

·综述·

烧伤后侵袭性真菌感染的研究进展

蔡悦 程兴 詹剑华 罗锦花 廖文强

南昌大学第一附属医院烧伤整形与创面修复医学中心,南昌 330006

通信作者:詹剑华,Email:zjhseasky@163.com

【摘要】 侵袭性真菌感染 (IFI) 是烧伤患者严重的并发症之一。近年来广谱抗生素的逐步研发应用致使菌群严重失调,而抗真菌药物的广泛预防性使用则导致耐药真菌日渐增加。IFI 临床治疗难度大,预后差,IFI 所致烧伤患者的病死率逐年上升。该文从烧伤后 IFI 的流行病学特点、相关危险因素、诊断方法及治疗进展方面进行综述,旨在为烧伤后 IFI 的预防和治疗提供新的思路及依据。

【关键词】 烧伤; 侵袭性真菌感染; 危险因素; 流行病学特点

基金项目: 江西省科技计划项目 (20171BBG70061、20202BBG73020)

Research advances on invasive fungal infections after burns

Cai Yue, Cheng Xing, Zhan Jianhua, Luo Jinhua, Liao Wenqiang

Medical Center of Burn Plastic and Wound Repair, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Zhan Jianhua, Email: zjhseasky@163.com

【Abstract】 Invasive fungal infection (IFI) is one of the serious complications in burn patients. The gradual development and application of broad-spectrum antibiotics in recent years has led to a serious dysbiosis of the flora, while the widespread prophylactic use of antifungal drugs has led to an increasing number of drug-resistant fungi. The clinical treatment of IFI is difficult and the prognosis is poor. The mortality of burn patients caused by IFI is increasing year by year. This paper reviews the epidemiologic characteristics, related risk factors, diagnostic methods, and treatment progress of IFI after burns, aiming to provide new ideas and reference for the prevention and treatment of IFI after burns.

【Key words】 Burns; Invasive fungal

infections; Risk factors; Epidemiologic characteristics

Fund program: Science and Technology Plan Project of Jiangxi Province of China (20171BBG70061, 20202BBG73020)

真菌普遍存在于人类赖以生存的环境中,常见机会致病真菌也定植于健康人群皮肤及黏膜处。严重烧伤后,患者皮肤、气道、胃肠道黏膜防御屏障被破坏,全身免疫功能低下,对真菌的易感性增加;患者长期接受广谱抗生素治疗,易致机体菌群失调;患者同时接受气管、胃管、尿管及中心静脉导管插入等侵入性操作,开放了真菌侵入途径;患者创面富含大量变性坏死组织和蛋白渗出液,利于真菌生长繁殖。因此,严重烧伤患者是发生侵袭性真菌感染 (IFI) 的高危人群。IFI 是指各种类型真菌在患者的创面、血液、内脏及其他组织中定植并生长,诱发局部或全身炎症反应,并造成机体细胞与组织实质性损害,其诊断依据包括宿主易感因素、临床表现、微生物培养结果、组织病理学检查结果、影像学及其他相关检查结果,其中微生物培养和组织病理学检查结果是临床上诊断 IFI 的金标准^[1]。IFI 的临床表现无明显特异性,临床上不易将其与细菌感染区分开,易出现误诊,从而延误诊治时机^[2]。近年来烧伤后 IFI 发病率增加,曲霉菌、毛霉菌等罕见菌在感染真菌中占比逐年升高,且致死率高,加上临床上抗真菌药物有限且真菌耐药性增强,导致因 IFI 而死亡的烧伤患者比例进一步增加^[1,3]。

如何预防和控制真菌感染,开发快速可靠的真菌检测方法从而更早开展相关治疗,研究新的 IFI 治疗方法从而提高救治成功率,进而降低严重烧伤患者病死率,是目前迫切需要解决的问题。本文对烧伤后 IFI 的研究进展进行综述,旨在为烧伤后 IFI 的预防和治疗提供参考。

1 烧伤后 IFI 的流行病学特点

1.1 真菌菌种构成比

引起烧伤后 IFI 的真菌包括念珠菌及曲霉菌、毛霉菌、马尔尼菲青霉菌等罕见菌属。既往从烧伤后 IFI 患者标本

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220523-00199

本文引用格式:蔡悦,程兴,詹剑华,等. 烧伤后侵袭性真菌感染的研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220523-00199.

Cai Y, Cheng X, Zhan JH, et al. Research advances on invasive fungal infections after burns[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220523-00199.



