

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.11.010

· 论 著 ·

## 诱导期初治多发性骨髓瘤患者医院感染的临床特征

颜 霜, 傅铮铮, 周 进, 徐 云, 姚 颖, 金 松, 颜灵芝, 朱霞明, 吴德沛

(苏州大学附属第一医院 江苏省血液研究所 卫生部血栓与止血重点实验室 血液学协同创新中心, 江苏 苏州 215006)

**[摘要]** **目的** 探索初诊多发性骨髓瘤(MM)患者诱导治疗期间医院感染发生情况及临床特征。**方法** 收集某医院接受 PAD(硼替佐米 + 阿霉素 + 地塞米松)与 PDD(硼替佐米 + 脂质体阿霉素 + 地塞米松)方案治疗的 116 例初治有症状的 MM 患者临床资料, 统计诱导治疗期间感染率及临床特点。**结果** 116 例 MM 患者其中 69 例接受 PAD 方案治疗, 47 例接受 PDD 方案治疗, 两组的感染发生率分别为 79.7% 和 89.4%。73 例为皮下注射硼替佐米, 43 例接受静脉注射, 皮下注射组感染发生率为 78.1%, 静脉注射组为 93.0%, 各组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。诱导期间医院感染发病率为 83.6% (97 例), 其中第一疗程 81 例出现感染, 3 例外院治疗具体感染不详, 实际感染发病率为 71.7% (81/113); 第二疗程感染发病率为 56.6% (64/113); 共 98 例患者完成三个疗程治疗, 感染发病率为 43.9% (43/98); 共 66 例患者完成四个疗程治疗, 感染发病率为 28.8% (19/66)。随着疗程的推进, 感染率呈下降趋势。感染的部位从高到低依次是呼吸系统、皮肤及黏膜、口腔及胃肠道、血液、泌尿道。化疗期间是否预防性应用抗真菌药物的两组患者临床诊断构成比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.063$ )。**结论** 诱导期间感染发病率极高, 主要的感染部位是呼吸系统, 临床医生与患者均需加强呼吸系统的防治。

**[关键词]** 感染; 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 化学治疗; 医院感染

**[中图分类号]** R733.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)11-1035-06

## Clinical characteristics of healthcare-associated infection in initially treated patients with multiple myeloma during the induction period

YAN Shuang, FU Cheng-cheng, ZHOU Jin, XU Yun, YAO Ying, JIN Song, YAN Ling-zhi, ZHU Xia-ming, WU De-pei (First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Suzhou 215006, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the infection status and clinical characteristics of healthcare-associated infection (HAI) in patients initially diagnosed with multiple myeloma (MM) during the induction period. **Methods** Clinical data of 116 patients diagnosed with MM and initially treated with PAD (bortezomib + adriamycin + dexamethasone) or PDD (bortezomib + liposome doxorubicin + dexamethasone) regimen in a hospital were collected, infection rates and clinical characteristics of patients during the induction therapy period were analyzed statistically. **Results** Among 116 patients, 69 received PAD regimen, and 47 received PDD regimen, infection rates in two groups were 79.7% and 89.4% respectively; 73 patients received subcutaneous injection of bortezomib, 43 received intravenous injection of bortezomib, infection rates in subcutaneous injection group and intravenous injection group were 78.1% and 93.0% respectively, difference was statistically significant between two groups ( $P < 0.05$ ). During the induction period, HAI rate was 83.6% ( $n = 97$ ), 81 patients developed infection during the first course, infection status of 3 patients were not clear due to therapy outside the hospital, the actual infection rate was 71.7% (81/113); infection

[收稿日期] 2017-05-20

[基金项目] 江苏省科教兴卫工程 - 临床医学中心 (ZX201102); 江苏省血液病临床医学研究中心 (江苏省科技厅生命健康专项 - BL2012005)

[作者简介] 颜霜 (1989-), 女 (汉族), 江苏省连云港市人, 住院医师, 主要从事多发性骨髓瘤的基础与临床研究。

[通信作者] 傅铮铮 E-mail: fuzhengzheng@suda.edu.cn

rate during the second course was 56.6%(64/113); a total of 98 patients completed three therapy courses, infection rate was 43.9%(43/98); 66 patients completed four therapy courses, infection rate was 28.8%(19/66). With the increase of the therapy course, infection rate showed a downward trend. Infection sites from high to low were respiratory system, skin and mucosa, oral and gastrointestinal system, bloodstream, and urinary tract. Difference in constitute of clinical diagnosis between patients receiving and without receiving prophylactic antifungal agents during chemotherapy period was not statistically significant ( $P=0.063$ ). **Conclusion** Infection rate is very high during induction period, the main infection site is respiratory system, clinicians and patients need to pay more attention to the prevention and treatment of respiratory system infection.

