

# 中国大陆地区曲霉病流行现状分析

高露娟 余进 李若瑜

(北京大学第一医院皮肤性病科 北京大学真菌和真菌病研究中心, 北京 100034)

**【摘要】** 目的 了解中国大陆地区曲霉病流行状况及诊治现状。方法 通过 CNKI 及 Pubmed 搜索 1991 年来中国大陆地区曲霉病及曲霉相关文献, 进行数据统计和总结。结果 1991 年 1 月 ~ 2009 年 10 月报道曲霉病 1 457 例, 其中 481 例有病原学证据, 258 例进行菌种鉴定, 其中烟曲霉 153 例。感染部位最常见于肺, 为 1 047 例。病原学诊断依据主要是镜检和培养; 菌种鉴定主要依赖形态学特征, 仅 4 例进行分子生物学鉴定; 仅少数进行半乳甘露聚糖及葡聚糖检测; 体外药敏试验少, 仅报道 2 株黄曲霉对两性霉素 B 耐药, 2 株烟曲霉多药耐药。伊曲康唑为侵袭性曲霉感染经验治疗 (抢先治疗) 的首选药物。过敏性支气管肺曲霉病则多单用糖皮质激素或联合伊曲康唑, 大部分慢性及腐生型曲霉病及鼻窦曲霉病患者行手术治疗。结论 中国大陆地区曲霉病流行趋势与国际一致, 非烟曲霉感染有所增加, 感染部位仍以肺为主。应提高菌种形态学和分子生物学鉴定水平, 积极开展非培养检测手段, 保证正确和及时地诊断; 加强药敏监测, 为临床治疗提供有效信息。

**【关键词】** 曲霉病; 菌种鉴定; 诊断; 药敏; 治疗

**【中图分类号】** R 379.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2010)04-0247-05

## Epidemiology of aspergillosis in mainland China

GAO Lu-juan, YU Jin, LI Ruoyu

(Department of Dermatology and Venereology, Peking University First Hospital, Peking University Research Center for Medical Mycology, Beijing 100034, China)

**【Abstract】 Objective** To understand the epidemiology of aspergillosis and the status of diagnosis and treatment in mainland China. **Methods** Literatures from January 1991 to October 2009 were collected by CNKI and Pubmed and statistically analyzed. **Results** A total of 1 447 cases were included in our study, in which 481 cases had microbiological evidences of aspergillus, 258 cases did species identification with 153 strains of *A. fumigatus*. Pulmonary infection was presented in 1 047 cases. Etiological diagnosis depended on direct microscopy and culture, while species identification relied on morphology except 4 cases with identification of molecular biology. G-test and GM-test were performed in few cases and *in vitro* susceptibility test was fewer. Only 2 strains of *A. flavus* were resistant to AMB and 2 strains of *A. fumigatus* were resistant to multiple drugs. Itraconazole pretended to be the first choice for invasive aspergillosis. Corticosteroid alone or combined with itraconazole was applied to allergic bronchopulmonary aspergillosis. Surgical excision was recommended for chronic, saprophytic nasal and paranasal sinus aspergillosis. **Conclusions** Trend of aspergillosis in mainland China was in concordance with the world. Mobility of non-*A. fumigatus* aspergillosis increased, especially pulmonary involvements. Morphological and molecular biological identification are important for accurate and prompt diagnosis. *In vitro* susceptibility test is helpful for clinical treatment.

**【Key words】** aspergillosis; species identification; diagnosis; *in vitro* susceptibility

[Chin J Mycol 2010 5(4): 247-251]

近年来, 全球曲霉病流行状况发生了一些变

基金项目: 卫生部公益性卫生行业科研专项项目 (200802026); 科技重大专项“十一五”课题项目 (2008ZX10004-002)。

作者简介: 高露娟, 女 (汉族), 博士研究生在读。E-mail nonagad@hotmail.com

通讯作者: 李若瑜, E-mail lrynm@medmail.com.cn

化: ①由于造血干细胞和实体器官移植增加及预防性应用氟康唑, 侵袭性曲霉病已成为免疫低下人群继念珠菌病后第 2 位常见的真菌病, 且迟发性表现增多。②由于重症患者生存期延长及糖皮质激素的长期使用, 侵袭性曲霉病在重症患者及慢性阻塞