中检出的真菌大多数是白色念珠菌^[4],如在 2011—2014 年从摩洛哥一家烧伤中心和阿根廷一家烧伤中心收治烧伤后 IFI 患者中检出的主要真菌均是白色念珠菌,占比分别为 59.4%、53.8%,其中摩洛哥地区非白色念珠菌和曲霉菌占比分别为 31.8%、3.9%^[5-6]。但近几年的国内外烧伤中心研究表明,非白色念珠菌在烧伤后 IFI 患者检出真菌中占比明显升高,其中近平滑念珠菌占比较高。我国西南地区一家烧伤中心 2012—2017 年和 2011—2019 年收治烧伤后 IFI 患者检出真菌中近平滑念珠菌占比分别为 28.21%^[7]、21.82%^[8],该菌是该中心主要的非白色念珠菌感染病原体,这与伊朗^[9]、法国^[10]、秘鲁^[11]等国家相关医疗机构研究结果基本一致,而在越南一家烧伤医院收治烧伤后 IFI 患者检出真菌中占比较高的非白色念珠菌是热带念珠菌(45.56%)^[12]。以上菌种分布及构成比差异的情况,可能与不同地区的真菌检测手段不同相关。与此同时,曲霉菌、毛霉菌及马尔尼菲青霉菌等罕见真菌感染的烧伤患者比例也在上升。虽然烧伤后侵袭性毛霉菌感染发病率仅为 0.04%~0.6%,但其致死率高达 33%~100%,治疗难度大,在临床诊断和治疗中需引起重视^[13-16]。罕见真菌感染的增多,可能与广谱抗生素的广泛使用相关,也可能与真菌耐药性增加相关,亦有可能与全球气候变暖和日益严峻的空气污染相关。

1.2 发病率及病死率

烧伤患者 IFI 的发病率近年来呈上升趋势。2011—2014 年,西班牙一家烧伤中心收治患者 IFI 发病率为 3.93%、病死率为 38.8%^[6],同期摩洛哥一家烧伤中心收治患者 IFI 发病率为 10%、病死率为 21.1%^[5];2013—2015 年,葡萄牙波尔图烧伤 ICU 患者 IFI 发病率为 22.1%、病死率为 21.1%^[17],而 2017—2019 年伊朗一家烧伤中心收治患者 IFI 的发病率为 27%、病死率为 39%^[4]。前述不同国家不同时期烧伤患者 IFI 发病率差异较大的情况,可能与监测真菌的频率不同有关,也可能与检测真菌的方法不同有关;而病死率的差异则可能与采取的治疗方法不同相关。在同一国家不同地区,烧伤患者 IFI 发病率也不尽相同,比如我国北方的宁夏一家烧伤中心收治患者的 IFI 发病率为 2.52%^[18];而我国南方的台湾地区烧伤患者的 IFI 发病率为 12.6%^[19],西南地区一家烧伤中心患者的 IFI 的发病率为 9.51%^[7]。我国南方烧伤后 IFI 发病率明显高于北方,可能与南方湿度更大、气候更温润相关。基于此,国内部分大型烧伤中心已经开始逐步重视,通过控制烧伤病房的温度及湿度来减少 IFI 的发生。

1.3 真菌耐药性

一些菌属自身就对特定的药物具有耐药性,比如克柔念珠菌对氟康唑天然耐药;此外,长期使用抗真菌药物也会诱发菌属的耐药性。研究显示 2006—2014 年间,唑类抗真菌药物多被用于预防和治疗念珠菌感染,致念珠菌逐渐对唑类抗真菌药物出现耐药^[20],且与白色念珠菌相比,非白色念珠菌(如近平滑念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、柏林念珠菌)对唑类抗真菌药物具有更高的耐药性,且该耐药性在

近几年呈上升趋势。目前大部分临床医师已经察觉该现象,逐渐将棘白菌素类抗真菌药物用作治疗念珠菌的一线药物,但也有文献报道针对近平滑念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌及柏林念珠菌感染行棘白菌素类抗真菌药物短期治疗后,这些真菌产生了耐药性^[20-21]。念珠菌对两性霉素 B (AmB)几乎没有耐药性,但 AmB 的肾毒性限制了其使用,近期研发的新型 AmB 脂质体因无明显肾毒性而被应用于临床治疗念珠菌感染^[22-23]。隐球菌对棘白菌素类抗真菌药物天然耐药,对唑类抗真菌药物获得性耐药,对氟胞嘧啶易被诱导耐药,指南推荐联合使用 AmB 与氟胞嘧啶治疗隐球菌感染^[24]。针对曲霉菌感染,首选具有抗霉菌活性的二代唑类抗真菌药物(伏立康唑、泊沙康唑)治疗,但有学者分离出了对伏立康唑和泊沙康唑交叉耐药的曲霉菌株;对二代唑类抗真菌药物耐药者,可用棘白菌素类抗真菌药物和 AmB 脂质体补救治疗^[25]。毛霉菌对一代唑类抗真菌药物耐药,对伏立康唑和卡泊芬净完全耐药。目前欧洲医学真菌学联盟指南推荐,在对毛霉菌感染患者行手术干预时,使用一线治疗药物 AmB 及其脂质体制剂,或者使用二线治疗药物艾沙康唑、泊沙康唑^[26]。

