

· 论 著 ·

# 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病的危险因素研究

陈敏超<sup>1</sup>, 吴春玲<sup>2</sup>, 周建英<sup>3</sup>

1. 浙江大学国际健康医学研究院, 浙江 义乌 322000; 2. 义乌市中心医院, 浙江 义乌 322000;  
3. 浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310000

**摘要:** **目的** 了解慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并侵袭性肺曲霉病 (IPA) 的危险因素, 为 COPD 患者预防 IPA 提供依据。**方法** 选择 2017—2021 年在义乌市中心医院住院治疗的 COPD 合并 IPA 患者为病例组, 同期未合并 IPA 的 COPD 患者为对照组; 收集患者基本信息、实验室检测结果、合并症和治疗情况等资料; 采用多因素 logistic 回归模型分析 COPD 合并 IPA 的危险因素。**结果** 纳入病例组和对照组各 30 例, 其中男性各 22 例, 女性各 8 例; 年龄分别为 (75.00±10.00) 岁和 (74.00±10.00) 岁; COPD 严重程度≥3 级分别为 27 例和 19 例, 占 90.00% 和 63.33%; 近 1 年住院时间分别为 (12.89±4.88) d 和 (8.59±3.85) d。多因素 logistic 回归分析结果显示, 近 1 年住院时间长 ( $OR=1.230$ ,  $95\%CI: 1.011 \sim 1.498$ )、COPD 严重程度≥3 级 ( $OR=18.637$ ,  $95\%CI: 1.415 \sim 245.402$ ) 为 COPD 合并 IPA 的危险因素。**结论** 住院时间、COPD 严重程度是 COPD 合并 IPA 的危险因素。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 侵袭性肺曲霉病; 危险因素

中图分类号: R563.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2022) 10-1002-05

## Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease complicated by invasive pulmonary aspergillosis

CHEN Minchao<sup>1</sup>, WU Chunling<sup>2</sup>, ZHOU Jianying<sup>3</sup>

1. International Institutes of Medicine, Zhejiang University, Yiwu, Zhejiang 322000, China; 2. Yiwu Central Hospital, Yiwu, Zhejiang 322000, China; 3. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310000, China

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated by invasive pulmonary aspergillosis (IPA), so as to provide insights into prevention of IPA among COPD patients. **Methods** The COPD patients complicated by IPA hospitalized in Yiwu Central Hospital from 2017 to 2021 were recruited as the case group, while COPD patients without IPA during the same study period served as controls. Participants' general information, laboratory tests, comorbidities and treatments were collected. The risk factors of COPD complicated by IPA were identified using a multivariable logistic regression model. **Results** There were 30 participants in the case group and 30 in the control group, including 22 men and 8 women in each group and with a mean age of (75.00±10.00) and (74.00±10.00) years, respectively. There were 27 (90.00%) and 19 (63.33%) cases with stage 3 and higher COPD in the case and control groups, and the mean duration of hospital stay in the past one year was (12.89±4.88) and (8.59±3.85) days in the case and control groups, respectively. Multivariable logistic regression analysis identified long duration of hospital stay in the past one year ( $OR=1.230$ ,  $95\%CI: 1.011-1.498$ ), stage 3 and higher COPD ( $OR=18.637$ ,  $95\%CI: 1.415-245.402$ ) as risk factors of COPD complicated by IPA. **Conclusion** Duration of hospital stay in the past one year and severity of COPD are risk factors for COPD complicated by IPA.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; invasive pulmonary aspergillosis; risk factor

