

急性白血病化疗后中性粒细胞缺乏患者血流感染的病原菌分布及耐药性特征分析

徐海琳^{1,2}, 张智洁^{1,2}, 徐资涵^{1,2}, 刘勇^{1,2}, 秦晓松^{1,2*}

1. 中国医科大学附属盛京医院检验科, 辽宁 沈阳 110004; 2. 辽宁省医学检验临床医学研究中心, 辽宁 沈阳 110004

摘要: **目的** 了解急性白血病(acute leukemia, AL)化疗后中性粒细胞缺乏患者血流感染(bloodstream infection, BSI)的病原菌分布及耐药性特征,为临床及时合理选择抗菌药物、制定合理给药方案提供参考依据。**方法** 收集2016年1月—2021年12月中国医科大学附属盛京医院收治的AL患者化疗后中性粒细胞缺乏期经血培养确诊发生血流感染258例,对患者临床资料、病原菌及药敏结果进行分析。**结果** 258例患者分离病原菌268株,其中革兰阴性菌180株(67.16%),革兰阳性菌61例(22.76%),真菌27株(10.07%);革兰阴性菌以肺炎克雷伯菌(53/268, 19.78%)、大肠埃希菌(49/268, 18.28%)、铜绿假单胞菌(41/268, 15.30%)为主;革兰阳性菌以凝固酶阴性葡萄球菌(31/268, 11.57%)、金黄色葡萄球菌(17/268, 6.34%)为主;真菌以热带念珠菌(25/268, 9.33%)为主;急性髓细胞白血病(AML)分离病原菌以大肠埃希菌(33/268, 12.31%)常见,其次为铜绿假单胞菌(25/268, 9.33%)、凝固酶阴性葡萄球菌(18/268, 6.72%)和热带念珠菌(18/268, 6.72%);急性淋巴细胞白血病(ALL)分离病原菌以肺炎克雷伯菌(35/268, 13.06%)常见,其次为铜绿假单胞菌(15/268, 5.60%)和大肠埃希菌(14/268, 5.22%)。革兰阴性菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、阿米卡星、头孢西丁、阿莫西林/克拉维酸耐药性低;革兰阳性球菌对利奈唑胺和万古霉素均敏感;念珠菌对5-氟胞嘧啶、两性霉素B、伊曲康唑均敏感。**结论** AL化疗后粒缺乏患者合并BSI中,AML分离病原菌种类多样,ALL分离病原菌主要以革兰阴性菌为主,病原菌对常用抗菌药物均有不同程度的耐药,加强监测病原菌分布和耐药性的变化,合理使用抗菌药物,最大限度减少患者的死亡。

关键词: 急性白血病;中性粒细胞缺乏;血流感染;病原菌;耐药性

中图分类号:R378 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2022)11-1009-06

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.11.02

Analysis of pathogenic bacteria distribution and drug resistance characteristics of bloodstream infection in patients with neutrophilic deficiency after chemotherapy in acute leukemia

XU Hai-lin^{1,2}, ZHANG Zhi-jie^{1,2}, XU Zi-han^{1,2}, LIU Yong^{1,2}, QIN Xiao-song^{1,2}

