

侵袭性肺真菌感染诊断方法研究进展

刘 倩¹, 周建荣^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院呼吸内科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年4月23日; 录用日期: 2025年5月16日; 发布日期: 2025年5月26日

摘 要

侵袭性肺真菌感染是临床上常见的感染性疾病, 引起侵袭性肺真菌感染常见病原体包括曲霉菌、念珠菌、隐球菌、肺孢子菌等。近年来, 因糖皮质激素、免疫抑制剂及化疗药的使用和人口老龄化, 免疫功能受损人群增多, 侵袭性肺真菌感染发病率也呈上升趋势, 且治疗费用和死亡率均较高。侵袭性肺真菌感染缺乏特异性临床表现, 诊断方法存在局限, 常因漏诊或误诊而延误治疗时间, 故准确诊断至关重要。本文对目前侵袭性肺真菌感染诊断方法研究进展进行介绍和评价, 从而提高临床上诊断侵袭性肺真菌感染的水平。

关键词

侵袭性肺真菌感染, 诊断方法, 研究进展

Research Progress on Diagnostic Methods for Invasive Pulmonary Fungal Infections

Qian Liu¹, Jianrong Zhou^{2*}

¹The First Clinical Medical School of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Apr. 23rd, 2025; accepted: May 16th, 2025; published: May 26th, 2025

Abstract

Invasive pulmonary fungal infection is a common infectious disease in clinical practice, common pathogens causing invasive pulmonary fungal infection include *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*,

*通讯作者。

文章引用: 刘倩, 周建荣. 侵袭性肺真菌感染诊断方法研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1841-1848.

DOI: 10.12677/acm.2025.1551565

Pneumocystis jirovecii, etc. In recent years, due to the use of glucocorticoids, immunosuppressants and chemotherapy drugs and the aging of the population, the number of people with compromised immune function has increased. The incidence of invasive pulmonary fungal infections is also on the rise, and treatment costs and mortality are high. Invasive pulmonary fungal infections lack specific clinical manifestations and diagnostic methods are limited. Treatment is often delayed due to missed or misdiagnosed cases, so accurate diagnosis is crucial. This article introduces and evaluates the current research progress in diagnostic methods for invasive pulmonary fungal infections, thereby improving the clinical diagnosis of invasive pulmonary fungal infections.

Keywords

Invasive Pulmonary Fungal Infections, Diagnostic Methods, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

侵袭性肺真菌感染(invasive pulmonary fungal infection, IPFI)是指真菌直接侵入气管和(或)肺组织引起的感染,真菌寄生和过敏所引起的肺部病变不包含在内[1]。近年来,由于社会老龄化、滥用抗生素、肿瘤化疗、使用免疫抑制剂、侵入性操作等,IPFI的发病率和死亡率在不断增长[2],对卫生保健系统造成了巨大的经济负担,对患者健康构成了严重威胁,引起了国内外的关注。2022年世界卫生组织(WHO)首次颁布真菌重点病原体清单[3]也体现其为国际关注焦点。

真菌大部分为条件致病菌,其致病功能与宿主的防御功能相互作用,当宿主防御机制遭到破坏且真菌毒力强时即会发生肺部真菌感染。侵袭性真菌感染最常见的病原菌是曲霉菌、念珠菌、隐球菌、毛霉等[4],其广泛存在于自然界中,如土壤、腐烂的植物和空气等,以呼吸道为门户侵入宿主体内。当其侵犯支气管及肺组织后,真菌生长繁殖会阻塞支气管,并且产生内毒素、酶类物质,破坏宿主组织细胞,导致气道黏膜炎症和肺部肉芽组织,严重者血源播散侵犯其他器官。侵袭性肺真菌感染起病隐匿且缺乏特异性临床表现,常被临床上细菌性肺部感染或原发病所掩盖,诊断困难,同时耐药菌及新发菌种的出现加大了诊疗难度,导致预后不佳。有研究显示,未能及时接受诊治的IPFI患者有高达30%~80%的病死亡率[5]。因此,迅速而准确地诊断肺部真菌感染对于患者的治疗和预后至关重要。根据近年相关指南,侵袭性肺真菌感染为分级诊断,包括确诊、临床诊断、拟诊和未确定4级[1][6][7]。确诊、临床诊断和拟诊分别对应着不同的微生物学检查、影像学检查等。其常用的检测方法包括实验室检测(传统微生物学、血清学和分子生物学检测)、影像学检查和必要时的组织病理学检查,每种检查方法各有其优势及局限性,有些灵敏性和特异性不高,有些阳性率高但对操作和结果解释有高技术人才要求,难以普及。临床医生需充分了解各项方法的优缺点,合理选择诊断方法以提高临床诊断效率,下面将对相关诊断方法进行简单阐述。

