

· 共识 ·

颅内曲霉菌病诊治中国专家共识

中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组 中国医师协会神经内科
医师分会神经感染性疾病专业委员会

通信作者:王佳伟,首都医科大学附属北京同仁医院神经内科,北京 100730, Email:
wangjwcq@163.com;赵钢,西北大学医学院,西安 710069, Email: zhaogang@nah.edu.cn

【摘要】 颅内曲霉菌病又称中枢神经系统曲霉菌病,是曲霉菌感染引起的一种少见而病死率高的疾病。近年来,随着激素、免疫抑制剂及广谱抗生素的广泛应用,其发病率逐年上升。但是,国内外尚无针对性的指南或共识。为规范颅内曲霉菌病的诊治流程,经专家组反复讨论,制订了本共识。本共识从流行病学、感染途径、病理生理、临床表现、辅助检查、诊断及治疗等方面总结了该病的特点,供临床医生参考。

【关键词】 颅内曲霉菌病; 临床表现; 诊断; 治疗; 共识

Chinese expert consensus on the diagnosis and management of intracranial aspergillosis

Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology, Neuroinfectious Diseases
Committee of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Wang Jiawei, Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital
Medical University, Beijing 100730, China, Email: wangjwcq@163.com; Zhao Gang, Northwest
University School of Medicine, Xi'an 710069, China, Email: zhaogang@nah.edu.cn

【Abstract】 Intracranial aspergillosis (ICA), also known as central nervous system aspergillosis, is a rare but often fatal illness caused by *Aspergillus* infection. In recent years, with the widely use of glucocorticoids, immunosuppressive agents, and broad-spectrum antibiotics, the incidence of ICA increased. However, till now, there is no specific guide or consensus at home and abroad. In order to further standardize the diagnosis and management of ICA, the expert panel has formulated this consensus through in-depth and detailed discussion and revision. This consensus summarizes the features of ICA, covering epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, auxiliary examination, diagnosis, and treatment.

【Key words】 Intracranial aspergillosis; Clinical manifestations; Diagnosis; Treatment; Consensus

Conflicts of interest: None declared

颅内曲霉菌病(intracranial aspergillosis, ICA), 又称中枢神经系统曲霉菌病,是一种由曲霉菌侵袭感染脑实质、脑膜(硬脑膜为主)、脑血管及海绵窦等颅底结构引起的侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)。ICA由Oppe首次报道于1897年,该病临床少见,但随着激素、免疫抑制剂及广谱抗生素的广泛应用,其发病率逐年上升^[1]。ICA的临床

及影像学表现缺乏特异性,核心症状异质性大,诊断及鉴别诊断困难^[2]。为规范该病的诊治,结合国内外对该病的研究进展,特此撰写《颅内曲霉菌病诊治中国专家共识》。

流行病学

ICA占颅内真菌感染的5%~10%,占侵袭性曲霉

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221220-00956

收稿日期 2022-12-20 本文编辑 汪谋岳

引用本文:中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组,中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病专业委员会. 颅内曲霉菌病诊治中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(7): 729-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221220-00956.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



菌感染的 14%~42%^[3-5]。在接受骨髓移植或造血干细胞移植患者中,ICA 的发病率为 0.76%^[6]。在接受实体器官移植的患者中,ICA 的发病率为 0.2%^[7]。烟曲霉是引起 ICA 最常见的病原体,其次为黄曲霉和土曲霉。ICA 更易累及男性,男女比例为 2.25:1^[8]。

感染途径及危险因素

曲霉菌在自然界中广泛存在,是一种机会致病菌。其分生孢子可经呼吸道进入人体,定植于肺部、鼻窦等空腔内。当机体免疫力降低时,曲霉菌在组织、器官或血液中生长、繁殖,导致炎症反应及组织损伤,可经两种途径即局部浸润及血行播散侵入颅内导致 ICA。据报道,18.0%~66.7% 的患者由鼻窦、中耳及乳突中的曲霉菌感染浸润引起(窦源性 ICA),部分与开放性颅脑外伤及颅脑手术有关;33.3%~82.0% 的患者无鼻窦、中耳及乳突受累(非窦源性 ICA)^[8-9]。在非窦源性 ICA 中,肺部是最常见的感染原发灶,约半数患者可在肺穿刺活组织检查(活检)中发现曲霉菌^[8]。

ICA 多发生于肿瘤、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、长期服用糖皮质激素或免疫抑制剂等具有免疫抑制背景的患者中。此外,该病亦可累及无免疫抑制背景人群,糖代谢异常可能是这类人群发生 ICA 的危险因素^[10-11]。在国人中,43.59% 的 ICA 发生于无免疫抑制背景人群,高于国外研究的 23.6%^[8, 12]。其原因可能与我国 AIDS 发病率低、糖尿病重视不足及药物应用不当有关。非窦源性 ICA 患者多具有免疫抑制背景,而在窦源性 ICA 中,超过半数患者无免疫抑制背景^[13-14]。

病理生理

ICA 可累及脑血管、脑实质、脑膜(硬脑膜为主)及颅底结构,导致坏死、化脓及慢性肉芽肿。曲霉菌侵及脑血管后,既可因菌丝填充或炎症反应导致脑梗死,又可因曲霉菌性动脉瘤破裂导致脑出血或蛛网膜下腔出血^[15-16]。进入脑实质的曲霉菌可引起脑脓肿及慢性肉芽肿,好发部位为灰白质交界处^[17]。经鼻窦浸润进入颅内的曲霉菌可引起颅底骨质破坏、眶尖-眶后-海绵窦内肉芽肿、硬脑膜肥厚、硬膜下或大脑镰脓肿等^[18]。

临床表现

任何年龄均可发病,男性高发年龄为 41~

50 岁,女性高发年龄为 21~30 岁^[8]。该病多呈急性或亚急性起病,进行性加重,临床表现多样且缺乏特异性。此外,亦有患者隐匿起病,缓慢进展,病程长达数年至数十年^[11, 19]。

