

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.040

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241114.1046.004\(2024-11-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241114.1046.004(2024-11-14))

造血干细胞移植后多重耐药菌血流感染的研究进展*

张若楠, 刘林[△]

(重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆 400016)

[摘要] 血流感染(BSI)是造血干细胞移植(HSCT)后一种常见的感染并发症。由于免疫抑制,移植患者较易发生 BSI,一旦合并耐药菌感染,临床预后极差,严重影响患者的长期生存。近年来,随着广谱抗生素的广泛应用,HSCT 患者 BSI 的病原菌分布和抗生素耐药模式发生重要变迁,由多重耐药菌引起的 BSI 呈逐年增加的趋势,成为全球抗感染治疗中非常棘手的问题。因此,及时对 HSCT 患者细菌性 BSI 的流行病学、抗生素防治策略及多重耐药菌感染管理的最新进展进行总结,对优化患者的抗感染治疗,提高移植总疗效具有重要意义。

[关键词] 造血干细胞移植;多重耐药菌;血流感染;感染管理

[中图分类号] R551.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0521-07

Research progress of multidrug-resistant bacterial bloodstream infection after hematopoietic stem cell transplantation*

ZHANG Ruonan, LIU Lin[△]

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Bloodstream infection (BSI) is a common infectious complication after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Due to immunosuppression, the HSCT patients are predisposed to develop BSI, and once complicating drug resistant bacterial infections, the clinical prognosis is extremely poor, which seriously affects the long-term survival of the patients. In recent years, with the widespread use of broad-spectrum antibiotics, there have been important changes in the distribution of pathogenic bacteria and antibiotic resistance patterns of BSI in HSCT patients. BSI caused by MDR bacteria shows the increasing trend year by year, which has become a very problematic issue in the global anti-infection treatment. Therefore, a timely summary of the latest advance in the epidemiology of bacterial BSI, antibiotic prevention and treatment strategies and management of MDR bacteria infection in HSCT patients has an important significance for optimizing the anti-infective treatment and improving the overall graft effect in the patients.

[Key words] hematopoietic stem cell transplantation; multidrug-resistant bacteria; bloodstream infection; infection management

造血干细胞移植(HSCT)作为成熟的治疗手段已经广泛应用于多种血液系统恶性肿瘤、骨髓衰竭性疾病及严重免疫缺陷病的治疗。患者在移植过程中由于免疫抑制、中性粒细胞缺乏期、长期留置导管及大剂量化疗导致黏膜炎等因素,发生感染的风险大大增加,尤以血流感染(BSI)与肺炎常见。BSI 是指病原菌侵入血液循环并生长繁殖后,其产生的毒素及代谢产物引起的全身炎症反应综合征,会导致败血症、脓毒血症的发生,严重时可能造成多器官功能衰竭,尤其在植活前长达 2~3 周的骨髓抑制期,BSI 的发病率和

死亡率都很高^[1]。此外,随着广谱抗生素、免疫抑制剂及介入性诊疗操作的广泛应用,病原菌的多重耐药性明显增加,进一步加大了治疗难度,尽管移植相关感染管理取得重大进展,BSI 仍然是移植患者非复发死亡的重要原因^[2]。本文旨在总结 HSCT 患者细菌性 BSI 流行病学的近期变化,重点介绍耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)、耐碳青霉烯类肠杆菌科(CRE)和耐多药铜绿假单胞菌(MDR-PA)的流行病学知识及抗生素使用策略,并讨论耐多药菌感染管理方面的最新研究进展。

1 BSI 的流行病学

细菌感染是 HSCT 患者 BSI 最常见的病原学类型,据报道 BSI 发生于 5%~10% 的自体造血干细胞移植患者(auto-HSCT)和 20%~50% 的异体造血干细胞移植患者(allo-HSCT)^[3],是移植患者 100 d 内死亡的独立危险因素^[4]。与革兰氏阳性菌(GPB)相比,革兰氏阴性菌(GNB)菌血症患者的归因死亡率和移植相关死亡率通常更高。MIKULSKA 等^[5]研究显示,未发现仅由 GPB 引起的 BSI 在 7 d 内死亡的患者;单一菌种 GNB-BSI 患者的 7 d 死亡率为 6%,而含有 GNB 的多菌种 BSI 死亡率约为 20%。另有研究表明,植入前 GNB-BSI 是移植后 4 个月患者死亡率增加的独立危险因素^[6]。