2. 影像学检查

影像学检查简单、无创,有助于判断感染部位及范围大小,对穿刺活检、纤支镜检查 and 肺泡灌洗有指导意义,在临床诊断IPFI具有重要地位。关于影像学检查诊断成人IPFI的作用,相关研究表明高分辨CT检查(HRCT)相比X线、MRI及PET更优[8]。对疑似IPFI患儿,考虑胸片敏感性偏低,2022版儿童

IPFI 专家共识也推荐行胸部高分辨 CT 检查[1]。在治疗过程中,影像学检查可用于监测疾病的进展或指导调整治疗方案。IPFI 病灶的影像学表现多样,如出现胸膜下高密度结节、肿块、空洞、实变、粟粒状阴影、磨玻璃样肺间质浸润及胸腔积液等征象,但大部分 IPFI 缺乏特异性影像学表现,仅少许有典型影像学特征。如肺曲霉感染早中期 CT 的典型表现为小叶中心结节和树芽征、晕征、楔形实变[9],后期可出现空气新月征;肺孢子菌肺炎胸部 CT 可见双肺磨玻璃样肺间质浸润[10],也可表现为月牙征、铺路石征等;胸部 CT 出现单发或多发边缘清晰、大小不等的结节,偶有胸膜下分布或纵隔淋巴结肿大提示为肺隐球菌感染。虽然有些肺部真菌感染可有特殊影像学表现,但仍易与其他非典型病原体肺炎、ARDS、肺泡癌等相混淆;且大部分患者 CT 无典型影像学改变,故诊断肺真菌感染不能仅靠 CT,需结合宿主情况、临床特征及实验室检查等,并动态观察 CT 影像改变。

3. 直接镜检

直接镜检是一种快速而简便的检查手段。临床上考虑侵袭性深部真菌感染收集的样本,如痰液、肺泡灌洗液或诱导痰等呼吸道分泌物均应进行直接涂片镜检,同时为了提高真菌镜检的检出率和准确性,均推荐行免疫荧光染色,并可联合多种染色方法检查[11],必要时多次送检。对于无菌样本中发现有特殊形态(注意分隔、分支等)的真菌孢子和菌丝,直接涂片即可初步判定。如 45°角分枝的透明有隔菌丝考虑为曲霉感染,偶尔还可见曲霉分生孢子头;KOH 压片镜下见无隔飘带样菌丝为毛霉菌感染;墨汁染色后涂片镜检有荚膜细胞为隐球菌感染。对于非无菌样本,镜检阳性还需要结合宿主因素、临床表现和其他检查结果综合判断;同时镜检阴性也不能完全排外真菌感染。综上所述,直接镜检可迅速直观的提供信息,初步鉴别真菌类型,对急性重症患者尤为重要,且其操作简单,成本低廉,可普遍应用于临床。但其对标本无菌要求高,受样本中真菌数量、直接镜检敏感性低等因素影响,且存在假阴性情况,故直接镜检用于诊断 IPFI 存在着局限性。

