

· 短篇论著 ·

念珠菌与曲霉菌脊柱感染预后影响因素的荟萃分析

徐仲阳, 吕超亮*, 卢公标, 陆继收

济宁市第一人民医院脊柱外科, 济宁 272001

【关键词】 脊柱炎; 真菌病; 念珠菌属; 曲霉菌属; Meta分析

【中图分类号】 R 681.533 【文献标志码】 A 【文章编号】 1672-2957(2021)02-0120-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-2957.2021.02.010

Prognostic factors of *Candida* and *Aspergillus* spine infection: a meta-analysis

Xu Zhongyang, Lü Chaoliang*, Lu Gongbiao, Lu Jishou

Department of Spinal Surgery, Jining No.1 People's Hospital, Jining 272001, Shandong, China

【Key Words】 Spondylitis; Mycoses; *Candida*; *Aspergillus*; Meta-analysis

J Spinal Surg, 2021, 19(2): 120-125

1932年, Keating等^[1]首次报道脊柱真菌感染, 脊柱真菌感染属于系统性感染, 复发率和死亡率高于一般细菌感染^[2]。近年来, 随着免疫缺陷人群的增加, 脊柱真菌感染的发生率呈上升趋势, 美国的院内感染监测系统显示, 真菌感染发生率在过去10年增加了1倍, 平均每年发生率约为0.272‰, 平均每年增加0.0024‰, 年增长率为0.9%^[3]。脊柱真菌感染与脊柱结核和布鲁杆菌性脊柱炎同属于肉芽肿性炎, 很难在早期鉴别, 诊断和检测方法的灵敏度、特异度不高, 容易导致诊断延误, 影响预后^[4]。真菌治疗用药持续时间长达数月, 易对抗菌药物产生耐药性, 存在复发现象^[5]。非手术治疗效果不佳的患者需要手术治疗以重建脊柱稳定性^[6]。目前, 对脊柱真菌感染的研究多为病例报告和观察性研究, 缺乏大样本的对照试验。本研究通过对念珠菌和曲霉菌脊柱感染的预后影响因素进行荟萃分析, 旨在提高对脊柱真菌感染的认知, 为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

由于唑类抗真菌药物1985年开始应用于临床,

检索文献的时间范围设定为1985年1月—2020年5月。以“*Candida*”“*Spine*”“*Infection*”为主题检索词, 以“*Candidas*”“*Monilia*”“*Monilias*”“*Candida auris*”“*Candida utilis*”“*Torulopsis utilis*”“*Vertebral column*”“*Column*”“*Vertebral*”“*Columns*”“*Vertebral columns*”“*Spinal column*”“*Spinal*”“*Spinal columns*”“*Vertebra*”“*Vertebrae*”“*Infection and infestation*”“*Infestation and infection*”“*Infections and infestations*”“*Infestations and infections*”为自由检索词, 检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆数据库, 并辅以手工检索, 检索念珠菌脊柱炎文献。以“*Aspergillus*”“*Spine*”“*Infection*”为主题检索词, 以“*Aspergillus flavus*”“*Aspergillus fumigatus*”“*Aspergillus nidulans*”“*Aspergillus niger*”“*Aspergillus ochraceus*”“*Aspergillus oryzae*”“*Vertebral column*”“*Column*”“*Vertebral*”“*Columns*”“*Vertebral columns*”“*Spinal column*”“*Spinal*”“*Spinal columns*”“*Vertebra*”“*Vertebrae*”“*Infection and infestation*”“*Infestation and infection*”“*Infections and infestations*”“*Infestations and infections*”为自由检索词, 检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆数据库, 并辅以手工检索, 检索曲霉菌脊柱炎文献。纳入标准: ①病原菌诊断明确的念珠菌及曲霉菌性脊柱炎; ②病例有完整的年龄、性别、感染部位、免疫状况、硬膜外囊肿、神经损伤、药物、手术、复发及死亡数据, 参数全面具体; ③病例报告或文献综述。排除动物实验研究、相同病例重复发表文献及质量评价

*通信作者 (Corresponding author)

基金项目 济宁市第一人民医院博士基金项目 (2019002)

