

侵袭性肺真菌病诊断路径专家共识 (2024 版)

世界华人医学真菌专业委员会

通信作者:廖万清,上海长征医院真菌病研究所 上海长征医院皮肤科 上海市医学真菌分子生物学重点实验室 教育部医药基础研究创新中心,上海 200003, Email: liaowanqing@sohu.com; 黄晓军,北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044, Email: xjhrm@medmail.com.cn

【摘要】 侵袭性肺真菌病(IPFD)发病率高,易漏诊和误诊,救治难度大。IPFD的早期诊断对及时抗真菌治疗及患者预后至关重要。虽有诸多指南明确IPFD诊断方法与标准,但尚无共识性文件涉及该病诊断思路,及各类检验方法如何组合或先后应用等问题。世界华人医学真菌专业委员会联合感染、呼吸、皮肤、血液、重症、检验及卫生经济学等领域专家,基于国内外指南、临床研究、专家经验与国内医疗现状,提出IPFD标准化诊断路径。该路径全面整合现有诊断策略,依发病率差异先后排查各类IPFD,兼顾医疗成本选择检验方法,详述各类IPFD的真菌学检查策略。随着医保改革、新技术涌现、人群经济水平提升,IPFD诊断路径未来还需持续动态优化。

【关键词】 侵袭性肺真菌病; 诊断; 临床路径

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2504803);国家自然科学基金(82202543)

Expert consensus on the diagnostic pathway for invasive pulmonary fungal disease (2024)

World Society of Chinese Medical Mycology

Corresponding author: Liao Wanqing, Institute of Medical Mycology, Shanghai Changzheng Hospital, Department of Dermatology, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai Key Laboratory of Molecular Medical Mycology, the Center for Basic Research and Innovation of Medicine and Pharmacy, Ministry of Education, Shanghai 200003, China, Email: liaowanqing@sohu.com; Huang Xiaojun, Department of Hematology, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email: xjhrm@medmail.com.cn

【Abstract】 Invasive Pulmonary Fungal Disease (IPFD) presents a significant clinical challenge due to its high incidence and the difficulties in diagnosis. The early and precise detection of IPFD is of utmost importance as it directly impacts the effectiveness of antifungal therapies and subsequent patient outcomes. While existing guidelines have established diagnostic methods and criteria for IPFD, there remains a lack of consensus regarding the overall diagnostic approach, specifically in terms of the optimal combination and sequencing of various testing tools. In response, the World Society of Chinese Medical Mycology, in collaboration with experts from fields such as infectious diseases, respiratory medicine, dermatology, hematology, critical care, laboratory medicine, and health economics, has developed a standardized diagnostic pathway for IPFD. This pathway is founded on a comprehensive synthesis of current guidelines, taking into account the prevalence of different IPFD subtypes to prioritize investigations. It also factors in the economic aspects of medical care to select the most appropriate testing methods and provides detailed

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240911-00506

收稿日期 2024-09-11 本文编辑 干岭

引用本文:世界华人医学真菌专业委员会.侵袭性肺真菌病诊断路径专家共识(2024版)[J].中华检验医学杂志, 2025, 48(4): 459-468. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240911-00506.



mycological examination protocols for different types of IPFD with possible diagnosis. Looking ahead, with the ongoing evolution of healthcare systems, including medical insurance reforms, the advent of novel technologies, and the overall improvement in the economic well-being of the population, the IPFD diagnostic pathway will require continuous and dynamic refinement to ensure its relevance and effectiveness in clinical practice.

【Key words】 Invasive pulmonary fungal disease; Diagnosis; Clinical pathway

Fund program: National Key R&D Program of China (2022YFC2504803); National Natural Science Foundation of China (82202543)

真菌感染已成为全球公共卫生的重要挑战。2022 年,世界卫生组织首次发布了真菌重点病原体清单,旨在鼓励全球范围内的医疗政策制定者和研究人员共同关注并推动对真菌感染及耐药的研究及干预^[1]。近年来,由于广谱抗菌药物、糖皮质激素和化疗药物的广泛使用,侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)诊断方法持续改进,及人口结构改变等原因,IFD 新发病例和死亡人数不断上升^[1-2]。在 IFD 中,侵袭性肺真菌病(invasive pulmonary fungal disease, IPFD)占比最高。IPFD 患者通常病情较重,临床表现不典型,易误诊和漏诊,导致救治率低、医疗负担重、住院时间长。针对 IPFD 的诊断难题,中华医学会检验医学分会、中国医师协会呼吸医师分会、中国医药教育协会真菌病专业委员会等国内学术团队,以及欧洲医学真菌学联盟、国际人类和动物真菌学学会、欧洲临床微生物和感染病学会等国际组织相继发布了一定数量的指南和共识,明确了各类 IPFD 的诊断方法和标准^[3-16],并已作为国内临床实践重要的参考。然而,上述诊断指南尚未解答如下三方面问题,即疾病诊断思路、具体检验方法和检查策略、最佳治疗时机和治疗方案。

为应对上述难题与挑战,世界华人医学真菌病专业委员会联合感染、呼吸、皮肤、血液、重症、检验及卫生经济学等领域的专家,针对 IPFD 诊治的复杂临床场景及政策因素,提出了一项明确、科学、经济的诊断路径。该诊断路径可与国内外诊治指南有机结合,更高效地管理临床流程和医疗资源,降低 IPFD 误诊率,缩短诊断时间,节省医疗开支。

一、共识制定方法

本共识围绕 IPFD 的诊断路径构建、检验方法优化组合等核心问题,结合国内外最新循证医学证据及临床实践,通过多学科专家工作组多轮专题研讨与修订,最终形成覆盖诊断流程、技术应用及治疗决策的标准化诊疗路径与推荐意见。本共识严格遵循国际实践指南报告规范(RIGHT 清单)的要

