

综述

血液病患者碳青霉烯耐药革兰氏阴性杆菌感染防治研究进展

张婕¹ 陈新月² 高云² 田卫伟¹ 贡蓉¹¹山西医科大学第三医院(山西白求恩医院山西医学科学院同济山西医院),山西太原 030032²山东省临沂市疾病预防控制中心(卫生监督所),山东临沂 276000

关键词 血液病;碳青霉烯类药物;耐药性;革兰氏阴性杆菌感染

中图分类号 R969.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240214

近年来,碳青霉烯耐药革兰氏阴性杆菌(carbapenem-resistant organism, CRO)的临床检出率居高不下。据中国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET)最新数据显示,2023年我国主要CRO是鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。鉴于CRO的预防和治疗形势日益严峻,世界卫生组织和美国疾病预防控制中心已将其风险等级提升至最高水平^[1]。血液病是发生CRO的高危人群。由于疾病本身以及化疗、造血干细胞移植和细胞治疗等导致免疫功能受损,与其他科室患者相比,血液病患者合并CRO感染的发生率和病死率显著增高^[2-5]。早期诊断与充分治疗对预后至关重要。本综述探讨血液病合并CRO感染的流行病学特征、风险因素、诊断方法以及治疗进展。

一、CRO的流行病学研究

根据2023年CHINET监测数据显示^[6],克雷伯菌属细菌对碳青霉烯类药物的耐药率为22.5%~23.6%,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率从2005年的3.0%和2.9%持续上升至2018年的25.0%和26.3%,但2019年开始呈下降趋势,至2022年为22.6%和24.2%,但2023年大幅上升至24.8%和26.0%;碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌的检出率连续5年呈下降趋势,从2018年的30.7%和25.8%下降至2023年的21.9%和17.4%;碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的检出率自2019连续3年出现下降后,2023年又出现

抬头趋势,从2022年的71.2%和71.9%上升至73.4%和73.7%,说明国内近年来对于CRO的重视程度提高,但对感染的管理控制效果并不理想,不同致病菌之间存在差异。

来自欧洲抗生素耐药性监测网络的数据显示,2015年至2019年间,欧盟/欧洲经济区肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性呈显著上升趋势^[7]。在2019年至2022年期间,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的血液感染的总发生率增加了近50%^[8],在欧盟/欧洲经济区中检测到的194株高毒性肺炎克雷伯菌ST23菌株中有89株(45.9%)存在碳青霉烯酶基因^[9],这意味着欧盟的耐药菌感染形势自2019年以来正逐步恶化。

血液病合并CRO感染患者病死率极高,CRO感染后30 d的全因死亡率可达37.6%~41.4%^[3,10]。在恶性血液病伴中性粒细胞减少的成人患者中,CRO引起的血流感染相关死亡率更高,约为50%^[11]。而一旦继发脓毒症,患者的病死率更是高达63.8%^[12]。鉴于此,深入调查血液病CRO感染的风险因素,并针对性地采取适当的干预和治疗措施,显得尤为迫切和重要。

二、血液病合并CRO感染的风险因素

血液病合并CRO感染风险与疾病本身、患者相关因素和疾病治疗相关^[13],且不同致病菌感染的风险因素也存在差异,见表1。

表1 血液病合并CRO感染的风险因素^[14]

分类	因素
疾病特定因素	患有急性髓系白血病、中性粒细胞绝对值 $<0.2 \times 10^9/L$ 、感染前中性粒细胞减少 ≥ 7 d、原发病未缓解
患者相关因素	男性、45岁 \leq 年龄 <60 岁、既往CRE培养阳性、基础疾病(肝脏疾病、糖尿病、脑血管病)、携带其他多重耐药菌
治疗相关因素	住院时间较长(24d vs. 1d)、抗生素暴露史(β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂、青霉素类、碳青霉烯类、糖皮质激素、头孢菌素类、氨基糖苷类或喹诺酮类)、化疗、胃肠道损伤、机械通气、留置尿管、APACHE II评分 ≥ 20 分

基金项目:山西白求恩医院医疗培育项目(2023xg05-2)

