

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.06.008

· 论 著 ·

## 急性白血病患者血流感染病原菌及其耐药性六年的变迁

牛晓红<sup>1</sup>, 郭华棋<sup>1</sup>, 张新玲<sup>2</sup>, 陈斌泽<sup>2</sup>, 潘菁<sup>2</sup>, 杨兰<sup>1,3</sup>

(1 兰州大学公共卫生学院, 甘肃 兰州 730000; 2 中国人民解放军兰州总医院, 甘肃 兰州 730050; 3 甘肃省妇幼保健院, 甘肃 兰州 730050)

**[摘要]** **目的** 了解急性白血病患者血流感染病原菌、耐药情况及其变化趋势, 为其临床感染治疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月—2016 年 12 月某院血液科收治的急性白血病患者血培养获得的病原菌及其药敏结果, 比较 2011—2013 年与 2014—2016 年病原菌分布及其耐药性变化。**结果** 221 例急性白血病血流感染患者共检出病原菌 229 株, 其中革兰阳性菌 68 株(29.69%), 革兰阴性菌 154 株(67.25%), 真菌 7 株(3.06%)。前后三年均以大肠埃希菌为主, 其次为凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)或铜绿假单胞菌。铜绿假单胞菌的构成比从 7.08% (8/113) 上升至 12.07% (14/116), 真菌构成比由 1.77% (2/113) 上升至 4.31% (5/116), 前后三年病原菌构成比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 前后三年主要病原菌对常用抗菌药物的耐药率比较, 差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。革兰阳性菌对万古霉素、利奈唑胺、奎奴普汀/达福普汀保持 100% 敏感, 但 CNS 中有 64.29% ~ 69.57% 的菌株耐甲氧西林, 金黄色葡萄球菌中有 55.56% ~ 66.67% 的菌株耐甲氧西林。大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对头孢菌素类抗生素的耐药率较高, 对第三代头孢菌素类抗生素的耐药率达 25.00% ~ 75.61%; 已检出对亚胺培南、厄他培南耐药的大肠埃希菌菌株。2011—2013 年热带假丝酵母菌对伊曲康唑、伏立康唑的耐药率均为 0, 2014—2016 年均上升至 25%。所有检出真菌对两性霉素 B、酮康唑、制霉菌素均敏感。**结论** 大肠埃希菌是急性白血病患者血流感染的主要致病菌, 铜绿假单胞菌有增长的趋势, 真菌感染比例有所增加, 临床应根据血培养及药敏结果合理使用抗菌药物。

**[关键词]** 急性白血病; 血流感染; 病原菌; 耐药性; 抗药性; 微生物; 变迁; 流行病学**[中图分类号]** R733.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)06-0502-05

## Change in pathogens and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infection in patients with acute leukemia during six years

NIU Xiao-hong<sup>1</sup>, GUO Hua-qi<sup>1</sup>, ZHANG Xin-ling<sup>2</sup>, CHEN Bin-ze<sup>2</sup>, PAN Jing<sup>2</sup>, YANG Lan<sup>1,3</sup> (1 School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2 Lanzhou General Hospital of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; 3 Gansu Provincial Maternity and Child Care Hospital, Lanzhou 730050, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand pathogens causing bloodstream infection(BSI) in patients with acute leukemia(AL), as well as trend of antimicrobial resistance of pathogens, and provide evidence for clinical anti-infection treatment. **Methods** Pathogens and antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from blood culture of patients with AL in the department of hematology in a hospital from January 2011 to December 2016 were analyzed, distribution and antimicrobial resistance of pathogens between 2011-2013 and 2014-2016 were compared. **Results** 229 strains of pathogens were isolated from 221 AL patients with BSI, including 68 strains(29.69%) of gram-positive bacteria, 154(67.25%) gram-negative bacteria, and 7 (3.06%) fungus. *Escherichia coli* (*E. coli*) was dominant strain in both the first and second three years, followed by coagulase-negative *staphylococcus* (CNS) and *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Constituent ratio of *P. aeruginosa* increased from 7.08% (8/113) to 12.07%

