

变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识

中华医学会呼吸病学分会哮喘学组

变应性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 是烟曲霉致敏引起的一种变应性肺部疾病, 表现为慢性支气管哮喘 (简称哮喘) 和反复出现的肺部阴影, 可伴有支气管扩张。该病相对少见, 临床上常被误诊或漏诊^[1]; 而早期诊断、及时给予全身糖皮质激素 (简称激素) 治疗, 可控制病情, 防止不可逆性肺部损害的发生^[2-3]。少见情况下, 其他真菌也可引起与 ABPA 相似的表现, 统称变应性支气管肺真菌病 (allergic bronchopulmonary mycosis, ABPM)。

近年来 ABPA 逐步引起我国临床医师重视, 病例资料不断见诸报道^[4-8], 但由于该病临床表现多样, 诊断标准不一, 且需要特殊的实验室检查, 临床上存在诊断不及时、治疗不规范等情况。

为了进一步提高 ABPA 的诊断和治疗水平, 推动相关领域的临床研究, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组有关专家在充分复习文献, 掌握国内外相关研究进展的基础上, 结合我国实际情况, 讨论制定本专家共识。

第一部分 流行病学

ABPA 较常发生于哮喘患者, 研究显示 ABPA 在哮喘中所占比例为 1.0% ~ 3.5%^[9]。国内研究发现在连续就诊的哮喘患者中 2.5% 为 ABPA^[10]。一项系统性综述结果显示, 在就诊于呼吸专科或哮喘专科的哮喘患者中, ABPA 的比例可达 12.9%^[11]。除哮喘外, ABPA 还可见于其他疾病。在欧美国家, 肺囊性纤维化并发 ABPA 相对多见, 病例汇总后所得患病率为 8.9%^[12]。此外, ABPA 还可发生于其他肺部疾病患者, 例如支气管扩张^[13]、慢性阻塞性肺疾病等^[14-16]。

第二部分 临床表现

ABPA 多于哮喘诊断多年后发病, 但也可见于新发哮喘。与其他过敏性疾病常见于儿童不同, ABPA 发病率在成年人最高^[2]。由于临床对该病认识不足, 常被漏诊, 往往发展至晚期出现不可逆性结构改变才得以确诊。

ABPA 的临床表现多种多样, 缺乏特异性, 主要表现为咳嗽、咳痰、喘息, 还可见低热、消瘦、乏力、胸痛等。咳棕褐色黏冻样痰栓为特征性表现。存在支气管扩张时, 可有不同程度的咯血。少数患者可以没有明显症状。急性加重时出现咳嗽、喘息、咯血、咳大量黄黏痰等。缓解期上述症状可消失或明显减轻。

体检时肺部可闻及湿啰音或哮鸣音。晚期患者可出现杵状指和发绀。由于黏液嵌塞可引起肺不张甚至肺萎缩, 体格检查可发现呼吸音减弱或闻及管状呼吸音。肺部浸润累及肺外周时, 可发生胸膜炎, 吸气时可伴胸壁活动受限和胸膜摩擦音。

第三部分 实验室检查

一、皮肤试验

皮肤试验是检测变应原简单、快速的方法, 包括点刺试验和皮内试验。建议首选皮肤点刺试验, 若结果阴性, 可继续进行皮内试验, 因为有的患者可能仅在皮内试验时出现变态反应。针对烟曲霉的阳性速发型皮肤反应是诊断 ABPA 的必备条件之一。但由于其他真菌也可致病, 当烟曲霉皮试呈阴性反应, 而临床又高度疑诊时, 则应进行其他曲菌或真菌的皮肤试验, 例如白色念珠菌、交链孢菌、特异青霉等。需要注意的是受试者的受试部位、年龄、性别、试验时间, 尤其是服用 H1 受体阻断剂等药物均可影响皮试结果。

二、血清学检查

1. 血清总 IgE (TlgE) 测定: 血清 TlgE 水平是 ABPA 诊断及随访中最重要的免疫学指标之一。健康人、过敏性哮喘及 ABPA 患者血清 TlgE 水平均存

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2017. 34. 003

通信作者: 孙永昌, 100191, 北京大学第三医院呼吸与危重症医学科, Email: suny@bjmu.edu.cn; 沈华浩, 310009, 浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科, Email: huahaoshen@163.com

