

## · 综述 ·

## 血液病患者侵袭性肺曲霉菌病研究进展

冯丹 姜尔烈

【摘要】侵袭性肺曲霉菌病（IPA）是恶性血液病患者，尤其是接受异基因造血干细胞移植人群真菌感染死亡的主要原因，早期诊治对于降低该类患者发病率和改善预后至关重要。然而，尽管IPA的诊治已有实验室生物学指标、病理及影像学多重证据支持，并已形成较为完善的诊治体系，但因受限于病变部位标本难以获取、非特异性的临床特征及预防性抗真菌药物的积极使用，早期诊断仍然具有挑战性。本综述从曲霉菌对恶性血液病患者的致病机理、临床表现、诊断标准、影像学及实验室检测等现有技术以及下一代基因测序（NGS）应用发展入手，探讨对恶性血液病患者发生IPA的认知及相关研究进展。

【关键词】恶性血液病；侵袭性肺曲霉菌病；下一代基因测序

**Progress of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological diseases** Feng Dan, Jiang Erlie.  
State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases,  
Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy  
of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China  
Corresponding author: Jiang Erlie, Email: jiangerlie@ihcams.ac.cn

【Abstract】Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is the main cause of death of fungal infection in patients with hematologic malignancies, especially in those receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Early diagnosis and treatment is crucial to reduce morbidity and improve the prognosis. However, although the diagnosis and treatment of IPA had laboratory biology indexes, pathological and radiological data to support, and has formed a relatively complete system of diagnosis and treatment, but restricted to difficult obtain of the specimen, non-specific clinical features and prevented use of antifungal drugs, early diagnosis is still challenged. This article will discuss the understanding of IPA and related research progress on the pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic criteria, current technologies including imaging and laboratory testing, and next-generation gene sequencing (NGS) applications in patients with hematological malignancies.

【Key words】Hematological malignancies; Invasive pulmonary aspergillosis; Next generation sequencing

以曲霉菌、念珠菌及肺孢子菌等为代表的真菌感染是导致恶性血液病免疫功能缺陷人群感染死亡的重要原因，为该类患者长期生存带来了严峻挑战<sup>[1]</sup>。Kontoyiannis等<sup>[2]</sup>研究对2001至2006年美国23个移植中心接受造血干细胞移植后确诊及可疑侵袭性真菌感染（invasive fungal infections, IFIs）患者12个月累计发病率进行前瞻性监测发现：59%、61%的IFIs患者分别在中性粒细胞缺乏

症、移植物抗宿主病发生的60 d内确诊，其中侵袭性曲霉菌病（invasive aspergillosis, IA）为累计发病率首位的IFIs（43%），其次为侵袭性念珠菌感染（invasive candidiasis, IC）（28%）。侵袭性肺曲霉菌病（invasive pulmonary aspergillosis, IPA）为IA中致病力与发病率均较高的类型。IPA的确诊依赖于病原学培养，疑诊、拟诊需综合考虑宿主状态、感染标志物水平以及影像学表现，其中感染标志物检测以半乳甘露聚糖（glactomannan, GM）试验特异性最高。考虑到曲霉菌感染是接受造血干细胞移植的恶性血液病患者预后的严重不良因素，临床上必须常规进行预防性或经验性进行抗真菌治疗，而会降低GM试验的敏感性<sup>[3]</sup>（GM检测依赖于血浆半乳甘露聚糖的水平，而后者与真菌负荷密切相关，抗真菌治疗会降低真菌负荷），

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.03.001

基金项目：国家自然科学基金面上项目H0813.造血干细胞移植及并发症（No. 82070192）

作者单位：300020 天津，中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所），实验血液学国家重点实验室，国家血液系统疾病临床医学研究中心，细胞生态海河实验室

