

慢性重型肝炎合并肠道真菌感染的临床分析42例

黄 津

黄津, 福建医科大学附属南平市第一医院感染科 福建省南平市 353000

黄津, 内科医师, 硕士, 从事病毒性肝炎、肝硬化及肝衰竭的临床诊疗研究。

作者贡献分布: 本文由黄津完成。

通讯作者: 黄津, 内科医师, 硕士, 353000, 福建省南平市延平区中山路317号, 福建医科大学附属南平市第一医院感染科。

531104142@qq.com

电话: 0599-8630435

收稿日期: 2015-06-12 修回日期: 2015-06-30

接受日期: 2015-07-14 在线出版日期: 2015-08-18

Clinical analysis of 42 patients with chronic severe hepatitis complicated with intestinal fungal infection

Jin Huang

Jin Huang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Nanping Hospital of Fujian Medical University, Nanping 353000, Fujian Province, China

Correspondence to: Jin Huang, Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Nanping Hospital of Fujian Medical University, 317 Zhongshan Road, Yanping District, Nanping 353000, Fujian Province, China. 531104142@qq.com

Received: 2015-06-12 Revised: 2015-06-30

Accepted: 2015-07-14 Published online: 2015-08-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical features, risk factors and preventive measures for chronic severe hepatitis complicated with intestinal fungal infection.

METHODS: Ninety-eight patients with chronic severe hepatitis treated from April 2010 to July 2014 at the First Hospital of Fujian Medical University were retrospectively studied, including 42 cases with fungal infection and

56 cases without. The constituent ratios of the species of fungi causing intestinal infections were analyzed. Univariate and multivariate analyses were used to identify the risk factors for intestinal fungal infection in patients with chronic severe hepatitis.

RESULTS: Intestinal fungal infection in patients with chronic severe hepatitis was mainly caused by *Candida albicans* (43.75%). Univariate analysis indicated that duration of antibiotic use, spontaneous bacterial peritonitis, portal hypertension, length of hospital stay > 30 d, hypoalbuminemia and white blood cell count (WBC) < $4.0 \times 10^9/L$ were risk factors for intestinal fungal infection in patients with chronic severe hepatitis ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that duration of antibiotic use (OR = 3.410), leucopenia (OR = 3.018), portal hypertension (OR = 2.357) and hypoalbuminemia (OR = 2.161) were independent risk factors ($P < 0.05$). The mortality rate was significantly higher in infected patients than in non-infected patients [33.33% (14/42) vs 16.07% (9/56), $P = 0.023$].

CONCLUSION: Intestinal fungal infection in patients with chronic severe hepatitis is mainly caused by *Candida albicans*, and is associated with a high mortality rate. Duration of antibiotic use, leucopenia, portal hypertension and hypoalbuminemia are independent risk factors for intestinal fungal infection in patients with chronic severe hepatitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis; Intestine; Fungal infection

■背景资料

随着广谱抗生素、各种诊疗性操作、免疫抑制剂应用及多种并发症等因素导致重型肝炎患者并发真菌感染的发生率日益增加。慢性重型肝炎患者肝细胞大量坏死,免疫功能受损,伴随肠道微生态环境破坏,亦使肠道对真菌的易感性增加,内外因素导致其死亡率极高。

■同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学

■ 研究前沿

重型肝炎并发肠道真菌感染的现象并不少见,而对有效防治肠道真菌感染一直以来是个难题,本文通过探讨慢性重型肝炎合并肠道真菌感染的临床特点、易感因素、诊断方法及防治措施,为真菌感染的预防和治疗开拓了思路。

Huang J. Clinical analysis of 42 patients with chronic severe hepatitis complicated with intestinal fungal infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(23): 3775-3780 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3775.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i23.3775>

摘要

目的: 探讨慢性重型肝炎合并肠道真菌感染的临床特点、易感因素及防治措施。

方法: 对2010-04/2014-07福建医科大学附属南平市第一医院收治98例慢性重型肝炎患者进行回顾性研究,设合并肠道真菌感染组(42例)、无肠道真菌感染对照组(56例);本文通过分析肠道真菌感染的菌群和构成比,对可能导致肠道真菌感染的因素进行单因素分析和Logistic回归模型分析。

