

【指南】曲霉菌病诊断和处置：2017ESCMID-ECMM-ERS 指南执行总结

原文题目：Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

作者：A.J. Ullmann, J.M. Aguado, S. Arikan-Akdagli, et al.

发布：Clin Microbiol Infect. 2018 Mar 12. pii: S1198-743X(18)30051-X. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. [Epub ahead of print]

翻译：京港感染论坛

宁永忠 初审 王 辉、鲁炳怀终审

摘要

欧洲临床微生物学和感染病学会(The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID), 欧洲医学真菌学联盟(the European Confederation of Medical Mycology, ECMM)和欧洲呼吸学会(the European Respiratory Society, ERS)联合临床指南致力于曲霉病的诊断和处置。推荐众多, 这里总结了其中一些。疑似肺侵袭性曲霉菌病(invasive aspergillosis, IA)的患者, 强烈推荐进行胸部 CT 和气管镜支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)。为明确诊断, 强烈推荐直接使用镜检——最好使用荧光增强剂、组织病理学和培养方法。推荐血清和 BAL 半乳甘露聚糖检测为 IA 诊断的一项指标。PCR 技术应与其他诊断检查相结合。对于所有临床相关的曲霉菌分离株, 强烈建议鉴定到种的水平; 在本地同时的监测方案中发现耐药时, 侵袭性疾病患者应进行抗真菌药敏实验。艾沙康唑(Isavuconazole)和伏立康唑是治疗肺 IA 的首选一线药物, 而脂质体两性霉素 B 有中度支持进行使用。初始治疗, 不推荐联合使用抗真菌药物。强烈推荐治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM)用于下列两类患者: (1)IA 时泊沙

康唑悬浮剂治疗或任何形式的伏立康唑治疗；(2)难治性疾病——此时也强烈推荐进行考虑逆转风险因素的个体化处置，进行药物种类转换并手术干预。急性白血病或骨髓增生异常综合征接受诱导化疗的患者，强烈推荐泊沙康唑进行初始预防(Primary prophylaxis)。高风险患者，强烈推荐进行二级预防(Secondary prophylaxis)。我们强烈推荐，基于临床改善、免疫抑制程度和影像学结果确定治疗疗程。

翻译：吴丽佳 齐齐哈尔明珠医院

校改：王静静 河南科技大学第二附属医院

表1 推荐等级强度和证据质量	
推荐等级强度	定义
A级	学会强烈支持应用该推荐
B级	学会中等支持应用该推荐
C级	学会弱支持应用该推荐
D级	学会不支持应用该推荐
证据质量	定义
I类	证据至少有一项来源于设计合理的随机对照试验*（数据来源于试验的主要终点事件）
II类	证据至少有一项来源于设计良好的临床试验（包括次要终点事件）、非随机对照试验或病例对照研究（病例最好来自于多个中心），来源于多个时间序列，或来源于非对照研究的令人瞩目的结果。
III类	证据来源于基于临床经验权威专家的观点、描述性病例研究或专家委员会的报告
标注	II类证据来源
r	Meta分析或随机对照试验的系统性综述
t	间接证据，比如：不同种族的试验结果，或有相似的免疫背景
h	对照组：历史对照
u	非对照试验
a	已出版的国际会议论文摘要
*低质量的试验设计，结果不连续，间接证据等，会削弱推荐等级强度。	

表1 推荐等级强度和证据质量

翻译：常静，吉林大学第二医院

校改：蓝锴，广东省中医院检验医学部

表2 影像学和支气管肺泡灌洗液推荐						
人群	目的	干预 ^a	SoR	QoE	评价	参考文献
中性粒细胞减少症，发热或临床肺炎症状，经验性抗生素治疗未能达到退热效果，例如：FUO	检测肺浸润程度	胸部CT和薄层多排螺旋CT（MDCT）	A	II	推荐剂量优化	[21, 31, 35, 366]
	鉴别血管堵塞	胸部血管CT/肺CT血管造影	B	II		[24-26]
咳血	鉴别血管破裂（erosion）	胸部血管CT/肺CT血管造影	A	II		[367, 368]
所有人群，有浸润	鉴别潜在的真菌或其它感染病	BAL	A	II		[21, 49-54]
所有人群，有浸润	获得合适的标本，用于细菌培养和PCR检测	CT引导下BAL	A	III		[55, 56]
缩写：BAL，支气管肺泡灌洗液；CT，计算体层摄影；FUO，不明原因发热；PCR，聚合酶链反应；QoE，证据质量；SoR，推荐强度						
a诊断试验是干预						

表 2 影像学和支气管肺泡灌洗液推荐

翻译：吴丽佳，齐齐哈尔明珠医院

校改：王静静，河南科技大学第二附属医院

表3 显微镜检查						
适用人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
所有人群	在组织切片并染色后确认真菌成分	组织学检查、GMS、PAS	A	III	组织病理学检查是不可缺少的检测，无法与其他丝状真菌明确区分。GMS：可以去除细胞的干扰，对菌丝成分检测更为敏感。PAS：复染剂有利于观察细胞的细微结构。	[61, 80, 369, 370]
所有人群	在组织切片并染色后确认真菌成分	荧光染色：Cacofluor white TM , Uvitex 2B, BlanCophor TM	A	II	对曲霉菌的特异性差，但灵敏度高，并且显微镜检查可以为真菌分类提供形态学依据（如曲霉菌：典型的树杈状分支，有分隔；毛霉菌：无分隔，分支呈90度角；酵母菌：有芽生孢子） 检测周期短 适用范围广 可用于冰冻切片和石蜡包埋组织	[371-375]
所有人群	在组织切片并染色后确认真菌成分	免疫组化。单克隆抗体WF-AF1或者EB-A1。原位杂交。	B	II	有可能提供基因和种类特异的依据。单克隆抗体可以商业化应用。WF-AF1对烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉特异。耗时且不能广泛应用	[371-375]
所有人群	在新鲜的临床标本中确认真菌（如BAL）	荧光染色：Cacofluor white TM , Uvitex 2B, BlanCophor TM	A	II	必要的检测。对丝状真菌特异性差。高灵敏度。检测周期短。广泛应用。不能鉴别真菌种类，但镜检可以提供分类的依据（如曲霉菌：典型的树杈状分支，有分隔；毛霉菌：无分隔，分支呈90度角；酵母菌：有芽生孢子）	[61, 80, 376]
缩写：BAL，支气管肺泡灌洗液；CNS，中枢神经系统；GMS，Gomori甲胺银染色；HE，苏木精-伊红；PAS，过碘酸-希夫染液；QoE，证据						

表 3 显微镜检查

翻译：常静，吉林大学第二医院

校改：蓝锴，广东省中医院检验医学部

表4 样本选择与呼吸道样本的分析前处理						
人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
所有人群	粘稠的样本（如痰）的均质化	使用化痰剂如商品化的胰酶、痰裂解液或使用超声裂解和1,4-二硫苏糖醇	A	III	重要的研究。大体积的痰培养（全部样本）可显著提高分离率	[81, 377]
所有人群	通过离心BAL样本并研究其沉淀物从而获得最佳的曲霉菌分离	对BAL或支气管吸取物进行离心	A	III	重要的研究。曲霉菌的分离依赖于培养时接种的样本量	[81]
缩略词：BAL，支气管肺泡灌洗液；PCR，聚合酶链反应；QoE，证据质量；SoR，推荐强度						

表 4 样本选择与呼吸道样本的分析前处理

翻译：张利军，重庆医科大学第二附属医院

校改：王静静，河南科技大学第二附属医院

表5 培养和曲霉菌种鉴定						
人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考
所有人群	深部标本（例如活检组织，血液，CSF）初步分离	SDA, BHI琼脂，PDA在30℃和37℃，培养72小时	A	III	血液可抑制分生孢子；BHI可以帮助一些分离株复苏；多个菌落或重留标本有相同真菌的分离，意义增加。	[81, 378, 379]
	非无菌标本初步分离，例如痰，气管吸取物	SDA，BHI琼脂，PDA（含庆大霉素和氯霉素）在30℃和37℃培养72小时	A	III	高容量痰培养（全部标本），明显增加复苏速度；定量培养不能区分感染或定植。（译者按：要避免盲目追求标本量）	
	复合群鉴定	初步培养（结果）进行肉眼和显微镜检查	A	II	菌落颜色，分生孢子大小，形状和分隔。无性孢子和分生孢子和产孢结构的颜色（优选挑或胶带固定）；解释需要专业知识。	
	复合群鉴定（特别是烟曲霉菌种的鉴定）	鉴别培养基在25℃，30℃，37℃和50℃（2%MEA和Czapek-Dox琼脂）培养，显微镜检查	A	II	耐热试验（50℃生长确定烟曲霉）	
	菌种水平鉴定	MALDI-TOF MS鉴定	B	II	内部数据库常用于提高鉴定率	[380-383]
	菌种水平鉴定	ITS，β-微管蛋白和钙调节蛋白的测序	A	III	典型生长微生物则不需要，但非典型生长则需要	[384, 385]
	研究暴发流行	微卫星和CSP分析	C	II	研究暴发（通常可能包含一种以上基因型）	[386-388]
			B	II	研究定植模式	[389]