求,在制定过程中系统涵盖其关键要素,确保方法学透明性与科学严谨性。

(一)目标人群与使用者

本共识的目标人群为疑似或确诊 IPFD 患者,尤其适用于免疫功能受损[如血液系统疾病、实体器官移植、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染]、长期使用免疫抑制剂、重症监护病房患者等高危人群。共识主要面向感染科、呼吸科、血液科、重症医学科、检验科、放射科及药剂科等临床医务人员,为其提供标准化诊断路径指导及治疗决策参考。

(二)循证医学证据的检索

本共识专家组全面检索了国内外多个权威医学数据库,包括但不限于 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库等。采用与 IPFD 相关的多种关键词进行组合检索,如“侵袭性肺真菌病”“invasive pulmonary fungal disease”“侵袭性肺曲霉病”“invasive pulmonary aspergillosis”“肺隐球菌病”“pulmonary cryptococcosis”“肺孢子菌肺炎”“Pneumocystis pneumonia”“肺毛霉病”“pulmonary mucormycosis”“地方性真菌病”“endemic mycosis”“念珠菌肺炎”“Candida pneumonia”“诊断路径”“diagnostic pathway”“诊断方法”“diagnostic method”等。检索时间范围设定为从建库至 2024 年 9 月,重点纳入近 5 年发表的高质量文献。

文献纳入标准:与 IPFD 诊断、治疗相关的临床研究、指南、专家共识、系统评价和 Meta 分析等;研究对象为人类;研究语言为中文或英文。排除标准:重复发表的文献;质量较低、证据等级不高的研究;研究内容与 IPFD 诊断路径无关的文献。

(三)达成专家共识的方法

由世界华人医学真菌病专业委员会负责召集组建多学科专家工作组。该专家工作组具有广泛的学科代表性和丰富的临床经验,能从多角度对 IPFD 的诊断路径进行深入探讨和决策。经过专家

推荐和协商,选定了具有深厚专业知识和丰富写作经验的专家作为执笔人,同时确定了关键成员,负责共识初稿的起草和资料收集整理工作。

专家组采用“面对面讨论”的方式形成共识性意见:累计召开 1 次启动会、2 次修订会及 1 次定稿会,针对争议点(如宏基因组二代测序的优先级、念珠菌肺炎诊断标准)进行多学科辩论,最终以≥75% 专家达成一致意见作为通过标准。本共识计划每 3~4 年更新 1 次。

二、定义和疾病类型

IPFD 是一种由真菌直接侵入肺组织或支气管所引起的急性或慢性组织病理损伤性疾病。其主要病原体包括烟曲霉、新生隐球菌和耶氏肺孢子菌等^[7, 17]。病原真菌主要通过呼吸道进入人体,破坏肺组织的天然防御机制,并与肺部细胞相互作用,诱发炎症反应和组织损伤,该过程可导致呼吸功能

障碍和相关症状,如持续发热、呼吸急促和咳嗽。当病原体侵入肺组织后,可发生进一步的组织损害和炎症^[12, 17]。如病情加重,病原真菌还可通过血液或淋巴系统扩散至其他部位,从而引发系统性 IPFD。IPFD 疾病类型见表 1。

三、高危因素

识别不同 IPFD 的高危人群有助于评估疾病风险,并为临床诊断提供重要线索(表 2)。

四、临床特征及影像学表现

(一) 侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA)

IPA 患者常见临床表现包括发热、胸痛、呼吸急促、咳嗽和/或咯血。CT 尤其是高分辨率薄层 CT 可在感染早期发现病灶,在 IPA 的随访过程中,可监测病灶变化并识别血管侵袭、支气管压迫等并发症。同一患者可能同时出现以上不同的影像学表

表 1 IPFD 类型及对应病原体

疾病类型	病原体类型
常见 IPFD	
侵袭性肺曲霉病	主要是烟曲霉,其次是黄曲霉、黑曲霉和土曲霉等
肺隐球菌病	新生隐球菌复合群为主,格特隐球菌复合群较少见
肺孢子菌肺炎	耶氏肺孢子菌
少见的 IPFD	
肺毛霉病	以根霉属、毛霉属和横梗霉属为主,由根毛霉属、小克银汉霉属、鳞质霉属和瓶霉属引起的较少见 ^[6]
地方性真菌病	芽生菌属,粗球孢子菌属,新埃蒙斯菌属,组织胞浆菌属,副球孢子菌属,孢子丝菌属和马尔尼菲篮状菌 ^[11]
念珠菌肺炎	白念珠菌,近平滑念珠菌,光滑念珠菌,热带念珠菌,克柔念珠菌,耳念珠菌等
其他少见真菌病	镰刀菌属,多育节荚孢霉,尖端赛多孢子菌,帚霉属,青霉属,伊蒙菌属,除外马尔尼菲篮状菌的篮状菌属物种和拟青霉属等 ^[8]

注:IPFD 为侵袭性肺真菌病,近年来某些重要的医学真菌分类学地位发生了改变,如隐球菌被分为 *Cryptococcus bacillisporus*、*Cryptococcus deuterogattii* 等 7 种^[18],克柔念珠菌被划分为毕赤酵母的一种。为避免此类命名改变给临床交流造成困扰,本文仍沿用临床广泛使用的菌种名称

表 2 侵袭性肺真菌病高危人群

类型	高危人群
侵袭性肺曲霉病	血液系统恶性肿瘤或再生障碍性贫血,造血干细胞移植受者;肺移植受者;严重新型冠状病毒或重症流感;慢性肉芽肿性疾病;使用大剂量糖皮质激素者,长期使用免疫抑制剂,结构性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病、既往肺结核、支气管扩张、结节病 ^[9, 19-20]
肺隐球菌病	HIV;肺结核,肝病,糖尿病,肾病,恶性肿瘤;接受激素或免疫抑制剂治疗者;接触土壤或鸟类粪便者 ^[10] ;健康个体也常罹患本病
肺孢子菌肺炎	HIV,器官移植接受者,白血病和淋巴瘤,自身免疫疾病;使用大剂量糖皮质激素者,长期使用免疫抑制剂者,肿瘤患者 ^[21-22]
肺毛霉病	糖尿病,血液恶性肿瘤,实体器官或造血干细胞移植受者 ^[6, 23-24]
地方性真菌病	地方性真菌病流行区的旅行史或居民(如马尔尼菲篮状菌多见于两广地区 ^[25] ,组织胞浆菌多见于长江流域 ^[26]),HIV 患者及其他免疫功能受损人群
念珠菌肺炎	重症监护病房患者中心静脉导管置管患者,全胃肠外营养者,急性肾损伤,脓毒性休克史,使用氨基糖苷类抗生素
其他少见真菌病	血液系统恶性肿瘤,重症监护病房患者,长期使用抗真菌药物者,中心静脉导管置管患者,具有特定遗传易感性的人群 ^[8, 27-28]

