

变应性支气管肺曲霉病的诊断和治疗新进展

夏婷婷¹, 徐志波², 刘贤忠¹, 童卫泉¹, 张丽婷¹, 陈芳³, 王会仍³

¹浙江中医药大学第一临床医学院, 杭州 310053

²浙江中医药大学附属第二医院呼吸内科, 杭州 310005

³浙江中医药大学附属第一医院肺功能室, 杭州 310006

通信作者: 陈芳 电话: 0571-87070329, 电子邮件: funchen@163.com

摘要: 变应性支气管肺曲霉病是肺部真菌疾病中的主要疾病之一, 在临床并不罕见, 但其诊断较难, 容易误诊漏诊, 且治疗效果不稳定, 本文总结了其诊断和治疗的新进展。

关键词: 变应性支气管肺曲霉病; 诊断; 治疗; 进展

中图分类号: R562 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2016)05-0611-06

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.05.022

New Advances in the Diagnosis and Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

XIA Ting-ting¹, XU Zhi-bo², LIU Xian-zhong¹, TONG Wei-quan¹,
ZHANG Li-ting¹, CHEN Fang³, WANG Hui-reng³

¹First Clinical Medical School, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

²Department of Respiration, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310005, China

³Department of Lung Function, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: CHEN Fang Tel: 0571-87070329, E-mail: funchen@163.com

ABSTRACT: Allergic bronchopulmonary aspergillosis is one of major pulmonary fungal diseases. Although it is not a rare in clinical settings, the misdiagnosis rate is high and the treatment effectiveness remains unstable. This article reviews the recent advances in the diagnosis and treatment of this disease.

Key words: allergic bronchopulmonary aspergillosis; diagnosis; treatment; progress

Acta Acad Med Sin, 2016,38(5):611-616

变应性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 又称过敏性支气管肺曲霉病, 是呼吸系统真菌病中最常见的一种疾病, 其致病曲霉以烟曲霉最常见, 黄曲霉及黑曲霉等亦可见到。ABPA

占哮喘的 0.25% ~ 11%, 占囊性纤维化的 2% ~ 15%, 其中约 10% ~ 15% 可发展为慢性肺曲霉病, 明显加重患者的经济负担^[1-3]。症状主要有发热、咳嗽、咳痰、气急、咯血、喘息、胸痛和咳出棕色痰栓等。本文总

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81302934)、浙江省科技厅钱江人才计划 (2012R10063) 和浙江省卫生厅医药卫生科技计划项目 (2013KYA140) Supported by the Youth Project of National Natural Sciences Foundation of China (81302934), the Plan of Technology Department of Office of Science and Technology of Zhejiang (2012R10063), and the Science and Technology Project of Medical and Health Care of Health Department of Zhejiang Province (2013KYA140)

结了其诊断及治疗现状。

诊断的变迁

诊断标准 ABPA 诊断标准最早制定于 20 世纪 70 至 80 年代,由主要标准和次要标准组成。主要标准:(1)哮喘;(2)一过性肺浸润;(3)烟曲霉皮试速发阳性;(4)血清总 IgE 增高;(5)烟曲霉过敏原沉淀素阳性;(6)血嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)升高;(7)血清烟曲霉特异性 IgE 及 IgG 抗体增高;(8)中心型或近端支气管扩张。次要标准:(1)咳棕褐色痰栓;(2)痰培养曲霉属阳性;(3)烟曲霉皮试迟发阳性^[4-5]。该标准并未指出至少需要多少条主要及次要标准才能诊断 ABPA。

2002 年,Greenberger^[6]提出了 ABPA 最低诊断标准,包括:(1)哮喘;(2)曲霉皮试速发阳性反应;(3)血清总 IgE >1000 ng/ml;(4)血清抗烟曲霉 IgE 和/或 IgG 升高;(5)中心性支气管扩张而无远端支气管扩张。若无中心型支气管扩张,则称为血清型 ABPA。2013 年,Greenberger^[7]又提出了更低诊断标准,即上述的(1)、(2)、(3)及(5),有助于早期诊断。