4. 真菌培养

真菌培养即将合格样本接种于特定培养基上进行培养,促进其生长和繁殖,再直观的观察菌落形态、颜色及生长情况,从而确定菌种类型。其在确诊真菌感染及确定致病菌有重要价值,且可行药敏检测确定敏感药物,指导临床用药。但真菌培养通常需要数天到数周时间,不利于临床上早期诊断 IPFI,对急危重症患者可能不适用;培养过程中容易受到其他微生物的污染;部分真菌种类在实验室条件下难以生长,培养阳性率低;对于非无菌样本,培养阳性需要鉴别是否为定植或样本污染。有指南推荐连续 2 次及以上合格痰液标本或 1 次及以上肺泡灌洗液真菌培养阳性且为同一菌种,同时直接镜检发现菌丝有诊断意义[1]。由此可见,重复多次培养并联合直接镜检可协助诊断。但有些真菌在显微镜或肉眼下表现相似,难以区别,培养阳性时需要经验的观察者通过真菌特殊结构来区分其属于哪一菌属。近年来,基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)技术在真菌诊断方面的发展可使真菌的鉴别细化到种类。它的原理是经电场加速的蛋白到达检测器的飞行时间不同形成信号光谱与数据库中已知的某种真菌峰谱相对比,其越匹配,结果越可靠,其在鉴定酵母样真菌方面有明显优势。有国外学者对多个实验的 MALDI-TOF 数据库鉴定丝状真菌进行评价,其显示总精确率($\geq 94.9\%$)明显高于传统方法(86.4%) [12]。但其准确性依赖于数据库图谱,需先明确鉴定范围,并定期进行质控。同时其受制于蛋白质的提取,一般只对培养阳性样本行 MALDI-TOF MS 检测,临床上较少用。

5. 组织病理学

肺组织病理活检发现真菌成分是确诊肺真菌感染的“金标准”。其通过纤支镜活检、经皮肺穿刺活

检、开放性肺活检等方式获取病理组织标本,将标本进行常规苏木素-伊红(HE)染色或特殊染色[糖原染色(PAS)、六胺银(GMS)染色]等方法,在病灶中见到真菌菌丝或孢子等,可确诊真菌感染。但有些菌丝形态类似,可能存在误判,还可结合免疫荧光或荧光原位杂交技术(FISH),进一步明确真菌感染。为了提高真菌检出率,可同时将病理组织进行真菌培养或PCR检测。伴随着分子病理诊断技术的发展,侵袭性肺真菌感染的诊断将会更高效、准确。然而侵入性操作都存在着出血、感染、组织损伤的风险,应根据患者的整体状况进一步评估其是否耐受,同时活检需要专业的设备和高水平的技术人员,取材标本的局限性对准确性也存在影响,且耗时长,因此这项检查难以在临床上普及,不利于早期诊断侵袭性肺真菌感染,通常是在其他非侵入性方法不能提供确诊时才采用。

6. 血清学检测

血清学检测是通过检测血清中特定的抗原或抗体来诊断感染性疾病,包括肺部真菌感染。其依赖于免疫应答,即人体对病原体的反应。血清学检测能快速得到结果,耗时短,适用于早期确诊侵袭性肺部真菌感染,可作为传统真菌学检测的有益补充。目前临床上常用于诊断侵袭性肺真菌感染的血清学检测方法主要有1,3- β -D-葡聚糖(BG)、半乳甘露聚糖(GM)和荚膜多糖等抗原检测及曲霉抗体检测,部分检查还可将肺泡灌洗液或其他体液作为样本,下面将逐一介绍。

6.1. 1,3- β -D-葡聚糖抗原检测(G 试验)