注:HIV 为人类免疫缺陷病毒;“格特隐球菌复合群”主要分布于热带和亚热带地区,这一群体的隐球菌倾向于感染免疫功能正常的人群。相比之下,新生隐球菌复合群与鸽子粪便有较强关联,在全球大部分国家和地区主要感染免疫功能受损的人群,例如 HIV/艾滋病患者或接受免疫抑制治疗的患者,但在中国更多的报道来源于非 HIV/艾滋病患者

现,IPA 的影像学特征因宿主的免疫缺陷类型、程度及感染类型的不同而不同。IPA 患者常合并肺部细菌或病毒感染,或非感染性肺部疾病,导致影像学表现非典型且复杂,因此需结合患者病情综合分析^[3, 29-30]。值得注意的是,罹患 IPA 的粒细胞缺乏患者和非粒缺患者,二者的临床表现存在较大差异(表 3)。

(二)肺隐球菌病

肺隐球菌病的临床表现从无症状感染到重症肺炎各不相同,与患者免疫状态、病原体载量和菌株毒力密切相关。其中,免疫正常与免疫缺陷人群在罹患肺隐球菌病时,其临床表现、影像学特征存在较大差异(表 4)。此外,部分 HIV 阳性患者罹患肺隐球菌病影像学可表现为弥漫的肺间质浸润,与耶氏肺孢子的影像学表现相似,需与之鉴别^[33]。

(三)肺孢子菌肺炎

HIV 阳性与 HIV 阴性肺孢子菌肺炎患者的临

床表现存在差异(表 5)^[34]。同时,针对 HIV 阳性肺孢子菌肺炎患者的影像学诊断标准,可参考《获得性免疫缺陷综合征相关耶氏肺孢子菌肺炎影像学诊断专家共识》^[14]。

(四)念珠菌肺炎

念珠菌通过原发性或继发性两种途径引起肺部感染。当患者全身免疫功能下降、局部防御机制受损及医疗操作等情况下,定植于口咽和上呼吸道的念珠菌进入下呼吸道,可引起原发性念珠菌肺炎;而由念珠菌血流感染播散引起的继发性念珠菌肺炎在临床上更为常见。

肺部标本真菌学证据无法直接诊断念珠菌肺炎。如痰培养检出少量念珠菌,则难以区分是感染还是定植状态,故不具有明确的临床意义;如念珠菌在痰培养中处于优势地位,则提示肺部可能存在念珠菌异常增殖趋势,建议检验医师报菌名以提醒临床关注。

表 3 不同免疫状态侵袭性肺曲霉病临床特征

项目	粒细胞缺乏患者	非粒细胞缺乏患者
发病率	高	相对较低
临床表现	以发热为主要表现 ^[31] 。可能伴有胸膜炎性胸痛和咯血	临床表现多样,包括咳嗽、咳痰、发热、咯血和呼吸急促等,其中发热在非粒细胞缺乏患者中较为少见
进展速度	进展迅速(数小时内可能演变为血管侵袭性) ^[20]	曲霉通常在数天内通过呼吸道侵袭性生长,直至进展为血管侵袭性病变 ^[20]
CT表现	检验手段价值有限,故胸部 CT 对早期诊断更为重要 ^[31] 。疾病初期常见晕征;抗真菌治疗第 1 周或中性粒细胞数量增加者,结节病灶可增大形成空气新月征或空洞 ^[30]	网状结节浸润和多发梗死样实变较常见,但特异性较低 ^[32] 。肝移植受者常见直径 10~30 mm 的肺部结节;肺移植受者则常见较大孤立结节,不伴有晕征,气道侵袭时可见支气管壁增厚和树芽征

注:^a在严重免疫抑制阶段,例如中性粒细胞减少时,患者的免疫系统响应不足,临床特征和影像学表现可能不典型。然而,在免疫恢复或重建阶段,免疫反应逐渐增强,原有病灶可能会增大,但这种改变并非代表治疗失败。因此,评估疗效时,需考虑该情况的可能性

表 4 不同免疫状态人群患肺隐球菌病的临床特征对比

项目	免疫功能正常	免疫缺陷
隐球菌病类型	肺隐球菌病更常见	以肺外隐球菌病为主
临床表现	症状轻微,胸膜刺激征较少见,易漏诊	症状可能包括发热、头痛、呼吸急促,胸膜刺激征较常见
CT表现	感染灶通常为单发,结节或肿块偏小	感染灶多为弥漫性
胸腔积液	较少见	较常见
隐球菌荚膜多糖抗原检测	阳性率较高	阳性率近 100%

表 5 HIV 阳性与阴性患者患肺孢子菌肺炎的临床特征比较

项目	HIV 阳性患者	HIV 阴性患者
进展速度	慢	快
临床表现	呼吸急促、发热、干咳	呼吸急促、发热、干咳,有时表现不典型 ^[35] ,可能迅速进展为呼吸衰竭 ^[36] ,常在重症监护室接受治疗
诊断时间	通常更早诊断	诊断可能延迟,症状出现前很难确定病情 ^[37]
CT表现	常见弥漫性间质改变和肺泡浸润	表现更多样,可能包括肺实质浸润和结节 ^[22, 37]
病理学特征	较常见间质性肺炎,伴有较少的炎症细胞浸润	较为严重的炎症反应,可能伴有较多的炎症细胞浸润 ^[22]
死亡率	90 d 内全因死亡率较低	90 d 内全因死亡率较高 ^[38]

