

非 HIV 感染的免疫低下者肺孢子菌肺炎防治进展

代 艳, 李新叶, 唐慧荷, 孙会静, 梁 亮, 温志红

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号:Z20170360)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院儿科(代 艳, 李新叶, 唐慧荷, 温志红), 药学部(孙会静), 检验科(梁 亮)

作者简介: 代 艳(1976-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童血液肿瘤的诊疗与治疗。E-mail: 3677458@qq.com

通讯作者: 温志红(1967-), 女, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 儿童呼吸系统疾病及免疫性疾病的诊疗与治疗。E-mail: 497451128@qq.com



温志红, 医学硕士, 主任医师, 广西医科大学硕士研究生导师。广西壮族自治区人民医院儿科主任, 儿科住院医师规范化培训基地主任。中国医师协会儿科医师分会委员, 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺间质性疾病协作组委员、毛细支气管炎协作组委员, 中国睡眠研究会儿科专委会委员, 广西医学会儿科学分会副主任委员, 广西医学会变态反应分会常委, 广西医师协会儿科医师分会副主任委员, 广西医师协会围产医学分会副主任委员, 广西医师协会睡眠医学分会委员, 广西妇幼保健协会儿童呼吸分会副主任委员。《儿科药学》、《中国临床新医学》杂志编委。长期从事儿童呼吸系统疾病、免疫性疾病临床救治工作, 尤其在儿童哮喘、肺炎、反复呼吸道感染、慢性咳嗽、免疫功能低下等疾病的诊治及管理积累了丰富的临床经验。先后主持国家级子课题 1 项, 广西科技厅、广西卫健委等课题 6 项。发表专业论文 50 多篇, 参编医学专著 3 部。

【摘要】 肺孢子菌肺炎(PCP)是由人耶氏肺孢子菌引起的呼吸系统严重机会感染。认识 PCP 在儿童移植受者和肿瘤患者中的危险因素和临床表现, 了解其预防适应证和治疗方案, 对促进早诊断和降低患病风险至关重要。考虑这一复杂的患者群体经常面临的具体挑战, 该文对 PCP 防治进展进行综述。

【关键词】 肺孢子菌肺炎; 儿童; 血液病; 移植; 肿瘤; 免疫功能不全; 预防; 治疗

【中图分类号】 R 563.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2021)02-0134-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.02.04

Progress of the prevention and treatment of Pneumocystis pneumonia in non-HIV infected immunocompromised patients DAI Yan, LI Xin-ye, TANG Hui-he, et al. Department of Paediatrics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Pneumocystis pneumonia(PCP) is a severe opportunistic respiratory infection caused by human Pneumocystis jiroveci. Understanding the risk factors and clinical manifestations of PCP in pediatric transplant recipients and cancer patients, and understanding the indications for prevention and treatment regimens, are critical to promoting early diagnosis and reducing the risk of PCP. In view of the specific challenges that this complex patient population often face, we review the progress of the prevention and treatment of PCP in this paper.

【Key words】 Pneumocystis pneumonia(PCP); Children; Blood disease; Transplantation; Tumor; Immunodeficiency; Prevention; Treatment

耶氏肺孢子菌(Pneumocystis jiroveci)是一种机会性病原体,可在免疫低下患者中导致肺孢子菌肺

炎(Pneumocystis pneumonia, PCP)^[1]。CD4 计数低的艾滋病病毒感染者发生 PCP 的风险最高。近年来,

因器官移植、化疗、激素以及细胞毒性药物的应用导致非人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者的 PCP 发病率明显增高^[2,3]。与 HIV 感染者相比,非 HIV 感染者的 PCP 进展迅速,治愈主要依靠早期诊断,值得引起临床医师警惕。本文对非 HIV 感染的免疫低下者 PCP 防治进展综述如下。

