

• 论 著 •

深部真菌感染患儿血清 PCT、HBP、SAA 变化与预后的关系*

李 倩,丁翔宇[△],张古英

河北省儿童医院药学部,河北石家庄 050031

摘 要:目的 探讨深部真菌感染患儿血清降钙素原(PCT)、肝素结合蛋白(HBP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)变化与预后的关系。方法 选择 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在该院儿科住院并诊断为深部真菌感染的患儿 116 例作为真菌组,另选细菌性肺炎患儿 102 例、体检健康儿童 105 例分别作为细菌组和对照组。检测所有研究对象的血清 PCT、HBP、SAA 水平,收集一般临床资料,按照预后不同将真菌感染患儿分为生存组和死亡组,采用 Logistic 回归分析深部真菌感染患儿死亡的危险因素,建立 ROC 曲线分析血清 PCT、HBP、SAA 水平对深部真菌感染患儿死亡的预测价值。结果 真菌组、细菌组患儿血清 PCT、HBP、SAA 水平均高于对照组,真菌组患儿血清 PCT、HBP、SAA 水平低于细菌组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。真菌感染患儿中生存组 85 例,死亡组 31 例。死亡组患儿血清 PCT、HBP、SAA 水平高于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,高 PCT、高 HBP、高 SAA 水平,以及肠外静脉营养、使用免疫抑制剂、小儿危重症评分(PCIS)低是深部真菌感染患儿死亡的独立危险因素($P<0.05$);建立血清 PCT、HBP、SAA 水平预测深部真菌感染患儿死亡的 ROC 曲线,其 AUC 分别为 0.810、0.765、0.786,PCT、HBP、SAA 3 项联合检测的 AUC 为 0.908,高于单一检测($P<0.05$)。结论 深部真菌感染患儿血清 PCT、HBP、SAA 水平偏高,且对患儿预后具有一定的预测价值。

关键词:深部真菌感染; 降钙素原; 肝素结合蛋白; 血清淀粉样蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.007 中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2021)21-2588-05 文献标志码:A

Relationship between changes of serum PCT, HBP and SAA with prognosis
in children patients with deep fungal infection*

LI Qian, DING Xiangyu[△], ZHANG Guying

Department of Pharmacy, Hebei Provincial Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050031, China

Abstract:Objective To explore the relationship between the changes of serum procalcitonin (PCT), heparin-binding protein (HBP) and serum amyloid A (SAA) with the prognosis in children patients with deep fungal infection. **Methods** One hundred and sixteen children patients with diagnosed deep fungal infection and hospitalized in the pediatric inpatients department of this hospital from January 2018 to June 2020 were selected as the fungal group, 102 children patients with bacterial pneumonia and 105 children undergoing physical examination were selected as the bacterial group and the control group. Serum PCT, HBP and SAA levels of all included subjects were tested, and the general clinical data were collected. According to the prognosis, the children patients with fungal infection were divided into the survival group and death group. The Logistic regression was used to analyze the risk factors for the death of children patients, the receiver operating characteristic(ROC) curve was established to analyze the predictive value of serum PCT, HBP, and SAA levels on the death of children. **Results** The levels of serum PCT, HBP, and SAA in the fungal group and the bacterial group were higher than those in the control group, and the levels of serum PCT, HBP, SAA in the fungal group were lower than those in the bacterial group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The children patients with fungal infection were divided into the survival group ($n=85$) and death group ($n=31$). The serum PCT, HBP, and SAA levels in the death group were higher than those in the survival group with statistical difference ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20190810)。

作者简介:李倩,女,主管药师,主要从事药学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:dingxiangyu520@163.com。

本文引用格式:李倩,丁翔宇,张古英. 深部真菌感染患儿血清 PCT、HBP、SAA 变化与预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21):

high PCT, high HBP, high SAA levels, parenteral intravenous nutrition, use of immunosuppressants, and low pediatric critical illness score (PCIS) were the independent risk factors for the death of children patients with deep fungal infection ($P<0.05$). The ROC curve for serum PCT, HBP and SAA in predicting the death of children patients was established, their AUC were 0.810, 0.765, and 0.786, respectively, and AUC of 3-item combined detection of PCT, HBP and SAA was 0.908, which was higher than that of the single detection ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum PCT, HBP and SAA in children patients with deep fungal infection are relatively high, moreover which have a certain clinical predictive value for the prognosis of the patients.

