

4例儿童侵袭性真菌感染病例分析及文献回顾^Δ

葛洁*,关月#,乔逸,王婧雯(空军军医大学第一附属医院药学部,西安 710032)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3038-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.16



摘要 目的:为临床儿童侵袭性真菌感染的诊治提供参考。方法:我院收治了4例病情较危重的侵袭性真菌感染男性患儿,年龄为3个月~17岁,疾病类型包括肺炎、心内膜炎、脑膜炎、肺部感染,感染病原菌涉及阿萨希毛孢子菌、葡萄牙假丝酵母菌、球形马拉色菌、季也蒙毕赤酵母菌、链格孢霉菌、克柔假丝酵母菌。临床药师全面跟踪治疗并回顾文献,协助医师制定治疗方案,分别给予氟康唑氯化钠注射液(6 mg/kg,静脉滴注,qd)、注射用醋酸卡泊芬净(负荷剂量32 mg,维持剂量25 mg,静脉滴注,qd)、氟康唑胶囊(400 mg,口服,qd)、注射用伏立康唑(200 mg,静脉注射,q12 h)+注射用醋酸卡泊芬净(负荷剂量70 mg,维持剂量50 mg,静脉注射,qd)等对症治疗,并密切监测患儿治疗过程中相关指标的变化情况和不良反应的发生情况。结果:医师采纳临床药师建议,3例患儿治疗后好转,1例患儿治疗后未愈;均无严重不良反应发生。结论:临床一旦发现类似感染应结合病原菌种类及耐药特征及时给予针对性治疗,以有效控制病情。本文为类似真菌感染患儿提供治疗参考。

关键词 侵袭性真菌感染;病例分析;儿童;文献回顾

Analysis of 4 Cases of Fungal Infections in Children and Literature Review

GE Jie, GUAN Yue, QIAO Yi, WANG Jingwen (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide a reference for the diagnosis and treatment of invasive fungal infection in children. **METHODS:** Four male children with invasive fungal infection in critical condition, aged from 3 months to 17 years, were treated in our hospital. The types of diseases included pneumonia, endocarditis, meningitis and pulmonary infection. The pathogens involved *Trichosporon asahii*, *Candida portugal*, *Malassezia globosa*, *Pichia guilliermondii*, *Alternaria alternate* and *Candida krusei*. Clinical pharmacists comprehensively followed up the treatment and reviewed the literature to assist doctors in formulating treatment plans. They provided Fluconazole sodium chloride injection (6 mg/kg, ivgtt, qd), Caspofungin acetate for injection (loading dose 32 mg, maintenance dose 25 mg, ivgtt, qd), Fluconazole capsules (400 mg, p.o., qd) and Voriconazole for injection (200 mg, i.v., q12 h)+Caspofungin acetate for injection (loading dose 70 mg, maintenance dose 50 mg, i.v., qd) and other symptomatic treatment, and closely monitored the changes of relevant indicators and the occurrence of ADR during the treatment of children. **RESULTS:** The doctor adopted the clinical pharmacist's suggestion, three cases were relieved and one was not cured. No serious ADR was found. **CONCLUSIONS:** Once similar infections are found in clinic, timely targeted treatment should be given in combination with the types of pathogens and drug resistance characteristics, so as to effectively control the disease. The real cases provided in this article can provide evidence for the treatment of children with fungal infection.

KEYWORDS Invasive fungal infection; Case analysis; Children; Literature review

- sease: implications for Latin America[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2016, 16(1):97-102.
- [22] JIANG D Q, LI M X, JIANG L L, et al. Comparison of selegiline and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in the treatment of Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32

- (5):769-779.
- [23] 苏娜,吴斌,徐珽.司来吉兰治疗帕金森病的有效性与安全性的系统评价[J].中国医院药学杂志,2014,34(14):1206-1212.
- [24] 张文,路宁维,谢华,等.司来吉兰联合左旋多巴治疗帕金森病的Meta分析[J].中国现代应用药学,2015,32(12):1498-1502.
- [25] 尤如芹.司来吉兰治疗帕金森病的Meta分析[D].长春:吉林大学,2015.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.72074218)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:029-84775475。
E-mail:183201508@qq.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:029-84775475。E-mail:23395691@qq.com

(收稿日期:2021-06-22 修回日期:2021-11-07)

(编辑:陈宏)

