

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20206006

· 论 著 ·

血液肿瘤化疗后粒缺伴发热患者一线经验性抗感染治疗的临床疗效及治疗费用

胡丽娜¹, 谢 勉², 李国强¹, 冯 春¹, 柯 鹏¹, 张新友¹, 周继豪¹

(1. 暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院 血液内科, 广东 深圳 518000; 2. 暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院 全科医学科, 广东 深圳 518000)

[摘要] 目的 评价血液肿瘤化疗后中性粒细胞缺乏(粒缺)伴发热患者两种一线经验性抗感染治疗策略的优劣。方法 回顾性分析 2017 年 8 月—2018 年 12 月某院血液肿瘤化疗后粒缺伴发热病例的感染部位及病原菌分布情况,按一线抗感染治疗方案分为以碳青霉烯类药物为主治疗组(碳青霉烯类组)和以含酶 β -内酰胺类抗生素为主治疗组(含酶 β -内酰胺类组),对两组病例治疗疗效、住院总费用以及住院日数进行比较。结果 共收集粒缺伴发热的病例 103 例,其中碳青霉烯类组为 71 例,含酶 β -内酰胺类组 32 例。最常见的感染部位是呼吸道,其次为血液、胃肠道。检出病原菌 47 株,革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌分别占 68.1%、12.8%、19.1%,以肺炎克雷伯菌占比最高为(25.5%),其次为大肠埃希菌(21.3%)和铜绿假单胞菌(8.5%)。碳青霉烯类组、含酶 β -内酰胺类组患者治疗有效率分别为 90.1%、71.9%,住院总费用分别为(59 529.7 \pm 39 771.3)、(49 546.9 \pm 31 641.1)元,住院日数分别为(28.7 \pm 7.9)、(26.2 \pm 6.3) d,两组治疗有效率比较,差异有统计学意义($P=0.038$),两组患者住院总费用、住院日数比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论 对血液肿瘤化疗后粒缺伴发热的患者,一线经验性应用碳青霉烯类为主的药物抗感染治疗的疗效优于应用含酶 β -内酰胺类为主的药物,两组住院总费用以及住院日数差异不明显。

[关键词] 中性粒细胞缺乏伴发热; 感染部位; 病原菌; 治疗; 住院总费用; 住院日数

[中图分类号] R181.3⁺2

Clinical efficacy and treatment cost of first-line empirical anti-infective therapy for patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy

HU Li-na¹, XIE Mian², LI Guo-qiang¹, FENG Chun¹, KE Peng¹, ZHANG Xin-you¹, ZHOU Ji-hao¹ (1. Department of Hematology; 2. Department of General Practice Medicine, Shenzhen People's Hospital, The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the advantages and disadvantages of first-line empirical anti-infective therapy for patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy. **Methods** Infection sites and distribution of pathogens of patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy in a hospital from August 2017 to December 2018 were retrospectively analyzed, according to first-line anti-infective therapy scheme, patients were divided into carbapenem-based agents group (carbapenem group) and β -lactamase inhibitor compounds-based agents group (β -lactamase group), therapeutic efficacy, total hospitalization cost and length of hospital stay between two groups were compared. **Results** A total of 103 cases with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy were collected, including 71 cases in carbapenem group and 32 cases

[收稿日期] 2019-11-22

[基金项目] 深圳市人民医院三名工程临床研究培育项目(SYLY201722)

[作者简介] 胡丽娜(1987-),女(汉族),江西省吉安市人,主治医师,主要从事血液病学临床诊疗研究。

[通信作者] 周继豪 E-mail: zhoujihao@aliyun.com

in β -lactamase group. The most common infection site was respiratory tract, followed by bloodstream and gastrointestinal tract. 47 strains of pathogens were isolated, Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria and fungi accounted for 68.1%, 12.8% and 19.1% respectively, *Klebsiella pneumoniae* accounted for the highest proportion (25.5%), followed by *Escherichia coli* (21.3%) and *Pseudomonas aeruginosa* (8.5%). The effective therapeutic rates of carbapenem group and β -lactamase group were 90.1% and 71.9% respectively, the total hospitalization cost were (59 529.7 \pm 39 771.3) Yuan and (49 546.9 \pm 31 641.1) Yuan respectively, length of hospital stay were (28.7 \pm 7.9) and (26.2 \pm 6.3) days respectively, differences in therapeutic rate between two group of patients was statistically significant ($P=0.038$), differences in total hospitalization cost and length of hospital stay between two group of patients were not statistically significant (both $P>0.05$). **Conclusion** For patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy, first-line empirical application of carbapenems as the main anti-infective therapy is better than β -lactamase agents, the total hospitalization cost and length of hospital stay of two groups have no significant difference.