Key words: deep fungal infection; procalcitonin; heparin-binding protein; serum amyloid

随着临床抗菌药物、侵袭性操作在儿科住院患儿中的广泛使用,儿童深部真菌感染发生率逐年升高^[1]。深部真菌感染因早期临床症状、体征缺乏典型性,也无特异的有效诊断指标,容易发生漏诊^[2]。而在未获得真菌感染的确凿证据之前,儿科临床上较少预防性地使用抗真菌药物,造成此类患儿延误早期治疗时机甚至出现不可逆严重后果。诊断深部真菌感染的金标准是真菌培养结果,但真菌培养操作烦琐且耗费时间较长,不利于疾病的快速诊断。有学者研究认为,真菌感染患者外周血中存在多种炎性相关指标水平升高,且其水平与疾病预后密切相关^[3]。目前已经发现血清淀粉样蛋白 A(SAA)、降钙素原(PCT)、肝素结合蛋白(HBP)水平均在感染性疾病中升高^[4],但相关研究较少涉及儿童深部真菌感染。本研究以本院收治的 116 例深部真菌感染患儿为研究对象,探讨血清 PCT、HBP、SAA 水平在此类患儿中的变化及与预后的关系,以期为临床深部真菌感染的诊疗提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在本院儿科住院并诊断为深部真菌感染的患儿 116 例作为真菌组。真菌组纳入标准:(1)患儿确诊为深部真菌感染,参考《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版)》^[5],患儿存在至少 1 项感染危险因素,出现 1 种主要或 2 种次要临床特征,并连续 2 次病原体阳性或 β -1,3-D-葡聚糖试验阳性;(2)年龄 <14 岁。真菌组排除标准:(1)存在除真菌以外的其他病原菌严重感染;(2)中途转院、放弃治疗或临床资料不全者。另选细菌性肺炎患儿 102 例和体检健康儿童 105 例分别作为细菌组和对照组,细菌性肺炎的诊断参考《肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2017 版)》^[6]。真菌组中男 68 例、女 48 例,年龄 1~12 岁、平均(3.78 $\pm$ 1.25)岁;细菌组中男 65 例、女 37 例,年龄 1~14 岁、平均(3.69 $\pm$ 1.22)岁;对照组中男 60 例、女 45 例,年龄 1~13 岁、平均(3.74 $\pm$ 1.24)岁。各组研究对象性别、年龄资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核通过,患儿家长知情并签署同意书。

1.2 方法 采集所有研究对象静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后采集上层液体,采用酶联

免疫吸附试验检测 HBP 水平(试剂盒来自于上海赛博生物科技有限公司),采用化学发光法检测 PCT 水平[试剂盒来自于星童医疗技术(苏州)有限公司],采用免疫比浊法检测 SAA 水平(试剂盒来自于深圳市国赛生物技术有限公司),采用免疫比浊法检测清蛋白水平(试剂盒来自于德国罗氏诊断有限公司)。小儿危重症(PCIS)评分^[7]:包括心率、血压、电解质等多项指标,总分为 100 分,分数越低病情越严重;极危重, ≤ 70 分;危重, $>70\sim 80$ 分;非危重, >80 分。本次研究起点为患儿入院,终点为死亡或出院,按照预后不同将深部真菌感染患儿分为生存组和死亡组,收集两组患儿性别、年龄、PCIS 评分,原发疾病、并发症、侵袭性操作、药物使用情况,以及血清清蛋白、PCT、HBP、SAA 水平等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析深部真菌感染患儿预后不良的独立危险因素;建立 ROC 曲线分析血清 PCT、HBP、SAA 水平对深部真菌感染患儿死亡的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 PCT、HBP、SAA 水平比较 真菌组、细菌组血清 PCT、HBP、SAA 水平高于对照组,且真菌组低于细菌组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组血清 PCT、HBP、SAA 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	HBP(ng/mL)	SAA(mg/mL)
真菌组	116	0.83 $\pm$ 0.16 ^{*#}	35.04 $\pm$ 7.23 ^{*#}	12.84 $\pm$ 3.67 ^{*#}
细菌组	102	1.42 $\pm$ 0.37 [*]	47.72 $\pm$ 15.25 [*]	91.65 $\pm$ 29.64 [*]
对照组	105	0.04 $\pm$ 0.01	6.82 $\pm$ 2.15	3.28 $\pm$ 0.54
<i>F</i>		948.020	487.711	867.940
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与细菌组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 不同预后深部真菌感染患儿血清 PCT、HBP、SAA 水平比较 生存组 85 例,死亡组 31 例。死亡组患儿血清 PCT、HBP、SAA 水平高于生存组,差异均

