

DOI:10.13350/j.cjpb.241226

• 综述 •

系统性红斑狼疮患者深部真菌感染危险因素及生物学指标研究进展*

邹国强¹, 刘英^{2**}, 王旭凤¹

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250000; 2. 山东中医药大学附属医院风湿免疫科)

【摘要】 系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,由于SLE患者的免疫功能降低使得患者易合并深部真菌感染(IFI),病情严重时可危及患者生命。本文结合国内外研究文献,旨在综述SLE患者IFI感染的相关危险因素及生物学指标的研究进展。综述梳理几十篇文献后显示,SLE合并IFI发病率、病死率均较高,诱发本病危险因素与糖皮质激素应用、SLE疾病活动指数(SLEDAI)、年龄、性别与HIV感染等密切相关。同时在SLE合并IFI生物学指标方面,本综述结果显示,念珠菌、曲霉菌、隐球菌是IFI发生的主要致病菌,可作为SLE合并IFI检测的生物学指标,为诊断IFI提供依据,而用于检测致病菌的方法良多,优势明显,但均存在一定的局限性。另外,1,3-β-D-葡萄糖测定(BDG)可能是真菌有效检测方法,T淋巴细胞亚群SLE合并感染患者中可能处于异常降低状态,故其可作为辅助诊断IFI的特异性生物学指标。对上述内容进行梳理能帮助临床更深入地了解SLE合并IFI的致病机制,为临床尽早诊断指标提供科学依据。

【关键词】 系统性红斑狼疮;真菌感染;危险因素;生物学指标;研究进展;综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)12-1516-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Dec.;19(12):1516-1520.]

Research progress on risk factors and biological indicators of deep fungal infection in patients with systemic lupus erythematosus

ZOU Guoqiang¹, LIU Ying², WANG Xufeng¹ (1. The First Clinical School of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease. Due to the decreased immune function of SLE patients, patients are prone to complicated with deep fungal infection (IFI), which may endanger their lives in severe cases. Based on the research literature at home and abroad, this paper aims to summarize the research progress of related risk factors and biological indexes of IFI infection in SLE patients. After reviewing dozens of literatures, it shows that the incidence and mortality of SLE complicated with IFI are high, and the risk factors of SLE are closely related to glucocorticoid application, SLE disease activity index (SLEDAI), age, sex and HIV infection. At the same time, in the aspect of biological indicators of SLE complicated with IFI, the results of this review show that *Candida*, *Aspergillus* and *Cryptococcus* are the main pathogens of IFI, which can be used as biological indicators for the detection of SLE complicated with IFI and provide a basis for the diagnosis of IFI. There are many methods for detecting pathogenic bacteria, which have obvious advantages, but they all have certain limitations. In addition, the determination of 1,3-β-D-glucose (BDG) may be an effective method to detect fungi, and the T lymphocyte subsets in SLE patients with infection may be abnormally reduced, so it can be used as a specific biological index to assist in the diagnosis of IFI. Sorting out the above contents can help the clinic to understand the pathogenic mechanism of SLE complicated with IFI more deeply and provide scientific basis for early clinical diagnosis.

【Keywords】 systemic lupus erythematosus; fungal infection; risk factors; biological indicators; and research progress; review

***系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性免疫性疾病,由于本病免疫功能损伤,故易发生深部真菌感染(Invasive fungal infections, IFI)^[1], SLE合并IFI的临床表现为高热、寒冷、呼吸困难等。本病临床发病率较高,不仅增加了SLE的治疗难度,而且还严重危及患者生命^[2]。探究SLE合并IFI的危险因素能够了解疾病发生机制,并为疾病的预防和治疗方案的制定提供一定的依据。但目前,国内临床对SLE合并IFI患者危险因素的探讨较少,且国外亦缺乏系统性的研究报道^[3]。而生物学指标的探究能够在SLE合并IFI诊疗过

