

2014–2018 年成人血液病患者血流感染病原菌分布及耐药性单中心结果分析

徐春晖 朱国庆 林青松 王乐乐 王晓雪 贡金英 赵宁宁 杨栋林 冯四洲

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:冯四洲,Email:szfeng@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 探讨 2014–2018 年成人血液病患者发生血流感染的病原菌分布和耐药情况,为该病患者合理使用抗菌药物提供数据参考。**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血液病合并血流感染患者的临床资料、病原菌种类分布和药物敏感性数据。**结果** 5 年内共 1 478 例血液病患者发生 1 935 次血流感染,1 700 例次(87.9%)发生在中性粒细胞缺乏期,14 d 与 30 d 全因死亡率分别为 5.5% 和 8.2%。52.7% 的血流感染存在伴随症状,主要为呼吸道症状、肛周黏膜损伤及消化道症状,比例分别为 12.4%、12.3% 和 9.1%。共分离出 2 025 株病原菌,革兰阴性菌 1 551 株(76.6%),主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌;革兰阳性球菌 423 株(20.9%),主要为葡萄球菌属与草绿色链球菌;真菌 51 株(2.5%),以热带念珠菌为主。肠杆菌科细菌对哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类、阿米卡星耐药率 < 10%。其中肺炎克雷伯菌对头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南耐药率呈逐年上升趋势。铜绿假单胞菌对哌拉西林/他唑巴坦、喹诺酮类、氨基糖苷类抗菌药物耐药率 < 5%,低于碳青霉烯类。共检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 11 株,耐万古霉素肠球菌 1 株。**结论** 成人血液病患者血流感染病原菌分布广泛,不同菌种耐药率差异较大,且部分菌种耐药呈上升趋势,应根据不同人群血流感染病原菌分布及耐药情况合理使用抗菌药物。

【关键词】 血液病; 血流感染; 病原菌; 耐药

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.005

A single-center study on the distribution and antibiotic resistance of pathogens causing bloodstream infection in adult patients with hematological disease during the period 2014 - 2018

Xu Chunhui, Zhu Guoqing, Lin Qingsong, Wang Lele, Wang Xiaoxue, Gong Jinying, Zhao Ningning, Yang Donglin, Feng Sizhou

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: Feng Sizhou, Email: szfeng@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To investigate the distribution of pathogens and the antibiotic resistance profile of bloodstream infections in adult patients with hematological diseases in the period 2014 - 2018 to provide evidence for the rational use of antibiotics. **Methods** We retrospectively analyzed the bloodstream infections in patients with hematological diseases from January 2014 to December 2018 at the institute of Hematology & Blood Diseases Hospital; this included an assessment of the clinical characteristics, distribution of pathogens, and antibiotic resistance data. **Results** There were 1935 episodes of BSIs in the 1478 patients who were studied; among these, 1700 episodes occurred in the neutropenic phase. The 7-day and 30-day all-cause mortality rates were 5.5% and 8.2%, respectively. Bloodstream infection was usually accompanied by respiratory tract, perianal zone mucositis, and digestive tract symptoms; the respective proportions were 12.4%, 12.3%, and 9.1%, respectively. Total 2025 strains were isolated; 1551 (76.6%) of the pathogens were gram-negative bacteria, mainly *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*; 423 (20.9%) were gram-positive bacteria, mainly *Staphylococcus* spp. and *Streptococcus* spp. Viridans; 51 (2.5%) were fungi, mainly *Candida tropicalis*. The resistance rates of Enterobacteriaceae to piperacillin/tazobactam, carbapenems, amikacin were < 10%. The resistance rates of *K. pneumoniae* to ceftazidime, piperacillin/tazobactam and meropenem increased annually.

The resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to piperacillin/tazobactam, quinolones, Aminoglycosides were $< 5\%$ even when compared to carbapenems. Eleven stains of methicillin-resistant *S. aureus* and 1 stain of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* were detected. **Conclusion** The pathogens of bloodstream infection in adult patients with hematological diseases are widely distributed. The resistance rates of different strains vary; the rates in some species had a tendency to increase. Antibiotics should be selected rationally as per the distribution of pathogens and resistance to antibiotics in different patient groups.

