

## 曲霉菌性气管支气管炎

黄海东, 李 强\*

第二军医大学长海医院呼吸内科, 上海 200433

**[摘要]** 曲霉菌性气管支气管炎是曲霉菌在气道内定植及生长所致疾病的总称, 主要包括侵袭性曲霉菌性气管支气管炎、溃疡性曲霉菌性气管支气管炎、伪膜坏死性曲霉菌性气管支气管炎、气管支气管腔内曲菌栓型等 4 种类型。该病在全身免疫功能损害并气道局部结构破坏的人群中多见。本文对曲霉菌性气管支气管炎发病机制、临床表现、诊断、治疗和预后, 以及在常见免疫功能损害人群中的临床特点进行综述。

**[关键词]** 气道; 曲霉菌; 感染; 支气管镜; 诊断; 治疗

**[中图分类号]** R 562.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)12-1366-04

### *Aspergillus tracheobronchitis*

HUANG Hai-dong, LI Qiang\*

Department of Respiratory Diseases, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** *Aspergillus tracheobronchitis* is the generic term for all the diseases caused by planting and growing of *Aspergillus* in the airway, mainly including invasive *Aspergillus tracheobronchitis*, ulcerative *Aspergillus tracheobronchitis*, pseudomembranous necrotizing *Aspergillus tracheobronchitis* and tracheobronchial aspergilloma. *Aspergillus tracheobronchitis* is frequently seen in populations with immunodeficiency accompanied with local airway damages. This article reviews the pathogenesis, clinical symptoms, imaging findings, diagnosis, treatment and prognosis of the disease, and the clinical features of populations with impaired general immune function.

**[Key words]** airway; *Aspergillus*; infection; bronchoscope; diagnosis; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(12):1366-1369]

近年来随着获得性免疫缺陷综合征(AIDS)流行、恶性肿瘤发病率升高以及器官移植技术的发展, 侵袭性真菌感染的发病率显著增加。美国 115 家医院真菌感染调查结果显示, 20 世纪 90 年代住院患者的侵袭性真菌感染率为 20 世纪 80 年代的 119 倍<sup>[1]</sup>。而 2002 年的调查结果表明, 真菌感染率为 20 世纪 90 年代的 214 倍<sup>[2]</sup>。曲霉菌感染从 20 世纪 90 年代初开始有逐渐增多的趋势。曲霉菌是继假丝酵母菌之后第二常见的真菌病原体, 也是一种条件致病菌, 多分布在潮湿的泥土、腐烂有机物、鸟羽毛等环境中, 在机体免疫力受损的情况下可致病, 外界环境中的曲霉菌可通过呼吸道进入人体, 引起气道损害、肺实质破坏和变态反应疾病。曲霉菌性气管支气管炎是曲霉菌在气道内定植及生长所致疾病的总称, 临床报道较少, 近年来随着支气管镜技术临床推广而逐渐被认识。本文对曲霉菌性气管支气管炎发病机制、临床表现、诊断、治疗和预后, 以及在不同免疫功能损害人群中的临床特点进行综述, 以期使我们熟悉该病的临床特征, 对早期诊断、治疗该病提供帮助。

