

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2406021

论著·临床研究

## 儿童急性白血病化疗后合并真菌血流感染的临床特征及预后分析

翁开枝<sup>1</sup> 吴椿萍<sup>2</sup> 庄树铨<sup>3</sup> 黄淑贤<sup>1</sup> 王晓芳<sup>3</sup> 郑湧智<sup>2</sup>

(1. 福建医科大学附属漳州市医院儿童血液风湿肾科, 福建漳州 363000;  
2. 福建医科大学附属协和医院小儿血液科/福建省血液病研究所/福建省血液病学重点实验室,  
福建福州 350001; 3. 福建医科大学附属泉州第一医院儿科, 福建泉州 362000)

**[摘要]** **目的** 探讨儿童急性白血病 (acute leukemia, AL) 化疗后合并真菌血流感染 (bloodstream infection, BSI) 的临床特征及预后。**方法** 回顾性选择2015年1月—2023年12月在福建3家医院行AL化疗后合并真菌BSI的23例患儿作为研究对象, 对其临床特征及预后进行分析。**结果** 所有AL患儿化疗后合并真菌BSI的发生率为1.38% (23/1 668)。在发生真菌BSI时, 87% (20/23) 患儿中性粒细胞缺乏已持续超过1周; 临床上均有发热表现, 22% (5/23) 伴脓毒性休克表现。23例 (100%) 均有C反应蛋白及降钙素原水平明显升高。外周血培养共检出23株真菌, 其中以热带念珠菌 (52%, 12/23) 最为常见。卡泊芬净或米卡芬净联合两性霉素B脂质体治疗有效率较高 (75%, 12/16), 抗真菌疗程中位数为3.0个月。总体病死率为35% (8/23), 归因死亡率为22% (5/23)。**结论** 儿童AL化疗后合并真菌BSI多发生于持续中性粒细胞缺乏, 临床表现缺乏特异性, 病原菌以热带念珠菌最为常见, 抗真菌疗程长, 病死率高。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (10): 1086-1092]

**[关键词]** 侵袭性真菌病; 血流感染; 急性白血病; 抗真菌治疗; 预后; 儿童

### Clinical features and prognosis of children with fungal bloodstream infection following chemotherapy for acute leukemia

WENG Kai-Zhi, WU Chun-Ping, ZHUANG Shu-Quan, HUANG Shu-Xian, WANG Xiao-Fang, ZHENG Yong-Zhi.  
Department of Pediatric Hematology, Fujian Medical University Union Hospital/Fujian Institute of Hematology/Fujian Provincial Key Laboratory of Hematology, Fuzhou 350001, China (Zheng Y-Z, Email: brandy850728@163.com)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features and prognosis of children with fungal bloodstream infection (BSI) following chemotherapy for acute leukemia (AL). **Methods** A retrospective analysis was performed on 23 children with fungal BSI following chemotherapy for AL in three hospitals in Fujian Province, China, from January 2015 to December 2023. Their clinical features and prognosis were analyzed. **Results** Among all children following chemotherapy for AL, the incidence rate of fungal BSI was 1.38% (23/1 668). At the time of fungal BSI, 87% (20/23) of the children had neutrophil deficiency for more than one week, and all the children presented with fever, while 22% (5/23) of them experienced septic shock. All 23 children exhibited significant increases in C-reactive protein and procalcitonin levels. A total of 23 fungal isolates were detected in peripheral blood cultures, with *Candida tropicalis* being the most common isolate (52%, 12/23). Caspofungin or micafungin combined with liposomal amphotericin B had a relatively high response rate (75%, 12/16), and the median duration of antifungal therapy was 3.0 months. The overall mortality rate in the patients with fungal BSI was 35% (8/23), and the attributable death rate was 22% (5/23). **Conclusions** Fungal BSI following chemotherapy in children with AL often occurs in children with persistent neutrophil deficiency and lacks specific clinical manifestations. The children with fungal BSI following chemotherapy for AL experience a prolonged course of antifungal therapy and have a high mortality rate, with *Candida tropicalis* being the most common pathogen.