2003 年,美国囊性肺纤维化基础会议对诊断提出新的修订,包括:必备标准:(1)临床表现恶化;(2)血清总 IgE >1200 ng/ml;(3)烟曲霉皮试速发阳性或体外有抗烟曲霉 IgE 抗体。次要标准:(1)使用抗生素和标准物理疗法后胸片出现新的浸润及黏液嵌塞或 CT 上有支气管扩张;(2)血清曲霉沉淀素试验阳性或体外有烟曲霉特异性 IgG。符合 2 条必须标准和 1 条次要标准,即可诊断。此外,若怀疑 ABPA,3 个月内重复测试血清总 IgE 水平为 200~500 U/ml 便可考虑 ABPA^[8]。

2008 年,美国感染学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)制定如下标准:囊性纤维化的诊断标准:(1)囊性纤维化的临床表现;(2)烟曲霉皮试速发阳性;(3)血清总 IgE >1000 ng/ml;(4)抗烟曲霉 IgE 升高;(5)血清中有抗烟曲霉沉淀素;(6)胸片上新的或加重的肺部浸润和/或痰液堵塞。非囊性纤维化的诊断标准:(1)哮喘;(2)曲霉或曲霉孢子皮试速发阳性;(3)血清总 IgE >1000 ng/ml;(4)血清抗烟曲霉 IgE 水平上升;(5)血清中有抗烟曲霉沉淀素;(6)胸片有肺部浸润;(7)CT 有中心型支气管扩张。至少满足囊性纤维化或非囊性纤维化诊断标准中的 5 条才能确诊 ABPA^[9]。该标准是目前

国内外最为公认的诊断标准,既以“有无囊性纤维化”为纲,又避免误诊。

2013 年,国际人类和动物真菌协会(International Society for Human and Animal Mycology, ISHAM)提出了新的诊断标准:(1)以哮喘或囊性纤维化为诱因。(2)2 条必备标准:①烟曲霉皮试速发阳性或血清烟曲霉特异性 IgE 水平升高;②血清总 IgE >1000 ng/ml。(3)至少以下 2 条:①血清中出现烟曲霉沉淀素或 IgG 抗体;②影像中肺部浸润影;③血清 EOS >500 个/ μl ^[10]。该标准可以帮助早期诊断 ABPA,且确定了血清总 IgE 的临界值。缺点是未重视支气管扩张在诊断 ABPA 中的重要地位,因为临床上很多 ABPA 患者可能有支气管扩张的影像表现。

ABPA 诊断标准在逐渐缩小,且在逐渐合理化,能使临床医师更重视本病,便于早期发现本病,同时需要防止或避免本病的误诊漏诊。当前, IDSA 的诊断标准是国内最为认可的。因此,我们认为诊断 ABPA 必须满足 4 条必备标准和至少 1 条次要标准。必备标准:(1)血清总 IgE 水平 >1000 ng/ml;(2)烟曲霉皮试速发阳性或血清烟曲霉特异性 IgE 升高;(3)肺部浸润;(4)囊性纤维化或哮喘的诱因。次要标准:(1)外周血 EOS 升高;(2)血清曲霉沉淀素抗体阳性;(3)影像显示支气管扩张;(4)痰培养曲霉属阳性;(5)咳棕褐色痰。

分型 2008 年 IDSA 将 ABPA 分为 3 型:(1)ABPA-S:即血清型 ABPA,满足临床、实验室及血清学诊断标准,但无中心型支气管扩张;(2)ABPA-CB:即 ABPA 合并支气管扩张,满足诊断标准和中心型支气管扩张;(3)ABPA-CB-ORF:满足诊断标准和中心型支气管扩张,还有其他放射学特征,如肺纤维化、瘢痕形成、肺气肿形成、纤维空洞变化和胸膜改变。此外,近年来干燥黏液和钙锰铁盐凝集所致的高密度黏液(high-attenuation mucus, HAM)在诊断 ABPA 中的作用越来越突出^[11],有人建议把 ABPA-CB-HAM 划入 ABPA 的分型中,因该型患者有较高的血清 EOS、较严重的肺功能损害和容易复发的特点^[12]。