一、窦源性 ICA

窦源性 ICA 可导致眶尖综合征、眶后综合征及海绵窦综合征,头痛及脑神经麻痹是其核心症状,而发热并不常见。据报道,40.0%~66.7% 的患者在病程中可出现头痛,另有约 30% 的患者可出现眼球突出及眶周疼痛^[18, 20]。在脑神经中,视神经最常受累(57.4%),其次为支配眼球运动的神经(第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ脑神经,54.4%)^[13]。此外,部分患者还可出现三叉神经(第 V 1、V 2 脑神经)麻痹及 Horner 综合征。当疾病进展影响海绵窦静脉回流时可出现颅高压症状,并可导致意识障碍。当曲霉菌累及颈内动脉或突破硬脑膜引起脑实质病变时,亦可出现偏瘫、感觉障碍等局灶性神经功能缺损症状,但较少见。

二、非窦源性 ICA

在非窦源性 ICA 中,约 60% 患者可出现发热,其原因可能与曲霉菌血行播散有关^[21]。此外,局灶性神经功能缺损在非窦源性 ICA 病程早期即可出现,运动、感觉及小脑症状相对常见,其他症状与病灶功能定位相关。据报道,21%~41% 的患者在病程中可出现偏瘫,18%~35% 的患者可出现痫性发作,35%~64% 的患者可出现意识障碍及精神异常^[4, 17]。当疾病进展导致颅内压升高时,部分患者亦可出现头痛、呕吐、脑神经麻痹等症状。

辅助检查

一、常规辅助检查

1. 脑脊液常规、生化及培养:ICA 患者的脑脊液常规及生化检查可正常,亦可表现为以淋巴细胞为主的白细胞计数升高、蛋白升高及葡萄糖降低。在一项系统回顾中,脑脊液白细胞计数、蛋白以及葡萄糖的中位数分别为 $71 \times 10^6/L$ 、0.83 g/L 及 3 mmol/L^[22]。此外,曲霉菌在实验室环境易于生长,37℃ 培养 2~5 d 通常可见特征性的呈锐角分支的分隔菌丝。但脑脊液曲霉菌培养阳性率较低,仅为 10% 左右^[23]。

2. 半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)试验:GM 是曲霉菌细胞壁的主要成分,是疾病早期释放至体液中的抗原之一。国内外 IFD 指南均推荐 GM 试验为侵袭性曲霉菌病早期诊断的重要筛选方



法^[24-27]。据报道,脑脊液 GM 试验诊断 ICA 的敏感度及特异度分别为 88.2% 及 96.3%,且阳性预测值及阴性预测值均超过 90%^[23]。此外,脑脊液 GM 水平与曲霉菌感染严重程度相关,监测该指标可评价治疗效果及预后^[28]。

3. 1, 3-β-D-葡聚糖(1, 3-β-D-glucan, G)试验: G 试验也是国内外 IFD 指南中推荐的早期诊断侵袭性曲霉菌病的筛选方法^[24-25]。但由于 G 是多种真菌的细胞壁成分,其诊断曲霉菌感染缺乏特异性^[29]。

4. 头颅影像学:影像学检查在 ICA 的诊断中具有十分重要的提示意义。由于 ICA 病理特点的多样性,其影像学表现具有 3 种不同模式。其一,曲霉菌侵及脑血管引起梗死或出血,继而出现相应的影像学表现^[15]。其二,曲霉菌侵及脑实质引起慢性肉芽肿及脑脓肿,在 MRI 增强上表现为多发的结节样强化及不规则环形强化。环形强化内部可表现为 T₁ 低信号、T₂ 等/高信号及弥散受限,提示脓肿及真菌凝固性坏死(图 1A)^[22, 30]。其三,曲霉菌经鼻窦侵入颅内可引起颅底、海绵窦及硬脑膜病变。CT 可见颅底骨质破坏, MRI 增强可见眶尖-眶后-海绵窦内蜂巢状强化、硬脑膜肥厚及强化(图 1B)^[31]。

5. 标本镜检与培养:目前,确诊 ICA 仍依赖于病灶切除或活检,获得组织病理学、直接镜检或培养证据^[8]。当观察到呈锐角分叉(45°)、直径较窄(3~6 μm)、具有分隔的透明菌丝,伴有组织损害时

即可诊断(图 2)。此外,应在组织病理学检查中对标本进行 Gomori-甲胺银(GMS)染色或过碘酸-雪夫(PAS)染色以提高曲霉菌检出率^[32]。

二、分子生物学检查

1. 宏基因组学二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS): mNGS 是一种不依赖于体外培养的高通量测序技术,可以非靶向地检测临床标本中病原体的核酸序列,对于感染性疾病的病原学诊断具有很高的应用价值^[33]。在一项诊断试验中,当特异性序列数截断值为 2 个(≥2 个为阳性)时,脑脊液 mNGS 诊断 ICA 的敏感度及特异度分别为 85.7% 及 84.6%^[34-35]。需要注意的是,送检 mNGS 的脑脊液标本应严格无菌获取,送检量 2~5 ml,采集后冷链运输并及时检测^[36]。

2. 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR): PCR 是一种可以靶向扩增病原体特定核酸序列的分子检测技术。应用 PCR 技术有助于在患者的无菌组织中进一步确定曲霉菌菌种,并发现与三唑类药物耐药相关的某些突变^[37-38]。但是,由于缺少标准化试剂盒,血液及脑脊液曲霉菌 PCR 尚未在临床实践中常规开展。

推荐意见:当临床症状怀疑 ICA 时,应尽早行脑脊液检查(常规、生化、培养、G 试验、GM 试验及 mNGS)及颅脑 MRI 平扫+增强检查。怀疑窦源性 ICA 时,还应加做颅底 CT 检查。当临床症状符合 ICA,但上述检查结果为阴性时,可重复送检。条件允许时,及时行标本镜检与培养获得确切证据。

