

COVID-19 相关肺曲霉病发病率及其临床特征、治疗和预后的 Meta 分析



扫描二维码
查看更多

武康宁¹, 蔡成森², 彭召云², 于健健², 杨胜真¹, 王健², 王珺²

【摘要】 **目的** 采用Meta分析方法评估COVID-19相关肺曲霉病(CAPA)发病率及其临床特征、治疗和预后。**方法** 计算机检索PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据知识服务平台、中国知网中有关CAPA的文献,检索时间从建库至2023-03-01。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析,合并计算CAPA的发病率、临床特征、治疗及预后。**结果** 共纳入18篇文献,均为高质量文献,包括6 329例COVID-19患者、1 028例CAPA患者。Meta分析结果显示:CAPA发病率为0.11 [95%CI (0.10, 0.11)]。CAPA患者男性占比较高,为0.75 [95%CI (0.72, 0.78)];发热、咳嗽、呼吸急促发生率较高,分别为0.90 [95%CI (0.86, 0.93)]、0.64 [95%CI (0.58, 0.70)]、0.64 [95%CI (0.56, 0.72)];斑片状浸润、肺实变检出率较高,分别为0.88 [95%CI (0.83, 0.94)]、0.73 [95%CI (0.68, 0.79)]。CAPA患者皮质类固醇使用率最高,为0.96 [95%CI (0.95, 0.98)]。CAPA患者死亡率为0.52 [95%CI (0.48, 0.56)]。**结论** CAPA发病率为11%,男性居多,其主要临床表现为咳嗽、发热、呼吸急促,绝大多数患者接受皮质类固醇治疗,CT表现主要为斑片状浸润及肺实变,死亡率为52%。

【关键词】 新型冠状病毒感染;肺曲霉菌病;发病率;临床特征;治疗;预后;Meta分析

【中图分类号】 R 563.12 R 519.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.326

Incidence, Clinical Characteristics, Treatment and Prognosis of COVID-19-Related Pulmonary Aspergillosis: a Meta-analysis WU Kangning¹, CAI Chengsen², PENG Zhaoyun², YU Jianjian², YANG Shengzhen¹, WANG Jian², WANG Jun²

1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China

Corresponding author: WANG Jun, E-mail: jnwj660606@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the incidence, clinical characteristics, treatment and prognosis of COVID-19-related pulmonary aspergillosis (CAPA) by Meta-analysis. **Methods** PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase, Chinese Biomedical Literature Database, VIP, Wanfang Data, and CNKI were searched for literature on CAPA from inception to March 1, 2023. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software to calculate the incidence, clinical characteristics, treatment and prognosis of CAPA. **Results** A total of 18 high-quality literature were included, including 6 329 patients with COVID-19 and 1 028 patients with CAPA. The results of Meta-analysis showed that: the incidence of CAPA was 0.11 [95%CI (0.10, 0.11)]. The proportion of male patients with CAPA was higher, which was 0.75 [95%CI (0.72, 0.78)]. The incidence of fever, cough and shortness of breath was higher in CAPA patients, which was 0.90 [95%CI (0.86, 0.93)], 0.64 [95%CI (0.58, 0.70)] and 0.64 [95%CI (0.56, 0.72)], respectively. The detection rates of patchy infiltration and consolidation in CAPA patients were higher, which were 0.88 [95%CI (0.83, 0.94)] and 0.73 [95%CI (0.68, 0.79)], respectively. The utilization rate of corticosteroid was the highest in CAPA patients, which was 0.96 [95%CI (0.95, 0.98)]. The mortality rate of CAPA patients was 0.52 [95%CI (0.48, 0.56)]. The funnel plot of the literature reporting the proportion of males was drawn. **Conclusion** The incidence of CAPA is 11%, and most of them are male. The main clinical manifestations of CAPA are cough, fever and shortness of breath. Most CAPA patients receive corticosteroid treatment. The main CT manifestations of CAPA patients are patchy infiltration and consolidation, and the mortality rate of CAPA is 52%.