通信作者:贡蓉,E-mail:gongrong118@sina.com,山西省太原市小店区龙城大街99号

Storhaug 等^[14]归纳了不同 CRO 病原菌相关感染危险因素,为 CRO 感染评估提供了参考。Lalaoui 等^[15]对 16 个国家和地区血液病合并 CRO 的流行病学和临床资料进行回顾性研究,观察到与 CRO 感染相关的主要危险因素包括男性、50 岁左右、接受化疗、存在中性粒细胞减少和碳青霉烯类耐药菌的消化道定植,同时,这类患者的病死率也较高,尤其是中性粒细胞减少未缓解的急性髓系白血病患者、使用不当经验性抗生素治疗的患者以及延迟使用敏感性抗生素的患者,说明医疗相关感染的危险因素与血液病患者感染的危险因素之间可能存在联系。Wu 等^[16]研究显示诱导缓解化疗、粒细胞缺乏症持续时间 1 ~ 14 d、粒细胞缺乏症持续时间 \geq 15 d、黏膜炎和低白蛋白血症是 CRO 感染风险增加的独立危险因素。

三、CRO 感染死亡率及相关危险因素

血液病患者 CRO 血流感染常常迅速发展为休克、弥散性血管内凝血和多器官功能障碍。Qian 等^[17]的死亡预测模型显示感染前住院时间 > 14 d、Pitt 菌血症评分 > 4 分、黏膜炎、C-反应蛋白与白蛋白比值 > 8.8 是 30 d 死亡率的独立负性预后因素,根据风险预测模型进行分组,高风险预测模型患者接受经验性多粘菌素 B 单药及联合用药的患者具有良好的预后。Zhao 等^[18]报道成人急性白血病患者耐药铜绿假单胞菌血流感染的危险因素显示多重耐药铜绿假单胞菌、伴肛周感染、肺部感染、年龄 ≥ 55 岁是 30 d 死亡率的独立危险因素。Zhang 等^[19]认为高危血液病患者、持续中性粒细胞减少 (≥ 14 d)、感染性休克和 Pitt 菌血症评分 ≥ 2 分与死亡率增加相关;且含头孢他啶-阿维巴坦的抗菌治疗显示出比其他活性抗生素(替加环素、氨基糖苷类、多粘菌素、磷霉素、氟喹诺酮和碳青霉烯)治疗显著的存活益处。Zhen^[20]等分析耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌血流感染的死亡危险因素显示血流感染后中性粒细胞减少 > 7 d、Pitt 菌血症评分较高、Charlson 合并症指数较高及多药耐药铜绿假单胞菌导致的菌血症是血流感染患者 30 d 死亡的独立危险因素。基于头孢他啶-阿维巴坦的方案是治疗耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌和多药耐药铜绿假单胞菌所致菌血症的有效替代方案。

四、CRO 的筛查

接受造血干细胞移植的患者 CRO 感染后有着较高的病死率,需要特别重视主动筛查^[21]。最常见的方法有肛拭子培养、粪便培养、咽拭子培养等,但粪便标本和咽拭子易被污染,难以提供确切的临床依据。肛拭子培养标本^[22]更易于获取,采样工具插入肛门内约 3 ~ 5 cm 处,即齿状线部位的直肠远端,这一采样区域无杂菌污染,能更准确地反映患者胃肠道菌群状态,并且肛拭子与其他部位相比,其培养阳性率更高,是 CRO 定植检测标本的最优选择。

临床症状疑诊 CRO 的患者需要立即开展确定性诊断,目前实验室检测碳青霉烯酶主要采用表型检测和基因型检测两种方法。表型检测主要涵盖基于细菌培养的技术、侧流免疫测定、Carba NP 试验、改良碳青霉烯灭活试验和 EDTA-碳青霉烯灭活试验、碳青霉烯酶抑制剂增强试验以及基质辅

助激光解析串联飞行时间质谱仪等多种手段^[23,24];而基因型检测则包括酶免疫层析技术、分子检测技术^[25]以及核酸扩增技术(nucleic acid amplification technologies, NAATs)等。NAATs 能够专门针对选定的碳青霉烯酶基因进行检测,鉴于 NAATs 在快速检测方面的优势,可以将其与传统的分离纯化技术结合使用,以提高检测效率。例如,在血培养阳性的情况下,可以利用 NAATs 来排除或确定碳青霉烯酶基因的存在^[24]。血液纳米孔靶向测序(nanopore targeted sequencing, NTS)采用目前最新的四代纳米孔靶向测序技术^[14],受宿主、外界环境干扰小,有效数据多、测序时间短,更适合感染性疾病的快速筛查。可以早期精准发现感染,通过血液、呼吸道等不同标本的 NTS 检测明确病原体,且实时监控与防范病原体入血的风险。因此,对于 CRO 感染的患者,特别是入血风险高的患者建议行 NTS 进行病原体检测^[26]。