[Key words] febrile neutropenia; infection site; pathogen; therapy; total hospitalization cost; length of hospital stay

中性粒细胞缺乏(粒缺)是肿瘤患者化学治疗(化疗)后常见并发症。相比于实体肿瘤,血液肿瘤化疗后粒缺的时间更长、程度更深。实体肿瘤化疗后粒缺伴发热的发生率为 10%~50%,而血液肿瘤化疗后粒缺伴发热的发生率可达 80%以上,感染相关病死率可接近 10%^[1]。感染的病原菌谱一直处于变化中,易受当地流行病学、药物预防、中心静脉置管以及其他医疗设备使用的影响^[2]。经验性覆盖革兰阴性菌的抗菌药物治疗,可将粒缺伴发热患者病死率从 70%降至 4%~20%^[3],因此,临床上粒缺伴发热患者一线经验性使用抗菌药物必须覆盖革兰阴性菌。目前,国内外指南对于粒缺伴发热一线治疗均建议经验性使用 β -内酰胺类药物,包括哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他定、头孢吡肟以及碳青霉烯类等^[4-6],但一线治疗是应用含酶 β -内酰胺类还是碳青霉烯类药物,目前尚缺乏统一意见。本研究回顾性分析某院血液内科近 1 年来粒缺伴发热患者各部位感染发生率以及病原菌分布情况,探讨粒缺伴发热患者一线经验性治疗中,以碳青霉烯类为主及以含酶 β -内酰胺类为主的药物治疗疗效,比较两组患者住院总费用和住院日数的差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性调查 2017 年 8 月—2018 年 12 月深圳市人民医院血液内科收治的诊断为血液肿瘤,并在化疗后粒缺期出现感染性发热的患者。本研究符合伦理学,所有患者均知情同意。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)纳入病种包括急性白血病(AL)以及非霍奇金淋巴瘤(NHL);(2)患者化疗后出现粒缺(中性粒细胞 $<0.05 \times 10^9/L$),

伴感染性发热(体温 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ 持续 1 h 以上或 12 h 内体温 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ 超过 2 次)^[7];(3)预计粒缺超过 10 d 加用伊曲康唑(0.2 g,bid)预防真菌感染^[8]者;(4)一线经验性接受碳青霉烯类为主或含酶 β -内酰胺类为主药物治疗。在治疗同时记录药物相关不良反应。排除标准:(1)患者化疗后未达到粒缺标准;(2)患者虽达粒缺标准,但未出现感染性发热,其他原因引起的发热,如药物热、肿瘤热;(3)发生粒缺以前出现感染的患者。

1.3 研究方法 通过查阅患者病历收集资料,收集的项目包括:患者年龄、性别、化疗相关原发疾病、体力状态(ECOG)评分、化疗疗程数、既往是否感染、粒细胞减少日数、粒缺日数、是否预防性使用抗真菌药物、感染部位、感染病原菌、退热时间、住院日数及住院总费用以及出现的不良反应等。根据一线使用抗感染治疗方案的不同,分为以碳青霉烯类药物为主治疗组(碳青霉烯类组)和以含酶 β -内酰胺类抗生素为主治疗组(含酶 β -内酰胺类组)。

