

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20262635

· 论 著 ·

重症监护病房患者 COVID-19 相关肺曲霉病感染危险因素的 Meta 分析

韩榕徽¹, 刘晓琳¹, 睦玉霞²

(1. 洛阳市第三人民医院 洛阳职业技术学院第一附属医院药学部, 河南 洛阳 471000; 2. 福州大学附属省立医院 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院药学部, 福建 福州 350001)

[摘要] **目的** 系统评价重症监护病房(ICU)患者新型冠状病毒感染(COVID-19)相关肺曲霉病(CAPA)感染危险因素。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据、维普数据库(VIP)中关于 ICU 患者 CAPA 感染危险因素的研究,检索时限均为建库至 2025 年 3 月 31 日。由 2 名研究者独立筛选文献与提取资料,采用纽卡斯尔-渥太华(NOS)量表进行质量评价,使用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 38 篇观察性研究,包括 11 312 例患者。Meta 分析结果显示,男性、年龄、吸烟、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分)、简化急性生理学评分 II (SAPS II 评分)、肝硬化、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、心血管疾病、EORTC/MSGERC 宿主因素、实体器官移植、血液系统恶性肿瘤、长期使用糖皮质激素、免疫缺陷、Charlson 合并症指数、使用血管活性药物和/或正性肌力药物、接受机械通气、侵入性机械通气、机械通气时间、肾脏替代治疗、白细胞介素-6(IL-6)抑制剂治疗等因素均为 ICU 患者 CAPA 感染危险因素。身体质量指数(BMI)高和肥胖均为 ICU 患者 CAPA 感染的保护性因素(均 $P < 0.05$)。**结论** ICU 患者 CAPA 感染危险因素较多,及时识别相关危险因素有助于尽早实施规范的抗真菌治疗,从而改善患者预后。

[关键词] COVID-19 相关肺曲霉病;重症监护病房;危险因素;Meta 分析

[中图分类号] R181.3⁺2

Risk factors for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care unit patients: a Meta-analysis

HAN Ronghui¹, LIU Xiaolin¹, SUI Yuxia² (1. Department of Pharmacy, Luoyang Third People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Luoyang Polytechnic, Luoyang 471000, China; 2. Department of Pharmacy, Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital, School of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the risk factors for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients in intensive care unit (ICU). **Methods** Studies on risk factors for CAPA in ICU patients were retrieved from PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, and VIP database. The retrieval period was from the establishment dates of all databases to March 31, 2025. Two researchers independently screened literatures and extracted data, evaluated data quality with the Newcastle Ottawa (NOS) scale and conducted Meta-analysis using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 38 observational studies were included in the analysis, including 11 312 patients. Meta-analysis results showed that male, age, smoking, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, simplified acute physiology score II (SAPS II), liver cirrhosis, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiovascular disease, EORTC/MSGERC host factors, solid organ transplantation, hematological

[收稿日期] 2025-06-17

[基金项目] 福建省自然科学基金项目(2022J011013)

[作者简介] 韩榕徽(1990-),男(汉族),河南省洛阳市人,主管药师,主要从事临床药学研究。

[通信作者] 睦玉霞 E-mail: 1099262124@qq.com

malignancies, long-term use of glucocorticoids, immunodeficiency, Charlson comorbidity index, using vasoactive drugs and/or positive inotropic drugs, mechanical ventilation, invasive mechanical ventilation, mechanical ventilation duration, renal replacement therapy, interleukin-6 inhibitor therapy were all risk factors for CAPA in ICU patients. High body mass index (BMI) and obesity were protective factors for CAPA in ICU patients (both $P < 0.05$). **Conclusion** There are multiple risk factors for CAPA in ICU patients. Timely identification of relevant risk factors can help to implement standardized antifungal treatment as early as possible, so as to improve patient prognosis.

[Key words] COVID-19-associated pulmonary aspergillosis; intensive care unit; risk factor; Meta-analysis

侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是一种机会性真菌感染,传统上认为其与严重免疫抑制状态密切相关,如血液系统恶性肿瘤、中性粒细胞减少等^[1]。然而,近年来临床研究发现 IPA 在重症监护病房(ICU)也较为常见。尤其值得注意的是,重症病毒性肺炎可诱发局部或系统性免疫失调,从而增加曲霉感染风险,其中流感病毒相关肺曲霉病(influenza-associated pulmonary aspergillosis, IAPA)的流行病学特征及危险因素已较为明确^[2-3]。研究表明,重度新型冠状病毒感染(COVID-19)是 COVID-19 相关肺曲霉病(COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, CAPA)的重要危险因素,CAPA 发病率为 3.8%~34.0%^[4],病死率超过 50%^[5]。由于 CAPA 的临床表现缺乏特异性,及时准确诊断面临困难,即便给予足够的抗真菌治疗病死率难以有效降低^[6]。研究显示,在疑似 CAPA 患者中,曲霉定植率可达 26.58%~53.3%^[5, 7],不恰当的抗真菌治疗可能增加药物不良反应及耐药风险^[8]。因此,精准识别 CAPA 高危人群已成为优化临床决策的关键。尽管近年多项研究探讨了 ICU 患者 CAPA 感染的危险因素,但研究结论不尽相同甚至矛盾^[9-11]。现有 Meta 分析未严格限定于 ICU 重症患者群体^[12],且近期又有新的研究发表。基于此,本研究拟通过 Meta 分析的方法探讨 ICU 患者 CAPA 感染的危险因素,为临床识别 CAPA 高危人群,尽早规范实施抗真菌治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 本研究通过计算机系统检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据、维普数据库(VIP)中英文数据库。检索策略采用主题词与自由词结合,检索时间从建库—2025年3月31日。检

索式构建基于 PICOS 原则:①人群(P)。明确限定为 ICU 收治的 COVID-19 患者。②暴露因素(I)。CAPA 及其危险因素。③结局(O)。CAPA 发病率及预后指标。英文检索词包括:“coronavirus disease 2019”“COVID-19-associated pulmonary aspergillosis”“intensive care unit”“risk factors”等;中文检索词对应为“新型冠状病毒肺炎”“COVID-19 相关肺曲霉菌病”等。英文检索式为:(“coronavirus disease 2019” OR “COVID-19”) AND (“invasive pulmonary aspergillosis” OR “IPA” OR “pulmonary aspergillosis” OR “aspergillosis” OR “COVID-19-associated pulmonary aspergillosis” OR “CAPA”) AND (“intensive care unit” OR “ICU”) AND (“risk factors” OR “prognostic factors”)。中文检索式为:(“新型冠状病毒肺炎” OR “COVID-19”)AND(“侵袭性肺曲霉菌病” OR “COVID-19 相关肺曲霉菌病”)AND(“重症监护病房” OR “监护室” OR “重症监护室”)AND(“影响因素” OR “危险因素”)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①研究人群。入住 ICU 的 CAPA 患者。②研究类型。随机对照试验(RCT)、队列研究或病例对照研究。③CAPA 诊断标准具体明确。④观察指标。主要结局,描述 ICU 的 CAPA 患者与非 CAPA(non-CAPA)患者的临床特征、危险因素的数据;次要结局,描述 ICU 的 CAPA 患者与 non-CAPA 患者病死率的数据。排除标准:①非中英文发表文献;②重复发表或数据重叠的研究;③综述、述评等非原始研究;④非 ICU 住院患者;⑤病例报告;⑥流行病学调查或耐药性监测报告;⑦无法获取全文或关键数据缺失的文献;⑧其他不符合上述纳入标准的研究。

