

非肺移植宿主侵袭性气管支气管曲霉病的 临床特征和预后分析

苏珊珊¹, 周颖¹, 欧阳金生¹, 何海栋¹, 林鹏程¹, 吴庆², 李玉苹¹

(温州医科大学附属第一医院, 浙江 温州 325015, 1.呼吸与危重症医学科; 2.医学检验中心)

[摘要] 目的: 探讨非肺移植宿主侵袭性气管支气管曲霉病(ITBA)的临床特征和预后。方法: 回顾性分析自2002年3月至2015年6月间收住温州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 确诊为ITBA的19例非肺移植宿主的病例资料, 排除气道寄生型的曲霉病和变应性支气管肺曲霉病(ABPA), 记录患者的临床资料、基础疾病、实验室指标、支气管镜表现和影像学资料及预后。结果: 慢性呼吸道疾病(CRD)、糖尿病和恶性肿瘤为主要基础疾病, 未发现基础疾病6例, 占33%。CRD、糖尿病和免疫功能正常宿主ITBA初始均表现为孤立性曲霉性气管支气管炎, 随病情进展可侵袭肺实质, 发生侵袭性肺曲霉病(IPA); 支气管镜多表现为伪膜型, 病情进展后表现为溃疡型, 病死率为52.6%(10/19), 一旦气管插管呼吸机支持, 病死率达100%。恶性肿瘤以血液恶性肿瘤、肺癌为主要基础疾病, 血液恶性肿瘤的ITBA常继发于IPA, 支气管镜表现为局灶性, 以伪膜混合溃疡坏死为主, 2例患者死于曲霉相关的大出血。无基础疾病宿主发生ITBA预后明显好于有基础疾病患者。结论: 非肺移植宿主ITBA以CRD、糖尿病和恶性肿瘤为常见的基础疾病, 也见于无基础疾病宿主。初始以孤立性ITBA为主, 支气管镜表现以近段气道、伪膜型为主; 血液恶性肿瘤ITBA常继发于IPA, 病变局灶, 表现为伪膜混合溃疡型。有基础疾病宿主预后差。

[关键词] 侵袭性气管支气管曲霉病; 伪膜型气管支气管炎; 溃疡型气管支气管炎

[中图分类号] R519.8 [文献标志码] A DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2016.02.001

Clinical features and prognosis of invasive tracheobronchial aspergillosis in non-lung transplantation hosts SU Shanshan¹, ZHOU Ying¹, OUYANG Jinsheng¹, HE Haidong¹, LIN Pengcheng¹, WU Qing², LI Yuping¹.

1.Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325015; 2.Clinical Laboratory Center, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325015

Abstract: **Objective:** To explore the clinical features and prognosis of invasive tracheobronchial aspergillosis (ITBA) in non-lung transplantation hosts. **Methods:** Nineteen cases of non-lung transplantation who admitted to the department of pulmonary and critical care medicine of the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University from March 2002 to June 2015, for whom ITBA were confirmed by microbiologic culture and histopathology, were enrolled and all data were retrospectively analyzed. **Results:** Chronic respiratory diseases (CRD), diabetes mellitus and malignant tumor were the most common underlying diseases. ITBA could be diagnosed in immunocompetent host. In non-lung transplantation and non-malignant tumor hosts, at first, isolated tracheobronchitis was the most common manifestation, pseudomembranous form of ITBA was the major appearance under bronchoscopy. With the diseases progression, different features and extent of pulmonary involvement could be seen, ulcerative tracheobronchitis increased significantly, the total mortality was 52.6%, mortality increased to 100% when received mechanical ventilation. In patients with hematological malignancies, ITBA was often with IPA, under bronchoscopy, ulcerative and pseudomembranous forms of lobar bronchi were present in 2 cases, another patient of metastatic lung cancer who received radiotherapy, ITBA was also located in middle lobe and ulcerative form. Two of three patients died of massive hemoptysis. **Conclusion:** CRD, diabetes mellitus and malignant tumor are the most common underlying diseases of ITBA in non-lung transplantation hosts, it can also occur in immunocompetent host. Isolated tracheobronchitis and pseudomembranous form are the initial manifestations; In patients with hematological malignancies, ITBA is often with IPA, ulcerative and pseudomembranous

收稿日期: 2015-09-14

基金项目: 浙江省科技厅课题(2013C33172); 温州市科技计划项目(Y20120232)。

作者简介: 苏珊珊(1991-), 女, 浙江温州人, 硕士生。

通信作者: 李玉苹, 主任医师, 教授, 硕士生导师, Email: wzliyp@163.com。

forms of drainage bronchi were present. ITBA with underlying diseases have poor prognosis.