1. Department of Laboratory Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China;

2. Liaoning Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Shenyang, Liaoning 110004, China

Corresponding author: QIN Xiao-song, E-mail: qinxs@sj-hospital.org

Abstract: **Objective** To investigate the distribution and drug resistance characteristics of pathogenic bacteria in patients with neutropenic acute leukemia (AL) and bloodstream infections (BSI). **Methods** The clinical data of 258 neutropenic acute leukemia patients with bloodstream infections, who admitted to Shengjing Hospital of China Medical University from January 2016 to December 2021, were collected and analyzed for pathogenic bacteria and drug resistance. **Results** A total of 268 strains of pathogenic bacteria were isolated from 258 patients, including 180 strains of gram-negative bacteria (67.16%), 61 strains of gram-positive bacteria (22.76%), and 27 strains of fungi (10.07%). Gram-negative bacteria were mainly *Klebsiella pneumoniae* (53/268, 19.78%), *Escherichia coli* (49/268, 18.28%) and *Pseudomonas aeruginosa* (41/268, 15.30%). Gram-positive bacteria were mainly coagulase negative *Staphylococcus* (31/268, 11.57%) and *Staphylococcus aureus* (17/268, 6.34%). The main fungi were *Candida tropicalis* (25/268, 9.33%). *Escherichia coli* (33/268, 12.31%) was the most common pathogen isolated from acute myeloid leukemia (AML), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (25/268, 9.33%), coagulase-negative *Staphylococcus* (18/268, 6.72%) and *Candida tropicalis* (18/268, 6.72%). *Klebsiella pneumoniae* (35/268, 13.06%) was the most common pathogen isolated from acute lymphoblastic leukemia (ALL), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (15/268, 5.60%) and *Escherichia coli* (14/268, 5.22%). The resistance of Gram-negative bacteria to piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam, imipenem, meropenem, ertapenem, amikacin, cefoxitin, amoxicillin/clavulanic acid was low. Gram-positive bacteria were sensitive to linezolid and vancomycin. *Candida* was sensitive to flucytosine, amphotericin B

基金项目: 国家科技基础资源调查专项(No.2019FY101200); 辽宁省自然科学基金(No.2020-MS-10)

作者简介: 徐海琳(1989—), 女, 本科, 技师, 研究方向: 细菌耐药研究。

*通信作者: 秦晓松, E-mail: qinxs@sj-hospital.org

and itraconazole. **Conclusions** In patients with granulosa after AL chemotherapy combined with BSI, the pathogenic bacteria isolated from AML are diverse, and the pathogenic bacteria isolated from ALL are mainly gram-negative bacteria. Pathogenic bacteria have different degrees of drug resistance to commonly used antibacterial drugs, so it is important to strengthen the monitoring of the distribution of pathogenic bacteria and the change of drug resistance and rational use of antibacterial drugs to minimize the death of patients.

Keywords: Acute leukemia; neutropenia; bloodstream infection; pathogenic bacteria; drug resistance

急性白血病(acute leukemia, AL)患者由于其疾病本身、化疗、免疫抑制剂治疗以及造血干细胞移植等原因常发生中性粒细胞缺乏(简称粒缺),易导致血流感染(bloodstream infection, BSI)的发生^[1]。资料显示急性白血病患者化疗后的粒缺期出现严重感染常有较高死亡率^[2],因此及时有效的抗感染治疗十分关键^[3]。由于血培养和相关药敏试验检测周期长,粒缺期血流感染的治疗常依靠医生的经验性治疗。由于抗菌药物的滥用,多重耐药菌株增多,增加医生治疗的难度^[4]。本研究回顾性分析急性白血病化疗后中性粒细胞缺乏期血流感染的病例,了解病原菌分布及耐药性特征,为临床及时正确选择抗菌药物、制定合理给药方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 资料来源 选取2016年1月—2021年12月中国医科大学附属盛京医院收治的AL患者化疗后粒缺期经血培养确诊发生血流感染258例为研究对象,纳入标准:(1)经细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(MICM)分型确诊的AL患者;(2)在中国医科大学附属盛京医院接受化疗后出现中性粒细胞绝对值(ANC) $<0.5 \times 10^9/L$ 时发生血流感染;(3)临床资料完整。排除标准:(1)临床症状与血培养检出病原菌结果不符,连续2次培养未能证明是同一病原菌的判断为污染菌;(2)临床资料不完整。收集患者一般资料、首次阳性血培养的病原菌及药敏结果。同一患者血培养标本检出相同病原菌,只计入第1株。本研究经医院伦理委员会批准。

1.1.2 仪器与试剂 血培养仪为BACTEC™ FX40全自动血培养仪(美国BD公司),病原菌鉴定及药敏试验主要采用Clin-ToFII全自动质谱分析仪(中国毅新博创公司)和PHOENIX-100全自动微生物鉴定药敏分析系统(美国BD公司),试剂为厂家的配套产品。抗菌药物纸片购自温州康泰公司和英国OXOID公司,真菌药敏试剂为ATB FUNGUS 3真菌药敏板条(法国梅里埃公司)。