在较大波动。就诊前接受治疗、尤其是全身激素治疗,可导致血清 TIgE 下降。因此,一旦怀疑 ABPA 应尽早进行治疗前进行 TIgE 测定,在治疗过程中应动态监测 TIgE 的变化以指导药物调整。关于诊断 ABPA 的血清 TIgE 界值,目前大多数学者建议为 $> 1\ 000\ \text{U/ml}$ ($1\ \text{U/ml} = 2.4\ \text{ng/ml}$)^[9, 17]。ABPA 经治疗后,血清 TIgE 水平可降低,但大多数患者血清 TIgE 水平不会降至正常,因此需要多次随访并确定其个人的基线值。如果 TIgE 水平出现明显回升,提示疾病复发。如果在未经全身激素治疗时血清 TIgE 处于正常水平,一般可除外活动性 ABPA。

2. 特异性 IgE (sIgE) 测定:曲霉 sIgE 是 ABPA 特征性的诊断指标,用于诊断 ABPA 的界值为 $> 0.35\ \text{kUA/L}$ (A 指的是变应原)^[9]。在诊断 ABPA 的过程中,建议进行曲霉变应原皮试和烟曲霉 sIgE 水平联合检测(后者更加灵敏)。目前可用于检测 sIgE 的方法有多种,其中以 ImmunoCAP 系统的荧光免疫法最为可靠,推荐使用该方法同时检测 TIgE 及烟曲霉 sIgE [和(或)其他变应原 sIgE]。

3. 烟曲霉血清沉淀素或特异性 IgG (sIgG) 测定:采用琼脂凝胶双扩散法、酶联免疫法、荧光免疫法 etc 均可检测血清特异性沉淀抗体。69% ~ 90% 的 ABPA 患者可出现曲霉血清沉淀素阳性,但对于 ABPA 的诊断特异性不高^[9]。如果 ABPA 患者出现高滴度的曲霉 sIgG 抗体,同时伴有胸膜纤维化或持续性肺部空洞形成,则提示为慢性肺曲霉病。Immuno CAP 的荧光免疫法测定曲霉 sIgG,灵敏度高且重复性好,可用于治疗过程中 sIgG 水平的动态

检测^[9]。

三、胸部影像学表现

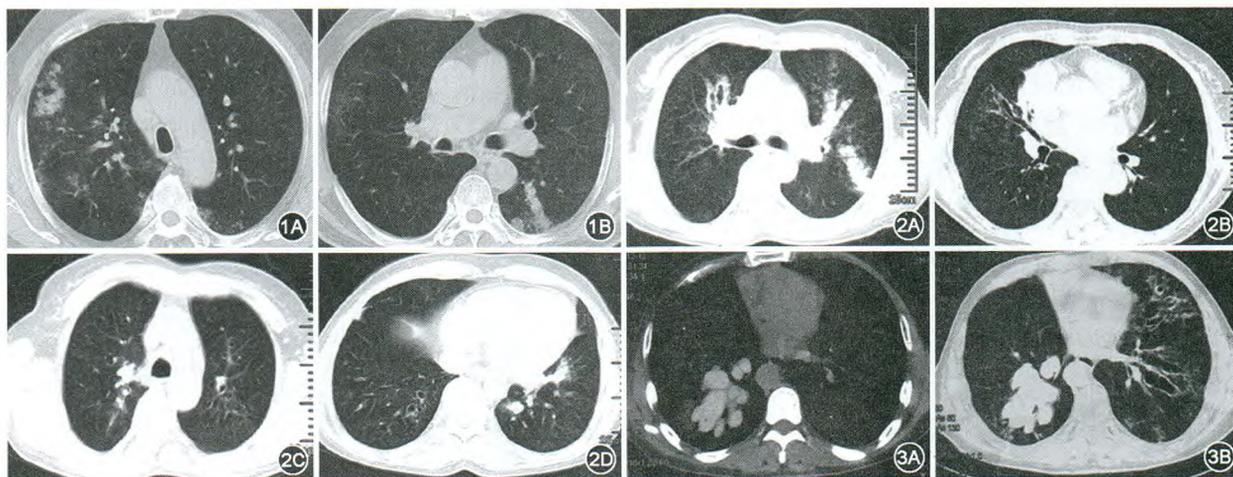
ABPA 常见的影像表现为肺部浸润影或实变影,其特点为一过性、反复性、游走性。肺浸润呈均质性斑片状、片状或点片状,部位不定,可累及单侧或双侧,上、中、下肺均可,但以上肺多见(图 1)。对于 ABPA 具有一定特征性的表现包括黏液嵌塞、支气管扩张、小叶中心性结节、树芽征等(图 1, 2)。气道黏液嵌塞在 ABPA 很常见,胸部高分辨 CT (HRCT) 上表现为指套征或牙膏征。气道黏液栓通常为低密度影,但约 20% 可表现为高密度影^[9],即气道内黏液栓密度高于脊柱旁肌肉的 HRCT 值(图 3),被认为是 ABPA 特征性的影像表现之一。外周细支气管黏液阻塞可致“树芽征”。中心性支气管扩张曾是 ABPA 的诊断标准之一,但诊断 ABPA 的敏感度仅为 37%;而 30% 左右的 ABPA 只有周围性支气管扩张^[9]。因此,目前认为支气管扩张只是 ABPA 的表现之一,而非诊断所必需。