Key words: invasive tracheobronchial aspergillosis; pseudomembranous tracheobronchitis; ulcerative tracheobronchitis

曲霉菌可侵袭上下气道和肺实质。侵袭性气管支气管曲霉病(invasive tracheobronchial aspergillosis , ITBA) 占侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis , IPA) 的 14% ~ 34%^[1]。ITBA 指曲霉菌丝侵袭气道黏膜, 可表现为孤立性气管支气管病变; 或继发于 IPA, 而气管支气管为主要病变部位^[2]。ITBA 多见于肺移植和血液恶性肿瘤宿主, 近来也有越来越多报道 ITBA 发生于其他宿主, 如肺癌、慢性呼吸道疾病(chronic respiratory diseases , CRD)、糖尿病和结缔组织疾病服用激素等宿主, 也有报道见于免疫功能完全正常宿主^[3]。对非肺移植宿主发生 ITBA 的临床特征和预后目前尚不清楚, 现对我院确诊的 19 例 ITBA 的病例报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2002 年 3 月至 2015 年 6 月期间收住我院呼吸与危重症医学科, 排除气道寄生型曲霉病和变应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis , ABPA), 经微生物学培养和组织病理学确诊为 ITBA 的非肺移植宿主 19 例, 其中男 9 例, 女 10 例, 年龄 29 ~ 80 岁, 平均(55.5 ± 12.2) 岁。

1.2 ITBA 的诊断标准^[1] 典型的气道损害的支气管镜表现, 包括黏膜红肿、红斑、溃疡、伪膜形成或不伴黑痂, 伴或不伴肺实质浸润的表现。支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid , BALF) 或支气管黏膜活检组织培养有曲霉菌生长。

1.3 ITBA 的分类 分成 3 种^[4]: 曲霉性气管支气管炎: 支气管镜可见气管支气管黏膜充血、水肿, 黏液增多, 但黏膜活检未见曲霉菌丝侵犯; 伪膜型气管支气管炎: 气管支气管病变广泛, 可见黏液、气道黏膜上大量伪膜, 严重者导致气道阻塞; 溃疡型气管支气管炎: 表现为黏膜溃疡, 斑片状或弥漫性溃疡, 易出血。

1.4 研究方法 回顾性分析 19 例 ITBA 患者的临床资料、实验室数据和初始、进展后的影像学表现、支气管镜检查结果以及预后情况。

2 结果

2.1 临床资料 19 例患者中, 存活 9 例, 死亡 10 例, 病死率为 52.6%。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease , COPD)、重症哮喘和糖尿病、恶性肿瘤为主要基础疾病, 但 6 例患者入院后经仔细检查未发现明确的基础疾病。其中血液肿瘤(白血病、恶性淋巴瘤) 2 例, 肾癌支气管腔内转移放疗后 1 例, 乳腺癌术后 1 例。最常见的临床症状为发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难和喘息。见表 1。

表 1 临床资料

项目	ITBA (n=19)	死亡组 (n=10)	存活组 (n=9)
一般情况			
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.5 ± 12.2	55.3 ± 11.5	55.6 ± 13.5
男(例)	9	5	4
女(例)	10	5	5
发病时间($\bar{x} \pm s$, d)	11.1 ± 6.9	12.5 ± 9.4	9.6 ± 1.4
基础疾病(例)			
COPD	2	2	0
哮喘	2	2	0
糖尿病	3	1	2
骨化性气管支气管病	1	1	0
血液肿瘤	2	1	1
实体肿瘤(肾癌, 乳腺癌)	2	2	0
乙型肝炎	1	0	1
无基础疾病	6	1	5
临床症状(n/%)			
发热	17/89.5	8/80.0	9/100.0
咳嗽	17/89.5	9/90.0	8/88.9
咳痰	16/84.2	9/90.0	7/77.8
喘息	10/52.6	6/60.0	4/44.4
咯血	1/5.3	1/10.0	0/0.0
呼吸困难	14/73.7	9/90.0	5/55.6
其他	5/26.3	4/40.0	1/11.1

