

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.10.003

支气管扩张症患者中肺曲霉病的研究进展

王世雄 张昊川 李由 邓镇凯 黄河

【摘要】 支气管扩张症(支扩)是多种病因导致的一支或多支的近端支气管不可逆性扩张(支气管直径>2 mm)的气道慢性炎症性疾病。其多数是由感染引起,而感染又能诱发支扩,两者互为因果。支扩患者感染的病原体大多为细菌,且已得到充分研究证实,而曲霉在支扩患者中定植比较少见,发病机制尚不明确,但是近年来肺曲霉病发生率呈上升趋势,尤其是在支扩伴感染的患者中更为常见。另外支扩患者中维生素D水平已被证实与其严重程度呈负相关,但相关研究文献较少。该文对支扩与肺曲霉病的相关方面及诊治进行探讨,旨在为相关研究提供理论支撑。

【关键词】 支气管扩张症;感染;曲霉;肺曲霉病;维生素D

Research progress on pulmonary aspergillosis in patients with bronchiectasis Wang Shixiong[△], Zhang Haochuan, Li You, Deng Zhenkai, Huang He. [△]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Clinical College of Shenzhen Second Hospital of Anhui Medical University / Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China

Corresponding author, Huang He, E-mail: hehuang0822@163.com

【Abstract】 Bronchiectasis is a chronic inflammatory disease of the airway in which one or more proximal bronchi (diameter greater than 2 mm) are irreversibly dilated caused by a variety of causes. Bronchiectasis is mainly caused by infection, and infection can induce bronchiectasis instead, which exert mutual effect. Bacteria have been proven as the major pathogens of infection by multiple studies. *Aspergillus* colonization is relatively rare in patients with bronchiectasis, whereas the pathogenesis remains elusive. Nevertheless, the incidence of pulmonary aspergillosis has been on the rise in recent years, especially in bronchiectasis patients complicated with infection. In addition, vitamin D level in bronchiectasis patients has been confirmed to be negatively correlated with the severity. However, relevant studies have seldom been reported. In this article, the relationship of bronchiectasis and pulmonary aspergillosis, their diagnosis and treatment were investigated, aiming to provide theoretical evidence for relevant research.

【Key words】 Bronchiectasis; Infection; *Aspergillus*; Pulmonary aspergillosis; Vitamin D

支气管扩张症(支扩)是一种慢性不可逆的气道炎症性疾病。与COPD不同的是,目前普通人群支扩患病率尚未见大样本量的流行病学研究。尽管在我国乃至全球支扩并非少见病,并且其患病率随着年龄的增加而升高,但是社会对该病的重视程度远不如COPD^[1]。近年来,细菌定植在支扩发生、发展中的重要作用已基本形成共识,但是有关曲霉(尤其是烟曲霉)致敏、感染在支扩中的作用鲜有报道。曲霉广泛存在于空气中,是日常生活中最常见被吸入的真菌。正常人几乎没有曲霉致敏、感染的情况,但是支扩患者由于支气管解剖结构受损或免疫低下,其肺曲霉病发生的风险较大,可因曲霉致敏或感染发展为变态反应性支气管肺曲霉病(ABPA)或慢性肺曲霉病

(CPA)^[2]。为引起临床医师对支扩患者发生肺曲霉病的关注,本文分析了支扩与肺曲霉病的相关研究,并对其诊断与治疗进行探讨,现报道如下。

一、支扩与曲霉关系

真菌广泛存在于人们的生活环境中,其中以曲霉的种类最多,分布最广。目前被分离出来的曲霉有200余种,其中约10%对人类具有致病性。烟曲霉是最常见的曲霉,在环境中以孢子的状态存在。虽然大多数正常人可以通过气管及支气管的解剖结构和天然屏障直接清除曲霉,但极少数人的鼻咽部可能会存在曲霉定植。曲霉一般不会致病,但在免疫力低下的人群中可能会导致疾病的发生。支扩患者气道的结构受损,黏液纤毛清

基金项目:广东省高水平医院深圳市第二人民医院临床研究项目(20193357024)

作者单位:518035 深圳,安徽医科大学深圳二院临床学院/深圳市第二人民医院呼吸与危重症医学科(王世雄,黄河);511436 广州,广州医科大学研究生院(张昊川,李由);515063 汕头,汕头大学医学院(邓镇凯)