**[收稿日期]** 2017-08-07**[作者简介]** 牛晓红(1989-), 女(汉族), 甘肃省兰州市人, 硕士研究生, 主要从事公共卫生管理研究。**[通信作者]** 杨兰 E-mail: yanglan0608@126.com

(14/116), fungi increased from 1.77% (2/113) to 4.31% (5/116), difference in constituent ratio of pathogens and antimicrobial susceptibility between the first and second three years were not statistically significant (both  $P > 0.05$ ). Susceptibility of gram-positive bacteria to vancomycin, linezolid, and quinupristin/dalfopristin were all 100%, 64.29% - 69.57% of CNS and 55.56% - 66.67% of *Staphylococcus aureus* were methicillin-resistant strains. Resistance rates of *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* to cephalosporins were high, resistance rates to third generation cephalosporins were 25.00% - 75.61%; imipenem- and ertapenem-resistant *E. coli* were detected. Resistance rates of *Candida tropicalis* to itraconazole and voriconazole increased from 0 in 2011 - 2013 to 25% in 2014 - 2016. All the detected fungi were susceptible to amphotericin B, ketoconazole, and nystatin. **Conclusion** *E. coli* is the major pathogen causing BSI in AL patients, *P. aeruginosa* has a growing trend, proportion of fungal infection has increased, rational use of antimicrobial agents should be based on blood culture and antimicrobial susceptibility testing result.

[**Key words**] acute leukemia; bloodstream infection; pathogen; drug resistance, microbial; change; epidemiology

[Chin J Infect Control, 2018, 17(6): 502 - 506]

急性白血病患者由于其白细胞质与量的异常、免疫功能低下、化学治疗引起骨髓抑制等因素,易受到细菌侵袭导致严重感染<sup>[1]</sup>。近年随着白血病患者侵入性操作的增加,血流感染的发病率也随之上升,增加了白血病患者治疗的难度及病死率<sup>[2]</sup>。血流感染是由各种病原微生物侵入血循环后,在血液中繁殖并释放毒素、代谢产物,进而诱导细胞因子释放引起的一种严重的全身感染性疾病。临床上白血病血流感染发病率高,且起病急,而血培养结果又存在一定滞后性。因此,对急性白血病患者血流感染病原菌及其耐药性进行探讨,对指导临床控制感染有着重要的意义。本研究回顾性分析某院血液科急性白血病患者血培养所获病原菌及其药敏结果,为临床抗感染治疗提供依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 兰州某医院 2011 年 1 月—2016 年 12 月收治的急性白血病患者。入选标准:(1)符合白血病诊断标准<sup>[3]</sup>;(2)血培养阳性;(3)排除血培养污染。

### 1.2 研究方法

1.2.1 资料的收集 收集研究期间该院血液科血培养阳性的急性白血病患者血培养、药敏试验结果及其相关临床资料。

1.2.2 血培养、菌株鉴定及药敏试验 采血后将血培养瓶置于 BACTEFX 全自动血培养仪中培养,仪器阳性报警后,细菌采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定及药敏系统进行细菌鉴定及药敏分析,真菌采用 ATB-FUNGUS 3 真菌鉴定及药敏系统进行真菌鉴定及药敏分析。实验方法及结果判定按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准<sup>[4]</sup>。

1.2.3 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922,肺炎克雷伯菌 ATCC 700603,铜绿假单胞菌 ATCC 27853,金黄色葡萄球菌 ATCC 27923,粪肠球菌 ATCC 29212,白假丝酵母菌 ATCC 90028,均由卫生部临床检验中心提供。

1.3 数据分析 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料符合正态分布,采用均数 ± 标准差进行描述,采用两独立样本  $t$  检验进行比较;计数资料以率或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 2011 年 1 月—2016 年 12 月共有急性白血病血流感染患者 221 例。其中 2011—2013 年 106 例,2014—2016 年 115 例。前后三年急性白血病血流感染患者一般资料比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),资料具有可比性。见表 1。

表 1 前后三年急性白血病血流感染患者一般资料的比较

Table 1 Comparison in general data of AL patients with BSI between the first and second three years

