症 COVID-19 病毒性肺炎患者并发 IPA，患者入 ICU 到 CAPA 诊断的中位时间为 6 d，发病率为 1%~33.3%，与地区差异、诊断标准和样本量相关^[3,5-7]。一项意大利的队列研究显示在重症插管的 COVID-19 患者中 CAPA 发病率为 27.7%，30 d 病死率为 44%^[8]。多项研究显示呼吸系统疾病、心血管疾病、肾疾病和使用阿奇霉素是 CAPA 的危险因素^[9-10]。地塞米松被用于 COVID-19 患者的治疗，可降低患者病死率，但最近有研究显示推荐剂量的地塞米松治疗会增加 CAPA 发生风险^[11]。由于 IAPA 和 CAPA 的高发病率和高病死率，早期诊断和治疗格外重要。

2 IAPA 和 CAPA 的发病机制

IAPA 和 CAPA 的发病机制主要包括上皮细胞的破坏、高炎症反应和免疫功能受损等。首先，流感病毒会破坏呼吸道上皮细胞并清除曲霉分生孢子所需的相关纤毛功能，从而广泛破坏对抗曲霉菌的保护性上皮屏障。COVID-19 通过血管紧张素转换酶受体进入呼吸道上皮，不会造成与流感一样的上皮损伤，但会引起弥漫性肺泡和内皮血管细胞损伤、毛细血管通透性增加和液体渗漏，导致充血、水肿和弥漫性炎症浸润^[12]。其次，高炎症反应是流感和 COVID-19 的共同表现。病毒感染可激活炎症细胞，促发炎症介质瀑布样释放，从而加剧局部炎症反应，升高的抗炎细胞因子通过抑制曲霉菌属的吞噬作用促进疾病进展^[13]。最后，淋巴细胞减少所反映的免疫受损也是 COVID-19 患者和流感患者的共同特征，增加了机体真菌负担，导致曲霉不受抑制的生长^[14]。

对于流感患者，使用皮质类固醇会增加患 IAPA 的风险^[4]。而对于 COVID-19 患者，使用皮质类固醇会损害单核细胞和巨噬细胞杀死真菌的能力，但可减少细胞因子风暴综合征造成的不利影响。目前，皮质类固醇被用于严重新型冠状病毒患者的治疗^[15]。流感病毒会损害单核细胞和巨噬细胞中的 NADPH-氧化酶，NADPH-氧化酶基因

缺陷的患者极易患侵袭性曲霉病，因此与新型冠状病毒患者相比，流感患者有一个特定的额外危险因素，容易患严重的侵袭性疾病。奥司他韦在动物实验中被证明会削弱髓系细胞对真菌的杀灭作用，也会增加流感患者发生 IAPA 的风险^[14,16]。

3 IAPA 和 CAPA 的临床症状

与 IPA 患者相比，IAPA 和 CAPA 患者缺乏特异性临床症状。当重症流感和重症 COVID-19 患者进行针对性抗感染治疗后仍持续发热 ≥ 3 d，或在治疗期间退热 ≥ 48 h 后无明显诱因复发发热，或出现胸膜炎性疼痛、胸膜摩擦感、呼吸困难、咯血等临床表现时，应考虑 IAPA 或 CAPA，进而通过影像学检查和真菌学检查完善诊断^[3,7]。

4 IAPA 和 CAPA 的影像学表现

IAPA 和 CAPA 患者影像学表现不具有特异性，因此仅以放射学表现不足以诊断 CAPA 和 IAPA 患者^[3,7]。IPA 的影像学表现为无特异性的肺浸润、实变或肿块样病变，伴或不伴胸腔积液，经典的影像学表现为晕征和空气新月征^[17]。由于 IAPA 和 CAPA 在 ICU 中的高发生率和病死率，建议在重症流感患者影像学出现肺浸润时即完善检查并考虑 IAPA 的诊断^[3]。若重症 COVID-19 患者影像学表现为多个肺结节或肺空洞时即完善真菌学检查并考虑 CAPA 的诊断^[7]。

5 IAPA 和 CAPA 的辅助检查

5.1 传统检测方法

支气管镜检查观察到黏膜斑块、假膜或溃疡是诊断曲霉菌性气管支气管炎的重要依据，可用于 IAPA 和 CAPA 的诊断^[3,7]。但早期 COVID-19 患者进行支气管镜检查有产生气溶胶从而促进疾病传播的风险，为了医护人员的健康，不建议将该检查作为 COVID-19 患者的常规检查方法^[18]。

