中图分类号:R969.3 文献标志码:A 文章编号:1006－4931(2025)12－0124－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.12.028

1例皮炎外瓶霉致皮肤感染性坏死患者药学监护实践及文献回顾*

李 娟,张 鹏,李维民△

(四川省遂宁市中心医院,四川 遂宁 629000)

摘要:目的 探讨皮炎外瓶霉致皮肤感染性坏死的药学监护策略。**方法** 回顾医院收治的1例猫抓伤后感染皮炎外瓶霉导致皮肤感染性坏死患者的诊疗经过。患者外伤后出现皮肤红肿热痛并呈进行性加重伴坏死。入院后医师予氟比洛芬酯止痛及哌拉西林钠他唑巴坦钠经验性抗感染。药师会诊建议将后者改为阿奇霉素,以及行宏基因组二代测序(mNGS)确定感染病菌为皮炎外瓶霉。**结果** 医师采纳临床药师建议。2 d后(清创术等手术1 d后)临床药师二次会诊,结合mNGS结果(皮炎外瓶霉),将阿奇霉素改为伊曲康唑,4 d后患者病情好转出院,继续口服伊曲康唑。出院2个月后随访,患者创面完全愈合。**结论** (猫抓伤后)皮炎外瓶霉致皮肤感染性坏死发病率低,临床罕见,确诊仍有赖于病理检查及病原微生物培养等方法,也可考虑mNGS等新技术。临床药师参与该病的药学监护,发挥了自身专业优势,促进了临床合理用药。

关键词:皮炎外瓶霉;临床药师;皮肤感染性坏死;宏基因组二代测序技术;合理用药;文献分析

Practice in the Pharmaceutical Care of *Exophiala dermatitidis* - Induced Skin Infectious Necrosis: A Case Report and Literature Review

LI Juan, ZHANG Peng, LI Weimin

(Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China 629000)

Abstract: Objective To investigate pharmaceutical monitoring strategies for *Exophiala dermatitidis* - induced skin infectious necrosis. **Methods** The diagnosis and treatment process of a patient with *Exophiala dermatitidis* - induced skin infectious necrosis after cat scratch injury admitted to the hospital was reviewed. The patient developed skin redness, swelling, heat, and pain after trauma, which progressively worsened with necrosis. After admission, the physician administered flurbiprofen axetil for pain relief and piperacillin sodium and tazobactam sodium for empirical antibiotics treatment. The pharmacist suggested to change the latter drug to azithromycin and conduct metagenomic next - generation sequencing (mNGS) to determine whether the infectious bacteria was

* **基金项目:**北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金项目[TYU128X];四川省医学科技创新研究会项目[YCH－KY－YC-ZD2024－049]。

第一作者:李娟,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药事管理与临床药学,(电子信箱)779220572@qq.com。

△**通信作者:**李维民,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管及神经肿瘤疾病的诊治,(电子信箱)676912882@qq.com。

contribution of viruses and bacteria to community - acquired pneumonia in vaccinated children: a case - control study[J]. Thorax, 2019, 74(3): 261－269.

[12] 李 翔,张利芳. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药研究[J]. 中国药业,2022,31(3):49－52.

[13] 何弄章,张仕伟,余 佳. 阿奇霉素联合孟鲁司特治疗肺炎支原体感染伴咳嗽变异性哮喘的效果[J]. 现代诊断与治疗,2019,30(15):2596－2598.

[14] RMARQUES I, PCALVI I, ACRUZ S, et al. Shorter versus longer duration of Amoxicillin - based treatment for pediatric patients with community - acquired pneumonia: a systematic review and meta - analysis[J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(11): 3795－3804.

[15] GINSBURG AS, KLUGMAN KP. Antibiotics for paediatric community - acquired pneumonia in resource - constrained settings[J]. Eur Respir J, 2020, 56(3): 2002773.

[16] LOKIDA D, FARIDA H, TRIASIH R, et al. Epidemiology of community - acquired pneumonia among hospitalised children in Indonesia: a multicentre, prospective study[J]. BMJ Open, 2022, 12(6): e057957.

[17] SLACK MPE, CRIPPS AW, GRIMWOOD K, et al. Invasive haemophilus influenzae infections after 3 decades of hib protein conjugate vaccine use[J]. Clin Microbiol Rev, 2021, 34(3): e0002821.

[18] WANG G, ZHAO G, CHAO X, et al. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *klebsiella pneumoniae*[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(17): 6278.

[19] PLETZ MW, BAHRS C. Pneumococcal vaccination[J]. Internist (Berl), 2021, 62(8): 807－815.