注:HIV 为人类免疫缺陷病毒



确诊念珠菌肺炎主要依据组织病理学证据,包括肺部标本组织病理学检查可见处于致病状态的念珠菌(如见到大量的假菌丝、出芽的菌体和/或孢子),且肺部标本组织病理学发现炎症的证据(如肉芽肿样改变、肺泡腔炎细胞浸润、脓肿形成、血管周围炎症等)^[39-40]。由于肺炎患者临床活检率低,通常难以获得念珠菌肺炎的确诊依据。目前一部分文献报道的念珠菌肺炎发病率,常基于痰液和/或支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的培养结果,而非组织病理学证据,可能导致临床念珠菌肺炎的发病率被高估^[41]。

(五)肺毛霉菌病

肺毛霉菌病的临床表现通常缺乏特异性,常见症状包括发热、咳嗽、胸痛及呼吸急促。毛霉可侵入血管,从而导致组织坏死、空洞形成和/或咯血。在影像学表现方面,肺毛霉菌病常呈现出多发结节、胸腔积液和反晕征,其中反晕征在疾病早期较为常见,特别是在白血病患者中。肺毛霉菌病与IPA的临床特征和影像学表现较为相似,应注意鉴别^[42-43]。

(六)地方性真菌感染

1. 马尔尼菲篮状菌肺炎:我国广西、广东、香港等地是马尔尼菲篮状菌感染的高发地区。近年来,随着人员流动的增加,其他地区如福建、云南、海南等也有病例报道。马尔尼菲篮状菌肺炎患者常表现为咳嗽、咳痰、咯血、胸痛,听诊可发现呼吸音减弱、呼吸音粗、湿啰音及胸膜摩擦音。该病在影像学上表现多变,包括肺部厚壁或薄壁空洞、斑片状实变影、磨玻璃样改变、网状结节状浸润,及肺门和纵隔淋巴结肿大等。

HIV 阳性患者继发马尔尼菲篮状菌肺炎,以急性或亚急性起病,常伴发热、体重减轻、肝脾肿大、淋巴结肿大以及呼吸和胃肠道异常等。40%~70%的马尔尼菲篮状菌患者常在疾病后期出现面部、躯干和四肢坏死性丘疹,为具有诊断价值的特异性表现。HIV 阴性患者发生马尔尼菲篮状菌肺炎常不伴有基础疾病,临床表现不典型,易被误诊为肺结核、细菌性肺炎、恶性肿瘤等^[44]。

2. 肺组织胞浆菌病:我国组织胞浆菌病主要流行于长江流域及以南地区,如湖南、湖北、江西、广东、广西、云南、贵州、四川等省份。肺组织胞浆菌病一般在大量吸入组织胞浆菌孢子后1~3周出现症状。急性感染者表现为高热、寒颤、头痛、干咳和非胸膜炎性胸痛,多数症状在10 d内消失。部分女性患者可出现关节痛、结节性红斑或多形性红斑等

风湿病表现。亚急性患者则表现为持续1个月以上的轻度呼吸道症状和全身表现。肺部影像学表现为斑片状弥漫性肺炎和肺门淋巴结肿大,播散性感染患者可表现为粟粒样分布。

3. 副球孢子菌病:副球孢子菌病主要流行于拉丁美洲地区,尤其是巴西,其次是阿根廷、秘鲁、委内瑞拉、哥伦比亚、厄瓜多尔等国。我国非副球孢子菌病流行区,但近年来病例呈增多趋势。多数患者呈隐匿性感染,仅约2%感染者可有临床表现。儿童、青少年常以急性或亚急性起病,病程为数月至数月,表现为发热、体重减轻、肝脾肿大和淋巴结肿大。成年人常慢性起病,表现为咳嗽、呼吸困难、咯血、体重减轻和发热。

