

甲型流感合并侵袭性肺曲霉病42例 临床分析

周正豪

华北理工大学研究生学院, 河北 唐山

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年4月1日

摘要

目的: 探讨甲型流感病毒感染合并侵袭性肺曲霉病的临床特征, 提高临床医生对该病的认识。方法: 回顾性收集2024年10月至2025年2月河北省人民医院收治的42例甲型流感合并侵袭性肺曲霉病患者的临床基本资料, 分析其人口学特征、临床表现、合并症、实验室及影像学检查、抗真菌治疗方案及临床结局。结果: 42例患者平均年龄为68岁(67.6 ± 13.9), 男性32例(76.2%), 女性10例(23.8%), 死亡率16.7% (7例)。病原学以烟曲霉(83.3%)和黄曲霉(57.1%)为主, 多表现为 ≥ 2 种曲霉菌混合感染(45.2%), 易合并其他病原体感染(59.5%)。合并基础疾病36例(85.7%), 其中高血压15例(35.7%)、慢性阻塞性肺病13例(31.0%)、糖尿病10例(23.8%)。临床症状以咳嗽(39例, 92.9%)、咳痰(38例, 90.5%)、发热(31例, 73.8%)、呼吸困难(24例, 57.1%)和乏力(17例, 40.5%)多见。实验室检查常合并贫血(28例, 66.7%)、血小板减少(10例, 23.8%)和低白蛋白血症(37例, 88.1%)等。抗真菌治疗以伏立康唑(37例, 88.1%)为主, 平均疗程11天。结论: 甲型流感合并侵袭性肺曲霉病患者以男性患者为主, 多合并高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等基础疾病, 其临床表现及CT征象常缺乏特异性, 易引起贫血、血小板减少及多器官功能损伤, 需早期识别并进行规范的抗真菌治疗, 以改善患者预后。

关键词

甲型流感病毒感染, 侵袭性肺真菌病, 临床特征

Clinical Analysis of 42 Cases of Influenza A Complicated by Invasive Pulmonary Aspergillosis

Zhenghao Zhou

Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: April 1, 2026

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics of influenza A virus infection complicated by invasive pulmonary aspergillosis (IPA) and enhance clinicians' understanding of this condition. **Methods:** Clinical data from 42 patients with influenza A complicated by IPA admitted to Hebei Provincial People's Hospital between October 2024 and February 2025 were retrospectively collected. Data included demographics, clinical manifestations, comorbidities, laboratory and imaging findings, antifungal treatment regimens, and clinical outcomes. **Results:** The mean age of the 42 patients was 68 years (67.6 ± 13.9). Males predominated (32 cases, 76.2%) over females (10 cases, 23.8%), with a mortality rate of 16.7% (7 cases). The primary pathogens were *Aspergillus fumigatus* (83.3%) and *Aspergillus flavus* (57.1%), with mixed infections of ≥ 2 *Aspergillus* species occurring in 45.2% of cases. Co-infection with other pathogens was common (59.5%). Underlying diseases were present in 36 cases (85.7%), including hypertension (15 cases, 35.7%), chronic obstructive pulmonary disease (13 cases, 31.0%), and diabetes (10 cases, 23.8%). Frequent clinical symptoms included cough (39 cases, 92.9%), sputum production (38 cases, 90.5%), fever (31 cases, 73.8%), dyspnea (24 cases, 57.1%), and fatigue (17 cases, 40.5%). Laboratory abnormalities often included anemia (28 cases, 66.7%), thrombocytopenia (10 cases, 23.8%), and hypoalbuminemia (37 cases, 88.1%). Voriconazole was the primary antifungal agent (37 cases, 88.1%), with a mean treatment duration of 11 days. **Conclusion:** Patients with influenza A complicated by IPA are predominantly male and often have underlying conditions such as hypertension, diabetes, and chronic obstructive pulmonary disease. Clinical manifestations and CT findings often lack specificity. The condition is prone to causing anemia, thrombocytopenia, and multi-organ dysfunction. Early identification and standardized antifungal treatment are essential to improve patient prognosis.