诊断标准与鉴别诊断

一、诊断标准

ICA 的诊断依赖于对患者易感因素、临床表现及化验检查的全面评估。结合国内外 IFD 诊断标准,我们将 ICA 的诊断分为确诊(proven)、临床诊断(probable)和临床拟诊(possible)3 个级别,见表 1。

二、鉴别诊断

ICA 的临床表现不典型,影像学特征与多种感染、炎症及肿瘤性疾病相近。需要与窦源性 ICA 相鉴别的疾病有: Tolosa-Hunt 综合征、鼻咽癌脑转移、动脉瘤、眼肌麻痹型偏

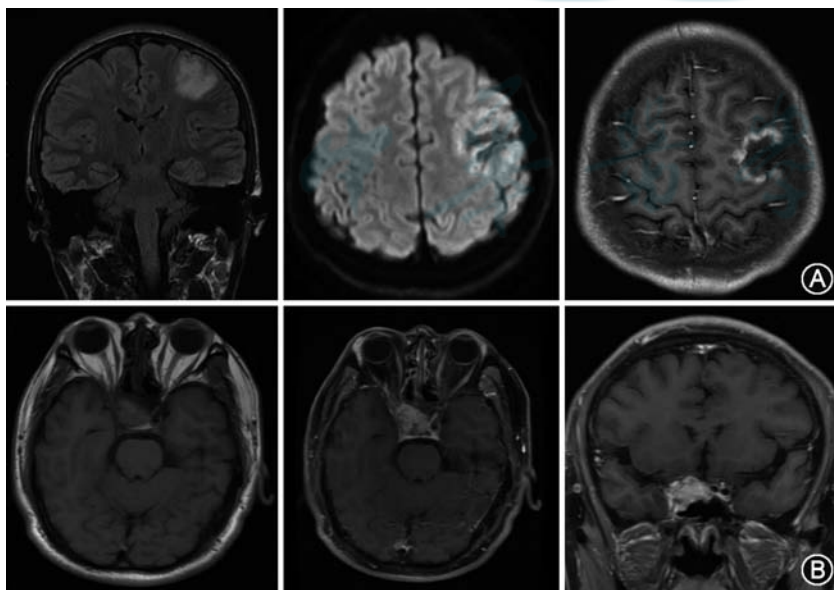


图 1 颅内曲霉菌病(ICA)患者的神经影像表现示例。A: 1 例非窦源性 ICA 患者的影像学表现,可见左侧额叶异常信号,病灶周围环形强化及弥散加权高信号;B: 1 例窦源性 ICA 患者的影像学表现,可见鞍区占位性病变,累及右侧海绵窦,病灶异常强化(由解放军总医院神经内科医学部提供)

Figure 1 Neuroimaging features of intracranial aspergillosis



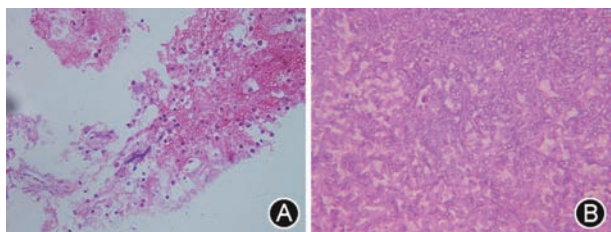


图2 颅内曲霉菌病患者组织病理学切片示例。A:组织 HE 染色(×400),镜下可见呈锐角分支的菌丝,菌丝周围有中性粒细胞浸润;B:组织过碘酸-雪夫染色(×400),镜下可见菌丝分支、分节,呈 45°(由解放军总医院神经内科医学部提供)

Figure 2 Histopathologic examination features of intracranial aspergillosis

头痛、糖尿病性动眼神经麻痹等。需要与非窦源性 ICA 相鉴别的疾病有:细菌性脑脓肿、原发性中枢神经系统血管炎、系统性血管炎中枢神经系统受累、脑血管病及中枢神经系统淋巴瘤等。其中, Tolosa-Hunt 综合征、原发性中枢神经系统血管炎、系统性血管炎中枢神经系统受累等疾病的治疗原则与 ICA 相悖,这些疾病在治疗中需要应用糖皮质激素,而 ICA 则可因糖皮质激素的应用迅速恶化。因此,在诊断 ICA 时尤其要与上述疾病相鉴别。

1. Tolosa-Hunt 综合征:该病是海绵窦内非特异性炎症导致的头痛及眼肌麻痹综合征。常以头痛为首发症状,数日后出现疼痛侧动眼、滑车及外展神经麻痹。持续数日至数周可缓解,数月至数年后可复发。MRI 可见海绵窦扩张,窦内存在 T_1 等信号、 T_2 等/低信号的异常组织, MRI 增强检查可见病灶明显强化。糖皮质激素治疗有效。

2. 原发性中枢神经系统血管炎:头痛及局灶性

神经功能缺损是该病常见的临床表现。脑脊液检查可表现为淋巴细胞为主的白细胞计数增多,蛋白及葡萄糖正常。颅脑 MRI 可见多支血管供血区多发梗死灶,亦可见占位性病变。脑血管检查可见中小动脉“串珠”样的节段性狭窄。糖皮质激素治疗可改善。

3. 系统性血管炎中枢神经系统受累:结节性多动脉炎、白塞综合征、抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎等系统性血管炎可累及中枢神经系统,导致头痛及局灶性神经功能缺损症状,系统性血管炎相关抗体阳性可资鉴别。

