

# 侵袭性霉菌感染实验室诊断临床应用 专家共识

中国初级卫生保健基金会检验医学研究与转化专业委员会 中国医院协会临床微生物实验室专业委员会 全国真菌病监测网侵袭性霉菌感染监测项目组

通信作者:王贺,Email:raulshiny@163.com;马筱玲,Email:xiaolingma@126.com;徐英春,Email:xycpumch@139.com

**【摘要】** 侵袭性真菌病发病率在世界范围内逐渐增加,世界卫生组织和美国疾病预防控制中心相继发布了重要文件,呼吁提高对侵袭性真菌病的重视程度和认知水平,以应对侵袭性真菌病对全球造成的威胁。霉菌是侵袭性真菌病的重要病原菌之一,且发病率高、死亡率高,临床诊断和治疗面临极大挑战。中国初级卫生保健基金会检验医学研究与转化专业委员会、中国医院协会临床微生物实验室专业委员会和全国真菌病监测网侵袭性霉菌感染监测项目组组织专家制定该文件,对曲霉属、毛霉菌目、镰刀菌属、赛多孢菌属、节荚孢菌属、拟青霉属、暗色霉菌、双相真菌(马尔尼菲篮状菌和荚膜组织胞浆菌)共 8 种临床重要侵袭性霉菌的实验室诊断及要点形成共识,并对实验室诊断及与临床沟通过程中遇到的六大常见问题形成专家共识,旨在为提升侵袭性霉菌感染的实验室诊断能力提供借鉴和指导。

**【关键词】** 真菌病; 霉菌; 曲霉属; 毛霉菌目; 临床实验室技术; 诊断, 鉴别  
**基金项目:** 国家科技基础资源调查专项(2019FY101200)

## Expert consensus on laboratory diagnosis and clinical communication of invasive molds infection

Professional Committee of Laboratory Medicine Research and Translation, China Primary Health Care Foundation, Clinical Microbiology Laboratory Professional Committee of the China Hospital Association and Team of Fungal Diseases Surveillance System Mold Infectious Net

Corresponding authors: Wang He, Email: raulshiny@163.com; Ma Xiaoling, Email: xiaolingma@126.com; Xu Yingchun, Email: xycpumch@139.com

**【Abstract】** The incidence of invasive fungal diseases is increasing worldwide and with an upward trend. The World Health Organization and the Centers for Disease Control and Prevention have issued relevant documents highlighting the importance on increased awareness of invasive fungal diseases. Invasive molds are the main pathogenic fungi with a high incidence and mortality rate. Clinical diagnosis and treatment in these fungal diseases are facing great challenges. This document is led by the Professional Committee of Laboratory Medicine Research and Translation, the China Primary Health Care Foundation, the Clinical Microbiology Laboratory Professional Committee of the China Hospital Association and Team of Fungal Diseases Surveillance System Mold Infectious Net. A consensus on the diagnostic methods and key points of infections caused by *Aspergillus* spp., Mucorales, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Lomentospora* spp., *Paecilomyces* spp., dematiaceous molds, and dimorphic fungus (*Talaromyces marneffeii*, *Histoplasma capsulatum*) are

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240108-00012

收稿日期 2024-01-08 本文编辑 干岭

引用本文:中国初级卫生保健基金会检验医学研究与转化专业委员会,中国医院协会临床微生物实验室专业委员会,全国真菌病监测网侵袭性霉菌感染监测项目组.侵袭性霉菌感染实验室诊断临床应用专家共识[J].中华检验医学杂志,2024,47(6):597-609. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240108-00012.



provided for the six high-frequency questions in clinical laboratory diagnosis and clinical communication. The aim of this expert consensus is to provide reference and practical guidance for improving the diagnostic capabilities of laboratories for invasive fungal diseases.

**【Key words】** Mycoses; Mold; Aspergillus; Mucorales; Clinical laboratory techniques; Diagnosis, differential

**Fund program:** Special Investigation Project for National Science and Technology Basic Resources (2019FY101200)

全球每年真菌感染患者超过 3 亿,因侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)死亡的患者超过 150 万<sup>[1-2]</sup>,而我国每年有超过 500 万人受到 IFD 的威胁,其中侵袭性霉菌是重要病原菌之一,但临床对侵袭性霉菌感染诊断困难,患者预后较差。国内外 IFD 相关指南均明确指出,病原微生物的实验室检测在诊断标准中极为重要<sup>[3-4]</sup>。IFD 相关实验室检测,除传统的涂片镜检和培养外,血清学检测如真菌 1, 3-β-D 葡聚糖试验(G 试验)、半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)试验和曲霉 IgG 抗体测定等,质谱技术以及分子生物学检测如聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)和宏基因组二代测序(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)等在临床中的应用价值逐渐得到肯定。但目前我国真菌实验室发展非常不均衡,特别是针对霉菌的实验室检测,不管是临床医生对于检测项目的认知,还是霉菌实验室的检出能力均需进一步提高;同时,不同检测方法的送检时机、检测性能以及结果的正确解读仍面临很多问题。鉴于此,由中国初级卫生保健基金会检验医学研究与转化专业委员会、中国医院协会临床微生物实验室专业委员会和全国真菌病监测网侵袭性霉菌感染监测项目组组织我国真菌感染领域的多学科专家和学者,参考国内外相关指南和最新研究数据,结合多学科专家临床经验共同制定本共识,旨在更好地指导临床医生合理送检真菌相关的实验室检测,提升真菌实验室的检测能力,助力临床 IFD 的诊断和治疗。

该共识通过参考世界卫生组织“真菌重点病原体清单”以及全国真菌病监测网最新数据<sup>[5]</sup>,共筛选出 8 种临床常见的侵袭性霉菌,即曲霉属、毛霉属、镰刀菌属、赛多孢属、节荚孢霉属、拟青霉属、暗色霉菌、双相真菌(马尔尼菲篮状菌和荚膜组织胞浆菌)。共识第一部分围绕不同霉菌感染建议送检标本类型,实验室检测方法(直接镜检、培养、鉴定、血清学检测、分子生物学检测)及性能评价,体外药敏试验及治疗建议等要点形成推荐意见;共识第二部分,通过前期间卷调查,筛选出 6 个

霉菌实验室检测最常见问题,并形成专家推荐意见。

本共识适合从事真菌感染相关领域的临床医护人员、实验室技术人员、感染控制人员、科研学者等阅读,也希望通过这种方式与广大同仁交流意见。

### 一、侵袭性霉菌感染实验室诊断及要点

侵袭性霉菌感染实验室诊断及路径基本一致,包括直接镜检、培养、血清学检测(G 试验、GM 试验、曲霉 IgG 抗体测定等)、分子生物学检测(PCR, mNGS),再通过形态学、质谱、分子生物学鉴定具体菌种,进一步进行体外药敏试验并提出治疗建议(图 1)。因检测不同霉菌适用的样本类型,以及每种检测方法针对不同霉菌的检测性能及要点有很大差别,故本共识针对 8 种霉菌感染,建议送检的标本类型以及不同检测方法的性能评价及性能评价分别形成推荐意见。

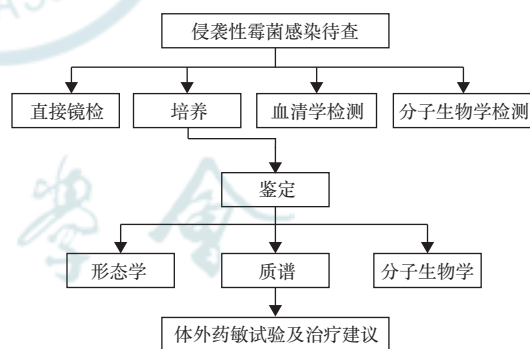


图 1 侵袭性霉菌感染诊断路径

### (一)曲霉属

曲霉菌在自然环境中广泛存在,临床最常见的感染类型是侵袭性曲霉病(invasive aspergillosis, IA)和慢性肺曲霉病(chronic pulmonary aspergillosis, CPA),其中 IA 临床表现和进展速度与患者的免疫状态密切相关<sup>[6-7]</sup>。血液恶性肿瘤、慢性肺病、移植(包括实体器官移植和造血干细胞移植)、糖皮质激素治疗、中性粒细胞减少症和慢性肝病均是 IA 的危险因素。肺外脏器和组织的曲霉菌感染可为原发感染,也可播散至邻近脏器感染而造



成继发感染。除肺部外,鼻窦旁、中枢神经系统、骨骼、皮肤、心脏、眼部及消化系统等部位也可发生曲霉菌感染。临床最常见的曲霉菌为烟曲霉,其次是黄曲霉、黑曲霉、土曲霉和构巢曲霉。值得注意的是,近年来唑类耐药曲霉菌感染病例持续增加。曲霉菌属感染诊断可选择的样本类型包括血液、痰液、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、活检组织、分泌物等,怀疑曲霉菌属引起的侵袭性真菌感染的诊断及要点见表1。

