

· 诊疗方案 ·

侵袭性肺真菌病诊断与治疗指南 (2025 年版)

中华医学会呼吸病学分会

通信作者:叶枫,广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 国家呼吸医学中心
国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 广州呼吸健康研究院 广州国家实验室,广州
510163,Email:yefeng@gird.cn;瞿介明,上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重
症医学科 上海市呼吸感染性疾病应急防控与诊治重点实验室 上海交通大学医学院呼
吸病研究所,上海 200020,Email:jmqu0906@163.com

【摘要】 为进一步规范我国侵袭性肺真菌病(IPFD),特别是非免疫抑制宿主IPFD(IPFDNIH)的诊治,提高广大医务工作者的诊治水平,中华医学会呼吸病学分会感染学组组织相关领域的专家,参考欧洲癌症研究与治疗组织和真菌研究小组教育与研究联合会(EORTC/MSGERC)等组织制订的相关指南和专家共识,结合国内外近年来的研究进展、我国的实际情况与诊治经验,广泛征求国内多学科专家的意见,对《肺真菌病诊断与治疗专家共识(2007 年版)》进行了全面更新,本次更新采用综述与问题相结合的形式呈现,聚焦于诊断与治疗等方面的内容,对 IPFD 诊治中的重要问题提出了 16 条推荐意见,以供我国医务工作者借鉴与参考。

国际实践指南注册号:PREPARE-2024CN1153

基金项目:四大慢病重大专项(2023ZD0506200、2023ZD0506204、2023ZD0506205、
2023ZD0506201);广州医科大学科研能力提升计划重大临床研究项目(GMUCR2025-01007)

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of invasive pulmonary fungal diseases (2025 Edition)

Chinese Thoracic Society

Corresponding author: Ye Feng, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; National Center for Respiratory Medicine; National Clinical Research Center for Respiratory Diseases; Guangzhou Institute of Respiratory Health; Guangzhou Laboratory, Guangzhou 510163, China, Email: yefeng@gird.cn; Qu Jieming, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Key Laboratory of Emergency Prevention, Diagnosis and Treatment of Respiratory Infectious Diseases; Institute of Respiratory Diseases, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200020, China, Email: jmqu0906@163.com

【Abstract】 To further standardize the diagnosis and treatment of invasive pulmonary fungal disease (IPFD) in China, particularly in non-immunosuppressed patients, and to enhance medical professionals' competence, the Infectious Diseases Group of Chinese Thoracic Society has organized experts to develop the *Guidelines for the diagnosis and treatment of invasive pulmonary fungal disease (2025 Edition)*. These guidelines are based on the 2007 *Chinese Expert Consensus on Pulmonary Mycosis* and reference guidelines issued by the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC), integrating recent domestic and international research findings as well as clinical experience in China. The guideline development process incorporated feedback from

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20250819-00501

收稿日期 2025-08-19 本文编辑 吕小东

引用本文:中华医学会呼吸病学分会. 侵袭性肺真菌病诊断与治疗指南(2025 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(12): 1104-1126. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20250819-00501.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 侵权必究

multidisciplinary experts in pulmonology, infection, microbiology, laboratory testing, and neurology. The guidelines comprehensively cover eleven aspects of IPFD, including epidemiology, host factors, clinical and imaging features, diagnostic methods, hierarchical diagnostic criteria, therapeutic drugs, treatment regimens, immune reconstitution inflammatory syndrome, efficacy evaluation, common diagnostic and treatment issues, and rare pulmonary fungal diseases. Presented in a combined review-and-question format, the 2025 Edition provides sixteen evidence-based recommendations on key diagnostic and therapeutic issues, serving as a reference for Chinese medical practitioners.

Recommendation 1: For allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients, lung transplant recipients, patients with severe granulocytopenia, and those at high risk of invasive pulmonary aspergillosis receiving high-dose immunosuppressive agents, prophylaxis should be given for at least 3 weeks until host factors have improved (evidence level: 2).

Recommendation 2: For patients with persistent neutropenia and recurrent fever despite broad-spectrum antibacterial therapy, empirical antifungal therapy should be initiated and continued until the clinical condition stabilizes and the relevant microbiological and/or radiological findings have normalized (evidence level: 2).

Recommendation 3: Bronchoscopy is recommended for the early diagnosis of clinically suspected invasive pulmonary aspergillosis, particularly in case of airway invasive aspergillosis (evidence level: 3).

Recommendation 4: In addition to active antifungal therapy, bronchoscopic interventional procedures, including bronchoscopic injection and spraying of antifungal drugs, can be used for airway invasive aspergillosis. For massive hemoptysis, interventional treatments such as balloon occlusion under bronchoscopy and bronchial artery embolization can be considered (evidence level: 4).

Recommendation 5: Inhalation of nebulized antifungal drugs is recommended for patients with invasive pulmonary aspergillosis combined with bronchial pulmonary aspergillosis when systemic antifungal treatment is not feasible, as well as for high-risk populations as prophylactic measure (evidence level: 3).

Recommendation 6: For patients with severe, refractory, or treatment-failure invasive pulmonary aspergillosis, combination therapy with triazoles plus echinocandins and/or polyenes, or with echinocandins plus polyenes, is recommended. (evidence level: 4).

Recommendation 7: A positive cryptococcal capsular polysaccharide antigen (CrAg) test indicates cryptococcal infection and is valuable for diagnostic purpose, but it should not be used to assess treatment efficacy or guide drug withdrawal (evidence level: 4).

Recommendation 8: Lumbar puncture should be performed in patients with pulmonary cryptococcosis and neurological symptoms, high serum CrAg titres, or immunocompromised status (evidence level: 3).

Recommendation 9: For patients with fluconazole resistance or treatment failure, the following: 1) Severe infection: induction therapy with L-AmB ($3\text{-}6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) and 5-FC ($100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) should continue for 4 weeks, followed by maintenance with fluconazole (800 mg/d) or voriconazole (evidence level: 2). 2) Mild to moderate infection or amphotericin B intolerance: voriconazole, posaconazole, or isaconazole should be used for 6-12 months (evidence level: 2). 3) If L-AmB is unavailable, consider 5-FC with fluconazole (800-1200 mg/d) (evidence level: 3).

Recommendation 10: Combination antifungal therapy is not routinely recommended for pulmonary mucormycosis but can be used for severe infection or inadequate monotherapy response (evidence level: 4).

Recommendation 11: Surgical treatment of pulmonary mucormycosis should include early evaluation, individualized decision-making, and multidisciplinary collaboration. Early surgical evaluation is crucial for localized lesions, whereas dynamic evaluation is needed for multiple lesions or high-risk patients (evidence level: 4).

Recommendation 12: Patients with clinically diagnosed or confirmed pulmonary mucormycosis should be treated with local drug infusion via bronchoscopy (evidence level: 4).

Recommendation 13: For patients with confirmed pulmonary mucormycosis who are scheduled for surgery or deemed inoperable, local debridement should be performed via bronchoscopy by an experienced team (evidence level: 4).

Recommendation 14: Echinocandin treatment alone is not recommended for *Pneumocystis* pneumonia. Echinocandin combined with SMX-TMP is recommended for severe cases with



respiratory failure. This combination is also recommended as second-line therapy when SMX-TMP use is limited by renal impairment (evidence level: 2).

Recommendation 15: Consider echinocandin with other second-line agents if initial SMX-TMP treatment fails or in cases of patient intolerance or resistance (evidence level: 4).

Recommendation 16: Use low-dose glucocorticoids early in severe pneumocystis pneumonia with hypoxemia but not in patients without hypoxemia (evidence level: 2).

Practice guideline registration number: PREPARE-2024CN1153.

Fund program: Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2023ZD0506200, 2023ZD0506204, 2023ZD0506205, 2023ZD0506201); Major Clinical Research Project of the Guangzhou Medical University Research Ability Enhancement Program (GMUCR2025-01007)

近年来,随着广谱抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物的广泛使用,实体器官和异基因造血干细胞移植受者的增多,侵袭性肺真菌病(invasive pulmonary fungal disease, IPFD)的发病率和病死率不断上升。2022年,世界卫生组织(world health organization, WHO)首次发布了真菌重点病原体清单^[1],标志着侵袭性真菌病已成为全球关注的重大感染性疾病,而肺部是最常累及的器官^[2-3]。临床实践中发现慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、重症病毒性肺炎等非免疫抑制宿主IPFD(IPFD in non-immunosuppressed hosts, IPFDNIH)的发病率上升,但此类患者的临床特征和影像学缺乏特异性、血清学检查敏感度低,早期诊断困难,误诊、漏诊及病死率高。尽管国内外已有多部指南和专家共识,但欧洲癌症研究与治疗组织和真菌研究小组教育与研究联合会(EORTC/MSGTC)的侵袭性真菌病指南主要适用于免疫抑制宿主^[4];重症监护病房侵袭性真菌病(FUNDICU)共识聚焦于重症患者^[5]。此外,分子生物学技术的迅速发展及新一代抗真菌药物的陆续上市,亦推动了诊治方案的更新。为此,中华医学学会呼吸病学分会感染学组发起指南修订工作,在《肺真菌病诊断和治疗专家共识(2007年版)》的基础上,系统梳理了IPFD的危险因素、临床表现、诊断方法、治疗方案及临床关键问题,综合国内外最新流行病学与临床研究证据,提出循证意见,以期为该病的诊治提供参考与实践指引。

本指南适用于中国肺真菌病患者,目标用户为呼吸与危重症医学科、感染科、重症医学科等医护人员。指南工作组由呼吸、感染、神经、微生物、检验、药学等多学科专家组成,已在国际实践指南注册与透明化平台(practice guideline registration for transparency, PREPARE)上注册(注册号:PREPARE-2024CN1153)。

本指南通过专家会议讨论筛选临床问题,着重探

索肺真菌病的诊断与治疗。检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 及 CNKI 数据库,检索时间截至 2025 年 6 月 21 日,采用牛津循证医学中心(OCEBM 2011)分级^[6]评价证据质量,分为 5 个级别:1 级(高质量)、2 和 3 级(中等质量)、4 和 5 级(低质量)(表 1),同时辅以定性研究质量评价——关键质量评估技能项目(critical appraisal skills program, CASP)清单评估研究可靠性。综合考虑证据质量、利弊平衡、患者偏好、干预措施的可行性与可及性,形成推荐意见。所有推荐意见需经指南专家组成员不少于 75% 表决通过,不对推荐强度予以区分,有分歧时采用德尔菲法修改,并重新投票以达成共识。

一、IPFD 的流行病学

全球每年有约 650 万侵袭性真菌感染患者,导致 380 万全因死亡,其中 250 万与真菌感染直接相关^[7]。不同危险因素人群的流行病学存在差异,虽然免疫抑制宿主易感,但免疫功能正常人群亦可能发生,且发病年龄呈现年轻化趋势,值得关注^[8]。常见的病原体为曲霉、毛霉、隐球菌和肺孢子菌。

侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)在造血干细胞移植、慢性阻塞性肺疾病、重症病毒性肺炎患者中发病率分别为 6.0%、2.1%~5.3% 和 12.3%~28.1%;病死率分别为 30.0%~57.0%^[9-10]、43.0%~72.0%^[11] 和 43.5%^[12]。肺毛霉病相对少见,发病率在新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)大流行后增加,继发感染率约 1.10%^[13]。

我国肺隐球菌病患者中,免疫功能正常人群占比高达 60.0% 以上^[14],占同期呼吸科住院患者的 2.4%^[15]。

既往肺孢子菌肺炎(pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP, 亦简称 PCP)常见于获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者,但近年来发病率持续下降^[16],而非



表 1 证据等级(牛津循证医学中心 2011 版)

临床问题	证据等级 1	证据等级 2	证据等级 3	证据等级 4	证据等级 5
这个疾病有多普遍 (患病率)	当地的,当前的随机样本调查(或普查)	与当地情况相匹配调查的系统综述	当地的,非随机样本调查	病例系列	N/A
诊断或监测实验是否准确(诊断)	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究的系统综述	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究	非连续病例研究,或研究未能一致地应用参考标准	病例对照研究,或应用了差的或非独立的推理	基于机制的推理
若不给予这个治疗会 发生什么(预后)	起始队列研究的系统综述	起始队列研究	队列研究或随机研究的对照组	病例系列或病例对照研究,或低质量 预后队列研究	N/A
这个治疗有用吗(治疗 效益)	随机试验或单病例随机对照试验的系统综述	随机试验或具有巨大效果的观察性研究	非随机对照队列/随访研究	病例系列,病例对照研究,或历史对照 研究	基于机制的推理
这个治疗常见的伤害 是什么(治疗伤害)	随机试验的系统综述,巢式病例对照研究的系统综述,针对你所提临床问题病人的 n-of-1 试验,具有巨大效果的观察性研究	单个随机试验或(特殊地)具有巨大效果的观察性研究	非随机对照队列/随访研究(上市后监测)提供,足够数量来排除常见的伤害(对长期伤害需要足够长的随访时间)	病例系列,病例对照研究,或历史对照 研究	基于机制的推理
这个治疗少见的伤害 是什么(治疗伤害)	随机试验或 n-of-1 试验的系统综述	随机试验或(特殊地)具有巨大效果的观察性研究	N/A	N/A	N/A
这个试验(早期发现 值得吗(筛查)	随机研究的系统综述	随机试验	非随机对照队列/随访研究	病例系列,病例对照研究,或历史对照 研究	基于机制的推理

注:N/A:不适用

AIDS 患者中发病率呈上升趋势。血管炎、非霍奇金淋巴瘤、血液系统恶性肿瘤化疗、嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor t-cell, CAR-T)治疗、异基因造血干细胞及实体器官移植等患者,未进行预防性治疗情况下发病率高于 4.5%^[17]。

侵袭性念珠菌病以血流感染和腹腔感染为主,原发性肺部感染少见。地方性真菌病的流行有显著的地域性差异。组织胞浆菌病、球孢子菌病、副球孢子菌病等主要流行于北美。我国以马尔尼菲篮状菌病常见^[18],以往主要分布在西南地区,近期的流行病学显示已超出了原疫区,发病率 3.3%^[19],病死率 6.5%~33.3%^[20]。