项目	2011—2013 年(n = 106)	2014—2016 年(n = 115)	t/χ <sup>2</sup>	P
性别(男/女)	58/48	73/42	1.754	0.185
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	32.37 ± 17.14	32.09 ± 16.37	0.253	0.800
平均住院时间( $\bar{x} \pm s$ , d)	25.66 ± 14.74	25.16 ± 14.82	0.568	0.570
主要诊断				
急性非淋巴细胞白血病 M1 型	5	7	0.202	0.653
急性非淋巴细胞白血病 M2 型	25	28	0.018	0.894
急性非淋巴细胞白血病 M3 型	7	8	0.011	0.917
急性非淋巴细胞白血病 M4 型	5	5	0.017	0.895
急性非淋巴细胞白血病 M5 型	14	15	0.001	0.971
急性非淋巴细胞白血病 M6 型	4	3	0.012	0.913
急性非淋巴细胞白血病 M7 型	3	3	0.000	1.000
急性淋巴细胞白血病 L1	2	3	0.000	1.000
急性淋巴细胞白血病 L2	22	17	1.354	0.245
急性淋巴细胞白血病 L3	3	2	0.008	0.927
急性淋巴细胞白血病	16	24	1.170	0.279

2.2 病原菌检出情况 221 例急性白血病血流感染患者血培养共检出病原菌 229 株,其中革兰阳性菌(G<sup>+</sup>)68 株(29.69%),革兰阴性菌(G<sup>-</sup>)154 株(67.25%),真菌 7 株(3.06%)。分离的主要病原菌依次是大肠埃希菌 82 株(35.81%)、凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)37 株(16.16%)、肺炎克雷伯菌 23 株(10.04%)、铜绿假单胞菌 22 株(9.61%)、金黄色葡萄球菌 15 株(6.55%)。前后三年比较,G<sup>-</sup> 菌均为优势菌,均以大肠埃希菌为主,其次为肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌,铜绿假单胞菌和产酸克雷伯菌构成比升高;G<sup>+</sup> 菌的构成比稍有降低,金黄色葡萄球菌构成比升高;真菌的构成比由 1.77% 升高至 4.31%,2011—2013 年仅检出热带假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌各 1 株,2014—2016 年热带假丝酵母菌增长至 4 株,同时检出 1 株白假丝酵母菌。前后三年白血病患者血流感染病原菌的分布比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

2.3 主要病原菌耐药情况 前后三年主要病原菌对常用抗菌药物的耐药率比较,差异均无统计学意义(均 P>0.05)。凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)和金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺、奎奴普丁/达福普汀保持 100% 敏感,但 CNS 中有 64.29%~69.57% 菌株耐甲氧西林,金黄色葡萄球菌有 55.56%~66.67% 菌株耐甲氧西林,对庆大霉素的耐药率分别从 17.39%、0 上升到 42.86%、28.57%,对复方磺胺甲噁唑的耐药率分别从 34.78%、0 上升至 78.57%、22.22%;大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦、替加环素、亚胺培南、厄他培南保持高度敏感,但已检出对亚胺培南、厄他培南耐药的大肠埃希

表 2 前后三年急性白血病血流感染患者血培养病原菌分布  
Table 2 Distribution of pathogens from blood culture of AL patients with BSI in the first and second three years

