

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 04. 010

· 论 著 ·

89 例儿童侵袭性肺部真菌感染临床特征分析

廖娟, 谭建容, 彭东红 (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, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要]目的:探讨儿童侵袭性肺部真菌感染(IPFI)的临床特点,以提高临床医师对IPFI的认识,为有效防治IPFI提供参考。方法:回顾性分析我院2015年1月至2020年6月确诊、临床诊断、拟诊的89例IPFI患儿临床特征、治疗及预后等情况。结果:89例IPFI患儿中,男57例,女32例,中位年龄6.5岁。其中,79例患儿有基础疾病,以血液系统恶性肿瘤为主;10例无基础疾病患儿的宿主因素主要为重症腺病毒感染病史、诊断前抗菌药物使用时间>10 d、住院期间接受侵入性操作。临床表现以高热、咳嗽、咳痰为主。常见胸部CT表现:肺炎样表现75例(84.3%)、结节影34例(38.2%)、空气支气管征29例(32.6%)。所有患儿均接受抗真菌药物治疗,86.5%治疗有效,抗真菌药物以伏立康唑为主。73例有反复发热,加用抗真菌药物后64例(87.7%)体温稳定。患儿抗真菌治疗前中性粒细胞缺乏时间与住院抗真菌治疗时间呈正相关($r=0.519, P<0.01$)。结论:有基础疾病的患儿是IPFI好发人群,对于无基础疾病患儿抗菌药物的长期使用、重症感染及接受侵入性操作是主要危险因素。儿童IPFI确诊率较低,对于反复发热且伴有粒细胞缺乏的高危患儿,应警惕真菌感染,尽早行相关实验室及影像学检查,早诊断、早治疗可以提高抗真菌治疗效果,缩短住院时间。

[关键词] 儿童;侵袭性真菌感染;肺部;临床特征;治疗

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)04-0035-05

Clinical Characteristics Analysis of 89 Children with Invasive Pulmonary Fungal Infection

Liao Juan, Tan Jianrong, Peng Donghong (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)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical characteristics of invasive pulmonary fungal infections (IPFI) in children, in order to improve the understanding of the disease and provide the basis for effective prevention and treatment of IPFI. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical features, treatment, and outcomes of 89 children with IPFI, who were diagnosed, clinically diagnosed, and presumed to be diagnosed from January 2015 to June 2020 in our hospital. **Results:** Among the 89 cases of children with IPFI, 57 were male, and 32 were female, with the median age of 6.5 years. Among all the children, 79 had underlying diseases, mainly hematologic malignancies. The host factors of the 10 patients without underlying disease were a history of severe adenovirus infection, antibiotic use for more than 10 days before diagnosis, and invasive procedures during hospitalization. The main clinical manifestations were high fever, cough, and sputum. The common chest CT findings were as follows: pneumonia-like manifestations in 75 cases (84.3%), nodular shadow in 34 cases (38.2%), and air bronchial sign in 29 cases (32.6%). All children had antifungal therapy, with effective treatment rate of 86.5%, and voriconazole was the main choice of antifungal drugs. Among all the children, 73 patients had recurrent fever, and the temperature of 64 patients (87.7%) stabilized after the addition of antifungal drugs. Before antifungal therapy in children with neutrophils to lack of time and corresponding hospital antifungal treatment time were positively correlated ($r=0.519, P<0.01$). **Conclusion:** Children with underlying diseases are the most favorite population for IPFI, while long-term use of antibiotics, severe infection and receiving invasive procedures are the main risk factors for children without underlying diseases. The diagnostic rate of IPFI in children is relatively low. For children at high risk with recurrent fever and agranulocytosis, it is necessary to be alert to fungal infection, conduct relevant laboratory and imaging examinations as early as possible, and make early diagnosis to improve the effect of antifungal therapy and reduce the length of hospital stay.

