

2014–2018 年儿童恶性血液病患者 中性粒细胞缺乏期血流感染病原学 和临床特征分析

朱国庆 徐春晖 林青松 王晓雪 王乐乐 赵宁宁 冯四洲 陈玉梅

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:陈玉梅,Email: chenymei@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 探讨儿童血液病患者在中性粒细胞缺乏(粒缺)期发生血流感染时的病原学分布、耐药情况,为该类药物合理使用提供数据支持。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2018 年 12 月中国医学科学院血液病医院收治的儿童血液病患者粒缺期发生血流感染时的临床特征、病原菌分布和药物敏感性数据。**结果** 427 例儿童血液病患者在粒缺期共发生 537 次血流感染,30 d 全因死亡率为 3.7%。其中 44.7% 例次血流感染的临床特征仅表现为发热,其病原菌以肠杆菌科细菌为主。血流感染常伴口腔黏膜、呼吸道及消化道症状,比例分别为 20.7%、20.5% 和 14.3%。伴不同症状的血流感染病原菌分布不同($\chi^2 = 40.561, P = 0.001$)。共分离出 550 株病原菌,位于前 5 位的细菌分别为草绿色链球菌(109 株,19.8%)、大肠埃希菌(99 株,18.0%)、表皮葡萄球菌(75 株,13.6%)、肺炎克雷伯菌(67 株,12.2%) 和金黄色葡萄球菌(32 株,5.8%)。耐药方面,肠杆菌科细菌及铜绿假单胞菌对于哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类药物的耐药率 < 5%。金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的比例为 9.7%。**结论** 儿童恶性血液病患者粒缺期发生血流感染病原菌革兰阳性球菌与阴性杆菌比例大致相同,提示经验性抗菌药物使用应具有广谱性,常见分离菌耐药性仍处于较低水平,常用的碳青霉烯类、糖肽类、酶抑制剂复合物类药物如哌拉西林/他唑巴坦等仍具有较好效果。

【关键词】 儿童; 恶性血液病; 血流感染; 病原菌; 耐药

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.007

Analysis of pathogens and clinical characteristics of bloodstream infection in neutropenic children with hematological malignancies from 2014 to 2018

Zhu Guoqing, Xu Chunhui, Lin Qingsong, Wang Xiaoxue, Wang Lele, Zhao Ningning, Feng Sizhou, Chen Yumei

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Chen Yumei, Email: chenymei@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To investigate the microbiologic and clinical characteristics of bloodstream infection in neutropenic pediatric patients with hematological malignancies and provide data support for the rational use of antimicrobial agents in these patients. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data, pathogen species distribution, and drug sensitivity data of bloodstream infection in neutropenic pediatric patients with hematological malignancies from the Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital from January 2014 to December 2018. **Results** Total 537 episodes of bloodstream infections occurred in 427 neutropenic children with hematological malignancies; the 30-day all-cause mortality rate was 3.7%. The clinical feature of 44.7% patients with bloodstream infection was only fever, and the pathogenic bacteria were mainly enterobacteriaceae bacteria. Bloodstream infection was usually accompanied by oral mucosa (20.7%), respiratory tract (20.5%), and digestive tract (14.3%) symptoms. The distribution of pathogens in patients with different symptoms of bloodstream infection varied ($\chi^2 = 40.561, P = 0.001$). Total 550 strains of pathogens were isolated, and the top 5 bacteria were Streptococcus

aureus (109 strains, 19.8%), Escherichia coli (99 strains, 18.0%), Staphylococcus epidermidis (75 strains, 13.6%), Klebsiella pneumoniae (67 strains, 12.2%), and Staphylococcus aureus (32 strains, 5.8%). The resistance rates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa to piperacillin/tazobactam and carbapenems were <5%. The proportion of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Staphylococcus aureus was 9.7%. **Conclusion** The proportion of pathogenic bacteria gram-positive cocci and gram-negative bacilli in the bloodstream infection of neutropenic children with hematological malignancies was approximately the same, suggesting that the use of antimicrobial agents should be broad-spectrum. Carbapenems, glycopeptides, and enzyme inhibitor complexes still have good effects.