4. 颅内毛霉菌病:该病的临床表现及影像学特征与 ICA 相近,两者的鉴别依赖于组织病理学活检,当发现分支不规则、极少有分隔的宽大菌丝(5~15 μm)可诊断毛霉菌感染。两性霉素 B 及艾沙康唑可用于治疗颅内毛霉菌病,而伏立康唑对毛霉菌感染治疗无效。

5. 鼻咽癌脑转移:鼻咽癌浸润发展可破坏骨质并侵入颅底组织(眶尖-眶后-海绵窦),导致头痛及脑神经麻痹等症状。影像学检查可见颅底骨质破坏及颅底占位性病变。组织病理学检查是确诊鼻咽癌的“金标准”。

6. 中枢神经系统淋巴瘤:病性发作、局灶性神经功能缺损及意识障碍为该病常见的临床表现。颅脑 MRI 可见病灶均匀强化、弥散受限,常伴病灶周围水肿。脑脊液细胞学检查发现淋巴瘤细胞可诊断。

推荐意见:ICA 的诊断主要依赖于对宿主因素、临床证据及微生物学证据三方面因素的综合评

表1 颅内曲霉菌病的诊断级别及标准

Table1 Diagnostic criteria for intracranial aspergillosis

确诊(proven)ICA ^a : 颅内病灶(不包括脑脊液)切除或活组织检查,组织病理学、直接镜检或培养提示曲霉菌存在,并伴有组织损害证据
临床诊断(probable)ICA: 临床证据 1+1 项微生物证据
临床证据 2+1 项宿主因素+1 项微生物证据
临床拟诊(possible)ICA: 临床证据 1
临床证据 2+1 项宿主因素
宿主因素: 1. 近期发生中性粒细胞缺乏(中性粒细胞计数 $<5 \times 10^8$ 个/L,并持续 10 d 以上)
2. 血液系统恶性肿瘤
3. 接受异体干细胞移植
4. 接受实体器官移植
5. 60 d 内应用糖皮质激素超过 3 周($>0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)
6. 90 d 内应用过 T 细胞免疫抑制剂(如环孢素 A、肿瘤坏死因子、淋巴细胞特异性单克隆抗体)或核苷类似物
7. 同时患有 AIDS 或遗传性免疫缺陷(如慢性肉芽肿、联合免疫缺陷病等)
临床证据: 1. 脑神经麻痹+影像学提示颅底骨质破坏和(或)眶尖和(或)眶后和(或)海绵窦病变
2. 局灶性神经功能缺损+影像学提示脑内肉芽肿样和(或)血管炎样和(或)化脓样病灶,伴或不伴有脑膜强化
微生物证据: 1. 脑脊液培养发现曲霉菌
2. 血和(或)脑脊液 GM 试验阳性
3. 脑脊液 mNGS 发现曲霉菌核酸片段

注:^a在确诊患者的无菌组织中可采用聚合酶链反应检测病原核酸帮助进一步明确曲霉菌菌种。ICA:颅内曲霉菌病;AIDS:获得性免疫缺陷综合征;GM:半乳甘露聚糖;mNGS:宏基因组二代测序



估,同时需要除外 Tolosa-Hunt 综合征、原发性中枢神经系统血管炎、系统性血管炎中枢神经系统受累等其他疾病。

治 疗

一、抗真菌治疗

及早开始有效的抗真菌治疗是改善 ICA 预后的关键。对于确诊 ICA 的患者应给予目标治疗,对于临床诊断 ICA 的患者应给予诊断驱动治疗。上述两种治疗的药物选择相同,见表 2。治疗流程及评估见图 3。

1. 伏立康唑:伏立康唑是治疗 ICA 的首选药物^[25, 39-40]。与两性霉素 B-去氧胆酸复合物相比,伏立康唑在侵袭性曲霉菌病的治疗中具有更高的有效率、更低的病死率及更好的耐受性^[41]。在既往研究中,该药治疗 ICA 的有效率为 16%~51.9%^[22, 42-44]。伏立康唑主要经肝代谢,是细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP) 3A4 及 CYP2C19 的底物及抑制剂。该药的不良反应包括肝毒性、短暂视觉障碍(闪光)、皮疹、胃肠道反应及心律失常等^[44-46]。

2. 艾沙康唑:艾沙康唑具有良好的血脑屏障透过率,在 CYP2C19 快代谢基因型的患者中可作为伏立康唑的替代药物治疗 ICA^[47-48]。与伏立康唑相比,其肝毒性、短暂视觉障碍(闪光)、皮疹等药物不良反应的发生率较低。

3. 泊沙康唑:关于泊沙康唑治疗 ICA 的经验及证据主要来自个案报道。但是,鉴于该药良好的血脑屏障透过率及在侵袭性曲霉菌感染中较好的治疗效果,泊沙康唑可能是有效治疗 ICA 的潜在药物^[49]。该药耐受性较好,常见的不良反应为胃肠道不适及肝毒性。

4. 两性霉素 B 脂质体:两性霉素 B 脂质体较两性霉素 B-去氧胆酸复合物具有更好的组织相容性,毒副作用较小。但是,由于两性霉素 B 脂质体无法

有效透过血脑屏障,在 ICA 的治疗中,两性霉素 B 脂质体仅作为三唑类药物的备选。

需要注意的是,棘白菌素类药物因难以透过血脑屏障而不推荐用于 ICA 的治疗^[50]。此外,尚无证据表明抗真菌药物联合治疗优于单药治疗,亦无证据表明鞘内给药优于静脉给药^[25, 51]。

二、治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)