Keywords

Influenza A Virus Infection, Invasive Pulmonary Fungal Disease, Clinical Characteristics

Copyright © 2026 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

甲型流感病毒(甲流)感染是急性呼吸道疾病的重要病因,其发病急骤,具有高传染性和季节性,易引发多种并发症,全球每年约有 29 万至 64.6 万名患者死于季节性流行性感冒,每隔 10 至 40 年即会出现暴发流行[1] [2]。近年来,流感合并侵袭性肺曲霉病(Invasive Pulmonary Aspergillosis, IPA)的报道有所增加[3] [4],是重症流感患者死亡的重要原因之一。据报道,重症监护病房(Intensive Care Unit, ICU)中重症甲流患者合并曲霉菌感染的发生率可达 19%至 23%,死亡率在 50%至 60%之间[5]-[7]。侵袭性肺曲霉病是由曲霉属引起的,包括烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉等十多种菌种,传染途径以呼吸道传染为主,多见于具有基础疾病、免疫功能低下的患者[8]。然而,流感病毒感染会减弱呼吸道屏障作用,诱导适应性免疫缺陷,显著增加免疫功能正常患者的 IPA 风险[9]。为进一步探究甲型流感合并 IPA 患者的临床特点、优化诊疗,本研究对河北省人民医院收治的 42 例患者进行临床分析,以提高医务人员对甲型流感合并 IPA 的认识。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

回顾性收集河北省人民医院 2024 年 10 月至 2025 年 2 月收治的符合纳入标准的 42 例甲型流感合并侵袭性肺曲霉病患者的临床基本资料(人口学特征、临床表现、合并症、实验室及影像学检查、治疗药物和时间、临床结局等)。

纳入标准：① 年龄 ≥ 18 岁；② 符合甲型流感及 IPA 诊断标准。

排除标准：不符合诊断标准或临床资料不全的患者。

本研究为回顾性非干预性研究，经河北省人民医院医学伦理委员会批准(审批号：2026-LW-079)，并免除知情同意。

2.2. 诊断标准

2.2.1. 甲型流感诊断标准

临床诊断病例：有流行病学史和流感临床表现(主要表现为发热、头痛、肌痛和全身不适)，且排除其他引起流感样症状的疾病。

确定诊断病例：有流感临床表现，并具有下列一种或以上病原学检查结果阳性：① 流感抗原检测阳性；② 流感病毒核酸检测阳性；③ 流感病毒培养分离阳性；④ 流感病毒 IgG 抗体阳转或恢复期较急性期呈 4 倍及以上升高[10]。

2.2.2. IPA 诊断标准

患者合并 IPA 的诊断参照中华医学会肺真菌病诊断和治疗专家共识[11]及 EORTC/MSG 于 2020 年发表的侵袭性真菌病指南[12]，诊断标准主要包括宿主因素、临床标准、微生物标准及组织病理学。诊断标准分为 3 个类别：① 确诊：符合宿主发病危险因素 ≥ 1 项、具有侵袭性肺真菌病的临床特征并具有肺组织病理学和(或)任何一项微生物学证据，无菌部位标本的镜检或培养等提示真菌感染；② 临床诊断：同时符合宿主发病危险因素 ≥ 1 项、侵袭性肺真菌病的 1 项主要临床特征或 2 项次要临床特征以及 1 项微生物学检查依据；③ 拟诊：同时符合宿主发病危险因素 ≥ 1 项、侵袭性肺真菌病的 1 项主要临床特征或 2 项次要临床特征。

由于多篇文献报道[5][6][13][14]，部分流感合并侵袭性肺曲霉病的患者无典型的宿主因素，因此我们对所有 IPA 患者的临床、影像学 and 真菌学检测综合分析、审查，并达成共识，以确定侵袭性肺曲霉病的诊断。

2.3. 统计分析

所有统计程序均由 IBM SPSS Statistics 27.0 软件进行分析。正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，偏态分布的连续变量以中位数(四分位间距)表示，分类变量以例数和百分比(%)表示。缺失数据(缺失比例 $< 10\%$)则使用多重插补来估计变量值。数字变量组间比较采用 t 检验，分类变量组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般临床资料分析

本研究纳入 42 例甲型流感合并 IPA 患者的临床资料进行分析。表 1 示出了患者的基线和临床特征。平均年龄为 68 岁(67.6 ± 13.9)，年龄区间 33~96 岁，其中男性 32 例(76.2%)，女性 10 例(23.8%)。

