

DOI:10.13350/j.cjpb.250115

• 临床研究 •

儿童急性淋巴细胞白血病合并侵袭性真菌感染 临床特点及疗效分析

任蓉*, 赵子年, 张晴

(河北省唐山市妇幼保健院小儿血液科, 河北唐山 063000)

【摘要】 **目的** 分析儿童急性淋巴细胞白血病合并侵袭性真菌感染 (IFI) 患者临床特点、病原学分布特点、治疗方法等, 以期为临床提供有效的防治策略。 **方法** 对 2019-2023 年本院治疗的 41 例急性淋巴细胞白血病合并 IFI 患儿的临床资料进行回顾性分析, 设计患儿资料收集调查表, 通过医院内部的电子病历系统, 全面收集患儿的临床资料。将 41 例合并 IFI 患儿采用随机数字表法分为两组, 其中一组患儿采用伏立康唑进行治疗, 而另一组患儿采用两性霉素 B 进行治疗。用药两周后, 对两组患儿的治疗效果及不良反应进行评估。 **结果** 41 例急性淋巴细胞白血病合并 IFI 患儿中, 确诊 IFI 患儿 24 例, 临床诊断 10 例, 拟诊 7 例。确诊的 24 例中, 共检出病原菌 24 株, 其中白色假丝酵母菌共 13 株, 热带假丝酵母菌共 7 株, 曲霉菌 3 株, 毛霉菌 1 株。合并 IFI 患儿与未合并 IFI 患儿在粒细胞缺乏、住院天数、血红蛋白、白蛋白水平方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 年龄、性别构成比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。41 例合并 IFI 患儿中, 23 例为下呼吸道感染, 7 例为上呼吸道感染, 4 例为消化道感染, 3 例为中枢神经系统感染, 2 例为喉部感染, 1 例为皮肤软组织感染, 1 例为真菌血症。伏立康唑组患儿中, 11 例痊愈, 6 例显效, 2 例进步, 2 例无效, 总有效率为 80.95% (17/21)。两性霉素 B 组患儿中, 4 例痊愈, 4 例显效, 7 例进步, 5 例无效, 总有效率为 40% (8/20)。两组患儿中, 痊愈、进步患儿占比及总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。伏立康唑组出现不良反应主要有: 视觉、消化道、肝功能、肾功能损害各 1 例, 神经毒性 1 例, 低钾血症 2 例。两性霉素 B 组出现不良反应主要有: 视觉障碍 1 例, 消化道损害 3 例, 肝功能损害 1 例, 肾功能损害 2 例, 神经毒性 1 例, 低钾血症 7 例。两性霉素 B 组不良反应发生率整体高于伏立康唑组, 主要差异在于低钾血症的发生率, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 急性淋巴细胞白血病患儿合并 IFI 确诊病例检出的病原菌主要为白色酵母菌, 大部分合并感染患儿粒细胞缺乏、住院天数长及血红蛋白、白蛋白水平较低, 感染部位主要为下呼吸道。伏立康唑在治疗合并 IFI 的急性淋巴细胞白血病患儿中展现出较好的疗效及相对较低的不良反应发生率, 优于两性霉素 B, 为临床治疗提供了新的参考。

【关键词】 儿童急性淋巴细胞白血病; 侵袭性真菌感染; 疗效分析

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)01-0081-05

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Jan.; 20(01): 81-85.]

Clinical characteristics and efficacy analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia complicated with invasive fungal infection

REN Rong, ZHAO Zinian, ZHANG Qing (Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China)*

【Abstract】 **Objective** The clinical characteristics, etiological distribution characteristics, treatment methods, etc. of children with acute lymphoblastic leukemia complicated with invasive fungal infection (IFI) were analyzed, in order to provide effective prevention and treatment strategies for clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 41 children with acute lymphoblastic leukemia complicated with IFI treated in our hospital from 2019 to 2023. A data collection questionnaire was designed to comprehensively collect clinical data of the children through the hospital's internal electronic medical record system. 41 children with IFI were randomly divided into two groups by a random number table method. One group was treated with voriconazole, while the other group was treated with amphotericin B. After two weeks of medication, the treatment effect and adverse reactions of the two groups of children were evaluated. **Results** Among 41 children with acute lymphoblastic leukemia complicated with IFI, 24 were diagnosed with IFI, 10 were clinically diagnosed, and 7 were suspected. Among the 24 confirmed cases, a total of 24 strains of pathogenic bacteria were detected. Among them, there were 13 strains of *Candida albicans*, 7 strains of *Candida tropicalis*, 3 strains of *Aspergillus*, and 1 strain of *Mucor*. There were statistically significant differences in the comparison of granulocytopenia, length of hospital stay, hemoglobin, and albumin levels between children with IFI and