半乳甘露聚糖 (galactomannan, GM) 是曲霉菌菌丝生长时早期释放的抗原，可以用于曲霉菌感染的早期诊断。GM 可以从患者的血浆中检测或通过支气管镜检查获得，与血清 GM 相比，支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中 GM 阳性对诊断 IPA 具有更高的敏感度，特异度无显著差异^[4,8]。以 BALF GM 指数 ≥ 1.0 作为阳性阈值，IAPA 和 CAPA 患者 BALF GM 检测的敏感度分别为 88% 和 100%，一项关于 CAPA 的研究显示接受抗真菌治疗前高 BALF GM 值与 CAPA 患者预后相关。以血清 GM > 0.5 作为阳性阈值，IAPA 和 CAPA 患者血清 GM 检测的敏感度分别为 65% 和 18.2%^[4,8,19]。目前临床中常使用 GM 检

测诊断 IPA, 但 BALF GM 检测的阳性阈值无统一标准, 且 BALF GM 不能完全区分曲霉定植与曲霉侵袭。血清 GM 对 IAPA 和 CAPA 的诊断性能有限, 需要其他方法辅助诊断。血清 1,3- β -D-葡聚糖是真菌细胞壁的一种成分, 可用于诊断真菌感染。除曲霉菌外, 其他几种真菌疾病 (念珠菌、镰刀菌、肺孢子虫肺炎等) 血清 1,3- β -D-葡聚糖也可呈阳性^[20]。一项关于 CAPA 的研究指出, 在 CAPA 患者中仅 10.2% 患者血清 1,3- β -D-葡聚糖呈阳性^[19]。

BALF 培养、痰培养和气管吸出物培养有助于诊断 IAPA 和 CAPA。63% 的 IAPA 患者 BALF 培养出曲霉菌, 几乎全部为烟曲霉^[4]。同样, 63% 的 CAPA 患者 BALF 培养出曲霉菌, 其中 79% 为烟曲霉, 16% 为黑曲霉, 1% 为黄曲霉^[8]。痰和气管吸出物标本易获取, 但无法区分曲霉定植与曲霉侵袭^[21]。聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测也有助于 IPA 的诊断。一项文献的系统回顾和 Meta 分析显示, 对于侵袭性曲霉病 (invasive aspergillus, IA) 患者, 单次阳性血清 PCR 的敏感度为 79.2%, 特异度为 79.6%。连续 2 次阳性的敏感度为 59.6%, 特异度为 95.1%。该研究表明 PCR 检测具有较高的阴性预测值, 可用于排除诊断^[22]。

总之, 临床上怀疑 IAPA 或 CAPA 时, 应积极进行病原学检查以辅助诊断, 包括支气管镜检查, BALF、血清、痰液或支气管抽吸物用于真菌培养及生物标志物的检测。其中 BALF 标本诊断的敏感度和特异度要高于其他标本, 但不能完全区分曲霉定植与曲霉侵袭, 需要结合临床表现以明确诊断, 且 COVID-19 患者的 BALF 标本不易获取。血液样本、痰液和支气管抽吸物样本较易获得, 目前有研究指出可将血清检测或支气管抽吸物检测作为早期筛查的指标, 以促进 IAPA 和 CAPA 的早期诊断^[23]。PCR 检测快速、灵敏, 具有较高的阴性预测值, 但目前 IAPA 和 CAPA 诊断中的应用需要进一步研究。

5.2 新型检测方法 层析侧流装置 (lateral flow assay, LFA) 是利用胶体金免疫层析技术诊断疾病的一种方法, 目前已应用于血液和 BALF 检测, LFA 具有方便快捷的特点, 可用于快速筛查。在 IPA 的诊断中, BALF LFA 敏感度为 88%~94%, 特异度为 81%^[24], 一项 CAPA 患者的多中心研究表明, 以 0.5 为阳性预测值诊断 CAPA 时, BALF LFA 的敏感度为 72%, 特异度为 79%^[25]。但 LFA 应用于 IAPA 和 CAPA 患者中的诊断价值尚不明