## (二)毛霉菌目

毛霉菌目由55个属250多个种组成。引起人类发病最常见的是根霉属、毛霉属和横梗霉属,其次是根毛霉属和小克银汉霉属等。毛霉菌目可引起皮肤、软组织、肺部、鼻-眶-脑、胃肠部位感染,病

死率达40%~80%<sup>[20]</sup>。不同种属可能会导致不同感染部位的复发,如横梗霉属易引起皮肤毛霉菌复发,而小克银汉霉属常见于肺部或播散性感染患者。毛霉菌目感染诊断可选择的样本类型包括血液、痰液、BALF、脓液、分泌物、痂皮或活检组织等,怀疑毛霉菌目引起的侵袭性真菌感染诊断及要点见表2。

## (三)镰刀菌属

镰刀菌属是一类全球性分布的土壤腐生菌,也是植物病原菌,能引起感染和中毒。镰刀菌属可广泛感染人类,包括浅表感染(如角膜炎和甲真菌病等)、局部侵袭性和播散性感染。局部侵袭性和播散性感染主要发生于免疫功能低下患者,特别是长期重度中性粒细胞减少或严重T细胞免疫缺陷患者。引起人类感染的镰刀菌种多为茄病镰刀菌复

表1 曲霉菌属感染的诊断及要点

方法	要点
直接镜检	透明有隔菌丝,直径为3~6 μm,可见45°鹿角样分枝
培养	SDA、PDA、脑心浸液培养基26~28 °C或37 °C培养72 h 烟曲霉复合群:菌落正面初为烟绿或深绿色,也可见白色菌落;菌落背面初为烟绿或深绿色 黄曲霉复合群:菌落正面有放射状沟纹,黄绿或灰绿色;菌落背面黄白色或浅褐色 黑曲霉复合群:菌落正面初为白色或黄色,最后为黑色;菌落背面白色或淡黄色 土曲霉复合群:菌落正面有放射状沟纹,肉桂色或黄褐色;菌落背面淡黄色或棕色 构巢曲霉复合群:菌落正面绿色或黄褐色;菌落背面紫色或橄榄色
血清学检测	G试验敏感度达80%以上 <sup>[8]</sup> 。GM试验主要用于粒细胞缺乏患者IA的诊断,BALF标本的GM试验敏感度约84%,优于血清样本 <sup>[9]</sup> 。曲霉IgG抗体测定是CPA最敏感的微生物学检测方法,敏感度为84%~95%,特异度94% <sup>[10-12]</sup> ,可用于疾病的连续监测 <sup>[10]</sup>
分子生物学检测	已有商品化核酸检测试剂盒。PCR检测可区分常见菌种,敏感度65%,联合G试验和/或GM试验,敏感度达90%以上 <sup>[13]</sup> 。对于不同患者群,mNGS检测曲霉菌的敏感度不同 <sup>[14-15]</sup>
形态学鉴定	根据分生孢子梗、顶囊、瓶梗、分生孢子及特殊结构形态和颜色特征区分常见曲霉复合群 烟曲霉复合群:分生孢子梗光滑、较短、常为绿色;顶囊烧瓶状;瓶梗单轮,只在顶囊上2/3处;分生孢子有小刺、绿色;不产生闭囊壳 黄曲霉复合群:分生孢子梗极粗糙、有刺、中等长度;顶囊烧瓶状或近球形;瓶梗单轮或双轮(以双轮常见),覆盖整个顶囊;分生孢子表面粗糙;部分产生闭囊壳 黑曲霉复合群:分生孢子梗光滑、较长、直立厚壁;顶囊球形;瓶梗双轮,覆盖整个顶囊,褐色;分生孢子褐色,表面极粗糙;部分产生闭囊壳 土曲霉复合群:分生孢子梗光滑、较短;顶囊半球形;瓶梗双轮,梗基与瓶梗等长,致密柱状;分生孢子光滑;不产生闭囊壳 构巢曲霉复合群:分生孢子梗光滑、较短、褐色;顶囊半球形;瓶梗双轮,梗基短,分布于顶囊顶部;分生孢子粗糙有小刺,常为绿色;闭囊壳圆形,内含子囊孢子
质谱鉴定	对曲霉菌属的鉴定准确率达86% <sup>[16]</sup>
分子生物学鉴定	可通过ITS区域以及靶序列如β微管蛋白、钙调蛋白进行鉴定
体外药敏试验及治疗建议	目前美国CLSI仅推荐了伏立康唑对烟曲霉的临床折点,其余菌种-药物组合均只建立了流行病学折点。EUCAST已建立了多种菌种-药物组合的临床折点。全球对唑类耐药烟曲霉检出报道不断增加,其中以荷兰、澳大利亚、新西兰的耐药形势最为严峻 <sup>[17-18]</sup> 。我国监测数据显示,烟曲霉的唑类耐药率为4.4% <sup>[19]</sup> 。烟曲霉复合群中的迟缓曲霉部分菌株可对棘白菌素天然耐药。治疗药物上首选伏立康唑,备选艾沙康唑、两性霉素B、泊沙康唑或棘白菌素类。因迟缓曲霉形态学上和烟曲霉极其相似,但其对两性霉素B和唑类的敏感性明显降低,因此临床上对复合群内菌株应尽量鉴定到种,并积极开展体外药敏试验

注:SDA为沙氏葡萄糖琼脂,PDA为马铃薯葡萄糖琼脂,G试验为1,3-B-D葡聚糖试验,GM试验为半乳甘露聚糖试验,IA为侵袭性曲霉病,BALF为支气管肺泡灌洗液,IgG为免疫球蛋白G,CPA为慢性肺曲霉病,PCR为聚合酶链式反应,mNGS为宏基因组二代测序,ITS为内源转录间隔区,CLSI为临床实验室标准研究所,EUCAST为欧洲抗微生物药物敏感试验委员会



表 2 毛霉菌目感染的诊断及要点

方法	要点
直接镜检	无隔或少隔菌丝,宽 5~25 μm,两侧不平行,呈透明、宽飘带、易折叠状,具有 45°~90°不规则分枝
培养	在 SDA、PDA 培养基 26~28 °C 培养,4 d 内形成成熟菌落,气生菌丝可快速长满培养基。菌落起始为白色(毛霉菌属、根霉菌属、小克银汉霉菌属)或灰色(横梗霉菌属、根毛霉菌属),后转变成灰色或棕色,致密、松软,呈“棉花糖”样,背面呈白色
血清学检测	目前暂无血清学检测试剂盒
分子生物学检测	暂无商品化核酸检测试剂盒。PCR 检测可覆盖常见毛霉菌目,血清样本敏感度为 85%~100%,特异度约为 90% <sup>[21-22]</sup> 。研究报道 mNGS 检测造血干细胞移植患者毛霉菌病的敏感度可达 80%,高于 IA <sup>[23-24]</sup>
形态学鉴定	毛霉菌目属间区分要点为假根的有无和位置、孢囊梗有无分枝、囊轴形态、囊托外观以及孢囊大小和形态 毛霉菌属:无假根,孢囊梗分枝,囊轴形状多样,无囊托,孢子囊呈圆形 根霉菌属:有假根,孢囊梗不分枝,与假根相对,囊轴近圆形,囊托多数不明显,孢子囊呈圆形 根毛霉菌属:假根少见,发育不良,孢囊梗分枝,囊轴近圆形,囊托无或非常小,孢子囊呈圆形 横梗霉菌属:假根少见,孢囊梗轮状分枝,囊轴半圆形,囊托锥形,孢子囊呈梨形 小克银汉霉菌属:假根偶见,孢囊梗分枝,无囊轴,无囊托,孢子囊呈圆形,附着于囊泡
质谱鉴定	对毛霉菌属水平的鉴定准确率达 90% <sup>[16]</sup>
分子生物学鉴定	可通过 ITS 区域以及靶序列包被编码蛋白进行鉴定 <sup>[25]</sup>
体外药敏试验及治疗建议	目前美国 CLSI 和 EUCASE 对毛霉菌目的临床及流行病学折点尚未确定。毛霉菌目对氟康唑和伏立康唑天然耐药。毛霉菌目真菌对大多数抗真菌药物不敏感,其药敏试验结果,可参考 MIC 值 <sup>[26]</sup> 。一线治疗药物可选两性霉素 B 脂质体、艾沙康唑和泊沙康唑

注:SDA 为沙氏葡萄糖琼脂,PDA 为马铃薯葡萄糖琼脂,PCR 为聚合酶链式反应,mNGS 为宏基因组二代测序,IA 为侵袭性曲霉病,ITS 为内源转录间隔区,CLSI 为临床实验室标准研究所,EUCAST 为欧洲抗微生物药物敏感试验委员会,MIC 为最低抑菌浓度

合群、尖孢镰刀菌复合群。此外,摄入镰刀菌毒素污染的食物后可引起中毒。镰刀菌属感染诊断可选择的样本类型包括角膜刮片、眼内容物、指(趾)甲、皮肤组织、呼吸道标本(痰液、BALF、刷取物、肺