(七)少见、新发肺部真菌感染的临床特点

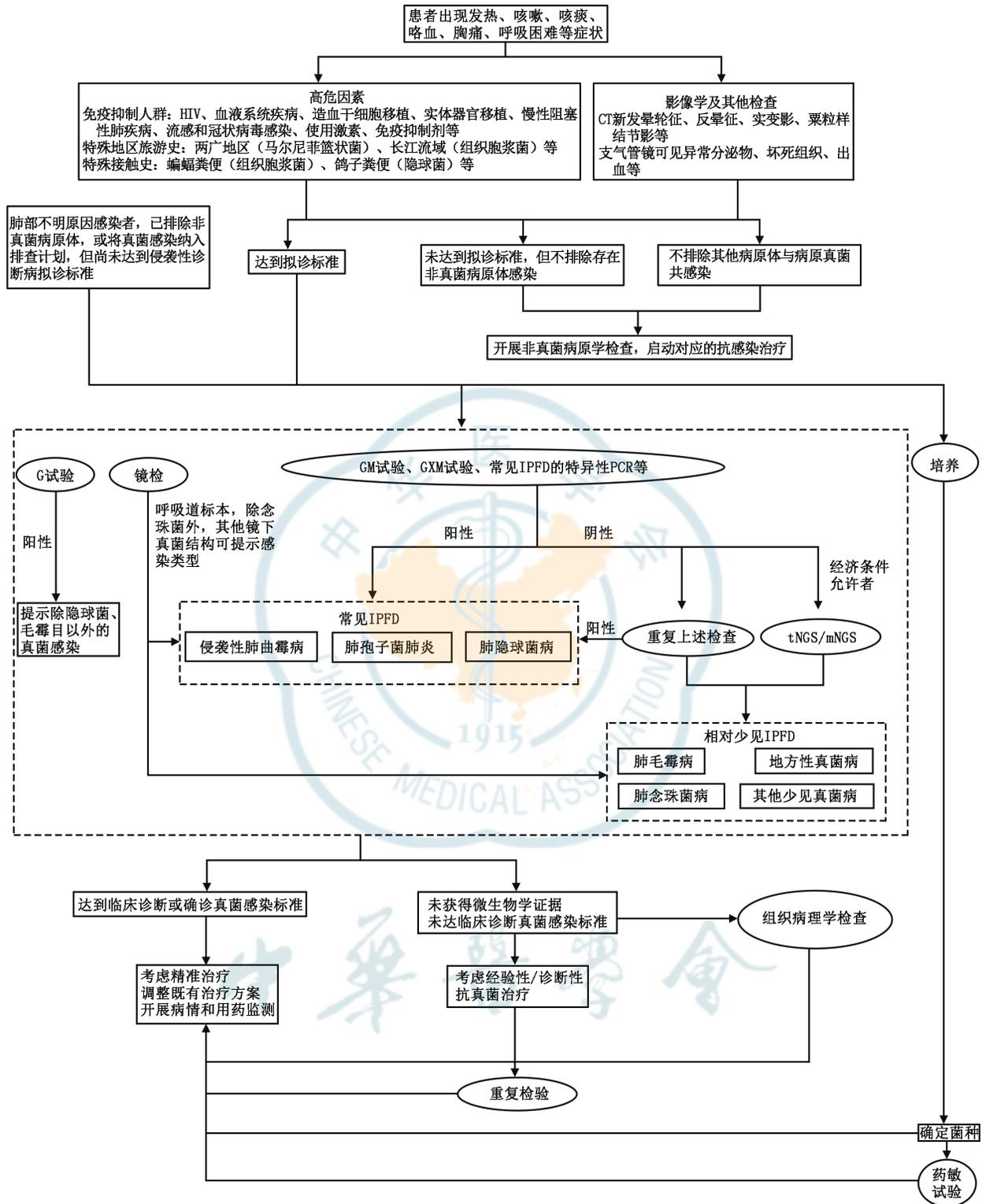
少见、新发肺部真菌感染涉及的病原体众多,但总体例数较少,缺乏临床总结数据。肺多育节荚孢霉、肺镰刀菌、肺拟青霉、木霉属等病原体相对常见,主要感染免疫抑制人群,多与IPA的表现类似。

五、诊断路径

为建立IPFD的标准化诊断流程和方法,提高诊断效率和准确性,专家组基于现有国内外指南^[3-16],综合最新临床研究证据、专家经验和我国当前医疗实践的现状,制定了IPFD标准化诊断路径(图1)。

本路径整合了现有的临床指南/共识中与IPFD有关的诊断策略,涉及的诊断方法在《侵袭性真菌病实验室诊断方法临床应用专家共识》《侵袭性真菌病真菌学检查指南》等指南/共识中已作推荐,且明确了各类方法标本送检要求、结果解读及临床意义^[13, 16]。本路径的制定充分考虑了IPFD发病率高低差异,在临床线索未指向特定IPFD的情况下,推荐优先诊断或排除高发IPFD(隐球菌肺炎、肺孢子菌肺炎、侵袭性肺曲霉病),再考虑其他发病率较低的疾病,以避免浪费医疗成本。在具体检验方法的选择上,国内外指南推荐但尚未在我国临床开展的检验项目,本共识不做推荐;收费较高且有替代诊断方案的,不做优先推荐。

具体来说,对于出现疑似真菌感染症状和体征的患者,应重点询问特定接触史(鸽粪、蝙蝠粪等)和旅游史,并评估免疫状态和潜在的基础疾病(如血液病、癌症、HIV/AIDS等)。影像学检查是诊断IPFD的重要临床依据,通常首选高分辨率CT,可显示肺部的结节病灶、实变、空洞,及“晕征”“新月征”



注: HIV 为人类免疫缺陷病毒, IPFD 为侵袭性肺真菌病, G 试验为 1-3-β-D-葡聚糖试验, GM 试验为半乳甘露聚糖抗原试验, GXM 试验为隐球菌荚膜多糖抗原试验, mNGS 为宏基因组测序技术, tNGS 为靶向宏基因组测序技术

图 1 侵袭性肺真菌病诊断路径图

等特定的征象,帮助区分不同类型的肺部真菌感染。如需鉴别诊断及进一步明确血管是否受累,建议做 CT 增强检查。评估以上宿主因素和临床表现,对符合欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌

感染协作组(EORTC/MSG)所制定的 2019 年版真菌病拟诊标准^[45]的患者,推荐尽快在抗真菌治疗前采集血清、BALF、痰液等标本,按照本共识推荐路径开展真菌学检查。对于未达到 IPFD 拟诊标准且计

划将真菌病原体纳入肺部不明原因感染排查计划者,也推荐按此路径开展检查。

建议依据临床线索,选择即刻开展如下检验:镜检(痰液、支气管肺泡灌洗液等)、培养(痰液、支气管肺泡灌洗液等)、1-3-β-D-葡聚糖试验(1-3-β-D-glucan test, G 试验)(血清)、半乳甘露聚糖抗原(galactomannan antigen, GM)试验(血清、肺泡灌洗液)、隐球菌荚膜多糖抗原(cryptococcal capsular polysaccharide antigen, GXM)试验(血清、脑脊液)、常见 IPFD 的特异性 PCR(痰液、支气管肺泡灌洗液等)。除培养外,上述检查最快可在当日或次日报告结果。如为阴性结果,可进行重复检查以提高检出率,如经济条件允许可考虑开展宏基因组测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)或靶向宏基因组测序(targeted metagenomic next-generation sequencing, tNGS)以排查潜在少见病原体。若患者达到“临床诊断”或“确诊”真菌感染标准,即可开展精准抗真菌治疗。对于未获得充足微生物学证据(即未达到“临床诊断”真菌感染标准)的患者,可考虑开展经验性或诊断性治疗,持续关注病情进展并等待培养鉴定及药敏结果,身体条件允许者可考虑组织病理学检查,并根据上述结果调整治疗方案。

