

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2409002

论著 · 临床研究

儿童急性白血病化疗后合并慢性播散性念珠菌病的 临床特征及预后：一项多中心研究

江信宏¹ 刘佩君² 吴椿萍³ 翁开枝⁴ 庄树铨⁵ 黄淑贤⁴ 王晓芳⁵ 郑湧智³

(1. 福建医科大学附属协和医院康复医学科, 福建福州 350001; 2. 福建医科大学附属协和医院医院感染管理科, 福建福州 350001; 3. 福建省血液病研究所/福建省血液病学重点实验室/福建医科大学附属协和医院小儿血液科, 福建福州 350001; 4. 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; 5. 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) 化疗后合并慢性播散性念珠菌病 (chronic disseminated candidiasis, CDC) 的临床特征及预后。**方法** 采用回顾性分析方法, 以 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的 AL 化疗后合并 CDC (包括确诊、临床诊断与拟诊) 的患儿作为研究对象, 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 CDC 的发生率为 1.92% (32/1 668); 急性淋巴细胞白血病患者中, 高危组 CDC 的发生率显著高于低危组 ($P=0.002$)。所有患儿均表现为粒细胞缺乏期间抗生素治疗无效的发热, 81% (26/32) 累及肝脏。97% (31/32) 的患儿 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 明显升高 (≥ 50 mg/L)。两性霉素 B 脂质体联合卡泊芬净或泊沙康唑治疗 CDC 的有效率为 66% (19/29), 高于卡泊芬净 (9%, 2/22) 或两性霉素 B 脂质体 (18%, 2/11) 单药治疗。总体治愈率为 72% (23/32)。治疗失败组 CRP ≥ 50 mg/L 和/或 β -D-葡聚糖试验阳性持续时间超过 2 周、卡泊芬净治疗期间出现突破性感染的比例显著高于治疗成功组 (均 $P<0.05$)。**结论** 儿童 AL 化疗后合并 CDC 可能与高强度化疗所致的持续粒细胞缺乏相关; 以两性霉素 B 脂质体为基础的联合抗真菌方案有较高的治愈率, 持续高 CRP 及 β -D-葡聚糖试验阳性可能预后不良。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (5): 540-547]

[关键词] 侵袭性真菌病; 慢性播散性念珠菌病; 急性白血病; 抗真菌治疗; 预后; 儿童

Clinical characteristics and prognosis of chronic disseminated candidiasis in children with acute leukemia following chemotherapy: a multicenter clinical study

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

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and prognosis of chronic disseminated candidiasis (CDC) in children with acute leukemia (AL) following chemotherapy. **Methods** A retrospective analysis was conducted on children diagnosed with CDC (including confirmed, clinically diagnosed, and suspected cases) after AL chemotherapy from January 2015 to December 2023 at Fujian Medical University Union Hospital, Zhangzhou Municipal Hospital, and Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University. Clinical characteristics and prognosis were analyzed. **Results** The incidence of CDC in children with AL following chemotherapy was 1.92% (32/1 668). Among the children with acute lymphoblastic leukemia, the incidence of CDC in the high-risk group was significantly higher than in the low-risk group ($P=0.002$). All patients presented with fever unresponsive to antibiotics during the neutropenic period, with 81% (26/32) involving the liver. C-reactive protein (CRP) levels were significantly elevated

[收稿日期] 2024-10-09; [接受日期] 2025-02-08

[基金项目] 福建医科大学启航基金项目资助 (项目编号: 2023QH1042)。

[作者简介] 江信宏, 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。

(≥ 50 mg/L) in 97% (31/32) of the patients. The efficacy of combined therapy with liposomal amphotericin B and caspofungin or posaconazole for CDC was 66% (19/29), higher than with caspofungin (9%, 2/22) or liposomal amphotericin B (18%, 2/11) monotherapy. The overall cure rate was 72% (23/32). The proportion of patients with CRP ≥ 50 mg/L and/or a positive β -D-glucan test for more than 2 weeks and breakthrough infections during caspofungin treatment was significantly higher in the treatment failure group compared to the successful treatment group ($P < 0.05$).