1.4 治疗方案 碳青霉烯类组包括碳青霉烯单药以及碳青霉烯联合万古霉素或抗真菌药,碳青霉烯类药物包括比阿培南(0.3 g,q6h)、亚胺培南/西司他丁(1.0 g,q8h)、美罗培南(1.0 g,q8h)。含酶 β -内酰胺类组包括含酶 β -内酰胺类单药以及含酶 β -内酰胺类联合万古霉素或抗真菌药,含酶 β -内酰胺类包括头孢哌酮/舒巴坦(3.0 g,q8h)以及哌拉西林/他唑巴坦(4.5 g,q6h)。根据美国传染病协会(IDSA)指南及《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)^[5-6]:当体温 $>38^\circ\text{C}$ 考虑感染性发热时,则于 2 h 内一线经验性单药治疗直至骨髓造血恢复(中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9/L$);患者如发热时伴发导管相关感染、革兰阳性菌败血症、

皮肤软组织感染、肺炎、血流动力学不稳定,则经验性使用一线药物与万古霉素(1.0 g, q12h)联合方案治疗,万古霉素具体用药疗程与感染病原菌以及感染部位相关,参考《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);如粒缺时间预期长于 7 d,抗菌药物治疗后 4~7 d 患者仍持续性发热,或有明确真菌感染则经验性加用抗真菌治疗。

1.5 疗效评价 以《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年)^[9]为依据,以患者症状、体征、体温、影像学检查以及实验室检查、病原学培养结果作为临床疗效判断指标,将疗效区分为痊愈、显效、好转以及无效,痊愈、显效及好转计入有效。痊愈:患者临床症状、体征、实验室检查以及病原菌均恢复正常;显效:患者情况好转,但指标中其中一项未恢复正常水平;好转:患者病情好转,但未达到显效标准;无效:患者情况无改善甚至加重。

1.6 统计学方法 统计分析应用 SPSS 24.0 软件,计数资料采用率表示,并使用 χ^2 检验进行验证;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并使用 t 检验验证,以 $P \leq 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共收集血液肿瘤化疗后粒缺伴发热患者 103 例病例(共计 62 例患者,其中 24 例患者含有 ≥ 2 个不同疗程病例),其中碳青霉烯类组为 71 例,含酶 β -内酰胺类组 32 例。碳青霉烯类组使用的药物包括比阿培南 48 例(67.6%),亚胺培南/西司他丁 19 例(26.8%),美罗培南 4 例(5.6%);单药比率为 64.8%(46 例),联合用药比率为 35.2%(25 例)。含酶 β -内酰胺类组使用的药物包括头孢哌酮/舒巴坦 20 例(62.5%),哌拉西拉/他唑巴坦 12 例(37.5%);单药比率为 78.1%(25 例),联合用药比率为 21.9%(7 例),两组病例单药及联合用药比例比较,差异无统计学意义($P = 0.176$)。病例的病种、平均年龄、性别、ECOG 评分、化疗疗程数、既往是否感染、粒细胞减少日数、粒细胞缺乏日数、是否预防性使用抗真菌药物,两组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 感染部位 103 例病例中,不明原因感染性发热 26 例(25.2%),明确感染部位者 77 例(74.8%)。共发生 138 例次感染, ≥ 2 个以上部位感染者 23 例(22.3%)。感染部位最常见的为呼吸道(21.7%),

表 1 两组血液肿瘤化疗后粒缺伴发热患者基本资料

Table 1 Basic information of two groups of patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy

项目	碳青霉烯类组 (n = 71)	含酶 β -内酰胺类组 (n = 32)	χ^2/t	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	42.7 \pm 15.7	46.0 \pm 16.2	0.982	0.328
化疗疗程数(次, $\bar{x} \pm s$)	3.8 \pm 2.9	3.5 \pm 2.9	0.586	0.559
粒细胞减少日数 (d, $\bar{x} \pm s$)	12.6 \pm 6.5	13.2 \pm 6.4	0.380	0.705
粒缺日数(d, $\bar{x} \pm s$)	9.4 \pm 5.9	9.5 \pm 6.5	0.079	0.937
性别[例(%)]			0.088	0.767
女性	18(25.4)	9(28.1)		
男性	53(74.6)	23(71.9)		
原发病[例(%)]			0.007	0.932
AL	45(63.4)	20(62.5)		
NHL	26(36.6)	12(37.5)		
ECOG 评分[分, 例(%)]			3.044	0.081
0~1	42(59.2)	13(40.6)		
2~5	29(40.8)	19(59.4)		
既往感染[例(%)]			0.101	0.750
是	51(71.8)	22(68.8)		
否	20(28.2)	10(31.2)		
预防性使用抗真菌 药物[例(%)]			0.000	1.000
是	64(90.1)	29(90.6)		
否	7(9.9)	3(9.4)		