部分患者在疾病后期可出现肺部空腔、曲霉球形成及上肺纤维化,提示并发慢性肺曲霉病。

四、血嗜酸粒细胞计数

ABPA 患者常有外周血嗜酸粒细胞计数升高,但对于诊断 ABPA 的敏感性和特异性不高^[2];由于外周血嗜酸粒细胞与肺部嗜酸粒细胞浸润程度并不平行,即使外周血嗜酸粒细胞计数正常,亦不能排除 ABPA。目前建议外周血嗜酸粒细胞增多作为 ABPA 辅助诊断指标,诊断界值为 $> 0.5 \times 10^9$ 个/L^[9]。

五、痰液检查



注:1A. 双肺片状渗出影、树芽征,右上肺为著;1B. 左下肺黏液嵌塞征(指套征或牙膏征)(同一患者);2A. 左上叶舌段和左下叶黏液栓;2B. 右中叶中央性支气管扩张;2C. 右上叶袖套征;2D. 右下叶囊状支气管扩张和左下叶黏液栓;3A. 肺部 CT 纵隔窗表现为高密度影的黏液栓;3B. 肺部 CT 同一层面肺窗显示右下肺黏液嵌塞征,左肺支气管扩张

图 1~3 变应性支气管肺曲霉病的肺部 CT 影像学特征

痰液(特别是痰栓)显微镜检查可发现曲霉菌丝,偶而可见到分生孢子,嗜酸粒细胞常见,有时可见夏科-莱登(Charcol-Leyden)结晶。痰培养中曲霉易于造成污染,必须重复进行,多次出现同一真菌才有意义。ABPA 患者痰曲霉培养阳性率为 39% ~ 60%^[9],但对于 ABPA 的诊断并非必需。但考虑到耐药问题,建议对需要使用抗曲霉药物的患者,在治疗前进行痰培养,可根据药敏试验结果选择用药。

六、肺功能检查

对有反复呼吸道症状的患者,肺通气功能和支气管舒张(或激发)试验有助于诊断哮喘,评价肺功能受损状况。ABPA 急性期表现为可逆性阻塞性通气功能障碍,慢性期则可表现为混合性通气功能障碍和弥散功能降低。不推荐采用曲霉抗原进行支气管激发试验,因为可能引起致死性支气管痉挛。肺功能检查可作为治疗效果的评价指标。

七、病理学检查

ABPA 的诊断一般不需要进行肺组织活检,但对于不典型的病例,肺活检有助于除外其他疾病例如肺结核、肺部肿瘤等。ABPA 的病理学特征包括:(1)支气管腔内黏液栓塞,嗜酸粒细胞等炎症细胞浸润,可见夏科-莱登结晶;(2)富含嗜酸粒细胞的非干酪性肉芽肿,主要累及支气管和细支气管;(3)嗜酸粒细胞性肺炎;(4)支气管扩张。有时病变肺组织中可见曲霉菌丝(图 4)。

第四部分 诊断

诊断 ABPA 通常根据相应的临床特征、影像表现和血清学检查结果,包括:(1)哮喘病史;(2)血清 TIgE 升高(通常 > 1 000 U/ml);(3)血清曲霉 sIgE 升高;(4)皮肤试验曲霉速发反应阳性;(5)血清曲霉 sIgG 升高和(或)沉淀素阳性;(6)胸片或肺部 CT 显示支气管扩张。其他有助于诊断的临床特征或辅助检查还包括咳黏液栓,外周血嗜酸粒细胞增多,胸

片或肺部 CT 显示片状游走性阴影、黏液嵌塞征,痰培养曲霉阳性等^[18-20]。

2013 年国际人类和动物真菌学会(ISHAM)专家组提出了新的 ABPA 诊断标准^[9]。我们认为这一诊断标准更加符合 ABPA 的疾病特征,简洁实用,有助于及时或早期诊断 ABPA,及时治疗,改善疾病预后。因此在这一诊断标准的基础上,结合我国的疾病分布特点和临床实际情况,提出以下诊断标准。诊断 ABPA 须具备第 1 项、第 2 项和第 3 项中的至少 2 条(表 1)。

