

血培养阳性时间差法对重症患者导管相关性血流感染诊断的应用价值

张青 王东浩 张文芳 白长森 郑珊 刘坤彬 李丁 张鹏

【摘要】目的 评估血培养阳性时间差法(DTTP)对重症加强治疗病房(ICU)实体肿瘤患者静脉导管相关性血流感染(CRBSI)诊断的应用价值。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法,收集2011年8月至2014年3月天津医科大学肿瘤医院ICU送检的615例患者615对中心静脉导管血和外周静脉血培养标本,采用DTTP法和(或)导管尖端半定量培养法进行培养。中心静脉导管与外周静脉血培养分离出相同病原菌且DTTP \geq 2h(120min)时诊断为CRBSI;导管尖端半定量培养菌落数 \geq 15cfu诊断为CRBSI。以临床诊断为依据,比较DTTP和导管尖端半定量培养两种实验室检查方法对CRBSI诊断的可靠性;并绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估两种方法单用或联用对CRBSI的诊断价值。**结果** 615例患者配对血培养标本中,有440例因外周静脉和中心静脉导管血培养皆为阴性而被排除CRBSI;有8例外周静脉血培养阳性而中心静脉导管血培养阴性,提示导管为非感染源;有57例中心静脉导管血培养阳性而外周静脉血培养阴性而被排除;有68例因多处留置导管和重复采集标本而被排除。42例中心静脉导管和外周静脉血培养均为阳性的标本中,有2例因检出不同菌种被排除,有10例因没有导管尖端标本送检被排除,13例确诊为非CRBSI。在17例确诊为CRBSI的配对中心静脉导管和外周静脉血培养标本中,有14例患者中心静脉导管和外周静脉配对血培养DTTP \geq 120min,漏诊3例;而导管尖端半定量培养法阳性者有13例,漏诊4例;其中有2例患者同时被两种方法漏诊。DTTP法与导管尖端培养法单用及联用诊断CRBSI的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.912、0.882和0.941。单用DTTP法诊断CRBSI的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为82.35%、92.31%、93.33%和80.00%,均高于单用导管尖端培养法(分别为76.47%、84.62%、86.67%和73.33%);而两种方法联合诊断CRBSI的特异度和阳性预测值可达100%,敏感度(88.24%)和阴性预测值(86.67%)也有所提高,但与单独应用DTTP法比较差异无统计学意义($\chi^2=0.00, P=1.00; \chi^2=0.00, P=0.98; \chi^2=0.00, P=0.98; \chi^2=0.00, P=0.98$)。**结论** DTTP法诊断ICU实体肿瘤患者CRBSI具有可接受的敏感度及较好的特异度和阳性预测值,可推荐用于辅助诊断CRBSI;如将DTTP与其他临床症状结合并进行综合分析,不仅可避免不必要的导管移除,也可帮助患者及时获得最佳治疗时间和方案。

【关键词】 导管相关性血流感染; 实体肿瘤; 阳性时间差; 导管半定量培养

The value of differential time to positivity of blood cultures in diagnosis of catheter-related bloodstream infection in patients with solid tumors in intensive care unit Zhang Qing*, Wang Donghao, Zhang Wenfang,

Bai Changsen, Zheng Shan, Liu Kunbin, Li Ding, Zhang Peng. *Department of Clinical Laboratory, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Zhang Peng, Email: laopang.56@163.com

【Abstract】 Objective To determine the value of differential time to positivity (DTTP) of blood culture for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection (CRBSI) in patients with solid tumors in intensive care unit (ICU). **Methods** A retrospective study was conducted. 615 pairs of peripheral vein blood cultures and instantaneous catheter tip blood culture of 615 patients admitted to ICU of Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital were collected from August 2011 to March 2014. The DTTP method and (or) semi quantitative culture of catheter tip were compared. CRBSI was diagnosed when both cultures were positive for the same microorganism and DTTP \geq 2 hours (120 minutes). The result of this procedure was compared with that of organism obtained using the semi quantitative culture of blood at catheter tip with \geq 15 cfu. Based on the clinical diagnosis, the reliability of two kinds of

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.014

基金项目:国家高技术研究发展计划(863)项目(2011AA02A111)

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院检验科(张青、张文芳、白长森、郑珊、李丁、张鹏),重症监护科(王东浩、刘坤彬),国家肿瘤临床医学研究中心、天津市“肿瘤防治”重点实验室(张青、王东浩、张文芳、白长森、郑珊、刘坤彬、李丁、张鹏)