确, 需要进一步研究证实。

除此之外, 基于宏基因组二代测序、荧光免疫分析的 VIDASR GM 单样本检测技术也已应用于 IA 的诊断, 但对于 IAPA 和 CAPA 患者的诊断价值需进一步研究^[26-27]。

6 IAPA 和 CAPA 的诊断标准

2019 年 EORTC/MSGERC 更新了侵袭性真菌病的定义和诊断, 宿主因素仍是拟诊和临床诊断的必备要素。IAPA 和 CAPA 患者大部分不具有传统的宿主因素, 该诊断标准不适用于 IAPA 和 CAPA 患者^[28]。Blot 等^[21]制定了针对 ICU 患者 IPA 的临床诊断标准, 进行诊断前患者必须满足下呼吸道标本曲霉培养阳性, 以此为“准入标准”会存在漏诊的风险。2020 年由 29 名国际专家组成的团队从准入标准、宿主因素、临床特征和真菌学证据四个方面对 IAPA 进行阐释, 并制定 IAPA 诊断新标准; 采用分级诊断, 分为确诊和临床诊断^[3]。2020 年由 22 名国际专家组成的团队对 CAPA 进行阐释, 并制定了 CAPA 诊断新标准; 采用分级诊断, 分为确诊、临床诊断和拟诊^[7]。IAPA 和 CAPA 的诊断标准见表 1。

7 IAPA 和 CAPA 的治疗

7.1 预防真菌感染 鉴于 IAPA 和 CAPA 的高发病率和 ICU 高病死率, 预防真菌感染可能是一种可行的管理策略, 但目前无抗真菌药物获准用于 ICU 入院患者的预防治疗。

一项泊沙康唑在 IAPA 重症患者中的药代动力学研究提出静脉泊沙康唑适用于预防 IAPA^[29], 而另一项关于静脉泊沙康唑预防 IAPA 的随机开放研究比较了 7 d 静脉注射泊沙康唑预防与无预防对重症流感患者的影响, 发现两组 IAPA 发生率无统计学差异, 这主要与该研究排除早期 IAPA 导致研究动力不足有关^[30]。故需要临床研究进一步验证泊沙康唑的预防作用。关于 CAPA 预防, 目前已有研究显示泊沙康唑预防组 CAPA 发生率较未预防组显著降低, 但两组生存率无统计学差异^[31]。另一项研究显示使用雾化两性霉素 B 预防也可显著降低 CAPA 发生率, 但病死率未显著降低^[32]。

目前关于 IAPA 和 CAPA 预防的研究和数据有限, 需要更多随机对照试验指导临床决策。

7.2 抗真菌治疗 IAPA 和 CAPA 的抗真菌治疗策略参考 IPA 的治疗策略。目前, IPA 的治疗用药主要为三唑类 (伏立康唑、艾沙康唑、泊沙康唑)、多烯类 (两性霉素 B) 和棘白菌素类 (卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净)^[17]。