2.2 实验室资料 血常规提示白细胞升高, 以中性粒细胞为主, 嗜酸性粒细胞降低。乳酸脱氢酶、免疫球蛋白 E 升高, 氧合指数降低, C 反应蛋白(C reactive protein , CRP) 明显升高。19 例患者中行降钙素原检查 16 例, 其中 5 例阳性; 血 G 试验 3 例, 全部阳性, 血 GM 试验 12 例, 9 例阳性; BALF GM 试验

6例,全部阳性。见表2。

2.3 病原学资料 通过痰培养、BALF培养及气管

镜毛刷获取病原学资料,5.26%同时培养到细菌。见表3。

表2 实验室资料

项目	ITBA (n=19)	死亡组 (n=10)	存活组 (n=9)
白细胞($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	20.7 \pm 10.2	21.2 \pm 13.0	20.1 \pm 8.3
中性粒细胞($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	16.5 \pm 12.8	17.9 \pm 14.3	14.9 \pm 11.5
淋巴细胞($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	0.8 \pm 0.5	0.6 \pm 0.3	1.1 \pm 0.7
嗜酸性粒细胞($\bar{x} \pm s, \times 10^6/L$)	11.6 \pm 31.5	0.0 \pm 10.0	20.0 \pm 40.0
血红蛋白($\bar{x} \pm s, g/L$)	119.0 \pm 19.5	120.8 \pm 23.0	116.9 \pm 16.0
血小板($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	254.7 \pm 128.8	193.5 \pm 90.1	322.7 \pm 135.5
谷丙转氨酶($\bar{x} \pm s, U/L$)	61.7 \pm 67.3	56.2 \pm 83.0	67.3 \pm 48.5
谷草转氨酶($\bar{x} \pm s, U/L$)	41.3 \pm 21.9	40.0 \pm 22.8	42.8 \pm 22.2
尿素氮($\bar{x} \pm s, mmol/L$)	5.5 \pm 2.5	6.0 \pm 2.8	4.8 \pm 2.2
肌酐($\bar{x} \pm s, \mu mol/L$)	55.8 \pm 18.0	52.8 \pm 22.1	59.2 \pm 12.6
乳酸脱氢酶($\bar{x} \pm s, U/L$)	453.2 \pm 257.4	521.0 \pm 303.2	331.2 \pm 50.9
D-二聚体($\bar{x} \pm s, mg/L$)	2.3 \pm 1.9	3.2 \pm 2.2	1.4 \pm 0.4
免疫球蛋白E($\bar{x} \pm s, IU/mL$)	357.2 \pm 378.9	458.3 \pm 522.1	278.6 \pm 220.8
血糖($\bar{x} \pm s, mmol/L$)	7.3 \pm 3.2	8.3 \pm 3.5	6.1 \pm 2.3
血液酸碱度($\bar{x} \pm s$)	7.4 \pm 0.1	7.4 \pm 0.1	7.4 \pm 0.0
氧分压($\bar{x} \pm s, mmHg$)	78.3 \pm 30.6	83.4 \pm 40.5	63.9 \pm 9.5
氧合指数($\bar{x} \pm s$)	239.8 \pm 82.6	233.0 \pm 100.0	261.0 \pm 114.2
二氧化碳分压($\bar{x} \pm s, mmHg$)	44.7 \pm 13.7	49.6 \pm 16.4	38.2 \pm 6.1
碳酸氢根($\bar{x} \pm s, mmol/L$)	26.0 \pm 4.9	26.7 \pm 5.8	25.2 \pm 3.6
CRP($\bar{x} \pm s, mg/L$)	144.4 \pm 98.8	178.5 \pm 108.9	106.0 \pm 74.6
降钙素原阳性(n/%)	5/31.3 ^a	5/55.6 ^b	0/0.0 ^c
血G试验阳性(cut off 100.5, n/%)	3/100.0 ^d	2/100.0 ^e	1/100.0 ^f
GM试验阳性(n/%)			
血清(cut off 0.5)	9/75.0 ^g	5/100.0 ^h	4/57.1 ⁱ
BALF(cut off 1.0)	6/100.0 ^j	4/100.0 ^k	2/100.0 ^l

