

临床药师参与1例声门下区马尔尼菲蓝状菌感染患儿的药学监护[△]

陈银清^{1*}, 吴玮哲², 何艳玲², 和凡², 岑茵婧^{2#} (1. 茂名市人民医院药剂科, 广东 茂名 525000; 2. 广州市妇女儿童医疗中心药学部, 广州 510623)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)12-1511-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.12.19

摘要 目的: 探讨临床药师在声门下区马尔尼菲蓝状菌感染患儿个体化治疗中的作用。方法: 临床药师参与1例声门下区马尔尼菲蓝状菌感染患儿的治疗过程。根据患儿声门下区感染病原菌种类(马尔尼菲蓝状菌), 临床药师建议停用吸入用布地奈德混悬液, 改用伊曲康唑口服液2.5 mg/kg, q12 h, 口服, 并定期监测肝功能、血钾等指标; 但因该口服溶液需申请临时采购, 故医师暂时予以伊曲康唑胶囊2.5 mg/kg, q12 h, 口服, 临床药师建议伊曲康唑胶囊应餐后服用, 故医师将喂奶方式由q4 h更改为持续泵奶; 药品采购后, 改用伊曲康唑口服液2.5 mg/kg, q12 h, 空腹口服, 医师根据临床药师建议, 将喂奶方式改为q4 h; 待药品采购并换用口服液后, 临床药师建议空腹口服, 并根据伊曲康唑血药浓度监测结果及其目标范围(0.5~1 mg/L), 多次建议调整伊曲康唑口服液剂量直至8.3 mg/kg, q12 h; 针对治疗期间出现的腹泻, 临床药师综合考虑治疗的有效性和重要性后, 建议维持原治疗; 同时行出院用药教育。结果: 医师均采纳临床药师建议。该患儿病情好转, 于治疗48 d后带药出院。结论: 临床药师参与马尔尼菲蓝状菌感染患儿的治疗过程, 及时协助医师调整并完善用药方案, 有助于提高患儿用药的有效性和安全性。

关键词 临床药师; 儿童; 声门下狭窄; 马尔尼菲蓝状菌感染; 药学监护

Participation of Clinical Pharmacists in Pharmaceutical Care for a Child with Subglottic *Talaromyces marneffe* Infection

CHEN Yinqing¹, WU Weizhe², HE Yanling², HE Fan², CEN Hanjing² (1. Dept. of Pharmacy, Maoming People's Hospital, Guangdong Maoming 525000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists on the individualized treatment of children with subglottic *Talaromyces marneffe* infection. METHODS: The clinical pharmacists participated in the medication procedure for a case of subglottic *T. marneffe* infection child. The clinical pharmacists suggested that Budesonide suspension for inhalation should be stopped, according to the subglottic infection pathogen type (*T. marneffe*); Itraconazole oral solution should be chosen and taken orally 2.5 mg/kg, q12 h, and indicators as liver function, blood potassium should be monitored regularly. However, as Itraconazole oral solution needed to be applied for temporary purchase, Itraconazole capsules 2.5 mg/kg, q12 h, p.o., was administrated temporarily; clinical pharmacists suggested that Itraconazole capsules should be taken after meal, and the doctor changed the feeding mode of milk from q4 h to continuous pumping. After purchased, Itraconazole oral solution was used instead 2.5 mg/kg, q12 h in fasting state, and according the clinical pharmacist's suggestion, the doctor changed the nursing method to q4 h milk pumping. After purchasing and using oral solution instead, clinical pharmacists suggested taking it at fasting state; according to the monitoring results and target range (0.5-1 mg/L), oral dose of Itraconazole oral solution was finally adjusted to 8.3 mg/kg, q12 h. In view of the diarrhea during the treatment, clinical pharmacists suggested to continue the original treatment after considering the effectiveness and importance of the treatment; at the same time, discharge medication education should be carried out. RESULTS: The doctors adopted the suggestions of the clinical pharmacists. The child got a clinical improvement and was discharged after 48 days. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in the treatment of children with *T. marneffe* infection, timely assist physicians to adjust and improve the medication regimen, which improve the efficacy and safety of medication for children.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Child; Subglottic stenosis; *Talaromyces marneffe* infection; Pharmaceutical care