**[Key words]** infection; multiple myeloma; bortezomib; chemotherapy; healthcare-associated infection

[Chin J Infect Control, 2017, 16(11): 1035 - 1039, 1043]

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见的血液系统恶性肿瘤,免疫功能异常是其特点之一。疾病本身的免疫缺陷及治疗相关的免疫抑制常导致并发感染,并发感染占早期死亡的 50%<sup>[1]</sup>。MM 患者极易合并细菌及病毒感染<sup>[2]</sup>,感染与免疫缺陷相关,可涉及到 B 细胞、T 细胞、DC、NK 细胞功能异常<sup>[3]</sup>。除了疾病本身的免疫缺陷,随着新药的应用 MM 患者的感染谱也发生变化<sup>[4]</sup>。此变化可能与强化治疗有关,提示新药可能增加 MM 患者的感染风险<sup>[5-8]</sup>。为了解以硼替佐米为主的联合化学治疗(化疗)方案在临床广泛应用期间患者感染情况,本研究回顾性分析本中心 116 例初治 MM 患者临床资料,总结本中心 PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)与 PDD(硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松)诱导治疗过程中感染的发生率和临床特征。

## 1 对象与方法

**1.1 病例** 收集本院 2008 年 6 月—2015 年 6 月行 PDD 或 PAD 方案治疗的 116 例初治有症状的 MM 患者临床资料。诊断、分期以及疗效标准均参照 2013 中国多发性骨髓瘤诊治指南<sup>[9]</sup>。43 例硼替佐米静脉注射,73 例为皮下用药。ISS 分期: I 期 21 例, II 期 63 例, III 期 32 例。男性 65 例,女性 51 例,中位年龄 55.5 (28~71) 岁。分型: IgG 67 例, IgA 26 例, IgM 3 例, IgD 3 例, 轻链型 17 例。  
**1.2 诱导治疗方案** 69 例为 PAD 方案, 47 例为 PDD 方案, 具体为硼替佐米每日 1.3 mg/m<sup>2</sup>, 第 1、4、8、11 天皮下或静脉注射用药; 脂质体阿霉素每日 25 mg/m<sup>2</sup> 或阿霉素每日 40 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天静脉滴注; 地塞米松 10 mg, 2 次/d, 第 1—2、4—5、8—9、11—12 天静脉滴注用药, 每 28 d 一疗程。

**1.3 感染诊断标准** 体温高于正常值(口腔温度 > 37.3℃), 病原学阳性伴感染的临床表现和(或)血象及 C 反应蛋白的异常(如白细胞、中性粒细胞增多)。医院感染判断标准: 医院感染是指住院患者在医院内获得的感染, 包括住院期间发生的感染和在医院内获得、出院后发生的感染, 但不包括入院前已开始或入院时已存在的感染。感染率及特征包括病原学、感染部位、发生率、感染转归、重复感染率。考虑统计的影响感染的因素包括: 年龄、性别、ECOG 评分、DS 分期、ISS 分期、血清肌酐水平、中性粒细胞减少(中性粒细胞计数 < 1.5 × 10<sup>9</sup>/L)、留置导管(治疗期间均有静脉导管)。侵袭性真菌感染诊断依据《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版)》<sup>[10]</sup>, 呼吸系统感染诊断参照第 7 版《内科学》<sup>[11]</sup>。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 率的比较用  $\chi^2$  检验,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基本情况** 患者年龄、性别、ECOG 评分、DS 分期、ISS 分期、血清肌酐、中性粒细胞计数比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。116 例 MM 患者其中 73 例为皮下注射硼替佐米, 43 例接受静脉注射, 皮下注射组感染发生率为 78.1%, 静脉注射组为 93.0%, 两组感染发生率比较, 差异有统计学意义( $P=0.036$ ), 静脉注射组中 3 例在诱导期间因严重肺部感染死亡。116 例患者, 69 例接受 PAD 方案治疗, 47 例接受 PDD 方案治疗, 两组的感染发生率分别为 79.7% 和 89.4%, 差异无统计学意义( $P=0.168$ )。见表 1。