作者简介 徐仲阳 (1984—), 博士, 副主任医师;

xzy3919841222@163.com

通信作者 吕超亮 lvchaolianggk@163.com

低的文献。

1.2 数据提取、文献筛选及质量评价

主要提取数据包括病例报告中患者年龄、性别、感染部位、免疫状况、硬膜外囊肿、神经损伤、药物、手术、复发及死亡情况,观察性研究中患病人群的复发率和死亡率。由4名研究者浏览文献题目及摘要,按照纳入和排除标准初步筛选,再仔细阅读文献全文进一步筛选,筛选过程中发生的分歧由第三方裁决。采用美国医疗保健研究及质量局(AHRQ)横断面研究评价标准^[7]对文献进行质量评价,4分以下视为低质量研究,在提取数据时进行舍弃。采用Note Express 3.2软件进行数据合并。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计学分析。将病例报告中提取的10项指标进行细化分类,采用Pearson χ^2 检验比较念珠菌和曲霉菌感染的差异,将复发及死亡作为预后因素进行二元logistic回归分析,构建预后模型,绘制ROC曲线,评价模型质量。观察性研究中提取的复发率和死亡率,采用STATA

14.0软件进行荟萃分析,首先对纳入文献进行临床异质性分析,若无异质性($I^2 < 50\%$, $P > 0.10$),采用固定效应模型进行荟萃分析;若存在异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$),采用随机效应模型进行荟萃分析,并根据菌种进行亚组分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。若2组指标差异存在统计学意义,应用漏斗图分析数据是否存在偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索

共检索出念珠菌脊柱炎相关文献232篇,排除不符合要求的文献154篇、重复收录23篇、动物实验11篇;最终纳入病例报告37篇、观察性研究7篇。共检索出曲霉菌脊柱炎相关文献171篇,排除不符合要求的文献96篇、重复收录26篇、动物实验1篇;最终纳入病例报告42篇、观察性研究6篇。采用Pearson χ^2 检验、二元logistic回归分析的病例报告79篇,纳入荟萃分析的观察性研究11篇,其中文献[12-13]同时对念珠菌和曲霉菌进行了复发率及死亡率研究(表1)。

表1 纳入研究的文献基本特征及质量评价

发表时间及作者	杂志名称	菌种	采集指标	样本量	随访时间/月	质量评分
2019年, McLeod, 等 ^[8]	<i>Infection</i>	念珠菌	死亡及复发率	14	24	6
2001年, Hendrickx, 等 ^[9]	<i>Clin Infect Dis</i>	念珠菌	死亡及复发率	15	24	6
1987年, Friedman, 等 ^[10]	<i>Diagn Microbiol Infec Dis</i>	念珠菌	死亡及复发率	65	24	7
2001年, Frazier, 等 ^[11]	<i>J Bone Joint Surg Am</i>	念珠菌	死亡及复发率	11	24	6
2016年, Yu, 等 ^[12]	<i>J Zhejiang Univ Sci B</i>	念珠菌	死亡及复发率	78	24	7
2015年, Ganesh, 等 ^[13]	<i>Spine</i>	念珠菌	死亡及复发率	36	24	8
2017年, Richaud, 等 ^[14]	<i>Medicine</i>	念珠菌	死亡及复发率	28	12	9
2016年, Yu, 等 ^[12]	<i>J Zhejiang Univ Sci B</i>	曲霉菌	死亡及复发率	94	24	7
2015年, Ganesh, 等 ^[13]	<i>Spine</i>	曲霉菌	死亡及复发率	60	24	8
2014年, Gamaletsou, 等 ^[15]	<i>J Infect</i>	曲霉菌	死亡及复发率	83	24	8
2011年, Studemeister, 等 ^[16]	<i>Clin Infect Dis</i>	曲霉菌	死亡及复发率	21	24	6
1999年, Vinas, 等 ^[17]	<i>Clin Infect Dis</i>	曲霉菌	死亡及复发率	41	24	8
2009年, Horn, 等 ^[18]	<i>Diagn Micr Infec Dis</i>	曲霉菌	死亡及复发率	12	4	5

2.1.1 不同菌种10项指标的Pearson χ^2 检验

病例资料完整的86例念珠菌脊柱炎和53例曲霉菌脊柱炎患者资料纳入统计。结果显示,年龄、感染部位、免疫状况、是否存在硬膜外囊肿及治疗药物对脊柱感染的预后产生影响,菌种之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