缩写：BHI，心脑浸液；CSF，脑脊液；CSP，细胞表面蛋白；ITS，内部转录间隔区；MALDI-TOF MS，基质辅助激光解吸/离子飞行时间质谱鉴定；MEA，麦芽汁琼脂；PDA，马铃薯葡萄糖琼脂；QoE，证据等级；SDA，沙氏琼脂；SoR，推荐强度

表 5 培养和曲霉菌种鉴定

翻译：梁金花，牡丹江医学院附属红旗医院

校改：刘凤艳，中铁十七局集团公司中心医院

表6 血液标本中半乳甘露聚糖检测						
人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
长期中性粒细胞减少症患者或同种异体干细胞移植受者未进行对霉菌有活性的预防	预期筛选IA	血液GM ^a	A	I	最高检测精准度要求连续两次样本ODI \geq 0.5或重复检测相同样本	[82, 94, 390-394]
		每3-4天, 抽样	C	III	预期监测应该与HRCT和临床评估相结合	
长期中性粒细胞减少或同种异体干细胞移植受体患者进行对霉菌有活性的预防	预期筛选IA		D	II	IA低流行背景下, 血液GM检测的PPV降低; 预防可能对检测的敏感性产生不良影响或可能由于减少IA发病率导致效果下降	[395, 396]
恶性血液病患者	诊断IA	血液GM ^a			非中性粒细胞减少症患者敏感性显著降低	[319, 391, 397, 398]
中性粒细胞减少症患者			A	II		
非中性粒细胞减少症患者			B	II		
ICU患者	诊断IA	血液GM ^a	C	II	中性粒细胞减少症患者表现优于非中性粒细胞减少症患者	[89, 399]
实体器官接受者	诊断IA	血液GM ^a	C	II	敏感性低, 特异性好; 大多数数据关于肺SOT	[319, 400, 401]
所有其他患者	诊断IA	血液GM ^a	C	II	根据组织胞浆菌病、假丝酵母菌病、蓝状菌病 (talaromycosis, 以前称为青霉菌病) 病例中关于交叉反应的近期研究, 哌拉西林/他唑巴坦可能不再引起假阳性; 假阳性结果报告由于摄入冰毒、输血、抗生素、输入Plasmalyt®	
癌症患者	治疗监测	血液GM ^a	A	II		[85, 353, 410]

缩写: GM, 半乳甘露聚糖; HRCT, 高分辨率计算体层摄影; IA, 侵袭性曲霉病, ICU; 重症监护室; ODI, 光密度指数; PPV, 阳性预估值; QoE, 证据等级; SoR, 推荐强度; SOT, 实体器官移植;

a血清或血浆

表 6 血液标本中半乳甘露聚糖检测

翻译: 梁金花, 牡丹江医学院附属红旗医院

校改: 刘凤艳, 中铁十七局集团公司中心医院

表7 除血液外用于半乳甘露聚糖试验 (GM) 的样本						
人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
所有人群	为诊断肺侵袭性曲霉菌病	用BAL进行GM试验	A	II	BAL中检测GM可作为辅助诊断的优秀项目。理想的阳性界值为0.5-1.0。	[86, 88, 411-414]
所有人群	为诊断脑侵袭性曲霉菌病	用脑脊液进行GM试验	B	II	尚无经验证的界值	[415, 416]
所有人群	为检测组织中的半乳甘露聚糖	用肺活检组织进行GM试验	B	II	用0.5作为界值时敏感性可达90%，特异性可达95%；样本需要切成薄片，目的在于可得到足够的材料；在等渗盐水中稀释。	[61, 417]
缩略词：BAL，支气管肺泡灌洗液；GM，半乳甘露聚糖；IA，侵袭性曲霉菌病；QoE，证据质量；SoR，推荐强度 译者按：肺组织进行GM试验，第一次遇到。该文章正文没有对之阐述，而两个引文没有提及。应该是有错误。						

表 7 除血液外用于半乳甘露聚糖试验 (GM) 的样本

翻译：张利军，重庆医科大学第二附属医院

校改：王静静，河南科技大学第二附属医院

患者人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
混合人群，住ICU的成人，血液系统疾病患者，SOT的患者	诊断 IFD	诊断试验	C	II	五篇文献。整体上敏感性77%，特异性85%，特异性限制其用于确诊	[90, 418]
		筛选试验	C	II	两次或连续检测的敏感性65%，特异性93%。每日检测和每周三次检测的结果有差异；Wako的检测敏感性40~97%，特异性51%~99%	[90, 418]
血液系统恶性肿瘤的成人和造血干细胞移植者	诊断 IFD	诊断试验	C	II	整体上敏感性：50%~70%，特异性：91%~99%	[193~195, 419~424]
所有住ICU的免疫功能缺陷成人患者（血液系统疾病、SOT、癌症、接受免疫抑制治疗、肝衰竭、HIV）	诊断IA	诊断试验	C	II	整体上敏感性：78%~85%，特异性：36%~75%。NPV：85%~92%。界值增加，则特异性增加。	[425, 426]
所有住ICU的成人：SOT、肝衰竭、接受免疫抑制治疗		筛选试验	C	III	敏感性：91%，特异性：58%，PPV：25%，NPV：98%。在霉菌培养报阳之前平均5.6天报阳性。入住ICU的早期假阳性率较高。	[427]
血液系统恶性肿瘤和造血干细胞移植的成人患者	诊断IA	诊断试验	C	II	整体上敏感性：57%~76%，特异性：95%~97%	[418, 419, 425]
		筛选试验	C	II	整体上敏感性：46%，特异性：97%。通过GM结果，增加特异性。有数据表明，BDG不适用于排除IA的诊断。	

缩写：BDG，β-D-葡聚糖试验；GM，半乳甘露聚糖；HSCT，同种异体造血干细胞移植；IA，侵袭性曲霉病；ICU，重症监护病房；IFD，侵袭性真菌病；NPV，阴性预测值；PPV，阳性预测值；QoE，证据质量；SoR，推荐强度；SOT，实体器官移植

表 8 β-D-葡聚糖试验

翻译：迪力夏提·艾尼瓦尔，新疆维吾尔自治区第六人民医院

校改：朱聪智，中国医科大学附属盛京医院大连医院；宁永忠

患者人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
血液系统恶性肿瘤和器官移植患者	诊断IA	用于BAL	B	II	回顾性研究表明，对IPA 极似 (probable) 诊断，BAL进行LFD检测的敏感性和特异性分别为100%和81% (PPV: 71%, NPV: 100%)。五名疑似 (possible) IPA患者，LFD检测阳性，但没有确诊IA。	[428]
造血干细胞移植的患者	诊断IA	用于血清	B	II	101例行异基因造血干细胞移植患者进行了前瞻性筛查试验	[429]
免疫功能缺陷患者	诊断IA	用于BAL	B	II	回顾性研究表明，LAD、GM、G和PCR各自的敏感性在70~88%之间。LFD联合GM实验则将敏感性能够提高到94%，而GM联合PCR的敏感性可达到100% (确诊/极似诊断[proven/probable]的特异性达到95~98%)。	[430]
缩写：BAL，支气管肺泡灌洗；BDG，β-D-葡聚糖试验；GM，半乳甘露聚糖；HSCT，同种异体造血干细胞移植；IA，侵袭性曲霉病；IFD，侵袭性真菌病；LFD，侧流装置；NPV，阴性预测值；PCR，聚合酶链反应；PPV，阳性预测值；QoE，证据质量；SoR，推荐强度						
译者按：此处原文行文有错误。表格中是IPA（侵袭性肺曲霉病），下面缩写内给的是IFD的缩写。						

表 9 侧流装置抗原试验(Lateral flow device antigen test)诊断侵袭性曲霉病

翻译：迪力夏提·艾尼瓦尔，新疆维吾尔自治区第六人民医院

校改：朱聪智，中国医科大学附属盛京医院大连医院；宁永忠

患者人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
未给予霉菌预防治疗的异基因干细胞移植患者	诊断 IA	BAL标本PCR检测	B	II		[431]
肺浸润的持续性中性粒细胞缺乏的血液恶性肿瘤患者	诊断 IA	BAL标本PCR检测	B	II	内部检测存在系统差异，未给予抗真菌治疗的患者检测效果更好，PCR和半乳甘露聚糖(GM)联合检测能增加特异性	[353, 411, 430, 432-452]
ICU患者，混合人群	诊断 IA	BAL标本PCR检测	B	II	商品化供给的具有良好性能参数的曲霉菌PCR试剂盒	[81, 88, 450, 453-455]
血液肿瘤患者	诊断 CNS 曲霉病或 脑膜炎	CSF标本PCR检测	B	II	55例免疫功能不全患者的113份 CSF标本，其检测敏感性100%，特异性93%(回顾性研究)	[415, 456-459]
缩写：BAL，支气管肺泡灌洗液；CNS，中枢神经系统；CSF，脑脊液；IA：侵袭性曲霉病；ICU：重症监护室；QoE：质量证据；Sor：推荐强度						