通信作者：姜尔烈，Email: jiangerlie@ihcams.ac.cn

从而形成了难以跳出的恶性循环。下一代基因测序(next-generation sequencing, NGS)作为新兴高通量测序技术,只需从样本中提取少量DNA即可检测并鉴定病原体,对GM检测具有重要补充作用,此前NGS多应用于肿瘤领域,其对IPA的诊断同样具有重要作用<sup>[4]</sup>。

### 一、IPA的致病机理及其临床表现

曲霉菌作为一种机会性感染的环境丝状真菌,广泛存在于空气、土壤中。相较于黄曲霉、黑曲霉等,烟曲霉是引起IPA最常见的曲霉属<sup>[5]</sup>,其分生孢子作为空气中的主要真菌成分,每天可有100~1 000个被吸入人体。曲霉菌与宿主环境的相互作用呈动态且复杂:免疫功能正常人群通过气道上皮细胞纤毛摆动以及肺泡巨噬细胞吞噬功能清除孢子,避免感染发生;恶性血液病等免疫功能缺陷人群通常因中性粒细胞缺乏等诸多原因导致吸入的分生孢子清除不足,孢子在宿主体内出芽引发侵袭性感染。分生孢子可特异性诱导抗炎细胞分泌白细胞介素-1 $\alpha$  (interleukin 1  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ )清除孢子,但同时可产生半乳糖氨基半乳糖(galactosaminogalactan, GAG)作为主要黏附素使其黏附于组织,其菌丝 $\beta$ -葡聚糖可逃避先天免疫系统的dectin-1识别以抑制宿主的免疫反应<sup>[6]</sup>,进而诱导IPA发生。

根据霉菌侵入途径不同,分为气道侵袭性IPA和血管侵袭性IPA,其临床及影响差异显著。气道侵袭性IPA的临床与影像学表现无特异性,与支气管肺炎难以鉴别;血管侵袭性IPA为曲霉菌侵袭肺小血管引起的凝固性坏死,可导致肺梗死、肺出血,表现出结节、“晕轮征”、“空气新月征”等常见影像征象。“晕轮征”为肺泡出血包围肺梗死区域,提示IPA为早期阶段-中性粒细胞减少期,通常在患者症状出现后的2周内发生<sup>[7]</sup>,研究表明其对IPA有良好的特异性(> 90%)和阳性预测值(> 60%),其存在可能与良好的预后相关。“空气新月征”出现较晚,与中性粒细胞恢复相关,也有报道称其为骨髓恢复的后期症状之一,多提示为IPA中晚期,约在患病后第3周出现,于1/2~2/3随访患者影像学可见。曲霉菌也可沿血行播散至其他器官(脑、肝),从而引起相应的临床表现。

### 二、IPA的诊断标准

2019年欧洲癌症研究治疗组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)和美国真菌研究组(Mycology Study Group, MSG)对侵袭性真菌病定义共识进行了修订和更新<sup>[8]</sup>,保留了确诊、极似(命名存在争议,也有专家认为应翻译为疑似)诊断和拟诊侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的诊断分类,其中极似的定义(包括1个宿主因素、1个临床特征和1个真菌学证据)扩大而拟诊的范围缩小,且极似诊断及拟诊均仅适用于免疫功能缺陷患者,确诊标准则适用于任何人群。EORTC/真菌研究组教育和研究共同体(EORTC/Mycoses

Study Group Education and Research Consortium, EORTC/MSGERC)于2021年3月更新了对侵袭性真菌感染的定义范围<sup>[9]</sup>,将重症监护病房(intensive care units, ICU)患者纳入确诊IFD人群(宿主因素),但仍保留原有对极似诊断及拟诊IFD适用人群,即传统意义上免疫功能缺陷患者,包括有癌症、造血干细胞移植和实体器官移植等病史人群。

