

儿童侵袭性真菌感染的临床特征及病原菌分析

常莉 石华 周伟 胡正强 母丽媛 苏敏 旷凌寒 江咏梅

(四川大学华西第二医院检验科,四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 探讨儿童侵袭性真菌感染的临床特征及病原菌分布。**方法** 回顾性分析2008~2012年间诊断为侵袭性真菌感染的104例患儿的临床资料。**结果** 104例患儿中,新生儿20例,婴幼儿48例,学龄前期及学龄期儿童(年长儿)36例。新生儿组中,早产儿比例较高(70%);多患有肺透明膜病(45%)、肺炎(30%)等基础疾病;给予全胃肠外营养的患儿比例较其他两个年龄组高($P < 0.01$)。新生儿组及婴幼儿组机械通气比例明显高于年长儿组($P < 0.05$)。年长儿组多为血液恶性肿瘤患儿,粒细胞减少及接受化疗的患儿比例较其他两个年龄组高($P < 0.05$)。感染部位以肺部多见(61.5%),其次为败血症(14.4%)、肠道(12.5%),神经系统感染仅见于年长儿。104例患儿中共分离出105株真菌,包括假丝酵母菌90株,隐球菌6株和其他真菌9株,以白色假丝酵母菌最多(52/105,49.5%),非白色假丝酵母菌比例也较高(38/105,36.2%)。假丝酵母菌对5-氟胞嘧啶及两性霉素B的敏感性较高,对三唑类药物敏感性相对较低。**结论** 侵袭性真菌感染可发生于各年龄儿童,各年龄组间危险因素有异同;假丝酵母菌是其主要病原菌,白色假丝酵母菌所占比例高,非白色假丝酵母菌也占较高比例。假丝酵母菌对5-氟胞嘧啶和两性霉素B较为敏感。

[中国当代儿科杂志,2012,14(12):933-937]

[关键词] 侵袭性真菌感染;危险因素;病原菌;儿童

[中图分类号] R725;R379 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)12-0933-05

Clinical characteristics and pathogens of invasive fungal infections in children

CHANG Li, SHI Hua, ZHOU Wei, HU Zheng-Qiang, MU Li-Yuan, SU Min, KUANG Ling-Han, JIANG Yong-Mei. Department of Laboratory Medicine, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Jiang Y-M, Email: jiangyongmei-1@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics and pathogens of invasive fungal infection in children. **Methods** The clinical data of 104 children who suffered from invasive fungal infections between 2008 and 2012 was retrospectively reviewed. **Results** Of the 104 cases, 20 occurred in neonates, 48 in infants and 36 in preschool and school-aged children (old-aged children). Prematurity (70%), hyaline membrane disease (45%) and pneumonia (30%) were commonly comorbid in the neonate group. In addition, the percentage of cases receiving total parenteral nutrition was higher in the neonate group than in the other two age groups ($P < 0.01$). Mechanical ventilation was more frequent in neonate and infant groups than in the old-aged children ($P < 0.01$). Hematological malignancy was the most common underlying disease, and the percentage of children who had neutropenia and accepted chemotherapy was higher in the old-aged children than in the other two age groups ($P < 0.05$). Lung infection was the most common (61.5%), followed by sepsis (14.4%) and intestinal tract infection (12.5%), while nervous system infections were found only in old-aged children. A total of 105 strains of fungi were isolated from the 104 patients, including *Candida* ($n = 90$, 85.7%), *Cryptococcus* ($n = 6$) and others ($n = 9$). The most commonly isolated species was *Candida albicans* ($n = 52$, 49.5%). Non-*Candida albicans* *Candida* accounted for 36.2% ($n = 38$). The rate of susceptibility of *Candida* species to 5-fluorocytosine and amphotericin B was higher than fluconazole. **Conclusions** Invasive fungal infections can occur in children at various ages. There are differences in the risk factors for invasive fungal infections between age groups. *Candida* species are the main pathogens of childhood invasive fungal infections, and both *Candida albicans* and non-*Candida albicans* *Candida* are common. Fluorocytosine and amphotericin B are sensitive antifungal agents for infections caused by *Candida* species.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(12):933-937]