五、成人血液病患者 CRO 感染的防治

对于免疫系统损伤的血液病患者,在条件允许的情况下应尽可能提前干预,预防 CRO 感染,通过定期筛查发现患者体内以及医疗环境中的 CRO 定植,给予相应的干预措施,例如对 CRO 定植患者进行单间隔离,如条件受限,应优先对使用侵入性器械/设备或有持续伤口分泌物的患者进行单室隔离,对感染或定植有相同 CRO 病原体的患者进行分组隔离;并将护理人员分组,专人小组护理 CRO 定植患者,且尽量将护理工作集中进行,避免长时间停留在病房^[27]。

若患者已经发生 CRO 感染,早期进行诊断性血培养,获得来源控制,并及时给予适当的抗生素,是早期治疗的基础^[28],延误和治疗不足都将导致生存率下降。因此,2021 年脓毒症生存指南^[29]建议,最初的经验性抗生素治疗应包括对最可能的病原体有活性的广谱抗生素(单独或组合),并应在 1 h 内开始使用^[30]。

产生碳青霉烯酶是肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素耐药的重要机制,其中包括 A 型丝氨酸、B 型金属型、D 型丝氨酸型。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药的主要机制包括 Amp C β 内酰胺酶(AmpC 酶)高表达合并外膜渗透屏障、外排泵高表达以及产生碳青霉烯酶(包括 KPC 型碳青霉烯酶和金属 β 内酰胺酶)等。鲍曼不动杆菌是通过自然合成 OXA-23、OXA-24 和 OXA-51 型酶对碳青霉烯类药物耐药^[31]。用于治疗成人血液病患者 CRO 感染的抗生素类别包括多粘菌素、替加环素、庆大霉素、磷霉素、舒巴坦的酶抑制剂复合制剂、阿米卡星等,其中至少有一种在体外对分离物有效^[32,33]。不同细菌因其耐药机理的不同,对抗生素的敏感性也存在差异。所以,要针对不同的细菌采取相应的治疗措施。例如,头孢他啶-阿维巴坦对产 KPC 酶和 OXA-48 的肠杆菌有很强的抑菌作用,而氨基糖苷则需要与之联合使用抑制产金属酶菌株;替加环素对碳青霉烯耐药肠杆菌、鲍曼不动杆菌有较强的抑制作用,而对铜绿假单胞菌没有抑制作用;但多粘菌素(多粘菌素 B、多粘菌素等)对 3 种耐药菌都表现出较强的抑制作用。另外,磷霉素对肠杆菌目细菌有很好的抑制作用,而对铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌则没有明

显的抑制作用;阿米卡星对CRO的抑菌作用有待于进一步临床观察。然而,头孢哌酮舒巴坦(特别是增加量)对碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌有较好的抗菌作用^[31]。对于CRO细菌感染的血液病患者的标准治疗有以下组合:头孢他啶-阿维巴坦+氨基曲南、粘菌素+替加环素+庆大霉素或替加环素+舒巴坦等^[27]。

碳青霉烯类耐药菌的一线治疗与血液病患者推荐的标准经验性抗菌治疗存在差异。患者的耐药谱通常可以反映当地的流行病学特点^[15]。因此,血液病发热患者的治疗策略应基于早期识别碳青霉烯类耐药细菌感染风险的增加和区域抗生素敏感性特征。在全球范围内,碳青霉烯类耐药菌显示80%~100%的患者对粘菌素敏感,60%~80%的患者对替加环素敏感^[15],CRO防控指南指出基于替加环素的联合治疗和基于多粘菌素的联合疗法在治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌引起的肺部感染方面效果均显著,但是建议在治疗开始前测定替加环素对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值,当MIC≤2 mg/L时,替加环素治疗的成功率更高。肾功能不全患者应慎用多粘菌素,肝功能不全患者应慎用替加环素^[27]。