【Key words】 Hematological disease; Bloodstream infection; Pathogen; Resistance
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.005

血液病患者是感染的高发人群,其中血流感染发生率为 $11\% \sim 38\%$ ^[1],死亡率为 $6\% \sim 36\%$ ^[2-3],如果病原菌为多重耐药,则死亡率显著升高^[4]。及时有效地选择初始经验性抗菌药物是降低粒细胞缺乏(粒缺)伴发热患者感染死亡率的关键。与此同时,我国耐药监测数据显示我国细菌耐药问题日趋严重且地域差异明显^[5-6],明确本地区本病种的血流感染病原菌分布及耐药程度是指导经验性选择抗菌药物的重要参考依据。目前,针对我国成人血液病患者血流感染的病原学分布及耐药情况分析较少,本研究对我院2014至2018年成人血液病患者血流感染病原学及耐药性特点进行回顾性分析和探讨,为临床抗感染治疗的决策提供数据依据。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析我院2014年1月至2018年12月发生血流感染的1478例成人血液系统疾病患者的临床资料及预后信息、血流感染病原菌及药敏试验结果。粒缺定义为外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 或预计48 h后ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ ^[7]。

2. 菌株鉴定及药敏试验:血流感染的诊断依据卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[8],收集血培养分离菌株鉴定信息及耐药率数据(同一患者7 d内血培养阳性只纳入第一次阳性结果),使用VITEC 2 Compact进行配套的细菌鉴定及药敏试验。药敏试验结果参照美国临床和实验室标准化委员会(CLSI)M100进行判读。

3. 统计学处理:应用SPSS 20.0软件进行统计学分析。组间定量资料比较采用 t 检验,病原菌分布组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法检验,以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用WHONET5.6软件进行菌株分布及药敏数据分析,计算耐药率。

结 果

1. 患者一般情况:2014年1月至2018年12月我院1478例成人血液病患者(≥ 18 周岁)共发生1935次血流感染,其中1700例次(87.9%)发生于粒缺期。男823例(55.7%),女655例(44.3%)。患者中位年龄为42(18~82)岁。89.2%为恶性血液病患者,主要包括白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等;10.8%的患者为非恶性血液病患者,包括再生障碍性贫血、溶血性贫血等。恶性血液病患者的血流感染1515例次发生于化疗中,188例次发生于移植中或移植后,25例次发生于接受对症支持治疗中,14例次发生于接受其他治疗(靶向治疗、免疫治疗)中;非恶性血液病患者的血流感染,138例次发生于免疫抑制治疗中,33例次发生于移植中或移植后,19例次发生于其他治疗(对症支持、外科治疗)中。

2. 血流感染患者的临床特征:在1935例次血流感染中,47.3%的患者在发生血流感染时未伴随其他症状,原发感染灶不明。52.7%的患者在发生血流感染时存在其他部位感染症状,为原发感染灶的可能部位,其中呼吸道为12.4%,肛周为12.3%,腹腔来源(主要为消化道)为9.1%,口腔黏膜为8.6%,皮肤软组织为3.1%,导管来源为0.4%,其他部位为0.6%,多部位来源为6.3%。在预后方面,发生血流感染患者的14 d全因死亡率为5.5%,30 d全因死亡率为8.2%。

3. 血流感染病原菌分布:5年内成人血液病患者共发生血流感染1935次,其中88例次为多种病原菌感染。共分离病原菌2025株,其中革兰阴性杆菌1551株(76.6%)、革兰阳性细菌423株(20.9%)、真菌51株(2.5%)。革兰阴性杆菌前三位分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。粒缺组与非粒缺组病原菌分布差异有统计学意义($P < 0.001$)(表1)。粒缺组革兰阴性杆菌占到