表 1 IAPA 和 CAPA 的诊断标准

项目	IAPA		CAPA	
	曲霉菌性气管支气管炎	非曲霉菌性气管支气管炎	曲霉菌性气管支气管炎	非曲霉菌性气管支气管炎
入组标准	入组标准: 伴随时间关系的流感样疾病, 且流感PCR或抗原检测阳性(ICU入院前1周至入院后72~96 h)		入院至入ICU 2周内任何时间RT-PCR阳性或入ICU后72~96 h内RT-PCR阳性	
确诊	气道斑块、假膜、溃疡的活检或刷检显示菌丝生长或组织中曲霉PCR阳性	肺活检示侵袭性真菌成分且培养示曲霉生长或组织曲霉PCR阳性	气道斑块、假膜、溃疡的活检或刷检显示菌丝生长或组织中曲霉PCR阳性	肺活检示侵袭性真菌成分且培养示曲霉生长或组织曲霉PCR阳性
临床	支气管镜检查见气道斑块、假膜或溃疡, 且符合以下至少一项: 1. 血清GM>0.5 2. BALF GM \geq 1.0 3. BALF培养呈阳性 4. 气管吸出物培养呈阳性 5. 痰培养呈阳性 6. 显微镜观察到与曲霉菌属一致的菌丝	A: 不能归于其他原因的肺浸润且符合以下至少一项: 1. 血清GM>0.5 2. BALF GM \geq 1.0 3. BALF培养呈阳性 或 B: 不能归于其他原因的空洞浸润影且符合以下至少一项: 1. 痰培养呈阳性 2. 气管吸出物培养呈阳性	气管支气管炎, 通过支气管镜检查见支气管溃疡或结节或假膜或斑块或黑痂且符合以下至少一项: 1. 显微镜检测BALF的真菌因素显示霉菌 2. BALF培养或PCR阳性 ^a 3. 血清GM>0.5或血清LFA ^b >0.5 4. BALF GM \geq 1.0或BALF LFA ^b \geq 1.0	临床症状(符合至少一项): 1. 难治性发热; 2. 胸膜摩擦音; 3. 胸痛; 4. 咯血 且 CT显示不能归于其他原因的肺浸润或空洞浸润影, 且符合以下至少一项: 1. 显微镜观察BALF中的真菌成分, 显示霉菌 2. BALF培养阳性 ^a 3. 血清GM或血清LFA ^b >0.5 4. BALF GM \geq 1.0或BALF LFA ^b \geq 1.0 5. 血清、血浆、全血至少两项曲霉菌PCR呈阳性 ^a 6. BALF曲霉菌PCR呈阳性(CT值<36个循环) ^a 7. 血清、血浆、全血至少一项曲霉菌PCR呈阳性和BALF曲霉菌PCR呈阳性(不限循环阈值) ^a
拟诊	无	无	无	临床症状(符合至少一项) 1. 难治性发热; 2. 胸膜摩擦音; 3. 胸痛; 4. 咯血 且 CT显示不能归于其他原因的肺浸润或空洞浸润影, 且符合以下至少一项: 1. 显微镜观察NBL中的真菌成分, 显示霉菌 2. NBL培养呈阳性 ^a 3. NBL GM>4.5 4. 连续两次及以上NBL GM>1.2 5. NBL GM>1.2和NBL另一真菌学检测阳性(NBL PCR或LFA)

^a对于患有慢阻肺或慢性呼吸系统疾病的患者, PCR或培养的结果应通过GM检测进行进一步确认, 以此排除曲霉定植或慢性曲霉病; ^b应使用视觉阅读器获得初步结果, 并确认半乳糖甘露糖测试。

(1) 三唑类药物: 伏立康唑是 IPA 的一线治疗用药, 有口服和静脉两种剂型。伏立康唑的静脉滴注治疗方案: 6 mg/kg 静脉滴注, 1 次/12 h, d1; 之后 4 mg/kg 静脉滴注, 1 次/12 h。成人口服治疗方案: 400 mg 口服, 2 次/d, d1; 之后 200 mg 口服, 2 次/d^[17]。伏立康唑治疗期间的不良反应主要包括眼部疾病(视物模糊、色觉障碍)、肝胆功能异常、胃肠道紊乱(恶心、呕吐、腹泻、腹痛)、精神疾病(幻觉)和由光敏作用引起的皮疹^[33]。伏立康唑是 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 酶的底物, 也是其抑制剂, 且体内多数药物主要由这几种酶代谢, 因此伏立康唑与很多药物都存在潜在相互作用。使用伏立康唑时建议进行治疗药物监测以确保血浆浓度维持在目标范围(1~5.5 mg/L)^[17]。

有研究指出 CAPA 患者伏立康唑达到治疗浓度延迟时间较 IAPA 患者显著增加, 因此建议 CAPA 患者使用艾沙康唑或泊沙康唑等替代抗真菌治疗^[34]。

艾沙康唑是 IPA 的一线治疗用药, 相较于伏立康唑毒性小且药物相互作用较少。一项针对 IA 患者的随机、双盲、多中心研究发现, 在 IA 治疗中艾沙康唑不逊于伏立康唑, 且艾沙康唑组患者关于皮肤疾病、眼部疾病和肝胆疾病的不良事件少于伏立康唑组。艾沙康唑治疗方案: 200 mg 静脉滴注或口服, 3 次/d, d1~d2; 之后 200 mg 静脉滴注或口服, 1 次/d。治疗期间艾沙康唑主要不良反应为胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻)^[17,35]。