程中发挥着显著的作用^[4~5],通过对一系列生物学指标的研究和梳理能够尽早诊断IFI,能帮助临床采取积极的干预措施,从

* **【基金项目】** 山东省自然科学基金面上项目(No. ZR2023MH332)。

** **【通讯作者】** 刘英, E-mail: lytt_1994@163.com

【作者简介】 邹国强(1999-),男,重庆垫江人,硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗风湿免疫疾病的研究。E-mail: gq15650079564@163.com

而改善预后。本文综述了SLE合并IFI患者的危险因素及其生物学指标,期望为SLE合并IFI的诊治提供依据。

1 SLE患者IFI研究现状

1.1 流行病学 SLE是一种慢性自身免疫性疾病,主要是免疫系统错误地攻击自身组织与器官所致的广泛炎症与组织损伤^[6]。SLE可累及关节、肾脏、神经系统、心脏等多个系统组织,最终引发不明原因发热、关节肌肉疼痛肿胀等症状。本病发病机制暂不明晰,考虑与遗传因素、环境因素等密切相关。SLE易合并IFI,主要原因是患者的免疫系统功能出现异常,使得机体更容易受到病原体的侵袭,尤其是SLE患者要接受免疫抑制剂治疗,治疗后患者的免疫功能下降,最终增加IFI发生风险^[7]。国外的一项研究将46 327例SLE患者纳入其中,约有3.59%(即约1 668例)的患者合并了IFI^[8]。Molooghi等^[9]在一项研究调查中显示,17 751例SLE患者中合并IFI感染的例数为209例,感染发生率为0.012(95% CI:0.008至0.018),即每1 000名SLE患者中,约有1.2人会发生IFI感染。提示SLE患者IFI的发生风险较高。

SLE患者IFI临床表现多样,可伴随皮肤黏膜症状(皮疹、红斑、脱发、口腔溃疡等)、关节症状(关节肿胀、关节疼痛、关节畸形等)、内脏器官损害症状(蛋白尿、血尿、肾功能不全等)、消化系统症状(恶心呕吐、腹泻等)^[11]。本病不仅发病率较高,若不及时诊治,可危及患者性命。据研究显示,SLE患者IFI的病死率高达50%以上,其中免疫力低的患者致死率更高。目前,SLE合并IFI的发病机制暂不明晰,发病率与死亡率亦因地区、人种等因素存在差异。期望在今后的研究中深入对本病的流行病学及发病机制的探讨,以帮助临床深入了解疾病,并制定针对性的预防与诊治方案,降低发病率及病死率,确保患者的生命安全。

1.2 诊治难点 IFI感染的发生加重了SLE患者的病情,使得临床诊断与治疗难度进一步增加,严重时可能引发多器官功能衰竭,甚至致患者死亡。临床应尽早诊断IFI,明确IFI的致病菌类型,能够对疾病进行尽早干预,改善患者预后。真菌感染的种类应第一时间明确,既往传统的真菌检测方法有组织病理学检查、真菌培养等,但组织病理学标本难以获取,且该检测方法是一种有创技术,存在一定的操作风险,患者接受难度大。真菌培养等检测方法敏感度较低,漏诊率可达30%~50%。因此,传统方法由于各种因素的影响而应用受限,无法及时诊断SLE合并IFI。SLE患者处于疾病活动期表现出来的临床症状有发热、肺部病变等症状,这些症状亦同样出现在IFI患者中,易混淆,难以区分SLE还是SLE合并IFI。目前,国内外研究专家正在积极寻求SLE患者发生IFI的危险因素,并竭力寻求有效诊断本病的方法与特异性指标,有助于尽早帮助IFI早期诊断,促进抗真菌药物的早期与规范性应用,能提高SLE患者生存率的同时改善预后。

