

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20216951

· 综述 ·

# 系统性红斑狼疮患者深部真菌感染的相关危险因素及生物学指标的研究进展

闻钦文<sup>1</sup>, 邬秀娣<sup>2</sup>

(1. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波市第一医院风湿免疫科, 浙江 宁波 315010)

**[摘要]** 系统性红斑狼疮(SLE)患者合并深部真菌感染(IFI)的发病率高,预后较差。感染部位主要为血液、呼吸系统、皮肤软组织及中枢神经系统;致病菌多为新型隐球菌、白念珠菌、烟曲霉菌等。SLE患者发生IFI的危险因素十分复杂,糖皮质激素的应用以及SLE活动性评分高是较明确的危险因素。SLE患者真菌感染的相关生物学检测指标新进展较少,包括白念珠菌芽管抗体、隐球菌抗原检测、聚合酶链式反应、病原体宏基因组检测等。相关指标的灵敏度及特异度,以及应用于临床的可操作性均需进一步的探索和临床实践。应从SLE患者的相关危险因素、生物学指标,并结合临床症状、体征、用药情况等综合分析,才能作出较为准确的判断。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮; 深部真菌感染; 危险因素; 生物学指标

**[中图分类号]** R519

## Advances in risk factors and biomarkers of invasive fungal infection in patients with systemic lupus erythematosus

WEN Qin-wen<sup>1</sup>, WU Xiu-di<sup>2</sup> (1. Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China)

**[Abstract]** Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a high incidence of invasive fungal infection (IFI) and poor prognosis. The main infection sites are blood, respiratory system, skin soft tissue and central nervous system; most pathogens were *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* and so on. Risk factors of IFI in SLE patients are very complex, the application of glucocorticoid and high score of SLE activity are definite risk factors. There is little progress in the detection of biomarkers of fungal infection in SLE patients, including detection of *Candida albicans* germ tube antibody and cryptococcal antigen, polymerase chain reaction, as well as detection of pathogen metagenome. Sensitivity and specificity of the relevant biomarkers, as well as the feasibility of the clinical application need further exploration and clinical practice. The accurate judgment can be made only through analysis on risk factors, biomarkers, clinical symptoms, signs and drug use of SLE patients.

**[Key words]** systemic lupus erythematosus; invasive fungal infection; risk factor; biomarker

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多系统损伤的慢性自身免疫性疾病,多见于育龄期女性,是严重危害青壮年女性健康的重要慢性病之一。由于疾病自身的病理生理机制和皮质类固醇、免疫抑制剂的广泛应用,感染成为近些年导致SLE患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。SLE患者发生感染的最常见致病病原体为病毒和细菌,真菌

感染较为少见<sup>[2]</sup>。但一旦出现深部真菌感染(invasive fungal infection, IFI),往往提示不良预后<sup>[3]</sup>。

### 1 SLE患者IFI现状及诊治难点

IFI是一种常见的机会性感染,在健康人群中较为少见,但由于SLE患者普遍存在免疫缺陷,这类患

[收稿日期] 2020-07-30

[作者简介] 闻钦文(1994-),女(汉族),浙江省宁波市人,硕士研究生,主要从事风湿免疫相关研究。

[通信作者] 邬秀娣 E-mail: awu1100@aliyun.com

者发生 IFI 的概率明显增加。研究<sup>[4]</sup>表明 SLE 患者真菌感染的病死率高达 50%。值得注意的是,合并 IFI 的 SLE 患者病死率是未合并 IFI 患者的 9.91 倍<sup>[5]</sup>。SLE 患者 IFI 的菌种存在地区差异。在中国台湾和阿根廷,新型隐球菌是最常见病原菌<sup>[6-7]</sup>,而 Santamaría 等<sup>[5]</sup>研究则发现哥伦比亚的患者中白念珠菌感染最常见。中国和韩国的相关研究<sup>[8-9]</sup>显示,在 SLE 患者群体中,烟曲霉菌感染的发病率最高。不同地区 SLE 患者 IFI 的发病率差别较大,在中国台湾地区为 0.83%<sup>[10]</sup>;Chen 等<sup>[4]</sup>对 2005—2015 年中国南部地区 3 815 例 SLE 患者的研究发现,IFI 发病率为 1.3%;一项针对阿根廷地区的研究<sup>[7]</sup>显示 IFI 发病率为 4.8%左右;哥伦比亚地区的相关研究<sup>[5]</sup>则显示 SLE 患者 IFI 发病率高达 7.5%。

