

白血病并发感染的危险因素、病原菌种类特点及预防措施

徐丽^{1*}, 李永萍^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院血液内科, 云南 大理

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

摘要

白血病患者由于疾病本身的异质性及治疗的特殊性, 免疫功能受损, 在整个治疗过程中的感染率相对较高。在临床上, 感染是导致恶性血液病患者死亡的重要原因。但是由于病原菌培养耗时且阳性率低, 有时缺乏典型感染的症状以及影像学特征等, 导致早期难以确诊, 从而延误诊治, 影响化疗的疗效及患者预后。本文就白血病患者感染的危险因素、病原菌特点及当前预防措施现状进行综述。

关键词

白血病, 感染, 危险因素, 预防措施

Risk Factors, Pathogenic Bacteria Species Characteristics and Control Status of Leukemia Concurrent Infection

Li Xu^{1*}, Yongping Li^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Hematopathology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

Due to the heterogeneity of the disease itself and the particularity of treatment, the immune func-
*通讯作者。

tion of leukemia patients is impaired, and the infection rate is relatively high in the whole course of treatment. Infection is one of the most important causes of death in patients with hematologic malignancies. However, due to the long time of pathogen culture and low positive rate, sometimes there is a lack of typical symptoms and signs of infection as well as clear pathogens and infection focus. Some patients may not be clinically feverish and have no specific early imaging signs even if infection occurs, which leads to difficult early diagnosis and treatment, and thus affects the efficacy of chemotherapy and the prognosis of patients. This paper reviews the characteristics of pathogenic bacteria in leukemia patients and the current status of prevention measures.

Keywords

Leukemia, Infection, Risk Factors, Preventive Measures

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

白血病(leukemia)是最常见的血液系统恶性肿瘤之一, 由于疾病本身的异质性以及治疗的特殊性, 患者的免疫功能受到严重损害, 因此本类患者相较于其他非血液系统恶性肿瘤患者更容易感染。而白血病患者一旦发生感染, 其住院时间、治疗周期也会相应延长, 随着广谱抗菌药物的使用及病原菌耐药问题的出现, 抗感染治疗难度加大[1], 不但会影响患者的治疗效果, 加重患者经济负担, 还会降低患者的生活质量, 甚至威胁他们的长期生存。有研究表明, 感染是导致急性白血病患者死亡的主要原因[2]。但是由于病原微生物培养耗时长且阳性率低、早期影像学征象没有特异性[3] [4], 部分患者的临床表现不具备典型的感染症状、体征, 即使发生感染临床也难以早期确诊, 从而延误诊治。国内外已有多篇文献报道白血病患者感染及治疗的情况, 本文就白血病患者发生感染时存在的危险因素、病原菌特点及当前预防措施的现状进行综述。

2. 感染的危险因素分析

白血病患者并发感染的相关危险因素, 本文从三方面论述: 自身相关、治疗相关、环境相关三方面, 通过评估和分析白血病患者感染的相关危险因素, 对这部分感染高危患者进行监控和早期干预, 可以大大降低感染的发生率及严重程度。

2.1. 自身相关

2.1.1. 疾病相关

白血病是一种恶性、克隆性疾病, 起源于血液和骨髓, 具有分化程度高、病情进展快、疾病易复发等特点[5] [6], 依据其细胞的发育成熟程度分为急性和慢性两种类型, 其中以急性白血病(Acute leukemia, AL)更为常见。有报道[7]称白血病患者在治疗过程中并发感染的发病率与疾病的类型有关; 同时, 由于恶性血液病的谱系不同, 其感染的易感性也各有差异。相较于淋巴系肿瘤, 髓系肿瘤更容易发生感染[7], 然而, 目前尚未有研究能够揭示其中具体机理。由于疾病本身的异质性, 肿瘤细胞大量增生阻碍了骨髓正常的造血功能, 白细胞的质量和数量发生显著异常, 而白细胞分类中的中性粒细胞是自身免疫系统的重要组分, 能有效抵抗化脓性细菌的入侵, 且炎症反应发生时能大量聚集到炎症反应部位[8]。而绝大部分白血病患者会出现中性粒细胞减少, 其趋化作用和吞噬功能随之减低, 使得患者对感染的防御功能下