其次为血液、胃肠道、皮肤,两组病例感染部位构成比较,差异无统计学意义($P = 0.351$)。见表 2。

表 2 两组血液肿瘤化疗后粒缺伴发热患者感染部位分布

Table 2 Infection sites of two groups of patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy

感染部位	碳青霉烯类组		含酶 β -内酰胺类组		合计	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
呼吸道	21	23.3	9	18.8	30	21.7
血液	18	20.0	11	22.9	29	21.0
不明感染部位	17	18.9	9	18.8	26	18.9
胃肠道	7	7.8	10	20.8	17	12.3
皮肤	8	8.9	2	4.2	10	7.3
口腔黏膜	6	6.7	3	6.2	9	6.5
其他部位	13	14.4	4	8.3	17	12.3
合计	90	100.0	48	100.0	138	100.0

2.3 病原菌培养结果 共送检培养标本 162 份,病原菌培养阳性 47 份。培养阳性标本中,血标本占 70.2%(33 份),粪便标本占 10.6%(5 份),痰标本占 8.5%(4 份),尿标本占 6.4%(3 份),咽拭子标本占 4.3%(2 份)。病原菌构成中革兰阴性菌占 68.1%,革兰阳性菌占 12.8%,真菌占 19.1%。肺炎克雷伯菌检出最多(12 株,25.5%),其次为大肠埃希菌(10 株,21.3%)和铜绿假单胞菌(4 株,8.5%)。碳青霉烯类组与含酶 β-内酰胺类组病原菌构成比较,差异无统计学意义($P=0.728$)。见表 3。

表 3 两组血液肿瘤化疗后粒缺伴发热患者检出病原菌分布
Table 3 Distribution of pathogens isolated from two groups of patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy

病原菌	碳青霉烯类组		含酶 β-内酰胺类组		合计	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
革兰阴性菌	19	63.4	13	76.4	32	68.1
革兰阳性菌	4	13.3	2	11.8	6	12.8
真菌	7	23.3	2	11.8	9	19.1
合计	30	100.0	17	100.0	47	100.0

2.4 治疗效果 碳青霉烯类组、含酶 β-内酰胺类组患者治疗有效率分别为 90.1%(64/71)、71.9%(23/32),两组患者治疗有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.303, P=0.038$)。见表 4。

表 4 两组血液肿瘤化疗后粒缺伴发热患者治疗效果
Table 4 Therapeutic efficacy of two groups of patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy

治疗效果	碳青霉烯类组 (n=71)		含酶 β-内酰胺类组 (n=32)		合计 (n=103)	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
痊愈	45	63.4	16	50.0	61	59.2
显效	11	15.5	4	12.5	15	14.6
好转	8	11.3	3	9.4	11	10.7
无效	7	9.8	9	28.1	16	15.5

2.5 退热时间 碳青霉烯类组治疗有效的 64 例患者以及含酶 β-内酰胺类组治疗有效的 23 例患者均在治疗后 72 h 内退热至正常,两组患者 24、48、72 h 退热比率比较,差异无统计学意义($P=0.520$)。见图 1。

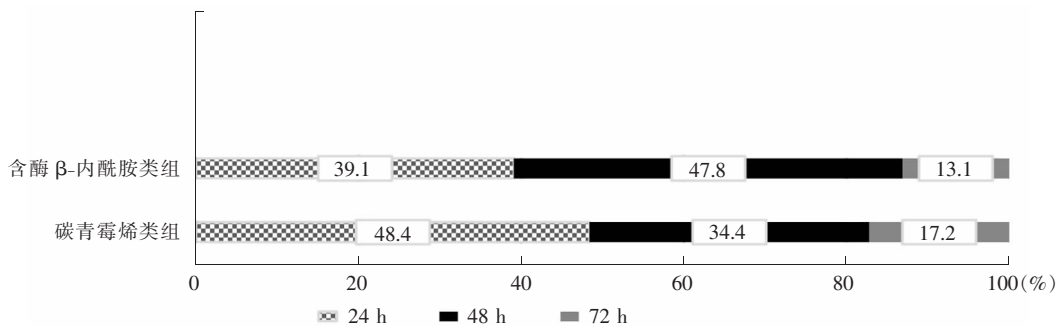


图 1 两组血液肿瘤化疗后粒缺伴发热患者不同时间退热比率

Figure 1 Proportion of different defervescence time of two groups of patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy

2.6 住院日数及住院总费用 碳青霉烯类组、含酶 β-内酰胺类组住院日数分别为(28.7 ± 7.9)、(26.2 ± 6.3) d,住院总费用分别为(59 529.7 ± 39 771.3)、(49 546.9 ± 31 641.1)元,两组患者住院日数、住院总费用比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.7 不良反应 碳青霉烯类组患者恶心呕吐 2 例,肝功能轻度升高 1 例,未见中枢神经系统不良反应,不良反应率为 4.2%。含酶 β-内酰胺类组患者过敏性皮疹 1 例,低凝血酶原血症 1 例,不良反应率为 6.3%,

两组患者不良反应均通过对症治疗或停药后好转。

3 讨论

化疗是血液肿瘤的一种有效治疗方法,粒缺是血液肿瘤化疗后最常见的一种并发症。粒缺伴随感染的治疗一直是血液科医生每天都在面对的棘手问题。相关研究^[2]提示,粒缺患者最常见的感染部位是呼吸道、血液、尿路、皮肤、胃肠道等,本研究中感染部

位以呼吸道最常见,其次为血液、胃肠道、皮肤,两者感染部位分布类似。粒缺伴发热相关感染病原菌谱一直在变化,病原菌流行病学各地均不同。近年来,西方国家革兰阳性菌占比越来越高,Cattaneo 等^[10] 研究结果显示,革兰阳性菌占比为 40.9%,革兰阴性菌占比为 49.4%;在 Klastersky 等^[11] 研究中,革兰阳性菌菌血症可达 57%,而革兰阴性菌菌血症则为 34%;甚至在某些癌症治疗中心,革兰阳性菌比率可高达 75%~80%^[2]。中国目前仍以革兰阴性菌为主,励菁菁等^[12] 对多家三甲医院粒缺伴发热患者病原菌分布进行调查,结果显示革兰阴性菌占 62.04%,革兰阳性菌占 37.96%。上海一项粒缺伴感染回顾性研究^[13] 结果显示,粒缺患者中革兰阴性菌占比为 70.4%,而革兰阳性菌占比为 29.6%,最常见的细菌为铜绿假单胞菌,其次为肺炎克雷伯、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌。在本研究中,主要致病菌为革兰阴性菌,占有病原菌的 68.1%,其中以肺炎克雷伯菌占比最高,其次为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌。

美国 IDSA 指南、欧洲白血病抗感染指南 (ECIL) 和《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)^[5] 等国内外指南/共识均指出,粒缺伴发热在患者病情评估后应立即经验性使用抗菌药物,旨在降低细菌感染导致的严重并发症以及病死率,用药原则是根据当地病原菌的流行病学情况,第一时间经验性覆盖可引起严重并发症或威胁生命的最常见和毒力较强的病原菌。根据患者情况、细菌以及抗菌药物本身等多方面因素,选择具有杀菌活性、抗假单胞菌活性且安全性良好的广谱抗菌药物。鉴于国内及本研究结果,革兰阴性菌感染仍是粒缺伴发热患者首位感染病原体,因此临床上主张第一时间进行抗革兰阴性菌的治疗。目前临床上较常使用的抗革兰阴性菌药物有碳青霉烯类、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等。Demir 等^[14] 研究表明,在儿童淋巴瘤以及实体肿瘤中粒缺伴感染患者,头孢哌酮/舒巴坦、碳青霉烯类治疗有效率分别为 78.8%、80.7%。以上研究提示碳青霉烯类与头孢哌酮/舒巴坦及哌拉西林/他唑巴坦治疗疗效相当。Roohullah 等^[15] 对比亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦治疗效果,提示两者治疗成功率以及退热时间相似。本组患者一线经验性应用碳青霉烯类为主药物抗感染治疗的疗效优于应用含酶 β -内酰胺类为主的药物 (90.1% VS 71.9%, $P < 0.05$)。针对此结果考虑为:(1)含酶 β -内酰胺类药