[20] 刘 娟,张 娟,白 静,等. 儿童社区获得性肺炎的病原菌及耐药性变迁[J]. 临床研究,2021,29(10):7－10.

[21] CHEUNG GYC, BAE JS, OTTO M. Pathogenicity and virulence of Staphylococcus aureus[J]. Virulence, 2021, 12(1): 547－569.

(收稿日期:2024－05－06;修回日期:2024－11－12)

Exophiala dermatitidis after consultation. **Results** The physicians adopted the suggestions. Two days later (one day after debridement and other surgeries), the clinical pharmacist participated in secondary consultations, and suggested to change azithromycin to itraconazole based on the mNGS results (*Exophiala dermatitidis*), four days later, the patient's condition improved and discharged, and continued to take itraconazole orally according to medical advices. Two months after discharge, the patient's wound was fully healed during follow - up. **Conclusion** The incidence rate of *Exophiala dermatitidis* - *induced* skin infectious necrosis (after cat scratch) is low and rare in clinical practice. The diagnosis still depends on pathological examination, pathogen culture and other methods, and new technologies such as mNGS can also be considered. The clinical pharmacists can leverage their professional advantages by participating in pharmaceutical monitoring of this disease, and it's helpful to promot rational drug use in clinical practice.

Key words: *Exophiala dermatitidis*; clinical pharmacist; skin infectious necrosis; metagenomic next - generation sequencing; rational drug use; literature analysis

外瓶霉属中的皮炎外瓶霉 *Erophiala dermaritidis* 为常见条件致病菌，常寄生于朽木枯草等腐败植物及土壤中，也有从浴缸水、水槽和洗碗机等人类生活环境中分离的报道，但该菌在自然环境中的分离率较低[1-2]。皮炎外瓶霉是双相真菌，也是暗色丝孢霉病的主要致病菌，可导致皮肤和浅表感染[3]。国内亦曾有皮炎外瓶霉致肺部感染、中枢神经系统[3-4]及腹膜炎[5]的相关病例报道，但尚无被猫抓后皮炎外瓶霉感染致皮肤感染性坏死的相关病例报道。因其发生率极低，临床医师通常认识不足，尤其非汉赛巴尔通体（皮炎外瓶霉）感染时更易造成误诊、漏治。近日，我院手显微外科收治了 1 例猫抓伤后皮炎外瓶霉致皮肤感染坏死的患者，临床药师在诊疗过程中借助宏基因组二代测序技术（mNGS）协助医师确诊，同时全程指导临床用药，并提供药学监护，为该病的诊治提供了参考。现报道如下。

1 临床资料

患者，女，41 岁，身高 155 cm，体质量 62 kg。因“左前臂尺侧红肿热痛 11 d，加重伴皮肤坏死 9 d”于 2023 年 8 月 17 日入院。患者入院前 11 d 因被猫抓伤后出现左前臂尺侧发红、肿胀，伴轻微疼痛，不伴活动受限，无放射痛，局部皮肤无破溃，无分泌物，受伤后立即用肥皂水冲洗伤口，2 d 后左手腕伤口出现发黑溃烂，红肿热痛加重，遂前往当地诊所予以输注“头孢菌素”（具体不详）等进行抗感染治疗，上述症状无明显好转，且呈进行性加重。于 8 月 14 日晚前往当地中医院进一步治疗（具体治疗不详），效果欠佳，诉夜间红肿热痛加剧，同时伴皮肤散在破溃及脓性分泌物渗出，逐来我院就诊。患者否认咳嗽咳痰、胸闷、胸痛、气促、呼吸困难等不适。患者自患病以来，神清，精神可，食欲佳，睡眠一般，二便无异常，近期体质量无明显变化；个人史、婚育史及家族史等无特殊，无吸烟、饮酒不良嗜好，否认食物、药物过敏史。

入院常规体格检查示，体温 36.5 ℃，脉搏 82 次 / 分，呼吸频率 20 次 / 分，血压 113 / 72 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）。神志清楚，体格检查合作，格拉斯哥昏迷量表（GCS）评分 15 分。皮肤黏膜无黄染、皮疹，左前臂可见皮肤软组织（黑褐色）坏死，余肢体未见异常。全身浅表淋巴结未触及肿大。专科体格检查示，左前臂尺侧皮肤轻微红肿，尺掌侧可见约 2 cm × 5 cm 大小的皮肤软组织坏死（黑褐色），深达筋膜层，创腔内可见坏死组织，有分泌物渗出，未闻及恶臭，患处皮温较对侧高，局部压痛，周围皮肤轻度红肿。桡动脉可扪及，远端感觉减退。