结果: (1)慢性重型肝炎并发肠道真菌感染以白色假丝酵母菌为主(43.75%);(2)感染组与对照组单因素分析发现:抗菌素使用时间,自发性腹膜炎,门静脉高压症,住院天数>30 d,低白蛋白血症及白细胞计数 $<4.0 \times 10^9/L$ 是慢性重型肝炎并发肠道真菌感染的相关因素($P<0.05$);(3)Logistic回归分析发现抗菌素使用时间($OR = 3.410$)、脾亢后低白细胞血症($OR = 3.018$)、门静脉高压症($OR = 2.357$)、低白蛋白血症($OR = 2.161$)是肠道真菌感染增加的高危因素;(4)感染组患者2 mo内病死率为33.33%(14/42),明显高于对照组病死率16.07%(9/56),两者差异具有统计学意义($P = 0.023$)。

结论: 慢性重型肝炎并发肠道真菌感染以白色假丝酵母菌为主,且病死率高,积极防治各种高危因素,尽可能早诊断、早治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝炎; 肠道; 真菌感染

核心提示: 通过分析慢性重型肝炎合并肠道真菌感染的临床特点、易感因素及诊疗方法,发现肠道真菌感染以白色假丝酵母菌为主,易感因素复杂多样,由于本病死亡率高,所以积极防治各种高危因素,尽可能早诊断、早治疗,有助于提高疗效。

黄津. 慢性重型肝炎合并肠道真菌感染的临床分析42例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(23): 3775-3780 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3775.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i23.3775>

dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i23.3775

0 引言

我国是病毒性肝炎高发区,平均每年约1%慢性肝炎患者进展为重型肝炎,由于缺乏特效的治疗手段,其病死率极高^[1]。目前,随着广谱抗生素、各种诊疗性操作、免疫抑制剂应用及多种并发症等因素,导致重型肝炎患者并发真菌感染的发生率日益增加^[2]。由于慢性重型肝炎患者肝细胞大量坏死,免疫功能受损,伴随肠道微生态环境破坏,使肠道对真菌的易感性增加。从而,延长慢性重型肝炎患者住院时间,增加患者病死率。由于有效防治肠道真菌感染有相当难度,故本文对福建医科大学附属南平市第一医院收治的慢性重型肝炎合并肠道真菌感染患者的临床资料进行回顾性分析,探讨慢性重型肝炎合并肠道真菌感染的临床特点,提高早期诊断率,及时采取有效的防治措施。

1 材料和方法

1.1 材料 以福建医科大学附属南平市第一医院2010-04/2014-07收治诊断为慢性重型肝炎患者98例,设并发肠道真菌感染者共42例,男27例,女15例,平均年龄 59.6 ± 9.1 岁,无真菌感染的慢性重型肝炎者56例,男性39例,女性17例,平均年龄 54.3 ± 11.5 岁作为对照,感染组与对照组一般资料具有可比性($t = 0.57$, $P<0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 慢性重型肝炎诊断:符合2000年西安全国病毒性肝炎会议制定的《病毒性肝炎防治方案》^[3];肠道真菌感染诊断标准:患者真菌感染后出现腹泻、腹胀、腹痛等症状,腹部压痛、反跳痛等体征;粪便镜检涂片每 ≥ 2 个油镜视野见到真菌孢子和菌丝提示真菌感染,每例患者粪检 ≥ 2 次阳性可确诊,粪便培养24-48 h可检测出真菌;肠镜活检病理染色中找到孢子和菌丝,亦是直接证据。

1.2.2 标本采集和检验: 标本来自粪便和直接内镜活检。直接镜检:经10%KOH溶液处理后直接镜检。培养:标本直接接种于Sabourand培养基48 h,使用Biomerieux公司YBC鉴定卡鉴定。病理染色:经固定脱水、包埋切片、染色后观察。使用法国Biomerieux公司真菌药敏板测定