* **【通讯作者 (简介)】** 任蓉 (1976-), 女, 河北唐山人, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 小儿血液病。E-mail: maomide598283537@163.com

those without IFI ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in the comparison of age and gender composition ratio ($P > 0.05$). Among the 41 children with IFI, 23 cases were lower respiratory tract infections, 7 cases were upper respiratory tract infections, 4 cases were gastrointestinal tract infections, 3 cases were central nervous system infections, 2 cases were laryngeal infections, 1 case was skin and soft tissue infection, and 1 case was fungemia. Among the children in the voriconazole group, 11 cases were cured, 6 cases were markedly effective, 2 cases were improved, and 2 cases were ineffective. The total effective rate was 80.95% (17/21). Among the children in the amphotericin B group, 4 cases were cured, 4 cases were markedly effective, 7 cases were improved, and 5 cases were ineffective. The total effective rate was 40% (8/20). Among the children in the two groups, the proportion of cured and improved children and the comparison of the total effective rate were statistically significant ($P < 0.05$). Adverse reactions in the voriconazole group mainly included 1 case each of visual impairment, gastrointestinal tract impairment, liver function impairment, and kidney function impairment, 1 case of neurotoxicity, and 2 cases of hypokalemia. Adverse reactions in the amphotericin B group mainly included 1 case of visual impairment, 3 cases of gastrointestinal tract impairment, 1 case of liver function impairment, 2 cases of kidney function impairment, 1 case of neurotoxicity, and 7 cases of hypokalemia. The overall incidence of adverse reactions in the amphotericin B group was higher than that in the voriconazole group. The main difference lies in the incidence of hypokalemia, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The pathogenic bacteria detected in confirmed cases of acute lymphoblastic leukemia complicated with IFI were mainly *Candida albicans*. Most of the children with co infection had granulocyte deficiency, long hospital stay, and low levels of hemoglobin and albumin. The infection site was mainly in the lower respiratory tract. Voriconazole showed better efficacy and a relatively lower incidence of adverse reactions in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia complicated with IFI. It was superior to amphotericin B and provides a new reference for clinical treatment.

【Keywords】 Childhood acute lymphoblastic leukemia; invasive fungal infection; efficacy analysis

急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL), 是儿童时期最常见的恶性肿瘤之一。急性淋巴细胞白血病是一种起源于淋巴细胞的恶性疾病, 它是由于 B 系或 T 系细胞在骨髓内发生异常增生所导致的。这种疾病的特征在于骨髓中会出现大量未成熟的白细胞, 这些白细胞无法正常发育成熟, 从而导致骨髓功能受损, 影响正常的血细胞生成^[1]。急性淋巴细胞白血病在儿童急性白血病中所占比例约为 75%~80%, 当前, 该病的治疗成效已显著提升, 临床缓解率可达 90%, 患者的五年生存率已增至 71%^[2-3]。在进行治疗的过程中, 特别是使用化疗药物时, 患儿的免疫系统功能往往会受到显著抑制。这种免疫功能的低下使得患儿极易受到各种病原体的侵袭, 尤其是侵袭性真菌感染 (Invasive fungal infection, IFI)。IFI 已成为患儿在接受治疗期间的一个常见并发症, 同时也是导致患儿死亡的一个重要原因^[4]。根据相关统计数据, IFI 在医院获得性感染中所占的比例大约为 8%~15%^[5-6]。这种情况不仅增加了患儿的痛苦和治疗难度, 还对患儿的生存率构成了严重威胁。因此, 在化疗过程中, 医生和护理人员需要密切监测患儿的免疫状态, 采取相应的预防和治疗措施, 以降低 IFI 的发生率, 提高患儿的治疗效果和生活质量。