1.3 文献筛选与数据提取 文献筛选由两名研究者独立完成。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对观察性研究(队列研究、病例对照研究)进行文献质量评估。NOS 量表

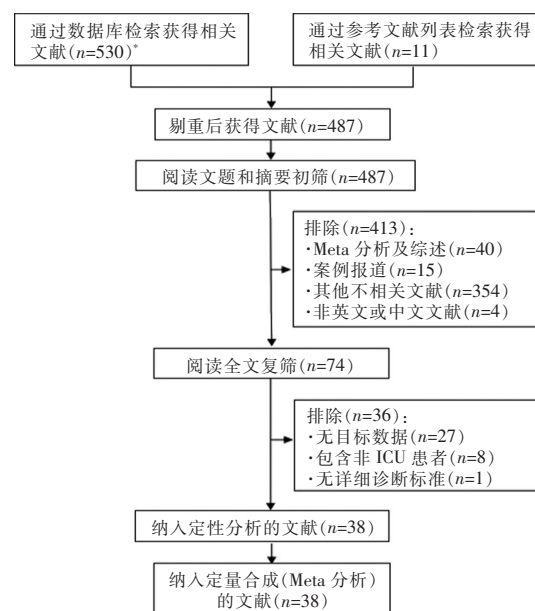
涵盖三个维度(研究人群选择、组间可比性、结局测量),总分 9 分,评分标准为:7~9 分(高质量)、4~6 分(中质量)、≤3 分(低质量)。研究者间分歧通过协商或第三方仲裁解决。对纳入文献提取以下内容:第一作者、发表年份、国家/地区、诊断标准、危险因素。

1.4 统计分析 应用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析,对于二分类结局变量,使用比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(CI)作为效应量指标;对于连续性结局变量,使用均值差(mean difference, MD)及其 95% CI 作为效应量指标, Z 检验进行统计分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。当连续性变量以中位数和四分位间距表示时采用转化公式近似计算平均值和标准差^[13]。异质性检验采用 Q 检验结合 I^2 统计量:若 $P > 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$ 则认为组间异质性可接受,选用固定效应模型进行分析;若 $P \leq 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 则认为组间存在显著异质性,采用随机效应模型进行分析并探讨异质性来源。敏感性分析通过逐一剔除单项研究验证结果稳定性,使用 R 4.5.0 绘制敏感性分析图,发表偏倚采用漏斗图评估。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 基于检索策略,本研究共获取文献 541 篇,其中通过数据库检索获得 530 篇,通过参考文献检索获得 11 篇。通过 Endnote 软件结合人工去重后,剔除重复文献 54 篇,随后依据纳入与排除标准进行分层筛选:阅读文题和摘要初筛排除文献 413 篇,其中非中英文文献 4 篇;进一步阅读全文排除 36 篇不符合要求的文献,最终纳入 38 篇符合标准的文献,包括 11 312 例患者。文献筛选流程及结果如图 1 所示。

2.2 纳入研究的基本特征 共纳入 38 篇观察性研究,均为英文文献,其中病例对照研究 6 篇,队列研究 32 篇。具体文献数据提取信息见表 1。



注: * 所检索的数据库及检出文献数分别为 PubMed 242 篇、Embase 56 篇、Web of Science 47 篇、Cochrane Library 1 篇、CNKI 2 篇、Wanfang Data 1 篇、VIP 181 篇。

图 1 ICU 患者 CAPA 感染危险因素 Meta 分析的文献筛选流程及结果

Figure 1 Literature screening process and results of Meta-analysis on risk factors for CAPA in ICU patients

2.3 Meta 分析结果 共纳入 38 篇研究,提取 43 项影响因素进行 Meta 分析,结果显示男性、年龄、吸烟、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分)、简化急性生理学评分 II (SAPS II 评分)、肝硬化、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、心血管疾病、EORTC/MSGERC 宿主因素、实体器官移植、血液系统恶性肿瘤、长期使用糖皮质激素、免疫缺陷、Charlson 合并症指数、使用血管活性药物和/或正性肌力药物、接受机械通气、侵入性机械通气、机械通气时间、肾脏替代治疗、白细胞介素-6 (IL-6) 抑制剂治疗等 21 项因素增加 ICU 患者 CAPA 感染风险。身体质量指数(BMI)高和肥胖为 ICU 患者 CAPA 感染的保护性因素。ICU 患者 CAPA 病死率高于非 CAPA 患者。具体危险因素分析结果及患者结局见表 2。男性、肥胖、糖尿病、COPD 的森林图见图 2~5。

表 1 ICU 患者 CAPA 感染危险因素 Meta 分析的纳入研究基本信息

Table 1 Basic information of included studies of Meta-analysis on risk factors for CAPA in ICU patients