二、IPFD 的危险因素

IPFD 的危险因素包括了宿主因素和环境因素(表 2)。免疫抑制宿主及 ICU 患者均是 IPFD 的高危人群^[4-5, 21]。肺隐球菌病在国内更常见于免疫功能正常人群^[14, 22]。控制不良的糖尿病是肺毛霉病首要的危险因素,近年来,异基因造血干细胞移植受者等血液病患者继发毛霉病的例数逐渐增多^[4, 23-25]。CD4+T 淋巴细胞减少是 PCP 的独立危险因素。基础疾病及相关治疗所致的免疫功能低下,导致非 AIDS 患者的 IPFD 发病率持续上升^[17]。此外,生物制剂和靶向药物引发的免疫受损,增加了真菌感染的风险。

三、IPFD 的临床和影像学特征

IPFD 的临床表现及严重程度与机体免疫状态密切相关,IPFDNIH 和免疫抑制宿主 IPFD 的临床和影像学特征存在一定差异(表 3)。

IPA 是最常见的肺丝状真菌病。非粒细胞缺乏症患者以气道侵袭为主,呼吸道症状突出,胸部 CT 常表现为沿支气管分布的气道病变。免疫抑制宿主以血管侵袭常见,发热等全身症状明显,典型影像学表现为肺结节伴“晕征”或“空气新月征”等^[26-32]。肺毛霉病患者发生大咯血的风险高,胸部影像学表现为多发肺结节、楔形实变、空洞,在病程 1~2 周时可见“反晕征”^[33-35]。

免疫功能正常的肺隐球菌病患者通常症状较轻或无症状,免疫抑制宿主可出现急性肺炎样症状,病变累及中枢神经系统则可伴头痛。胸部 CT 常显示多发肺结节或肿块;严重免疫抑制宿主则可见更多不规则肿块影和大面积实变影^[36-38]。

非 AIDS 的免疫抑制宿主合并 PCP 时,以急性肺炎症状常见,易合并呼吸衰竭,可快速进展为重症。胸部 CT 常表现为快速进展的弥漫性磨玻璃影和结节影。

四、IPFD 诊断的方法学(表 4)

五、IPFD 的分级诊断标准

IPFD 诊断分为确诊、临床诊断和拟诊 3 个级



表 2 常见侵袭性肺真菌病(IPFD)的危险因素

疾病名称	宿主因素		环境因素
	疾病特征相关	治疗措施相关	
IPA	<ul style="list-style-type: none"> 中性粒细胞<0.5×10⁹/L 且持续>10 d, 血液恶性肿瘤、实体肿瘤(如肺癌等)、异基因造血干细胞移植、SOT、严重遗传免疫缺陷、HIV 感染未得到控制且 CD4⁺T 淋巴细胞<200 个/μL 重症流感、COVID-19、中重度慢性阻塞性肺疾病、失代偿性肝硬化等 ICU 患者 	<ul style="list-style-type: none"> 长期使用高剂量糖皮质激素(既往 60 d 内使用≥3 周且≥0.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量的泼尼松) 既往 90 d 内使用免疫抑制剂, 如钙调神经磷酸酶抑制剂(他克莫司、环孢素)、抗肿瘤坏死因子药物(英夫利西单抗、阿达木单抗)、CD20 单抗(利妥昔单抗)、BTK 抑制剂(伊布替尼)、酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼)、JAK 抑制剂(托法替尼、巴瑞替尼)、mTOR 抑制剂(西罗莫司、依维莫司)、IL-6 抑制剂(托珠单抗)、IL-17 抑制剂(司库奇尤单抗)、化疗药物(氟达拉滨、克拉屈滨、环磷酰胺)等 	<ul style="list-style-type: none"> 从事园艺工作 建筑工地 处理动物皮毛等
肺毛霉病	<ul style="list-style-type: none"> 控制不良的糖尿病(酮症酸中毒或高渗昏迷等)、血液系统恶性肿瘤、异基因造血干细胞移植、CAR-T 治疗、实体器官移植、铁过载、重症流感、COVID-19、AIDS、烧伤、外伤、重度营养不良等 	<ul style="list-style-type: none"> 长期使用高剂量糖皮质激素 使用免疫抑制剂: 同 IPA+ 抗 CD52 单抗(阿仑珠单抗)、补体抑制剂(依库珠单抗) 铁螯合剂(去铁胺) 特定抗真菌药物使用史* 	—
肺隐球菌病	<ul style="list-style-type: none"> HIV 感染(特别是 CD4⁺T 淋巴细胞<100 个/μL); SOT、血液系统恶性肿瘤、实体肿瘤、自身免疫性疾病 失代偿性肝硬化、2 型糖尿病、慢性肾脏疾病、抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子自身抗体阳性 	<ul style="list-style-type: none"> 长期使用高剂量糖皮质激素 使用免疫抑制剂: 同 IPA+ 抗 CD52 单抗(阿仑珠单抗)、IL-23 抑制剂(乌司奴单抗)、S1P 受体调节剂(芬戈莫德) 	<ul style="list-style-type: none"> 长期居住潮湿环境 接触鸽子及其排泄物等
PCP	<ul style="list-style-type: none"> CD4⁺T 淋巴细胞减少, 先天性 T 细胞或 B 细胞免疫缺陷 血液恶性肿瘤、实体肿瘤、异基因造血干细胞移植、CAR-T 治疗、SOT、自身免疫性疾病 	<ul style="list-style-type: none"> 长期使用高剂量激素 使用免疫抑制剂: 同 IPA+ 抗 CD52 单抗(阿仑珠单抗) 	—

注: *伏立康唑等抗真菌药物预防后的突破性真菌感染以毛霉常见; IPA: 侵袭性肺曲霉病; PCP: 肺孢子菌肺炎; SOT: 实体器官移植; COVID-19: 新型冠状病毒感染; BTK: 布鲁顿酪氨酸激酶; JAK: Janus 激酶; AIDS: 获得性免疫缺陷综合征; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; HIV: 人类免疫缺陷病毒; S1P: 鞣氨醇-1-磷酸; CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞; —: 无数据

表 3 常见侵袭性肺真菌病(IPFD)患者的临床症状及影像学表现

疾病名称分型/亚型	临床症状	肺部影像学表现
肺曲霉病		
IPA	<ul style="list-style-type: none"> 非免疫抑制宿主: 气道侵袭为主, 咳嗽、咳痰、气促、喘息等 免疫抑制宿主: 血管侵袭为主, 发热、胸膜炎性胸痛、后期出现咯血等 	<ul style="list-style-type: none"> 非免疫抑制及疾病初期: 病灶沿气道分布, 支气管壁增厚、支气管周围实变影或大小不等肺结节影、树芽征等 免疫抑制及疾病进展阶段: 肺楔形影、晕轮征、肺实变、空气新月征、空洞性病灶等
侵袭性气管支气管曲霉病	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸道症状较重(咳嗽、咳痰、呼吸困难、喘息), 伴胸痛、咯血等 	<ul style="list-style-type: none"> 病灶主要在气管和支气管内, 胸部 CT 可见气管支气管管腔狭窄、管壁不光滑, 管壁结构不规则破坏, 腔内新生物 支气管镜下可见黏膜充血水肿、伪膜性白斑、溃疡、结节或焦痂等 肺结节、楔形实变、厚壁空洞、大实变或坏死性肺炎, 早期出现“反晕征”是相对特征性改变
肺毛霉病	<ul style="list-style-type: none"> 咳嗽、咳痰、发热、咯血、胸痛等进行性加重 	<ul style="list-style-type: none"> 非免疫抑制宿主: 常为单发或多个不规则肺结节影, 主要分布于胸膜下, 空洞较少见 严重免疫抑制宿主: 病变较多较大, 常发生肺外播散
肺隐球菌病	<ul style="list-style-type: none"> 非免疫抑制宿主: 咳嗽、胸闷、胸痛等症状轻; 少数无症状, 经体检发现 免疫抑制宿主: 发热、咳嗽、胸痛、少数表现为肺炎样症状 	<ul style="list-style-type: none"> 非免疫抑制宿主: 常为单发或多个不规则肺结节影, 主要分布于胸膜下, 空洞较少见 严重免疫抑制宿主: 病变较多较大, 常发生肺外播散
PCP	<ul style="list-style-type: none"> AIDS 患者: 亚急性起病, 进行性呼吸困难、干咳、发热、呼吸衰竭等 非 AIDS 患者: 急性或亚急性症状, 发热、呼吸困难、咳嗽、低氧血症等 	<ul style="list-style-type: none"> AIDS 患者: 早期以弥漫性磨玻璃影为主, 进展期表现为均匀致密的浸润影, 恢复期表现为“铺路石”征 非 AIDS 患者: 弥漫性肺磨玻璃影、“铺路石”征、后期可伴有实变、多发肺囊性变

注: AIDS: 获得性免疫缺陷综合征; IPA: 侵袭性肺曲霉病; PCP: 肺孢子菌肺炎

别(表 5)。

确诊(proven): 由针吸或活检所获无菌组织病

理学、细胞病理学或直接镜检, 可见真菌特有的形态, 且伴有相关组织损伤的证据和(或)以下任何一



表 4 侵袭性肺真菌病(IPFD)常用实验室诊断方法的临床应用价值

实验室诊断方法	优点	缺点	临床样本类别	IPFD 病种
真菌直接镜检 (KOH 涂片、六胺银染色、荧光染色等)	●操作简便、快速,成本、设备要求低,适用于基层 ●镜检发现丝状真菌、隐球菌、肺孢子菌等,常指向感染,并可评估样本炎症反应状况	●依赖检测者经验 ●敏感度差,多次送检可提高检出率	痰、BALF、防污染毛刷、肺病变部位细针抽吸物或肺活检组织标本及无菌液体(血液除外)	所有 IPFD
真菌培养和鉴定	●培养菌落可准确鉴定至种或复合群水平,并可开展药敏试验	●耗时较长,多需数日、数周,甚至数月,建议同时进行镜检 ●样本中须有活菌,敏感度中等,阳性率受抗真菌药物的影响 ●毛霉目培养阳性率低,肺孢子菌目前无法通过体外培养进行检测	同上	除 PCP 外的所有 IPFD
血清学检查				
CrAg	●价格适中,操作方便,快速,易于开展 ●特异度较高,阳性是隐球菌病的确诊证据之一	●敏感度低,但仍是诊断肺隐球菌病最敏感的方法	血清、脑脊液、BALF 或其他体液	隐球菌病
G 试验	●价格适中,易于开展 ●阴性结果对排除 IPFD 的意义较大	●适用于免疫抑制宿主的重症 IPA 或 PCP 的诊断和筛查 ●特异度较差	血清	IPA、PCP 等
GM 试验	●价格适中,易于开展 ●可作为 IPA 诊断和监测疗效的依据	●马尔尼菲篮状菌、隐球菌等感染时可出现交叉阳性,需结合临床表现、影像学及其他真菌学检查综合判断 ●非粒细胞缺乏患者推荐同时检测 BALF 与血清样本,以提高敏感度 ●广谱三唑类预防患者敏感度低	血清、BALF 或其他体液	IPA
曲霉 IgG 抗体	●价格适中,易于开展 ●慢性肺曲霉病(CPA)最敏感的诊断方法	●更适用于无明显免疫抑制人群	血清	CPA、病程 10 d 以上的非粒缺相关 IPA
分子生物学检测				
核酸 PCR 检测	●操作简单、快速,可实现全自动化、定量检测(除外恒温扩增分子检测) ●敏感度与特异度较高	●污染、非特异性扩增、引物二聚体等可引起假阳性	所有样本	所有 IPFD
mNGS	●可检测数据库中所有病原微生物,无需预判,可检出新发、未知、罕见真菌感染 ●血 mNGS 对于诊断粒缺患者毛霉感染的敏感度较高	●检测结果临床解释存在难度 ●易受环境、定植真菌污染,操作流程复杂,价格昂贵	所有样本	所有 IPFD
tNGS	●可根据具体的样本类别与感染类型设定检测病原微生物 ●价格相对较低	●不能检出新发、未知、罕见真菌 ●易受同批检测样本交叉污染	所有样本	所有 IPFD
组织学病理检查	●可识别真菌形态和结构 ●发现丝状真菌、隐球菌、肺孢子菌等病原体,常指向感染 ●可以评估样本炎症反应状况	●无法准确鉴定到种 ●建议同时做真菌培养与分子检测	组织样本	所有 IPFD

注:IPA:侵袭性肺曲霉病;CPA:慢性肺曲霉病;PCP:肺孢子菌肺炎;CrAg:隐球菌荚膜多糖抗原;BALF:支气管肺泡灌洗液;G 实验:1,3-β-D 葡聚糖试验;GM 实验:曲霉半乳甘露聚糖检测;PCR:聚合酶链式反应;mNGS:宏基因组二代测序;tNGS:病原靶向二代测序

项证据:(1)无菌术下取得的肺组织、胸腔积液或血液标本培养有真菌生长,但血液标本曲霉或青霉(马尔尼菲篮状菌除外)培养阳性时,需结合临床排除标本污染的可能;(2)血隐球菌荚膜多糖抗原阳性,且临床与影像符合肺隐球菌病特点;(3)肺组织、BALF 或痰液用常规或免疫荧光染色方法发现

肺孢子菌包囊或滋养体;(4)无菌新鲜组织的 PCR/mNGS/tNGS 检出真菌或经甲醛固定石蜡包埋的组织中可见霉菌或酵母菌结合 PCR/mNGS/tNGS 辅助诊断。

临床诊断(probable):同时具备至少 1 项危险因素(表 2)、1 项临床特征(表 3)及以下任何 1 项微



表 5 急性侵袭性真菌病的分级诊断

诊断级别	危险因素	临床特征 ^a	微生物学	组织病理学
确诊(proven)	+/-	+/-	+/-	+
临床诊断(probable)	+	+	+	-
拟诊(possible)	+	+	-	-

注: ^a包括影像学;+:有; -:无;

生物学证据:(1)下呼吸道标本霉菌/隐球菌培养或镜检阳性;(2)外周血或 BALF 的 PCR/mNGS/tNGS 检出真菌(念珠菌除外);(3)外周血曲霉抗原 GM 值>0.5;(4)肺泡灌洗液曲霉抗原 GM 值≥1.0。