Key words: Invasive fungal infection; Risk factor; Pathogen; Child

近年来,随着抗生素、免疫抑制剂、糖皮质激素和抗肿瘤药物的广泛应用,各种导管的置留以及呼吸机的普及,获得性免疫综合征的出现及免疫缺陷疾病诊断水平的增高,使得儿童侵袭性真菌感染的患病率呈逐年上升的趋势^[1]。由于此病早期缺乏特异性表现,病原确诊难度大,易造成诊断延误,不能实施早期、有效的治疗,是导致儿童死亡的重要原因。

念珠菌属和曲霉菌属是儿童侵袭性真菌感染常见的病原体,其中以白色假丝酵母菌最为常见,约占了整个念珠菌属的50%~70%^[2]。但是近年来,由其他类型假丝酵母菌所导致的感染不断增加,使得儿童侵袭性真菌感染病原体的构成也发生了变化^[3]。同时,随着抗真菌药物的广泛应用,真菌的耐药性也愈来愈严重,为真菌感染的治疗带来了不小的挑战^[4]。本研究对我院104例儿童侵袭性真菌感染进行回顾性分析,旨在引起临床医师对儿童真菌感染及合理用药的高度重视。

1 资料与方法

1.1 研究对象

我院2008年3月至2012年2月间诊断为侵袭性真菌感染的患儿104例。收集患儿临床资料,包括人口统计学资料、宿主因素(住院天数、基础疾病、前期用药情况、侵入性操作及免疫治疗情况)、微生物种类及药敏试验结果、转归预后等。

1.2 诊断标准

所有病例的诊断需符合以下标准之一:(1)《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)》^[5];(2)《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009版)》^[6];(3)有颅内感染的表现,脑脊液墨汁染色和/或培养发现新生隐球菌;(4)有腹泻表现,粪便标本涂片镜检找到真菌孢子、菌丝且真菌培养阳性。

1.3 实验室检测

以无菌方法采集临床标本后立即送微生物室进行培养检测。血液、脑脊液标本置于专门的培养瓶内,用BACT/ALERT 3D-120全自动血培养仪(梅里埃,法国)培养;其余标本按照《全国临床检验操作规程》,直接分区划线接种于血培养基(BLA)及沙保氏培养基(SSA),置于30℃孵箱培养24~48h。对培养阳性的标本挑选可疑菌落镜检确定为真菌孢子后,用VITEK-32全自动分析仪(梅里埃,法国)及菌种鉴定卡进行鉴定。药敏试验直接接种ATB-FUNGS试剂盒(梅里埃,法国)测定其MIC值,选用

的5种抗真菌药物分别为:5-氟胞嘧啶、两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑。严格按照说明书操作,结果判读依据1997年CLSI公布的酵母样真菌敏感试验方案M-27进行。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。计量资料进行正态性检验后,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数表示。正态分布的资料采用单因素方差分析,非正态分布的资料采用非参数秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

104例患儿中,确诊为侵袭性真菌感染23例,临床诊断81例。其中男73例,女31例。患儿年龄为1d至14.6岁,其中新生儿20例,婴幼儿(3岁内)48例,学龄前期及学龄期儿童(3~14.6岁,简称为年长儿)36例。各组的中位年龄分别为4.5d(1~26d)、7个月(1~33个月)、6.4岁(3.7~14.6岁),中位住院时间分别为26d(3~36d)、24d(2~43d)、27d(1~68d)($\chi^2 = 1.848, P > 0.05$)。