[收稿日期] 2024-06-05; [接受日期] 2024-09-02

[作者简介] 翁开枝, 男, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 郑湧智, 男, 副主任医师。Email: brandy850728@163.com。

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(10): 1086-1092]

**Key words:** Invasive fungal disease; Bloodstream infection; Acute leukemia; Antifungal therapy; Prognosis; Child

急性白血病 (acute leukemia, AL) 是儿童时期最常见的恶性肿瘤, 目前儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的5年总体生存率分别已达到90%和70%以上<sup>[1-2]</sup>。联合化疗仍是儿童AL的一线治疗方案, 但化疗导致的免疫功能抑制、中性粒细胞缺乏、黏膜屏障破坏以及中心静脉导管的广泛使用, 使得AL儿童成为罹患侵袭性真菌病 (invasive fungal disease, IFD) 的高危群体<sup>[3]</sup>。血流感染 (bloodstream infection, BSI) 是IFD较少见的感染类型, 目前国内报道仍较少。儿童AL一旦合并真菌BSI往往病情危重, 病情进展快, 病死率高, 而且由于治疗周期长, 化疗后易复发, 严重影响AL的规律化疗周期, 进而可能增加复发概率, 给临床工作带来严峻挑战<sup>[4-5]</sup>。本研究回顾性分析福建省3家医院儿童AL化疗后合并真菌BSI的病例资料, 旨在探索其临床和预后特征, 提高临床医师对儿童AL化疗后合并真菌BSI的认识。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究为多中心回顾性研究。选择2015年1月—2023年12月在福建医科大学附属协和医院、福建医科大学附属漳州市医院及福建医科大学附属泉州第一医院行AL化疗后合并真菌BSI的患儿作为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 $\leq 14$ 岁; (2) 符合ALL或AML诊断标准; (3) 符合BSI诊断标准且所检出菌株为真菌。排除标准: (1) 既往有相同菌株BSI病史; (2) 完成所有化疗疗程后出现的BSI。本研究经福建医科大学附属漳州市医院伦理委员会批准 (批号: 漳医伦2024LWB252) 并豁免知情同意。

### 1.2 资料收集

制定统一的临床资料收集表, 收集资料包括: (1) 年龄、性别、白血病类型及治疗方案; (2) BSI发生所处的化疗阶段、临床表现、血常规、血生化、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 及血培养结果; (3) 诊断BSI的治疗及转归等。

### 1.3 诊断标准、治疗方案及危险分层

ALL及AML的诊断标准分别依据世界卫生组织2016版淋巴细胞肿瘤及髓系肿瘤分类诊断标准<sup>[6-7]</sup>。ALL患儿治疗方案和危险分层采用中国儿童白血病协作组 (Chinese Children Leukemia Group, CCLG) ALL-2008方案<sup>[8]</sup>或中国儿童肿瘤协作组 (Chinese Children's Cancer Group, CCCG) ALL-2015/2020方案<sup>[9]</sup>, 无预防性使用抗真菌治疗, 其中诱导方案为VDLD/P (长春新碱+柔红霉素+培门冬酰胺酶+地塞米松或泼尼松), 之后的方案为强化治疗。AML患儿治疗方案和危险分层采用华南儿童AML-2015方案治疗<sup>[10]</sup>, 诱导化疗方案采用2个疗程FLAG-IDA (氟达拉滨+大剂量阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子+伊达比星) 或DAE方案 (柔红霉素+阿糖胞苷+依托泊苷) 诱导化疗, 在首次诱导化疗时即使用伏立康唑预防性真菌治疗, 之后进行2个疗程大剂量阿糖胞苷强化化疗。

### 1.4 真菌BSI的诊断标准及治疗原则

BSI的诊断标准参照我国卫生部2001年制定的医院感染标准<sup>[11]</sup>。采集血培养后立即开始经验性抗感染治疗, 参照中性粒细胞缺乏 ( $<0.5 \times 10^9/L$ ) 伴发热情况、侵袭性真菌病相关指南<sup>[12-13]</sup>, 以本单位常见病原菌耐药监测数据选择初始治疗抗生素; 随后根据病原体及其药物敏感性试验, 并结合临床疗效评估情况调整抗生素。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料以中位数 (范围) 表示; 计数资料以例数和百分比 (%) 表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。所有检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同AL类型、危险度分层及化疗阶段真菌BSI的发生率比较