进行过过敏试验后,还应考虑使用头孢洛扎/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦和硫酸粘菌素等新药,尽管新型抗生素在临床试验中显示出了较好的结果,但它们在现实世界中的临床效果仍不确定^[34]。由于许多多重耐药菌含有不同的β-

内酰胺酶,头孢他啶/阿维巴坦可作为治疗对其他β-内酰胺类抗生素(包括碳青霉烯类抗生素)耐药的肠杆菌科的选择。硫酸粘菌素的治疗具有较高的临床疗效和微生物反应,肾毒性风险较低^[35]。对不同抗菌治疗策略的Meta分析表明,当使用多粘菌素为基础,以及多粘菌素、碳青霉烯、利福平或替加环素的三重组的治疗方案时,患者的死亡率较低^[36]。使用活性抗生素的经验性抗菌治疗,主要是基于头孢他啶/阿维巴坦的组合,因其安全有效,并有研究证实与肺炎克雷伯菌血流感染的低死亡率相关^[37, 38]。

六、未来的挑战和展望

CRO是一个全球性的健康问题,也是免疫功能低下患者死亡的主要威胁。针对2020年7月《国家卫生健康委办公厅关于持续做好抗菌药物临床应用管理工作的通知》及疾病诊断相关分组付费改革等国家政策,在恶性血液病患者中建立有效的CRO感染防控体系对于降低患者抗感染费用,减少疾病负担,降低感染死亡率具有极其重要的临床意义。

未来,对于CRO的全方位管理需要从以下几个方面做出努力:①做好感染防控,遏制耐药菌的传播;②建立健全的耐药监测数据,更好的指导临床用药;③合理使用抗生素,减少选择性压力;④针对高危人群,进行主动筛查;⑤激励新药研发,提高对碳青霉烯类耐药菌的有效控制。我们也建立了血液科患者CRO感染的诊疗流程图(图1),希望在未来的研究中不断完善。