【Key words】 COVID-19; Pulmonary aspergillosis; Incidence; Clinical characteristics; Therapy; Prognosis; Meta-analysis

基金项目: 新型冠状病毒感染中医药应急专项——中医药治疗新冠重症研究(2023ZYLCYJ02-13); 2020年山东省研究生教育优质课程立项建设项目(SDYAL20052); 2022年山东省研究生教育优质课程立项建设项目(SDYKC2022042)

作者单位: 1.250014山东省济南市, 山东中医药大学 2.250001山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院呼吸与危重症医学科
通信作者: 王珺, E-mail: jnwj660606@163.com

COVID-19具有多种临床表现,从轻度流感样症状到急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)导致的严重呼吸衰竭。随着COVID-19疫情持续蔓延,住院COVID-19患者中继发肺部感染者数量增加,进而导致机械通气需求量增加、多器官功能障碍发生率和死亡率升高^[1]。COVID-19相关肺曲霉病(COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, CAPA)被认为是危及COVID-19患者生命安全的继发性肺部感染^[2],但不同研究显示其患病率的差异较大^[3],分析原因可能与CAPA的诊断方法及诊断标准等不同有关。本研究旨在通过Meta分析方法评估CAPA患者发病率及其临床特征、治疗和预后,以期提高临床工作者对CAPA的认识。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据知识服务平台、中国知网中有关CAPA的文献,检索时间从建库至2023-03-01。英文检索词:“COVID-19”“pulmonary aspergillosis”“CAPA”;中文检索词:“新冠”“新型冠状病毒肺炎”“肺曲霉菌”“CAPA”。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)中文或英文文献;(2)CAPA诊断标准明确的文献;(3)可获取完整数据及全文的文献;(4)结局指标,包括CAPA发病率、临床特征(包括性别、吸烟率、基础疾病、临床表现及CT表现)、治疗(包括COVID-19用药情况和抗真菌治疗)及预后(死亡率)。

1.2.2 排除标准 (1)重复发表文献;(2)综述、个案、评论、会议摘要及分子机制类文献;(3)资料不全,无法提取具体数据的文献;(4)样本量<10例的文献。

1.3 文献筛选与数据提取 由2名研究人员根据文献纳入与排除标准独立筛选文献、提取数据,并交叉核对,如遇分歧则协商解决。首先,采用Endnote X9软件去除重复文献;然后阅读文献题目和摘要,剔除与本研究不相关文献;最后,阅读全文,进一步筛选目标文献。提取的数据资料包括第一作者、发表年份、研究地区、COVID-19患者例数、CAPA患者例数、诊断标准及结局指标。

1.4 文献质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[4]评价文献质量,满分9分,其中0~3分为文献质量差、4~6分为文献质量中等、7~9分为文献质量高。

1.5 统计学方法 采用Stata 17.0统计学软件进行数据处理。采用双反正弦转换法对率进行转换合并计算。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析,采用 I^2 检验和 Q 检验进行统计学异质性检验,以 $I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.05$ 表示无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;以 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.05$ 表示存在统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果 本研究初步获得文献386篇,剔除重复文献8篇,依次阅读题目、摘要及全文,最终纳入18篇文

献^[5-22],均为高质量文献,共包括6 329例COVID-19患者、1 028例CAPA患者,3种CAPA诊断标准^[23-25]。文献筛选流程见图1,纳入文献的基本特征及NOS评分见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 CAPA发病率 18篇文献^[5-22]报道了CAPA发病率,各文献间有统计学异质性($I^2=96.9\%$, $P < 0.001$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,CAPA发病率为0.11 [95%CI (0.10, 0.11)],见图2。

2.2.2 CAPA患者临床特征 Meta分析结果显示,CAPA患者男性占比较高,为0.75 [95%CI (0.72, 0.78)];发热、咳嗽、呼吸急促发生率较高,分别为0.90 [95%CI (0.86, 0.93)]、0.64 [95%CI (0.58, 0.70)]、0.64 [95%CI (0.56, 0.72)];斑片状浸润、肺实变的检出率较高,分别为0.88 [95%CI (0.83, 0.94)]、0.73 [95%CI (0.68, 0.79)],见表2。