降, 成为易感染人群。当白血病细胞侵袭到其他组织器官时, 也造成了组织器官不同程度上的功能障碍[9], 机体的免疫功能进一步降低, 从而更容易发生感染。

中性粒细胞减少症据中性粒细胞绝对计数(Neutrophil count absolute value, ANC)的程度可以分为轻度和重度两种, 轻度为 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$, 重度为 $ANC < 0.1 \times 10^9/L$ [10]。多项研究[11] [12] [13]表明, 急性白血病是主要的基础疾病, 占发热性中性粒细胞减少患者病例的一半以上。有研究[14]称, 70%的血液恶性肿瘤患者没有明确的感染来源, 而中性粒细胞减少可能会增加恶性血液病患者感染的风险。Demirel等[15]人的研究表明, 中性粒细胞的减少和持续时间可能是导致继发感染的重要危险因素。而粒细胞计数降低不仅与原发病相关, 化疗后的骨髓抑制进一步加重了中性粒细胞减少的程度, 其减少程度与医院感染率有关, 粒细胞缺乏越严重, 患者感染的风险也越高, 且感染程度更重[16]; 同时, 存在粒细胞缺乏的患者, 发生感染后感染病灶不容易局限、且扩散快, 严重的感染使得粒细胞的缺失更为严峻, 并且持续的时间也更长, 形成恶性循环。有研究[17]显示中性粒细胞减少的持续时间大于 3 周时, 约有 60%的患者可并发感染。因此, 在白血病患者治疗前后均需关注患者中性粒细胞的变化, 提前采取预防或在出现明显中性粒细胞减少时积极治疗, 这有利于减少感染的发生。

在首次确诊为白血病时, 如外周血白细胞计数超过 $\geq 100 \times 10^9/L$, 诊断为高白细胞白血病(Hyperleukocytic leukemia, HLL) [18], 是白血病中的高危类型, 也是血液系统恶性肿瘤的急症, 如果不能立即采取有效治疗措施, 一周内患者的死亡率可能会达到 40% [9]。由于白血病细胞本身变形能力差, 与非高白细胞白血病患者相比, HLL 患者的骨髓增殖能力更强[19], 患者的白血病数量显著增加并在患者的组织器官中堆积, 引起微循环灌注障碍、血液供应减少、内皮细胞功能降低, 导致微血栓的形成; 由于小血管中蓄积了大量白血病细胞, 血管中容易形成微血栓或凝血块, 从而导致微循环受阻, 进一步导致脑、肺、肾等重要器官损害, 严重影响脏器功能, 患者极有可能出现严重的并发症, 包括脑出血、血栓形成、急性呼吸窘迫综合征以及广泛的血管内凝血[9], 延长了患者的卧床时间、留置尿管及住院时间, 肺部感染、泌尿系统感染等院内感染的风险明显增高, 早期死亡率也随之升高。

2.1.2. 共患病相关

在陆亚岚[20]等人研究中发现, 60 岁及以下的老人感染率显著增加, 说明 AL 患者接受化疗后感染的风险随着年龄的增长而增加。这可能与年长患者接受化疗后身体的一些器官和系统的功能无法得到充分的修复有关, 因此更容易发生感染[21]。伴随近代医学的进步, 共患病因素被认为与慢性病以及恶性肿瘤患者的预后存在关联[22] [23] [24]。白血病本身属于恶性肿瘤, 是一种全身性、消耗性疾病, 基础免疫力低于常人, 临床上部分患者除了患有恶性血液病外, 同时还伴有高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、尿毒症等其他系统的基础疾病, 对患者的感染防御能力都有一定影响。随着患者免疫力的下降, 机体对入侵的病原微生物的清除能力下降, 细菌、真菌以及病毒等病原体对机体侵袭的概率也会增加[25]。有研究[26]表明, 合并有慢性疾病及年龄逐渐增大的白血病患者, 身体各个器官功能衰退, 其感染风险呈增加趋势。郭文坚[27]等人对共患病评分在急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)化疗伴发症的应用研究分组中发现, 在查尔森共患病积分(charlson comorbidity index, CCI)组中, 高 CCI 积分(≥ 4)与化疗后严重感染的发生显著相关($P < 0.05$); 在造血干细胞移植共患病积分(hematopoietic cell transplantation comorbidity index, HCT-CI)组中, $HCT-CI \geq 3$ 与严重感染没有相关性, 同时发现严重感染与年龄 > 60 岁与有一定的关联性($P < 0.05$), 也就意味着白血病合并共患病越多的患者感染风险更高。其次, 患者的个人卫生习惯亦与感染相关, 卫生条件越差越容易发生感染。