表 1 不同组别 MM 患者医院感染情况

Table 1 HAI status in different groups of patients with MM

项目	患者例数	医院感染例数	医院感染发病率(%)	$\chi^2$	P	
年龄(岁)	≤60	88	72	81.8	0.406	0.524
	>60	28	25	89.3		
年龄*(岁)	<56	58	48	82.8	0.063	0.802
	≥56	58	49	84.5		
性别	男	65	53	81.5	0.468	0.494
	女	51	44	86.3		
ECOG 评分	0	1	1	100.0	0.732	1.000
	1	97	80	82.5		
	2	9	8	88.9		
	3	9	8	88.9		
	4	0	0	-		
DS 分期	I	3	2	66.7	1.921	0.383
	II	16	15	93.8		
	III	97	80	82.5		
ISS 分期	I	21	19	90.5	1.061	0.588
	II	63	51	81.0		
	III	32	27	84.4		
血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	<104	96	80	83.3	1.482	0.477
	104~	13	12	92.3		
	>176.8	7	5	71.4		
中性粒细胞( $\times 10^9/\text{L}$ )	>1.5	100	85	85.0	0.409	0.522
	≤1.5	16	12	75.0		
治疗方案	PAD	69	55	79.7	1.901	0.168
	PDD	47	42	89.4		
硼替佐米用药方式	皮下	73	57	78.1	4.410	0.036
	静脉	43	40	93.0		

注:大多数患者疗程数超过 3 个,只要有一个疗程住院期间感染均为感染;\* :56 岁为本研究中位年龄

2.2 医院感染情况 116 例 MM 患者诱导治疗期间,医院感染发病率为 83.6%(97/116),其中第一疗程 81 例出现感染,其中 3 例外院治疗具体感染不详,实际感染发病率为 71.7%(81/113);第二疗程 64 例发生感染,感染发病率为 56.6%(64/113);共 98 例患者完成三个疗程治疗,43 例发生感染,感染发病率为 43.9%;共 66 例患者完成四个疗程治疗,19 例发生感染,感染发病率为 28.8%(早期阶段部分患者未完成足够 4 个疗程诱导治疗)。97 例感染患者中 25 例曾在上次治疗中发生过感染,即重复感染发病率为 25.8%(25/97),例次感染发生率为 53.1%(207/390)。

2.3 医院感染部位 共发生医院感染 121 例次,呼吸系统感染所占比率最高,达 53.7%(65/121),其次分别为皮肤及黏膜、口腔及胃肠道、血液、泌尿道。见表 2。97 例感染患者大多在积极治疗后好转,其中 3 例(3.1%)在诱导期间因严重的肺部感染在第三个疗程死亡。带状疱疹的发病率亦较高(13.8%,16/116)。12 例患者出现不明原因发热,此类患者热峰≤38.5℃,多可自行下降。

表 2 116 例 MM 患者医院感染部位构成

Table 2 Constituent of HAI sites in 116 patients with MM

感染部位	例次	构成比(%)
呼吸系统	65	53.7
上呼吸道	35	28.9
肺部	30	24.8
皮肤及黏膜	25	20.7
胃肠道	11	9.1
口腔	11	9.1
血液	5	3.3
泌尿道	4	4.1
合计	121	100.0

注:皮肤及黏膜感染包括带状疱疹感染、单纯疱疹感染、毛囊炎等感染

2.4 预防应用抗真菌药物情况 21.6%(25/116)入院前即有感染,其中肺部感染 10 例(1 例于住院期间再发生肺部感染),肺部感染合并口腔真菌感染 1 例,上呼吸道感染 5 例(2 例于住院期间合并肺部感染),乙型肝炎 9 例(未发生暴发性肝炎)。25.9%(30/116)在化疗期间同时存在两处感染。49 例应用预防性抗感染药物,其中 18 例预防性应用抗病毒药物,化疗过程中未出现带状疱疹病毒感染;19 例