表1 粒细胞缺乏(粒缺)和非粒缺血液病患者血流感染病原菌分布比较

病原菌	粒缺组		非粒缺组		P值	病原菌	粒缺组		非粒缺组		P值
	菌株数	构成比 (%)	菌株数	构成比 (%)			菌株数	构成比 (%)	菌株数	构成比 (%)	
革兰阴性杆菌	1 401	78.3	150	63.6	0.000	革兰阳性细菌	342	19.1	81	34.3	0.000
肠杆菌科细菌	1 079	60.3	117	49.6	0.002	葡萄球菌属	155	8.7	54	22.9	0.001
大肠埃希菌	553	30.9	56	23.7	0.000	金黄色葡萄球菌	62	3.5	26	11.0	0.001
肺炎克雷伯菌	394	22.0	32	13.6	0.003	凝固酶阴性葡萄球菌	93	5.2	28	11.9	0.001
阴沟肠杆菌	57	3.2	6	2.5	0.592	链球菌属	125	7.0	18	7.6	0.718
产酸克雷伯菌	27	1.5	1	0.4	0.144	草绿色链球菌	112	6.3	7	3.0	0.043
沙门菌属	10	0.6	14	5.9	0.001	肺炎链球菌	4	0.2	10	4.2	0.001
其他	38	2.1	8	3.4	0.220	β溶血链球菌	9	0.5	1	0.4	0.672
非肠杆菌科细菌	322	18.0	33	14.0	0.127	肠球菌属	57	3.2	8	3.4	0.867
铜绿假单胞菌	229	12.8	22	9.3	0.127	屎肠球菌	43	2.4	6	2.5	0.896
嗜麦芽窄食单胞菌	34	1.9	1	0.4	0.072	其他革兰阳性细菌	14	0.8	2	0.9	0.573
气单胞菌属	32	1.8	3	1.3	0.404	真菌	46	2.6	5	2.1	0.677
鲍曼不动杆菌	14	0.8	1	0.4	0.464	热带念珠菌	35	2.0	1	0.4	0.147
伯克霍尔德菌属	2	0.1	2	0.9	0.069	近平滑念珠菌	2	0.1	3	1.3	0.007
其他	11	0.6	4	1.7	0.087	其他	9	0.5	1	0.4	0.672

全部分离菌株的78.3%，高于非粒缺组(63.6%) ($P < 0.001$)。粒缺组革兰阳性细菌比例(19.1%)低于非粒缺组(34.3%) ($P < 0.001$)，此外，非粒缺组金黄色葡萄球菌的比例(11.0%)高于粒缺组(3.5%) ($P = 0.001$)。

4. 主要革兰阴性杆菌耐药情况：大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对于三代头孢菌素头孢曲松耐药率分别为59.8%和27.6%，高于其他肠杆菌科细菌；肠杆菌科细菌对美罗培南耐药率为4.4%。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率已高于10%。肠杆菌科细菌对氨基糖苷类中阿米卡星的耐药率低于5%。大肠埃希菌对喹诺酮类抗生素的耐药率高于60%，高于肺炎克雷伯菌等其他肠杆菌科细菌。详见表2。

5. 肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌的检出与耐药变化：肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌在病原菌所占比例与耐药程度上均随时间发生变化，其中肺炎克雷伯菌所占比例呈逐年上升趋势(表3)，在耐药方面，肺炎克雷伯菌对头孢吡肟的耐药率从2014年的1.5%上升至2018年的15.8%；对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率从1.5%上升至12.9%；在2016年首次检出耐碳青霉烯类抗生素的肺炎克雷伯菌，2018年其对美罗培南的耐药率为11.9%。大肠埃希菌所占比例则呈下降趋势(表3)，对头孢吡肟的耐药率波动于20%，对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率2014-

2016年有所上升，近两年稍下降，2018年耐药率为8.6%。美罗培南整体耐药率在5%左右(图1)。

6. 主要革兰阳性球菌耐药情况：金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)占12.5%。凝固酶阴性葡萄球菌中耐甲氧西林的葡萄球菌比例为79.7%。草绿色链球菌对青霉素和头孢曲松的耐药率分别为15.2%和15.0%。在喹诺酮类

表2 主要革兰阴性杆菌对常用抗菌药物耐药率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌 (609株)	肺炎克雷伯 菌(426株)	阴沟肠杆 菌(63株)	铜绿假单胞 菌(251株)
氨苄西林	87.9	/	/	/
哌拉西林	80.9	30.0	17.2	5.0
哌拉西林/他唑巴坦	9.9	9.0	4.8	2.9
头孢他啶	25.7	12.3	12.1	5.8
头孢曲松	59.8	27.6	19.1	/
头孢吡肟	22.0	9.7	4.8	3.6
氨基曲南	37.4	15.6	17.5	-
亚胺培南	3.1	4.3	6.4	12.4
美罗培南	3.9	5.7	3.5	9.9
阿米卡星	4.5	1.9	0.0	0.8
庆大霉素	54.0	18.0	11.1	1.2
环丙沙星	62.4	12.3	11.1	1.2
左氧氟沙星	61.2	10.5	8.1	2.4
复方新诺明	74.9	27.9	17.0	/
四环素	74.3	34.3	20.9	/