2.2.3 CAPA患者治疗情况 Meta分析结果显示,CAPA患者皮质类固醇使用率最高,为0.96 [95%CI (0.95, 0.98)];CAPA患者伏立康唑使用率为0.33 [95%CI (0.26, 0.40)],两性霉素B脂质体使用率为0.25 [95%CI (0.20, 0.30)],见表3。此外,HASHIM等^[13]研究报道,8例(10.8%)患者使用艾沙康唑进行抗真菌治疗;ERGÜN等^[20]研究报道,2例(3.4%)患者使用卡泊芬净进行抗真菌治疗。

2.2.4 CAPA患者死亡率 10篇文献^[6-9, 11, 13-14, 17-18, 22]报道了CAPA患者死亡率,各文献间有统计学异质性($I^2=61.7\%$, $P=0.005$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,CAPA患者死亡率为0.52 [95%CI (0.48, 0.56)],见图3。

3 讨论

3.1 CAPA发病率 研究表明,重症COVID-19患者容易继发或合并呼吸系统病原体感染^[26]。意大利一项包含168例COVID-19患者的研究结果显示,20例(11.9%)患者发生了可能的CAPA^[27]。荷兰一项研究结果显示,31例COVID-19

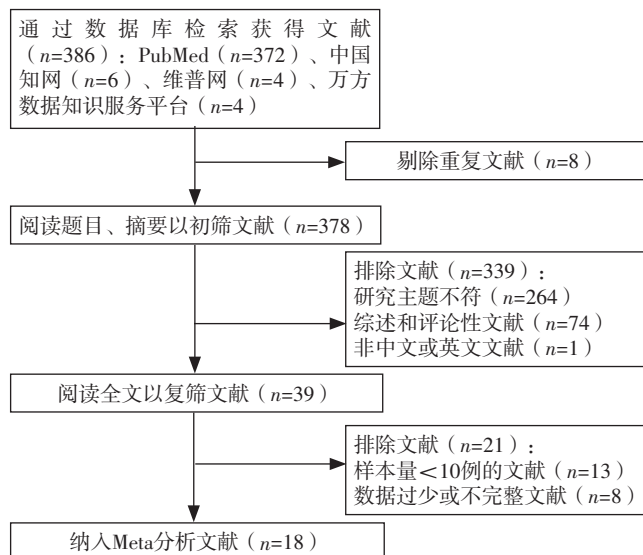


图1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

表1 纳入文献的基本特征及NOS评分
Table 1 Basic characteristics and NOS score of the included literature

第一作者	发表年份	研究地区	COVID-19患者 (例)	CAPA患者 (例)	诊断标准	结局指标	NOS评分 (分)
VAN GROOTVELD ^[5]	2023	荷兰	793	295	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdefhuvw	7
NASIR ^[6]	2023	巴基斯坦	337	100	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdefghikmqrtuwB	8
BERGMANN ^[7]	2023	奥地利	181	35	AspICU标准 ^[24]	abdefghjB	7
PRATTES ^[8]	2022	奥地利等	592	109	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abcdjuvwB	7
PERMPALUNG ^[9]	2022	美国	396	39	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdejuwB	7
MARTA ^[10]	2022	西班牙	300	35	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdejuvw	7
LEE ^[11]	2022	韩国	210	10	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdefuB	7
KIM ^[12]	2022	韩国	187	17	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdu	7
HASHIM ^[13]	2022	印度	1 161	74	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdfglmnrstvwxyzB	8
ER ^[14]	2022	土耳其	213	43	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdeghxyB	7
VÉLEZ PINTADO ^[15]	2021	墨西哥	83	16	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdejuvw	7
SIVASUBRAMANIAN ^[16]	2021	美国	970	48	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdfjgrsv	8
SHADRIVOVA ^[17]	2021	俄罗斯	135	45	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdeklmnpqrB	8
LAHMER ^[18]	2021	德国	32	11	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdefghB	7
JANSSEN ^[19]	2021	荷兰等	304	42	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdehi	8
ERGÜN ^[20]	2021	荷兰等	219	58	2020 ECMM/ISHAM CAPA的诊断标准和处置共识 ^[23]	abdfuvxyA	7
BARTOLETTI ^[21]	2021	意大利	108	30	EORTC/MSGERC侵袭性真菌病指南 ^[25]	abdefgikmouvw	7
DELLIÈRE ^[22]	2020	法国	108	21	EORTC/MSGERC侵袭性真菌病指南 ^[25]	abdeghjwB	8

