

- [13] NAKOUNE E, LAMPAERT E, NDJAPOU S G, et al. A nosocomial outbreak of human monkeypox in the Central African Republic [J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(4): 168.
- [14] MBALA P K, HUGGINS J W, RIU-ROVIRA T, et al. Maternal and fetal outcomes among pregnant women with human monkeypox infection in the Democratic Republic of Congo [J]. J Infect Dis, 2017, 216(7): 824-828.
- [15] KALTHAN E, TENGUERE J, NDJAPOU S G, et al. Investigation of an outbreak of monkeypox in an area occupied by armed groups, Central African Republic [J]. Med Mal Infect, 2018, 48(4): 263-268.
- [16] MOORE M, ZAHRA F. Monkeypox [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 34662033.
- [17] PETERSEN E, ABUBAKAR I, IHEKWEAZU C, et al. Monkeypox-Enhancing public health preparedness for an emerging lethal human zoonotic epidemic threat in the wake of the smallpox post-eradication era [J]. Int J Infect Dis, 2019, 78: 78-84. doi: 10.1016/j.ijid.2018.11.008.
- [18] ALAKUNLE E, MOENS U, NCHINDA G, et al. Monkeypox virus in Nigeria: infection biology, epidemiology, and evolution [J]. Viruses, 2020, 12(11): 1257.
- [19] KUGELMAN J R, JOHNSTON S C, MULEMBAKANI P M, et al. Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of the Congo [J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20(2): 232-239.
- [20] MCCOLLUM A M, DAMON I K. Human monkeypox [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(2): 260-267.
- [21] PETERSEN E, KANTELE A, KOOPMANS M, et al. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention [J]. Infect Dis Clin North Am, 2019, 33(4): 1027-1043.
- [22] BROWN K, LEGGAT P A. Human monkeypox: current state of knowledge and implications for the future [J]. Trop Med Infect Dis, 2016, 1(1): 8.
- [23] BAYER-GARNER I B. Monkeypox virus: histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings [J]. J Cutan Pathol, 2005, 32(1): 28-34.
- [24] HUSTON C L, KPNDAS A V, MAULDIN M R, et al. Pharmacokinetics and efficacy of a potential smallpox therapeutic, brincidofovir, in a lethal monkeypox virus animal model [J]. mSphere, 2021, 6(1): e00927-20.
- [25] ADLER H, GOULD S, HINE P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK [J]. Lancet Infect Dis, 2022; S1473-3099(22)228-6.
- [26] SMITH S K, OLSON V A, KAREM K L, et al. In vitro efficacy of ST246 against smallpox and monkeypox [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(3): 1007-1012.
- [27] RUSSO A T, GROSENBAACH D W, CHINSANGARAM J, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(3): 331-344.
- [28] REYNOLDS M G, MCCOLLUM A M, NGUETE B, et al. Improving the care and treatment of monkeypox patients in low-resource settings: applying evidence from contemporary biomedical and smallpox biodefense research [J]. Viruses, 2017, 9(12): 380.
- [29] REYNOLDS M G, DOTY J B, MCCOLLUM A M, et al. Monkeypox re-emergence in Africa: a call to expand the concept and practice of one health [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2019, 17(2): 129-139.
- [30] SIMPSON K, HEYMANN D, BROWN C S, et al. Human monkeypox-after 40 years, an unintended consequence of smallpox eradication [J]. Vaccine, 2020, 38(33): 5077-5081.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-05-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.014

• 综述 •

儿童侵袭性真菌感染治疗进展

张银滢 综述,唐雪梅 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R519

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)07-0053-05

Progress of Treatment for Invasive Fungal Infections in Children

Zhang Yinyan, Tang Xuemei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

真菌是一种广泛存在于自然界的真核微生物,在数以万计的真菌中,目前已知可致病的真菌约 400 余种。真菌侵入人体在组织、器官或血液中生长繁殖,并导致炎症反应及组织损伤的感染性疾病称为侵袭性真菌病 (invasive

fungal disease, IFD), 常发生于免疫力低下人群,包括新生儿、血液系统恶性疾病、造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 后、实体器官移植后、原发性免疫缺陷病、使用免疫抑制剂、外科创伤等患儿^[1]。近年来,IFD