2015年1月—2023年12月间3家医院共收治1668例新诊断AL (1420例ALL和248例AML) 并接受化疗。所有AL患儿化疗后合并真菌BSI的发生率为1.38% (23/1668), 其中65% (15/23) 发生于诱导化疗阶段, 35% (8/23) 发生于强化化疗阶段。AML患儿化疗后合并真菌BSI发生率高于ALL

患儿 [3.23% (8/248) vs 1.06% (15/1 420),  $\chi^2=7.307$ ,  $P=0.007$ ], 中/高危 (immediate/high risk, IR/HR) AL患儿化疗后合并真菌BSI的发生率高于低危 (low risk, LR) AL患儿 [2.18% (21/964) vs 0.28% (2/704),  $\chi^2=10.737$ ,  $P=0.001$ ].

## 2.2 临床特征

发生真菌BSI时, 所有患儿均存在中性粒细胞缺乏, 其中87% (20/23) 患儿中性粒细胞缺乏已持续超过1周; 临床上均有发热表现, 其中91% (21/23) 为高热 (39.1~41.0℃), 70% (16/23) 伴有畏冷、寒战, 22% (5/23) 伴有血压下降、尿少等脓毒性休克表现。在合并真菌BSI前, 17% (4/23) 无感染定位症状, 83% (19/23) 有感染伴随症状, 其中79% (15/19) 伴有咳嗽、咳痰、呼吸急促等呼吸道或肺部感染表现, 32% (6/19) 伴有口腔破溃疼痛、牙龈肿痛等口腔感染表现, 26%

(5/19) 伴有腹痛、腹泻等肠道表现, 11% (2/19) 伴有皮疹、局部皮肤软组织红肿等皮肤软组织感染表现, 5% (1/19) 伴有关节肿痛等反应性关节炎表现。

## 2.3 实验室检查及影像学改变特征

23例 (100%) 均有CRP升高 (正常值<5 mg/L), 中位值为104.92 (范围: 5.90~>200.00) mg/L。23例 (100%) 均有PCT升高 (正常值<0.05 ng/mL), 中位值为0.894 (范围: 0.230~23.200) ng/mL, 其中70% (16/23) >0.5 ng/mL。 $\beta$ -D-葡聚糖试验阳性率为26% (6/23)。23例 (100%) 真菌BSI患儿在病程中均完成肺部电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 检查, 83% (19/23) 提示有炎症改变, 其中74% (14/19) 表现为双肺或单肺的斑片影、片状模糊影等非特异性改变, 26% (5/19) 表现为多发结节影、磨玻璃影、肺不张等改变 (图1)。