Conclusions CDC in children with AL after chemotherapy may be associated with prolonged neutropenia due to intensive chemotherapy. Combination antifungal regimens based on liposomal amphotericin B have a higher cure rate, while persistently high CRP levels and positive β -D-glucan tests may indicate poor prognosis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 540-547]

Key words: Invasive fungal disease; Chronic disseminated candidiasis; Acute leukemia; Antifungal therapy; Prognosis; Child

儿童急性白血病 (acute leukemia, AL) 作为儿童期最常见的恶性肿瘤之一, 其治疗已取得显著进展。目前, 仅通过联合化疗, 儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的 5 年总体生存率分别可达到 80% 和 60% 以上^[1-2]。然而, 化疗可导致免疫功能抑制、粒细胞缺乏 (中性粒细胞绝对值 $< 0.5 \times 10^9/L$) 以及黏膜屏障破坏等不良反应, 这些因素导致感染风险增高^[3]。尽管细菌感染是儿童 AL 化疗后感染的常见原因, 但近年来, 随着对高危、难治或复发儿童白血病等恶性肿瘤化疗强度的增大及异基因造血干细胞移植的应用, 侵袭性真菌病 (invasive fungal disease, IFD) 的发生率逐年上升, 成为影响 AL 患儿预后的重要因素之一^[4-5]。慢性播散性念珠菌病 (chronic disseminated candidiasis, CDC) 作为 IFD 中一种特殊的临床和病理亚型, 其临床表现的非特异性增加了误诊和漏诊的风险, 而且 CDC 通常为突破性感染, 治疗挑战大, 疗程长, 可能直接导致患者死亡或因治疗延误而导致白血病复发^[6-8]。本研究通过对福建省三家医院收治的 AL 化疗后合并 CDC 的患儿进行回顾性分析, 旨在深入探讨 CDC 的临床特征、诊断难点及预后情况, 以期提高临床医生对儿童 AL 化疗后合并 CDC 的认识和诊治能力。

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这 3 家医院 AL 化疗后合并 CDC 的患儿作为研究对象。本研究经福建医科大学附属协和医院伦理委员会批准 (批号: 2024KY198),

本研究为回顾性研究, 不涉及患儿诊治干预, 已豁免知情同意。

纳入标准: (1) 年龄 ≤ 14 岁; (2) 符合 ALL 或 AML 诊断标准^[9]; (3) 符合 CDC 诊断标准^[4]。排除标准: (1) 既往有相同菌株 CDC 病史; (2) 完成所有化疗疗程后出现的 CDC。

1.2 资料收集

制定统一的临床资料收集表, 收集资料包括年龄、性别、白血病类型及治疗方案, CDC 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)、血培养、影像学及活检组织病理检查结果, 治疗及转归等。

1.3 基础病诊断标准、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 版淋巴细胞及髓细胞肿瘤分类诊断标准^[9]。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^[10] 或中国儿童肿瘤协作组 (Chinese Children's Cancer Group, CCGG) ALL-2015 方案^[11]。AML 患儿治疗方案和危险分层采用华南儿童 AML-2015 方案^[12]。AL 患儿根据化疗方案进行危险分层, 分为低危 (low risk, LR), 中危 (immediate risk, IR)、高危 (high risk, HR)。

1.4 CDC 的诊断标准

根据《儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建议》^[4] 及《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则》(第六次修订版)^[13] 诊断 CDC。在过去 2 周内发生过一次念珠菌血症后至少出现以下 2 种情况中的一种: 肝脏或脾脏影像学检查发现小的、靶形脓肿病灶 (牛眼征); 眼科检查发现进展性视网膜渗出。根据宿主因素、临床及影像学表现、 β -D-葡聚糖试验 (β -D-glucan test, G 试验) / 半乳甘露聚糖试验

(galactomannan test, GM 试验) 及微生物学标准, 将诊断分为确诊、临床诊断、拟诊和未确定 4 个级别 (表 1)^[4, 13]。

表 1 IFD 不同级别的诊断标准

诊断要素	拟诊 IFD	临床诊断 IFD	确诊 IFD ^a
宿主因素	+	+	
临床及影像学表现	特征性表现	特征性表现	
微生物学检查 (G/GM 试验)	阴性	阳性	
确诊 IFD 微生物学标准	不符合	不符合	符合
IFD 临床标准	符合	符合	

注: [IFD] 为侵袭性真菌病; G/GM 试验指 β -D-葡萄糖/半乳糖甘露聚糖试验; 空白表示不需要; a 示确诊 IFD 不依赖患者宿主因素、临床和影像学表现评估。