拟诊(possible):具备至少 1 项危险因素(表 2)、1 项临床特征(表 3),但无微生物学证据。为了避免过度诊治,免疫功能正常的非重症患者建议在确诊和临床诊断后再启动抗真菌治疗,而异基因造血干细胞移植、实体器官移植、CAR-T 治疗、血液肿瘤患者拟诊可启动治疗。

六、IPFD 的常用治疗药物

IPFD 常用的治疗药物包括多烯类、三唑类及棘白菌素类(表 6)。临床用药时需结合其药代动力学(pharmacokinetics, PK)、药效学(pharmacodynamics, PD)特征以及患者的特殊病理生理状况合理选择^[39]。两性霉素 B 脱氧胆酸盐(AmB-D)肾毒性高,两性霉素 B 脂质体(L-AmB)和两性霉素 B 胶状分散体(ABCD)肾毒性显著降低,在肝肾功能不全患者中通常无需调整剂量^[40]。多数三唑类抗真菌药口服生物利用度良好,组织分布广泛,尤其是肺支气管组织中渗透率较高。伏立康唑、伊曲康唑主要通过细胞色素 P450(CYP)酶代谢,并对该酶系统具有抑制作用;泊沙康唑主要经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A4(UGT1A4)代谢;而艾沙康唑在肝脏中的代谢程度较低。氟康唑主要经肾脏排泄,需根据肌酐清除率调整剂量,艾沙康唑的排泄途径涉及肝肾两者,相对均衡。需注意的是,唑类抗真菌药物具有潜在的胚胎毒性,妊娠早期应禁用^[41]。棘白菌素类药物包括卡泊芬净、米卡芬净和瑞扎芬净,蛋白结合率均大于 90%。卡泊芬净、米卡芬净主要通过 CYP 酶代谢,瑞扎芬净药物相互作用风险较低,其代谢产物主要经胆汁排泄,仅少量经肾脏排出。棘白菌素类在肝肾功能受损患者中安全性相对较好,但妊娠期仍应慎用。老年患者常合并多种基础疾病,使用抗真菌药物时需特别关注肝肾功能变化对药物代谢产生的潜在影响。

七、常见 IPFD 药物治疗方案的选择(表 7)

八、IPFD 相关的感染后炎性反应综合征

感染后炎性反应综合征(postinfectious inflammatory response syndrome, PIIRS)是指健康状况良好的 IPFDNIH 患者,在接受有效抗真菌治疗期间,因免疫反应过度增强而出现临床症状加重和(或)影像学进展,但多次真菌培养阴性。HIV 阳性的 IPFD 患者予高效联合抗逆转录病毒治疗后,随着免疫缺陷状态的改善,因炎症反应过度而导致的病情恶化,称为免疫重建炎性综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)。IRIS 可分为矛盾型和暴露型,矛盾型 IRIS 指在抗逆转录病毒治疗前已存在真菌感染,抗感染治疗后一度好转,但在免疫功能恢复时出现病情反复;暴露型 IRIS 则指潜伏性感染者在免疫功能迅速恢复过程中发生的炎性综合征。免疫功能抑制的 HIV 阴性患者可出现 IRIS 样重建综合征(IRIS-like reconstitution syndrome),尤其是血液恶性肿瘤患者予伏立康唑治疗 IPA 时,在粒细胞严重缺乏后的恢复期^[61-63]。PIIRS、IRIS 及 IRIS 样重建综合征均属于排他性诊断,需排除原发病加重或复发、抗真菌治疗失败、其他病原体引起的机会性感染以及肿瘤等。目前这些综合征尚缺乏标准化的治疗方案,在继续积极抗真菌治疗的基础上,可考虑使用泼尼松/泼尼松龙 0.5~1.0 mg/kg 或地塞米松 0.2~0.3 mg/kg 及非类固醇类抗炎药物进行辅助治疗^[22]。

九、IPFD 的疗效评估

IPFD 的疗效需要结合临床症状、体征、实验室检查及影像学结果进行综合评估。抗真菌治疗通常较抗细菌起效慢,有效者多在 1~2 周后临床症状和体征才开始改善,此时可初步进行疗效评估;重症应动态评估。疗效评估结果分为治疗成功(完全缓解、部分缓解)和治疗失败(疾病稳定、疾病进展、死亡)^[32, 34](表 8)。

十、IPFD 常见的诊疗问题

(一)IPA 的预防和经验治疗指征

〔推荐意见 1〕建议对异基因造血干细胞移植或肺移植、接受 CAR-T 治疗、严重粒缺及接受大剂量免疫抑制剂治疗的 IPA 高风险患者,进行至少 3 周的预防性抗真菌治疗,直至宿主免疫状态改善(证据等级:2)。

〔推荐意见 2〕建议对持续粒细胞减少且经广谱抗菌药物治疗后仍反复发热的患者启动经验性抗真菌治疗,直至临床状况趋于稳定、相关微生



表 6 侵袭性肺真菌病(IPFD)的常用治疗药物

药物	标准剂量	肝损伤	肾损伤	妊娠期	治疗窗	PK/PD 鞭值
两性霉素 B 脱氧胆酸盐	初始 1~5 mg 或按体重 0.02~0.1 mg/kg 给药, 根据患者耐受情况进行剂量爬坡, 日维持剂量一般 0.6~0.7 mg/kg, 不超过 1 mg/kg, 每日或隔 1~2 d 给药 1 次	避免使用	不推荐, 除非资源有限	有临床指征可用 AmB-D, 但优选 L-AmB	不推荐常规 TDM	—
两性霉素 B 脂质制剂	L-AmB: 通常初始剂量 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 根据需要逐步增加至 3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 毛霉病: 初始治疗剂量为 5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ABCD: 3~4 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 若无改善, 可增至 6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	均可, L-AmB 证据最充分	优选 L-AmB, 无需调整剂量, 严重肾毒性可考虑减量	妊娠期: 侵袭性念珠菌病首选 L-AmB, 不推荐 ABLC 和 ABCD	L-AmB: C _{max} /MIC, 白色念珠菌感染, 静息状态靶值 2.1, 耳念珠菌感染, 静息状态靶值 9 ABCD: fAUC ₀₋₂₄ /MIC 白色念珠菌, 1 log 落降低靶值 1.4, 2 log 落降低靶值 3.34	—
氟康唑	第 1 天 LD 800 mg (12 mg/kg) → MD 400 mg (6 mg/kg), 1 次/d	无特殊推荐	若 CLCR<50 mL/min, 200 mg, 1 次/d; IHD 后补充 50~100 mg	谨慎使用, 高剂量 (≥400 mg/d) 与先天畸形有关	谨慎使用, 高剂量 (10~15 mg/L 7 d 后)	系统性真菌感染 AUC ₀₋₂₄ /MIC 值>25
伊曲康唑(口服液和注射液)	注射液: 第 1、2 天, 200 mg 静滴 1 h, 2 次/d, 第 3 天及以后, 200 mg 静滴 1 h, 1 次/d; 14 d 后可改用口服液, 200 mg 次, 根据病情严重程度选择 2 次/d 或 1 次/d	谨慎使用	谨慎使用	谨慎使用	预防谷浓度: >0.5 mg/L 治疗谷浓度: 1~4 mg/L	念珠菌感染动物模型 fAUC ₀₋₂₄ /MIC>25
伏立康唑	第 1 天 LD 6 mg/kg (2 次/d) → MD 4 mg/kg (2 次/d)	轻~中度: 200 mg 静脉给药, 2 次/d, 第 3 天及以后, 200 mg 静滴 1 h, 1 次/d; 14 d 后可改用口服液, 200 mg 次, 根据病情严重程度选择 2 次/d 或 1 次/d	轻~中度: LD 6 mg/kg (静脉给药, 2 次/d) → 2 mg/kg (静脉给药, 2 次/d), 监测血清浓度	避免在中度或重度肾功能不全 (肌酐清除率<50 mL/min) 患者中使用静脉制剂	治疗谷浓度: 1~5.5 mg/L (用药后第 3~5 d)	念珠菌感染动物模型 fAUC ₀₋₂₄ /MIC>25
泊沙康唑(片剂、混悬液和注射液)	口服给药无需调整剂量, 避免在中度或重度肾功能不全 (eGFR<50 mL/min) 患者中使用静脉制剂	口服给药无需调整剂量, 避免在中度或重度肾功能不全 (eGFR<50 mL/min) 患者中使用静脉制剂	口服给药无需调整剂量, 避免在中度或重度肾功能不全 (eGFR<50 mL/min) 患者中使用静脉制剂	治疗谷浓度: >1 mg/L (用药后 5~7 d); 静脉谷浓度: >3~3.75 mg/L	治疗谷浓度: >1 mg/L (用药后 5~7 d); 静脉谷浓度: >3~3.75 mg/L	念珠菌感染动物模型 fAUC ₀₋₂₄ /MIC>25
艾沙康唑	LD: 200 mg/8h, 2 d; MD: 200 mg/d	轻~中度: 剂量减半	无需调整剂量	谨慎使用	不推荐常规 TDM 97% 以上的患者谷浓度 1~7 mg/L (用药后 5~7 d)	念珠菌感染动物模型 fAUC ₀₋₂₄ /MIC>25



续表 6

药物	标准剂量	肝损伤	肾损伤	妊娠期	治疗窗	PK/PD 韶值
卡泊芬净	第1天LD70 mg→50 mg(1次/d) 之后减至35 mg (1次/d)	中度:第1天LD 70 mg, 无需调整剂量 重度:若其Child-Pugh评分受低蛋白血症驱动,则无需减量	无需调整剂量	谨慎使用	不推荐常规TDM	$fAUC/MIC$:白色念珠菌>25.9,光滑念珠菌>13.5,近平滑念珠菌>35.5
米卡芬净	曲霉病:50~150 mg(静脉给药,1次/d),念珠菌病:50 mg(静脉给药,1次/d),对于严重或难治性曲霉病或念珠菌病,根据患者情况可增加至300 mg/d	中度:无需调整剂量 重度:增加米卡芬净清除率可导致血清浓度下降7%~39%,但其临床意义尚未知	无需调整剂量	谨慎使用	不推荐常规TDM	$fAUC_{0-24}/MIC$ 14.3±13.1, $fAUC_{168h}/MIC$ 37.24±13.59
瑞扎芬净	LD 400 mg → MD 200 mg (1次/周)	无需调整剂量	—	—	不推荐常规TDM	$fAUC/MIC$ 白色念珠菌 20.5~37.2
氟胞嘧啶	25 mg/kg,4 次/d	可使用常规剂量 补充剂量为20~50 mg/kg	25 mg/kg,1次/d~隔日1次;IHD后 治疗谷浓度:25~100 mg/L	谨慎使用	念珠菌感染动物模型,静息杀菌 作用靶值%T>MIC 为 40%	
磺胺类	TMP: 15~20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , SMX: 75~100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分3~4次 给药	轻~中度: TMP 10~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , SMX 50~75 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 若肝功能损伤进一步加重,可减量为 TMP 4~6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , SMX 20~30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 重度肝损伤不推荐	肾功能损害患者需根据其肌酐清除率计算 SMX-TMP 治疗剂量 肌酐清除率为 15~30 mL/min 时,剂量减半给药 肌酐清除率<15 mL/min 时,原则上不推荐使用	谨慎使用 量减半给药 肌酐清除率<15 mL/min 时,原则上不推荐使用	治疗谷浓度:25~100 mg/L TMP: %T>MIC 为 50% 一般的病原菌: TMP 1.5~2.5 mg/L, SMX 30~60 mg/L 肺孢子菌: TMP 5~10 mg/L, SMX 100~200 mg/L SMX 毒性浓度范围为 200~400 mg/L	TMP: %T>MIC 为 50%

注: AmB-D: 两性霉素 B 脱氧胆酸盐; L-AmB: 两性霉素 B 脂质体; ABCD: 两性霉素 B 胶状分散体; ABLC: 两性霉素 B 脂质复合物; IFD: 侵袭性真菌病; LD: 负荷剂量; MD: 维持剂量; SMX-TMP: 磺胺甲噁唑-甲氧苄啶; IHD: 间歇性血液透析; TDM: 治疗药物监测; MIC: 最小抑菌浓度; PK/PD: 药代动力学/药效学; CLCR: 肌酐清除率; eGFR: 肾小球滤过率; —: 无数据