预防性应用抗菌性药物。25 例预防性应用抗真菌感染药物,5 例二级预防性应用抗真菌感染药物,其中 5 例符合临床诊断(1 例为口腔真菌感染,其余均为肺部感染),6 例为拟诊真菌感染;91 例患者化疗期间未预防性应用抗真菌感染药物,其中 6 例符合临床诊断,15 例拟诊为真菌感染,是否预防性应用抗真菌药物的两组患者临床诊断真菌感染构成比较,差异无统计学意义( $P = 0.063$ )。见表 3。

表 3 116 例 MM 患者真菌感染及预防性应用抗真菌药物情况

Table 3 Fungal infection and antifungal prophylaxis in 116 patients with MM

临床诊断	预防性应用抗真菌药物	非预防性应用抗真菌药物
真菌感染	5(20.0)	6(6.60)
拟诊为真菌感染	6(24.0)	15(16.50)
非真菌感染	14(56.0)	70(76.90)
合计	25(100.0)	91(100.00)

2.5 医院病原学检测结果 医院感染病例中,16 例患者病原学检测阳性,降钙素原(PCT)高于正常值 5 例,痰培养或咽拭子培养阳性 8 例,血培养阳性 5 例,静脉导管培养阳性 4 例(其中 1 例假阳性),GM 或 G 实验检测阳性 3 例。痰培养检出溶血葡萄球菌 2 株,肺炎克雷伯菌 2 株,表皮葡萄球菌、嗜血杆菌属、假丝酵母菌属和鲍曼不动杆菌各 1 株;血培养检出弗劳地柠檬酸杆菌、表皮葡萄球菌和人葡萄球菌各 1 株,1 例患者溶血葡萄球菌合并厌氧菌感染;静脉导管培养检出表皮葡萄球菌 2 株,山羊葡萄球菌 1 株;1 例患者静脉导管及血培养均检测出铜绿假单胞菌。

2.6 特殊感染与治疗 乙型肝炎病毒阳性 9 例,予积极抗病毒治疗后病毒拷贝数下降,无暴发病例,经 PAD 或 PDD 方案诱导治疗后 1 例获得严格意义上的完全缓解,3 例获得完全缓解,4 例获得非常好的部分缓解,1 例获得部分缓解,均治疗有效。3 例胸部 CT 提示右上肺陈旧性结核,T-SPOT 阳性,予经验性抗结核治疗,均无暴发,经硼替佐米为基础的药物治疗后 1 例获得非常好的部分缓解,1 例达到严格意义上的完全缓解,1 例获得部分缓解,均未影响治疗。

### 3 讨论

MM 是起源于浆细胞的恶性肿瘤,其生存期为几

个月至几年不等。部分患者以感染起病,且感染是 MM 早期死亡的重要因素<sup>[1]</sup>。免疫缺陷、大剂量糖皮质激素、抗肿瘤药物骨髓抑制作用,使 MM 患者更易感染。Teh 等<sup>[12]</sup>总结 2008—2012 年所有接受免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂和自体造血干细胞移植 MM 患者感染的流行病学及临床危险因素,发现细菌感染高峰出现在确诊后的 4~6 个月和 70~71 个月,而病毒感染高峰在确诊后的 7~9 个月和 52~54 个月;大剂量马法兰、静脉应用环磷酰胺、密集联合系统化疗、糖皮质激素的使用可增加感染风险,但免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂并非是增加 MM 患者感染的独立危险因素。分析本中心接受 PAD 或 PDD 方案治疗 MM 患者诱导期感染的危险因素,未发现患者年龄、性别、ECOG 评分、ISS 分期、DS 分期、血清肌酐、中性粒细胞计数与感染相关。