### 1 曲霉菌性气管支气管炎

1.1 定义及分型 曲霉菌性气管支气管炎是曲霉菌在支气

管树内定植并生长所致疾病的总称。曲霉菌性气管支气管炎临床分型多样, Kramer 等<sup>[3]</sup>将其分为侵袭性气道曲霉菌感染(伪膜性和溃疡性曲霉菌性气管支气管炎)和非侵袭性气道曲霉菌定植(曲霉菌性气管支气管炎、阻塞性曲霉菌病), 该分型将局部定植和感染完全割裂开来, 与临床不甚符合。另一些学者根据该病的病理学特点将其分为表浅浸润型和腔内坏死型<sup>[4-5]</sup>, 但此分型无法全面评价曲霉菌性气管支气管炎的临床特点, 临床意义不大。目前广大临床医师所认可的分型是依据支气管镜下特征性改变将其分为侵袭性曲霉菌性气管支气管炎、溃疡性曲霉菌性气管支气管炎、伪膜坏死性曲霉菌性气管支气管炎和气管支气管腔内曲菌栓型 4 种类型<sup>[6]</sup>。曲霉菌性气管支气管炎也可同时伴有肺部曲霉菌感染, 发病率目前缺乏确切的流行病学数据。有报道显示在肺移植患者中, 曲霉菌性气管支气管炎的发病率为 3%~22%<sup>[7-8]</sup>, 单纯累及气道而无气道外肺实质侵犯者约占 5%~10%。7%~20% 的侵袭性肺部曲霉菌感染也可同时伴有气道受累, 曲霉菌性气管支气管炎最常见的病原学类型是烟曲霉<sup>[9]</sup>。

1.2 发病机制和病理改变 全身免疫功能损害和气道局部

**[收稿日期]** 2011-06-27 **[接受日期]** 2011-10-12

**[作者简介]** 黄海东, 主治医师. E-mail: hhdongbs317@126.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873231, E-mail: liqressh@yahoo.com.cn

结构破坏(纤毛清除功能下降、咳嗽反射抑制、气管黏膜的损伤和缺血等)是导致曲霉菌性气管支气管炎发生的两个重要因素。大多数学者认为曲霉菌性气管支气管炎可能是曲霉菌在入侵肺部病程中的某一特定阶段,轻至中度的全身和局部免疫功能受损是曲霉菌感染被限制在气管、支气管内的主要原因。该病在免疫机制严重受损时可发展为侵袭性肺曲霉菌病,甚至血行播散。曲霉菌孢子在呼吸道局部定植、生长,通过释放某些蛋白酶类毒素及酸性代谢产物可引起局部组织破坏,代谢产物可以抑制体内中性粒细胞、巨噬细胞功能,抑制 T 细胞释放细胞因子,干扰杀灭孢子与吞噬菌丝的过程,引起气道组织的坏死<sup>[10]</sup>。

该病的病理改变包括支气管黏膜坏死,曲霉菌菌丝、孢子以及气道分泌物混合后形成富含纤维蛋白凝集物的苔状物,附着于管内壁可形成伪膜,致管腔狭窄。曲霉菌产生的内毒素和溶蛋白酶还可致组织坏死溶解,在气管、支气管黏膜表面形成溃疡。受累气道黏膜炎症反应明显,毛细血管扩张、淤血,局部炎症肉芽组织增生。曲霉菌可向气道壁深层侵袭性生长,破坏支气管软骨环贯穿支气管全层,甚至破坏支气管周围伴行血管引起大咯血<sup>[7]</sup>。

1.3 临床表现 病变早期可无症状。最常见的临床表现为发热、咳嗽、进行性呼吸困难和咯血<sup>[10]</sup>。咳嗽、进行性气急和呼吸困难多见于伪膜坏死性曲霉菌性气管支气管炎患者,气管、主支气管伪膜形成或病变范围累及超过 2 叶以上的支气管时,呼吸困难加剧,严重时可窒息。剧烈咳嗽时有剥脱的小块灰黄色伪膜组织咳出。咳出类似支气管树的曲霉菌栓是气管支气管腔内曲霉菌栓最常见的临床表现。致命的大咯血往往在曲霉菌所致组织破坏累及气道周围大血管时发生,这种临床表现在溃疡性和侵袭性曲霉菌气管支气管炎患者中最常见<sup>[7,9]</sup>。