2.1.2 治疗后复发的二元logistic回归分析

病例资料完整的86例念珠菌脊柱炎和53例曲

霉菌脊柱炎患者资料纳入统计。复发作为因变量,年龄、性别、感染部位、免疫状况、硬膜外囊肿、神经损伤、药物、手术及菌种作为自变量,将各因素纳入二元logistic回归分析,采用Forward LR法进行统计学分析, R^2 值为0.279,正确百分比为77%。患者是否接受手术与治疗后复发率具有相关性($P < 0.05$, 表3),接受手术治疗的患者复发率是未接受手术治疗的0.175倍,其余因素与治疗后复发率无相

关性($P>0.05$,表3)。以假阳性率($1-\text{特异度}$)为横坐标、灵敏度为纵坐标绘制ROC曲线,曲线下面积为0.804,95%置信区间为0.724~0.883(图1),显示该回归分析的特异度和灵敏度均较高,可用于治疗后复发率的预测。

表2 不同菌种10项指标的Pearson χ^2 检验

因素	组别	菌种		<i>P</i>
		念珠菌	曲霉菌	
年龄/岁	<20	1(1.2%)	7(13.2%)	0.012
	≥20且<50	35(40.7%)	19(35.9%)	
	≥50	50(58.1%)	27(50.9%)	
性别	男	61(70.9%)	38(71.7%)	0.923
	女	25(29.1%)	15(28.3%)	
感染部位	颈椎	10(11.6%)	2(3.8%)	0.046
	胸椎	25(29.1%)	25(47.2%)	
	腰椎	51(59.3%)	26(49.0%)	
免疫状况	侵入操作	32(37.2%)	0(0.0%)	0.000
	免疫低下	29(33.7%)	47(88.7%)	
	免疫正常	25(29.1%)	6(11.3%)	
硬膜外囊肿	无	81(94.2%)	44(83.0%)	0.034
	有	5(5.8%)	9(17.0%)	
神经损伤	无	71(82.6%)	37(69.8%)	0.080
	有	15(17.4%)	16(30.2%)	
药物	两性霉素B	28(32.6%)	31(58.4%)	0.010
	唑类	25(29.0%)	11(20.8%)	
	联合用药	33(38.4%)	11(20.8%)	
手术	是	45(52.3%)	34(64.2%)	0.172
	否	41(47.7%)	19(35.8%)	
复发	是	22(25.6%)	10(18.9%)	0.361
	否	64(74.4%)	43(81.1%)	
死亡	是	14(16.3%)	15(28.3%)	0.090
	否	72(83.7%)	38(71.7%)	

2.1.3 治疗后死亡的二元logistic回归分析

病例资料完整的86例念珠菌脊柱炎和53例曲霉菌脊柱炎患者资料纳入统计。死亡作为因变量,年龄、性别、感染部位、免疫状况、硬膜外囊肿、神经损伤、药物、手术及菌种作为自变量,将各因素纳入二元logistic回归分析,采用Forward LR法进行统计学分析, R^2 值为0.350,正确百分比为79.1%。年龄、神经损伤情况与治疗后死亡率具有相关性($P<0.05$,表4),其余因素无相关性($P>0.05$,表4)。其中,<20岁、≥20岁且<50岁的患者治疗后死亡率分别为≥50岁患者的0.549倍、0.226倍;伴有神

经损伤的患者治疗后死亡率为无神经损伤患者的1.720倍。以假阳性率($1-\text{特异度}$)为横坐标、灵敏度为纵坐标绘制ROC曲线,曲线下面积为0.838,95%置信区间为0.763~0.914(图2),显示该回归分析的特异度和灵敏度均较高,可用于治疗后死亡率的预测。