注:^an=16;^bn=9;^cn=7;^dn=3;^en=2;^fn=1;^gn=12;^hn=5;ⁱn=7;^jn=6;^kn=4;^ln=2

2.4 影像学特征 19例患者中,3例初始影像仅表现为肺气肿,其余为非特异性的支气管周围渗出影、小叶中心型结节影及磨玻璃影等气道受侵征象。随着病情进展,13例出现沿着气道分布的实变、小结节和空洞。2例血液恶性肿瘤患者入院时胸部影像正常,化疗后出现粒细胞缺乏,复查胸部影像学出现肺叶的实变。肾癌肺转移患者初始表现为右肺中叶肿块。

2.5 支气管镜表现 16例非肺移植和非肿瘤患者的ITBA支气管镜检查,初始均表现为孤立性伪膜型气管支气管炎(见图1a-b),以近段气道累及为主,随病情的发展,可进展为溃疡型气管支气管炎(见

图1c-d),影像学表现为沿着气道的小结节和小空洞。血液肿瘤合并的ITBA,2例均继发于IPA,表现为病变部位局灶的伪膜型气道病变(见图2a-b),可进展为溃疡型(见图2c-d)。另1例肾癌中叶肺转移病变的患者ITBA局限于右侧中叶支气管腔内。

2.6 病理特征 本组13例患者支气管黏膜活检组织,HE染色可见菌丝,符合气道曲霉菌感染表现。其余6例为黏膜坏死、炎症改变,坏死组织培养见曲霉生长。

2.7 治疗及预后 19例患者均接受抗真菌治疗,联合治疗5例,伏立康唑联合卡泊芬净针治疗4例。单药治疗14例,其中两性霉素B脂质体1例,脱氧两

表3 病原学资料(n/%)

项目	ITBA (n=19)	死亡组 (n=10)	存活组 (n=9)
痰培养			
细菌	1/ 5.3	1/10.0	0/ 0.0
真菌	12/63.2	6/60.0	6/66.7
阴性	6/31.6	3/30.0	3/33.3
BALF			
细菌	1/ 5.3	1/10.0	0/ 0.0
真菌	8/42.1	5/50.0	3/33.3
阴性	5/26.3	2/20.0	3/33.3
未做	5/26.3	2/20.0	3/33.3
毛刷			
细菌	1/ 5.3	0/ 0.0	1/11.1
真菌	13/68.4	7/70.0	6/66.7
阴性	3/15.8	2/20.0	1/11.1
未做	2/10.5	1/10.0	1/11.1

性霉素B针4例，伏立康唑针9例。死亡10例。

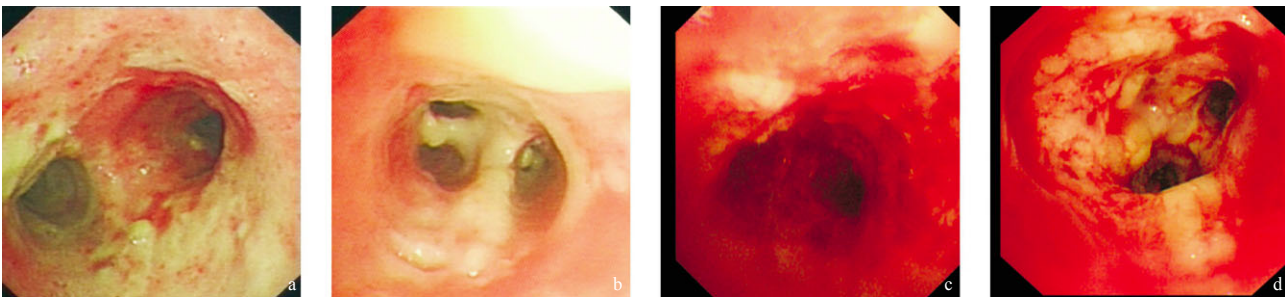
3 讨论

文献报道ITBA常发生于肺移植术后第1年，平均为移植后2.7个月，发生率高达37%，以手术气道吻合口病变为主，病灶局限，支气管镜下表现为伪膜形成、溃疡、吻合口狭窄和黑色的焦痂^[2]。ITBA也见于血液肿瘤化疗后粒细胞缺乏和接受异体造血