2 SLE患者IFI的危险因素研究进展

SLE患者发生IFI的危险因素众多。其中,糖皮质激素的应用是本病的危险因素之一,Lao等^[12]研究显示,高剂量糖皮质激素摄入是SLE合并IFI患者的危险因素。分析原因可能是,在糖皮质激素的作用下,机体的免疫功能进一步削弱,免疫细胞数量相应减少,抑制其功能,机体对病原体的抵抗力减弱,又因为高剂量摄入糖皮质激素会增加IFI感染风险,真菌很容

易在免疫力低下的状态下繁殖,从而容易增加IFI发生风险^[13]。Suzuki等^[14]研究亦显示,SLE合并IFI患者的危险因素为非特异性应用糖皮质激素。但国内外对糖皮质激素的摄入量暂未达成统一的共识。

同时,SLE疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)是SLE合并IFI的危险因素。分析为高SLEDAI评分提示着疾病处于活跃期,在疾病活跃期,患者免疫系统较紊乱,免疫功能处于下降趋势^[15-16],IFI发生率更高。国外学者Meng等^[17]在一项荟萃研究中显示,SLE患者的SLEDAI得分为7.9(95% CI:6.1~9.6,SLEDAI评分越高,SLE患者更易合并IFI)。

年龄也可能是造成SLE合并IFI发生的危险因素。Su等^[18]纳入24 541名SLE患者和245 410名非SLE对照。在SLE队列中观察到445例IFI病例,其中SLE患儿(≤ 18 岁)的发病率最高,为47.2(95% CI:26.9-86.8)。提示年龄越小的SLE患儿,其发生IFI的风险更高。可能是因为儿童的免疫系统尚未发育完全,对病原体的抵抗能力较弱^[19],而SLE本身就会造成免疫功能的降低,从而使得各种病原体有机可乘,更容易发生IFI。

另外,Tanveer等^[20]在一项回顾性队列研究中分析了2016-2020年美国国家住院患者样本(NIS)中所有以SLE合并IFI患者的危险因素,结果显示,女性SLE患者发生真菌感染的几率较低(OR:0.63,95% CI:0.49-0.80),表明男性SLE患者面临更高的真菌感染风险。这可能与男性与女性在免疫系统调节上存在差异有关。还可能与男性的不良生活习惯等有关,这些因素使得男性更容易接触到真菌病原体。该研究结果还显示,类固醇使用(OR:1.96,95% CI:1.58-2.42)、合并HIV感染的SLE患者真菌感染风险极高(OR:22.39,95% CI:16.06-31.22)。主要是应用免疫抑制剂、合并HIV感染均会严重损伤免疫系统功能,使得机体对病原体的抵抗力大大降低,SLE发生IFI的可能性就越大。

上述研究提示,SLE患者发生IFI危险因素复杂多样,主要包括糖皮质激素、免疫抑制剂的应用、SLEDAI评分、年龄、性别、HIV感染等,各种因素通过不同的机制影响SLE免疫系统,造成病原体的入侵,从而增加IFI发生风险。

3 SLE患者IFI生物学指标

3.1 念珠菌及检测手段进展 念珠菌属于真菌中的一种,亦称假丝酵母菌或霉菌。念珠菌在自然界广泛存在,且在正常人的口腔、消化道、上呼吸道、阴道等部位皆有分布^[21]。在正常情况下,念珠菌可与机体共生,不致病。但由于SLE患者的免疫力较为低下等,造成念珠菌大量繁殖,从而引发IFI。念珠菌是SLE患者发生IFI的主要致病菌^[22]。Yang^[23]研究发现,在SLE患者中念珠菌的检出率较高。Li等^[24]对比了SLE患者与非SLE患者念珠菌在内的真菌差异,结果显示,与非SLE相比,SLE患者念珠菌等真菌检出率更高。

念珠菌需及时检出,方能对SLE合并IFI做出对症治疗。传统检测念珠菌的方法为直接镜检、革兰染色与培养法。其中直接镜检快速、简便,但确定菌种困难,漏检风险高;革兰染色能够清晰对念珠菌的形态进行显示,检出率高,但需要丰富的经验与技巧,无法直接鉴定菌种^[25];培养法既能确定感染菌种,亦能用于药敏试验,但检测时间长、要求高,且无法检测出全部

