

# 抗感染疗程对急性髓系白血病患者 巩固化疗期伴发革兰阴性菌 血流感染转归的影响

顾闰夏 魏辉 王迎 刘兵城 周春林 林冬 刘凯奇 魏述宁 宫本法  
张广吉 刘云涛 赵邢力 弓晓媛 李艳 邱少伟 秘营昌 王建祥

**【摘要】** 目的 分析巩固化疗期间伴发革兰阴性菌(G<sup>-</sup>菌)血流感染的急性髓系白血病(AML)患者抗感染疗程对感染转归的影响。方法 回顾性分析2010年9月至2016年1月入组“依据危险度分层对急性髓系白血病优化治疗的研究”临床试验的591例AML(非急性早幼粒细胞白血病)患者的血流感染资料,将其中巩固化疗期间发生G<sup>-</sup>菌血流感染且持续发热时间<7d的114例次血流感染(89例患者)纳入研究,分析抗感染疗程对感染转归的影响。结果 114例次血流感染发生时,患者中位ANC为0(0~5.62)×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞缺乏(粒缺)持续的中位时间为9(3~26)d,抗感染治疗的中位时间为7(4~14)d。抗感染疗程≤7d与>7d组比较,停药后3d内再发热比例、再次发生相同菌株血流感染比例分别为1.2%对3.0%、18.5%对21.2%,差异均无统计学意义( $P=0.522$ ,  $OR=0.400$ , 95% $CI$  0.024~6.591;  $P=0.741$ ,  $OR=0.844$ , 95% $CI$  0.309~2.307)。同时,两组患者均未发生7d及30d内感染相关死亡。且倾向性评分平衡患者特征及用药差异因素后,抗感染疗程≤7d较>7d组再次发生相同菌株血流感染比例仍无明显增高( $P=0.525$ ,  $OR=0.663$ , 95% $CI$  0.187~2.352)。结论 对于巩固化疗期间伴发G<sup>-</sup>菌血流感染的AML患者,若发热时间<7d,敏感抗菌药物治疗7d后停药并不增加停药后3d内再发热,粒缺期再次出现相同菌株血流感染及感染相关7d、30d内死亡风险。提示短疗程抗感染方案可以成为巩固化疗伴发G<sup>-</sup>菌血流感染AML患者感染控制情况下合理的治疗选择。

**【关键词】** 急性髓系白血病; 血流感染; 抗感染疗程; 感染相关死亡

**基金项目:**国家自然科学基金重点项目(81430004);国家自然科学基金(81670159);天津市临床医学研究中心项目(15ZXLCSY00010);协和青年科研基金(2017320022);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(CIFMS 2016-12M-3-004)

**Impact of duration of antibiotic therapy on the prognosis of patients with acute myeloid leukemia who had Gram-negative bloodstream infection in consolidation chemotherapy** Gu Runxia, Wei Hui, Wang Ying, Liu Bingcheng, Zhou Chunlin, Lin Dong, Liu Kaiqi, Wei Shuning, Gong Benfa, Zhang Guangji, Liu Yuntao, Zhao Xingli, Gong Xiaoyuan, Li Yan, Qiu Shaowei, Mi Yingchang, Wang Jianxiang. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Jianxiang, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objectives** To investigate the influence of duration of antibiotic therapy on the prognosis of patients with AML who had Gram-negative bloodstream infection during consolidation chemotherapy. **Methods** Data were collected retrospectively from 591 patients enrolled from the registered “A Phase III study on optimizing treatment based on risk stratification for acute myeloid leukemia, ChiCTR-TRC-10001202” treatment protocol between September 2010 and January 2016 in different treatment cycles. **Results** A total of 119 episodes of Gram-negative bloodstream infection occurred during consolidation chemotherapy. Excluding the 5 episodes in which fever lasted longer than 7