有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同预后深部真菌感染患儿血清 PCT、HBP、SAA 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	HBP(ng/mL)	SAA(mg/mL)
死亡组	31	1.24±0.23	39.04±8.17	14.76±3.25
生存组	85	0.71±0.12	33.58±7.24	12.14±2.83
<i>t</i>		16.128	3.472	4.238
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 深部真菌感染患儿预后的危险因素分析 单因素分析显示,血清清蛋白水平,合并呼吸衰竭、脓毒症,以及肠外静脉营养、使用免疫抑制剂治疗、PCIS 评分均与深部真菌感染患儿死亡有关($P<0.05$),见表 3。将表 2 及表 3 中差异具有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,采用逐步向前法,在剔除各因素之间相互混杂因素后,发现高 PCT、高 HBP、高 SAA 水平,以及肠外静脉营养、使用免疫抑制剂、低 PCIS 评分均是深部真菌感染患儿死亡的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 深部真菌感染患儿预后单因素分析 [<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]				
因素	死亡组 (<i>n</i> =31)	生存组 (<i>n</i> =85)	χ^2 或 <i>t</i>	<i>P</i>
性别(男)	17(54.84)	51(60.00)	0.250	0.618
年龄(岁)			1.428	0.490
≤1	7(22.58)	17(20.00)		
>1~3	8(25.81)	20(23.53)		
>3	16(51.61)	48(56.47)		
PCIS 评分(分)	77.82±10.73	86.15±7.82	4.573	<0.001
清蛋白(g/L)	26.97±7.28	30.85±8.16	2.330	0.022
原发疾病				
结缔组织疾病	5(16.13)	8(9.41)	3.028	0.082
血液系统疾病	9(29.03)	12(14.12)	3.408	0.065
并发症				
呼吸衰竭	21(67.74)	40(47.06)	3.897	0.048
心功能不全	15(48.39)	25(29.41)	3.620	0.057
肾损伤	7(22.58)	11(12.94)	1.610	0.205
脓毒症	18(58.06)	31(36.47)	4.341	0.037
侵袭性操作				
肠外静脉营养	21(67.74)	15(17.65)	26.634	<0.001
机械通气	18(58.06)	33(38.82)	3.414	0.065
中心静脉置管	4(12.90)	9(10.59)	0.122	0.727
碳青霉烯类药物疗程(d)			2.558	0.278
0	12(38.71)	43(50.59)		
1~3	6(19.35)	8(9.41)		
>3	13(41.94)	34(40.00)		

续表 3 深部真菌感染患儿预后单因素分析 [<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]				
因素	死亡组 (<i>n</i> =31)	生存组 (<i>n</i> =85)	χ^2 或 <i>t</i>	<i>P</i>
万古霉素疗程(d)			5.187	0.075
0	14(45.16)	49(57.65)		
1~3	8(25.81)	8(9.41)		
>3	9(29.03)	28(32.94)		
使用免疫抑制剂治疗	10(32.26)	2(2.35)	21.904	<0.001
使用激素治疗	17(54.84)	38(44.71)	0.935	0.334

表 4 深部真菌感染患儿死亡的多因素 Logistic 回归分析						
因素	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
PCIS 评分	1.074	0.460	5.457	0.019	2.928	1.382~8.384
PCT	0.962	0.424	5.138	0.023	2.617	1.336~7.053
HBP	0.868	0.364	5.681	0.017	2.381	1.267~5.277
SAA	0.748	0.304	6.039	0.014	2.113	1.194~3.938
肠外静脉营养	0.687	0.246	7.818	0.005	1.987	1.059~2.773
使用免疫抑制剂治疗	0.720	0.295	5.971	0.014	2.054	1.208~3.833