表 10 支气管肺泡灌洗液或脑脊液标本的 PCR 检测

翻译：余霞，重庆市丰都县人民医院检验科

校改：高静华，大连大学附属新华医院

患者人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
血液恶性肿瘤患者	诊断IA	血液标本PCR检测	B	II	荟萃分析：16个研究中单纯一次PCR阳性结果：敏感性88%，特异性75%；连续两次PCR阳性结果：敏感性75%，特异性87%	[460]
	诊断IA	血清标本PCR检测			97%的试剂盒可以达到10个基因组/mL的检测限。血清体积>0.5 mL，洗脱(elution)体积<100 μL，敏感度：86%；特异性：94%	[461]
	诊断IA	全血标本PCR检测			发热驱动诊断时首先做血液 PCR检测符合 EAPCRI的推荐：敏感度92%，特异性95%，PCR结果阴性可排出 IA	[462]
造血干细胞移植患者	诊断IA	前瞻性全血标本PCR筛选	B	II	血清与全血联合检测更佳	[94-97]
	诊断IA	前瞻性血液标本PCR筛选	B	II	GM 和 PCR联合检测能提高精确度，PPV 50%-80%，NPV 80%-90%	[98]
	诊断IA	BAL标本做 PCR与GM联合检测	A	II		[393]
缩写： BAL： 支气管肺泡灌洗液； EAPCRI： 欧洲曲霉PCR行动委员会； GM： 半乳甘露聚糖； IA： 侵袭性曲霉病； NPV： 阴性预测值； PCR： 聚合酶链反应； PPV： 阳性预测值； QoE： 质量证据； SoR： 推荐强度						
译者按： 97%的试剂盒可以达到10个基因组/mL的检测限，对应英文是，97% of protocols detected threshold of 10 genomes/mL。不知翻译是否达意。						

表 11 全血、血清或血浆标本的 PCR 检测

翻译：余霞，重庆市丰都县人民医院检验科

校改：高静华，大连大学附属新华医院

患者人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
组织活检检出菌丝	检出并鉴定真菌	通用PCR检测方法	A	II	多种分子学检测技术具有高敏感性(>90%)和高特异性(99%);	[61, 463]
组织活检未检出菌丝	检出并鉴定真菌	通用PCR检测方法	C	II	敏感性(57%), 特异性(96%); 能区分其他真菌, 仅能与其他检测方法合用	[61, 463]
组织活检检出菌丝	检出并鉴定真菌	通用PCR检测方法应用于石蜡包裹标本	A	II	TaKaRa DEXPAT kit 和 QIAamp DNA mini kit 可以鉴定出10个以内分生孢子/标本	[464, 465]
任意患者	检出并鉴定真菌	新鲜组织标本	B	II	曲霉PCR性能分析指出其敏感性和特异性分别为86%及100%(79例患者的回顾性研究)	[58]
缩写: QoE: 质量证据; SoR: 推荐强度						

表 12 组织活检标本的分子生物诊断

翻译: 余霞, 重庆市丰都县人民医院检验科

校改: 高静华, 大连大学附属新华医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
所有患者	避免临床样品中曲霉菌活性的丢失；以反映原始的真菌感染信息	用于培养的临床标本的短期保存：存放在4℃下以避免真菌活性丢失以反映原始真菌感染信息	A	III		[98, 378]
	避免生物标记物降解，如血清中、支气管毛刷、BAL中的半乳甘露聚糖(GM)	标本送达实验室后迅速完成实验，避免短期或长期将血清标本存放在4℃	A	I	测试表明，短期或长期存放在4℃时，血清中的GM会降解，而BAL中的GM光密度指数仍然稳定；在-20℃条件下存放超过11个月，血清和BAL中的GM标志物未显示出衰减	[61, 80, 369, 370, 392]
	曲霉菌短期保存	重复传代培养	A	I	连续的传代培养可使活性保持数年；每个月传代一次，保存在室温环境下	[98, 378]
	曲霉菌长期保存	蒸馏水保藏法/矿物油封藏法/硅胶储存/冷冻干燥法(-80℃/陶瓷珠/液氮)	A	I	长期储存可以达到5年甚至更长时间；在此期间不需要再次传代	

缩写：BAL，支气管肺泡灌洗；GM，半乳甘露聚糖；ODI，光密度指数；QoE，证据质量；SoR，推荐强度

表 13 原始样本和分离物的储存

翻译：钟金柳，广东省湛江市第一中医医院

校改：吴勇：重庆市丰都县人民医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
所有患者	诊断IA	通过酶免疫测定的曲霉菌特异性抗体：Serion（德国），Omega（法国），Bio-Rad（法国），Dynamiker（中国）	C	II	从发病到抗体产生平均需要11天左右，在急性IA发病过程中，可在29%–100%的患者中检测出	[52, 466–472]
		琼脂凝胶双扩散沉淀抗体（Microgen Ltd. UK）或对流免疫电泳	C	III	应考虑低丙种球蛋白血症造成的假阴性	[473]
		通过间接红细胞凝集反应以凝集抗体（EliTech / Fumouze, 法国）	C	II		[473]
		通过ImmunoCap测定曲霉菌的特异性免疫球蛋白	C	III		未找到相关文献
缩写：EIA:酶免疫测定；IA：侵袭性曲霉病；QoE，证据质量；SoR，推荐强度						
译者按：“未找到相关文献”，估计考据癖和审稿专家要疯。其实，科学的第一要义是真实。						

表 14 基于抗体的侵袭性曲霉病诊断[11]

翻译：钟金柳，广东省湛江市第一中医医院

校改：吴勇：重庆市丰都县人民医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
所有临床相关的曲霉分离株 (在患者组或已知的唑类耐药组)	识别唑类药物的耐药水平	参考方法测定MIC	A	II	在可进行快速测定的情况下	[105, 111, 114, 116, 300, 474-484]
在唑类耐药率高的患者组或唑类药物治疗无效的患者中分离出的临床相关曲霉菌株	识别天然耐药的分离株	鉴定到种-复合群水平	A	III	一些物种本身具有天然耐药性, 例如: A. calidoustus (唑类药物的耐药) 和土曲霉 (两性霉素B的耐药)	[103, 485]
临床相关的烟曲霉分离株	识别烟曲霉对唑类药物的耐药水平	常规进行唑类药物琼脂筛选试验	B	III	识别需MIC测试的耐药菌落	[118, 486]
所有菌株耐药性的监测	确定当地唑类药物耐药水平的流行病学	定期用参考方法测定烟曲霉复合群的MIC	A	II	测试至少100个菌株	[105, 111, 114, 300, 477-480, 482-484]
唑类耐药株	确定Cyp51A突变分布的性质和趋势	cyp51A基因突变分析	A	II	用从监测标本里分离出的耐药菌株进行测试	[107]
缩写: AmB, 两性霉素B; MIC, 最低抑菌浓度; QoE, 证据质量; SoR, 推荐强度						
译者按: 这个表格, 体现了中国和西欧的差距						

表 15 检测临床分离曲霉菌株唑类药物耐药性的指征

翻译: 钟金柳, 广东省湛江市第一中医医院

校改: 吴勇: 重庆市丰都县人民医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
任何	当考虑抗真菌治疗时，确定或否定临床烟曲霉分离株对唑类的耐药；检查烟曲霉单个培养分离株的唑类耐药基因型。	如果需要，通过唑类琼脂进行筛选，继以MIC参考方法	A	III	一旦分离出该菌株，就立即进行MIC检测，而无需等待种属ID	[103, 114]
		多个菌落（可以多达5个菌落）进行MIC参考方法	B	III	可能存在多种基因型，即唑类敏感型和唑类耐药型，都可能存在	[115, 487, 488]
		常规唑类琼脂筛选（可以多达5个菌落）	B	III	最近证明，四个敏感样本中，可以确定一个耐药菌落	[118, 486]
	用有效方法确定或否定唑类耐药	用EUCAST方法和EUCAST BPs (S, I, R) 进行MIC检测	A	III	适用于所有曲霉菌属。为大多数菌种建立了折点。	[489-491]
		用CLSI法和CLSI ECVS (野生型/非野生型) 进行MIC检测	B	III	未建立折点	[491]
	各种曲霉的MIC检测	Etest®	C	III	由推荐的参考试验确认	[492-496]

缩写：MIC，最低抑制浓度；QoE，证据质量；SOR，推荐强度。

表 16 唑类药物敏感性试验：时机，方法和菌落计数

翻译：高剑，江南大学附属医院 无锡第四人民医院

校改：高静华，大连大学附属新华医院；宁永忠

人群	目的	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
任何	测定伊曲康唑敏感性	MIC (EUCAST/CLSI)	A	III	一般情况下，是曲霉菌属对唑类耐药的敏感标记；最低限度检测伊曲康唑和伏立康唑。	[490, 491, 497-501]
任何	测定伏立康唑敏感性	MIC (EUCAST/CLSI)	A	III	其他唑类耐药或敏感性减低可能会伴随着伏立康唑（耐药或敏感性减低）；分离株伏立康唑耐药有报道与TR46突变有关	[114, 489, 491, 499-502]
任何	测定泊沙康唑敏感性	MIC (EUCAST/CLSI)	B	III	目前还没有伊曲康唑不耐药而泊沙康唑耐药的报告；目前EUCAST折点将约15%的敏感菌株错误分类为I/R。	[300, 481, 490, 491, 499-504]
任何	测定艾沙康唑敏感性	MIC (EUCAST/CLSI)	A	III	MIC通常与伏立康唑相似，但若要使用艾沙康唑，仍需要单独检测；艾莎康唑对迟缓曲霉（ <i>A. lentulus</i> ）和宇田川曲霉（ <i>A. udagawae</i> ）（烟曲霉复合群）的MIC低于伊曲康唑和伏立康唑（CLSI）	[490, 499, 500, 502, 505-507]
缩写：CLSI，临床和实验室标准研究所；EUCAST，欧洲抗微生物药敏试验委员会；MIC，最低抑制浓度；QoE，证据质量；SoR，推荐强度						