病原菌	2011—2013 年		2014—2016 年		合计	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
<b>G<sup>+</sup> 菌</b>	<b>36</b>	<b>31.86</b>	<b>32</b>	<b>27.59</b>	<b>68</b>	<b>29.69</b>
表皮葡萄球菌	22	19.47	10	8.62	32	13.97
金黄色葡萄球菌	6	5.31	9	7.76	15	6.55
草绿色链球菌	3	2.65	2	1.72	5	2.18
肠球菌属	3	2.65	5	4.31	8	3.50
其他凝固酶阴性葡萄球菌	1	0.89	4	3.45	5	2.18
其他 G <sup>+</sup> 菌	1	0.89	2	1.72	3	1.31
<b>G<sup>-</sup> 菌</b>	<b>75</b>	<b>66.37</b>	<b>79</b>	<b>68.10</b>	<b>154</b>	<b>67.25</b>
大肠埃希菌	41	36.28	41	35.34	82	35.81
肺炎克雷伯菌	16	14.16	7	6.04	23	10.04
铜绿假单胞菌	8	7.08	14	12.07	22	9.61
阴沟肠杆菌	5	4.42	5	4.31	10	4.37
产酸克雷伯菌	0	0.00	5	4.31	5	2.18
其他 G <sup>-</sup> 菌	5	4.42	7	6.04	12	5.24
<b>真菌</b>	<b>2</b>	<b>1.77</b>	<b>5</b>	<b>4.31</b>	<b>7</b>	<b>3.06</b>
热带假丝酵母菌	1	0.89	4	3.45	5	2.18
光滑假丝酵母菌	1	0.89	0	0.00	1	0.44
白假丝酵母菌	0	0.00	1	0.86	1	0.44
<b>合计</b>	<b>113</b>	<b>100.00</b>	<b>116</b>	<b>100.00</b>	<b>229</b>	<b>100.00</b>

菌菌株。对头孢菌素类抗生素的耐药率较高,对第三代头孢菌素类抗生素的耐药率达 25.00%~75.61%。见表 3、表 4。2011—2013 年热带假丝酵母菌对伊曲康唑、伏立康唑的耐药率均为 0,2014—2016 年均上升至 25%。所有检出真菌对两性霉素 B、酮康唑、制霉菌素均敏感。

**表 3** 前后三年急性白血病血流感染患者血培养葡萄球菌属细菌对抗菌药物的耐药情况[株(%)]

**Table 3** Antimicrobial resistance of *Staphylococcus spp.* from blood culture of AL patients with BSI in the first and second three years (No. of isolates[%])

抗菌药物	CNS		金黄色葡萄球菌	
	2011— 2013 年 (n=23)	2014— 2016 年 (n=14)	2011— 2013 年 (n=6)	2014— 2016 年 (n=9)
	青霉素	20(86.96)	13(92.86)	6(100.00)
苯唑西林	16(69.57)	9(64.29)	4(66.67)	5(55.56)
庆大霉素	4(17.39)	6(42.86)	0(0.00)	2(28.57) <sup>b</sup>
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
利奈唑胺	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
奎奴普汀/达福普汀	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
四环素	9(39.13)	6(42.86)	2(33.33)	2(22.22)
红霉素	12(52.17)	10(71.43)	2(33.33)	5(55.56)
克林霉素	15(65.22)	8(57.14)	3(50.00)	5(71.43) <sup>b</sup>
左氧氟沙星	3(13.04)	4(28.57)	0(0.00)	0(0.00)
莫西沙星	2(8.70)	3(21.43)	0(0.00) <sup>a</sup>	0(0.00)
复方磺胺甲噁唑	8(34.78)	11(78.57)	0(0.00)	2(22.22)
利福平	4(17.39)	3(21.43)	0(0.00) <sup>a</sup>	0(0.00) <sup>b</sup>

注:a、b 检测株数分别为 4、7 株

**表 4** 前后三年急性白血病血流感染患者血培养主要 G<sup>-</sup> 杆菌对抗菌药物的耐药情况[株(%)]

**Table 4** Antimicrobial resistance of major gram-negative bacilli from blood culture of AL patients with BSI in the first and second three years (No. of isolates [%])