据统计,20%~25%的世界人口存在某种形式的真菌感染,每年有超过200万人死于真菌感染,且真菌感染也是导致儿科人群发病和死亡的重要原因之一^[1]。由于真菌感染的临床表现特异性较差,即与其他疾病症状相似,易被误诊和漏诊;加之患者年龄越小,其临床表现越缺乏特异性症状和体征,故如不及时治疗病死率将较高^[2]。根据入侵部位不同,真菌感染可分为浅部真菌感染和深部真菌感染。其中,浅部真菌感染表现为红斑、丘疹、水泡等皮肤损害,患者预后较好;深部真菌感染表现为累及相应器官的症状,患者预后差。有研究指出,免疫功能低下或病情危重的患儿一旦发生侵袭性真菌感染,其往往预后不佳^[3]。虽曾有研究报道,我国儿童侵袭性真菌感染的发生率低于发达国家(这可能与我国低体质量新生儿比例较低相关),但近年来这一发生率呈明显上升的趋势^[2]。临床上,深部真菌病的常见病原菌有假丝酵母菌属、曲霉属以及新型隐球菌等^[4],除此之外一些非常见真菌也具有很强的致病力。本文结合文献回顾,分别对4例病情较危重的儿童侵袭性真菌感染案例进行分析,以期对类似患儿的临床诊治提供参考。

1 病例1——肺炎并阿萨希毛孢子菌感染

1.1 病例资料与治疗过程

患儿为男性,年龄为3个月19天,体质量为5.5 kg。该患儿有先天性心脏病、室间隔缺损、房间隔缺损、肺动脉高压,曾多次肺部感染。2017年2月25日因查体发现心脏杂音入院。患儿在全身麻醉体外循环下行室间隔缺损修补术+房间隔缺损修补术,术后以呼吸机辅助呼吸,急性生理与慢性健康评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)为17分,白细胞计数为 $26.00 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比为80.7%,血培养示肺炎克雷伯菌阳性,接受注射用亚胺培南西司他丁钠(15 mg/kg,静脉滴注,q6 h)治疗。治疗10 d后,患儿痰培养示阿萨希毛孢子菌阳性,且复查痰培养结果一致,体温为38.0 ℃,有咳嗽、咳痰症状,胸部X线检查示双肺感染,接受氟康唑氯化钠注射液(6 mg/kg,静脉滴注,qd)治疗。治疗7 d后,患儿复查痰培养示阿萨希毛孢子菌阴性,病情好转,未见其他明显不适。

1.2 文献回顾

阿萨希毛孢子菌(*Trichosporon asahii*)属担子菌门芽生菌纲酵母样真菌,广泛存在于自然界中,但传播较为罕见。该菌可导致侵袭性、播散性感染,致死率高达50%~80%^[5]。最新研究表明,阿萨希毛孢子菌大多数分离株来自血液系统恶性肿瘤患者(42.86%),其中儿童比例较高(<15岁儿童占32.14%)^[6]。1996年,有国外病例报道,1例5岁急性淋巴细胞白血病患者(女性)血培养示阿萨希毛孢子菌阳性,经两性霉素B及咪唑唑治疗无效后死亡^[7]。2002年,杨蓉娅等^[8]报道了国内首例阿萨希毛孢子菌致成人多系统性感染的病例,该患者经两性霉

素B联合氟康唑治疗5个月后好转。除此之外,还有关于3例儿童感染阿萨希毛孢子菌的报道,其中1例7岁女童因再生障碍性贫血行造血干细胞移植后出现了播散性阿萨希毛孢子菌感染,经伏立康唑联合两性霉素B治疗22 d后血培养转阴;1例13岁男童因范科尼贫血行异基因骨髓移植后出现了阿萨希毛孢子菌感染,经两性霉素B联合伏立康唑治疗14 d后血培养转阴;1例8岁男童因重型再生障碍性贫血行对症药物治疗,在此期间血培养示阿萨希毛孢子菌阳性,经伏立康唑治疗后效果不佳,换用两性霉素B治疗后仍反复高热,治疗43 d后家属放弃治疗,要求出院^[9-10]。已有研究发现,阿萨希毛孢子菌感染的治疗效果主要与宿主的免疫防御状态和菌株对药物的敏感性相关;此外,生物被膜形成是病原菌耐药的主要原因之一^[6]。有学者对临床分离的284株阿萨希毛孢子菌的敏感性进行了分析,结果显示,其对两性霉素B、棘白菌素和氟胞嘧啶的敏感性较低,对大多数三唑类药物的敏感性较高;在5种基因型(G1、G3、G4、G5、G7)中,仅最不常见的G7型阿萨希毛孢子菌对三唑类药物的敏感性较低^[11]。同时,有研究指出,不同基因型阿萨希毛孢子菌形成生物被膜的能力也不同,其ERG11基因型与三唑类抗真菌药的获得性耐药相关^[12]。