发病率逐年升高,已成为上述患儿死亡的重要原因之一。因临床上 IFD 难以早期诊断,临床医师对 IFD 治疗时机、药物选择及疗程难以准确把握,使 IFD 的治疗仍是一大难点^[2]。本研究主要对 IFD 流行病学、抗真菌药物使用及抗真菌治疗在儿科真菌易感人群中的应用策略进行总结,以提高临床医师对儿童抗真菌治疗原则的认识,增强医师对抗真菌药物选择的准确性。

1 流行病学

国内外流行病学研究^[1,3]显示,IFD 总体发病率逐年升高,引起 IFD 的主要真菌包括念珠菌、曲霉菌、隐球菌、毛霉菌、孢子菌等,不同菌种患病率、药敏性、致死率均有所差异。

据全国医院感染监控网^[3]报告,念珠菌是 IFD 最主要致病菌(占有分离真菌菌株的 90.8%),其中白色念珠菌最为多见(占念珠菌菌株的 44.9%),其次为近平滑念珠菌(20.0%)、热带念珠菌(17.2%)和光滑念珠菌(10.8%),其他菌种占 7.1%;白色念珠菌和近平滑念珠菌对氟康唑和伏立康唑敏感性较高(耐药率<6%),而热带念珠菌、光滑念珠菌及其他罕见念珠菌耐药率较高(对氟康唑耐药率分别为 13.3%、18.7%、44.1%,对伏立康唑耐药率分别为 12.9%、14.0%、10.3%),且耐药率呈逐年升高趋势。念珠菌主要感染血液系统(43.7%)、腹腔(20.8%)、肺部(4.1%)、脑脊液(1.8%)等。国内文献^[4]显示侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis, IC)致死率达 36.6%~60.0%。

我国每年新增侵袭性曲霉菌病(invasive aspergillosis, IA)患者约 16 万。有报道^[5]显示,曲霉菌已成为 HSCT 后的主要致病菌(占分离真菌菌株的 70.6%),主要感染部位为肺部。曲霉菌普遍对氟康唑耐药^[6],近年也逐渐出现唑类耐药曲霉菌,主要在中国东南部和北部传播^[7],曲霉菌病致免疫功能低下患者病死率高达 40.0%~90.0%^[4]。免疫力低下人群隐球菌病患病率为 12.9%~24.7%^[8],病死率为 19.6%~28.0%。隐球菌主要感染中枢神经系统,其次为血液系统、肺部,致病菌种以新型隐球菌占绝对优势,对氟康唑、伏立康唑敏感性分别为 74.1%、99.5%^[6]。

国内对毛霉菌相关报道较少,一项日本的全国医学尸检调查报告^[9]显示,毛霉菌病的发病率从 1969 年的 0.01% 上升至 2009 年的 0.16%。中国毛霉菌病主要发生在沿海和潮湿地区,最常见感染部位为肺部(36.5%),其次为鼻脑(32.4%)、皮肤(10.8%)、颅内(6.8%),病死率为 30.4%。鼻脑型毛霉菌病常见于糖尿病患者,而肺型毛霉菌病多见于血液恶性疾病及移植后患者。

在中国慢性肺疾病患者中肺孢子菌定植率达 63.3%^[4]。北京的一项回顾性研究^[10]表明,艾滋病人群患肺孢子菌病(pneumocystis carinii pneumonia, PCP)的病死率为 15.2%,复方磺胺甲噁唑(SMZ-TMP)仍是 PCP 的一线治疗药物,近年来逐渐出现肺孢子菌二氢叶酸还原酶和二氢叶酸合成酶基因突变菌株,对 SMZ-TMP 耐药。