分期 2008 年, IDSA 将 ABPA 分为 5 期:Ⅰ期(急性期):烟曲霉特异 IgE 和 IgG 上升。血清总 IgE 出现高峰后的 12~16 周抗烟曲霉 IgE 也出现高峰。影像上可有肺部浸润。使用激素后,症状、胸片和 IgE 有改善。Ⅱ期(缓解期):急性期使用激素后缓解时间超过 6 个月。该期血清 IgE 正常或轻度升高,胸片浸润能完全缓解。Ⅲ期(加重期):症状复发、胸片

出现新浸润及 IgE 水平上升。Ⅳ期（激素依赖哮喘期）：患者多有持续咳痰及呼吸困难症状，常有影像学改变。尽管口服糖皮质激素，患者仍有症状，血清 IgE 仍升高；若撤退激素，症状会加重。Ⅴ期（终末期，纤维化期）：患者早期诊断错误，仅像哮喘一样接受类固醇、支气管扩张剂及抗生素的短期治疗，可能发展为支气管扩张、空洞型改变和纤维化，甚至呼吸衰竭，严重者死亡^[9]。该分期是目前较为公认的。其中Ⅳ期很难与无 ABPA 的哮喘区别，Ⅴ期容易与纤维空洞型肺结核混淆。2013 年，ISHAM 对 ABPA 合并哮喘进行了新的分期。主要在 IDSA 分期基础上，加入了 0 期并将Ⅳ期细分。0 期指临床稳定和控制良好的哮喘患者，没有临床特征，但定期检查时在检查方面总能符合 ABPA 的诊断标准^[9]。Ⅳ期细分为治疗依赖型 ABPA（频繁使用糖皮质激素或唑类抗真菌药控制 ABPA 活性）和激素依赖型哮喘（全身激素同时控制哮喘及 ABPA）两个亚型^[10]。尽管这个分期仍需证据来验证，但其最大优点是提高对 ABPA 的重视，帮助医师更早诊断 ABPA 和更细致地评估疗效及患者总体情况。实际临床中，ABPA 的发展并不一定按照这个分期进展。

检 查

常规检查

曲霉皮试：尽管其速发阳性对 ABPA 诊断特异性较低，但敏感性高，且常是诊断的必备条件。

血清总 IgE：1000 ng/ml 以上时有一定价值，敏感性高^[13]，亦常是诊断标准之一。

胸片及 CT：多有浸润，同时有助于区别患者有无中心型支气管扩张。胸片可有短暂气液平面、肺叶肺段塌陷、空洞及局限性肺气肿等表现。常规 CT 有印戒征、串珠征、支气管壁增厚、支气管完全堵塞、不均匀斑片状阴影及瘢痕形成等特点。高分辨率 CT（high resolution CT，HRCT）有小叶中心结节、高密度黏液嵌塞、黏液囊肿、线性阴影及马赛克影等^[1,14]。

曲霉特异 IgE/IgG：多有升高。

曲霉特异沉淀抗体：多为阳性，但该抗体也能出现在无 ABPA 的哮喘及其他慢性肺曲霉病中^[15]。此外，有研究发现曲霉蛋白免疫印迹法比该抗体检测有更高的灵敏度^[16]。

支气管镜：可有棕褐色痰栓，但镜下活检中难以发现真菌成分，即便在真菌过敏反应情况下，菌丝

也很难检测到。因此目前国内外都未把支气管镜检查放入诊断标准中，但有时该方法能协助 ABPA 的诊断。

半乳甘露聚糖抗原试验和（1，3）-β-D-葡聚糖试验：检测曲霉感染的经典方法，检测样品既可以是血清也可以是支气管肺泡灌洗液。

痰培养：尽管少数情况能发现曲霉属阳性，但可协助诊断。

高密度黏液：近年来，高密度黏液在诊断 ABPA 中的作用越来越突出，其可出现在胸部 CT 及纤维支气管镜的肺泡灌洗液中。高密度黏液可能是由于干燥黏液和钙锰铁盐的凝集所致，倾向于低密度灶^[11]，特异性高^[17]。

其他 肺功能、血常规等检查意义不大，但能协助评估患者病情。而 MRI、PCR、ImmunoCap 试验及免疫组织化学等在诊断 ABPA 中的价值正在探索中^[18]。