days, 114 episodes of infection were analyzed. The median neutrophil count was  $0 (0-5.62) \times 10^9/L$ , median neutropenia duration was 9 (3-26) days, median interval of antibiotics administration was 7 (4-14) days. Logistic regression analysis showed that there is no significant difference on 3-day recurrent fever rate and reinfection by the same type bacteria between antibiotics administration  $\leq 7$  days or  $> 7$  days (1.2% vs 3.0%,  $P = 0.522$ ,  $OR = 0.400$ , 95%  $CI$  0.024-6.591; 18.5% vs 21.2%,  $P = 0.741$ ,  $OR = 0.844$ , 95%  $CI$  0.309-2.307). Propensity score analysis confirmed there was no significant difference on same pathogen infection rate between antibiotics application time  $\leq 7$  days or  $> 7$  days ( $P = 0.525$ ,  $OR = 0.663$ , 95%  $CI$  0.187-2.352). No infection associated death occurred within 7 or 30 days in both groups. **Conclusion** Discontinuation of therapy until sensitive antibiotics treated for 7 days does not increase the recurrent fever rate and the infection associated death rate. Indicating that, for AML who had Gram-negative bloodstream infection during consolidation chemotherapy, short courses of antibiotic therapy is a reasonable treatment option when the infection is controlled.

**【Key words】** Acute myeloid leukemia; Bloodstream infection; Duration of antibiotics therapy; Infection associated death

**Fund program:** State Key Program of the National Natural Science Foundation of China (81430004); National Natural Science Foundation of China (81670159); Tianjin Clinical Research Center for Blood Diseases (15ZXLCYSY00010); Peking Union Medical College Youth Fund (PUMC Youth Fund) (2017320022); CAMS innovation fund for medical sciences (CIFMS 2016-12M-3-004)

血流感染是急性白血病患者化疗后的严重并发症<sup>[1-2]</sup>, Chen等<sup>[3]</sup>研究显示革兰阴性菌(G-菌)是其最常见的致病菌。近年来,根据危险度分层、病原菌类型和治疗反应等选择抗菌药物已较为明确<sup>[4]</sup>,但抗感染疗程多长合适仍未达成共识。其主要原因是血液系统恶性肿瘤的异质性很强,现有指南推荐的抗感染疗程常覆盖整个中性粒细胞缺乏(粒缺)期或长达10 d甚至4周以上,缺乏针对疾病状态及疾病类型分层细化的选择方案。对于巩固化疗期的急性髓系白血病(AML)患者,免疫缺陷状态改善,粒缺期较诱导期缩短,具有缩短抗感染疗程的可能。但缩短抗感染疗程是否会导致致病菌清除不彻底,增加本次及后续化疗过程中感染复燃及死亡风险暂不明确。本研究我们以巩固化疗期间发生G-菌血流感染的AML患者为研究对象,通过分析抗感染疗程与感染转归的关系,探讨感染控制的情况下缩短抗感染疗程的可能性,为临床工作选择合适的抗感染疗程提供依据。

### 病例与方法

1. 病例:回顾性分析2010年9月至2016年1月在我中心入组“依据危险度分层对急性髓系白血病优化治疗的研究”临床试验(注册号:ChiCTR-TRC-10001202)的591例AML(非急性早幼粒细胞白血病)患者资料。巩固化疗期间共发生119例次G-菌血流感染(同一患者发生多次细菌血流感染被记录为多个例次),将持续发热时间 $< 7$  d的114例次G-菌血流感染(89例患者)纳入研究。89例患者中

男41例(46.1%),女48例(53.9%),诊断时中位年龄38(16~54)岁。FAB分型:M<sub>1</sub> 1例(1.1%)、M<sub>2</sub> 35例(39.3%)、M<sub>4</sub> 14例(15.8%)、M<sub>5</sub> 33例(37.1%)、M<sub>6</sub> 6例(6.7%)。

2. 方法:发热12 h内送检血培养标本,使用生物梅里埃公司细菌鉴定仪及MIC法进行微生物学检测及药敏分析。结果回报前所有患者均接受经验性抗感染治疗,后根据药敏结果调整为敏感抗菌药物治疗。收集患者临床资料,回顾性分析抗感染疗程对停药后3 d内再发热,粒缺期再次出现相同菌株血流感染及感染相关7 d、30 d内死亡的影响。发热及粒缺定义参照文献[4]标准。停药后3 d内再发热定义为停抗菌药物3 d内再次出现的,除外明确由非感染原因引起的发热。感染相关7 d、30 d内死亡定义为感染诊断后7 d或30 d内出现的,除外明确由非感染原因引起的死亡。