对象与方法

1 研究对象

选取 2019-2023 年, 河北省唐山市妇幼保健院收

治的 41 例急性淋巴细胞白血病合并 IFI 患儿为本次研究对象。其中, 男性患儿 23 例, 女性患儿 18 例, 年龄 7 个月~14 岁。纳入标准: ①儿童急性淋巴细胞白血病的诊断及分型标准参考《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第四次修订)》的相关标准^[7], 所有患儿均经过形态学、免疫学和遗传学检查确诊; ②临床资料完整; ③自愿参与本次研究并签署知情同意书。排除标准: ①年龄 > 14 岁; ②合并其他恶性肿瘤疾病; ③合并感染性疾病者; ④无法配合本次研究者。IFI 患儿相关诊断标准参考《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 (第四次修订版)》^[8], 分为确诊 IFI、临床诊断 IFI、拟诊 IFI。①确诊 IFI: 具有宿主因素, 同时具备至少 1 项微生物学检查的直接证据, 或 2 项主要临床特征加 1 项微生物学检查的间接证据。②临床诊断 IFI: 具有宿主因素, 同时具备至少 1 项主要临床特征加 1 项微生物学检查的间接证据, 或 2 项次要临床特征加 1 项微生物学检查的间接证据。③拟诊 IFI: 具有宿主因素, 同时具备至少 1 项临床特征, 但缺乏微生物学检查的证据。同时选取 40 例同期急性淋巴细胞白血病未合并 IFI 患儿为未感染对照组。

本研究获本院伦理委员会审核批准。

2 资料收集

自行设计患儿资料收集调查表, 通过医院内部的电子病历系统, 全面收集患儿的临床资料。这些资料包括但不限于患儿的年龄、性别、详细的病史、所接受的化疗方案以及感染的具体部位等信息。

3 治疗方案及疗效评价

3.1 治疗方案 根据随机数字表法,将合并IFI的患儿随机分为两组。其中一组患儿采用伏立康唑进行治疗,而另一组患儿则采用两性霉素B进行治疗。所有参与研究的患儿均接受诱导化疗,并且根据患儿基本情况,接受输注成分血、补充白蛋白以及维持水电解质平衡等支持性治疗。伏立康唑组中,患儿在治疗的第1天接受伏立康唑(由珠海亿邦制药有限公司生产,国药准字H20058964)的剂量为6 mg/kg。第二天开始,剂量调整为每日4 mg/kg,整个疗程持续时间为14 d。两性霉素B组中,患儿接受两性霉素B(由上海新先锋药业有限公司生产,国药准字H20030892)治疗。初始剂量为每日5 mg,通过PICC泵持续输注。在输注过程中,将两性霉素B加入到50 mL的5%葡萄糖溶液中,同时加入1~2 mg的地塞米松。泵持续时间需要大于6小时。根据患儿对药物的耐受情况,后续的剂量可以每天增加5 mg,但最大剂量不超过每日15~25 mg。两组患儿的治疗效果将在用药两周后进行评估。

3.2 疗效评价 对患儿的疗效进行跟踪分析,记录治疗过程中患儿的体温、血常规、肝功能等指标变化。通过对比分析,探讨IFI对急性淋巴细胞白血病患者治疗效果的影响,为临床提供有效的治疗策略和防控措施。痊愈:当患儿的临床症状和体征完全消失,放射学检查结果基本正常,并且病原菌检测结果为阴性时,表明治疗效果达到痊愈;显效:若患儿的临床症状部分消失,体征有所改善,放射学检查显示超过50%的改善,病原菌检测结果为阳性但病原菌数量有所下降,则治疗效果被视为显效;进步:若患儿的临床症状和体征未见明显变化,放射学检查显示改善不足50%,病原菌检测结果为阳性,且病原菌数量仅有轻微下降,则治疗效果表明为进步;无效:若在用药72 h后,患儿的临床症状、体征、放射学检查结果以及病原菌检测均未见改善甚至出现加重,则治疗效果被判定为无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%。

4 统计分析

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计数资料以例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对比合并IFI与未合并IFI急性淋巴细胞白血病患儿的临床资料,分析合并IFI患儿的临床特点。对比伏立康唑与两性霉素B在治疗急性淋巴细胞白血病患者合并IFI中的疗效差异及不良反应情况,以期为临床治疗提供科学依据。

结 果

1 病原菌分布情况

41例急性淋巴细胞白血病合并IFI患儿中,确诊病例24例(58.54%,24/41),临床诊断病例10例(24.39%,10/41),拟诊病例7例(17.07%,7/41)。24例确诊病例,共检出病原菌24株,其中白色假丝酵母菌共13株(54.17%,13/24),热带假丝酵母菌共7株(29.17%,7/24),曲霉菌3株(12.5%,3/24),毛霉菌1株(4.17%,1/24)。