表 7 常见侵袭性肺真菌病(IPFD)药物治疗方案的选择

疾病名称	首选治疗方案	替代治疗方案	备注
IPA ^[42-43]	<ul style="list-style-type: none"> ● 艾沙康唑, 疗程 6~12 周 ● 伏立康唑, 疗程 6~12 周 ● 泊沙康唑(注射液或肠溶片), 疗程 6~12 周 	<ul style="list-style-type: none"> ● L-AmB $3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 必要时可增加至 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 3~4 周内累积剂量 1.0~3.0 g ● ABCD/ABLC $3.0 \sim 6.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; AmB-D(资源有限地区) ● 卡泊芬净 ● 米卡芬净 ● 伊曲康唑口服液 	
肺毛霉病 ^[35, 44-45]	<ul style="list-style-type: none"> ● L-AmB $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 具体剂量可根据患者的临床情况和耐受性调整 ● 中枢神经系统受累或实体器官移植受者, 建议 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 艾沙康唑 ● 泊沙康唑(注射液或肠溶片) ● AmB-D(资源有限地区) ● 难治性或治疗失败的可 L-AmB/ABCD 联合泊沙康唑(注射液或肠溶片)、艾沙康唑或卡泊芬净 	<ul style="list-style-type: none"> ● AmB-D, 仅限且无其他替代药物时使用 ● 难治性或治疗失败的肺毛霉病可考虑联合治疗
肺隐球菌病 ^[22, 46-58]	<ul style="list-style-type: none"> ^a重症^b播散性感染^c隐球菌血症: <ul style="list-style-type: none"> ● 诱导期: L-AmB $3 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合 5-FC $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 2 周 ● 巩固期: 氟康唑 $400 \sim 800 \text{ mg/d}$, 疗程 ≥ 8 周 ● 维持期: 氟康唑 200 mg/d, 疗程 12 个月或直至宿主免疫功能恢复 	<ul style="list-style-type: none"> ● 诱导期: (1) AmB-D(资源有限地区) $0.7 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合 5-FC $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 2 周; (2) AmB-D(资源有限地区) $0.5 \sim 0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合 5-FC $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 >2 周(不耐受高剂量 AmB-D 时, 可减少日维持剂量, 延长诱导期时间)^[55]; (3) ABCD $3 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 ABLC $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合 5-FC $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 2 周; (4) 氟康唑 $800 \sim 1200 \text{ mg/d}$ 联合 5-FC $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 2 周 ● 巩固期和维持期: 伏立康唑、艾沙康唑、泊沙康唑肠溶片 	<ul style="list-style-type: none"> ● (1) 对于格特隐球菌感染或隐球菌瘤的患者, 诱导治疗期需延长至 4~6 周 ● (2) 氟康唑耐药时可选用伏立康唑、泊沙康唑(注射液或肠溶片)或艾沙康唑替代治疗; (3) L-AmB 10 mg/kg 单次给药, 氟康唑 1200 mg/d 联合 5-FC $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 2 周, 作为 AIDS 合并 CM 患者诱导期抗隐球菌治疗推荐方案
	^b 轻症: <ul style="list-style-type: none"> ● 氟康唑 $400 \sim 800 \text{ mg/d}$, 疗程 6~12 个月 	-	
	^c 已手术切除的隐球菌瘤: <ul style="list-style-type: none"> ● 氟康唑 400 mg/d, 疗程 3~6 个月 	-	
PCP ^[59-60]	<ul style="list-style-type: none"> ● SMX-TMP, 口服或者静脉用药, 疗程 14~21 d ● 如果患者耐受性差, 可减少给药剂量, 根据疗效与不良反应适当延长疗程 	<ul style="list-style-type: none"> ● 喷他脒 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉用药, 疗程 3 周 ● 伯氨喹 30 mg/d 口服联合克林霉素 $600 \text{ mg}, 3 \text{ 次/d}$ 静脉用药, 疗程 3 周 ● 阿托伐醌 $750 \text{ mg}, 2 \text{ 次/d}$ 或 3 次/d, 疗程 3 周 	<ul style="list-style-type: none"> ● 如果患者有磺胺过敏史, 且无更好的替代方案治疗时, 可尝试脱敏治疗 ● 建议中重度^[60]患者给予 SMX-TMP 静脉用药

注:^a重症肺隐球菌病: 胸部影像学显示多发的大病灶($>2 \text{ cm}$)、肺叶实变、空洞或低氧血症。^b轻症肺隐球菌病: 无症状或仅有轻微呼吸道症状, 胸部影像学示单个或多个小结节或局部浸润(直径 $<2 \text{ cm}$)。^c隐球菌播散性感染: 隐球菌感染扩散到两个或两个以上不相邻组织。^d隐球菌血症: 血培养阳性或血隐球菌抗原阳性。^e隐球菌瘤(cryptococoma): 隐球菌感染肺部在局部形成肉芽肿, 胸部影像表现为结节或肿块影。AmB-D: 两性霉素 B 脱氧胆酸盐; L-AmB: 两性霉素 B 脂质体; ABCD: 两性霉素 B 胶状分散体; ABLC: 两性霉素 B 脂质复合物; IFD: 侵袭性真菌病; 5-FC: 氟胞嘧啶; CM: 隐球菌性脑膜炎; AIDS: 获得性免疫缺陷综合征; SMX-TMP: 磺胺甲噁唑-甲氧苄啶; PCP: 肺孢子菌肺炎; -: 无数据

表 8 IPFD 疗效评估标准

治疗结局	评估标准
治疗成功	
完全缓解	患者存活, 所有相关症状和体征消退、影像学改变完全消失或仅有陈旧性病变/术后改变、微生物学检测提示真菌清除
部分缓解	患者存活, 所有相关症状和体征、影像学改善(病灶直径改善 $\geq 25\%$)、微生物学检测提示真菌清除; 或影像学稳定(病灶直径减少 0~25%)、所有相关症状和体征消退; 或影像学稳定(病灶直径减少 0~25%)、病变部位活检无真菌菌丝、微生物学检查提示真菌清除
治疗失败	
疾病稳定	患者存活, 相关症状和体征无显著改善、影像学稳定(病灶直径减少 0~25%); 或病变部位活检提示存在真菌菌丝或微生物学检查提示真菌持续存在
疾病进展	相关症状和体征恶化、出现新发感染灶或影像学进展; 或感染部位持续分离到真菌
死亡	评估期间任何原因导致死亡

注: 隐球菌病, 如果隐球菌荚膜多糖抗原滴度下降至低水平(滴度小于 1:8), 其他方面达到治疗成功标准, 也判断为治疗成功



表 9 少见 IPFD 相关内容

名称	宿主因素	流行情况和环境暴露	临床表现	病原学诊断	治疗
肺念珠菌病	<ul style="list-style-type: none"> ● 免疫缺陷^[5, 126] ● 多部位念珠菌定植 ● 长期广谱抗菌药物治疗 ● 气道分泌物引流不畅, 吞咽功能不全和误吸 		<ul style="list-style-type: none"> ● 临床少见, 主要表现如下: <ul style="list-style-type: none"> ● 口咽分泌物吸人导致的原发性肺念珠菌病或肺脓肿影像表现符合吸人性肺炎特点) ● 严重免疫缺陷宿主播散性念珠菌病累及肺导致的血源性肺念珠菌病(胸部 CT 表现为多发性肺结节) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 确诊标准: 无菌术下取得的肺组织标本中发现芽生酵母或菌丝/假菌丝, 并伴有相应的炎症反应, 且经培养分离或 PCR/mNGS/mNGS 检测证实为念珠菌^[127] ● 血培养分离到念珠菌可确诊念珠菌血症, 但不能作为确诊肺念珠菌病的依据, 应注意排查肺外侵袭性念珠菌病^[5] ● 备选药物: 两性霉素 B 脂质制剂或两性霉素 B 脱氧胆酸盐^[128-129] 	<ul style="list-style-type: none"> ● 下呼吸道标本中分离到念珠菌或经 PCR/mNGS/mNGS 检测到念珠菌不能作为进行抗真菌治疗的指征^[128] ● 确诊病例治疗: 根据病情严重程度、宿主免疫状况, 念珠菌体外药敏结果选择药物。病情稳定的非免疫缺陷患者, 致病菌对氟康唑敏感: 首选氟康唑静脉滴注; 病情危重患者, 伴有严重免疫缺陷, 致病菌对三唑类耐药: 首选棘白菌素^[128-129] ● 备选药物: 两性霉素 B 脂质制剂或两性霉素 B 脱氧胆酸盐^[128-129]
马尔尼菲蓝状菌病 ^[20, 130-131]	<ul style="list-style-type: none"> ● AIDS ● 各种原发性免疫缺陷 ● 抗 γ-干扰素自身抗体综合征 ● 恶性血液病 ● 实体器官移植 ● 造血干细胞移植 ● 接受免疫抑制药物治疗 	流行于东南亚及中国南方地区, 近年来成为非 AIDS 患者发病率上升最快的 IPFD	<ul style="list-style-type: none"> ● 播散性感染常见, 累及血液、骨髓、淋巴结、肺及气管支气管、胸膜、皮肤、肝、脾、肠道、骨骼、中枢神经系统等 ● 全身表现: 发热、乏力、消瘦、厌食、贫血、腹痛、血便、皮肤损害、颈部淋巴结肿大、肝脾肿大、溶骨病変、肝肾功能异常等 ● 呼吸道症状: 咳嗽, 咳痰、胸痛、呼吸困难, 严重时呼吸衰竭 ● 胸部 CT: 斑片状浸润、局限性肺实变、伴或不伴空洞的结节、磨玻璃影和弥漫性粟粒样影, 可合并纵隔肺门淋巴结肿大和胸腔积液 	<ul style="list-style-type: none"> ● 合格标本瑞氏染色涂片镜检在组织细胞内外发现具有 TM 典型特征的真菌孢子 ● 合格标本培养分离到符合 TM 特征的双相真菌 ● AIDS 宿主: <ul style="list-style-type: none"> ① 诱导治疗: L-AmB 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或 AmB-D 0.6~0.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 持续 2 周 ② 巩固治疗: 口服伊曲康唑口服液或伏立康唑 200 mg, 2 次/d, 持续 10 周 ③ 维持治疗: 伊曲康唑口服液 200 mg, 1 次/d, 持续 6 个月, 直到 CD4⁺T 淋巴细胞 >100 个/μl, 尽早启动抗逆转录病毒治疗 	<ul style="list-style-type: none"> ● 首选多烯类药物、伏立康唑、伊曲康唑(注射液或口服液), 备选泊沙康唑(注射液或肠溶片)、艾沙康唑。疗程个体化(根据宿主免疫状态、治疗反应), 建议不少于 12 个月 ● AIDS 宿主: <ul style="list-style-type: none"> ① 诱导治疗: L-AmB 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或 AmB-D 0.6~0.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 持续 2 周 ② 巩固治疗: 口服伊曲康唑口服液或伏立康唑 200 mg, 2 次/d, 持续 10 周 ③ 维持治疗: 伊曲康唑口服液 200 mg, 1 次/d, 持续 6 个月, 直到 CD4⁺T 淋巴细胞 >100 个/μl, 尽早启动抗逆转录病毒治疗



续表 9

名称	宿主因素	流行情况和环境暴露	临床表现	病原学诊断	治疗
组 织 胞 菌 病 ^[5, 50, 132-134]	<ul style="list-style-type: none"> ● AIDS ● 实体器官移植 ● 接受免疫抑制药物治疗 	<p>流行于北美、拉美、加勒比地区, 感染与洞穴探险、建筑拆除或清理相关活动密切相关</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 播散性感染: 多见于免疫缺陷者, 持续高热, 除肺部外, 常累及肝、脾、淋巴结、皮肤等。肺部影像学: 双肺粟粒样浸润、结节影, 可伴纵隔淋巴结肿大 ● 慢性感染: 常继发于肺部慢性基础疾病, 临床表现与继发性肺结核相似。影像学: 以纤维浸润伴空洞形成最为常见(多位于上叶) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 急性肺部感染: 多发生于大量吸入真菌孢子后 2~4 周, 可发展为呼吸衰竭、ARDS ● 阳性^[5, 134] ● 外周血、痰液、痰等标本 PAS 或 Wright 染色油镜下发现组织胞浆菌芽生细胞^[5] ● 阳性^[5, 135] ● 血清组织胞浆菌特异性抗体阳性, 用于慢性和亚急性感染^[5] ● 病理组织学: GMS 或 PAS 染色发现符合特点的酵母样真菌^[135] ● PCR/mNGS/NGS 检出组织胞浆菌 	<ul style="list-style-type: none"> ● 呼吸道标本或血标本组织胞浆菌培养阳性^[5, 134] ● 外周血、痰液、痰等标本 PAS 或 Wright 染色油镜下发现组织胞浆菌芽生细胞^[5] ● 阳性^[5] ● 血清组织胞浆菌特异性抗体阳性, 适用于慢性和亚急性感染^[5] ● 病理组织学: GMS 或 PAS 染色发现符合特点的酵母样真菌^[135] ● PCR/mNGS/NGS 检出组织胞浆菌 	<ul style="list-style-type: none"> ● 急性轻中症肺组织胞浆菌病、慢性肺组织胞浆菌病: 首选伊曲康唑(注射液或口服液)^[5] ● 急性中重症肺组织胞浆菌病: 无中枢神经系统受累的中重症播散性组织胞浆菌病: 初始诱导: 首选 L-AmB 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 疗程 1~3 周。联合甲泼尼龙 0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 疗程 1~2 周。联合甲泼尼龙 0.7~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹; ABLC 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹; ABCD3~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[5, 136] ● 合并中枢神经系统组织胞浆菌病: 初始诱导: L-AmB 5.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 4~6 周, 总剂量 175 mg/kg, 继以伊曲康唑口服液序贯治疗至少 12 个月, 直至脑脊液正常、抗原转阴。伏立康唑可作为备选序贯药物^[5] ● 轻度至中度: 伊曲康唑(注射液或口服液)200 mg, 2 次/d, 疗程 3~12 月 ● 局部严重感染或播散性感染: 两性霉素 B 0.6~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 疗程 7 d, 然后 0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹; ABLC 4 次/d; 两性霉素 B 脂质体制 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹; ABLC 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 直到临床症状改善, 随后伊曲康唑或氟康唑治疗至少 1 年 ● 伏立康唑: 泊沙康唑(注射液或口服片)、艾沙康唑用于对氟康唑不耐受或无反应者
球 菌 病 ^[130, 137]	<ul style="list-style-type: none"> ● 实体器官移植 ● 接受免疫抑制药物治疗 	<p>流行于美国、墨西哥等美洲国家, 部分患者与职业粉尘暴露有关</p>	<p>● 潜伏期 1~3 周, 仅部分患者发生肺炎, 少数发展为重症肺炎或播散性感染。除发热和急性呼吸道感染症状外, 常伴盗汗、肌肉关节痛、厌食和消瘦等。外周血白细胞计数和 IgE 常增高, 可伴血和 BALF 嗜酸粒细胞增高。影像学: 结节、实变、斑片浸润影及空洞等, 可伴纵隔淋巴结肿大和胸腔积液</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 合格标本培养分离到符合球孢子菌特征的双相真菌 ● 合格标本 KOH 湿片法或革兰染色涂片找到典型的球孢子菌孢子囊 ● 病理组织学: 化脓性和肉芽肿性炎症, HE 或 GMS 染色同时找到球孢子菌孢子, 具确诊价值 ● 血清球孢子菌病特异性 IgM 阳性有助于急性感染诊断, IgG 阳性不能区分现症与既往感染 ● 球孢子菌乳胶凝集试验(LFA)抗原检测阳性 ● 合格临床标本经 PCR/mNGS/NGS 检出球孢子菌 	<ul style="list-style-type: none"> ● 积极抗真菌治疗^[141]: <ul style="list-style-type: none"> ① 首选: 两性霉素 B 脂质体制 5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或伏立康唑, 强烈建议初治联合治疗 ② 泊沙康唑(注射液或口服片)用于挽救性治疗 ③ 尽快纠正细胞减少和免疫缺陷状态^[139, 141] ④ 手术清除局限性感染病灶^[141] ⑤ 导管相关性镰刀菌血症应拔除血管内导管^[139]
镰 刀 菌 病 ^[138]	<ul style="list-style-type: none"> ● 各种严重免疫缺陷 ● 既往有侵袭性真菌病史 ● 慢性心肺疾病、风湿免疫病史、糖尿病史、糖控制不良^[138] 		<p>● 主要表现为发热、肌痛和皮肤损害(突发痛性红色斑丘疹、皮肤结节、蜂窝组织炎或淋巴管炎), 常伴真菌血症。肺受累时可出现急性呼吸道感染症状。胸部影像学: 磨玻璃影、小叶中心微结节、支气管周围炎变伴空洞^[139, 40]。可有胸腔积液^[139]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 病变部位针吸或活检组织标本镜检发现菌丝并分离出镰刀菌 ● 非污染标本中分离到镰刀菌且与临床感染表现相符 ● 感染部位合格标本核酸扩增或测序检出镰刀菌 	<ul style="list-style-type: none"> ● 积极抗真菌治疗^[141]: <ul style="list-style-type: none"> ① 首选: 两性霉素 B 脂质体制 5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或伏立康唑, 强烈建议初治联合治疗 ② 泊沙康唑(注射液或口服片)用于挽救性治疗 ③ 尽快纠正细胞减少和免疫缺陷状态^[139, 141] ④ 手术清除局限性感染病灶^[141] ⑤ 导管相关性镰刀菌血症应拔除血管内导管^[139]