1.5 抗真菌治疗原则

在 ALL 化疗中通常不使用预防性抗真菌治疗, 但在 AML 的首次诱导化疗后常规使用伏立康唑进行预防性抗真菌治疗。在粒细胞缺乏期间对发热患儿进行经验性广谱抗生素治疗, 如果在使用抗生素治疗 3 d 后发热仍未消退, 则经验性抗真菌药物治疗; 明确为 CDC 后, 进行目标治疗。对于未使用棘白菌素类抗真菌药物 (包括卡泊芬净和米卡芬净) 的患儿, 首选卡泊芬净 [首剂 70 mg/(m²·d), 之后 50 mg/(m²·d)]; 对于已使用卡泊芬净或米卡芬净治疗的患儿首选两性霉素 B 脂质体 [从 0.5 mg/(kg·d) 开始, 逐渐加量, 目标剂量为 2~3 mg/(kg·d)]。治疗 7 d 后评估, 根据 IFD 评估标准^[4, 13], 对于无效 (临床、影像学 and 微生物学综合评估为无改善或进展), 则考虑两性霉素 B 脂质体+卡泊芬净或泊沙康唑 [18~24 mg/(kg·d), 分 4 次服用, 最大剂量为 800 mg/d] 联合治疗。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。分类变量以百分率 (%) 或构成比表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。计量资料以中位数 (范围) 表示, 采用非参数秩和检验 Mann-Whitney *U* 检验。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 CDC 在不同 AL 类型、危险度分层及化疗阶段的发生率

研究期间共收治 1 668 例 AL 患儿, 其中 ALL

患儿 1 420 例, AML 患儿 248 例。共纳入 CDC 患儿 32 例, 占有 AL 患儿 1.92%。其中 68.75% (22/32) 发生于诱导化疗阶段 (基础病未缓解), 31.25% (10/32) 发生于强化化疗阶段 (基础病已完全缓解)。对比不同基础病、危险度分层及化疗阶段合并 CDC 的发生率, ALL 组 IR/HR 患儿 CDC 的发生率显著高于 LR 患儿, 诱导期发生率显著高于强化期 ($P < 0.05$)。AML 患儿危险度分层及治疗阶段 CDC 的发生、AML 与 ALL 患儿 CDC 发生比例比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 AL 患儿 CDC 发生情况的比较 [n (%)]

分组	例数	CDC
ALL 组	1 420	26(1.83)
LR	643	4(0.62)
IR/HR	777	22(2.83) ^a
诱导期	1 420	20(1.41)
强化期	1 420	6(0.42) ^b
AML 组	248	6(2.42)
LR	61	1(1.64)
IR/HR	187	5(2.67)
诱导期	248	2(0.81)
强化期	248	4(1.61)

注: [AL] 急性白血病; [ALL] 急性淋巴细胞白血病; [AML] 急性髓细胞白血病; [CDC] 慢性播散性念珠菌病; [LR] 低危; [IR] 中危; [HR] 高危; a 示与同组 LR 患儿比较, $P < 0.05$; b 示与同组诱导期比较, $P < 0.05$ 。

2.2 CDC 的临床及实验室检查特征

32 例 CDC 患儿中, 男 21 例, 女 11 例, 中位年龄 6 (范围: 1~13) 岁。所有患儿在诊断 CDC 前的 4 周内均有粒细胞缺乏持续超过 1 周, 但在出现影像学改变 (肝脾可见特征性的低密度病灶) 时, 所有患儿均为非粒细胞缺乏状态。所有 CDC 患儿均在粒细胞缺乏期间出现广谱抗生素 (包括亚胺培南/西司他丁、万古霉素等) 治疗无效的反复高热 (体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$), 即使出现肝脾播散病灶也仅有 12% (4/32) 伴右上腹疼痛 (肝区痛)。32 例均有 CRP 升高, 中位 CRP 值 115.84 (范围: 48.5~>200) mg/L (参考值: < 5 mg/L), 其中 97% (31/32) CRP 明显升高 (≥ 50 mg/L)。32 例均有 PCT 升高, 中位 PCT 值 0.285 (范围: 0.08~8.21) ng/mL (参考值: < 0.05 ng/mL), 其中仅有 19% (6/32) PCT 明显升高 (≥ 0.5 ng/mL)。G 试验阳性率 72% (23/32), 可表现为持续阳性或退而复升。32 例 AL 化疗后合并 CDC 患儿的临床及实验室检查特征如表 3 所示。