2.2 基础疾病

104例患儿中,90例(86.5%)伴有严重的基础疾病。新生儿组20例患儿中,早产儿14例(70%),足月儿6例(30%),合并疾病主要为肺透明膜病9例(45%)、肺炎6例(30%)、缺血缺氧性脑病2例(10%)及硬肿症1例(5%)。48例婴幼儿中,呼吸系统疾病14例(29%),心血管疾病10例(21%),神经系统疾病7例(15%)以及血液系统疾病5例(10%),先天畸形和免疫缺陷病各3例(6%),消化系统和泌尿系统疾病各1例(2%)。36例年长儿中,肿瘤性疾病10例(28%),心血管疾病5例(14%),呼吸系统疾病5例(14%),神经系统疾病3例(8%),泌尿系统疾病2例(6%),消化系统疾病、糖尿病和艾滋病各1例(3%)。

2.3 危险因素

97例患儿存在真菌感染的危险因素,其中新生儿20例(100%),婴幼儿44例(92%),年长儿33例(92%),多表现为多种危险因素共同作用(表1)。新生儿组给予全胃肠外营养的患儿比例为50%,明显高于其他两组($P < 0.01$);新生儿组及婴幼儿组机械通气比例较高,分别为55%和52%,明显高于年长儿组($P < 0.01$);年长儿组粒细胞减少及肿瘤化

疗比例较其他两组高 ($P < 0.05$) ; 抗生素的使用是3组患儿共同的危险因素, 大多数患儿都在发生侵袭性真菌感染前存在两种及以上抗生素的使用史, 且使用时间 > 7 d。

表1 儿童侵袭性真菌感染的危险因素分析 [例(%)]

危险因素	新生儿 (n=20)	婴幼儿 (n=44)	年长儿 (n=33)	χ^2 值	P 值
胃肠外营养	10(50)	5(11) ^a	6(18) ^a	14.151	< 0.01
静脉置管	7(35)	16(36)	5(15)	4.774	0.092
机械通气	11(55)	23(52)	7(21) ^{a,b}	9.499	0.009
近期手术	0	2(5)	1(3)	2.0	0.645
粒细胞减少 [#]	0	3(7)	9(27) ^{a,b}	10.315	0.006
两种及以上抗生素	13(65)	39(89)	28(85)	2.123	0.346
抗生素使用 > 7 d	15(75)	31(70)	26(79)	0.950	0.622
体液透析	0	0	2(6)	3.852	0.166
肿瘤化疗	0	3(7)	10(30) ^{a,b}	8.191	0.017

a: 与新生儿组比较, $P < 0.05$; b: 与婴幼儿组比较, $P < 0.05$;

#: 外周血中性粒细胞 $< 1.5 \times 10^9/L$

2.4 感染部位

肺部是最常见的感染部位(64例, 61.5%), 其次为败血症(15例, 14.4%)、肠道(13例, 12.5%)、泌尿道(5例, 4.8%)、中枢神经系统(5例, 4.8%)、腹膜炎(2例, 1.9%)。新生儿组中肺部感染15例, 肠道感染3例, 败血症2例; 婴幼儿组中肺部感染31例, 肠道感染7例, 泌尿道感染4例, 败血症6例; 年长儿各部位感染均可见, 分别为肺部感染18例、肠道感染3例, 泌尿道感染1例、神经系统感染5例、败血症7例、腹膜炎2例。

2.5 病原菌

104例患儿共分离到105株真菌, 其中有1名患儿先后分离到两种真菌。标本来源为: 痰液55份, 胸水2份, 气管插管分泌物8份, 粪便13份, 尿液标本5份, 腹水2份, 血液15份, 脑脊液5份。