[Keywords] children; invasive fungal infection; lung; clinical characteristic; treatment

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是指真菌侵袭了原本处于无菌状态的深部组织、器官和(或)血液,在其中生长繁殖并导致局部组织损害、器官功能障碍和全身感染的过程^[1]。真菌感染对人类健康有重大

影响,影响全球超过10亿人^[2]。近年来,随着各类操作技术的提高及治疗手段的增多,如内窥镜、动静脉穿刺术、抗肿瘤药物、造血干细胞或实体器官移植等,加之对各种疑难性和免疫缺陷性疾病诊断水平的提高,临床上

作者简介:廖娟(1993.03-),女,硕士,主要从事儿科临床工作,E-mail: 980748451@qq.com。

通讯作者:彭东红(1968.05-),女,博士,主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: pdhdx@163.com。

儿童 IFD 发病率尤其是儿童侵袭性肺部真菌感染 (IPFI) 的发病率呈上升趋势^[3-5]。IFD 病死率高于细菌性败血症, 高达 40%~60%^[4,6], 是免疫功能低下儿童发病和死亡的主要原因^[7-8]。早期发现 IFD 是至关重要的, 治疗效果很大程度上取决于是否及时采取适当干预措施^[9]。尽管早期诊断很重要, 由于多种原因, 诊断儿童 IFD 仍是一项具有挑战性的工作, 同时肺部为 IFD 最常见部位。基于此, 本研究回顾分析了 2015 年 1 月至 2020 年 6 月重庆医科大学附属儿童医院确诊、临床诊断、拟诊为 IPFI 的 89 例患儿临床资料, 以提高临床医师对儿童 IPFI 的诊治水平。

1 资料和方法

1.1 纳入标准与排除标准

参考欧洲癌症研究和治疗组织-感染性疾病协作组 (EORTC-IDG)、临床微生物与感染性疾病学会 (ESCMID-ECMM) 及美国真菌病研究组 (MSG) IFD 相关指南和我国 IPFI 诊断标准^[3,10-13], 收集 2015 年 1 月至 2020 年 6 月我院符合 IPFI 确诊、临床诊断、拟诊的病例。

1.1.1 纳入年龄范围 1 个月~18 岁。

1.1.2 确诊标准 具有相关症状体征及满足以下诊断标准中的 1 项: ①组织病理学依据, 肺组织活检可见菌丝或孢子等真菌成分及真菌感染的病理改变; ②肺组织或胸腔积液、血液真菌培养阳性。

1.1.3 临床诊断标准 未达确诊标准, 但同时满足以下 3 项中各 1 条的诊断标准。①宿主和(或)环境因素: a. 有基础疾病, 如慢性疾病、原发性免疫缺陷 (PID)、严重的营养不良; b. 继发免疫功能低下, 各种原因 (如肿瘤化疗) 导致外周血中性粒细胞减少或中性粒细胞缺乏并持续 >10 d, 长期使用皮质类固醇 >3 周, 长时间应用广谱抗菌药物、免疫抑制剂 [如肿瘤坏死因子 (TNF)- α 阻滞剂、环孢素] 或核苷类似物治疗, 接受干细胞或实体器官移植后发生严重感染等; c. 接受侵入性操作 (如内窥镜、气管插管、动静脉置管、血液净化等); d. 有 IFD 病史; e. 环境危险因素, 密切接触大量真菌存在的环境 (如鸽类)。②临床证据: a. 经抗菌药物治疗后发热、咳嗽及肺部体征无好转或反复; b. 胸部影像学至少存在下列表现之一, 有无晕轮征的结节影、团块影, 空气新月征, 空洞, 斑片状或大片实变影等肺炎样征象 (多见于不典型感染)。③微生物学证据: a. 合格鼻咽抽吸物标本或支气管肺泡灌洗液 (BALF) 直接镜检发现菌丝, 且真菌培养阳性; b. 血清 (1,3)- β -D-葡聚糖检测 (G 试验) 阳性; c. 血液或 BALF 半乳甘露聚糖抗原检测 (GM 试验) 阳性。

1.1.4 拟诊标准 至少符合上述宿主因素和(或)环境因素 1 项、临床证据 1 项, 但缺乏微生物学证据。

1.1.5 排除标准 住院期间病史资料不全及新生儿。

1.2 疗效判定指标

好转: 体温恢复正常, 临床症状体征基本消失, 微生物学检查转为阴性, 或胸部影像学表现好转。无效: 发热无好转, 临床症状体征及影像学检查变化不大, 甚至加重或死亡。