1.4 影像学检查 曲霉菌性气管支气管炎的影像学表现无特征性,胸部 X 线胸片可无异常。胸部高分辨率 CT 可发现如下影像学变化:(1)气道阻塞征象:气管、支气管壁增厚,管腔内壁附有新生物阻塞管腔,气道狭窄;腔内黏膜及低密度曲霉菌黏液栓嵌塞,堵塞管腔,远端支气管管腔扩张样改变或肺膨胀不全<sup>[4]</sup>;(2)气道壁破坏征象:气道结构破坏,支气管软骨环破坏,管腔扭曲,局部钙化,甚至伴行大血管壁受累<sup>[11-12]</sup>。

1.5 支气管镜检查 支气管镜检查对于曲霉菌性气管支气管炎的诊断及分型具有重要意义。侵袭性曲霉菌性气管支气管炎表现为气道局部黏膜坏死,腔内壁附着灰白色坏死组织<sup>[13-14]</sup>,管腔狭窄,支气管黏膜表面充血,炎症反应明显(图 1A);溃疡性曲霉菌性气管支气管炎可在支气管内壁见单发或多发黏膜溃疡,局部黏膜肿胀,管腔狭窄,有时可见支气管软骨突入管腔<sup>[5,15]</sup>(图 1B);伪膜坏死性曲霉菌性气管支气管炎可见气管、支气管内壁附着大量伪膜样组织,伪膜组织呈灰黄色或黄白色,由坏死组织、曲霉菌菌丝和分泌物构成,质韧,活检钳不易夹除,病变周围黏膜充血、水肿明显,管腔重度狭窄(图 1C),此型支气管镜下改变最为常见,往往导致严重的大气道阻塞,患者出现重度呼吸困难,甚至窒息死亡,预后较差<sup>[16-18]</sup>;气管支气管腔内曲霉菌栓表现为气道腔内含

大量曲霉菌的黏液栓样物质附着,管腔阻塞,病变局部黏膜轻度受累,周围黏膜炎症反应较轻,又称为“阻塞性支气管曲霉菌病”<sup>[16-18]</sup>(图 1D)。Wu 等<sup>[19]</sup>统计了 19 例无肺实质侵犯的曲霉菌性气管支气管炎患者,以伪膜坏死性和侵袭性曲霉菌性气管支气管炎最为常见(分别为 36.8%和 31.5%)。

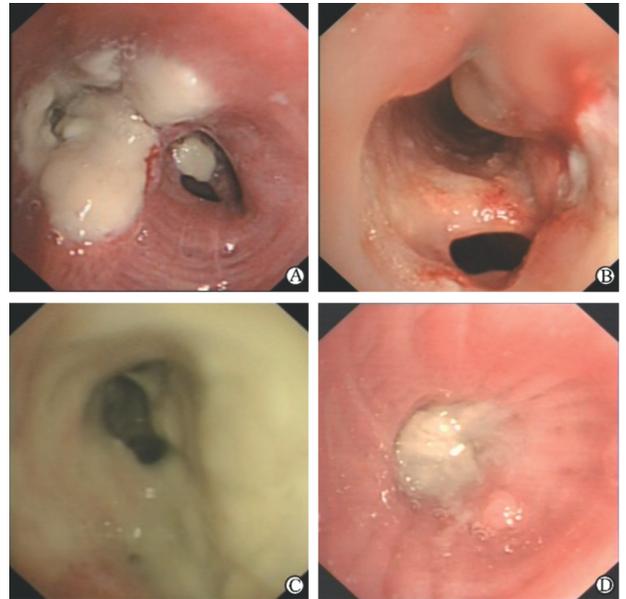


图 1 曲霉菌性气管支气管炎的典型支气管镜下表现

Fig 1 Typical bronchoscopic findings of *Aspergillus tracheobronchitis*

A: Invasive *Aspergillus tracheobronchitis*; B: Ulcerative *Aspergillus tracheobronchitis*; C: Pseudomembranous necrotizing *Aspergillus tracheobronchitis*; D: Tracheobronchial aspergilloma. The photo is provided by Department of Respiratory Diseases, Changhai Hospital