培养的真菌以假丝酵母菌为主(85.7%, 90/105), 且以白色假丝酵母菌多见, 占49.5%(52/105), 其次为光滑假丝酵母菌(20.0%)和近平滑假丝酵母菌(9.5%), 其他假丝酵母菌占6.7%, 除此之外还分离到了隐球菌、曲霉菌、酵母菌等真菌, 占14.3%, 见表2。新生儿的菌种分布较简单, 除1株孢子丝菌外, 都为假丝酵母菌, 以白色假丝酵母菌最为多见(55.0%); 婴幼儿除假丝酵母菌外, 还分离到了曲霉菌(4.1%)及啤酒酵母菌(4.1%); 年长儿的菌种分布最为复杂, 以假丝酵母菌多见, 占72.2%(26/36), 同时还分离到了6株(16.7%)隐球菌, 包括新生隐球菌5株, 罗伦隐球菌1株, 另外, 曲霉菌(8.3%)和啤酒酵母菌(2.8%)也可见。

表2 儿童侵袭性真菌感染的病原菌分布 [株(%)]

病原菌	新生儿组 (20株)	婴幼儿组 (49株)	年长儿组 (36株)	合计 (105株)
白色假丝酵母菌	11(55)	26(53)	15(42)	52(49.5)
光滑假丝酵母菌	3(15)	12(24)	6(17)	21(20.0)
近平滑假丝酵母菌	3(15)	4(8)	3(8)	10(9.5)
热带假丝酵母菌	1(5)	3(6)	1(3)	5(4.8)
其他假丝酵母菌	1(5)	0	1(3)	2(1.9)
新生隐球菌	0	0	5(14)	5(4.8)
罗伦隐球菌	0	0	1(3)	1(1.0)
曲霉菌	0	2(4)	3(8)	5(4.8)
啤酒酵母菌	0	2(4)	1(3)	3(2.9)
孢子丝菌	1(5)	0	0	1(1.0)

2.6 药敏试验

通过体外药敏试验发现, 假丝酵母菌对5-氟胞嘧啶和两性霉素B保持有较高的敏感性, 而对三唑类药物的敏感性则相对较低, 特别是白色假丝酵母菌, 其对氟康唑、伊曲康唑及伏立康唑的耐药率分别已达19%、21%和19%; 隐球菌对药物的敏感性高, 尚未分离出耐药菌株, 见表3。

表3 常见病原菌的药敏试验结果 [株(%)]

药物	白色假丝酵母菌(52株)			光滑假丝酵母菌(21株)			近平滑假丝酵母菌(10株)			热带假丝酵母菌(5株)			隐球菌 [#] (6株)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
5-氟胞嘧啶	50(96)	2(4)	0	19(90)	2(10)	0	10(100)	0	0	4(80)	1(20)	0	6(100)	0	0
两性霉素B	52(100)	0	0	21(100)	0	0	10(100)	0	0	4(80)	1(20)	0	6(100)	0	0
氟康唑	41(79)	1(2)	10(19)	15(71)	3(14)	3(14)	10(100)	0	0	3(60)	1(20)	1(20)	6(100)	0	0
伊曲康唑	40(77)	1(2)	11(21)	15(71)	4(19)	2(10)	10(100)	0	0	4(80)	0	1(20)	6(100)	0	0
伏立康唑	41(79)	1(2)	10(19)	19(90)	0	2(10)	10(100)	0	0	4(80)	0	1(20)	6(100)	0	0

注: 隐球菌包括新生隐球菌和罗伦隐球菌。S为“敏感”, I为“中介”, R为“耐药”。

2.7 转归及预后

104例患儿中, 除12例患儿放弃治疗出院外, 共有92例(88.5%)患儿接受抗真菌治疗。自抗真

菌治疗起随访30d后, 以治愈(临床症状消失, 影像学检查恢复正常, 感染部位培养连续两次阴性)、好转(临床症状改善, 影像学检查好转, 标本涂片未见

孢子、菌丝)、死亡进行预后判断。18例新生儿中,15例好转或治愈,3例死亡(2例死于呼吸衰竭、1例死于弥漫性血管内凝血);42例婴幼儿中,37例好转或治愈,5例死亡(1例死于多器官功能衰竭、1例死于呼吸衰竭、2例死于感染性休克、1例死于脑疝);32例年长儿中,26例好转或治愈,6例死亡(1例死于感染性休克、2例死于呼吸衰竭、3例死于多器官功能衰竭),3组间死亡率差异无统计学意义($\chi^2=0.615, P>0.05$)。