物学检查转为阴性, 或胸部影像学表现好转。无效: 发热无好转, 临床症状体征及影像学检查变化不大, 甚至加重或死亡。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件, 计量资料不符合正态分布以中位数表示, 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验或 Mann-Whitney U 检验, 相关性分析采用 Spearman 相关分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

收集 2015 年 1 月至 2020 年 6 月我院确诊、临床诊断、拟诊为 IPFI 的 89 例患儿临床资料, 其中男 57 例, 女 32 例, 男女比例 1.78 : 1, 年龄 0.13~16.08 岁, 中位年龄 6.50 岁。住院时间 5~98 d, 中位住院时间 33 d。89 例患儿中, 确诊 4 例 (真菌病原学主要来源于胸腔积液或血培养), 临床诊断 42 例 (有宿主因素、相应的临床及微生物学证据), 拟诊 43 例 (有宿主或环境因素及相应临床证据)。

2.2 宿主因素

89 例患儿中, 有基础疾病 79 例 (88.8%), 无基础疾病 10 例 (11.2%), 基础疾病主要为血液系统恶性肿瘤 47 例 (59.5%)、原发性免疫缺乏疾病 15 例 (19.0%), 其他基础疾病包括极重度再生障碍性贫血、系统性红斑狼疮各 4 例, 噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症、神经母细胞瘤、肝移植术后各 2 例, 全身型幼年特发性关节炎、免疫性血小板减少症、支气管哮喘并肺不张术后各 1 例。10 例无基础疾病患儿的主要宿主因素: 有重症腺病毒感染病史、诊断前抗菌药物使用时间 >10 d、住院期间接受侵入性操作 (如呼吸机、内窥镜检查、静脉置管)。

2.3 临床表现

89 例患儿中, 发热 76 例 (85.4%), 以高热为主。呼吸系统临床表现以咳嗽、咳痰较常见。临床体征以肺部湿啰音较常见, 其余可见肝脾淋巴结肿大等。见表 1。

表 1 89 例患儿 IPFI 临床表现及体征

症状	例数 (%)	体征	例数 (%)
发热	76 (85.4)	肺部体征	41 (46.1)
高热 (39.1~41.0 °C)	59 (66.3)	湿啰音	41 (46.1)
中热 (38.1~39.0 °C)	14 (15.7)	哮鸣音	16 (18.0)
低热 (37.3~38.0 °C)	3 (3.4)	呼吸音降低	8 (9.0)
咳嗽	71 (79.8)	三凹征	14 (15.7)
咳痰	56 (62.9)	肝脏肿大	13 (14.6)
胸痛	9 (10.1)	脾脏肿大	1 (1.1)
气促	23 (25.8)	肝脾肿大	24 (27.0)
呼吸困难	13 (14.6)	浅表淋巴结肿大	60 (67.4)
合并鹅口疮、牙龈炎	30 (33.7)	皮疹	25 (28.1)

2.4 胸部影像学特征

2.4.1 第 1 次胸部 CT 情况 89 例患儿均行胸部 CT, 结果均有异常, 真菌感染的特征征象为空洞影、晕轮征、

空气新月征,以肺炎样改变(实变影、斑片影、致密影、条絮影等)为主要表现,空气支气管征及结节影较常见。见表 2。

表 2 89 例患儿 IPFI 胸部 CT 表现

影像学表现	例数(%)	影像学表现	例数(%)
空洞影	11(12.4)	团片状改变	12(13.5)
晕轮征	3(3.4)	网织/磨玻璃影	15(16.9)
空气新月征	1(1.1)	肺门淋巴结增大	17(19.1)
肺炎样改变	75(84.3)	胸膜炎	23(25.8)
结节影	34(38.2)	肺充气不均	15(16.9)
空气支气管征	29(32.6)	节段性肺不张	5(5.6)