2 烧伤后 IFI 的危险因素

2.1 与宿主有关的危险因素

严重烧伤患者由于皮肤防御屏障受损、全身免疫功能下降、广泛创面坏死组织存在以及外界或自身菌群侵袭,而对真菌易感性增加,通常在烧伤后的第 2 周易发生真菌感染^[17]。烧伤后 IFI 的危险因素包括患者年龄、烧伤总面积、烧伤深度、吸入性损伤、高血糖及肝肾功能不全等。研究显示,高龄、伤情严重及合并吸入性损伤的烧伤患者,机体的免疫力低下,发生 IFI 的风险较高^[4,7,17]。烧伤后部分患者易出现应激性高血糖,该类患者较没有高血糖的患者发生 IFI 的风险高 3.984 倍^[12],故需要积极采取措施使患者血糖正常化,以降低发生 IFI 的风险。针对以上烧伤 IFI 高危人群,应早期进行手术治疗及药物干预。

2.2 与治疗相关的危险因素

研究显示,使用广谱抗生素、ADM 及进行全肠外营养(TPN)、中心静脉置管、机械通气、免疫抑制治疗、晚期手术是烧伤患者发生 IFI 的重要相关危险因素^[7,27]。烧伤患者接受广谱抗生素治疗后,肠道菌群失调,其胃肠道真菌的定植量和从胃肠道传播真菌的风险增加^[4]。严重烧伤患者并发应激性或医源性胃溃疡会促使真菌进入血液;且严重烧伤患者往往需行 TPN,易致正常存在于肠道黏膜的真菌发生移位。TPN 可促使念珠菌产生生物膜,使其具有更强毒力和侵袭力;此外,营养丰富的脂质乳剂可为真菌的大量繁殖提供适宜的生长条件。行 TPN 时,应避免长时间使用高浓度的脂质乳剂,且需采取严格的无菌措施。在临床治疗中,应尽早实行肠内营养以降低 IFI 风险。需长期行机械通气、中心静脉置管的烧伤患者因频繁的侵入性操作易继发 IFI^[4]。糖皮质激素常被用于治疗合并 SIRS 的重症烧伤患

者,其长期使用可降低和损害吞噬细胞及淋巴细胞正常功能,抑制宿主免疫应答,导致机体防御力下降,最后可引发IFI^[7]。晚期手术致未及及时去除烧伤创面的坏死组织,以致大量毒素被吸收入血,往往更容易引发IFI^[6-8]。ADM是常被用于覆盖创面后创面的生物材料,而念珠菌可以定植及穿透ADM^[28],故探寻新型创面覆盖材料显得尤为重要。

2.3 与环境相关的危险因素

烧伤患者由于自身调节体温的能力大大减弱,往往需要依靠空调等设备频繁与外界交换气体以维持机体恒温,而真菌孢子等会通过空调过滤膜进行空气播种,定期清洁与更换过滤膜可降低烧伤患者IFI风险。用于治疗烧伤的湿润外敷料、外部的物理保暖设备及烧伤创面本身,整体创造了适合真菌定植和感染的条件。在潮湿湿润的环境中,真菌更易生长繁殖^[27],故定期进行微生物监测至关重要。不同地区可结合季节,联合感染控制人员、烧伤外科医师、微生物学家制订合适的温度及湿度控制方案,以最大限度降低烧伤患者因环境所致IFI风险。

3 烧伤后IFI的诊断方法

微生物培养法作为传统手段,有其特异性,但阳性率低、敏感度差,通常培养时间较长。烧伤后IFI发病率正在升高,且真菌广泛出现耐药,尤其具有血管侵袭性的曲霉菌和毛霉菌致死率高,故急需非培养诊断法,以更快准确地识别IFI,从而及时指导临床早期治疗。