2.4 血清 PCT、HBP、SAA 水平对深部真菌感染患儿死亡的预测价值 建立血清 PCT、HBP、SAA 水平预测深部真菌感染患儿死亡的 ROC 曲线,其 AUC 分别为 0.810、0.765、0.786,3 项联合检测的 AUC 为 0.908,高于单一检测($P<0.05$),见表 5、图 1。

表 5 血清 PCT、HBP、SAA 水平对深部真菌感染 患儿死亡的预测价值						
指标	最佳临界值	AUC	<i>P</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)
PCT	0.93 ng/mL	0.810	<0.001	83.9	85.9	80.1
HBP	38.04 ng/mL	0.765	<0.001	64.5	78.8	71.7
SAA	14.14 mg/mL	0.786	<0.001	58.1	88.8	73.5
3 项联合检测		0.908	<0.001	67.7	96.5	84.9

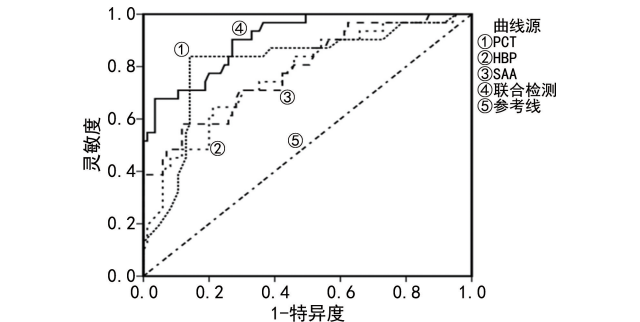


图 1 血清 PCT、HBP、SAA 水平预测深部真菌感染患儿死亡的 ROC 曲线分析

3 讨 论

近年来,深部真菌感染患儿数量有逐渐增多趋势,尤其是在新生儿及患有原发性或继发性免疫缺陷

的儿童中有更高危险性,具有较高的病死率^[8]。早诊断和早治疗对改善深部真菌感染患儿预后具有重要意义。目前临床上大多数采用真菌培养作为诊断金标准,但由于真菌培养周期较长,无法满足快速诊断的要求。相关研究认为,血常规和部分炎症相关的血清指标对诊断深部真菌感染具有较好的临床应用价值,能为临床诊疗提供帮助^[9-11]。

PCT 是甲状腺 C 细胞产生的降钙素前体蛋白,半衰期 20~24 h,在外周血中含量较稳定^[12]。健康人体血液中 PCT 水平较低,而在发生某些感染性疾病时其水平快速升高,最早作为脓毒症、血流感染等疾病的诊断指标。相关研究认为,高水平的 PCT 是免疫系统严重反应的重要参考指标,能有效评价感染严重程度^[13]。但还有学者认为,PCT 水平虽然不受激素、免疫抑制剂影响,稳定性好,但在一些非感染状态下也能引发 PCT 水平升高,因而常需结合其他指标进行综合判断^[14]。SAA 是组织淀粉样蛋白 A 的前体蛋白,在机体发生急慢性炎症反应时均可迅速升高。相关研究显示,血清 SAA 水平在感染发生 4~6 h 时开始升高,在 8~12 h 达到峰值,但 SAA 半衰期较短,在疾病恢复期其水平迅速下降^[15]。HBP 是激活的中性粒细胞分泌的一种多功能蛋白,在健康人血液中含量偏低($<10\text{ ng/mL}$)^[16]。而在中性粒细胞被炎症因子激活后 HBP 分泌进一步增加,通过增大血管通透性从而趋化单核细胞、巨噬细胞,引发免疫细胞聚集产生级联放大效应,形成“炎症风暴”^[17-18]。本研究结果显示,真菌组、细菌组血清 PCT、HBP、SAA 水平高于对照组($P<0.05$),且真菌组低于细菌组($P<0.05$),提示深部真菌感染患儿的血清 PCT、HBP、SAA 水平偏高,且与细菌性肺炎患儿存在差异,因此可以作为鉴别诊断深部真菌感染的参考指标之一。按照深部真菌感染患儿预后不同进行分组,发现死亡组患儿血清 PCT、HBP、SAA 水平高于生存组($P<0.05$),提示其表达水平与患儿预后有关。多因素 Logistic 回归分析显示,高 PCT、高 HBP、高 SAA 水平,以及肠外静脉营养、使用免疫抑制剂、PCIS 评分低均是深部真菌感染患儿死亡的独立危险因素($P<0.05$),提示血清 PCT、HBP、SAA 水平升高均可增加患儿死亡风险。建立血清 PCT、HBP、SAA 预测患儿死亡的 ROC 曲线,其 AUC 分别为 0.810、0.765、0.786,提示 PCT 在三者中的预测效能最高。作为近年来在感染性疾病中报道较多的参考指标,PCT 对深部真菌感染患儿死亡预测的灵敏度和特异度均较好,这与以往研究结果并不完全相同^[19-20],推测原因可能是本次纳入的均为真菌感染患儿,因而能有效评价感染严重程度。本次研究证实 PCT 在预测深部真菌感染患儿死亡具有较好的临床应用价值。