IPA的确诊仍依赖于从无菌标本的显微镜镜检及组织/细胞/血液病理培养中找到直接的菌丝形态以及组织损伤的感染证据。除此之外,推荐血清、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、血浆和脑脊液GM作为诊断IPA的实验室证据;同时,认为G试验[(1, 3)- $\beta$ -D葡聚糖]不能提供任何侵袭性曲霉菌感染的真菌学诊断证据。2016年美国抗感染学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)推荐使用血清或BALF中GM作为恶性血液病和造血干细胞移植患者IPA的标志物(强烈推荐;高证据级别)。体外释放实验表明血液中可检测到GM入血时间与曲霉菌DNA释放时机不同步,游离核酸可更早检测到,甚至较影像学表现提前2~3周,较GM提前1周,其峰值存在差异。GM峰值出现在曲霉菌快速生长期(对数生长期),此时有大量分生孢子萌发,释放出大量GM,而一般未能在培养上清液中检测到曲霉DNA, DNA释放入血发生在裂解阶段,即菌丝自我分解或宿主发生免疫反应时,该阶段与真菌的生长阶段、宿主营养状态及环境pH值有关。故GM试验、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)均存在一定误差,两者可起到一定的互补作用。2019年, EORTC/MSG在保留GM试验的基础上肯定了PCR检测的价值。而NGS作为核酸检测的一种新型手段对PCR和GM的结果亦可起到补充作用。目前尚无大规模NGS在IPA诊断中的数据分析。2020年中国专家共识提出临床疑似呼吸道感染行NGS的推荐证据为II A类<sup>[10]</sup>。影像学特征作为临床表现在IPA的拟诊中发挥着重要作用。

### 三、IPA现有的诊断手段

1. 影像学技术辅助诊断IPA: 较常出现于感染中晚期且可见易辨认的曲霉菌球,恶性血液病患者IPA的影像学表现复杂多变。目前,在传统影像辅助技术(X线、CT平扫和强化CT等)的基础上,包括但不限于高分辨CT(high-resolution computed tomography, HRCT)、多层螺旋CT(multislice computed tomography, MSCT)、肺动脉造影CT(computed tomography pulmonary angiogram, CTPA)、核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)的发展有助于临床中极似、拟诊IPA的诊断。

HRCT对中性粒细胞减少的恶性血液病患者IPA诊断具有重要的提示意义<sup>[11]</sup>,典型表现为肺内单发或多发斑片结节

影、曲菌球及“空气新月征”。HRCT对IPA早期诊断的敏感性高于CT平扫及X线。IPA的CT特征与免疫功能缺陷的类型或程度以及潜在的宿主疾病有关,表现出对感染的不同反应:在严重的免疫抑制时期(如在化疗或造血干细胞移植预处理过程中中性粒细胞减少期间),免疫反应可能非常有限;在免疫恢复/重建(化疗后、造血干细胞回输等)过程中,反应会增强,病变可能会扩大,但这并不一定意味着治疗失败;同时,尽管经过充分的治疗,解剖学变化仍会持续相当长时间,这意味着CT表现存在延时。CTPA有助于发现曲霉感染造成的血管侵犯、闭塞<sup>[12]</sup>,对血管侵袭性IPA具有一定的提示价值。

MRI具有无辐射优势,为脑曲霉菌病中枢神经系统病变的诊断首选<sup>[13]</sup>,对肺部病变定性不明确,特异性逊色于CT,但可识别肺部早期出血征象。有研究报道FDG-PET可提高其他部位的感染检出率同时提示感染的代谢信息<sup>[14]</sup>,因其较好的阴性预测值(negative predictive value, NPV)可作为极似IPA诊断的一种选择。PET-CT可区分侵入性和非侵入性、活动性与非活动性感染从而为临床真菌治疗管理提供帮助,有研究发现病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)和代谢体积(metabolize volume, MV)可以预测对抗真菌治疗的代谢反应(其折点、灵敏度、特异性和显著性分别为160、94%、100%、 $P < 0.001$ 和60、84%、75%、 $P = 0.001$ ),TLG可量化IFI负荷并预测是否经治疗后可达到完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR)<sup>[15]</sup>。