注：CAPA=COVID-19相关肺曲霉病，ECMM=欧洲医学真菌学联合会，ISHAM=国际人类和动物真菌学学会，EORTC=欧洲癌症治疗研究组织，MSGERC=真菌研究组教育和研究共同体；a为CAPA发病率，b为男性占比，c为吸烟率，d糖尿病发生率，e为慢性阻塞性肺疾病（COPD）发生率，f为慢性肾脏病发生率，g为冠心病发生率，h为哮喘发生率，i支气管扩张症发生率，j为肥胖症发生率，k为咳嗽发生率，l为咯血发生率，m为发热发生率，n为胸痛发生率，o为呼吸急促发生率，p为急性呼吸窘迫综合征发生率，q为斑片状浸润检出率，r为空洞检出率，s为结节检出率，t为肺实变检出率，u为皮质类固醇使用率，v阿奇霉素使用率，w为托珠单抗使用率，x为伏立康唑使用率，y为两性霉素B脂质体使用率，z为艾沙康唑使用率，A为卡泊芬净使用率，B为死亡率

ICU患者曲霉病发生率为19.4%^[28]。巴基斯坦一项研究结果显示，23例COVID-19 ICU住院患者中5例（21.7%）气管抽吸物中分离出曲霉菌^[29]。本研究结果显示，CAPA发病率为11.0%，与上述研究结果相近。目前诊断肺曲霉病常以支气管肺泡灌洗液和肺活检作为微生物标本，但为了保护医护人员免受气溶胶暴露，临床上较少使用上述诊断方法，同时血清半乳甘露聚糖检测也限制了侵袭性气道曲霉病的诊断，这使CAPA诊断成为一项临床挑战。

3.2 CAPA临床特征 本Meta分析结果显示，CAPA患者男性占比较高，为75%；发热、咳嗽、呼吸急促发生率较高，分别为90%、64%、64%，提示CAPA患者男性居多，主要临床表现为发热、咳嗽、呼吸急促。研究表明，糖尿病是与CAPA相关的唯一潜在合并症，其会导致肺部结构和功能改变，并削弱免疫系统，进而提高肺部真菌感染的潜在发生风险^[30]。本Meta分析结果显示，CAPA患者糖尿病发生率为36%。通过计算机断层扫描量化病灶已被证明是COVID-19严重程度和早期死亡的预测因子^[31]。本Meta分析结果显示，CAPA患者斑片状浸润、肺实变的检出率较高，分别为88%、73%，提示CAPA患者肺部大多呈浸润形态，易存在不同程度肺实变，但非特异性CT表现已成为判断COVID-19患者是否发生肺曲霉病感染的主要障碍。

3.3 CAPA治疗情况 全身性皮质类固醇已被广泛用于重症

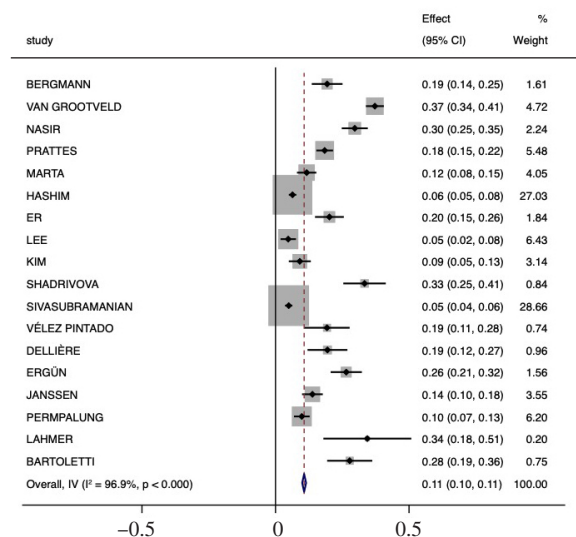


图2 CAPA发病率的森林图

Figure 2 Forest map of CAPA incidence

COVID-19患者的标准治疗^[32]，但既往研究表明，高剂量皮质类固醇与CAPA相关^[33]。本Meta分析结果显示，CAPA患者皮质类固醇使用率最高，为96%。分析原因可能如下：皮质类固醇会抑制单核细胞和巨噬细胞的真菌杀伤作用，但具体取决于皮质类固醇的治疗持续时间和剂量。DELLIÈRE等^[22]研