注：/：天然耐药；-：未分析

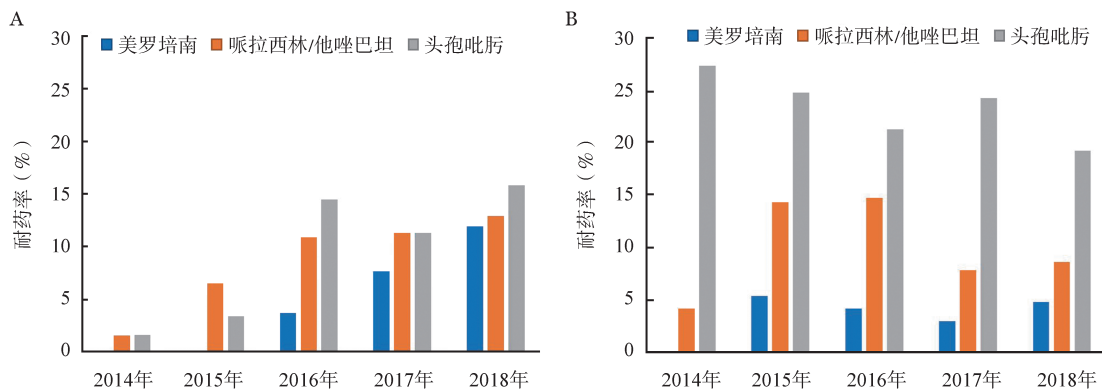


图1 2014-2018年血液病患者血流感染肺炎克雷伯菌(A)和大肠埃希菌(B)耐药率变化

表3 血流感染主要病原菌不同年度的分离比例(%)

病原菌	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
大肠埃希菌	36.8	30.5	29.6	27.2	26.1
肺炎克雷伯菌	17.4	21.3	20.1	21.2	25.4
铜绿假单胞菌	11.1	11.5	13.1	13.8	12.7
凝固酶阴性葡萄球菌	4.8	7.6	6.1	6.6	4.7
草绿色链球菌	3.8	6.7	7.0	4.5	7.7
金黄色葡萄球菌	3.5	6.4	3.4	3.7	4.5

抗生素耐药方面,金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、草绿色链球菌及屎肠球菌对左氧氟沙星的耐药率分别为3.4%、48.3%、17.1%和77.6%。未检出对万古霉素耐药的葡萄球菌及链球菌,共检出1株对万古霉素耐药的屎肠球菌。

讨论

血流感染是血液病患者常见且严重的并发症,而世界范围内日趋严重的细菌耐药问题对其诊治提出新的挑战^[9-10],对本地区血液病患者的血流感染病原学及耐药情况进行分析有助于对可疑感染源的寻找及感染发生时抗菌药物的经验性选择。在本研究中,我们对2014-2018年1478例发生血流感染的血液病患者的一般临床特征及病原学特征进行了回顾性的分析,为血液病患者血流感染抗菌药物的经验性选择提供了数据参考。

本研究纳入的患者均为成人血液病患者,其中恶性血液病患者占近90%,治疗方式以化疗为主,血流感染87.9%发生于粒缺期。化疗导致粒缺、黏膜炎、疾病相关的免疫抑制均使血液病患者成为血流感染的高发人群^[11]。血流感染的原发灶往往隐匿不易寻找,有明确感染部位的患者可伴随血流感