△ 基金项目: 广东省省级科技计划项目(No.2013B021800043); 广州市医药卫生科技项目(No.20171A011254)

* 主管药师。研究方向: 儿科合理用药。E-mail: 15218388573@139.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 儿科合理用药与治疗药物监测。电话: 020-38857706。E-mail: wxcenhanjing@163.com

马尔尼菲蓝状菌(亦称马尔尼菲青霉菌)是一种重要的双相型真菌, 可引起的一种少见的真菌感染性疾病——马尔尼菲蓝状菌感染。该病属地方流行病, 主要在东南亚流行, 我国以广西、云南、广东、福建等省较多

见^[1-2]。该菌感染可累及皮肤、淋巴结、肺、脾、骨等组织器官,但喉部感染较为少见^[3]。马尔尼菲蓝状菌感染大多发生在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者中^[4]。根据《中国国家抗微生物治疗指南》^[5],该病的主要治疗方案为静脉滴注注射用两性霉素B治疗2周后调整为静脉滴注伊曲康唑注射液治疗10周,再口服低剂量伊曲康唑进行二级预防,直至CD4⁺细胞计数高于100个/ μ L,且至少持续6个月;此外,对于部分HIV感染者可能需要长期使用伊曲康唑;轻度感染者可单用伊曲康唑口服治疗。

儿童患者由于潜在的免疫缺陷和治疗延迟,使得其感染病死率可高达55%,较成人病死率高约35%^[2]。目前,对于非HIV马尔尼菲蓝状菌感染患儿的临床治疗经验有限。有研究发现,广西地区7例非HIV马尔尼菲蓝状菌感染患儿对两性霉素B和伏立康唑均高度敏感,其中1例静脉注射两性霉素B、3例静脉注射伏立康唑后好转,再连续口服伏立康唑6~12个月后治愈;而其余患儿在接受抗真菌治疗前死亡^[6]。也有报道指出,在17例以静脉注射伏立康唑作为初始治疗的马尔尼菲蓝状菌感染患儿中,经长期随访后发现,70%~80%的患儿治疗有效且未见明显不良反应^[7]。在本研究中,临床药师参与了1例喉部声门下区狭窄的马尔尼菲蓝状菌感染的非HIV患儿使用伊曲康唑抗真菌治疗的过程,探讨了临床药师在治疗方案制订,血药浓度、疗效及不良反应监测以及用药教育等方面的作用,现报道如下。

1 病例情况

患儿,男性,1岁8个月,体质量10 kg,于2019年8月29日因“间断喉鸣伴咳嗽2月余,加重3周”收入广州市妇女儿童医疗中心住院治疗。患儿于2019年6月5日无明显诱因于喉中出现痰鸣音并伴有轻咳,无发热、喘息,于2019年8月4日以“急性支气管炎”被当地医院收治,经抗感染及对症支持治疗(具体用药不详)后,无明显好转,且病情反复。2019年8月11日,患儿再次出现喉鸣音,咳嗽加重,伴痰少量、声嘶,无发热、喘息和气促,于广州市妇女儿童医疗中心门诊就诊,门诊血常规检查示白细胞计数 12.8×10^9 个/L、中性粒细胞百分比33%、快速C反应蛋白 <0.5 mg/L,鼻咽喉镜检查示声门下狭窄。予吸入用布地奈德混悬液+吸入用硫酸沙丁胺醇溶液+吸入用复方异丙托溴铵溶液,雾化治疗,病情无好转。

该患儿于2019年8月14-29日在外院接受住院治疗。外院喉部CT及胸部CT示喉部声门区及声门下周围软组织肿胀,右肺下叶背段少许炎症。诊断为急性喉气管支气管炎(喉梗阻Ⅲ°)。予阿莫西林钠舒巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠、阿奇霉素及全身糖皮质激素治疗。治疗期间仍有间断喘息,声嘶,无发热,治疗效果欠佳,患儿家属要求出院。于外院出院当日转入广州市妇女儿童医疗中心住院治疗。入院时,患儿精神稍倦,胃纳一般,大、小便正常,患病以来体质量无明显变化。入