1.3 临床药师分析与监护

临床药师参与了本例患儿的会诊。首先,临床药师通过上述文献回顾发现,阿萨希毛孢子菌多见于患有血液系统疾病的儿童,而少见于先天性心脏病患儿,同时血流感染患儿预后不佳的比例较高。病例1患儿仅3个多月大,出生后反复出现肺部感染,存在免疫功能低下、长期使用抗菌药物等高危因素,行两次痰培养结果均显示阿萨希毛孢子菌感染。在13种已知与人类感染相关的毛孢子菌中,阿萨希毛孢子菌与深部感染密切相关,其体外对棘白菌素、氟胞嘧啶耐药,对两性霉素B、三唑类药物的最小抑菌浓度(MIC)变异度相对较高,对伏立康唑的MIC变异度相对较低,机体中性粒细胞减少可直接影响其治疗结果,使用三唑类抗真菌药能获得更好的临床结局^[13-14]。伏立康唑因安全性和有效性数据尚不充分,不推荐2岁以下儿童使用。氟康唑是三唑类抗真菌药,主要经肾脏排泄,且接近80%以原型经尿液排出。该药药品说明书指出,少数1天~6月龄的婴儿可接受氟康唑的治疗,国内外推荐剂量为3~12 mg/(kg·d),其不良反应常见有恶心、呕吐、腹痛、头痛、肝酶升高、皮疹等。临床药师认为不排除阿萨希毛孢子菌致病的可能,但患儿中性粒细胞绝对值正常,虽无药敏结果,但结合上述文献方法建议给予氟康唑氯化钠注射液(6 mg/kg,静脉滴注,qd)进行治疗。医师采纳临床药师建议。在治疗过程中,临床药师密切监测患儿是否出现不良反应,并定期监测其肝、肾功能指标,如出现严重减退则需

及时减量。

2 病例2——心内膜炎并葡萄牙假丝酵母菌感染

2.1 病例资料与治疗过程

患儿为男性,年龄为1岁8个月,体质量为10 kg。该患儿于2010年6月因先天性心脏病、法洛四联症、肺动脉闭锁、动脉导管未闭行手术治疗,于2011年4月19日复查示补片中部左室面疑有赘生物。2011年4月21日因感染性心内膜炎、法洛四联症、肺动脉闭锁矫治术+动脉导管结扎术后感染入院。患儿查体示白细胞计数 $12.85 \times 10^9 L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比33.7%、单核细胞百分比25.1%、丙氨酸转氨酶(ALT)158 U/L、天冬氨酸转氨酶(AST)94 U/L、体温 $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、血培养示葡萄牙假丝酵母菌阳性,诊断为感染性心内膜炎,药敏检查示该菌对两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑敏感,遂给予伊曲康唑注射液(50 mg,静脉滴注,qd)治疗。治疗8 d后,患儿仍发热,复查示白细胞计数 $12.20 \times 10^9 L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比29.7%,提示治疗效果不佳,临床药师协助医师更换治疗方案为注射用醋酸卡泊芬净(负荷剂量32 mg,维持剂量25 mg,静脉滴注,qd)。治疗3周后,患儿体温逐渐恢复正常,复查示赘生物较前缩小,病情好转。

2.2 文献回顾

葡萄牙假丝酵母菌(*Candida portugal*)属于囊菌门酵母菌纲/科真菌,为罕见的非白色念珠菌属病原体,约占侵袭性念珠菌病分离株的1%^[15]。欧洲儿科真菌学网络回顾性研究结果显示,葡萄牙假丝酵母菌感染病例在儿科念珠菌感染病例中不足2%^[16]。葡萄牙假丝酵母菌感染多发于儿童,且大多数为免疫功能低下或危重病者(75%)、中心静脉导管留置者(92%)和接受广谱抗菌药物治疗者(94%)^[17]。1979年,葡萄牙假丝酵母菌被确定为人类机会性感染菌^[18]。国内外均有文献报道,葡萄牙假丝酵母菌对两性霉素B的敏感性较高;但也有研究显示,葡萄牙假丝酵母菌对两性霉素B具有耐药性,甚至耐药率高达92.2%^[19-22],其耐药机制可能是因为麦角固醇的生物合成路径发生了突变,直接影响了单倍体酵母基因的表达,使体外敏感的菌株迅速发生高频表型转换,从而导致病原菌耐药和治疗失败^[3]。