表3 治疗后复发的二元logistic回归分析

因素	组别	<i>P</i>	比值比	95%置信区间
年龄/岁	<20		0.569	0.053~6.067
	≥20且<50	0.641	1.437	0.553~3.731
	≥50		1	1
性别	男	0.845	1.109	0.392~3.140
	女		1	1
感染部位	颈椎		1.212	0.192~7.648
	胸椎	0.952	0.906	0.319~2.569
	腰椎		1	1
免疫状况	侵入操作		2.815	0.745~10.636
	免疫低下	0.096	0.670	0.188~2.393
	免疫正常		1	1
硬膜外囊肿	有	0.128	0.201	0.025~1.590
	无		1	1
神经损伤	有	0.289	2.503	0.459~13.645
	无		1	1
药物	两性霉素B		0.649	0.212~1.992
	唑类	0.749	0.849	0.256~2.813
	联合用药		1	1
手术	是	0.001	0.175	0.065~0.470
	否		1	1
菌种	念珠菌	0.358	0.551	0.154~1.966
	曲霉菌		1	1

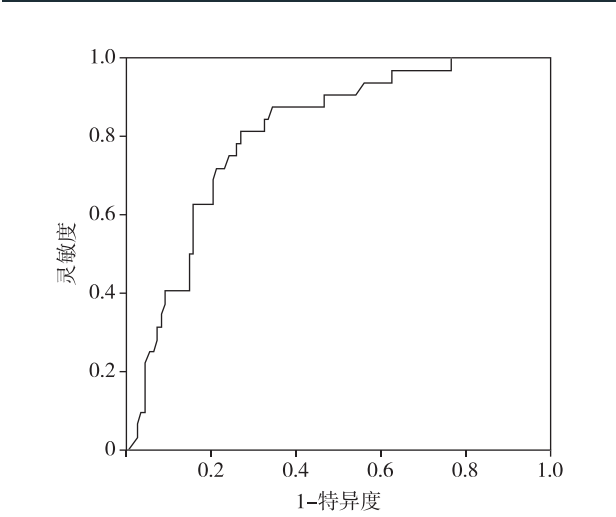


图1 治疗后复发的回归分析模型ROC曲线

表4 治疗后死亡的二元 logistic 回归分析

因素	组别	P	比值比	95% 置信区间
年龄/岁	<20	0.019	0.549	0.072~4.165
	≥ 20 且 <50		0.226	0.066~0.782
	≥ 50		1	1
性别	男	0.539	1.467	0.432~4.985
	女		1	1
感染部位	颈椎	0.562	1.770	0.228~13.720
	胸椎		0.603	0.185~1.967
	腰椎		1	1
免疫状况	侵入操作	0.099	0.399	0.064~2.474
	免疫低下		2.257	0.573~8.892
	免疫正常		1	1
硬膜外囊肿	有	0.450	0.520	0.095~2.842
	无		1	1
神经损伤	有	0.011	1.720	0.044~0.670
	无		1	1
药物	两性霉素	0.275	0.849	0.269~2.683
	唑类		0.293	0.062~1.385
	联合用药		1	1
手术	是	0.295	0.581	0.210~1.604
	否		1	1
菌种	念珠菌	0.931	0.948	0.284~3.166
	曲霉菌		1	1

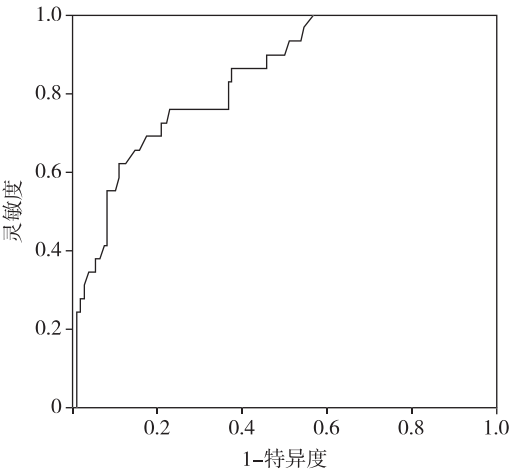


图2 治疗后死亡的回归分析模型 ROC 曲线

2.2 荟萃分析

纳入复发率及死亡率相关的念珠菌文献7篇, 曲霉菌文献6篇。脊柱真菌感染的总复发率为21% (95% 置信区间0.18~0.24), 以菌种进行亚组分析, 念珠菌脊柱炎复发率为23% (95% 置信区间0.18~0.28), 曲霉菌脊柱炎复发率为20% (95% 置信区间0.16~0.24), 二者差异有统计学意义 ($P<0.05$, 图3)。脊柱真菌感染的总死亡率为18% (95% 置信区间0.15~0.21), 以菌种进行亚组分析, 念珠菌脊柱