Table 1. Baseline characteristics of patients with influenza A complicated by *Aspergillus* infection
表 1. 甲流合并曲霉感染患者的基本特征

基本特征		合计(N = 42)	生存(N = 35)	死亡(N = 7)	P 值
性别	男性	32 (76.2%)	27 (77.1%)	5 (71.4%)	0.746
	女性	10 (23.8%)	8 (22.9%)	2 (28.6%)	
年龄		67.6 ± 13.9	65.5 ± 13.7	77.9 ± 10.5	0.030
曲霉菌类型	烟曲霉	35 (83.3%)	29 (82.9%)	6 (85.7%)	>0.99
	黄曲霉	24 (57.1%)	21 (60%)	3 (42.9%)	0.438 ^a
	黑曲霉	3 (7.1%)	2 (5.7%)	1 (14.3%)	0.430 ^a
合并感染	革兰氏阳性细菌	7 (16.7%)	7 (20%)	0	0.459
	革兰氏阴性细菌	15 (35.7%)	11 (31.4%)	4 (57.1%)	0.225 ^a
	念珠菌属	5 (11.9%)	4 (11.4%)	1 (14.3%)	>0.99 ^a
症状	咳嗽	39 (92.9%)	33 (94.3%)	6 (85.7%)	0.430 ^a
	咳痰	38 (90.5%)	32 (91.5%)	6 (85.7%)	0.532 ^a
	发热	31 (73.8%)	25 (71.4%)	6 (85.7%)	0.754
	呼吸困难	24 (57.1%)	18 (51.4%)	6 (85.7%)	0.208 ^a
	乏力	17 (40.5%)	14 (40%)	3 (42.9%)	>0.99 ^a
	纳差	5 (11.9%)	3 (8.6%)	2 (28.6%)	0.188 ^a
	咯血	4 (9.5%)	4 (11.4%)	0	>0.99 ^a
	呕吐	2 (4.8%)	2 (5.7%)	0	>0.99 ^a
合并症	高血压	15 (35.7%)	13 (37.1%)	2 (28.6%)	>0.99 ^a
	糖尿病	10 (23.8%)	8 (22.9%)	2 (28.6%)	>0.99
	慢性阻塞性肺病	13 (31.0%)	11 (31.4%)	2 (28.6%)	>0.99 ^a
	陈旧性肺结核	3 (7.1%)	1 (2.9%)	2 (28.6%)	0.067 ^a
	冠状动脉性疾病	9 (21.4%)	8 (22.9%)	1 (14.3%)	>0.99
	脑血管病	7 (16.7%)	6 (17.1%)	1 (14.3%)	>0.99
	恶性肿瘤	6 (14.3%)	5 (14.3%)	1 (14.3%)	>0.99
	呼吸衰竭	28 (66.7%)	21 (60%)	7 (100%)	0.075 ^a
	呼吸窘迫综合征	3 (7.1%)	1 (2.9%)	2 (28.6%)	0.067 ^a
	实验室指标	C 反应蛋白 ≥ 50 mg/L	31 (73.8%)	26 (74.3%)	5 (71.4%)
GM 试验阳性		15 (35.7%)	12 (34.3%)	3 (42.9%)	0.686 ^a
白细胞升高		31 (73.8%)	24 (68.6%)	7 (100%)	0.209
贫血		28 (66.7%)	23 (65.7%)	5 (71.4%)	>0.99 ^a
血小板减少		10 (23.8%)	7 (20%)	3 (42.9%)	0.418
低蛋白血症		37 (88.1%)	31 (88.6%)	6 (85.7%)	>0.99 ^a
ALT 升高		15 (35.7%)	13 (37.1%)	2 (28.6%)	>0.99 ^a