治 疗

糖皮质激素 是最有效的药物，而且越早运用效果越好。主要分为：（1）非吸入性激素：尽管一些小规模临床试验肯定了口服糖皮质激素对 ABPA 的治疗作用，特别是在急性发作期，但其中大部分试验未设立随机对照比较，且在给药剂量和疗程方面尚无明确的判断标准。早年 Safirstein 等^[19]对 50 例 ABPA 进行回顾性分析，结果发现 7.5 mg/kg 甲强龙的维持能使 ABPA 病情获得较好的控制，而在此剂量以下时则容易使病情反复发作。Wang 等^[20]对 25 例 ABPA 患者先每天给予甲强龙 0.5 mg/kg 并持续 2 周，后继以相同剂量隔日给药 3 个月，再逐渐递减至停用，其疗效较好，并认为仅以症状作为激素剂量的调整标准是不合适的。也有报告指出，即使给予足量激素而未能控制急性加重者仍不少见。近年来，徐小勇等^[21]采用泼尼松龙 20 mg 每日 1 次，持续 2 周后病情好转，逐渐减低泼尼松龙用量，并服用伊曲康唑 0.2 g 每日 2 次，患者服药 2 个月症状好转后停用药物。李中士等^[22]采用强的松片 30 mg 每日 1 次联合伊曲康唑 0.2 g 每日 2 次口服 3 个月，遂改为泼尼松龙 25 mg 每日 1 次联合伊曲康唑 0.2 g 每日 2 次口服 1 个月，此后两药逐渐减量至停药。因此，我们认为在 ABPA 急性期给予每日口服泼尼松龙 0.5 mg/kg，至少持续 2 周；随后每 2 d 口服泼尼松龙 0.5 mg/kg 约持续 6~8 周；此后逐渐减量，每周减量 5 mg。治疗 2 个月后，若血清总 IgE 下降少于 35%，则当首先清楚患者的服药依从性，

同时判断之前的诊断是否正确。若血清总 IgE 下降超过 35%，且症状及肺部阴影消失，则判断为患者达到缓解期。此后需要随访，若血清总 IgE 水平未下降反而增加 1 倍，则为加重期，当以初始剂量重新开始治疗。随访过程中，需要关注患者的不良反应。一般而言，糖皮质激素服用时间约 6~9 个月。总之，口服激素应用于 ABPA 急性期并无争议，但长期大剂量激素除不良反应较重及可能有激素依赖之外，对早期病情的进展及肺功能的下降是否有抑制效果，至今未获得肯定。(2) 吸入性激素：吸入糖皮质激素或联合支气管扩张剂对支气管哮喘的治疗是非常有效的，因此有人将其试用于 ABPA-S 的治疗。一项多中心双盲随机临床研究观察了 32 例患者吸入二丙酸氯地米松（100 μ g 每日 1 次）6 个月后的疗效，治疗后患者哮喘控制及肺功能有所改善，但与对照组差异无统计学意义^[23]。有报告指出，高剂量吸入性激素能使哮喘症状获得改善，也可能替代口服糖皮质激素^[24-25]。近年 Agarwal 等^[26]对 21 例 ABPA-S 患者在吸入高剂量激素（福莫特罗 24 μ g/布地奈德 1600 μ g）6 个月进行了观察，发现尽管所有患者主观感觉得到改善，但没有 1 例得到完全控制，而在继续口服激素 6 周后 19 例即得到完全控制，52.6% 患者出现 IgE 下降。一项观察不同剂量口服糖皮质激素的随机对照临床研究已经完成（ClinicalTrials.gov, NCT00974766），然相关数据尚未公布。因此，吸入性激素治疗 ABPA-S 的疗效仍有待证实。但因吸入性激素较少出现口服激素的全身不良反应，可能作为 ABPA-S 的维持疗法，如在 ABPA 稳定期或口服激素减量期或大剂量口服激素造成损伤的初期阶段，其效果可能更好，但吸入性激素可能增加曲霉菌的致敏性^[27]。