2.4.2 胸部 CT 随访情况 随访纳入研究的 89 例患儿第 2~6 次胸部 CT 情况,行第 2~6 次胸部 CT 中位时间为抗真菌治疗开始后 15、42、87、119、172 d。第 2 次胸部 CT 影像学表现较第 1 次吸收 44 例(55.0%),第 3 次胸部 CT 影像学表现较第 2 次吸收 47 例(78.3%)。分别比较第 2 次与第 3~6 次胸部 CT 影像学表现情况,提示第 2 次胸部 CT 表现吸收明显低于第 3~6 次,而加重比例高于第 3~6 次,且差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 3。在 5 次随访中,影像学完全好转 21 例,其中完全好转时随访时间 1~3 个月 3 例(14.3%),3~6 个月 15 例(71.4%),6~9 个月 3 例(14.3%)。

表 3 胸部 CT 随访情况

次序	中位时间/d	吸收/例(%)	加重/例(%)	无变化/例(%)	合计/例	χ^2	P
第 2 次	15	44(55.0)	26(32.5)	10(12.5)	80		
第 3 次	42	47(78.3)	6(10.0)	7(11.7)	60	10.485	<0.01
第 4 次	87	38(80.9)	1(2.1)	8(17.0)	47	16.338	<0.01
第 5 次	119	26(76.5)	2(5.9)	6(17.6)	34	10.190	<0.01
第 6 次	172	15(68.2)	0(0)	7(31.8)	22	13.619	<0.01

2.5 病原学结果

89 例患儿中,真菌培养 15 例(16.9%)阳性,其中临床诊断 11 例,确诊 4 例。真菌病原学种类分别为白色假丝酵母菌 5 例、烟曲霉菌复合群 4 例、马尔尼菲青霉菌 3 例、近平滑假丝酵母菌 1 例、葡萄牙假丝酵母菌 1 例、曲霉菌 1 例。以念珠菌及曲霉菌最常见。

2.6 治疗及预后

2.6.1 住院期间抗真菌治疗及预后 89 例患儿均接受抗真菌治疗,治疗药物主要包括伏立康唑、米卡芬净、两性霉素 B 脂质体(AmBL)、氟康唑、卡泊芬净等。住院期间 86 例(96.6%)患儿接受单药治疗,3 例(3.4%)患儿接受联合药物治疗,其真菌培养均为马尔尼菲青霉菌。86 例接受单药治疗患儿抗真菌药物分别为伏立康唑 41 例(47.7%),米卡芬净 26 例(30.2%),AmBL 10 例(11.6%),氟康唑 4 例(4.7%),卡泊芬净 4 例(4.7%),伊曲康唑 1 例(1.2%)。89 例患儿住院期间大多采用静脉给药途径,分别为静脉给药 81 例(91.0%),口服给药 8 例(9.0%)。89 例患儿中,77 例(86.5%)好转出院,10

例(11.2%)签字出院,2 例(2.2%)死亡。

2.6.2 随访抗真菌药物治疗情况 随访 77 例好转出院患儿抗真菌药物治疗疗程,其中失访 5 例。进一步比较有基础疾病与无基础疾病患儿抗真菌治疗疗程,提示有基础疾病患儿抗真菌治疗疗程更长,近 40% 患儿总疗程 >6 个月,无基础疾病抗真菌治疗总疗程均 <6 个月,多数为 1~3 个月,差异有统计学意义($Z=-2.317, P<0.05$)。出院后多数患儿口服伏立康唑,少数患儿口服伊曲康唑或氟康唑,1 例马尔尼菲青霉菌感染患儿口服氟胞嘧啶。见表 4。

表 4 有无基础疾病患儿抗真菌疗程比较

疗程	例数(%)	有基础疾病/例(%)	无基础疾病/例(%)
<1 个月	1(1.4)	1(1.6)	0(0)
1~3 个月	21(29.2)	16(25.4)	5(55.6)
$>3\sim6$ 个月	25(34.7)	21(33.3)	4(44.4)
>6 个月	25(34.7)	25(39.7)	0(0)

2.6.3 发热、中性粒细胞缺乏与住院抗真菌治疗时间关系 89 例患儿均在抗真菌治疗前使用抗菌药物,其中 73 例有反复发热,加用抗真菌药物后体温稳定 64 例(87.7%),从抗真菌治疗开始至体温稳定平均时间为 (5.06 ± 2.68) d。排除患儿家属签字出院及无中性粒细胞缺乏患儿,43 例患儿在抗真菌治疗前有中性粒细胞缺乏,分析抗真菌治疗前中性粒细胞缺乏时间与住院抗真菌治疗时间相关性,两组数据不符合正态分布,采用 Spearman 相关分析,结果呈正相关($r=0.519, P<0.01$)。