【Key words】 Pediatric; Hematological malignancies; Bloodstream infection; Pathogens; Drug resistance

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.007

儿童恶性血液病患者中,血流感染是一种严重且常见的并发症^[1],儿童血液病住院患者中发生血流感染者的死亡率是未发生血流感染者的近7倍^[2]。儿童血液系统疾病中,约四分之三的血流感染发生在中性粒细胞缺乏(粒缺)期^[3-4]。血流感染是粒缺伴发热患者常见的感染形式^[5],由于免疫功能低下,血流感染的症状和体征往往并不明显,对该类患者进行临床特征、病原学分布及耐药性分析,有助于临床经验选择用药,对降低患儿死亡率至关重要。在本研究中,我们回顾性分析了本院2014年1月至2018年12月期间427例儿童恶性血液病患者在粒缺期发生的血流感染的情况,旨在为儿童血液病患者血流感染的临床诊断和经验治疗提供数据参考。

病例与方法

1. 病例:回顾收集本院2014年1月至2018年12月收治患者中年龄≤15岁、确诊为恶性血液系统疾病,并在粒缺期经血培养确诊为血流感染患者的临床资料,包括性别、年龄、患病种类、血流感染期间伴随的症状、预后、病原菌和药物敏感性结果。粒缺的标准为外周血中性粒细胞绝对计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 或预计48 h后外周血中性粒细胞绝对计数 $<0.5 \times 10^9/L$ ^[5]。

2. 血流感染诊断及标本采集:血流感染的诊断参照美国疾病预防控制中心1996年制定的血流感染标准及我国2001年颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[6]。按照院内临床检验操作规程和标本采集手册,进行血培养标本采集。

3. 病原菌鉴定与药物敏感性分析:收集阳性血培养分离菌株数据,使用VITEC 2 Compact细菌分析仪进行配套的菌株鉴定及药物敏感性试验(相同患者分离菌株7 d内去重)。药物敏感性结果根据

美国临床和实验室标准化委员会(CLSI)2020年版的参考标准进行判读。

4. 统计学处理:使用WHONET5.6软件对病原菌分布、耐药率进行统计分析。采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。不同症状下病原菌分布差异采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床特征:2014年1月至2018年12月期间本院共有427例儿童恶性血液病患者(≤15周岁)在粒缺期发生537次血流感染。男254例(59.5%),女173例(40.5%)。中位年龄为8($<0.6 \sim 15$)岁。其中急性淋巴细胞白血病(ALL)241例(56.4%)、急性髓系白血病(AML)168例(39.3%)、骨髓增生异常综合征5例(1.2%)、淋巴瘤4例(0.9%),其他类型恶性血液病9例(2.1%)。

2. 血流感染患者预后情况:5年内427例恶性血液病患儿血流感染14 d全因死亡率为2.8%(12例),30 d全因死亡率为3.7%(16例)。死亡原因:3例为本病进展,2例为并发感染性休克,1例为并发DIC,其他10例为本病未缓解并继发感染导致的脏器衰竭。共12例(2.8%)发生血流感染的患儿存在并发症,其中并发多脏器衰竭3例,感染性休克3例,心功能衰竭3例,呼吸衰竭2例,DIC 1例。存在并发症的患儿中10例发生死亡。

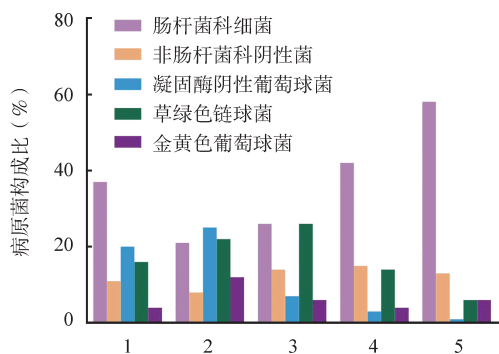
3. 血培养阳性率及病原菌构成:537例次血流感染共检出病原菌550株,其中包括需氧革兰阳性细菌281株(51.1%)、需氧革兰阴性细菌253株(46.0%)、专性厌氧细菌11株(2.0%)和真菌5株(0.9%)。革兰阴性细菌前三位为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌;革兰阳性球菌主要以草绿色链球菌和表皮葡萄球菌为主,详见表1。此外,本研究中共发生13例次复数菌血流感染,占总例次