2 抗真菌药物

2.1 两性霉素 B

两性霉素 B 是一种由结链霉菌产生的天然产物,属于

多烯类抗真菌药物,也是最早应用的抗真菌药物。两性霉素 B 通过与真菌细胞膜的麦角甾醇结合形成跨膜通道,引起钾离子外流,最后导致细胞溶解,起到杀菌作用^[11]。两性霉素 B 抗菌谱广,对大多数念珠菌、曲霉菌、隐球菌、芽生菌病、组织胞浆菌、毛霉菌和孢子菌敏感。目前有 4 种制剂:两性霉素 B 脱氧胆酸盐制剂(amphotericin B deoxycholate, AmB-D)、两性霉素 B 脂质复合体(amphotericin B lipid complex, ABLC)、两性霉素 B 脂质体(liposomal amphotericin B, L-AmB)和两性霉素 B 胶体分散体(amphotericin B colloidal dispersion, ABCD),均为静脉制剂,ABLC 和 L-AmB 相较于 AmB-D 具有更低的肾毒性及神经毒性,对肺部、肝脏及脾脏的渗透性更强,缺点是价格更贵,而 ABCD 目前仍处于临床研究阶段。总体来说,两性霉素 B 在肝脏和脾脏中的蓄积量较高,在肾脏、肺、心肌中的蓄积量较少。值得注意的是,两性霉素 B 虽在脑脊液中浓度较低,但由于其高血浆蛋白结合率,对神经系统渗透性较好^[12],常用于治疗 IC 引起的脑膜炎,同时也是 IA、IC 和毛霉菌病的一线用药;L-AmB 也是播散性孢子丝菌病的选择之一^[7]。

2.2 氮唑类抗真菌药物

麦角甾醇在维持真菌细胞膜完整性及生物调节性中具有重要作用,氮唑类抗真菌药物作用靶点为真菌羊毛甾醇 14 α 去甲基化酶(属 CYP),抑制了真菌细胞膜麦角甾醇生成,起到抑菌作用^[11],起效慢于两性霉素 B,有一定抗生素后效应。此类药物耐受性好,常见不良反应为胃肠道反应及肝毒性,较少发生严重不良反应。氮唑类抗真菌药物又分为咪唑类和三唑类,咪唑类代表药物包括酮康唑、咪康唑等;三唑类代表药物包括氟康唑、伊曲康唑及伏立康唑,为 CYP 抑制剂,可延长心肌 Q-T 间隙,需避免与延长 Q-T 间隙药物联用^[7]。

2.2.1 氟康唑 氟康唑为口服制剂,具有低脂溶性及低血浆蛋白结合率,口服生物利用度达 90%,胃酸的分泌有利于其吸收,因此需避免与质子泵抑制剂和组胺阻滞剂联用。药动学研究显示,氟康唑在脑脊液、眼玻璃体及尿液中药物浓度高^[12],可作为尿路、神经系统真菌感染用药。对大多数念珠菌、新型隐球菌敏感,对曲霉菌、镰刀菌、孢子菌、毛霉菌无效^[7]。

2.2.2 伊曲康唑 伊曲康唑的抗菌谱与氟康唑类似,对大多数念珠菌、隐球菌敏感,对曲霉菌有一定活性,但其口服耐受性不如氟康唑,常因胃肠道副作用导致停药。伊曲康唑对中枢神经系统渗透性差,主要用于治疗轻至中度敏感菌感染及曲霉菌病的二线治疗,临床常用于儿童口咽念珠菌病、慢性肺曲霉菌病和过敏性支气管肺曲霉菌病的治疗^[7]。

2.2.3 伏立康唑 伏立康唑包括口服及静脉制剂,空腹服用可促进吸收。其抗真菌谱与伊曲康唑相似,对大多数念珠菌、隐球菌、曲霉菌敏感,且对镰刀菌属有一定活性。药动学研究^[12]显示,伏立康唑有广泛的组织分布性,在脑脊液和眼玻璃体液中含量高,但尿液药物浓度低,因此不适用于真菌性尿路感染。临床上常作为治疗 IA 的首选用药及对传统真菌治疗不耐受或不敏感的其他真菌(如孢子菌、镰刀菌)病的一线用药^[7]。

2.2.4 泊沙康唑 泊沙康唑具有饱和吸收剂量,每天最大

吸收剂量为 800 mg,当药物浓度>1.25 mg/mL 时疗效较好,已获得美国食品药品监督管理局批准用于≥13 岁儿童^[13]。泊沙康唑抗菌谱广,对大多数念珠菌、隐球菌、曲霉菌、毛霉菌、孢子菌敏感,但脑脊液和眼部渗透性差,不推荐用于治疗眼内炎或中枢神经系统感染,临床上用于难治性侵袭性真菌感染或毛霉菌的二线治疗^[7]。

2.3 5-氟胞嘧啶(5-fluorocytosine,5-FC)