1,3- β -D-葡聚糖广泛存在于真菌细胞壁中,但隐球菌属、毛霉菌及皮炎芽生菌酵母相除外,检测到此物质(G 实验)即可考虑真菌感染。目前G 实验已被国内外相关诊疗共识纳入微生物学诊断标准之一[6][7]。有相关临床 meta 分析结果提示G 实验敏感度可达83%,其特异度高达99%[13],且阴性预测值偏高[14];同时有研究发现抗真菌疗效好的患者随访BG 水平较前下降,相反若BG 水平上升则表明疗效欠佳[15],由此可见,BG 水平的波动可预测抗真菌治疗患者的预后。虽然G 实验敏感性、特异性及阴性预测值均较高,适用于早期诊断IPFI,但也存在着局限性。首先,G 实验不适用隐球菌、毛霉菌和芽生菌感染的诊断,且其只能作为筛选实验,其阳性不能区分真菌种类,对指导临床用药存在一定的影响;其次,现在BG 暂无国际标准,不同试剂盒需根据不同参考范围进行结果评价,可能造成不同实验中灵敏度和特异度的差异;输注血液制品(如白蛋白、球蛋白)、多糖类抗肿瘤药和磺胺类药物的使用、血液透析、外科手术后及样本接触纱布等可能造成假阳性;采血管污染及严重溶血样本也可能出现假阳性[16];而使用抗真菌药物则可能导致假阴性。为了减少假阴性和假阳性的发生,临床上可尽量避免上述情况或仔细甄别,必要时可连续动态监测。故G 实验阳性时诊断IPFI 需与临床表现、影像学检查、微生物检查等手段相结合。目前也有研究表明肺泡灌洗液1,3- β -D-葡聚糖联合半乳甘露聚糖抗原检测比血清检测诊断侵袭性肺真菌感染的临床价值更高[17]。

6.2. 半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)

半乳甘露聚糖是一种构成曲霉细胞壁的特异性多糖,其在菌丝生长早期就被释放至血液或其他体液中,故可在临床表现及影像学异常之前检测出GM。对高危患者动态检测GM 可用于侵袭性肺曲霉病的早期诊断,具有较高的特异性[18]。目前该实验已被国内外多个指南[1][6][7]列为侵袭性真菌感染的微生物诊断标准,对免疫功能受损合并曲霉感染的诊断价值更高。对于接受广谱抗真菌预防治疗的患者,肺泡灌洗液(BALF)直接来源于真菌生长部位,受抗真菌治疗及血中性粒细胞计数的影响较小,肺泡灌洗液GM 试验更具临床指导意义[19],但需要注意的是不同样本的阳性判定阈值也不同[6]。与G 实验类似,GM 实验也存在假阳性、假阴性可能。当食用曲霉污染的食物、应用部分 β 内酰胺类抗生素(特别是哌拉

西林/他唑巴坦)、静脉使用含半乳甘露聚糖的药物或其他真菌(马尔尼菲青霉菌、隐球菌)感染等可出现假阳性;抗真菌治疗后、病情较轻、抗原浓度低等情况可出现假阴性[20]。目前国外指南推荐连续动态监测出现 GM 阳性 2 次以上对临床诊断的意义更大[6]。同时血清和肺泡灌洗液 GM 试验联合血清 G 试验,可提高阳性率,降低误诊率[21],结合影像学及临床表现能提高诊断侵袭性曲霉病的正确率。

6.3. 隐球菌荚膜多糖抗原(CrAg)检测

隐球菌荚膜主要是由葡萄糖醛酰木糖基甘露聚糖(GXM)构成,隐球菌生长繁殖过程中将其释放到胞外,是新生隐球菌重要的毒力因子。有相关研究显示,血清及 BALF 隐球菌荚膜多糖抗原检测可用于肺隐球菌感染的临床诊断[22],血液隐球菌荚膜多糖抗原阳性是确诊肺隐球菌病的依据之一[11];对于检测阳性患者,建议进一步行半定量检测[23],结合临床因素及动态检测抗原滴度变化可指导临床治疗。目前常用的检测方法有侧流免疫层析法、乳胶凝集实验和酶联免疫分析法。其中,侧流免疫层析法操作起来简单快速,实验要求低,有相关荟萃分析提示该法诊断隐球菌感染的敏感度和特异度分别可高达 97.6% 和 98.1% [24],对肺隐球菌感染的早期诊断具有重要价值,是目前临床上最常用方法之一。但也存在假阳性及假阴性情况,如毛孢子菌感染引起交叉反应后会出现假阳性;感染早期抗原滴度过高(前带效应)或过低则可能出现假阴性,稀释后检测可尽量避免前带效应的发生。