院查体:体温 36.7 °C,心率150次/min,呼吸频率40次/min,血压98/57 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),反应可,吸气三凹征阳性,双肺呼吸音粗,可闻及喉传导音。辅助检查示白细胞计数 18.4×10^9 个/L、快速C反应蛋白2.2 mg/L、人免疫缺陷病毒抗体(HIV-Ab)阴性,其他指标无异常。

入院诊断:(1)声嘶,待查;(2)声门下狭窄。

2 治疗过程

2019年8月29日(入院第1天),医师予患儿吸入用异丙托溴铵溶液0.25 mg+吸入用布地奈德混悬液1 mg,雾化吸入。

2019年8月30日(入院第2天),患儿出现高热,体温 $38.3 \sim 39.7$ °C,伴呼吸困难,转入儿童重症科行气管插管术+呼吸机辅助通气以及电子支气管镜检查术+肺泡灌洗术,复查快速C反应蛋白85.3 mg/L、白细胞计数 10.3×10^9 个/L、中性粒细胞百分比51%、丙氨酸转氨酶24 U/L、天冬氨酸转氨酶34 U/L、总蛋白54.1 g/L、白蛋白35.1 g/L、血钾2.8 mmol/L。医师予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠60 mg/kg,q12 h,静脉注射+阿奇霉素干混悬剂10 mg/kg,qd,口服,抗感染治疗。

2019年8月31日(入院第3天),患儿体温 $36.7 \sim 39$ °C,复查白细胞计数 9.3×10^9 个/L、中性粒细胞百分比44%,较前略下降;快速C反应蛋白104.0 mg/L,较前略上升,继续维持原用药方案。

2019年9月2日(入院第5天),患儿体温 $36.1 \sim 37.7$ °C,复查白细胞计数 7.7×10^9 个/L、中性粒细胞百分比28%、快速C反应蛋白70.1 mg/L、丙氨酸转氨酶174 U/L、天冬氨酸转氨酶52 U/L、白蛋白29.9 g/L、血钾4.1 mmol/L;肺泡灌洗液及痰培养结果为阳性,肺泡灌洗液高通量测序共检出马尔尼菲蓝状菌序列38 571条。医师修订诊断为马尔尼菲蓝状菌感染。临床药师会诊后,建议使用伊曲康唑口服液2.5 mg/kg,q12 h,口服;定期监测肝功能、血钾等指标;同时,建议停用吸入用布地奈德混悬液。医师采纳该建议。但又因伊曲康唑口服液需申请临时采购,医师暂时予伊曲康唑胶囊2.5 mg/kg,q12 h,口服代替。临床药师建议伊曲康唑胶囊应餐后服用,将喂奶方式由q4 h更改为持续泵奶。医师采纳该建议并继续使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,同时停用阿奇霉素干混悬剂。

2019年9月7日(入院第10天),患儿于呼吸机辅助通气下无气促,无发热4 d,复查白细胞 7.5×10^9 个/L、中性粒细胞百分比27%、快速C反应蛋白为9.7 mg/L,痰培养结果示马尔尼菲蓝状菌,脑脊液检查未见明显异常,血培养无细菌、真菌、厌氧菌生长。药品采购后,将伊曲康唑胶囊改为伊曲康唑口服液2.5 mg/kg,q12 h,空腹口服。临床药师指出,伊曲康唑口服液不应与食物同服,且服药后至少1 h内不要进食。医师根据上述建议

将喂奶方式由持续泵奶改为q4 h。同时,临床药师还建议于方案调整后每5~7 d监测伊曲康唑血药浓度,并参考相关文献^[8-9]确定血药浓度目标范围0.5~1 mg/L,医师采纳该建议。

2019年9月9日(入院第12日),复查血常规基本正常,快速C反应蛋白3.4 mg/L、丙氨酸转氨酶34 U/L、天冬氨酸转氨酶31 U/L、血钾3.7 mmol/L。维持上述治疗方案。

2019年9月11日(入院第14日),监测伊曲康唑血药浓度<0.1 mg/L。临床药师建议调整伊曲康唑口服液剂量为5.0 mg/kg, q12 h,口服。医师采纳该建议。