纳入研究	发表年份 (年)	研究类型	国家	CAPA 例数	non-CAPA 例数	CAPA 占比 (%)	CAPA 诊断标准	危险因素	NOS 评分 (分)
Chauvet 等 ^[14]	2020	队列研究	法国	6	40	13.04	EORTC/MSGERC/AspICU/Modified AspICU	1,4,9,12,18,27	8
Gangneux 等 ^[7]	2020	队列研究	法国	7	30	18.92	AspICU	1,2,3,6,8,12,13,16,19,25,32,38	9
Van Biesen 等 ^[15]	2020	队列研究	荷兰	9	33	21.43	Modified AspICU	1,2,12,16,18,29,30	8
Bartoletti 等 ^[16]	2021	队列研究	意大利	30	73	29.13	IAPA 共识标准	1,2,3,4,12,13,15,16,18,19,20,24,29,34,40	9
Dellière 等 ^[17]	2020	队列研究	法国	21	87	19.44	EORTC/MSGERC/IAPA 共识标准	1,2,4,8,9,12,17,18,19,20,29,30,34,35,39,40	8
Ergün 等 ^[5]	2021	病例对照研究	荷兰/比利时/法国/英国	39	133	22.67	ECMM/ISHAM	1,2,12,13,19,23,24,25,26,28,32,41	7
Janssen 等 ^[18]	2021	队列研究	荷兰/比利时/法国	42	237	15.05	ECMM/ISHAM	1,2,10,12,17,18,19,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,36,40,41	7
Lahmer 等 ^[19]	2021	队列研究	德国	11	21	34.38	The modified AspICU	1,2,7,8,12,13,16,17,18,19,20,34,35,38,40	7
Vélez Pintado 等 ^[11]	2021	队列研究	墨西哥	16	67	19.28	ECMM/ISHAM	1,2,4,12,16,18,41,42	8
Xu 等 ^[20]	2021	队列研究	中国	78	257	23.28	ECMM/ISHAM	1,2,10,11,12,13,15,16,18,19,20,23,28,30,31,34,35,36,37,40	9
Bentvelsen 等 ^[21]	2022	队列研究	荷兰	58	65	47.15	ECMM/ISHAM	1,2,3,4,6,8,12,18,29,30,40	7
Calderón-Parra 等 ^[22]	2022	病例对照研究	西班牙	28	56	33.33	ECMM/ISHAM	1,2,6,7,10,12,14,16,17,18,19,21,24,25,28,29,31,32,34,40,42,43	6
de Almeida 等 ^[23]	2022	队列研究	巴西	14	42	25.00	ECMM/ISHAM	1,2,3,8,12,14,16,18,19,39,40,42	8
Gangneux 等 ^[24]	2022	队列研究	法国	76	433	14.93	ECMM/ISHAM	1,2,3,8,9,12,16,17,18,24,25,30,38	7
Hashim 等 ^[25]	2022	队列研究	印度	74	1 087	6.37	ECMM/ISHAM	1,11,12,13,16,19,20,24,30,36,37,41,42,43	8
Huang 等 ^[26]	2022	队列研究	中国台湾	11	61	15.28	ECMM/ISHAM	1,2,3,7,8,10,12,13,34,35,39,40,42,43	8
Iqbal 等 ^[27]	2022	队列研究	巴基斯坦	118	560	17.40	ECMM/ISHAM	1,6,10,12,16,34,36,42,43	8
Kim 等 ^[28]	2022	队列研究	韩国	17	170	9.09	ECMM/ISHAM	1,2,3,11,12,13,16,19,34,35,41,43	8
Marta 等 ^[29]	2022	队列研究	西班牙	35	265	11.67	ECMM/ISHAM	1,2,3,4,12,16,19,36,37,39,41,42	8
Prattes 等 ^[30]	2022	队列研究	奥地利/比利时/法国/德国/意大利/巴基斯坦/西班牙/英国/美国	109	483	18.41	ECMM/ISHAM	1,2,4,6,12,19,24,36,37,39,41,42	7
Rouzé 等 ^[31]	2022	队列研究	法国	14	543	2.51	AspICU 标准	1,5,6,10,12,13,18,19,21,24,25,27,30,32,39,41	8
Bergmann 等 ^[32]	2023	队列研究	奥地利	35	146	19.34	AspICU 标准	1,2,3,4,12,13,16,17,18,19,20,21,27	7
Permpalung 等 ^[33]	2023	队列研究	美国	98	734	11.78	综合临床标准	1,3,4,5,6,11,12,14,16,19,21,22,24,25,28,30,32,34,35,39,40,41,42,43	8
van Grootveld 等 ^[10]	2023	队列研究	荷兰/比利时	295	498	37.20	ECMM/ISHAM	1,6,10,12,13,17,18,19,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,34,36,37,39,40,41,42,43	7

续表 1 (Table 1, Continued)

纳入研究	发表年份 (年)	研究类型	国家	CAPA 例数	non-CAPA 例数	CAPA 占比 (%)	CAPA 诊断标准	危险因素	NOS 评分 (分)
Feys 等 ^[9]	2024	队列研究	比利时	112	223	33.43	ECMM/ISHAM	1,2,10,12,18,23,24,25,26,27,29, 31,33,35,38,39,40,41,42	7
Er 等 ^[34]	2022	队列研究	土耳其	43	170	20.19	ECMM/ISHAM	1,2,3,7,11,12,14,16,17,18,19,20, 21,23,24,25,28,32,34,36,37,40, 42,43	8
Wang 等 ^[35]	2020	病例对照研究	中国	8	96	7.69	EORTC/MSGERC	1,2,6,12,13,16,18,19,35,39,40, 41,43	5
Zhou 等 ^[36]	2023	队列研究	中国	36	87	29.27	ECMM/ISHAM	1,2,3,5,6,7,12,13,16,19,21,24, 25,27,32,39,40,41,43	8
Trápaga 等 ^[37]	2024	队列研究	巴西	4	27	12.90	ECMM/ISHAM	1,2,4,12,13,16,18,24	8
Tchakerian 等 ^[38]	2024	队列研究	法国	22	415	5.03	综合诊断标准	40	8
Su 等 ^[39]	2024	病例对照研究	中国	30	37	44.78	ECMM/ISHAM	2,3,12,18,25,43	6
Leistner 等 ^[40]	2022	病例对照研究	德国	47	168	21.86	ECMM/ISHAM	1,2,3,9,12,19,30,33,41	5
Hurt 等 ^[6]	2023	队列研究	英国	29	237	10.90	ECMM/ISHAM	1,2,3,6,7,12,13,16,18,23,39,40,42	8
Díaz Lobo 等 ^[41]	2024	病例对照研究	阿根廷	21	54	28.00	ECMM/ISHAM	1,2,3,4,6,12,13,16,17,18,19,20, 21,24,25,27,29,30,33,39,42	7
Dubler 等 ^[42]	2022	队列研究	德国	17	214	7.36	ECMM/ISHAM	1,2,3,6,9,33,39,40	9
Desmedt 等 ^[43]	2024	队列研究	法国	18	690	2.54	ECMM/ISHAM	1,2,3,8,9,10,12,14,16,19,21,24, 27,30,33,41,42,43	8
Caciagli 等 ^[44]	2023	队列研究	意大利	96	483	16.58	ECMM/ISHAM	1,2,12,13,19,25,36,42	7
Bay 等 ^[45]	2024	队列研究	法国	29	537	5.12	ECMM/ISHAM	1,2,4,9,10,12,14,16,19,21,24,25, 30,34,35,39,40,41,42	8

注:危险因素中序号分别表示 1 男性,2 年龄,3 BMI,4 肥胖,5 酗酒,6 吸烟,7 急性生理与慢性健康评分 II(APACHE II 评分),8 序贯器官功能衰竭评分(SOFA 评分),9 简化急性生理学评分 II(SAPS II 评分),10 肝硬化,11 慢性肝病,12 糖尿病,13 慢性肾病,14 肾衰竭,15 脑血管疾病,16 高血压,17 哮喘,18 慢性阻塞性肺疾病(COPD),19 心血管疾病,20 冠心病,21 充血性心力衰竭,22 甲状腺疾病,23 EORTC/MSGERC 宿主因素,24 实体器官移植,25 血液系统恶性肿瘤,26 干细胞移植,27 使用免疫抑制剂,28 自身免疫性疾病,29 长期使用糖皮质激素,30 免疫缺陷,31 中性粒细胞减少,32 实体器官肿瘤,33 Charlson 合并症指数,34 血管活性药物和/或正性肌力药物,35 接受机械通气,36 侵入性机械通气,37 非侵入性机械通气,38 机械通气时间,39 接受体外膜肺氧合(ECMO),40 肾脏替代治疗,41 用于 COVID-19 的糖皮质激素治疗,42 白细胞介素(IL)-6 抑制剂治疗,43 抗 COVID-19 治疗。EORTC/MSGERC^[1]为欧洲癌症和真菌病研究与治疗组织教育和研究联盟,AspICU^[46]/Modified AspICU^[47]为 ICU 重症患者侵袭性肺曲霉病诊断标准,ECMM/ISHAM^[48]为欧洲医学真菌学联合会和国际人类与动物真菌学学会;IAPA^[49]为流感病毒相关肺曲霉病。