续表 9

名称	宿主因素	流行情况和环境暴露	临床表现	病原学诊断	治疗
赛多孢子菌病 ^[142-147]	● 各种原因导致的免疫缺陷 ^[142-143, 146]	可继发于污水中溺水,较节荚孢霉多见 ^[142, 145, 147]	● 免疫缺陷宿主:常导致播散性感染,累及肺、皮肤软组织、关节、中枢神经系统。胸部CT早期表现:孤立或多发结节、支气管肺炎,可伴树芽征;病情进展胸部CT表现:融合实变或坏死性肺炎,可伴晕征和肺门淋巴结肿大 ^[142, 143, 146]	● 非污染标本培养分离到赛多孢子菌或节荚孢霉 ^[142, 146, 148-149]	● 外科手术清除感染病灶,移除导致感染的植物,纠正诱发感染的免疫缺陷,及时进行有效抗真菌药物治疗 ^[139] ;
	● 非免疫缺陷宿主可继发于外科手术、外伤以及支气管扩张等结构性肺病 ^[142-143, 146]	● 溺水后肺赛多孢子菌病 ^[142]	● 潜水和影像表现与吸入性肺炎相似,后期进展为坏死性肺炎或肺脓肿,易合并副鼻窦和中枢神经系统感染 ^[142-147]	● 合格标本直接涂片镜检或组织病理切片中发现的真菌经PCR或MALDI-TOF MS鉴定确认为赛多孢子菌或节荚孢霉 ^[127, 149-151] 合格的新鲜非污染标本经PCR/mNGS等核酸技术中检出赛多孢子菌或节荚孢霉 ^[148, 151]	● 抗真菌治疗方案 ^[142, 149] :
		● 潜水后肺赛多孢子菌病:早期	● 从BALF、伤口拭子等可能污染的标本中分离或检测到赛多孢子菌、节荚孢霉核酸,应结合临床和影像学鉴别定植或污染 ^[142]	①首选:伏立康唑 ②备选:伏立康唑联合多烯类、棘白菌素或特比萘芬 ③二线治疗:泊沙康唑(注射液或肠溶片)、艾沙康唑	

注:非污染标本指经无菌操作流程采集的组织活检标本、胸腔积液、血液标本;AIDS:获得性免疫缺陷综合征;TM:马尔尼菲蓝状菌;PAS 染色:过碘酸-Schiff 染色;GMS 染色:六胺银染;HE 染色:苏木精-伊红染色;PCR:聚合酶链式反应;mNGS:宏基因组学二代测序;INGC:靶向二代测序;ABLC:两性霉素B脂质复合物;ABCD:两性霉素B脂质分散体-L-AmB:两性霉素B脂质体;AmB-D:两性霉素B脱氧胆酸盐;BALF:支气管肺泡灌洗液;ARDS:急性呼吸窘迫综合征;IgE:免疫球蛋白E;IgM:免疫球蛋白M;IgG:免疫球蛋白G;LFA:乳胶凝集试验;MALDI-TOF MS:基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱



物学和(或)影像学指标恢复正常(证据等级:2)

推荐理由: IPA 在高危人群中的发生率和病死率均较高,预防性治疗有助于改善预后^[64]。美国一项多中心前瞻性研究显示,1 173 例肺移植受者中,12.0%发生了 IPA,3 个月全因病死率为 21.7%^[65]。严重粒细胞减少或异基因造血干细胞移植受者,侵袭性霉菌病的病死率高达 40.0%~50.0%^[66]。肺移植受者预防抗真菌治疗后,IPA 的发生风险显著降低^[67-68]。多中心随机对照试验证实,严重粒细胞缺乏、异基因造血干细胞移植等高风险患者进行超过 3 周的预防性治疗,可显著降低侵袭性曲霉病的发生率和病死率^[69-70]。

粒细胞减少伴持续性发热是导致侵袭性真菌感染患者死亡的重要原因^[71],及时启动经验性抗真菌治疗有助于改善预后。一项荟萃分析发现,粒细胞减少伴持续发热的癌症患者经验性抗真菌治疗可降低 75% 的感染风险,但未能显著改善全因病死率^[72]。Cheng 等^[73]开展的多中心前瞻性观察研究发现,274 例粒细胞减少伴发热的血液肿瘤患者,进行经验抗真菌治疗的总体应答率为 43.4%,临床症状得到改善,生存率亦有所提高。多项国际多中心随机对照试验证实,对此类患者予经验性抗真菌治疗至临床状况稳定、宿主因素改善,能有效减少侵袭性真菌感染的发生,提高患者生存率^[71, 74]。

(二) 支气管镜介入技术和局部治疗在 IPA 中的应用

[推荐意见 3] 建议临床疑似 IPA,尤其是侵袭性气管支气管曲霉病(invasive tracheobronchial aspergillosis, ITBA)的患者,尽早行气管支气管镜检查以明确诊断。(证据等级:3)。

[推荐意见 4] 对于坏死物阻塞了气道的 ITBA 患者,可经支气管镜行局部清创治疗;合并大咯血时,可采用支气管镜下球囊封堵、支气管动脉栓塞等介入治疗技术(证据等级:4)。

[推荐意见 5] 雾化吸入多烯类抗真菌药物主要用于高危人群的预防性治疗、ITBA 的联合治疗,以及无法进行全身系统性抗真菌的替代治疗(证据等级:3)。

推荐理由: 支气管镜检查可直接观察气道黏膜有无充血、水肿、溃疡、结节、假膜等曲霉侵袭的典型表现,有助于早期诊断 ITBA,降低病死率^[75-76]。通过支气管镜可开展灌洗、刷检、活检等操作获取 BALF 或病变组织进行涂片镜检、培养、GM 试验、PCR 及病理等检查,以明确病原(理)学诊断^[77-80]。

对于坏死物阻塞气道的 ITBA,经支气管镜行电凝、冷冻、钳夹、球囊扩张及支架植入等局部介入治疗,可有效清除坏死组织,改善气道狭窄,是实现紧急气道廓清、纠正呼吸衰竭的重要手段^[81-84]。若合并大咯血且药物干预无效时,可经支气管镜球囊封堵或支气管动脉栓塞进行干预^[85-86]。

研究表明,粒细胞减少、急性髓性白血病、实体器官移植受者以及气管插管的危重症 COVID-19 患者,局部雾化吸入多烯类药物可有效降低继发 IPA 的风险以改善预后^[87-89]。全身抗真菌治疗有禁忌证或无法耐受的患者,可雾化吸入多烯类药物 AmB-D(5~12.5 mg/次,1~2 次/d)或 L-AmB(25 mg/次,1 次/d)作为替代疗法^[90-91]。

(三) 重症、难治性或治疗失败的 IPA 治疗方案

[推荐意见 6] 推荐重症、难治性或治疗失败的 IPA 予三唑类联合棘白菌素类/多烯类或棘白菌素类联合多烯类进行治疗(证据等级:4)。

推荐理由: 实体器官或造血干细胞移植后、伴粒缺的急性髓系白血病、慢性阻塞性肺疾病、重型和危重型 COVID-19,以及播散性或三唑类耐药曲霉感染的患者,建议采用两种抗真菌药物联合治疗^[87, 89]。全身性抗曲霉药物联合治疗的原则是选择作用机制不同或区别于初始方案的药物^[87],疗程至少应持续至患者病情改善。现有研究表明,三唑类与棘白菌素类在动物模型中显示出协同抗真菌效应,联合应用可显著降低真菌负荷、减少肺损伤并改善预后^[93-94]。体外 PK/PD 结合体内 PK 数据的蒙特卡罗模型表明伏立康唑与两性霉素 B 联合呈浓度依赖性有效:两性霉素 B 低暴露联合伏立康唑高暴露时,两种药物具有协同作用;两性霉素 B 高暴露,而伏立康唑低暴露时,两种药物联合呈现拮抗作用^[87, 92]。此外,联合方案的制订需综合考虑宿主免疫、治疗时机(初始治疗还是挽救性治疗)、药物耐受性、病原菌耐药可能性以及是否合并肺外曲霉感染等多种因素。

(四) 隐球菌荚膜多糖抗原(CrAg)检测的临床价值

[推荐意见 7] CrAg 具有重要的诊断价值,阳性提示隐球菌感染,但不建议仅依据该结果作出临床决策(证据等级:4)。

推荐理由: 肺隐球菌病患者血清 CrAg 的敏感度和特异度分别为 82.5% 和 94.1%^[95];脑脊液 CrAg 检测对隐球菌性脑膜炎的诊断敏感度和特异度可达到 98.8% 和 99.3%^[96]。当肺隐球菌病灶直径<



2 cm 时, 使用 BALF 进行检测可提高诊断效能^[97]。CrAg 检测与滴度监测可作为评估抗真菌疗效的参考指标之一^[98], 但不建议仅依据该结果作出临床决策。因为死亡的隐球菌菌体仍会持续释放荚膜多糖抗原, 而机体清除此类抗原的速度较为缓慢。即使予有效治疗数月, 多次真菌涂片及培养结果转阴后, 体液中的 CrAg 检测仍可能呈阳性, 故抗原持续阳性或滴度升高并不一定代表治疗失败或复发^[99]。

(五) 肺隐球菌病患者腰椎穿刺的指征

[推荐意见 8] 肺隐球菌病患者合并神经系统症状或体征、血清 CrAg 滴度高或存在免疫功能低下状态时, 建议行腰椎穿刺检查(证据等级:3)。

推荐的理由: 隐球菌感染一旦累及中枢神经系统, 预后较差、病死率显著升高。约 15%~20% 的肺隐球菌病患者可能进展为隐球菌性脑膜炎, 早期进行腰椎穿刺并干预可将病死率从 40% 降至 20%。一旦患者出现头痛、意识障碍等神经系统症状, 无论其抗原滴度高低, 均为腰椎穿刺的绝对指征^[52, 100]。血清 CrAg 高滴度是进行腰椎穿刺的指征, 但目前尚无统一滴度数值作为标准^[22]。非免疫抑制肺隐球菌病患者中枢神经系统播散的发生率约 20%, 而实体器官移植受者的发生率则高达 30%, 肺隐球菌病患者抗原滴度 $\geq 1:64$, 中枢神经系统感染风险升高^[101]。

(六) 对氟康唑耐药或治疗失败的肺隐球菌病的治疗方案

[推荐意见 9] 氟康唑耐药或治疗失败的肺隐球菌病推荐以下替代治疗:(1)重症患者:L-AmB $3\sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合 5-FC $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 诱导治疗 4 周, 后续氟康唑 800 mg/d 或伏立康唑维持治疗(证据级别:2)。(2)轻症或无法耐受两性霉素 B 的患者:可选用伏立康唑、泊沙康唑(注射液或肠溶片)或艾沙康唑, 疗程 6~12 月(证据级别:2)。(3)若 L-AmB 不可及, 可考虑使用大剂量氟康唑 $800\sim 1200 \text{ mg/d}$ 联合 5-FC(证据级别:3)。

推荐理由: 肺隐球菌病在规范治疗后若病灶不吸收或持续进展, 应首先排除有无合并肿瘤的可能性。氟康唑耐药的判断需结合临床治疗反应和体外药敏试验。IDSA 指南(2010)及 ECMM/ISHAM 全球指南(2024)均推荐以两性霉素 B 为基础的联合治疗, 研究显示其治愈率超过 70%, 显著优于单药治疗^[22, 52]。三唑类药物具有良好的组织穿透性与抗真菌活性, 可作为轻症肺隐球菌病的有效替代选择。Wang 等^[102]对 84 株新型隐球菌菌株的研究显

示, 多数菌株对伏立康唑(MIC 平均值: 0.04 mg/L)和泊沙康唑(MIC 平均值: 0.12 mg/L)的 MIC 值较低, Fan 等^[103]研究结果类似。Sudan 等^[104]指出, 通过高剂量氟康唑联合其他药物, 可作为挽救性治疗策略之一。国外多中心研究表明, 接受唑类药物治疗的肺隐球菌病患者 1 年生存率为 94%; 在 118 例患者中, 有 2 例初始接受唑类治疗后改为两性霉素 B^[105]。

(七) 肺毛霉病的联合治疗方案及其他治疗

[推荐意见 10] 不推荐常规联合应用两种抗真菌药物治疗肺毛霉病, 但重症感染或单药疗效不佳时可考虑联合治疗(证据级别:4)。

推荐理由: 目前尚缺乏高质量随机对照研究证实联合治疗优于单药, 故不推荐常规联合应用两种抗真菌药物治疗肺毛霉病^[35, 44, 106-107]。下述情况可考虑 L-AmB 联合三唑类药物:重症、播散性或快速进展的感染(如病变范围广泛、短期内病灶扩散、合并咯血或血管侵袭、侵犯纵隔等); 未控制的糖尿病酮症酸中毒; 单药治疗失败或突破性感染、重度免疫抑制者; 因药物毒性无法使用足量抗真菌药物。联合用药可能增加肝肾毒性及药物相互作用风险, 需结合患者具体情况进行个体化决策, 并密切监测药物相关不良反应^[44]。抗真菌治疗的疗程应根据患者的免疫状态、临床症状、影像学吸收情况综合决定。建议感染控制后继续抗真菌治疗 4~6 周以巩固疗效^[35, 106]。此外, 对于正在接受祛铁治疗的患者, 建议暂停使用祛铁剂^[108]。