5-FC 在真菌细胞内转换为 5-氟尿嘧啶,合并入真菌 RNA 中,抑制蛋白合成,从而达到抑菌效果。当血药浓度>1.25 mg/mL 时,易发生骨髓移植、肝毒性等不良反应。5-FC 对大多数念珠菌、隐球菌敏感,对丝状真菌无效,有广泛的组织渗透性,在脑脊液、眼玻璃体液、尿液中浓度高^[12]。单用可产生耐药性,故临床常作为辅助药物,与其他一线抗真菌药物联用,如用于治疗隐球菌性脑膜炎、泌尿系念珠菌病等^[7]。

2.4 棘白菌素类

棘白菌素类药物通过非竞争性抑制 1,3-β-D-葡聚糖合

酶干扰真菌细胞壁合成,破坏细胞壁完整性,最终导致真菌细胞溶解。棘白菌素类为静脉制剂,较唑类药物具有更高的耐受性及更少的药物相互作用,不良反应较少^[11]。该类具有类似抗菌谱,对大多数念珠菌、曲霉菌、孢子菌敏感,对念珠菌具有杀菌作用,对曲霉菌仅有抑菌作用,对隐球菌、毛霉菌、镰刀菌无效^[7]。药动学研究^[12]显示,棘白菌素类药物在脑脊液、眼睛、尿中浓度低,不建议用于尿路、眼部、神经系统感染。但有研究^[14]认为棘白菌素类药物可以剂量依赖性方式渗透入脑实质中达到有效药物浓度,有限的临床研究^[15]也支持棘白菌素类药物可能是治疗中枢神经系统感染的有效药物。临床上用于 IA、多重耐药念珠菌病和一些使用其他抗真菌药物有严重不良反应患者的治疗。米卡芬净是唯一批准用于 HSCT 后患者预防侵袭性真菌感染的棘白菌素类药物,也可作为重症 IC 的首选治疗药物。卡泊芬净在欧洲被批准作为 IA 的二线治疗和重症 IC 的首选药物,也是唯一批准用于治疗新生儿难治性 IC 的棘白菌素类药物。儿童常用抗真菌治疗药品见表 1。

表 1 常用抗真菌药物分类及用法^[10,12,19]

分类	血浆蛋白结合率/%	半衰期/h	稳态分布容积/(L/kg)	给药途径	新生儿用量	儿童用量
AmB-D	95~99	10~24	0.5~5.0	IV	1 mg/(kg·d)	1 mg/(kg·d)
L-AmB	95~99	6~23	0.11~0.7	IV	3 mg/(kg·d)	3~5 mg/(kg·d)
ABLC	95~99	24	1.12~8.8	IV	5 mg/(kg·d)	2.5~5.0 mg/(kg·d)
氟康唑	12	24~30	0.7	PO,IV	预防剂量 3~6 mg/kg,每周 2 次;治疗负荷剂量 25 mg/kg 至达到稳定血药浓度,维持剂量 12 mg/kg,qd	预防剂量 3 mg/kg,qd;治疗剂量 6~12 mg/kg,qd
伊曲康唑	99.8	34	11	PO,IV	缺少临床研究	预防剂量 2.5 mg/kg,qd;治疗剂量 2.5~5.0 mg/kg,q12h
泊沙康唑	>98	20~31	7~25	PO	缺少临床研究	800 mg/d,q6h~q12h(≥13 岁)
伏立康唑	58	6	4.6	PO,IV	缺少临床研究	负荷剂量 9 mg/kg,q12h 日;维持剂量 8 mg/kg,q12h;最大日剂量 700 mg
5-氟胞嘧啶	5	5	0.60~2.23	PO	25~100 mg/(kg·d),q8h~qd	100~150 mg/(kg·d),q6h
卡泊芬净	97	9~11	0.15	IV	25 mg/m ² ,qd	负荷剂量 70 mg/m ² ,1 次;维持剂量 50 mg/m ² ,qd;最大日剂量 70 mg/m ²
米卡芬净	84~99	15~17	0.24~0.39	IV	10 mg/kg qd;脑膜炎:10~15 mg/(kg·d)	预防剂量 1 mg/kg;预防最大日剂量 50 mg;治疗剂量 2~4 mg/(kg·d);治疗最大日剂量 100 mg