2.3.1 亚组分析与敏感性分析 年龄、BMI、SAPS II 评分、EORTC/MSGERC 宿主因素、长期使用糖皮质激素、血管活性药物和/或正性肌力药物、接受机械通气、侵入性机械通气、IL-6 抑制剂治疗等 9 项影响因素纳入的研究存在异质性,分别按照诊断标准和研究地区进行亚组分析。结果显示,采用 ECMM/ISHAM 诊断方法除 BMI 外其余 8 项影响因素仍然显著增加 ICU 患者 CAPA 感染风险。其中无论采用何种诊断标准,长期使用糖皮质激素和

血管活性药物和/或正性肌力药物依然是 ICU 患者 CAPA 感染的危险因素。排除研究地区差异,侵入性机械通气依然增加 ICU 患者 CAPA 感染风险。接受机械通气按诊断标准亚组分析森林图见图 6,具体亚组分析结果见表 3。敏感性分析显示逐一剔除单项研究后,除 BMI、SAPS II 评分、EORTC/MSGERC 宿主因素、IL-6 抑制剂治疗外其余影响因素效应量方向未发生逆转,分析结果稳定可靠,其中,BMI 敏感性分析结果见图 7。

表 2 ICU 患者 CAPA 感染危险因素的 Meta 分析结果

Table 2 Meta-analysis results of risk factors for CAPA in ICU patients

危险因素	纳入文献 (篇)	样本量 (例)	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
			<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)		合并 <i>OR/MD</i> 值(95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
基本情况							
男性	36	10 808	0.640	0	固定效应模型	1.25(1.10,1.41)	<0.001
年龄	31	6 808	<0.001	51	随机效应模型	3.78(2.69,4.88)	<0.001
BMI	18	3 724	0.005	53	随机效应模型	-0.76(-1.43,-0.08)	0.030
肥胖	12	2 992	0.480	0	固定效应模型	0.71(0.57,0.89)	0.003
酗酒	3	1 512	0.720	0	固定效应模型	1.16(0.62,2.17)	0.630
吸烟	13	4 437	0.290	15	固定效应模型	1.43(1.19,1.72)	<0.001
APACHE II 评分	6	790	0.590	0	固定效应模型	3.57(2.49,4.64)	<0.001
SOFA 评分	8	1 534	0.002	68	随机效应模型	0.68(-0.17,1.54)	0.120
SAPS II 评分	7	2 359	<0.001	78	随机效应模型	6.03(1.41,10.66)	0.010
合并症							
肝硬化	10	4 399	0.270	18	固定效应模型	2.93(1.60,5.36)	<0.001
慢性肝病	5	2 728	0.670	0	固定效应模型	1.41(0.90,2.21)	0.130
糖尿病	36	10 641	0.004	43	固定效应模型	1.18(1.05,1.32)	0.007
慢性肾病	17	4 800	0.110	31	固定效应模型	1.27(0.94,1.71)	0.120
肾衰竭	6	2 459	0.070	51	随机效应模型	1.42(0.74,2.74)	0.290
脑血管疾病	2	438	0.130	55	随机效应模型	2.28(0.42,12.46)	0.340
高血压	23	6 706	0.380	6	固定效应模型	1.12(0.96,1.30)	0.150
哮喘	9	2 274	0.340	11	固定效应模型	0.87(0.60,1.28)	0.490
COPD	22	4 415	0.190	20	固定效应模型	1.77(1.40,2.25)	<0.001
心血管疾病	25	8 383	0.060	33	固定效应模型	1.17(1.02,1.36)	0.030
冠心病	8	2 208	0.280	18	固定效应模型	1.09(0.75,1.59)	0.660
充血性心衰	9	3 330	0.430	0	固定效应模型	1.24(0.90,1.71)	0.180
甲状腺疾病	2	1 625	0.530	0	固定效应模型	0.95(0.63,1.43)	0.810
EORTC/MSGERC 宿主因素	7	2 319	<0.001	76	随机效应模型	2.01(1.13,3.57)	0.020
实体器官移植	17	7 124	0.060	38	固定效应模型	1.91(1.45,2.50)	<0.001
血液系统恶性肿瘤	15	5 212	0.490	0	固定效应模型	2.16(1.54,3.04)	<0.001
干细胞移植	4	1 578	0.850	0	固定效应模型	1.62(0.62,4.22)	0.320
使用免疫抑制剂	9	3 084	<0.001	74	随机效应模型	1.84(0.97,3.49)	0.060
自身免疫性疾病	7	2 708	0.610	0	固定效应模型	1.07(0.73,1.57)	0.720
长期使用糖皮质激素	9	1 862	0.010	60	随机效应模型	2.41(1.36,4.26)	0.003
免疫缺陷	14	5 586	0.310	13	固定效应模型	1.70(1.21,2.38)	0.002
中性粒细胞减少	5	1 741	0.440	0	固定效应模型	2.47(0.91,6.68)	0.070
实体器官肿瘤	8	2 288	0.910	0	固定效应模型	1.46(0.98,2.19)	0.060
Charlson 合并症指数	5	1 564	0.530	0	固定效应模型	1.00(0.71,1.29)	<0.001

续表 2 (Table 2, Continued)

危险因素	纳入文献 (篇)	样本量 (例)	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
			<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)		合并 OR/MD 值(95%CI)	<i>P</i>
治疗措施							
血管活性药物和/或正性肌力药物	12	4 003	0.001	66	随机效应模型	2.55(1.65,3.94)	<0.001
接受机械通气	9	2 571	0.008	66	随机效应模型	2.53(1.35,4.72)	0.004
侵入性机械通气	9	4 928	0.004	65	随机效应模型	3.35(2.29,4.91)	<0.001
非侵入性机械通气	6	3 386	<0.001	90	随机效应模型	0.92(0.36,2.31)	0.850
机械通气时间	4	912	0.690	0	固定效应模型	6.11(3.71,8.52)	<0.001
接受 ECMO	15	5 009	0.090	34	固定效应模型	1.00(0.76,1.31)	1.000
肾脏替代治疗	19	5 091	0.140	26	固定效应模型	2.39(2.02,2.83)	<0.001
用于 COVID-19 的糖皮质激素	16	6 973	<0.001	72	随机效应模型	1.41(0.93,2.14)	0.100
IL-6 抑制剂治疗	17	7 382	<0.001	89	随机效应模型	2.01(1.08,3.75)	0.030
抗病毒治疗	12	5 022	<0.001	78	随机效应模型	1.10(0.67,1.81)	0.700
结局							
出院时病死率	7	2 080	<0.001	77	随机效应模型	3.84(2.01,7.34)	<0.001
入住 ICU 后 30 天内病死率	3	988	0.100	57	随机效应模型	1.90(0.95,3.81)	0.070
入住 ICU 后 90 天内病死率	4	1 694	0.100	52	随机效应模型	2.15(1.46,3.15)	<0.001
ICU 病死率	12	2 940	0.130	33	固定效应模型	2.13(1.76,2.56)	<0.001

