

## 血液病住院患者血流感染死亡危险因素分析

张国扬, 杨鹏凤, 王秀菊, 李益清, 肖洁, 刘红云, 常建星, 马丽萍  
(中山大学孙逸仙纪念医院血液内科, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】分析血液病住院患者发生血流感染死亡相关的危险因素,为临床评估病情、合理干预及改善预后提供依据。【方法】回顾性分析2012年1月到2016年6月发生血流感染的血液病患者临床特征及死亡相关的危险因素,采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理。【结果】共纳入242例次血培养阳性血流感染患者,分离出266株病原菌,其中革兰阳性菌99株(37.2%),革兰阴性菌164株(61.7%),真菌3株(1.1%)。血流感染患者死亡42例(17.4%), Logistic多因素回归分析显示原发病活动状态( $P = 0.007$ , OR = 5.622, 95% CI 1.586 ~ 19.924)、出现感染性休克( $P = 0.007$ , OR = 4.978, 95% CI 1.560 ~ 15.884)、合并心功能不全( $P = 0.001$ , OR = 11.878, 95% CI 2.760 ~ 51.120)、白蛋白水平  $< 35$  g/L ( $P = 0.036$ , OR = 3.468, 95% CI 1.087 ~ 11.066)、多种病菌感染( $P = 0.010$ , OR = 6.024, 95% CI 1.540 ~ 23.563)以及感染病菌为肠球菌属( $P = 0.002$ , OR = 15.266, 95% CI 2.817 ~ 82.728)或溶血性葡萄球菌( $P = 0.001$ , OR = 19.308, 95% CI 3.392 ~ 109.888)为死亡独立危险因素。Kaplan-Meier生存分析显示,不恰当的初始经验性抗菌治疗及具备任何一个上述危险因素的患者总体病死率明显升高。【结论】血液病患者血流感染病原菌种类多,多重耐药菌检出率高,死亡率高。及时并合理使用抗菌药物、积极治疗原发病、改善心功能和及时纠正低蛋白血症是改善预后的关键措施。

**关键词:** 血液病; 血流感染; 抗菌治疗; 死亡; 危险因素

**中图分类号:** R55      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2017)04-0622-06

### Risk Factors for Mortality of Bloodstream Infections in Patients with Hematologic Diseases

ZHANG Guo-yang, YANG Peng-feng, WANG Xiu-ju, LI Yi-qing, XIAO Jie, LIU Hong-yun,  
CHANG Jian-xing, MA Li-ping

(Department of Hematology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Co-first Authors: ZHANG Guo-yang and YANG Peng-feng equally contributed to this work

Corresponding to: MA Li-ping, E-mail: 18922182815@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To explore the risk factors for mortality of bloodstream infections in the patients with hematologic diseases, so as to provide evidence for reasonable and effective application of treatments. 【Methods】 The clinical data of 242 cases of bloodstream infections who were hospitalized from Jan 2012 to Jun 2016 were analyzed retrospectively, then the analysis was performed for risk factors. The statistical analysis was processed by SPSS 19.0. 【Results】 A total of 266 strains of pathogens were isolated, including 99 strains of gram-positive bacteria, accounting for 37.2%, and 164 strains of gram-negative bacteria, accounting for 61.7%. Multivariate analysis showed that the significant independent risk factors for mortality were active states of hematologic diseases ( $P = 0.007$ , OR = 5.622, 95% CI 1.586 ~ 19.924), presentation with septic shock ( $P = 0.007$ , OR = 4.978, 95% CI 1.560 ~ 15.884), cardiac insufficiency ( $P = 0.001$ , OR = 11.878, 95% CI 2.760 ~ 51.120), level of albumin less than 35 g/L ( $P = 0.036$ , OR = 3.468, 95% CI 1.087 ~ 11.066), polymicrobial infection ( $P = 0.010$ , OR = 6.024, 95% CI 1.540 ~ 23.563), and *Staphylococcus haemolyticus* ( $P = 0.001$ , OR = 19.308, 95% CI 3.392 ~ 109.888)/*Enterococcus* ( $P = 0.002$ , OR = 15.266, 95% CI 2.817 ~ 82.728) infection. The survival curves show that the inappropriate initial antimicrobial therapy group or presentation with any one of the independent risk factors had a lower probability of survival than the control group. 【Conclusions】 Bloodstream infections in pa-