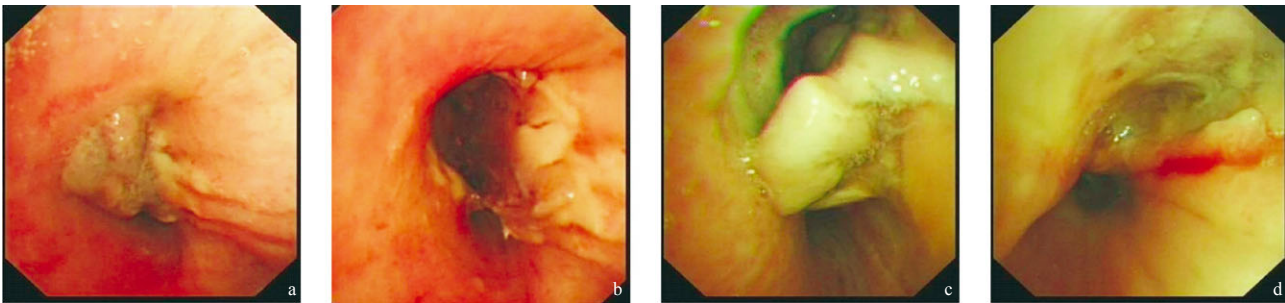
干细胞移植等重度免疫损害宿主。但对血液肿瘤粒细胞缺乏宿主，IPA是其主要的感染表现，ITBA仅占10%左右，可单独或合并IPA^[5]。患者常伴气道症状，支气管镜表现以严重的伪膜型和溃疡型为主。近来文献报道，ITBA也可发生于非粒细胞缺乏的轻度免疫抑制患者及部分免疫功能正常宿主^[6-7]，如实体器官移植和COPD宿主，但对非移植和非血液肿瘤宿主发生ITBA的临床特征和预后文献报道不一。

国内Wu等^[8]报道19例孤立性ITBA，基础疾病以恶性肿瘤为主，占73.7%(14例)其中57.9%(11例)为原发性和转移性肺癌，血液肿瘤占15.8%(3例)，78.9%(15例)病变部位为气管，部分合并双侧主支气管和右侧中间段支气管，支气管镜表现为混合型和闭塞型为主，发生ITBA的主要危险因素为放疗(占63.2%)、化疗(占42.1%)、气道狭窄(占36.8%)及激素使用(占26.3%)，病死率为26.3%。

本组19例患者研究结果显示：非移植宿主发生ITBA，6例未能发现明确的基础疾病，其他以COPD、重症哮喘和糖尿病、血液肿瘤为主；在非移植和非肿瘤宿主初始均表现为孤立性ITBA，支气管镜初始表现伪膜型气管支气管炎，部位以近段气道累及多见，部分患者病情可迅速进展为溃疡型气管支气管炎，黏膜广泛坏死、脱落、出血(见图1)。临床上表现为气管支气管炎特征，以发热、咳嗽、呼吸



入院当日(2015-04-03)支气管镜检查：a.气管和隆突部位见黏膜充血水肿，伪膜形成；b.右侧基底段支气管黏膜伪膜形成。4 d后(2015-04-07)床旁支气管镜检查：c.气管和隆突部位见黏膜伪膜、溃疡和出血；d.右侧基底段支气管黏膜糜烂、溃疡，伪膜附着
图1 女性，62岁，乳腺癌根治术后10年，“咳嗽，喘息，发热伴呼吸困难9 d”入院



2010-04-02支气管镜检查提示右上叶支气管ITBA：a.右上叶支气管开口伪膜阻塞；b.清理部分伪膜后，右上叶支气管黏膜充血，水肿，伪膜附着。2010-04-16支气管镜复查：c.右上叶支气管大量伪膜；d.清理伪膜后右上叶支气管黏膜溃疡形成
图2 女性，56岁，确诊恶性淋巴瘤2个月，再次化疗后14 d，发热，粒细胞减少