通讯作者:张鹏, Email: laopang.56@163.com

laboratory examination was compared for the diagnosis of CRBSI by plotting receiver operator characteristic curve (ROC curve). **Results** The result of 615 cases suspected of having CRBSI were analyzed during the study period. Of these, 440 episodes were excluded because cultures were negative for blood obtained through peripheral vein and central vein. Eight episodes were excluded because only peripheral vein blood culture was positive and 57 episodes were excluded because of only central vein blood culture was positive, 68 pairs of blood cultures were excluded due to the presence of multiple catheters and repeated blood withdrawals. Two cases of polymicrobial cultures were excluded from the final analysis due to the difficulty in determining the time of positive result for each individual microorganism. Ten cases in 42 cases of suspected cases of CRBSI were excluded from analysis because catheter was not removed, therefore culture from catheter tip could not be obtained. Using the DTTP method, 14 out of 17 CRBSI cases were diagnosed with $DTTP \geq 120$ minutes, while 3 cases were missed; the semi quantitative catheter tip culture was positive in 13 cases, and in 4 cases it was neglected. In 2 cases of CRBSI it was missed by both methods. The area under the ROC curve (AUC) of DTTP, catheter tip culture and the combination method was 0.912, 0.882 and 0.941 for diagnosis of CRBSI, respectively. Validity values for the diagnosis of CRBSI for DTTP were: sensitivity 82.35%, specificity 92.31%, positive predictive value 93.33% and negative predictive value 80.00%, and they were higher than those of the catheter tip culture method only (76.47%, 84.62%, 86.67% and 73.33%). The specificity and positive predictive CRBSI combination of the two methods in the diagnosis value were up to 100%, the sensitivity (88.24%) and negative predictive value (86.67%) was also increased, but no significant differences were found with DTTP method ($\chi^2 = 0.00, P = 1.00$; $\chi^2 = 0.00, P = 0.98$; $\chi^2 = 0.00, P = 0.98$). **Conclusions** DTTP can be a valid method recommended for CRBSI diagnosis in critically ill patients with acceptable sensitivity, good specificity as well as positive predictive value. DTTP combined with other clinical symptoms can not only avoid unnecessary catheter withdrawal, but it also can help obtain the optimal treatment time and strategy.

【Key words】 Catheter-related bloodstream infection; Solid tumor; Differential time to positivity; Semi quantitative catheter tip culture

重症肿瘤患者的病情危重,大部分处于意识不清、镇静状态或使用有创机械通气,需采用中心静脉导管进行静脉化疗,供给营养和胸腔积液引流等综合治疗,但置管时间长容易引发导管相关性血流感染(CRBSI),最终延长患者的住院时间,也是重症加强治疗病房(ICU)肿瘤患者死亡的主要原因^[1-6]。虽然CRBSI时会出现置管部位红肿、硬结、有脓液渗出、发热、寒颤、中性粒细胞升高甚至感染性休克等临床症状及体征^[7],但缺乏特异性和敏感性,不能单以此确诊,需结合实验室检查。过去实验室检查常用方法为拔除导管或经引导丝更换导管后进行导管尖端培养,但在怀疑导管感染而拔除导管病例中仅有约15%最终发现存在CRBSI^[8]。虽然后来出现的革兰染色-吡啶橙白细胞旋转诊断法(AOLC)、定量血培养、核酸肽荧光原位杂交、导管腔表面培养和腔内毛刷培养诊断法都不需要移除导管且比较快速和准确,但各有局限性,不易推广^[9-12]。

血培养阳性时间差(DTTP)指中心静脉导管血培养报告阳性时间与外周静脉血培养报告阳性时间之差,是近年来采用的一种可快速有效预测CRBSI严重程度且不用拔除导管的诊断方法。若从中心静脉导管采血培养报告阳性时间较同期从外周静脉采等量血培养报告阳性时间短2h以上,则可能为中

心静脉导管相关性感染^[13-19]。研究证明DTTP法在诊断恶性血液病患者CRBSI时有很好的敏感性和特异性^[20-22]。本研究应用DTTP法对本院ICU收治的实体肿瘤患者CRBSI的诊断进行评估,报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择:采用回顾性病例对照研究方法,选择2011年8月至2014年3月天津医科大学肿瘤医院ICU送检的配对中心静脉导管和外周静脉血培养标本。若同一患者在3d内重复进行血培养且检测出相同的病原菌,则只选取最初血培养结果。