注:PO 为口服给药;IV 为静脉给药

3 抗真菌治疗策略

抗真菌治疗策略包括预防治疗、经验性治疗、诊断驱动治疗及目标治疗。预防治疗是指在未发生可疑真菌感染前对具有真菌感染的高风险人群应用抗真菌药物。循证医学证据^[16]提示,IFD 发生率 3%~5% 的人群可通过预防性抗真菌治疗获益,而 IFD 发生率≥10% 的人群获益显著。经验性治疗是指对仅有真菌感染临床症状患儿应用抗真菌药物,临床症状包括经正规抗菌药物治疗 96 h 后,仍持续发热,病原体不明且伴有粒细胞减少的患儿或起初抗细菌有效但 3~7 d 后再次出现发热等^[17]。经验性治疗一般应用至体温降至正常,临床状况稳定,对于经验性抗真菌治疗 4~5 d 临床无反应,经验性治疗开始后始终无侵袭性真菌病证据的患者,应考虑停止抗真菌治疗。诊断驱动治疗即针对有临床症状基础,且合并真菌实验室证据或真菌感染影像学表现患者进行的抗真菌治疗。诊断驱动治疗常应用于真菌感染低风险患儿,与经验性治疗相比,减少了抗真菌药物的过度应用,且未增加临床 IFD 发生率。诊断驱动治疗疗程应

涵盖 IFD 相关真菌实验室指标和/或影像学指标恢复正常^[16]。目标治疗是指在患者有 IFD 临床症状、实验室证据、影像学表现和/或微生物证据,达到临床诊断和/或确诊标准后进行的抗真菌治疗,真菌培养及药敏检测对目标治疗意义重大,需反复多次查找真菌病原^[16]。针对念珠菌血症患者,IC 疗程为抗真菌治疗开始后至少 4 周;IA 为初始抗真菌治疗后 6~12 周,治疗期间需进行疗效评估,必要时调整抗真菌用药方案^[16]。

4 特殊人群抗真菌策略

4.1 新生儿

念珠菌是新生儿侵袭性真菌感染的主要致病菌^[4]。针对高风险新生儿(妊娠<28 周或体质量<1 000 g)IC,国际上推荐使用氟康唑预防性抗真菌治疗^[18],推荐预防疗程为 6 周。同时需考虑血源性念珠菌脑膜脑炎(hematogenous candida meningoencephalitis, HCME)的可能性,必要时选择合适的抗真菌联合方案。首选 AmB-D(若 AmB-D 不耐受,可用 L-AmB 或 ABLC 替代),氟康唑也可作为新生儿经验性

用药的首选药物,若初始治疗效果不理想,建议加用 5-FC 联合治疗;若首选药物耐药,推荐使用米卡芬净作为二线药物治疗^[19]。由于新生儿 IC 常合并 HCME,且米卡芬净在脑脊液中浓度低,临床需调高米卡芬净剂量至 15 mg/(kg·d),使用过程中需监测神经系统损伤。新生儿 IC 疗程推荐至少为病原学阴性后 14 d,若合并其他器官感染(如心内膜炎、肾脏感染等),建议治疗时间≥6 周^[18]。

4.2 血液系统疾病/移植后

中国侵袭性真菌感染工作组^[16]、欧洲侵袭性念珠菌工作组^[20]建议对以下患儿进行真菌预防性治疗:异基因造血干细胞移植、急性白血病(包括 MDS)初次诱导或挽救化疗、预计粒缺持续时间>10 d、伴有严重粒细胞缺乏或接受抗胸腺球蛋白(ATG)治疗、HSCT 后重症再生障碍性贫血或移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)及实体器官移植术后。对于有 HSCT 但没有 GVHD 的儿童,也可考虑延长植入后的抗真菌治疗^[5]。主要预防药物包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等^[16],≥13 岁患儿也可用泊沙康唑作为抗真菌预防用药^[7]。预防用药时间依据患儿免疫重建情况而定。

针对以上高风险患儿采用经验性抗真菌治疗^[21],其余低风险患儿(如粒细胞缺乏持续时间<7 d)建议进行诊断驱动治疗。血液病患者 IFD 致病菌主要为曲霉菌,且念珠菌感染中非白色念珠菌比例逐渐升高,因此初始抗真菌方案中药物选择倾向于覆盖曲霉菌的广谱抗真菌药物,如伊曲康唑、伏立康唑、米卡芬净等。对于接受广谱抗真菌药物预防治疗后临床症状无缓解,而缺乏药敏结果的患儿,推荐换用其他类型抗真菌药物,如棘白菌素类(卡泊芬净)或 ABLC/AmB-D^[16]。