困难和喘息为主。所有患者的外周血白细胞计数和CRP明显升高,不同于常见的病毒感染的气管支气管炎实验室特征。而2例血液恶性肿瘤化疗后,粒细胞缺乏发生ITBA均合并IPA,病程发展以肺实质病变为先,继而出现相应的引流支气管的曲霉感染,表现为引流气道伪膜形成,黏膜溃疡、坏死,最后1例发生大咯血窒息死亡(见图2)。同样,肾癌患者因中叶支气管腔内转移,中叶放疗后,ITBA局限在中叶支气管,在支气管镜检查清理伪膜过程中大出血,抢救成功后患者要求自动出院,出院后1周去世。而另一例乳腺癌宿主,乳腺癌根治术后10年,随访过程中未见肿瘤复发。本次发生在整理2袋霉变的柑橘(50斤)后次日出现咳嗽、喘息,继而出现发热,呼吸困难入院,经支气管镜检查后确诊为孤立性ITBA。

对ITBA的支气管镜表现,早在1991年,Kramer等^[4]根据支气管镜或病理特征把ITBA分成以下3种类型:即曲霉性气管支气管炎、溃疡型气管支气管炎和伪膜型气管支气管炎。3种表现可相互转化或混合存在。其中伪膜型和溃疡型为病变严重表现。而Wu等^[8]根据支气管镜表现把ITBA分成:I型(浅表浸润)、II型(全层浸润)、III型(闭塞型)和M型(混合型)。有作者认为Wu等的分类有一定的缺陷,即支气管镜下无法明确病变气道是否全层受到曲霉菌丝的侵犯,因此,Kramer的分类似乎更加合理。但ITBA支气管镜表现为何种形式,主要取决于吸入曲霉菌孢子的数量,以及宿主免疫状态和气道结构间的相互关系。非肺移植和非血液肿瘤宿主发生ITBA多为吸入环境中的曲霉菌孢子,加上气道结构异常和气道上皮防御功能降低,因此CRD为常见的基础疾病,而糖尿病宿主存在肺泡巨噬细胞吞噬功能下降,对曲霉菌孢子的清除功能下降,成为高危宿主之一。此外,由于肺癌的高发生率,局部的放疗和呼吸介入治疗的广泛开展,对气道上皮的损伤,肺癌发生ITBA的报道也逐渐增多。而血液恶性肿瘤宿主,由于本身的基础疾病,及化疗后粒细胞缺乏等,使得其成为IPA和ITBA的常见高危因素。但部分免疫功能完全正常宿主也可因一次性吸入大量曲霉孢子发生急性ITBA,其机制不明,是否存在局部气道上皮清除功能异常,或局部气道的免疫效应细胞功能异常等,需要进一步的研究^[9]。

对IPA的预后研究,文献报道较少。Park等^[10]将IPA的CT表现分为血管受侵型和气道受侵型。前

者包括晕征、楔形实变影、实变中的低密度坏死灶、空气新月征、空洞,多见于粒细胞缺乏患者;后者包括小叶间隔线样增厚、沿小气道分布的结节及渗出影、支气管壁线样影、“树芽征”等,多见于非粒细胞缺乏宿主。本组非肺移植非血液肿瘤宿主发生ITBA,在病情进展后均出现Park报道的典型表现。但2例血液肿瘤宿主气道侵袭均发生于病变肺叶相应的支气管。有研究报道,影像学为气道侵袭的,其预后比单纯的血管侵袭的IPA差,病死率为无气道侵袭的2倍^[11]。其关键原因是没有早期诊断和早期治疗,同时ITBA因气道侵袭,伴有气道痉挛,引流不畅,易合并细菌感染,需要机械通气患者明显增多,病死率明显升高。同样也有文献报道IPA的主要死亡危险因素为:播散性曲霉病、合并细菌感染和肺功能为M级的COPD^[12-13]。本组研究发现无基础疾病者预后明显好于有基础疾病者,但因病例数较少,实验室指标等,未能行统计学分析。