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.10.006

作者简介: 陈敏超, 硕士研究生在读

通信作者: 周建英, E-mail: zjyh@zju.edu.cn

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种老年人常见的呼吸系统疾病, 以不完全可逆的气流受限为特征。呼吸道微生物是 COPD 急性加重的重要因素, 据报道, 13%~29% 的 COPD 稳定期和急性加重期患者的痰液检出曲霉<sup>[1-2]</sup>。曲霉是普遍存在于空气和土壤中的丝状真菌, 根据其毒力、患者的呼吸道疾病状态和免疫状态表现出不同的临床症状, 如定植、曲霉球、过敏性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 和侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 等<sup>[3-4]</sup>。下呼吸道分离出曲霉的 COPD 患者中, 合并 IPA 占 22%<sup>[5]</sup>。COPD 患者合并 IPA 的临床表现无特异性, 而且半乳甘露聚糖抗原 (galactomannan antigen test, GM) 试验等诊断试验的敏感性较低<sup>[3]</sup>, 增加了早期诊断的难度, 导致合并 IPA 的 COPD 患者预后差, 死亡率高达 71.7%<sup>[5-6]</sup>。因此, 探讨诱发 IPA 的危险因素, 对于预防 COPD 患者合并 IPA、改善 COPD 患者预后具有重要意义。有研究显示, IPA 的危险因素可能包括短期或长期滥用激素和抗生素、低蛋白血症及有创机械通气等<sup>[3, 7-9]</sup>。本研究回顾性分析 COPD 合并 IPA 患者的临床资料, 探讨 COPD 合并 IPA 的危险因素, 为 COPD 患者预防 IPA 提供依据。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选择 2017—2021 年在义乌市中心医院住院治疗的 COPD 合并 IPA 患者纳入病例组, 随机选择同期治疗的 COPD 未合并 IPA 患者为对照。纳入标准: (1) COPD 诊断符合 COPD 全球倡议 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 2016 版 COPD 指南<sup>[10]</sup>; (2) 至少进行 2 次下呼吸道标本培养或 2 次 GM 试验; (3) IPA 诊断参照 2007 年 BULPA 等<sup>[11]</sup>提出的标准, 病例组需符合 IPA 确诊或临床诊断标准。排除标准: (1) 临床资料不全者; (2) 艾滋病等免疫缺陷性疾病患者; (3) 血液系统恶性肿瘤患者; (4) 曾接受器官移植患者; (5) 中性粒细胞减少患者。

**1.2 方法** 收集两组患者临床资料, 包括: (1) 一般资料, 性别、年龄、COPD 严重程度分级、吸烟指数 (吸烟指数=每日吸烟支数×吸烟年数)、近 1 年住院次数和住院时间; (2) 实验室检测结果, 白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞

计数、血小板计数、血红蛋白、快速 C 反应蛋白、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶和下呼吸道微生物培养结果; (3) 合并症, 支气管哮喘、支气管扩张、陈旧性肺结核、肺外科手术、糖尿病、高血压、心功能不全、肺动脉高压、呼吸衰竭、肾功能不全、肝功能不全、肝硬化和脑梗死; (4) 治疗情况, 近 3 个月抗生素和激素使用、侵入性操作和呼吸机使用。同一患者多次入院采用首次住院的病历资料, 反复多次检测的指标采用住院首次检测结果。比较两组患者资料, 分析 COPD 合并 IPA 的危险因素。

**1.3 IPA 诊断标准** 参照文献 [11]。确诊 IPA: 通过活检取得的肺组织标本中检出曲霉菌丝, 并伴有下列任何一项, (1) 下呼吸道标本曲霉培养阳性; (2) 血清烟曲霉抗体/抗原检测阳性; (3) 分子学、免疫学或培养确定的曲霉菌丝。临床诊断 IPA: 病理学检出菌丝和相关组织损害但不能确定是由曲霉引起, 或应用糖皮质激素治疗和 COPD 严重程度分级为 3 级、4 级的 COPD 患者近期有气急加重, 经充分治疗后效果不佳; 具有影像学表现 (近 3 个月出现, 充分抗生素治疗不吸收) 及以下任何一项, (1) 下呼吸道标本培养阳性或镜检曲霉阳性; (2) 血清烟曲霉抗体检测阳性; (3) 连续 2 次血清 GM 试验阳性。

**1.4 统计分析** 采用 SPSS 26.0 软件统计分析。定性资料采用相对数描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。定量资料服从正态分布的采用均数±标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 描述, 组间比较采用  $t$  检验; 不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距 [ $M(Q_R)$ ] 描述, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。COPD 合并 IPA 的影响因素分析采用多因素 logistic 回归模型。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组患者基本情况** 病例组 30 例, 男性 22 例, 女性 8 例; 年龄为 (75.00±10.00) 岁; COPD 严重程度≥3 级 27 例, 占 90.00%。对照组 30 例, 男性 22 例, 女性 8 例; 年龄为 (74.00±10.00) 岁; COPD 严重程度≥3 级 19 例, 占 63.33%。