穿组织)、关节液、胸腹水、脓液、血液等,怀疑镰刀菌属引起的侵袭性真菌感染诊断及要点见表 3。

(四) 赛多孢菌属

赛多孢菌属呈全球性分布,广泛存在于土壤、

表 3 镰刀菌属感染的诊断及要点

方法	要点
直接镜检	45°分枝或直角分枝真菌菌丝;组织标本原位单克隆抗体杂交可检测到镰刀菌真菌结构;共聚焦显微镜检查角膜可见真菌菌丝
培养	在 SDA 和 PDA 培养基上菌落呈棉絮状、绒毛状或粉状,多数菌种气生菌丝发达,少数菌种气生菌丝稀少或缺失。菌落呈白色、黄色、粉红色、紫色或浅棕色等。26~28 °C 上生长良好,4~7 d 成熟,阴性培养时间需延长至 2 周 尖孢镰刀菌复合群:长绒毛状或棉絮状,气生菌丝丰富呈白色 茄病镰刀菌复合群:正面绒毛状,棉絮状,白色或奶油色,背面棕黄色
血清学检测	G 试验敏感度可达 85% <sup>[27]</sup> ,GM 试验由于交叉反应可出现假阳性结果 <sup>[28-29]</sup> 。目前暂无其他特异性生物标志物
分子生物学检测	暂无商品化核酸检测试剂盒。PCR 检测镰刀菌属敏感度为 91%,特异度为 79% <sup>[30]</sup> 。mNGS 可作为辅助诊断方法之一 <sup>[31]</sup>
形态学鉴定	气生菌丝发达,大分生孢子镰刀状,小分生孢子链状排列或假头状聚集,厚壁孢子顶生或间生 尖孢镰刀菌复合群:单瓶梗,瓶梗短,大分生孢子细长,镰刀型,顶部呈喙状,有 3~5 个隔膜 茄病镰刀菌复合群:单瓶梗,瓶梗长,大分生孢子较多而粗,多为 3 个隔膜
质谱鉴定	对属的鉴定准确率达 94% <sup>[16]</sup> ,对种的鉴定准确率达 89% <sup>[32]</sup> ,超声震荡、甲酸乙腈萃取法前处理可提高镰刀菌鉴定率
分子生物学鉴定	可通过 ITS 区域和延长因子 1α 扩增测序,也可选择其他靶序列如核糖核酸聚合酶大亚基和核糖核酸聚合酶第二大亚基等进行鉴定 <sup>[33]</sup> 。多位点序列分型目前被认为是在种水平上鉴定镰刀菌的最佳方法
体外药敏试验及治疗建议	目前美国 CLSI 和 EUCAST 对镰刀菌属的临床及流行病学折点尚未确定。镰刀菌对棘白菌素天然耐药,不同镰刀菌种的体外 MIC 值不同,茄病镰刀菌复合群对唑类药物普遍耐药,其对两性霉素 B 的 MIC 值高于其他种。尖孢镰刀菌复合群和藤仓镰刀菌复合群对泊沙康唑可能敏感。特比萘芬对茄病镰刀菌复合群、藤仓镰刀菌复合群中一些不常见的镰刀菌种可能有效 <sup>[34-35]</sup> 。两性霉素 B 脂质体和伏立康唑为治疗深部和播散性感染的首选联合药物

注:SDA 为沙氏葡萄糖琼脂,PDA 为马铃薯葡萄糖琼脂,G 试验为 1, 3-β-D 葡聚糖试验,GM 试验为半乳甘露聚糖试验,PCR 为聚合酶链式反应,mNGS 为宏基因组二代测序,ITS 为内源转录间隔区,CLSI 为临床实验室标准研究所,EUCAST 为欧洲抗微生物药物敏感试验委员会,MIC 为最低抑菌浓度



污水、腐物等环境中,可定植于囊性纤维化患者呼吸道,是一种重要的条件致病真菌。未经有效治疗,6个月病死率达55%<sup>[3]</sup>。感染类型以创伤后局部感染为主,其次为溺水后感染、免疫功能明显受损后感染及呼吸道内定植感染等<sup>[36]</sup>。临床主要致病菌种为尖端赛多孢和波氏赛多孢。赛多孢菌属感染诊断可选择的样本类型包括痰液、BALF、脓液、分泌物、痂皮、血液或活检组织等,怀疑赛多孢菌属引起的侵袭性真菌感染诊断及要点见表4。

(五)暗色霉菌

暗色霉菌是一大类可产生黑色素的真菌群体,可分离于多种临床感染标本,根据临床表现及其在组织中的分布特征,暗色霉菌所致常见感染性疾病包括着色芽生菌病、暗色丝孢霉病、孢子丝菌病和足菌肿。暗色霉菌感染常因环境中暗色霉菌经创伤性植入皮肤或皮下组织所致,但肺部感染或播散性感染常为吸入分生孢子所致。虽然暗色霉菌具有相似的生长特征及形态学特征,但部分菌属仍具有明显特征。临床上分离率较高的菌属包括弯孢霉属、离蠕孢属、着色霉属、链格孢霉属、枝孢霉属等。暗色霉菌感染诊断可选择的样本类型包括组织、脑脊液、脓液、关节腔液、腹水、人工瓣膜、BALF、痰液、骨髓、血液等,怀疑暗色霉菌引起的侵袭性真菌感染诊断及要点见表5。

(六)节荚孢霉属

节荚孢霉属包括多育节荚孢霉(原称多育赛多孢)和 *L.valparaisensis* 2个菌种,其中仅多育节荚孢

霉有感染人类的报道。多育节荚孢霉是一种常见的土壤腐生菌,多分布于干旱气候地区。目前,关于多育节荚孢霉的报道以病例报道和小规模队列研究为主,缺乏流行病学数据。感染类型主要是肺部感染、血流感染、中枢神经系统感染、皮肤软组织感染等。虽然多育节荚孢霉感染罕见,但其易发生播散性感染,并且其固有多重耐药表型的播散性感染致死率高达77%<sup>[44]</sup>。节荚孢霉感染诊断可选择的样本类型包括血液、痰液、BALF、脓液、分泌物或活检组织等,怀疑节荚孢霉引起的侵袭性真菌感染诊断及要点见表6。

(七)拟青霉属

拟青霉属中临床常见的菌种包括宛氏拟青霉和淡紫紫孢霉(淡紫拟青霉)。宛氏拟青霉常见感染类型包括肺炎、皮肤和软组织感染、骨髓炎、腹膜炎、真菌血症和中枢神经系统感染,常见症状为发热、呼吸困难和咳嗽,其侵袭性感染致死率为16.9%<sup>[48]</sup>。淡紫紫孢霉常引发角膜炎、眼内炎、皮肤感染、肺部感染和真菌血症,疼痛和发热为最常见症状,其引发的感染致死率为45.5%<sup>[49]</sup>。拟青霉属感染诊断可选择的样本类型包括角膜组织、眼拭子、血液、痰液、BALF、甲屑、鼻窦组织、脓液和皮肤组织等,怀疑拟青霉属引起的侵袭性真菌感染诊断及要点见表7。

(八)双相型真菌(马尔尼菲篮状菌和荚膜组织胞浆菌)

马尔尼菲篮状菌,原名马尔尼菲青霉菌,是一

表4 赛多孢菌属感染的诊断及要点

方法	要点
直接镜检	透明菌丝、菌丝分隔和分枝,分枝桥接两个平行菌丝,形成“H”形,易与曲霉属混淆
培养	在SDA和PDA培养基上生长迅速,26~28℃培养7d后菌落直径达40mm,呈绒毛状或棉花样,气生菌丝可充满整个培养基,起始为白色或灰白色,逐渐变为灰色或褐色,反面呈灰色或灰黑色。尖端赛多孢和波氏赛多孢菌落形态相似,鉴别困难
血清学检测	G试验结果可能升高 <sup>[28, 36]</sup> 。目前暂无其他特异性生物标志物
分子生物学检测	暂无商品化核酸检测试剂盒。PCR检测和mNGS检测可作为辅助诊断方法之一 <sup>[37]</sup>
形态学鉴定	分生孢子梗筒形、长短不等、末端带有环痕,有时可见成束状;分生孢子为单细胞,倒卵形,近乎透明,随生长变为棕色,也可由未分化菌丝或短囊柄侧生 尖端赛多孢:有性期通过异宗配合,形成较大闭囊壳 波氏赛多孢:同宗配合,闭囊壳较小
质谱鉴定	对种水平的鉴定准确率达79% <sup>[38]</sup> ;经双甲酸夹心法和甲酸乙腈萃取法前处理可全部鉴定到种水平 <sup>[39]</sup>
分子生物学鉴定	可通过ITS区域以及靶序列β微管蛋白、钙调蛋白等进行鉴定 <sup>[37]</sup>
体外药敏试验及治疗建议	目前美国CLSI和EUCAST对赛多孢菌属的临床及流行病学折点尚未确定。赛多孢菌属对氟胞嘧啶、两性霉素B以及第一代三唑类药物(氟康唑和伊曲康唑)具有耐药性,对棘白菌素尤其是卡泊芬净和阿尼芬净的敏感度低,并且对最新的三唑类药物(艾沙康唑)表现出耐药性。伏立康唑可作为赛多孢属感染的一线治疗药物