2.2. 治疗相关

目前, 治疗白血病的方法主要包括化疗、放疗和造血干细胞移植, 而化疗药物可以有效地消灭白血

病细胞, 不可避免的对正常细胞也会造成一定程度的破坏, 从而影响机体的免疫系统, 使其功能受到损害[28]。随着科学及医药探索的进步, 人类对于白血病的治疗进展取得很大的突破, 包括免疫治疗、靶向治疗等, 明显改善了白血病患者预后。然而, 治疗进步的同时也存在着一些弊端, 孙建明等[29]通过对急性淋巴细胞白血病(Acute lymphocytic leukemia, ALL)患儿在化疗过程中发生的不良反应进行分析中, 发现有 77 例患儿在经历 2 个化疗疗程后, 共计出现了 1843 次不良反应, 其中骨髓抑制发生了 449 例次, 同时合并感染的有 267 次, 二者同时存在的发生率高达 59.47%。此外, 在化疗前预处理中使用糖皮质激素已经成为一种常见的治疗方式, 目前有研究[30]表明, 使用免疫抑制剂和糖皮质激素可能会增加白血病患者感染的风险, 因此在非必要时不使用激素。患者放疗、化疗后或移植前的预处理可能造成机体黏膜屏障损伤、骨髓抑制等, 这无疑是对患者的免疫功能造成二次打击, 黏膜屏障受损时, 病毒和细菌就会更容易进入人体[31]。部分患者长期处于粒细胞缺乏状态, 感染的风险逐步攀升, 尤其是血流感染(Bloodstream Infections, BSIs)的发生率不断升高[32] [33] [34]。HSCT 在白血病治疗方面扮演着重要角色, 但仍然存在诸多移植后并发症, 如移植物抗宿主病、白血病复发、感染等, 其中血流感染是移植后常见的、较为严重的并发症, 也是移植后患者死亡的重要原因[35] [36]。有文献[37]报道, 约 13%~60%的 HSCT 患者在移植后会遭受血流感染影响, 一旦发生, 其病死率可能高达 12%~42%。

在白血病患者的治疗过程中, 因病情评估和治疗的需要往往要反复进行侵入性操作, 如骨髓穿刺、静脉穿刺、腰椎穿刺等, 如操作部位发生感染, 病原菌经穿刺部位入血, 引起血流感染等严重后果, 尤其是行经外周静脉穿刺中心静脉置管术(peripherally inserted central catheter, PICC)在临床上的展开, 方便了化疗药物的注射, 但如若 PICC 术前手卫生不彻底或不规范、无菌消毒不规范, 术后护理不到位等因素, 很容易发生导管相关感染。据文献[38]报道, 白血病 PICC 导管相关感染的发生率明显高于其他疾病, 严重时可导致败血症或全身感染性疾病[39]。在白血病患者治疗过程中, 感染的发生也伴随着广谱抗菌药物的广泛应用, 抗生素杀灭了病原菌, 避免感染的扩散以及临床症状的进一步恶化, 同时也存在一定局限性, 抗生素可导致机体常驻菌群失调, 如胃肠道菌群或呼吸道菌群。长期服用抗生素的患者再次并发感染时, 细菌容易产生耐药性, 而细菌耐药使得临床医生面临着极具挑战的选择抗感染药物的问题[40]。但如果全部都给予经验性抗感染治疗, 势必会造成抗生素的大量使用, 同时容易导致真菌及机会性感染的发生。因此了解当地医院患者的常见感染部位、病毒及细菌等的分布情况及药物敏感特点, 对临床医师在抗生素的选择上有重要的指导意义, 这样不仅能减少细菌耐药性的产生, 也能降低治疗的成本, 减轻患者的经济负担。