**2.2 COPD 患者合并 IPA 的单因素分析** 病例组患者近 1 年住院时间、COPD 严重程度≥3 级、合并下呼吸道微生物学培养阳性、近 3 个月抗生素使用>10 d、近 3 个月抗生素使用>2 种、近 3 个月激素使用>14 d 的比例高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 COPD 合并 IPA 的单因素分析

Table 1 Univariable analysis of COPD complicated by IPA

项目 Item	病例组 Case	对照组 Control	$t/\chi^2/Z$ 值	$P$ 值	项目 Item	病例组 Case	对照组 Control	$t/\chi^2/Z$ 值	$P$ 值
性别 Gender <sup>a</sup>			<0.001	>0.999	光滑念珠菌感染 Candida glabrata <sup>a</sup>	2 (6.67)	1 (3.33)	0.351	0.554
男 Male	22 (73.33)	22 (73.33)			支气管哮喘 Bronchial asthma <sup>a</sup>	1 (3.33)	2 (6.67)	0.351	0.554
女 Female	8 (26.67)	8 (26.67)			支气管扩张 Bronchiectasis <sup>a</sup>	8 (26.67)	9 (30.00)	0.082	0.774
年龄/岁 Age/Year <sup>b</sup>	75.00±10.00	74.00±10.00	0.387	0.700	陈旧性肺结核 Old tuberculosis <sup>a</sup>	4 (13.33)	1 (3.33)	1.964	0.161
近1年住院时间 Duration of hospital stay in the past 1 year/d <sup>b</sup>	12.89±4.88	8.59±3.85	3.789	<0.001	肺外科手术 Pulmonary surgery <sup>a</sup>	1 (3.33)	1 (3.33)	<0.001	>0.999
近1年住院次数 Hospitalization frequen- cy in the past 1 year <sup>a</sup>			0.480	0.488	糖尿病 Diabetes <sup>a</sup>	5 (16.67)	3 (10.00)	0.577	0.448
≥3	6 (20.00)	4 (13.33)			高血压 Hypertension <sup>a</sup>	13 (43.33)	11 (36.67)	0.278	0.598
<3	24 (80.00)	26 (86.67)			心功能不全 Cardiac insufficiency <sup>a</sup>	9 (30.00)	11 (36.67)	0.300	0.584
COPD 严重程度分级 Stage of COPD <sup>a</sup>			5.963	0.015	肺动脉高压 Pulmonary hypertension <sup>a</sup>	9 (30.00)	11 (36.67)	0.300	0.584
≥3	27 (90.00)	19 (63.33)			呼吸衰竭 Respiratory failure <sup>a</sup>	8 (26.67)	6 (20.00)	0.373	0.542
<3	3 (10.00)	11 (36.67)			肾功能不全 Renal insufficiency <sup>a</sup>	4 (13.33)	7 (23.33)	1.002	0.317
吸烟指数/支年 Smok- ing index / branch- years <sup>c</sup>	0 (400)	0 (650)	-0.170	0.865	肝功能不全 Hepatic insufficiency <sup>a</sup>	4 (13.33)	1 (3.33)	1.964	0.161
白细胞计数 WBC/(10 <sup>9</sup> /L) <sup>c</sup>	6.62 (5.55)	6.49 (3.21)	-0.532	0.595	肝硬化 Hepatic cirrhosis <sup>a</sup>	2 (6.67)	0 (0)	2.069	0.150
中性粒细胞计数 Neutrophil count(10 <sup>9</sup> /L) <sup>c</sup>	5.13 (5.03)	4.48 (2.48)	-1.168	0.243	脑梗死 Cerebral infarction <sup>a</sup>	2 (6.67)	0 (0)	2.069	0.150
淋巴细胞计数 Lymphocyte count/(10 <sup>9</sup> /L) <sup>b</sup>	1.05±0.51	1.38±0.80	-1.905	0.062	近3个月抗生素使用>10 d Antibiotic use time > 10 days in the past 3 months <sup>a</sup>	14 (46.67)	3 (10.00)	9.932	0.002
嗜酸性粒细胞计数 Eosinophil count/(10 <sup>9</sup> /L) <sup>c</sup>	0.05 (0.14)	0.09 (0.17)	-1.338	0.181	近3个月抗生素使用>2种 Types of antibiotics used in the past 3 months > 2 <sup>a</sup>	20 (66.67)	10 (33.33)	6.667	0.010
血红蛋白 Hb/ (g/L) <sup>c</sup>	130.50 (36.25)	130.00 (25.50)	-0.769	0.442	近3个月激素使用>14 d Hormone use time > 14 days in the past 3 months <sup>a</sup>	8 (26.67)	2 (6.67)	4.320	0.038
血小板计数 PLT/(10 <sup>9</sup> /L) <sup>c</sup>	204.00 (110.00)	196.00 (65.50)	-0.665	0.506	侵入性操作 Invasive operation <sup>a</sup>	4 (13.33)	1 (3.33)	1.964	0.161
乳酸脱氢酶 LDH/(U/L) <sup>c</sup>	214.00 (71.00)	199.00 (55.25)	-0.384	0.701	呼吸机使用 Use of ventilator <sup>a</sup>	4 (13.33)	2 (6.67)	0.741	0.389
快速 C 反应蛋白 CRP/ (mg/L) <sup>c</sup>	33.22 (55.50)	13.00 (28.53)	-1.908	0.056					
白蛋白 Albumin/(g/L) <sup>b</sup>	34.30±4.80	36.40±3.90	-1.860	0.068					
球蛋白 Globulin/(g/L) <sup>b</sup>	28.50±4.90	27.80±5.10	0.542	0.590					
下呼吸道微生物培养阳性 Positive lower respirato- ry tract microbiologi- cal culture <sup>a</sup>	14 (46.67)	3 (10.00)	9.932	0.002					
白色念珠菌感染 Candida albicans <sup>a</sup>	15 (50.00)	3 (10.00)	11.429	0.001					