续表

	AST 升高	21 (50%)	15 (42.9%)	6 (85.7%)	0.093 ^a
	CK-MB 升高	21 (50%)	17 (48.6%)	4 (57.1%)	>0.99 ^a
	肌钙蛋白升高	10 (23.8%)	7 (20%)	3 (42.9%)	0.418
	Pro-BNP 升高	25 (59.5%)	18 (51.4%)	7 (100%)	0.030 ^a
	肌酐升高	14 (33.3%)	9 (25.7%)	5 (71.4%)	0.031 ^a
影像学表现	斑片状浸润影	36 (85.7%)	31 (88.6%)	5 (71.4%)	0.554
	囊状透亮影或空洞	23 (54.8%)	19 (54.3%)	4 (57.1%)	>0.99 ^a
	结节或肿块	18 (42.9%)	16 (45.7%)	2 (28.6%)	0.679 ^a
	空气新月征	3 (7.1%)	3 (8.6%)	0	>0.99 ^a
	晕征	6 (14.3%)	4 (11.4%)	2 (28.6%)	0.554
	肺气肿	11 (26.2%)	10 (28.6%)	1 (14.3%)	0.754
	肺纤维化	7 (16.7%)	6 (17.1%)	1 (14.3%)	>0.99
	肺实变	5 (11.9%)	3 (8.6%)	2 (28.6%)	0.188 ^a
	胸腔积液	12 (28.6%)	10 (28.6%)	2 (28.6%)	>0.99
	超声检查	射血分数(EF)	61.8 ± 5.7	61.9 ± 6.1	61.4 ± 3.5
下肢深静脉血栓		14 (33.3%)	10 (28.6%)	4 (57.1%)	0.197 ^a
抗真菌药	伏立康唑	37 (88.1%)	31 (88.6%)	6 (85.7%)	>0.99 ^a
	艾沙康唑	11 (26.2%)	10 (28.6%)	1 (14.3%)	0.754
	卡泊芬净	3 (7.1%)	1 (2.9%)	2 (28.6%)	0.067 ^a
抗病毒治疗	37 (88.1%)	30 (85.7%)	7 (100%)	0.569 ^a	
入住 ICU	10 (23.8%)	5 (14.3%)	5 (71.4%)	0.006	
机械通气	10 (23.8%)	4 (11.4%)	6 (85.7%)	<0.001	
升压药物应用	10 (23.8%)	6 (17.1%)	4 (57.1%)	0.075	
住院天数	14.5 (9.75~19.5)	15 (11~19)	14 (3~24)	0.577	
抗真菌药应用天数	10 (5~15)	10 (7~15)	5 (2~12)	0.146	

注: GM 试验阳性: 半乳甘露聚糖抗原检测 >0.5; 白细胞升高: 血白细胞 >10×10⁹/L; 贫血: 血红蛋白 <120 g/L; 血小板减少: 血小板 <10×10⁹/L; 低白蛋白血症: 血白蛋白 <35 g/L; ALT 升高: 血丙氨酸氨基转移酶 >50 U/L; AST 升高: 天门冬氨酸氨基转移酶 >40 U/L; CK-MB 升高: 血肌酸激酶同工酶 MB >24 U/L; 肌钙蛋白升高: 血超敏肌钙蛋白 T >0.1 ng/mL; Pro-BNP 升高: 血氨基末端 B 型利钠肽前体 >300 pg/L; 肌酐升高: 血肌酐 >111 μmol/L; ^a: Fisher 精确概率法检验。

3.2. 病原学检测

42 例 IPA 患者中, 血清 GM 试验阳性 15 例(35.7%); 20 例(47.6%)肺泡灌洗液直接镜检发现菌丝, 且真菌培养阳性; 22 例(52.3%)合格痰标本镜检发现菌丝, 且培养连续≥2 次分离到同种曲霉菌; 14 例(33.3%)肺泡灌洗液行宏基因组测序(mNGS)检出曲霉菌属。检出曲霉菌中, 35 例(83.3%)为烟曲霉菌, 24 例(57.1%)为黄曲霉菌, 3 例(7.1%)为黑曲霉菌, 其中 19 例(45.2%)表现为≥2 种曲霉菌混合感染。此外, 25 例(59.5%)患者合并其他病原体感染, 并存在混合感染情况, 15 例(35.7%)合并革兰氏阴性菌感染, 主要为肺炎克雷伯杆菌(8 例)、鲍曼不动杆菌(6 例)及铜绿假单胞菌(4 例); 7 例(16.7%)合并革兰氏阳性菌感染,