表 1 变应性支气管肺曲霉病(ABPA)诊断标准

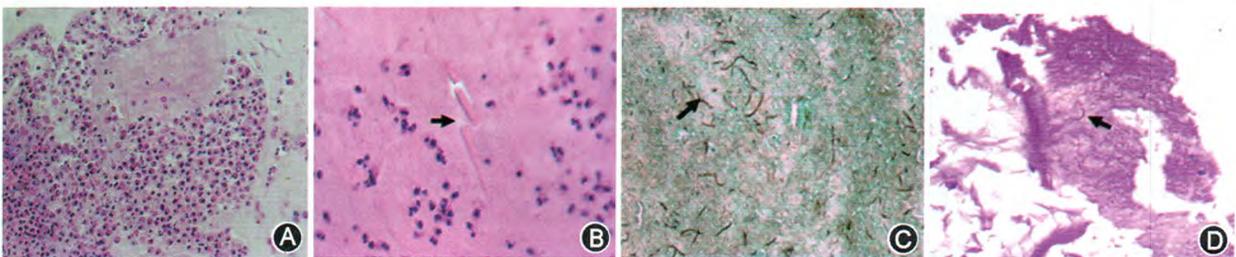
| 诊断标准(须具备第 1 项、第 2 项和第 3 项中的至少 2 条) |
|--|
| 1. 相关疾病 |
| (1)哮喘 |
| (2)其他:支气管扩张症、慢阻肺、肺囊性纤维化等 |
| 2. 必需条件 |
| (1)烟曲霉特异性 IgE 水平升高 ^a ,或烟曲霉皮试速发反应阳性 |
| (2)血清总 IgE 水平升高(> 1 000 U/ml) ^a |
| 3. 其他条件 |
| (1)血嗜酸粒细胞计数 > 0.5 × 10 ⁹ 个/L ^a |
| (2)影像学 & ABPA 一致的肺部阴影 ^a |
| (3)血清烟曲霉特异 IgG 抗体或沉淀素阳性 |

注:^a:具体说明见正文

1. 相关疾病:(1)哮喘,特别是难治性哮喘或重症哮喘;(2)其他疾病:支气管扩张症、慢阻肺、肺囊性纤维化等。

2. 必需条件:同时具备(1)血清烟曲霉 sIgE 水平升高(>0.35 kUA/L)或烟曲霉皮试速发反应阳性;(2)血清 TIgE 水平升高(>1 000 U/ml),如果满足其他条件,<1 000 U/ml 也可考虑诊断。

3. 其他条件:(1)外周血嗜酸粒细胞 > 0.5 × 10⁹ 个/L;使用激素者可正常,以往的数据可作为诊断条件;(2)影像学 & ABPA 一致的肺部阴影:一过性病变包括实变、结节、牙膏征或手套征、游走性阴影等,持久性病变包括支气管扩张、胸膜肺纤维化



注:A. 肺组织可见大量嗜酸粒细胞浸润(HE × 200);B. 夏科-雷登结晶(箭头所示,HE × 400);C. 烟曲霉菌丝(箭头所示,六铵银染色 × 400);D. 烟曲霉菌丝(箭头所示,过碘酸雪夫染色 × 400)(病理组织图片由广州呼吸疾病研究所病理科顾莹莹主任医师提供)

图 4 变应性支气管肺曲霉病肺组织病理学表现

等;(3)血清烟曲霉 sIgG 抗体或沉淀素阳性。

疾病分型:肺部 HRCT 显示中心性支气管扩张或支气管黏液栓,即支气管扩张型 ABPA (ABPA-B);如无支气管扩张,则诊断为血清型 ABPA (ABPA-S)。

当临床考虑 ABPA、拟行有关诊断检查时,建议首先进行血清曲霉 sIgE 测定和(或)曲霉皮试(前者更敏感)。如果其中之一阳性,应进一步检测血清 TIgE,如 $>1\ 000\ \text{U/ml}$, 进而行胸部 CT、外周血嗜酸粒细胞计数、曲霉 sIgG 测定等。

ABPA 的临床表现缺乏特征性,尤其是在疾病的早期,可被误诊或漏诊多年,但哮喘几乎是所有患者共同的临床表现。因而在哮喘管理中,无论病情严重程度或控制状态如何,均应高度警惕 ABPA 的发生。建议在所有哮喘患者进行曲霉变应原皮试和(或)曲霉 sIgE 检测以明确曲霉致敏情况。对于曲霉致敏的患者,应行进一步检查以及时明确是否存在 ABPA。对于存在曲霉致敏,但尚未达到 ABPA 诊断标准的患者应定期随访,以便在出现支气管扩张或肺功能明显受损之前获得及时诊断。对于临床怀疑 ABPA,但缺乏上述检查条件者,应及时转诊到有条件的医院进行诊治。