3 讨论

近年来,随着各种治疗手段的飞速发展,儿童许多难治性疾病有了进一步治疗方案,如手术、免疫治疗、放化疗、生物制剂、移植及各种支持治疗等,极大降低了患儿病死率,但随之而来的是更高的感染率,尤其是 IPFI^[14-15]。因此,IPFI 常出现在有基础疾病的患儿中,特别是血液系统恶性疾病及严重 PID,无基础疾病的真菌感染较少见。本研究结果显示,89 例 IPFI 患儿中 79 例(88.8%)有明确的基础疾病,对于无基础疾病患儿抗菌药物的长期使用、接受侵入性操作及合并严重感染为主要危险因素,与李伟然等^[1]、Ramos J T 等^[7] 研究结果一致。IPFI 可发生于各年龄段,文献报道多见于婴幼儿及学龄期儿童^[16-17],本研究患儿以学龄期儿童为主,中位年龄 6.5 岁,与既往报道^[16-17] 相符。本研究女性患儿发病率稍低于男性,与广州及山东地区研究结果一致^[17-18],但在儿童 IPFI 中是否有性别差异仍需进一步研究证实。

本研究 IPFI 临床表现以发热、咳嗽、咳痰为主,少数伴有胸痛、呼吸困难、咯血等,体征以肺部湿啰音为主,与既往报道^[19] 一致,但无明显特异性,肺部其他病原感染也可有类似表现。有研究显示,IPFI 胸部影像学表现主要包括结节、空洞、实变及斑片状浸润等,管壁增厚、

支气管扩张和“树芽”改变是支气管受累表现,胸膜增厚、胸腔积液是胸膜受累时的表现^[9,20-21]。本研究 IPFI 影像学表现多为肺炎样改变、空气支气管征及结节影,可有空洞影、团片状改变、磨玻璃影等。其中被认为较具特征性的影像学表现如空洞、空气支气管征、晕轮征在本研究的患儿中也可见。但这些特征并不完全具有特异性,仍需与肺部细菌感染、肺结核等疾病相鉴别^[8]。有研究显示,对于中性粒细胞减少的患儿,晕轮征是感染的早期影像,在中性粒细胞减少症恢复过程中,高达 48.0% 的患儿在 2~3 周后可见空气新月征,提示坏死肺从活的实质中收缩,这是由于蛋白酶的释放导致坏死区域周围出现新月形空气。在临床病情缓解时,50.0% 的病例显示空洞残留^[22]。这也给临床对真菌感染的诊断及治疗情况以提示。本研究结果显示,第 2 次胸部 CT 表现吸收明显低于第 3~6 次,而加重比例高于第 3~6 次,且差异有统计学意义,影像学表现吸收的比例随治疗时间延长升高,其中有部分患儿在治疗 3~6 个月后影像学表现完全好转,也有部分患儿仍残留部分陈旧性病灶。结合相关文献^[23],IPFI 胸部 CT 随访时间需根据患儿临床表现等情况综合评估,若患儿临床症状和体征好转,可在抗真菌治疗 1.5 个月后复查胸部影像学,同时定期动态随访胸部影像学。有研究报道,IPFI 以曲霉菌及念珠菌感染较常见,念珠菌分白色念珠菌和非白色念珠菌,且白色念珠菌较常见,但近年来如假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌等非白色念珠菌感染有增加。曲霉菌包括烟曲霉菌、黄曲霉菌、黑曲霉菌等,以烟曲霉菌较常见^[20,24-27]。本研究中真菌培养阳性 15 例,阳性率较低,念珠菌及曲霉菌较常见,与文献报道^[20,24-27]一致,但由于病原检出率较低,还需进一步研究证实。