2.3 临床药师分析与监护

病例2患儿于先天性心脏病手术后1年内出现心内膜炎,是心外科手术术后常见的并发症。有研究表明,由念珠菌引起的心内膜炎非常罕见,在作出治疗决定时应充分考虑不常见病原体带来的危险^[23]。该患儿血培养示葡萄牙假丝酵母菌阳性,药敏检查示其对大多数抗真菌药敏感,但无棘白菌素类抗真菌药物的结果。该患儿接受伊曲康唑治疗8 d后体温仍持续不退,复查血常规未见白细胞计数等有明显下降,其临床症状及实验室指标均无好转,考虑治疗效果不佳。由于两性霉素B治

疗葡萄牙假丝酵母菌感染存在争议,结合《热病·桑德福抗微生物治疗指南》的首选推荐^[24],使用棘白菌素类药物。卡泊芬净是全球首个获准用于治疗侵袭性真菌感染的棘白菌素类药物,为棘白菌素类代表药。与两性霉素B和三唑类药物不同,卡泊芬净可特异性抑制真菌细胞壁中1,3- β -D-葡聚糖的合成,从而导致真菌细胞的溶解。由于哺乳类动物的细胞不存在1,3- β -D-葡聚糖,故卡泊芬净的安全性相对较高,但用药中仍可能出现发热、头痛、胃肠道症状、AST和ALT升高、皮疹等常见不良反应。基于此,临床药师建议患儿将治疗方案更换为注射用醋酸卡泊芬净,计算患儿体表面积约为 0.47 m^2 ,按照儿童 $70\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 计算负荷剂量为32 mg,按照 $50\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 并兼顾操作方便,确定维持剂量为25 mg,静脉缓慢滴注约1 h。医师采纳临床药师建议。该患儿肝酶基础值较高,故在接受注射用醋酸卡泊芬净治疗的同时进行了保肝治疗,持续治疗3周。在治疗过程中,临床药师密切监测患儿是否出现不良反应,并定期监测其肝酶指标。

3 病例3——脑膜炎并球形马拉色菌和季也蒙毕赤酵母菌感染

3.1 病例资料与治疗过程

患儿为男性,年龄为17岁,体质量为80 kg。该患儿自述2018年9月因感冒出现头晕,偶有自身不稳感,平卧休息后好转;数天后前额部出现持续性胀痛,伴恶心、呕吐,无发热。2018年10月16日因头痛入院,脑脊液压力为 200 mmHg ($1\text{ mmHg}=9.8\text{ Pa}$),脑脊液常规检查示白细胞计数 $4 \times 10^6 L^{-1}$,脑脊液实验室指标检查正常,诊断为良性高颅压。经对症处置后,仍持续前额部胀痛,完善头颅磁共振成像示右侧额部软脑膜轻度强化、轻度脑膜炎改变,再次行脑脊液常规检查示白细胞计数 $68 \times 10^6 L^{-1}$ 、葡萄糖含量 1.23 mmol/L 、蛋白含量正常,行脑脊液二代测序,检出球形马拉色菌、季也蒙毕赤酵母菌阳性,考虑为真菌性脑膜炎。该患儿接受氟康唑胶囊(400 mg,口服,qd)治疗。治疗3个月后,患儿头痛症状好转,复查头颅磁共振成像未见明显异常,复查脑脊液常规和实验室指标均正常,停药后未再出现头痛症状。

3.2 文献回顾

球形马拉色菌(*Malassezia globosa*)属担子菌门黑粉菌亚门马拉色菌目/科,是一类常驻于人体及恒温动物皮肤表面的嗜脂性酵母菌。有研究发现,马拉色菌在哺乳动物皮肤上超过90%,可引起动物皮炎、中耳炎,早期可引起人类皮肤疾病;随后有报道指出,其可引起新生儿坏死性小肠结肠炎、腹膜炎^[25-26]。近年来研究发现,马拉色菌引起新生儿真菌血症、肺部感染的发生率高于成人,血管插管、免疫抑制及脂肪乳的应用是其引起系统性感染的高危因素,三唑类药物可控制感染,通常治