SLE 患者伴发 IFI 的部位主要是血液、呼吸道、皮肤软组织及中枢神经系统。但不同的研究也显示出差异,哥伦比亚、阿根廷以及中国台湾的研究均发现,血液系统是 IFI 最常发生部位<sup>[5,7,10]</sup>;而墨西哥及中国的研究统计,肺是最易侵犯的器官<sup>[11-12]</sup>。

IFI 的早期诊断,尤其是致病菌种的明确,对于疾病的早期干预和改善预后意义重大,也给临床工作者带来了很大的挑战性。首先,真菌感染的确诊,依赖于组织病理学检查、真菌培养等传统的真菌检测方法。然而在实际临床工作中,获取感染部位的组织病理学标本难度较大,并且因有创操作存在一定风险,往往不被患者理解和接受。另一方面,以上传统检测方法的敏感性很低,若仅依靠上述诊断方法,漏诊率高达 30%~50%<sup>[9]</sup>。这些因素极大地限制了临床医生对于 SLE 合并 IFI 的及时诊治。此外,SLE 疾病活动期的临床表现可能与 IFI 相关的临床表现混淆,如发热、肺部病变和神经精神症状等,很难区分是狼疮疾病活动还是感染所致,甚至两者可同时存在,而其治疗方法则大相径庭。如何通过相关的症状体征、实验室辅助检查以鉴别诊断往往是疾病诊治的关键。为此,国内外许多学者致力于寻找提示 SLE 患者发生 IFI 的相关危险因素及生物学指标,以帮助 IFI 早期诊断和相应抗真菌药物的早期、规范应用,提高 SLE 患者的生存率,改善预后。

## 2 SLE 患者 IFI 的临床危险因素

对于 SLE 患者发生 IFI 的相关危险因素,学术界尚无统一论断,相关研究结果有很大差异。

目前广泛认可的危险因素主要是 IFI 发病前大

剂量糖皮质激素的应用,但落实到具体剂量时,学术界尚存在争议。Chen 等<sup>[13]</sup>研究总结得出,在感染发生前 3 个月平均每日使用泼尼松龙剂量超过 45 mg 是 SLE 患者发生 IFI 的独立危险因素。Atzeni 等<sup>[14]</sup>则提出泼尼松应用 3 周以上或剂量超过 16 mg/d 与 IFI 的发生关系密切。此外,大部分研究<sup>[6,9,11]</sup>结果显示,SLE 活动性评分(SLE disease activity indexes,SLEDAI)越高,合并 IFI 的可能性越大。Sciascia 等<sup>[15]</sup>研究发现,SLEDAI>7 分是机会性感染的主要危险因素。而 Kim 等<sup>[9]</sup>研究结果显示,SLEDAI>8 分才是 SLE 患者机会性感染的主要危险因素。而事实上,在狼疮病情活动时,临床大多会采取糖皮质激素冲击治疗策略,因此这两种因素是否互相影响,需要一并考虑。另一项 IFI 的相关危险因素是 SLE 病程。Wang 等<sup>[16]</sup>对 35 个国家 393 例 SLE 合并 IFI 病例的系统评价发现,IFI 多发生于 SLE 病程早期,中位病程 2 年。一项涉及 852 例患者的多中心回顾性队列研究<sup>[17]</sup>也支持该观点,儿童 SLE 发生 IFI 的中位病程为 1 年。