对于拟诊特定 IPFD 的患者,建议按如下策略开展真菌学检查。

1. 拟诊侵袭性肺曲霉病者:优先进行镜检、培养、GM 试验和曲霉 PCR 等快速检测方法;等待培养物鉴定结果(如鉴定为土曲霉,应关注其唑类耐药性并调整抗真菌方案),有条件的单位推荐开展曲霉药敏试验;患者条件允许且进一步诊断需要,可考虑组织病理学检查,但对于存在出血风险或一般健康状况较差的患者,不建议将组织病理学检查作为优先选择。

说明:(1)建议常规联合使用曲霉 PCR 检测与 GM 试验,以增加侵袭性肺曲霉病的检出率。推荐进行 2 次以上曲霉 PCR 检测,以提高诊断的特异性 and 检出率。(2)对呼吸衰竭患者、已启动抗真菌治疗的患者、高度怀疑侵袭性肺曲霉病但血清 GM 阴性的患者,以及高度怀疑侵袭性肺曲霉病且存在假阳性干扰因素的患者,建议优先开展 BALF 的 GM 试验。(3)对已经启动抗真菌治疗的患者,由于 GM 试验的敏感性可能降低,建议重点关注 PCR 检测的结果,以诊断或排除侵袭性肺曲霉病。(4)对镜下可见疑似曲霉菌组织成分的石蜡切片,建议进行曲霉

PCR 检测^[7, 9, 12, 45-47]。

2. 拟诊肺孢子菌肺炎者:由于肺孢子菌肺炎进展迅速,推荐优先开展镜检、特异性 PCR 检测、G 试验;如有必要且条件允许,可进行组织病理学检查。

说明:(1)BALF 六胺银染色镜检或肺活检查见菌体,是肺孢子菌肺炎诊断的金标准。然而敏感性较低,故其阴性结果不能作为排除诊断的依据。(2)建议常规联用肺孢子菌特异性 PCR 检测和 G 试验。肺孢子菌特异性 PCR 具有高敏感性且能确定菌种,但难以区分感染/定植,而 G 试验的阴性结果有助于排除定植。(3)建议检测淋巴细胞计数、淋巴细胞功能、血清乳酸脱氢酶、血氧饱和度等非微生物学指标,以便评估疾病的严重程度和预后^[21, 45]。

3. 拟诊肺隐球菌病者:推荐优先进行常规镜检、墨汁染色、培养、GXM 试验;表现中枢神经系统症状者,尽快行腰椎穿刺,并对脑脊液进行压力、生化以及真菌学检测(墨汁染色、培养和 GXM 试验);如有必要且条件允许,可进行组织病理学检查。

说明:(1)建议常规联合使用墨汁染色、真菌培养和 GXM 试验。同时,可考虑进行 G 试验、GM 试验和高发 IPFD 的多重 PCR 联检,以排除其他真菌感染并进一步提高隐球菌的检出率^[48-49]。(2)由于目前部分地区缺少隐球菌 GXM 试验收费编码,无法合理收费。而 PCR 法有相应的收费标准,所以在这种情况下可将 PCR 方法作为首选推荐。(3)建议培养物行分子鉴定(微生物质谱或 Sanger 测序),以区分格特隐球菌复合体和新生隐球菌复合体。这 2 种感染在流行病学特征、临床表现、治疗策略、死亡率和后遗症方面有显著差异。(4)目前不建议常规对初始治疗患者进行隐球菌抗真菌药敏试验,但建议对治疗失败患者开展药敏试验,主要基于以下考虑:隐球菌对一线用药的耐药率较低,尚无隐球菌药敏试验流行病学折点,临床研究显示药敏试验结果与治疗后的菌体负荷下降速度、清除率及生存率等关键指标无相关性^[48-49]。

4. 拟诊肺毛霉病者:推荐抗真菌治疗前尽快采集呼吸道标本并进行镜检、培养;同时进行 GM 试验和高发 IPFD 的 PCR 多联检,以排除曲霉菌、隐球菌和肺孢子菌感染。如有必要且条件允许,可进行组织病理学检查,以镜下观察到的特殊真菌结构作为确诊依据。tNGS 或 mNGS 可作为诊断肺毛霉病的参考手段。

说明:(1)直接镜检是肺毛霉病诊断的重要依据,应特别关注菌丝分隔、分枝角度和宽度等特征。

(2)组织病理学检查具有极高诊断价值,但毛霉菌镜下形态可能与曲霉相似,建议请有经验的技术人员确认,或通过曲霉特异性 PCR 或 Sanger 测序进一步的鉴别。(3)建议培养物行分子鉴定(微生物质谱或 Sanger 测序)。(4)不建议对初始治疗的患者常规进行毛霉菌抗真菌药敏试验,因毛霉目对大多数抗真菌药物不敏感,且毛霉目药敏试验方法学尚未完善。

5. 拟诊地方性真菌病者:推荐优先进行镜检、培养、G 试验;同时进行 GM 试验和高发 IPFD 的 PCR 多联检,以排除曲霉菌、隐球菌和肺孢子菌感染。如有必要且条件允许,可进行组织病理学检查,以镜下观察到的特殊真菌结构作为确诊依据。tNGS 或 mNGS 可作为诊断地方性真菌病的参考手段。

说明:(1)GM 试验推荐作为艾滋病患者马尔尼菲篮状菌感染的辅助诊断方法,与 PCR 联用可进一步与曲霉菌感染鉴别。(2)相对于 mNGS,应优先选择成本更低的包含地方性真菌病原体的小 panel 的 tNGS。(3)应权衡临床获益与实验室生物安全风险。虽然无菌部位标本培养阳性结果可作为诊断的金标准之一,但地方性真菌病的组织培养耗时间长(通常 4~6 周以上),对早期治疗的指导意义有限。当直接镜检、组织病理学检查或高通量测序等方法已经发现粗球孢子菌、副球孢子菌、组织胞浆菌等高致病真菌时,建议立即停止培养、小培养等操作,以避免实验室播散感染。