2019年9月18日(入院第21日),复查伊曲康唑血药浓度0.14 mg/L,代谢产物羟基伊曲康唑血药浓度0.31 mg/L。临床药师建议调整伊曲康唑口服液剂量为7.5 mg/kg, q12 h,口服。医师采纳该建议。

2019年9月21日(入院第24日),患儿出现腹泻,临床药师分析可能为伊曲康唑口服液引起的不良反应。建议继续使用伊曲康唑口服液7.5 mg/kg, q12 h,口服。医师采纳该建议,并停用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,予磷酸铝凝胶8 g, bid,口服。经治疗后患儿腹泻好转。

2019年9月27日(入院第30日),复查伊曲康唑血药浓度0.32 mg/L,代谢产物羟基伊曲康唑血药浓度0.83 mg/L。临床药师建议调整伊曲康唑口服液剂量为8.3 mg/kg, q12 h,口服。医师采纳该建议。

2019年10月6日(入院第39日),复查伊曲康唑血药浓度0.88 mg/L,代谢产物羟基伊曲康唑血药浓度2.57 mg/L。患儿退热且体温稳定6 d,复查快速C反应蛋白<0.5 mg/L,血常规正常,天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、血钾均正常,撤呼吸机后无气促表现,转入呼吸科,继续使用伊曲康唑口服液8.3 mg/kg, q12 h+磷酸铝凝胶8 g, bid,口服,由于患儿仍有咳痰,故同时加用盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid,静脉滴注。

2019年10月9日(入院第42日),患儿出现低热(38.1℃),复查快速C反应蛋白11.2 mg/L,血常规基本正常。医师考虑病情波动将伊曲康唑口服液改为伏立康唑片9 mg/kg, q12 h,口服,抗真菌治疗。

2019年10月10日(入院第43日),患儿无发热,肺泡灌洗液培养及痰培养结果均为阴性。

2019年10月15日(入院第48日),患儿体温稳定5 d,一般情况可,复查血常规正常,准予出院。临床药师综合考虑药物疗效、安全性、用药依从性等方面后,建议将伏立康唑片改为伊曲康唑口服液8.3 mg/kg, q12 h,口服,于出院后继续服用,并嘱出院后每5~7 d来院复查伊曲康唑血药浓度。

3 用药分析

3.1 用药选择

马尔尼菲蓝状菌感染患者应尽早开始抗真菌治

疗^[1]。有研究认为,两性霉素B脱氧胆酸制剂可用于非HIV马尔尼菲蓝状菌感染患儿,但肾毒性明显^[10]。也有研究发现,HIV马尔尼菲蓝状菌感染患儿使用伊曲康唑口服液安全有效^[11]。在本研究中,由于该患儿入院时仅存在声门下狭窄、喉气管炎等症状,经相关检查后明确马尔尼菲蓝状菌感染部位仅为喉部,且为轻度感染,故临床药师根据相关治疗指南^[5],推荐伊曲康唑为治疗药物;同时经查阅文献后发现,伊曲康唑口服液中含有环糊精包合物,其溶解度较胶囊剂型高,生物利用度可达55%,故推荐使用口服液^[12]。

伏立康唑是治疗马尔尼菲蓝状菌感染的备选药物,且有研究发现,其对马尔尼菲蓝状菌的最低抑菌浓度为0.003 9~0.250 0 mg/L,显著低于两性霉素B和伊曲康唑^[13]。虽然,伏立康唑药品说明书中仅描述皮疹的发生率为5.3%;但有研究发现,接受伏立康唑治疗的患儿中光毒性发生率为20%,且在治疗6个月或更长时间的患儿中的发生率为47%^[14]。一项对具有免疫缺陷的患儿接受伏立康唑治疗并进行血药浓度监测的研究表明,光敏皮肤反应(20.0%)和肝毒性(12.7%)是最常见的不良事件,常发生在伏立康唑血药浓度<5 mg/L(有效血药浓度1~5 mg/L)的患儿中^[15]。另有研究者予69例9个月~15岁的侵袭性真菌感染患儿伏立康唑6 mg/kg, q12 h,静脉滴注2次;后改为4 mg/kg, q12 h,静脉滴注;再改为口服疗法。此方案常见的不良反应为转氨酶或胆红素升高、皮疹、视力异常和光敏反应(发生率分别为13.8%、13.8%、5.2%和5.2%)^[16]。此外,伏立康唑价格较昂贵,本研究中患儿使用伏立康唑片(9 mg/kg, q12 h,口服)的每日用药价格约为伊曲康唑口服溶液(8.3 mg/kg, q12 h,口服)的5倍。