的念珠菌种类^[26-27]。随着检测手段的日新月异,各种用于检测念珠菌的技术广泛应用于临床,弥补了传统检测技术的不足。Mulet Bayona 等^[28]将三家西班牙医院纳入研究,应用科玛嘉念珠菌显色培养基 Plus(CHROMagar *Candida* Plus, CC-Plus)对白色念珠菌进行检测,结果显示,CC-Plus 不仅成功检测并区分了如白色念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌等等念珠菌种类,CC-Plus 还发现了在 CHROMagar 念珠菌(CC)培养基中未能生长白色念珠菌、光滑念珠菌和耳念珠菌等种菌,提示 CC-Plus 具有更高的敏感性和更广的检测范围。Karkkainen 等^[29]则在另一项研究中提出基于光追踪技术,用于检测和分析以白色念珠菌 SC5314 为模型的酵母和生物膜。结果显示,该技术在在真菌细胞自然环境中对这些碳水化合物的高灵敏度,使得能够可视化酵母和菌丝形式的微生物,能更有效地检出念珠菌。尽管各个用于念珠菌的新型检测技术逐步应用于临床,优势明显,但其中仍存在很多挑战与尚待解决的问题,后续关于念珠菌的检测工具还有待进一步的开发与完善。

3.2 曲霉菌及检测手段进展 曲霉菌隶属于子囊菌门、散囊菌纲、散囊菌目、曲霉科,是广泛分布在自然界中的一种真菌^[30]。曲霉菌形态丰富且多样,具有分生孢子头、放射状排列的特征性结构,能在多种环境中生长繁殖。曲霉菌能够分解有机物、参与氮循环等,有助于维护生态系统平衡。但曲霉菌中的黄曲霉素会产生有毒的次生代谢产物,严重威胁人类与动植物的健康^[31]。SLE 患者发生 IFI 的主要致病菌之一为曲霉菌,主要是 SLE 患者的免疫系统所损,抵抗病原体的能力减弱,从而容易引发 IFI。Phoophiboon 等^[32]在一些 SLE 患者机体中检测出曲霉菌,判断患者合并曲霉菌 IFI。检测曲霉菌的传统方法为病理活检、真菌培养、血象检查等方法,这些方法虽然具有一定的优势,但其存在较大的局限性,如病理活检虽然直观但误诊率较高;真菌培养虽然具有较高的敏感度但耗时^[33];影像学检查虽然无创但早期敏感度不高。因此寻找有效、快速、新型检查方法尤为重要^[34-35]。

随着检查手段的不断增强,各种新型用于曲霉菌检测的技术广泛应用于临床,曲霉菌检出率较高。Singh 等^[36]应用 *Aspergillus* LDBio 免疫层析试验在检测慢性肺曲霉病中表现出色,其灵敏度达 86.7%,特异度为 90%,与标准 ImmunoCAP 方法相比具有高度一致性(Cohen's Kappa=0.77)。提示了该技术具有出色的诊断性能。主要是 *Aspergillus* LDBio 免疫层析试验应用了先进的免疫层析原理,能够快速且准确地识别出针对 *Aspergillus fumigatus* 的特异性 IgG 抗体,最终提高了检测的敏感性和特异性。Huygens 等^[37]研究结果表明,基于实时 PCR 的耐药检测技术有助于减少唑类药物耐药性的临床影响。相反,孤立的阳性 *Aspergillus* PCR 在 BALf 样本中的临床影响似乎有限。这表明 PCR 技术在快速识别曲霉菌耐药性和指导临床治疗方面具有重要的应用价值。