疗24 d左右有效,具体疗程取决于菌的种类^[27]。

季也蒙毕赤酵母菌(*Pichia guilliermondii*)属于子囊菌门酵母菌纲酵母科真菌,多引起皮肤感染^[28]。季也蒙毕赤酵母菌引起血流感染的分离株鉴定研究结果显示,49.2%的感染者为重症儿,常伴有2型糖尿病或联合全胃肠外营养治疗;野生型季也蒙毕赤酵母菌对氟康唑敏感^[29]。已有研究报道,季也蒙毕赤酵母菌引起的甲癣经伊曲康唑治疗后好转,其引起的早产儿真菌性败血症经氟康唑治疗效果较好,其引起的真菌性脑膜炎经氟康唑或卡泊芬净治疗后好转^[30-32]。

3.3 临床药师分析与监护

病例3患儿为年长儿,两次脑脊液培养均未检出病原菌,诊断为良性高颅压,但对症处置后症状持续存在,最终进行脑脊液二代测序后明确了病原菌为球形马拉色菌、季也蒙毕赤酵母菌。由上述文献回顾发现,三唑类药物对球形马拉色菌、季也蒙毕赤酵母菌的治疗效果均较好。常见的三唑类全身性抗真菌药包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑,均有静脉及口服剂型,口服生物利用度均可达90%以上,其中氟康唑体内抗真菌作用比酮康唑强10~20倍,在真菌性脑膜炎患者中的脑脊液浓度相当于血浆浓度的80%,脑脊液透过率高;伊曲康唑药品说明书指出,其血浆蛋白结合率较高,达99.8%,脑脊液浓度远低于血浆浓度;伏立康唑药品说明书指出,其血浆蛋白结合率为58%,可部分透过血脑屏障^[33]。基于此,临床药师建议该患儿应首选氟康唑治疗,可接受成人治疗系统性感染的剂量,每天400 mg,需长期口服。医师采纳临床药师建议。患儿在用药过程中出现了轻微的口干伴金属味,临床药师建议可嚼食无糖口香糖;同时,由于氟康唑连续使用超过2周以上可使肝毒性的发生率增高,故临床药师建议该患儿在长期使用氟康唑的过程中常规监测肝功能指标。

4 病例4——肺部链格孢霉菌和克柔假丝酵母菌感染

4.1 病例资料与治疗过程

患儿为男性,年龄为10岁,体质量为62 kg。该患儿出生后6个月被诊断为扩张性心肌病,服用地高辛2年后停药,7岁时心脏彩超检查示左室扩大。2009年6月16日,该患儿在无明显诱因情况下出现发热、咳嗽,在院外接受利巴韦林+头孢替安+阿奇霉素治疗后,病情加重。2009年6月22日,该患儿出现胸闷、气短、心悸伴乏力。2009年6月25日因发热、咳嗽9 d入院。患儿查体示体温39℃、超敏C反应蛋白15.20 mg/L、白细胞计数 $12.53 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞百分比71.6%,胸部电子计算机断层扫描(CT)示双下肺纹理增多;6月29日复查胸部CT示两肺散在团片状阴影,病情进展快。该患儿接受注射用美罗培南(1 g,静脉注射,q8 h)治疗。治疗第8

天,该患儿血氧饱和度为90%,三凹征阳性,心率为142~176次/min,白细胞计数为 $1.11 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比为78.4%,肺泡灌洗液培养示链格孢霉菌、克柔假丝酵母菌阳性,胸部CT示双肺散在团片状高密影,边界不清且内见充气支气管,诊断为肺部侵袭性真菌感染。该患儿在呼吸机辅助治疗基础上,使用注射用伏立康唑(200 mg,静脉注射,q12 h)+注射用醋酸卡泊芬净(负荷剂量70 mg,维持剂量50 mg,静脉注射,qd)。治疗第21天,该患儿肺部体征好转,停用注射用醋酸卡泊芬净。治疗第26天,该患儿胸部X线检查示双肺斑片状密度增高影,左心缘及左膈显示不清,肺部检查示左肺可闻及大水泡音,右肺可闻及少量湿啰音,病情有加重迹象,再次加用注射用醋酸卡泊芬净。治疗第42天,该患儿胸部X线检查及CT示典型真菌感染症状,已有较大空洞形成,病情进一步加重,家属放弃治疗,要求出院。