HBP 也是一种敏感的急性反应蛋白,在诊断效能方面仅次于 PCT,而 HBP 与 SAA 同时存在灵敏度欠佳但特异度高的特点,检测结果稳定性尚可。而三者联合预测患儿死亡的 AUC 为 0.908,高于单一检测,提示血清 PCT、HBP、SAA 联合检测对深部真菌感染患儿预后具有较好的预测价值。

综上所述,深部真菌感染患儿血清 PCT、HBP、SAA 水平偏高,且对预测患儿预后有一定的价值。

参考文献

- [1] 费正华,潘海鹏,罗志琴,等. 新生儿侵袭性真菌感染的临床特点与核磁共振影像学[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(19):161-165.
- [2] 李锐,钱树坤,刘建华. 北京康复医院深部真菌感染临床分布及药敏结果分析[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(10):1646-1648.
- [3] CETINKAYA P G, AYVAZ D C, KARAATMACA B, et al. A young girl with severe cerebral fungal infection due to card 9 deficiency[J]. Clin Immunol, 2018, 7(12): 21-26.
- [4] 任继欣,郭彦言. 外周血 HBP, IL-6, CD64 指数, PCT, CRP 和 SAA 水平检测在血流感染诊断中的应用价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 62-65.
- [5] 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.
- [6] 中华预防医学会,中华预防医学会疫苗与免疫分会. 肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2017 版)[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 7(2): 111-138.
- [7] 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.
- [8] 欧阳靖霖,欧阳征仁,张小团,等. 827 例血流感染患者的临床分布及病原谱分析[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(5): 537-541.
- [9] MA Z, WANG X, LI C. Strategies of drug delivery for deep fungal infection: a review[J]. Pharm Nanotechnol, 2020, 15(7): 1354-1359.
- [10] MOTSWALEDI H M, PILLAY R T. An unusual deep fungal infection with Nigrospora sphaerica in HIV positive patient[J]. Int J Dermatol, 2019, 8(6): 134-138.
- [11] STRUNCK J L, FLORELL S R, GROSSMAN D. Capillary hemangioma associated with dermal atrophy masquerading as a deep fungal infection[J]. Dermatol Online J, 2018, 24(3): 102-107.
- [12] 苏畅,范小萍,夏建萍,等. 真菌感染性败血症新生儿凝血纤溶系统变化及对预后的影响观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(7): 144-147.
- [13] 敖家富,张秀芳,孙瑞,等. 血清(1,3)- β -D-葡聚糖检测在老年性慢性阻塞性肺病真菌感染中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11): 108-110. (下转第 2595 页)

议其孕早期一定要进行产前基因诊断,避免类似患儿的再次出生。

综上所述,本研究通过基因分析发现 CYP21A2 基因 c. 518T>A(p. I173N)和 c. 740delA(p. E247Gfs * 11)复合杂合突变,分别遗传自患儿父亲和母亲,其中,框移突变 c. 740delA (p. E247Gfs * 11)数据库未见报道,为新突变,生物信息学分析提示可能致病。基因检测明确了患儿发病的遗传学病因,为后续精准治疗打下了坚实的基础。本研究结果提示,临床工作中对存在难以解释的过早出现性早熟的患儿,应谨慎诊断,必要时完善基因检测,避免误诊。

参考文献

[1] CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN H L, STIKKEL-BROECK N, FALHAMMAR H, et al. Management of endocrine disease: gonadal dysfunction in congenital adrenal hyperplasia (CAH)[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184 (3): R85-R97.