注: a 表示采用  $n$  (%) 描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; b 表示采用  $\bar{x} \pm s$  描述, 组间比较采用  $t$  检验; c 表示采用  $M(Q_n)$  描述, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。Note: a, described with  $n$  (%), and compared using chi-square test; b, described with  $\bar{x} \pm s$ , and compared using  $t$ -test; c, described with  $M(Q_n)$ , and compared using Wilcoxon rank sum test.

**2.3 COPD 合并 IPA 影响因素的多因素 logistic 回归分析** 以是否合并 IPA 为因变量 (0=否, 1=是), 根据单因素分析结果并结合临床专业实际, 选择近 1 年住院次数、近 1 年住院时间、吸烟指数、COPD 严重程度分级、血清白蛋白水平、下呼吸道微生物培养

结果、呼吸机使用、近 3 个月抗生素使用>10 d、近 3 个月抗生素使用>2 种和近 3 个月激素使用>14 d 等 10 个因素为自变量, 进行多因素 logistic 回归分析。结果显示: 近 1 年住院时间长、COPD 严重程度  $\geq 3$  级是 COPD 合并 IPA 的危险因素。见表 2。

表 2 COPD 合并 IPA 影响因素的多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariable logistic regression analysis of factors affecting COPD complicated by IPA

变量 Variable	参照组 Reference	$\beta$	$s_{\bar{x}}$	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
近 1 年住院时间 Duration of hospital stay in the past 1 year/d	—	0.207	0.100	4.267	0.039	1.230	1.011 ~ 1.498
COPD 严重程度分级 Stage of COPD							
$\geq 3$	<3	2.925	1.315	4.947	0.026	18.637	1.415 ~ 245.402
常量 Constant		-3.124	3.283	0.906	0.341	0.044	