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌	
	2011— 2013 年 (n=41)	2014— 2016 年 (n=41)	2011— 2013 年 (n=16)	2014— 2016 年 (n=7)
	阿莫西林/克拉维酸	5(12.20)	4(9.76)	6(37.50)
哌拉西林/他唑巴坦	5(12.20)	6(14.63)	0(0.00)	0(0.00)
头孢哌酮/舒巴坦	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
头孢唑林	31(77.50) <sup>a</sup>	37(92.50) <sup>a</sup>	2(22.22) <sup>d</sup>	2(28.57)
头孢呋辛	20(50.00) <sup>a</sup>	21(55.26) <sup>b</sup>	7(43.75)	4(66.67) <sup>e</sup>
头孢曲松	28(68.29)	31(75.61)	4(25.00)	4(57.14)
头孢噻肟	24(63.16) <sup>b</sup>	23(65.71) <sup>c</sup>	8(50.00)	5(71.43)
头孢吡肟	6(14.63)	12(29.27)	0(0.00)	0(0.00)
亚胺培南	0(0.00)	1(2.44)	0(0.00)	0(0.00)
厄他培南	/	1(2.44)	/	0(0.00)
环丙沙星	26(68.42) <sup>b</sup>	30(78.95) <sup>b</sup>	0(0.00)	0(0.00) <sup>f</sup>
左氧氟沙星	25(60.98)	29(70.73)	0(0.00)	0(0.00)
复方磺胺甲噁唑	24(60.00) <sup>a</sup>	30(73.17)	4(25.00)	4(57.14)
替加环素	/	0(0.00)	/	0(0.00)

/: 未检测; a、b、c、d、e、f 检测株数分别为 40、38、35、9、6、4 株

### 3 讨论

白血病细胞积聚在骨髓及其他造血组织中,并广泛浸润全身组织、器官,使患者免疫力显著下降,

加上化学治疗药物对正常组织细胞的损伤,故患者易并发感染<sup>[5]</sup>。感染是急性白血病死亡及治疗失败的主要原因之一<sup>[6]</sup>。随着抗菌药物的不断使用,细菌耐药基因的不断变化,耐药基因在不同菌株之间的传播、细菌自身耐药基因的产生使得细菌的耐药性不断增强<sup>[7]</sup>,以及病原菌不断变化,加之细菌的血培养结果报告有一定的滞后性,因此,掌握当前急性白血病血流感染常见病原菌及其耐药情况,对治疗该病意义重大。

本研究显示,该院急性白血病患者血流感染病原菌主要以 G<sup>-</sup> 为主,达 67.25%,其中大肠埃希菌占比高,肺炎克雷伯菌居第二;G<sup>+</sup> 占 29.69%,真菌占 3.06%;真菌主要以热带假丝酵母菌、白假丝酵母菌等为主。本研究结果与近几年全国细菌耐药监测网以及国内其他报道的结果一致<sup>[8-13]</sup>,但与欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)<sup>[14]</sup>报道的 G<sup>-</sup> 菌已由 1973 年的 71%下降至 1993 年的 31%,G<sup>+</sup> 菌已从 29%上升至 69%的结果相差较大,可能与地区差异、抗菌药物使用种类不同造成菌种变迁有关。

本研究显示,CNS 和金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺、奎奴普汀/达福普汀保持 100%敏感。万古霉素属于糖肽类抗生素,是临床治疗葡萄球菌属细菌感染最有效且经济的药物,应该合理使用万古霉素以减少或推迟万古霉素菌株的出现。CNS 对莫西沙星、利福平、左氧氟沙星均保持较低耐药率(<30%),因此,在临床治疗 CNS 感染时可以优先选择。以大肠埃希菌为主的 G<sup>-</sup> 菌对头孢菌素类抗生素耐药率较高,选择该类药物治疗时需慎重,应根据药敏结果给药,有荟萃<sup>[15]</sup>分析验证,粒细胞缺乏期合并 G<sup>-</sup> 菌感染,以碳青霉烯类抗生素为初始治疗较第三/四代头孢菌素类相比可以降低病死率。G<sup>-</sup> 菌对头孢哌酮/舒巴坦、替加环素、亚胺培南、厄他培南敏感性高,Greene LM 等<sup>[16]</sup>也建议可将这些药物作为治疗首选药物。产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)多由肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌产生,ESBLs 在质粒介导下,能够水解所有单环 β-内酰胺类氨基青霉素、头孢菌素以及青霉素、头霉素类药物,同时,ESBLs 可被其抑制剂抑制<sup>[17]</sup>。研究<sup>[18]</sup>发现,长期使用广谱抗菌药物尤其是第三代头孢菌素,是诱导大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产生 ESBLs 的危险因素,故严格控制使用第三代头孢菌素类抗生素,减少产 ESBLs 菌株的产生迫在眉睫。2014—2016 年与 2011—2013 年相比,已出现耐伊曲康唑、伏立康唑的真菌,可能与在防治患者白血病真菌感染中广