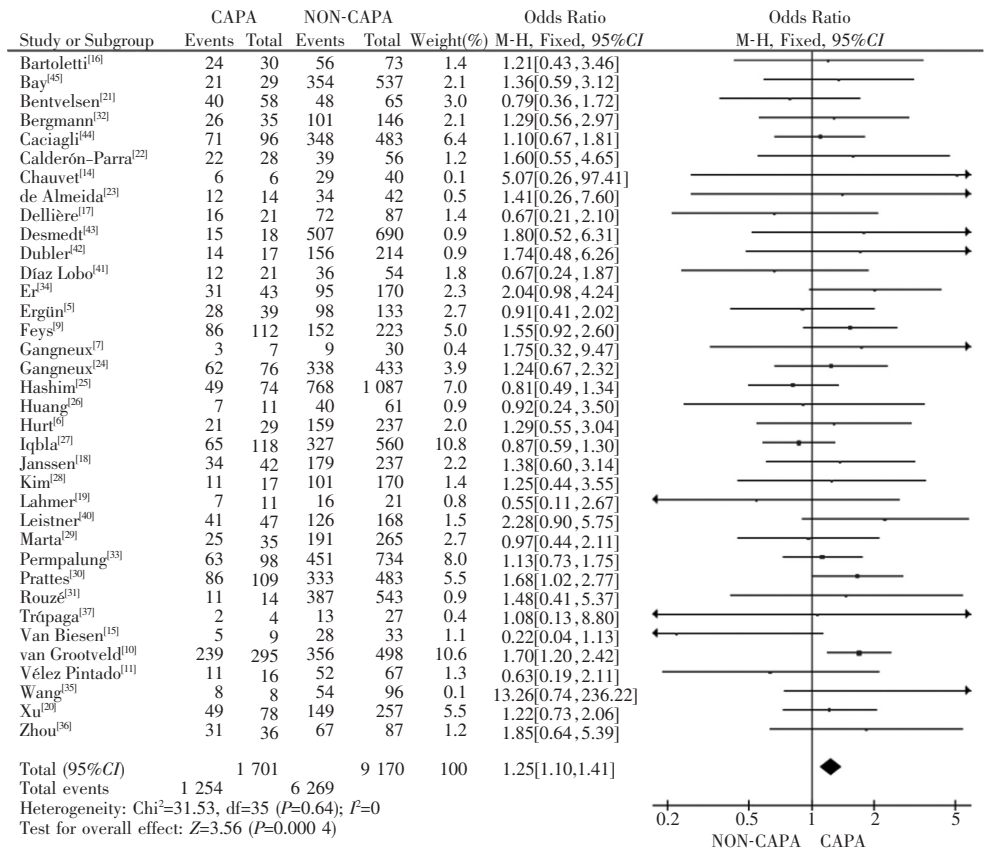
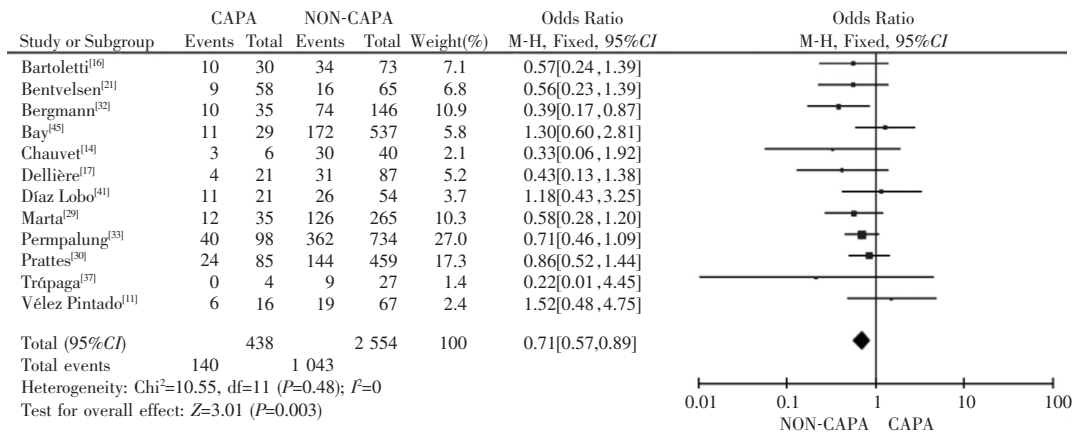


图 2 男性影响因素 Meta 分析森林图

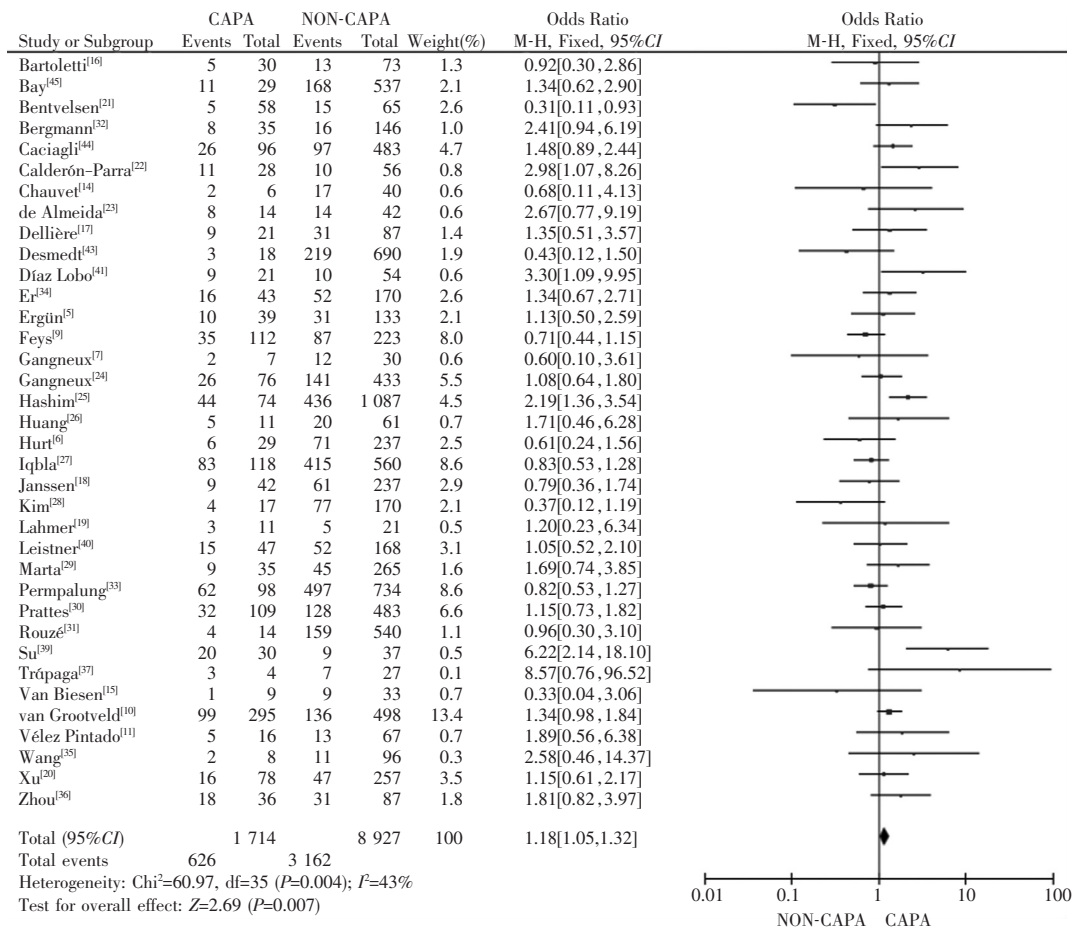
Figure 2 Forest plot of Meta-analysis on males as an influence factor