染或血培养阳性^[11-12],本研究显示近一半血流感染患者存在伴随症状,其中呼吸道、肛周黏膜以及消化道症状最为常见,但是否为原发感染灶仍需要深入研究和确证。

本研究发现粒缺患者血流感染革兰阴性杆菌比例高于非粒缺组,提示处于粒缺状态的患者更容易发生革兰阴性杆菌的血流感染。这一现象国内王椿团队已有报道^[13],在对两组进行深入分析时我们发现,粒缺组的白血病患者比例高于非粒缺组(80.9%对46.5%, $P < 0.001$),且在治疗方式上,粒缺组采用化疗和移植的比例分别为81.2%和10.1%,高于非粒缺组(53.4%和2.1%)。粒缺组革兰阴性杆菌比例更高可能与接受大剂量化疗或移植带来的消化道黏膜损伤有关。研究显示的革兰阴性菌分布与张国扬等^[14]对血液病患者血流感染的研究结果相似,提示国内相同病种血流感染的病原谱存在相似性。值得一提的是,本研究中肺炎克雷伯菌的检出逐年上升与我国肺炎克雷伯菌分离率与耐药性增加有关^[15]。此外,本研究结果显示对于非粒缺患者,革兰阳性球菌所占比例高于30%,且金黄色葡萄球菌比例高于粒缺组,提示对该类血液病患者进行感染经验性用药时需覆盖革兰阳性球菌,尤其是金黄色葡萄球菌。对于粒缺患者,血流感染病原菌中的革兰阳性球菌以草绿色链球菌为主,草绿色链球菌是人体口腔及肠道正常菌群,但在免疫严重损伤下可经黏膜入血造成感染^[16]。对于真菌血流感染,我国数据显示念珠菌血症以白色念珠菌为第一位病原菌^[17],而本研究显示以热带念珠菌和近平滑念珠菌为主,显示其具有疾病特殊性。我们尝试对肿瘤患者与非肿瘤患者血流感

染分离病原菌分布进行比较,除肿瘤患者链球菌比例略高外,其余病原菌分布差异无统计学意义,提示血液病患者血流感染病原菌主要与免疫状态有关。

在革兰阴性杆菌耐药性方面,本研究显示大肠埃希菌对喹诺酮类及四代头孢菌素耐药率分别高于60%和20%,提示喹诺酮类及四代头孢菌素已不适宜用作本地区粒缺伴发热的经验用药,而哌拉西林/他唑巴坦耐药率相对较低,可以用于经验用药。抗菌药物的选择应根据不同菌种有所区别。值得注意的是,与世界范围及我国耐药监测数据相似^[7,18],肺炎克雷伯菌的耐药性有明显上升趋势,尤其是对碳青霉烯类药物,从2014年未检出耐药株到2018年耐药率达到11.9%。耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)感染的高死亡率对临床抗感染提出了严峻的挑战。有研究显示,当美罗培南最低抑菌浓度大于8 μg/ml时,其感染死亡率可高达近50%^[19]。我们既往研究显示,男性、黏膜炎以及既往CRE的肛周定植是CRE感染的危险因素^[20-21],这一研究结果提示我们,对于经验性使用碳青霉烯类药物的粒缺患者,如既往存在CRE定植,应充分考虑CRE入血可能,及时根据定植菌药物敏感性信息调整临床用药。王辉团队的研究^[22]显示,国内CRE中肺炎克雷伯菌主要以产丝氨酸酶为主,而大肠埃希菌与阴沟肠杆菌则主要以产金属酶为主,不同的产酶机制其耐药表型不同,产金属酶的菌株可以水解新一代酶抑制剂复合物头孢他啶/阿维巴坦。值得注意的是,与肠杆菌科细菌不同,铜绿假单胞菌对于碳青霉烯类药物的耐药率高于酶抑制剂复合物(如哌拉西林他唑巴坦),碳青霉烯类耐药可能与其外排泵MexXY和MexAB表达的增高^[23]及OprD2膜蛋白基因的突变和缺失^[24]有关。这一现象提示对于铜绿假单胞菌血流感染,如果使用的是碳青霉烯类药物,患者发热和临床症状在48 h内无好转,应重新进行评估,并考虑耐药可能,及时调整用药^[4]。

血流感染MRSA的检出率在我国有着明显的地域差异性^[25],本研究中金黄色葡萄球菌中MRSA比例为12.5%,低于全国水平(31.7%)^[6],同时低于江苏^[26]和福建^[27]两项关于血液病患者血流感染的研究结果(57.1%和43.5%)。本研究中我们尚未发现对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌,提示糖肽类抗菌药物适宜用于MRSA血流感染的一线治疗。此外,本研究显示屎肠球菌万古霉素耐药率为2.0%,与全国范围的研究相似(2.2%)^[28],远低于世