1 流行病学与危险因素

1909 年肺孢子菌由 Chagas 在豚鼠的肺组织内发现,被命名为卡氏肺孢子菌(*Pneumocystis carinii*, PC),因为在培养基中难以生长,直到 1988 年经 DNA 分析才归属为真菌^[4]。肺孢子菌具有宿主特异性,人和其他动物之间不会产生交叉感染。耶氏肺孢子菌可在人与人之间通过空气传播。研究^[5]表明,多数人在婴幼儿时期即暴露于耶氏肺孢子菌,但疾病几乎只发生在免疫功能低下的宿主。非 HIV 感染患者发生 PCP 最重要的危险因素是糖皮质激素的使用和细胞介导免疫的缺陷^[6-9]。在恶性肿瘤、原发性免疫缺陷、器官移植、造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)中常见的细胞免疫功能受损个体如果不治疗,重复暴露可导致致命感染^[10]。HSCT 患者中移植抗宿主病和免疫重建不良为高危人群^[11]。恶性血液病患者中 PCP 风险与基础疾病和治疗方案有关,最重要的危险因素包括急性淋巴细胞白血病、皮质类固醇[强的松 2 mg/(kg·d) 或更多]和 T 细胞消耗剂的使用^[11,12]。高强度化疗和延长的 CD4 淋巴细胞减少似乎也与 PCP 风险增加有关。急性髓性白血病和实体瘤患儿发生 PCP 的风险尚不明确,曾报道实体瘤患儿的 PCP 发病率为 0.5%~25%。据报道^[13,14],接受实体器官移植的患者中 PCP 的发生率为 5%~15%,肾移植患者的病死率最低,肺移植和心肺移植患者的病死率最高。某些化疗药物和生物制剂如氟达拉滨、阿伦单抗、替莫唑胺、西罗莫司、利妥昔单抗^[15]等均有报道与 PCP 有关。

2 发病机制与病理学

耶氏肺孢子菌主要有包囊、滋养体和孢子体三种形态。严重感染者肺内常有大量滋养体,而包囊较少。包囊是重要的确诊依据。肺孢子菌寄生部位限于肺泡腔,成熟包囊进入肺泡后破裂,囊内小体脱囊后发育为滋养体,滋养体紧贴肺泡上皮寄生、增殖,包囊多位于肺泡中央。PCP 的病理改变显示^[16],一方面肺孢子菌成簇状粘附于肺泡腔脏层侧,产生的滋养体可损害 I 型肺泡上皮细胞的细胞膜,使之水肿变性、坏死脱落并与血管内膜剥离,导致肺泡基膜

暴露及微小血管渗漏,表现为渗出性肺炎(具体表现为肺泡腔扩大,其内充满大量泡沫状渗出性嗜酸性液体,内含肺孢子虫滋养体及包囊、纤维蛋白、脱落的上皮细胞和少量巨噬细胞等成分);继而,II 型肺泡上皮细胞增生,修复损伤的肺泡毛细血管膜。另一方面,肺孢子菌停留在肺间质,可引起间质性浆细胞性肺炎,表现为肺间质水肿、肺泡间隔增厚、大量浆细胞及巨噬细胞浸润。II 型肺泡上皮细胞的增生及肺间质的修复,最终可导致肺间质纤维化。

3 临床表现

非 HIV 感染的 PCP 患者免疫反应较 HIV 患者更强,典型表现为伴有发热和干咳的暴发性呼吸衰竭,症状重,体征轻^[17,18]。几乎所有的 PCP 患者在休息或用力时都会出现低氧血症。疾病可以迅速进展,需要重症监护和机械通气,死亡相关因素包括气胸、插管延迟、长期通气及原发病^[19]。非 HIV 感染者病死率高于 HIV 感染者(48%~67% vs 17%)^[17]。因为免疫缺陷过程相对复杂,CD4⁺ 细胞数量不能预测危险。由于临床表现非特异性,因此对高危患者保持高度怀疑有助于早期诊断和治疗。与其他病原体,包括巨细胞病毒以及细菌、真菌和呼吸道病毒的联合感染,在 PCP 患者中经常发生,并可能影响临床表现。