注:SDA为沙氏葡萄糖琼脂,PDA为马铃薯葡萄糖琼脂,G试验为1,3-β-D葡聚糖试验,PCR为聚合酶链式反应,mNGS为宏基因组二代测序,ITS为内源转录间隔区,CLSI为临床实验室标准研究所,EUCAST为欧洲抗微生物药物敏感试验委员会

表 5 暗色霉菌感染的诊断及要点

方法	要点
直接镜检	暗色不规则或串珠样菌丝,或暗褐色硬壳小体。菌丝单一或成团分布;酵母样细胞可出芽或不出芽。银染时细胞壁可见黑色素
培养	在 SDA 和 PDA 培养基 26~28 °C 培养约 7 d 成熟。菌落表面多呈绒毛状,早期菌落颜色多呈银色或灰白色,之后颜色逐渐变深 链格孢属:绿褐色或深褐色 枝孢属:棕绿色或黑色,表面有灰黑色短而密的气生菌丝 弯孢属:背面中间灰黑色,靠近边缘鲜黄色后全部转为黑色 离蠕孢属:正面初为白色逐渐为橄榄色到黑色,背面褐色
血清学检测	链格孢属和枝孢属感染时,G 试验结果可能升高 <sup>[40]</sup>
分子生物学检测	暂无商品化核酸检测试剂盒。PCR 和 mNGS 检测暗色霉菌仅见于病例报道
形态学鉴定	弯孢属鉴定要点为分生孢子性状、大小、隔膜数及位置,但与离蠕孢属难鉴别,特别是原归属于离蠕孢属的澳大利亚离蠕孢属等;弯孢属和离蠕孢属分生孢子体积较大,常有 3~5 个隔膜,特征性结构为离壁隔膜 着色属:分生孢子为单细胞,菌体呈椭圆形或圆形 链格孢属:分生孢子常呈砖格状或棒状;分生孢子梗呈锯齿状 枝孢属:分生孢子呈椭圆形或圆柱状,脐部明显;分生孢子梗单生、顶生或侧生,分生孢子梗分枝末端可产生分生孢子链
质谱鉴定	对暗色霉菌属水平鉴定准确率高,但种水平鉴定准确率较低,为 50%~90% <sup>[41]</sup>
分子生物学鉴定	可通过 ITS 区以及靶序列 GAPDH、翻译延伸因子、RNA 聚合酶 II 第二大亚基、肌动蛋白、 $\beta$ 微管蛋白进行鉴定 <sup>[42]</sup>
体外药敏试验及治疗建议	目前美国 CLSI 和 EUCAST 对暗色霉菌的临床及流行病学折点尚未确定。除氟康唑外,唑类药物(伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑)对暗色霉菌具有较好的抑菌活性;两性霉素 B 对弯孢属、离蠕孢属的抑菌活性较好;特比萘芬对暗色霉菌具有较好的抑菌活性;棘白菌素类对弯孢属、离蠕孢属、枝孢属具有较好的抑菌活性 <sup>[43]</sup>

注:SDA 为沙氏葡萄糖琼脂,PDA 为马铃薯葡萄糖琼脂,G 试验为 1, 3- $\beta$ -D 葡聚糖试验,PCR 为聚合酶链式反应,mNGS 为宏基因组二代测序,ITS 为内源转录间隔区,GAPDH 为甘油醛-3-磷酸脱氢酶,RNA 为核糖核酸,CLSI 为临床实验室标准研究所,EUCAST 为欧洲抗微生物药物敏感试验委员会

表 6 节荚孢霉属感染的诊断及要点

方法	要点
直接镜检	菌丝呈有隔透明状,不规则分枝,有时可见菌丝桥接 2 个平行菌丝,呈“H”形,与赛多孢、曲霉、镰刀菌等相似
培养	26~28 °C 或 37 °C 可在脑心浸液琼脂、SDA 或马血琼脂培养基上生长,但不能在放线菌酮存在下生长。大部分生长特征与赛多孢属相似。菌落呈橄榄灰或黑色,表面短绒毛状或绒毛状
血清学检测	G 试验结果可能升高 <sup>[44]</sup> 。目前暂无其他特异性生物标志物
分子生物学检测	暂无商品化核酸检测试剂盒。基于 ITS 序列的滚动循环扩增法可鉴定多育节荚孢霉,其操作简单、快速以及成本低 <sup>[44]</sup> 。mNGS 检测多育节荚孢霉仅见于病例报道
形态学鉴定	分生孢子透明或浅棕色,卵球形或梨形,孢子大小为 3~7 $\mu\text{m}$ ×2~5 $\mu\text{m}$ ,在特征性的基部膨大、烧瓶状的瓶梗末端成簇生长。随着菌丝的生长,分生孢子变大、颜色变深
质谱鉴定	种水平的鉴定准确率与数据库有关,将 Bruker 质谱的丝状真菌数据库与实验室自建的 4 种节荚孢霉参考谱图数据联合使用,鉴定准确率可从 18% 提升至 94% <sup>[44]</sup>
分子生物学鉴定	可通过 ITS 区域以及靶序列 D1/D2 区域进行鉴定
体外药敏试验及治疗建议	目前美国 CLSI 和 EUCAST 对多育节荚孢霉的临床及流行病学折点尚未确定。伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、艾沙康唑、两性霉素 B、特比萘芬和米卡芬净的 MIC 值较高 <sup>[45]</sup> 。伏立康唑可作为治疗药物之一,但其较高的 MIC50 使得治疗反应不佳,有指南提及可将伏立康唑与特比萘芬联用,或与黏菌素联用 <sup>[46-47]</sup> 。目前尚无一致的实质性证据明确多育节荚孢霉感染的治疗方案

注:SDA 为沙氏葡萄糖琼脂,G 试验为 1, 3- $\beta$ -D 葡聚糖试验,ITS 为内源转录间隔区,mNGS 为宏基因组二代测序,CLSI 为临床实验室标准研究所,EUCAST 为欧洲抗微生物药物敏感试验委员会,MIC 为最低抑菌浓度

种温度依赖性双相型真菌,在我国广西、广东等地,以及东南亚等地流行。目前在世界 34 个国家、我国 21 个省/直辖市均有报道。马尔尼菲篮状菌感染好发于免疫低下人群,尤其是 CD4+T 细胞小于 100 个/ $\mu\text{l}$  的艾滋病患者;在亚洲的艾滋病患者中,马尔尼菲篮状菌病总发病率为 3.6%。马尔尼菲篮

状菌可侵犯全身各器官,导致播散性感染。但临床表现无特异性,常被误诊为肺结核、肿瘤,误诊导致的病死率超过 85%。

荚膜组织胞浆菌也是双相型真菌,可引起组织胞浆菌病。该菌常见于被蝙蝠粪和鸟粪污染的土壤中,在建筑、洞穴挖掘和接触鸟类处理等活动中

表 7 拟青霉属感染的诊断及要点

方法	要点
直接镜检	透明有隔膜、分枝菌丝,形态学上和镰刀菌属、赛多孢菌属相似,不易区分
培养	在 SDA 培养基上生长速度较快,菌落表面平坦,质地致密的絮状、粉末状或天鹅绒状 宛氏拟青霉:表面为黄褐色或沙色,通常边缘颜色较浅 淡紫紫孢霉:正面可为粉红色、淡紫色或深灰色,通常边缘为白色,背面呈土黄色
血清学检测	G 试验结果可能升高,但暂无数据支持。目前暂无其他特异性生物标志物
分子生物学检测	暂无商品化核酸检测试剂盒。PCR 检测和 mNGS 检测拟青霉属仅见于病例报道
形态学鉴定	宛氏拟青霉:孢子梗上着生密集的轮生排列的瓶梗。瓶梗柱形或椭圆形,越顶端越尖细 淡紫紫孢霉:呈帚状枝,瓶梗基部肿胀,尖端逐渐变细,形成细长的颈部,帚状枝呈单轮生;分生孢子单细胞、透明或深色、光滑或粗糙、卵球形或梭形,链状排列
质谱鉴定	对淡紫紫孢霉和宛氏拟青霉鉴定准确率分别可高达 100% 和 96% <sup>[50]</sup> 。鉴定性能取决于分析所用的数据库
分子生物学鉴定	可通过 ITS 区域以及靶序列 D1/D2 区和 $\beta$ 微管蛋白区域进行鉴定 <sup>[51]</sup>
体外药敏试验及治疗建议	目前美国 CLSI 和 EUCAST 对宛氏拟青霉和淡紫紫孢霉的临床及流行病学折点尚未确定。宛氏拟青霉对两性霉素 B、泊沙康唑、伊曲康唑、特比奈芬敏感,淡紫紫孢霉对两性霉素 B 高度耐药,对唑类药物敏感 <sup>[34]</sup> 。针对两菌种感染的最佳抗真菌治疗方法尚未确定,临床治疗包括抗真菌药物治疗、手术或联合治疗