表2 CAPA患者临床特征的Meta分析结果
Table 2 Meta-analysis results of clinical characteristics of CAPA patients

临床特征	纳入文献 (篇)	统计学异质性		效应模型	合并率 (95%CI)
		I ² 值 (%)	P值		
男性占比	18 ^[5-22]	34.5	0.076	随机效应模型	0.75 (0.72, 0.78)
吸烟率	2 ^[5, 8]	97.4	<0.001	随机效应模型	0.29 (0.25, 0.33)
基础疾病					
糖尿病发生率	18 ^[5-22]	76.0	<0.001	随机效应模型	0.36 (0.33, 0.38)
COPD发生率	13 ^[5-7, 9-11, 14-15, 17-19, 21-22]	65.9	<0.001	随机效应模型	0.09 (0.07, 0.11)
慢性肾脏病发生率	9 ^[5-7, 11, 13, 16, 18, 20-21]	74.8	<0.001	随机效应模型	0.06 (0.04, 0.08)
冠心病发生率	8 ^[6-7, 13-14, 16, 18, 21-22]	67.0	0.006	随机效应模型	0.17 (0.13, 0.21)
哮喘发生率	7 ^[5-7, 14, 18-19, 22]	21.2	0.274	固定效应模型	0.07 (0.05, 0.10)
支气管扩张症发生率	2 ^[6, 19]	0	0.439	固定效应模型	0.02 (0.00, 0.05)
肥胖症发生率	8 ^[7-10, 15-16, 21-22]	15.9	0.305	固定效应模型	0.33 (0.28, 0.38)
临床表现					
咳嗽发生率	3 ^[6, 17, 21]	96.3	<0.001	随机效应模型	0.64 (0.58, 0.70)
咳血发生率	2 ^[13, 17]	0	0.844	固定效应模型	0.34 (0.26, 0.43)
发热发生率	4 ^[6, 13, 17, 21]	95.7	<0.001	随机效应模型	0.90 (0.86, 0.93)
胸痛发生率	2 ^[13, 17]	0	0.661	固定效应模型	0.21 (0.14, 0.29)
呼吸急促发生率	2 ^[6, 21]	41.5	0.191	固定效应模型	0.64 (0.56, 0.72)
急性呼吸窘迫综合征发生率	2 ^[13, 17]	73.5	0.052	随机效应模型	0.41 (0.33, 0.50)
CT表现					
斑片状浸润检出率	2 ^[6, 17]	0	0.876	固定效应模型	0.88 (0.83, 0.94)
空洞检出率	4 ^[6, 13, 16-17]	95.5	<0.001	随机效应模型	0.10 (0.07, 0.14)
结节检出率	2 ^[13, 16]	98.0	<0.001	随机效应模型	0.29 (0.23, 0.36)
实变检出率	2 ^[6, 13]	99.1	<0.001	随机效应模型	0.73 (0.68, 0.79)

表3 CAPA患者治疗情况的Meta分析结果
Table 3 Meta-analysis results of the treatment of CAPA patients

治疗情况	纳入文献	统计学异质性		效应模型	合并率 (95%CI)
		I ² 值 (%)	P值		
COVID-19用药					
皮质类固醇使用率	9 ^[5-6, 8, 10-12, 15, 20-21]	98.0	<0.001	随机效应模型	0.96 (0.95, 0.98)
阿奇霉素使用率	7 ^[8, 10, 13, 15-16, 20-21]	98.2	<0.001	随机效应模型	0.43 (0.39, 0.46)
托珠单抗使用率	9 ^[5-6, 8-10, 13, 15, 21-22]	93.3	<0.001	随机效应模型	0.23 (0.20, 0.26)
抗真菌治疗					
伏立康唑使用率	3 ^[13-14, 20]	0	0.999	固定效应模型	0.33 (0.26, 0.40)
两性霉素B脂质体使用率	3 ^[13-14, 20]	98.0	<0.001	随机效应模型	0.25 (0.20, 0.30)