20 世纪 80 年代初,在频繁使用静脉留置导管及针对 GNB 采用抗生素预防的影响下,GPB 是引起大部分移植患者发生 BSI 的主要原因。近年来,BSI 的病原菌类型及耐药性逐渐发生变化,GPB-BSI 发病率逐渐下降,GNB-BSI 的发病率随时间推移日益增加^[7]。一项为期 25 年(1993—2017 年)的研究显示,在 GPB 中,凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)所占比例明显下降,肠球菌尤其是屎肠球菌比例升高;在 GNB 中,大肠杆菌、铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌 BSI 发生率增加。此外,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌属及 MDR-PA^[8]等多重耐药菌明显增加。耐药性的流行受当地预防和治疗中抗生素使用政策、感染控制措施以及特定医院和全国范围内当地耐药性模式的影响。

2 MRSA

葡萄球菌是 BSI 中常见的病原体,尤其是 CoNS,是 HSCT 后最常见的 GPB,相比之下,毒性更强的金黄色葡萄球菌发病率较低。据报道,金黄色葡萄球菌 BSI 在 HSCT 患者中的中位发病率为 6%,相关死亡率可高达 40%^[9]。MRSA 很常见,PUERTA-ALCALDE 等^[8]研究报道,金黄色葡萄球菌导致 BSI 的发病率为 5.1%,其中由 MRSA 引起的感染占比 30.5%。

MRSA 通常对糖肽类药物(万古霉素和替考拉宁)敏感,目前,万古霉素仍被认为是治疗严重 MRSA 感染如肺炎和败血症的最佳药物。达托霉素是一种环化脂肽药物,有研究表明,达托霉素的杀菌效果比万古霉素、利奈唑胺更快^[10]。近年来,一些有效抗 MRSA 的新型抗生素相继引入临床,包括头孢洛林酯、头孢吡普、达巴万星、奥利万星、替拉万星和特地唑胺^[11],虽然这些药物都未被批准用于中性粒细胞减少症患者感染的经验性或靶向治疗,但他们为更好地管理耐甲氧西林菌株感染提供了急需的替代品。

3 VRE

肠球菌是一种重要的条件致病菌,主要包括粪肠

球菌、屎肠球菌,肠球菌 BSI 以屎肠球菌多见且耐药性严重。在 HSCT 患者中,肠球菌导致 BSI 的中位发病率为 5%~8%,通常发生于临近中性粒细胞恢复的时间^[12]。澳大利亚的一项多中心研究显示,VRE 感染导致 BSI 的发病率从 2001—2004 年的 8%增加到 2007—2010 年的 64%^[13]。既往研究报道,VRE 定植和接受广谱 β -内酰胺类药物(尤其是美罗培南或万古霉素)治疗的患者与 VRE 菌血症风险增加相关^[14]。以往,肠球菌是不产生内外毒素的低毒力病原体,VRE 感染导致的 BSI 多见于临床状况较差的患者,此类患者通常合并多种临床并发症,这可能解释了相关死亡率高的原因。因此,VRE 菌血症可作为临床严重程度标志,预示临床进程将进一步恶化。

VRE 菌血症主要治疗方案包括利奈唑胺和达托霉素,对于 HSCT 受者来说,达托霉素通常优于利奈唑胺,因为它具有杀菌活性和良好的安全性,相比之下,利奈唑胺具有骨髓抑制作用,且与肿瘤患者的中性粒细胞恢复略延迟有关^[15]。美国食品药品监督管理局批准的达托霉素剂量为 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,由于达托霉素对肠球菌的最低抑菌浓度高于其他 GPB,建议使用更高剂量($>8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。最近的数据表明,达托霉素剂量为 $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的耐受性良好,与较低剂量相比,剂量分别为 $\geq 9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $\geq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的菌血症死亡率降低^[16]。其他具有体外抗 VRE 活性的药物包括奎奴普丁-达福普汀、替加环素、特地唑胺、奥利万星和特拉万星。有关这些替代药物的体外及临床数据极其有限,尚待在未来的研究中明确。