性肺病患者中发病率明显增加。③由于诊断技术水平的提高,非烟色组曲霉感染报道增加<sup>[1]</sup>。

中国大陆地区曲霉病也存在相同的变化,但未有大规模的统计和总结,笔者通过对近 20 a来的曲霉病的总结综述,展示大陆地区曲霉病流行状况概貌。

## 1 致病菌种

曲霉属 (*Aspergillus*), 由 Micheli 于 1927 年首先命名和描述, 包括 3 个亚属, 15 个组<sup>[2]</sup>, 自然界中有 600 多个种, 目前已鉴定约 250 个种。曲霉属于条件致病菌, 致病性曲霉 20 余种, 常见的有 8 个种<sup>[3]</sup>。烟曲霉 (*A. fumigatus*) 是最常见的病原菌, 但黄曲霉 (*A. flavus*)、土曲霉 (*A. terreus*)、黑曲霉 (*A. niger*) 和构巢曲霉 (*A. nidulans*) 等的报道逐渐增多。

我国大陆地区 20 a 来报道的曲霉病中 481 例有病原学证据。进行菌种鉴定的 258 例中烟曲霉为 153 例, 为 59.3%; 黄曲霉 71 例, 为 27.52%; 黑曲霉 15 例, 为 5.81%; 土曲霉和聚多曲霉各 5 例; 构巢曲霉、米曲霉各 3 例; 杂色曲霉 2 例; 亮白曲霉 1 例。近期我科诊断 1 例由阿姆斯特丹散囊菌 (属于曲霉的有性型属, 未报道) 引起的原发性皮肤感染。

在一项鼻窦真菌感染病原菌分析<sup>[4]</sup>中, 曲霉属占 44.2%, 其中黄曲霉与烟曲霉各占 16.3%, 构巢曲霉占 7%, 灰绿曲霉占 4.6%。一项角膜炎真菌感染分析<sup>[5]</sup>则发现曲霉属占 12.1%, 其中以黄曲霉最多, 为 6.9%, 烟曲霉 3.0%, 土曲霉 0.7%, 黑曲霉 0.5%, 米曲霉、构巢曲霉和杂色曲霉各 0.3%。我国曲霉感染病原体的变化趋势与国际一致<sup>[1]</sup>: 烟曲霉比例有所下降, 而黄曲霉、土曲霉和黑曲霉比例有所增加, 尤以黄曲霉居多。

由于实验室条件和技术水平的差异, 我国对曲霉的菌种鉴定仍较少 (43.3%)。由于某些曲霉种 (如土曲霉) 对两性霉素 B (AMB) 耐药<sup>[6]</sup>, 依据菌种进行必要的药敏试验对临床治疗具有重要的指导意义, 因此对临床分离曲霉株进行菌种鉴定很有必要。目前大部分实验室主要依赖菌落及菌体的形态学特征进行菌种鉴定, 仅 4 例报道进行了分子生物学研究 (即 rDNA 测序<sup>[7-10]</sup>)。因部分曲霉种间形态学差异很小, 基于形态学的菌种鉴定存在一定的局限性, 故我国实验室应提高分子生物学鉴定

菌种的技术水平。

## 2 感染部位

曲霉感染可发生于人体多个器官, 也可单独感染某个器官, 或者通过血行造成播散性感染, 最常见的感染部位为肺。

我国大陆地区自 1991 年来报道的曲霉病共 1457 例, 其中肺曲霉病 1047 例, 为 71.86%; 鼻腔鼻窦感染 273 例, 为 18.74%; 眼曲霉病 73 例; 喉曲霉病 14 例; 神经系统曲霉病 9 例; 器官移植术后动脉曲霉病 7 例; 播散性曲霉病 7 例; 皮肤曲霉病 6 例; 泌尿系统曲霉病 6 例; 耳曲霉病 2 例; 肌肉曲霉病 1 例; 胃曲霉病 1 例; 曲霉性腹膜炎 1 例; 多器官受累 10 例, 包括鼻-眼-脑曲霉病 2 例, 鼻-眼-耳-脑曲霉病、鼻咽曲霉病、皮肤-眼曲霉病、肺-骨曲霉病、肺-皮肤曲霉病、肺-脑曲霉病各 1 例。

## 3 诊 断

曲霉病主要有 3 种类型即侵袭性、慢性腐生性和过敏性。侵袭性曲霉病 (IA) 包括侵袭性肺曲霉病 (IPA)、鼻窦曲霉病、播散性曲霉病和单一脏器侵袭性曲霉病等。慢性腐生性曲霉病包括慢性空洞型肺曲霉病和曲霉球感染。过敏性曲霉病包括过敏性鼻炎曲霉病和过敏性支气管肺曲霉病 (ABPA)<sup>[11]</sup>。