4 诊断

诊断 PCP 最重要的首先是考虑到该病的可能。临床表现的差异和不能通过传统方法培养导致 PCP 的诊断相当困难,非 HIV 感染者尤其如此,因为其微生物数量明显低于 HIV 感染者。对于有 PCP 危险因素且有肺炎和影像学提示的患者,及时评估尤其必要。最终诊断需要通过病原体染色、荧光抗体染色或基于聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)的呼吸道标本检测对该微生物进行鉴定^[20]。金标准为合格下呼吸道标本中检出肺孢子菌。痰涂片的低检出率和肺组织活检的大出血、气胸风险,使阳性率较高且安全性良好的 BALF 涂片镜检宜作为首选方法。近年来建立的直接或间接免疫荧光染色是较敏感的检测方法,操作简便可行,易于辨认包囊。对于痰液和 BALF 涂片染色阴性的病例,可联合血(1,3)- β -D-葡聚糖检测(血清 G 试验)^[21],而 PCR 是可靠的诊断方法^[22]。定量 PCR 可以识别出感染者,但与定植者的分界值目前尚无法确定。非特异性血清 G 试验无法区分其他真菌感染,与病情严重程度不相关,有学者指出阴性可排除 PCP,但对于非 HIV 患者,其结果应与临床症状和影像学结合综合

判断^[23]。血乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)在病情进展较快时显著升高,有效治疗后下降,可动态反映 PCP 患者肺部炎症反应及病变的严重程度,与患者氧合指数的下降呈正相关。但 LDH 无特异性,作为预测参数的作用有限。由于微生物负荷较低和(或)无法获得必要的标本,有时无法作出明确诊断。临床和放射学的发现可以给出提示。胸部高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)是首选的影像学检查方法^[24,25]。当胸片表现正常时,HRCT 可显示广泛的磨玻璃样混浊或囊性病变。气胸是一种公认的 PCP 并发症,在 HSCT 患者中可能更为常见。目前,PCP 尚无较好的早期诊断方法^[26]。尽管获得明确的诊断至关重要,但 PCP 特异性治疗应在具有临床表现的高危患者中经验性地开始,不应推迟等待诊断程序。在开始经验性治疗后仍应寻求最终诊断,在开始治疗后数天内支气管分泌物中仍可检测到肺孢子虫。建议对非 HIV 感染的免疫功能低下基础疾病人群常规进行 T 细胞亚群检测,如果发现 CD4⁺ T 细胞数量特别低的肺部感染患者,行支气管肺泡灌洗或其他方法寻找病原学依据。符合 PCP 临床表现和影像学表现的患者,血清 G 试验升高和呼吸道标本中肺孢子菌 DNA 拷贝数增加是诊断 PCP 的较好指标^[27]。宏基因组测序能快速协助诊断病原,但费用高昂。

5 治疗

理想的 PCP 治疗应包括抗病原体治疗、控制肺部炎症和提高患者免疫力^[28]。疾病严重程度的分级应考虑动脉血氧分压(PaO₂)以及其他临床症状和体征。一般认为,当呼吸室内空气时 PaO₂ < 70 mmHg 被认为是中度至重度疾病。甲氧苄啶[trimethoprim, TMP;二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)抑制剂]和磺胺甲氧唑[sulfamethoxazole, SMZ;二氢叶酸合成酶(dihydrofolate synthetase, DHPS)抑制剂]的组合(sulfamethoxazole-trimethoprim, SMZ-TMP)破坏肺孢子虫体内叶酸途径,是目前临床治疗 PCP 的首选药物,对非 HIV 感染的 PCP 患者的有效率为 60%~80%^[29,30]。对于中度或严重疾病的患者,推荐静脉分 4 次滴注,待病情好转后改为口服。SMZ-TMP 不良反应包括发热、皮疹、头痛、全血细胞减少、高钾、肾功能损害等,临床耐受可,不良反应在 HIV 感染者更常见(25%)^[30]。临床恶化在开始治疗后的前 5 d 是常见的,如果到治疗第 7 天临床状况没有改善或恶化,则应调查患者是否存在合并感染和并发症。如果无法找到其他解释,应考虑转向二线治