3. 统计学处理:采用SPSS 18.0及R 3.4.3软件进行统计学分析。计量资料以中位数(范围)表示,差异性检验采用Mann-Whitney  $U$ 检验;分类资料以例(构成比)表示,差异性检验选用卡方检验或Fisher确切概率法,抗感染疗程对感染转归的影响使用单因素及多因素Logistic回归模型进行分析。使用MatchIt包将抗感染疗程 $\leq 7$  d组与 $> 7$  d组患者的基线特征(性别、年龄、发生血流感染时中性粒细胞绝对值、发热时间、是否为非发酵菌、粒缺时间、起始抗生素、联合抗生素使用及是否存在感染灶情况),按1:1最邻近匹配(卡钳值=0.1)进行倾向性评分,匹配后66例患者纳入Logistic回归分析,双侧

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 病原菌分布: 114 例次血流感染中共检出 G<sup>-</sup> 菌 114 株, 其中非发酵菌 29 株, 占 25.4%, 均为铜绿假单胞菌。其他 G<sup>-</sup> 菌 85 株, 占 74.6%, 以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及阴沟肠杆菌为主, 分别为 53 株 (46.5%)、18 株 (15.8%) 及 7 株 (6.1%); 其他包括产酸克雷伯菌 2 株, 维罗纳气单胞菌、嗜水气单胞菌、摩氏摩根菌摩氏亚种、豚鼠气单胞菌、产气肠杆菌各 1 株。

2. 感染特征及抗菌药物使用情况: 110 例次 (96.5%) 血流感染发生在化疗后严重粒缺期, 中位粒缺时间为 9 (3 ~ 26) d。77 例次 (67.5%) 血流感染发生 48 h 内患者接受碳青霉烯类抗生素抗感染治疗, 37 例次 (32.5%) 发生 48 h 内患者接受头孢菌素、青霉素类或其他抗生素抗感染治疗。97 例次 (85.1%) 为单药治疗, 17 例次 (14.9%) 为两药及三药联合抗感染治疗。经敏感抗菌药物治疗后, 所有患者感染均得到控制。体温恢复正常的中位时间为 1 (1 ~ 6) d, 中位抗菌药物治疗时间为 7 (4 ~ 14) d, 107 例次 (93.8%) 血流感染停用抗菌药物时患者体温正常超过 48 h。

3. 抗感染疗程对感染转归的影响: 114 例次 G<sup>-</sup> 菌血流感染均未发生感染相关 7 d 及 30 d 内死亡。抗感染疗程  $\leq 7$  d 及  $> 7$  d 组停药后 3 d 内再发

热比例分别为 1.2% (1/81) 对 3.0% (1/33), 再次发生相同菌株血流感染比例分别为 18.5% (15/81) 对 21.2% (7/33), 差异均无统计学意义 ( $P = 0.522$ ,  $OR = 0.400$ , 95%  $CI$  0.024 ~ 6.591;  $P = 0.741$ ,  $OR = 0.844$ , 95%  $CI$  0.309 ~ 2.307)。对于非发酵菌感染, 抗感染疗程  $\leq 7$  d 与  $> 7$  d 组, 停药后 3 d 内再发热比例分别为 5.3% (1/19) 对 0 (0/10), 再次发生相同菌株血流感染比例分别为 21.0% (4/19) 对 30.0% (3/10); 对于非发酵菌以外的 G<sup>-</sup> 菌感染, 抗感染疗程  $\leq 7$  d 与  $> 7$  d 组停药后 3 d 内再发热比例分别为 0 (0/62) 对 4.3% (1/23), 再次发生相同菌株血流感染比例分别为 17.7% (11/62) 对 17.4% (4/23)。单因素分析显示, 抗感染疗程  $\leq 7$  d 较  $> 7$  d 组, 非发酵菌与非发酵菌以外的其他 G<sup>-</sup> 菌感染患者再次发生相同菌株血流感染风险均无明显增高 ( $P = 0.594$ ,  $OR = 0.622$ , 95%  $CI$  0.109 ~ 3.564;  $P = 0.970$ ,  $OR = 1.025$ , 95%  $CI$  0.291 ~ 3.611)。