4 CRE

碳青霉烯类药物是一种 β -内酰胺酶抑制剂,可抑制转肽酶,曾被认为是治疗多重耐药菌感染的最后选择。近年来,病原菌对碳青霉烯类药物的耐药性呈逐年增加的趋势,CRE 因传播速度快、致死率高而备受关注,其中以耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌(CRKP)最为常见^[17]。一项针对血液肿瘤中性粒细胞缺乏患者的研究结果显示,CRE 检出率为 2.2%,在 GNB 导致 BSI 的患者中占比 4.7%,CRKP 导致 BSI 的发生率为 18%^[18]。另一项多中心前瞻性队列研究结果显示,肺炎克雷伯菌中 CRKP 检出率高达 58%,CRKP 导致 BSI 后 21 d 的患者死亡率为 53%,而敏感菌株死亡率为 15%,碳青霉烯耐药性与死亡率增加独立相关^[19]。替加环素、多黏菌素和头孢他啶-阿维巴坦(CAZ-AVI)被认为是治疗碳青霉烯类耐药革兰氏阴性杆菌所致感染最有效的“三剑客”。

替加环素为首个甘氨酸环素类抗生素,由于组织分布广,血药浓度低,该药不宜单独治疗 BSI 等严重感染。2012 年该药于我国上市以来,临床上主要用于

广泛耐药鲍曼不动杆菌和肠杆菌科细菌所致的呼吸道、皮肤软组织及腹腔等感染,常与头孢哌酮-舒巴坦、碳青霉烯类、氨基糖苷类等联合应用。替加环素标准剂量方案由 100 mg 负载剂量和每 12 小时的 50 mg 维持剂量组成,初步研究提示,增加替加环素的给药剂量可提高其治疗重症感染或难治性感染的疗效^[20]。最近的一项 meta 分析显示,使用高剂量替加环素的预后更好,全因死亡率更低,临床治愈率和微生物根除率更高,并且不良事件发生率未增加^[21]。

多黏菌素是 1947 年发现的一组抗菌环脂肽,通过破坏病原菌细胞膜完整性发挥杀菌作用^[22]。多黏菌素对 GNB 表现出很强的抗菌活性,然而它具有较高的肾毒性,目前临床仅使用多黏菌素 B 和多黏菌素 E,其毒性较同类药物低^[23]。由于多黏菌素具有肾毒性,且治疗窗口非常狭窄,通过增加剂量提高疗效有加重不良反应的风险,因此,临床多提倡多黏菌素联合用药,其作用机制可能有助于增加其他种类抗生素在细菌细胞内的活性和积累^[24]。最常与多黏菌素联合使用的抗生素类别之一是碳青霉烯家族。在一项体外联合治疗的 meta 分析结果显示,联合疗法对鲍曼不动杆菌的协同作用率为 77%,对肺炎克雷伯菌的协同作用率为 44%,对铜绿假单胞菌的协同作用率为 50%。对鲍曼不动杆菌来说,美罗培南比亚胺培南增效作用更明显,而对铜绿假单胞菌则相反^[25]。

CAZ-AVI 是第一种对产生肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)具有活性的 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂,对于携带 blaKPC-2 基因型的 CRE 菌株具有高度敏感性^[26]。2018 年,《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》中推荐 CAZ-AVI 用于治疗 CRE 感染,目前该药在我国尚未投入大规模使用,张敬霞等^[27] 研究报道,CAZ-AVI 对 CRE 的体外抑菌活性达到了 63.75%,是 4 种碳青霉烯类药物(亚胺培南、美罗培南、多利培南和厄他培南)的 9~60 倍,是头孢他啶的 12 倍。CASTANHEIRA 等^[28] 研究显示,20 000 株临床分离菌中肠杆菌科细菌对 CAZ-AVI 的敏感性为 99.9%,120 株产碳青霉烯酶菌株中仅 3 株对 CAZ-AVI 耐药。尽管这些研究显示出 CAZ-AVI 对产 KPC 的 CRE 具有强大活性,但应注意其抗菌谱的局限性,它对产金属 β-内酰胺酶的肠杆菌科无活性。