抗真菌类药 该类药能改善 ABPA 患者的症状、加重频率、肺功能、影像肺部浸润及血清 IgE 水平。主要分为两性霉素 B 类及三唑类，后者比前者有更好的疗效及安全性，且易于管理，是临床上最常用于治疗 ABPA 的抗真菌类药^[14]。目前最常用的三唑类主要是伊曲康唑及伏立康唑，且伊曲康唑不良反应更少^[28]。关于抗真菌药物的疗效，有两个随机试验探讨了伊曲康唑的疗程和剂量。一项前瞻性双盲随机对照临床试验观察了 28 例糖皮质激素依赖 ABPA 患者，治疗组（14 例，伊曲康唑 200 mg，每日 2 次）和对照组（14 例，安慰剂）的治疗反应率分别为 46% 和 19%，差异有统计学意义。随后观察的 16 周中，伊曲康唑减量至 200 mg 每日 1 次，双盲期中没有反应患者中 36%

获得了治疗反应^[29]。另一个前瞻性双盲随机对照临床试验中，对 29 例 ABPA 稳定期患者给予伊曲康唑 400 mg 每日 1 次或安慰剂长达 16 周，在急性加重频率的减少、血清总 IgE 的降低、痰中嗜酸性粒细胞的减少方面，伊曲康唑组明显比安慰剂组更显著^[30]。因此，伊曲康唑的使用方法是先 200 mg 每日 2 次口服并持续 16 周，后 200 mg 每日 1 次口服并持续 16 周。如伊曲康唑疗效不理想，可用伏立康唑，其用法是每次 6 mg/kg 每日 2 次，继而转为每次 4 mg/kg 每日 2 次，若好转，则转为口服 200 mg 每日 2 次。总之，不论是在稳定期还是急性发作期伊曲康唑及伏立康唑都有用，二者可作为治疗 ABPA 的一线用药，特别对伴有慢性空洞的 ABPA 患者，更宜选用。尽管有个案报道单用伊曲康唑或伏立康唑联合吸入激素成功治愈 ABPA 患者^[31-32]，但这是极少数情况，临床上大多联合口服激素治疗 ABPA。尽管伊曲康唑比伏立康唑的不良反应更少，但伊曲康唑和糖皮质激素之间的作用会诱发内源性皮质醇分泌，可导致库欣综合征，且伊曲康唑能直接抑制糖皮质激素的作用^[14,28]。

支气管扩张剂 有抗胆碱能药物、 β_2 受体激动剂、茶碱类等，能缓解气道痉挛，减轻症状，常联合运用激素可更好地控制病情，如布地奈德/福莫特罗、沙美特罗/氟替卡松等吸入剂。

新药 奥马珠单抗能改善 ABPA 合并囊性纤维化或哮喘患者的症状、血清 IgE 水平及肺功能，减少住院次数和加重频率，降低口服激素及抗真菌药的用量，且不良反应很少^[33-34]。近来有报道单用奥马珠单抗治疗 6 例（3 例有哮喘史、3 例有肺囊性纤维化史）临床疗效显著，认为能降低激素及抗真菌药用量，且安全性好^[34]。尽管奥马珠单抗有这些优势，但其主要在国外使用，国内尚未见相关报道。奥马珠单抗在中国主要用来治疗过敏性疾病，如哮喘、变应性鼻炎、过敏性皮肤疾病等^[35]。总之，目前关于奥马珠单抗治疗 ABPA 的研究尚处于初期阶段，需要深入研究。

其他 如免疫疗法、疫苗接种、支气管清洁技术、避免接触真菌多的地方（如垃圾站，施肥处等）等^[9]。

展 望

ABPA 尽管是一种少见疾病，但目前国内尚无统一诊断标准，且疗效不定。最常用的治疗方法是激素联合抗真菌药物，但两类药物尤其是激素的不良反应

使其使用受到了一定的限制。此外, ABPA 与支气管扩张、哮喘、肺结核及其他肺曲霉疾病等较难鉴别。因此, 若怀疑该病, 应当及时做相关检查以明确诊断, 同时需与其他疾病鉴别, 选择适当的治疗方案以使患者病情好转, 防止该病进一步发展为终末期。