1.2 方法

1.2.1 病原菌的分离培养及药敏 AL患者化疗后粒缺期采集血培养标本后,置于BACTECTM FX40血培养仪中进行培养,报阳后进行涂片革兰染色后镜检,

同时接种哥伦比亚血琼脂平板和麦康凯平板,怀疑为真菌时加种沙保弱培养基。待病原菌生长后,用Clin-ToFII全自动质谱分析仪进行鉴定,根据病原菌类型,用PHOENIX-100全自动微生物鉴定药敏分析系统或ATB FUNGUS 3真菌药敏板条进行药敏试验,补充药敏试验采用KB法。细菌药敏结果的判定采用美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) M-100第31版,真菌药敏结果判定采用CLSI M60第2版。

1.2.2 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、ATCC29213、粪肠球菌 ATCC29212、肺炎链球菌 ATCC49619、流感嗜血杆菌 ATCC49247 和近平滑念珠菌 ATCC22019(卫生部临检中心)。

1.3 统计学分析 采用SPSS 26.0软件对数据进行描述性分析,计量资料用均 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用例数或百分比表示;药敏结果采用WHONET5.6软件进行统计分析。

2 结果

2.1 患者基本情况 AL化疗后粒缺期血培养阳性患者共258例,其中男141例,女117例,年龄(50.51 \pm 12.93)岁。其中急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)143例,急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)106例,混合表型急性白血病7例,急性未分化白血病2例。除血流感染外合并其他感染部位:肺部感染141例,上呼吸道感染56例,肠道感染42例,肛周感染20例,皮肤软组织感染10例,其他感染部位6例,未明确合并其他感染部位9例。

2.2 血细菌培养病原菌情况 AL化疗后粒缺期血培养阳性患者共分离病原菌268株,革兰阴性菌180株,占67.16%,革兰阳性菌61例,占22.76%,真菌27株,占10.07%;革兰阴性菌以肺炎克雷伯菌(53/268, 19.78%)、大肠埃希菌(49/268, 18.28%)、铜绿假单胞菌(41/268, 15.30%)为主;革兰阳性菌以凝固酶阴性葡萄球菌(31/268, 11.57%)、金黄色葡萄球菌(17/268, 6.34%)为主;真菌以热带念珠菌(25/268, 9.33%)为主;其中AML分离病原菌146株,占54.48%;ALL分离病原菌113株,占42.16%;其他急性白血病分离病原菌9株,占3.36%;AML病原菌以大肠埃希菌(33/268, 12.31%)常见,其次为铜绿假单胞菌(25/268, 9.33%)、

凝固酶阴性葡萄球菌(18/268, 6.72%)和热带念珠菌(18/268, 6.72%); ALL分离病原菌以肺炎克雷伯菌(35/268, 13.06%)常见, 其次为铜绿假单胞菌(15/268, 5.60%)和大肠埃希菌(14/268, 5.22%)。见表1。

2.3 主要病原菌的耐药情况

2.3.1 革兰阴性菌耐药情况 肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、阿米卡星耐药率较低; 大肠埃希菌对左氧氟沙星、环丙沙星、氨苄西林、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢孟多、四环素、复方新诺明的耐药率>70%, 对哌拉西林/他唑巴

坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、阿米卡星、头孢西丁、阿莫西林/克拉维酸耐药性低; 铜绿假单胞菌对所检测的抗菌药物耐药性均较低, 见表2。肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的产超广谱β-内酰胺酶(extended spectrum β-lactamases, ESBLs)检出率分别为24.53%(13/53)和68.39%(34/49)。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率7.55%(4/53)略高于大肠埃希菌4.08%(2/49)。8株嗜麦芽窄食单胞菌中有1株对氯霉素耐药, 4株对头孢他啶耐药, 对米诺环素、复方新诺明、左氧氟沙星均敏感。