(八) 手术治疗在肺毛霉病治疗中的地位

[推荐意见 11] 肺毛霉病的手术治疗应遵循“早期评估、个体化决策、多学科协作”的原则。对于局限性病变, 应早期积极评估手术时机; 多发病变或手术高风险患者则需在治疗过程中动态评估手术必要性与可行性(证据级别:4)。

推荐理由: 肺毛霉病病死率高达 50%, 联合手术可显著降低病死率^[109]。手术是治疗肺毛霉病的关键手段, 术前抗真菌治疗有助于缩小病变范围, 提高手术可行性, 尤其在残留单发病灶时手术更为安全有效^[44]。早期手术干预还可降低致死性大咯血风险, 减少后续急诊手术需求^[35]。即使双肺有多发病灶或存在大咯血风险的患者, 切除主要病灶仍可降低病死率^[110-111]。手术前后均需积极抗真菌治疗^[35]。术后评估为完全缓解的患者, 推荐予艾沙康唑或泊沙康唑肠溶片口服维持治疗至少 4~6 周; 部分缓解的患者, 推荐继续予 L-AmB 治疗 4~6 周后,



再予艾沙康唑或泊沙康唑肠溶片口服维持^[44]。若病变累及纵隔或存在播散性感染,手术风险极高,需权衡利弊,优先选择药物保守治疗或联合支气管镜介入治疗^[112]。

(九)肺毛霉病支气管镜介入治疗的时机、方法和注意事项

[推荐意见 12] 临床诊断或确诊的肺毛霉病患者在有条件的情况下可考虑经支气管镜行局部抗真菌药物灌注治疗(证据等级:4)。

[推荐意见 13] 确诊的肺毛霉病患者在术前或无法手术时,有经验的团队可经支气管镜行局部清创治疗(证据等级:4)。

推荐理由:肺毛霉病诊断后需紧急医疗干预,无法手术者若仅依靠全身药物治疗,通常预后较差^[35]。2023 年一项多中心临床研究表明,经支气管镜局部灌注抗真菌药物的治疗有效率可达 72.5%^[113],因此建议在条件允许时尽早开展。常用药物主要为 AmB-D(1 mg/ml),根据靶病灶大小每次 5~20 ml 局部保留灌注治疗,一般每周一次,亦可借助导航或超声支气管镜定位靶病灶,进行精准灌注治疗^[114]。

毛霉常累及支气管,形成白色黏稠新生物(肺毛霉菌丝体)阻塞支气管管腔,组织病理可见大量坏死组织及毛霉菌丝^[115]。建议有经验的团队在患者全身麻醉下建立有效人工气道的基础上行支气管镜介入清创治疗,目标是通过活检钳钳除、冷冻探头冻取等方式清除镜下可见的菌丝体。对于出血风险较高的患者应预置封堵球囊,必要时可先行肺血管栓塞术^[115-116]。2023 年一项多中心小样本临床研究发现该治疗方法有效率接近 100%^[115]。此外,积极的支气管镜介入治疗有助于缩小和局限化病灶,为后续手术创造机会或降低手术难度^[117]。

(十)棘白菌素类药物在 PCP 治疗中的地位

[推荐意见 14] 不推荐单独予棘白菌素类药物治疗 PCP,合并呼吸衰竭或肾功能不全时,建议棘白菌素与 SMX-TMP 联合治疗。(证据等级:2)。

[推荐意见 15] SMX-TMP 初始治疗失败或不耐受、耐药时,可予棘白菌素联合其他二线药物进行替代治疗(证据等级:4)。

推荐理由:迄今为止尚无单独使用棘白菌素治疗 PCP 的有效性研究,故不推荐单独使用。小样本回顾性研究表明棘白菌素与 SMX-TMP 联合治疗可提高重症 PCP 合并呼吸衰竭患者的临床反应率^[118]。病例报告提示肾功能受损患者可使用棘白

菌素联合适当剂量 SMX-TMP 作为二线治疗^[119]。SMX-TMP 初始治疗失败或不耐受、耐药时,予卡泊芬净联合其他二线治疗药物联合治疗可能有效^[120-121]。

(十一)PCP 患者使用糖皮质激素治疗的指征

[推荐意见 16] PCP 患者合并严重低氧血症时,建议早期使用低剂量糖皮质激素,无低氧血症者不建议使用(证据等级:2)。

推荐理由:抗肺孢子菌治疗 2~3 d 后,患者呼吸状况可能因机体对死亡病原体的炎症反应而恶化,早期使用糖皮质激素可有效控制炎症。严重低氧血症($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$)患者使用低剂量激素可显著缩短机械通气时间,降低病死率^[122-123]。低剂量激素与较低病死率相关,而高剂量可能增加死亡风险^[124]。轻度低氧血症($\text{PaO}_2 > 75 \text{ mmHg}$)患者,早期使用激素并无明显临床获益^[125]。

十一、少见 IPFD

普通人群中少见 IPFD 的发病率较低,但特定高危人群中呈逐渐上升趋势,且不同地区及人群间的病原谱存在差异,具有一定的特殊性。其宿主因素、流行病学特征、临床表现、病原学诊断及治疗详见表 9。

十二、展望

近二十年来,尽管我们对 IPFD 有了进一步的认识,但临床诊治过程中仍面临诸多挑战。未来亟待开展以下工作:(1)研发新型诊断技术及生物标志物以提升早期诊断率。(2)基于循证医学制订针对不同免疫状态人群的个体化治疗方案。(3)挖掘人工智能(artificial intelligence, AI)在早期筛查、精准诊断及优化治疗中的潜力。(4)研发新型抗真菌药物及免疫疗法以应对耐药菌的感染。(5)对 IPFD 患者进行系统、综合的管理以提高治愈率。总之,IPFD 发病率高、早期诊断率低、致死致残率高,治疗周期长,医疗负担重,是重大肺部感染性疾病之一,深入了解其发病机制、规范临床诊治、促进早防、早诊、早治,对于提升整体诊疗水平、降低病死率至关重要。

顾问:钟南山(广州医科大学附属第一医院)

审稿专家(按姓氏拼音排序):曹彬(中日友好医院)、贺蓓(北京大学第三医院)、黄怡(海军军医大学第一附属医院)、赖国祥(福建中医药大学附属第二人民医院)、瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、施毅(南京大学医学院附属金陵医院)、张天托(中山大学附属第三医院)



负责人:叶枫(广州医科大学附属第一医院)、瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

参与撰写的专家组成员(按姓氏拼音排序):范红(四川大学华西医院)、余丹阳(解放军总医院呼吸与危重症医学部)、李玉萍(温州医科大学附属第一医院)、李征途(广州医科大学附属第一医院)、刘智博(中日友好医院)、鲁炳怀(中日友好医院)、牟向东(清华大学附属北京清华长庚医院)、彭福华(中山大学附属第三医院)、沈宁(北京大学第三医院)、苏欣(南京大学医学院附属鼓楼医院)、孙禾(同济大学附属东方医院)、孙文達(南京医科大学第一附属医院)、叶枫(广州医科大学附属第一医院)、文文(联勤保障部队第九〇〇医院)、徐金富(同济大学附属同济医院)、张静(复旦大学附属中山医院)、张菁(复旦大学附属华山医院)、张巧(重庆松山医院)、张建全(中山大学附属第八医院)、周华(浙江大学医学院附属第二医院)、周敏(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、朱利平(复旦大学附属华山医院)、朱迎钢(复旦大学附属华东医院)、卓超(广州医科大学附属第一医院)

参与讨论与投票专家组成员(按姓氏拼音排序):常德(解放军总医院呼吸与危重症医学部)、陈渝(中国医科大学附属盛京医院)、陈一强(广西医科大学第一附属医院)、程齐俭(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、程伟(四川大学华西医院)、冯泗州(中国医学科学院血液病医院)、范红(四川大学华西医院)、牟向东(清华大学附属北京清华长庚医院)、黄怡(海军军医大学第一附属医院)、姜淑娟(山东第一医科大学附属省立医院)、揭志军(复旦大学附属上海市第五人民医院)、李华茵(复旦大学附属中山医院)、李海潮(首都医科大学附属北京朝阳医院)、李园园(中南大学湘雅医院)、李玉萍(温州医科大学附属第一医院)、李征途(广州医科大学附属第一医院)、刘琳(贵州省人民医院)、刘学东(青岛市市立医院)、刘漪(昆明市第二人民医院)、刘智博(中日友好医院)、陆海雯(上海市肺科医院)、苏欣(南京大学医学院附属鼓楼医院)、苏振中(吉林大学第二医院)、孙禾(同济大学附属东方医院)、孙文達(南京医科大学第一附属医院)、余丹阳(解放军总医院呼吸与危重症医学部)、沈宁(北京大学第三医院)、田欣伦(中国医学科学院北京协和医院)、瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王红民(郑州大学第一附属医院)、王辉(北京大学人民医院)、王凌伟(深圳市人民医院)、文文(联勤保障部队第九〇〇医院)、吴琦(天津医科大学总医院)、徐峰(浙江大学医学院附属二院)、徐金富(同济大学附属同济医院)、徐礼裕(福建医科大学附属福州市第一医院)、颜伏归(首都医科大学附属北京友谊医院)、叶枫(广州医科大学附属第一医院)、张建全(中山大学附属第八医院)、张静(复旦大学附属中山医院)、张巧(重庆松山医院)、张天托(中山大学附属第三医院)、张伟(江西

省人民医院)、赵洪文(中国医科大学附属第一医院)、周华(浙江大学医学院附属第二医院)、周琼(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、卓超(广州医科大学附属第一医院)、朱迎钢(复旦大学附属华东医院)

方法学专家和文献质量评价组:夏君[宁波诺丁汉大学 GRADE 中心,中国临床实践指南联盟(GUIDANCE)],江梅(广州医科大学附属第一医院)

写作组秘书:李少强、陈钊铭、苏玉天、李永明、陈悟殊(广州医科大学附属第一医院);胡蔚萍(复旦大学附属中山医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢北京大学第一医院李若瑜、中国医学科学院血液病医院冯四洲、上海交通大学医学院附属瑞金医院何乐对本指南的审阅和建议

参 考 文 献

- [1] Who. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action[EB/OL]. [2022-10-25]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>.
- [2] Morrissey CO, Kim HY, Duong TN, et al. *Aspergillus fumigatus* —a systematic review to inform the World Health Organization priority list of fungal pathogens[J]. Med Mycol, 2024, 62(6): myad129. DOI: 10.1093/mmy/myad129.
- [3] Morrissey CO, Kim HY, Garnham K, et al. Mucorales: a systematic review to inform the World Health Organization priority list of fungal pathogens[J]. Med Mycol, 2024, 62(6): myad130. DOI: 10.1093/mmy/myad130.
- [4] 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. DOI: 10.1093/cid/ciz1008.
- [5] Bassetti M, Giacobbe DR, Agvald-Ohman C, et al. Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM[J]. Intensive Care Med, 2024, 50(4):502-515. DOI: 10.1007/s00134-024-07341-7.
- [6] Group OLOE. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence[EB/OL]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebms-levels-of-evidence>.
- [7] Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease[J]. Lancet Infect Dis, 2024, 24(7): e428-e438. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8.
- [8] Li Z, Li Y, Chen Y, et al. Trends of pulmonary fungal infections from 2013 to 2019: an AI-based real-world observational study in Guangzhou, China[J]. Emerg Microbes Infect, 2021, 10(1):450-460. DOI: 10.1080/22221751.2021.1894902.
- [9] Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C. Changing Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(10): 848. DOI: 10.3390/jof7100848.