表1 儿童恶性血液病患者中性粒细胞缺乏期血流感染病原菌分布

病原菌	菌株数	构成比(%)	病原菌	菌株数	构成比(%)
需氧革兰阴性细菌	253	46.0	需氧革兰阳性细菌	281	51.1
肠杆菌科细菌	192	34.9	葡萄球菌属	140	25.5
大肠埃希菌	99	18.0	金黄色葡萄球菌	32	5.8
肺炎克雷伯菌	67	12.2	表皮葡萄球菌	75	13.6
阴沟肠杆菌	9	1.6	链球菌属	125	22.7
沙门菌属	5	0.9	草绿色链球菌	109	19.8
产酸克雷伯菌	4	0.7	肺炎链球菌	14	2.5
其他	8	1.5	β溶血链球菌	2	0.4
非肠杆菌科细菌	61	11.1	肠球菌属	9	1.6
铜绿假单胞菌	28	5.1	其他革兰阳性细菌	7	1.3
气单胞菌属	7	1.3	厌氧菌	11	2.0
鲍曼不动杆菌	5	0.9	真菌	5	0.9
嗜麦芽窄食单胞菌	4	0.7	热带念珠菌	4	0.7
其他	17	3.1	其他	1	0.2

的2.4%，主要为葡萄球菌、链球菌及肠杆菌。

4. 血流感染伴随症状与病原菌分布: 在537例次血流感染中, 111例次(20.7%)伴口腔黏膜症状, 110例次(20.5%)伴呼吸道症状, 77例次(14.3%)伴消化道症状, 44例次(8.2%)伴肛周感染症状, 240例次(44.7%)血流感染仅表现为发热。不同伴随症状的血流感染其病原菌分布不同($\chi^2 = 40.561, P = 0.001$); 伴随口腔黏膜感染时以草绿色链球菌和肠杆菌科细菌为主, 比例均为27.0%; 伴随呼吸道感染时, 以凝固酶阴性葡萄球菌为主, 比例为27.3%; 伴随肛周感染、消化道感染或仅表现为发热时, 以肠杆菌科细菌为主, 比例分别为59.1%、41.6%和37.9%, 详见图1。



1: 无其他伴随症状; 2: 伴呼吸道症状; 3: 伴口腔黏膜炎; 4: 伴消化道症状; 5: 伴肛周症状

图1 儿童恶性血液病患者在血流感染时不同伴随症状下的病原菌构成

5. 主要革兰阴性菌耐药情况: 血流感染分离出

的位于前三位的革兰阴性杆菌(大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌)对哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类药物的耐药率均 < 5%; 大肠埃希菌对四代头孢的耐药率为8.2%, 高于肺炎克雷伯菌(3.0%)。大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药率接近40%, 高于其他革兰阴性杆菌。各分离病原菌耐药情况如表2所示。

6. 主要革兰阳性球菌耐药情况: 在金黄色葡萄球菌中, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的比例为9.7%, 大环内酯类红霉素耐药率为64.5%, 均低于凝固酶阴性葡萄球菌。凝固酶阴性葡萄球菌中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRSCN)比例为88.2%, 红霉素耐药率为90.8%。草绿色链球菌中, 青霉素耐药率为22.9%, 头孢曲松耐药率为14.9%; 尚未分离到对万古霉素、利奈唑胺耐药的阳性球菌。

讨 论

血流感染是导致儿童恶性血液病患者死亡的重要原因之一, 皮肤黏膜屏障破坏、深部组织感染、导管相关感染都是血流感染病原菌的重要来源^[7]。对于儿童抗感染用药而言, 由于不良反应的问题, 可以选择的抗菌药物较成人有限, 随着细菌耐药问题日益严重^[8], 儿童血液病患者血流感染的诊断和经验用药面临更大的挑战。本研究中, 我们对2014-2018年我院收治的427例恶性血液病患者进行回顾性分析, 对患者的一般情况、伴随症状及病原菌构成、耐药情况以及预后进行探讨, 为血液病

表 2 儿童恶性血液病患者中性粒细胞缺乏期血流感染主要革兰阴性杆菌对常用抗菌药物耐药率(%)

抗菌药物	株数	氨苄西林	哌拉西林	哌拉西林/他唑巴坦	头孢他啶	头孢曲松	头孢吡肟	氨曲南	亚胺培南	美罗培南	阿米卡星	左氧氟沙星	复方新诺明
大肠埃希菌	98	87.8	84.5	1.0	5.7	43.9	8.2	18.4	1.0	1.0	0	39.8	81.7
肺炎克雷伯菌	67	/	32.8	3.0	3.4	21.2	3.0	10.4	1.5	3.0	0	10.6	55.6
阴沟肠杆菌	9	/	25.0	0	0	11.1	0	11.1	0	0	0	11.1	44.4
铜绿假单胞菌	29	/	3.4	3.4	3.4	/	0	-	3.4	3.4	0	3.4	/