在药物影响方面,相关研究结果出现较大争议。Martínez 等<sup>[11]</sup>收集了 309 例 SLE 患者的临床资料,其中包括 10 例合并 IFI 的患者,综合评估合并 IFI 的 SLE 患者与未合并 IFI 的 SLE 患者相关影响因素发现,机械通气、血液透析、抗菌药物及霉酚酸酯治疗这几个因素表现出了统计学差异。阿根廷学者通过同样的方法统计了环磷酰胺、霉酚酸酯、硫唑嘌呤以及硫酸羟氯喹这几种药物与 IFI 的相关性,发现仅硫唑嘌呤表现出差异有统计学意义( $P = 0.017$ ),环磷酰胺、霉酚酸酯、硫酸羟氯喹三种药物的  $P$  值分别为 0.100、0.256、1.000<sup>[7]</sup>。Chen 等<sup>[13]</sup>统计结果显示抗菌药物与 IFI 发病相关,而细胞毒药物的应用则与 IFI 无显著相关性。值得关注的一项是针对中山大学第一附属医院 45 例 SLE 合并 IFI 患者的回顾性研究发现,淋巴细胞减少与 SLE 患者发生 IFI 有密切的联系<sup>[18]</sup>。

## 3 SLE 患者 IFI 的生物学指标

目前研究所得的生物学指标均有一定局限性,部分指标对菌种的特异较强,且多数指标在临床工作中未广泛普及,在此对该部分分类论述。

### 3.1 特定菌种

3.1.1 念珠菌特异的检测指标和方法 包括念珠菌抗原抗体检测、白念珠菌芽管抗体(*Candida al-*

bicans germ tube antibody, CAGTA) 检测、甘露聚糖抗原抗体 (Mannan Ag, Mn; anti-mannan Ab, A-Mn) 检测及 T2 磁共振 (T2 magnetic resonance, T2MR)。血清念珠菌抗原、抗体检测是最早采用的非培养性念珠菌检测手段<sup>[19]</sup>, 但存在较大局限性: 念珠菌抗原血清浓度低, 且易被清除; 至于念珠菌抗体, IgG 水平的检测优于 IgM, 但考虑到 SLE 患者免疫抑制, 检测的敏感性在这类人群中大大减弱, 此外, 检测结果易受既往感染的干扰<sup>[20]</sup>。根据不同时期的研究, CAGTA 检测的灵敏度为 42%~96%, 特异度为 54%~100%<sup>[21-24]</sup>。Pemán 等<sup>[25]</sup> 2011 年发表的论文指出, CAGTA 检测不受限于念珠菌定植部位数目, 且在使用抗真菌药物的情况下, 此法依然敏感。也有文献指出, CAGTA 检测与其他生物学指标联用可提高疾病的阴性预测值<sup>[23, 26]</sup>。一项囊括了 14 个研究 453 例患者的 meta 分析显示, Mn、A-Mn 联合用于白念珠菌检测的灵敏度、特异度分别为 83% 和 86%<sup>[27]</sup>。此外, Mn、A-Mn 检测在发热伴中性粒细胞减少患者中的阴性预测值高达 95%<sup>[28]</sup>, 据此推断, 此法可能可以用于 SLE 患者 IFI 的排除诊断。T2MR 是一项用于快速检验念珠菌感染的新技术, 可识别 5 种常见念珠菌感染, 分别为白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌。一项涉及 1 801 例患者的研究<sup>[29]</sup> 显示, T2MR 用于检测全血样本, 无需预处理, 耗时 5.4 h 内, 灵敏度 91.1%, 特异度高达 99.4%, 且结果不被检测前 1 天抗真菌药物的使用所干扰<sup>[30]</sup>。若能应用于临床, 有望为 SLE 患者念珠菌感染的诊治争取宝贵的时间窗。

**3.1.2 曲霉菌特异的检测指标** 目前临床广泛应用的主要是半乳甘露聚糖 (galactomannan, GM) 试验。据研究, 此法的灵敏度和特异度均为 40%~100%, 在不同疾病群体中呈现出较大差异, 尤其对于中性粒细胞缺乏宿主, 灵敏度和特异度均较高<sup>[31]</sup>。但检测效力可被既往抗菌药物及抗真菌药物的使用情况所干扰<sup>[32]</sup>。GM 试验用于检测支气管肺灌洗液, 其灵敏度、特异度分别为 85%、90%~95%<sup>[33-34]</sup>, 用于脑脊液标本时检测效力更高, 灵敏度为 88.2%, 特异度为 96.3%<sup>[35]</sup>。故在 SLE 患者合并中枢神经系统症状时, 可用来鉴别中枢性曲霉菌感染和狼疮脑病及其他颅内感染。GM 释放量与感染菌量成正比, 因此, GM 试验不仅可反映感染程度, 还可以连续检测其数值的动态变化作为疗效的评估监测<sup>[36]</sup>。近来 Carroll 等<sup>[37]</sup> 研究发现, 在