收稿日期: 2017-02-13

基金项目: 广东省公益研究与能力建设专项资金项目(2015A030302015)

作者简介: 张国扬, 硕士研究生, E-mail: 15626458957@126.com; 杨鹏凤, 共同第一作者; 马丽萍, 通信作者, 主任医师, E-mail: 18922182815@163.com

tients may cause high mortality rate, so it is necessary that we use antibiotic reasonably and spare no effort to reduce the mortality rate by appropriate application of antimicrobial therapy and effective intervention of the risk factors.

**Key words:** hematologic diseases; bloodstream infection; antimicrobial therapy; mortality; risk factors

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(4): 622-627]

血液病患者,特别是血液肿瘤或者接受造血干细胞移植治疗的患者,是血流感染的高危人群,如果合并些不良预后因素,死亡率将大大增加<sup>[1-3]</sup>。同时,多重耐药菌、泛耐药菌的出现以及临床检出率的增加给治疗带来很大的困难<sup>[4]</sup>。因此,尽管针对血液病感染患者往往经验性使用广谱或者联合使用抗菌药物,但由于患者存在个体差异、临床上血培养阳性率低且结果有滞后性、病原菌耐药性的变迁以及疾病干预手段的变化等多种原因,仍然有部分患者死于感染。本研究对2012年1月到2016年6月血液病住院患者血培养阳性血流感染死亡相关的因素进行分析,为判断预后、指导临床合理干预及治疗提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究设计

本研究属于回顾性队列观察研究。收集2012年1月至2016年6月中山大学孙逸仙纪念医院血培养阳性血液病住院患者资料,记录患者一般资料、诊断、治疗、危险因素、抗感染治疗方案及生存情况等资料。根据患者本次血流感染的转归将血流感染患者分为存活组和病死组。纳入标准:2012年1月至2016年6月孙逸仙纪念医院住院血液病患者,各种血液病的诊断符合血液病诊断标准,同时实验室确证(血细菌/真菌培养阳性)的血流感染患者。排除标准:临床资料缺失患者(如病原菌培养结果、实验室检查结果、抗菌治疗方案等资料);判定为血培养污染的患者。经患者知情同意并经本院伦理委员会批复。

### 1.2 一般资料

共采集2012年1月至2016年6月中山大学孙逸仙纪念医院242例次血培养阳性血流感染患者,其中男139例次,女103例次,年龄0.5~77岁,中位年龄12岁,其中0.5~13岁140例次,中位年龄4.5岁,14~77岁102例次,中位年龄35.5岁。住院时间1~155日,中位住院日28.5日。疾病分布为急性淋巴细胞白血病50.0%,急性非淋巴细

胞白血病22.3%,再生障碍性贫血6.2%,淋巴瘤5.0%,慢性粒细胞性白血病3.3%,其他13.2%。使用化疗者179例次(74.0%),造血干细胞移植者17例次(7.0%),使用激素/免疫抑制剂治疗者11例次(4.5%),其他35例次(14.5%)。中性粒细胞缺乏患者183例次(75.6%)。

### 1.3 诊断标准与相关定义

①血流感染的诊断标准参照卫生部医院感染诊断标准<sup>[5]</sup>,本研究选取血培养阳性患者为研究对象;②恰当的初始经验性抗菌治疗(回顾性判断):血培养标本收集后24 h内应用至少一种药敏试验显示为敏感的抗菌药物;③中性粒细胞缺乏(粒缺):外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 。

### 1.4 统计分析方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计数资料采用频数及率进行统计描述。死亡危险因素单因素分析采用 $\chi^2$ 检验,将单因素分析得出的 $P < 0.05$ 变量进入Logistic回归模型进行多因素分析,血流感染后30 d内总体生存率采用Kaplan-Meier曲线法描述, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

242例次血流感染中,治疗后好转(存活组)有190例次(78.5%),未好转出院10例次(4.1%),死亡42例(17.4%)。剔除未好转且未能随访到最终预后的病例。将上述患者分为两组,好转患者为存活组,死亡患者为病死组。两组一般特征如表1。