究表明,阿奇霉素治疗剂量>1 500 mg时可能增加侵入性肺曲霉病的发生风险。托珠单抗是一种抗白介素6受体的重组人源化单克隆抗体,常用于治疗严重COVID-19、结核病及过敏性支气管肺曲霉病。但一项涉及544例COVID-19患者的研究结果显示,接受托珠单抗治疗者继发感染风险增加^[34]。相反,一项包含4 485例COVID-19患者的研究表明,接受托珠单抗治疗与继发性感染无明显相关性^[35]。本Meta分析结果显示,CAPA患者阿奇霉素、托珠单抗使用率分别为43%、23%。

侵袭性肺曲霉病的主要抗真菌药物类型包括多烯类(两性霉素B)、三唑类(伏立康唑、伊曲康唑、艾沙康唑和泊沙

康唑)和棘白菌素类(卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净)。《2020年ECMM/ISHAM COVID-19相关肺曲霉病的诊断标准和处置共识》^[23]推荐伏立康唑或艾沙康唑为CAPA的一线治疗用药,如出现唑类耐药问题则选用两性霉素B脂质体进行抗真菌治疗。FALAGAS等^[36]研究发现,卡泊芬净组因药物毒性而停药者占比及肾毒性、低钾血症、发热发生率低于两性霉素B脂质体组。本Meta分析结果显示,CAPA患者伏立康唑、两性霉素B脂质体使用率分别为33%、25%,提示抗真菌药物使用率均较低,可能由于临床对CAPA缺乏认识而导致抗真菌治疗延迟。

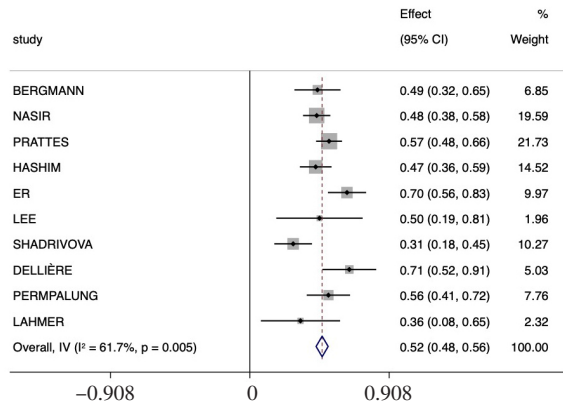


图3 CAPA死亡率的森林图

Figure 3 Forest map of CAPA mortality

3.4 CAPA死亡率 既往研究报道，CAPA患者预后较差^[37]；约10%的重症COVID-19 ICU患者发生了CAPA，且CAPA死亡率为54%^[38]。本Meta分析结果显示，CAPA死亡率为52%，与上述研究结果一致，分析原因可能与临床对CAPA缺乏认识而导致抗真菌治疗延迟有关。

综上所述，COVID-19患者CAPA发病率为11%，CAPA患者男性居多，主要临床表现为发热、咳嗽、呼吸急促，绝大多数接受皮质类固醇治疗，CT表现主要为斑片状浸润及肺实变，死亡率为52%。今后仍需要更大规模的临床研究来阐明CAPA的潜在相关因素、临床特点、死亡风险等，以降低CAPA的患病率及死亡率。且本Meta分析仍存在一定局限性：

- (1) 未完全统计研究人群的临床特征；
- (2) 纳入研究数量有限，且其样本量、人群特点、治疗手段等存在一定差异；
- (3) 存在发表偏倚，可能影响结果的可靠性。

作者贡献：武康宁、王璐进行文章的构思与设计，负责撰写、修订论文，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理；蔡成森、彭召云进行研究的实施与可行性分析；武康宁、杨胜真进行数据收集、整理、分析；武康宁、于健健、王健进行结果分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] CHONG W H, SAHA B K, RAMANI A, et al.State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia [J].Infection, 2021, 49 (4) : 591-605.DOI: 10.1007/s15010-021-01602-z.