儿童 IPFI 治疗分为三种情况:经验性治疗,主要针对拟诊患儿;诊断驱动治疗,主要针对临床诊断中无病原学的患儿;靶向治疗,主要针对临床诊断中有病原学及确诊患儿。针对侵袭性肺曲霉病(IPA),一线推荐治疗药物为伏立康唑(适用于>2 岁患儿)和 AmBL,对于部分不耐受患儿也可选择卡泊芬净、伊曲康唑等药物治疗。对慢性肉芽肿合并难治性 IPA 患儿,泊沙康唑是安全有效的^[13]。本研究以曲霉菌及念珠菌感染为主,抗真菌药物以伏立康唑、AmBL、米卡芬净为主。本研究结果显示,治疗有效率为 86.5%,高于蔡小芳等^[28]研究结果,本研究患儿病死率为 2.2%,较国外报道^[15]的病死率稍低,可能与高度警惕真菌感染和早期积极的诊断及治疗有关。本研究中大部分患儿采用经验性治疗或诊断驱动治疗。经验性治疗被定义为一种发热驱动治疗,也就是对持续发热有高危因素的患儿在没有进一步的临床证据前给予抗真菌治疗,目的是减少临床症状和体征进行性加重^[13]。但经验性治疗可能存在过度使用抗真菌药物,接受经验性抗真菌治疗的患儿最终可能不会产生 IFD。因此,部分学者^[29-31]主张诊断驱动治疗,建议新发异常的胸部 CT、G/GM 试验阳性可作为治疗开始,在成

人高危人群中已证明这一方法的有效性和安全性。最近一项随机临床试验比较了诊断驱动治疗和经验性治疗对高危发热性粒细胞减少患儿的临床疗效,结果表明两种治疗疗效相当,但前者抗真菌药物使用较少^[32]。本研究中 89 例患儿均在抗真菌药物治疗前使用抗菌药物,其中 73 例反复发热,加用抗真菌药物后体温稳定 64 例,提示治疗有效。本研究结果显示,患儿抗真菌治疗前中性粒细胞缺乏时间与住院抗真菌治疗时间呈正相关($r=0.519, P<0.01$),提示对于中性粒细胞缺乏患儿,若怀疑真菌感染,应尽早诊断,及时治疗,可能缩短住院时间。因此,儿童 IPFI 确诊率较低,对于临床诊断患儿应尽早给予抗真菌药物治疗,对于拟诊患儿,应尽力寻找进一步的临床证据,同时权衡利弊,若持续发热伴高危因素(如中性粒细胞缺乏)可给予早期经验性抗真菌治疗。目前,抗真菌药物治疗疗程不统一,有指南建议:有免疫抑制的患儿,治疗应持续整个免疫抑制期间,直至临床症状及影像学病变完全好转。对 IPA 的治疗应至少持续 6 周,治疗成功的 IPA 患者,若要再次进行免疫抑制,防止复发性感染可恢复抗真菌治疗^[24]。本研究结果显示,有基础疾病患儿较无基础疾病患儿抗真菌治疗疗程更长,近 40% 有基础疾病患儿总疗程>6 个月,而无基础疾病患儿抗真菌治疗总疗程均<6 个月,多数为 1~3 个月,但两组患儿总例数差距较大,可能需进一步大样本量研究证实。因此,抗真菌治疗疗程应因人而异,随访观察,个体化治疗。

综上所述,有基础疾病的患儿是 IPFI 好发人群,对于无基础疾病患儿抗菌药物的长期使用、重症感染及接受侵入性操作是主要危险因素。儿童 IPFI 确诊率较低,对于反复发热且伴有粒细胞缺乏的高危患儿,应警惕真菌感染,尽早行相关实验室及影像学检查,早诊断、早治疗以提高患儿抗真菌治疗效果,缩短住院时间。

参考文献:

- [1] 李伟然,邓思燕,舒敏,等. 无基础疾病儿童侵袭性真菌病的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(8): 713-717.
- [2] BUIL J B, MEIJER E F J, DENNING D W, et al. Burden of serious fungal infections in the Netherlands[J]. Mycoses, 2020, 63(6): 625-631.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(2): 96-98.
- [4] DOU Y H, DU J K, LIU H L, et al. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 76(4): 464-469.
- [5] LEASE E D, ALEXANDER B D. Fungal diagnostics in pneumonia [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(6): 663-672.
- [6] DEKIO F, BHATTI T R, ZHANG S X, et al. Positive impact of fungal histopathology on immunocompromised pediatric patients with histology-proven invasive fungal infection [J]. Am J Clin