尽管各种新型检测技术不断应用于曲霉菌的检测中,极大程度提高了检测的敏感度与特异性。但目前现有的检查技术亦具有一定局限性,如 *Aspergillus* LDBio 免疫层析试验虽然可获得优异的表现,但还需探讨其成本效应、在资源有限地区的可操作性等问题;PCR 技术虽然可快速识别耐药菌,但其对复杂样本中的假阳性率与假阴性率控制、操作流程的标准化等问题仍然需要进一步完善。

3.3 隐球菌及检测手段进展 隐球菌是一种广泛存在于自然界的酵母样真菌,主要集聚在各类家禽粪便中,隐球菌可引起隐球菌疾病,主要菌属为两种,一种为新型隐球菌,另一种是格特隐球菌。在一项国外研究中,SLE 合并 IFI 患者检出隐球菌比例远远高于单纯 SLE 患者。提示 SLE 合并 IFI 的主要致病菌为隐球菌。考虑 SLE 患者免疫力更弱,因此无法有效将体内的隐球菌病原体清除出去,使得隐球菌在体内大量繁殖,从而诱发 IFI。

真菌培养法、墨汁染色法、隐球菌抗原检测是隐球菌的传统检测技术,其中,墨汁染色法能够在显微镜下观察到隐球菌的荚膜特征,操作简便,但阳性率与诊断符合率均较低。真菌培养法虽然具有较好的特异性,但其敏感性低,还具有检测时间长、操作繁琐、环境污染严重等局限。而隐球菌抗原检测时间短、灵敏度与特异度均较强,能准确诊断隐球菌感染,但存在价格昂贵、受主观因素的影响等局限。

目前,各种新型检测技术广泛应用于隐球菌的检测中,且取得了良好的效果。Dantas 等^[38]在一项研究中指出,5.8S DNA-ITS PCR 在检测新型隐球菌时表现出色,血清中敏感性 89%~100%,脑脊液中高达 100%,且特异性均为 100%。相比之下,18S PCR 在血清中敏感性 72%,脑脊液中 84%,但脑脊液特异性略逊于乳胶凝集试验。提示使用巢式 5.8S PCR 在诊断隐球菌病方面优于其他技术,特别是推荐在免疫功能低下的患者中,使用非侵入性收集的血清材料进行针对性的 5.8S PCR 分析来鉴定隐球菌种类。但该种技术的诊断成本过高。

3.4 1,3-β-D-葡萄糖测定(1,3-β-D-glucan, BDG) 在真菌细胞壁中,BDG 广泛存在其中,能够以此来检测念珠菌、曲霉菌等在内的真菌。与常规真菌培养法相比,在腹腔感染中应用 BDG 测定法能获得较高的敏感性。Pini 等^[39]在一项前瞻性研究中证实,BDG 测定联合其他方法可有效检测曲霉菌感染,检测阳性率从单一检测的 60.0%提升到联合检测的 83.3%。Lamoth 等^[40]研究亦指出,连续应用 2 次 BDG 测定能够提高诊断 IFI 的敏感度,其高达 98.9%,但特异度低,仅为 49.6%。可见 BDG 测定法在诊断 IFI 时具有较高的辅助价值,但检测到的真菌谱较广,因此无法较好地指导性用药,故 BDG 亦存在较大的局限性。

3.5 外周血淋巴细胞亚群 SLE 患者若合并相关性感染,则机体内的 CD4⁺T 细胞计数可能出现异常下降趋势。在一项回顾性研究中^[41]发现,与健康人群相对比,未合并任何感染的 SLE 患者在免疫抑制剂治疗后,患者的 CD4⁺T 细胞计数轻度减少,而合并机会性感染 SLE 患者的 CD4⁺T 细胞计数呈现严重下降趋势。提示合并感染的 SLE 患者可能伴随着 CD4⁺T 细胞计数异常降低的风险,考虑 CD4⁺T 细胞计数可以作为检测 SLE 特异性生物指标,但还未有研究对 CD4⁺T 细胞计数具体的阈值进行说明,临床将 CD4⁺T 细胞计数作为 IFI 检测指标还有待进一步完善。