曲霉菌孢子芽生时可分泌一种名为 N, N', N"-tri-acetylfulvarinine C (TAFC) 的物质, 即异羟肟酸铁载体。Hoenigl 等<sup>[38]</sup> 对血液系统恶性肿瘤患者的 44 份样本分析显示, 尿 TAFC 与肌酐比值用于检测深部曲霉菌感染的灵敏度为 86%, 特异度为 88%, 这一新的检测手段似乎十分令人期待, 但由于病程后期 TAFC 血清浓度降低, 此法可能更适用于曲霉菌感染早期阶段的检测<sup>[37]</sup>。该检测方法是否能作为 SLE 患者曲霉菌感染的有效检测手段尚需进一步的临床验证和分析。

**3.1.3 隐球菌抗原检测** SLE 患者发生隐球菌感染主要表现为隐球菌性脑膜炎和隐球菌肺炎, 但临床表现及相关辅助检查无特异性, 若不及时治疗, 预后较差。对于隐球菌感染, 目前广泛采用的筛查方法为隐球菌抗原检测, 具体检测方法主要包括乳胶凝集法、酶免疫测定法以及近年来发明的胶体金免疫层析法<sup>[39]</sup>。其中, 乳胶凝集法可定性或半定量检测血清和脑脊液中的隐球菌荚膜多糖抗原, 且操作简便, 检测迅速, 但此法灵敏度较低, 尤其当抗原滴度在 1:1~1:8 时, 产生的假阳性结果较多<sup>[40]</sup>; 酶免疫分析法的灵敏度较高, 可作定量分析, 但由于其操作繁琐, 故不适用于快速检测; 胶体金免疫层析法是建立于免疫层析技术上的隐球菌抗原检测方法, 由于其价格低廉、操作简便、准确性高等优势, 目前广泛应用于临床。隐球菌抗原检测用于脑脊液标本的灵敏度为 97%, 特异度为 93%~100%, 同样适用于 SLE 患者中枢神经症状的鉴别诊断。值得一提的是, 在血清标本的隐球菌检测中, 灵敏度仍高达 87%<sup>[39]</sup>。

### 3.2 非特定菌种

**3.2.1 1, 3-β-D-葡聚糖测定 (1, 3-β-D-glucan, BDG)** 由于 BDG 广泛存在于真菌细胞壁中, 可用于检测包括念珠菌、曲霉菌、镰孢霉菌、耶氏肺孢子菌等在内的真菌<sup>[41]</sup>。在腹腔感染的患者中, 常规真菌培养敏感性较差, 此法可能更具优势。一项包含 232 例患者的前瞻性观察性研究表明, GM 试验联合 BDG 测定 (G 试验) 用于曲霉菌感染的检测, 阳性率从 60.0% 提升至 83.3%<sup>[42]</sup>。有文献指出, 连续 2 次行 G 试验诊断 IFI 的灵敏度高达 98.9%, 但特异度较低, 仅为 49.6%<sup>[43]</sup>。总体来说, 在诊断 IFI 时此法有一定的辅助作用, 但由于检测到的真菌谱较广, 无法准确地指导用药, 此也是 G 试验的一大局限性。

**3.2.2 外周血淋巴细胞亚群分析** CD4<sup>+</sup> T 细胞

计数下降与 SLE 患者发生机会性感染有关<sup>[44]</sup>。秦岭等<sup>[45]</sup>回顾 108 例 SLE 患者外周血淋巴细胞亚群发现,与健康对照组相比,未合并任何感染的 SLE 患者经免疫抑制治疗后 CD4<sup>+</sup> T 细胞轻度减少(均值 485 个/ $\mu\text{L}$ ,  $P = 0.003$ ),而合并机会性感染时,CD4<sup>+</sup> T 细胞计数严重减少(均值 173 个/ $\mu\text{L}$ ,  $P < 0.001$ ),由此提出,当出现 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数严重减少时需警惕机会性感染如耶氏肺孢子菌感染的发生,研究未进一步说明具体阈值,临床上是否可以将低于一定数量的 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数作为机会性感染的推测,有待进一步验证。