注:/:天然耐药;-:未分析

患儿血流感染的诊断和经验用药提供了数据参考。

本研究纳入的患者为儿童恶性血液病患者,其中 ALL 和 AML 占 95.8%。大剂量化疗及造血干细胞移植的治疗策略以及本病的自身特点均会导致患儿容易处于粒缺状态,粒缺是血流感染的主要发生时期。有研究表明,血液病患者血流感染的整体发生率为 13.8%^[3],30 d 死亡率为 2.6%~8.2%^[9-11]。本研究中 30 d 全因死亡率为 3.7%,疾病进展与继发血流感染导致的多脏器衰竭为最主要死因。值得注意的是,尽管非发酵革兰阴性菌与真菌在血流感染中整体比例不高(分别为 11.1% 和 0.9%),但在 60 例(61 株病原菌)发生非发酵菌血流感染的患儿中,7 例(8 株病原菌)死亡,死亡率为 11.7%;5 例发生真菌血流感染的患儿中,2 例死亡,死亡率为 40%,二者均高于整体死亡率(3.7%),提示非发酵菌和真菌的血流感染预后更差,需要治疗更为积极,对症治疗更及时。

血液病患者血流感染病原菌分布与年龄和粒缺程度有关,儿童与成人^[12-13]、有无粒缺状态组血流感染的病原菌分布均存在较大差异^[14]。资料表明,不同医学中心儿童血液病患者发生血流感染,病原菌分布不同,革兰阴性杆菌的比例从 26.4%~74.7% 不等^[15-17],可见血液病患者血流感染病原菌分布存在较大的人群和地域差异。本研究对儿童血液病患者的粒缺阶段血流感染进行回顾性分析,样本量较大,可以有效提示本地区血流感染流行病学结果。本研究中革兰阴性杆菌和阳性球菌比例大致相似,分别为 46.0% 和 51.1%。分离出的前五位病原菌依次为草绿色链球菌(18.8%)、大肠埃希菌(18.0%)、肺炎克雷伯菌(12.2%)、表皮葡萄球菌(13.4%) 和金黄色葡萄球菌(6.4%)。这与成人血流感染病原菌分布有较大的不同^[5],提示我们在经验性药物选择上需要考虑儿童这一群体的特殊性,2013 年美国儿童感染病协会推出的《儿童发热与中性粒细胞减少管理指南》提到高风险粒缺患者需覆

盖最可能的病原体,如革兰阴性杆菌和草绿色链球菌^[18]。此外,在对不同血液病患儿进行亚组分析时,我们发现 ALL 与 AML 感染病原菌分布上大致相似,但 AML 中链球菌感染发生的比例高于 ALL (32.8% 对 17.9%, $P < 0.001$),提示虽然同为血液病的粒缺期,病原菌分布仍存在疾病差异。在真菌血流感染方面,与国内监测数据不同^[19],本研究结果显示,儿童血液病患者分离出的真菌首位为热带念珠菌,提示其具有基础疾病的特殊性。

本研究中,我们对儿童血液病患者粒缺期不同伴随症状下的血流感染病原菌分布进行比较,发现不同症状下病原菌分布存在差异。在粒缺期血流感染时,口腔黏膜、呼吸道和消化道是最常见的伴随症状发生部位。伴口腔黏膜症状患儿血流感染草绿色链球菌所占比例为 27.0%,高于其整体检出水平(19.8%),提示其从局部黏膜破损处入血的可能。草绿色链球菌是粒缺患者血流感染的主要病原菌之一,尤其多见于严重粒缺患者^[20],多与口腔黏膜炎有关。有研究显示,在异基因造血干细胞移植患者中,15.2% 的患者发生了草绿色链球菌的血流感染^[21]。而当患者伴随消化道和肛周症状时,病原菌主要以革兰阴性杆菌为主,肠杆菌比例分别为 41.6% 和 59.1%,高于伴随呼吸道症状时该菌所占比例(20.9%),提示菌血症来源可能与症状发生部位有关。不同伴随症状下的病原菌分布差异具有以下意义:①提示血流感染的可能来源,有助于原发灶的寻找和感染控制;②与郑湧智等^[17]的研究结果相似,儿童血流感染最主要的伴随症状依次为口腔黏膜、呼吸道、消化道及肛周感染,比例分别为 20.7%、20.5%、14.3% 和 8.2%,不同症状下主要分离病原菌不同;③儿童血液病患者粒缺期仅表现为发热的血流感染比例可占到 44.7%,比例最高,此时最常见的分离病原菌为肠杆菌科细菌。伴随不同症状血流感染病原菌分布的不同为经验性治疗提供了用药方向,患儿发生血流感染时应充分考虑感