现有实验室检测技术诊断IPA:IPA的实验室检测从最早的菌培养逐渐发展为抗原检测,即GM试验到现代分子诊断方法(PCR和NGS),检测标本涉及血液、痰液、支气管肺泡灌洗液和肺组织等<sup>[16-17]</sup>。但因各种检测技术的敏感性、特异性存在差异,如微生物培养因敏感性低且周期性长受限,G试验因特异性较差在最近更新的指南中已不再作为曲霉菌感染的诊断证据,GM试验、PCR技术均存在一定比例的假阳性率<sup>[18-19]</sup>,BALF中GM可能较血清、痰液具有更强的证据支持<sup>[20]</sup>,但受限于患者的一般状况可能无法完成支气管镜检,因此探索新的检测方法以及将现有技术联合应用尤为重要。

目前临床上已针对GM试验与PCR技术诊断IA做了大量统计。1项包含1 670例患者的荟萃分析显示<sup>[18]</sup>,GM及PCR同时阳性与连续2次单独GM阳性或2次单独PCR阳性的特异性无统计学差异(特异性均 $> 90\%$ );当GM及PCR均为阴性时,阴性预测值可达100%。西班牙一项包含219例接受诱导化疗或异基因造血干细胞移植的急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征患者在内的随机单臂试验<sup>[21]</sup>表明,通过比较联合监测血清GM及PCR变化调整治疗(GM-PCR组)与单独监测血清GM指导治疗(GM组),发现GM-PCR组

较GM组IA确诊/拟诊率低(4.2% vs. 13.1%),中位启动治疗时间早(13 d vs. 20 d,  $P = 0.22$ )以及抗真菌治疗例数占比少(16.7% vs. 29.0%,  $P = 0.038$ ),而GM-PCR组确诊/拟诊IA的生存率更高( $P = 0.027$ ),这意味可以依据该种筛选算法减少经验性抗真菌药物的使用,而无须考虑病死率的增高。这提示临床中不仅要重视单个试验的连续监测,必要时要加强GM与PCR联合、连续监测,这将有助于IPA的诊断和治疗管理。

#### 四、NGS技术联合现有的诊断手段诊断IPA

随着下一代基因测序(NGS)技术也称宏基因组第二代测序技术的进展,微生物群落组成的研究得到快速发展,临床病原学检测也迈上了新台阶<sup>[4, 22]</sup>。NGS与PCR相似,均是针对病原微生物核酸进行检测,仅需少量样本,在检测病原菌的同时可检测耐药性<sup>[23-24]</sup>,以往研究表明使用NGS预测耐药性的特异性可高于95%;与PCR相比,NGS可提供全基因组信息,迅速得到更为广泛而精准的病原体特征<sup>[25]</sup>(微生物抗性、毒力特性等),这在新型冠状病毒肺炎疫情中得到了充分验证<sup>[26-27]</sup>。NGS的上述优点对难以进行组织培养的病原菌检出尤为重要。一项包含240例疑似肺部感染者的临床研究显示NGS的准确性与敏感性均高于传统病原学检测,以BALF为标本将NGS与传统病原学检测(培养、涂片和组织病理学)进行比较,NGS可在89%患者中检测到至少1种微生物,并于94.49%传统病原学检测阴性患者中检测到致病微生物<sup>[28]</sup>。此外,早在2014年即有研究者应用NGS技术鉴定包括IPA在内的曲霉菌感染治疗过程中的基因组动态变化,探讨曲霉菌耐药机制演变过程,以指导慢性曲霉菌感染的长期抗真菌治疗<sup>[24]</sup>。