2.3. 环境相关

相较于其他科室, 血液科住院病人中初次确诊为恶性肿瘤的患者的住院时间通常较长。有研究[40]表明, 随着住院时间的增加, 患者暴露在危险因素下的机会显著增加, 院内感染的发病率也大幅度增加, 同时院内感染的发生又进一步导致患者的住院时间增加, 周而复始。陆亚岚等人[20]在对 124 例发生院内感染的成人 AL 患者的临床资料分析中发现, 长期、反复住院是院内感染的重要危险因素, 这可能与血液科住院患者多, 病房的人员流动量大有关, 因此住院时间延长, 这部分患者交叉感染的发生率也随之增加。李书坛等[41]人对 109 例 AML 患者化疗后发生院内感染的影响因素进行分析, 单因素分析中显示春夏季住院是患者感染的一个重要风险因素, 这可能是因为春夏季节的高温和潮湿, 细菌的繁殖增加, 然而目前报道白血病感染与季节相关的文献较少, 因此有待前瞻性的研究来证实。

3. 感染部位及病原菌

在白血病患者化疗后, 可能会面临多种感染的风险, 涉及呼吸道、消化道、泌尿系统、皮肤和粘膜,

甚至口腔和肛周等全身各个部位[42], 严重时可能出现脓毒症, 给患者的治疗及生存构成极大威胁。呼吸道是最容易受到感染的[43], 主要是因为呼吸道与外界直接相通, 病原体易定殖; 此外, 呼吸道纤毛是天然的保护屏障, 而化疗药物会在不同程度上破坏纤毛的生长, 其数量减少、运动减弱, 对病原菌的清除能力也下降, 因此病原微生物更容易侵入体内。另外, 口腔、肛门是人体存在污染的部位, 当白血病患者免疫系统受损以及个人卫生状况不佳时, 这些部位更容易受到感染。

在感染的病原菌中, 李月等[44]人在针对患者化疗后血流感染病原菌分布情况的分析中, 发现血流感染的患者病原菌以革兰阴性菌为主, 其次是革兰阳性菌, 真菌类则比较少见, 这与王丽萍等[45]报道的研究结果一致, 且大肠埃希菌(27.27%)和肺炎克雷伯菌(18.18%)是血流感染中最常见的细菌。研究[46] [47]结果显示, 在我国, 革兰阴性菌是血流感染的主要致病微生物, 而在西方国家血液系统恶性肿瘤存在感染的患者中革兰阳性菌是最常见的细菌类型, 这也显示了不同国家、不同地区、不同人种之间感染的病原菌是存在差异的。真菌性口腔炎是口腔感染的主要原因之一, 而胃肠道感染以大肠埃希氏菌为主。

4. 防治策略

无论何种疾病, 性别和年龄均是不可控的因素, 针对以上危险因素, 感染防治应包括: 1) 加强患者个人卫生宣教和管理, 注意饮食的清洁卫生, 减少生冷、辛辣、刺激性食物摄入, 同时做好口腔、肛周等污染部位的护理。2) 保持病房通风, 减少人员流动, 减少医院内交叉感染, 对血液病房定期进行空气消毒, 对于免疫力极度低下的患者建议尽量安置在无菌层流病房或单人病房。3) 酌情应用药物提高患者机体免疫力, 加强支持治疗, 据患者实际情况输注红细胞悬液、血浆等, 提高患者抗病能力。4) 在初次接受化疗或既往化疗出现明显粒细胞减少的患者, 应尽早使用粒细胞集落刺激因子, 以减轻骨髓抑制的程度, 缩短抑制的持续时间。5) 有效合理应用抗菌药物, 针对患者既往感染情况, 在后续化疗前必要时进行预防性抗感染治疗, 出现疑似感染症状或体征时积极取材送检, 早期采取经验性用药, 并根据细菌培养和药物敏感性测定, 精确选用最适宜的抗生素来控制疾病的发展。6) 医护人员在为患者进行诊断或治疗性操作时, 应严格遵守无菌原则和消毒隔离制度。7) 尽量减少侵入性操作措施, 减少医源性感染。8) 炎热天气病原微生物生长繁殖快, 因此创口部位敷料应保持干燥。