5 MDR-PA

铜绿假单胞菌具有易定植、易变异和多耐药的特点,是导致 HSCT 患者发生 GNB 菌血症的常见原因,尤其多发于植入前阶段,若不及时接受适当治疗,患者死亡率较高^[29]。近期的一项研究表明,在 HSCT 患者中,铜绿假单胞菌导致的 BSI 发病率为 15.9%,其中 MDR-PA 占比高达 48.4%,相关死亡率接近

50%^[30]。铜绿假单胞菌具有较强的耐药能力,一项针对血液病患者的研究报道,66 株铜绿假单胞菌血液分离株中,55%对头孢他啶耐药,71%对美罗培南耐药,42%对哌拉西林-他唑巴坦耐药^[31]。

鉴于铜绿假单胞菌对抗假单胞菌 β-内酰胺类药物的巨大耐药性,中性粒细胞减少患者中由铜绿假单胞菌引起的侵袭性感染通常应同时使用抗假单胞菌 β-内酰胺类药物和氨基糖苷类药物或氟喹诺酮类药物(如果未预防性使用该药物)进行治疗。若药敏试验发现病原菌对抗假单胞菌 β-内酰胺类药物敏感,是否继续使用联合疗法的作用暂不明确。尽管有体外模型显示,联合治疗时添加氨基糖苷类或氟喹诺酮类药物可防止出现 β-内酰胺类耐药性^[32],但目前尚无临床数据证实这些发现。此外,与标准输注相比,延长输注策略可在更长的给药间隔时间内保持抗生素浓度高于最低抑菌浓度,有单中心观察性研究显示,铜绿假单胞菌感染的重症患者从标准输注哌拉西林-他唑巴坦和头孢吡肟转为延长输注这两种药物后,死亡率有所降低^[33]。

对抗假单胞 β-内酰胺类药物或氟喹诺酮类药物不敏感的铜绿假单胞菌以往一直使用多黏菌素或氨基糖苷类药物作为最后的治疗手段。头孢洛扎-他唑巴坦是一种新型头孢菌素/β-内酰胺酶抑制剂,是治疗 MDR-PA 感染富有前景的替代药物。在对广谱头孢菌素、哌拉西林-他唑巴坦和美罗培南耐药的铜绿假单胞菌分离株中,约有 2/3 对这种新药敏感^[34]。该药物的临床试验仅显示对碳青霉烯敏感的铜绿假单胞菌引起的复杂尿路和腹腔感染有效^[35-36],尚未对其在 BSI、耐碳青霉烯铜绿假单胞菌引起的感染、中性粒细胞减少症患者或 HSCT 受者中的疗效进行评估,有待在未来的研究中验证。尽管如此,考虑到药物选择的有限性,如果 HSCT 受者面临 MDR-PA 引起的感染无其他治疗选择时,则应考虑使用头孢洛扎-他唑巴坦。CAZ-AVI 是治疗 MDR-PA 感染的又一选择,研究显示,它对 MDR-PA 菌株的体外活性与头孢洛扎-他唑巴坦相当^[37]。

6 耐多药病原体感染管理

6.1 总体预防措施

在细菌耐药性增加的时代,细菌感染的非药物管理至关重要,它包括筛查耐药细菌和在可传播病原体的情况下采取感染控制措施。据报道,在移植过程中,耐药菌的定植与相同病原体引起的 BSI 密切相关^[38],为减少多重耐药菌的传播,需主动筛查高危患者,对定植患者单间隔离、定期房间消毒并行氯己定擦拭。手部卫生和接触隔离是最有效的感染控制策略,适用于预防任何病原体的传播。值得注意的是,艰难梭菌感染是 HSCT 受者感染性腹泻最常见的原

因之一,很多移植中心医护人员采用 75% 的乙醇进行手消毒,但不能有效消灭艰难梭菌孢子,在有肠道感染患者的病房应当采用肥皂和水洗手^[39]。由于大部分病原菌来源于体内菌群,这些菌群往往是入院后获得的,因此,持续的院内和病房内感染监测对了解感染病原体的变迁和抗生素耐药的类型很有必要。