然而,人体各部位均存在着多种定植菌,NGS检测到的微生物并不意味着一定是致病菌,如在肺部真菌感染的检测中,定植菌与感染菌的生物相对丰度不同,需要进一步结合其他信息做出判定。既往文献报道NGS诊断真菌感染的数据分析多集中在酵母菌、念珠菌等,目前尚无进一步NGS诊断血液系统IPA的大宗数据分析。一项包含34例免疫抑制儿童的41例下呼吸道样本研究显示<sup>[29]</sup>,通过NGS检测到有14例存在曲霉菌RNA,其中仅有1例为培养及GM试验阳性的IPA,13例为培养阴性,13例样本中12例在标本获取48 h内接受过抗真菌治疗,这表明经验性抗真菌治疗显著影响了曲霉菌RNA表达与曲霉菌生长间的关系。既往欧洲研究提出以血液作为理想的曲霉菌PCR检测标本,但最理想的仍是来自呼吸道的检测标本<sup>[22]</sup>。宿主核酸、环境或试剂污染物等均可直接降低NGS对病原体检测的敏感性。一项包含93例下呼吸道感染者的BALF样本检测研究显示<sup>[30]</sup>,5例IPA患者(1例为病理学确诊、1例为烟曲霉菌培养确诊、3例为临床诊断)NGS均检测到烟曲霉菌,提示烟曲霉菌NGS检测灵敏度高于组织病理及菌培养,但同时,3例

非下呼吸道感染者BALF的NGS亦检测到曲霉菌,分析为容器/环境污染样本所致。NGS检测结果最早可在24 h后获得,但相较GM和PCR仍具有延时性,可能导致治疗延迟。2020年《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》认为在呼吸系统感染时,推荐呼吸道标本为IIA类证据,在呼吸道标本未检出阳性结果并怀疑存在继发血流感染时,可行血流NGS检测,推荐证据等级为IIIB,但认为NGS不能准确判断菌群定植或感染状态,仍需结合临床表现进一步分析<sup>[10]</sup>。

### 五、未来与展望

IPA的诊断须考虑宿主、微生物和临床表现3个方面因素。降低于大宗数据分析GM及PCR等技术在预防性抗真菌治疗前提下的诊断界值,依据标准化的NGS检测,对IA高危患者进行筛查从而减少经验性抗真菌药物的使用,对可疑患者进行早期监测、早期诊断,从而进行早期干预以提高患者的生存率,减轻其经济负担,减少药物不良反应、药物间相互作用,降低耐药性,是IPA诊断技术的最终目标。这需要建立标准化检测及监测标准,制定系统评估体系,对IPA的发生进行纵向监测。

尽管NGS在IPA诊断中显示了其价值,但受限于其不菲的价格、检测方法欠缺标准化、可供参考的生物信息库质量参差、数据分析整合管理以及储存具有难度等问题<sup>[25, 31]</sup>, NGS的应用存在局限性。理想的NGS是实现标准化试剂、即时检测、迅速解读,在区分定植菌与感染菌的同时可对感染类型、部位、进展及治疗方案提供支持信息。