表1 268株血培养阳性菌构成情况

Table 1 Composition of positive bacteria in blood culture of 268 strains

病原菌 Pathogenic bacteria	AML株数 Strains of AML	ALL株数 Strains of ALL	其他 Others
革兰阴性菌 Gram-negative bacteria	97	77	6
肺炎克雷伯菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	35	3
大肠埃希菌 <i>Escherichia coli</i>	33	14	2
铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	15	1
阴沟肠杆菌 <i>Enterobacter cloacae</i>	8	5	0
嗜麦芽窄食单胞菌 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6	2	0
鲍曼不动杆菌 <i>Acinetobacter baumannii</i>	3	1	0
产酸克雷伯菌 <i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2	0
其他 Others	6	3	0
革兰阳性菌 Gram-positive bacteria	31	27	3
凝固酶阴性葡萄球菌 <i>Coagulase-negative staphylococci</i>	18	11	2
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	6	10	1
屎肠球菌 <i>Enterococcus faecium</i>	4	4	0
其他 Others	3	2	0
真菌 Fungus	18	9	0
热带念珠菌 <i>Candida tropicalis</i>	18	7	0
白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	0	1	0
光滑念珠菌 <i>Candida glabrata</i>	0	1	0
总计 Total	146	113	9

表2 主要革兰阴性菌的耐药情况

Table 2 Drug resistance of main gram-negative bacteria

抗菌药物 Antimicrobial agents	肺炎克雷伯菌 <i>K. pneumoniae</i> (n=53)		大肠埃希菌 <i>E. coli</i> (n=49)		铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=41)	
	耐药株数 Re-sistant strains	耐药率 Resis-tance rate/%	耐药株数 Re-sistant strains	耐药率 Resis-tance rate/%	耐药株数 Re-sistant strains	耐药率 Resis-tance rate/%
头孢他啶 Ceftazidime	12	22.64	18	36.73	2	4.88
头孢吡肟 Cefepime	13	24.53	26	53.06	3	7.31
氨曲南 Aztreonam	10	18.87	28	57.14	7	17.07
哌拉西林/他唑巴坦 Piperacillin/tazobactam	6	11.32	6	12.24	0	0
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	7	13.21	9	18.36	0	0
亚胺培南 Imipenem	4	7.55	2	4.08	5	12.20
美罗培南 Meropenem	4	7.55	2	4.08	5	12.20
阿米卡星 Amikacin	2	3.77	2	4.08	0	0
庆大霉素 Gentamicin	11	20.75	30	61.22	3	7.31
左氧氟沙星 Levofloxacin	9	16.98	36	73.47	2	4.88

续表2

抗菌药物 Antimicrobial agents	肺炎克雷伯菌 <i>K. pneumoniae</i> (n=53)		大肠埃希菌 <i>E. coli</i> (n=49)		铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=41)	
	耐药株数 Resis-	耐药率 Resis-	耐药株数 Re-	耐药率 Resis-	耐药株数 Re-	耐药率 Resis-
	tant strains	tance rate/%	sistant strains	tance rate/%	sistant strains	tance rate/%
环丙沙星 Ciprofloxacin	15	28.30	37	75.51	2	4.88
氨苄西林 Ampicillin	53	100.00	46	93.88		
头孢唑啉 Cefazolin	17	32.08	36	73.47		
头孢呋辛 Cefuroxime	17	32.08	36	73.47		
头孢孟多 Cefamandole	17	32.08	36	73.47		
头孢噻肟 Cefotaxime	17	32.08	26	53.06		
头孢西丁 Cefoxitin	8	15.09	6	12.24		
阿莫西林/克拉维酸 Amoxicillin/lavulanic acid	7	13.21	5	10.20		
厄他培南 Ertapenem	4	7.55	2	4.08		
四环素 Tetracycline	18	35.85	40	81.63		
氯霉素 Chloramphenicol	14	26.42	19	38.78		
复方新诺明 Trimethoprim-sulfamethoxazole	19	35.85	37	75.51		