1.6 诊断 曲霉菌性气管支气管炎的诊断需结合易患因素、临床表现和影像学特征,但主要依靠支气管镜下表现、组织病理及曲霉菌鉴定。支气管镜检查发现气道腔内有曲霉菌病灶形成,同时满足以下 2 条之一即可诊断:(1)病变部位支气管镜活检病理学证实为气道曲霉菌感染;(2)气道组织涂片或支气管冲洗液中找到曲菌菌丝和孢子,和(或)培养出曲菌<sup>[10-11,20]</sup>。近年来,血清曲霉菌半乳甘露聚糖抗原测定(GM)逐步在临床推广,用于深部曲霉菌的血清学快速诊断,其敏感性约为 81%,特异性为 89%,对其诊断也有一定的帮助<sup>[2]</sup>。

1.7 治疗及预后 曲霉菌性气管支气管炎的治疗包括抗曲霉菌药物应用、支气管镜介入治疗和免疫增强治疗。有效的全身抗曲霉菌药物包括三唑类的伏立康唑、多烯类的两性霉素 B、咪唑类的伊曲康唑和棘白菌素类的卡泊芬净。伏立康唑对烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉等多种曲霉属均具杀菌作用,是首选的全身抗曲霉菌药物。两性霉素 B 的全身不良反应多,临床应用较少。卡泊芬净通过抑制真菌细胞壁合成,对曲霉菌也有良好的抗菌活性且不良反应少,安全性高。单药治疗曲霉菌疗效不佳,全身用药基础上配合雾化吸入两性霉素 B 可明显提高疗效<sup>[11]</sup>。

支气管镜下的局部清理术适用于曲霉菌病变部位在主支气管以上的中央气道且引起重度气道狭窄的患者,以清除阻塞气道的曲霉菌性伪膜及坏死组织为治疗目的。值得一提的是,大多数患者气道存在局部结构破坏和全身免疫功能损害,支气管镜下介入治疗(包括清理、热凝等)也可导致气道壁破坏,从而加重局部气道曲霉菌感染,故支气管镜介入治疗技术只是在当患者出现严重呼吸困难、危及生命的前提下进行,不宜过度开展。对于病变局限的曲霉菌性气管支气管炎患者,也可选用外科手术局部切除的方法。一些免疫增强剂可参与体内T细胞免疫,增强机体吞噬细胞的功能,如人集落细胞刺激因子(GM-CSF)、 $\gamma$ -干扰素等也有利于该病的治疗。

曲霉菌性气管支气管炎的预后取决于全身免疫和局部气道结构的恢复情况,因该病多伴发于免疫缺陷类疾病中,治疗相对困难,控制和治疗原发病、恢复局部和全身的免疫功能尤为重要。轻中度局部结构破坏可恢复且全身免疫功能正常者,疗效及预后好。免疫缺陷性疾病终末期,晚期肿瘤合并局部结构破坏无法恢复者,疗效和预后差<sup>[20]</sup>。