3.1 血清学诊断方法

血清学诊断方法包括G试验、半乳甘露聚糖(GM)试验、侧流免疫法及酶联免疫斑点(ELISpot)试验。虽然血清学检测不能涵盖所有致病真菌,也无法确定感染真菌类型,且受其他因素干扰会出现假阳性结果,但该方法可被用于早期快速诊断IFI,是传统真菌学检查手段的有益补充。G试验是目前国内外指南推荐的真菌快速筛查技术,G试验阴性则可以排除IFI(隐球菌和毛霉菌感染除外)。G试验检测的是真菌细胞壁特异性成分1-3-β-D葡聚糖(BDG),当抗真菌治疗成功时,BDG含量会降低,定期监测其水平可评估真菌感染治疗效果。传统检测BDG含量的方法效能低,科德角协会研究出的更高效敏感的替代方法Fungitell STAT™目前处于多中心验证阶段,有望在临床推广应用^[29]。GM试验主要被用于早期诊断及连续性动态监测曲霉菌,检测的是曲霉菌的GM成分。但对患者行预防性抗真菌治疗后,GM试验的敏感度会显著降低而出现假阴性结果。侧流免疫法通过检测血清或脑脊液中隐球菌抗原以协助识别隐球菌感染,其具有出色的敏感度(>98%)和特异度(>98%)^[29]。ELISpot试验针对毛霉菌特异性T细胞进行识别鉴定,可及时识别毛霉菌感染,从而开展早期治疗以降低毛霉菌致死率,但此检测不适用于伴有严重免疫缺陷的烧伤患者^[30]。

3.2 分子技术诊断方法

3.2.1 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS) MALDI-TOF MS可在30 min左右对

真菌、细菌及罕见病原体进行物种鉴定,并可识别真菌耐药点以测试真菌对抗真菌药物的敏感性^[31],从而指导临床更精准、有效、安全地用药。MALDI-TOF MS由于具有检测快速、涵盖真菌种属多、特异度高及成本低等优势,目前已经在国内外大型医院得到了广泛使用。因国内外真菌流行病学特点不同,参考国外病原微生物数据库生产的质谱仪,在国内适用性不强,会出现一定的误诊率。未来开发出参考我国病原微生物数据库的质谱仪是钻研的重要方向之一。

3.2.2 PCR类核酸诊断 PCR类核酸诊断因敏感度高、特异度高及检测时间短而有很好应用前景。传统的PCR、恒温PCR及实时荧光定量RT-PCR在判断是否存在真菌感染方面很敏锐,尤其可快速诊断G试验和GM试验检测均为阴性的毛霉菌感染。临床样本DNA的浓度和质量是PCR检测的关键,但由于真菌细胞壁厚,难以用简单的物理或化学法提取真菌DNA,自动化、封闭式、快速的提取真菌DNA样本技术仍有待进一步开发^[29]。使用全血样本对5种常见的念珠菌属(白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌和克柔念珠菌)进行检测的T2Candida方法,以T2核磁共振技术和念珠菌PCR扩增引物为基础,是已获美国食品药品监督管理局批准的诊断念珠菌血症的自动化非培养诊断新技术,可为指导抗真菌药物降级治疗和确定治疗持续时间提供依据,也可辅助判断IFI预后^[32]。因此有学者建议,将T2Candida结合真菌培养法纳入诊断侵袭性念珠菌感染的临床指南中^[32]。现阶段我国鲜少开展此项技术,若未来T2Candida完善了对罕见真菌的检测能力,届时再引进T2Candida,凭借其快速灵敏的优点,可明显提高临床诊断IFI效能。低真菌量的标本限制了定量PCR的精准性,而改良的微滴式数字PCR,对检测呼吸道感染烟曲霉菌和土曲霉菌有更高的敏感度,也可能对检测血液来源样本特别敏感^[29]。

3.2.3 二代基因测序(NGS) NGS具有高通量、高精度、广覆盖、快速等优点,可检出体内多种相关病原体,确定相关病原体的耐药性和毒力。由于微生物与宿主共生的相互作用,不同人群发生IFI的风险不同,因此可使用NGS识别易患特定真菌疾病的突变基因,预先筛查出易感患者,从而尽早对此类患者采取预防措施,以降低IFI风险^[29]。NGS检测病原体敏感度高,可为诊断IFI提供参考。但需注意的是,操作时若空气出现漂浮细菌污染,易造成假阳性结果,需结合微生物培养及相关临床表现,进一步判断后再决定抗真菌治疗方案。目前NGS检测成本很高,在临床中开展常规测序难度很大。