### 2.2 病原菌分布

242例次血流感染共分离病原菌266株,其中革兰阳性菌99株(37.2%),革兰阴性菌164株(61.7%),真菌3株(1.1%)。革兰阳性菌以表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、肠球菌属为主,革兰阴性菌以大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食假单胞菌为主。

表1 血液病血流感染患者一般资料

Table 1 Clinical data in two groups

Characteristic	[n(%) or $\bar{x} \pm s$ (range)]	
	Survivors	Nonsurvivors
Gender		
Males	104(54.7)	29(69.0)
Females	86(45.3)	13(31.0)
Age/years	20 ± 20 (0.5 ~ 77)	18 ± 20 (1 ~ 67)
Length of hospitalization	30.9 ± 18.5 (4 ~ 106)	34.1 ± 24.0 (1 ~ 115)
Underlying disease		
Leukemia	146(76.8)	27(64.3)
Lymphoma	7(3.7)	2(4.8)
Chronic myeloid leukemia	5(2.6)	3(7.1)
Aplastic anemia	10(5.3)	4(9.5)
Others	22(11.6)	6(14.3)
Combined disease		
Diabetes	7(3.7)	2(4.8)
Coronary heart disease	2(1.0)	0(0)
Hypertension	2(1.0)	1(2.4)
Renal insufficiency	0(0)	2(4.8)
COPD/Asthma <sup>1)</sup>	1(0.5)	0(0)
Polymicrobial infection	8(4.2)	12(28.6)
Microorganism		
<i>Escherichia coli</i>	38(20)	2(4.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28(14.7)	3(7.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24(12.6)	9(21.4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3(1.6)	2(4.8)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13(6.8)	0(0)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7(3.7)	6(14.3)
<i>Enterococcus</i>	5(2.6)	6(14.3)
States of hematologic diseases		
Active	97(51.1)	34(81.0)
Stable	93(48.9)	8(19.0)

1) COPD for chronic obstructive pulmonary disease

其中金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率71.4%。凝固酶阴性葡萄球菌中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)检出率86.0%。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)菌株检出率分别为57.8%和39.5%。发生 $\geq 2$ 种病原菌的混合血流感染22例次(9.1%)。

### 2.3 血流感染死亡相关因素分析

单因素分析显示,与死亡率相关的因素为:原发病活动状态、出现感染性休克、合并心功能不全、白蛋白水平 $< 35$  g/L、粒缺时间 $> 7$  d、多

种细菌感染以及感染病菌为大肠埃希菌、肠球菌属或溶血性葡萄球菌(表2)。将 $\chi^2$ 检验差异有统计学意义的因素引入Logistic回归分析,多因素分析结果表明原发病活动状态、出现感染性休克、合并心功能不全、白蛋白水平 $< 35$  g/L、不恰当初始经验治疗、多种细菌感染以及感染病菌为肠球菌属或溶血性葡萄球菌是血液病患者发生血流感染死亡的独立危险因素(表3)。

生存分析Kaplan-Meier法显示,不恰当的初始经验性抗菌治疗患者总体病死率明显高于接受恰当的初始经验性抗菌治疗的患者( $P < 0.001$ ;图1A),具备以上任意危险因素的患者总体病死率明显高于无以上危险因素的患者( $P = 0.006$ ;图1B)。

## 3 讨论

本研究显示约有18%的血流病患者血流感染后死亡,与近年来国内有关报道相近<sup>[6]</sup>,但相比之前国内的报道有所降低<sup>[7]</sup>。降低的原因可能与新抗菌药物的应用、血液病治疗手段的改良、医院感染管理的进步和对医院感染流行病学认识的深入等有关。对这部分患者进行Logistic多因素回归分析显示原发病活动状态、出现感染性休克、合并心功能不全、白蛋白水平 $< 35$  g/L、多种细菌感染以及感染病菌为溶血性葡萄球菌或肠球菌属是血液病患者血流感染死亡的独立危险因素。具备以上任意危险因素的患者总体病死率明显高于无以上危险因素的患者,而恰当的初始经验性抗菌药物治疗可降低感染所致的严重并发症和病死率<sup>[8-10]</sup>。然而,临床中最关注的粒缺时间 $> 7$  d和最常见的大肠埃希菌感染反而不是死亡的独立危险因素,确实也体现了临床对粒缺的重视和保护以及抗生素合理规范应用的现状。