6.4. 曲霉抗体检测

抗体检测主要适用于免疫功能相对正常的人群。当曲霉菌侵入机体时,机体会产生特异性曲霉抗体。曲霉抗体检测主要是检测曲霉 IgE、IgG、IgM 等特异性抗体。其中,研究表明曲霉 IgG 抗体明显升高往往提示为慢性肺曲霉病[25],在诊断慢性肺曲霉病的敏感度和特异度都较高,对肺曲霉病的早期诊断有重要意义,2017 年欧洲临床微生物与传染病学会推荐将曲霉 IgG 用来诊断侵袭性肺曲霉病[26],且水平波动可反映抗真菌治疗的效果[27]。关于 IgE 抗体,指南推荐同时测定曲霉 IgE 抗体和血清总 IgE 水平用于诊断变应性支气管肺曲霉病[28]。尽管曲霉 IgM 抗体在急性感染期可以检测到,但因其临床诊断价值不高,临床上不常用。需要注意的是真菌感染常发生在抵抗力下降患者,患者抗体水平的上升可能会延迟或消失,存在着局限性。

7. 分子生物学检测技术

7.1. 聚合酶链式反应(PCR)

近年来,分子生物学检测技术发展迅速,在真菌感染领域也有所应用,其中 PCR (聚合酶链反应)技术是诊断真菌感染的重要方法之一。PCR 技术采用通用引物或特异性引物对提取到样本的 DNA 序列进行扩增,再通过电泳或实时荧光检测方法来识别扩增的 DNA 片段。其可检测可疑 IPFI 患者多种类型临床样本,如血液、痰液、气道分泌物、BALF 甚至组织,相比传统检测方法敏感性更高,且能快速检测出特定的真菌 DNA,缩短诊断时间,为真菌感染的早治疗提供了可能,弥补了罕见致病菌、难培养菌快速检测和鉴定的不足,在诊断真菌感染方面有很好的应用前景。但由于目前暂无标准化的试剂盒,通用引物、其他真菌 DNA 或外界干扰容易出现假阳性结果,不能区分为感染还是定植,故仅推荐作为辅助诊断侵袭性真菌感染的微生物学标准[7],有待标准化的完善及进一步改进和推广。

7.2. 宏基因组二代测序(mNGS)

mNGS 是临床上新开展的病原学微生物诊断技术,其直接提取样本中所有微生物的核酸后进行二代测序,与数据库比对后得到相关病原体的种属信息。其检测范围涵盖了细菌、病毒、真菌和寄生虫等病

原体,可鉴别罕见和特殊病原体[29];可应用于免疫功能低下和重症疑难的侵袭性真菌感染、早期靶向或经验性治疗无效的真菌感染等[30],为其迅速及精确地提供诊断依据,并可行抗药性基因的检测,指导临床治疗。但正因其广撒网式病原学测序,需要临床医生结合临床表现及其他辅助检查等综合判断是否为致病菌、定植菌或标本污染。目前 mNGS 用于检测真菌感染仍处于研究阶段,且解读复杂,成本高,不建议临床上常规开展。但随着测序技术的发展,相信其在实现侵袭性肺部真菌感染的精准诊疗方面潜力巨大。