根据欧洲癌症-侵袭性真菌感染治疗研究协作组和美国国立变态反应和感染病研究院真菌研究组 (EORTC/MSG) 2008 年修订的侵袭性真菌感染临床研究标准化分级<sup>[12]</sup>, 曲霉病的诊断分为 3 级: 确诊、拟诊和疑诊。IA 的确诊需要感染组织病理学证据或从正常无菌部位取得的标本培养呈阳性; 拟诊需要同时满足 3 项标准, 即患者因素、临床表现 (症状、体征和放射学特征) 及微生物学证据。IA 确诊或拟诊均需病原学依据, 但在两种情况下不需病原学依据可拟诊: 一是组织病理学显示与曲霉种高度一致的菌丝, 但培养阴性; 二是具有曲霉感染临床表现的免疫功能低下者, 其替代性非培养检测阳性 (GM 试验或 G 试验结果阳性, 以及 CT 放射学结果相符)。

大陆地区 IA 诊断主要依据我国《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则》<sup>[13]</sup> 或 EORTC/MSG 制定的诊断标准<sup>[12]</sup>, 具有病理证实和 (或) 病原学证据。目前应用的诊断方法主要包括镜检、培

养、组织病理学和影像学。镜检和培养的阳性率较低,在所有病例中,曲霉培养阳性率仅 33.01%;在肺曲霉病中,仅 34.10%。真菌培养比较耗时,并需要进一步菌种鉴定,而我国进行菌种鉴定的仅占培养阳性的 43.3%。有文献称采用科玛嘉显色培养(35℃)和沙氏培养(25℃),只需 2 d 即可出结果,可以大大缩短诊断时间<sup>[14]</sup>,但进行菌种鉴定仍需转种至标准培养基中。组织病理学检查是确诊的重要手段,包括纤支镜、CT 引导下经皮肺穿刺和手术病理,前两者为有创性检查,曲霉病患者多为免疫低下或重症患者,取材风险较大,并且需要进一步的免疫组化或原位杂交方法才能鉴定菌种。我国组织病理诊断多为术后回顾性诊断,术前正确诊断率为 21.4%<sup>[15]</sup>~74%<sup>[16]</sup>不等。疾病早期影像学表现不特异,典型空气新月征及晕征少见。

目前真菌成分的非培养检测方法已经商品化,包括真菌细胞壁成分曲霉半乳甘露聚糖抗原(GM 试验)和 1,3-β-D 葡聚糖抗原(G 试验)的检测,是诊断侵袭性肺部真菌感染的微生物学依据之一。GM 试验可在临床症状和影像学特征出现数天前表达阳性,对血液病患者 IA 诊断的敏感性和特异性均在 80% 以上<sup>[17]</sup>,对高危患者连续动态监测具有早期诊断的价值。1,3-β-D 葡聚糖存在于念珠菌、曲霉等真菌细胞壁中,G 试验阳性提示可能为念珠菌或曲霉感染,对诊断 IA 有临床意义。但两者在少数情况下可出现假阳性,需连续 2 次阳性才能作为诊断依据<sup>[18-19]</sup>,并结合临床表现综合判断。目前仅少数实验室拥有 GM 和 G 试验检测条件。PCR 方法检测曲霉特异性 DNA 已成为一些欧洲研究中心快速诊断 IA 的方法,但因该方法尚未标准化,迄今仍未被批准作为常规诊断方法。我国尚未建立相应的检验体系。

国内 ABPA 的诊断标准主要参考实用内科学<sup>[20]</sup>、Rosenberg 标准<sup>[21]</sup>或美国感染病学会曲霉病诊治指南标准<sup>[11]</sup>。镜检和培养的阳性率较低,北京协和医院一项关于 ABPA 的临床分析中指出曲霉检出率仅 50%<sup>[22]</sup>。基层医院条件和水平受限,Asp 变应原皮试较少开展,且因对 CT 表现把握不足,误诊率较高,确诊病例均存在不同时间的误诊期。一项临床分析<sup>[23]</sup>指出,出现症状至确诊 ABPA 的时间为 3 个月~40 a 中位时间 3 a。