注:SDA 为沙氏葡萄糖琼脂;G 试验为 1, 3- $\beta$ -D 葡聚糖检测;PCR 为聚合酶链式反应;mNGS 为宏基因组二代测序;ITS 为内源转录间隔区;CLSI 为临床实验室标准研究所;EUCAST 为欧洲抗微生物药物敏感试验委员会

吸入分生孢子可致感染。荚膜组织胞浆菌有 3 个变种,分别为荚膜变种、杜波变种和鼻疽变种。其中荚膜变种分布最广,主要在美国密西西比河流域和拉丁美洲;杜波变种主要分布在乌干达和尼日利亚等非洲国家;鼻疽变种主要引起马和狗的感染,但也有少数人类感染病例报道。我国引起发病的主要为荚膜变种,呈地区性分布,多雨潮湿的中南、华南和西南地区感染率较高,而干旱的新疆地区感染率低。马尔尼菲篮状菌和荚膜组织胞浆菌感染诊断可选择的样本类型包括血液、骨髓、体液、痰液、BALF、支刷物、脓液、分泌物、穿刺液(肝、脾、淋巴结)或活检组织等,怀疑马尔尼菲篮状菌和荚膜组织胞浆菌引起的侵袭性真菌感染诊断及要点见表 8。

二、侵袭性霉菌感染实验室诊断常见问题及推荐意见

为更好地提升我国侵袭性霉菌感染实验室诊断能力,解决实验室工作中最常见、最困惑以及与临床交流最多的问题,通过问卷调查收集来自全国 76 位临床和检验医师的共 207 个问题。经过归纳分类后,整理出 6 大类最常见问题,并由专家组形成推荐意见。

(一)霉菌检测阳性,如何判断是污染菌、定植菌还是致病菌

1. 直接镜检霉菌阳性,如何判断是污染菌、定植菌还是致病菌?

**建议 1** 直接镜检阳性时,应首先区分标本来自无菌部位还是非无菌部位。无菌部位标本(血液

标本除外)直接镜检有特征性菌丝和孢子且与组织病理结果、真菌培养结果相符,可确诊为致病霉菌;非无菌部位标本直接镜检到霉菌,要结合培养结果、血清学检测结果、患者流行病学史和临床感染表现等综合分析。

2. 培养霉菌阳性时,如何判断是污染菌、定植菌还是致病菌?

**建议 2** 培养霉菌阳性时,重点关注送检标本类型,直接镜检、组织病理检查与霉菌阳性培养的一致性,以及霉菌致病性、感染部位等。无菌标本如血培养为曲霉属或毛霉属,污染菌的可能性大;如为镰刀菌属、赛多孢菌属和马尔尼菲篮状菌,可能为致病菌。非无菌标本,视情况而定:2 个试管有单一形态真菌生长,真菌镜检同时阳性者提示有临床意义;仅 1 管生长真菌,生长部位为非接种部位,菌落为霉菌样则可能是污染;培养出的真菌与直接镜检和组织病理学检查表现相符,连续培养阳性,且真菌具备 36~37 °C 生长的能力提示有临床意义。

(二)不同检测结果不一致问题

1. 临床怀疑真菌感染,实验室相关检测阴性,可从哪些方面与临床沟通?

**建议 3** 分析前应评估标本留取是否规范并适于特定检验项目;分析过程应评估镜检和/或培养方法检测敏感性是否充分、培养条件是否适宜、所选检测项目是否适于检测疑似真菌类型(如 G 试验不能检测隐球菌和毛霉属);分析后过程应结合组织病理学或影像学结果,参考其他感染指标结

表 8 马尔尼菲篮状菌和荚膜组织胞浆菌感染的诊断及要点

方法	要点
直接镜检	马尔尼菲篮状菌:可见圆形、卵圆形、腊肠形的酵母样菌体,部分菌体中间可见明显横隔,常在巨噬细胞内 荚膜组织胞浆菌:可见圆形或卵圆形、芽生、有荚膜的孢子,一端较尖,一端较圆,周围有一个似荚膜的亮圈
培养	马尔尼菲篮状菌:26~28℃培养 5~7 d 时,SDA 培养基上菌落呈天鹅绒状的黄绿色、灰绿色,或暗红色,可产生可溶性红葡萄酒样色素扩散至培养基中;35~37℃培养时,菌落为浅灰褐色或奶酪色的酵母样菌落,有脑回样皱褶,无色素产生 荚膜组织胞浆菌:SDA 培养基 26~28℃初代培养,生长缓慢,初为白色或棕色,继代培养常为白色,菌落为带微绒毛的颗粒状或絮状。血琼脂 35~37℃培养可转变为酵母相
血清学检测	血行播散性的马尔尼菲篮状菌或荚膜组织胞浆菌感染:G 试验结果可能升高 <sup>[52-53]</sup> ,GM 试验由于交叉反应也可出现假阳性结果,且在 HIV 阳性患者中更为显著 <sup>[54-55]</sup> 。此外,抗原成分 Mp1p 也可作为马尔尼菲篮状菌特异性的检测靶点 <sup>[56]</sup> 。抗 IFN- $\gamma$ 自身抗体检测可作为一种辅助诊断方法 <sup>[57]</sup> 。组织胞浆菌抗原有助于快速诊断,且可判断预后 <sup>[58]</sup>
分子生物学检测	暂无商品化核酸检测试剂盒。研究报告 PCR 方法检测马尔尼菲篮状菌敏感度为 84%,特异度为 100% <sup>[59]</sup> ;荚膜组织胞浆菌敏感度为 67%~100% <sup>[58]</sup> 。mNGS 确诊马尔尼菲篮状菌病的敏感度、特异度均为 90% 以上 <sup>[60]</sup> 。mNGS 检测荚膜组织胞浆菌可见于病例报道 <sup>[61]</sup>
其他检测	HIV 阳性患者合并马尔尼菲篮状菌血流播散时,外周血涂片可见有核细胞
形态学鉴定	马尔尼菲篮状菌:26~28℃培养,镜下可见有隔菌丝,具单轮生或双轮生的分生孢子梗。在分生孢子梗末端产生轮生排列的刷状(帚状枝)瓶梗;烧瓶形的瓶梗产生光滑或粗糙、圆形或卵圆形的分生孢子(直径 2~3 $\mu\text{m}$ ),呈链状排列且不分枝。35~37℃培养,或是在进入人体后,分生孢子转化为酵母样细胞,并通过丝裂繁殖 荚膜组织胞浆菌:26~28℃培养,镜下存在 2 种孢子形态:大分生孢子和小分生孢子。大分生孢子直径 8~15 $\mu\text{m}$ ,壁表面有棘突、齿轮状,这是组织胞浆菌最重要、最典型的形态学特征,具有重要的诊断价值。小分生孢子直径 2~4 $\mu\text{m}$ ,表面光滑,无棘突,是人类经呼吸道感染的主要形式。35~37℃培养呈酵母相,出芽酵母样细胞
质谱鉴定	SDA 培养 3~5 d 的酵母相(35℃)菌落,经甲酸乙腈法处理后可获得良好的质谱图谱,鉴定准确率明显提升。马尔尼菲篮状菌鉴定准确率可达 100% <sup>[62]</sup> ,荚膜组织胞浆菌鉴定准确率可达 87% <sup>[63]</sup>
分子生物学鉴定	可通过 ITS 区域以及靶序列 $\beta$ 微管蛋白区域用于马尔尼菲篮状菌和荚膜组织胞浆菌的鉴定
体外药敏试验及治疗建议	目前美国 CLSI 和 EUCAST 对马尔尼菲篮状菌和荚膜组织胞浆菌的临床及流行病学折点尚未确定 马尔尼菲篮状菌:在 25℃菌丝相和 37℃酵母相时,体外试验药物敏感性存在差异,由于人体内的感染阶段为酵母相,因此国内外的体外药敏试验侧重于研究酵母相。除氟康唑外,泊沙康唑、伏立康唑、伊曲康唑和其他唑类药物均高度敏感,而棘白菌素表现出中介或耐药 <sup>[64]</sup> ,一线抗真菌药物推荐两性霉素 B,唑类药物巩固治疗 荚膜组织胞浆菌:首选药物包括两性霉素 B 相关制剂及伊曲康唑。氟康唑疗效不如伊曲康唑,仅作为二线治疗方案。伏立康唑和泊沙康唑有效,但仅用于该病的补救治疗,棘白菌素类药物不推荐用于该病治疗 <sup>[53]</sup>

注:SDA 为沙氏葡萄糖琼脂,G 试验为 1, 3- $\beta$ -D 葡聚糖试验,GM 试验为半乳甘露聚糖试验,HIV 为人免疫缺陷病毒,IFN- $\gamma$  为  $\gamma$ -干扰素,PCR 为聚合酶链式反应,mNGS 为宏基因组二代测序,ITS 为内源转录间隔区,CLSI 为临床实验室标准研究所,EUCAST 为欧洲抗微生物药物敏感试验委员会

果(如 C 反应蛋白、降钙素原),分析是否存在导致血清学结果假阴性的因素等。

2. 如何解释镜检和/或培养结果与血清学检测(G 试验、GM 试验)结果不一致?