界范围水平(27.6%)^[29],提示万古霉素仍可作为屎肠球菌血流感染的经验性用药,但仍需要根据药敏结果进行调整,以防出现耐万古霉素的肠球菌。

综上所述,血液病患者血流感染以革兰阴性杆菌为主,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌以及铜绿假单胞菌占最主要地位,肺炎克雷伯菌β-内酰胺类药物耐药呈上升趋势。血流感染是血液病患者主要并发症之一,对于成人患者,耐药问题不容乐观,抗菌药物的合理使用需参考本地区本病种的病原流行病学数据。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(9):1103-1110. DOI: 10.1086/374339.
- [3] Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update [J]. *Virulence*, 2016, 7(3):280-297. DOI: 10.1080/21505594.2016.1156821.
- [4] 冯四洲, 陈欣. 血液病患者多药耐药革兰氏阴性菌感染的经验性治疗策略 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(2):170-173. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.
- [5] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 Suppl 1:S9-14. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.001.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(12):1826-1835. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025.
- [10] Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Marco F, et al. Changing epidemi-

- ology of bloodstream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric antibiotic treatment impacting outcomes [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55 (3):603-612. DOI: 10.1038/s41409-019-0701-3.
- [11] 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.
- [12] Parodi RL, Lagrutta M, Tortolo M, et al. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (10): e0224299. DOI: 10.1371/journal.pone.0224299.
- [13] 朱骏, 周一飞, 蒋瑛, 等. 粒细胞缺乏与非粒细胞缺乏血液病患者临床分离菌的分布及耐药性特点比较[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30 (4): 249-254. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2017.04.001.
- [14] 张国扬, 吴裕丹, 谢双锋, 等. 2012-2016 年血液病患者血流感染病原菌分布及耐药性[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17 (10): 853-859. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.10.001.
- [15] Zhang Y, Wang Q, Yin Y, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (2): e01882-17. DOI: 10.1128/AAC.01882-17.
- [16] 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.
- [17] Xiao M, Chen SC, Kong F, et al. Five-year China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study of invasive fungal infections caused by noncandidal yeasts: species distribution and azole susceptibility [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 1659-1667. DOI: 10.2147/IDR.S173805.
- [18] 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.
- [19] 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*, 2018, 63 (1): e01511-18. DOI: 10.1128/AAC.01511-18.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Wang Q, Wang X, Wang J, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Data From a Longitudinal Large-scale CRE Study in China (2012-2016) [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (suppl_2):S196-S205. DOI: 10.1093/cid/ciy660.
- [23] Zeng ZR, Wang WP, Huang M, et al. Mechanisms of carbapenem resistance in cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 78 (3):268-270. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.014.
- [24] Shen J, Pan Y, Fang Y. Role of the Outer Membrane Protein OprD2 in Carbapenem-Resistance Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10):e0139995. DOI: 10.1371/journal.pone.0139995.
- [25] Li X, Fang F, Zhao J, et al. Molecular characteristics and virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infection [J]. *Braz J Infect Dis*, 2018, 22 (6):487-494. DOI: 10.1016/j.bjid.2018.12.001.
- [26] 韩清珍, 陈瑜, 杨涵, 等. 血流感染在 1265 例造血干细胞移植患者中的发生情况及病原菌分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (11):930-933. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.005.
- [27] 陈少楨, 林康呢, 肖敏, 等. 血液恶性肿瘤化疗后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*, 2017, 38 (11): 951-955. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.010.
- [28] Yang S, Xu H, Sun J, et al. Shifting trends and age distribution of ESKAPEc resistance in bloodstream infection, Southwest China, 2012-2017 [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 61. DOI: 10.1186/s13756-019-0499-1.
- [29] Zhang Z, Chen M, Yu Y, et al. Antimicrobial susceptibility among gram-positive and gram-negative blood-borne pathogens collected between 2012-2016 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7:152. DOI: 10.1186/s13756-018-0441-y.

(收稿日期:2020-03-31)

(本文编辑:王叶青)