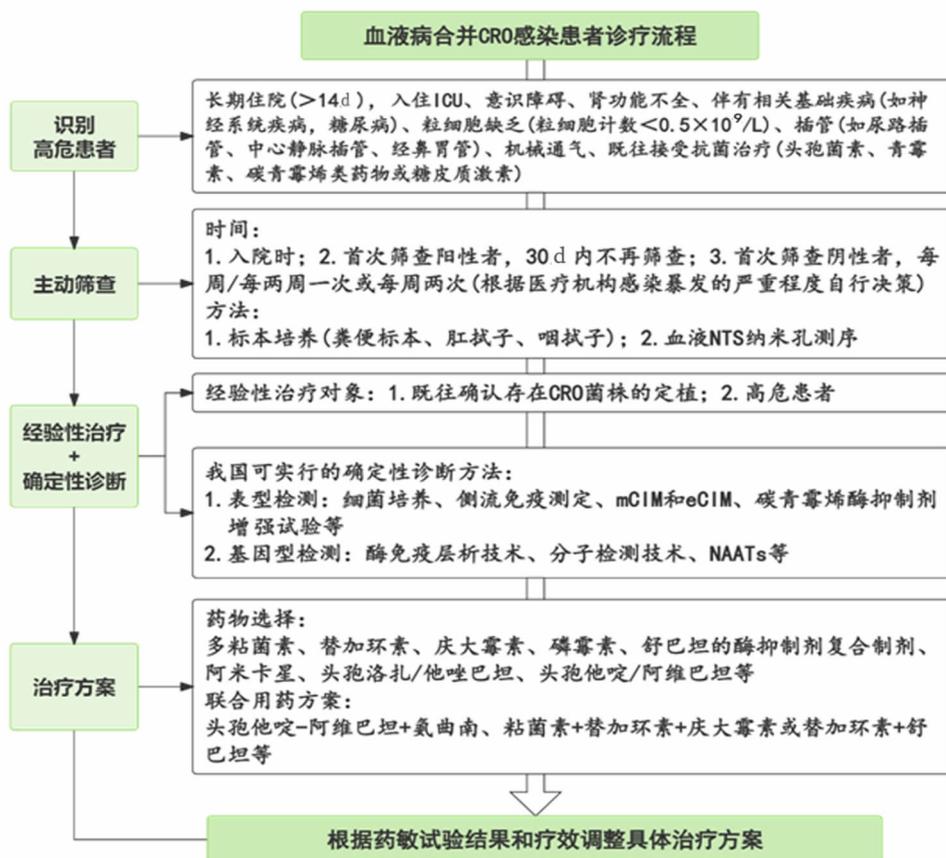


图1 血液病合并CRO感染患者诊疗流程图

参考文献

- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics; The who priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 318-327.
- Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in special populations; Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies [J]. *Virulence*, 2017, 8(4): 391-402.
- 陈少楨, 许晶晶, 肖婷婷, 等. 血液科碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染的临床特征及预后危险因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(7): 563-569.
- 陈欣, 冯四洲. 《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)》解读[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(9): 14-17.
- Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem cell transplantation; Bacterial infections [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017, 10(4): 228-232.
- Wang M, Ge L, Chen L, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant acinetobacter baumannii among patients from different global regions [J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(2): 248-258.
- WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022-2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022.
- Brief antimicrobial resistance targets-how can we reach them by 2030. European Antibiotic Awareness Day, 2023.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries. 17 March 2021. ECDC: Stockholm, 2021.
- 陈新月, 侯辰蕊, 赵洁, 等. 碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌感染的血液病患者的临床特征及30天内死亡危险因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(4): 1199-1204.
- Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, et al. Bacteremia due to carbapenem resistant enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies [J]. *J Infect*, 2016, 73(4): 336-345.
- Sabino S, Soares S, Ramos F, et al. A cohort study of the impact of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections on mortality of patients presenting with sepsis [J]. *mSphere*, 2019, 4(2): e00052-e00019.
- Reyes J, Komarow L, Chen L, et al. Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and associated carbapenemases (pop): A prospective cohort study [J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(3): e159-e170.
- Storhaug K, Skutlaberg DH, Hansen BA, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae-implications for treating acute leukemias, a subgroup of hematological malignancies [J]. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2021, 10(3): 322.
- Lalaoui R, Javelle E, Bakour S, et al. Infections due to carbapenem-resistant bacteria in patients with hematologic malignancies [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1422.
- Wu Q, Qian C, Yin H, et al. A novel risk predictive scoring model for predicting subsequent infection after carbapenem-resistant gram-negative bacteria colonization in hematological malignancy patients [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 897479.
- Qian C, Wu Q, Ruan Z, et al. A visualized mortality prediction score model in hematological malignancies patients with carbapenem-resistant organisms bloodstream infection [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 201-215.
- Zhao Y, Lin Q, Liu L, et al. Risk factors and outcomes of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in adult patients with acute leukemia [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(Suppl 4): S386-S393.
- Zhang L, Zhen S, Shen Y, et al. Bloodstream infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae in hematological patients; Assessment of risk factors for mortality and treatment options [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2023, 22(1): 41.
- Zhen S, Zhao Y, Chen Z, et al. Assessment of mortality-related risk factors and effective antimicrobial regimens for treatment of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematological diseases [J]. *Front Cellular Infect Microbiol*, 2023, 13: 1156651.
- Baier C, Beck M, Panagiota V, et al. Infection control management and surveillance of carbapenem-resistant gram-negative bacteria in hematopoietic stem cell recipients [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 160.
- 明茜, 黄丽芳, 肖毅, 等. 重视抗菌药物治疗前病原学检查的规范性[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(2): 140-143.
- Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(11): e01140.
- Lutgring JD. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2019, 36(3): 182-186.
- 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识(第2版) [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(4): 463-474.
- 千晨静, 石威, 洪梅. 血液科CRO感染新防控体系建设之武汉协和经验[N]. *医师报*, 2022. 11. 10(764).
- Zeng M, Xia J, Zong Z, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(4): 653-671.
- Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy; American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline update summary [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(4): 250-255.
- 齐文旗, 张斌, 郑忠骏, 等. 拯救脓毒症运动: 2021年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(11): 1300-1304.