慢性及腐生性肺曲霉病迄今仍没有公认的诊断标准,易感患者有咳嗽、咳痰、咯血等症状,结合

典型胸部 X 线表现、血清学检查,并排除活动性肺结核、非典型分枝杆菌病、肺组织胞浆病等,可作出临床诊断,但确诊依赖于组织病理学检查或组织培养。我国报道的病例均由组织病理学确诊,诊断延迟时间 14 个月<sup>[24]</sup>~38.6 个月<sup>[25]</sup>,较国外数据(7 个月)稍长<sup>[26]</sup>。“空气新月征”有提示诊断意义,我国文献报道空气新月征阳性率 44.4%<sup>[24]</sup>~66.7%<sup>[27]</sup>。GM 试验阳性率 75%<sup>[24]</sup>~80%<sup>[27]</sup>。

#### 4 体外药敏试验与治疗

曲霉属中唑类耐药现象比较少见,但长期暴露于三唑类抗真菌药的患者,其致病菌株最低抑菌浓度(MICs)升高可导致治疗困难。我科曾对 1 株<sup>[28]</sup>分离自疑似 IPA 患者肺泡灌洗液的真曲霉进行常用抗真菌药物敏感试验,结果显示该菌对伊曲康唑敏感,对 AMB 耐药,提示临床上可分离到对多烯类抗真菌药耐药的黄曲霉,应该引起重视。1 例皮肤感染<sup>[29]</sup>和 1 例肌炎<sup>[30]</sup>中分离的黄曲霉株的药敏测试提示对特比萘芬(TRF)敏感,其中肌炎病例分离株对特比萘芬比伊曲康唑(ITZ)更敏感,并对 AMB 耐药。2 例烟曲霉肺部感染的分离株对 5-氟胞嘧啶(5-FC)、AMB、制霉菌素(NYS)、咪康唑(MCZ)、益康唑(ETZ)、酮康唑(KTZ)均耐药<sup>[31]</sup>。

目前,大陆地区实验室较少开展药敏试验研究。我科实验室曾进行米卡芬净(MICA)对曲霉临床株体外抑菌活性的研究,结果表明 MICA 对烟曲霉的最低有效浓度(MEC<sub>90</sub>)为 ≤0.03 μg/mL,对非烟曲霉的曲霉属 MEC<sub>90</sub>为 0.06 μg/mL。MICA 与唑类药物、AMB 不存在交叉耐药,对 ITZ 耐药的曲霉、AMB 不敏感的曲霉均有较高抑菌活性<sup>[32]</sup>。另一项对肺曲霉属感染耐药性研究发现卡泊芬净(CAS)、ITZ、AMB 对曲霉属的最小抑菌浓度(MIC<sub>90</sub>)分别为 0.25、1.0、2.0 μg/mL,KTZ、5-FC 和氟康唑(FCZ)的 MIC<sub>90</sub>分别 ≥32、32、256 μg/mL;结果表明 CAS 对各种曲霉属的抑菌效果均较好;ITZ 对烟曲霉、黄曲霉的体外抗菌活性高于 AMB;AMB 对黑曲霉的体外抗菌活性高于 ITZ;ITZ、CAS 和 AMB 对曲霉属的体外抑菌效果较好。不同药物对不同种曲霉抗菌活性不同,有力提示曲霉菌种鉴定及体外抗真菌药物敏感试验对临床具有重要的指导意义<sup>[33]</sup>。

我国 IA 治疗尚缺乏大规模临床试验数据,治

疗主要依据 2007年修订的《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则》<sup>[34]</sup>。由于 IA 临床表现无特异性,且致病菌的检出需要一定时间,难以早期确诊。因此,临床上大部分为经验性或抢先抗真菌治疗。

美国感染病学会在其制定的曲霉病治疗指南<sup>[11]</sup>中将 AMB 脂质体作为经验性抗真菌治疗的首选,但 AMB 不良反应较多,目前我国指南<sup>[34]</sup>将抗菌谱广、安全性好且性价比较高的 ITZ 作为经验性治疗 抢先抗真菌治疗的首选药物,危重患者选择伏立康唑 (VOR) 或 CAS。由于近年来单药标准治疗失败、患者不能耐受以及耐药真菌增多,临床医师为扩大抗真菌谱的覆盖范围、增强疗效,开始联合治疗方案: TRF 和三唑类联用, AMB 与 ITZ 5-FC 联用, AMB 或三唑类与 CAS 联合。国内多为 AMB 和 ITZ 联合及 ITZ 静脉-口服序贯治疗,偶有报道 AMB、ITZ 及 5-FC 三联疗法或 VOR 与 CAS 联合。目前联合用药的依据仅源于体外和动物实验,还需要大规模临床试验来证实其有效性和安全性。国外一项研究表明 ITZ 静脉-口服序贯疗法对 IPA 的总体有效率 48%,效果肯定,并可用于 AMB 无效的患者<sup>[35, 36]</sup>。由于既往临床中常使用 FCZ 进行预防性用药导致曲霉对 FCZ 耐药, FCZ 已很少用于曲霉病的系统治疗,临床仅见数例报道用于合并重症肝炎患者<sup>[37, 38]</sup>和外耳道土曲霉感染<sup>[39]</sup>。