对于恶性肿瘤患者来说, 治疗的主要目标是提高患者的生存期、改善生活质量, 而感染是加剧病情恶化、致死亡的主要因素, 且白血病患者由于多方面因素对免疫功能的影响, 条件性病原菌感染率增加, 临床症状、体征及影像学资料对感染的提示不明显, 从而延迟诊治[48]。因此早期发现感染的危险因素、及早预防和控制感染是提高白血病患者生存期的重要手段。在白血病患者接受化疗并发感染的情况下, 应在病原学检查和药敏试验结果出现之前进行干预治疗。准确的经验性用药至关重要, 如何选择抗感染药物与患者感染部位、院内常见病原菌等因素有关, 对局部病灶进行处理、药物提高患者免疫力等对感染的控制也非常重要。降低白血病患者医院感染的发生率, 对于改善患者预后、延长生存期有着重要意义, 因此临床医生的工作任重而道远。

参考文献

- [1] 何小群, 陈松, 刘春荣, 等. 抗菌药物使用频率与细菌耐药性的相关性研究[J]. 右江医学, 2015, 43(6): 653-657.
- [2] 凌纯, 陆美荣, 焦蓓蓓, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病诱导化疗期合并脓毒症 31 例回顾分析[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(5): 762-764.
- [3] Pappas, P.G., Kauffman, C.A., Andes, D.R., et al. (2016) Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62, e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- [4] Sun, Y.Q., Meng, F.Y., Han, M.Z., et al. (2015) Epidemiology, Management, and Outcome of Invasive Fungal Disease