**建议 4** 鉴于真菌体内增殖及血清标志物出现时间不同,不同感染期血清学与镜检和/或培养结果常不一致。血清学检测方法敏感性常高于传统镜检、培养方法,而单纯培养结果常难区分感染、定植或污染。此外,应考量是否存在导致血清学结果假阳性或假阴性的因素以及宿主免疫功能。

### (三)血清学检测相关问题

1. 血清学检测常见干扰因素有哪些?

**建议 5** 血清学检测假阳性因素包括药物因素(血液制品如静脉输注免疫球蛋白等)、医疗因素(纤维素膜血液透析)、宿主因素(细菌菌血症)、样本因素(如采血管污染或过度操作)、方法学因素

(传统鲎试剂法干扰因素多)<sup>[65-66]</sup>等;假阴性因素包括使用抗真菌药物、脂血或黄疸样本<sup>[65-66]</sup>等。实际应用过程中应尽量排除干扰因素的存在,并谨慎评估对结果的干扰影响。

2. 如何解释血清 G 试验与 GM 试验结果不一致?

**建议 6** G 试验与 GM 试验检测标志物不同,G 试验是泛真菌检测,而 GM 试验为曲霉菌特异性抗原检测;另外,2 种标志物的释放时间和释放量的不同也可能导致二者结果不一致,例如 1,3- $\beta$ -D 葡聚糖只有被吞噬细胞吞噬处理后才被释放出来,而 GM 是表达在曲霉菌细胞壁表面的一种多糖成分,在曲霉菌繁殖生长时由菌丝释放出来。因此,在感染早期,曲霉菌的生长分泌强于死亡消化裂解,可出现 GM 试验阳性,而 G 试验未达到阳性水平;粒细胞缺乏患者,不能将 1,3- $\beta$ -D 葡聚糖从真

菌中释放出来,也可导致二者检测结果不一致。

3. 如何解释血清与 BALF 的 GM 试验结果不一致?

**建议 7** 二者检测的敏感性、特异性不同,可能会导致检测结果的不一。GM 试验对免疫抑制患者 IA 检测敏感性高, BALF 样本敏感性优于血清样本<sup>[9]</sup>。另外 BALF 样本采样和处理的标准化问题(灌洗量、回收量、血性、痰性、灌洗技术等)对 GM 试验结果的影响很大。

#### (四)mNGS 检测相关问题

1. mNGS 检测霉菌相比于传统检测方法的优势有哪些?

mNGS 检测敏感性高,更适合混合感染病例的病原学检测,多项侵袭性真菌感染的研究表明 mNGS 检测阳性率高于传统检测,且对免疫缺陷患者和混合感染时较传统检测更具优势<sup>[67-69]</sup>。外周血可作为深部组织器官真菌感染的 mNGS 检测样本,侵袭性真菌感染可累及多种组织和器官。当感染部位样本获取困难时,外周血可作为替代样本进行检测。mNGS 可作为少见真菌或培养困难真菌的平行检测手段,如毛霉菌目、组织胞浆菌、拟青霉等。

**建议 8** 对免疫功能低下、疑似混合感染、传统检测阴性或疑似少见真菌感染患者,在进行传统微生物学检测的同时留取样本进行 mNGS 检测。外周血样本检测敏感性低于感染部位样本,因此在不能获得感染部位样本时可进行替代检测,检出真菌应结合临床谨慎评估。

2. mNGS 检测有哪些局限性?

真菌的细胞壁相对较厚, mNGS 可因破壁效率低而影响核酸提取效率,且检测性能可因真菌类型、临床样本种类及实验流程差异而有所不同。有研究显示 IA 患者的 BALF 样本其 mNGS 检测敏感性低于 GM 检测<sup>[15]</sup>。公共数据库中真菌信息的准确性和完整度低于细菌及病毒,已有的核酸序列质量参差不齐,可导致结果假阴性或真菌鉴定准确率降低。对于检出的非常见真菌类型,应进行其他方法的验证,如一代测序或靶向 PCR 检测。mNGS 假阳性较常见,主要原因为湿试验过程引入微生物核酸及生信分析错配,前者更常见。湿试验所致假阳性原因包括样本采集环节、实验室环境背景菌以及样本间污染<sup>[70]</sup>。

**建议 9** mNGS 假阳性率高于传统微生物学检测,仅 mNGS 检出真菌不应作为真菌感染的诊

断依据,应对检出真菌进行其他方法验证,并需结合临床谨慎评估。与此同时,因真菌结构特点及数据库原因, mNGS 可存在假阴性结果, mNGS 阴性不应作为排除真菌感染的标准。

3. 当临床考虑 IFD 时,如何解释镜检、培养、血清学检测与 mNGS 检测结果不一致?

不同方法学的诊断性能存在较大差异。(1)传统微生物学未检出真菌,而 mNGS 检出:与培养、镜检方法相比, mNGS 的敏感性较高,需结合临床考虑检出真菌是否为致病菌,同时应考虑送检其他真菌相关检测以验证 mNGS 结果。(2)传统微生物学检出真菌,而 mNGS 未检出:无菌样本培养和/或镜检检出霉菌,应充分考虑致病菌可能, mNGS 可因真菌细胞壁较厚、人源背景高等原因造成漏检。

**建议 10** 当临床考虑 IFD 时,应充分考虑阳性结果检出,结合未检出的检测方法性能特征考虑漏检可能,有条件情况下进行重复检测或重新采集样本检测。

#### (五)霉菌体外药敏试验相关问题

1. 霉菌是否均需常规开展体外药敏试验?

**建议 11** 微生物实验室在条件适宜的情况下,尽量开展重要病原真菌的体外药敏试验,为临床用药提供指导,具体用药原则建议由临床相关科室、微生物实验室、药剂科、感控部门共同讨论决定。特别是下列情况,实验室应该开展体外药敏试验:(1)建立致病性霉菌抗菌谱和耐药性监测。(2)使用标准剂量的抗霉菌药物治疗失败的患者。(3)临床上已有临床耐药菌株报道。(4)曾接触过抗真菌类药物或正在接受长期抗真菌治疗的患者。

接受抗真菌治疗的患者发生深度感染、治疗失败的情况下,若无菌部位分离出霉菌菌种为罕见或新出现的菌种,或怀疑特定菌种可能对所使用的抗真菌药物耐药的情况下,应优化患者个体化治疗,根据流行病学调查等情况,建议进行体外药敏试验。

2. 对无判定折点的药敏结果,如何向临床发送报告?

**建议 12** 如分离出高度疑似或确诊为病原体的霉菌,应尽量向临床提供体外药敏试验结果。药敏试验暂无判定折点的霉菌也需提供体外药敏试验的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值。

由于诸多因素,目前美国临床实验室标准研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute,

CLSI)、欧洲抗微生物药物敏感试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)以及我国对多数霉菌缺乏临床药敏试验判读折点。对已有规范化体外药敏试验方法的霉菌(如曲霉、毛霉、镰刀菌、赛多孢、孢子丝菌、皮肤癣菌等),可按照抗丝状真菌药物敏感性试验肉汤稀释法标准(WS/T411-2024)<sup>[71]</sup>向临床提供体外药敏试验 MIC 值,临床可结合抗真菌药物的血药谷浓度和峰浓度值,选择相应的药物种类和剂量。对于尚无规范化体外药敏试验方法的霉菌(如暗色真菌等),可参考类似菌体外药敏试验方法测定其 MIC 值,报告临床,并注明体外药敏试验非标准化方法操作,此结果仅供参考。

(六)如何保证侵袭性霉菌实验室检测的生物安全,避免实验室污染?