6.2 预防性抗生素管理

2009 年,美国血液和骨髓移植学会建议对接受 HSCT 的患者进行喹诺酮类预防性用药。在 auto-HSCT 患者中,预防性使用氟喹诺酮类药物的患者肠外广谱抗生素的使用减少,BSI 尤其是 GNB-BSI 的发生率降低,并且耐药性并不常见^[40]。有研究表明,预防性使用抗生素在两个移植人群中具有不同的效果,GIRMENIA 等^[41]研究发现,预防性使用氟喹诺酮类抗生素使 auto-HSCT 患者 GNB 菌血症的发病率降低了 50%,但对 allo-HSCT 患者 GNB 菌血症的发病率无影响。此外,尽管氟喹诺酮预防与较低的血流感染率有关,但评估高危患者氟喹诺酮预防治疗的众多里程碑式研究和 meta 分析均未能证明其使血液肿瘤患者死亡率降低^[42]。

随着氟喹诺酮类药物在免疫功能低下人群中的广泛使用,GNB 对抗生素的耐药性居高不下。据报道,HSCT 受者 GNB 耐药性增加与广泛或提早使用喹诺酮类抗生素预防感染有关^[43]。事实上,当 GNB 中氟喹诺酮类药物耐药率超过 20% 时,氟喹诺酮类药物预防的益处被认为是不确定的^[44]。然而,几个移植中心的相关研究结果显示,无论是否使用预防性治疗,大肠埃希菌对氟喹诺酮类的耐药率都会增加。在瑞典,尽管无氟喹诺酮类药物预防,但大肠埃希菌的耐药率从 1995—2001 年的 2% 明显增加到 2002—2008 年的 16%^[45]。在日本,2003—2005 年实施预防措施后,无大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物产生耐药性,但在 2006—2009 年未实施氟喹诺酮类药物预防期间,超过 60% 的受试大肠埃希菌具有耐药性^[46]。这些结果可能反映了肠杆菌科对氟喹诺酮类药物耐药性普遍增加的全球趋势。因此,在使用氟喹诺酮预防的中心,必须在较长时间内仔细监测 BSI 病原菌尤其是 GNB 的耐药模式,以确保突破性耐药病原体不会妨碍氟喹诺酮类预防的益处。

6.3 经验性抗生素管理

2020 年我国更新了中性粒细胞缺乏伴发热患者抗生素应用指南^[47],选用何种抗生素必须考虑以下几种因素:当地病原微生物的分布情况和病原微生物对可用抗生素的敏感性、抗生素的毒性、抗生素的可能性及药物的价格。尽管 HSCT 受者通常需要广谱抗菌治疗,但广谱抗生素一直被认为是肿瘤患者 MDR-GNB 和 VRE 感染的风险因素^[48],因此限制这些药物

的不必要使用是预防耐药菌感染的一个重要目标。在非 MDR 病原体的稳定患者中减少广谱抗生素治疗,对持续抗菌治疗的必要性进行日常评估,并优化抗菌剂量被认为是合理的做法。

目前,国内外有关中性粒细胞恢复前何时将经验性广谱抗生素降级到标准预防方面并未达成共识。2013 年发布的欧洲白血病感染会议 (ECIL) 指南提出,对于血流动力学稳定且不发热至少 48 h 的患者,无论其中性粒细胞计数如何,建议在 72 h 后停用经验性抗生素治疗^[49]。REARIGH 等^[50]对 297 例 HSCT 患者的病例对照研究发现,早期降级抗生素组使用广谱抗生素的时间较标准护理组短(3.86 d vs. 4.62 d, $P=0.03$),并且两组患者在 30 d 死亡率、新发感染率和 ICU 入住率方面均相似。最近,美国国立综合癌症网络(NCCN)更新了 2019 年的建议,讨论了经验性广谱抗生素持续时间的选择,表明对于退热患者,将经验性抗生素降级为氟喹诺酮预防可能是合适的,但对降级的标准或时间无具体指导。

7 小 结

BSI 仍然是 HSCT 后最常见的并发症之一,其发病率高,疾病进展迅速,多数患者临床预后差,随着广谱抗生素的广泛应用,BSI 病原菌的多重耐药性明显增加。临床医师应当密切监测当地 BSI 病原学和耐药模式变化,早期甄别高危患者,合理评估预防性抗生素治疗的风险收益,重视耐药菌感染管理,并严格遵循抗菌谱调整治疗方案,以期降低 BSI 发病率和感染相关死亡率,从而提高移植总疗效。