综上所述,非肺移植宿主ITBA临床上可见于无明显免疫抑制宿主,而常见的基础疾病以CRD、糖尿病和肿瘤为主。非肺移植和非肿瘤宿主ITBA临床特征以发热的气管支气管炎样表现为主,实验室炎症指标明显升高;支气管镜以孤立性伪膜型为主,可进展为溃疡型,而血液肿瘤并发的ITBA易发生于IPA相应的引流气道,表现为伪膜型和溃疡型。

参考文献:

- [1] KARNAK D, AVERY R K, GILDEA T R, et al. Endobronchial fungal disease: an under-recognized entity[J]. *Respiration*, 2007, 74(1): 88-104.
- [2] KRENKE R, GRABCZAK E M. Tracheobronchial manifestations of aspergillus infections[J]. *Scientific World Journal*, 2011, 11: 2310-2329.
- [3] 徐红蕾,李玉苹,叶君如,等.真菌性气管-支气管炎一例报告并文献复习[J]. *温州医学院学报*, 2004, 34(2): 143-145.
- [4] KRAMER M R, DENNING D W, MARSHALL S E, et al. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. A new form of invasive aspergillosis[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 144(3 Pt 1): 552-556.
- [5] SHARMA O P, CHWOGULE R. Many faces of pulmonary aspergillosis[J]. *Eur Respir J*, 1998, 12(3): 705-715.
- [6] HUANG H D, LI Q, HUANG Y, et al. Pseudomembranous necrotizing tracheobronchial aspergillosis: an analysis of 16 cases[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(7): 1236-1241.
- [7] LI Y, YU F, PARSONS C, et al. Pseudomembranous Asper-

- [4] 王佳蓉. 双胎胎儿生长不一致妊娠结局的探讨分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(15): 47-48.
- [5] BLICKSTEIN I, KEITH L G. Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(1): 170-174.
- [6] ADEGBITE A L, CASTILLE S, WARD S, et al. Neuromorbidity in pterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(1): 156-163.
- [7] EDMONDS C J, ISSAACS E B, COLE T J, et.al. The effect

of intrauterine growth on Verbal IQ scores in childhood: A study of monozygotic twins[J]. Pediatrics , 2010, 126(5): 1095-1101.

- [8] 朱正方, 许开贵, 张莲玉, 等. 双胎儿童智能发育的影响因素及预防[J]. 中国优生与遗传杂志. 2004, 12(6): 103-112.
- [9] LUCIANO M, WRIGHT M J, MARTIN N G. Exploring the etiology of the association between birthweight and IQ in an adolescent twin sample[J]. Twin Res, 2004, 7(1): 62-71.

(本文编辑 : 丁敏娇)

(上接第83页)

- gillus tracheobronchitis: a potential for high mortality in low-risk patients[J]. Am J Med Sci, 2013, 346(5): 366-370.
- [8] WU N, HUANG Y, LI Q, et al. Isolated invasive Aspergillus tracheobronchitis: a clinical study of 19 cases[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(6): 689-695.
- [9] 章雪娜, 李玉苹. 侵袭性曲霉菌病的免疫学研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(8): 616-619.
- [10] PARK S Y, LIM C, LEE S O, et al. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value[J]. J Infect, 2011, 63(6): 447-456.
- [11] MUNOZ P, VENA A, CERON I, et al. Invasive pulmo-

nary aspergillosis in heart transplant recipients: two radiologic patterns with a different prognosis[J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(10): 1034-1040.

- [12] HE H, JIANG S, ZHANG L, et al. Aspergillus tracheobronchitis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary diseases[J]. Mycoses, 2014, 57(8): 473-482.
- [13] KOHNO S. High mortality in invasive aspergillosis: what we need to know for determination of poor prognosis and next countermeasures[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(9): 1185-1187.

(本文编辑 : 丁敏娇)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中关键词标引的要求

文稿需标引2~5个关键词。关键词尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。如果最新版MeSH中尚无相应的词, 处理办法有: 可选用直接相关的几个主题词进行组配; 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词; 必要时, 可采用习用的自由词并排列于最后。关键词中的缩写词应按MeSH还原为全称, 如“HBsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。各词汇之间以“;”隔开。

(本刊编辑部)