[2] ARASTEHFAR A, CARVALHO A, VAN DE VEERDONK F L, et al.COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) — from immunology to treatment [J].J Fungi, 2020, 6 (2) : 91.DOI: 10.3390/jof6020091.

[3] SALMANTON-GARCÍA J, SPRUTE R, STEMLER J, et al.COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, March—August 2020 [J].Emerg Infect Dis, 2021, 27 (4) : 1077-1086.DOI: 10.3201/eid2704.204895.

[4] STANG A.Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J].Eur J Epidemiol, 2010, 25 (9) : 603-605.DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.

[5] VAN GROOTVELD R, VAN DER BEEK M T, JANSSEN N A F, et al.Incidence, risk factors and pre-emptive screening for COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in an era of immunomodulant therapy [J].J Crit Care, 2023, 76: 154272. DOI: 10.1016/j.jcrc.2023.154272.

[6] NASIR N, FAROOQI J, ZUBAIR S M, et al.Comparison of risk factors and outcome of patients with and without COVID-19-associated pulmonary aspergillosis from Pakistan: a case-control study [J].Mycoses, 2023, 66 (1) : 69-74.DOI: 10.1111/myc.13529.

[7] BERGMANN F, JORDA A, BLASCHKE A, et al.Pulmonary aspergillosis in critically ill COVID-19 patients admitted to the intensive care unit: a retrospective cohort study [J].J Fungi, 2023, 9 (3) : 315.DOI: 10.3390/jof9030315.

[8] PRATTES J, WAUTERS J, GIACOBBE D R, et al.Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology [J].Clin Microbiol Infect, 2022, 28 (4) : 580-587.DOI: 10.1016/j.cmi.2021.08.014.

[9] PERMPALUNG N, CHIANG T P, MASSIE A B, et al.Coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients [J].Clin Infect Dis, 2022, 74 (1) : 83-91. DOI: 10.1093/cid/ciab223.

[10] MARTA G C, LORENA F E, LAURA M V, et al.COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in a tertiary hospital [J].J Fungi, 2022, 8 (2) : 97.DOI: 10.3390/jof8020097.

[11] LEE R, CHO S Y, LEE D G, et al.Risk factors and clinical impact of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: Multicenter retrospective cohort study [J].Korean J Intern Med, 2022, 37 (4) : 851-863.DOI: 10.3904/kjim.2022.069.

[12] KIM S H, HONG J Y, BAE S, et al.Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: a nationwide, multicenter, retrospective cohort study [J].J Korean Med Sci, 2022, 37 (18) : e134. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e134.

[13] HASHIM Z, NATH A, KHAN A, et al.New insights into development and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in a homogenous cohort of 1161 intensive care patients [J].Mycoses, 2022, 65 (11) : 1010-1023.DOI: 10.1111/myc.13485.

[14] ER B, ER A G, GÜLMEZ D, et al.A screening study for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients during the third wave of the pandemic [J].Mycoses, 2022, 65 (7) : 724-732.DOI: 10.1111/myc.13466.

[15] VÉLEZ PINTADO M, CAMIRO-ZÚÑIGA A, AGUILAR SOTO M, et al.COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis in a tertiary care center in Mexico city [J].Med Mycol, 2021, 59 (8) : 828-833.DOI: 10.1093/mmy/myab009.

[16] SIVASUBRAMANIAN G, GHANEM H, MAISON-FOMOTAR M, et al.COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a single-center experience in central valley, California, January 2020—March 2021 [J].J Fungi, 2021, 7 (11) : 948.DOI: 10.3390/

jof7110948.