**3.2.3 真菌 DNA 检测技术** 主要包括聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)和以二代测序(next-generation sequencing, NGS)为基础的病原体宏基因组检测技术。PCR 是一项基于分子生物学基础的技术,可通过检测病原微生物 DNA 协助诊断感染性疾病。PCR 用于检测侵袭性肺曲霉病的灵敏度(60.0%)及特异度(95.0%)均优于 GM 试验(灵敏度 50.0%,特异度 92.5%)<sup>[46]</sup>,检测侵袭性念珠菌病的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值分别达 96.3%、97.3%、92.8%、98.7%,对腹腔及泌尿系统定植的念珠菌灵敏度也高达 90.9%<sup>[22]</sup>。此外,一项关于微滴式数字 PCR 应用于新生儿 IFI 检测的研究<sup>[47]</sup>显示,微滴式数字 PCR 检测真菌体系的特异度为 100%,灵敏度达 3.2 copies/ $\mu\text{L}$ 。NGS 是一项新兴技术,广泛应用于生物医学等领域。NGS 不依赖于病原序列,可用于检测血浆、脑脊液、支气管肺泡灌洗液、粪便、组织等标本中游离的病原体外周 DNA(Cell-free DNA, cfDNA),从而达到检测病原体的目的<sup>[48-50]</sup>。此法在真菌检测方面的应用也已被证实<sup>[51]</sup>,仅需 1~2 d 即可得出真菌检测结果<sup>[52]</sup>。Imbert 等<sup>[53]</sup>研究结果显示,在抗感染治疗 1 周后曲霉菌 DNA 水平仍在体液中保持稳定;另一项研究<sup>[54]</sup>表明,尿中结核分支杆菌 cfDNA 浓度甚至可随抗结核治疗而增高。由此大胆猜测,NGS 技术应用于 SLE 患者合并 IFI 的诊断可能可以覆盖至经验性抗真菌治疗后,甚至有望成为抗感染治疗疗效评估的一种手段。但由于其费用较为昂贵,目前临床上不作为常规检测手段,一般只在常规检测不能确诊但又高度疑似真菌感染的患者中使用。

**3.3 其他潜在的生物学指标** 研究<sup>[13]</sup>结果显示,与狼疮活动期患者相比,发生 IFI 的 SLE 患者有较高的丙氨酸氨基转移酶水平( $\geq 70$  IU/L),由此进

一步怀疑肝功能异常可能与 IFI 的发生相关,但由于统计的样本量较小,此假设仍需后续大样本的临床验证。Martínez 等<sup>[11]</sup>研究指出,合并 IFI 的 SLE 患者较未合并 IFI 的 SLE 患者有更低的补体活性(CH50)。是否可以将 CH50 列入 SLE 患者 IFI 的常规检测项目值得进一步的研究。此外,邓红香等<sup>[55]</sup>对 89 例 SLE 患者分析发现,IFI 病例 TNF- $\alpha$  水平明显高于非 IFI 病例,并据此提出 TNF- $\alpha$  可作为 SLE 患者真菌感染的参考指标。

#### 4 小结

虽然目前对 SLE 患者合并 IFI 的相关危险因素有了一定的认识,但上述因素在临床上的进一步量化指标需要大量的临床验证和科研试验数据的支持。生物学指标方面的进展则较为缓慢,相关的基础研究、上述生物学指标的灵敏度及特异度,以及应用于临床的可操作性均值得进一步的探索。在临床工作中,由于 IFI 诊断较为困难,应从相关危险因素、生物学指标,结合临床症状、体征、用药情况等多方面进行综合分析,才能作出较为准确的判断,进而指导用药,改善 SLE 合并 IFI 患者的预后。