[2] GIDLÖF S, WEDELL A, GUTHENBERG C, et al. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study[J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(6): 567-574.

[3] PRENTICE P. Guideline review: congenital adrenal hyperplasia clinical practice guideline 2018 [J/OL]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, [2020-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272921/>.

[4] TÖRÖK D. Congenital Adrenal Hyperplasia[J]. *Exp Suppl*, 2019, 111: 245-260.

[5] MERKE D P, AUCHUS R J. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1248-1261.

[6] PIGNATELLI D, CARVALHO B L, PALMEIRO A, et al. The complexities in genotyping of congenital adrenal hyperplasia: 21-hydroxylase deficiency[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 432-435.

[7] 杜敏联. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共

识[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(8): 569-576.

[8] YOON J Y, CHEON C K. Genotype and clinical outcomes in children with congenital adrenal hyperplasia [J]. *Pediatr Int*, 2020, 23: 100-104.

[9] NEEMAN B, BELLO R, LAZAR L, et al. Central precocious puberty as a presenting sign of nonclassical congenital adrenal hyperplasia: clinical characteristics[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2695-2700.

[10] MAHESHWARI A, KHADILKAR V, GANGODKAR P, et al. Long-term growth in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(2): 154-158.

[11] HATAYA Y, OBA A, YAMASHITA T, et al. Hyponatremia in an elderly patient due to isolated hypoaldosteronism occurring after licorice withdrawal[J]. *Intern Med*, 2017, 56 (2): 175-179.

[12] 邹亮燕, 曾丽春, 蒋思远, 等. 多脏器型假性醛固酮减少症 I 型 1 例并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12 (5): 378-382.

[13] CHOUDHURY S, MEERAN K. Glucocorticoid replacement in Addison disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(9): 562-568.

[14] 杜红伟, 邱文娟, 顾学范, 等. 先天性肾上腺皮质增生症合并中枢性性早熟临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24 (3): 207-209.

[15] HONG G, PARK H D, CHOI R, et al. CYP21A2 mutation analysis in Korean patients with congenital adrenal hyperplasia using complementary methods: sequencing after long-range PCR and restriction fragment length polymorphism analysis with multiple ligation-dependent probe amplification assay[J]. *Ann Lab Med*, 2015, 35(5): 535-539.

[16] FOROUZANFAR K, SEIFI M, HASHEMI-GORJI F, et al. Mutation analysis of the CYP21A2 gene in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2015, 61(4): 51-55.

(收稿日期: 2021-01-19 修回日期: 2021-08-17)

(上接第 2591 页)

[14] ANIRBAN C, SHAMITA C. Deep invasive fungal infection of the hand in a child mimicking a local gigantism[J]. *J Hand Microsurg*, 2018, 10(1): 41-45.

[15] 廖雄宇, 邱坤银, 吴若豪, 等. 儿童血液病合并侵袭性真菌病 164 例临床分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(5): 332-337.

[16] 黄松花, 陈敏洁, 陈丽秀. GM 试验联合肺部 CT 检查对肺部真菌感染的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41 (18): 2264-2267.

[17] MOTSWALEDI H M, PILLAY R T. An unusual deep fun-

gal infection with *Nigrospora sphaerica* in HIV positive patient[J]. *Int J Dermatol*, 2019, 7(6): 84-87.

[18] 潘冰婷, 瞿跃, 朱敏丽, 等. 新生儿侵袭性真菌感染 90 例的临床分析[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(11): 735-739.

[19] 张渝, 朱小石, 李运璧, 等. 儿童重症监护室侵袭性真菌感染的特点及血浆 1,3-B-D 葡聚糖检测的临床价值[J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 9(12): 115-118.

[20] LAM J M. Opportunistic fungal infection in children and management[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2018, 30(4): 514-519.

(收稿日期: 2021-01-19 修回日期: 2021-08-20)