通信作者,黄河, E-mail: hehuang0822@163.com

除系统异常,不能及时排出痰液,特别是支扩合并 COPD 患者,曲霉易于在其气道中定植并致敏机体,导致肺曲霉病的发生、发展。一般而言,随着患者的基础疾病、免疫状态及曲霉致病机制的不同,可能会出现不同类型的肺曲霉病^[3]。

二、宿主抵抗曲霉的免疫机制

1. 固有免疫应答

固有免疫应答是宿主先天性的免疫应答模式,宿主主要通过免疫效应细胞(如巨噬细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞等)通过模式识别受体(PRRs)识别曲霉的某些成分(如孢子及菌丝),启动免疫应答,从而达到杀灭曲霉的目的^[4]。中性粒细胞和肺泡巨噬细胞主要与曲霉孢子结合并吞噬杀伤孢子。当曲霉定植于下呼吸道(尤其是肺泡)时,中性粒细胞募集至肺泡吞噬孢子,同时自身分泌一些特殊颗粒成分,从而杀死曲霉。肺泡巨噬细胞主要通过 PRRs 识别孢子,经过一系列活化后形成吞噬溶酶体,最后诱导曲霉死亡。此外,上皮细胞通过结合并识别曲霉孢子及菌丝后产生吞噬作用,并分泌 IL-6 和趋化因子等^[5]。因此上皮细胞既可作为物理屏障保护宿主,又能在固有免疫中发挥重要作用。

2. 适应性免疫应答

适应性免疫应答主要以 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及其他相关辅助细胞释放某些细胞因子来产生应答。宿主对曲霉的抵抗能力与 1 型辅助性 T 淋巴细胞(Th1)相关细胞因子水平相关,包括 IFN- γ 、IL-2、IL-12 和 TNF- α 等,其主要通过诱导效应细胞的杀伤能力,如 IFN- γ 可增强单核细胞的吞噬能力,从而清除曲霉。已有研究证实,支扩患者对曲霉的抵抗力与 Th1 数量及所产生的细胞因子呈正相关^[6]。另外, Th2 相关细胞因子水平(IL-5 和 IL-13)与支扩免疫功能受损患者曲霉感染或侵袭性肺曲霉病(IPA)的发生密切相关。因而,上述免疫细胞及相关细胞因子在未来可能成为支扩合并肺曲霉病的一种靶向治疗方法。

3. 支扩患者发生肺曲霉病的可能机制

首先,支扩尤其是囊性纤维化(CF)支扩患者的免疫力低下,免疫细胞对曲霉孢子的杀伤力明显减弱,而曲霉可诱导细胞凋亡,引起上皮屏障及其相关功能被破坏。其次,支扩患者气道结构大多存在不同程度的破坏,黏液纤毛清除系统受损,黏稠痰液大量堆积,导致曲霉大量定植,大

大增加了肺部持续感染的概率。再次,部分支扩患者为过敏体质,尤其是支扩合并哮喘患者,扩张的支气管为曲霉定植创造良好的条件,此时曲霉不仅作为感染病原体,更重要的是作为致敏原长时间与 Th2 免疫细胞接触,产生曲霉特异性 IgE,导致气道及肺组织发生超敏反应,临床主要表现为 ABPA。

三、支扩与肺曲霉病

目前,国际上对于支扩并发肺曲霉病的分类不同,在我国和其他一些亚洲国家主要将其分为 4 种不同的形式,即 ABPA、IPA、CPA 及曲霉球。

1. ABPA

ABPA 是免疫力正常人群中经曲霉致敏而表现出的一种超敏反应,为曲霉定植后通过长时间与 Th2 免疫细胞接触而产生的超敏反应,对合并哮喘或 CF 支扩患者影响较大^[7]。其中曲霉致敏与支扩互为因果。该病的高分辨率 CT(HRCT)表现以中央支气管扩张为主,通常累及节段性支气管,以上叶为主,表现为倒 Y 形或 V 形的黏液痰栓样物质,也被称为指套征;临床表现主要为难治性哮喘,偶伴有咯血和咳黑褐色黏液痰,偶见无症状状态。CF 支扩患者痰培养中曲霉的阳性率为 15%~50%,ABPA 发生率为 1%~10%。ABPA 的发生与 CPA 关系密切。据 Smith 等(2011 年)报道,126 例 CPA 患者中约 11% 有 ABPA 史。