物上市时间相比碳青霉烯类较长,既往长期应用可能导致部分细菌对含酶 β -内酰胺类药物相对耐药性增强;(2)碳青霉烯类对于病原菌的覆盖要比含酶 β -内酰胺类更广^[16],除可覆盖革兰阴性菌外,还可覆盖大部分革兰阳性菌^[17]。

在不良反应方面,本研究中碳青霉烯类组不良反应主要为消化道反应包括恶心呕吐 2 例及肝功能轻度升高 1 例,含酶 β -内酰胺类组不良反应主要为过敏性皮疹以及低凝血酶原血症,其中低凝血酶原血症由头孢哌酮/舒巴坦引起。所有不良反应均未造成严重后果,通过停药以及对症处理均好转。

在卫生经济负担方面,虽然目前碳青霉烯单价 (平均 120 元/支) 相比含酶 β -内酰胺类单价 (平均 90 元/支) 费用约高 30%,但本研究中两组患者住院总费用、住院日数比较,差异并无统计学意义。原因可能为碳青霉烯类药物较含酶 β -内酰胺类药物对感染控制更好,能够在较短的时间内控制感染,缩短用药时间,因此并未增加住院总费用以及住院日数。

综上所述,本研究中粒缺伴发热最常见的感染部位为呼吸道,最常见的病原菌为革兰阴性菌,以肺炎克雷伯菌占比最高。对于一线经验性抗感染治疗,碳青霉烯类为主的药物治疗疗效优于含酶 β -内酰胺类为主药物,两组患者住院总费用以及住院日数差异无统计学意义,无严重不良反应。因此,血液肿瘤化疗后粒缺伴发热的患者,一线经验性抗感染治疗应优先考虑选择以碳青霉烯类药物为主的经验性治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(Suppl 1): S32-S37.
- [2] Neshler L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia[J]. Infection, 2014, 42(1): 5-13.
- [3] Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer[J]. J Oncol Pract, 2019, 15(1): 19-24.
- [4] Tam CS, O'Reilly M, Andresen D, et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee[J]. Intern Med J, 2011, 41(1b): 90-101.
- [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.
- [6] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic pa-

- tients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 427 - 431.
- [7] Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. Ann Hematol, 2017, 96(11): 1775 - 1792.
- [8] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453 - 459.
- [9] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则: 2015 年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2 - 5.
- [10] Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 721 - 728.
- [11] Klastersky J, Amey L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30(Suppl 1): S51 - S59.
- [12] 励菁菁, 朱琦, 王椿, 等. 上海多家三甲医院中性粒细胞缺乏伴发热淋巴瘤患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(2): 199 - 204, 216.
- [13] Zhu J, Zhou K, Jiang Y, et al. Bacterial pathogens differed between neutropenic and non-neutropenic patients in the same hematological ward: an 8-year survey[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl 2): S174 - S178.
- [14] Demir HA, Kutluk T, Ceyhan M, et al. Comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children with lymphoma and solid tumors[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2011, 28(4): 299 - 310.
- [15] Roohullah A, Moniwa A, Wood C, et al. Imipenem versus piperacillin/tazobactam for empiric treatment of neutropenic fever in adults[J]. Intern Med J, 2013, 43(10): 1151 - 1154.
- [16] Kleinhendler E, Cohen MJ, Moses AE, et al. Empiric antibiotic protocols for cancer patients with neutropenia: a single-center study of treatment efficacy and mortality in patients with bacteremia[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(1): 71 - 76.
- [17] Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(Suppl 1): S25 - S31.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:胡丽娜, 谢勉, 李国强, 等. 血液肿瘤化疗后粒细胞伴发热患者一线经验性抗感染治疗的临床疗效及治疗费用[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(8): 715 - 720. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20206006.

Cite this article as: HU Li-na, XIE Mian, LI Guo-qiang, et al. Clinical efficacy and treatment cost of first-line empirical anti-infective therapy for patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia of hematological malignancy[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(8): 715 - 720. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20206006.