表 1 肠道真菌感染的菌群和构成比 (%)

| 菌属 | 菌株(<i>n</i> = 48) | 构成比(%) |
|---------|--------------------|--------|
| 白色假丝酵母菌 | 21 | 43.75 |
| 热带假丝酵母菌 | 9 | 18.75 |
| 克柔假丝酵母菌 | 8 | 16.67 |
| 光滑假丝酵母菌 | 6 | 12.50 |
| 曲霉属 | 3 | 6.25 |
| 毛霉菌 | 1 | 2.08 |
| 合计 | 48 | 100.00 |

药敏情况.

1.2.3 治疗: 确定为真菌感染者, 根据药敏结果给予敏感抗真菌药物治疗.

统计学处理 所有数据应用SPSS17.0软件处理. 计量资料用mean±SD表示, 计数资料用率(%)表示, 两样本比较采用 t 检验. 肠道真菌感染相关危险因素分析, 先进行单因素分析($P<0.05$ 为差异有统计学意义), 再采用二项非条件Logistic回归模型分析单因素中具有显著意义的变量, 最终找出独立危险因素.

2 结果

2.1 医院内真菌感染种类及构成比 42例真菌感染患者中共检出48株真菌, 其中白色假丝酵母菌占43.75%, 其次热带假丝酵母菌占18.75%(表1).

2.2 单因素分析 由于自变量较多, 先用单因素分析表2中各项自变量进行筛选, 经过分析后发现6种因素差异显著, 这些因素分别是抗菌素使用时间, 自发性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP), 门静脉高压症, 住院天数>30 d, 低白蛋白血症及白细胞计数(white blood count, WBC)<4.0×10⁹/L(表2).

2.3 多因素分析 通过单因素分析后, 得出6个具有显著差异的自变量($P<0.05$), 再进行二项非条件Logistic回归分析. 根据OR值大小, 将以下4种独立危险因素排序: 抗菌素使用时间(OR = 3.410), 脾亢后低白细胞血症(OR = 3.018), 门静脉高压症(OR = 2.357), 低白蛋白血症(OR = 2.161); 四者的Wald值分别为6.760、4.762、4.153、3.811, 提示四项危险因素在慢性重肝合并肠道真菌感染的重要性依次为抗菌素使用时间>脾亢后低白细胞血症>门静脉高压症>低白蛋白血症(表3).

2.4 肠镜及组织病理检查示 本研究中有10例患者表现为使用抗生素治疗后再次出现发热、

表 2 慢性重型肝炎肠道真菌感染对照研究单因素分析

| 因素 | 研究组(<i>n</i> = 42) | 对照组(<i>n</i> = 56) |
|--|--------------------------|---------------------|
| 年龄(岁) | 59.6 ± 9.10 | 54.3 ± 11.5 |
| 抗生素应用时间(d) | 21.2 ± 11.8 ^a | 12.9 ± 6.5 |
| WBC<4.0×10 ⁹ /L(<i>n</i>) | 23 ^a | 12 |
| 侵入性操作(<i>n</i>) | 12 | 19 |
| 低白蛋白血症(<i>n</i>) | 32 ^a | 41 |
| 糖尿病(<i>n</i>) | 5 | 9 |
| 自发性腹膜炎(<i>n</i>) | 27 ^a | 19 |
| 门静脉高压(<i>n</i>) | 23 ^a | 27 |
| 住院天数>30 d(<i>n</i>) | 29 ^a | 45 |

^a $P<0.05$ vs 对照组. WBC: 白细胞计数.

腹胀、腹泻症状. 已予血液及粪便真菌培养, 但均为假阴性, 故在能耐受内镜检查情况下, 为明确病因、尽早治疗, 采用肠镜检查并取病变部位活检进行组织涂片及病理染色检查(图1).