伏立康唑、艾沙康唑、泊沙康唑等三唑类药物是 CYP3A4 的底物及抑制剂^[52]。利福平、卡马西平、苯妥英等 CYP3A4 诱导剂可显著降低上述药物的稳态血浆浓度,导致抗真菌治疗失败^[53-54]。此外,伏立康唑还是 CYP2C19 的底物及抑制剂,糖皮质激素 (CYP2C19 诱导剂) 及 CYP2C19 等位基因多态性亦可影响其在体内的代谢过程^[55]。因此,在条件允许的情况下应对三唑类药物 (尤其是伏立康唑) 进行 TDM,并根据 TDM 结果进行个体化治疗^[56]。其中,伏立康唑血浆谷浓度目标值为 2~6 mg/L,监测时间为治疗开始后 2~5 d,并在 1 周后复查以确认患者血浆中药物浓度仍处于目标值范围内^[40]。艾沙康唑血浆谷浓度目标值为 2~3 mg/L,监测时间为治疗开始后 5 d^[40]。另需注意的是,三唑类药物可影响华法林、咪达唑仑、钙调磷酸酶抑制剂 (环孢素、他克莫司) 等多种药物的体内代谢过程,导致上述药物血浆浓度升高、半衰期延长。因此,在药物联用时应对上述药物进行适当的剂量调整^[25, 57-60]。

三、手术治疗

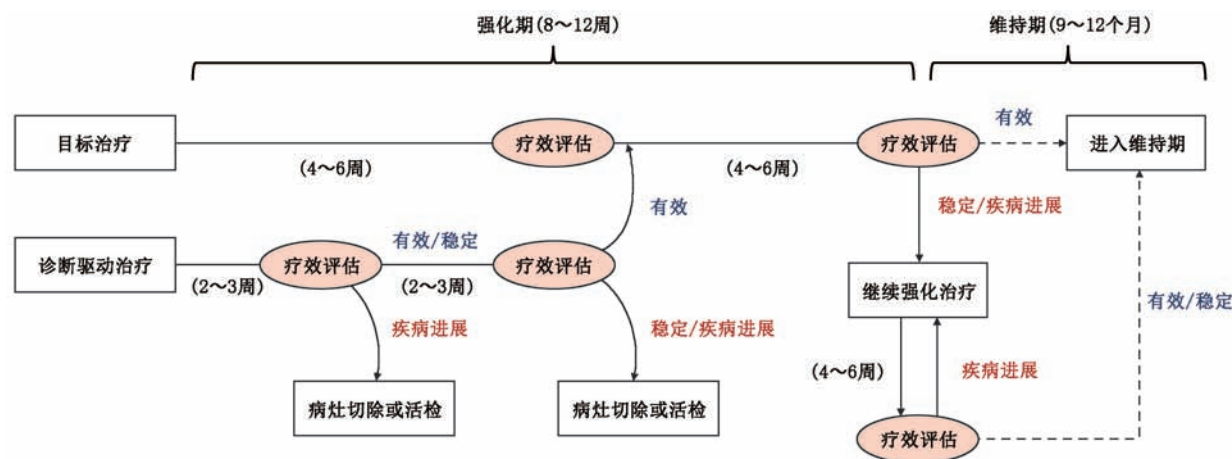
在抗真菌治疗的过程中,若疗效评估为无效,可进一步行病灶切除及姑息性手术 (脓肿引流、脑室分流等)。需要注意的是,针对 ICA 的任何手术治疗均应在充分的系统性抗真菌治疗后进行^[61]。此外,由于中枢神经系统及颅底结构的特殊性 & 复杂性,手术治疗可导致脑神经损伤、癫痫及局灶性神经功能缺损等并发症。因此,在术前应谨慎评估手术的必要性及可行性。

表 2 颅内曲霉菌病抗真菌药物治疗方案

Table 2 Recommendations for the antifungal treatment of intracranial aspergillosis

分期	抗真菌药物		疗程
	首选	次选	
强化期	注射用伏立康唑 (首日 6 mg/kg, 12 h 1 次, 次日始 4 mg/kg, 12 h 1 次)	注射用艾沙康唑 (首日及次日 200 mg, 8 h 1 次, 第 3 日始 200 mg/d) 注射用泊沙康唑 (首日 300 mg, 12 h 1 次, 次日始 300 mg/d) 注射用两性霉素 B 脂质体 (3~5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	8~12 周
维持期	伏立康唑片 (200 mg, 12 h 1 次)	艾沙康唑胶囊 (200 mg/d) 泊沙康唑肠溶片 (300 mg/d) 泊沙康唑口服混悬液 (200 mg, 8 h 1 次)	9~12 个月





活检:活组织检查

图3 颅内曲霉菌病治疗流程及评估。对于接受诊断驱动治疗的患者(临床诊断)应在治疗开始后2~3周进行疗效评估,而对于接受目标治疗的患者(确诊),疗效评估可放宽至4~6周,根据疗效评估结果决定后续治疗策略。进入维持期仍需每3~4个月进行疗效评估,直至治疗疗程结束(此图作者原创)

Figure 3 Treatment flow chart and evaluation for intracranial aspergillosis

四、对症治疗

1. 疼痛:针对疼痛可给予布洛芬、双氯芬酸钠等非甾体抗炎药。

2. 脑神经麻痹:针对脑神经麻痹可给予甲钴胺、维生素B1等神经营养药物。

3. 颅高压症状:针对颅高压症状可给予20%甘露醇(125~250 ml, 6~8 h 1次)、呋塞米、人血白蛋白等药物脱水降颅压,必要时行侧脑室引流或Ommaya囊置入。其中,侧脑室引流简单易行,可在床旁操作,但逆行感染风险较大,一般不宜超过5~7 d;Ommaya囊可留置3~12个月,可间断或持续引流,但费用较高且操作相对复杂^[44]。

4. 药物不良反应:针对因抗真菌药物应用导致的肝功能受损可给予双环醇片、谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等保肝药物。

推荐意见:伏立康唑是治疗ICA的首选药物,当患者因药物不良反应难以耐受时可选择艾沙康唑、泊沙康唑或两性霉素B脂质体替代。治疗疗程分为强化期(静脉抗真菌治疗,8~12周)及维持期(口服抗真菌治疗,9~12个月)。在条件允许的情