疗。与不良预后相关的其他因素包括第 8 天持续的临床恶化、需要机械通气、休克和急性呼吸窘迫综合征。治疗后患者临床情况好转但动态观察影像学变化可能显示加重,故不以影像学作为判断疗效的主要依据,以临床氧合情况和症状为参考。SMZ-TMP 不宜过早停药,疗程约 3 周^[31],结束治疗性疗程后需较长时间维持以预防复发。目前我国肺孢子菌药物靶位基因与耐药相关的突变还比较少见。对于磺胺类药物过敏或有使用禁忌证的患者,替代药物包括喷他脒静脉治疗或克林霉素静脉联合伯氨喹口服^[32]。在选择替代和二线治疗时应考虑患者特异性因素、PCP 的严重程度,以及潜在药物相关副作用的风险和影响。对于严重 PCP 静脉使用喷他脒通常是不能耐受 SMZ-TMP 的患者的首选,同时也是 SMZ-TMP 治疗失败的儿童的首选二线治疗。然而,最近欧洲针对血液病患者治疗 PCP 的指南建议克林霉素联合伯氨喹优于喷他脒用于 PCP 的二线治疗。棘白菌素类治疗可能有效,目前报道尚不一致,动物研究发现对滋养体可能无效,有研究发现可以预防传播但治疗作用不明显,尚不常规使用。激素的辅助治疗在 HIV 感染患者中可抑制 PCP 的炎症反应和肺损伤,降低中重度 PCP 病死率近 50%^[33,34]。对于 PaO₂ < 70 mmHg 的患者提倡使用,并主张在 SMZ-TMP 前 15~30 min 给药。推荐方案为泼尼松 40 mg(或其他等量糖皮质激素)2 次/d,持续 5 d;40 mg,1 次/d,持续 5 d;随后 20 mg,1 次/d,持续 11 d,可缓解缺氧、插管和以后的肺纤维化。糖皮质激素在非 HIV 的 PCP 中的应用尚存争议。

6 预防

SMZ-TMP 是预防用药的首选。一项 2014 年的 Cochrane Meta 分析评估了 SMZ-TMP 预防血液恶性肿瘤、干细胞移植和器官移植患者 PCP 的有效性,发现接受预防的患者 PCP 的风险比未接受预防的患者低 85%^[35]。包括美国血液协会、美国移植学会(American Society of Transplantation, AST)、美国临床肿瘤学会和美国传染病学会都支持使用 SMZ-TMP 作为 PCP 预防的一线药物^[36]。对骨髓干细胞移植患者预防用药至少 6 个月,移植抗宿主病和(或)持续免疫抑制的患者,需要较长时间的预防。对于实体瘤和急性白血病患者通常的做法是在整个化疗过程中都预防用药^[37]。AST 建议所有实体器官移植后均应预防用药 6~12 个月,肺和小肠移植受者应终身预防。欧洲及我国指南建议肾移植后预防用药 3~6 个月。对有 PCP 病史的器官移植患者推荐

终身预防。原发性血管炎性疾病患者使用激素时间 > 1 个月是发生 PCP 的高危因素,合并使用其他免疫抑制剂尤其是环磷酰胺也增加发生 PCP 的危险。因此,接受环磷酰胺和激素治疗的患者均需预防 PCP。

7 结语

PCP 可以出现在各类免疫功能低下的患者,预防措施能显著降低高危个体发生风险,早期诊断把握治疗时机对疗程、预后及肺损害有明显益处。今后对非 HIV 感染相关免疫功能低下患者需要更好的分子诊断技术早期确诊 PCP 感染以降低病死率。同时随着 SMZ-TMP 耐药性的增加,未来新的有效治疗 PCP 药物的研发显得更加重要。