2. IPA

IPA 主要发生在免疫功能严重受损的支扩患者中,分为血管侵袭性或气管侵袭性 2 种形式。Gernez 等(2016 年)报道,IPA 患者吸入的曲霉孢子可在肺泡内发芽并迁移到血流中,使孢子的范围不断扩大,同时分泌趋化因子吸引中性粒细胞发挥聚集吞噬作用,诱导炎症反应的发生。Lonni 等(2015 年)认为,在具有正常免疫能力的支扩人群中,肺泡巨噬细胞可吞噬曲霉分生孢子;而在免疫抑制或者免疫受损支扩患者的肺泡中,因宿主防御功能的减弱,大大增加 IPA 发生的风险,且该类患者的 IPA 病死率更高。由于与 IPA 发生有关的主要危险因素是免疫抑制,因此白细胞减少及长期使用肾上腺皮质激素(激素)的支扩患者发生 IPA 的风险更高。

3. CPA

CPA 是一种严重的曲霉感染,却是最容易被忽视的肺曲霉病。不同于其他曲霉病,其在免疫

功能正常或轻度免疫抑制的潜在呼吸系统疾病患者中较为常见,更多是由于支扩和(或)COPD继发或合并CPA而被发现。CPA患者可表现出多种呼吸道症状和体征,需与其他慢性呼吸道疾病相鉴别。Lowes等^[8]对387例CPA患者进行了一项综合队列研究,该研究中CPA患者1、5、10年时的生存率分别为86%、62%、47%,同时研究结果提示扩张支气管的数量及扩张程度不仅可作为评估CPA患者预后的工具,还与CPA患者死亡风险有关。此外,非结核分枝杆菌(NTM)被公认为是CPA的重要诱因。Jhun等^[9]对566例NTM相关肺疾病(主要包括NTM支扩、COPD、哮喘等)患者进行随访研究,这些患者在诊断时无CPA,但在接受1年以上治疗的患者中有7.2%的患者发展为CPA,且多数为NTM支扩患者,平均进展时间为18个月。因此,NTM支扩发展成为CPA可能性更大,病死率更高。

4. 曲霉球

曲霉球是一种寄生型的曲霉感染,部分欧美国家将曲霉球归类在CPA中,不单独分类^[10]。其主要为曲霉菌丝、炎症细胞、黏液和细胞碎片共同组成的凝聚体。曲霉球在X线片或CT上主要表现为肺内存在的圆形或椭圆形肿块,通常被气体包围,在曲霉球与周围空腔之间形成的新月样间隙被称为新月体征,同时曲霉球可随着患者的活动而移动,但其体积一般保持稳定^[11]。在少数病例中,曲霉球的大小也可以减小甚至自行消退,但是很少出现曲霉球变大的情况。曲霉球多见于气道结构异常的患者中,如CF支扩、COPD、结核性空洞、肺气肿、肺大疱等,主要由曲霉定植的支扩发展而成。临床上大多数曲霉球患者无症状,少数患者可出现危及生命的大咯血,这可能由支扩本身或曲霉菌丝直接侵袭支气管动脉造成。此外,国外有学者报道,部分支扩患者的曲霉球是在支气管扩张之前形成,说明曲霉球可能与支扩互为因果,相互促进发展^[12]。

四、实验室检查

目前常用的曲霉辅助实验室检查项目有 β -D葡聚糖(BDG)试验(G试验)、半乳甘露聚糖试验(GM试验)、曲霉IgG和IgM抗体、烟曲霉M3过敏原特异性IgE抗体(M_3)、血清总IgE、痰液镜检、曲霉培养等。

1. G试验、GM试验及曲霉培养

G试验、GM试验及曲霉培养对支扩合并肺曲霉病的诊断有重要价值,但在不同来源标本中的特异度、灵敏度不同。支气管肺泡灌洗液(BALF)标本中的曲霉培养阳性率对IPA的诊断灵敏度较低(30%),但在免疫功能严重受损的支扩患者中阳性预测值可达60%,然而在支扩患者中曲霉的痰培养阳性仅提示高度怀疑合并IPA^[13]。BALF来源与血清标本来源的GM试验相比具有更高的灵敏度,并且BDG与GM水平、曲霉培养阳性率有关,BDG水平升高患者的GM水平高于BDG水平正常患者,BDG水平升高患者的曲霉培养阳性率更高,曲霉培养阳性支扩患者的血清BDG、GM水平高于未检测出曲霉培养阴性的支扩患者,并且BDG水平与支扩合并肺曲霉病患者的FEV₁%呈反比^[14]。G试验、GM试验、曲霉培养等联合检测可提高支扩患者中肺曲霉病诊断的灵敏度及特异度。