表 17 唑类 MIC 检测：唑类化合物的选择

翻译：高剑，江南大学附属医院 无锡第四人民医院

校改：高静华，大连大学附属新华医院；宁永忠

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
两性霉素B MIC \geq 1mg/L	为治疗IA	如果唑类药物测试敏感，应代替两性霉素B	B	II		[17, 170, 515-520]
土曲霉引起的IA	为治疗IA	伏立康唑	A	II	避免两性霉素B	[162, 521, 522]
		艾沙康唑	A	II		
		泊沙康唑	B	III		
		伊曲康唑	B	III		
焦曲霉引起的IA	为治疗IA	两性霉素B脂质形式	A	II	避免唑类	[103, 523]
塔宾曲霉（黑曲霉复合体）引起的IA	为治疗IA	唑类单药治疗除外	C	III	唑类MIC常常升高，但没有临床数据支持	[496, 524, 525]
迟缓曲霉(A. lentulus) (烟曲霉复合群)引起的IA	为治疗IA	唑类单药治疗除外				
洋葱曲霉（黄曲霉复合群）引起的IA	为治疗IA	两性霉素B单药治疗除外	C	III	避免两性霉素B	[526]
黑曲霉复合体引起的IA	为治疗IA	除了伊曲康唑和艾沙康唑	B	III	与烟曲霉相比较，艾沙康唑、泊沙康唑和伏立康唑的MIC通常高一个稀释度；伊曲康唑的MIC通常高2个；临床数据支持有限	[496, 507]
构巢曲霉引起的IA	为治疗IA	伏立康唑	C	III	AmB的MIC升高，在慢性肉芽肿病临床疗效差	[527, 528]
缩写：AmB, amphotericin B两性霉素B；IA, invasive aspergillosis侵袭性曲霉病；MIC, minimum inhibitory concentration最低抑菌浓度；QoE, Quality of evidence证据质量；SoR, Strength of recommendation推荐强度						

表 18 天然耐药背景下的抗真菌药物处方

翻译：李佩珊，南方医科大学第五附属医院

校改：宁永忠，清华大学附属垂杨柳医院

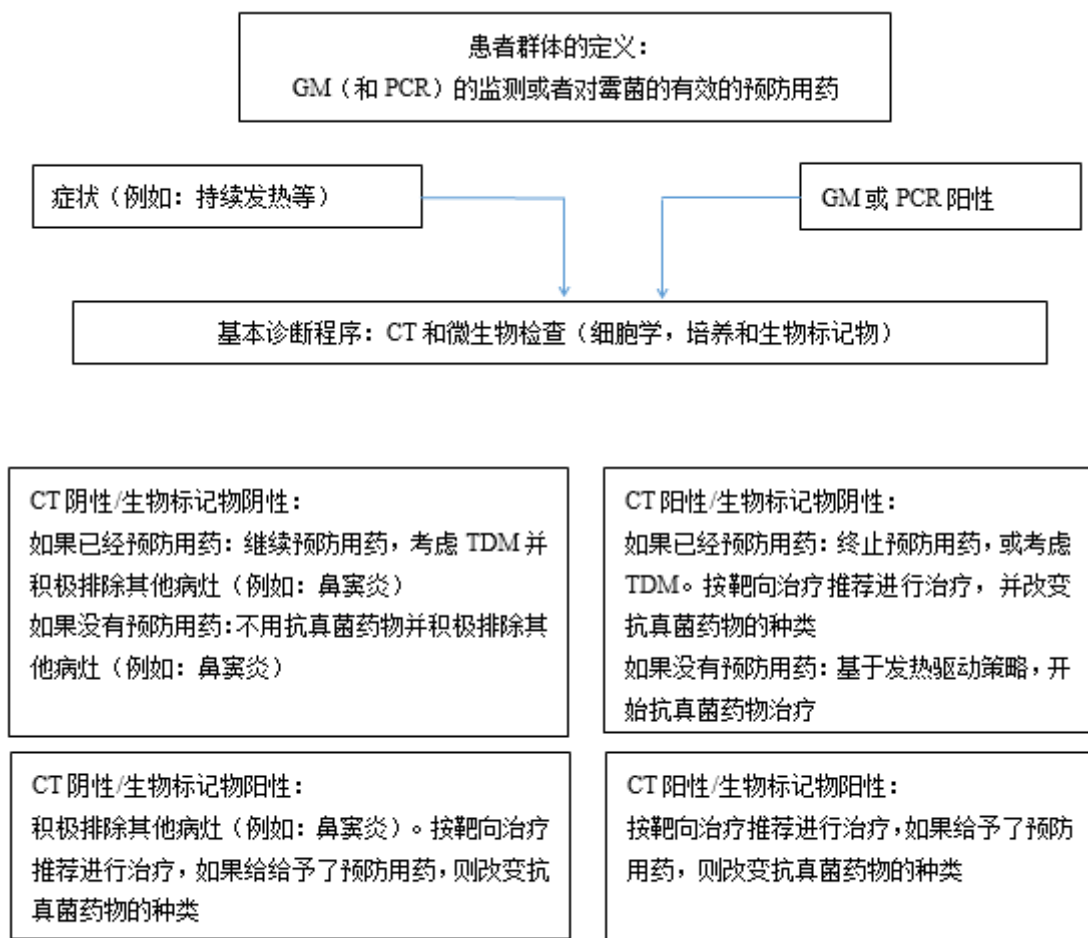


图 1 中性粒细胞减少期间的处置

翻译：吕春宝，辽宁省抚顺市中心医院

校改：张凤勇，重庆市丰都县人民医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
临床相关的分离株	考虑治疗时，应肯定或否定AmB的耐药性	MIC测试	C	III	两性霉素B的获得性耐药是罕见的，因此没有相关临床结局的证据，除了少数的高MIC的菌种（土曲霉和黄曲霉相比较于烟曲霉）	[508-511]
临床相关的分离株	MIC的解释（EUCAST）	使用EUCAST方法的MIC测试和EUCAST折点（S, I, R）	B	III	提出烟曲霉和黑曲霉的MIC折点；建立了黄曲霉、烟曲霉、黑曲霉和土曲霉的ECV；两性霉素B不适用于土曲霉；黄曲霉可能存在体外耐药。	[490, 512, 513]
临床相关的分离株	MIC的解释（CLSI）	使用CLSI方法的MIC测试和CLSI的流行病学界值（野生型/非野生型）	B	III	提出烟曲霉、黄曲霉、构巢曲霉、黑曲霉、土曲霉、花斑曲霉的流行病学界值，没有临床折点。对于两性霉素B，土曲霉和黄曲霉等的MIC低于ECV并不是适用的靶值。两性霉素B对烟曲霉的MIC为2时，尽管依照CLSI的ECV可以划分为野生型，但没有治疗反应的临床数据。	[514]
缩写：AmB, amphotericin B两性霉素B；CLSI, Clinical & Laboratory Standards Institute临床和实验室标准协会；ECV, epidemiological cut-off value流行病学界值；EUCAST, European Committee on Susceptibility Testing欧洲药敏试验委员会；QoE, Quality of evidence证据质量；SoR, Strength of recommendation. 推荐强度						

表 19 两性霉素 B 敏感性试验

翻译：李佩珊，南方医科大学第五附属医院

校改：宁永忠，清华大学附属垂杨柳医院

人群	目标	干预	SoR	QoE	备注	参考文献
所分离菌株伏立康唑MIC=2mg/ml	治疗IA	伏立康唑联合伊曲康唑治疗或者L-AmB单药治疗IA（也适用于CPA）	A	III	基于伏立康唑的治疗方案（伏立康唑联合伊曲康唑）治疗失败的概率可能高于伏立康唑MIC<2的人群	[529-532]
所分离菌株伏立康唑MIC>2mg/ml	治疗IA	L-AmB	A	IIu		[113, 114, 533]
		两性霉素B脂质体复合物	C	III		未找到参考文献
		伏立康唑和阿尼芬净	B	III		[529]
		泊沙康唑和卡泊芬净	C	III	泊沙康唑不能用于初始治疗	[534]
		卡泊芬净或米卡芬净	C	III	适用于有两性霉素B或者其他唑类使用有禁忌症的病人	未找到参考文献
缩写词：AmB，两性霉素B；CPA，慢性肺曲霉病；IA，侵袭性曲霉病；L-AmB, 脂质体两性霉素B；QoE, 质量证据；SoR, 推荐等级						

表 20 证实唑类耐药时的最佳治疗

翻译：徐静，聊城市第二人民医院

校改：吴勇，重庆市丰都县人民医院

应监测抗真菌药物浓度的临床情况	举例，备注
药代动力学变异性增加的人群	胃肠功能受损；肝功能不全；儿童，老年病人，肥胖病人，危重病人
药代动力学变化	静脉给药变为口服给药，胃肠功能改变，肝损伤或肝功能改变，生理功能不稳定
存在药物间的相互作用	已知接受细胞色素p450酶（特别是CYP3A4）诱导剂类药物的病人，抗酸药，质子泵抑制剂（对伊曲康唑胶囊，泊沙康唑混悬液有影响），抗逆转录病毒药物。开始或者停用抗真菌药物之前，应该应用药物相互作用数据库对病人进行用药记录筛选（例如： www.fungalpharmacology.org ， fungal-druginteractins.org ，或 http://www.aspergillus.org.uk/content/antifungal-drug-interactions ）
预后不良的疾病	广泛或者十分严重的感染，病变部位临近重要组织结构，中枢神经系统感染，多个病灶或者播散性感染
依从性考虑	主要见于长期巩固治疗或二级预防门诊的患者
疑似暴发感染	治疗药物监测能确认在足够的抗真菌药物暴露下真菌疾病是否产生了进展
疑似有药物毒性，特别是神经毒性（伏立康唑）	暴露—响应间的相关性也可用于描述其他毒性（例如肝毒性），治疗药物监测防止药物毒性发生的效果还不是很确定