### 3 讨论

在所有深部真菌感染中, 目前最常见的是肺部真菌感染。统计资料显示, 肺部真菌感染中有肺部基础疾病者占 45%, 其中又以 COPD 多见<sup>[12]</sup>, 这与慢性炎性呼吸系统疾病气道功能受损有关。曲霉属于条件致病菌, 其感染通常与免疫力低下有关, 现已超过念珠菌成为真菌病的主要原因<sup>[13]</sup>。既往研究提示, IPA 好发于免疫功能严重受损者、器官移植者和血液病患者, 临床致死率最高可达 90%<sup>[14]</sup>。近年来, 广谱抗生素和糖皮质激素的频繁使用使 IPA 在非传统高危宿主, 尤其是 COPD 患者中的发病率逐年上升<sup>[15-16]</sup>。

本研究结果显示, 近 1 年住院时间长为 COPD 合并 IPA 的危险因素之一。长时间住院增加了患者的暴露时间, 接受抗生素、糖皮质激素治疗的机会增多, 且医院环境增加了病原菌的暴露机会<sup>[8, 17]</sup>。另外, 需要长时间住院的 COPD 患者本身的免疫状态和肺功能通常较差, 或者合并其他基础疾病, 也增加了合并 IPA 的风险。

COPD 严重程度  $\geq 3$  级也是 COPD 合并 IPA 的危险因素, 与同类研究结果<sup>[9, 18-19]</sup>一致。通常情况下, 随空气进入气道的气道纤毛可以通过纤毛的摆动而被排出, 但由于病情较重的 COPD 患者气道及肺部结构破坏明显, 纤毛数量减少和纤毛功能受损直接影响气道黏膜的屏障功能<sup>[11]</sup>, 小气道黏液分泌增加, 减弱气道清除功能, 不利于吸入的曲霉排出。此外, 肺功能较差的患者肺泡巨噬细胞相关膜受体功能障碍, 识别和清除曲霉孢子的能力减

弱, 并且这类患者多为晚期患者, 住院期间需使用大量抗生素和激素控制病情, 这些因素均利于曲霉侵入及增殖。

多项研究表明长期服用抗生素和糖皮质激素是 COPD 患者合并 IPA 的危险因素<sup>[8-9, 17, 19-20]</sup>。一般来说, 长期使用抗生素不但破坏气道的微生态平衡, 导致气道对真菌的防御能力减弱, 而且通过减少中性粒细胞释放过氧化物酶, 无法有效破坏真菌的细胞壁, 降低机体对真菌的抵抗能力<sup>[21]</sup>。激素影响免疫功能, 长时间或大剂量使用激素可抑制单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞对真菌孢子的吞噬功能, 通过各种生物机制影响炎症标志物的表达, 使机体的抗体生成减少、反应性下降, 加速曲霉生长。激素还会对机体的免疫细胞本身造成抑制效果, 降低机体自身的防御功能<sup>[21]</sup>。同时, 糖皮质激素通过影响糖类、蛋白质代谢, 导致机体营养不良, 增加机体感染风险。而本研究中抗生素和激素使用相关因素均未进入最终的多因素 logistic 回归模型, 可能与本研究的样本量较小有关, 尚待更多的研究证实。

本研究结果提示, 针对住院时间长、COPD 病情严重的患者, 临床应警惕曲霉感染的风险。对于危重症患者, 应当尽量缩短患者的住院时间, 避免激素和抗生素的滥用, 必要时给予患者预防性和经验性治疗, 降低 IPA 的发生率。本研究为回顾性研究, 资料仅局限于一家医院患者, 样本量明显偏少; 此外, 由于 IPA 患者均为临床诊断病例, 未经组织学证实, 可能影响研究结果的可靠性。