综合上述因素,临床药师从疗效、安全性、经济性等方面考虑,建议服用伊曲康唑口服液。医师采纳该建议。

3.2 伊曲康唑用药方案

伊曲康唑口服剂型初始剂量选择应根据患儿感染类型、病情及病理生理情况进行调整。《中国国家处方集·化学药品与生物制品卷(儿童版)》推荐儿童服用伊曲康唑的剂量为(5~10) mg/(kg·d), q12 h^[17];同时,参考《抗菌药物药代动力学药效学理论临床应用指导原则》^[9],影响药物药代动力学、药效学的因素主要包括药物解离度和脂溶性、蛋白结合率、药物代谢酶以及患者脏器功能(心脏以及肝肾功能)等方面。由于伊曲康唑为高蛋白结合率(99.8%)药物,当患者出现低蛋白血症时,药物游离浓度及组织分布容积增加,可能会使伊曲康唑血药浓度下降;另一方面,由于伊曲康唑主要经肝药酶细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4代谢,当患者出现肝功能受损时,清除率下降,可能会使伊曲康唑血药浓度增加^[5]。本研究中,患儿用药初期丙氨酸转氨酶174 U/L(高于正常值

4倍),总蛋白 54.1 g/L,白蛋白 29.9 g/L(低于正常值),故临床药师建议初始剂量为 2.5 mg/kg, q12 h,并监测伊曲康唑血药浓度。同时,临床药师在患儿口服伊曲康唑期间,重点关注食物对伊曲康唑两种剂型生物利用度的影响,结果发现,伊曲康唑胶囊脂溶性较高,空腹口服吸收较差,与食物同服生物利用度高。有研究认为,空腹状态下伊曲康唑胶囊的生物利用度是饱餐后的 54%,较低的胃液 pH、较长的胃停留时间和较高的脂肪含量均可促进伊曲康唑的吸收^[18]。伊曲康唑口服液因添加了环糊精包合物,其在胃内没有发生溶解,不受胃液 pH 的影响,空腹给药较非空腹给药生物利用度可提高 30%^[19]。故不同剂型伊曲康唑应采用不同的给药方式,因此临床药师建议伊曲康唑胶囊应在饱腹状态下服用,而伊曲康唑口服液不应与食物同服,且服药后至少 1 h 内不要进食。

3.3 药学监护

3.3.1 血药浓度及疗效监测 入院前患儿存在间断喘息、声嘶等症状;入院第 2 日,患儿喘息加重,出现呼吸困难、高热。临床药师除需监护以上临床症状转归外,还需对血氧饱和度、血常规、快速 C 反应蛋白、血培养、痰培养、肺泡灌洗液培养、伊曲康唑血药浓度进行监测。入院第 5 日,患儿肺泡灌洗液涂片显示,马尔尼菲蓝状菌感染;痰培养结果显示,马尔尼菲蓝状菌阳性。经伊曲康唑抗感染治疗后,无气促,发热热峰下降,发热间隔时间延长,血常规等指标恢复正常,总体疗效较好。伊曲康唑治疗期间,参照《抗菌药物药代动力学药效学理论临床应用指导原则》^[9],临床药师建议每 5~7 d 监测 1 次伊曲康唑血药浓度并及时调整药物剂量。医师采纳该建议。同时,临床药师考虑患儿病程长,初始用药后虽有好转,但仍有间断发热,相关感染指标高于正常值,加之用药前就存在肝功能损害、低血钾等问题,根据《抗真菌药物治疗药物监测指南》^[8]和《抗菌药物药代动力学药效学理论临床应用指导原则》^[9],确定伊曲康唑血药浓度目标范围为 0.5~1 mg/L。但患儿服用伊曲康唑初始剂量 2.5 mg/kg 后检测血药浓度 <0.1 mg/L,在报告血药浓度监测结果后,临床药师立即向医师、护士确认是否漏服、是否喂奶前 1 h 给药、抽血时间是否正确等,在排除上述因素后,临床药师分析原因可能为:①考虑到由于患儿处于卧床插管,可能存在胃排空减慢等问题,导致给药时仍有食物残留,从而影响药物吸收;②伊曲康唑具有多变和不可预测的口服生物利用度^[20]。根据血药浓度监测结果,最终将伊曲康唑剂量调整为 8.3 mg/kg, q12 h。