表 3 AL 合并 CDC 患儿的临床特征及实验室检查 (n=32)

临床特征及实验室检查	例次 (%)
发热	32(100)
咳嗽、咳痰	30(94)
畏寒、寒战	25(78)
口腔黏膜破溃疼痛	10(31)
腹痛、腹泻	9(28)
脓毒性休克 ^a	8(25)
右上腹痛(肝区痛)	4(12)
皮下结节	4(12)
抽搐	3(9)
呼吸困难	2(6)
肛周痛	2(6)
关节痛	2(6)
呼吸急促	1(3)
鹅口疮	1(3)
尿痛	1(3)
CRP>50 mg/L	31(97)
G 试验阳性	23(72)
PCT>0.5 ng/mL	6(19)

注: a 示脓毒性休克, 指严重脓毒症伴有明显外周低灌注, 并经积极的液体复苏后循环状态仍不能稳定, 血流动力学仍需要血管活性药物才能勉强维持的状态^[14]。[AL] 急性白血病; [CDC] 慢性播散性念珠菌病; [CRP] C 反应蛋白; [PCT] 降钙素原; G 试验指 β -D-葡聚糖试验。

2.3 CDC 的实验室检查及影像学改变特征

所有 CDC 患儿在病程中均进行肺部电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 检查, 94% (30/32) CT 提示有炎症改变, 其中 27% (8/30) 表现为多发结节影、磨玻璃影等 IFD 相对特征的特征, 而 73% (22/30) 则表现为双肺或单肺的斑片影、片状模糊影等非特异性改变 (图 1)。所有患儿均行肝脾磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查, 所有患儿均有肝、脾和/或肾多发病灶 (长 T1 长 T2 信号, 增强后可见病灶周围

环形强化), 治疗后最长随访 18 个月 (停止抗真菌治疗后 6 个月), 患儿无症状, 但复查肝脾 MRI 仍能发现少许病灶残留 (例 17, 推测可能为瘢痕) (图 2)。

2.4 CDC 的诊断、治疗及结局

32 例 CDC 患儿中, 10 例为确诊 (6 例有血培养阳性+特异性的临床及影像学表现, 另外 4 例通过肝脏活检病理确诊), 16 例为临床诊断, 6 例为拟诊。肝脏 (26/32, 81%) 为最常见的受累部位, 其次为脾脏 (16/32, 50%), 肾脏 (7/32, 22%), 皮肤软组织 (4/32, 12%), 颅脑 (3/32, 9%), 关节 (2/32, 6%), 甲状腺 (1/32, 3%)。32 例 CDC 患儿均为突破性真菌感染, 22 例患儿在诊断 CDC 前接受过伏立康唑治疗, 在诊断 CDC 后, 改为卡泊芬净抗真菌, 仅 2 例可控制感染, 另外 20 例卡泊芬净单药无法控制, 加两性霉素 B 脂质体联合抗真菌; 另外 11 例患儿在诊断 CDC 前已使用过卡泊芬净, 在诊断 CDC 后均改为两性霉素 B 脂质体, 其中 2 例单药治疗有效, 9 例单药治疗无效, 加泊沙康唑联合抗真菌。31 例含两性霉素 B 脂质体方案治疗过程中, 有 13% (4/31) 患儿因严重低钾血症或肾功能损伤, 暂停两性霉素 B 脂质体, 改为卡泊芬净+泊沙康唑联合抗真菌治疗。23 例患儿治愈, 9 例治疗失败: 其中 5 例因无法负担长时间使用抗真菌药物费用而放弃, 最终死亡; 2 例感染无法控制死亡 (1 例感染性休克、1 例消化道大出血); 2 例在治疗中因白血病复发死亡。总体病死率 28%, 归因病死率 22%。对比治疗成功与失败病例的临床特征发现, 治疗失败组 CRP \geq 50 mg/L 和/或 G 试验阳性持续时间超过 2 周、卡泊芬净治疗期间出现突破性感染的患儿比例显著高于治疗成功组 (均 $P<0.05$) (表 4)。