实验室检查：血常规，白细胞计数 8.2×10^9 / L，中性粒细胞 50.7%，红细胞计数 3.86×10^{12} / L，血小板计数 245×10^9 / L，血红蛋白 114 g / L，超敏 C 反应蛋白 2.99 mg / L，红细胞沉降率 5 mm / h；肝功能，丙氨酸氨基转移酶 13 U / L、天门冬氨酸氨基转移酶 11 U / L、碱性磷酸酶 46 U / L、总蛋白 56.6 g / L、白蛋白 36.4 g / L、总胆红素 3.9 μmol / L、直接胆红素 0.8 μmol / L；肾功能，预估肾小球滤过率 114.5 mL / (min·m²)、尿素 5.69 mmol / L、肌酐 51.8 μmol / L；凝血功能，血浆凝血酶原时间 10.0 s，国际标准化比值 0.88，活化部分凝血活酶时间 26.8 s，纤维蛋白原 3.49 g / L；空腹血糖 10.6 mmol / L。

入院诊断：左前臂创伤后伤口感染。

2 治疗过程

入院当日，积极完善相关检验检查并取分泌物送实验室进行抗酸染色和革兰染色、真菌涂片及细菌培养等。医师给予氟比洛芬酯 50 mg 止痛，静脉滴注，每日 2 次，注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g 经验性抗感染，静脉滴注，8 h 1 次，次日临床药师受邀会诊，通过问诊、开展体格检查，结合病情及病史，查阅文献及咨询感染科医师意见，临床药师建议：对破溃伤口及时清创；停用哌拉西林钠他唑巴坦钠，并更换为大环内酯类（口服阿奇霉素，首次 500 mg / d，之后 250 mg / d，维持治疗 4 d）；术中清创组织送院内微生物培养，同时外送 mNGS 检测；医师均采纳。

入院第2日，患者于全身麻醉下行左前臂皮肤伤口切除性清创术，皮肤修复膜，骨水泥覆盖术，同时切除组织送微生物培养，术后续用氟比洛芬酯。

入院第3日，切除组织外送行宏基因组二代测序，结果提示（采用DNA检测流程）：皮炎外瓶霉（检出序列数137，相对丰度28.39%）；病理未做。临床药师再次受邀会诊，结合宏基因组测序结果，临床药师建议停用阿奇霉素，更换为伊曲康唑胶囊0.1 g，12 h 1次（餐后立即服用），用药期间监测肝功能。

入院第5日，病原微生物培养结果回示为阴性，患者病情较前已明显缓解，且未再诉创口疼痛，故停止输注氟比洛芬酯。换药见创面纱布敷料清洁干燥，切缘皮肤对合良好，无红肿渗液、肢体远端循环、感觉、运动可，临床综合评估后，医师安排出院。出院诊断为左前臂创伤后伤口感染（皮炎外瓶霉）；左前臂皮肤坏死。出院医嘱为伊曲康唑胶囊0.1 g餐后立即服用，12 h 1次，疗程2周，伤口定期换药。2个月后随访，患者创面愈合。

3 讨论

3.1 文献回顾

皮炎外瓶霉室温下培养14 d菌落直径可达5 mm，不能同化硝酸盐或亚硝酸盐，可耐受40 ℃以上高温[6]。体外培养生长较慢，在培养过程中易被曲霉等生长较快的真菌及细菌掩盖，是当前皮炎外瓶霉感染临床漏诊及延误诊断的主要原因[7]。KIRCHHOFF等[8]发现，皮炎外瓶霉是一种菌体为暗色的双相真菌，早期在培养基上呈黑色酵母状，随后产生黑色菌丝。本例患者猫抓伤后初期亦为黑色创面，符合皮炎外瓶霉致病特点。目前临床认为，如感染部位较局限且具备手术指征，手术切除病灶后再行抗真菌治疗可改善预后，而系统性感染往往需使用系统性抗真菌药物治疗[7,9]。欧洲临床微生物与感染性疾病学会（ESCMID）与欧洲医学真菌学联盟（ECMM）2014年联合发布的指南推荐伊曲康唑联合特比萘芬作为皮炎外瓶霉所致系统性感染的首选抗真菌治疗方案，唑类药物（如伏立康唑、泊沙康唑）也有被推荐用于治疗，但棘白菌素类不作为推荐。此外，有研究显示，系统性感染小鼠模型中，泊沙康唑比伊曲康唑和两性霉素B更有效[7]。