注:参考文献[30]纳入数值与表 1 不一致,可能与原始研究数据随访缺失有关。

图 3 肥胖影响因素 Meta 分析森林图

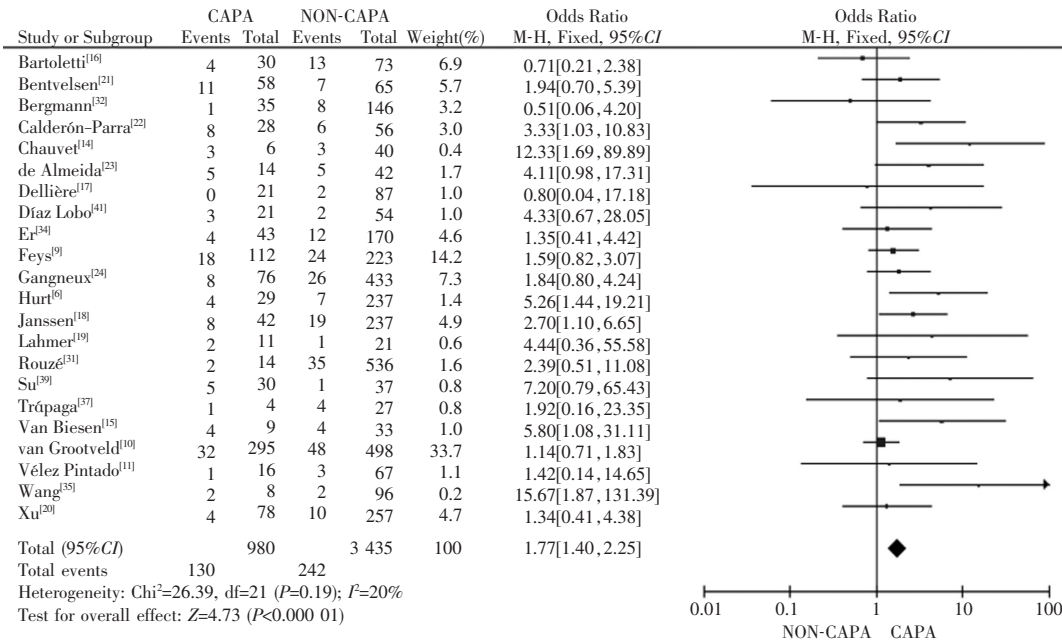
Figure 3 Forest plot of Meta-analysis on obesity as an influence factor



注:参考文献[31]纳入数值与表 1 不一致,可能与原始研究数据随访缺失有关。

图 4 糖尿病影响因素 Meta 分析森林图

Figure 4 Forest plot of Meta-analysis on diabetes as an influence factor



注:参考文献[31]纳入数值与表 1 不一致,可能与原始研究数据随访缺失有关。

图 5 COPD 影响因素 Meta 分析森林图

Figure 5 Forest plot of Meta-analysis on COPD as an influence factor

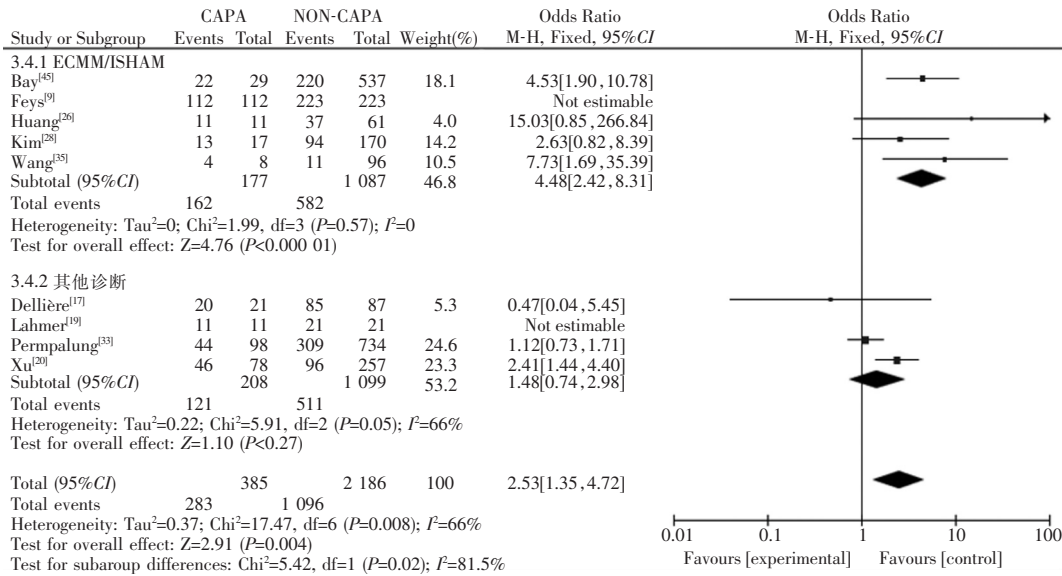


图 6 接受机械通气按诊断标准亚组分析

Figure 6 Subgroup analysis of mechanical ventilation based on diagnostic criteria

2.3.2 发表偏倚评价 男性、BMI、APACHE II 评分、糖尿病、COPD、心血管疾病、EORTC/MSGERC 宿主因素、实体器官移植、血液系统恶性肿瘤、Charlson 合并症指数、接受机械通气、侵入性机械通气、机械通气时间、肾脏替代治疗的漏斗图几乎左

右对称无显著发表偏倚。年龄、肥胖、吸烟、SAPS 评分、肝硬化、长期使用糖皮质激素、免疫缺陷、血管活性药物和/或正性肌力药物、IL-6 抑制剂治疗的漏斗图散点分布明显不对称存在发表偏倚。

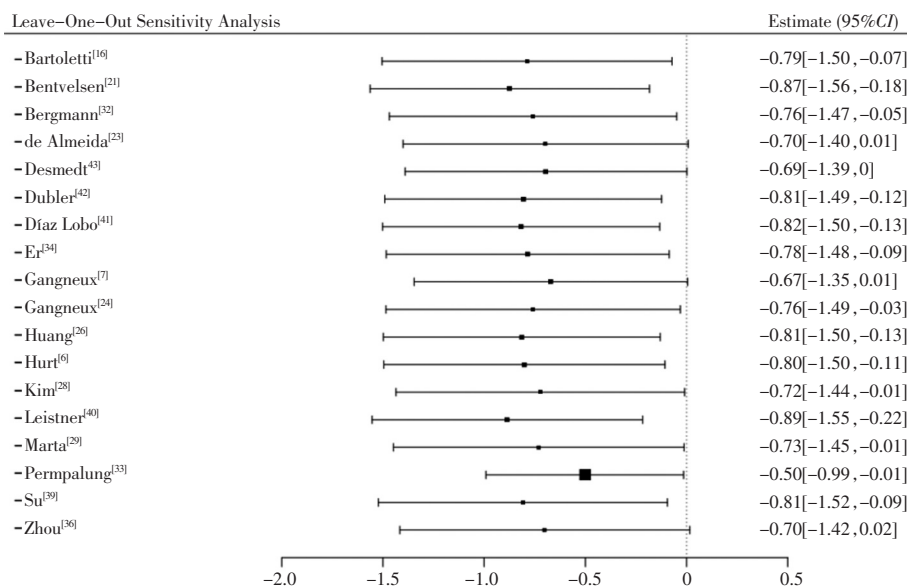


图 7 BMI 敏感性分析结果

Figure 7 Sensitivity analysis results of BMI

表 3 ICU 患者 CAPA 感染危险因素亚组分析结果[合并 OR/MD 值(95%CI)]