**建议 13** 霉菌实验室不应与细菌、结核实验室共用,应单独设置;霉菌检测需在 II 级生物安全柜内进行,特别是可疑高致病性病原真菌;紫外线仍然是必备的空气消毒设备;定期使用高锰酸钾或甲醛熏蒸 24 h,对空气进行消杀;每天实验完成后用 0.5% 过氧乙酸或含氯消毒剂(500 mg/L)消毒。如遇操作台被真菌或标本污染,应立即覆盖纸巾,并用含氯消毒液(500 mg/L)消毒 20 min。一旦实验室环境或培养箱发生污染,应立即停止实验操作,对实验室或培养箱进行彻底消毒,可用含氯消毒液(500 mg/L)进行表面消毒擦拭,然后进行过氧乙酸或甲醛熏蒸,熏蒸后再进行表面消毒,连续 3 d 监测实验室或培养箱空气质量和表面染菌量,确认无污染后方可重新启用。

执笔人(按姓氏拼音排序):曹存巍(广西医科大学第一附属医院皮肤性病科),杜君洋(侵袭性真菌病机制研究与精准诊断北京市重点实验室),范欣(首都医科大学附属北京朝阳医院感染和临床微生物科),辜依海(三二〇一医院微生物免疫科),黄晶晶(南京医科大学附属淮安第一医院检验科),刘亚丽(中国医学科学院北京协和医院检验科),王贺(侵袭性真菌病机制研究与精准诊断北京市重点实验室),王俊瑞(内蒙古医科大学附属医院检验科),徐春晖(中国医学科学院血液病医院临床检测中心),徐和平(厦门大学附属第一医院检验科)

专家组成员(按姓氏拼音排序):曹存巍(广西医科大学第一附属医院皮肤性病科),曹俊敏(浙江省中医院检验科),褚云卓(中国医科大学附属第一医院检验科),杜君洋(侵袭性真菌病机制研究与精准诊断北京市重点实验室),范欣(首都医科大学附属北京朝阳医院感染和临床微生物科),辜依海(三二〇一医院微生物免疫科),郭大文(哈尔滨医科

大学附属第一医院检验科),韩崇旭(苏北人民医院医学检验科),胡付品(复旦大学附属华山医院抗生素研究所临床微生物室),黄晶晶(南京医科大学附属淮安第一医院检验科),贾伟(宁夏医科大学总医院医学实验中心),金炎(山东省立医院检验科),康梅(四川大学华西医院实验医学科),李轶(河南省人民医院检验科),梁伟(宁波大学附属第一医院检验科),李宁(南京医科大学附属淮安第一医院检验科),刘亚丽(中国医学科学院北京协和医院检验科),罗燕萍(国家卫生健康委员会合理用药专家委员会办公室),马筱玲(中国科学技术大学附属第一医院检验科),逢崇杰(天津医科大学总医院感染科),王贺(侵袭性真菌病机制研究与精准诊断北京市重点实验室),王俊瑞(内蒙古医科大学附属医院检验科),王瑶(中国医学科学院北京协和医院检验科),魏莲花(甘肃省人民医院检验科),肖盟(中国医学科学院北京协和医院检验科),徐春晖(中国医学科学院血液病医院临床检测中心),徐和平(厦门大学附属第一医院检验科),许建成(吉林大学白求恩第一医院检验科),徐雪松(吉林大学中日联谊医院检验科),徐英春(中国医学科学院北京协和医院检验科),喻华(四川省人民医院检验科),张丽(中国医学科学院北京协和医院检验科),张利侠(陕西省人民医院检验科),张义(山东大学齐鲁医院检验医学中心),朱镛(山西省儿童医院临床检验中心)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, et al. The global burden of fungal diseases[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(1):1-11. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.004.
- [2] Seagle EE, Williams SL, Chiller TM. Recent trends in the epidemiology of fungal infections[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(2):237-260. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.001.
- [3] 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.
- [4] 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/cma.j.cn114452-20230126-00046.
- [5] 张丽,康梅,陈中举,等. 我国霉菌感染流行病学分析:多中心回顾性研究[J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(3):559-565. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0654.
- [6] 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.
- [7] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikian-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.
- [8] Mikulska M, Balletto E, Castagnola E, et al. Beta-D-glucan in patients with haematological malignancies[J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(12):1046. DOI: 10.3390/jof7121046.
- [9] Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, et al. Diagnosis of fungal infections. a systematic review and meta-analysis supporting American Thoracic Society practice guideline [J]. Ann Am Thorac Soc, 2019, 16(9): 1179-1188. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201811-766OC.
- [10] Li H, Rui Y, Zhou W, et al. Role of the *Aspergillus*-specific IgG and IgM test in the diagnosis and follow-up of chronic pulmonary aspergillosis[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1438. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01438.
- [11] 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[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1):89. DOI: 10.1186/s12890-020-1125-y.
- [12] Ma X, Wang K, Zhao X, et al. Prospective study of the serum *Aspergillus*-specific IgG, IgA and IgM assays for chronic pulmonary aspergillosis diagnosis[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):694. DOI: 10.1186/s12879-019-4303-x.
- [13] Pelzer BW, Seufert R, Koldehoff M, et al. Performance of the AsperGenius® PCR assay for detecting azole resistant *Aspergillus fumigatus* in BAL fluids from allogeneic HSCT recipients: A prospective cohort study from Essen, West Germany[J]. Med Mycol, 2020, 58(2): 268-271. DOI: 10.1093/mmy/myz050.
- [14] Jia H, Liu H, Tu M, et al. Diagnostic efficacy of metagenomic next generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid for proven invasive pulmonary aspergillosis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13:1223576. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1223576.
- [15] Peng JM, Du B, Qin HY, et al. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of suspected pneumonia in immunocompromised patients[J]. J Infect, 2021, 82(4): 22-27. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.029.
- [16] Barker KR, Kus JV, Normand AC, et al. A Practical workflow for the identification of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucorales* by MALDI-TOF MS: database, medium, and incubation optimization[J]. J Clin Microbiol, 2022, 60(12): e0103222. DOI: 10.1128/jcm.01032-22.
- [17] Lestrade P, Buil JB, van der Beek MT, et al. Paradoxical trends in azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in a National Multicenter Surveillance Program, the Netherlands, 2013-2018[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(7): 1447-1455. DOI: 10.3201/eid2607.200088.
- [18] Tio SY, Chen SC, Hamilton K, et al. Invasive aspergillosis in adult patients in Australia and New Zealand: 2017-2020[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 40: 100888. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100888.
- [19] Deng S, Zhang L, Ji Y, et al. Triazole phenotypes and genotypic characterization of clinical *Aspergillus fumigatus* isolates in China[J]. Emerg Microbes Infect, 2017, 6(12):e109. DOI: 10.1038/emi.2017.97.
- [20] 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.
- [21] Millon L, Caillot D, Berceanu A, et al. Evaluation of serum mucorales polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of mucormycoses: the MODIMUCOR prospective trial[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(5):777-785. DOI: 10.1093/cid/ciab1066.
- [22] Imbert S, Portejoie L, Pfister E, et al. A multiplex PCR and DNA-sequencing workflow on serum for the diagnosis and species identification for invasive Aspergillosis and Mucormycosis[J]. J Clin Microbiol, 2023, 61(1):e0140922. DOI: 10.1128/jcm.01409-22.
- [23] Hill JA, Dalai SC, Hong DK, et al. Liquid biopsy for invasive mold infections in hematopoietic cell transplant recipients with pneumonia through next-generation sequencing of microbial cell-free DNA in plasma[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(11): e3876-e3883. DOI: 10.1093/cid/ciaa1639.
- [24] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 中国毛霉病专家共识工作组. 中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 597-605. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220729-00557.
- [25] Millon L, Scherer E, Rocchi S, et al. Molecular strategies to diagnose mucormycosis[J]. J Fungi (Basel), 2019, 5(1):24. DOI: 10.3390/jof5010024.
- [26] Badali H, Cañete-Gibas C, McCarthy D, et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of mucoralean fungi in clinical samples from the United States[J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(9): e0123021. DOI: 10.1128/JCM.01230-21.
- [27] Nucci M, Barreiros G, Reis H, et al. Performance of 1, 3-beta-D-glucan in the diagnosis and monitoring of invasive fusariosis[J]. Mycoses, 2019, 62(7):570-575. DOI: 10.1111/myc.12918.
- [28] Lamoth F, Nucci M, Fernandez-Cruz A, et al. Performance of the beta-glucan test for the diagnosis of invasive fusariosis and scedosporiosis: a meta-analysis[J]. Med Mycol, 2023, 61(7): myad061. DOI: 10.1093/mmy/myad061.
- [29] Nucci F, Nouér SA, Capone D, et al. Invasive mould disease in haematologic patients: comparison between fusariosis and aspergillosis[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(10): 1105.e1-1105.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.05.006.
- [30] Tawde Y, Das S, Gupta A, et al. Development of single-tube real-time PCR assay for the rapid detection of *Aspergillus* and *Fusarium*-The two most common causative agents in fungal keratitis[J]. Mycoses, 2023, 66(9): 801-809. DOI: 10.1111/myc.13618.
- [31] 罗汝斌, 黄曼, 胡行, 等. 严重爆炸致烧伤患者感染病原微生物的特征及宏基因组学第二代测序技术在病原微生物检测中的应用[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(10):946-952. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201017-00440.
- [32] Song Y, Liu X, Yang Z, et al. Molecular and MALDI-ToF MS differentiation and antifungal susceptibility of prevalent clinical *Fusarium* species in China[J]. Mycoses, 2021, 64(10):1261-1271. DOI: 10.1111/myc.13345.
- [33] Wang MM, Chen Q, Diao YZ, et al. *Fusarium incarnatum-equiseti* complex from China[J]. Persoonia, 2019, 43:70-89. DOI: 10.3767/persoonia.2019.43.03.
- [34] Tortorano AM, Richardson M, Roldes E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management