8. 快速检测技术

快速检测技术在临床实践中的地位越来越重要,尤其在处理急性感染和免疫抑制患者时,其能迅速提供诊断信息,帮助医生及时做出治疗决策。目前常使用的快速检测技术有胶体金法、现场快速评估技术(ROSE),以及一系列分子生物学检测如基因芯片、重组酶聚合酶扩增(RPA)、实时荧光 PCR 技术、荧光原位杂交技术(FISH)等。胶体金免疫层析法在临床和卫生检疫中应用广泛,广泛用于人绒毛膜促性腺激素的测定和 HIV [31]等检测,目前也有研究显示其可检测某些抗体及抗原如血清抗念珠菌烯醇化酶特异性抗体检测[32]、隐球菌荚膜多糖抗原[33]等,其操作简单且快速(15 min),开发成本低,对于血液、尿液、体液等标本均可检测,且无需复杂设备,显示了良好的临床应用前景,可广泛用于基层医院。现场快速评估技术常应用于病理组织活检,将病理标本快速固定并进行快速 HE 或 Diff-quick 染色后镜检,其在肺及纵隔病变方面提高了诊断阳性率,降低了并发症发生率[34],很大程度上减少了患者不必要损伤。基因芯片将病原体的种属特异性基因序列探针集成在硅胶板上,将标记过的待检测致病性病原体 DNA 与基因芯片匹配,通过比较分析就可完成菌种的鉴定,从而实现快速、大规模的分析检测。随着技术发展,更有 PCR-胶体金试纸、实时荧光重组酶聚合酶扩增(Real-time RPA)等快速检测方法用于诊断真菌感染的相关报道。荧光原位杂交技术基本原理[35]是根据两条同源单链核酸在合适的杂交条件下按碱基配对形成双链的原理,利用荧光标记探针检测组织细胞内特定的 DNA 或 RNA 序列,从而达到高特异性的诊断。目前国内外已有较多关于原位杂交技术用于组织中病原真菌鉴定的文献报道。如 PNA-FISH 可用于鉴别念珠菌及毛孢子菌[36],其具有相对容易执行、结果分析简单的优点。FISH 可直接在完整样品上进行分析,缩短了得出结果的时间,且其无需从样品中提取 DNA,这也是优于 PCR 的方面。此外,其材料成本低于现有的基于 PCR 的技术,在未来有较大的发展前景。快速检测方法为诊断肺部真菌感染提供了一个高效、快速的解决方案,为优化治疗方案、控制感染传播及改善患者预后做出了巨大贡献,期待未来这些技术的广泛临床应用发挥更大作用。

9. 总结与展望

综上所述,临床上诊断侵袭性肺部真菌感染需多方面综合考虑,涉及不同的诊断方法,每种方法都存在其优势和局限性。充分了解各种检测方法的原理、过程和优缺点,有助于临床医生快速、准确、安全的诊断肺部真菌感染。传统病原学检查(直接镜检和培养)虽然可能敏感性低,培养耗时长,但其操作简单,成本低廉,临床上可普遍开展,在初筛和鉴定病原体起着重要作用,且真菌培养可提供药敏结果,可实现精准治疗,仍是诊断基础,不可替代。影像学检查尽管特异性不高,但可评估肺部病变情况,并指导进一步检测,是临床诊断的重要参照标准之一。组织病理学活检直接提供证据确诊真菌感染,意义重大,但受限于其有创性,临床上不宜常规开展。随着血清学检测及分子生物学的发展,在临床应用也越来越广泛,其灵敏度和特异度较高且无创,能早期诊断真菌感染,提高诊断效率,但也存在局限性。快速检测技术为诊断提供了快速、便捷的检测手段,对于及时治疗决策至关重要。

目前现有的诊断技术仍存在着许多挑战。如准确性与快速性如何达到平衡,快速的检测方法通常缺乏准确性,而更精准的诊断方法则耗时长;成本和可及性如何控制,高级检测技术(如基因测序)成本高,

但不适用于所有医疗环境; 日益增加的抗药性真菌也是一个重大挑战。早期快速精准的诊断是未来发展趋势, 如提高分子诊断技术的灵敏度和特异性, 缩短检测时间; 开发更多便携、成本效益高的快速诊断工具, 让其可广泛应用于临床; 同时可整合不同样本的不同检测方法, 积极寻找新的特异性血清学及分子生物学标志物, 提高侵袭性肺真菌感染诊断的特异性。在未来, 也可充分应用人工智能综合分析临床数据和影像资料, 提高诊断的准确性及效率。