4 结语

综上所述,SLE 作为一种自身免疫性疾病易合并 IFI,病情危及,严重威胁患者的生命安全。本病的诱发受多种危险因素的影响,其危险因素包括糖皮质激素应用、SLEDAI 评分、年龄、性别与 HIV 感染等,但现有研究纳入的量化指标有限,且缺乏大量的研究数据加以验证,各种因素具体的作用机制与相互间

的交互作用还暂未明晰,需要更多数据、深入的研究报道加以验证。同时,SLE合并IFI患者诊断的生物学指标进展缓慢,临床对于相关生物学指标的研究有待深入,且文献数量有限,对各种指标的探讨不够全面,生物学指标纳入种类略显单一。因此未来的研究还需完善相关基础研究,并重点探索生物学指标的特异度、敏感度与临床可操作性。鉴于SLE合并IFI诊断较困难,或许未来可以综合患者的危险因素、生物学指标、临床症状、体征、用药情况等多个方面,以提高疾病诊断的准确率,为临床用药提供具体的指导依据,以改善疾病预后。

【参考文献】

- [1] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update [J]. *An Rheumatic Dis*, 2024, 83(1):15-29.
- [2] Halfon M, Tankeu AT, Ribic C. Mitochondrial dysfunction in systemic lupus erythematosus with a focus on lupus nephritis [J]. *Internat J Mol Scis*, 2024, 25(11):6162.
- [3] Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis [J]. *An Rheumatic Dis*, 2024, 83(6):720-729.
- [4] Huang W, Jin T, Zheng W, et al. Identifying the genetic association between systemic lupus erythematosus and the risk of autoimmune liver diseases [J]. *J Autoimmun*, 2024, 145:103188.
- [5] Li S, Ding H, Qi Z, et al. Serum metabolic fingerprints characterize systemic lupus erythematosus [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(2):2304610.
- [6] Ambler WG, Kaplan MJ. Vascular damage in systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(4):251-265.
- [7] Al-Azab M, Idiattullina E, Liu Z, et al. Genetic variants in UNC93B1 predispose to childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(6):969-980.
- [8] Wu Q, Liu Y, Wang W, et al. Incidence and prevalence of tuberculosis in systemic lupus erythematosus patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:938406.
- [9] Molooghi K, Sheybani F, Naderi H, et al. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1):e000560.
- [10] Zhou W, Chen H, Ji T, et al. Prognostic factors of fungal infection in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive associated interstitial lung disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(4):1381-1392.
- [11] Galmiche S, Thoreau B, Bretagne S, et al. Invasive fungal diseases in patients with autoimmune diseases: a case series from the French RESSIF network [J]. *RMD Open*, 2023, 9(3):e003281.
- [12] 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.
- [13] Eudy AM, Clowse MEB, Corneli A, et al. The Type 1 & 2 systemic lupus erythematosus model: Perspectives of people living with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2024, 33(3):266-272.
- [14] Suzuki K, Tanaka Y. Infections associated with systemic lupus erythematosus: Tackling two devils in the deep blue sea [J]. *Indian J Rheumatol*, 2023, 18(Suppl 1):S3-S11.
- [15] Lai CC, Sun YS, Chen WS, et al. Risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients: Analysis of adult and pediatric cohorts in Taiwan [J]. *J Chin Med Assoc*, 2022, 85(11):1044-1050.
- [16] Choi MY, Costenbader KH. Understanding the concept of pre-clinical autoimmunity: prediction and prevention of systemic lupus erythematosus: identifying risk factors and developing strategies against disease development [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:890522.
- [17] Meng Y, Chifeng L, Qinghuan Z, et al. Meta-analysis of clinical risk factors of patients with systemic lupus erythematosus complicated with invasive fungal infection [J]. *Medicine*, 2023, 102(11):e29652.
- [18] Su CF, Lai CC, Li TH, et al. Epidemiology and risk of invasive fungal infections in systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based cohort study [J]. *Ther Adv Musculoskel Dis*, 2021, 13:1759720X211058502.
- [19] Yang P, Xu R, Chen F, et al. Fungal gut microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1149311.
- [20] Tanveer S, Pan CW, Sami F, et al. Fungal Infections in Hospitalized Patients of Systemic Lupus Erythematosus: A United States Nationwide Cohort Analysis [J]. *Cureus*, 2024, 16(7).
- [21] Lei Y, Liu Q, Li Q, et al. Exploring the complex relationship between microbiota and systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2023, 25(6):107-116.
- [22] Grzelecki D, Grajek A, Dudek P, et al. Periprosthetic joint infections caused by *Candida* species-A single-center experience and systematic review of the literature [J]. *J Fungi*, 2022, 8(8):797.
- [23] Yang P, Xu R, Chen F, et al. Fungal gut microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1149311.
- [24] Li BZ, Wang H, Li XB, et al. Altered gut fungi in systemic lupus erythematosus-A pilot study [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:1031079.
- [25] Mendive-Tapia L, Mendive-Tapia D, Zhao C, et al. Rational design of Phe-BODIPY amino acids as fluorogenic building blocks for peptide-based detection of urinary tract *Candida* infections [J]. *Angew Chem Internat Ed*, 2022, 61(17):e202117218.
- [26] Babler K, Sharkey M, Arenas S, et al. Detection of the clinically persistent, pathogenic yeast spp. *Candida auris* from hospital and municipal wastewater in Miami-Dade County, Florida [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 898:165459.
- [27] Lim DH, Jee H, Moon KC, et al. Development of a simple DNA extraction method and *Candida* pan loop-mediated isothermal amplification assay for diagnosis of candidemia [J]. *Pathogens*,