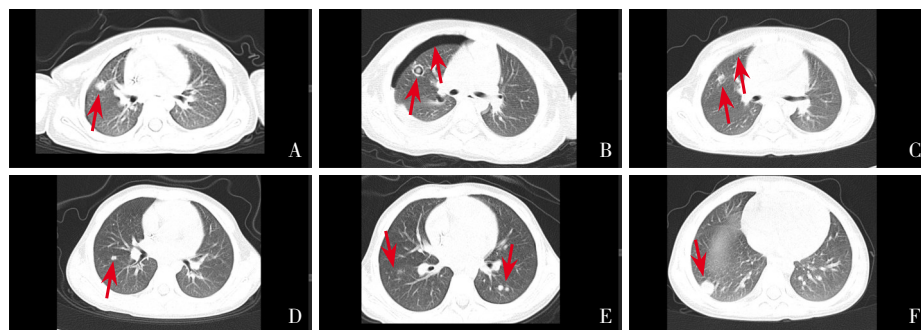


图 1 CDC 患儿的肺部 CT A: (例 8, 病程 2 周) 双肺多发结节影, 可见胸膜下致密结节; B: (例 8, 病程 4 周) 原结节部位变为空洞, 并出现气胸; C: (例 8, 病程 6 周) 空洞及气胸基本吸收; D: (例 15, 病程 4 周) 双肺散在淡薄片影、结节影及条片影, 右肺可见一阳性结节; E: (例 21, 病程 2 周) 双肺多发散在结节; F: (例 30, 病程 4 周) 右肺斑片状影, 右肺下叶可见胸膜下致密结节。箭头示病灶处。

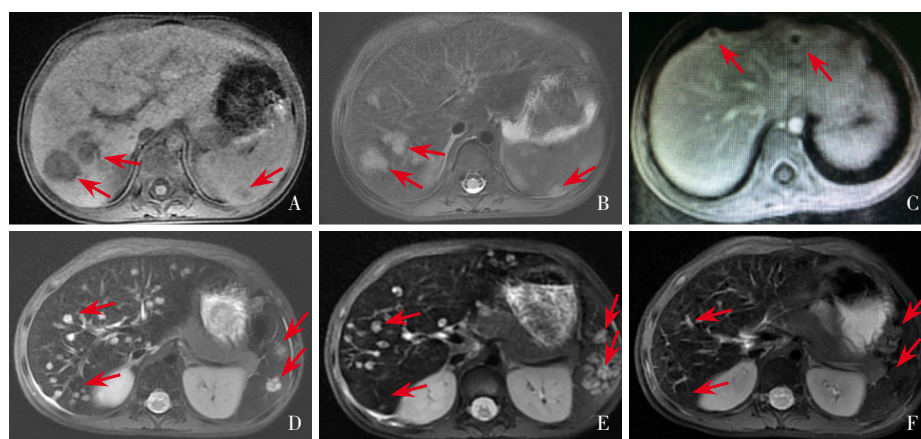


图2 CDC 患儿的肝脾 MRI A: (例 5, 病程 10 周) 肝脾出现多个病灶, 呈长 T1 信号 (低信号); B: (例 5, 病程 10 周) 肝脾出现多个病灶, 呈长 T2 信号 (高信号); C: (例 5, 病程 10 周) 增强扫描可见病灶环形强化; D: (例 17, 病程 8 周) 肝脾出现多个病灶, 呈长 T2 信号 (高信号); E: (例 17, 抗真菌治疗 16 周后) 肝脾多个病灶, 部分病灶吸收, 部分病灶增大, 呈长 T2 信号 (高信号); F: (例 17, 抗真菌治疗 1 年后复查) 原肝脾病灶基本吸收。箭头示病灶处。