Table 3 Subgroup analysis results on risk factors for CAPA in ICU patients (combined OR/MD values [95%CI])

危险因素	ECMM/ISHAM	其他诊断	亚洲	其他地区
年龄	3.81(2.68, 4.95)	4.11(-0.01, 8.24)	1.94(-1.41, 5.29)	4.10(2.96, 5.24)
BMI	-0.43(-0.96, 0.10)	-2.01(-4.05, 0.02)	-0.75(-1.64, 0.15)	-0.78(-1.63, 0.08)
SAPS II 评分	5.79(1.82, 9.76)	10.93(-16.11, 37.97)	/	/
EORTC/MSGERC 宿主因素	2.02(1.03, 3.94)	/	/	2.02(1.03, 3.94)
长期使用糖皮质激素	2.18(1.12, 4.25)	3.58(1.15, 11.14)	/	/
血管活性药物和/或正性肌力药物	2.35(1.51, 3.64)	3.03(1.01, 9.08)	4.05(3.01, 5.45)	1.67(0.91, 3.08)
接受机械通气	4.48(2.42, 8.31)	1.48(0.74, 2.98)	2.99(1.74, 5.13)	1.67(0.52, 5.44)
侵入性机械通气	3.55(2.29, 5.51)	/	2.79(1.69, 4.61)	3.92(2.14, 7.18)
IL-6 抑制剂治疗	2.06(1.04, 4.07)	/	3.51(0.24, 52.17)	1.68(1.02, 2.76)

注:/表示无内容。

3 讨论

近年来,CAPA 在重症患者中越来越常见,且在无传统免疫抑制危险因素的重度病毒性肺炎患者中已有多项报道。CAPA 是 COIVD-19 重症感染患者面临的一种危及生命的严重并发症。由于目前诊断标准诊断效能有限及真菌定植的存在^[8],及时准确识别相关危险因素对于疾病诊断和抗真菌药物合理应用至关重要。本研究采用 Meta 分析的方法,从基本情况、合并症、治疗措施等维度对 ICU 患者 CAPA 感染危险因素进行分析。

Meta 分析显示,男性是 ICU 患者 CAPA 感染

的危险因素,这与 IAPA 危险因素分析结果一致^[2]。反映疾病严重程度的 APACHE II 评分、SAPS II 评分也是 ICU 患者 CAPA 感染的危险因素,与先前研究^[12]中 CAPA 主要发生于重症 COIVD-19 患者一致。因此,分析 ICU 患者 CAPA 感染危险因素具有临床实践意义。重症病毒感染可能通过损伤呼吸道上皮细胞并削弱宿主清除曲霉所需的免疫反应,从而增加继发 IPA 感染的风险^[4]。吸烟作为 CAPA 感染的危险因素提示其可能与肺部基础疾病相关。

本文发现高 BMI[MD = -0.76, 95%CI(-1.43, -0.08), P = 0.030]和肥胖[OR = 0.71, 95%CI(0.57, 0.89), P = 0.003]是 CAPA 感染的保护性

因素,这一发现与部分将肥胖视为侵袭性真菌感染风险因素的观点不同。早期研究发现肥胖为 CAPA 患者的常见共病之一^[4]。然而,本研究结果与上述传统认知并不完全一致,提示肥胖在 CAPA 中的角色可能更为复杂。Vanderbeke 等^[50]尸检研究数据发现,在未怀疑病毒相关肺曲霉病(VAPA)的 COVID-19 患者中,肥胖比例高于疑似 VAPA 患者(35% VS 14%),虽未对肥胖与 VAPA 之间的关系进行统计学分析,但仍提示肥胖未必增加 VAPA 风险。更重要的是,基于 ICU 重症患者的前瞻性预测模型^[39]显示,高 BMI($\geq 28 \text{ kg/m}^2$)是 COVID-19 继发侵袭性真菌感染(IFI)的独立保护因素(aOR = 0.85, 95%CI: 0.75~0.94)。Leistner 等^[40]研究也发现,CAPA 与非 CAPA 患者间的 BMI 水平差异无统计学意义(中位数:30 kg/m^2 VS 29 kg/m^2 , $P = 0.499$),未支持肥胖作为风险因素的假说。证据表明,营养不良被确定为 CAPA 的危险因素^[14]。此外,现有研究^[23, 43]提示年龄较大可能是 CAPA 的唯一独立危险因素。本 Meta 分析证实年龄增长是 CAPA 的一个危险因素。这一保护性关联的潜在机制可能与充足的能量储备和良好营养状态有助于维持危重疾病状态下免疫代谢稳态有关^[39]。综上所述,本 Meta 分析提示高 BMI/肥胖可能是 CAPA 的保护因素,其确切机制尚需未来研究进一步阐明验证。

肝硬化、糖尿病、COPD、心血管疾病、实体器官移植、血液系统恶性肿瘤、长期使用糖皮质激素、免疫缺陷等合并症,均会显著增加 ICU 患者 CAPA 感染风险。虽然有少数研究发现 CAPA 患者宿主因素和临床表现无明显特异性^[11, 21],但本 Meta 分析结果显示,EORTC/MSGERC 宿主因素、实体器官移植、血液系统恶性肿瘤、长期使用糖皮质激素、免疫缺陷,仍是 CAPA 感染的高危因素。Charlson 合并症指数提示,合并症数量越多,感染 CAPA 的风险越高。不同研究对糖尿病、COPD 作为影响因素的结果存在不一致^[22, 35, 41],而本研究显示糖尿病是 CAPA 感染危险因素,与 Liu 等^[51]关于 ICU 患者肺曲霉感染危险因素的研究结果一致。

使用血管活性药物和/或正性肌力药物、接受机械通气(包括侵入性机械通气)、机械通气时间、肾脏替代治疗、IL-6 抑制剂治疗等均是 CAPA 感染的危险因素。其中,接受机械通气、侵入性机械通气、机械通气时间等危险因素提示,在重症患者中,IPA 是一种与需要呼吸支持高度相关的真菌感染,这与其

他研究^[37]结果一致。对重症患者而言,采取肾脏替代治疗提示 CAPA 患者病情更重,且与高病死率相关。研究^[4]显示 IL-6 抑制剂可能通过影响保护性 T 辅助细胞 Th17 的形成,从而导致对曲霉感染的免疫缺陷,进而增加曲霉感染风险。

本研究的局限性:首先,本 Meta 分析纳入文献 CAPA 诊断标准存在差异。但所有文献均有详细具体的诊断标准,且在基于诊断标准的亚组分析中,采用 ECMM/ISHAM 诊断方法时,除 BMI 外的其他影响因素结果稳定。其次,部分纳入研究样本量偏小。存在组间异质性的危险因素分析中 EORTC/MSGERC 宿主因素纳入研究最少,仍有 7 篇,且经诊断标准和研究地区进行亚组分析后结果稳定。最后,由于纳入研究未能提供足够多因素分析结果,本研究使用原始数据进行合并分析,其中包括所有无统计学差异的数据。