况下应对三唑类药物进行TDM,并根据TDM结果进行个体化治疗。手术治疗可改善部分患者预后,但术前应谨慎评估手术的必要性及可行性。

疗效评估

ICA疗效评估包括对临床症状和体征、影像学及微生物学的定期评估,疗效评估标准见表3。目标治疗及诊断驱动治疗均需根据治疗流程在相应时间节点进行评估(图3)。其中,血清GM试验是评价侵袭性曲霉菌病疗效及预后的客观且准确的微生物学方法,脑脊液GM试验对ICA的疗效及预后亦具有监测、评估价值^[62-63]。

执笔 张家堂(解放军总医院神经内科医学部)、单煜恒(武警特色医学中心神经内科)

参与讨论专家名单(按姓氏汉语拼音排序) 卜晖(河北医科大学第二医院神经内科)、崔俐(吉林大学第一医院神经内科)、蔡晓杰(北京医院神经内科)、陈红群(贵州医科大学附属医院神经内科)、陈嫵(复旦大学附属华山医院神经内科)、杜芳(空军医科大学西京医院神经内科)、范学文(宁夏医科大学总医院神经内科)、冯国栋(复旦大学附属中山医

表3 颅内曲霉菌病(ICA)疗效评估标准

Table 3 Assessment of treatment response for intracranial aspergillosis (ICA)

疗效	内容
有效	完全缓解:患者在观察期内存活,ICA相关症状和体征全部消失,影像学异常明显改善,血及脑脊液GM试验阴性 部分缓解:患者在观察期内存活,ICA相关症状和体征、影像学异常有所改善,血及脑脊液GM试验ODI值下降
无效	稳定:患者在观察期内存活,ICA相关症状和体征、影像学异常无改善,血及脑脊液GM试验ODI值未升高 疾病进展:ICA相关症状和体征加重或恶化,影像学出现新发病灶或原发感染病灶加重或扩大,血和(或)脑脊液GM试验ODI值升高 死亡:与ICA直接或间接相关各种原因导致死亡

注:GM:半乳甘露聚糖;ODI:光密度指数



院神经内科)、关鸿志(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、郭守刚(山东省立医院神经内科)、高枫(北京大学第一医院神经内科)、韩利军(长春市传染病医院结核性脑膜炎中心)、何俊瑛(河北医科大学第二医院神经内科)、侯玉立(山西医科大学第一医院神经内科)、洪桢(四川大学华西医院神经内科)、黄天文(福建医科大学附属协和医院神经内科)、黄文(陆军军医大学第二附属医院神经内科)、黄丽娜(河南科技大学第一附属医院神经内科)、黄振校(首都医科大学附属同仁医院耳鼻咽喉头颈外科)、金庆文(南京医科大学附属逸夫医院神经内科)、李玲[山东大学齐鲁医院(青岛)神经内科]、李玮(河南省人民医院神经内科)、李红燕(新疆维吾尔自治区人民医院神经内科)、李锐(陕西省人民医院神经内科)、李国忠(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科)、李敬诚(陆军军医大学陆军特色医学中心神经内科)、梁辉(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、林艾羽(福建医科大学附属第一医院神经内科)、刘磊(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、刘明(北京医院神经内科)、刘卫彬(中山大学附属第一医院神经内科)、刘峥(首都医科大学宣武医院神经内科)、彭福华(中山大学附属第三医院神经内科)、宋波(郑州大学第一附属医院神经内科)、宋红松(北京大学第三医院神经内科)、单煜恒(武警特色医学中心神经内科)、唐洲平(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、王丙聚(延安大学咸阳医院神经内科)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、王满侠(兰州大学第二医院神经内科)、王振海(宁夏医科大学总医院神经内科)、王洁(山西医科大学第一医院神经内科)、王云甫(湖北医药学院附属太和医院神经内科)、王文昭(海军军医大学第二附属医院健康管理中心)、王翠兰(山东大学齐鲁医院神经内科)、武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科)、吴伟(南昌大学第二附属医院神经内科)、徐平(遵义医科大学附属医院神经内科)、徐仿成(安徽医科大学第一附属医院神经内科)、徐沙贝(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、许勇峰(浙江大学医学院附属第二医院神经内科)、杨丽(天津医科大学总医院神经内科)、殷旭华(内蒙古医科大学附属医院神经内科)、俞英欣(解放军总医院第六医学中心神经内科)、岳伟(天津市环湖医院神经内科)、曾可斌(重庆医科大学附属第一医院神经内科)、张星虎(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、张家堂(解放军总医院神经内科医学部)、张海南(中南大学湘雅二医院神经内科)、张红鸭(深圳大学总医院神经内科)、张祥(复旦大学附属华山医院神经内科)、张馨(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科)、张齐龙(江西省第三人民医院神经内科)、张岳峰(广州医科大学附属脑科医院神经内科)、赵钢(西北大学医学院)、赵伟丽(赤峰学院附属医院神经内科)、朱海青(南京医科大学附属脑科医院病理科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Denning DW. Invasive aspergillosis[J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(4): 781-803; quiz 804-805. DOI: 10.1086/513943.
- [2] 徐媛, 陈敏, 廖万清. 中国侵袭性曲霉病流行病学现状[J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13 (1): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2018.01.014.
- Xu Y, Chen M, Liao WQ. Epidemiology of invasive aspergillosis in China[J]. Chin J Mycol, 2018, 13(1): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2018.01.014.
- [3] Pagano L, Ricci P, Montillo M, et al. Localization of aspergillosis to the central nervous system among patients with acute leukemia: report of 14 cases. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Infection Program[J]. Clin Infect Dis, 1996, 23(3): 628-630. DOI: 10.1093/clinids/23.3.628.
- [4] Jantunen E, Volin L, Salonen O, et al. Central nervous system aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(3): 191-196. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703812.
- [5] Ellenbogen JR, Waqar M, Cooke RP, et al. Management of granulomatous cerebral aspergillosis in immunocompetent adult patients: a review[J]. Br J Neurosurg, 2016, 30(3): 280-285. DOI: 10.3109/02688697.2016.1139046.
- [6] Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, et al. Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 1999, 23 (11): 1167-1176. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701782.
- [7] Wright AJ, Fishman JA. Central nervous system syndromes in solid organ transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(7): 1001-1011. DOI: 10.1093/cid/ciu428.
- [8] 薛强, 雷岩, 张超, 等. 2000~2019 年中国大陆地区脑曲霉病回顾性分析[J]. 中国真菌学杂志, 2019, 14(3): 134-140. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2019.03.002.
- Xue Q, Lei Y, Zhang C, et al. Retrospective analysis of cerebral aspergillosis in the mainland of China from 2000 to 2019[J]. Chin J Mycol, 2019, 14(3): 134-140. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2019.03.002.
- [9] Gupta N, Kodan P, Mittal A, et al. Role of voriconazole in the management of invasive central nervous system aspergillosis: a case series from a tertiary care centre in India[J]. J Fungi (Basel), 2020, 6(3): 139. DOI: 10.3390/jof6030139.
- [10] Ma Y, Li W, Ao R, et al. Central nervous system aspergillosis in immunocompetent patients: case series and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (44): e22911. DOI: 10.1097/MD.00000000000022911.
- [11] Bora S, Kumar A, Mishra S, et al. Intracranial aspergillosis amongst immunocompetent patients: an experience with combined surgical and medical management of 18 patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 186: 105511. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105511.
- [12] Kourkoupetis TK, Desalermos A, Muhammed M, et al. Central nervous system aspergillosis: a series of 14 cases from a general hospital and review of 123 cases from the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91(6): 328-336. DOI: 10.1097/MD.0b013e318274cd77.
- [13] Zhang H, Jiang N, Lin X, et al. Invasive sphenoid sinus aspergillosis mimicking sellar tumor: a report of 4 cases and systematic literature review[J]. Chin Neurosurg J, 2023, 27(1): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2023.01.001.