表 4 AL 合并 CDC 治疗成功与治疗失败患儿的临床特征比较

临床特征	治疗成功组 (n=23)	治疗失败组 (n=9)	Z 值	P 值
年龄 [中位数(范围, 岁)]	6(1~13)	5(2~13)	0.86	0.463 ^a
性别 [n(%)]				
男性	15(65)	6(67)	-	1.000 ^b
女性	8(35)	3(33)		
AL 类型 [n(%)]				
ALL	17(74)	7(78)	-	1.000 ^b
AML	4(17)	2(22)		
化疗阶段 [n(%)]				
诱导期	14(61)	8(89)	-	0.210 ^b
强化期	9(39)	1(11)		
CDC 播散部位 ≥ 3 个 [n(%)]	14(61)	8(89)	-	0.210 ^b
粒细胞缺乏持续时间 ≥ 2 周 [n(%)]	18(78)	9(100)	-	0.288 ^b
CRP ≥ 50 mg/L 持续时间 ≥ 2 周 [n(%)]	3(13)	7(78)	-	0.001 ^b
G 试验阳性持续时间 ≥ 2 周 [n(%)]	2(9)	6(67)	-	0.002 ^b
卡泊芬净治疗期间出现突破性感染 [n(%)]	4(17)	7(78)	-	0.003 ^b

注: a 示采用非参数秩和检验 Mann-Whitney *U* 检验; b 示采用 Fisher 确切概率法。[AL] 急性白血病; [ALL] 急性淋巴细胞白血病; [AML] 急性髓细胞白血病; [CDC] 慢性播散性念珠菌病; [CRP] C 反应蛋白; G 试验指 β-D-葡聚糖试验。

3 讨论

CDC 作为 IFD 中的特殊类型, 误诊和漏诊率高, 往往为突破性感染, 治疗挑战大, 易导致患儿死亡、白血病复发, 因此亟需深入研究。AL 化疗后合并 CDC 较为罕见, Madney 等^[15] 对 AL 化疗后合并 CDC 患儿进行了一项单中心回顾性研究显示, 2013—2018 年 5 年间 2 651 例新诊断 AL 化疗后合并 CDC 的发生率为 1.00%。本研究回顾性分析了 2015—2023 年 8 年间多中心 1 668 例新诊断 AL 化疗

后合并 CDC 患儿的病例资料, 显示 AL 患儿化疗后合并 CDC 的发生率为 1.92%, 稍高于以上研究, 这可能与化疗强度、诊断纳入标准不同有关, 也可能与地区差异有关。本研究还显示 AL, 尤其是 ALL 化疗后 CDC 的发生率在 IR/HR 组显著高于 LR 组, 这提示高风险患儿因疾病的严重性及强化的治疗方案而更易发生感染, 需要特别关注。

CDC 缺乏特异性临床表现, 血培养阳性率低, 影像学是诊断 CDC 的重要手段, 需要综合临床、血清学、体液培养及影像学检查结果进行分层诊

断。在本研究中，CDC 确诊主要依赖血培养阳性和影像学检查（包括肺部 CT 或肝脾 MRI）显示的特征性病灶。部分患儿的血培养检出念珠菌，同时影像学检查发现肝脏和脾脏存在典型的靶形病灶，支持 CDC 的确诊。CDC 的临床诊断依赖于临床表现和实验室检查结果。在本研究中，部分患儿在反复发热和粒细胞缺乏的情况下，虽血培养未能确认，但结合 G 试验及影像学阳性结果，仍确认为临床诊断。CDC 拟诊病例通常表现为具备 CDC 的某些症状，但缺乏明确的实验室或影像学证据。本研究中部分患儿在临床表现上类似 CDC，但相关检查未能明确结果，就被纳入拟诊类别。通过分层诊断，我们能更好地理解患儿病情，并为个体化治疗提供依据。同时，此方法在实际应用中有助于提高 CDC 的早期诊断率，减少漏诊和误诊的风险。

IFD 普遍影响下呼吸道，而 CDC 多由肺部 IFD 发展而来，因此肺部 CT 是 CDC 诊断及治疗后评估的重要手段^[16-18]。本研究显示，在 32 例确诊和临床诊断的病例中，有 30 例患儿肺部存在感染病灶，提示肺部是 AL 患儿发生 IFD 最常见的部位。典型影像学表现为多发性致密结节样病变和空洞，研究表明，这些特征在区分真菌与细菌或病毒性肺部感染具有较高的诊断特异性，其分布模式、大小和发展速度可以提供关于病情进展的重要线索，对于评估治疗效果和预后具有重要的临床意义^[4, 13]；不典型影像学表现为炎症性浸润、气胸，虽缺乏特异性，但对监测感染和制定治疗计划至关重要，定期复查肺部 CT 可帮助判断是否需要调整治疗方案或延长治疗周期。