主要为葡萄球菌(6例); 5例(11.9%)合并念珠菌感染; 2例(4.8%)合并肺孢子虫感染。

3.3. 症状和合并症

42例患者中, 最常见的临床症状为: 咳嗽 39例(92.9%)、咳痰 38例(90.5%)、发热 31例(73.8%)、呼吸困难 24例(57.1%)和乏力 17例(40.5%)。其他症状主要包括纳差、咯血、呕吐等。在基础疾病方面, 36例(85.7%)患者至少合并一种基础疾病, 其中高血压 15例(35.7%), 慢性阻塞性肺病 13例(31.0%), 糖尿病 10例(23.8%), 冠心病 9例(21.4%), 陈旧性肺结核 3例(7.1%)。病情进展中, 28例(66.7%)患者并发呼吸衰竭, 3例(7.1%)发展为急性呼吸窘迫综合征。

3.4. 实验室和影像检查

在纳入患者中, 实验室检查显示: C反应蛋白 > 50 mg/L 31例(73.8%), 白细胞升高 31例(73.8%), 贫血 28例(66.7%), 血小板减少 10例(23.8%), 低白蛋白血症 37例(88.1%), 部分患者合并丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白、氨基末端 B 型利钠肽原(Pro-BNP)及肌酐等指标升高。

影像学表现以斑片影最为常见(36例, 85.7%), 其次为空洞(23例, 54.8%)、结节或肿块(18例, 42.9%); 易合并其他改变, 如胸腔积液 12例(28.6%)、肺气肿 11例(26.2%)、肺纤维化 7例(16.7%)、肺实变 5例(11.9%); 而典型的曲霉菌感染征象相对较少, 其中晕征 6例(14.3%), 空气新月征 3例(7.1%)。

3.5. 治疗和疗效评价

42例患者均给予抗真菌治疗, 其中应用伏立康唑治疗 37例(88.1%), 艾沙康唑 11例(26.2%), 卡泊芬净 3例(7.1%), 部分患者接受联合抗真菌治疗, 平均疗程 11天。其中 10例(23.8%)患者入住 ICU, 机械通气 10例(23.8%), 升压治疗 10例(23.8%)。35例(83.3%)患者治疗好转出院, 7例(16.7%)患者病情较重死亡。

4. 讨论

曲霉菌广泛存在于自然界中, 常见于发霉谷物、饲料、土壤以及潮湿空气中, 主要通过空气传播, 属于机会致病菌[8]。其常在具有基础疾病、免疫功能低下的患者中引发机会性感染, 起病隐匿, 缺乏特异性临床表现, 易发展为致死性肺炎, 增加死亡风险[15]。烟曲霉是侵袭性曲霉病中最常见的菌种, 其余还包括黄曲霉、黑曲霉、土曲霉、构巢曲霉等十多种类型。曲霉菌通常由分生孢子经气道吸入肺部, 继而向远端支气管、肺泡间隙及血管内皮侵袭, 引发局部炎症、组织损伤和坏死[16][17]。流感与曲霉菌感染密切相关。流感病毒感染后, 会侵袭纤毛柱状上皮细胞, 破坏纤毛机械清除功能, 暴露基底膜结构, 从而促进真菌的定植和侵袭[18]。此外, 病毒感染可激活炎症细胞, 产生大量炎症介质, 加剧局部炎症反应, 诱导适应性免疫缺陷, 使淋巴细胞减少、巨噬细胞吞噬功能受损, 最终导致曲霉菌体内清除效率下降, 促进疾病进展[9][19]。2018年欧洲曲霉菌病诊断和管理指南明确将流感患者列为曲霉菌感染的高危人群[20]。因此, 对于流感患者, 应重视肺曲霉菌病的发生, 早期诊断和治疗, 以改善患者预后。

本研究共纳入 42例甲型流感合并 IPA 患者, 年龄跨度大(33~96岁), 平均年龄较高(67.6岁), 男性患者明显多于女性(男性 32例, 女性 10例), 可能与职业暴露、性激素的差异以及吸烟史有关。研究表明, 雄激素抑制肺泡巨噬细胞吞噬功能及中性粒细胞趋化, 降低抗真菌能力, 而吸烟可影响黏膜纤毛清除功能, 使男性更易患 IPA [21][22]。侵袭性肺曲霉病的症状常缺乏特异性, 本研究主要表现为咳嗽(92.9%)、咳痰(90.5%)、发热(73.8%)、呼吸困难(57.1%)和乏力(40.5%), 这些临床特点也可表现在其他肺部疾病中, 如重症肺炎、肺结核、慢性阻塞性肺病急性发作以及肺癌中。同时, 超过 59.5% (25例)患者合并其他病