2.3.2 革兰阳性菌耐药情况 凝固酶阴性葡萄球菌对青霉素的耐药率为100.00%,对红霉素、克林霉素、环丙沙星的耐药率均大于50%,耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*, MRCNS)检出率(即苯唑西林耐药率)为87.10%(27/31);金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率为100%,对红霉素、克林霉素的耐药率均大于50%,耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant

Staphylococcus aureus, MRSA)检出率(即苯唑西林耐药率)为5.88%(1/17);葡萄球菌属细菌对利奈唑胺和万古霉素均敏感,见表3。检出的8株屎肠球菌对氨苄西林、利奈唑胺和万古霉素均敏感。

2.3.3 真菌耐药情况 真菌检测抗菌药物有5-氟胞嘧啶、两性霉素B、氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑。其中热带念珠菌对氟康唑和伏立康唑的耐药率均为20.00%(5/25),对其余药物均敏感。

表3 主要革兰阳性菌的耐药情况
Table 3 Drug resistance of main gram-positive bacteria

抗菌药物 Antimicrobial agents	凝固酶阴性葡萄球菌 Coagulase negative <i>Staphylococci</i> (n=31)		金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i> (n=17)	
	耐药株数	耐药率	耐药株数	耐药率
	Resistant strains	Resistance rate/%	Resistant strains	Resistance rate/%
青霉素 G Penicillin G	31	100.00	17	100.00
苯唑西林 Oxacillin	27	87.10	1	5.88
庆大霉素 Gentamicin	12	38.71	4	23.53
利福平 Rifampin	2	6.45	0	0
环丙沙星 Ciprofloxacin	17	54.84	0	0
复方新诺明 Trimethoprim-sulfamethoxazole	14	45.16	6	35.29
红霉素 Erythromycin	29	93.55	12	70.59
克林霉素 Clindamycin	17	54.84	9	52.94
利奈唑胺 Linezolid	0	0	0	0
万古霉素 Vancomycin	0	0	0	0
四环素 Tetracycline	8	25.81	0	0

3 讨论

随着急性白血病治疗的规范化,造血干细胞移植联合化疗使部分AL患者得到治愈^[5-6],但化疗出现中性粒细胞缺乏、皮肤黏膜受损和免疫功能降低,易发生

血流感染,不仅增加患者的住院时间及费用,严重者可导致患者死亡^[7-8]。分析AL化疗后粒缺患者血流感染的病原菌分布及耐药性特征,对于缩短患者住院时间、减少患者住院费用、延长患者生存时间具有重要意义。

AL化疗后粒缺患者的感染可发生在全身各部位。但由于粒缺减弱了局部炎症反应,AL患者感染常呈现不典型的临床表现,体现在不易识别的感染部位和感染的严重程度^[2]。文献显示,粒缺患者最常发生的感染部位是肺部,其次是上呼吸道、肛周和血液等^[9]。本研究AL化疗后粒缺发生BSI时最常合并的感染部位是肺部,其次依次为上呼吸道、肠道和肛周,分析原因可能与化疗药物可破坏黏膜屏障,细菌清除系统受损,病原体通过飞沫传播造成呼吸系统的感染。因此,对于AL化疗后粒缺患者可早期进行胸部CT检查以及监测高发感染部位的涂片及培养检查用以明确是否有感染的发生,尽早进行针对性治疗。