1.1.1 诊断标准:CRBSI参照中华医学会重症医学分会指南的定义^[23]:①留置中心静脉导管的患者出现菌血症,同时伴有感染症状,除置管外无其他明显的血流感染源。②至少1份外周静脉血和导管尖端培养发现同一种致病微生物,导管尖端培养菌落数每平皿 ≥ 15 cfu。③外周静脉血和导管血培养为同一阳性结果,DTTP ≥ 2 h (120 min)。

1.1.2 排除标准:①外周静脉和中心静脉导管血培养皆为阴性;②中心静脉导管血培养阳性而外周静脉血培养阴性;③外周静脉血培养阳性而中心静脉导管血培养阴性;④多处留置中心静脉导管患者的血培养标本;⑤检出多种菌不能单独分析单个菌种的阳性标本;⑥未送导管尖端培养。

本研究符合医学伦理学要求,经医院伦理委员会审查并批准(批准号:Ebc201502),所有治疗和检查均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 中心静脉导管与外周静脉血培养鉴定:采用全自动血培养检测仪(BACTECFX400型,美国BD公司)对血培养标本进行培养。血培养阳性报警后进行涂片染色镜检,并接种于5种平板(血平皿、麦康凯、苯乙醇、巧克力及沙保罗平板)中培养,35℃孵育18~24h,挑取单个菌落应用VITEK 2 Compact自动化鉴定仪(法国生物梅里埃公司)进行菌株鉴定和药敏试验,同时计算DTTP。

1.2.2 导管尖端标本培养和鉴定:将导管尖端标本在血平板上全程滚动一次,35℃孵育18~24h,采用半定量方法,以每平皿菌落数≥15cfu为阳性。挑取单个菌落进行涂片染色镜检,再用VITEK 2 Compact自动化鉴定仪进行菌株鉴定和药敏试验。

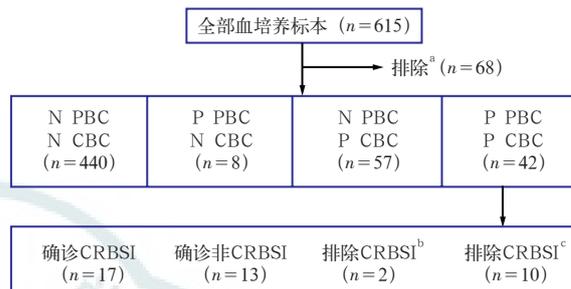
1.2.3 标准菌株与质量控制:用金黄色葡萄球菌ATCC25923、大肠埃希菌ATCC25922、铜绿假单胞菌ATCC27853和白色念珠菌ATCC14053标准菌株进行质量控制。全自动血培养检测仪和微生物分析仪质量控制操作按照实验室操作程序进行。

1.3 统计学分析:应用SPSS 19.0统计软件,两组率的比较采用χ²检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)评估DTTP法和导管尖端半定量培养法单独及联合应用对CRBSI的诊断能力。计算当确诊的CRBSI为真阳性、非CRBSI为真阴性时,DTTP法与导管尖端半定量培养法单独或联合应用的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 配对血培养标本的筛选流程(图1):共收集615例患者615对血培养标本,其中68例多处因留置导管和重复采集而被排除;440例因外周静脉和中心静脉导管血培养皆为阴性而排除CRBSI;8例外周静脉血培养阳性而中心静脉导管血培养阴性,提示导管为非感染源;57例中心静脉导管血培养阳性而外周静脉血培养阴性而被排除。

42例中心静脉导管和外周静脉血培养均为阳性的标本中,有17例被确诊为CRBSI,13例确诊为非CRBSI,2例因外周静脉和中心静脉导管血培养分离出不同菌种而被排除,有10例因没有导管尖端标本送检而被排除。



注:N为阴性,P为阳性;PBC为外周静脉血培养,CBC为中心静脉导管血培养,CRBSI为导管相关性血流感染;a为因患者置有多处导管和重复采集标本而被排除,b为因中心静脉导管与外周静脉血培养分离出不同的菌种而被排除,c为因没有导管尖端送检而被排除

图1 615例实体肿瘤患者中心静脉导管和外周静脉血配对血培养标本筛选流程

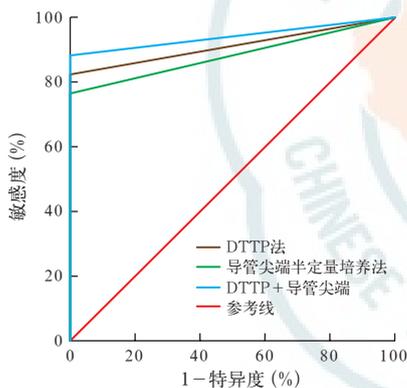
2.2 DTTP法与导管尖端半定量培养法的诊断结果(表1):在17例确诊为CRBSI患者的中心静脉导管和外周静脉配对血培养中,有14例患者中心静脉导管和外周静脉配对血培养DTTP≥120min,漏诊3例;而导管尖端半定量培养法阳性者有13例,漏诊4例。有2例患者同时被两种方法漏诊。