- [10] Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. *Haematologica*, 2017, 102(3): 433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.
- [11] Hammond EE, McDonald CS, Vestbo J, et al. The global impact of Aspergillus infection on COPD[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):241. DOI: 10.1186/s12890-020-01259-8.
- [12] Wang Y, Yao Y, Zhang Q, et al. Clinical courses and outcomes of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in 168 patients with the SARS-CoV-2 omicron variant[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1):117. DOI: 10.1186/s12879-023-08971-w.
- [13] 武华旭, 赵伟业, 卞向东, 等. 新型冠状病毒感染相关性肺霉病的流行病学及病例分析[J]. 国际呼吸杂志, 2024, 44(8): 893-898. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20240320-00140.
- [14] Wang Y, Gu Y, Shen K, et al. The management and outcome of cryptococcosis in patients with different immune statuses and treatment protocols: A multicenter real-world study in Jiangsu Province-China[J]. *J Mycol Med*, 2023, 33(3):101389. DOI: 10.1016/j.mycmed.2023.101389.
- [15] 陈良安, 余丹阳, 梁志欣, 等. 中国 HIV 阴性宿主肺隐球菌病前瞻性多中心临床研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(1): 14-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200122-00034.
- [16] Bongomin F, Gago S, Oladele R, et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision[J]. *J Fungi (Basel)*, 2017, 3(4):57. DOI: 10.3390/jof3040057.
- [17] Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, et al. Incidence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients[J]. *Am J Med*, 2014, 127(12): 1211-1242. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.07.010.
- [18] Chen Z, Li Z, Li S, et al. Clinical findings of *Talaromyces marneffei* infection among patients with anti-interferon- γ immunodeficiency: a prospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):587. DOI: 10.1186/s12879-021-06255-9.
- [19] Qin Y, Huang X, Chen H, et al. Burden of *Talaromyces marneffei* infection in people living with HIV/AIDS in Asia during ART era: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 551. DOI: 10.1186/s12879-020-05260-8.
- [20] Narayanasamy S, Dat VQ, Thanh NT, et al. A global call for talaromycosis to be recognised as a neglected tropical disease[J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(11):e1618-e1622. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00350-8.
- [21] Koulenti D, Papathanakos G, Blot S. Invasive pulmonary aspergillosis in the ICU: tale of a broadening risk profile [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2023, 29(5): 463-469. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001070.
- [22] Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM[J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(8): e495-e512. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4.
- [23] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 中国毛霉病专家共识工作组. 中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 597-605. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220729-00557.
- [24] Liang M, Xu J, Luo Y, et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics, and treatment of mucormycosis: a review[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2396570. DOI: 10.1080/07853890.2024.2396570.
- [25] Gouzien L, Che D, Cassaing S, et al. Epidemiology and prognostic factors of mucormycosis in France (2012-2022): a cross-sectional study nested in a prospective surveillance programme[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2024, 45: 101010. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.101010.
- [26] Gu Y, Ye X, Liu Y, et al. A risk-predictive model for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 176. DOI: 10.1186/s12931-021-01771-3.
- [27] He Q, Li H, Rui Y, et al. Pentraxin 3 Gene Polymorphisms and Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(2):261-267. DOI: 10.1093/cid/cix749.
- [28] Li H, Liu L, Zhou W, et al. Pentraxin 3 in bronchoalveolar lavage fluid and plasma in non-neutropenic patients with pulmonary aspergillosis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(4):504-510. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.06.015.
- [29] Liu L, Gu Y, Wang Y, et al. The Clinical Characteristics of Patients With Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 631461. DOI: 10.3389/fmed.2021.631461.
- [30] Zhou W, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(7): 2153-2161. DOI: 10.1128/JCM.00345-17.
- [31] Lu Y, Liu L, Li H, et al. The clinical value of Aspergillus-specific IgG antibody test in the diagnosis of nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(6): 791-797. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.02.002.
- [32] Heylen J, Vanbervliet Y, Maertens J, et al. Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Presentation and Treatment[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2024, 45(1): 69-87. DOI: 10.1055/s-0043-1777769.
- [33] Alexander BD, Lamoth F, Heussel CP, et al. Guidance on Imaging for Invasive Pulmonary Aspergillosis and Mucormycosis: From the Imaging Working Group for the Revision and Update of the Consensus Definitions of Fungal Disease from the EORTC/MSGERC[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(Supplement_2): S79-S88. DOI: 10.1093/cid/ciaa1855.
- [34] 中国医师协会呼吸医师分会危重症学组, 中华医学会呼吸病学分会, 詹庆元, 等. 重症新型冠状病毒感染合并侵袭性肺曲霉病和肺毛霉病诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(1):10-23. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230823-0009.
- [35] Cornely OA, Alastrauey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
- [36] Wang Y, Gu Y, Shen K, et al. Clinical features of cryptococcosis in patients with different immune statuses: a multicenter study in Jiangsu Province-China[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 1043. DOI: 10.1186/s12879-021-06752-x.



- [37] He Q, Ding Y, Zhou W, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis among patients with different levels of peripheral blood CD4+T lymphocyte counts[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):768. DOI: 10.1186/s12879-017-2865-z.
- [38] Ding Y, Li P, He Q, et al. The CD4+T-lymphocyte count is an important predictor for the prognosis of cryptococcosis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(5):897-904. DOI: 10.1007/s10096-016-2880-9.
- [39] Ye F, Cai S, Cao B, et al. Consensus for antifungal stewardship in China (2024 edition) [J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(6):4016-4029. DOI: 10.21037/jtd-24-13.
- [40] Stone NRH, Bicanic T, Salim R, et al. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions[J]. *Drugs*, 2016, 76(4): 485-500. DOI: 10.1007/s40265-016-0538-7.
- [41] Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, et al. Maternal use of fluconazole and congenital malformations in the progeny: A meta-analysis of the literature[J]. *Reprod Toxicol*, 2021, 100:42-51. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.12.018.
- [42] Maertens JA, Rahav G, Lee D, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00219-1.
- [43] Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10020): 760-769. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9.
- [44] Muthu V, Agarwal R, Patel A, et al. Definition, diagnosis, and management of COVID-19-associated pulmonary mucormycosis: Delphi consensus statement from the Fungal Infection Study Forum and Academy of Pulmonary Sciences, India[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(9): e240-e253. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00124-4.
- [45] Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low-and middle-income countries[J]. *Mycoses*, 2021, 64(9): 1028-1037. DOI: 10.1111/myc.13335.
- [46] 国家卫生健康委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [47] Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2020[M]. Antimicrobial Therapy, Incorporated, 2020.
- [48] Aissaoui N, Benhadid-Brahmi Y, Sturz-Leclère A, et al. Investigation of CryptoPS LFA-positive sera in patients at risk of cryptococcosis[J]. *Med Mycol*, 2022, 60(10): myac078. DOI: 10.1093/mmy/myac078.
- [49] Day JN, Chau TTH, Wolbers M, et al. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14):1291-1302. DOI: 10.1056/NEJMoa1110404.
- [50] Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV[M]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [51] Akintilo L, Femia A. Disseminated Cryptococcosis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(18):1699. DOI: 10.1056/NEJMcm2109090.
- [52] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3): 291-322. DOI: 10.1086/649858.
- [53] Skolnik K, Huston S, Mody CH. Cryptococcal Lung Infections[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(3): 451-464. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.04.007.
- [54] Meya DB, Williamson PR. Cryptococcal Disease in Diverse Hosts[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(17): 1597-1610. DOI: 10.1056/NEJMra2311057.
- [55] Xu L, Tao R, Wu J, et al. Short-Course Rather Than Low-Dose Amphotericin B May Exert Potential Influence on Mortality in Cryptococcal Meningitis Patients Treated With Amphotericin B Plus Flucytosine Alone or in Combination With Fluconazole[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:2082. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02082.
- [56] Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, et al. Pulmonary Cryptococcosis in Nonimmunocompromised Patients[J]. *Chest*, 2003, 124(6): 2143-2147. DOI: 10.1016/S0012-3692(15)31671-8.
- [57] Howard-Jones AR, Sparks R, Pham D, et al. Pulmonary Cryptococcosis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(11):1156. DOI: 10.3390/jof8111156.
- [58] Song KD, Lee KS, Chung MP, et al. Pulmonary Cryptococcosis: Imaging Findings in 23 Non-AIDS Patients [J]. *Korean J Radiol*, 2010, 11(4): 407. DOI: 10.3348/kjr.2010.11.4.407.
- [59] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组. 艾滋病合并肺孢子菌肺炎诊疗专家共识(2024年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2024, 17(2): 81-92, 98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.02.001.
- [60] Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9): 2405-2413. DOI: 10.1093/jac/dkw158.
- [61] 覃榜娥, 刘佳, 彭福华, 等. 球菌脑膜炎患者感染后炎性反应综合征[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(11):1198-1202. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210222-00133.
- [62] Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(1): 13-24. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.167.
- [63] Anjum S, Dean O, Kosa P, et al. Outcomes in previously healthy cryptococcal meningoencephalitis patients treated with pulse taper corticosteroids for post-infectious inflammatory syndrome[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9):e2789-e2798. DOI: 10.1093/cid/ciaa1901.
- [64] Sprute R, Nacov JA, Neofytos D, et al. Antifungal prophylaxis and pre-emptive therapy: When and how? [J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 92: 101190. DOI: 10.1016/j.mam.2023.101190.
- [65] Doligalski CT, Benedict K, Cleveland AA, et al. Epidemiology of Invasive Mold Infections in Lung Transplant Recipients[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(6): 1328-1333. DOI: 10.1111/ajt.12691.
- [66] Stemler J, de Jonge N, Skoetz N, et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology



- Association[J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(5): e361-e373. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00073-4.
- [67] Crone C, Wulff S, Ledergerber B, et al. Invasive Aspergillosis among Lung Transplant Recipients during Time Periods with Universal and Targeted Antifungal Prophylaxis—A Nationwide Cohort Study[J]. *J Fungi (Basel)*, 2023, 9(11):1079. DOI: 10.3390/jof911079.
- [68] Herrera S, Davoudi S, Farooq A, et al. Late Onset Invasive Pulmonary Aspergillosis in Lung Transplant Recipients in the Setting of a Targeted Prophylaxis/Preemptive Antifungal Therapy Strategy[J]. *Transplantation*, 2020, 104(12): 2575-2581. DOI: 10.1097/TP.00000000000003187.
- [69] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(4): 335-347. DOI: 10.1056/NEJMoa061098.
- [70] Vehreschild JJ, Böhme A, Buchheidt D, et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML) [J]. *J Infect*, 2007, 55(5): 445-449. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.07.003.
- [71] Maertens J, Lodewyck T, Donnelly JP, et al. Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(4): 674-682. DOI: 10.1093/cid/ciac623.
- [72] Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(15): 2192-2203. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.06.040.
- [73] Cheng S, Zhou J, Zou P, et al. Efficacy and safety of itraconazole as empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies: an open-label, multicenter, observational trial in a Chinese cohort[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(22). DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.22.013.
- [74] Yoshida I, Saito AM, Tanaka S, et al. Intravenous itraconazole compared with liposomal amphotericin B as empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever[J]. *Mycoses*, 2020, 63(8):794-801. DOI: 10.1111/myc.13100.
- [75] Krenke R, Kołkowska-Leśniak A, Pałynyczko G, et al. Ulcerative and pseudomembranous *Aspergillus* tracheobronchitis in a patient with acute myeloid leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(3): 257-258. DOI: 10.1007/s12185-009-0284-7.
- [76] Helmi M, Love RB, Welter D, et al. Aspergillus Infection in Lung Transplant Recipients With Cystic Fibrosis[J]. *Chest*, 2003, 123(3):800-808. DOI: 10.1378/chest.123.3.800.
- [77] Lass-Flörl C. How to make a fast diagnosis in invasive aspergillosis[J]. *Med Mycol*, 2019, 57(Supplement_2): S155-S160. DOI: 10.1093/mmy/myy103.
- [78] Caggiano G, Apollonio F, Consiglio M, et al. Tendency in Pulmonary Aspergillosis Investigation during the COVID-19 Era: What Is Changing? [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(12): 7079. DOI: 10.3390/ijerph19120709.
- [79] Estella Á, Martín-Loeches I, Núñez MR, et al. Microbiological diagnosis of pulmonary invasive aspergillosis in critically ill patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia: a bronchoalveolar study[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2023, 22(1):90. DOI: 10.1186/s12941-023-00626-7.
- [80] Lin Q, Yao Y, Li X, et al. The application of nanopore targeted sequencing for pathogen diagnosis in bronchoalveolar lavage fluid of patients with pneumonia: a prospective multicenter study[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2024, 56(2): 128-137. DOI: 10.1080/23744235.2023.2276785.
- [81] Huang H, Li Q, Huang Y, et al. Pseudomembranous necrotizing tracheobronchial aspergillosis: an analysis of 16 cases[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(7):1236-1241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.07.009.
- [82] Thistlthwaite PA, Yung G, Kemp A, et al. Airway stenoses after lung transplantation: Incidence, management, and outcome[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(6): 1569-1575. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.021.
- [83] Pornsuriyasak P, Murgu S, Colt H. Pseudomembranous *Aspergillus* tracheobronchitis superimposed on post-tuberculosis tracheal stenosis[J]. *Respirology*, 2009, 14(1):144-147. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01389.x.
- [84] García-Gallo CL, García-Fadul C, Ussetti-Gil RLYP. Traqueobronquitis aspergillosis en paciente sometido a trasplante pulmonar[J]. *Rev Iberoam Micol*, 2011, 28(3): 129-133. DOI: 10.1016/j.riam.2011.06.005.
- [85] Shin B, Koh W, Shin SW, et al. Outcomes of Bronchial Artery Embolization for Life-Threatening Hemoptysis in Patients with Chronic Pulmonary Aspergillosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168373. DOI: 10.1371/journal.pone.0168373.
- [86] Keshmiri MS, Aghdasi S, Noorali S, et al. Bronchial Artery Embolization for Life-Threatening Hemoptysis in COVID-19 Patients[J]. *Int J Angiol*, 2024, 33(4): 307-314. DOI: 10.1055/s-0042-1745839.
- [87] Patterson TF, Thompson GR, 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.
- [88] Candoni A, Caira M, Cesaro S, et al. Multicentre surveillance study on feasibility, safety and efficacy of antifungal combination therapy for proven or probable invasive fungal diseases in haematological patients: the SEIFEM real-life combo study[J]. *Mycoses*, 2014, 57(6): 342-350. DOI: 10.1111/myc.12161.
- [89] Koehler 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
- [90] Hanada S, Uruga H, Takaya H, et al. Nebulized Liposomal Amphotericin B for Treating *Aspergillus* Empyema with Bronchopleural Fistula[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(5):607-608. DOI: 10.1164/rccm.201311-2086LE.
- [91] Safdar A, Rodriguez GH. Aerosolized AmphotericinB Lipid Complex as Adjunctive Treatment for Fungal Lung Infection in Patients with Cancer-Related Immunosuppression and Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(10):1035-1043. DOI: 10.1002/phar.1309.
- [92] McCarthy MW, Petraitis V, Walsh TJ. Combination therapy