原发病状态与血流感染的死亡密切相关,这一点不难理解,反复高强度的治疗方案,势必使患者经历长时间的中性粒细胞缺乏状态以及合并器官衰竭,血流感染的风险升高,死亡的风险也随之增加。感染性休克与感染死亡率直接相关,一旦出现感染性休克,死亡率将大大增加;血液病患者使用含蒽环类药物的化疗方案等治疗方案可因心脏毒性及心肌损害而导致心功能不全,而心功能不全也是严重感染和感染性休克常见的并发症,

表2 血液病患者血流感染死亡危险因素的单因素分析

Table 2 Risk factors for mortality of bloodstream infections in the patients with hematologic diseases based on univariate analysis

Risk factor	Survivors	Nonsurvivors	$\chi^2$	<i>P</i>
Males	104	29	2.880	0.090
Children (< 14 years)	111	25	0.017	0.896
Long hospital stay (> 30 d)	84	19	0.015	0.903
Combined disease	9	2	0.000	0.994
States of hematologic diseases	97	34	12.509	< 0.001
Presentation with septic shock	12	19	45.012	< 0.001
Cardiac insufficiency	5	13	38.549	< 0.001
Level of albumin (< 35 g/L)	103	34	9.345	0.002
Neutropenia	148	35	0.527	0.468
Duration of neutropenia (> 7 d)	50	18	4.542	0.033
Thrombocytopenia (< $10 \times 10^9/L$ )	50	16	2.345	0.126
Chemotherapy/H SCT	154	34	0.000	0.988
Polymicrobial infection	8	12	22.912	< 0.001
Gram-positive bacteria infection	72	17	4.678	0.096
Microorganism				
<i>Escherichia coli</i>	38	2	5.597	0.018
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28	3	1.713	0.191
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	9	2.182	0.140
<i>Enterococcus</i>	5	6	7.924	0.005
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7	6	5.442	0.020
Inappropriate initial antimicrobial therapy	20	16	19.942	< 0.001

H SCT for hematopoietic stem cell transplantation

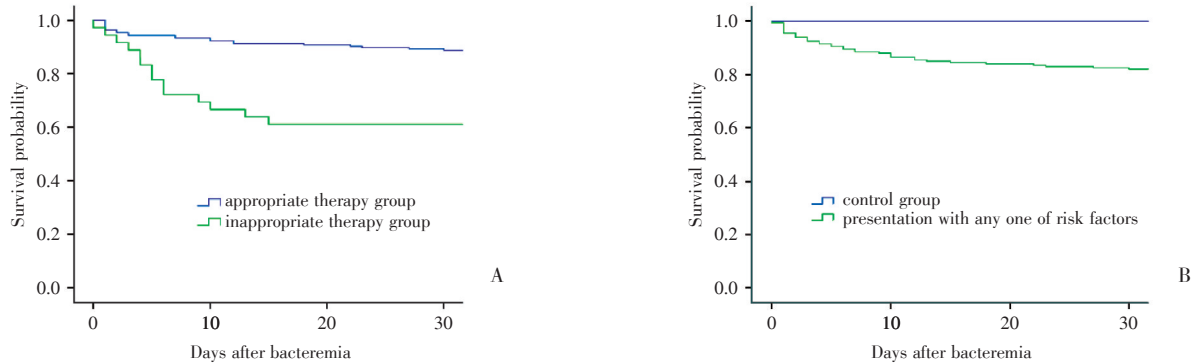
表3 血液病患者血流感染死亡危险因素的 Logistic 多因素分析

Table 3 Risk factors for mortality of bloodstream infections in the patients with hematologic diseases based on multivariate logistic regression analysis