2.5 临床转归 真菌感染后多数患者出现病情加重, 部分患者病情恶化, 甚至死亡. 感染组中出现7例肝性脑病、6例肝肾综合征和1例弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)死亡患者. 对照组皆死于肝性脑病. 感染组中42例依据药敏试验和经验性(以氟康唑或伊曲康唑首选)抗真菌治疗后转归: 好转者17例. 感染组患者2 mo内病死率为33.33%(14/42), 明显高于对照组病死率16.07%(9/56), 两者差异有统计学意义($P=0.023$).

3 讨论

近年来重型肝炎住院患者合并真菌感染的发病率明显增加, 尤其是合并肠道真菌感染多见, 已经成为十分严重的院感问题之一^[4]. 重型肝炎患者由于各种诱因导致肝细胞广泛性坏死, 出现严重肝功能衰竭, 肝脏清除毒性代谢产物能力下降, 极易引起微生态的失衡, 最终致使病菌不断繁殖, 增加机会感染, 形成真菌二重感染^[5]. 肠道真菌感染可以侵犯肠壁黏膜及血管, 形成真菌性肉芽肿, 引起变态反应, 产生的真菌毒素可引起真菌性败血症、毒血症, 亦可肠道菌群移位, 导致腹水产生. 尤其是重型肝炎合并肠道真菌感染患者常可出现腹胀、腹痛、腹泻及大便性状改变, 导致胃肠道功能紊乱、水电解质失衡, 严重者出现黏膜溃疡穿孔、出血. 本研究所发现的真菌以假丝酵母菌属为主, 假

■ 相关报道

Glittenberg等研究发现重型肝炎患者单核-吞噬细胞系统功能下降, 脾亢, 导致粒细胞减少, 为胃肠道真菌感染的发病机制提供新的线索.

创新盘点

本研究通过多元 Logistic 回归分析, 发现有4种危险因素与重型肝炎合并肠道真菌感染发生有密切关系, 对于高度可能患者, 且能耐受内镜检查的患者建议行肠镜检查及病理染色, 希望为真菌感染防治提供临床依据。