2. 曲霉IgG、IgM抗体

曲霉特异性IgG、IgM抗体是目前除病理活组织检查(活检)外诊断支扩患者并发肺曲霉病特异度最高的指标。IgG抗体的特点是维持时间长,消失缓慢。因此,其在血液中的检出可作为慢性感染的指标。IgM抗体的半衰期短,主要作为近期感染的指标。曲霉特异性IgG、IgM对于各种肺曲霉病均有一定程度的辅助诊断价值。有印度学者对243例CPA患者进行检测,其中239例患者曲霉特异性IgG抗体水平升高,且回归分析提示曲霉特异性IgG临界值为27.3 mg/L,此时的灵敏度和特异度均达95%以上^[15-16]。另一项巴基斯坦学者的研究表明,烟曲霉特异性IgG临界值为20 mg/L时的灵敏度和特异度分别为80.95%和82.05%^[17]。我国学者同时比较了曲霉特异性IgG抗体在IPA和CPA患者中的诊断价值,结果提示曲霉特异性IgG抗体诊断IPA的特异度高于诊断CPA,而诊断CPA的灵敏度则高于诊断IPA^[18]。由此可见,曲霉特异性IgG抗体是诊断CPA和IPA的可靠指标。曲霉特异性IgM抗体对于诊断曲霉感染急性期患者意义较大,对于CPA患者的诊断价值远低于曲霉特异性IgG。

3. M_3

M_3 是主要针对曲霉致敏反应的筛查性检验,血清中高 M_3 水平是对曲霉致敏的一种快速表现,该项检测具有极高的灵敏度和特异度。印度学者进行的一项荟萃分析表明, M_3 在哮喘合并

ABPA患者中的诊断灵敏度为96.7%，综合特异度为99.2%；在CF支扩合并ABPA患者中灵敏度为93.3%，特异度为93.9%^[19]。因此，对于支扩或难治性哮喘患者，若M₃水平较高，此时应高度怀疑ABPA。总IgE水平升高同样提示有过敏反应的发生，不同的是，任何原因导致的过敏反应中总IgE水平均会不同程度地升高，而M₃对于曲霉致敏的特异度高于总IgE，但对于总IgE升高>1000 kU/L时，其对曲霉致敏的准确性会进一步提高^[20]。

4. 宏基因组学第二代测序 (mNGS)

mNGS是针对微生物感染的新型检测方法，其覆盖范围广、可同时检测多种病原体，尤其是针对不典型病原体及真菌的检测，其在神经系统感染时具有更高的灵敏度及特异度^[21-22]。然而，mNGS对于呼吸道样本的灵敏度并不高于传统特异性PCR核酸测序，并且对于呼吸道标本检测出的微生物核酸序列，mNGS目前仍不能较好地地区分定植菌和致病菌^[23]。加之mNGS检测的经济成本较高，故仅作为传统手段未检出病原体且经验性抗感染无效时的补充检查。对于支扩合并肺曲霉病，前述实验室检查指标各有优缺点，但是从诊断阳性率及准确性来说，建议联合多种检测方法。

五、影像学检查

支扩合并肺曲霉病的影像学表现较为复杂多变，早期可表现为结节、实变、空洞等，相当一部分患者的影像学检查结果无特征性表现，需结合实验室检查结果综合判断。胸部X线片对支扩合并肺曲霉病的诊断意义不大，相比之下HRCT更有价值。当支扩患者的HRCT表现为中央性支扩和黏液栓塞或CF，即提示其极易发展为ABPA或已处于ABPA初始阶段。曲霉球是影像学上相对具有特征表现的肺曲霉病，其与周围空气形成的新月特征或晕轮征对协助早期诊断具有一定意义，但需注意与结核球、肿瘤相鉴别。对于影像学高度怀疑支扩合并肺曲霉病的患者，可在支气管镜下进一步检查。肺活检是诊断的金标准，但因其具创伤性，在临床上极少应用。