临床工作中, 我们也需综合考虑宿主因素、临床表现和检查结果, 早期诊断肺部真菌感染并明确病原菌类型, 根据患者情况、真菌种类和药敏试验结果制定治疗方案, 从而达到个体化医疗和精准诊疗, 达到改善预后的目的。随着新技术的研究及发展, 期待在未来会有更快速高效的诊断技术, 提高诊断侵袭性肺真菌感染的准确性及时效性。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022 版) [J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(4): 274-282.
- [2] Fisher, M.C., Henk, D.A., Briggs, C.J., Brownstein, J.S., Madoff, L.C., McCraw, S.L., *et al.* (2012) Emerging Fungal Threats to Animal, Plant and Ecosystem Health. *Nature*, **484**, 186-194. <https://doi.org/10.1038/nature10947>
- [3] World Health Organization (2022) WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action. WHO. <https://www.who.int/news/item/25-10-2022-who-releases-first-ever-list-of-health-threatening-fungi>
- [4] Ma, L., Chen, F., Wang, W., *et al.* (2019) Identification of Two Clip Domain Serine Proteases Involved in the Pea Aphid's Defense against Bacterial and Fungal Infection. *Insect Science*, **6**, 238-240.
- [5] 刘正印, 盛瑞媛, 李旭丽, 等. 院内真菌感染 149 例分析[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5): 399-402.
- [6] Donnelly, J.P., Chen, S.C., Kauffman, C.A., *et al.* (2020) 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. *Clinical Infectious Diseases*, **71**, 1367-1376.
- [7] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版) [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 754-763.
- [8] Sharma, P., Mukherjee, A., Karunanithi, S., Bal, C. and Kumar, R. (2014) Potential Role of ^{18}F -FDG PET/CT in Patients with Fungal Infections. *American Journal of Roentgenology*, **203**, 180-189. <https://doi.org/10.2214/ajr.13.11712>
- [9] Alexander, B.D., Lamoth, F., Heussel, C.P., Prokop, C.S., Desai, S.R., Morrissey, C.O., *et al.* (2021) 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. *Clinical Infectious Diseases*, **72**, S79-S88. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1855>
- [10] Alanio, A., Hauser, P.M., Lagrou, K., Melchers, W.J.G., Helweg-Larsen, J., Matos, O., *et al.* (2016) ECIL Guidelines for the Diagnosis of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Patients with Haematological Malignancies and Stem Cell Transplant Recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **71**, 2386-2396. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw156>
- [11] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会, 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学和免疫学分会微生物学组. 侵袭性真菌病真菌学检查指南[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(6): 541-557.
- [12] Stein, M., Tran, V., Nichol, K.A., Lagacé-Wiens, P., Pieroni, P., Adam, H.J., *et al.* (2018) Evaluation of Three MALDI-TOF Mass Spectrometry Libraries for the Identification of Filamentous Fungi in Three Clinical Microbiology Laboratories in Manitoba, Canada. *Mycoses*, **61**, 743-753. <https://doi.org/10.1111/myc.12800>
- [13] Lamoth, F., Akan, H., Andes, D., Cruciani, M., Marchetti, O., Ostrosky-Zeichner, L., *et al.* (2021) Assessment of the Role of 1,3- β -D-Glucan Testing for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, **72**, S102-S108. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1943>
- [14] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 35-50.
- [15] Sims, C.R., Jaijakul, S., Mohr, J., Rodriguez, J., Finkelman, M. and Ostrosky-Zeichner, L. (2012) Correlation of Clinical Outcomes with β -Glucan Levels in Patients with Invasive Candidiasis. *Journal of Clinical Microbiology*, **50**, 2104-2106. <https://doi.org/10.1128/jcm.00773-12>
- [16] 张园, 柏华松, 杜君洋, 等. G 实验诊断侵袭性真菌病的干扰因素[J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(1): 69-73.