6. 拟诊念珠菌肺炎者:推荐优先进行镜检、培养,以及 G 试验、GM 试验和高发 IPFD 的 PCR 多联检,以排除高发真菌感染。条件允许的患者,应考虑进行组织病理学检查,以明确诊断。

说明:(1)需同时满足“肺活检组织中可见致病状态的念珠菌”与“肺活检组织中可见炎症证据”才可确诊为念珠菌肺炎。考虑到该病的罕见且诊断困难,建议的诊断思路为:优先排查是否有系统性(肺外)念珠菌感染,同时排查肺部是否存在其他病原体感染;如仍不明确,在排除出血风险且一般状态允许的情况下,行肺活检术。(2)对尚不符合念珠菌肺炎诊断标准的免疫正常患者,不建议将呼吸道标本念珠菌培养阳性作为启动抗真菌治疗的独立指标,以避免过度治疗。(3)对尚不符合念珠菌肺炎诊断标准的免疫受损患者,如满足临床诊断标准,建议立即开启抗真菌治疗^[45]。

7. 拟诊新发、罕见、混合肺部真菌感染:推荐优

先进行镜检、培养、G 试验;同时进行 GM 试验和高发 IPFD 的 PCR 多联检,以排除曲霉菌、隐球菌和肺孢子菌感染。如条件允许,应尽快进行组织病理学检查以明确诊断。上述真菌学检验可初步提示是否存在真菌感染,但无法明确致病菌种,故建议在重复传统检测方法的同时,采用 mNGS 或 tNGS 进行进一步的诊断。

说明:(1)建议从患者的呼吸道标本中提取 DNA 进行 mNGS 检测,如未能检出相关病原体,建议获取原始测序数据,并由医学真菌学专家联合生物信息学专家分析、判定是否存在数据库未覆盖的少见或新发病原真菌;(2)tNGS 可覆盖大量已知病原体,且价格低于 mNGS,但对新发、罕见真菌感染可能漏诊。

本诊断路径的推广实施,预期可提高 IPFD 确诊率,且在当前医保支付方式改革(如疾病诊断相关分组、按病种分值付费等)背景下,诊断路径对优化医疗资源分配和减轻患者经济负担具有积极影响。由于医改不断深入、临床证据更新、诊疗新技术涌现、民众经济水平提高,专家组呼吁组织多学科力量,持续、动态地评价和优化 IPFD 诊断路径,未来应进一步制定针对不同经济发展水平地区、不同等级医疗机构的差异化 IPFD 诊断路径,以确保医疗服务的公平性与可及性。

执笔人:潘炜华(上海长征医院真菌病研究所),方文捷(上海长征医院真菌病研究所)

专家组成员(按姓氏拼音排序):曹云(延安市人民医院检验科),陈中举(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科),范丽(上海长征医院放射诊断科),龚杰(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所真菌控制室),顾兵(广东省人民医院检验科),郭建(上海市东方医院检验科),黄晓军(北京大学人民医院血液科),黄小平(苏州大学附属第一医院感染病科),廖万清(上海长征医院真菌病研究所),梁官钊(中国医学科学院皮肤病医院),林丽开(武汉大学医院管理研究所),刘家云(空军军医大学西京医院检验科),刘士远(上海长征医院放射诊断科),刘伟(北京大学第一医院皮肤科),刘维达(中国医学科学院皮肤病医院真菌科),鲁炳怀(中日友好医院呼吸与危重症医学科),卢志明(山东省立医院临床医学检验部),倪语星(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科),秦晓松(中国医科大学附属盛京医院检验科),邱海波(东南大学附属中大医院重症医学科),曲仪庆(山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科),施毅(南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科),苏欣(南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科),王勇(山东省立医院临床医学检验部),王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所),吴文娟(上海市东方医院检验科),许斌(江西省肿瘤



医院),徐金富(复旦大学附属华东医院呼吸与危重症医学科),徐英春(中国医学科学院北京协和医院检验科),俞云松(浙江省人民医院感染科),朱利平(复旦大学附属华山医院感染科),宗志勇(四川大学华西医院感染科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bongomin F, Gago S, Oladele RO, et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision[J]. *J Fungi (Basel)*, 2017, 3(4):57. DOI: 10.3390/jof3040057.
- [2] Chen M, Xu Y, Hong N, et al. Epidemiology of fungal infections in China[J]. *Front Med*, 2018, 12(1):58-75. DOI: 10.1007/s11684-017-0601-0.
- [3] 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(Suppl 2): S79-S88. DOI: 10.1093/cid/ciaa1855.
- [4] Chang CC, Hall V, Cooper C, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of cryptococcosis and rare yeast infections in the haematology/oncology setting, 2021[J]. *Intern Med J*, 2021, 51 Suppl 7: 118-142. DOI: 10.1111/imj.15590.
- [5] 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.
- [6] Cornely OA, Alastruey-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.
- [7] Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An official American Thoracic Society clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(5): 535-550. DOI: 10.1164/rccm.201906-1185ST.
- [8] Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(8): e246-e257. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30784-2.
- [9] Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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.
- [10] 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.
- [11] Thompson GR 3rd, Le T, Chindamporn A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(12): e364-e374. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00191-2.
- [12] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 Suppl 1: e1-e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
- [13] 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. DOI: 10.3760/cmaj.cn114452-20230126-00046.
- [14] 中国研究型医院学会感染与炎症放射专业委员会, 中华医学会放射学分会传染病学组, 北京影像诊疗技术创新联盟. 获得性免疫缺陷综合征相关耶氏肺孢子菌肺炎影像学诊断专家共识 [J]. *医学新知*, 2021, 31(6): 405-409. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202111029.
- [15] 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. 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/cmaj.cn112147-20230823-00098.
- [16] 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. DOI: 10.3760/cmaj.cn112138-20210530-00383.
- [17] Li Z, Lu G, Meng G. Pathogenic fungal infection in the lung [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1524. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01524.
- [18] Hagen F, Khayhan K, Theelen B, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex[J]. *Fungal Genet Biol*, 2015, 78: 16-48. DOI: 10.1016/j.fgb.2015.02.009.
- [19] 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.
- [20] Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: review of definitions and diagnostic approaches[J]. *Mycoses*, 2021, 64(9): 1002-1014. DOI: 10.1111/myc.13274.
- [21] White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(5): 435-447. DOI: 10.1080/14787210.2017.1305887.
- [22] Rego de Figueiredo I, Vieira Alves R, Drummond Borges D, et al. *Pneumocystis pneumonia*: a comparison study between HIV and non-HIV immunocompromised patients [J]. *Pulmonology*, 2019, 25(5): 271-274. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.04.003.
- [23] Agrawal R, Yeldandi A, Savas H, et al. Pulmonary mucormycosis: risk factors, radiologic findings, and pathologic correlation[J]. *Radiographics*, 2020, 40(3):