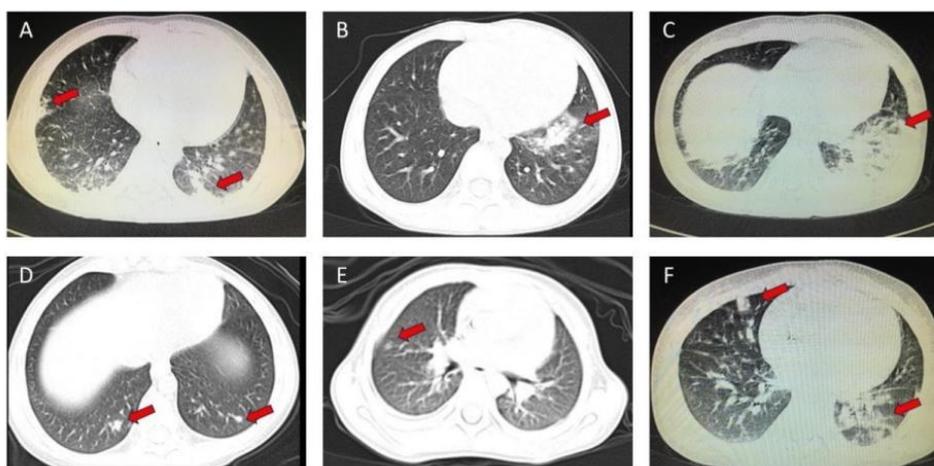


图1 真菌BSI患儿的肺部CT结果 A: 例2, 病程2周, 双肺斑片状、片状模糊影, 可见胸膜下楔形影; B: 例9, 病程2周, 左下肺片状模糊影; C: 例11, 病程1周, 左下肺不张; D: 例16, 病程2周, 双肺多发结节影; E: 例20, 病程2周, 双肺斑片影, 右肺一阳性结节影; F: 例22, 病程3周, 双肺多发结节、斑片状、片状影, 右肺可见一胸膜下致密结节影。箭头所示为病变位置。

## 2.4 病原菌分布及耐药性分析

23例真菌BSI患儿外周血培养共检出23株真菌, 以热带念珠菌 (52%, 12/23) 最为常见。除3株非念珠菌 (2株镰刀菌, 1株龋齿放线菌) 外, 其余20例念珠菌均有体外药物敏感性结果: 对伏

立康唑及氟康唑耐药率均为10% (2/20), 中度敏感均为15% (3/20), 对5-氟胞嘧啶、两性霉素B、棘白菌素类 (卡泊芬净、米卡芬净) 耐药率为0。23例真菌BSI患儿的病原菌分布及耐药性分析见表1。

表 1 23例真菌BSI患儿的病原菌分布及耐药性分析

病例	病原菌	药物敏感性结果						初始治疗	目标治疗	结局
		氟康唑	伏立康唑	5-氟胞嘧啶	两性霉素B	卡泊芬净	米卡芬净			
1	近平滑念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+万古霉素+卡泊芬净	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	死亡（双侧颈动脉闭塞）
2	热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	亚胺培南西司他丁+万古霉素+卡泊芬净	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	死亡（呼吸衰竭）
3	拟平滑念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+替考拉宁	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	治愈
4	热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	头孢哌酮舒巴坦+万古霉素+伏立康唑	米卡芬净+两性霉素B脂质体	治愈
5	热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+万古霉素+伏立康唑	米卡芬净+两性霉素B脂质体	治愈
6	镰刀菌	/	/	/	/	/	/	美罗培南	米卡芬净+两性霉素B脂质体	治愈
7	热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+万古霉素+伏立康唑	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	死亡（呼吸衰竭）
8	热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+替考拉宁	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	治愈
9	热带念珠菌	R	R	S	S	S	S	亚胺培南西司他丁+万古霉素+伏立康唑	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	治愈
10	热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	头孢哌酮舒巴坦+利奈唑胺	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	死亡（死于其他感染）
11	光滑念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+万古霉素	卡泊芬净	死亡（原发病复发）
12	光滑念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+万古霉素	米卡芬净、两性霉素B脂质体、泊沙康唑（序贯）	治愈
13	热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+替考拉宁	两性霉素B脂质体	治愈
14	热带念珠菌	R	R	S	S	S	S	美罗培南+替考拉宁	两性霉素B脂质体	治愈
15	镰刀菌	/	/	/	/	/	/	美罗培南+替考拉宁+伏立康唑	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	治愈
16	热带念珠菌	I	I	S	S	S	S	美罗培南+替考拉宁+伏立康唑	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	治愈
17	热带念珠菌	I	I	S	S	S	S	美罗培南+万古霉素	两性霉素B脂质体	治愈
18	近平滑念珠	I	I	S	S	S	S	头孢哌酮舒巴坦+万古霉素+米卡芬净	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	治愈
19	白念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+万古霉素+卡泊芬净	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	治愈
20	近平滑念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+替考拉宁	米卡芬净	死亡（死于其他感染）
21	白念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+替考拉宁	米卡芬净	治愈
22	龋齿放线菌	/	/	/	/	/	/	美罗培南+替考拉宁	两性霉素B脂质体	真菌感染控制，但最终死于颅内出血
23	热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	美罗培南+万古霉素+卡泊芬净	卡泊芬净+两性霉素B脂质体	死亡（脓毒性休克）