4.3 风湿免疫性疾病

部分原发性免疫缺陷病患儿在 HSCT 前需持续抗真菌预防治疗;重症联合免疫缺陷者需从 1 月龄开始口服 SMZ-TMP 预防肺孢子菌感染,氟康唑预防真菌感染;高 IgM 综合征建议口服 SMZ-TMP 预防肺孢子菌病;慢性肉芽肿病患者建议口服 SMZ-TMP 预防肺孢子菌及伊曲康唑预防真菌感染。既往有明显感染病史或基因提示存在严重感染倾向的湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征(WAS)患儿可应用 SMZ-TMP 口服预防肺孢子菌及细菌感染^[22]。暂无研究表明风湿性疾病、自身炎症性疾病患儿需预防性应用抗真菌药物治疗,对此类人群的抗真菌策略及药物选择与低风险血液系统患儿类似,临床上主要应用诊断驱动治疗策略。我国一项多中心研究^[23]显示,系统性红斑狼疮患儿 IFD 发生率为 0.6%~3.2%,致病菌以念珠菌为主,其次为曲霉菌、隐球菌^[24],提示对红斑狼疮患儿合并 IFD 的初始治疗尽量选择涵盖曲霉菌的广谱抗真菌药物。

4.4 重症监护室(ICU)患儿

目前医学界对无以上基础疾病的 ICU 患儿是否需要预防性抗真菌治疗尚存争议,一些学者认为可对 ICU 中外科大手术、大面积烧伤、严重创伤、严重心肺疾患等病人予以预防性抗真菌治疗^[17],但仍有不少学者持反对意见,认为对此类患者预防性应用抗真菌药物治疗并不能明显降低真菌感染风险且加重真菌耐药风险^[25]。建议对 ICU 中在广谱抗真菌药物应用下仍有不明原因反复发热,且伴有血流动力学不

稳定或近期有唑类药物应用史的患儿进行经验性抗真菌治疗^[26],对余仅有疑似真菌感染临床症状患儿,予以诊断驱动治疗。

参考文献:

- [1] GROLL A H, KLASINC R, SEGAGNI L. Pediatric invasive fungal infections: a practical approach [M]. Clinically relevant mycoses, 2019: 187-203.
- [2] SETH R, XESS I, JANA M. Diagnosis of invasive fungal infections in children [J]. Indian pediatrics, 2019, 56(3): 229-236.
- [3] XIAO M, SUN Z Y, KANG M, et al. Five-year national surveillance of invasive candidiasis: species distribution and azole susceptibility from the China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study [J]. Journal of clinical microbiology, 2018, 56(7): e577-e618.
- [4] CHEN M, XU Y, HONG N, et al. Epidemiology of fungal infections in China [J]. Frontiers of medicine, 2018, 12(1): 58-75.
- [5] SUN Y, MENG F, HAN M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study [J]. Biology of blood and marrow transplantation, 2015, 21(6): 1117-1126.
- [6] NETT J E, ANDES D R. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications [J]. Infectious disease clinics, 2016, 30(1): 51-83.
- [7] KAUSHIK A, KEST H. The role of antifungals in pediatric critical care invasive fungal infections [J]. Critical care research and practice, 2018, 1-9. doi: 10.1155/2018/8469585.
- [8] FANG W, FA Z, LIAO W. Epidemiology of *Cryptococcus* and cryptococcosis in China [J]. Fungal genetics and biology, 2015, 78: 7-15. doi: 10.1016/j.fgb.2014.10.017.
- [9] SUZUKI Y, KUME H, TOGANO T, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the annual of pathological autopsy cases in Japan [J]. Medical mycology, 2013, 51(5): 522-526.
- [10] DENG X, ZHUO L, LAN Y, et al. Mutational analysis of *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase genes in HIV-infected patients in China [J]. Journal of clinical microbiology, 2014, 52(11): 4017-4019.
- [11] LESTNER J M, SMITH P B, COHEN W M, et al. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective [J]. British journal of clinical pharmacology, 2013, 75(6): 1381-1395.
- [12] FELTON T, TROKE P F, HOPE W W. Tissue penetration of antifungal agents [J]. Clinical microbiology reviews, 2014, 27(1): 68-88.
- [13] KAUFFMAN C, MALANI A, EASLEY C, et al. Posaconazole [J]. Nature reviews drug discovery, 2007, 6(3): 183-184.
- [14] SMITH P B, STEINBACH W J, COTTEN C M, et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant [J]. Journal of perinatology, 2007, 27(2): 127.
- [15] ODIO C M, ARAYA R, PINTO L E, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis [J]. Pediatric infectious disease journal, 2004, 23(12): 1093-1097.
- [16] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-459.