第五部分 自然病史和分期

根据临床表现、血清学和影像学检查,ABPA 的自然病程可分为 I ~ V 期^[2],对于评价患者个体的疾病状况和转归有帮助。I 期:新发的、活动性 ABPA;II 期:临床和血清学缓解期;III 期:复发性活动性 ABPA;IV 期:慢性激素依赖性哮喘;V 期:进行性炎症和气道扩张引起的纤维-空洞病变,可导致进展性呼吸衰竭和死亡。需要指出的是,ABPA 的病程不一定按照上述顺序演变;在患者就诊时,也难以预料是否会进入缓解期,是否会复发,抑或持续进展。一般认为早期诊断和治疗可降低未来疾病进展的风险。

第六部分 鉴别诊断

曲霉和其他真菌在呼吸道和肺部引起的反应,临床上可有多种表现形式,包括真菌过敏性支气管炎、气道定植、真菌致敏性重症哮喘(severe asthma with fungal sensitization, SAFS)、ABPA/ABPM、侵袭性肺真菌病等。ABPA 也极易误诊为其他具有相似表现的呼吸道疾病,例如过敏性肺炎(外源性变应性肺炎)、变应性血管炎性肉芽肿、伴发哮喘的嗜酸粒细胞浸润症等。在我国,ABPA 因其影像表

现多样,加之肺野病变多见,因而常被误诊为肺结核^[1, 5, 21]。有时 ABPA 的团块状阴影(黏液栓)可被误诊为肺部肿瘤。

SAFS 是因真菌致敏导致的严重哮喘,其与 ABPA 在临床表现和实验室检查方面多有相似之处,不易鉴别,尤其是血清型 ABPA。SAFS 的诊断标准包括:(1)难以控制的重症哮喘;(2)真菌致敏:真菌变应原皮试阳性或真菌 sIgE 增高,但血清 TIgE 水平 $<1\ 000\ \text{U/ml}$ ^[22]。SAFS 患者无肺部浸润和支气管扩张等影像表现。

第七部分 治疗

ABPA 的治疗目标包括控制症状,预防急性加重,防止或减轻肺功能受损^[2]。治疗药物在抑制机体曲霉变态反应的同时,清除气道内曲霉定植,防止支气管及肺组织出现不可逆损伤。

一、避免变应原接触

ABPA 患者应尽量避免接触曲霉等变应原,脱离过敏环境对于控制患者症状、减少急性发作非常重要。

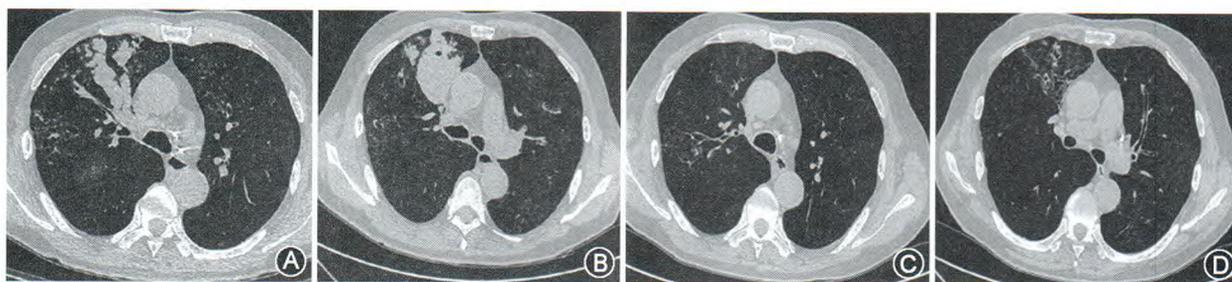
二、激素

口服激素是治疗 ABPA 的基础治疗,不仅抑制过度免疫反应,同时可减轻曲霉引起的炎症损伤。早期应用口服激素治疗,可防止或减轻支气管扩张及肺纤维化造成的慢性肺损伤。绝大多数 ABPA 患者对口服激素治疗反应良好,短时间内症状缓解、肺部阴影吸收(图 5)。口服激素的剂量及疗程取决于临床分期^[2]。有研究提示,中等剂量激素与高剂量激素在治疗效果上相当,同时不良反应更少^[23]。对于 I 期和 III 期患者,通常使用的泼尼松起始剂量为 $0.5\ \text{mg/kg}$, 1 次/d, 2 周;继以 $0.25\ \text{mg/kg}$, 1 次/d, 4~6 周。然后根据病情试行减量,一般每 2 周减 $5\sim 10\ \text{mg}$, 建议采用隔日给药方法^[2, 9]。治疗时间依据疾病严重程度不同而有所差异,总疗程通常在 6 个月以上。对于 IV 期患者,可能需要长期口服小剂量激素维持治疗。