- 2022,11(2):111.
- [28] Mulet Bayona JV, Salvador Garcia C, Tormo Palop N, et al. Novel chromogenic medium CHROMagar™ Candida Plus for detection of *Candida auris* and other *Candida* species from surveillance and environmental samples; A multicenter study [J]. J Fungi, 2022, 8(3):281.
- [29] Karkkainen E, Jakobsson S G, Edlund U, et al. Optotracing for live selective fluorescence-based detection of *Candida albicans* biofilms[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:981454.
- [30] Shah S, Lai J, Basuli F, et al. Development and preclinical validation of 2-deoxy 2-[18F] fluorocellobiose as an *Aspergillus*-specific PET tracer[J]. Sci Transl Med, 2024, 16(760):eadl5934.
- [31] van Rhijn N, Storer ISR, Birch M, et al. *Aspergillus fumigatus* strains that evolve resistance to the agrochemical fungicide ipflufenquin in vitro are also resistant to olorofim[J]. Nat Microbiol, 2024, 9(1):29-34.
- [32] Phoophiboon V, Brown P, Burns KEA. Systemic lupus erythematosus associated with development of macrophage activation syndrome and disseminated aspergillosis[J]. Can J Anesth, 2023, 70(7):1255-1260.
- [33] Bharose AA, Hajare ST, Narayanrao DR, et al. Whole genome sequencing and annotation of *Aspergillus flavus* JAM-JKB-B HA-GG20[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):18.
- [34] Yang K, Luo Y, Sun T, et al. Nitric oxide-mediated regulation of *Aspergillus flavus* asexual development by targeting TCA cycle and mitochondrial function[J]. J Hazard Mater, 2024, 471:134385.
- [35] Gutierrez-Perez C, Puerner C, Jones JT, et al. Unsaturated fatty acid perturbation combats emerging triazole antifungal resistance in the human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus* [J]. Mbio, 2024, 15(7):e01166-24.
- [36] Singh S, Choudhary H, Agnihotri S, et al. LDBio *Aspergillus* immunochromatographic test lateral flow assay for IgG/IgM antibody detection in chronic pulmonary aspergillosis: single-centre evaluation and meta-analysis [J]. Indian J Med Microbiol, 2022, 40(2):204-210.
- [37] Huygens S, Dunbar A, Buil JB, et al. Clinical impact of polymerase chain reaction based *Aspergillus* and azole resistance detection in invasive aspergillosis: A prospective multicenter study[J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(1):38-45.
- [38] Dantas KC, de Freitas-Xavier RS, Spina Lombardi SCF, et al. Comparative analysis of diagnostic methods for the detection of *Cryptococcus neoformans* meningitis[J]. PLOS Neglect Trop Dis, 2023, 17(3):e0011140.
- [39] Pini P, Bettua C, Orsi CF, et al. Evaluation of serum (1→3)-β-D-glucan clinical performance; kinetic assessment, comparison with galactomannan and evaluation of confounding factors[J]. Infection, 2016, 44(2):223-233.
- [40] Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al. β-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.
- [41] 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.
- 【收稿日期】 2024-07-03 【修回日期】 2024-09-30