## 2 免疫功能缺陷性疾病并发曲霉菌性气管支气管炎

曲霉菌性气管支气管炎多与机体局部和全身免疫功能损害有关,结合文献复习,该病在器官移植、AIDS及恶性肿瘤化疗等免疫功能损害人群中多见。

2.1 器官移植中的曲霉菌性气管支气管炎 肺移植患者是曲霉菌的易感人群,供体肺较长时间暴露在环境中、原有肺部曲霉菌定植是肺移植后肺部曲霉菌感染的主要原因。曲霉菌在肺移植患者肺部存在的方式主要为3种,即局部气道定植、感染和侵袭性肺曲霉菌病,其发病率分别为26%、4%和5%,最常见的曲霉菌为烟曲霉菌(58%)、黑曲霉菌(28%)和黄曲霉菌(11%)<sup>[7]</sup>。Kramer等<sup>[3]</sup>报道了6例心肺联合和肺移植患者,50%的曲霉菌性气管支气管炎在肺移植后的6个月内确诊。该病通常发生在气管、支气管吻合口处,支气管镜下表现以溃疡性和伪膜坏死性曲霉菌性气管支气管炎最为常见,前者曲霉菌侵犯支气管全层,黏膜溃疡、软骨破坏,甚至侵蚀支气管外周血管易引起大出血,后者多发生在大气道处引起气道阻塞的症状。曲霉菌在气道局部定植和气道曲霉菌感染的预后完全不同于侵袭性肺曲霉菌病,前二者也许代表了早期曲霉菌感染。分别对3种形式的肺部曲霉菌病给予有效的抗曲霉菌治疗(包括两性霉素B静脉应用、伊曲康唑口服配合气管镜下坏死物质清理术),结果显示由局部气道定植发展至侵袭性肺部曲霉菌性肺炎的患者不到3%,单纯曲霉菌性气管支气管炎治愈率可达82%,侵袭性肺部曲霉菌和曲霉菌全身播散者死亡率达59%<sup>[7]</sup>。鉴于曲霉菌气道定植患者临床表现轻微且预后良好,大多数学者都认为对于曲霉菌气道定植患者可以根据实际情况选择抗曲霉菌治疗,而对于单纯曲霉菌性气管支气管炎的肺移植患者,积极抗曲霉菌药物治疗配合气管镜清除腔内病灶往往有效<sup>[3,7,20-21]</sup>。

曲霉菌性气管支气管炎在骨髓移植患者中报道较少,但整体预后不佳。Machida等<sup>[21]</sup>报道了5例血液系统疾病骨

髓移植患者并发的曲霉菌性气管支气管炎,支气管镜下以伪膜坏死性曲霉菌性气管支气管炎多见,管腔狭窄严重,其中4例死于呼吸衰竭、1例死于大咯血,提示曲霉菌性气管支气管炎是骨髓移植的严重并发症之一。大剂量使用皮质激素和免疫抑制剂可能是发病病因。血清GM实验和支气管镜检查对早期诊断有所帮助,早期诊断和治疗可能会改变预后。

2.2 AIDS伴发曲霉菌性气管支气管炎 在AIDS患者中,曲霉菌性气管支气管炎往往与卡氏肺孢子虫、结核等特异性感染伴发。最常见的临床表现为发热、咳嗽和进行性呼吸困难<sup>[22]</sup>。AIDS患者在不同阶段可表现为肺内曲霉菌病的不同类型,可能与不同时期的免疫状态有关。AIDS伴发的曲霉菌性气管支气管炎支气管镜下最常见的表现为溃疡性和伪膜坏死性。随着AIDS病情进展,患者T细胞功能严重抑制、粒细胞及巨噬细胞功能障碍,使得曲霉菌易播散。曲霉菌生长不仅可以引起气道重度阻塞,而且可侵犯支气管全层,甚至破坏邻近支气管组织和大血管。有报道显示AIDS晚期患者伴发伪膜坏死性曲霉菌性气管支气管炎可致重度大气道狭窄,在对患者行支气管镜热凝及清理治疗解除大气道狭窄过程中发生致命性大咯血<sup>[5,15]</sup>。故建议对该病所致的气道狭窄患者开展支气管镜介入治疗时需十分谨慎,治疗前需行胸部薄层增强CT以明确局部气道狭窄段的血供情况和组织结构,充分评估病情后再行支气管镜下介入治疗。