吸入激素(ICS)不作为 ABPA 的首选治疗方案,单独使用 ICS 并无临床获益^[24-25]。但对于全身激素减量至 $\leq 10\ \text{mg/d}$ (泼尼松当量)的患者,联合使用 ICS 可能有助于哮喘症状的控制,同时可减少全身激素用量。

三、抗真菌药物

抗真菌药物可能通过减少真菌定植、减轻炎症反应而发挥治疗作用。对于激素依赖患者、激素治



注: A、B. 治疗前黏液嵌塞征; C、D. 口服泼尼松治疗 8 周后黏液嵌塞征消失, 显示局部支气管扩张

图 5 变应性支气管肺曲霉病患者口服激素治疗前后肺部 CT 影像学变化

疗后复发患者, 建议使用。研究发现伊曲康唑 (itraconazole) 可减轻症状, 减少口服激素用量, 同时降低血清 TIgE 水平、减少痰嗜酸粒细胞数目^[26-28]。成年患者通常的用量为 200 mg, 口服, 2 次/d, 疗程 4~6 个月; 如需继续用药, 亦可考虑减至 200 mg, 1 次/d, 4~6 个月^[26]。伊曲康唑有口服胶囊和口服液两种剂型。服用胶囊制剂需要胃酸以利吸收, 可与食物或酸性饮料一起服用, 应避免同时服用质子泵抑制剂和抗酸药; 而口服液则需空腹时服用。由于口服伊曲康唑生物利用度个体差异大, 有条件者建议进行血药浓度监测^[29]。伊曲康唑在肝脏代谢, 肝功能不全者慎用。总体而言, 伊曲康唑不良反应少见, 包括皮疹、腹泻、恶心、肝毒性等^[29]。建议用药期间监测肝功能。

近年研究发现其他唑类如伏立康唑 (voriconazole) 也具有同样的疗效, 临床改善可见于 68%~78% 的患者^[30], 不良反应少见, 包括肝功能损害、肢端水肿、皮疹、恶心、呕吐。视觉异常相对多见, 停药后可很快恢复^[29]。对于伊曲康唑治疗无改善的患者, 换用伏立康唑仍可见疗效。伏立康唑的用法用量: 200 mg, 口服, 1 次/12 h (体质量 \geq 40 kg), 或 100 mg, 口服, 1 次/12 h (体质量 < 40 kg)^[31]。疗程同伊曲康唑。

四、其他药物

重组人源化 IgE 单克隆抗体——奥马珠单抗 (omalizumab) 治疗可改善症状, 减少急性发作和住院次数, 改善肺功能, 减少口服激素剂量^[32-34]。但报道资料多为个例经验和小样本研究, 目前暂不推荐常规使用。

第八部分 病情监测和预后

ABPA 患者接受治疗后, 最初每 6~8 周随访 1 次, 评估症状、血清 TIgE 水平、胸片、肺功能等。症状缓解, 肺部阴影消失, 外周血嗜酸粒细胞降低,

血清 TIgE 降低并稳定, 可视为病情缓解。TIgE 水平是反映疾病活动性的重要指标, 治疗目标是使 TIgE 水平下降 35%~50% 以上; 在 ABPA 患者 TIgE 水平很难恢复到正常范围。一般 I 期或 III 期患者每 6~8 周监测 TIgE, 以后每 2 个月复查 1 次; 完全缓解后, 每 6 个月至 1 年复查 1 次。在这一过程中, 根据临床缓解情况, 确定每一患者个人的 TIgE 基线值; 若 TIgE 较基线水平升高 > 2 倍, 即使没有出现临床症状及肺部浸润影等改变, 也提示疾病复发。肺功能检查可以评估患者肺通气功能受损程度, 建议每年至少复查 1 次。

ABPA 如能早期诊断并规范治疗, 病情可缓解并长期控制, 预后较好。即使大多数 V 期患者, 其病情也可以稳定数年, 但肺功能受损严重 [第一秒用力呼气容积 (FEV₁) < 0.8 L] 的患者预后较差。ABPA 远期并发症包括严重气流受限、肺不张、侵袭性肺曲霉病及肺纤维化。

第九部分 有待研究的问题

当前我国哮喘患病率呈明显上升趋势, 但临床控制率不容乐观, 重症哮喘仍属常见^[35]。在欧美专业学会联合发布的一份共识报告中, ABPA/ABPM 被视为哮喘的一种内型, 亦即具有独特发病机制的哮喘亚型^[36], 是重症哮喘或难治性哮喘的重要原因。但我们尚缺乏 ABPA 的临床流行病学资料。建议对我国不同地区哮喘人群、特别是重症哮喘人群进行 ABPA 诊断检查以明确其患病率和危险因素。建议利用我国的病例资源优势开展大样本的队列研究, 明确 ABPA 的自然病程和预后。