4.2 文献回顾

链格孢霉菌(*Alternaria alternata*)属于半知菌纲链格孢目暗色孢科真菌,多存在于土壤和腐生植物中,是一种气传真菌,春夏潮湿季节为播散高峰期,可诱发过敏性哮喘等^[34]。链格孢霉菌的治疗尚未有统一标准:有研究报道,1例61岁女性因肺部感染链格孢霉菌合并曲霉菌,接受伏立康唑、两性霉素B治疗后好转^[35];1例19岁免疫正常者患链格孢霉菌真菌性鼻窦炎,接受两性霉素B、伊曲康唑治疗后好转^[36]。链格孢霉菌菌丝无隔膜,对两性霉素B、氟康唑、酮康唑等多种药物敏感,其感染可依据病情单用两性霉素B或与三唑类抗真菌药联用治疗4周~6个月,效果较好^[37]。

克柔假丝酵母菌(*Candida krusei*)属念珠菌属,是一种假丝酵母菌,亦是一种参与巧克力生产的发芽酵母,曾于接受氟康唑治疗的患者中被检出,其对氟康唑具有天然抵抗力。有研究显示,克柔假丝酵母菌感染的患者90 d生存期很低,其病死率普遍高于白色念珠菌^[38]。早期报道显示,克柔假丝酵母菌在儿童中的发生率为3%^[39]。有研究报道,儿童深部真菌感染多由假丝酵母菌引起,广谱抗菌药物的应用为其感染的高危因素,治疗可选用棘白菌素类、三唑类抗真菌药^[40-41]。

4.3 临床药师分析与监护

病例4患儿于出生6个月时诊断出扩张性心肌病,坚持服用地高辛2年后停药,7岁时复查无明显好转,本次因院外治疗发热、咳嗽不佳入我院,检查示肺部感染严重,病情进展快,肺泡灌洗液培养示链格孢霉菌、克柔假丝酵母菌阳性。儿童链格孢霉菌感染的相关报道较罕见,根据上述文献回顾,参考成人治疗方案可给予三唑类抗真菌药或两性霉素B;克柔假丝酵母菌感染可给予棘白菌素类或除氟康唑以外的三唑类抗真菌药。临床药师与医师讨论后确定治疗方案为注射用伏立康唑

联合注射用醋酸卡泊芬净。注射用伏立康唑在2~12岁儿童体内代谢较成人快,需要相对更高的剂量才能达到与成人同等的暴露量,按照7 mg/(kg·d)计算给药剂量,确定单次给药剂量为217 mg,但考虑药品规格及经济性,最终确定给药剂量为200 mg,q12 h。儿童患者首次使用注射用醋酸卡泊芬净的负荷剂量为70 mg/(m²·d),上限不超过70 mg,维持负荷剂量为50 mg/(m²·d),按此计算该患儿的负荷剂量为70 mg,维持剂量为50 mg,qd。患儿用药前,临床药师对医嘱进行审核,未发现存在严重相互作用的药品;同时,临床药师于治疗过程中密切监测患儿的电解质、肝肾功能指标变化,并于连续治疗超过28 d后监测其视觉功能。治疗42 d后,相关检查示该患儿病情进一步加重,未明确与药物应用相关性较大的电解质异常、肝肾毒性、视觉障碍,以及可能引发的不良反应,临床药师认为不排除与该患儿的基础疾病和链格孢霉菌、克柔假丝酵母菌感染均有关。此案例警示,对于由链格孢霉菌、克柔假丝酵母菌引起的侵袭性感染,目前尚无统一的标准治疗方案,且患者的预后不佳,临床应积极进行抗感染治疗。

5 讨论

既往儿童侵袭性真菌感染诊治的报道多针对免疫缺陷患儿,缺乏危重症患儿的相关报道。本研究纳入的4例患儿病情均较重,且感染发生在呼吸系统、血液系统、中枢系统等不同器官及部位,部分病原菌在儿童中的发生率及病死率均明显高于成人,且部分病原菌在儿童患者中十分罕见,因此具有一定的临床参考价值。

随着高通量测序技术的广泛应用,寄居在人体不同部位(如口腔、肺部、消化道、阴道以及皮肤)真菌的结构和组成被不断解析,但目前尚无法通过血清学或者抗原检测直接诊断真菌感染,故病变组织活检及真菌培养对于明确诊断非常重要^[42]。本文中的4个病例均取得了病原学证据,且纳入的阿萨希毛孢子菌致肺炎、葡萄牙假丝酵母菌致心内膜炎、球形马拉色菌及季也蒙毕赤酵母菌致脑膜炎、链格孢霉菌及克柔假丝酵母菌致肺部感染不仅病原菌少见,感染部位也非常少见,诊疗经验极为不足。临床药师进行了全面的治疗跟踪和文献回顾,协助医师为每位患儿制定了治疗方案,并密切监测患儿治疗期间相关指标的变化。4例患儿深部真菌感染的临床表现均无特殊性,易被误诊,临床一旦发现类似感染应结合病原菌种类及耐药特征及时给予针对性治疗,以有效控制病情。