ABPA 多采用糖皮质激素单用或联合 ITZ 两者联合可减少激素用量、降低血清总 IgE 水平及改善肺功能<sup>[40]</sup>。另有报道泼尼松联合 CAS 静脉用药或单用 ITZ 治疗,均获得稳定疗效。急性期亦有使用布地奈德吸入或 AMB 吸入者。

慢性及腐生性曲霉病患者多采用手术治疗,亦有单纯药物治疗有效者;术后大多进行系统抗真菌治疗,包括 ITZ、AMB 或 VOR 单用或联合用药。大咯血患者一般采取选择性支气管动脉栓塞术,后切除病灶。一项临床研究表明经纤支镜微波联合抗真菌药物治疗肺曲霉球的治愈率 86.05%,有效率 98.95%<sup>[41]</sup>。

鼻窦曲霉病多选手术治疗,以内窥镜下窦内清除术为好,双径路疗效优于单径路<sup>[42]</sup>,可彻底清除病变,且鼻窦功能保全好、患者痛苦少,同时还可行必要的中鼻甲和(或)鼻中隔手术,均利于鼻窦的通气、引流。仅 2 例未行手术,单纯服用 ITZ<sup>[43, 44]</sup>。

曲霉病发病率不断上升、确诊困难、病死率高,

积极改善曲霉病的诊断和治疗状况迫在眉睫。对于曲霉感染高危患者,应用 G 和 GM 试验作为筛查方法,可以辅助临床医师决定是否进行抢先抗真菌治疗;结合高分辨胸部 CT,可进一步确定是否存在亚临床曲霉感染。如上述监测结果持续阴性,通常可以考虑撤除抗真菌治疗。而对于临床表现和影像学检查提示 IA 的患者,亦可进行 G 和 GM 试验或者传统的真菌学检查,减少侵入性诊断操作,早期进行 IA 的分级诊断,开始有效抗真菌治疗,改善侵袭性曲霉病患者的预后。

### 参考文献

- [1] Caston-Osorio J J, Rivero A, Torre-Cisneros J. Epidemiology of invasive fungal infection [J]. Int J Antimicrob Agents 2008; 32 Suppl 2: S103-S109
- [2] Geiser DM, Klim M A, Frisvad J C, et al. The current status of species recognition and identification in *Aspergillus* [J]. Stud Mycol 2007; 59: 1-10
- [3] 朱红梅. 曲霉病的诊断与治疗 [J]. 中国真菌学杂志, 2008; 3 (3): 170-175
- [4] 张镭, 赵伟, 金铭鑫. 鼻窦真菌感染分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008; 18 (10): 1492-1493
- [5] Xie L, Zhong W, Shi W, et al. Spectrum of fungal keratitis in north China [J]. Ophthalmology, 2006; 113 (11): 1943-1948
- [6] Balajee SA, Houbaken J, Vewewij P E, et al. *Aspergillus* species identification in the clinical setting [J]. Stud Mycol 2007; 59 (5): 39-46
- [7] Kang E X, Wu J Y, Wang G Y, et al. Cutaneous and eyes *Aspergillus fumigatus* infection [J]. Chin Med J (Engl), 2008; 121 (22): 2366-2368
- [8] 李东明, 修典荣, 李若瑜, 等. 我国首例肌曲霉病及其试验研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2007; 2 (4): 193-195
- [9] 尹斌, 曹沪丹, 王倩, 等. 下肢深静脉血栓形成继发溃疡性皮肤病曲霉病 1 例 [J]. 中国真菌学杂志, 2009; 4 (1): 35-38
- [10] 李发增, 冉玉平, 代亚玲, 等. 土曲霉致双外耳道曲霉病 [J]. 中国真菌学杂志, 2007; 2 (3): 129-132
- [11] 唐晓丹, 李光辉. 曲霉病的治疗: 美国感染病学会临床实用指南 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2008; 8 (3): 161-166
- [12] De Pauw B, Walsh T J, Donnelly J P, 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.
- [13] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则 (草案) [J]. 中华内科杂志, 2006; 45 (8): 697-700.
- [14] 冯芳, 尹有宽, 陈一东, 等. 肺曲霉感染 21 例临床分析 [J]. 华西医学, 2008; 23 (6): 1315-1316.