- [17] 刘艳, 刘瑞. 肺泡灌洗液联合血(1,3)- β -D 葡聚糖及半乳甘露聚糖抗原检测对早期诊断肺真菌的影响[J]. 临床合理用药, 2019, 12(3): 100-101.
- [18] Leeflang, M.M., Debets-Ossenkopp, Y.J., Wang, J., Visser, C.E., Scholten, R.J., Hooft, L., *et al.* (2015) Galactomannan Detection for Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 12, CD007394. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007394.pub2>
- [19] Petraitienė, R., Petraitis, V., Bacher, J.D., Finkelman, M.A. and Walsh, T.J. (2015) Effects of Host Response and Anti-fungal Therapy on Serum and BAL Levels of Galactomannan and (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-Glucan in Experimental Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Medical Mycology*, **53**, 558-568. <https://doi.org/10.1093/mmy/myv034>
- [20] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京大学第一医院), 国家血液疾病临床医学研究中心(北京大学人民医院). 侵袭性真菌病实验室诊断方法临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(2): 134-141.
- [21] Dichtl, K., Forster, J., Ormanns, S., Horns, H., Suerbaum, S., Seybold, U., *et al.* (2020) Comparison of β -D-Glucan and Galactomannan in Serum for Detection of Invasive Aspergillosis: Retrospective Analysis with Focus on Early Diagnosis. *Journal of Fungi*, **6**, Article No. 253. <https://doi.org/10.3390/jof6040253>
- [22] Hevey, M.A., George, I.A., Rauseo, A.M., Larson, L., Powderly, W. and Spec, A. (2020) Performance of the Lateral Flow Assay and the Latex Agglutination Serum Cryptococcal Antigen Test in Cryptococcal Disease in Patients with and without HIV. *Journal of Clinical Microbiology*, **58**, e01563-20. <https://doi.org/10.1128/jcm.01563-20>
- [23] 刘正印, 王贵强, 朱利平, 等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(5): 317-323.
- [24] Huang, H., Fan, L., Rajbanshi, B. and Xu, J. (2015) Evaluation of a New Cryptococcal Antigen Lateral Flow Immunoassay in Serum, Cerebrospinal Fluid and Urine for the Diagnosis of Cryptococcosis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLOS ONE*, **10**, e0127117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127117>
- [25] Jhun, B.W., Jeon, K., Eom, J.S., Lee, J.H., Suh, G.Y., Kwon, O.J., *et al.* (2013) Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Medical Mycology*, **51**, 811-817. <https://doi.org/10.3109/13693786.2013.806826>
- [26] Ullmann, A.J., Aguado, J.M., Arikan-Akdagli, S., Denning, D.W., Groll, A.H., Lagrou, K., *et al.* (2018) Diagnosis and Management of Aspergillus Diseases: Executive Summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, **24**, e1-e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
- [27] Li, H., Rui, Y., Zhou, W., Liu, L., He, B., Shi, Y., *et al.* (2019) Role of the Aspergillus-Specific IgG and IgM Test in the Diagnosis and Follow-Up of Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article 1438. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01438>
- [28] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(34): 2650-2656.
- [29] 谢栓栓, 李譔, 李萍, 等. 宏基因组二代测序技术对感染性疾病患者的诊断价值及其临床应用[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(9): 641-646.
- [30] 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组, 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(2): 107-120.
- [31] 陈维刚, 夏春梅. 酶联免疫法与胶体金法检测 HIV 抗体的效果观察[J]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(3): 385-387.
- [32] He, Z., Shi, L., Ran, X., Li, W., Wang, X. and Wang, F. (2016) Development of a Lateral Flow Immunoassay for the Rapid Diagnosis of Invasive Candidiasis. *Frontiers in Microbiology*, **7**, Article 1451. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01451>
- [33] 魏丹丹, 黄先琪, 李小菊, 等. 隐球菌抗原-胶体金免疫层析法在隐球菌性脑膜炎和隐球菌性肺炎诊断中的应用价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(9): 9-11.
- [34] Xu, C., Liu, W., Wang, W., Li, L., Hu, H. and Wang, J. (2021) Diagnostic Value of Endobronchial Ultrasound Combined with Rapid On-Site Evaluation of Transbronchial Lung Biopsy for Peripheral Pulmonary Lesions. *Diagnostic Cytopathology*, **49**, 706-710. <https://doi.org/10.1002/dc.24725>
- [35] 《荧光原位杂交检测技术共识》编写组. 荧光原位杂交检测技术共识[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(9): 677-681.
- [36] Shinozaki, M., Tochigi, N., Sadamoto, S., Yamagata Murayama, S., Wakayama, M. and Nemoto, T. (2018) Histopathological Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded Tissues in Conjunction with Molecular Methods. *Medical Mycology Journal*, **59**, E7-E18. <https://doi.org/10.3314/mmj.17-00016>