本组 MM 患者诱导期感染发病率为 83.6%,与文献<sup>[12]</sup>报道一致,另一篇报道提示以硼替佐米为基础的治疗方案感染较高<sup>[13]</sup>,为 40.3%。但是本研究的感染发病率较文献<sup>[14]</sup>报道高(感染率为 17.9%),感染部位从高到低依次为泌尿道、血液、下呼吸道、消化系统、皮肤、上呼吸道,而本研究感染部位从高到低依次为呼吸系统、皮肤及黏膜、口腔及胃肠道、血液、泌尿道,可见泌尿道感染发病率最低,呼吸系统感染的发生率最高。

本组患者重复感染发病率为 25.8%,前一个疗程中发生感染的患者,在下一个疗程中与未出现感染的患者比较更易发生感染。一般来说,MM 患者感染多集中发生在诱导治疗期间及疾病进展后期<sup>[15-22]</sup>。在疾病的缓解期及平台期,感染的发生率处于低水平<sup>[20]</sup>。本研究分析诱导治疗每个疗程的感染发病率,发现随着治疗的进行,患者每个疗程的感染发病率从 71.7%下降至 28.8%,提示主要的感染危险在第一个疗程,考虑与疾病本身有关。随着疾病的控制,免疫缺陷得到改善,患者的免疫力功能提高,提示我们在第一个疗程中应更加积极预防并治疗感染<sup>[23-24]</sup>。

文献<sup>[14]</sup>报道,病原菌多为铜绿假单胞菌。本组结果显示,诱导期间细菌感染主要是革兰阳性( $G^+$ )菌,如表皮葡萄球菌异位所致。一般医院感染主要是革兰阴性( $G^-$ )菌所致,但是 MM 患者为免疫缺陷人群,诱导期间易发生  $G^+$  菌的感染。对于乙型肝炎、结核等特殊类型的感染,予积极的抗感染治疗,并不影响硼替佐米应用于 MM 的治疗。

血液系统恶性肿瘤患者因免疫受损易并发真菌

感染,MM 患者是否需要预防性应用抗真菌药物尚不清楚。本研究比较在诱导治疗期间是否预防性应用抗真菌药物患者的临床诊断,结果无统计学意义,因此,不建议 MM 患者诱导化疗期间常规性预防应用抗真菌药物。

本组患者皮下注射硼替佐米组患者感染发病率较静脉注射组低。硼替佐米无骨髓抑制作用,但是可以调节 T 细胞介导免疫抑制效应,从而导致带状疱疹病毒等感染<sup>[25-29]</sup>。本组感染患者带状疱疹病毒感染占 13.8%,治疗期间应用抗病毒药物的患者均未发生带状疱疹病毒感染,提示我们治疗时需常规预防病毒感染。

本文亦存在很多不足,首先,本文为回顾性分析,资料跨越年度大,诊断和治疗技术、患者经济情况等均影响感染的诊治;其次,真菌感染的诊断多根据 GM 实验、G 实验、影像学资料联合临床表现确定,而影像学的解读存在争议;再次,MM 患者,尤其是轻链型患者存在轻链沉积,若存在沉积肺部,则很容易被诊断为肺部感染,需要临床医生鉴别;最后,MM 患者至本院就诊时已经过多所医院诊治,对感染的发生、发展、诊断、治疗均存在很大干扰。因此,需扩大病例数,追踪患者原始数据,给 MM 合并感染的患者提供更权威的诊断及治疗参考。