- [15] 冯长顺, 林海丽, 郭丽娟. 17例肺曲霉病临床分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(10): 1119-1121.
- [16] 陈敏. 肺结核继发曲霉病 38例临床分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(21): 2962-2963
- [17] 徐明珠, 孙爱宁, 吴德沛, 等. 血清半乳糖甘露聚糖抗原检测对血液病患者侵袭性肺曲霉病的诊断及预后的价值 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(3): 233-236
- [18] Odabasi Z, Matuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2): 199-205.
- [19] 张珺辉. 肺真菌感染的诊断与治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2005, 8(24): 2010-2012
- [20] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1687-1688.
- [21] Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Ann Intern Med, 1977, 86(4): 405-414.
- [22] 徐凌, 蔡柏蕾, 徐凯峰, 等. 变态反应性支气管肺曲霉病 23例分析 [J]. 中华内科杂志, 2007(3): 208-212
- [23] 饶会林, 方浩徽, 牛华, 等. 变态反应性支气管肺曲霉病 20例临床分析 [J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(12): 1574-1575.
- [24] 李德容, 钟淑卿, 陈国勤, 等. 慢性坏死性肺曲霉病 18例临床分析 [J]. 中国真菌学杂志, 2006, 11(5): 260-263.
- [25] 郑玉龙, 王雪芬, 丁伟, 等. 慢性坏死性肺曲霉病的诊断与治疗 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(2): 92-95
- [26] Saraceno J L, Phelps D T, Ferro T J, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management [J]. Chest, 1997, 112(2): 541-548
- [27] 沈卫. 慢性坏死性肺曲霉病 15例临床分析 [J]. 中国血液流变学杂志, 2008, 18(4): 549-550
- [28] 刘伟, 万喆, 陈伟, 等. 对多烯类药物耐药的 1株黄曲霉临床株耐药性的初步研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2007, 2(3): 133-136.
- [29] Zhang QQ, Li L, Zhu M, et al. Primary cutaneous aspergillosis due to *Aspergillus flavus*: a case report [J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118(3): 255-257.
- [30] Li D M, Xu D R, Li R Y, et al. *Aspergillus flavus* mycosis in a patient after liver transplantation [J]. Clin Transplant, 2008, 22(4): 508-511
- [31] 张国荣, 周午琼. 烟曲霉引起肺部感染致患者死亡 2例 [J]. 中国微生态学杂志, 2005, 17(6): 474
- [32] 乔建军, 刘伟, 万喆, 等. 米卡芬净对分离自中国的念珠菌和曲霉临床株体外抑菌活性的研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2007, 2(1): 5-10
- [33] 周铁丽, 彭婷婷, 李玉萍, 等. 肺部曲霉菌属感染的临床与耐药性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(10): 1309-1311.
- [34] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病 恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (修订版) [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(7): 607-610.
- [35] Caillot D, Basaris H, Mcgeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(8): e83-e90
- [36] Caillot D. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis [J]. Acta Haematol, 2003, 109(3): 111-118
- [37] 胡爱荣, 张静静. 慢性重型病毒性肝炎合并曲霉病的临床分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(2): 207-209
- [38] 田沂, 唐晓鹏, 罗开志. 重型肝炎合并侵袭性肺曲霉病 9例分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(9): 643
- [39] 李发增, 冉玉平, 代亚玲, 等. 土曲霉致双外耳道曲霉病 [J]. 中国真菌学杂志, 2007, 2(3): 129-132
- [40] Wak P A, Hensley M J, Salton N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(5): 952-957
- [41] 车春利, 霍建民, 桑玉兰. 纤维支气管镜下微波联合药物治疗肺部曲霉球病的临床研究 [J]. 中国内镜杂志, 2006, 12(6): 611-613
- [42] 冯立人, 郭庆明. 非侵袭性上颌窦曲霉病 43例临床分析 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2001, 7(4): 226-228
- [43] 高明阳, 侯玉凡, 管迎新, 等. 伊曲康唑治疗鼻曲霉病一例 [J]. 中华皮肤科杂志, 2000, 33(5): 352
- [44] 单葵, 李桂明. 伊曲康唑针剂治疗蝶窦曲霉感染 1例 [J]. 皮肤病与性病, 2006, 28(2): 60-61

[收稿日期] 2010-04-08

[本文编辑] 王飞