有研究报道,AL合并BSI的发生率达40%,西方国家感染以革兰阳性菌为主,我国以革兰阴性菌为主^[10-11]。刘泽世等^[12]研究血液恶性肿瘤患者化疗后发生血流感染以革兰阴性菌为主(73.47%),以大肠埃希菌(40.82%)最常见,其次是肺炎克雷伯菌(15.31%)和铜绿假单胞菌(8.16%),革兰阳性菌以凝固酶阴性葡萄球菌(9.18%)为主。本研究培养出的268株病原菌中,同样以革兰阴性菌为主(67.16%),但以肺炎克雷伯菌(19.78%)最常见,其次为大肠埃希菌(18.28%)和铜绿假单胞菌(15.30%);革兰阳性球菌同样以凝固酶葡萄球菌(11.57%)常见,真菌以热带念珠菌(9.33%)为主;表明该病感染病原菌的流行趋势相似,但不同地区病原菌的流行情况稍有差异,临床医生可根据当地病原菌流行特点合理应用抗菌药物。本研究发现AML分离病原菌种类多样,ALL分离病原菌主要以革兰阴性菌为主。病原菌耐药分析显示,大肠埃希菌产ESBLs检出率高,ESBLs对 β -内酰胺酶有水解作用,因此对青霉素类和 β -内酰胺类药物耐药^[13];AML检出病原菌以大肠埃希菌为主,在经验性治疗上需考虑耐药菌株的出现。肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌均对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、阿米卡星耐药性低,且《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌临床应用指南(2020年版)》建议,粒缺伴发热患者经验性抗感染治疗应使用涵盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性菌感染的广谱抗菌药^[9],因此可将哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、阿米卡星做为抗感染的首选药物。韦杰敏等^[14]研究表明,AL患者感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)对替加环素敏感,且替加环素可抑制核糖体和特异性外排泵^[15],因此对于CRE感染患者,可使用替加环素进行治疗。革兰阳性菌方面,MRCNS检出率为87.10%,

MRCNS不仅对甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林等耐酶青霉素类耐药,同时也对青霉素、头孢菌素、氨基糖苷类、大环内酯类等抗菌药物存在一定耐药情况^[16];对万古霉素、利奈唑胺暂未发现耐药,可用于AL化疗后粒缺患者的革兰阳性菌的治疗。AL更长时间的粒细胞缺乏后出现念珠菌败血症、白色念珠菌感染^[17]。念珠菌对所检测抗真菌药物保持高度敏感性,但近几年热带念珠菌对氟康唑和伏立康唑的耐药率显著上升^[18],在治疗方面医生需谨慎选择;国外研究观点认为,两性霉素B或两性霉素B脂质体可作为发热和中性粒细胞减少症患者真菌感染的经验性治疗药物^[19]。由于不同AL分型化疗后粒缺患者血流感染常见病原菌种类不同,医生可根据患者AL分型及患者临床症状,根据常见菌药敏结果合理使用抗菌药物进行经验性治疗。

近几年AL患者不断增加,由于疾病的特殊治疗常发生粒缺,易发生病原菌感染,血培养在病原菌的确定和临床用药方面发挥巨大作用,因此加强监测病原菌分布和耐药性的变化,为AL化疗后粒缺合并BSI患者及时应用抗菌药物提供参考依据,最大限度减少患者的死亡。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] REN J H, LIN Q X, CHEN W M, et al. G-CSF-primed haplo-identical HSCT with intensive immunosuppressive and myelosuppressive treatments does not increase the risk of pre-engraftment bloodstream infection: a multicenter case-control study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(5): 865-876.
- [2] ZHANG C, TANG Y S, CHENG Q, et al. Etiology and clinical features of Gram-positive bacterial bloodstream infection in patients with acute leukemia[J]. *Chin J Antibiot*, 2020, 45(11): 1176-1181. (in Chinese)
张畅,唐亦舒,成倩,等.急性白血病患者革兰阳性菌血流感染的病原学及临床特征分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(11): 1176-1181.
- [3] TAPLITZ R A, KENNEDY E B, FLOWERS C R. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American society of clinical oncology and infectious diseases society of America clinical practice guideline update summary[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(4): 250-255.
- [4] BARTOLETTI M, BALDASSARRE M, DOMENICALI M, et al. Prognostic role of bacterial and fungal infections in patients with liver cirrhosis with and without acute-on-chronic liver failure: a prospective 2-center study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(11): ofaa453.
- [5] TALLMAN M S, WANG E S, ALTMAN J K, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(6): 721-749.