#### [参 考 文 献]

- [1] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002-Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36): 9219 - 9226.
- [2] Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9 253 multiple myeloma patients[J]. *Haematologica*, 2015, 100(1): 107 - 113.
- [3] Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2007, 138(5): 563 - 579.
- [4] Teh BW, Harrison SJ, Pellegrini M, et al. Changing treatment paradigms for patients with plasma cell myeloma: impact upon immune determinants of infection[J]. *Blood Reviews*, 2014, 28(2): 75 - 86.
- [5] Offidani M, Corvatta L, Polloni C, et al. Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(5): 776 - 785.
- [6] Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2006, 27(3): 297 - 309.
- [7] Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(29): 4784 - 4790.
- [8] Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(8): 1211 - 1225.
- [9] 陈文明. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(9): 791 - 795.
- [10] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(7): 607 - 610.
- [11] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 17 - 38.
- [12] Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, et al. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy[J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(1): 100 - 108.
- [13] Jung SH, Bae SY, Ahn JS, et al. Lymphocytopenia is associated with an increased risk of severe infections in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(3): 382 - 387.
- [14] Valković T, Gačić V, Ivandić J, et al. Infections in hospitalised patients with multiple myeloma: main characteristics and risk factors[J]. *Turk J Hematol*, 2015, 32(3): 234 - 242.
- [15] Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, et al. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 19(2): 143 - 147.
- [16] Bladé J, Rosiñol L. Complications of multiple myeloma[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007, 21(6): 1231 - 1246.
- [17] Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma[J]. *Am J Med*, 1981, 71(6): 935 - 940.
- [18] Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group[J]. *Blood*, 2000, 95(1): 7 - 11.
- [19] Terpos E, Cibeira MT, Blade J, et al. Management of complications in multiple myeloma[J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(2): 176 - 189.
- [20] Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma[J]. *J Clin Pathol*, 1995, 48(3): 260 - 266.
- [21] Salutari P, Sica S, Laurenti L, et al. Incidence of sepsis after peripheral blood progenitor cells transplantation: analysis of 86 consecutive hemato oncological patients[J]. *Leuk Lymphoma*, 1998, 30(1-2): 193 - 197.

- 年肠杆菌科及嗜血杆菌监测报告[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(2):103-119.
- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2015 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国执业药师, 2016, 13(3): 3-8.
- [3] 徐艳, 杨怀, 牟霞, 等. 三甲医院近三年 CRE 感染特征分布及发生率变迁所带来的思考[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(18):4189-4191.
- [4] 赵慧铮, 师志云, 李刚, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药性分析与分子流行病学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(3):494-497.
- [5] 宋婷, 俞蕙. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌的感染现状及治疗进展[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3):234-236.
- [6] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2012 年中国 CHINET 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的分布特点和耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5):382-386.
- [7] 张冀霞, 刘颖梅, 陈宏斌, 等. 我国产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的基因型及流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(2): 116-120.
- [8] 殷小基, 张丽华. 2010 年东莞东华医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(5):385-387.
- [9] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社, 2006:917-918.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty-second informational supplement[S]. CLSI, 2015, M100-S25.
- [11] 徐安, 卓超, 苏丹虹, 等. 2005—2014 年 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 267-274.
- [12] 王爱华, 徐安, 肖书念, 等. 广东省细菌耐药监测网 2014 年细菌耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(4):289-295.
- [13] 张小江, 杨启文, 孙宏莉, 等. 2014 年北京协和医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3):315-322.
- [14] 郭燕, 杨洋, 朱德妹, 等. 2014 年上海市细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2):105-116.
- [15] 张华, 李光辉, 陈佰义, 等. 中国产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24):1847-1856.
- [16] 徐英春, 肖永红, 卓超, 等. 中国碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学和防控策略[J]. 中国执业药师, 2013, 10(4):3-8.
- [17] 李渊婷, 金凤玲. 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物的耐药机制及临床治疗进展[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(9):644-648.

(本文编辑:周鹏程、陈玉华)

(上接第 1039 页)

- [22] Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2007, 20(4): 817-835.
- [23] Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma[J]. Am J Med, 1996, 100(6): 624-628.
- [24] Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia[J]. N Engl J Med, 2005, 353(10): 977-987.
- [25] Blanco B, Pérez-Simón JA, Sánchez-Abarca LI, et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines[J]. Blood, 2006, 107(9): 3575-3583.
- [26] Nencioni A, Schwarzenberg K, Brauer KM, et al. Proteasome inhibitor bortezomib modulates TLR4-induced dendritic cell activation[J]. Blood, 2006, 108(2): 551-558.
- [27] Nencioni A, Garuti A, Schwarzenberg K, et al. Proteasome inhibitor-induced apoptosis in human monocytederived dendritic cells[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(3): 681-689.
- [28] Sun K, Welniak LA, Panoskaltis-Mortari A, et al. Inhibition of acute graft-versus-host disease with retention of graft-versus-tumor effects by the proteasome inhibitor bortezomib[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(21): 8120-8125.
- [29] Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells[J]. Cancer Res, 2001, 61(7): 3071-3076.

(本文编辑:左双燕)