CDC 主要影响肝脾和肾脏，故也称为肝脾念珠菌病^[19]，通常发生在粒细胞缺乏的晚期或化疗后中性粒细胞恢复的早期阶段^[20]。念珠菌在血液中生长和繁殖后，渗入血液并扩散到两个或多个不相邻的器官，导致相应器官的感染。因此肝脾影像学检查对诊断 CDC 至关重要。肝脾影像学检查（多普勒超声、CT、MRI）中，CDC 表现为多发、圆形或椭圆形低密度病变，通常被描述为牛眼征、车轮征或典型的靶型^[21]。MRI 在诊断和随访方面的准确性和敏感性高于 CT 或超声检查^[22-24]，MRI 的特征性发现主要为肝脏的多灶性病变：T2 加权像高信号，T1 加权像低信号（长 T1 信号可能与低蛋白质液体积聚相关，而长 T2 信号则反映了炎症细胞浸润和组织水肿的存在），中央低信号与

外周增强的环形强化（表明病灶中心可能发生坏死，而周围组织则是活动性炎症或血管增生，有助于确认感染性质，指示潜在的病程活跃度）^[23-24]。在抗真菌治疗中，肝脾病灶的 MRI 信号特征变化可以提供关于治疗相应的重要信息。信号减弱或病灶缩小通常表明治疗有效，如果病灶持续存在或信号强度增加，则需要调整治疗策略。虽然国外资料证实，MRI 显示肝脾病变完全消失的中位时间为 9 周^[25]，但是本研究随访发现，尽管部分患儿病情已有一定改善，肝脾病变在 9~12 个月仍出现扩展。因此，在临床随访和治疗中，应适当增加肝脾 MRI 检查的频率，延长随访时间，延长抗真菌治疗的疗程。

因 CDC 患儿大多病情危重，其最常见的病原体为念珠菌，兼顾有效性及安全性，一般首选棘皮菌素类药物（卡泊芬净或米卡芬净），由于两性霉素 B 脂质体存在较高的肾毒性，多作为二线药物选择。如果单药治疗无效，可考虑多药联合治疗，联合治疗不仅可以提高抗真菌的疗效，还能降低耐药风险^[26-27]。本研究显示卡泊芬净单药治疗有效率较低，而两性霉素 B 脂质体为基础的联合治疗有较高的有效率及安全性。即使给予积极治疗，CDC 病死率仍超过 20%。对比治疗成功与失败病例的临床特征还发现，持续 CRP 和 G 试验阳性可能预后不良。在抗真菌治疗过程中，应定期监测患儿的临床症状、血常规和肝肾功能等指标，特别要重视 CRP、G 试验以及真菌学表现和影像学的监测，以评估治疗效果及可能的不良反应。对于出现耐药或不良反应的患儿，应及时调整用药策略，确保治疗的安全性和有效性。在本研究中，5 例患儿因经济原因放弃治疗死亡，提示在兼顾最佳药物方案时，也应综合考虑患儿的个体因素。

国外研究表明，对 AL 患儿的早期身体康复干预有助于增强体力，增强免疫力和抵抗力，并可能有助于预防 IFD 和 CDC^[28-30]。然而，目前的相关研究和指南仅限于 ALL 患儿^[28-30]。本研究 AL 患儿康复干预的时机较晚，因此我们仍需要更多的临床研究来阐明康复和预防之间的具体关系。

本项研究还有一定的局限性。首先，由于本研究采用的是回顾性设计，因此会不可避免的出现部分数据不完整，有可能导致出现不完全的数据和回忆偏差。同时，本研究中关于血流感染的信息可能不能准确地反映研究环境之外的真实情况。其次，病例数量有限，某些临床和实验室参

数的显著性和统计学相关性有限，未来研究会进一步纳入更多的样本量以增加结果的可靠性。

综上所述，儿童 AL 化疗后合并 CDC 可能与高强度化疗所致的持续粒细胞缺乏相关；以两性霉素 B 脂质体为基础的联合抗真菌方案有较高的治愈率，持续高 CRP 及 G 试验阳性可能预后不良。