参考文献

- [1] Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia[J]. N Engl J Med, 2004, 350(24): 2487 - 2498.
- [2] Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of Pneumocystis pneumonia[J]. Nat Rev Microbiol, 2007, 5(4): 298 - 308.
- [3] Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(8): 1098 - 1107.
- [4] Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi[J]. Nature, 1988, 334(6182): 519 - 522.
- [5] Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, et al. Pneumocystis colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 347 - 353.
- [6] Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy[J]. Mayo Clin Proc, 1996, 71(1): 5 - 13.
- [7] Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, et al. Pneumocystis carinii pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital[J]. JAMA, 1992, 267(6): 832 - 837.
- [8] Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients[J]. Clin Microbiol Rev, 2004, 17(4): 770 - 782.
- [9] Sepkowitz KA, Brown AE, Armstrong D. Pneumocystis carinii pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk[J]. Arch Intern Med, 1995, 155(11): 1125 - 1128.
- [10] Roblot F, Godet C, Le Moal G, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002, 21(7): 523 - 531.
- [11] Torres HA, Chemaly RF, Storey R, et al. Influence of type of cancer and hematopoietic stem cell transplantation on clinical presentation of Pneumocystis jirovecii pneumonia in cancer patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006, 25(6): 382 - 388.
- [12] Pagano L, Fianchi L, Mele L, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres[J]. Br J Haematol, 2002, 117(2): 379 - 386.
- [13] Radisic M, Lattes R, Chapman JF, et al. Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study[J]. Transpl Infect Dis, 2003, 5(2): 84 - 93.
- [14] Dummer JS, Montero CG, Griffith BP, et al. Infections in heart-lung transplant recipients[J]. Transplantation, 1986, 41(6): 725 - 729.
- [15] Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, et al. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab[J]. Chest, 2013, 144(1): 258 - 265.
- [16] Vassallo R, Thomas CF Jr, Vuk-Pavlovic Z, et al. Mechanisms of defence in the lung: lessons from Pneumocystis carinii pneumonia[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2000, 17(2): 130 - 139.
- [17] Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies[J]. Ann Intern Med, 1984, 100(5): 663 - 671.
- [18] Bollée G, Sarfati C, Thiéry G, et al. Clinical picture of Pneumocystis jirovecii pneumonia in cancer patients[J]. Chest, 2007, 132(4): 1305 - 1310.
- [19] Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, et al. Pneumocystis carinii pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital[J]. JAMA, 1992, 267(6): 832 - 837.
- [20] Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections[J]. Ann Intern Med, 1996, 124(6): 585 - 599.
- [21] Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for Pneumocystis jirovecii pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(1): 7 - 15.
- [22] Wilson JW, Limper AH, Grys TE, et al. Pneumocystis jirovecii testing by real-time polymerase chain reaction and direct examination among immunocompetent and immunosuppressed patient groups and correlation to disease specificity[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 69(2): 145 - 152.
- [23] Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia[J]. Chest, 2007, 131(4): 1173 - 1180.
- [24] Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii pneumonia and non- Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients[J]. Eur Radiol, 2003, 13(5): 1179 - 1184.
- [25] 李著国, 刘凯, 张光志. 艾滋病患者耶氏肺孢子菌肺炎的影像学分析[J]. 中国临床新医学, 2013, 6(2): 146 - 149.
- [26] Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(9): 2386 - 2396.

- [27] Reid AB, Chen S, Worth LJ. Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients; new risks and diagnostic tools[J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(6):534 – 544.
 - [28] Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(9):2405 – 2413.
 - [29] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1):96 – 128.
 - [30] Lau WK, Young LS. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in adults[J]. N Engl J Med, 1976, 295(13):716 – 718.
 - [31] Limper AH, Offord KP, Smith TF, et al. Pneumocystis carinii pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS[J]. Am Rev Respir Dis, 1989, 140(5):1204 – 1209.
 - [32] Smego RA Jr, Nagar S, Maloba B, et al. A meta-analysis of salvage therapy for Pneumocystis carinii pneumonia[J]. Arch Intern Med, 2001, 161(12):1529 – 1533.
 - [33] Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV Pneumocystis carinii pneumonia[J]. Chest, 1998, 113(5):1215 – 1224.
 - [34] Delclaux C, Zahar JR, Amraoui G, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe Pneumocystis carinii pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients[J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(3):670 – 672.
 - [35] Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(10):CD005590.
 - [36] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(10):1143 – 1238.
 - [37] Cooley L, Dendle C, Wolf J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014[J]. Intern Med J, 2014, 44(12b):1350 – 1363.
- [收稿日期 2020 – 12 – 28][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

代 艳,李新叶,唐慧荷,等. 非 HIV 感染的免疫低下者肺孢子菌肺炎防治进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(2):134 – 138.