- 656-666. DOI: 10.1148/rg.2020190156.
- [24] Lin E, Moua T, Limper AH. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes[J]. *Infection*, 2017, 45(4): 443-448. DOI: 10.1007/s15010-017-0991-6.
- [25] Wang F, Han R, Chen S. An overlooked and underrated endemic mycosis-talaromyces and the pathogenic fungus *talaromyces marneffeii*[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(1):e0005122. DOI: 10.1128/cmr.00051-22.
- [26] Pan B, Chen M, Pan W, et al. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases[J]. *Mycoses*, 2013, 56(3): 212-221. DOI: 10.1111/myc.12029.
- [27] Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Rare fungal infectious agents: a lurking enemy[J]. *F1000Res*, 2017, 6: 1917. DOI: 10.12688/f1000research.11124.1.
- [28] Maskarinec SA, Johnson MD, Perfect JR. Genetic susceptibility to fungal infections: what is in the genes?[J]. *Curr Clin Microbiol Rep*, 2016, 3(2):81-91. DOI: 10.1007/s40588-016-0037-3.
- [29] Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, et al. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187(2):404-413. DOI: 10.2214/AJR.05.0513.
- [30] Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1): 253-259. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1253.
- [31] Reichenberger F, Habicht JM, Gratwohl A, et al. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients[J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(4): 743-755. DOI: 10.1183/09031936.02.00256102.
- [32] Park SY, Lim C, Lee SO, et al. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value[J]. *J Infect*, 2011, 63(6):447-456. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.08.007.
- [33] Chang WC, Tzao C, Hsu HH, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients[J]. *Chest*, 2006, 129(2): 333-340. DOI: 10.1378/chest.129.2.333.
- [34] Lee YT, Chuang ML. Pneumocystis jirovecii pneumonia in AIDS and non-AIDS immunocompromised patients-an update[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2018, 12(10):824-834. DOI: 10.3855/jidc.10357.
- [35] Sarasombath PT, Thongpiya J, Chulanetra M, et al. Quantitative PCR to discriminate between Pneumocystis pneumonia and colonization in HIV and Non-HIV immunocompromised patients[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:729193. DOI: 10.3389/fmicb.2021.729193.
- [36] Wang Y, Huang X, Sun T, et al. Non-HIV-infected patients with Pneumocystis pneumonia in the intensive care unit: a bicentric, retrospective study focused on predictive factors of in-hospital mortality[J]. *Clin Respir J*, 2022, 16(2):152-161. DOI: 10.1111/crj.13463.
- [37] Ebner L, Walti LN, Rauch A, et al. Clinical course, radiological manifestations, and outcome of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV patients and renal transplant recipients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0164320. DOI: 10.1371/journal.pone.0164320.
- [38] Almaghrabi RS, Alfuraih S, Alohaly R, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-Positive and HIV-negative patients: a single-center retrospective study[J]. *Tanaffos*, 2019, 18(3):238-243.
- [39] Meena DS, Kumar D. Candida pneumonia: an innocent bystander or a silent killer? [J]. *Med Princ Pract*, 2022, 31(1):98-102. DOI: 10.1159/000520111.
- [40] Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, et al. Primary Candida pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1993, 72(3):137-142.
- [41] Schnabel RM, Linssen CF, Guion N, et al. Candida pneumonia in intensive care unit? [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2014, 1(1):ofu026. DOI: 10.1093/ofid/ofu026.
- [42] Prabhakar A, Prabhakar N, Garg M, et al. The integral role of radiology in the diagnosis and management of COVID-19-associated mucormycosis infections[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2022, 106(4): 1022-1025. DOI: 10.4269/ajtmh.21-1135.
- [43] Qu J, Liu X, Lv X. Pulmonary mucormycosis as the leading clinical type of mucormycosis in Western China[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 770551. DOI: 10.3389/fcimb.2021.770551.
- [44] Narayanasamy S, Dougherty J, van Doorn HR, et al. Pulmonary talaromyces: a window into the immunopathogenesis of an endemic mycosis[J]. *Mycopathologia*, 2021, 186(5): 707-715. DOI: 10.1007/s11046-021-00570-0.
- [45] 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.
- [46] White PL, Alanio A, Brown L, et al. An overview of using fungal DNA for the diagnosis of invasive mycoses[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2022, 22(2): 169-184. DOI: 10.1080/14737159.2022.2037423.
- [47] 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): 797. e1-797. e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.02.002.
- [48] O'Connor L, Van Anh D, Chau T, et al. Antifungal susceptibility does not correlate with fungal clearance or survival in AIDS-associated cryptococcal meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7):e2338-e2341. DOI: 10.1093/cid/ciaa1544.
- [49] de Oliveira L, Melhem M, Buccheri R, et al. Early clinical and microbiological predictors of outcome in hospitalized patients with cryptococcal meningitis[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):138. DOI: 10.1186/s12879-022-07118-7.