表 21 治疗药物监测

翻译：徐静，聊城市第二人民医院

校改：吴勇，重庆市丰都县人民医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
所有接受伊曲康唑治疗的IA患者	提高疗效	在治疗的第5天或之后不久测量血清谷浓度	A	II	通过HPLC检测伊曲康唑的目标水平为大于1 mg/L 至 4 mg/L。一般使用HPLC 或 LC/MS/MS法分别报道羟基伊曲康唑代谢物浓度，但包含于“伊曲康唑”浓度报告中，以生物测定法 (bioassay) 测定。生物测定的治疗药物浓度范围可能因实验室而异，但通常在3-17 mg/L范围内	[122, 127, 535-537]
所有接受伊曲康唑治疗预防IA的患者	提高疗效	在治疗的第5天或之后不久测量血清谷浓度	A	II	伊曲康唑目标水平 >0.5 mg/L (HPLC) 或 >3 mg/L (生物测定)	[124]
接受伊曲康唑治疗的患者	降低毒性	在治疗的第5天或之后不久测量血清谷浓度	B	II	当伊曲康唑的生物测定结果为 >17.1 mg/L，相当于HPLC法结果的 4 mg/L时，其毒性与伊曲康唑的水平相关。	[127]

缩写：HPLC, 高效液相色谱法；IA, 侵袭性曲霉病；LC, 液相色谱法；MS, 质谱法；QoE, 证据质量；SoR, 推荐强度。

表 22 伊曲康唑的治疗药物监测

翻译：韩松涛，贵州医科大学附属白云医院

校改：李佩珊，南方医科大学第五附属医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
所有接受伏立康唑治疗的IA患者	提高疗效、安全性和依从性	在治疗2-5天或之后不久测量血清谷浓度	A	II	目标浓度范围为1-5.5 mg/L	[128-131, 133, 538-540]
		重测血清谷浓度	B	II	在治疗的第二周重复测定, 根据临床提示增加检测样本数量并在病历中加以描述	[128-131, 133, 538-540]
所有接受伏立康唑治疗预防IA的患者	提高预防的有效性、安全性和依从性	在治疗2-5天或之后不久, 以及改变剂量4天后, 测量血清谷浓度	A	II ^t	同上; 多数研究只针对伏立康唑的治疗而不是预防	[132, 541, 542]
因曲霉菌对唑类药物敏感性降低至MIC为2 mg/mL的IA患者	提高MIC为2 mg/mL的分离菌株的治疗效果	在治疗2-5天或之后不久, 以及改变剂量4天后, 测量血清谷浓度	A	II	谷浓度 >2 mg/L时推荐根据PK/PD分析用药	[131, 543]
缩写: IA, 侵袭性曲霉病; MIC, 最低抑菌浓度; PK/PD, 药物动力学/药效学; QoE, 证据质量; SoR, 推荐强度.						

表 23 伏立康唑的治疗药物监测

翻译: 韩松涛, 贵州医科大学附属白云医院

校改: 李佩珊, 南方医科大学第五附属医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评论	参考文献
接受泊沙康唑悬液治疗 IA 的患者	提高疗效、依从性	治疗第5天或之后不久的血清谷浓度	A	II	目标浓度>1mg/L。如果口服混悬液无法达到治疗浓度，可以考虑改成片剂或静脉注射，针对大多数患者推荐优先选用肠溶片或者静脉注射给药。根据临床需要重复测定。半衰期长，会导致对随机样本和实际谷水平样本的检测无法区分。	[138]
接受泊沙康唑悬液预防 IA 的患者	提高疗效、依从性	治疗第5天或之后不久的血清谷浓度	C	II	目标浓度>0.7mg/L。即使血清浓度 <0.7mg/L，也可能可能会出现组织中的药物浓度达标。根据临床需要重复测定。	[136, 137, 544-547]
接受泊沙康唑的患者	提高安全性	在治疗第5天或者之后不久测量血清谷浓度	C	III	如果出现治疗无效或怀疑毒副作用，就必须对接受肠溶片或静脉注射治疗的患者进行治疗药物监测。已充分证明只要泊沙康唑暴露浓度为0.5-3.75mg/L之间，三种给药途径均是安全、有效的。当泊沙康唑的血清浓度大于上述暴露浓度时，有可能出现毒副作用。	[120, 121]
缩写：IA, 侵袭性曲霉菌病；QoE, 证据质量；SoR, 推荐等级强度						

表 24 泊沙康唑的治疗药物监测

翻译：郝秀春，广东省中山市火炬开发区医院

校改：常静，吉林大学第二医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评论	参考文献
接受艾沙康唑治疗的所有患者	提高疗效、安全性和依从性	在治疗第5天或者之后不久测量血清谷浓度	C	III	尽管支持常规TDM的数据有限，但治疗无效、药物相互作用、或者出现毒副作用时，提示进行。艾沙康唑的半衰期长(130h)，在给予经CYP3A4途径代谢的药物，尤其化疗药物治疗前，某些临床情况下，支持进行TDM来确定药物清除。	美国FDA建议性简要文件 (advisory briefing documents)
缩写：FDA，美国食品与药品管理局；QoE, 证据质量；SoR, 推荐等级强度；TDM, 治疗药物监测						

表 25 艾沙康唑的治疗药物监测

翻译：郝秀春，广东省中山市火炬开发区医院

校改：常静，吉林大学第二医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评论	参考文献
血液系统恶性肿瘤，如AML，伴有持续 重度 中性粒细胞减少	降低IA发病率	泊沙康唑混悬液200mg tid或300mg片剂qd口服	A	I	仅用于AML/MDS诱导阶段。TDM，特别是口服混悬液。片剂生物利用度更高，用以接续可能的静滴泊沙康唑。	[548]
		L-AMB 12.5 mg 2*/每周，雾化吸入，氟康唑剂量不定	B	I	AML	[549, 550]
		L-AmB 3mg/kg 3*/每周	C	IIh	与L-AMB方案无差异	[551]
		米卡芬净 50 mg qd	C	IIt		[552, 553]
		L-AMB 10 mg/kg q7d	C	IIu		[554]
		L-AMB 50 mg abs (鞘内注射) q2d	C	IIu		[555]
		L-AMB 15 mg/kg q14d	C			[556]
		伏立康唑	C	IIt	不优于氟康唑	[557]
		伊曲康唑口服液 400 mg/d,	D	II	与氟康唑无差异 (n=195)，毒副作用 更大	[121, 558-560]
急性淋巴细胞白血病， 诱导缓解化疗	降低IA发病率	L-AMB 5 mg/kg biw	D	I	L-AMB毒性大于安慰剂，IA发病率无明显降低	[561]
自体造血干细胞移植治疗急性白血病以外的血液系统恶性肿瘤	降低IA发病率	任何对霉菌有活性的药物	D	III		未找到参考文献
异体造血干细胞移植（直至中性粒细胞恢复）	降低IA发病率	泊沙康唑200 mg tid混悬液或300mg片剂qd口服	B	IIt	中性粒细胞减少持续时间大致相同，TDM	[548]
		L-AMB 12.5 mg biw，联合氟康唑，雾化吸入	B	IIt		[549]
		伏立康唑200 mg bid	C	I	不优于氟康唑，TDM	[557, 562]

		米卡芬净 50mg/d	C	I	曲霉菌病亚组分析无差异	[552]
		伊曲康唑口服液400 mg/d,	D	I	毒性问题, TDM	[549, 560]
异体造血干细胞移植(中性粒细胞恢复和无GvHD)		所有抗真菌药物	D	III	没有研究证明其疗效优势	
异体造血干细胞移植(中度至重度GvHD和/或加剧免疫抑制)		泊沙康唑混悬液200 mg tid或300mg片剂qd口服	A	I	TDM	[563]
		伏立康唑200 mg bid	C	II	不优于氟康唑, TDM	[557, 562]
		伊曲康唑口服液 400mg/d	C	II	毒性问题, TDM	[560]
		米卡芬净 50 mg/day	C	III	只有少数的GvHD患者	[552]
异体造血干细胞移植(直至中性粒细胞恢复)	降低IA归因死亡率	泊沙康唑混悬液200 mg tid或300mg片剂qd口服	B	II _t	中性粒细胞减少持续时间大致相同, TDM	[548]
异体造血干细胞移植(中性粒细胞恢复和无GvHD)		任何其他抗真菌药物	D	III	没有研究证明其疗效优势	
异体造血干细胞移植(中度至重度GvHD和/或加剧免疫抑制)		泊沙康唑混悬液200mg tid或300mg片剂qd口服	A	II	侵袭性真菌病的主要归因死亡率, TDM	[563]
缩略词: ABLC, 两性霉素B脂质体复合物; AML, 急性髓系白血病; bid, 每日两次; GvHD, 移植物抗宿主病; HSCT, 造血干细胞移植; IFD, 侵袭性真菌病; L-AMB, 脂质体剂型两性霉素B; MDS, 骨髓增生异常综合征; qd, 每日一次; QoE, 证据质量; SoR, 推荐等级强度; TDM, 治疗药物监测; tid, 每日3次。						
译者按: biw, 每周两次						