- [6] BROWN P A, WIEDUWILT M, LOGAN A, et al. Guidelines insights: acute lymphoblastic leukemia, version 1.2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(5): 414-423.
- [7] ZHANG P P, WANG L N, LI M, et al. Clinical features of nosocomial infections in agranulocytosis patients with hematological malignancies and analysis of risk factors[J]. J Exp Hematol, 2020, 28(2): 669-676.(in Chinese)
张鹏鹏, 王丽娜, 李明, 等. 恶性血液病粒细胞缺乏症患者医院感染的临床特征及危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2): 669-676.
- [8] FERREIRA A M, MOREIRA F, GUIMARAES T, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of multi-drug-resistant bloodstream infections in haematopoietic stem cell transplant recipients: importance of previous gut colonization[J]. J Hosp Infect, 2018, 100(1): 83-91.
- [9] CHEN X, FENG S Z. Interpretation of guidelines for clinical use of antibiotics in Chinese neutropenia patients with fever(2020 edition) [J]. Clin Med J, 2021(9): 14-17.(in Chinese)
陈欣, 冯四洲. 《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020年版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2021(9): 14-17.
- [10] LI P, HUANG C. Etiology, drug resistance, and prognostic risk factors in patients with acute leukemia and a bloodstream infection[J]. J Pathog Biol, 2021, 16(9): 1087-1090, 1095.(in Chinese)
李平, 黄纯. 急性白血病患者合并血流感染的病原学、耐药现状及预后高危因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(9): 1087-1090, 1095.
- [11] 杨婷, 王美璐, 程龙灿, 等. 热带地区急性白血病患者医院感染病原学特征[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(10): 1304-1307.
- [12] LIU Z S, HU R, BAI L, et al. Clinical pathogen profile of bloodstream infection in patients with hematological malignancies after chemotherapy[J]. Chin J Nosocomiology, 2020, 30(24): 3745-3749. (in Chinese)
刘泽世, 呼瑞, 白露, 等. 血液恶性肿瘤患者化疗后血流感染病原菌及其耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(24): 3745-3749.
- [13] YE Y F, XU L J, HAN Y P, et al. Mechanism for carbapenem resistance of clinical Enterobacteriaceae isolates[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 1143-1149.
- [14] WEI J M, LAI X X, ZHANG Z M, et al. Clinical and bacteriological analysis of bacterial bloodstream infections in patients with acute leukemia[J]. J Exp Hematol, 2019, 27(6): 1774-1778.(in Chinese)
韦杰敏, 赖小璇, 章忠明, 等. 急性白血病患者细菌性血流感染临床和病原学分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(6): 1774-1778.
- [15] CHEN Y J, ZHU D M, ZHANG Y Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized, comparison study of the efficacy and safety of tigecycline to imipenem/cilastatin to treat complicated intra-abdominal infections in hospitalized subjects in China[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14(3): 2327-2339.
- [16] PU H B, YANG L, LI H T, et al. Antibiotic resistance and genotypes of methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci* in children [J]. Chin J Nosocomiology, 2017, 27(23): 5468-5471.(in Chinese)
蒲海波, 杨乐, 李海涛, 等. 患儿感染耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌耐药性及基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(23): 5468-5471.
- [17] 刘小云, 张扣兴, 肖若芝, 等. 9例成人急性白血病并发念珠菌败血症临床分析[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(8): 1082-1085.
- [18] JING R, HOU X, XIAO M, et al. A retrospective analysis of invasive yeast strains in China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net from 2010 to 2014: changing pattern of species distribution and azoles susceptibility[J]. Chin J Infect Chemother, 2020, 20(2): 175-180.(in Chinese)
井然, 侯欣, 肖盟, 等. 中国侵袭性真菌耐药监测网成员单位重症监护室侵袭性酵母的分布特征及其对唑类药物敏感性的变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(2): 175-180.
- [19] YOSHIDA M, TAMURA K, MASAOKA T, et al. A real-world prospective observational study on the efficacy and safety of liposomal amphotericin B in 426 patients with persistent neutropenia and fever [J]. J Infect Chemother, 2021, 27(2): 277-283.

收稿日期:2022-07-24 编辑:王佳燕