但本文中仅有1个病例(病例2)报告了药敏结果,且报告种类不全,虽然棘白菌素类药物均能高效杀灭念珠菌,但仍不明确药物MIC值的高低是否与临床效果的好坏直接相关,MIC报告不全限制了药物治疗方案的选择及对治疗结局的判断,有待临床进一步完善。

参考文献

- [1] SEHGAL M, LADD H J, TOTAPALLY B. Trends in epidemiology and microbiology of severe sepsis and septic shock in children[J]. *Hosp Pediatr*, 2020, 10(12): 1021-1030.
- [2] 杨传楹,陈恒,杨英阁.某院近10年儿童侵袭性真菌感染状况分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(10): 2370-2373.
- [3] APSEMIDOU A, FÜLLER M A, IDELEVICH E A, et al. *Candida lusitanae* breakthrough fungemia in an immunocompromised adolescent: case report and review of the literature[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(4): 380.
- [4] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学:上册[M]. 8版.北京:人民卫生出版社,2015:1144.
- [5] LIAO Y, LU X, YANG S, et al. Epidemiology and outcome of trichosporon fungemia: a review of 185 reported cases from 1975 to 2014[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2(4): ofv141.
- [6] DESNOS-OLLIVIER M, MAUFRAIS C, PIHET M, et al. Epidemiological investigation for grouped cases of *Trichosporon asahii* using whole genome and IGS1 sequencing[J]. *Mycoses*, 2020, 63(9): 942-951.
- [7] ITOH T, HOSOKAWA H, KOHDERA U, et al. Disseminated infection with *Trichosporon asahii*[J]. *Mycoses*, 1996, 39(5/6): 195-199.
- [8] 杨蓉娅,王文岭,敖俊红,等.国内阿萨希毛孢子菌首次分离及鉴定[J]. *中国医师杂志*, 2002, 4(2): 159-160.
- [9] 潘世平,张璇,肖洋,等.造血干细胞移植患儿感染播散性阿萨希毛孢子菌的护理[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(8): 1901-1902.
- [10] 徐春晖,林青松,宿扬,等.血液病患者合并阿萨希毛孢子菌菌血症3例并文献回顾[J]. *中国真菌学杂志*, 2019, 14(2): 104-106.
- [11] FRANCISCO E C, DE ALMEIDA JÚNIOR J N, QUEIROZ-TELLES F, et al. Correlation of *Trichosporon asahii* genotypes with anatomical sites and antifungal susceptibility profiles: data analyses from 284 isolates collected in the last 22 years across 24 medical centers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(3): e01104-e01120.
- [12] KUSHIMA H, TOKIMATSU I, ISHII H, et al. Cloning of the lanosterol 14- α -demethylase (ERG11) gene in *Trichosporon asahii*: a possible association between G453R amino acid substitution and azole resistance in *T. asahii*[J]. *FEMS Yeast Res*, 2012, 12(6): 662-667.
- [13] 张德全,夏志宽,吕雪莲,等.阿萨希毛孢子菌感染致病机制的研究进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2015, 44(12): 841-843.
- [14] DE ALMEIDA JÚNIOR J N, HENNEQUIN C. Invasive trichosporon infection: a systematic review on a re-emer-