原体感染,包括革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、其他真菌以及肺孢子虫等。结合 IPA 患者影像学表现多样,经典影像学表现如晕轮征和空气新月征相对较少[23][24],混合性的肺部感染肺部影像更易呈现多样化改变。这些均增加了 IPA 早期识别的难度。此外,IPA 患者常伴有基础疾病,如高血压、慢性阻塞性肺病、糖尿病、冠心病、陈旧性肺结核等[25][26],这些基础疾病可能增加患者感染曲霉菌的风险。因此,对于流感阳性,且合并相关基础疾病的患者,应警惕曲霉感染可能。

甲型流感合并 IPA 患者常伴有白细胞升高、C 反应蛋白升高,易合并血液系统及多器官功能损伤。本研究显示贫血患者达 28 例(66.7%),血小板减少 10 例(23.8%),可能与甲型流感病毒感染后机体免疫失调,引起促炎细胞因子和抗炎细胞因子的过度表达,抑制骨髓造血及相关激素合成,以及感染期间白细胞消耗增加有关[16][27]。同时,感染患者易合并低白蛋白血症、肝功能损伤、心肌损伤、肾损伤等情况[24]。低白蛋白血症通常被视为一种重要的生理指标,反映了机体在遭受感染时的营养状况及肝脏合成功能的下降。研究表明,白蛋白水平降低与预后不良存在显著相关性[17]。而心肌损伤则可能是由感染引起的全身性炎症反应或病原体的直接侵袭所致,表现为心肌酶水平升高和心电图异常。本研究中,死亡组患者 proBNP 升高发生率为 100%,显著高于存活组的 51.4% [28]。此外,肝酶、肌酐水平的升高在感染患者中同样普遍[29]。本研究数据显示,在 42 例患者中,7 例死亡(16.7%),这些死亡患者均表现出呼吸衰竭,且急性呼吸窘迫综合征的发生率明显高于生存组[30],贫血、血小板减少、低白蛋白血症及相关脏器损伤的发生率在死亡组患者中均有增加,这些因素共同导致患者死亡。因此,早期识别和干预高风险患者的并发症对于治疗至关重要,可能改善患者的整体预后。

由于患者多合并基础疾病,病情复杂,不良预后的发生率较高(16.7%),ICU 患者病死率明显增加(50%),应及时给予抗甲流病毒及抗真菌治疗,并对重症患者进行标准化的支持治疗,如机械通气、液体复苏和各脏器功能支持等[31]。神经氨酸酶抑制剂(如奥司他韦)及 RNA 聚合酶抑制剂(如玛巴洛沙韦)是甲型流感的基础用药,发病 48 小时内应用可显著降低病毒载量,与死亡率的显著降低和临床结局的改善相关[10][32]。临床上治疗肺曲霉病的药物包括多烯类、三唑类和棘白菌素类药物,其中伏立康唑被认为是治疗曲霉菌感染的一线药物,需通过血药浓度监测优化剂量,肝功能异常者可替换为艾沙康唑,重症或播散性感染建议联合棘白菌素类(如卡泊芬净),以增强真菌细胞壁破坏作用[33][34]。合并其他病原菌感染,则应依据药敏试验及耐药性监测结果,联合应用广谱抗生素,以协同控制混合感染,改善患者预后。

本次研究具有一定局限性。首先,本次研究选取了 42 例甲流合并 IPA 患者作为研究对象,样本量较小,结论有待大样本研究进一步验证;其次,本研究为回顾性分析,患者来源于多个不同病区,诊疗方案存在差异,混杂因素难以有效校正。