3.3.2 不良反应监测 有研究认为,伊曲康唑可能会引起肝功能损害及低血钾等不良反应的发生^[21]。临床药师建议用药期间需密切监测患儿肝功能及血钾。由于用药前患儿已出现肝功能异常、血钾降低,经用药后多次监测肝功能好转,血钾恢复正常,提示该患儿在用药

过程中未出现因服用伊曲康唑引起的肝功能损害及低血钾的不良反应。

伊曲康唑口服液药品说明书中描述该药的主要不良反应为腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应,这些不良反应可能与该药含有的环糊精包合物具有的渗透作用有关^[22]。有文献报道,伊曲康唑口服液引起腹泻发生率约为 20%,且与剂量相关,大部分患者可耐受不需要停药^[23]。本研究中,该患儿于使用伊曲康唑口服液第 24 天后出现腹泻,为调整伊曲康唑口服液剂量至 7.5 mg/kg 后的第 3 天发生,每日排稀烂便 3~4 次,尚可耐受。临床药师考虑患儿腹泻可能由伊曲康唑口服液所致,但鉴于该药在现阶段治疗的有效性及其抗感染治疗的重要性,暂建议继续维持原治疗。医师采纳该建议后,予磷酸铝等对症治疗,患儿腹泻好转。

吸入用布地奈德混悬液药品说明书中提示,气道有真菌、病毒或结核菌感染者慎用该药,且使用不同剂量布地奈德混悬液治疗的患者由于发生防御机制受损引起的真菌以及病毒感染的发生率均高于安慰剂组。也有动物和体外研究证实,吸入布地奈德可抑制肺部抗菌宿主防御^[24]。本研究中,该患儿已明确呼吸道存在马尔尼菲蓝状菌感染,其气促和喉鸣与真菌感染导致声门下狭窄有关,若继续使用布地奈德混悬液治疗不仅不能改善患儿病情,而且还可能会增加其感染风险。因此,临床药师建议停用吸入用布地奈德混悬液。

3.3.3 出院用药教育 马尔尼菲蓝状菌感染一般需要诱导治疗 8~12 周,后续是否需要维持治疗主要由患者的免疫功能决定^[25]。本研究中,该患儿于入院第 48 天准予出院,但其诱导治疗疗程尚不足 8 周,出院后仍需继续服用伊曲康唑口服液。因此,临床药师对患儿出院用药提出如下建议:①口服伊曲康唑口服液时,需空腹、温开水送服,服药后至少 1 h 内不能进食,以促进吸收;②为避免光敏皮肤反应,建议用药期间尽量避免过多日晒,用药期间若出现任何不适,可联系临床药师或医师咨询;③向患儿家属强调长期规范用药的重要性,观察患儿有无发热等症状,且出院后每 5~7 d 需来院复查伊曲康唑血药浓度。

4 结语

本研究中,马尔尼菲蓝状菌主要累及了患儿的喉部声门下区,病程较长。在治疗过程中,临床药师在参考相关指南^[5,8-9]的基础上,运用药学知识从药物的剂型、药动学、疗效、安全性、经济性等方面,协助医师制订个体化治疗方案;同时在出院时向患儿家属详细讲解该疾病的危害、用药方法以及可能发生的不良反应及预防措施,并嘱定期复查伊曲康唑血药浓度,有助于提高患儿用药的有效性和安全性。