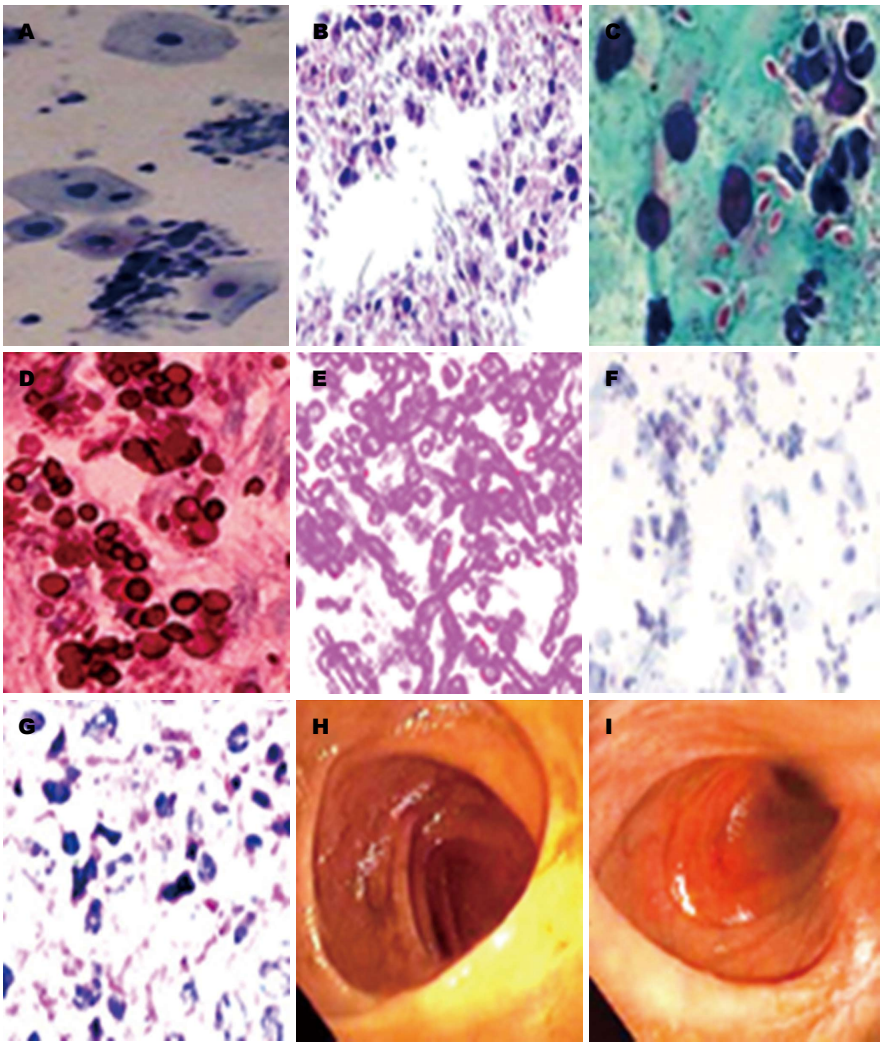


图 1 肠镜及组织病理检查结果. A: 曲霉菌, 菌体呈深蓝色(棉蓝×1000); B: 菌丝, 孢子细小呈蓝色(革兰×1000); C: 光滑假丝酵母菌, 形态大小均一、呈卵圆形, 其周围有空晕, 不形成假菌丝(巴氏×1000); D: 克柔假丝酵母菌, 菌体呈红色, 一端出芽, 菌周有荚膜样结构(GMS×1000); E: 白色假丝酵母菌, 孢子大小不一, 直径20–80 nm. 壁厚内空, 呈圆或卵圆形, 比较单一, 一端较圆, 另一端较尖, 染色呈紫红色(PAS×1000); F: 近平滑假丝酵母菌, 染色不均一, 形态不规则, 呈淡灰蓝(棉蓝×1000); G: 热带假丝酵母菌, 菌体呈紫蓝色(革兰×1000); H: 肠镜显示横结肠轻重不一的炎症改变, 轻者呈点状颗粒感、光反射紊乱, 似伪膜; I: 肠镜显示降结肠水肿周围黏膜充血呈红色, 血管纹消失, 可见溃疡面。

表 3 慢性重肝合并肠道真菌感染的Logistic多因素回归分析

| 危险因素 | Wald值 | OR值 | 95%CI | P值 |
|----------------------------|-------|-------|-------------|-------|
| 抗生素应用时间 | 6.760 | 3.410 | 1.923–5.784 | 0.009 |
| 门静脉高压 | 4.153 | 2.357 | 1.363–3.574 | 0.025 |
| 低白蛋白血症 | 3.811 | 2.161 | 1.127–4.103 | 0.043 |
| 自发性腹膜炎 | 2.019 | 1.841 | 0.783–1.734 | 0.084 |
| WBC<4.0×10 ⁹ /L | 4.762 | 3.018 | 2.368–6.926 | 0.017 |
| 住院天数>30 d | 2.012 | 1.472 | 0.819–1.873 | 0.097 |

Wald值: χ^2 值; OR值: 比值比; 95%CI: 95%可信区间; P值: 回归系数; WBC: 白细胞计数。

丝酵母菌系人定植共生范围最广的真菌菌属, 具有很强的黏附、局部繁殖、穿透屏障肠壁等致病力. 这与Pfaller等^[6]报道在深部真菌感染中以侵袭性假丝酵母菌感染为主, 且多伴发于重症疾病患者. 因此, 作为临床医生应警惕肠道真菌感染的发生, 本研究通过观察福建医科大

学附属南平市第一医院近年来重型肝炎合并肠道真菌感染的患者, 分析慢性重型肝炎患者肠道真菌感染的相关危险因素, 并采用积极早期内镜介入检查, 尽早诊断、尽早做出有效的治疗措施, 尽可能提高患者生存率。

本研究通过多元Logistic回归分析, 发现有4种危险因素与重型肝炎合并肠道真菌感染发生有密切关系, 分别是长期使用广谱抗生素、低蛋白血症、门脉高压、粒细胞减少。