Risk factor	$\beta$	<i>P</i>	OR	95% CI
Active states of hematologic diseases	1.727	0.007	5.622	1.586 ~ 19.924
Polymicrobial infection	1.796	0.010	6.024	1.540 ~ 23.563
presentation with septic shock	1.605	0.007	4.978	1.560 ~ 15.884
Cardiac insufficiency	2.475	0.001	11.878	2.760 ~ 51.120
Level of albumin < 35 g/L	1.244	0.036	3.468	1.087 ~ 11.066
Inappropriate initial antimicrobial therapy	2.032	< 0.001	7.630	2.487 ~ 23.411
Staphylococcus haemolyticus	2.961	0.001	19.308	3.392 ~ 109.888
Enterococcus	2.726	0.002	15.266	2.817 ~ 82.728

其引起的低血压、低灌注等血流动力学紊乱可导致多器官功能障碍,增加死亡率<sup>[11]</sup>,也是不争的事实,这点与本文的结论一致。2016年 Sepsis 3.0 国际专家共识<sup>[12]</sup>更新了对脓毒症的认识,着重强调机体对于感染的失控反应而导致机体器官功能障碍,并指出相对于治疗感染患者,治疗具有器官功能障碍等死亡风险的感染患者是临床工作的重点。感染性休克所导致的多器官功能衰竭,特别

是心功能不全,是血流感染死亡的两大危险因素,预防并积极干预这两个引起血流动力学紊乱的因素对病人预后具有重要意义。血液肿瘤患者本身就容易发生低蛋白血症,当合并血流感染时低蛋白血症会更明显,这时不仅会引起血浆胶体渗透压降低从而导致有效血容量不足,而且可以降低抗菌药物的有效血药浓度,降低抗菌效果,影响预后。本文与之前的研究都证实白蛋白水平与感染



A: Kaplan-Meier survival curve suggests that the inappropriate therapy group has the lower probability of survival than the appropriate therapy group. B: Kaplan-Meier survival curve suggests that the group presentation with any one of the independent risk factors had a lower probability of survival than the control group.

图1 血液病患者血流感染生存分析

Fig.1 Survival analysis of bloodstream infections in patients with hematologic diseases

的严重程度及预后密切相关<sup>[13-14]</sup>。长期以来,临床上已充分认识到这一点,而且多采用输注人血白蛋白进行补充,但尚缺乏足够的循证医学证据说明有效;有研究表明,在严重的脓毒症或感染性休克患者中,使用人血白蛋白纠正低蛋白血症能维持血压、改善血流动力学紊乱,但并不能改善生存<sup>[15-16]</sup>,可能与疾病进展或多器官功能衰竭无法纠正有关。尽管输注人血白蛋白在改善死亡率上可能意义不大,但是其作为支持治疗可改善血流动力学紊乱,对休克所导致的多器官功能衰竭可能有益处。因此监测白蛋白水平在判断患者预后上仍然具有重要意义。

本院血液病患者血流感染病原菌以革兰阴性菌为主,达61.7%,革兰阳性菌则占37.2%,与国内相关报道基本一致<sup>[17-18]</sup>。感染病原菌中多重耐药菌仍占有较高的比例,特别是耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)和产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌。死亡患者分离的病原菌以铜绿假单胞菌、溶血性葡萄球菌以及肠球菌属为主,并有较大比例的患者同时存在多种病原菌感染。这些细菌均对多种抗生素呈现高度耐药,其中溶血性葡萄球菌对亚胺培南、头孢曲松、环丙沙星、庆大霉素、红霉素等常用抗生素耐药率接近100%;肠球菌对头孢菌素、氨基糖苷类耐药,对喹诺酮类、大环内酯类及利福平耐药率也很高,符合其具有天然耐药和获得性耐药的特点。如果发生 $\geq 2$ 种病原菌的血流感染使早期经验性的抗菌治疗选择困难,特别是当合并