六、治疗与展望

为改善支扩合并ABPA患者的预后、减少发作频率，应嘱其避免曲霉过敏原的吸入，预防或避免ABPA肺组织进一步恶化，减轻肺部炎症，降低其发展为终末期纤维化或空洞性疾病的概率。

对于该类患者，抗菌药物的使用应根据其支扩是否伴有感染及药物敏感试验结果决定，激素是目前治疗支扩患者发生ABPA的最有效药物，但是临床上对于激素的最佳给药途径仍未达成共识，其用量和疗程亦要进一步探讨。Agarwal等(2016年)对92例有不同程度支扩合并ABPA患者进行随机对照研究，结果显示激素治疗1个月后的患者血清总IgE水平较治疗前降低25%，2个月后降低60% (总血清IgE水平降低35%提示治疗效果较好)，该研究同时予126例新诊断为ABPA患者口服泼尼松0.75 mg/(kg·d)治疗，后缓慢降阶梯治疗，1个疗程后几乎所有患者都有相应缓解(IgE水平下降35%以上，并且HRCT未见组织浸润表现)。

抗曲霉药物很少用于支扩合并ABPA患者，仅用于无法逐渐降低口服激素剂量或ABPA加重的患者，且疗效不确切，多用于支扩合并CPA、IPA患者。常用的抗曲霉药物有伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素B和卡泊芬净等，其中伊曲康唑为一线用药，伏立康唑虽作为二线用药，但大多数情况可作为支扩合并肺曲霉病患者的首选用药，若患者不耐受、产生耐药或临床治疗失败时，可用泊沙康唑或伊沙康唑。两性霉素B、米卡芬净或卡泊芬净则被视为四线用药。与两性霉素B相比，伏立康唑有更好的安全性和疗效，并且不良反应较少^[24]。Alastruey-Izquierdo等^[25]建议，对于已经形成曲霉球的患者，若无症状可先密切随访，有症状者应行外科手术以预防大咯血发作。虽然抗曲霉药物对于曲霉感染具有明确指征和疗效，但是随着抗曲霉药物使用增加，曲霉耐药性也随之产生，进而会引发全世界范围内的公共卫生危机，因此新药及新技术的研发已迫在眉睫。

此外，维生素D可能对支扩的发生、发展及曲霉的定植同样起重要作用。Sehgal等^[26]报道，20例支扩患者中，维生素D缺乏17例(85%)，其中6例为严重缺乏。另一项对402例支扩患者的研究表明，50%存在维生素D缺乏，维生素D不足者占43%，仅7%患者维生素D正常，同时表明支扩合并维生素D缺乏、不足或正常患者均有不同程度的细菌定植。国内的一项基础研究用等量的烟曲霉同时感染维生素D正常和维生素D缺乏的小鼠，结果显示与维生素D正常小鼠相比，维生素D缺乏小鼠肺部真菌数量更多，体质量下降更明显，且表现出更高的病死率^[27]。有初步研究