4 烧伤后IFI治疗进展

4.1 真菌疫苗

近年来开发的真菌疫苗取得了显著进展,其中针对念珠菌的NDV-3A疫苗(一种rAls3p疫苗)、Pev7疫苗(一种rSap2p疫苗),针对曲霉菌由T细胞介导的免疫疫苗及针对隐球菌的DNA疫苗,已经处于临床试验阶段^[33]。如果未来

真菌疫苗获得临床应用批准,将为 IFI 高风险患者带来很大的益处。

4.2 抗真菌药物

临床上广泛应用的抗真菌药物分为 4 类,包括靶向细胞膜麦角甾醇的唑类抗真菌药物(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑)和多烯类抗真菌药物(AmB),靶向 DNA 合成的嘧啶类似物抗真菌药物(氟胞嘧啶),以及靶向真菌细胞壁 β -葡聚糖的棘白菌素类抗真菌药物(卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净)^[23]。艾沙康唑是具有抗霉菌活性的二代唑类药物,且对曲霉菌、毛霉菌、马尔尼菲青霉菌均有较强的抑制作用,但艾沙康唑在我国上市不久,临床应用经验尚不成熟^[34]。opelconazole 是一种吸入性的新型三唑类药物,可用于局部治疗原发气道侵袭性曲霉菌感染,可将其作为新型冠状病毒感染患者继发侵袭性肺曲霉菌感染时的首选治疗药物,应用后不仅局部药物浓度高,而且不存在全身毒性^[35]。雷扎芬净是每周只需给药 1 次的棘白菌素类抗真菌药物,其肝毒性低,且较卡泊芬净有更优的药效学作用,因此有望成为临床常用抗真菌药物^[36]。耐药真菌出现后,传统抗真菌药物难以与之抗衡,成了 IFI 治疗中的难点,而以下几种新型作用机制抗真菌药物的出现有望解决此困境。fosmanogepix (APX001)是首个抑制真菌糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白的抗真菌药物,对耐唑类药物的曲霉菌、镰刀菌、毛霉菌具有良好的抗菌活性,除引发短暂性头痛外,没有其他明显的不良反应^[37]。艾瑞芬净是新一代三萜类抗真菌药物,对耐棘白菌素类抗真菌药物的念珠菌(包括耳念珠菌)具有很好的抗菌活性,尤其是在治疗耐三唑类抗真菌药物的曲霉菌所致侵袭性肺感染时,疗效突出^[35,38]。奥洛罗芬是一种新型二氢乳酸脱氢酶抑制剂,可用于治疗曲霉菌(包括耐药及罕见曲霉菌)、泛耐药的尖端赛多孢子菌、马尔尼菲青霉菌感染^[39]。目前这几类新型抗真菌药物处于后期临床验证阶段,未来有望成功治疗突破性、难治性 IFI。

4.3 抗菌光动力学疗法(APDT)

APDT 包括紫外光、蓝光照射。研究表明,即使是 220 nm 波长的紫外光对小鼠进行长期照射,也不会导致小鼠 DNA 损伤和表皮病变,且抗真菌效果明显^[40]。此外,有研究者用蓝光治疗真菌感染的烧伤小鼠,证实蓝光能有效治疗白色念珠菌感染^[41]。APDT 对烧伤患者感染的多重耐药铜绿假单胞菌表现出良好的杀伤作用^[42],但目前有关 APDT 对烧伤患者多重耐药真菌感染疗效的研究较少,有待进一步研究。APDT 可增强抗真菌药物的活性^[41],因此将 APDT 与抗真菌药物联用是治疗耐药真菌的新思路。

4.4 用于烧伤后 IFI 创面的新型材料

有多种新型材料可用于修复烧伤后 IFI 创面,包括载抗菌剂热敏性水凝胶、载银纳米纤维敷料、含磺胺嘧啶银的天然橡胶敷料^[43]。通过三维打印技术进行复杂建模后的载抗菌剂热敏性水凝胶有良好的修复生物组织能力,且无细胞毒性,同时对白色念珠菌具有抗菌活性,是一类有应用前景的创面敷料^[44]。含磺胺嘧啶银的天然橡胶敷料可有效治

疗白色念珠菌感染烧伤创面,且具有促进组织再生的能力,是修复烧伤后 IFI 创面的良好材料^[43-44]。

4.5 手术

在预防性应用抗真菌药物和广泛手术清创的情况下,烧伤患者 IFI 的发病率和致死率更低,因此应尽可能在适宜的情况下及时对烧伤创面行清创手术,用皮肤移植物早期封闭创面。一些具有侵袭血管和水解蛋白作用的真菌,比如曲霉菌和毛霉菌等导致的 IFI,通常有较高致死率,尽管引入了新型抗真菌药物,但仍需行根治性手术以限制感染部位的扩大^[3,45]。