参考文献

- [1] USTUN C, YOUNG J H, PAPANICOLAOU G A, et al. Bacterial blood stream infections (BSIs), particularly post-engraftment BSIs, are associated with increased mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54 (8): 1254-1265.
- [2] PAPANICOLAOU G A, USTUN C, YOUNG J H, et al. Bloodstream infection due to vancomycin-resistant Enterococcus is associated with increased mortality after hematopoietic cell transplantation for acute leukemia and myelodysplastic syndrome: a multicenter, retrospective cohort study [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69 (10): 1771-1779.
- [3] AVERBUCH D, CORDONNIER C, LIVERMORE D M, et al. Targeted therapy against multi-resistant

- bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients; guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011) [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (12): 1836-1847.
- [4] 吴莹莹, 刘倍材, 刘练金, 等. 造血干细胞移植后血流感染的临床分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(1): 292-297.
- [5] MIKULSKA M, RAIOLA A M, GALAVERNA F, et al. Pre-Engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation; impact of T cell-replete transplantation from a haploidentical donor[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (1): 109-118.
- [6] CARLESSE F, RUSSO C, SEBER A, et al. Epidemiology of bloodstream infections and the impact of antimicrobial resistance in pediatric hematopoietic cell transplant[J]. *Transpl Infect Dis*, 2024, 26(1): e14228.
- [7] ZENG Q, XIANG B, LIU Z. Profile and antibiotic pattern of blood stream infections of patients receiving hematopoietic stem cell transplants in southwest China[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 2045-2054.
- [8] PUERTA-ALCALDE P, CARDOZO C, MARCO F, et al. Changing epidemiology 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.
- [9] MIKULSKA M, VISCOLI C, ORASCH C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients[J]. *J Infect*, 2014, 68 (4): 321-331.
- [10] STEFANI S, CAMPANILE F, SANTAGATI M, et al. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*; a review of the available evidence[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(3): 278-289.
- [11] RODVOLD K A, MCCONEGHY K W. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 58(Suppl. 1): 20-27.
- [12] SATLIN M J, WALSH T J. Multidrug-resistant Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and vancomycin-resistant Enterococcus; three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(6): e12762.
- [13] MACESIC N, MORRISSEY C O, CHENG A C, et al. Changing microbial epidemiology in hematopoietic stem cell transplant recipients; increasing resistance over a 9-year period [J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16(6): 887-896.
- [14] WEBB B J, HEALY R, MAJERS J, et al. Prediction of bloodstream infection due to vancomycin-resistant enterococcus in patients undergoing leukemia induction or hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(12): 1753-1759.
- [15] JAKSIC B, MARTINELLI G, PEREZ-OTENZA J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (5): 597-607.
- [16] BRITT N S, POTTER E M, PATEL N, et al. Comparative effectiveness and safety of standard-, medium-, and high-dose daptomycin strategies for the treatment of vancomycin-resistant Enterococcal Bacteremia among veterans affairs patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64 (5): 605-613.
- [17] RIGHI E, PERI A M, HARRIS P N, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use; systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(3): 668-677.
- [18] SATLIN M J, COHEN N, MA K C, et al. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies [J]. *J Infect*, 2016, 73 (4): 336-345.
- [19] TRECARCHI E M, PAGANO L, MARTINO B, et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(11): 1076-1081.
- [20] FALAGAS M E, VARDAKAS K Z, TSIVERI-