泛使用抗菌药物有关。检出真菌对两性霉素 B、酮康唑、制霉菌素均敏感。氟康唑因其具有较好的渗透性而且给药方便成为临床抗真菌药物的首选,但是极易出现耐药性。因此,当其临床治疗效果较差时可以考虑更换两性霉素 B,次选伏立康唑<sup>[19]</sup>。

综上所述,随着抗菌药物的广泛使用,病原菌的耐药性随着时间和地域的变迁亦不断变化,耐药菌株的产生不可避免。白血病患者血流感染细菌种类较多,耐药率较高,因此,应谨慎使用抗菌药物,做到给药前先送微生物培养。在临床使用抗菌药物时应严格掌握抗菌药物的使用原则和细菌耐药情况,待培养结果出来后及时调整药物,避免抗菌药物滥用,减少或避免耐药菌株产生。

#### [参 考 文 献]

[1] 杜香洲,钟巧玉,杨红,等.急性白血病合并感染临床分析及防治对策[J].中华医院感染学杂志,2011,21(7):1337-1338.

[2] 刘雪花,吴琦.导管相关性血流感染的病原菌分布及临床特征分析[J].天津医药,2013,41(8):810-811.

[3] 张之南,沈悌.白血病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:261-263.

[4] Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. M100-S18, CLSI, 2008:100.

[5] 陈惠仁.儿童急性淋巴细胞白血病预后和治疗研究进展[J].山东医药,2011,51(12):89-90.

[6] Pawar RD, Williams T, Khera R, et al. Inflammatory response following neutrophil recovery postchemotherapy in acute myeloid leukemia cases without evidence of infection: role of homing of neutrophils[J]. J Blood Med, 2014, 5: 37-41.

[7] Franke NE, Niewerth D, Assaraf YG, et al. Impaired bortezomib binding to mutant  $\beta 5$  subunit of the proteasome is the underlying basis for bortezomib resistance in leukemia cells [J]. Leukemia, 2012, 6(4): 757-768.

[8] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2012年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(5):321-330.

[9] 陈黎黎,陈永平,戴春蕾,等.白血病患者并发院内败血症的病原菌分析[J].医学研究杂志,2013,1(1):154-157.

[10] 张广吉,李巍,林冬,等.急性白血病患者血流感染的临床特征及治疗策略[J].中华医院感染学杂志,2016,26(17):3959-3962.

[11] 向永胜,江炳东,杨波,等.急性白血病患者血流感染的病原菌分布特点及耐药分析[J/OL].中华实验和临床感染病学杂志:电子版,2016,10(4):440-444.

[12] 刘育欣,王婷婷,肖玉玲,等.不同临床分类的急性白血病患者病原学数据分析[J].现代预防医学,2016,43(10):1903-1906.

[13] 郭金华,张爱云,郭金刚.白血病患者并发革兰菌血流感染临床特点及耐药情况的研究[J/OL].中华实验和临床感染病学杂志:电子版,2015,10(1):35-36.

[14] Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients[J]. J Antimicrob Chemother, 1998, 41(Suppl D): 7-11.

[15] Paul M, Yahav D, Bivvas A, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 11: CD005197.

[16] Greene LM, Nolan DP, Regan-Komito D, et al. Inhibition of late-stage autophagy synergistically enhances pyrrolo-1, 5-benzoxazepine-6-induced apoptotic cell death in human colon cancer cells[J]. Int J Oncol, 2013, 43(13): 927-935.

[17] Prasad S, Kim JH, Gupta SC, et al. Targeting death receptors for TRAIL by agents designed by Mother Nature[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(10): 520-536.

[18] 苗立群,常敏凤,李丽,等.大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 ES-BLs 检测及耐药性分析[J].微生物学杂志,2009,29(2):97-100.

[19] 刘慧,张虹丽,孙润月,等.白血病患者真菌感染分布及药敏分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(4):813-815.

(本文编辑:文细毛)