5 小结与展望

严重烧伤患者治疗难度大,治疗过程中易出现多种并发症,且随着广谱抗生素的应用,易发生 IFI,使病情更为复杂。随着临床上耐药真菌的增多,罕见真菌检出率不断增加,导致难治性、突破性 IFI 的发生。现有抗真菌药物存在一定的局限性,因此对烧伤后 IFI 进行早期预防、早期诊断尤为重要。目前 IFI 的血清学及分子学层面的诊断手段日渐成熟,而鲜有针对各项诊断手段在烧伤后 IFI 诊断中应用的适用原则及效能的规范化分析,如能进一步规范非培养检测法的应用,对协助临床诊断烧伤后 IFI 意义重大。目前我国烧伤后 IFI 的流行病学数据仍极为有限,多集中在 2012—2017 年,近几年来相关数据仍需调查研究,以总结出菌属变化特点,为后续治疗提供依据。同时,还需寻找更多降低烧伤患者 IFI 发病率及致死率的治疗方法,为严重烧伤患者 IFI 的救治提供更多方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《中华烧伤杂志》编辑委员会. 烧伤侵袭性真菌感染诊断与防治指南(2012 版)[J]. 中华烧伤杂志, 2012, 28(2): 81-86. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2012.02.001.
- [2] Luo G, Tan J, Peng Y, et al. Guideline for diagnosis, prophylaxis and treatment of invasive fungal infection post burn injury in China 2013[J/OL]. Burns Trauma, 2014, 2(2): 45-52[2022-05-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27602362/>. DOI:10.4103/2321-3868.130182.
- [3] Palackic A, Popp D, Tapking C, et al. Fungal infections in burn patients[J]. Surg Infect (Larchmt), 2021, 22(1): 83-87. DOI: 10.1089/sur.2020.299.
- [4] Sobouti B, Dahmardehei M, Fallah S, et al. Candidemia in pediatric burn patients: risk factors and outcomes in a retrospective cohort study[J]. Curr Med Mycol, 2020, 6(3): 33-41. DOI:10.18502/cmm.6.3.4663.
- [5] Rafik A, Diouri M, Bahechar N, et al. Epidemiology of nosocomial fungal infections in the National Center for Burns in Casablanca, Morocco[J]. Ann Burns Fire Disasters, 2016, 29(2): 90-93.
- [6] Badino Varela MG, Snitman GV, Landaburu MF, et al. Fungal identification in burn patients. A retrospective study and risk factors[J]. Medicina (B Aires), 2021, 81(5): 780-785.
- [7] Zhou J, Tan J, Gong Y, et al. Candidemia in major burn patients and its possible risk factors: a 6-year period