- for the treatment of pulmonary mold infections[J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(6): 481-489. DOI: 10.1080/17476348.2017.1325322.
- [93] Petraitis V, Petraitiene R, Hope WW, et al. Combination Therapy in Treatment of Experimental Pulmonary Aspergillosis: In Vitro and In Vivo Correlations of the Concentration-and Dose-Dependent Interactions between Anidulafungin and Voriconazole by Bliss Independence Drug Interaction Analysis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(6):2382-2391. DOI: 10.1128/AAC.00329-09.
- [94] Petraitis V, Petraitiene R, McCarthy MW, et al. Combination Therapy with Isavuconazole and Micafungin for Treatment of Experimental Invasive Pulmonary Aspergillosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(9):e00305-e00317. DOI: 10.1128/AAC.00305-17.
- [95] Liu Q, Yang X, Zhao J, et al. Comparison of performances of laboratory methods in diagnosing pulmonary cryptococcosis in 1508 patients having lung biopsy tissues collected: a 6-year retrospective study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2024, 43(12):2301-2309. DOI: 10.1007/s10096-024-04946-0.
- [96] Temfack E, Rim JJB, Spijker R, et al. Cryptococcal Antigen in Serum and Cerebrospinal Fluid for Detecting Cryptococcal Meningitis in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): 1268-1278. DOI: 10.1093/cid/ciaa1243.
- [97] Li Z, Wang M, Zeng P, et al. Examination of a Chinese-made cryptococcal glucuronoxylomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2022, 55(2): 307-313. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.05.002.
- [98] Dai C, Bai D, Lin C, et al. The relationship between lung CT features and serum cryptococcal antigen titers in localized pulmonary cryptococcosis patients[J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1):441. DOI: 10.1186/s12890-024-03259-4.
- [99] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 陈耀凯, 李生太, 等. 艾滋病合并隐球菌病诊疗专家共识(2024年更新版)[J]. 中国艾滋病性病, 2024, 30(5): 447-458. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2024.05.01.
- [100] Charlier C, Dromer F, Lévéque C, et al. Cryptococcal Neuroradiological Lesions Correlate with Severity during Cryptococcal Meningoencephalitis in HIV-Positive Patients in the HAART Era[J]. PLoS One, 2008, 3(4): e1950. DOI: 10.1371/journal.pone.0001950.
- [101] Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(10): 937-943. DOI: 10.1007/s10096-008-0529-z.
- [102] Wang P, Li Y, Gao L, et al. In vitro characterization and molecular epidemiology of *Cryptococcus* spp. isolates from non-HIV patients in Guangdong, China[J]. Front Microbiol, 2024, 14:1295363. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1295363.
- [103] Fan X, Xiao M, Chen S, et al. Predominance of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* multilocus sequence type 5 and emergence of isolates with non-wild-type minimum inhibitory concentrations to fluconazole: a multi-centre study in China[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(10):881-887. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.07.008.
- [104] Sudan A, Livermore J, Howard SJ, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fluconazole for Cryptococcal Meningoencephalitis: Implications for Antifungal Therapy and *In Vitro* Susceptibility Breakpoints[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(6): 2793-2800. DOI: 10.1128/AAC.00216-13.
- [105] Coussement J, Heath CH, Roberts MB, et al. Management, Outcomes, and Predictors of Mortality of *Cryptococcus* Infection in Patients Without HIV: A Multicenter Study in 46 Hospitals in Australia and New Zealand[J]. Clin Infect Dis, 2025, 80(4):817-825. DOI: 10.1093/cid/ciae630.
- [106] Egger M, Bellmann R, Krause R, et al. Salvage Treatment for Invasive Aspergillosis and Mucormycosis: Challenges, Recommendations and Future Considerations[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 2167-2178. DOI: 10.2147/IDR.S372546.
- [107] Danion F, Coste A, Le Hyaric C, et al. What Is New in Pulmonary Mucormycosis? [J]. J Fungi (Basel), 2023, 9(3): 307. DOI: 10.3390/jof9030307.
- [108] Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW. Deferoxamine Therapy and Mucormycosis in Dialysis Patients: Report of an International Registry[J]. Am J Kidney Dis, 1991, 18(6): 660-667. DOI: 10.1016/S0272-6386(12)80606-8.
- [109] Muthu V, Agarwal R, Dhooria S, et al. Has the mortality from pulmonary mucormycosis changed over time? A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(4):538-549. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.035.
- [110] Chretien ML, Legouge C, Pagès PB, et al. Emergency and elective pulmonary surgical resection in haematological patients with invasive fungal infections: a report of 50 cases in a single centre[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(9):782-787. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.12.029.
- [111] Mills SEA, Yeldandi AV, Odell DD. Surgical Treatment of Multifocal Pulmonary Mucormycosis[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106(2): e93-e95. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.033.
- [112] Chitasombat MN, Kontoyiannis DP. Treatment of mucormycosis in transplant patients: role of surgery and of old and new antifungal agents[J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29(4):340-345. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000277.
- [113] Yang L, Yang C, Wan N, et al. Bronchoscopic instillation of amphotericin B is a safe and effective measure to treat pulmonary mycosis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1167475. DOI: 10.3389/fphar.2023.1167475.
- [114] 张会娟, 卞向东, 尹洪芳, 等. 经导航支气管镜局部灌注两性霉素 B 治愈肺毛霉病一例[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(8): 733-735. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210104-00005.
- [115] 曾璞, 卞向东, 王莉洁, 等. 肺毛霉病的支气管镜表现及介入治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(2): 151-157. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220517-00415.
- [116] Zhang M, Luo Q, Li X, et al. Pulmonary Artery Pseudoaneurysm Caused by Pulmonary Mucormycosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(7): 879-880. DOI: 10.1164/rccm.202307-1125IM.
- [117] 朱伟鹏, 杨帆, 曹加顺, 等. 局限性肺毛霉菌病的外科治疗[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2024, 40(10):612-617. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20240618-00162.
- [118] Li H, Lu Y, Tian G, et al. A regimen based on the combination of trimethoprim/sulfamethoxazole with caspofungin and corticosteroids as a first-line therapy for



- patients with severe non-HIV-related pneumocystis jirovecii pneumonia: a retrospective study in a tertiary hospital[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 152. DOI: 10.1186/s12879-024-09031-7.
- [119] Annaloro C, Volpe A, Usardi P, et al. Caspofungin treatment of *Pneumocystis* pneumonia during conditioning for bone marrow transplantation[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, 25(1): 52-54. DOI: 10.1007/s10096-005-0065-z.
- [120] Utili R, Durante-Mangoni E, Basilico C, et al. Efficacy of Caspofungin Addition to Trimethoprim-Sulfamethoxazole Treatment for Severe *Pneumocystis* Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients[J]. *Transplantation*, 2007, 84(6): 685-688. DOI: 10.1097/01.tp.0000280546.91617.6c.
- [121] Kim T, Hong H, Lee Y, et al. Is caspofungin really an effective treatment for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus infection? Experiences at a single center and a literature review[J]. *Scand J Infect Dis*, 2012, 45(6):484-488. DOI: 10.3109/00365548.2012.760842.
- [122] Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV infection[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(4). DOI: 10.1002/14651858.CD006150.pub2.
- [123] Ding L, Huang H, Wang H, et al. Adjunctive corticosteroids may be associated with better outcome for non-HIV *Pneumocystis* pneumonia with respiratory failure: a systemic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 34. DOI: 10.1186/s13613-020-00649-9.
- [124] Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A, et al. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis* pneumonia[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1):87. DOI: 10.1186/1465-9921-14-87.
- [125] Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A Controlled Trial of Early Adjunctive Treatment with Corticosteroids for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(21):1451-1457. DOI: 10.1056/NEJM199011223232104.
- [126] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [127] Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1256158. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1256158.
- [128] Li L, Su S, Yang H, et al. Clinical outcomes of antifungal therapy on *Candida* pulmonary colonisation in immunocompetent patients with invasive ventilation: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(10):e083918. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-083918.
- [129] Epelbaum O, Marinelli T, Haydour Q, et al. Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis and Preventive and Empirical Therapy for Invasive Candidiasis in Adult Pulmonary and Critical Care Patients: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 211(1): 34-53. DOI: 10.1164/rccm.202410-2045ST.
- [130] Morris AJ, Kim HY, Nield B, et al. *Talaromyces marneffei*, *Coccidioides* species, and *Paracoccidioides* species—a systematic review to inform the World Health Organization priority list of fungal pathogens[J]. *Med Mycol*, 2024, 62(6): myad133. DOI: 10.1093/mmy/myad133.
- [131] Qiu Y, Feng X, Zeng W, et al. Immunodeficiency Disease Spectrum in HIV-Negative Individuals with Talaromycosis [J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(1): 221-223. DOI: 10.1007/s10875-020-00869-5.
- [132] Adenis AA, Valdes A, Crochet C, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(10):1150-1159. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30354-2.
- [133] Dingle TC, Croxen MA, Fathima S, et al. Histoplasmosis acquired in Alberta, Canada: an epidemiological and genomic study[J]. *Lancet Microbe*, 2021, 2(5):e191-e197. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30229-9.
- [134] Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(2): 471-491. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.011.
- [135] Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(1):115-132. DOI: 10.1128/CMR.00027-06.
- [136] Pasqualotto AC, Lana DD, Godoy CSM, et al. Single High Dose of Liposomal Amphotericin B in Human Immunodeficiency Virus/AIDS-Related Disseminated Histoplasmosis: A Randomized Trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 77(8):1126-1132. DOI: 10.1093/cid/ciad313.
- [137] Kimes KE, Kasule SN, Blair JE. Pulmonary Coccidioidomycosis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(1):42-52. DOI: 10.1055/s-0039-3400998.
- [138] Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20:27-46. DOI: 10.1111/1469-0691.12465.
- [139] Nucci M, Anaissie E. Invasive fusariosis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(4): e00122-e00159. DOI: 10.1128/cmr.00159-22.
- [140] Guarana M, Nouér SA, Nucci M. EQUAL Fusariosis score 2021: An European Confederation of Medical Mycology score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive fusariosis [J]. *Mycoses*, 2021, 64(12): 1542-1545. DOI: 10.1111/myc.13321.
- [141] Matsuo T, Wurster S, Jiang Y, et al. Invasive fusariosis in patients with leukaemia in the era of mould-active azoles: increasing incidence, frequent breakthrough infections and lack of improved outcomes[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2024, 79(2):297-306. DOI: 10.1093/jac/dkad377.
- [142] Jacobs SE, Walsh TJ. Non-Aspergillus Hyaline Molds: A Host-Based Perspective of Emerging Pathogenic Fungi Causing Sinopulmonary Diseases[J]. *J Fungi (Basel)*, 2023, 9(2):212. DOI: 10.3390/jof9020212.
- [143] Seidel D, Meißner A, Lackner M, et al. Prognostic factors in 264 adults with invasive *Scedosporium* spp. and *Lomentospora prolificans* infection reported in the literature and FungiScope®[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(1):1-21. DOI: 10.1080/1040841X.2018.1514366.



- [144] Katragkou A, Dotis J, Kotsiou M, et al. *Scedosporium apiospermum* infection after near-drowning[J]. Mycoses, 2007, 50(5):412-421. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2007.01388.x.
- [145] Liu W, Feng R, Jiang H. *Scedosporium* spp lung infection in immunocompetent patients[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(41):e17535. DOI: 10.1097/MD.00000000000017535.
- [146] Marinelli T, Kim HY, Halliday CL, et al. *Fusarium* species, *Scedosporium* species, and *Lomentospora prolificans*: A systematic review to inform the World Health Organization priority list of fungal pathogens[J]. Med Mycol, 2024, 62(6): myad128. DOI: 10.1093/mmy/myad128.
- [147] Kermani F, Yazdani Charati J, Roohi B, et al. A systematic review and disability-adjusted life years of *Scedosporium/Lomentospora* infection in patients after near-drowning[J]. Mycoses, 2024, 67(2): e13703. DOI: 10.1111/myc.13703.
- [148] Konsoula A, Tsiotis C, Markaki I, et al. *Lomentospora prolificans*: An Emerging Opportunistic Fungal Pathogen [J]. Microorganisms, 2022, 10(7): 1317. DOI: 10.3390/microorganisms10071317.
- [149] Correction to Lancet Infect Dis 2020; published online Feb 16. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30784-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30784-2)[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(4): e81. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00124-9.
- [150] Sitterlé E, Giraud S, Leto J, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and accurate identification of *Pseudallescheria/ Scedosporium* species[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(9): 929-935. DOI: 10.1111/1469-0691.12574.
- [151] Lockhart SR, Bialek R, Kibbler CC, et al. Molecular Techniques for Genus and Species Determination of Fungi From Fresh and Paraffin-Embedded Formalin-Fixed Tissue in the Revised EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Infection[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(Supplement_2): S109-S113. DOI: 10.1093/cid/ciaa1836.
- [152] Jenks JD, Seidel D, Cornely OA, et al. Voriconazole plus terbinafine combination antifungal therapy for invasive *Lomentospora prolificans* infections: analysis of 41 patients from the FungiScope® registry 2008-2019[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(6):781-784. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.01.012.

· 文献速览 ·

比例辅助通气以缩短重症患者的机械通气时间

Bosma KJ, Burns KEA, Martin CM, et al. Proportional-Assist Ventilation for Minimizing the Duration of Mechanical Ventilation. N Engl J Med, 2025 Sep 18; 393(11): 1088-1103.

背景 在危重症患者中,加快脱离机械通气对于降低并发症风险、改善远期结局至关重要。然而,采用负荷可调增益系数的比例辅助通气(PAV+)相比压力支持通气(PSV)能否缩短成功脱离机械通气的时间,目前尚不明确。**方法** 本项国际临床试验纳入接受机械通气至少 24 h、可耐受 PSV 部分通气支持但尚未达到脱机条件的成年患者,采用随机分配方式将其分为 PAV+组(以维持正常呼吸功为目标)和 PSV 组(以维持正常呼吸频率和潮气量为目标)。主要结局为从随机分组到成功脱离机械通气的时间。**结果** 本研究在 7 个国家 23 个中心开展,共纳入 722 例患者,其中 573 例完成随机分组并纳入分析。PAV+组成功脱离机械通气的中位时间为 7.3 d (95%CI: 6.2~9.7), PSV 组为 6.8 d

(95%CI: 5.4~8.8),两组差异无统计学意义($P=0.58$)。次要结局方面,两组的中位无通气天数、再插管发生率、气管切开发生率以及 90 d 病死率(PAV+组 29.6%, PSV 组 26.6%)差异均无统计学意义。与基线剂量相比,28 h PAV+组咪达唑仑等效剂量的变化为 (-1.51 ± 3.28) mg/kg 体重,PSV 组为 (0.04 ± 0.97) mg/kg 体重。PAV+组 31 例患者(10.8%)发生严重不良事件,PSV 组 28 例患者(9.8%)发生严重不良事件,两组差异无统计学意义($P=0.79$)。**结论** 采用 PAV+通气与 PSV 通气的患者脱离机械通气的时间差异不显著。

(ClinicalTrials.gov 注册号为 NCT02447692)

王艺涵 卞向东 清华大学附属北京清华长庚医院呼吸与危重症医学科 (102218)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20251010-00624

收稿日期 2025-10-10 本文编辑 蔡蜀菁

引用本文:王艺涵, 卞向东. 比例辅助通气以缩短重症患者的机械通气时间[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(12): 1126-1126. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20251010-00624.



中华医学联合会出版社

版权所有 侵权必究