2.3 实体瘤伴发曲霉菌性气管支气管炎 实体瘤伴发曲霉菌性气管支气管炎少见。Meyer等<sup>[23]</sup>认为实体瘤患者罹患曲霉菌感染至少符合以下2个条件:皮质激素使用,细胞毒药物使用和白细胞数量小于 $4.0 \times 10^9$  g/L。实体瘤伴发曲霉菌性气管支气管炎的患者免疫功能损害要轻于实体瘤伴发其他形式的侵袭性曲霉菌。曲霉菌性气管支气管炎在肺癌中报道较少,Niimi等<sup>[24]</sup>报道了1例左上肺非小细胞肺癌T2N2M0 III B期左上肺切除患者,在术后2周出现反复低热,最后经支气管镜确诊,气管镜见左下叶背段和基底段见伪膜样坏死组织覆盖,局部黏膜可见溃疡形成,病理见曲霉菌菌丝侵犯支气管全层及软骨,培养示烟曲霉菌。患者术前曾行2个周期新辅助化疗,病程中曾出现白细胞降低( $3.3 \times 10^9$  g/L),后经伊曲康唑口服治疗好转。Noppen等<sup>[25]</sup>报道了3例肺癌手术后支气管残端发现曲霉菌感染的患者,经支气管镜检查均发现在支气管残端残留手术缝合丝线,经支气管镜逐步清理缝线后,配合伊曲康唑治疗,病情得到控制。支气管残端曲霉菌感染几乎都发生在使用丝线缝合残端的患者中,以烟曲霉菌多见,多发生在手术后6~12个月内,以上都提示免疫机制的破坏,尤其是局部结构破坏是曲霉菌局部定植及生长的主要原因<sup>[26-27]</sup>。

## 3 小结

曲霉菌性气管支气管炎是曲霉菌在气道内定植并生长所致疾病的总称,临床报道少。该病常伴发于全身免疫功能损害合并局部气道结构破坏的人群中。临床表现主要以发热、咳嗽和进行性呼吸困难多见。高分辨率胸部CT可见气道阻塞和(或)气道壁破坏的征象,确诊主要依靠支气管镜下特征性改变及组织病理、真菌鉴定。该病根据其支气管镜下

改变可表现为侵袭性曲霉菌性气管支气管炎、溃疡性曲霉菌性气管支气管炎、伪膜坏死性曲霉菌性气管支气管炎、气管支气管腔内曲菌栓型4种类型。该病的治疗方法包括抗曲霉菌药物应用、支气管镜介入治疗和免疫增强治疗。支气管镜下清术适用于曲霉菌病变部位在主支气管以上的中央气道,可以有效地改善气道狭窄程度,但需谨慎使用。该病易在器官移植、AIDS终末期和晚期实体瘤等免疫缺陷性疾病中伴发。曲霉菌性气管支气管炎疗效及预后的好坏取决于对基础疾病的控制、气道局部结构的修复和全身免疫功能恢复的情况。