3 讨论

目前,侵袭性真菌感染的研究主要集中于成年患者,而大样本、专门针对儿童患者的研究较少,近些年的数据表明,儿童侵袭性真菌感染率呈不断增加的趋势,尤其是对有原发性或继发性免疫缺陷的患儿,真菌感染已成为导致其死亡的重要原因。

侵袭性真菌感染的发生是宿主、真菌、环境与医源性因素共同作用的结果,研究发现,年龄、早产、伴发的细菌感染、胃肠道病理状态、医院性侵入操作、静脉置管以及广谱抗生素、免疫抑制剂、抗肿瘤药物的使用都是促发侵袭性真菌感染的危险因素^[7-8]。本研究表明,侵袭性真菌感染可发生于儿童的各个年龄段。新生儿病例中,肺透明膜病、新生儿肺炎是常见的基础疾病,机械通气、肠外营养是导致其感染的特异性危险因素,与文献报道一致^[9-10]。年长儿童感染多发生于白血病等血液系统肿瘤的患儿,长期化疗及由此导致的中性粒细胞减少使机体免疫力低下,大大增加了真菌感染的风险。抗生素的使用在3个不同年龄组患儿中都较为明显,大部分的患儿在发生真菌感染前存在两种及以上抗生素的联合使用且使用时间 >7 d。长期使用抗生素不仅能破坏正常菌群,还能损伤肝、肾、骨髓等功能,从而促进真菌的生长^[11]。机械通气在新生儿及婴幼儿组较多见,现已证明机械通气是发生肺部真菌感染的主要因素^[11],呼吸道存在有真菌的正常定植,当气管插管或气管切开后下呼吸道与外界相通,正常黏膜屏障遭到破坏,原定于口咽部及胃肠道的真菌易进入下呼吸道,从而导致真菌性肺炎。与新生儿和年长儿相比,婴幼儿的感染无特异性,多发生于有重症肺炎及先天性心脏病的患儿中,此类患儿长期处于应激状态,需要更多的侵入性诊疗手段及监护,长期营养不良是导致感染发生的危险因素^[12]。

本研究分离的真菌主要为假丝酵母菌属,其中以白色假丝酵母菌多见,占49.5%,构成比较同类

研究低^[9,13],非白色假丝酵母菌类假丝酵母菌的比例增加,为36.2%,以光滑假丝酵母菌和近平滑假丝酵母菌多见,与国外报道一致^[3]。研究表明,光滑假丝酵母菌多发生于使用广谱抗生素,尤其是第三代头孢及万古霉素和静脉营养的患儿^[14];近平滑假丝酵母菌则多存在于机体的皮肤表面,可通过医疗行为由医护人员的手部传递给免疫力低下的儿童,因此需加强医护人员自身消毒,特别是手部清洁,控制医院获得性近平滑假丝酵母菌感染。本研究共分离出5株曲霉菌,且均来自白血病患儿的。由于长期接受大剂量的激素及免疫抑制剂治疗,中性粒细胞数量减少及功能缺陷,使得白血病患儿的易发生肺部曲霉菌感染。隐球菌也是导致侵入性真菌感染的常见病原体之一,80%表现为隐球菌性脑膜炎,多发生于6~12岁的儿童,2岁以下儿童少见^[15]。本研究中共有6例儿童诊断为隐球菌感染,其中5例为隐球菌性脑膜炎,1例为隐球菌性败血症,尽管细胞免疫功能受损是其危险因素,但多数患儿免疫力正常,无基础疾病,与国内报道一致^[16]。