5. 结论

综上所述,甲型流感病毒感染合并侵袭性肺真菌病具有较高的发病率和病死率,患者以男性多见,多合并高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等基础疾病,其临床表现及 CT 征象常缺乏特异性,易引起贫血、血小板减少及多器官功能损伤,预后较差。因此,在临床工作中,对于流感患者规范抗病毒治疗效果不佳时,应警惕肺曲霉病的发生,早期诊断,启动抗真菌治疗,以提高患者生存率,改善患者预后。

参考文献

- [1] Iuliano, A.D., Roguski, K.M., Chang, H.H., Muscatello, D.J., Palekar, R., Tempia, S., *et al.* (2018) Estimates of Global Seasonal Influenza-Associated Respiratory Mortality: A Modelling Study. *The Lancet*, **391**, 1285-1300. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33293-2)
- [2] Irish Critical Care Trials Group (2008) Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in Ireland: A Prospective Audit of Epidemiology and Management. *Critical Care*, **12**, R30. <https://doi.org/10.1186/cc6808>

- [3] Lat, A., Bhadelia, N., Miko, B., Furuya, E.Y. and Thompson, G.R. (2010) Invasive Aspergillosis after Pandemic (H1N1) 2009. *Emerging Infectious Diseases*, **16**, 971-973. <https://doi.org/10.3201/eid1606.100165>
- [4] Vehreschild, J.J., Bröckelmann, P.J., Bangard, C., Verheyen, J., Vehreschild, M.J.G.T., Michels, G., et al. (2012) Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Infection Coinciding with Invasive Pulmonary Aspergillosis in Neutropenic Patients. *Epidemiology and Infection*, **140**, 1848-1852. <https://doi.org/10.1017/s0950268811002603>
- [5] Schauwvlieghe, A.F.A.D., Rijnders, B.J.A., Philips, N., et al. (2018) Invasive Aspergillosis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Severe Influenza: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, **6**, 782-792.
- [6] van de Veerndonk, F.L., Kolwijck, E., Lestrade, P.P.A., Hodiament, C.J., Rijnders, B.J.A., van Paassen, J., et al. (2017) Influenza-Associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **196**, 524-527. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2540le>
- [7] Lee, W., Chang, C., Ho, M., Lin, C., Leu, S., Lin, C., et al. (2024) Invasive Pulmonary Aspergillosis among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia and Influenza in ICUS: A Retrospective Cohort Study. *Pneumonia*, **16**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s41479-024-00129-9>
- [8] 徐媛, 陈敏, 廖万清. 中国侵袭性曲霉菌病流行病学现状[J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13(1): 57-60.
- [9] Bermejo-Martin, J.F., Martin-Loeches, I., Rello, J., Antón, A., Almansa, R., Xu, L., et al. (2010) Host Adaptive Immunity Deficiency in Severe Pandemic Influenza. *Critical Care*, **14**, R167. <https://doi.org/10.1186/cc9259>
- [10] 流行性感冒诊疗方案(2025年版)[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(2): 290-294.
- [11] 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-834.
- [12] Donnelly, J.P., Chen, S.C., Kauffman, C.A., Steinbach, W.J., Baddley, J.W., Verweij, P.E., 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
- [13] Wauters, J., Baar, I., Meersseman, P., Meersseman, W., Dams, K., De Paep, R., et al. (2012) Invasive Pulmonary Aspergillosis Is a Frequent Complication of Critically Ill H1N1 Patients: A Retrospective Study. *Intensive Care Medicine*, **38**, 1761-1768. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2673-2>
- [14] Schroeder, M., Giese, M., Wijaya, C., Winterland, S., Nuechtern, A., Grensemann, J., et al. (2022) Comparison of Four Diagnostic Criteria for Invasive Pulmonary Aspergillosis—A Diagnostic Accuracy Study in Critically Ill Patients. *Mycoses*, **65**, 824-833. <https://doi.org/10.1111/myc.13478>
- [15] Lamoth, F. and Calandra, T. (2022) Pulmonary Aspergillosis: Diagnosis and Treatment. *European Respiratory Review*, **31**, Article 220114. <https://doi.org/10.1183/16000617.0114-2022>
- [16] 荣令, 周新. 侵袭性肺曲霉病发病机制研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2008, 7(2): 152-155, 151.
- [17] Lee, C.K., Oliveira, L.V.N., Akalin, A., Specht, C.A., Lourenco, D., Gomez, C.L., et al. (2023) Dysregulated Pulmonary Inflammatory Responses Exacerbate the Outcome of Secondary Aspergillosis Following Influenza. *mBio*, **14**, e0163323. <https://doi.org/10.1128/mbio.01633-23>
- [18] Julkunen, I., Melén, K., Nyqvist, M., Pirhonen, J., Sareneva, T. and Matikainen, S. (2000) Inflammatory Responses in Influenza a Virus Infection. *Vaccine*, **19**, S32-S37. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00275-9](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00275-9)
- [19] König, S., Schroeder, J., Nietzsche, S., Heinekamp, T., Brakhage, A.A., Zell, R., et al. (2024) The Influenza a Virus Promotes Fungal Growth of *Aspergillus fumigatus* via Direct Interaction *in Vitro*. *Microbes and Infection*, **26**, Article 105264. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2023.105264>
- [20] Ullmann, A.J., Aguado, J.M., Arikan-Akdagli, S., et al. (2018) Diagnosis and Management of *Aspergillus* Diseases: Executive Summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **24**, e1-e38.
- [21] Bouman, A., Heineman, M.J. and Faas, M.M. (2005) Sex Hormones and the Immune Response in Humans. *Human Reproduction Update*, **11**, 411-423. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi008>
- [22] Pourbaix, A., Lafont Rapnouil, B., Guéry, R., Lanternier, F., Lortholary, O. and Cohen, J.F. (2020) Smoking as a Risk Factor of Invasive Fungal Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, **71**, 1106-1119. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa001>
- [23] 谢晓辉. 重症流感合并侵袭性肺曲霉病 20 例临床分析[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2023.
- [24] 李远辉. 甲型流感病毒感染合并侵袭性肺真菌病的相关因素分析及回归预测模型建立[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [25] Shi, C., Shan, Q., Xia, J., Wang, L., Wang, L., Qiu, L., et al. (2022) Incidence, Risk Factors and Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Influenza: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mycoses*, **65**, 152-163.