- in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation in China: A Multicenter Prospective Observational Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 1117-1126. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.018>
- [5] 刘群慧, 张甜, 胡月, 等. 血液恶性肿瘤患者特异性支持照护需求量表的编制及信效度检验[J]. 现代预防医学, 2019, 46(4): 669-673.
- [6] 何小珍, 周雁, 张元亮, 等. 非平面多环芳烃[4]helicium 通过促进凋亡选择性杀伤血液恶性肿瘤细胞[J]. 肿瘤, 2020, 40(9): 589-601.
- [7] 张启科, 李青芬, 张浩军, 等. 急性白血病并发感染的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(11): 1756-1760.
- [8] Lucas, N., Humble, M., Sim, D., *et al.* (2017) Temporal Changes in Neutropenic Blood Culture Isolates and Disease Associations: A Single Centre Series of 1139 Episodes. *Internal Medicine Journal*, **47**, 962-965. <https://doi.org/10.1111/imj.13509>
- [9] Ali, A.M., Mirrakhimov, A.E., Abboud, C.N. and Cashen, A.F. (2016) Leukostasis in Adult Acute Hyperleukocytic Leukemia: A Clinician's Digest. *Hematological Oncology*, **34**, 69-78. <https://doi.org/10.1002/hon.2292>
- [10] Flowers, C.R., Seidenfeld, J., Bow, E.J., *et al.* (2013) Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 794-810. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8661>
- [11] Cherif, H., Björkholm, M., Engervall, P., *et al.* (2004) Prospective, Randomized Study Comparing Cefepime and Imipenem-Cilastatin in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia in Patients Treated for Haematological Malignancies. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, **36**, 593-600. <https://doi.org/10.1080/00365540410017590>
- [12] Rossini, F., Terruzzi, E., Verga, L., *et al.* (2005) A Randomized Clinical Trial of Ceftriaxone and Amikacin versus Piperacillin Tazobactam and Amikacin in Febrile Patients with Hematological Neoplasia and Severe Neutropenia. *Support Care Cancer*, **13**, 387-392. <https://doi.org/10.1007/s00520-004-0753-8>
- [13] Viscoli, C., Cometta, A., Kern, W.V., *et al.* (2006) Piperacillin-Tazobactam Monotherapy in High-Risk Febrile and Neutropenic Cancer Patients. *Clinical Microbiology and Infection*, **12**, 212-216. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01297.x>
- [14] Keng, M.K. and Sekeres, M.A. (2013) Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **8**, 370-378. <https://doi.org/10.1007/s11899-013-0171-4>
- [15] Demirel, A., Tabak, F., Ar, M.C., *et al.* (2015) Secondary Infections in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: More than Another Febrile Neutropenic Episode. *Turkish Journal of Haematology*, **32**, 243-250. <https://doi.org/10.4274/tjh.2013.0422>
- [16] 贾晓艳, 陈琳, 魏旭东. 年龄对初治急性髓系白血病患者初次诱导治疗后中性粒细胞缺乏时间的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1): 43-48.
- [17] Park, J.H. and Park, H.W. (2012) Hong Seok-Hoo's Translation of "New Edition of Physiology Textbook" (1906) and Its Meanings. *Korean Journal of Medical History*, **21**, 477-512.
- [18] Stefanski, M., Jamis-Dow, C., Bayerl, M., *et al.* (2016) Chest Radiographic and CT Findings in Hyperleukocytic Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Cohort Study of 73 Patients. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e5285. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005285>
- [19] 刘盼, 刘明辉, 周芙玲. 急性高白细胞白血病临床特点回顾性分析[J]. 医学新知, 2020, 30(3): 233-238.
- [20] 陆亚岚, 张欣, 陈世明, 等. 急性白血病患者化疗后感染的影响因素研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 185-187.
- [21] 梁利杰, 梁华杰, 孙慧. 急性白血病患者化疗后感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014(15): 5471-5473.
- [22] Edwards, B.K., Noone, A.M., Mariotto, A.B., *et al.* (2014) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2010, Featuring Prevalence of Comorbidity and Impact on Survival among Persons with Lung, Colorectal, Breast, or Prostate Cancer. *Cancer*, **120**, 1290-1314. <https://doi.org/10.1002/cncr.28509>
- [23] Chen, Y.G., Pan, H.H., Dai, M.S., *et al.* (2015) Impact of Comorbidity and Age on Determinants Therapeutic Strategies in Advanced Pancreatic Head Cancer Patients with Obstructive Jaundices. *Medicine (Baltimore)*, **94**, e1298. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001298>
- [24] Haller, D.G., O'Connell, M.J., Cartwright, T.H., *et al.* (2015) Impact of Age and Medical Comorbidity on Adjuvant Treatment Outcomes for Stage III Colon Cancer: A Pooled Analysis of Individual Patient Data from Four Randomized, Controlled Trials. *Annals of Oncology*, **26**, 715-724. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv003>
- [25] 赵燕, 饶爱华, 孙密芬, 等. 伏立康唑和伊曲康唑治疗血液恶性肿瘤继发真菌感染的临床疗效及对血清炎症因子的作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(5): 703-706, 714.
- [26] 邓黎黎, 曾鹏云, 马丽辉, 等. 急性髓系白血病诱导缓解期患者下呼吸道感染病原菌分布与相关因素分析[J]. 中