首先, 长期使用光谱抗生素是导致真菌感染最常见的危险因素, 研究组中发现使用广谱抗菌素天数较长, 且用药起点较高, 大多病例初始阶段就已经使用第三代头孢及合酶制剂, 同时所用的剂量较大。Ruiz-Sánchez等^[7]研究发现长期使用光谱抗生素时, 势必造成肠道微生态被破坏, 使机体致病性真菌恶性繁殖, 导致重型肝炎基础上又并发真菌性肠炎; 其次, 低蛋白血症常导致胃肠道黏膜长时间处于淤血、水肿、糜烂状态, 使正常黏膜廓清功能和免疫作用受抑制或缺陷, 同时, 低蛋白血症也反应了肝脏合成功能处于失代偿阶段, 以上原因皆可引起肠道细菌移位、真菌繁殖, 国外相关研究^[8]表明重型肝炎患者出现真菌感染大多数是内源性菌群移位感染所致, 尤其是肠道内存在许多酵母样真菌更易发生这类感染; 然后, 有研究^[9]表明门静脉高压症时小肠运转时间延长, 这给肠内细菌的过度繁殖提供必要的时间; 由于肠管壁薄, 门脉高压使肠道血液、淋巴液处于淤积状态, 造成黏膜水肿, 黏膜屏障受损, 细菌通过破损的肠壁, 进一步增加感染的机会; 最后, Glittenberg等^[10]研究发现, 重型肝炎患者单核-吞噬细胞系统功能下降, 脾亢, 导致粒细胞减少, 细胞介导的免疫功能受损, 补体及免疫球蛋白水平下降, 调理作用减弱, 最终造成致病菌可以成功逃避机体清除, 这亦是产生内源性感染的重要原因^[11]。

目前确诊肠道真菌感染尚缺乏早期、简便、快捷且特异性高的诊断方法, 临床上出现以下征象需警惕: 抗生素使用期间出现不明原因的发热; 出现消化系症状, 如间歇性腹泻; 经过积极治疗后, 病情反复, 如黄疸复升、腹腔感染无明显改善; 肠道菌群失调。凡出现以上现象, 均需排外真菌感染的可能, 及时收集相关标本进行涂片、培养检测或病理

学检测^[12,13]。由于真菌涂片的敏感性较差, 且更容易污染, 结果往往不可靠, 而不同的真菌培养周期不同, 大部分酵母菌2-3 d可出结果, 丝状真菌培养周期则较长, 二者均可出现一定假阴性率。因此, 对能耐受肠镜检查时又有反反复复的消化系症状的患者需进行内窥镜检查, 并行活检明确性质, 对此类患者通过组织学检查具有重要帮助。本组研究有10例通过病理组织化学染色, 观察真菌的形态结构, 病灶内可见大量菌丝, 周围较多淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润, 有的可见组织机化、肉芽肿的形成、增生的纤维结缔组织及扩张的血管, 肠镜可见肠管黏膜的慢性炎症、增厚, 形似伪膜, 周围黏膜充血, 伴有黏液腺体增生, 肠壁间隔增宽^[14]。

目前针对深部真菌感染的情况, 多数学者^[15]主张制定个体化抗真菌治疗方案, 对有并发真菌感染的高危患者采用预防性的治疗, 尽早、及时的抗真菌治疗可以有效降低重肝并发真菌感染的病死率。本研究发现感染组中42例根据药敏试验和经验性(氟康唑或伊曲康唑首选)抗真菌治疗后转归: 好转17例。感染组患者2 mo内病死率为33.33%, 明显高于对照组病死率16.07%。鉴于感染组中高死亡率, 可能与以下因素有关: 真菌感染常与继发细菌感染相混淆, 不易早期诊断; 重型肝炎患者使用抗真菌药物同时亦加重肝肾毒性; 耐药株的产生大大影响疗效。因此, 通过对重肝患者合并肠道真菌感染相关危险因素分析, 尽早对易感患者采取有效的预防措施, 有利于降低真菌感染率和病死率。