- [17] SHADRIVOVA O, GUSEV D, VASHUKOVA M, et al.COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in Russia [J]. *J Fungi*, 2021, 7 (12) : 1059.DOI: 10.3390/jof7121059.
- [18] LAHMER T, KRIESCHER S, HERNER A, et al.Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: results from the prospective AspCOVID-19 study [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (3) : e0238825.DOI: 10.1371/journal.pone.0238825.
- [19] JANSSEN N A F, NYGA R, VANDERBEKE L, et al. Multinational observational cohort study of COVID-19-associated pulmonary Aspergillosis 1 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27 (11) : 2892-2898.DOI: 10.3201/eid2711.211174.
- [20] ERGÜN M, BRÜGGEMANN R J M, ALANIO A, et al. Aspergillus test profiles and mortality in critically ill COVID-19 patients [J]. *J Clin Microbiol*, 2021, 59 (12) : e0122921. DOI: 10.1128/JCM.01229-21.
- [21] BARTOLETTI M, PASCALE R, CRICCA M, et al.Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73 (11) : e3606-3614.DOI: 10.1093/cid/ciaa1065.
- [22] DELLIÈRE S, DUDOIGNON E, FODIL S, et al.Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients; a French multicentric retrospective cohort [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 27 (5) : 790.e1-790.e5.DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.005.
- [23] KOEHLER P, BASSETTI M, CHAKRABARTI A, et al.Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (6) : e149-162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
- [24] BLOT S I, TACCONE F S, VAN DEN ABEELE A M, et al.A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (1) : 56-64.DOI: 10.1164/rccm.201111-1978OC.
- [25] DONNELLY J P, CHEN S C, KAUFFMAN C A, 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.
- [26] ABDALLA S, ALMASLAMANI M A, HASHIM S M, et al.Fatal coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis; a report of two cases and review of the literature [J]. *IDCases*, 2020, 22: e00935.DOI: 10.1016/j.ider.2020.e00935.
- [27] CASALINI G, GIACOMELLI A, GALIMBERTI L, et al. Challenges in diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: the relationship between case definitions and autoptic data [J]. *J Fungi*, 2022, 8 (9) : 894. DOI: 10.3390/jof8090894.
- [28] VAN ARKEL A L E, RIJPSTRA T A, BELDERBOS H N A, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202 (1) : 132-135.DOI: 10.1164/rccm.202004-1038le.
- [29] NASIR N, FAROOQI J, MAHMOOD S F, et al.COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: an observational study from Pakistan [J]. *Mycoses*, 2020, 63 (8) : 766-770.DOI: 10.1111/myc.13135.
- [30] GHANAAT F, TAYEK J A.Weight loss and diabetes are new risk factors for the development of invasive aspergillosis infection in non-immunocompromized humans [J]. *Clin Pract*, 2017, 14 (5 Spec Iss) : 296-301.DOI: 10.4172/clinical-practice.1000125.
- [31] FEYS S, ALMYROUDI M P, BRASPENNING R, et al.A visual and comprehensive review on COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) [J]. *J Fungi*, 2021, 7 (12) : 1067. DOI: 10.3390/jof7121067.
- [32] UDUGAMA B, KADHIRESAN P, KOZLOWSKI H N, et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection [J]. *ACS Nano*, 2020, 14 (4) : 3822-3835.DOI: 10.1021/acsnano.0c02624.
- [33] CADENA J, THOMPSON G R 3rd, PATTERSON T F.Aspergillosis: epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35 (2) : 415-434.DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.008.
- [34] GUARALDI G, MESCHIARI M, COZZI-LEPRI A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2 (8) : e474-484. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
- [35] GUPTA S, WANG W, HAYEK S S, et al.Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19 [J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181 (1) : 41-51.DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
- [36] FALAGAS M E, NTZIORA F, BETSI G I, et al.Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29 (2) : 136-143.DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.09.018.
- [37] EGGER M, BUSSINI L, HOENIGL M, et al.Prevalence of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: critical review and conclusions [J]. *J Fungi*, 2022, 8 (4) : 390.DOI: 10.3390/jof8040390.
- [38] MITAKA H, KUNO T, TAKAGI H, et al.Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mycoses*, 2021, 64 (9) : 993-1001.DOI: 10.1111/myc.13292.

(收稿日期: 2023-07-03; 修回日期: 2023-11-17)

(本文编辑: 谢武英)