- likely to harbour heterogeneous EGFR mutations in lung adenocarcinomas [J]. *Sci Rep*,2016,6:23755.
- 44 Zhang Y, Wang R, Cai D, et al. A comprehensive investigation of molecular features and prognosis of lung adenocarcinoma with micropapillary component [J]. *J Thorac Oncol*,2014,9(12):1772-1778.
- 45 Yu Y, Ding Z, Zhu L, et al. Frequencies of ALK rearrangements in lung adenocarcinoma subtypes: a study of 2299 Chinese cases [J]. *Springerplus*,2016,5(1):894.
- 46 Dong YJ, Cai YR, Zhou LJ, et al. Association between the histological subtype of lung adenocarcinoma, EGFR/KRAS mutation status and the ALK rearrangement according to the novel IASLC/ATS/ERS classification [J]. *Oncol Lett*,2016,11(4):2552-2558.
- 47 Cheema PK, Banerji SO, Blais N, et al. Canadian consensus recommendations on the management of MET-altered NSCLC [J]. *Curr Oncol*,2021,28(6):4552-4576.
- 48 Li Y, Tan Y, Hu S, et al. Targeted sequencing analysis of predominant histological subtypes in resected stage I invasive lung adenocarcinoma [J]. *J Cancer*,2021,12(11):3222-3229.
- 49 Osipov A, Saung MT, Zheng L, et al. Small molecule immunomodulation; the tumor microenvironment and overcoming immune escape [J]. *J Immunother Cancer*,2019,7(1):224.
- 50 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous Non-Small-Cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*,2015,373(17):1627-1639.
- 51 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*,2016,375(19):1823-1833.
- 52 Zhang S, Xu Y, Zhao P, et al. Integrated analysis of genomic and immunological features in lung adenocarcinoma with micropapillary component [J]. *Front Oncol*,2021,11:652193.
- 53 钟润波, 王奕洋, 韩宝惠, 等. 《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)》解读 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*,2022,29(11):1402-1406.
- 54 石祥宇. 应用分子标志物及病理学亚型指导非小细胞肺癌个体化放疗 [D]. 天津医科大学,2016.
- 55 Warth A, Muley T, Meister M, et al. The novel histologic international association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival [J]. *J Clin Oncol*,2012,30(13):1438-1446.
- 56 Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, et al. The clinical impact of solid and micropapillary patterns in resected lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*,2016,11(11):1976-1983.
- 57 Li C, Shen Y, Hu F, et al. Micropapillary pattern is associated with the development of brain metastases and the reduction of survival time in EGFR-mutation lung adenocarcinoma patients with surgery [J]. *Lung Cancer*,2020,141:72-77.
- 58 Wang Y, Song W, Wang X, et al. Does the presence of a micropapillary component predict worse prognosis in pathological stage IA lung adenocarcinoma? [J]. *Pathol Res Pract*,2023,242:154314.

(2023-03-23 收稿 2023-10-27 修回)

(上接第 163 页)

- 30 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*,2021,49(11):e1063-e1143.
- 31 丁丽, 陈佰义, 李敏, 等. 碳青霉烯类耐药药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识 [J]. *中国感染与化疗杂志*,2023,23(1):80-90.
- 32 Girmenia C, Rossolini GM, Piciocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae in SCT recipients: A nationwide retrospective survey from Italy [J]. *Bone marrow Transplant*,2015,50(2):282-288.
- 33 Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and preventive measures for febrile neutropenia [J]. *P T*,2018,43(4):228-232.
- 34 Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, et al. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative infections [J]. *Deutsch Arztebl Int*,2018,115(20-21):345-352.
- 35 Wu Y, Jiang S, Li D, et al. Clinical efficacy and safety of colistin sulfate in the treatment of carbapenem-resistant organism infections in patients with hematological diseases [J]. *Infect Dis Ther*,2024,13(1):141-154.
- 36 Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, et al. Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae bloodstream infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2016,60(6):3601-3607.
- 37 Micozzi A, Minotti C, Capria S, et al. Benefits and safety of empiric antibiotic treatment active against kpc-k. Pneumoniae in febrile neutropenic patients with acute leukemia who are colonized with kpc-k. Pneumoniae. A 7-years retrospective observational cohort study [J]. *Infect Drug Resist*,2023,16:695-704.
- 38 Herrera F, Torres D, Laborde A, et al. Ceftazidime-avibactam improves outcomes in high-risk neutropenic patients with klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing enterobacteriales bacteremia [J]. *Microorganisms*,2024,12(1):195.

(2023-03-28 收稿 2024-04-03 修回)