2 临床特点

对比合并IFI患儿与未合并IFI患儿临床资料,粒细胞缺乏、住院天数、血红蛋白、白蛋白水平差异有统计学意义($P < 0.05$),年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 合并IFI患儿与未合并IFI患儿临床特点对比
Table 1 Comparison of clinical characteristics between children with combined IFI and those with pre-existing IFI

临床特点 Clinical characteristics	合并IFI组 (n=41) Merge IFI group	未合并IFI组 (n=40) Unmerged IFI group	χ^2	P
年龄(岁)	≤ 2	22	0.607	0.436
	> 2	19		
性别	男	24	0.103	0.748
	女	17		
粒细胞缺乏	否	2	5.357	0.021
	是	39		
住院天数(d)	≤ 15	19	4.653	0.031
	> 15	22		
血红蛋白(g/L)	≤ 60	27	7.711	0.005
	> 60	14		
白蛋白(g/L)	≤ 35	29	7.744	0.005
	> 35	12		

3 感染部位

41例合并IFI患儿中,23例为下呼吸道感染(56.10%,23/41),7例为上呼吸道感染(17.07%,7/41),4例为消化道感染(9.76%,4/41),3例为中枢神经系统感染(7.32%,3/41),2例为喉部感染(4.88%,2/41),1例为皮肤软组织感染(2.44%,1/41),1例为真菌血症(2.44%,1/41)。

4 治疗方案及疗效分析

4.1 治疗效果对比分析 伏立康唑组患儿中,11例痊愈(52.38%,11/21),6例显效(28.57%,6/21),2例进步(9.52%,2/21),2例无效(9.52%,2/21),总有效率为80.95%(17/21)。两性霉素B组患儿中,4例痊愈(20%,4/20),4例显效(20%,4/20),7例进步(35%,7/20),5例无效(25%,5/20),总有效率为40%(8/20)。对比显示,两组患儿中,痊愈、进步患儿占比及总有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

4.2 不良反应对比分析 经过治疗后,伏立康唑组患儿中出现不良反应的情况分别为:视觉障碍1例

(4.76%, 1/21), 消化道损害 1 例(4.76%, 1/21), 肝功能损害 1 例(4.76%, 1/21), 肾功能损害 1 例(4.76%, 1/21), 神经毒性 1 例(4.76%, 1/21), 低钾血症 2 例(9.52%, 2/21)。两性霉素 B 组患儿中出现不良反应的情况分别为: 视觉障碍 1 例(5%, 1/20), 消化道损害 3 例(15%, 3/20), 肝功能损害 1 例(5%, 1/20), 肾功能损害 2 例(10%, 2/20), 神经毒性 1 例(5%, 1/20), 低钾血症 7 例(35%, 7/20)。两性霉素 B 组患儿出现不良反应的占比高于伏立康唑组患儿, 主要为低钾血症, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患儿治疗效果对比分析
Table 2 Comparative analysis of treatment effects between two groups of pediatric patients

疗效 Curative effect	伏立康唑组 (n=21) Fluconazole group		两性霉素 B 组 (n=20) Amphotericin B group		χ^2	P
	病例数 No.	百分比(%) Percentage	病例数 No.	百分比(%) Percentage		
	痊愈	11	52.38	4		
显效	6	28.57	4	20.00	0.408	0.523
进步	2	9.52	7	35.00	3.881	0.049
无效	2	9.52	5	25.00	1.733	0.188
总有效	17	80.95	8	40.00	7.220	0.007

表 3 两组患儿不良反应对比分析
Table 3 Comparative analysis of adverse reactions between two groups of pediatric patients

不良反应 Adverse reactions	伏立康唑组 (n=21) Fluconazole group		两性霉素 B 组 (n=20) Amphotericin B group		χ^2	P
	病例数 No.	百分比(%) Percentage	病例数 No.	百分比(%) Percentage		
	视觉障碍	1	4.76	1		
消化道损害	1	4.76	3	15.00	1.220	0.269
肝功能损害	1	4.76	1	5.00	0.001	0.972
肾功能损害	1	4.76	2	10.00	0.414	0.520
神经毒性	1	4.76	1	5.00	0.001	0.972
低钾血症	2	9.52	7	35.00	3.881	0.049