参 考 文 献

- [1] Kaur M, Sudan DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) -the high resolution computed tomography (HRCT) chest imaging scenario [J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(6): RC05-RC07.
- [2] Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013, 9: CD010288. doi: 10.1002/14651858.CD010288.pub2.
- [3] Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults [J]. Med Mycol, 2013, 51(4): 361-370.
- [4] Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Ann Intern Med, 1977, 86(4): 405-414.
- [5] Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies [J]. Arch Intern Med, 1986, 146(5): 916-918.
- [6] Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 110(5): 685-692.
- [7] Greenberger PA. When to suspect and work up allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 111(1): 1-4.
- [8] Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art; Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference [J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(Suppl 3): S225-S264.
- [9] Lazarus AA, Thilagar B, McKay SA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Dis Mon, 2008, 54(8): 547-564.
- [10] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria [J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43(8): 850-873.
- [11] Garg MK, Gupta P, Agarwal R, et al. MRI: a new paradigm in imaging evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Chest, 2015, 147(2): e58-e59.
- [12] 陆海雯, 徐金富, 卫平, 等. 变应性支气管肺曲霉病 119 例临床分析//中华医学会呼吸病学会-2013 第十四次全国呼吸病学学术会议论文汇编 [C]. 大连: 中华医学会, 2013: 1-2.
- [13] Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61105. doi: 10.1371/journal.pone.0061105.
- [14] Shah A, Panjabi C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract [J]. Eur Respir J, 2014, 23(131): 8-29.
- [15] Kobayashi M, Thornton CR. Serological-diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA) and aspergillus lateral-flow device (LFD)[J]. Eur Respir J, 2014, 44(Suppl 58): P2501.
- [16] Oliva A, Flori P, Hennequin C, et al. Evaluation of the aspergillus Western blot IgG kit for diagnosis of chronic aspergillosis [J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(1): 248-254.
- [17] Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61105. doi: 10.1371/journal.pone.0061105.
- [18] Woolnough K, Fairs A, Pashley CH, et al. Allergic fungal airway disease: pathophysiologic and diagnostic considerations [J]. Curr Opin Pulm Med, 2015, 21(1): 39-47.
- [19] Safirstein BH, D'Souza MF, Simon G, et al. Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Am Rev Respir Dis, 1973, 108(3): 450-459.
- [20] Wang JL, Patterson R, Roberts M, et al. The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. [J]. Am Rev Respir Dis, 1979, 120(1): 87-92.
- [21] 徐小勇, 施毅. 变应性支气管肺曲霉病 1 例[J]. 中国实用内科杂志, 2009, (8): 764-765.
- [22] 李中士, 李慧, 张国俊. 变应性支气管肺曲霉病 1 例 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2013, 6(4): 80-81.
- [23] British Thoracic Association. Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary aspergillosis: report to the Research Committee of the British Thoracic Association [J]. Br J Dis Chest, 1979, 73(4): 349-356.
- [24] Heinig JH, Weeke ER, Groth S, et al. High-dose local steroid treatment in bronchopulmonary aspergillosis. A pilot study [J]. Allergy, 1988, 43(1): 24-31.
- [25] Imbeault B, Cormier Y. Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Chest, 1993, 103(5): 1614-1617.
- [26] Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, et al. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) [J]. Intern Med, 2011,

- 50(8):855-860.
- [27] Ritz N, Ammann RA, Aebischer CC, et al. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis [J]. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(9):577-582.
- [28] Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, et al. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review [J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(10): 1210-1227.
- [29] Ritz N, Ammann RA, Aebischer CC, et al. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis [J]. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(9): 577-582.
- [30] Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(11): 756-762.
- [31] Nikaido Y, Nagata N, Yamamoto T, et al. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with itraconazole [J]. *Respir Med*, 1998, 92(1): 118-119.
- [32] 金哲. 伏立康唑治疗变应性支气管肺曲霉病一例//中华医学会呼吸病学会-2013 第十四次全国呼吸病学学术会议论文汇编 [C]. 大连: 中华医学会, 2013.
- [33] Gutiérrez MDVS, Cisneros C, Moreno RG, et al. Role of omalizumab in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) [J]. *Chest*, 2014, 145(3): 19A-1-19A-2.
- [34] Lehmann S, Pfannenstiel C, Friedrichs F, et al. Omalizumab; a new treatment option for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2014, 8(5): 141-149.
- [35] 孙康悦, 陈晓红. 奥马珠单抗治疗过敏性疾病及其相关进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(22): 2083-2085.

(收稿日期: 2015-09-10)