表 26 一级预防

翻译: 时黎明, 山东省菏泽市立医院

校改: 朱聪智, 中国医科大学附属盛京医院大连医院; 宁永忠

人群	目的	干预	SoR	QoE1	QoE2	QoE3	评价	参考文献
1]粒缺（非Allo-HSCT受者） 2]Allo-HSCT（粒缺期间） 3]Allo-HSCT（w/o粒缺）或非粒缺患者	提高治疗反应，提高生存率	艾沙康唑 200mg IV 在1d-2d tid, 继以200 mg qd 口服	A	I	II ^t	II ^t	如果有对霉菌有活性的唑类预防，比伏立康唑副作用少，则D III（见下面译者按）	[173, 507, 564, 565]
		伏立康唑, 1d, 2X6mg/kg IV（口服400mg bid）, 继以2-4mg/kg IV（口服200-300mg bid）	A	I	II ^t	II ^t	如果始于口服，则C III；如果之前有对霉菌有活性的唑类预防，则D III；TDM	[170, 172, 507, 566]
		L-AmB 3mg/kg	B	II	II ^t	II ^t		[171]
		联合伏立康唑+阿迪芬净。伏立康唑6/4mg/kg bid（一周后口服可能性（300 mg bid）），阿迪芬净200/100mg	C	I	II ^t	II ^t	和伏立康唑相比，没有显著性区别，在GM阳性群（亚群）生存率更好；TDM	[172, 566]
		卡泊芬净, 1d, 70mg qd, 继以50mg qd（如果体重<80kg）	C	II	II	II		[567-569]
		伊曲康唑, 1d, 200mg, q12h, IV, 继以200mg qd	C	III	II ^{t, a}	II ^{t, a}	如果始于口服，D III；TDM 如果有对霉菌有活性的唑类预防，则D III	[507, 537]
		AmB脂质复合物（ABLC） 5mg/kg	C	III	III	III		[570]
		米卡芬净 100mg	C	III	III	III		[571-573]
		AmB分散剂（ABCD） 4-6mg/kg	D	I	II ^t	II ^t		[142]
		传统的AmB1-1.5mg/kg	D	I	II ^t	II ^t		[170]
其他组合	D	III	III	III	效果没有得到证实	[574]		
威胁生命的咳血（haemoptysis）	一直持续到粒缺状态恢复	动脉栓塞，急诊外科干预	B	III	III	III		[575]

缩写：Allo-HSCT, 同种异体造血干细胞移植；AmB, 两性霉素B；bid, 每天2次；GM, 半乳甘露聚糖；IA, 侵袭性曲霉病；IV, 静脉；qd, 每天一次；QoE, 证据质量；SoR, 推荐等级强度；TDM, 治疗药物监测；tid, 每日3次

译者按：此处原文表达可能有误。推测应该是，如果有对霉菌有活性的唑类预防，则D III；比伏立康唑副作用少

译者按：w/o, 是without的意思，就是没有、不伴随

表 27 肺部疾病靶向治疗——一线

翻译：清华大学附属垂杨柳医院宁永忠

人群	目的	干预	SoR	QoE	评论	参考文献	
中枢神经系统疑似或确诊的IA	提高治疗反应，提高生存率	如果外科允许，则外科清创	A	IIu		[576, 577]	
		伏立康唑	A	IIu	n=5/5	[170]	
						n=81, 48个确诊病例，33个疑似诊断 (probable) 病例，推荐TDM关注谷浓度2-5.5mg/L	[576]
		泊沙康唑	D	III	研究中8个患者证实 (5个失败)	[578]	
		伊曲康唑	D	III			
		脂质形式的AmB	B	III	病例收集、动物数据	[579-581]	
		cAmB	D	I	肾毒性	[189, 582-584]	
		棘白菌素	D	III	组织穿透性不够	[580]	
侵袭性鼻窦真菌病疑似或确诊病例	治愈	外科	A	III	需要在个体基础上进行考虑和决策		
侵袭性鼻窦真菌病患者 (确定性的所有层面，从疑似到确诊)		局部抗真菌治疗	C	III			
		伏立康唑	A	IIt	n=8/7, 推荐TDM	[170, 585]	
		L-AmB	A	IIt	要同时覆盖黏膜真菌，因为有混合感染，或难以区分	[171]	
		泊沙康唑、伊曲康唑、棘白菌素	C	III	尚无特异性良好的研究，对泊沙康唑和伊曲康唑推荐TDM		

缩写: AmB, 两性霉素B; cAmB, 传统形式的两性霉素B; L-AmB, 脂质体两性霉素B; QoE, 证据质量; SoR, 推荐等级强度; TDM, 治疗药物监测

表 28 肺外疾病的靶向治疗——一线

翻译: 清华大学附属垂杨柳医院宁永忠

人群	目的	干预	SoR	QoE	评论	参考文献
血液系统恶性肿瘤化疗/干细胞移植，中性粒细胞 $<500/u1$ ，发热 ($>38^{\circ}C$) $\geq 96h$ ，注射广谱抗菌治疗 $\geq 96h$ (一些机构认为48h)。	减少IA发生率和/或相关死亡率	卡泊芬净首剂70mg1次，之后50mg每日一次 (体重 $<80kg$)	A	I	卡泊芬净比L-AmB有更高的存活率(亚组分析)	188
		L-AmB 3mg/kg	B	I	比cAmB毒性低，但比棘白菌素肾毒性高	188 189
		首剂伏立康唑6mg/kg 2次/日IV(口服400mg 2次/日)，随后4mg/kg 2次/日IV(口服200-300mg2次/日)	B	II	10%非劣效界值下，与L-AmB相比是失败的，但仍为曲菌病为一线药物。	190
		依曲康唑 200mg 1次/日，IV	C	II	对于接受同类药物预防的患者来说，唑类药经验治疗持久发热的活性或许有限。TDM	588
		ABLc 5mg/kg 1次/日	C	I	输液相关毒性(发热 寒战 缺氧)	589
		ABCD 4mg/kg	C	I	同上	590
		cAmB 0.5-1mg/kg 1次/日	D	I	极端毒性导致耐受性差	[189, 342, 583,
		米卡芬净 100mg 1次/日	B	II		591
		氟康唑	D	II	对曲霉属无活性	592

缩写：ABCD，两性霉素B胶囊分散剂；ABLc，两性霉素B脂质复合物；cAmB，传统的两性霉素B；IV静脉注射；L-AmB脂质两性霉素B；QoE，证据质量；SoR，推荐强度；TDM，治疗药物监测

表 29 发热驱动治疗的方式(经验性治疗)

翻译：郝海霞，山西省大同市同煤集团总医院

校改：何宁，齐齐哈尔市中医医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	参考文献
肺SOT伴移植前定植且术中曲霉培养（阳性）/CMV病/高龄供者/局部缺血时间延长/接受达利珠单抗/支气管吻合口缺血/支气管支架/单肺SOT	确认IA高风险患者	考虑预防	B	III	[210,226,593] [215,594e596]
肺SOT伴反复急性和慢性排异			B	II _c	[597,598]
心SOT伴再次手术/CMV感染/血液透析/两个月内(移植)过程中有另一个IA阶段	确认IA高风险患者	考虑预防	A	II _b	[204]
心SOT伴ICU中曲霉孢子空气暴露			A	II	[203,204]
心SOT伴西罗莫司（治疗）/他克莫司（治疗）/低丙种球蛋白血症			B	II _b	[212,599]
肝SOT伴以下任一特征：需要透析/再次移植/暴发性肝衰竭/MELD评分>30	确认IA高风险患者	考虑预防	B	II _b	[210,211,217,224,308, 311,600,601e604]
肝SOT伴以下任一特征：入住ICU/移植前2-4周接受糖皮质激素（治疗）/在移植手术中接受>15单位浓缩红细胞/累及腹腔的再次手术/胆总管空肠吻合术			C	III	
肾SOT伴以下任一特征：移植前COPD/移植器官功能延迟恢复/移植后血流感染/急性器官排异	确认IA高风险患者	考虑预防	A	II _b	[228]
COPD伴以下任一特征：高（系统性）糖皮质激素累积剂量暴露/难治性抗菌药物治疗/入住ICU	确认IA高风险患者	考虑预防	A	II _c	[232,257,605,606]
HIV伴CD4计数<100cells/mL	确认IA高风险患者	考虑预防	A	II _b	[232]
ICU患者伴COPD/需要糖皮质激素治疗	确认IA高风险患者	考虑预防	A	II _b	[257,605,606]
ICU患者伴急性肝衰竭/烧伤/严重细菌感染/营养不良			B	III	
ICU或SOT受者伴环境暴露增加	确认IA高风险患者	考虑预防	A	II	[203,204,607,608]
肝功能不全	确认IA高风险患者	考虑预防	B	II _b	[244,609]
烧伤患者真菌培养阳性	确认IA高风险患者	考虑预防	A	II _b	[610,611]
体表面积烧伤比例；住院时间			B	III	[608]
患者接受以下任一治疗：肿瘤坏死因子-α阻滞剂、巴利昔单抗、达利珠单抗、英夫利昔单抗、依那西普、阿伦单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗、阿巴西普	确认IA高风险人群	考虑预防	C	III	未发现参考文献