- 2020, 6: 10. DOI: 10.1186/s41016-020-00187-0.
- [14] Murthy JM, Sundaram C, Prasad VS, et al. Sinocranial aspergillosis: a form of central nervous system aspergillosis in south India[J]. *Mycoses*, 2001, 44(5): 141-145. DOI: 10.1046/j.1439-0507.2001.00643.x.
- [15] Shaikh AG, Sundararajan S. Angioinvasive aspergillosis of the central nervous system[J]. *Can J Neurol Sci*, 2015, 42(1): 64-65. DOI: 10.1017/cjn.2014.120.
- [16] Konovalov A, Sharipov O, Shekhtman O, et al. Surgical treatment of ruptured right middle cerebral artery mycotic aneurysm and central nervous system aspergillosis: clinical case and literature review[J]. *Surg Neurol Int*, 2021, 12: 555. DOI: 10.25259/SNI_843_2021.
- [17] Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients[J]. *Ann Neurol*, 1985, 18(5): 574-582. DOI: 10.1002/ana.410180511.
- [18] Naim Ur R, Jamjoom A, Al-Hedaithy SS, et al. Cranial and intracranial aspergillosis of sino-nasal origin. Report of nine cases[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1996, 138(8): 944-950. DOI: 10.1007/BF01411283.
- [19] Zhang Y, Wu X, Hu YP. Aspergillosis infection over 20 years: a case report of probable vascular invasion in central nervous system[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 342. DOI: 10.1186/s12883-020-01919-6.
- [20] Siddiqui AA, Shah AA, Bashir SH. Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: clinical spectrum and outcome in 25 cases[J]. *Neurosurgery*, 2004, 55(3): 602-611; discussion 611-613. DOI: 10.1227/01.neu.0000134597.94269.48.
- [21] Ruhnke M, Kofla G, Otto K, et al. CNS aspergillosis: recognition, diagnosis and management[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(8): 659-676. DOI: 10.2165/00023210-200721080-00004.
- [22] Meena DS, Kumar D, Bohra GK, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment outcome of CNS aspergillosis: a systematic review of 235 cases[J]. *Infect Dis Now*, 2021, 51(8): 654-660. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.04.002.
- [23] Chong GM, Maertens JA, Lagrou K, et al. Diagnostic performance of galactomannan antigen testing in cerebrospinal fluid[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(2): 428-431. DOI: 10.1128/JCM.02913-15.
- [24] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624. Chinese Association of Hematologists, Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the 6th revision)[J]. *Chin J Intern Med*, 2020, 59(10): 754-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813-1821. DOI: 10.1086/588660.
- [28] Soeffker G, Wichmann D, Loderstaedt U, et al. Aspergillus galactomannan antigen for diagnosis and treatment monitoring in cerebral aspergillosis[J]. *Prog Transplant*, 2013, 23(1): 71-74. DOI: 10.7182/pit2013386.
- [29] De Vlieger G, Lagrou K, Maertens J, et al. Beta-D-glucan detection as a diagnostic test for invasive aspergillosis in immunocompromised critically ill patients with symptoms of respiratory infection: an autopsy-based study[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(11): 3783-3787. DOI: 10.1128/JCM.00879-11.
- [30] Jain KK, Mittal SK, Kumar S, et al. Imaging features of central nervous system fungal infections[J]. *Neurol India*, 2007, 55(3): 241-250. DOI: 10.4103/0028-3886.35685.
- [31] 马玉宝, 李婉君, 晋薇, 等. 颅内曲霉菌病的影像学特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12): 1028-1039. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200910-00691. Ma YB, Li WJ, Jin W, et al. Imaging characteristics of central nervous system aspergillosis[J]. *Chin J Neurol*, 2020, 53(12): 1028-1039. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200910-00691.
- [32] Vyzantiadis TA, Johnson EM, Kibbler CC. From the patient to the clinical mycology laboratory: how can we optimise microscopy and culture methods for mould identification? [J]. *J Clin Pathol*, 2012, 65(6): 475-483. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200500.
- [33] Han D, Li Z, Li R, et al. mNGS in clinical microbiology laboratories: on the road to maturity[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(5-6): 668-685. DOI: 10.1080/1040841X.2019.1681933.
- [34] Xing XW, Zhang JT, Ma YB, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of infectious encephalitis and meningitis: a large, prospective case series of 213 patients[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 88. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00088.
- [35] Xing XW, Yu SF, Zhang JT, et al. Metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for the diagnosis of cerebral aspergillosis[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 787863. DOI: 10.3389/fmicb.2021.787863.
- [36] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(12): 1234-1240. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210730-00532. Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Expert consensus on clinical application of metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid in the diagnosis of infectious diseases of the central nervous system[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(12): 1234-1240. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210730-00532.
- [37] Schauwvlieghe A, Vonk AG, Buddingh EP, et al. Detection of azole-susceptible and azole-resistant *Aspergillus* coinfection by cyp51A PCR amplicon melting curve



- analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(11): 3047-3050. DOI: 10.1093/jac/dkx262.
- [38] White PL, Posso RB, Barnes RA. Analytical and clinical evaluation of the pathonostics aspergenius assay for detection of invasive aspergillosis and resistance to azole antifungal drugs directly from plasma samples[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(8): 2356-2366. DOI: 10.1128/JCM.00411-17.
- [39] Al-Abdely HM, Alothman AF, Salman JA, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of invasive *Aspergillus* infections in adults in the Middle East region: expert panel recommendations[J]. *J Infect Public Health*, 2014, 7(1): 20-31. DOI: 10.1016/j.jiph.2013.08.003.
- [40] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-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.
- [41] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(6): 408-415. DOI: 10.1056/NEJMoa020191.
- [42] Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(5): 563-571. DOI: 10.1086/324620.
- [43] Schwartz S, Reisman A, Troke PF. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis[J]. *Infection*, 2011, 39(3): 201-210. DOI: 10.1007/s15010-011-0108-6.
- [44] Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment[J]. *Blood*, 2005, 106(8): 2641-2645. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0733.
- [45] Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy [J]. *Drugs*, 2004, 64(18): 1997-2020. DOI: 10.2165/00003495-200464180-00001.
- [46] Zonios D, Yamazaki H, Murayama N, et al. Voriconazole metabolism, toxicity, and the effect of cytochrome P450 2C19 genotype[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(12): 1941-1948. DOI: 10.1093/infdis/jiu017.
- [47] De Leonardi F, Novielli C, Giannico B, et al. Isavuconazole treatment of cerebral and pulmonary aspergillosis in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia: case report and review of literature[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42 (6): e469-e471. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001508.
- [48] Lamoth F, Mercier T, Andre P, et al. Isavuconazole brain penetration in cerebral aspergillosis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(6): 1751-1753. DOI: 10.1093/jac/dkz050.
- [49] Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(1): 2-12. DOI: 10.1086/508774.
- [50] Clemons KV, Espiritu M, Parmar R, et al. Comparative efficacies of conventional amphotericin b, liposomal amphotericin B (AmBisome), caspofungin, micafungin, and voriconazole alone and in combination against experimental murine central nervous system aspergillosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(12): 4867-4875. DOI: 10.1128/AAC.49.12.4867-4875.2005.
- [51] Stevens DA, Shatsky SA. Intrathecal amphotericin in the management of coccidioid meningitis[J]. *Semin Respir Infect*, 2001, 16(4): 263-269. DOI: 10.1053/srin.2001.29298.
- [52] Willems L, Van Der Geest R, De Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2001, 26(3): 159-169. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00338.x.
- [53] Cojutti P, Candoni A, Forghieri F, et al. Variability of voriconazole trough levels in haematological patients: influence of comedications with cytochrome P450(CYP) inhibitors and/or with CYP inhibitors plus CYP inducers [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 118 (6): 474-479. DOI: 10.1111/bcpt.12530.
- [54] Czyrski A, Resztak M, Swiderski P, et al. The overview on the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of triazoles[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11): 1961. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111961.
- [55] Blanco-Dorado S, Maronas O, Latorre-Pellicer A, et al. Impact of CYP2C19 genotype and drug interactions on voriconazole plasma concentrations: a Spain pharmacogenetic-pharmacokinetic prospective multicenter study[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(1): 17-25. DOI: 10.1002/phar.2351.
- [56] Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(8): 1080-1087. DOI: 10.1093/cid/cis599.
- [57] Purkins L, Wood N, Kleinermans D, et al. Voriconazole potentiates warfarin-induced prothrombin time prolongation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56 Suppl 1: 24-29. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01995.x.
- [58] Mori T, Kato J, Yamane A, et al. Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2012, 95(5): 564-569. DOI: 10.1007/s12185-012-1057-2.
- [59] Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI, et al. Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(3): 263-271. DOI: 10.1007/s00228-008-0568-5.
- [60] Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 55(5): 481-485. DOI: 10.1038/clpt.1994.60.
- [61] Tripathi M, Mohindra S. Rhinocerebral aspergillosis[J]. *Lancet*, 2018, 392 (10150): e8. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31949-4.
- [62] Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, et al. Earlier response assessment in invasive aspergillosis based on the kinetics of serum *Aspergillus* galactomannan: proposal for a new definition[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(7): 671-676. DOI: 10.1093/cid/cir441.
- [63] Koo S, Bryar JM, Baden LR, et al. Prognostic features of galactomannan antigenemia in galactomannan-positive invasive aspergillosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(4): 1255-1260. DOI: 10.1128/JCM.02281-09.