## 参考文献

- [1] BAFADHEL M, MCKENNA S, AGBETILE J, et al. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43: 64–71.
- [2] BASSETTI M, BOUZA E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72 (Suppl.1): i39–i47.
- [3] RUSSO A, TISEO G, FALCONE M, et al. Pulmonary aspergillosis: an evolving challenge for diagnosis and treatment [J]. *Infect Dis Ther*, 2020, 9 (3): 511–524.
- [4] TIEW P Y, MAC AOGÁIN M, TER S K, et al. Respiratory mycoses in COPD and bronchiectasis [J]. *Mycopathologia*, 2021, 186 (5): 623–638.
- [5] GUINEA J, TORRES-NARBONA M, GJÓN P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16 (7): 870–877.
- [6] DAI Z, ZHAO H, CAI S, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: a single-centre retrospective analysis of 52 subjects [J]. *Respirology*, 2013, 18 (2): 323–331.
- [7] BULPA P, DUPLAQUET F, DIMOPOULOS G, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41 (6): 851–861.
- [8] 王小培. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病感染相关危险因素分析 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2018.  
WANG X P. Analysis of risk factors associated with invasive pulmonary aspergillosis infections with chronic obstructive pulmonary diseases [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2018.
- [9] 刘美芳, 高颖, 王登本, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉病危险因素 Meta 分析 [J]. *实用中西医结合临床*, 2021, 21 (14): 6–11, 17.  
LIU M F, GAO Y, WANG D B, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease complicated with invasive pulmonary aspergillosis: a meta analysis [J]. *Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med*, 2021, 21 (14): 6–11, 17.
- [10] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD–2016 [R/OI]. (2016–04–08) [2022–08–19]. <https://goldcopd.org/gold-reports>.
- [11] BULPA P, DIVE A, SIBILLE Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30 (4): 782–800.
- [12] 田亚莉. 38 例慢性阻塞性肺疾病合并院内肺部真菌感染患者的临床治疗研究 [J]. *吉林医学*, 2013, 34 (34): 7164–7165.  
TIAN Y L. Clinical treatment of 38 patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with nosocomial pulmonary fungal infection [J]. *Jilin Med J*, 2013, 34 (34): 7164–7165.
- [13] YII A C, KOH M S, LAPPERRE T S, et al. The emergence of *Aspergillus* species in chronic respiratory disease [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2017, 9 (1): 127–138.
- [14] HOENIGL M, PRATTES J, NEUMEISTER P, et al. Real-world challenges and unmet needs in the diagnosis and treatment of suspected invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological diseases: an illustrative case study [J]. *Mycoses*, 2018, 61 (3): 201–205.
- [15] 叶先平, 朱美英, 刘璐璐, 等. 慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病诊治策略 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2019, 18 (4): 392–395.  
YE X P, ZHU M Y, LIU L L, et al. Diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with invasive pulmonary aspergillosis [J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2019, 18 (4): 392–395.
- [16] BASSETTI M, CARNELUTTI A, RIGHI E. Issues in the management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients in the intensive care unit: a role for isavuconazole [J]. *IDCases*, 2018, 12: 7–9.
- [17] 梅静静, 李佳, 刘媛华, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者曲霉菌感染的影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40 (6): 1200–1203.  
MEI J J, LI J, LIU Y H, et al. Influencing factors of *Aspergillus* infection in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Gerontol*, 2020, 40 (6): 1200–1203.
- [18] 吴克. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病相关危险因素及预后分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.  
WU K. Risk factors and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease with invasive pulmonary aspergillosis [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
- [19] 李永红, 李宏科, 王芳, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者合并侵袭性肺曲霉病感染危险因素的 Meta 分析 [J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46 (2): 170–176.  
LI Y H, LI H K, WANG F, et al. Meta-analysis on risk factors for invasive pulmonary aspergillosis (IPA) infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Chin J Antibiot*, 2021, 46 (2): 170–176.
- [20] DAUCHY C, BAUTIN N, NSEIR S, et al. Emergence of *Aspergillus fumigatus* azole resistance in azole-naïve patients with chronic obstructive pulmonary disease and their homes [J]. *Indoor Air*, 2018, 28: 298–306.
- [21] 毛文炜, 顾海挺, 邵海燕, 等. 慢性阻塞性肺病急性加重期患者合并侵袭性肺曲霉菌感染的危险因素分析与临床特征 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27 (15): 3442–3445.  
MAO W W, GU H T, SHAO H Y, et al. Risk factors and clinical features of invasive pulmonary *Aspergillus* infections in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2017, 27 (15): 3442–3445.

收稿日期: 2022-06-17 修回日期: 2022-08-19 本文编辑: 徐文璐