#### [参考文献]

- [1] Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1992, 11: 287-291.
- [2] Wheat L J, Goldman M, Sarosi G. State-of-the-art review of pulmonary fungal infections[J]. *Semin Respir Infect*, 2002, 17: 156-181.
- [3] Kramer M R, Denning D W, Marshall S E, Ross D J, Berry G, Lewiston N J, et al. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. A new form of invasive aspergillosis[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 144: 552-556.
- [4] Drury A E, Allan R A, Underhill H, Ball S, Joseph A E. Calcification in invasive tracheal aspergillosis demonstrated on ultrasound; a new finding[J]. *Br J Radiol*, 2001, 74: 955-958.
- [5] Richardson M D, Kokki M H. Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromized patient [J]. *Blood Rev*, 1998, 12: 241-254.
- [6] Walsh T J, Anaissie E J, Denning D W, Herbrecht R, Kontoyannis D P, Marr K A, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 327-360.
- [7] Mehrad B, Paciocco G, Martinez F J, Ojo T C, Iannettoni M D, Lynch J P 3rd. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients; case series and review of the literature[J]. *Chest*, 2001, 119: 169-175.
- [8] Singhal P, Usuda K, Mehta A C. Post-lung transplantation *Aspergillus niger* infection[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24: 1446-1447.
- [9] Sancho J M, Ribera J M, Rosell A, Muñoz C, Feliu E. Unusual invasive bronchial aspergillosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 1997, 82: 701-702.
- [10] Al-Alawi A, Ryan C F, Flint J D, Müller N L. *Aspergillus*-related lung disease[J]. *Can Respir J*, 2005, 12: 377-387.
- [11] Karnak D, Avery R K, Gildea T R, Sahoo D, Mehta A C. Endobronchial fungal disease; an under-recognized entity[J]. *Respiration*, 2007, 74: 88-104.
- [12] Routsis C, Platsouka E, Prekates A, Rontogianni D, Paniara O, Roussos C. *Aspergillus* bronchitis causing atelectasis and acute respiratory failure in an immunocompromised patient[J]. *Infection*, 2001, 29: 243-244.
- [13] Biggs V J, Dummer S, Holsinger F C, Loyd J E, Christman B W, Frist W H. Successful treatment of invasive bronchial aspergillosis after single-lung transplantation[J]. *Clin Infect Dis*, 1994, 18: 123-124.
- [14] Boettcher H, Bewig B, Hirt S W, Möller F, Cremer J. Topical amphotericin B application in severe bronchial aspergillosis after lung transplantation; report of experiences in 3 cases[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 1224-1227.
- [15] Berlinger N T, Freeman T J. Acute airway obstruction due to necrotizing tracheobronchial aspergillosis in immunocompromised patients; a new clinical entity[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1989, 98: 718-720.
- [16] Pervez N K, Kleinerman J, Kattan M, Freed J A, Harris M B, Rosen M J, et al. Pseudomembranous necrotizing bronchial aspergillosis. A variant of invasive aspergillosis in a patient with hemophilia and acquired immune deficiency syndrome[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1985, 131: 961-963.
- [17] Hines D W, Haber M H, Yaremko L, Britton C, McLawhon R W, Harris A A. Pseudomembranous tracheobronchitis caused by *Aspergillus*[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143: 1408-1411.
- [18] Higgins R, McNeil K, Dennis C, Parry A, Large S, Nashef S A, et al. Airway stenoses after lung transplantation; management with expanding metal stents [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1994, 13: 774-778.
- [19] Wu N, Huang Y, Li Q, Bai C, Huang H D, Yao X P. Isolated invasive *Aspergillus* tracheobronchitis; a clinical study of 19 cases[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16: 689-695.
- [20] 李强. 阻塞性气管、支气管曲霉菌病[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45: 686-688.
- [21] Machida U, Kami M, Kanda Y, Takeuchi K, Akahane M, Yamaguchi I, et al. *Aspergillus* tracheobronchitis after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 24: 1145-1149.
- [22] Judson M A, Sahn S A. Endobronchial lesions in HIV-infected individuals[J]. *Chest*, 1994, 105: 1314-1323.
- [23] Meyer M, Waldvogel S, Chalandon Y, Bongiovanni M, Pache J C, Van Delden C. Breakthrough invasive pulmonary aspergillosis despite empirical voriconazole therapy for febrile neutropenia; case report and review of the literature[J]. *Scand J Infect Dis*, 2007, 39: 731-733.
- [24] Niimi T, Kajita M, Saito H. Necrotizing bronchial aspergillosis in a patient receiving neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung carcinoma[J]. *Chest*, 1991, 100: 277-279.
- [25] Noppen M, Claes I, Maillet B, Meysman M, Monsieur I, Vincken W. Three cases of bronchial stump aspergillosis; unusual clinical presentations and beneficial effect of oral itraconazole[J]. *Eur Respir J*, 1995, 8: 477-480.
- [26] Sawasaki H, Horie K, Yamada M, Tajima G, Katsura S, Naito Y, et al. Bronchial stump aspergillosis. Experimental and clinical study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1969, 58: 198-208.
- [27] Roig J, Ruiz J, Puig X, Carreres A, Morera J. Bronchial stump aspergillosis four years after lobectomy[J]. *Chest*, 1993, 104: 295-296.