- retrospective study at a burn ICU[J]. *Burns*, 2019, 45(5): 1164-1171. DOI:10.1016/j.burns.2019.01.005.
- [8] 张成, 龚雅利, 罗小强, 等. 重度烧伤患者真菌血流感染的病原学特征分析[J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(1): 37-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.01.007.
- [9] Vaezi A, Fakhim H, Khodavaisy S, et al. Epidemiological and mycological characteristics of candidemia in Iran: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Mycol Med*, 2017, 27(2): 146-152. DOI:10.1016/j.mycmed.2017.02.007.
- [10] Tadeo L, Talarmin JP, Gastinne T, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of candidemia at a single French hospital: a 7-year study[J]. *Mycoses*, 2016, 59(5): 296-303. DOI:10.1111/myc.12470.
- [11] Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, et al. A multi-centric study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175172. DOI: 10.1371/journal.pone.0175172.
- [12] Van Bang BN, Thanh Xuan N, Xuan Quang D, et al. Prevalence, species distribution, and risk factors of fungal colonization and infection in patients at a burn intensive care unit in Vietnam[J]. *Curr Med Mycol*, 2020, 6(3): 42-49. DOI: 10.18502/cmm.6.3.4664.
- [13] Devauchelle P, Jeanne M, Fréalle E. Mucormycosis in burn patients[J]. *J Fungi (Basel)*, 2019, 5(1): 25. DOI: 10.3390/jof5010025.
- [14] Montazeri A, Zandi H, Teymouri F, et al. Microbiological analysis of bacterial and fungal bioaerosols from burn hospital of Yazd (Iran) in 2019[J]. *J Environ Health Sci Eng*, 2020, 18(2): 1121-1130. DOI: 10.1007/s40201-020-00531-7.
- [15] Maurel V, Denis B, Camby M, et al. Outcome and characteristics of invasive fungal infections in critically ill burn patients: a multicenter retrospective study[J]. *Mycoses*, 2020, 63(6): 535-542. DOI:10.1111/myc.13068.
- [16] Mitchell TA, Hardin MO, Murray CK, et al. Mucormycosis attributed mortality: a seven-year review of surgical and medical management[J]. *Burns*, 2014, 40(8): 1689-1695. DOI: 10.1016/j.burns.2014.03.013.
- [17] Horta R, Tomaz D, Egipto P, et al. The outcome of fungal infections in a burn intensive care unit: a study of 172 patients[J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2020, 33(2): 101-106.
- [18] 金少华, 李传吉, 张龙, 等. 成批烧伤患者感染病原菌情况及耐药性分析[J]. *中华烧伤杂志*, 2015, 31(4): 300-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.04.018.
- [19] Lin YL, Chen IC, Yen JH, et al. Invasive candidiasis in hospitalized patients with major burns[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(1): 47. DOI:10.3390/jpm12010047.
- [20] Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, et al. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* species[J]. *Front Microbiol*, 2017, 7: 2173. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02173.
- [21] M El-Ganiny A, E Yossef N, A Kamel H. Prevalence and antifungal drug resistance of nosocomial *Candida* species isolated from two university hospitals in Egypt[J]. *Curr Med Mycol*, 2021, 7(1): 31-37. DOI:10.18502/cmm.7.1.6181.
- [22] Tortorano AM, Prigitano A, Morroni G, et al. Candidemia: evolution of drug resistance and novel therapeutic approaches[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 5543-5553. DOI: 10.2147/IDR.S274872.
- [23] Khairat SM, Sayed AM, Nabih M, et al. Prevalence of *Candida* blood stream infections among children in tertiary care hospital: detection of species and antifungal susceptibility[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 2409-2416. DOI: 10.2147/IDR.S196972.
- [24] 刘正印, 王贵强, 朱利平等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(5): 317-323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.05.003.
- [25] McCarty TP, Luethy PM, Baddley JW, et al. Clinical utility of antifungal susceptibility testing[J]. *JAC Antimicrob Resist*, 2022, 4(3): dlac067. DOI:10.1093/jacamr/dlac067.
- [26] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
- [27] Struck MF, Gille J. Fungal infections in burns: a comprehensive review[J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2013, 26(3): 147-153.
- [28] Okuno E, Jarros IC, Bonfim-Mendonça PS, et al. *Candida parapsilosis* isolates from burn wounds can penetrate an acellular dermal matrix[J]. *Microb Pathog*, 2018, 118: 330-335. DOI:10.1016/j.micpath.2018.03.058.
- [29] White LP, Price JS. Recent advances and novel approaches in laboratory-based diagnostic mycology[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(1): 41. DOI:10.3390/jof7010041.
- [30] Freeman Weiss Z, Leon A, Koo S. The evolving landscape of fungal diagnostics, current and emerging microbiological approaches[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(2): 127. DOI:10.3390/jof7020127.
- [31] Vatanshenassan M, Boekhout T, Lass-Flörl C, et al. Proof of concept for MBT ASTRA, a rapid matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) -based method to detect caspofungin resistance in *Candida albicans* and *Candida glabrata*[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(9): e00420-18. DOI: 10.1128/JCM.00420-18.
- [32] Monday LM, Parraga Acosta T, Alangaden G. T2Candida for the diagnosis and management of invasive *Candida* infections[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(3): 178. DOI: 10.3390/jof7030178.
- [33] Oliveira LVN, Wang R, Specht CA, et al. Vaccines for human fungal diseases: close but still a long way to go[J]. *NPJ Vaccines*, 2021, 6(1): 33. DOI:10.1038/s41541-021-00294-8.
- [34] 张婷婷, 孙玲洁, 冯四洲. 艾沙康唑治疗侵袭性真菌病的临床研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(3): 360-365. DOI:10.16718/j.1009-7708.2022.03.023.
- [35] Hoenigl M, Sprute R, Egger M, et al. The antifungal pipeline: fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, and rezafungin[J]. *Drugs*, 2021, 81(15): 1703-1729. DOI:10.1007/s40265-021-01611-0.
- [36] Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A, et al. Rezafungin versus caspofungin in a phase 2, randomized, double-blind study for the treatment of candidemia and invasive candidiasis: the STRIVE trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11): e3647-e3655. DOI:10.1093/cid/ciaa1380.
- [37] Shaw KJ, Ibrahim AS. Fosmanogepix: a review of the first-in-class broad spectrum agent for the treatment of invasive fungal infections[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(4): 239.