注：[S] 敏感；[I] 中介；[R] 耐药；[/] 不能获得。

## 2.5 治疗及转归

在血培养明确合并真菌BSI后，根据病原菌给

予目标治疗。对于合并脓毒性休克的5例患儿，给予卡泊芬净+两性霉素B脂质体联合抗真菌，1例

治愈，4例死亡。14例患儿先给予卡泊芬净或米卡芬净单药治疗，3例单药可控制病情；11例病情无法控制，联合两性霉素B脂质体后，病情可控制。4例给予两性霉素B脂质体单药治疗，病情可控制。总体抗真菌疗程中位数为3.0（范围：0.5~13.0）个月，其中6例发展为播散性肝脾念珠菌病患儿的抗真菌疗程中位数为8（范围：6~13）个月。总体病死率为35%（8/23），其中热带念珠菌4例，近平滑念珠菌2例，龋齿放线菌和光滑念珠菌各1例，真菌BSI归因死亡率为22%（5/23），其中热带念珠菌3例，近平滑念珠菌和龋齿放线菌各1例。23例患儿的治疗及转归见表1。

### 3 讨论

随着化疗强度的提高以及造血干细胞移植应用范围的扩大，IFD在儿童AL中的发生率呈上升趋势<sup>[14]</sup>。不同国家和地区针对不同类型基础疾病的儿童患者进行了IFD发生率研究，结果显示，IFD在儿童恶性肿瘤及AL中的发生率为2.6%~11.6%<sup>[15]</sup>。欧洲癌症治疗研究组织的大样本研究显示，血液系统恶性肿瘤合并真菌BSI的发生率为1.55%<sup>[16]</sup>。本研究显示，AL患儿化疗后合并真菌BSI的发生率为1.38%，与国外报道<sup>[16]</sup>相当，但高于国内报道的血液病患儿真菌BSI发生率（0.7%）<sup>[17]</sup>。本研究中AML化疗后合并真菌BSI发生率与国外研究<sup>[18-19]</sup>相似，而ALL化疗后合并真菌BSI发生率与鄢露等<sup>[4]</sup>研究相似。本研究中AML患儿化疗后真菌BSI发生率显著高于ALL患儿，IR/HR患儿发生率高于LR患儿，提示真菌BSI的发生与基础疾病种类及化疗强度均密切相关，这主要与化疗后所致中性粒细胞缺乏持续时间及功能受损有关<sup>[20]</sup>。

本研究显示，真菌BSI患儿均有发热，可伴有呼吸道症状、消化道症状、口腔黏膜感染、皮肤软组织及关节反应等表现，部分伴有脓毒性休克表现，甚至无伴随症状，真菌BSI的临床表现缺乏特异性。本研究虽然显示所有患儿CRP和PCT水平明显升高，但既往研究显示CRP、PCT升高幅度在区别真菌与细菌、病毒感染方面不显著，而血培养阳性率低，检测时间长，这给真菌BSI早期诊断带来挑战。 $\beta$ -D-葡聚糖试验、半乳甘露聚糖抗原试验对IFD早期诊断有帮助，但特异性及敏感性均较低<sup>[21]</sup>。有研究显示，快速的免疫学检测方法对

于念珠菌血症的早期诊断至关重要，运用两种抗甘露聚糖（IgM和IgG）分析快速且经济高效，有助于念珠菌血症的早期诊断<sup>[22]</sup>。另外，应用血液病原学宏基因组二代测序对BSI的病原菌鉴别可能有较大帮助<sup>[23]</sup>。当患儿存在基础疾病、易感风险因素及经验性广谱抗生素治疗反应不佳时，应及时多次进行血培养及其他真菌相关检查，以实现早期诊断，促进早期治疗。

真菌BSI的病原体分布近年来有所变化，白念珠菌有下降趋势，而热带念珠菌有上升趋势<sup>[24]</sup>。研究发现ALL患者的念珠菌血症发生率显著高于其他血液系统恶性肿瘤患者，热带念珠菌是最常见的念珠菌种类（46%）<sup>[25]</sup>。本研究发现念珠菌属在儿童AL化疗后合并真菌BSI中占绝对优势，其中又以热带念珠菌（52%）最为常见，这与以上文献报道<sup>[25]</sup>相似。