革兰阴性菌中的不动杆菌、嗜麦芽寡养单胞菌等非发酵菌感染时,因为它们对常用的碳青霉烯类、头孢哌酮、哌拉西林等抗生素耐药,难以获得恰当的初始经验性抗菌治疗。例如,1例病死组患儿,发热当天即给予经验性联合亚胺培南和替考拉宁抗菌治疗,后快速出现感染性休克,5 d后救治无效死亡。经验性抗菌药物治疗4 d后血培养结果才回报:泛耐药溶血性葡萄球菌和嗜麦芽寡养单胞菌。尽管当晚已及时更换抗生素,但为时过晚。回顾既往培养结果,3月前其痰培养有嗜麦芽寡养单胞菌(定植菌)。因此,对于临床表现复杂、有耐药菌感染史或耐药菌定值的重症患者,应进行耐药评估<sup>[19]</sup>后及时调整治疗策略(降阶梯治疗)<sup>[10,19]</sup>。值得关注的是某些特定病菌如溶血性葡萄球菌、肠球菌等多重耐药细菌本身就是死亡的高危因素,因此对于存在革兰阳性菌风险者需及时“重拳出击”同时给予糖肽类、恶唑烷酮类等抗革兰阳性菌的治疗。上述死亡患儿经验性治疗已覆盖这一点,但未考虑到合并既往曾有定植的嗜麦芽寡养单胞菌感染。

总之,综合评估患者原发病状态、合并症、感染高危因素及原发感染部位,结合当地以及本单位/科室病原菌分布及耐药监测数据,个体化地给予及时、有效的抗菌治疗,同时预防并纠正心功能不全和低蛋白血症,是改善血流感染预后的关键。

#### 参考文献:

- [1] Ramzi J, Mohamed Z, Yosr B, et al. Predictive factors

- of septic shock and mortality in neutropenic patients [J]. *Hematology*, 2007, 12(6): 543-548.
- [2] Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2005, 7(1): 11-17.
- [3] Blennow O, Ljungman P, Sparrelid E, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations [J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16(1): 106-114.
- [4] Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32 Suppl 1: S30-S33.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.  
Ministry Of Health PRChina. Diagnostic criteria of hospital infections (trial use) [J]. *Natl Med J China*, 2001, 81(5): 314-320.
- [6] 王舒莉, 崔渤莉, 孟月生, 等. 恶性血液病患者血流感染病原菌特点及危险因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(13): 3182-3184.  
Wang SL, Cui BL, Meng YS, et al. Distribution of pathogens causing bloodstream infections in patients with hematological malignancies and analysis of risk factors [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2014, 24(13): 3182-3184.
- [7] 杨祖耀, 詹思延, 王波, 等. 中国血流感染住院病死率的系统评价和 meta 分析 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2010, 42(3): 304-307.  
Yang ZY, Zhan SY, Wang B, et al. Fatality and secular trend of bloodstream infections during hospitalization in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Peking Univ(Health Sci)*, 2010, 42(3): 304-307.
- [8] Zhai W, Zhang X, Wei J, et al. A Prospective Observational Study of Antibiotic Therapy in Febrile Neutropenia Patients with Hematological Malignancies from Multiple centers in Northeast China [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 37: 97-103.
- [9] Kang C I, Kim S H, Park W B, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(2): 760-766.
- [10] 中国医师协会血液科医师分会、中华医学会血液学分会. 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.
- Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Medical Doctor Association, Hematology Branch. Chinese guidelines for the clinical application of antibacterial drugs for agranulocytosis with fever (2016) [J]. *Chin J Hematol*, 2016, 37(5): 353-359.
- [11] Annane D, Bellissant E, Cavaillon J. Septic shock [J]. *The Lancet*, 2005, 365(9453): 63-78.
- [12] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [13] Vincent J L, Dubois M J, Navickis R J, et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? a meta-analysis of cohort studies and controlled trials [J]. *Annals Surg*, 2003, 237(3): 319-334.
- [14] Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, et al. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock [J]. *J Critl Care*, 2010, 25(2): 276-281.
- [15] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(15): 1412-1421.
- [16] Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality [J]. *BMJ*, 2014, 349: g4561.
- [17] 曾利军, 尹秀云, 于农, 等. 恶性血液病患者血流感染病原菌分布与耐药性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015(11): 2434-2436.  
Zeng LY, Yin XY, Yu N, et al. Distribution and drug resistance analysis of pathogens isolated from patients with hematologic malignancies [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2015(11): 2434-2436.
- [18] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(5): 401-410.  
Hu FP, Zhu DM, Wang F, et al. CHINET 2014 surveillance of bacterial resistance in China [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2015, 15(5): 401-410.
- [19] 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.

(编辑 刘清海)