临床资料分析发现, 抗感染疗程  $\leq 7$  d 与  $> 7$  d 组中位粒缺时间分别为 8 (3 ~ 17) d 对 12 (3 ~ 26) d, 使用联合抗感染方案的比例分别为 7.4% (6/81) 对 33.3% (11/33), 差异均有统计学意义 ( $z = -3.754$ ,  $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 11.244$ ,  $P = 0.001$ ) (表 1)。我们将抗感染疗程是否  $> 7$  d、粒缺时间、联合抗生素使用情况对感染转归的影响进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 抗感染疗程  $\leq 7$  d 和  $> 7$  d 的两组治疗后再次发生相同菌株血流感染比例差异仍无统计

表 1 倾向性评分匹配前后革兰阴性菌(G<sup>-</sup>菌)血流感染不同抗感染疗程急性髓系白血病患者临床特征比较

临床特征	匹配前		统计量	P值	匹配后		统计量	P值
	疗程 $\leq 7$ d (81 例次)	疗程 $> 7$ d (33 例次)			疗程 $\leq 7$ d (33 例次)	疗程 $> 7$ d (33 例次)		
性别(例,男/女)	34/47	19/14	2.294	0.130	18/15	19/14	0.062	0.804
中位年龄(岁)	38(16 ~ 54)	41(16 ~ 54)	0.054	0.723	39(16 ~ 54)	41(16 ~ 54)	0.109	0.913
感染时中位 ANC( $\times 10^9/L$ )	0(0 ~ 1.56)	0(0 ~ 5.62)	-1.045	0.298	0(0 ~ 0.42)	0(0 ~ 5.62)	-1.128	0.260
中位粒缺时间(d)	8(3 ~ 17)	12(3 ~ 26)	-3.754	$< 0.001$	11(3 ~ 17)	12(3 ~ 26)	-0.413	0.679
中位发热时间(d)	1(1 ~ 6)	1(1 ~ 6)	-0.312	0.755	1(1 ~ 6)	1(1 ~ 6)	0.383	0.702
是否为非发酵菌[例(%)]			0.323	0.447			0.070	0.792
是	19(23.5)	10(30.3)			11(33.3)	10(30.3)		
否	62(76.5)	23(69.7)			22(66.7)	23(69.7)		
起始抗生素类型[例(%)]			0.570	0.570			0.067	0.796
碳青霉烯类	56(69.1)	21(63.6)			22(66.7)	21(63.6)		
其他	25(30.9)	12(36.4)			11(33.3)	12(36.4)		
是否为联合用药[例(%)]			11.244	0.001			1.981	0.159
是	6(7.4)	11(33.3)			6(18.2)	11(33.3)		
否	75(92.6)	22(66.7)			27(81.8)	22(66.7)		
存在其他感染灶[例(%)]			0.140	0.708			0.063	0.802
是	46(56.8)	20(60.6)			19(57.6)	20(60.6)		
否	35(43.2)	13(39.4)			14(42.4)	13(39.4)		

学意义 ( $P=0.276$ ,  $OR=0.527$ ,  $95\% CI 0.166 \sim 1.671$ )。

为了排除患者粒缺时间及是否联合用药对结果的影响,我们采用倾向性评分法对患者临床特征进行匹配,匹配后患者临床特征比较见表1,差异均无统计学意义。单因素 Logistic 回归分析显示抗感染疗程 $\leq 7$  d与 $> 7$  d组再次发生相同菌株血流感染的比例差异仍无统计学意义( $P=0.525$ ,  $OR=0.663$ ,  $95\% CI 0.187 \sim 2.352$ )。