DOI:10.3390/jof6040239.

[38] Ghannoum M, Long L, Larkin EL, et al. Evaluation of the antifungal activity of the novel oral glucan synthase inhibitor SCY-078, singly and in combination, for the treatment of invasive aspergillosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(6):e00244-18. DOI:10.1128/AAC.00244-18.

[39] Zhang J, Liu H, Xi L, et al. Antifungal susceptibility profiles of olorofim (formerly F901318) and currently available systemic antifungals against mold and yeast phases of *Talaromyces marneffei*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(6):e00256-21. DOI:10.1128/AAC.00256-21.

[40] Narita K, Asano K, Naito K, et al. 222-nm UVC inactivates a wide spectrum of microbial pathogens[J]. *J Hosp Infect*, 2020, 105(3):459-467. DOI:10.1016/j.jhin.2020.03.030.

[41] Zhang Y, Zhu Y, Chen J, et al. Antimicrobial blue light inactivation of *Candida albicans*: in vitro and in vivo studies [J]. *Virulence*, 2016, 7(5):536-545. DOI:10.1080/21505594.2016.1155015.

[42] 庞家胤, 和亚雄, 郑梦雪, 等. 光动力抗菌疗法对多重耐药铜绿假单胞菌体外杀伤作用的研究[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(7):599-605. DOI:10.16016/j.1000-5404.202012135.

[43] Tanaka JL, Costa-Orlandi CB, Burd BS, et al. Natural rubber dressing loaded with silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds infected with *Candida spp*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 189: 597-606. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.102.

[44] Nizioł M, Paleczny J, Junka A, et al. 3D printing of thermoresponsive hydrogel laden with an antimicrobial agent towards wound healing applications[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2021, 8(6): 79. DOI: 10.3390/bioengineering8060079.

[45] Katz T, Wasiak J, Cleland H, et al. Incidence of non-candidal fungal infections in severe burn injury: an Australian perspective[J]. *Burns*, 2014, 40(5): 881-886. DOI: 10.1016/j.burns.2013.11.025.

(收稿日期:2022-05-23)

· 科技快讯 ·

吻合血管蒂的预制岛状皮瓣经二次扩张后再造 1 例烧伤患者耳郭

引用格式: Chen Y, Zhang W, Han F, et al. Creating a re-expanded prefabricated island flap constructed with an anastomosed vascular pedicle for burned ear reconstruction: a case report[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(22): 1253. DOI: 10.21037/atm-22-1427.

严重烧伤后耳周皮肤缺乏使得耳郭缺损后重建复杂化,多种皮瓣技术的联合应用已经显著改善了耳郭缺损后的重建质量。然而,当无法找到理想的皮肤来覆盖耳郭,同时滋养移植皮瓣的耳周血管也被严重毁损时,耳郭缺损仍然没有较好的治疗方法。该个案报道了 1 例 19 岁男性高压电烧伤患者,右耳郭缺损畸形,耳周区、颈部、前臂和锁骨上区有大量瘢痕,通过 3 期手术重建其耳郭。在 I 期手术中,利用显微镜下吻合串联动脉残端与游离的旋股外侧动脉降支血管蒂,将吻合血管游离端预先埋置于前胸部预构扩张皮瓣;在 II 期手术中,将达到预期覆盖面积的扩张皮瓣转移至残耳下方,随后同期进行皮瓣的二次扩张;在 III 期手术中,取出扩张器,植入自体肋软骨行耳再造。最终所有移植皮瓣存活良好,未出现并发症。随访期内,重建后的右耳外形自然、结构清晰,色泽与耳周皮肤相近,无明显移位或变形,左右耳轮廓及体表空间对称。术后患者颈部活动度较术前明显改善,对修复结果表示满意。该案例为缺少高质量供皮区和受区吻合血管的复杂耳畸形患者的治疗提供了参考,尤其是为电烧伤等特殊原因造成的耳郭缺损修复重建提供了借鉴。

陈阳, 编译自《Ann Transl Med》, 2022, 10(22):1253; 胡大海, 审校

广告目次

南海朗肽制药有限公司	对中文目次 1
江西省科星生物工程有限公司	对中文目次 2
保赫曼(上海)贸易有限公司	对英文目次 2
浙江医学科技开发有限公司	插页 1
苏州汇涵医用科技发展有限公司	插页 2
珠海亿胜生物制药有限公司	封三
武汉维第斯第医用科技股份有限公司	封底