炎死亡率为11% (95% 置信区间为0.07~0.15), 曲霉菌脊柱炎死亡率为26% (95% 置信区间为0.21~0.30), 二者差异有统计学意义 ($P<0.05$, 图4)。

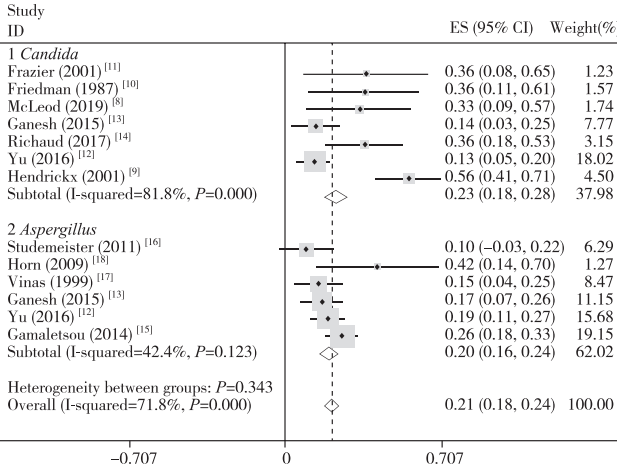


图3 治疗后复发率的亚组荟萃分析森林图

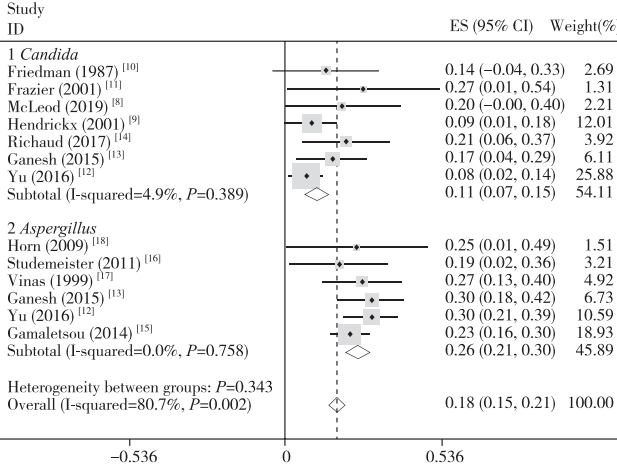
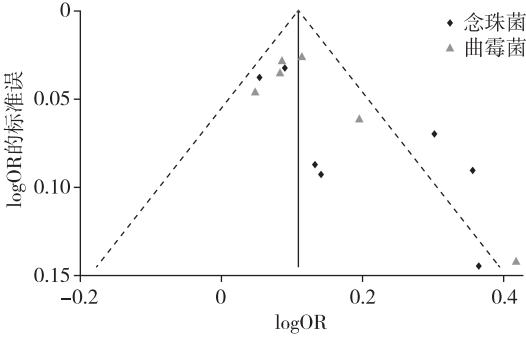


图4 治疗后死亡率的亚组荟萃分析森林图

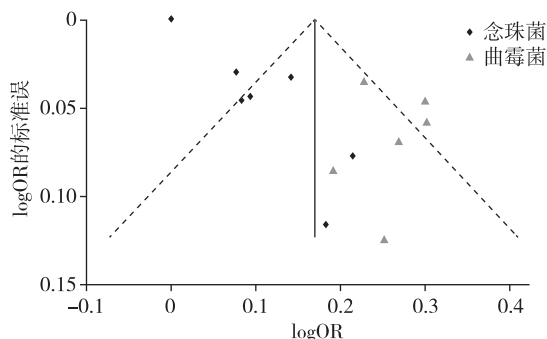
2.3 发表偏倚

由于为非对照的观察性研究, 亚组间比较两侧大致对称, 存在个别不对称的情况, 有发表偏倚可能, Begg 和 Egger 检验结果显示, 复发率和死亡率的 P 值分别 1.695、1.257, 均大于1, 偏倚在可接受的范围内 (图5、6)。