### 参 考 文 献

- [1] Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients[J]. *Intensive Care Med*,2020,46(2):298-314.
- [2] Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database[J]. *Clin Infect Dis*,2010,50(8):1091-100.
- [3] Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance[J]. *J Infect Dis*,2004,190(3):641-649.
- [4] Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics[J]. *Nat Rev Genet*,2019,20(6):341-355.
- [5] van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, et al. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions[J]. *Nat Rev Microbiol*,2017,15(11):661-674.
- [6] Gravelat FN, Beauvais A, Liu H, et al. *Aspergillus galactosaminogalactan* mediates adherence to host constituents and conceals hyphal beta-glucan from the immune system[J]. *PLoS Pathog*,2013,9(8):e1003575.
- [7] Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease[J]. *J Antimicrob Chemother*,2017,72(1):19-28.
- [8] 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*,2019,71(6):1367-1376.
- [9] Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, et al. EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: summary of activities of the Intensive Care Unit Working Group[J]. *Clin Infect Dis*,2021,72(2):S121-S127.
- [10] 《中华传染病杂志》编辑委员. 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[J]. *中华传染病杂志*,2020,38(11):681-689.
- [11] 张小艳, 赵红, 郑穗生, 等. 肺侵袭性曲霉菌感染的HRCT影像表现及其动态变化[J]. *中华全科医学*,2019,17(3):443-447.
- [12] Sonnet S, Buitrago-Téllez CH, Tamm M, et al. Direct detection of angioinvasive pulmonary Aspergillosis in immunosuppressed patients: preliminary results with high-resolution 16-MDCT angiography[J]. *Am J Roentgenol*,2005,184(3):746-751.
- [13] Rieger C, Herzog P, Eibel R, et al. Pulmonary MRI—a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies[J]. *Support Care Cancer*,2008,16(6):599-606.
- [14] Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, et al. Potential role of 18F-FDG PET/CT in patients with fungal infections[J]. *Am J Roentgenol*,2014,203(1):180-189.
- [15] Ankrah AO, Span LFR, Klein HC, et al. Role of FDG PET/CT in monitoring treatment response in patients with invasive fungal infections[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2019,46(1):174-183.
- [16] Kim T, Jung J, Song JS, et al. Correlation of fungal cultures from non-sterile sites and Galactomannan assay with the diagnosis of aspergillosis and mucormycosis based on sterile culture results and histopathologic findings[J]. *Infect Dis (Lond)*,2019,51(5):373-376.
- [17] Kidd SE, Chen SC, Meyer W, et al. A new age in molecular diagnostics for invasive fungal disease: are we ready?[J]. *Front Microbiol*,2019,10:2903.
- [18] Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and polymerase chain reaction-based screening for invasive Aspergillosis among high-risk hematology patients: a diagnostic Meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*,2015,61(8):1263-1272.
- [19] Liu WD, Lin SW, Shih MC, et al. False-positive Aspergillus galactomannan immunoassays associated with intravenous human immunoglobulin administration[J]. *Clin Microbiol Infect*,2020,26(11):1555.e9-1555.e14.
- [20] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdag S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline[J]. *Clin Microbiol Infect*,2018,24(1):e1-e38.
- [21] Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based Aspergillus DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*,2015,60(3):405-414.

- [22] Chen Y, Feng W, Ye K, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of pulmonary infectious pathogens from bronchoalveolar lavage samples[J]. Front Cell Infect Microbiol,2021,11:541092.
- [23] Crofts TS, Gasparrini AJ, Dantas J. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome[J]. Nat Rev Microbiol,2017,15(7):422-434.
- [24] Hagiwara D, Takahashi H, Watanabe A, et al. Whole-genome comparison of *Aspergillus fumigatus* strains serially isolated from patients with aspergillosis[J]. J Clin Microbiol,2014,52(12): 4202-4209.
- [25] Gu W, Deng XD, Lee M, et al. Rapid pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing of infected body fluids[J]. Nat Med,2021,27(1):115-124.
- [26] Opaty C, Gabaldon T. Recent trends in molecular diagnostics of yeast infections: from PCR to NGS[J]. FEMS Microbiol Rev,2019,43(5):517-547.
- [27] Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies[J]. Nat Rev Genet,2016,17(6):333-351.
- [28] Huang J, Jiang EL, Yang DL, et al. Metagenomic next-generation sequencing versus traditional pathogen detection in the diagnosis of peripheral pulmonary infectious lesions[J]. Infect Drug Resist,2020,13:567-576.
- [29] Zinter MS, Dvorak CC, Mayday MY, et al. Pulmonary metagenomic sequencing suggests missed infections in immunocompromised children[J]. Clin Infect Dis,2019,68(11):1847-1855.
- [30] Chen HB, Yin YY, Gao H, et al. Clinical utility of in-house metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of lower respiratory tract infections and analysis of the host immune response[J]. Clin Infect Dis,2020,71(4):S416-S426.
- [31] Filkins LM, Bryson AL, Miller ST, et al. Navigating clinical utilization of direct-from-specimen metagenomic pathogen detection: clinical applications, limitations, and testing recommendations[J]. Clin Chem,2020,66(11):1381-1395.

(收稿日期: 2021-09-18)

(本文编辑: 孙荣华)

冯丹, 姜尔烈. 血液病患者侵袭性肺曲霉菌病研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2022,16(3):145-149.