总之, 积极控制重型肝炎的进程, 合理使用抗生素是维持共生菌群拮抗真菌过度繁殖, 防治肠道深部真菌病的关键。加深对肠道真菌感染的临床特点认识, 对于存在多种真菌感染危险因素的患者, 应予以足够警惕发热、腹胀及腹泻等症状, 多次、多点动态检测血常规、粪便涂片有助于真菌感染的诊断, 必要时行内镜介入检查并行病理活检是诊断金标准, 尽可能早期诊断、尽早治疗有助于延缓病情进展。

应用要点

由于重症肝病患者免疫力低下, 肠道真菌易侵入体内引起局部或全身感染, 本文通过分析重型肝炎并发真菌感染的高危因素, 提示临床上应合理使用抗生素, 积极防治各项原发基础疾病, 早期及时发现真菌感染, 予合理、正确抗真菌治疗。

4 参考文献

- 1 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197 [PMID: 15841455 DOI: 10.1002/hep.20703]

同行评价

本文研究了慢性重型肝炎患者肠道真菌感染的特点、易感因素及防治措施, 对其防治提供指导, 具有较好的意义。

- 2 苏海滨, 王慧芬, 林芳, 许海苗, 赵鸿, 李雷, 闫涛, 牟劲松, 李晨. 肝衰竭合并真菌感染的调查分析. *中华医院感染学杂志* 2009; 19: 1664-1667
- 3 中华医学会传染病与肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志* 2001; 19: 56
- 4 谢敏, 陈铿, 冯倩嫦. 重型肝炎和肝硬化并发医院内真菌感染186例临床特点分析. *实用肝脏病杂志* 2007; 10: 24-26
- 5 Mamishi S, Eghbali AN, Rezaei N, Abolhassani H, Parvaneh N, Aghamohammadi A. A single center 14 years study of infectious complications leading to hospitalization of patients with primary antibody deficiencies. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 351-355 [PMID: 20963319 DOI: 10.1590/S1413-86702010000400007]
- 6 Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-163 [PMID: 17223626 DOI: 10.1128/CMR.00029-06]
- 7 Ruiz-Sánchez D, Calderón-Romero L, Sánchez-Vega JT, Tay J. Intestinal candidiasis. A clinical report and comments about this opportunistic pathology. *Mycopathologia* 2002; 156: 9-11 [PMID: 12715941 DOI: 10.1023/A: 1021326713470]
- 8 Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2733-2738 [PMID: 2177750]
- 9 Husová L, Lata J, Husa P, Senkyřík M, Juránková J, Díte P. Bacterial infection and acute bleeding from upper gastrointestinal tract in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1488-1490 [PMID: 16201103]
- 10 Glittenberg MT, Kounatidis I, Christensen D, Kostov M, Kimber S, Roberts I, Ligoxygakis P. Pathogen and host factors are needed to provoke a systemic host response to gastrointestinal infection of *Drosophila* larvae by *Candida albicans*. *Dis Model Mech* 2011; 4: 515-525 [PMID: 21540243 DOI: 10.1242/dmm.006627]
- 11 Chen Y, Chen Z, Guo R, Chen N, Lu H, Huang S, Wang J, Li L. Correlation between gastrointestinal fungi and varying degrees of chronic hepatitis B virus infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 492-498 [PMID: 20846815 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.04.005]
- 12 Iatta R, Napoli C, Borghi E, Montagna MT. Rare mycoses of the oral cavity: a literature epidemiologic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 647-655 [PMID: 19836721 DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.07.010]
- 13 Yousukh A, Jutavijittum P, Pisetpongsa P, Chitapanarux T, Thongsawat S, Senba M, Toriyama K. Clinicopathologic study of hepatic *Penicillium marneffei* in Northern Thailand. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 191-194 [PMID: 14736284]
- 14 Sugino K, Hasegawa C, Sano G, Shibuya K, Homma S. Pathophysiological study of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 450-453 [PMID: 19050352]
- 15 Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, Wingard JR. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 402-409 [PMID: 17205448 DOI: 10.1086/510677]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