- Pathol, 2015, 144(1): 61-67.
- [7] RAMOS J T, ROMERO C A, BELDA S, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children [J]. Rev Esp Quimioter, 2019, 32(5): 410-425.
- [8] GROLL A H, CASTAGNOLA E, CESARO S, et al. Fourth European conference on infections in leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8): e327-e340.
- [9] KATRACKOU A, FISHER B T, GROLL A H, et al. Diagnostic imaging and invasive fungal diseases in children [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017, 6(Suppl 1): S22-S31.
- [10] HAGE C A, CARMONA E M, EPELBAUM O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice an official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(5): 535-550.
- [11] DE PAUW B, WALSH T J, DONNELLY J P, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.
- [12] ULLMANN A J, AGUADO J M, ARIKAN-AKDAGLLI S, et al. Diagnosis and management of aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(Suppl 1): s1-s38.
- [13] WARRIS A, LEHRNBECHER T, ROILIDES E, et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(9): 1096-1113.
- [14] WHITTLE S B, WILLIAMSON K C, RUSSELL H V. Incidence and risk factors of bacterial and fungal infection during induction chemotherapy for high-risk neuroblastoma [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2017, 34(5): 331-342.
- [15] ZAWITKOWSKA J, DRABKO K, SZMYDKI-BARAN A, et al. Infectious profile in children with all during chemotherapy: a report of study group for infections [J]. J Infect Chemother, 2019, 25(10): 774-779.
- [16] MUGGIO P, CALORE E, DECEMBRINO N, et al. Invasive mucormycosis in children with cancer: a retrospective study from the Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association [J]. Mycoses, 2019, 62(2): 165-170.
- [17] 辜淑君, 林育能, 吴上志, 等. 儿童肺部侵袭性真菌感染 93 例临床回顾性分析[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(7): 531-535.
- [18] 周晓文. 儿童真菌性肺炎 10 例临床分析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(9): 23-24.
- [19] AZOULAY E, RUSSELL L, VAN DE LOUW A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(2): 298-314.
- [20] JOSÉ R J, PERISELNERIS J N, BROWN J S. Opportunistic bacterial, viral and fungal infections of the lung [J]. Medicine (Abingdon), 2020, 48(6): 366-372.
- [21] AGARWAL R, KHAN A, GUPTA D, et al. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus [J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15346.
- [22] TOMA P, BERTAINA A, CASTAGNOLA E, et al. Fungal infections of the lung in children [J]. Pediatr Radiol, 2016, 46(13): 1856-1865.
- [23] 中国医师协会血液科医师分会, 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(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 754-763.
- [24] WALSH T J, ANAÏSSIE E J, DENNING D W, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 327-360.
- [25] CHEN S, SUN K Y, FENG X W, et al. Efficacy and safety of itraconazole use in infants [J]. World J Pediatr, 2016, 12(4): 399-407.
- [26] HOL J A, WOLFS T F, BIERINGS M B, et al. Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients [J]. Bone marrow transplant, 2014, 49(1): 95-101.
- [27] OSMAN M, AL BIKAI A, RAFEI R, et al. Update on invasive fungal infections in the Middle Eastern and North African region [J]. Braz J Microbiol, 2020, 51(4): 1771-1789.
- [28] 蔡小芳, 孙继民, 董宗祈, 等. 儿童重症监护病房侵袭性真菌感染 38 例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 644-648.
- [29] GIRMENIA C, MICOZZI A, GENTILE G, et al. Clinically driven diagnostic antifungal approach in neutropenic patients: a prospective feasibility study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(4): 667-674.
- [30] TAN B H, LOW J G, CHLEBICKA N L, et al. Galactomannan-Guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study [J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(5): e350-e356.
- [31] YUAN W, REN J, GUO X, et al. Preemptive antifungal therapy for febrile neutropenic hematological malignancy patients in China [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 4226-4232. doi: 10.12659/msm.897596.
- [32] SANTOLAYA M E, ALVAREZ A M, ACUÑA 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]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(10): 2860-2866.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-06-28 修回日期:2021-08-12)

《儿科药理学杂志》投稿网址: <http://www.ekyxxz.com.cn>。