本研究中热带念珠菌对伏立康唑及氟康唑非敏感菌株比例高达25%（耐药10%，中度敏感15%），与来自CHIF-NET<sup>[26]</sup>及国外报道<sup>[27]</sup>相近。由于卡泊芬净、米卡芬净等棘白菌素类在治疗儿童IFD中有较高的安全性及有效性，因此得到了广泛应用。但值得注意的是，本研究体外药物敏感性试验显示，虽然棘白菌素类药物敏感率高，但仍然有很高的治疗失败率，这可能是由于国内唑类药物的大量使用，导致麦角甾醇生物合成途径的分子改变所致<sup>[28]</sup>。有研究显示，中国7个行政区中有6个出现了棘白菌素耐药性，超过30%的棘白菌素耐药菌株也对唑类耐药<sup>[29]</sup>。这均给儿童IFD治疗带来新的挑战。本研究显示，两性霉素B脂质体对真菌BSI有较高的有效率，若其他药物治疗失败，可考虑作为二线治疗选择。

真菌BSI的治疗周期长，治疗难度较大，病死率较高。国外研究显示热带念珠菌是念珠菌血症相关的最常见病原菌，病死率通常在40%以上<sup>[30]</sup>，本研究死亡患儿中以热带念珠菌感染为主，与上述文献<sup>[30]</sup>相似。本研究显示AL化疗后合并真菌BSI的总体病死率为35%，真菌BSI归因死亡率为22%，稍低于文献报道（总体病死率为42%~43%，归因死亡率为27%~28%）<sup>[31-32]</sup>，但仍处于较高水平，有待于通过优化早期诊断方法，更多有效治疗药物的组合，以期降低病死率。

综上所述，儿童AL化疗后合并真菌BSI多发生于持续中性粒细胞缺乏，临床表现缺乏特异性，病原菌以热带念珠菌最为常见，抗真菌疗程长，

病死率高。

作者贡献声明：翁开枝负责研究设计、文章撰写、论文修改；吴椿萍、庄树铨、黄淑贤、王晓芳负责病历资料收集和整理；郑湧智负责研究设计、数据统计分析、论文修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

### 【参 考 文 献】

- [1] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2020, 105(11): 2524-2539. PMID: 33054110. PMCID: PMC7604619. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
- [2] Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2021, 138(12): 1009-1018. PMID: 34115839. DOI: 10.1182/blood.2021011694.
- [3] Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(4): 607-624. PMID: 32159231. PMCID: PMC7231650. DOI: 10.1111/bjh.16452.
- [4] 鄢露, 郑敏翠, 鞠秀丽, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病合并热带念珠菌血症 14 例分析[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(10): 813-817. PMID: 32987460. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200323-00298.
- [5] 姜锦, 姚佳峰, 李楠. 儿童急性白血病合并真菌血症相关危险因素病例对照研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(2): 118-121. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2016.02.007.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405. PMID: 27069254. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [7] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390. PMID: 26980727. PMCID: PMC4874220. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [8] Cui L, Li ZG, Chai YH, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: the first nation-wide prospective multicenter study in China[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7): 913-920. PMID: 29675840. DOI: 10.1002/ajh.25124.
- [9] Yang W, Cai J, Shen S, et al. Pulse therapy with vincristine and dexamethasone for childhood acute lymphoblastic leukaemia (CCCG-ALL-2015): an open-label, multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1322-1332. PMID: 34329606. PMCID: PMC8416799. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00328-4.
- [10] Zheng Y, Pan L, Li J, et al. Prognostic significance of multiparametric flow cytometry minimal residual disease at two time points after induction in pediatric acute myeloid leukemia [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 46. PMID: 38195455. PMCID: PMC10775489. DOI: 10.1186/s12885-023-11784-4.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准 (试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027.
- [12] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(6): 426-429. PMID: 25190161. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.06.006.
- [13] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2016 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 353-359. PMID: 27210867. PMCID: PMC7348317. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.001.
- [14] Auberger J, Lass-Flörl C, Ulmer H, et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2008, 88(5): 508-515. PMID: 18982251. DOI: 10.1007/s12185-008-0184-2.
- [15] 李琰冰, 徐英春, 张丽. 不容忽视的儿童侵袭性真菌感染[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2024, 39(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230621-00507.
- [16] Cornely OA, Gachot B, Akan H, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031) [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(3): 324-331. PMID: 25870323. DOI: 10.1093/cid/civ293.
- [17] 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): 1672-1677. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.05.048.
- [18] Pana ZD, Roilides E, Warris A, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6 (suppl\_1): S3-S11. PMID: 28927200. PMCID: PMC5907880. DOI: 10.1093/jpids/pix046.
- [19] Sahbudak Bal Z, Yilmaz Karapinar D, Karadas N, et al. Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: results from an university hospital, 2005-2013[J]. *Mycoses*, 2015, 58(4): 225-232. PMID: 25728069. DOI: 10.1111/myc.12303.
- [20] 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识 (2022 版) [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(4): 274-282. PMID: 35385930. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220210-00112.
- [21] Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, et al. Invasive candidiasis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 20. PMID: 38514673. DOI: 10.1038/s41572-024-00503-3.
- [22] Meng Y, Kang M, Li D, et al. Performance of a new *Candida* anti-mannan IgM and IgG assays in the diagnosis of candidemia[J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2020, 62: e25. PMID: 32428065. PMCID: PMC7232961. DOI: 10.1590/S1678-9946202062025.
- [23] Zhang X, Zhang L, Li Y, et al. Clinical performance of

- metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of invasive fungal disease after hematopoietic cell transplant[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1210857. PMID: 38590441. PMCID: PMC11000502. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1210857.
- [24] Barakzai MD, Bozic D, Gupta S, et al. Fever at time of leukemia diagnosis in children: predictor of bloodstream infection or catheter removal?[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2024, 35(5): 751-758. PMID: 38342222. DOI: 10.1016/j.jvir.2024.02.003.
- [25] Chen CY, Huang SY, Tsay W, et al. Clinical characteristics of candidaemia in adults with haematological malignancy, and antimicrobial susceptibilities of the isolates at a medical centre in Taiwan, 2001-2010[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 40(6): 533-538. PMID: 23006521. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.07.022.
- [26] Xiao M, Chen SC, Kong F, et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida species* causing candidemia in China: an update from the CHIF-NET study[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(Suppl 2): S139-S147. PMID: 32176789. DOI: 10.1093/infdis/jiz573.
- [27] Khamrai A, Paul S, Rudramurthy SM, et al. Carbon substrates promotes stress resistance and drug tolerance in clinical isolates of *Candida tropicalis*[J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206(6): 270. PMID: 38767668. DOI: 10.1007/s00203-024-04000-9.
- [28] Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(7): 792-798. PMID: 30965100. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.03.028.
- [29] Wang Y, Fan X, Wang H, et al. Continual decline in azole susceptibility rates in *Candida tropicalis* over a 9-year period in China[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 702839. PMID: 34305872. PMCID: PMC8299486. DOI: 10.3389/fmicb.2021.702839.
- [30] Lima R, Ribeiro FC, Colombo AL, et al. The emerging threat antifungal-resistant *Candida tropicalis* in humans, animals, and environment[J]. *Front Fungal Biol*, 2022, 3: 957021. PMID: 37746212. PMCID: PMC10512401. DOI: 10.3389/ffunb.2022.957021.
- [31] Cornely FB, Cornely OA, Salmanton-García J, et al. Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins[J]. *Mycoses*, 2020, 63(12): 1373-1381. PMID: 32885534. DOI: 10.1111/myc.13177.
- [32] Mazi PB, Olsen MA, Stwalley D, et al. Attributable mortality of *Candida* bloodstream infections in the modern era: a propensity score analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(6): 1031-1036. PMID: 34989802. PMCID: PMC10233239. DOI: 10.1093/cid/ciac004.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)