国外文献报道皮炎外瓶霉既可导致皮肤及皮下组织的局限性感染，也可导致严重的系统性感染[9]。传统观念认为，皮炎外瓶霉为机会性致病真菌，主要侵犯长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂及器官移植等免疫能力受损的患者[7,10]。但近年发现，它也可导致免疫功能正常宿主的感染，且具有明显的地域、人群和菌株遗传多样性差异。在欧洲和北美地区，皮炎外瓶霉主要累及患有肺部囊性纤维化（CF）等基础疾病的高加索人种[11]，1%～19%的此类患者深部支气管分泌物中可检出皮炎外瓶霉[12-13]，大多无明显临床症状[14]，然而在我国、日本等东亚地区，皮炎外瓶霉常累及免疫功能正常的患者，尤其是中枢神经系统，病死率可高达80%[15]。本例患者便是如此，其为中年患者，无肺部疾病史，也无激素使用史。

由于皮炎外瓶霉体外药物敏感性试验培养中生长缓慢，其感染缺乏特异性的临床表现，起病隐匿，病变部位可累及全身多个系统，给早期临床诊断带来了一定的挑战和困难[6,16]。mNGS平台是目前基于高通量测序技术对临床样本中的全部生物基因组进行测序的一种实验室快速诊断技术，近年来已逐渐被认识并应用于各种感染性疾病的诊断，并能快速精准找到病原体，便于临床用药及时由经验性用药转为目标性治疗。MIAO等[17]通过大样本研究发现，mNGS对真菌、结核、病毒、厌氧菌等的诊断效果明显优于传统培养；《宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识》也指出，mNGS具有诊断精确且用时较短，尤其适合危重症和疑难感染的病原学诊断[18]。

3.2 治疗方案调整

虽本例患者入院时即提供猫抓伤病史，且形成皮肤组织坏死，但既无典型淋巴结肿大等特征，也无发热等不适症状，同时实验室多日培养，仍未找到致病菌。临床医师由于接触该类病例较少，缺乏对猫抓病致病菌的了解，初始抗感染方案经验性选择含酶抑制剂（他唑巴坦）的药物（注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠）治疗。临床药师会诊后结合猫抓病的特点判断致病菌。依据《桑福德抗微生物治疗指南（新译第50版）》和《国家抗微生物治疗指南（第2版）》中推荐，免疫功能正常的成人应给予阿奇霉素口服，每日1次，首剂500 mg，次日起每次250 mg，连续4 d，疗程总计5 d。备选方案可口服克拉霉素500 mg、利福平300 mg、复方新诺明（TMP-SMX）1片（含磺胺甲噁唑0.4 g，甲氧苄啶0.08 g）或环丙沙星500 mg（均每日2次，疗程需至少10 d）。本例患者一般情况尚可，且既往无胃肠道疾病，阿奇霉素口服生物利用度高，故给予正常剂量的阿奇霉素胶囊。虽文献报道汉赛巴尔通体为猫抓病常见致病菌[19-21]，但临床药师仍建议行mNGS，并根据测序回报结果（皮炎外瓶霉），立即查阅资料[2,22-23]，建议停用阿奇霉素，更换为伊曲康唑胶囊，最终使患者获益。

3.3 药学监护

药学监护主要包括两个方面[24]。一是有效性监护。在药师建议下行 mNGS 发现，该患者被猫抓伤后皮肤严重坏死系皮炎外瓶霉感染而非汉赛巴尔通体感染所致，为下一诊治疗明确了方向。治疗过程中还需监测术后创面有无渗液，有无红肿热痛，皮温如何。正确开展有效性监护后，该患者创面渗液逐渐减少至最终干燥，红肿热痛亦逐渐缓解。二是安全性监护，结合 ESCMID 与 ECMM 发布的指南，加之我院缺乏泊沙康唑产品，同时考虑到两性霉素 B 肾毒性较大，因此建议以伊曲康唑进行术后抗真菌治疗。为达最佳吸收（即保证生物利用度最高）应餐后立即服用，其监护要点为胃肠道反应、肝毒性、尿液颜色、头疼倦怠情况。胃肠道反应常见于厌食、恶心和呕吐等，可能与该药刺激胃动素受体相关；伊曲康唑多在肝脏代谢，有肝酶升高、尿液颜色加深的报道，用药期间需定期监测肝功能；肾功能减退时，本品排泄会随之减慢，建议定期监测血浆浓度；伊曲康唑能抑制由细胞色素 3A 酶催化的药物代谢与多种药物之间存在相互作用。该患者既往体健，肝肾功能良好，无基础疾病，无伊曲康唑过敏史，使用过程中耐受性好，未出现胃肠道不适及肝损伤等。