- ging fungal pathogen[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:1629.
- [15] PFALLER M A, ANDES D R, DIEKEMA D J, et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2 496 patients: data from the prospective antifungal therapy (PATH) registry 2004-2008[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101510.
- [16] WARRIS A, PANA Z D, OLETTO A, et al. Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in Europe: an 11-year multinational retrospective study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(2):114-120.
- [17] ANDES D R, SAFDAR N, BADDLEY J W, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(8):1110-1122.
- [18] HOLZSCHU D L, PRESLEY H L, MIRANDA M, et al. Identification of *Candida lusitanae* as an opportunistic yeast in humans[J]. *J Clin Microbiol*, 1979, 10(2):202-205.
- [19] SANCHEZ P J, COOPER B H. *Candida lusitanae*: sepsis and meningitis in a neonate[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1987, 6(8):758-759.
- [20] HAWKINS J L, BADDOUR L M. *Candida lusitanae* infections in the era of fluconazole availability[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(2):e14-e18.
- [21] 张涛, 武宇辉, 杨卫国, 等. 儿童重症监护病房侵袭性真菌感染49例临床分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2019, 26(3):201-205.
- [22] 秦茹, 姜函, 郑玉强. 某院2015-2018年住院患儿深部真菌感染的菌群分布及耐药性分析[J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(11):1601-1603, 1609.
- [23] RAJA A, PARK J. Disseminated *Candida lusitanae*: nosocomial acquisition secondary to an indwelling urinary catheter[J]. *Case Rep Infect Dis*, 2021, 2021:6632730.
- [24] GILBERT D N, CHAMBERS H F, ELIOPOULOS G M, 等. 热病: 桑德福抗微生物治疗指南: 新译第48版[M]. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019:83.
- [25] 穰真, 杨戈, 王有为. 马拉色菌对八种抗真菌药物的体外敏感性检测[J]. *四川医学*, 2016, 37(8):837-840.
- [26] CHOW N A, CHINN R, PONG A, et al. Use of whole-genome sequencing to detect an outbreak of *Malassezia pachydermatis* infection and colonization in a neonatal intensive care unit: California, 2015-2016[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020, 41(7):851-853.
- [27] RHIMI W, THEELEN B, BOEKHOUT T, et al. Yeasts of emerging concern in fungemia[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:370.
- [28] RAFAT Z, HASHEMI S J, SABOOR-YARAGHI A A, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, casual agents and demographic characteristics of onychomycosis in Iran[J]. *J Mycol Med*, 2019, 29(3):265-272.
- [29] GÜLER N C, TOSUN I, AYDIN F. The identification of *Meyerozyma guilliermondii* from blood cultures and surveillance samples in a university hospital in Northeast Turkey: a ten-year survey[J]. *J Mycol Med*, 2017, 27(4):506-513.
- [30] ZHANG M J, LIANG G Z, MEI H, et al. Onychomycosis caused by *Pichia guilliermondii*: a case report and mini-review[J]. *Med Mycol Case Rep*, 2020, 27:72-76.
- [31] 李秋平, 高昕, 黄捷婷, 等. NICU内早产儿真菌性败血症临床特点分析[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(6):531-534.
- [32] 黄凤霞, 王华伟, 朱雪萍. 新生儿真菌性脑膜炎11例临床分析[J/OL]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(93):17-18, 57[2021-07-20]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjExMTMwEhFsY3I5ZHp6ejIwMjA5MzAxNBolamw1ZWZrbHo%3D>.
- [33] 杜丰. 三种口服唑类抗真菌药物的比较[J]. *中国医院药学杂志*, 1998, 18(12):64-66.
- [34] 刘婉舒, 陈超, 马雪粟, 等. 重庆地区链格孢菌致敏特点分析[J]. *重庆医学*, 2019, 48(21):3631-3633.
- [35] 谭怡忻, 宋敏, 彭红, 等. 肺部链格孢霉合并曲霉感染1例[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(9):1122-1128.
- [36] HATTAB Z, BEN LASFAR N, ABID M, et al. *Alternaria alternata* infection causing rhinosinusitis and orbital involvement in an immunocompetent patient[J]. *New Microbes New Infect*, 2019, 32:100561.
- [37] 白利广, 夏建朴. 412例真菌性角膜炎的回顾性分析[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2019, 21(11):865-870.
- [38] FORASTIERO A, GARCIA-GIL V, RIVERO-MENENDEZ O, et al. Rapid development of *Candida krusei* echinocandin resistance during caspofungin therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(11):6975-6982.
- [39] STAMOS J K, ROWLEY A H. Candidemia in a pediatric population[J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(3):571-575.
- [40] ASLAN N, YILDIZDAS D, ALABAZ D, et al. Invasive *Candida* infections in a pediatric intensive care unit in Turkey: evaluation of an 11-year period[J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2020, 9(1):21-26.
- [41] NONI M, STATHI A, VAKI I, et al. Changing epidemiology of invasive candidiasis in children during a 10-year period[J]. *J Fungi (Basel)*, 2019, 5(1):19.
- [42] 沈鑫, 姚羽菲, 李继遥, 等. 人体真菌组与疾病[J]. *华西口腔医学杂志*, 2019, 37(3):314-319.

(收稿日期:2021-07-01 修回日期:2021-11-09)

(编辑:邹丽娟)