参考文献

[1] 张德平. 马尔尼菲青霉菌病的诊断和治疗[J]. 中华结核和呼吸

- 杂志,2009,32(8):634-636.
- [2] CAO C, XI L, CHATURVEDI V. Talaromyces (penicilliosis) due to talaromyces (penicillium) marneffei: insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen[J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(6): 709-720.
- [3] WONGKAMHLA T, CHONGTRAKOOL P, JITMUANG A. A case report of talaromyces marneffei oropharyngolaryngitis: a rare manifestation of Talaromyces[J]. *BMC Infect Dis*, 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-4650-7.
- [4] LEE PP, CHAN KW, LEE TL, et al. Penicilliosis in children without HIV infection-are they immunodeficient?[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(2): e8-e19.
- [5] 何礼贤, 肖永红, 陆权, 等. 中国国家抗微生物治疗指南[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 23.
- [6] ZENG W, QIU Y, LU D, et al. A retrospective analysis of 7 human immunodeficiency virus negative infants infected by *Penicillium marneffei*[J]. *Medicine: Baltimore*, 2015. DOI: 10.1097/MD.0000000000001439.
- [7] OUYANG Y, CAI S, LIANG H, et al. Administration of voriconazole in disseminated *Talaromyces (penicillium) marneffei* infection: a retrospective study[J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(5/6): 569-575.
- [8] ASHBEE HR, BARNES RA, JOHNSON EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5): 1162-1176.
- [9] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学药效学理论临床应用指导原则[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6): 409-446.
- [10] LE T, LY VT, THU NTM, et al. Population pharmacodynamics of amphotericin B deoxycholate for disseminated infection caused by *Talaromyces marneffei*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019. DOI: 10.1128/AAC.01739-18.
- [11] 钟活麟, 陈谐捷, 张坚生, 等. 儿童艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病30例临床资料分析[J]. *中国医药指南*, 2013, 33(11): 36-37.
- [12] CROSS LJ, BAGG J, AITCHISON TC. Efficacy of the cyclodextrin liquid preparation of itraconazole in treatment of denture stomatitis: comparison with itraconazole capsules[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(2): 425-427.
- [13] 张馨予, 陈集敏, 梁伶, 等. 几种抗真菌药物对马尔尼菲青霉菌的体外药敏试验[J]. *中华皮肤科杂志*, 2012, 45(4): 234-237.
- [14] SHEU J, HAWRYLUK EB, GUO D, et al. Voriconazole phototoxicity in children: a retrospective review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(2): 314-320.
- [15] BOAST A, CURTIS N, CRANSWICK N, et al. Voriconazole dosing and therapeutic drug monitoring in children: experience from a paediatric tertiary care centre[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(7): 2031-2036.
- [16] JOHNSON LB, KAUFFMAN CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(5): 630-637.
- [17] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷: 儿童版[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 443-444.
- [18] ZIMMERMANN T, YEATES RA, LAUFEN H, et al. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 46(2): 147-150.
- [19] 孙黎, 刘晓琰, 费艳秋. 伊曲康唑制剂的临床应用[J]. *医药导报*, 2002, 21(2): 99-101.
- [20] ALLEGRA S, FATIGUSO G, DE FRANCIA S, et al. Pharmacokinetic evaluation of oral itraconazole for antifungal prophylaxis in children[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(11): 1083-1088.
- [21] LYDIA L. BENITEZ, PEGGY L. Carver. Adverse effects associated with long term administration of azole antifungal agents[J]. *Drugs*, 2019, 79(8): 833-853.
- [22] BARONE JA, MOSKOVITZ BL, GUARNIERI J, et al. Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl- β -cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(7): 1862-1865.
- [23] WINSTON DJ, MAZIARZ RT, CHANDRASEKAR PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. a multicenter, randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(9): 705-713.
- [24] WANG P, WANG X, YANG X, et al. Budesonide suppresses pulmonary antibacterial host defense by down-regulating cathelicidin-related antimicrobial peptide in allergic inflammation mice and in lung epithelial cells[J]. *BMC Immunology*, 2013. DOI: 10.1186/1471-2172-14-7.
- [25] SUPPARATPINYO K, SIRISANTHANA T. *Diagnosis and treatment of marneffei infection.* (2019-08-27)[2019-11-20]. <https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/diagnosis-and-treatment-of-talaromyces-penicillium-marneffei-infection?>

(收稿日期:2020-03-13 修回日期:2020-05-07)

(编辑:陈宏)