一项针对 IA 患者的随机、双盲和多中心研究发现泊沙康唑不逊于伏立康唑, 且不良反应较伏

立康唑少,支持使用泊沙康唑作为 IA 的一线治疗用药。泊沙康唑的治疗方案:300 mg 口服或静脉滴注,2次/d, d1;之后 300 mg 口服或静脉滴注,1次/d。泊沙康唑常见的不良反应为胃肠道紊乱(恶心、呕吐、腹泻)和低钾血症^[17,33]。目前泊沙康唑应用于 IAPA 和 CAPA 的临床经验有限,有待进一步临床研究。

唑类耐药性是治疗 IA 过程中一个重要的问题,不同地区和医院的耐药性有很大差异^[36]。荷兰一项多中心队列研究显示 19% 的 IA 患者具有唑类耐药性,且唑类耐药组的 90 d 病死率比唑类敏感组高 25%(62% vs 37%)。即使 10 d 后唑类耐药患者转换为恰当的抗真菌治疗,其病死率仍高于唑类敏感患者(47% vs 24%)^[37]。2015 年一个国际专家小组提出,如果证实 IPA 是由耐唑曲霉引起的,建议将伏立康唑改为两性霉素 B 脂质体。在环境耐药率 $\geq 10\%$ 的地区,建议用两性霉素 B 脂质体或伏立康唑和棘白菌素联合治疗^[38]。

(2) 多烯类药物:两性霉素 B 脱氧胆酸是一种广谱长效的多烯类抗真菌药物,是既往治疗 IPA 的首选药物,但两性霉素 B 脱氧胆酸盐的肾毒性使这种药物只能用于对唑类抗真菌药物不耐受或难治的患者。相较于两性霉素 B 脱氧胆酸盐,两性霉素 B 脂质制剂的肾毒性较小,且疗效更好。两性霉素 B 脂质复合物的治疗剂量为每天 5 mg/kg 静脉注射,两性霉素 B 脂质体的治疗剂量为每天 3~5 mg/kg 静脉注射,高剂量两性霉素 B 脂质体(10 mg/kg)相比低剂量未显示出优势,且肾毒性增加^[17]。

(3) 棘白菌素类:棘白菌素类药物主要包括卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净,目前仅用于静脉注射。卡泊芬净已被批准用于抢救 IPA 的治疗(有效率约 40%)。米卡芬净用于 IPA 的治疗和挽救治疗,具有与卡泊芬净相似的有效率。卡泊芬净的治疗剂量为首剂 70 mg 静脉注射,维持剂量为 50 mg 静脉注射。此类药物的药物相互作用较少,与其他抗真菌药物联合使用时拮抗作用小,可用于联合抗真菌治疗^[20]。2020 年 ECMM/ISHAM 共识建议在唑类耐药地区对疑诊 CAPA 的患者采用三唑类和棘白菌素类药物联合治疗^[7]。

(4) 新型抗真菌药物:目前,一些新的抗真菌药物如 Fosmanogepix、Ibrexafungerp、Olorofim、Opelconazole、Rezafungin 的临床研究正在进行中,其中 Fosmanogepix、Ibrexafungerp、Olorofim 作用于新靶点,Opelconazole 是一种新型三唑药

物,在预防和治疗气道侵袭性感染方面有很好的应用前景,且为吸入给药,可减少全身不良反应。Rezafungin 是每周静脉注射给药 1 次的棘白菌素类药物,前期研究表明其在预防耐药菌株感染方面具有优势^[13]。

8 结语

IAPA 和 CAPA 在重症患者中具有发病率高、病死率高的特点,目前的诊断方法对 CAPA 的诊断性能有限,且不能区分曲霉定植与曲霉侵袭,因此需要进一步研究新的生物标志物或诊断方法以辅助诊断,促进 IAPA 和 CAPA 的早期诊治,以提高患者生存率。

作者贡献 刘继红:论文撰写;陈黛诗:文章审读,文章修订,监督指导;李展、周睿、余林君:文章审读,文章修订;谢菲:监督指导,资源提供。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- Schwartz IS, Friedman DZP, Zapernick L, et al. High rates of influenza-associated invasive pulmonary aspergillosis may not be universal: a retrospective cohort study from Alberta, Canada [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (7): 1760-1763.
- Huang LN, Zhang NN, Huang X, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: a retrospective study and review of the literature [J]. *Clin Respir J*, 2019, 13 (4): 202-211.
- Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, 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.
- 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.
- Chen NS, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 507-513.
- Blaize M, Mayaux J, Nabet C, et al. Fatal invasive aspergillosis and coronavirus disease in an immunocompetent patient [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26 (7): 1636-1637.
- Kochler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (6): e149-e162.
- Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73 (11): e3606-e3614.
- Montrucchio G, Lupia T, Lombardo D, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in ICU patients with COVID-19: current insights and new key elements [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11 (1): 136.
- Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated pulmonary

- aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis [J]. *Infection*, 2022, 50 (1): 43-56.
- 11 Leistner R, Schroeter L, Adam T, et al. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 30.
- 12 Dewi IM, Janssen NA, Rosati D, et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with viral pneumonitis [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2021, 62: 21-27.
- 13 Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections [J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7 (8): 1127-1140.
- 14 Van De Veerdonk FL, Brüggemann RJM, Vos S, et al. COVID-19-associated Aspergillus tracheobronchitis: the interplay between viral tropism, host defence, and fungal invasion [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (7): 795-802.
- 15 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 中华人民共和国国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第九版) [J]. 中国医药, 2022, 17 (4): 481-487.
- 16 Dewi IMW, Cunha C, Jaeger M, et al. Neuraminidase and SIGLEC15 modulate the host defense against pulmonary aspergillosis [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2 (5): 100289.
- 17 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.
- 18 Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American association for bronchology and interventional pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection [J]. *J Bronchol Interv Pulmonol*, 2020, 27 (4): e52-e54.
- 19 Chong WH, Neu KP. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review [J]. *J Hosp Infect*, 2021, 113: 115-129.
- 20 Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Aspergillosis: epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35 (2): 415-434.
- 21 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.
- 22 Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9 (9): CD009551.
- 23 Pavone P, Russello G, Salati G, et al. Active screening of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis with serum beta-glucan and endotracheal aspirates galactomannan and fungal culture [J]. *Mycoses*, 2023, 66 (3): 219-225.
- 24 Mercier T, Dunbar A, Veldhuizen V, et al. Point of care aspergillus testing in intensive care patients [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 642.
- 25 Autier B, Prattes J, White PL, et al. Aspergillus lateral flow assay with digital reader for the diagnosis of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a multicenter study [J]. *J Clin Microbiol*, 2022, 60 (1): e0168921.
- 26 Gallet S, Garnaud C, Dragonetti C, et al. Evaluation of a prototype of a novel galactomannan sandwich assay using the VIDAS® technology for the diagnosis of invasive aspergillosis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 669237.
- 27 Peng JM, Du B, Qin HY, et al. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of suspected pneumonia in immunocompromised patients [J]. *J Infect*, 2021, 82 (4): 22-27.
- 28 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.
- 29 van Daele R, Wauters J, Dreesen E, et al. Exposure to intravenous posaconazole in critically ill patients with influenza: a pharmacokinetic analysis of the POSA-FLU study [J]. *Mycoses*, 2022, 65 (6): 656-660.
- 30 Vanderbeke L, Janssen NAF, Bergmans DCJJ, et al. Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (6): 674-686.
- 31 Hatzl S, Reisinger AC, Posch F, et al. Antifungal prophylaxis for prevention of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: an observational study [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 335.
- 32 Melchers M, van Zanten ARH, Heusinkveld M, et al. Nebulized amphotericin B in mechanically ventilated COVID-19 patients to prevent invasive pulmonary aspergillosis: a retrospective cohort study [J]. *Crit Care Explor*, 2022, 4 (5): e0696.
- 33 Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10273): 499-509.
- 34 Reizine F, Pinceaux K, Lederlin M, et al. Influenza- and COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: are the pictures different? [J]. *J Fungi*, 2021, 7 (5): 388.
- 35 Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment [J]. *J Fungi*, 2020, 6 (2): 91.
- 36 Lestrade PPA, Meis JF, Melchers WJG, et al. Triazole resistance in Aspergillus fumigatus: recent insights and challenges for patient management [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25 (7): 799-806.
- 37 Lestrade PP, Bentvelsen RG, Schauwvlieghe AFAD, et al. Voriconazole resistance and mortality in invasive aspergillosis: a multicenter retrospective cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68 (9): 1463-1471.
- 38 Verweij PE, Ananda-Rajah M, Andes D, et al. International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant Aspergillus fumigatus [J]. *Drug Resist Updat*, 2015, 21/22: 30-40.

(责任编辑:孟晓彤)