从国内文献报道可以看出 ABPA 存在较高的漏诊率和误诊率^[1, 4-7, 21], 治疗方案亦乏规范可循。因此有必要对我国 ABPA 的诊治现状进行调查, 结果对于针对性地传播 ABPA 诊治知识、提高临床诊治水平, 制订适宜性诊治规范有重要意义。

目前采用的 ABPA 诊断标准多为专家观点和共识意见,包括诊断所需的条目和重要指标的最佳界值(例如血清 TlgE)在内,均缺乏诊断性研究证据的支持。建议开展 ABPA 诊断标准的研究,为制订适宜我国人群的诊断标准提供科学依据。

口服激素是 ABPA 的基础治疗,但对于初始剂量、剂量调整、疗程等,均缺乏一致意见;建议开展相应研究予以明确。ICS 对 ABPA 的治疗作用尚不明确,如何替代全身激素、使用的时机、剂量和疗程也缺乏循证医学证据,建议开展相应研究。抗真菌药物是 ABPA 重要的辅助治疗,由于疗程长,药物费用高,限制了临床应用,因此需要探索适合我国国情的抗真菌药物治疗方案。关于抗真菌药物的用量,目前多沿用侵袭性肺曲霉病的推荐剂量;但也有文献报道采用较低剂量药物(例如伊曲康唑 200 mg/d 或伏立康唑 200 ~ 300 mg/d),也可获得相应疗效^[28]。考虑到 ABPA 抗真菌治疗的疗程和费用问题,低剂量疗法的优势显而易见,但其临床疗效和潜在的唑类耐药等问题,仍需进一步研究明确。

志谢 为本共识的制定提供宝贵意见的哮喘学组其他专家(按姓名汉语拼音排序):陈一强、陈志华、戴元荣、郭雪君、郭禹标、华树成、黄克武、黄茂、姜淑娟、孔灵菲、雷伟、刘春涛、刘晶、刘荣玉、刘先胜、莫碧文、秦晓群、邱晨、邱忠民、高艳、宋颖芳、苏楠、唐昊、唐华平、万欢英、王彦、吴昌归、向旭东、谢华、张昊、赵丽敏

本共识制定专家组:

顾问:钟南山(广州呼吸疾病研究所-广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);王辰(中日友好医院呼吸与危重症医学科)

组长:沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科);孙永昌(北京大学第三医院呼吸与危重症医学科)
副组长:林江涛(中日友好医院呼吸与危重症医学科);周新(上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症医学科);王长征(第三军医大学新桥医院呼吸内科);赖克方(广州呼吸疾病研究所-广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科)

成员:李靖(广州呼吸疾病研究所-广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);金美玲(复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科);金建敏(首都医科大学附属北京同仁医院呼吸与危重症医学科);董尧(山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科);蔡绍曦(南方医科大学南方医院呼吸与危重症医学科);应敏敏(浙江大学呼吸疾病研究所-浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科)

参 考 文 献

[1] Mou Y, Ye L, Ye M, et al. A retrospective study of patients with a delayed diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis/allergic bronchopulmonary mycosis[J]. 2014, 35:e21-e26. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3731.

[2] Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Proc Am Thorac Soc, 2010, 7(3):237-244. DOI: 10.1513/pats.200908-086AL.

[3] Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Chest, 2009, 135(3):805-826. DOI: 10.1378/chest.08-2586.

[4] 徐凌,蔡柏嵩,徐凯峰,等.变态反应性支气管肺曲霉病 23 例分析[J].中华内科杂志,2007,46(3):208-212. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.03.010.

[5] 叶枫,张挪富,钟南山,等.变应性支气管肺曲霉病三例并文献复习[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(6):434-438. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.06.010.

[6] 李然,胥杰,孙永昌,等.变态反应性支气管肺曲霉病 11 例临床分析[J].国际呼吸杂志,2011,31(21):1601-1605. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2011.021.001.

[7] 胡红,张丽,余丹阳,等.变应性支气管肺曲霉病七例临床特点分析[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):37-41. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.013.

[8] 牟艳,叶伶,龚颖,等.血清霉菌特异性 IgE 阳性支气管哮喘患者的临床及过敏状态分析[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(8):563-566. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.08.002.

[9] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria [J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43(8):850-873. DOI: 10.1111/cea.12141.