## 讨 论

患者的临床特征、致病微生物的流行病学特点、抗菌药物选择是影响抗感染疗程的关键因素。既往指南的证据主要来源于基于全部血液系统恶性肿瘤或粒缺患者的研究<sup>[5-6]</sup>。这群患者粒缺时间总体较长,致病微生物构成复杂,为保证患者安全,因此各个指南推荐的抗菌药物使用疗程也相对较长。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版)指出,适当的抗菌药物治疗应持续用于整个粒缺期<sup>[4]</sup>。美国感染病学会(IDSA)中性粒细胞减少肿瘤患者抗菌药物应用临床实践指南在2010年的更新中指出大多数细菌性血流感染患者需要10~14 d的恰当的抗菌药物治疗<sup>[7]</sup>。2013年版欧洲白血病抗感染指南(ECIL-4)指出,对于明确病因的感染抗菌药物使用至少7 d以上,且其中4 d无发热<sup>[8]</sup>。中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南甚至提出,对于存在深部感染及血流感染 $> 72$  h的粒缺患者,抗菌药物的疗程需延长至4周或至病灶愈合、症状消失<sup>[9]</sup>。

但是血液系统恶性肿瘤是一种异质性很强的疾病,不同疾病甚至是同一疾病的不同阶段,患者的感染特征及致病微生物特点均有不同。闫晨华等<sup>[10]</sup>通过对中国1139例多种血液疾病粒缺伴发热患者的多中心、前瞻性流行病学研究发现,急性白血病、慢性髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤、骨髓增生异常综合征患者较重型再生障碍性贫血、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤患者粒缺期明显延长(14 d对8 d,  $P=0.003$ ),粒缺伴发热的累计发生率也明显不同。因此,统一的长疗程抗感染方案并不一定是所有血液系统恶性肿瘤合并血流感染患者所必需的。尤其是对于AML患者,在其诱导治疗获得缓解后,免疫缺陷状态得到改善,临床上具有缩短抗感染疗程的条件。但患者仍需序贯化疗治疗,又存在病原菌未完全清除后粒缺期感染复燃的风险。

探索这一亚群的患者合适的抗感染疗程,避免感染复燃及耐药菌感染风险具有非常重要意义。我们发现,巩固化疗期间伴发G-菌血流感染的成人AML患者发生重度粒缺比例虽高,但粒缺持续时间较短,中位粒缺时间为9 d。若发热持续时间 $< 7$  d,敏感抗菌药物治疗7 d后停药并不增加停感染相关7 d、30 d内死亡风险。Lehrnbecher<sup>[11]</sup>及Klaassen<sup>[12]</sup>等发现粒缺期停止静脉注射抗生素并不增加低感染风险儿童肿瘤患者粒缺伴发热的感染相关死亡,支持我们的结论。对于感染复燃,既往有研究显示,在急性白血病化疗后,28.3%的血流感染患者会在粒缺期再次出现相同菌株血流感染,且这种复燃的血流感染以G-菌感染为主,死亡率较非复燃的血流感染患者增高(17.9%对7.1%,  $P=0.06$ )<sup>[13]</sup>。但我们的研究显示,短疗程的抗感染方案并不增加患者感染复燃及感染相关死亡的风险。Slobbe等<sup>[14]</sup>也发现对于停抗生素感染复燃的患者,立即给予抗生素治疗均能有效控制感染,并不增加感染相关死亡率。这些结果均提示:若发热持续时间 $< 7$  d,敏感抗菌药物治疗7 d后停药可以成为成人巩固化疗期间G-菌血流感染AML患者合理的抗菌药物疗程选择。而对于诱导治疗或者复发难治的AML患者,因同时存在免疫缺陷,皮肤黏膜屏障破坏及粒缺持续存在,血流感染的治疗是否也可以采用短疗程方案尚需要进一步研究。