目前,儿童侵袭性真菌感染的治疗主要是依靠成人的治疗方案,治疗药物包括多烯类、三唑类、嘧啶类及棘白菌素类。由于三唑类(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)抗真菌谱广泛,不良反应轻及给药方式简便成为临床常用的药物,但随着真菌感染的不断增加,导致对三唑类药物的耐药性也日益明显。本研究显示,假丝酵母菌属对三唑类药物的敏感性相对两性霉素和5-氟胞嘧啶低,而中介率和耐药率较高,尤其是白色假丝酵母菌,对氟康唑、伊曲康唑及伏立康唑的耐药性均达到20%左右。研究发现,假丝酵母菌对三唑类耐药为获得性耐药,与主动排泄及靶酶改变等机制相关,因此选择合适的抗真菌药物对真菌感染的预防和治疗有重要作用^[17]。尽管本研究和其他研究都表明两性霉素B对真菌存在较高的敏感性,可作为抗真菌治疗的首选药物,但由于其可引起肾毒性、胃肠道反应、血栓性静脉炎、寒战、高热和头痛等一系列严重不良反应,限制了其临床应用,尤其是在儿科患者中的应用。近年来发展起来的脂质体型两性霉素B及棘白菌素类药物卡泊芬净、米卡芬净成为抗真菌感染的新型药物。

综上所述,儿童侵袭性真菌感染可发生于各年龄段的儿童,且不同的年龄组其致病危险因素存在差异。假丝酵母菌是导致真菌感染的主要病原菌,其中非白色假丝酵母菌比例已明显增高。尽管对5-氟胞嘧啶和两性霉素B仍保持较高的敏感性,但对三唑类抗真菌药物耐药率日益增高,亟需采取

多种措施预防和控制感染的发生。因此,对于有高危因素的患儿应根据年龄特点积极治疗基础疾病,严格控制激素使用,尽量减少或避免可能导致真菌感染的医源性因素,提高机体免疫;根据药敏试验选择合理的抗真菌药物,适时调整治疗方案,做到积极预防、早期诊断、合理治疗,有效控制真菌感染的发生率和死亡率。

[参 考 文 献]

[1] Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE. Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population; diagnostics and management issues[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(7): 613-624.

[2] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis; a persistent public health problem[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(1): 133-163.

[3] Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(4): 521-526.

[4] Manno G, Scaramuccia A, Rossi R, Coppini A, Cruciani M. Trends in antifungal use and species distribution among *Candida* isolates in a large paediatric hospital[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 24(6): 627-628.

[5] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(7): 554-556.

[6] 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.

[7] Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants; a matched case-control study[J]. *J Pediatr*, 2005, 147(2): 156-161.

[8] Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly

W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(5): 634-643.

[9] 徐巍,严超英,李青梅,姚文静. 新生儿侵袭性真菌感染 67 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(6): 506-509.

[10] Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): 1360-1368.

[11] Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center[J]. *P R Health Sci J*, 2010, 29(1): 26-29.

[12] Rodríguez-Galán MC, Sotomayor CE, Cano R, Porporatto C, Renana MS, Paraje MG, et al. Immune neuroendocrine interactions during a fungal infection in immunocompetent or immunosuppressed hosts[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2010, 17(3): 188-191.

[13] 李从荣,彭少华,李栋,李艳. 深部真菌医院感染的临床调查与耐药现状研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(7): 485-487.

[14] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis; a persistent public health problem[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(1): 133-163.

[15] Severo CB, Xavier MO, Gazzoni AF, Severo LC. Cryptococcosis in children[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2009, 10(4): 166-171.

[16] 徐楠,朱元杰,陈江汉,温海,顾菊林. 儿童隐球菌性脑膜炎临床分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2009, (1): 24-25.

[17] 代华,陈木英,陈立宇,王晓辉. 深部真菌感染的耐药机制研究进展[J]. *华西医学*, 2010, 26(1): 142-145.

(本文编辑:邓芳明)