表明,对于支扩缺乏维生素D患者予以适当补充维生素D可预防细菌感染^[28]。由此推测,补充维生素D可以更好地加强自身免疫力,减缓支扩的进展,降低曲霉感染风险。国内外关于维生素D与曲霉的相关研究极少,且主要以论述为主,实验性研究极少。因此,维生素D可为支扩合并肺曲霉病患者的治疗提供新思路,其在支扩患者中曲霉致敏、慢性感染的临床意义有待进一步深入研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] Weycker D, Hansen G L, Seifer F D. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*, 2017, 14 (4): 377-384.
- [2] Chotirmall S H, Martin-Gomez M T. *Aspergillus* species in bronchiectasis: challenges in the cystic fibrosis and non-cystic fibrosis airways. *Mycopathologia*, 2018, 183 (1): 45-59.
- [3] Rick E M, Woolnough K, Pashley C H, et al. Allergic fungal airway disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016, 26 (6): 344-354.
- [4] Jiao Q, Luo Y, Scheffel J, et al. Skin mast cells contribute to *Sporothrix schenckii* infection. *Front Immunol*, 2020, 11: 469.
- [5] Shishodia S K, Tiwari S, Shankar J. Resistance mechanism and proteins in *Aspergillus* species against antifungal agents. *Mycology*, 2019, 10 (3): 151-165.
- [6] Le Mauff F, Bamford N C, Alnabeseya N, et al. Molecular mechanism of *Aspergillus fumigatus* biofilm disruption by fungal and bacterial glycoside hydrolases. *J Biol Chem*, 2019, 294 (28): 10760-10772.
- [7] Latgé J P, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 33 (1): e00140-e00118.
- [8] Lowes D, Al-Shair K, Newton P J, et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*, 2017, 49 (2): 1601062.
- [9] Jhun B W, Jung W J, Hwang N Y, et al. Risk factors for the development of chronic pulmonary aspergillosis in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0188716.
- [10] Moldoveanu B, Gearhart A M, Jalil B A, et al. Pulmonary aspergillosis: spectrum of disease. *Am J Med Sci*, 2021, 361 (4): 411-419.
- [11] Barac A, Kosmidis C, Alastruey-Izquierdo A, et al. Chronic pulmonary aspergillosis update: a year in review. *Med Mycol*, 2019, 57 (Supplement_2): S104-S109.
- [12] Poh T Y, Tiew P Y, Lim A Y H, et al. Increased chitotriosidase is associated with *Aspergillus* and frequent exacerbations in south-east Asian patients with bronchiectasis. *Chest*, 2020, 158 (2): 512-522.
- [13] Ullmann A J, Aguado J M, Arkan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24: e1-e38.
- [14] Träger J, Melichar V O, Meyer R, et al. Serum (1 → 3) - β -D-glucan and galactomannan levels in patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*, 2018, 18 (1): 52.
- [15] Sehgal I S, Dhooria S, Choudhary H, et al. Utility of serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan in diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol*, 2019, 57 (3): e01821-e01818.
- [16] Sehgal I S, Choudhary H, Dhooria S, et al. Diagnostic cut-off of *Aspergillus fumigatus*-specific IgG in the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 2018, 61 (10): 770-776.
- [17] Jabeen K, Farooqi J, Iqbal N, et al. *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*-specific IgG cut-offs for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis in Pakistan. *JoF*, 2020, 6 (4): 249.
- [18] Yu Q, He J, Xing B, et al. Potential value of serum *Aspergillus* IgG antibody detection in the diagnosis of invasive and chronic pulmonary aspergillosis in non-agranulocytic patients. *BMC Pulm Med*, 2020, 20 (1): 89.
- [19] Muthu V, Sehgal I S, Dhooria S, et al. Utility of recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48 (9): 1107-1136.
- [20] Kanj A, Abdallah N, Soubani A O. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med*, 2018, 141: 121-131.
- [21] 吴娜, 李永霞. mNGS 在肺部感染中的诊断标准及标本选择研究进展. *中国老年保健医学*, 2021, 19 (5): 122-124.
- [22] 甘周庆, 杨露, 王翼洁, 等. mNGS 在急性或亚急性脑炎或脑膜炎患者脑脊液中检出的 DNA 病毒特征及临床意义. *新医学*, 2020, 51 (5): 354-359.
- [23] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识. *中华传染病杂志*, 2020, 38 (11): 681-689.
- [24] Rodriguez-Goncer I, Harris C, Kosmidis C, et al. Assessment of posaconazole salvage therapy in chronic pulmonary aspergillosis using predefined response criteria. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52 (2): 258-264.
- [25] Alastruey-Izquierdo A, Cadranel J, Flick H, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis: current standards and future perspectives. *Respiration*, 2018, 96 (2): 159-170.
- [26] Sehgal I S, Dhooria S, Prasad K T, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in treatment-naïve subjects with chronic pulmonary aspergillosis. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6 (4): 202.
- [27] Dai J, Liang Y, Li H, et al. Vitamin D enhances resistance to *Aspergillus fumigatus* in mice via inhibition of excessive autophagy. *Am J Transl Res*, 2018, 10 (2): 381-391.
- [28] Bartley J, Garrett J, Camargo C A Jr, et al. Vitamin D3 supplementation in adults with bronchiectasis: a pilot study. *Chron Respir Dis*, 2018, 15 (4): 384-392.

(收稿日期: 2021-12-07)

(本文编辑: 林燕薇)