#### [参考文献]

- [1] Dhital R, Pandey RK, Poudel DR, et al. All-cause hospitalizations and mortality in systemic lupus erythematosus in the US: results from a national inpatient database[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(3): 393-397.
- [2] Lee PP, Lee TL, Ho MH, et al. Recurrent major infections in juvenile-onset systemic lupus erythematosus - a close link with long-term disease damage[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(8): 1290-1296.
- [3] Ge HF, Liu XQ, Zhu YQ, et al. Invasive pulmonary fungal infections in patients with connective tissue disease: a retrospective study from northern China[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(10): e5531.
- [4] Chen DY, Xie JY, Chen HH, et al. Infection in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: spectrum, drug resistance, outcomes, and risk factors[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(9): 1650-1656.
- [5] Santamaría-Alza Y, Sánchez-Bautista J, Fajardo-Rivero JF, et al. Invasive fungal infections in Colombian patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1116-1122.
- [6] Chen HS, Tsai WP, Leu HS, et al. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a

- literature review[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(3): 539–544.
- [7] Vinicki JP, Catalan Pellet S, Pappalardo C, et al. Invasive fungal infections in Argentine patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2013, 22(9): 892–898.
- [8] Fei YY, Shi XC, Gan FY, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(1): 57–63.
- [9] Kim HJ, Park YJ, Kim WU, et al. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus: experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea[J]. *Lupus*, 2009, 18(7): 661–666.
- [10] Weng CT, Lee NY, Liu MF, et al. A retrospective study of catastrophic invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus from southern Taiwan[J]. *Lupus*, 2010, 19(10): 1204–1209.
- [11] Martínez-Martínez MU, Herrera-Van Oostdam D, Román-Acosta S, et al. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(9): 1814–1818.
- [12] Fan YC, Li WG, Zheng MH, et al. Invasive fungal infection in patients with systemic lupus erythematosus: experience from a single institute of northern China[J]. *Gene*, 2012, 506(1): 184–187.
- [13] Chen GL, Chen Y, Zhu CQ, et al. Invasive fungal infection in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(7): 1087–1091.
- [14] Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(1 Suppl 48): S67–S73.
- [15] Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in systemic lupus erythematosus[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013, 27(3): 377–389.
- [16] Wang LR, Barber CE, Johnson AS, et al. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44(3): 325–330.
- [17] Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, et al. A multicenter study of invasive fungal infections in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(12): 2296–2303.
- [18] Lao M, Wang X, Ding M, et al. Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from southern China: a retrospective study[J]. *Lupus*, 2019, 28(1): 77–85.
- [19] Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(9): 1284–1292.
- [20] Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis[J]. *J Microbiol*, 2005, 43: 65–84.
- [21] Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Guinea J, et al. Potential role of *Candida albicans* germ tube antibody in the diagnosis of deep-seated candidemia[J]. *Med Mycol*, 2014, 52(3): 270–275.
- [22] Fortún J, Meije Y, Buitrago MJ, et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(11): 3134–3141.
- [23] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Contribution of candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 149.
- [24] Parra-Sánchez M, Zakariya-Yousef Breval I, Castro Méndez C, et al. *Candida albicans* germ-tube antibody: evaluation of a new automatic assay for diagnosing invasive candidiasis in ICU patients[J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(7–8): 645–652.
- [25] Pemán J, Zaragoza R, Quindós G, et al. Clinical factors associated with a *Candida albicans* germ tube antibody positive test in intensive care unit patients[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 60.
- [26] Muñoz P, Vena A, Machado M, et al. T2candida MR as a predictor of outcome in patients with suspected invasive candidiasis starting empirical antifungal treatment: a prospective pilot study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(suppl\_4): iv6–iv12.
- [27] Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia[J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R222.
- [28] Ellis M, Al-Ramadi B, Bernsen R, et al. Prospective evaluation of mannan and anti-mannan antibodies for diagnosis of invasive *Candida* infections in patients with neutropenic fever[J]. *J Med Microbiol*, 2009, 58(Pt 5): 606–615.
- [29] Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(6): 892–899.
- [30] Neely LA, Audeh M, Phung NA, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(182): 182ra54.
- [31] Ku NS, Han SH, Choi JY, et al. Diagnostic value of the serum galactomannan assay for invasive aspergillosis: it is less useful in non-haematological patients[J]. *Scand J Infect Dis*, 2012, 44(8): 600–604.
- [32] Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(1): 129–133.
- [33] Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate Meta-