缩写：BAL:支气管肺泡灌洗；CMV:巨细胞病毒；COPD:慢性阻塞性肺疾病；IA:侵袭性曲霉病；ICU:重症监护室；QoE:证据质量；SoR:推荐强度；SOT:实体器官移植

译者按：原文中“OR”翻译为“/”

表 30 高风险非血液病患者

翻译：徐春晖，中国医学科学院 血液病医院

校改：何宁，齐齐哈尔中医医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
COPD	诊断IA	呼吸道培养	A	Ilu	分离培养出的曲霉菌的COPD住院患者，至少22%是IA	[257,281,282,399]
COPD	诊断IA	GM BAL	B	Ilu	界值>1.0时BAL GM的敏感性/特异性67%/96%，而界值>0.5时为89%/88%	[281]
呼吸系统基础疾病	诊断IA	BAL 免疫层析测流装置	C	II	敏感性/特异性77%/92%（截稿时无商品化试剂盒）	[285]
HIV	诊断IA	直接镜检	A	Ilh	50%阳性率	[232]
HIV	诊断IA	GM BAL	B	Ilu	53%阳性率	[232]
HIV	诊断IA	血清 GM	B	Ilu	34%阳性率	[232]
HIV	诊断IA	组织学	A	Ilu	75%阳性率	[232]
ICU	诊断IA	血清 BDG	B	Ilu	尸检研究，免疫功能低下的非血液病的病危患者，发生呼吸道感染较低。界值为140 pg/mL时敏感性/特异性100%/70%	[425]
ICU	诊断IA	血清 BDG	B	Ilu	BDG平均早于曲霉菌生长前6.5天出现	[427]
ICU	诊断IA	呼吸道培养	B	Ilu		[89,612,613]
ICU	诊断IA	GM BAL	C	Ilu	界值ODI 0.5时的敏感性/特异性88%-90%/87%-100%	[89,612,613]
ICU	诊断IA	SeptiFast®	C	Ilh	敏感性/特异性66%/98%，PPV 93%，NPV 88%	[614,615]
ICU,其他科室	诊断IA	BAL 标本	B	Ila	敏感性，特异性，阳性预测值和阴性预测值80.0%，93.3%，80.0%和93.3%。这项检查区别了烟曲霉和土曲霉，并检测了唑类的耐药性。	[280]
非血液病	诊断IA	培养	A	Ilh	呼吸道标本的曲霉菌属培养PPV很低	[197]
非血液病	诊断IA	培养	A	Ilh	对非血液病患者BAL有较高的敏感性	[52]
非血液病	诊断IA	血清 GM	C	II	界值为0.5 ng/mL时敏感性/特异性60%/89%	[399]
非血液病	诊断IA	MycAssay Aspergillus®	C	II	第一份标本/任何标本的敏感性，特异性，PPV和NPV是87%/93%，87%/82%，34%/34%，93%/100%	[278]
SOT，任何部位	诊断IA	呼吸道培养	D	II	低敏感性和特异性	[87,282]
SOT，任何部位	诊断IA	GM BAL	B	II	界值ODI为1.0时敏感性/特异性100%/91%	[616]
SOT，任何部位	诊断IA	高分辨率胸部CT	A	III	双侧支气管壁增厚和/或叶中心影，树芽征（03%），毛玻璃影和/或双边支气管影（22%）	[214,617]
SOT，任何部位	诊断IA	BAL 免疫层析测流装置	C	II	n=11 SOT	[284,428,430]
心脏移植	诊断IA	呼吸道培养	A	Ilh	整体阳性预测值（PPV）60%-70%，除痰外的呼吸道标本的阳性预测值（PPV）88%-100%，烟曲霉的治愈率PPV78%-91%。	[271]
心脏移植	诊断IA	高分辨率胸部CT	A	Ilh	提供重要和/或信息41% 正常胸部CT阳性率100%	[274]
肺移植	诊断IA	血清 BDG	C	Ilu	敏感性/特异性64%,9%,PPV14%,NPV50%	[618]
肺移植	诊断IA	GM BAL	B	II	界值ODI1.5时的敏感性/特异性100%/90%	[87,88,400,619]
肺移植	诊断IA	呼吸道标本 PCR	B	II		[88]

缩写词：BAL，支气管肺泡灌洗；BDG，β-D-葡聚糖；COPD，慢性阻塞性肺疾病；GM，半乳甘露聚糖；HIV，人类免疫缺陷病毒（艾滋病病毒）；IA，侵袭性曲霉病；ICU，重症监护病房；NPV，阴性预测值；ODI，光密度指数；PCR，聚合酶链反应；PPV，阳性预测值；QoE，证据质量；SoR，推荐等级；SOT，实体器官移植。

表 31 非血液病患者的诊断驱动（“抢先”）方式

翻译：白志宇，天津市海河医院

校改：朱聪智，中国医科大学附属盛京医院大连医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
HIV	治疗IA	伏立康唑	A	III	考虑与抗逆转录病毒药物的药物间相互作用	[620]
心脏SOT	治疗IA	伊曲康唑	C	III	伊曲康唑200-400毫克/天治愈6例不稳定的吸收以及钙调磷酸酶抑制剂与其他药物的相互作用	[621]
任何SOT	治疗IA	伏立康唑	A	III	例如Herbrecht研究11例SOT；伏立康唑增加抗钙调神经磷酸酶免疫抑制剂的水平，TDM；尤其是肝移植受者肝功能检查	[170, 214, 287, 333, 600, 622-624, 625-627]
任何器官移植	治疗IA	L-AmB	A	II		[628-630]
任何SOT	治疗IA	伏立康唑 联合卡泊芬净	B	II	40例SOT，伏立康唑联合卡泊芬净（n = 40）与两性霉素B（n = 47）相比。烟曲霉感染患者或肾功能不全的患者有生存获益。	[289]
SOT，当伏立康唑有使用禁忌时	治疗IA	卡泊芬净	B	III	完全应答83%；单一治疗7/9应答，联合治疗7/10应答。	[631-634]

缩写：HIV, 人类免疫缺陷病；IA, 侵袭性曲霉病；L-AmB, 两性霉素B脂质体；QoE, 质量证据；SoR, 推荐强度；SOT, 实体器官移植；TDM, 治疗药物监测。

表 32 非血液病患者的治疗

翻译：何宁，齐齐哈尔市中医医院

校改：郝海霞，山西省大同市同煤集团总医院；宁永忠

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
SOT—肺	通用a预防	预防IA	A	I	在平均35天时出现侵袭性真菌感染	[304, 315, 635]
	靶向a预防	预防IA	C	III		[315, 595, 636]
	吸入cAmB	预防IA	B	IIh	25mg/d, 用4d, 继以25mg/w, 用7w。和吸入基于脂质的AmB (lipid-based AmB) 相比, 脱氧胆酸形式吸入时, 副反应更多。7%-10%出现突破性IA。	[637, 638]
	吸入基于脂质的AmB (lipid-based AmB)	预防IA	A	I	和吸入基于脂质的AmB (lipid-based AmB) 相比, 脱氧胆酸形式吸入时, 副反应更多; 但效果一样。多个可能的处方: 50mg/d, 用4d, 继以50mg/w, 用7w; 50mg/d, 用2w, 继以每周1次, 用10w; SOT后1d-60d, 每周三次, 每次25mg, 在60d-180d, 每周一次。	[625, 637-640]
	伏立康唑	预防IA	A	III	伏立康唑2X200mg/d, 比伊曲康唑2X200mg/d, 肝毒性多。通常预防3-6m; 监测肝、皮肤毒性。	[303, 304, 315, 636, 641]
	如果定植, 伏立康唑抢先 (pre-emptive) 治疗	预防IA	B	IIu	6个月内突破性IA<2%	[636]
	伏立康唑使用3个月	预防IA	C	II	对IA发生率, 伏立康唑没有效果 (45%对49%)	[303]
SOT—心	通用a预防, 用伊曲康唑或吸入AmB	预防IA	C	I		[214, 642, 643]
	通用a预防, 用伊曲康唑或吸入AmB	预防IA	C	II	没有预防时IA发生率5%, 伊曲康唑2X200mg时是1.5%, 吸入AmB时是0%	[214, 642, 643]
	靶向a预防, 用棘白菌素类	预防IA	A	IIt	10%患者进行了预防, IA发生率由9%降到2%, 归因病死率由6%降到2%; 疗程取决于风险因素持续与否	[215]
SOT—肝	靶向a预防, 用脂质AmB (lipid)	预防IA	B	III	IA发生率降低, 但病死率无影响	[600, 644-646]
	靶向a预防, 用棘白菌素类	预防IA	A	I	标准剂量棘白菌素会降低IA发生率; 疗程通常是SOP后21d	[217, 308, 311, 647]
缩写: AmB, 两性霉素B; cAmB, 传统的脱氧胆酸两性霉素B; IA, 侵袭性曲霉病; QoE, 证据质量; SoR, 推荐强度; SOT, 实体器官移植						
a靶向预防=仅用于有特殊风险因素时; 通用预防=对人群内所有患者						