染部位和病原菌的分布差异。同时,本研究尚未发现导管相关血流感染,可能与本中心采用固定置管室、严格执行了最大无菌屏障进行导管留置操作、每日规范化护理有关,但同时也与部分患儿未做到双侧双抽,故未能满足导管相关血流感染的诊断标准有关,这也是今后在感染管控上需要改进的方向。

在病原菌耐药方面,本研究结果显示大肠埃希菌作为革兰阴性杆菌分离的第一位病原菌,三代头孢菌素可作为产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)的指示药物,耐药率已经高于40%。哌拉西林/他唑巴坦和碳青霉烯类药物在革兰阴性杆菌中耐药率仍低于5%,可作为首选药物使用。但值得注意的是,随着耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(CRE)在我国的出现及检出率逐步增高^[21-23],其高病死率也对治疗提出严峻的挑战^[24],本组既往5年共4例患儿发生CRE血流感染,其中2例患儿存在既往CRE肛周检出,Cattane等^[25]和我们既往的研究结果^[26-27]均提示血液病患者耐药菌定植是血流感染的重要危险因素,对于存在CRE定植的患儿,如果发生血流感染,应充分考虑耐药菌入血可能,并及时调整用药。

在革兰阳性球菌耐药方面,本研究结果显示MRSA占金黄色葡萄球菌的9.7%,低于全国MRSA的分离率31.7%^[21]。而凝固酶阴性葡萄球菌中,苯唑西林耐药率则高达90%,提示相同菌属不同菌种的耐药性差异显著。值得指出的是,对于儿童尽管凝固酶阴性葡萄球菌的检出率和耐药率均较高,但因其相对毒力较弱,很少引起疾病的快速进展,对于生命体征稳定的患者,通常不需要第一时间加用糖肽类药物^[18,28]。有研究显示,对于粒缺感染的治疗,万古霉素联合与否作为初始经验治疗的一部分并不影响发热时间与死亡率^[29]。如确定该类细菌为感染菌后应根据病原菌鉴定及药物敏感性数据选择抗菌药物,本研究尚未发现对万古霉素、利奈唑胺耐药的革兰阳性球菌,提示其仍可作为抗革兰阳性菌感染的一线选择。

综上所述,儿童血液病患者粒缺期血流感染革兰阳性球菌与革兰阴性杆菌比例大致相似,大肠埃希菌、草绿色链球菌和肺炎克雷伯菌是最主要的病原菌。血流感染的患儿近50%仅表现为发热,呼吸道感染、口腔黏膜炎和消化道感染是最常见的伴随症状,不同伴随症状下血流感染病原菌构成不同,可作为经验性用药的参考。不同病原菌耐药程度有较大差别,使用频率较高的哌拉西林/他唑巴坦、