- 华医院感染学杂志, 2017, 27(16): 3647-3650.
- [27] 郭文坚, 黄河, 何牧卿, 姚荣欣, 等. 共患病评分在急性髓系白血病患者化疗并发症中的判断研究[J]. 中华全科医学, 2017, 14(9): 1501-1503.
- [28] 刘联斌, 黄刚, 郭守俊, 等. 晚期肺癌患者化疗后肺部感染的病原菌分布和对免疫功能的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(22): 5105-5108.
- [29] 孙建明, 董芳. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗后的不良反应[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(10): 107-111.
- [30] 周竞奋, 陈琰, 朱振峰, 等. 急性白血病患者医院感染的临床特点分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(7): 987-990.
- [31] 于意. 肿瘤化疗药物应用中不良反应的临床研究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(10): 72-73.
- [32] Ren, J.H., Lin, Q.X., Chen, W.M., *et al.* (2019) G-CSF-Primed Haplo-Identical HSCT with Intensive Immunosuppressive and Myelosuppressive Treatments Does Not Increase the Risk of Pre-Engraftment Bloodstream Infection: A Multicenter Case Control Study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **38**, 865-876. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03482-6>
- [33] Marín, M., Gudiol, C., Ardanuy, C., *et al.* (2015) Factors Influencing Mortality in Neutropenic Patients with Haematologic Malignancies or Solid Tumours with Bloodstream Infection. *Clinical Microbiology and Infection*, **21**, 583-590. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.029>
- [34] 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.
- [35] Ustun, C., Young, J.H., Papanicolaou, G.A., *et al.* (2019) Bacterial Blood Stream Infections (BSIs), Particularly Post-Engraftment BSIs, Are Associated with Increased Mortality after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 1254-1265. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0401-4>
- [36] Kikuchi, M., Akahoshi, Y., Nakano, H., *et al.* (2015) Risk Factors for Preand Post-Engraftment Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Infectious Disease*, **17**, 56-65. <https://doi.org/10.1111/tid.12345>
- [37] Averbuch, D., Orasch, C., Cordonnier, C., *et al.* (2013) 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. *Haematologica*, **98**, 1826-1835. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091025>
- [38] Zhou, J., Li, M. and Tang, Z. (2014) Peripherally Inserted Central Catheter: How Safe Is It for Acute Myeloid Leukemia Patients? *Medical Principles and Practice*, **23**, 586. <https://doi.org/10.1159/000366080>
- [39] Casner, M., Hoesli, S.J., Slaughter, J.C., Hill, M. and Weitkamp, J.H. (2014) Incidence of Catheter-Related Bloodstream Infections in Neonates Following Removal of Peripherally Inserted Central Venous Catheters. *Pediatric Critical Care Medicine*, **15**, 42-48. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31829f5feb>
- [40] 张家友, 吴亚兵, 陈丽娟, 刘军慧, 韩少玲, 袁军, 叶璐. 血液恶性肿瘤患者致病菌的分布及耐药性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(11): 89-94
- [41] 李书坛, 唐柳, 陈晓敏, 李晓明. 成人急性髓系白血病患者化疗后发生院内感染影响因素及其防治对策研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018(2): 412-416.
- [42] 张晓波, 谢佳, 王浩, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子联合抗生素治疗急性白血病化疗后中性粒细胞缺乏合并感染患者的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(21): 12-14.
- [43] 周燕萍, 杨晓荣, 白海燕, 等. rhG-CSF 治疗不同白细胞减少症的疗效与机制[J]. 现代医学, 2016, 44(12): 1762-1765.
- [44] 李月, 张广迎, 蒋引娣, 刘接班, 焦雯静. 血液恶性肿瘤患者化疗后血流感染发生率、病原菌分布情况及其影响因素分析[J]. 癌症进展, 2021, 19(20): 2122-2125.
- [45] 王丽萍, 金炎, 邵春红, 等. 2016-2017 年医院血流感染病原菌检出情况和报阳时间及主要菌株的耐药性分析[J]. 中国医药, 2019, 14(9): 1415-1419.
- [46] 李敏燕, 刘秀婷, 刘彦琴, 等. 急性白血病患者血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(4): 395-398.
- [47] Akinai, O., Yoshinobu, K., Shun-ichi, K., *et al.* (2021) Predictive and Risk Factor Analysis for Bloodstream Infection in High-Risk Hematological Patients with Febrile Neutropenia: Post-Hocanalysis from a Prospective, Large-Scale Clinical Study. *International Journal of Hematology*, **114**, 472-482. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03183-x>
- [48] 如意, 温晋爱, 常学奇, 等. 核工业某研究院职工死亡危险因素 Logistic 回归研究[J]. 肿瘤, 2004, 24(3): 213-215.