注: OR, 比值比。

图5 复发率发表偏倚漏斗图



注: OR, 比值比。

图6 死亡率发表偏倚漏斗图

3 讨 论

真菌广泛存在于自然界中,致病菌有150余种。近年来,真菌感染的发生率呈上升趋势,国内真菌感染的发生率由50年代初的0.3%上升至近年的11.3%^[19]。在脊柱真菌感染中,念珠菌及曲霉菌最为常见,危险因素和影像学特征是二者鉴别的重要依据,念珠菌感染的前3位危险因素为长期应用抗生素、静脉置管和手术,念珠菌感染与侵入性治疗关系密切^[14];曲霉菌感染的前3位危险因素为长期应用皮质类固醇、原发性免疫缺陷、中性粒细胞减少,曲霉菌感染与免疫低下关系密切^[20]。念珠菌和曲霉菌在影像学检查方面的共同特征包括MRI T2加权像上无椎间盘破坏,椎间盘通常不受累^[21];二者的区别在于念珠菌脓肿和死骨少见,曲霉菌骨破坏更重,常见脊髓压迫、硬膜外脓肿等征象^[22]。在脊柱真菌感染的治疗中,非手术治疗占重要地位,可有效缓解脊柱疼痛,实现椎体自发融合^[23]。过去,应用抗真菌药物是主要的治疗手段,但存在肝肾毒性、菌种产生耐药性等缺点。两性霉素B是广谱抗真菌药物,常作为一线用药,但须长期静脉用药,患者依从性不佳,不良反应较大。唑类药物(伊曲康唑、酮康唑、氟康唑、咪康唑)是治疗脊柱真菌感染的替代药物,可口服给药,具有良好的药物代谢动力学,患者耐受性好。

本研究统计发现,47.7%的念珠菌患者和35.8%的曲霉菌患者单纯接受药物治疗,但单纯依靠药物治疗无法彻底清除病灶,病情好转后常见复发,部分病例须接受手术治疗。菌种产生耐药性是非手术治疗失败的重要原因^[24]。两性霉素B作用于麦角固醇,缺乏麦角固醇的真菌对这类药物耐受,多见于白色念珠菌。唑类药物通过抑制去甲基酶或甾酮还原酶发挥作用,去甲基酶结构变异、外排泵作用增强、胞膜通透性下降和甾酮还原酶失活均可导致耐

药性的产生^[25]。本研究发现,复发与菌种无关,而与手术情况显著相关,接受手术治疗的患者复发率是未接受手术治疗患者的0.175倍,手术可彻底清创,降低复发^[26]。手术方式包括单纯清创、内固定融合及经皮穿刺等。念珠菌患者多选择内固定融合手术,曲霉菌患者多选择单纯清创或经皮穿刺^[27]。

有文献^[28]报道念珠菌、曲霉菌感染死亡率分别高于40%、50%。本研究发现,高龄(≥ 50 岁)和伴有神经损伤是脊柱真菌感染死亡率的独立危险因素。高龄患者多伴有基础疾病、器官功能衰退、机体内环境紊乱,伴有神经损伤的患者肢体活动差、卧床并发症多,死亡风险明显增加。由于脊柱真菌感染预后不佳,对高龄及伴有神经损伤的患者,应加强护理和基础疾病的治疗,减少并发症,降低死亡率。

综上所述,念珠菌和曲霉菌是脊柱真菌感染最常见的致病菌。念珠菌感染多见于腰椎,危险因素为接受侵入性操作,更倾向于联合用药治疗;曲霉菌感染多见于颈椎和胸椎,危险因素为免疫力低下,多合并硬膜外囊肿,更倾向于采用两性霉素B治疗。脊柱真菌感染患者应积极手术治疗,以降低复发率,尤其应重视对高龄且伴有神经损伤患者的治疗,降低其死亡率。

参 考 文 献

- [1] Keating PM. Fungal infection of bone and joint[J]. Southern Medical Journal, 1932, 25(10): 1072-1079.
- [2] José P, Alvarez-Lerma F, Maseda E, et al. Invasive fungal infection in critically ill patients: hurdles and next challenges[J]. J Chemother, 2019, 31(2): 64-73.
- [3] Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, et al. The changing epidemiology of invasive fungal infections[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1508: 17-65.
- [4] 陈长青,贾连顺,李家顺,等.下颈椎低毒菌感染的诊断和治疗[J].脊柱外科杂志,2003,1(5): 309-310.
- [5] Srivastava V, Singla RK, Dubey AK. Emerging virulence, drug resistance and future anti-fungal drugs for *Candida* pathogens[J]. Curr Top Med Chem, 2018, 18(9): 759-778.
- [6] Lyons MK, Neal MT, Patel NP, et al. Progressive back pain due to *Aspergillus nidulans* vertebral osteomyelitis in an immunocompetent patient: surgical and antifungal management[J]. Case Rep Orthop, 2019, 2019:

- 4268468.
- [7] Shoemaker SJ, Brach C, Edwards A, *et al.* Opportunities to improve informed consent with AHRQ training modules[J]. Jt Comm J Qual Patient Saf, 2018, 44(6): 343-352.
- [8] McLeod N, Fisher M, Lasala PR. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species[J]. Infection, 2019, 47(3): 475-478.
- [9] Hendrickx L, Van Wijngaerden E, Samson I, *et al.* *Candidal* vertebral osteomyelitis: report of 6 patients, and a review[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(4): 527-533.
- [10] Friedman BC, Simon GL. *Candida* vertebral osteomyelitis: report of three cases and a review of the literature[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1987, 8(1): 31-36.
- [11] Frazier DD, Campbell DR, Garvey TA, *et al.* Fungal infections of the spine. Report of eleven patients with long-term follow-up[J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83(4): 560-565.
- [12] Yu LD, Feng ZY, Wang XW, *et al.* Fungal spondylodiscitis in a patient recovered from H7N9 virus infection: a case study and a literature review of the differences between *Candida* and *Aspergillus* spondylodiscitis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2016, 17(11): 874-881.
- [13] Ganesh D, Gottlieb J, Chan S, *et al.* Fungal infections of the spine[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2015, 40(12): 719-728.
- [14] Richaud C, Lastours VD, Panhard X, *et al.* *Candida* vertebral osteomyelitis(CVO) 28 cases from a 10-year retrospective study in France[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(31): e7525.
- [15] Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, *et al.* *Aspergillus* osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome[J]. J Infect, 2014, 68(5): 478-493.
- [16] Studemeister A, Stevens DA. *Aspergillus* vertebral osteomyelitis in immunocompetent hosts: role of triazole antifungal therapy[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(1): e1-e6.
- [17] Vinas FC, King PK, Diaz FG. Spinal *Aspergillus* osteomyelitis[J]. Clin Infect Dis, 1999, 28(6): 1223-1229.
- [18] Horn D, Sae-Tia S, Neofytos D. *Aspergillus* osteomyelitis: review of 12 cases identified by the prospective antifungal therapy alliance registry[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 63(4): 384-387.
- [19] 雷鹏蛟, 李大伟, 马远征, 等. 非特异性脊柱感染误诊的临床分析[J]. 脊柱外科杂志, 2014, 12(6): 321-325.
- [20] Senosain-Leon V, Hidalgo-Benites A, Arriola-Montenegro J, *et al.* Invasive pulmonary aspergillosis with *Aspergillus* vertebral osteomyelitis in an HIV-infected adult: a case report[J]. Int J STD AIDS, 2019, 30(11): 1140-1142.
- [21] Williams RL, Fukui MB, Meltzer CC, *et al.* Fungal spinal osteomyelitis in the immunocompromised patient: MR findings in three cases[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1999, 20(3): 381-385.
- [22] Yang H, Shah AA, Nelson SB, *et al.* Fungal spinal epidural abscess: a case series of nine patients[J]. Spine J, 2019, 19(3): 516-522.
- [23] Boyd B, Pratt T, Mishra K. Fungal lumbosacral osteomyelitis after robotic-assisted laparoscopic sacrocolpopexy[J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2018, 24(6): e46-e48.
- [24] Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(12): e383-e392.
- [25] Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, *et al.* Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security[J]. Science, 2018, 360(6390): 739-742.
- [26] Roth A, Chuard C. Vertebral osteomyelitis in adults[J]. Rev Med Suisse, 2019, 15(666): 1818-1822.
- [27] Takagi Y, Yamada H, Ebara H, *et al.* *Aspergillus* terreus spondylodiscitis following an abdominal stab wound: a case report[J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 172.
- [28] 徐媛, 陈敏, 廖万清. 中国侵袭性曲霉菌病流行病学现状[J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13(1): 57-60.

(接受日期: 2020-06-14)

(本文编辑: 刘映梅)