我们还发现,AML患者巩固治疗期血流感染菌株分布也有自己的特点。本研究中检出病原菌以肠杆菌科多见,最常见的仍为大肠埃希菌,与Gudiol等<sup>[15]</sup>的报道相同。值得注意的是,本次研究中非发酵菌感染占G-菌的25.4%,且均为铜绿假单胞菌,这可能与广谱抗生素使用率增高有关,需引起重视。2016版中国指南指出,若发生金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌或分枝杆菌所致导管相关性血流感染,抗感染疗程为首次血培养阴性后至少14 d<sup>[4]</sup>。主要是因为铜绿假单胞菌易定植于体内,当化疗后出现粒缺合并皮肤黏膜损伤则可能引起感染复燃<sup>[16-18]</sup>。有研究显示,急性白血病化疗后,约33.3%的铜绿假单胞菌血流感染后续化疗过程中可再次出现相同菌株的血流感染<sup>[13]</sup>。而本研究中29例次铜绿假单胞菌血流感染中有7例次(24.1%)在后续化疗过程中再次出现相同菌株的血流感染,比例较高。其中4例次为抗感染疗程 $\leq 7$  d组,而10例次抗感染疗程 $> 7$  d组中也有3例次发生,未发现短疗程抗菌药物使用引起停药后3 d内再发热,粒缺期再次出现相

同菌株血流感染风险增加。提示,对于铜绿假单胞菌血流感染患者,延长抗菌药物使用时间可能不能减少感染复燃风险,后续化疗过程中仍需警惕再次发生铜绿假单胞菌血流感染。当然,本研究中非发酵菌血流感染全部为铜绿假单胞菌感染,缺乏对碳青霉烯类耐药率较高(>50%)的鲍曼不动杆菌等其他非发酵菌血流感染资料<sup>[19]</sup>。其抗感染疗程选择还需要进一步证据支持。需要指出的是,本研究中 77 例次(67.5%)血流感染选用碳青霉烯类抗感染治疗,37 例次(32.5%)选择头孢菌素、青霉素类或其他抗菌药物起始治疗。早期使用强效、广谱抗生素使用也为短疗程抗感染治疗提供了基础。

总之,对于巩固化疗期间伴发 G<sup>-</sup>菌血流感染的 AML 患者,若发热持续时间 < 7 d,敏感抗菌药物治疗 7 d 后停药并不增加停药后 3 d 内再发热,粒缺期再次出现相同菌株血流感染及感染相关 7 d、30 d 内死亡风险。提示短疗程抗菌药物使用方案可以成为巩固治疗期伴发 G<sup>-</sup>菌血流感染 AML 患者合理的治疗选择。但由于本研究为回顾性研究,且样本量有限,研究结果仍有待大样本前瞻性研究加以验证。

#### 参考文献

- [1] Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment [J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(10): 595-604. DOI:10.1016/S1470-2045(03)01218-X.
- [2] Kolonen A, Sinisalo M, Huttunen R, et al. Bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients treated according to the Finnish Leukemia Group AML-2003 protocol - a prospective nationwide study[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2017, 49(11-12): 799-808. DOI: 10.1080/23744235.2017.1347814.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime [J]. *Cancer*, 2003, 98(5):1039-1047. DOI: 10.1002/cncr.11613.
- [6] Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer [J]. *Am J Med*, 1979, 67(2):194-200. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90390-5.
- [7] 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):427-431. DOI: 10.1093/cid/ciq147.
- [8] 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.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6):557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
- [10] 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.001.
- [11] Lehrnbecher T, Stanescu A, Kühl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer [J]. *Infection*, 2002, 30(1): 17-21.
- [12] Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 22(5):405-411. DOI: 10.1097/00043426-200009000-00004.
- [13] Cattaneo C, Antoniazzi F, Tumbarello M, et al. Relapsing bloodstream infections during treatment of acute leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(5):785-790. DOI: 10.1007/s00277-013-1965-0.
- [14] Slobbe L, Waal LV, Jongman LR, et al. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(16):2810-2817. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.06.025.
- [15] Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(5):474-479. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x.
- [16] Lin CK, Kazmierczak BI. Inflammation: a double-edged sword in the response to pseudomonas aeruginosa infection [J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(3): 250-261. DOI: 10.1159/000455857.
- [17] Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Current therapies for pseudomonas aeruginosa [J]. *Crit Care Clin*, 2008, 24(2):261-278, viii. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.12.004.
- [18] Bassetti M. Strategies for management of difficult to treat Gram-negative infections: focus on pseudomonas aeruginosa [J]. *Infez Med*, 2007, 15:20-26.
- [19] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín) 2011-2012 年革兰阴性菌耐药监测报告 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(3):260-277.

(收稿日期:2018-01-17)

(本文编辑:刘爽)