(上接 1515 页)

- [7] 明溪, 吴力群, 王紫薇, 等. 儿童慢性咳嗽中医诊疗指南[J/OL]. 南京中医药大学学报, 2024(7):722-732[2024-09-09].
- [8] 甄会, 李燕, 冯焕琴, 等. 小儿柴芩清解颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染(表里俱热证)随机、双盲、多中心临床研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6):194-197.
- [9] 朱中书, 刘方铭. 针刺治疗上感后咳嗽 19 例[J]. 中国针灸, 2014, 34(8):778.
- [10] 王波. 腹针治疗急性上呼吸道感染的临床研究[D]. 广州中医药大学, 2008.
- [11] 宿杨帅, 马秋富. 针灸视域下的神经—免疫调节[J]. 中国科学基金, 2024, 38(3):446-453.
- [12] 王成志, 刘一帆, 张晓青, 等. 中药活性成分调控免疫细胞抗肺癌的研究进展[J/OL]. 药物评价研究, 1-11[2024-09-09].
- [13] 沈嘉森, 蔡军涛, 李杰明, 等. 中药多糖防治肾损伤作用机制的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(4):454-462.
- [14] 杨敏, 辛欢, 邹燃, 等. 针灸通过阻断 BDNF/TrkB 信号通路改善肠易激综合征大鼠的肠道屏障功能和内脏疼痛[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(6):1234-1239.
- [15] 熊坚, 黄慧, 张颖春, 等. 基于 R 语言数据挖掘技术分析针灸治疗咳嗽变异性哮喘的取穴规律[J]. 护理研究, 2023, 37(4):671-677.
- [16] 吕颖, 吴珺, 徐蕤, 等. 大面积脑梗死合并肺部感染外周血 T 淋巴细胞亚群及 CD4⁺/CD8⁺ 比值水平变化及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(16):2447-2451.
- [17] 李芸, 马育鹏. 冠心病合并肺部感染患者血清 Cys C、MIP-1α 水平变化及临床意义[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(9):1083-1087.
- [18] 郭炫佐, 欧阳敏芳, 伍亮, 等. 补肾活血方联合针灸对快速衰老大鼠神经元活性、内分泌免疫微环境及 Nestin 蛋白的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(15):3821-3825.
- [19] 华众, 李鹏超, 李凝华, 等. 中药栓剂联合益肾通络清抗汤治疗免疫性不育的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15):114-119.
- [20] 董继鹏, 陶庄, 郭会军, 等. 青蒿琥酯用于艾滋病抗反转录病毒疗法后免疫功能重建不全的疗效特点[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7):4170-4175.
- [21] 杨馥铭, 徐枝芳, 郭义. 针灸的免疫调节机制在中医经络研究中的前景和意义[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6):3434-3437.
- 【收稿日期】 2024-06-13 【修回日期】 2024-09-01