- [17] 党红星, 许峰. 儿童侵袭性真菌病的抗真菌药物与治疗方案选择[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(9): 589-594.
- [18] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clinical infectious diseases, 2015, 62(4): e1-e50.
- [19] PUJA D M, SMITH P B. Antifungal drugs in newborns and children [J]. Pediatric clinics of North America, 2017, 64(6): 1389-1402.
- [20] ZARAGOZA R, AGUADO J M, FERRER R, et al. EPICO 3.0. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients [J]. Rev Iberoam Micol, 2016, 33(4): 187-195.
- [21] SANTOLATA M E, ALVAREZ A M, ACUNA M, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial[J]. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2018, 73(10): 2860-2866.
- [22] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 原发性免疫缺陷病抗感染治疗与预防专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(4): 248-255.
- [23] WANG L R, BARBER C E, JOHNSON A S, et al. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis [J]. Seminars in arthritis and rheumatism, 2014, 44(3): 325-330.
- [24] CHEN D, XIE J, CHEN H, et al. Infection in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: spectrum, drug resistance, outcomes, and risk factors [J]. Journal of rheumatology, 2016, 43(9): 1650-1656.
- [25] DUPONT H, MAHJOUR Y, CHOUAKI T, et al. Antifungal prevention of systemic candidiasis in immunocompetent ICU adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. Critical care medicine, 2017, 45(11): 1937-1945.
- [26] MICEK S T, ARNOLD H, JUANG P, et al. Effects of empiric antifungal therapy for septic shock on time to appropriate therapy for *Candida* infection: a pilot study [J]. Clinical therapeutics, 2014, 36(9): 1226-1232.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-01-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.015

• 综述 •

尼曼匹克病的研究进展

刁倩 综述, 黄延凤 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)07-0057-04

Progress of Niemann-Pick Disease

Diao Qian, Huang Yanfeng (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

尼曼匹克病(Niemann-Pick disease, NPD)是一组鞘磷脂沉积导致的溶酶体脂质贮积病,一种罕见的常染色体隐性遗传病^[1]。该病1914年由德国儿科医生Albert Niemann首先报道,在西班牙裔波多黎各人、犹太人和加拿大新斯舍省法裔中多见,据已有文献报道,亚洲人中发病率较低^[2],在中国少见,约30%的患者有家族史^[3]。NPD主要分为A、B、C三型,其中A、B型是由于编码酸性鞘磷脂酶(ASM)的鞘磷脂磷酸二酯酶-1(sphingomyelin phosphodiesterase 1, SMPD1)基因发生突变所致^[4],C型是由于(MIN257220)和/或(MIN257220)基因的突变所导致^[5]。NPD的临床表型具有很高的异质性,易出现漏诊、误诊,本文通过对NPD的分型、临床表现、诊断、治疗及预后作一综述,从而提高儿科临床医师对该疾病的认识和诊断水平。

1 分型及发病机制

根据基因突变及发生机制的不同,NPD分为3种类型:(1)A型和B型,由溶酶体酶神经鞘磷脂酶缺乏致鞘磷脂沉积所引起;(2)C型,由胆固醇从溶酶体到细胞溶质的转运障碍导致^[6]。

A型、B型均是因为编码酸性神经鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASM)的SMPD1基因发生突变而发病。SMPD1基因位于11号染色体(11p15.1~p15.4),其编码区包含6个外显子,共编码631个氨基酸,表达时首先于内质网合成无催化活性的前体蛋白,再经过剪切掉信号肽序列,高尔基体加工、分解,最后定位于溶酶体,成为具催化活性的成熟蛋白^[7]。SMPD1蛋白共含有4个区域:鞘脂激活蛋白区(sphingolipid activator protein, SAP)、脯氨酸富含区、磷酸酯酶区及C末端^[8]。SMPD1基因突变可导致酸性鞘磷脂酶的活性下降、缺失,因后者可水解次级内体和溶酶体中的鞘磷脂为神经酰胺和磷酸胆碱^[9],其缺陷会导致鞘磷脂