- OTIS K P, et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections[J]. *Inter J Antimicrob Agents*, 2014, 44(1):1-7.
- [21] ZHA L, PAN L, GUO J, et al. Effectiveness and safety of high dose tigecycline for the treatment of severe infections; a systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3):1049-1064.
- [22] OLIOTA A F, PENTEADO S T, TONIN F S, et al. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta-analysis of observational studies[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(1):41-49.
- [23] RABANAL F, CAJAL Y. Recent advances and perspectives in the design and development of polymyxins[J]. *Nat Prod Reports*, 2017, 34(7):886-908.
- [24] RICHTER M F, DROWN B S, RILEY A P, et al. Predictive compound accumulation rules yield a broad-spectrum antibiotic[J]. *Nature*, 2017, 545(7654):299-304.
- [25] ZUSMAN O, AVNI T, LEIBOVICI L, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(10):5104-5111.
- [26] MAZUSKI J E, GASINK L B, ARMSTRONG J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(11):1380-1389.
- [27] 张敬霞, 贾天野, 张树永, 等. 头孢他啶/阿维巴坦对耐碳青霉烯肠杆菌科细菌的体外抗菌活性研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(9):1109-1116.
- [28] CASTANHEIRA M, MILLS J C, COSTELLO S E, et al. Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U. S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of β -lactamase-producing strains [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6):3509-3517.
- [29] STOMA I, KARPOV I, MILANOVICH N, et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood Res*, 2016, 51(2):102-106.
- [30] PUERTA-ALCALDE P, CHUMBITA M, CHARRY P, et al. Risk factors for mortality in hematopoietic stem cell transplantation recipients with bloodstream infection: points to be addressed by future guidelines[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(6):501. e1-501. e6.
- [31] TRECARCHI E M, 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.
- [32] DRUSANO G L, BONOMO R A, BAHNIUK N, et al. Resistance emergence mechanism and mechanism of resistance suppression by tobramycin for ceftepime for *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1):231-242.
- [33] BAUER K A, WEST J E, O'BRIEN J M, et al. Extended-infusion ceftepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(7):2907-2912.
- [34] FARRELL D J, FLAMM R K, SADER H S, et al. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U. S. hospitals (2011 - 2012) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(12):6305-6310.
- [35] WAGENLEHNER F M, UMEH O, STEENBERGEN J, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis; a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI) [J]. *Lancet*, 2015, 385(9981):1949-1956.
- [36] SOLOMKIN J, HERSHBERGER E, MILLER B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI) [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60

- (10):1462-1471.
- [37] BUEHRLE D J, SHIELDS R K, CHEN L, et al. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant pseudomonas aeruginosa isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(5):3227-3231.
- [38] STOMA I, LITTMANN E R, PELED J U, et al. Compositional flux within the intestinal microbiota and risk for bloodstream infection with Gram-negative bacteria [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11):e4627-4635.
- [39] SURAWICZ C M, BRANDT L J, BINION D G, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4):478-498.
- [40] SIGNORELLI J, ZIMMER A, LIEWER S, et al. Incidence of febrile neutropenia in autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients on levofloxacin prophylaxis [J]. *Transpl Infect Dis*, 2020, 22(2):e13225.
- [41] GIRMENIA C, BERTAINA A, PICIOCCHI A, et al. Incidence, risk factors and outcome of pre-graftment Gram-negative bacteremia after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation; an Italian prospective multicenter survey[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(11):1884-1896.
- [42] MIKULSKA M, AVERBUCH D, TISSOT F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia; ECIL critical appraisal of previous guidelines [J]. *J Infect*, 2018, 76(1):20-37.
- [43] SATLIN M J, CHAVDA K D, BAKER T M, et al. Colonization with levofloxacin-resistant extended-spectrum beta-Lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk of bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(11):1720-1728.
- [44] BOW E J. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24(6):545-553.
- [45] KJELLANDER C, BJORKHOLM M, CHERIF H, et al. Hematological; low all-cause mortality and low occurrence of antimicrobial resistance in hematological patients with bacteremia receiving no antibacterial prophylaxis; a single-center study[J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88(5):422-430.
- [46] CHONG Y, YAKUSHIJI H, ITO Y, et al. Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies[J]. *Inter J Infect Dis*, 2011, 15(4):e277-281.
- [47] 中国医学会血液学分会, 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(2020 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12):969-978.
- [48] SATLIN M J, SOAVE R, RACANELLI A C, et al. The emergence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12):2858-2865.
- [49] 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.
- [50] REARIGH L, STOHS E, FREIFELD A, et al. De-escalation of empiric broad spectrum antibiotics in hematopoietic stem cell transplant recipients with febrile neutropenia[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(8):1917-1924.

(收稿日期:2024-02-12 修回日期:2024-06-19)

(编辑:管佩钰)