讨论

本次研究中, 41 例急性淋巴细胞白血病合并 IFI 患儿中, 确诊 IFI 的患儿 24 例, 临床诊断 10 例, 拟诊 7 例。确诊的 24 例中, 检出病原菌 24 株, 主要为白色假丝酵母菌和热带假丝酵母。Silva 等人对 130 名患有恶性血液系统疾病的患者进行了标本检测和病原菌培养, 研究结果显示, 白色假丝酵母菌是最常见的病原体^[9]。与本次研究结果一致。确诊 IFI 患儿病原菌主要为白色假丝酵母的原因可能有以下几点: ① 儿童自身因素, 儿童尤其是婴幼儿时期, 免疫系统尚未完全成熟, 免疫功能相对较弱, T 细胞、B 细胞等免疫细胞的功能尚未达到成人水平, 导致对病原体的防御能力不足; ② 环境因素, 医院内是白色假丝酵母菌感染的高发

场所, 儿童在医院接受治疗时, 可能接触到被真菌污染的医疗器械、物品或环境, 长期住院的儿童, 尤其是在重症监护病房(ICU)的患儿, 由于病情严重、接受多种侵入性操作(如气管插管、中心静脉置管等), 感染白色假丝酵母菌的风险大大增加。

本次研究中, 合并 IFI 患儿与未合并 IFI 患儿在粒细胞缺乏、住院天数、血红蛋白、白蛋白水平方面差异有统计学意义($P < 0.05$), 年龄、性别构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。与李志敏等^[10]研究结果相近。白细胞是人体免疫系统中的重要组成部分, 它们主要分为两大类: 中性粒细胞和淋巴细胞。中性粒细胞在人体的免疫反应中扮演着至关重要的角色, 是抵抗外来病原体的主力军。这些细胞具备强大的吞噬功能, 能够吞噬并消灭侵入体内的细菌和其他有害微生物。此外, 中性粒细胞还具有杀菌的能力, 能够释放出一系列的酶和活性物质, 有效地杀灭病原体, 保护机体免受感染。当中性粒细胞的数量减少或功能受损时, 人体的免疫力会显著下降, 感染的风险将大幅增加。特别是对于细菌和真菌的感染, 中性粒细胞的缺乏会导致机体更容易受到这些微生物的侵袭。真菌感染在这种情况下尤为突出, 因为中性粒细胞在抵御真菌方面起着至关重要的作用。缺乏有效的中性粒细胞保护, 真菌感染的发生率会显著上升, 给患者的健康带来严重的威胁。因此, 保持中性粒细胞的数量和功能正常, 对于维持人体的免疫防御机制至关重要。

本次研究中, 41 例合并 IFI 患儿感染部位主要为下呼吸道和为上呼吸道。与刘晶等^[11]研究结果相近。相关研究显示, 频繁与外界环境接触的组织更容易并发真菌感染^[12]。分析可能原因在于, 频繁接触外界的组织, 如呼吸道和消化道, 由于其功能特性需要不断地与外界进行气体和物质的交换, 这使得真菌有机会定植在这些组织上, 并进一步引发感染。因此, 基于这种频繁接触外界的特性, IFI 累及部位主要包括下呼吸道、上呼吸道、胃肠道以及真菌血症^[13]。具体来说, 下呼吸道, 如支气管和肺部, 由于其直接暴露于外界空气中的特性, 容易受到真菌的侵袭, 导致各种呼吸道感染。上呼吸道, 包括鼻腔、咽喉等部位, 同样由于其与外界空气的接触, 也容易成为真菌感染的靶点。此外, 胃肠道作为消化系统的一部分, 由于其与外界食物和水源的接触, 也容易受到真菌的定植和感染。最后, 真菌血症是指真菌进入血液循环系统, 导致全身性感染, 这种情况通常发生在免疫功能低下或有严重基础疾病的患者中。因此, 频繁与外界接触的组织由于其独特的生理功能和环境暴露特性, 成为了真菌感染的高风险区域。