- of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 3: 27-46. DOI: 10.1111/1469-0691.12465.
- [35] Espinel-Ingroff A, Colombo AL, Cordoba S, et al. International evaluation of MIC distributions and epidemiological cutoff value (ECV) definitions for *Fusarium* species identified by molecular methods for the CLSI broth microdilution method[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(2): 1079-1084. DOI: 10.1128/AAC.02456-15.
- [36] 杨之辉, 余进, 李若瑜. 中国大陆地区赛多孢霉感染流行现状的回顾性分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2019, 14(3): 183-188, 192. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2019.03.014.
- [37] Chen SC, Halliday CL, Hoenigl M, et al. *Scedosporium* and *lomentspora* infections: contemporary microbiological tools for the diagnosis of invasive disease[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(1):23. DOI: 10.3390/jof7010023.
- [38] Ranque S, Normand AC, Cassagne C, et al. MALDI-TOF mass spectrometry identification of filamentous fungi in the clinical laboratory[J]. *Mycoses*, 2014, 57(3): 135-140. DOI: 10.1111/myc.12115.
- [39] Wei L, Shao J, Song Y, et al. Performance of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of *Scedosporium*, *Acremonium*-Like, *Scopulariopsis*, and *Microascus* Species[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:841286. DOI: 10.3389/fmicb.2022.841286.
- [40] Cuétara MS, Alhambra A, Moragues MD, et al. Detection of (1->3)-beta-D-glucan as an adjunct to diagnosis in a mixed population with uncommon proven invasive fungal diseases or with an unusual clinical presentation[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2009, 16(3): 423-426. DOI: 10.1128/CVI.00009-09.
- [41] Paul S, Singh P, Sharma S, et al. MALDI-TOF MS-based identification of melanized fungi is faster and reliable after the expansion of in-house database[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2019, 13(3): e1800070. DOI: 10.1002/prca.201800070.
- [42] Manzar N, Kashyap AS, Maurya A, et al. Multi-gene phylogenetic approach for identification and diversity analysis of *Bipolaris maydis* and *Curvularia lunata* isolates causing foliar blight of *Zea mays*[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(8):802. DOI: 10.3390/jof8080802.
- [43] Wong EH, Revankar SG. *Dematiaceae* molds[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(1): 165-178. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.007.
- [44] 王星星, 孟涵, 李曙光, 等. 多育节荚孢霉感染的微生物实验室检测和诊疗现状[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(3):375-380. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.03.026.
- [45] Wu Y, Grossman N, Totten M, et al. Antifungal susceptibility profiles and drug resistance mechanisms of clinical *Lomentospora prolificans* isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(11): e00318-00320. DOI: 10.1128/AAC.00318-20.
- [46] 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.
- [47] Schemuth H, Dittmer S, Lackner M, et al. In vitro activity of colistin as single agent and in combination with antifungals against filamentous fungi occurring in patients with cystic fibrosis[J]. *Mycoses*, 2013, 56(3): 297-303. DOI: 10.1111/myc.12022.
- [48] Sprute R, Salmanton-García J, Sal E, et al. Characterization and outcome of invasive infections due to *Paecilomyces variotii*: analysis of patients from the FungiScope® registry and literature reports[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(3): 765-774. DOI: 10.1093/jac/dkaa481.
- [49] Sprute R, Salmanton-García J, Sal E, et al. Invasive infections with *Purpureocillium lilacinum*: clinical characteristics and outcome of 101 cases from FungiScope® and the literature[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(6): 1593-1603. DOI: 10.1093/jac/dkab039.
- [50] Monpierre L, Ait-Ammar N, Valsecchi I, et al. Species Identification and In Vitro Antifungal Susceptibility of *Paecilomyces/Purpureocillium* Species Isolated from Clinical Respiratory Samples: A Multicenter Study[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(7):684. DOI: 10.3390/jof8070684.
- [51] Barker AP, Horan JL, Slechta ES, et al. Complexities associated with the molecular and proteomic identification of *Paecilomyces* species in the clinical mycology laboratory[J]. *Med Mycol*, 2014, 52(5):537-545. DOI: 10.1093/mmy/myu001.
- [52] Wong S, Sridhar S, Ngan A, et al. Fatal *Talaromyces marneffe* infection in a patient with autoimmune hepatitis[J]. *Mycopathologia*, 2018, 183(3):615-618. DOI: 10.1007/s11046-017-0239-0.
- [53] 潘炜华. 我国组织胞浆菌病的流行特点及防治[J]. *皮肤科学通报*, 2017, 34(5):571-580.
- [54] 严汝帆, 李鑫垒, 郑冬燕, 等. 血清半乳糖甘露聚糖试验在诊断马尔尼菲青霉病中的应用[J]. *中国真菌学杂志*, 2016, 11(1):16-19. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2016.01.004.
- [55] Vergidis P, Walker RC, Kaul DR, et al. False-positive *Aspergillus galactomannan* assay in solid organ transplant recipients with histoplasmosis[J]. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(2): 213-217. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00675.x.
- [56] Thu N, Chan J, Ly VT, et al. Superiority of a novel Mp1p antigen detection enzyme immunoassay compared to standard BACTEC blood culture in the diagnosis of *Talaromyces*[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(2):e330-e336. DOI: 10.1093/cid/ciaa826.
- [57] Guo J, Ning XQ, Ding JY, et al. Anti-IFN- $\gamma$  autoantibodies underlie disseminated *Talaromyces marneffe* infections [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12):e20190502. DOI: 10.1084/jem.20190502.
- [58] Azar MM, Hage CA. Laboratory diagnostics for *Histoplasmosis*[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(6): 1612-1620. DOI: 10.1128/JCM.02430-16.
- [59] Ning C, Lai J, Wei W, et al. Accuracy of rapid diagnosis of *Talaromyces marneffe*: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195569. DOI: 10.1371/journal.pone.0195569.
- [60] Liu L, Sun B, Ying W, et al. Rapid diagnosis of *Talaromyces marneffe* infection by metagenomic next-generation



- sequencing technology in a Chinese cohort of inborn errors of immunity[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:987692. DOI: 10.3389/fcimb.2022.987692.
- [61] Wang N, Zhao C, Tang C, et al. Case report and literature review: disseminated histoplasmosis infection diagnosed by metagenomic next-generation sequencing[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 4507-4514. DOI: 10.2147/IDR.S371740.
- [62] Lau S, Xing F, Tsang CC, et al. Clinical characteristics, rapid identification, molecular epidemiology and antifungal susceptibilities of *Talaromyces marneffi* infections in Shenzhen, China[J]. *Mycoses*, 2019, 62(5): 450-457. DOI: 10.1111/myc.12887.
- [63] Valero C, Buitrago MJ, Gago S, et al. A matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry reference database for the identification of *Histoplasma capsulatum*[J]. *Med Mycol*, 2018, 56(3): 307-314. DOI: 10.1093/mmy/myx047.
- [64] Cao C, Xi L, Chaturvedi V. Talaromycosis (Penicilliosis) due to *Talaromyces (Penicillium) marneffi*: insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen[J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(6):709-720. DOI: 10.1007/s11046-019-00410-2.
- [65] 张园, 柏华松, 杜君洋, 等. G 试验诊断侵袭性真菌病的干扰因素[J]. *中国真菌学杂志*, 2022, 17(1): 69-73. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2022.01.016.
- [66] 牛雨溪, 刘博华, 杨苏乔, 等. 半乳甘露聚糖试验诊断侵袭性曲霉病假阳性原因研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(10): 862-866. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20191216-00832.
- [67] He R, Wang Q, Zhang F, et al. Metagenomic sequencing in the management of fungal periprosthetic joint infection[J]. *J Infect*, 2020, 81(5): 816-846. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.09.013.
- [68] Wang C, You Z, Fu J, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of pulmonary invasive fungal disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 949505. DOI: 10.3389/fcimb.2022.949505.
- [69] Yang L, Song J, Wang Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing for pulmonary fungal infection diagnosis: lung biopsy versus bronchoalveolar lavage fluid[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 4333-4359. DOI: 10.2147/IDR.S333818.
- [70] Diao Z, Zhang Y, Chen Y, et al. Assessing the quality of metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection in lower respiratory infections[J]. *Clin Chem*, 2023, 69(9): 1038-1049. DOI: 10.1093/clinchem/hvad072.
- [71] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 411-2024 抗丝状真菌药物敏感性试验肉汤稀释法[S]. 2024-04-02.



中华医学学会