表 33 非血液病患者的预防 翻译: 清华大学附属垂杨柳医院宁永忠

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
同种异体HSCT，移植前阶段；同种异体HSCT，移植后阶段，GvHD和强化免疫抑制；高风险患者伴新生（de novo）或复发性白血病、骨髓失败综合征（bone marrow failure syndrome）伴延长的或深度的粒缺	预防IA	伊曲康唑	A/Ba	II ^t	推荐TDM；批准的指征；在欧洲（EU），没有批准用于<18岁（not approved EU<18years）	[122, 560, 648-657]
		泊沙康唑	A	II ^t	推荐TDM；只有≥13岁以上的支持性的儿科证据	[136, 137, 338, 548, 563, 658-664]
		伏立康唑	A	II ^t	没有批准用于<2岁的情况；从HSCT试验和支持性研究的效果进行的推断；推荐TDM	[130, 131, 135, 541, 557, 562, 665-671]
		脂质体（liposomal）两性霉素B	B	II ^t /III ^b	预防没有得到证实；改变输注后的最优剂量尚不知晓；如果唑类不能耐受或有禁忌症，则作为替换药物	[555, 672-677]
		米卡芬净	B	II ^t /III ^b	对曲霉属菌种的预防效果，没有明确证据（只是趋势）。如果唑类不能耐受或有禁忌症，则作为替换药物	[552, 678-682]
慢性肉芽肿病患者	预防IA	伊曲康唑	A	II	批准的指征；在欧洲（EU），没有批准用于<18岁（not approved EU<18years）；推荐TDM	[122, 653-656, 683, 684]
		泊沙康唑	A	III	在欧洲（EU），没有批准用于<18岁（not approved EU<18years）；推荐TDM；PK和安全资料来自≥4岁儿童	[136, 137, 660-663]
缩写：GvHD，移植物抗宿主病；HSCT，造血干细胞移植；IA，侵袭性曲霉病；PK，药物代谢动力学；QoE，证据质量；SoR，推荐强度；TDM，治疗药物监测						
a SoR=B，对同种异体HSCT移植后阶段，GvHD和强化抑制						
b QoE=III，对同种异体HSCT移植后阶段，GvHD和强化抑制						

表 34 高风险儿童的预防

翻译：清华大学附属垂杨柳医院宁永忠

人群	目的	干预	QoE	SoR	评价	参考文献
除新生儿以外的任何儿科人群	治疗确诊/极似诊断 (probable) 的IA	伏立康唑, 1d, 18mg/kg/day, IV, 继以16mg/kg/day, IV, 或 18mg/kg/day日口服剂量分成两个剂量 (最高剂量) (最高14岁, 小于50kg); 如果大于15岁, 或大于12岁且大于50kg, 推荐使用成人剂量给药	A	II _t	未批准用于小于2岁的患者; 推荐TDM。	[130, 131, 135, 170, 333, 541, 667-670, 600, 622, 623, 685-688]
除新生儿以外的任何儿科人群	治疗确诊/极似诊断 (probable) 的IA	脂质体两性霉素B 3mg/kg/day	B	II _t	比较两种剂量的L-AmB, 没有与伏立康唑比较	[171, 675, 677, 689-692]
除新生儿以外的任何儿科人群	治疗确诊/极似诊断 (probable) 的IA	卡泊芬净70mg/m ² 第1天, 继以50mg/m ² /day (最多70mg/day)	C	II _t	由于获益小, 研究提早终止	[691, 567-569, 631, 632, 693-698]
新生儿	治疗确诊/极似诊断 (probable) 的IA	脂质体两性霉素B, 3mg/kg/day	A	III		[699-702]

缩写: IA, 侵袭性曲霉病; IV, 静脉注射; L-AmB, 脂质体两性霉素B; PO, 口服; QoE, 证据质量; SoR, 推荐等级强度; TDM, 治疗药物监测。

表 35 儿童治疗

翻译: 陈敏, 四川省第五人民医院

校改: 弓艳娥, 山西省长治医学院附属和平医院

人群	目的	干预	QoE	SoR	评价	参考文献
除新生儿以外的任何儿科人群	治疗确诊/极似诊断 (probable) 的IA	伏立康唑, 1d, 18mg/kg/day, IV, 继以16mg/kg/day, IV, 或 18mg/kg/day日口服剂量分成两个剂量 (最高剂量) (最高14岁, 小于50kg); 如果大于15岁, 或大于12岁且大于50kg, 推荐使用成人剂量给药	A	II _t	未批准用于小于2岁的患者; 推荐TDM。	[130, 131, 135, 170, 333, 541, 667-670, 600, 622, 623, 685-688]
除新生儿以外的任何儿科人群	治疗确诊/极似诊断 (probable) 的IA	脂质体两性霉素B 3mg/kg/day	B	II _t	比较两种剂量的L-AmB, 没有与伏立康唑比较	[171, 675, 677, 689-692]
除新生儿以外的任何儿科人群	治疗确诊/极似诊断 (probable) 的IA	卡泊芬净70mg/m ² 第1天, 继以50mg/m ² /day (最多70mg/day)	C	II _t	由于获益小, 研究提早终止	[691, 567-569, 631, 632, 693-698]
新生儿	治疗确诊/极似诊断 (probable) 的IA	脂质体两性霉素B, 3mg/kg/day	A	III		[699-702]

缩写: IA, 侵袭性曲霉病; IV, 静脉注射; L-AmB, 脂质体两性霉素B; PO, 口服; QoE, 证据质量; SoR, 推荐等级强度; TDM, 治疗药物监测。

表 36 二级预防

翻译: 陈敏, 四川省第五人民医院

校改: 弓艳娥, 山西省长治医学院附属和平医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
伴难治性肺曲霉病 恶性血液病患者	完全缓解或部分缓解，或处于稳定状态，提高生存率	换为另一类抗真菌药物	A	III		
		任何形式联用	C	III	没有前瞻性研究证明联合治疗优于单药治疗。	[715]
		伏立康唑	A	II		[333, 716, 624, 717]
		L-AmB 3-5mg/kg	B	II	大多数投票支持BII，其他支持AII	[676, 718, 719]
		ABL C 5mg/kg	C	II		[570, 719, 720, 628]
		ABCD			不再商业供给	[721, 722]
		卡泊芬净 首日 70mg/kg 1次/日，然后 50mg/kg 1次/日(如果体重<50kg)	B	II	伏立康唑/泊沙康唑治疗失败的数据很少	[335, 717, 723-727, 633, 728]
		米卡芬净 75-200mg 1次/日	C	II		[572, 729]
		泊沙康唑混悬液 200mg 4次/日或400mg bid 或缓释片剂 首日 300mg 2次/日，然后 300mg 1次/日	B	II		[138, 336, 730, 731]
		伊曲康唑	D	III	假使对伏立康唑不耐受	
		伊曲康唑口服	C	II	生物利用度差	[126]
		伊曲康唑注射液			不是随处可以商业供给	[537, 732]

缩写：ABCD，两性霉素B胶体分散剂；ABL C，两性霉素B脂质体复合物；bid，一天两次；IV，静脉内注射；L-AmB，两性霉素B脂质体；qd，一天一次；qid，一天四次；QoE:证据质量；SoR:推荐等级；TDM:治疗药物监测

表 37 难治性肺曲霉病治疗药物

翻译：刘鑫，株洲市中心医院

校改：何宁，齐齐哈尔市中医医院

人群	目的	干预	SoR	QoE	评价	参考文献
非免疫抑制患者 空洞性或结节性肺浸润	确诊或排除慢性肺曲霉病	显微镜下 直接观察 菌丝	A	II	在 ABPA 中，显微镜发现菌丝 高度 提示曲霉菌感染； CPA 中则没有研究	[733]
		组织学	A	II	CPA 组织学鉴别 CNPA 和 CCPA	[734]
		真菌培养（呼吸道分泌物）	A	III	真菌培养皿 比 细菌培养皿具有更高的敏感性	[269]
非免疫抑制患者 空洞性或结节性肺浸润	确诊或排除慢性肺曲霉病	曲霉菌IgG抗体	A	II	IgG和沉淀素检测标准尚未完成	[362]
CPA患者进行性疾病	控制感染	伊曲康唑： 首剂 200mg 2次/日，根据 TMD 调整剂量	A	II	没有数据显示哪一种药物最好	[362,735]
		伏立康唑：首剂150-200mg 2次/日，根据 TMD 调整剂量			CNPA 和带有曲霉菌球的病人首选伏立康唑， 尽量 减少耐药的风险	[364,736,737]
		泊沙康唑 400mg 2次/日（口服混悬液） 300mg 1次/日（缓释片剂）	B	II	不良事件发生率较高，如伊曲康唑和伏立康唑有不良事件则用	[738]
缩写：ABPA，过敏性支气管肺曲霉病；bid，一天两次；CCPA，慢性空洞性肺曲霉病；CNPA，慢性坏死性肺曲霉病；CPA，慢性肺曲霉病；qd，一天一次；QoE:证据质量；SAIA，亚急性侵袭性肺曲霉病；SoR:推荐等级；TDM: 治疗药物监测						
译者按：未见SAIA						

表 38 慢性肺曲霉病

翻译：刘鑫，株洲市中心医院

校改：何宁，齐齐哈尔市中医医院