儿童急性淋巴细胞白血病合并 IFI 的治疗主要包

括原发病治疗、支持治疗和抗真菌治疗。原发病治疗是继续进行急性淋巴细胞白血病的化疗。支持治疗包括加强营养、纠正贫血和低蛋白血症、维持水电解质平衡等。抗真菌治疗是关键,常用的抗真菌药物包括两性霉素 B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等。针对 IFI 的抗真菌治疗需根据患者的具体情况和真菌的种类进行选择。两性霉素 B 是治疗严重真菌感染的一线药物,但可能引起肾毒性等不良反应,因此需密切监测患者的肾功能^[14]。伏立康唑具有较广泛的抗真菌谱,适用于治疗多种 IFI,特别是对于那些对其他抗真菌药物产生耐药性的患者,但其使用也需谨慎,以避免肝功能异常等副作用^[15]。在治疗过程中,应定期评估患者的感染控制情况和药物疗效,必要时调整治疗方案,以确保最佳治疗效果,同时减少不必要的药物副作用。本次研究中,伏立康唑在治疗合并 IFI 的急性淋巴细胞白血病患者中展现出较好的疗效及相对较低的不良反应发生率,优于两性霉素 B,为临床治疗提供了新的参考。此外,针对 IFI 患儿的感染部位及病原菌种类进行早期识别与针对性治疗,对提高治愈率、减少并发症具有重要意义。进一步的多中心、大样本研究将有助于深入探讨 IFI 在急性淋巴细胞白血病患者中的防治策略,优化治疗方案,改善患儿预后。

因此,在未来的临床实践中,应加强对 IFI 的监测与预防,特别是在急性淋巴细胞白血病患者中。对病原菌的精准识别与抗真菌药物的合理应用,是提高治疗效果、降低并发症风险的关键。同时,重视患儿治疗过程中的个体差异,及时调整治疗方案,以期达到最佳疗效。对伏立康唑与两性霉素 B 的长期疗效及安全性进行持续观察,为临床提供更多实证依据。

【参考文献】

[1] Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis[J]. Obstet Gynecol Clin North AM, 2019, 26(4): 695-709.

[2] Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Long-term results of St jude total therapy studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 2017, 24(2): 371-382.

[3] Ortiz CA, Alvarez YP, Dongo-Pflucker KL, et al. Mutations in the

(上接 80 页)

[11] Zarakolu P, Eser OK, Aladag E, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2016, 85(4): 466-470.

[12] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.

[13] 陈敏, 赵德军. 某院肺炎克雷伯菌感染特点及耐药性分析[J]. 国外医药抗生素分册, 2024, 45(3): 175-179.

[14] Shima M, Babak P, Aliakbar R, et al. An Outbreak of

BCR-ABL1 gene in a peruvian patient with acute lymphoblastic leukemia resistant to therapy[J]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2017, 74(2): 162-166.

[4] Kaveh K, Takahashi Y, Farrar MA, et al. Combination therapeutics of Nilotinib and radiation in acute lymphoblastic leukemia as an effective method against drug-resistance[J]. PLoS Comput Biol, 2017, 13(7): e1005482.

[5] Edmond MB, Wallace SE, Mcclish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis [J]. Clin Infect Dis, 2019, 29(2): 239-244.

[6] Mor M, Gilad G, Kornreich L, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 56(7): 1092-1097.

[7] 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. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.

[8] 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(第四次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 704-709.

[9] Silva V, Diaz MC, Febre N, et al. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter Study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period[J]. Med Mycol, 2018, 42(1): 333-339.

[10] 李志敏. 急性白血病患者侵袭性真菌病的临床研究与分析[D]. 安徽医科大学, 2015.

[11] 刘晶. 白血病患者继发侵袭性真菌病调查及相关因素分析[D]. 青岛大学, 2019.

[12] R Spurgas, R Ledgerwood. A retrospective study of nosocomial pneumonia at a long-term care facility[J]. Am J Infect Control, 2015, 20(5): 234-238.

[13] Werarak P, J Waiwarawut, P Tharavichitkul, et al. *Acinetobacter baumannii* nosocomial pneumonia in tertiary care hospitals in Thailand[J]. Am J Resp Crit Care Med, 2020, 21(7): 76-83.

[14] Jones GL, McClellan W, Raman S, et al. Parental perceptions of obesity and obesity risk associated with childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(5): 370-375.

[15] Furtwangler R, Schlotthauer U, Gartner B, et al. Nosocomial legionellosis and invasive aspergillosis in a child with T-lymphoblastic leukemia[J]. Int J Hyg Environ Health, 2017, 220(5): 900-905.

【收稿日期】 2024-08-06 【修回日期】 2024-11-11

ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in an Iranian referral hospital: epidemiology and molecular typing[J]. Infect Disord Drug Targets, 2019, 19(1): 46-54.

[15] 曹春远, 邱付兰, 李美华, 等. 龙岩市肺炎克雷伯菌分子分型与耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(1): 15-19, 24.

[16] 邓明惠, 候轩, 张微, 等. 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌药敏性和耐药基因型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 1994-1998.

【收稿日期】 2024-09-01 【修回日期】 2024-11-10