碳青霉烯类、万古霉素和利奈唑胺目前耐药性仍处于较低水平,可以作为经验性用药的选择。

参考文献

- [1] Garrido MM, Garrido RQ, Cunha TN, et al. Comparison of epidemiological, clinical and microbiological characteristics of bloodstream infection in children with solid tumours and haematological malignancies [J]. *Epidemiol Infect*, 2019, 147: e298. DOI: 10.1017/S0950268819001845.
- [2] Thurman CB, Abbott M, Liu J, et al. Risk for Health Care-Associated Bloodstream Infections in Pediatric Oncology Patients With Various Malignancies [J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2017, 34 (3):196-202. DOI: 10.1177/1043454216680596.
- [3] Chen S, Liu S, Yuan X, et al. Etiology, drug sensitivity profiles and clinical outcome of bloodstream infections: A retrospective study of 784 pediatric patients with hematological and neoplastic diseases [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 36 (8):482-493. DOI: 10.1080/08880018.2019.1667462.
- [4] Mvalo T, Eley B, Bamford C, et al. Bloodstream infections in oncology patients at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, from 2012 to 2014 [J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 77:40-47. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.09.012.
- [5] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.001.
- [6] 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.
- [7] Gaur AH, Bundy DG, Werner EJ, et al. A Prospective, Holistic, Multicenter Approach to Tracking and Understanding Bloodstream Infections in Pediatric Hematology-Oncology Patients [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38 (6):690-696. DOI: 10.1017/ice.2017.57.
- [8] Yang S, Xu H, Sun J, et al. Shifting trends and age distribution of ESKAPEEe resistance in bloodstream infection, Southwest China, 2012-2017 [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 61. DOI: 10.1186/s13756-019-0499-1.
- [9] 曹文彬, 苏东, 陈玉梅, 等. 血液病患者革兰阳性菌血流感染临床特征及耐药分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (7):566-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.07.021.
- [10] Vinker-Shuster M, Stepensky P, Temper V, et al. Gram-negative Bacteremia in Children With Hematologic Malignancies and Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Epidemiology, Resistance, and Outcome [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41(8):e493-e498. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001556.
- [11] Garrido MM, Garrido RQ, Cunha TN, et al. Comparison of epidemiological, clinical and microbiological characteristics of bloodstream infection in children with solid tumours and haematological malignancies [J]. *Epidemiol Infect*, 2019, 147:

- e298. DOI: 10.1017/S0950268819001845.
- [12] Treccarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(4):337-343. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.11.022.
- [13] Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients [J]. *J Infect*, 2014, 68 (4): 321- 331. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
- [14] Chen CY, Tien FM, Sheng WH, et al. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections among patients with haematological malignancies with and without neutropenia at a medical centre in northern Taiwan, 2008-2013 [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(3):272-281. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.009.
- [15] Yao JF, Li N, Jiang J. Clinical Characteristics of Bloodstream Infections in Pediatric Acute Leukemia: A Single-center Experience with 231 Patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130 (17):2076-2081. DOI: 10.4103/0366-6999.213411.
- [16] Bochennek K, Hassler A, Perner C, et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004 [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6:e382. DOI: 10.1038/bcj.2015.110.
- [17] 郑湧智, 李健, 乐少华, 等. 恶性血液病儿童化疗后合并血流感染的病原菌分布及耐药情况分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (3): 235- 237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2019.03.014.
- [18] Downes KJ, Zautis TE, Shah SS. Guidelines for Management of Children With Fever and Neutropenia [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2013, 2(3):281-285. DOI: 10.1093/jpids/pit035.
- [19] Wang H, Xu YC, Hsueh PR. Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility in invasive *Candida* species in the Asia-Pacific region [J]. *Future Microbiol*, 2016, 11:1461-1477. DOI: 10.2217/fmb-2016-0099.
- [20] Radocha J, Paterová P, Zavřelová A, et al. Viridans group streptococci bloodstream infections in neutropenic adult patients with hematologic malignancy: Single center experience [J]. *Folia Microbiol (Praha)*, 2018, 63 (2):141-146. DOI: 10.1007/s12223-017-0542-7.
- [21] Kimura M, Araoka H, Yoshida A, et al. Breakthrough viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving levofloxacin prophylaxis in a Japanese hospital [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16:372. DOI: 10.1186/s12879-016-1692-y.
- [22] Hu F, Guo Y, Yang Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018 [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38 (12):2275- 2281. DOI: 10.1007/s10096-019-03673-1.
- [23] Navon- Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41 (3):252- 275. DOI: 10.1093/femsre/fux013.
- [24] Wang X, Wang Q, Cao B, et al. Retrospective Observational Study from a Chinese Network of the Impact of Combination Therapy versus Monotherapy on Mortality from Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(1) DOI: 10.1128/AAC.01511-18.
- [25] Cattaneo C, Di BR, Skert C, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (9):1717- 1726. DOI: 10.1007/s00277-018-3341-6.
- [26] 徐春晖, 宿扬, 吕燕霞, 等. 肛周皮肤拭子细菌培养对血液病患者耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染的预警价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(12):1021-1025. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.010.
- [27] Zhang L, Zhai W, Lin Q, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in hematological patients: Outcome of patients with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection and risk factors for progression to infection after rectal colonization [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(4):527-529. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.023.
- [28] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (4):e56- 93. DOI: 10.1093/cid/cir073.
- [29] Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(4):436-444. DOI: 10.1093/jac/dki028.

(收稿日期:2020-03-06)

(本文编辑:王叶青)