- <https://doi.org/10.1111/myc.13410>
- [26] Zou, Q., Zheng, S., Wang, X., Liu, S., Bao, J., Yu, F., *et al.* (2020) Influenza A-Associated Severe Pneumonia in Hospitalized Patients: Risk Factors and NAI Treatments. *International Journal of Infectious Diseases*, **92**, 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.017>
- [27] 惠静, 杨进. 甲型 H1N1 流感病毒流行病学特点及并发肺部疾病的危险因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2025, 53(2): 177-180.
- [28] Coste, A., Frérou, A., Raute, A., Couturaud, F., Morin, J., Egreteau, P., *et al.* (2021) The Extent of Aspergillosis in Critically Ill Patients with Severe Influenza Pneumonia: A Multicenter Cohort Study. *Critical Care Medicine*, **49**, 934-942. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004861>
- [29] Vanderbeke, L., Jacobs, C., Feys, S., Reséndiz-Sharpe, A., Debaveye, Y., Hermans, G., *et al.* (2023) A Pathology-Based Case Series of Influenza- and COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: The Proof Is in the Tissue. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **208**, 301-311. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1570oc>
- [30] Salazar, F., Bignell, E., Brown, G.D., Cook, P.C. and Warris, A. (2022) Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clinical Microbiology Reviews*, **35**, e00094-21. <https://doi.org/10.1128/cmr.00094-21>
- [31] Chong, W.H., Saha, B.K. and Tan, C.K. (2022) Clinical Characteristics and Outcomes of Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis among Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Hospital Infection*, **120**, 98-109. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.11.016>
- [32] 林若清, 林广裕. 奥司他韦治疗重症甲型流感的相关进展[J]. 岭南急诊医学杂志, 2023, 28(6): 657-659.
- [33] Maertens, J.A., Raad, I.I., Marr, K.A., Patterson, T.F., Kontoyiannis, D.P., Cornely, O.A., *et al.* (2016) 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. *The Lancet*, **387**, 760-769. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01159-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01159-9)
- [34] 刘继红, 陈黛诗, 李展, 等. 流感病毒及新型冠状病毒相关侵袭性肺曲霉病的诊治进展[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(10): 1151-1156.