目前，皮炎外瓶霉致感染治疗方法包括系统性抗真菌治疗（伊曲康唑、两性霉素 B、伏立康唑、卡泊芬净等单药治疗以及其他联合抗真菌治疗）和 / 或外科手术治疗。通常皮炎外瓶霉致肺部感染短期用药难以痊愈，因此，长程治疗十分必要[25-26]。外科临床医师因接触少而对此菌缺乏一定的了解，临床药师要做好“补位”工作，利用好各种真菌检测手段，做到快速甄别病原学，协助临床精准诊疗，提供个体化用药方案。同时，制订给药方案时不仅要结合患者的一般基础情况，有无其他基础病及药品过敏史等，还要根据具体药物的药代动力学特点，治疗剂量下能否在感染部位达到有效治疗浓度等方面综合考虑，优化给药方案，治疗过程中亦积极监护用药安全性、疗效及相关不良反应等，提高患者用药依从性，促进临床合理用药，最终使患者获益。

参考文献

[1] SUDHADHAM M, PRAKITSIN S, SIVICHAI S, et al. The neurotropic black yeast *Exophiala dermatitidis* has a possible origin in the tropical rain forest[J]. Studies in Mycology, 2008, 61(1): 145-155.

[2] 陈天杨，朱信霖，刘 祎，等. 皮炎外瓶霉的研究进展[J]. 中国真菌学杂志，2022，17(6)：503-507.

[3] 胡 冰，李绍英，胡惠丽，等. 皮炎外瓶霉所致中枢神经系统感染一例并文献复习[J]. 中华儿科杂志，2014，52(8)：620-624.

[4] 白 洁，刘 玥，张宁宁，等. 皮炎外瓶霉致中枢神经系统暗色丝孢霉病 2 例[J]. 中国临床医学影像杂志，2020，31(6)：450-451.

[5] 滕元姬，易雪丽，罗 斌，等. 皮炎外瓶霉导致的真菌性腹膜炎 1 例[J]. 中国真菌学杂志，2017，12(6)：368-370.

[6] KONDORI N, GILLJAM M, LINDBLAD A, et al. High rate of Exophiala dermatitidis recovery in the airways of patients with cystic fibrosis is associated with pancreatic insufficiency[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(3): 1004-1009.

[7] CHOWDHARY A, MEIS JF, GUARRO J, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 3): 47-75.

[8] KIRCHHOFF L, OLSOWSKI M, RATH PM, et al. Exophiala dermatitidis: Key issues of an opportunistic fungal pathogen[J]. Virulence, 2019, 10(1): 984-998.

[9] 朱信霖，洪 南，张 超，等. 全球皮炎外瓶霉感染流行现状的回顾性分析[J]. 中国真菌学杂志，2021，16(1)：35-43.

[10] SEYEDMOUSAVI S, NETEA MG, MOUTON JW, et al. Black yeasts and their filamentous relatives: Principles of pathogenesis and host defense [J]. Clinical Microbiology Reviews, 2014, 27(3): 527-542.

[11] DE JONG CCM, SLABBERS L, ENGEL TGP, et al. Clinical relevance of Scedosporium spp. and Exophiala dermatitidis in patients with cystic fibrosis: A nationwide study[J]. Medical Mycology, 2020, 58(7): 859-866.

[12] KONDORI N, LINDBLAD A, WELINDER-OLSSON C, et al. Development of IgG antibodies to *Exophiala dermatitidis* is associated with inflammatory responses in patients with cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2014, 13(4): 391-399.

[13] LEBECQUE P, LEONARD A, HUANG D, et al. Exophiala (Wangiella) dermatitidis and cystic fibrosis-Prevalence and risk factors[J]. Medical Mycology, 2010, 48(Suppl 1): 4-9.

[14] HOHL PE, HOLLEY HPJR, PREVOST E, et al. Infections Due to Wangiella dermatitidis in Humans: Report of the First Documented Case from the United States and a Review of the Literature[J]. Clin Infect Dis, 1983, 5(5): 854-864.

[15] LI DM, LI RY, DEHOOG SD, et al. Fatal Exophiala infections in China, with a report of seven cases[J]. Mycoses, 2011, 54(4): 136-142.

[16] MORENO LF, AHMED AAO, BRANKOVICS B, et al. Genomic Understanding of an Infectious Brain Disease from the Desert[J]. G3(Bethesda), 2018, 8(3): 909- 922.

[17] MIAO Q, MA Y, WANG Q, et al. Microbiological Diagnostic Performance of Metagenomic Next-generation Sequencing When Applied to Clinical Practice[J]. Clin Infec Dis, 2018,