本研究通过 Meta 分析的方法确定多项 ICU 患者 CAPA 感染危险因素,为 CAPA 的防治提供了循证参考。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Shi CC, Shan QY, Xia JB, et al. Incidence, risk factors and mortality of invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza: a systematic review and Meta-analysis[J]. Mycoses, 2022, 65(2): 152-163.
- [3] Lu LY, Lee HM, Burke A, et al. Prevalence, risk factors, clinical features, and outcome of influenza-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. Chest, 2024, 165(3): 540-558.
- [4] Dimopoulos G, Almyroudi MP, Myrianthefs P, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA)[J]. J Intensive Med, 2021, 1(2): 71-80.
- [5] Ergün M, Brüggemann RJM, Alanio A, et al. Aspergillus test profiles and mortality in critically ill COVID-19 patients[J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12): e0122921.
- [6] Hurt W, Youngs J, Ball J, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients: a prospective, multicentre UK study[J]. Thorax, 2023, 79(1): 75-82.
- [7] Gangneux JP, Reizine F, Guegan H, et al. Is the COVID-19

- pandemic a good time to include aspergillus molecular detection to categorize aspergillosis in ICU patients? A monocentric experience[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(3): 105.
- [8] De Pascale G, Martin-Loeches I, Nseir S. Antifungal stewardship in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(6): 681–684.
- [9] Feys S, Lagrou K, Lauwers HM, et al. High burden of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in severely immunocompromised patients requiring mechanical ventilation[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(2): 361–370.
- [10] Van Grootveld R, van der Beek MT, Janssen NAF, 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.
- [11] 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.
- [12] Gioia F, Walti LN, Orchanian-Cheff A, et al. Risk factors for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(3): 207–216.
- [13] Wan X, Wang WQ, Liu JM, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 135.
- [14] Chauvet P, Mallat J, Arumadura C, et al. Risk factors for invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with coronavirus disease 2019-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2(11): e0244.
- [15] Van Biesen S, Kwa D, Bosman RJ, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in COVID-19 with nondirected BAL[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(8): 1171–1173.
- [16] 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–e3614.
- [17] Dellièrre 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.
- [18] Janssen NAF, Nyga R, Vanderbeke L, et al. Multinational observational cohort study of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis[J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(11): 2892–2898.
- [19] 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.
- [20] Xu JQ, Yang XB, Lv Z, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with coronavirus disease 2019: a multicenter retrospective study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 753659.
- [21] Bentvelsen RG, Arkel ALEV, Rijpsstra TA, et al. Regional impact of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) during the first wave[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(2): 96.
- [22] Calderón-Parra J, Mills-Sanchez P, Moreno-Torres V, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): risk factors and development of a predictive score for critically ill COVID-19 patients[J]. *Mycoses*, 2022, 65(5): 541–550.
- [23] De Almeida JN Jr, Doi AM, Watanabe MJL, et al. COVID-19-associated aspergillosis in a Brazilian referral centre: diagnosis, risk factors and outcomes[J]. *Mycoses*, 2022, 65(4): 449–457.
- [24] Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(2): 180–190.
- [25] 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.
- [26] Huang JR, Shen HC, Sun CY, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis is associated with increased in-hospital mortality and prolonged SARS-CoV-2 viral shedding[J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(12): 2617–2625.
- [27] Iqbal A, Rauf-ul-Hassan M, Waseem M, et al. Risk factors for development of COVID-associated pulmonary aspergillosis in ICU population. An observational study from a large tertiary care hospital[J]. *Pak J Med Health Sci*, 2022, 16(2): 321.
- [28] Kim SH, Hong JY, 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.
- [29] Marta GC, Lorena FE, Laura MV, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in a tertiary hospital[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(2): 97.
- [30] Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, 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.
- [31] Rouzé A, Lemaitre E, Martin-Loeches I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with SARS-CoV-2 or influenza pneumonia: a European multicenter comparative cohort study[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 11.
- [32] 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 (Basel)*, 2023, 9(3): 315.
- [33] Permpalung N, Chiang TPY, Avery RK, et al. Coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis: a noninvasive

- screening model for additional diagnostics[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10(4): ofad155.
- [34] Er B, Er AG, 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.
- [35] Wang J, Yang Q, Zhang PP, et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 299.
- [36] Zhou XY, Wu XJ, Chen ZY, et al. Risk factors and the value of microbiological examinations of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients in intensive care unit: the appropriate microbiological examinations are crucial for the timely diagnosis of CAPA[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1287496.
- [37] Trápaga MR, Poester VR, Basso RP, et al. Aspergillosis in critically ill patients with and without COVID-19 in a tertiary hospital in southern Brazil[J]. *Mycopathologia*, 2024, 189(3): 48.
- [38] Tchakerian S, Besnard N, Brunot V, et al. Epidemiology, clinical and biological characteristics, and prognosis of critically ill COVID-19 patients: a single-center experience through 4 successive waves[J]. *Pneumonia (Nathan)*, 2024, 16(1): 27.
- [39] Su LL, Yu T, Zhang CM, et al. A prediction model for secondary invasive fungal infection among severe SARS-CoV-2 positive patients in ICU[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1382720.
- [40] Leistner R, Schroeter L, Adam T, et al. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 30.
- [41] Diaz Lobo ED, Gomez Giglio M, Huaier Arriazu EF, et al. Risk factors associated with invasive pulmonary aspergillosis in severe COVID-19 patients: a casecontrol study[J]. *Medicina (B Aires)*, 2024, 84(6): 1049–1060.
- [42] Dubler S, Turan ÖC, Schmidt KD, et al. Effect of dexamethasone on the incidence and outcome of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in critically ill patients during first- and second pandemic wave – a single center experience[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(12): 3049.
- [43] Desmedt L, Raymond M, Le Thuaut A, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients: incidence and outcome in a French multicenter observational cohort (APICOVID)[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 17.
- [44] Caciagli V, Coloretto I, Talamonti M, et al. Association between pulmonary aspergillosis and *Cytomegalovirus* reactivation in critically ill COVID-19 patients: a prospective observational cohort study[J]. *Viruses*, 2023, 15(11): 2260.
- [45] Bay P, Audureau E, Préau S, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in critically-ill patients: a prospective multicenter study in the era of Delta and Omicron variants[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 65.
- [46] Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, 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.
- [47] Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(10): 782–792.
- [48] 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–e162.
- [49] Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1524–1535.
- [50] Vanderbeke L, Jacobs C, Feys S, et al. A pathology-based case series of influenza- and COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the proof is in the tissue[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208(3): 301–311.
- [51] Liu YH, Zhang ZP, Zhou L, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients with diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2025, 25(1): 141.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:韩镕徽,刘晓琳,睦玉霞.重症监护病房患者 COVID-19 相关肺曲霉病感染危险因素的 Meta 分析[J].中国感染控制杂志,2026,25(1):47–59. DOI:10.12138/j.issn.1671–9638.20262635.

Cite this article as: HAN Ronghui, LIU Xiaolin, SUI Yuxia. Risk factors for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care unit patients: a Meta-analysis[J]. *Chin J Infect Control*, 2026, 25(1): 47–59. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20262635.