[10] 马艳良,张为兵,余兵,等.支气管哮喘患者中变应性支气管肺曲霉病的检出及临床特点初步调查[J].中华结核和呼吸杂志,2011,34(12):909-913. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.12.009.

[11] Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(8):936-944.

[12] Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis [J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45(12):1765-1778. DOI: 10.1111/cea.12595.

[13] Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(4 Pt 1):1277-1284. DOI:10.1164/ajrccm.162.4.9906120.

[14] Agarwal R, Hazarika B, Gupta D, et al. Aspergillus hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: COPD as a risk factor for ABPA? [J]. Med Mycol, 2010, 8(7):988-994. DOI: 10.3109/13693781003743148.

[15] Jin J, Liu X, Sun Y. The prevalence of increased serum IgE and Aspergillus sensitization in patients with COPD and their association with symptoms and lung function [J]. Respir Res, 2014, 15:130. DOI: 10.1186/s12931-014-0130-1.

[16] 刘晓芳,孙永昌,金建敏,等.慢性阻塞性肺疾病合并变应性支气管肺曲霉病三例临床分析[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(10):741-745. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.009.

[17] Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(6):703-708. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.08.007.

[18] Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Ann Intern Med, 1977, 86(4):405-414. DOI: 10.7326/0003-4819-86-4-405.

[19] Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies [J]. Arch Intern Med, 1986, 146(5):916-918. DOI: 10.1001/

archinte. 1986. 00360170130020.

[20] Schwartz HJ, Greenberger PA. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk [J]. *J Lab Clin Me*, 1991, 117(2):138-142.

[21] 汤蕊, 张宏誉. 变态反应性支气管肺曲霉菌病误诊 23 例分析 [J]. *国际呼吸杂志*, 2009, 29(17):1033-1035. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 1673-436X. 2009. 017. 003.

[22] Denning DW, O' Driscoll BR, Powell G, et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(1): 11-18. DOI: 10. 1164/rccm. 200805-737OC.

[23] Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2):490-498. DOI: 10. 1183/13993003. 01475-2015.

[24] Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Report to the Research Committee of the British Thoracic Association[J]. *Br J Dis Chest*, 1979, 73(4):349-356.

[25] Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, et al. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) [J]. *Intern Med*, 2011, 50(8):855-860.

[26] Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(11):756-762. DOI: 10. 1056/NEJM200003163421102.

[27] Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11: CD002204. DOI: 10. 1002/14651858. CD002204. pub4.

[28] Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, et al. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review [J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(10):1210-1227. DOI: 10. 1111/cea. 12333.

[29] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1):96-128. DOI: 10. 1164/rccm. 2008-740ST.

[30] Chishimba L, Niven RM, Cooley J, et al. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization [J]. *J Asthma*, 2012, 49(4):423-433. DOI: 10. 3109/02770903. 2012. 662568.

[31] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4):253-279. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2016. 04. 005.

[32] Evans MO 2nd, Morris MJ, Coop CA, et al. Omalizumab, an additional therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 115(3):250-251. DOI: 10. 1016/j. anai. 2015. 06. 014.

[33] Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(2): 192-199. DOI: 10. 1016/j. jaip. 2014. 12. 008.

[34] Lehmann S, Pfannenstiel C, Friedrichs F, et al. Omalizumab: a new treatment option for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2014, 8(5):141-149. DOI: 10. 1177/1753465814547517.

[35] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9):675-697. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2016. 09. 007.

[36] Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2):355-360. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2010. 11. 037.

(收稿日期:2017-07-15)

(本文编辑:宋国营)

· 消息 ·

英国医学杂志 (BMJ) 最佳临床实践中文版简介

BMJ 最佳临床实践 (Best Practice, 简称 BP) 中文版是 BMJ 与中华医学会联合打造的循证医学临床决策支持工具。旨在为医务工作者在临床诊疗和学习过程中提供精准、可靠且及时更新的循证医学证据支持, 辅助医生做出精确诊断, 优化治疗方案, 改善患者预后。BP 中文版涵盖了 11 000 多种诊疗方法、3 000 项诊断性检测、1 000 多个专题、6 800 多篇国际指南, 涵盖大量真实病例, 支持手机、电脑多种终端灵活运用。

选择 BP 中文版的六大理由: (1) 以循证医学方法为基础; (2) 内容全面、简明、精确; (3) 结构符合临床诊疗流程; (4) 加入中华医学会指南及中国专家点评; (5) 内容定期更新, 不断吸纳最新研究; (6) 多平台即时获取。

BP 购买及咨询: 机构用户请直接联系中华医学会杂志社市场营销部; 电话: 010-85158188; 邮箱: member.ph@cma.org.cn。