作者贡献声明：江信宏负责研究设计、文章撰写、论文修改；刘佩君负责病例资料收集、数据统计分析和部分经费支持；吴椿萍、翁开枝、庄树铨、黄淑贤、王晓芳负责病例资料收集和数据处理；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] Li MJ, Chang HH, Yang YL, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan pediatric oncology group protocol: a 16-year tertiary single-institution experience[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(10): e26535. PMID: 28371256. DOI: 10.1002/pbc.26535.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Chen CY, Cheng A, Tien FM, et al. Chronic disseminated candidiasis manifesting as hepatosplenic abscesses among patients with hematological malignancies[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 635. PMID: 31315582. PMCID: PMC6637637. DOI: 10.1186/s12879-019-4260-4.
- [7] Boussen I, Lisan Q, Raffoux E, et al. Hepatosplenic candidiasis in patients with hematological malignancies: a 13-year retrospective cohort study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(4): ofac088. PMID: 35355897. PMCID: PMC8962726. DOI: 10.1093/ofid/ofac088.
- [8] 徐兵, 郭绪涛, 魏永强, 等. 急性白血病并慢性播散性念珠菌病的临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(6): 468-471. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.06.010.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版) [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754-763. PMID: 32987477. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624.
- [14] 曾其毅, 宋远斌, 陈志江, 等. 《2012 拯救脓毒症运动: 严重脓毒症、脓毒症休克诊治指南》儿科部分解读[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(16): 1278-1280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.16.023.
- [15] Madney Y, Shalaby L, Elanany M, et al. Clinical features and outcome of hepatosplenic fungal infections in children with hematological malignancies[J]. *Mycoses*, 2020, 63(1): 30-37. PMID: 31514231. DOI: 10.1111/myc.13002.
- [16] 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.
- [17] Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 757-767. PMID: 25293517. DOI: 10.1007/s13277-014-2649-7.
- [18] Ozsevik SN, Sensoy G, Karli A, et al. Invasive fungal infections in children with hematologic and malignant diseases[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(2): e69-e72. PMID: 25072372. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000225.
- [19] De Castro N, Mazoyer E, Porcher R, et al. Hepatosplenic candidiasis in the era of new antifungal drugs: a study in Paris 2000-2007[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(6): E185-E187. PMID: 22458883. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03819.x.
- [20] Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, et al. Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients

- with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting: a follow-up study[J]. *Cancer*, 2001, 92(6): 1349-1353. PMID: 11745210. DOI: 10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1349::aid-cncl1457>3.0.co;2-e.
- [21] Pestalozzi BC, Krestin GP, Schanz U, et al. Hepatic lesions of chronic disseminated candidiasis may become invisible during neutropenia[J]. *Blood*, 1997, 90(10): 3858-3864. PMID: 9354652.
- [22] Rammaert B, Desjardins A, Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis[J]. *Mycoses*, 2012, 55(3): e74-e84. PMID: 22360318. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2012.02182.x.
- [23] Semelka RC, Shoenuit JP, Greenberg HM, et al. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1992, 2(3): 341-345. PMID: 1627870. DOI: 10.1002/jmri.1880020315.
- [24] Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, et al. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications[J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(3): 375-380. PMID: 9114188. DOI: 10.1093/clinids/24.3.375.
- [25] Sallah S, Semelka R, Kelekis N, et al. Diagnosis and monitoring response to treatment of hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia using magnetic resonance imaging[J]. *Acta Haematol*, 1998, 100(2): 77-81. PMID: 9792936. DOI: 10.1159/000040869.
- [26] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1-50. PMID: 26679628. PMCID: PMC4725385. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [27] Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European conference on infections in leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): e327-e340. PMID: 24988936. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8.
- [28] L'Hotta AJ, Randolph SB, Reader B, et al. Clinical practice guideline and expert consensus recommendations for rehabilitation among children with cancer: a systematic review[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(5): 524-545. PMID: 37158423. PMCID: PMC10524286. DOI: 10.3322/caac.21783.
- [29] Rossi F, Ricci F, Botti S, et al. The Italian consensus conference on the role of rehabilitation for children and adolescents with leukemia, central nervous system, and bone tumors, part 1: review of the conference and presentation of consensus statements on rehabilitative evaluation of motor aspects[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(12): e28681. PMID: 32940000. DOI: 10.1002/pbc.28681.
- [30] Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(1): 81-112. PMID: 31910389. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0001.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2025中国当代儿科杂志)