- analysis and systematic review[J]. *Chest*, 2010, 138(4): 817 - 824.
- [34] Zou MX, Tang LH, Zhao SS, et al. Systematic review and Meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43347.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Carroll CS, Amankwa LN, Pinto LJ, et al. Detection of a serum siderophore by LC-MS/MS as a potential biomarker of invasive aspergillosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151260.
- [38] Hoenigl M, Orasch T, Faserl K, et al. Triacetylfusarinine C; a urine biomarker for diagnosis of invasive aspergillosis[J]. *J Infect*, 2019, 78(2): 150 - 157.
- [39] Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(6): 846 - 854.
- [40] Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, et al. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen[J]. *J Clin Microbiol*, 1994, 32(7): 1680 - 1684.
- [41] Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(3): 490 - 526.
- [42] Pini P, Bettua C, Orsi CF, et al. Evaluation of serum (1 → 3)- $\beta$ -D-glucan clinical performance; kinetic assessment, comparison with galactomannan and evaluation of confounding factors[J]. *Infection*, 2016, 44(2): 223 - 233.
- [43] Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al.  $\beta$ -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies; a systematic review and Meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3)[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(5): 633 - 643.
- [44] Ferreira S, Vasconcelos J, Marinho A, et al. CD4 lymphocytopenia in systemic lupus erythematosus[J]. *Acta Reumatol Port*, 2009, 34(2A): 200 - 206.
- [45] 秦岭, 邱志锋, 谢静, 等. 系统性红斑狼疮合并机会性感染的疾病谱及其外周血淋巴细胞亚群特点分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(1): 32 - 36.
- [46] Zhang SZ, Wang SB, Wan Z, et al. Quantitative real-time PCR and Platelia galactomannan assay for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis; bronchoalveolar lavage fluid performs better than serum in non-neutropenic patients[J]. *Mycopathologia*, 2016, 181(9 - 10): 625 - 629.
- [47] 李辉桃, 林冰纯, 黄智峰, 等. 应用微滴式数字 PCR 技术快速诊断新生儿侵袭性真菌病[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(1): 45 - 51.
- [48] Abril MK, Barnett AS, Wegermann K, et al. Diagnosis of *Capnocytophaga canimorsus* sepsis by whole-genome next-generation sequencing[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2016, 3(3): ofw144.
- [49] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2408 - 2417.
- [50] Salzberg SL, Breitwieser FP, Kumar A, et al. Next-generation sequencing in neuropathologic diagnosis of infections of the nervous system [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(4): e251.
- [51] Hong DK, Blauwkamp TA, Kertesz M, et al. Liquid biopsy for infectious diseases; sequencing of cell-free plasma to detect pathogen DNA in patients with invasive fungal disease[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 92(3): 210 - 213.
- [52] 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.
- [53] Imbert S, Gauthier L, Joly I, et al. Aspergillus PCR in serum for the diagnosis, follow-up and prognosis of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(6): e1 - e8.
- [54] Labugger I, Heyckendorf J, Dees S, et al. Detection of transrenal DNA for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and treatment monitoring[J]. *Infection*, 2017, 45(3): 269 - 276.
- [55] 邓红香, 游运辉, 刘萍, 等. 系统性红斑狼疮继发深部真菌感染的临床研究[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2013, 38(2): 182 - 185.

(本文编辑:陈玉华)

**本文引用格式:** 闻钦文, 邬秀娣. 系统性红斑狼疮患者深部真菌感染的相关危险因素及生物学指标的研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(8): 769 - 774. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20216951.

**Cite this article as:** WEN Qin-wen, WU Xiu-di. Advances in risk factors and biomarkers of invasive fungal infection in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Chin J Infect Control*, 2021, 20(8): 769 - 774. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20216951.