表1 DTTP法与导管尖端半定量培养法对17例确诊CRBSI患者配对血培养标本的诊断结果

CBC、PBC培养菌	导管尖端培养菌	CBC的TTP (min)	PBC的TTP (min)	DTTP (min)	导管尖端法诊断	DTTP法诊断
表皮葡萄球菌	表皮葡萄球菌	535	869	334	CRBSI	CRBSI
表皮葡萄球菌	表皮葡萄球菌	792	1230	438	CRBSI	CRBSI
金黄色葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	750	994	244	CRBSI	CRBSI
尿肠球菌	尿肠球菌	795	1236	441	CRBSI	CRBSI
表皮葡萄球菌	表皮葡萄球菌	987	1177	190	CRBSI	CRBSI
黏质沙雷菌	黏质沙雷菌	403	735	332	CRBSI	CRBSI
溶血葡萄球菌	溶血葡萄球菌	2182	2280	98	CRBSI	非CRBSI
肺炎克雷伯菌	肺炎克雷伯菌	398	1215	817	CRBSI	CRBSI
大肠埃希菌	大肠埃希菌	518	693	175	CRBSI	CRBSI
大肠埃希菌	大肠埃希菌	390	683	293	非CRBSI	CRBSI
铜绿假单胞菌	铜绿假单胞菌	930	1751	821	CRBSI	CRBSI
铜绿假单胞菌	铜绿假单胞菌	627	1021	394	CRBSI	CRBSI
大肠埃希菌	大肠埃希菌	503	843	340	CRBSI	CRBSI
近平滑念珠菌	近平滑念珠菌	2180	743	1437	非CRBSI	CRBSI
近平滑念珠菌	近平滑念珠菌	1460	1425	-35	非CRBSI	非CRBSI
白色念珠菌	白色念珠菌	2307	3032	725	CRBSI	CRBSI
无名念珠菌	无名念珠菌	1161	2120	-959	非CRBSI	非CRBSI

注:DTTP为血培养阳性时间差,CRBSI为导管相关性血流感染,CBC为中心静脉导管血培养,PBC为外周静脉血培养,TTP为血培养阳性报告时间

2.3 DTPP法诊断CRBSI的准确度 (表2;图2):采用ROC曲线比较DTPP法与导管尖端半定量培养法单用或联用对CRBSI的诊断能力,结果显示,DTPP法与导管尖端半定量培养法单用及联用的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.912、0.882和0.941。单用DTPP法诊断CRBSI的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值高于单用导管尖端半定量培养法。而两种方法联用能将特异度和阳性预测值提高到100%,敏感度与阴性预测值也较单用有所提高,但差异均无统计学意义(χ^2 值均为0.00, P 值分别为1.00、0.98、0.98、0.98)。



注: DTPP为血培养阳性时间差,CRBSI为导管相关性血流感染,ROC为受试者工作特征曲线

图2 DTPP法与导管尖端半定量培养法单用及联用对实体肿瘤患者诊断CRBSI的ROC曲线

3 讨论

由于实体肿瘤比正常组织含氧量低,此为厌氧和兼性厌氧细菌提供了独特的生长环境;加之恶性肿瘤患者由于长期放、化疗,大量应用抗菌药物,对血管造成损伤,机体免疫力低,尤其是重症肿瘤患者长期置管,容易发生感染,感染一旦侵入血流易造成CRBSI,最终延长患者的住院时间,增加患者的死亡风险。因此,及时准确地诊断CRBSI尤为重要。

本研究应用DTPP法对本院ICU重症肿瘤患者CRBSI进行实验室检查。共收集615例患者配对血培养标本,只有42对中心静脉导管和外周静脉血培养结果均为阳性。对排除的57例中心静脉导管血培养阳性而外周血培养阴性者,我们认为这是由于插入导管后,导管表面形成一层疏松的纤维蛋白鞘,皮肤定植菌如表皮葡萄球菌等沿导管表面繁殖、

表2 DTPP法与导管尖端半定量培养法单用及联用对实体肿瘤患者CRBSI诊断的准确度评估

方法	CRBSI (例)	非CRBSI (例)	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
导管尖端培养 阳性	13	2	0.882	76.47	84.62	86.67	73.33
导管尖端培养 阴性	4	11					
DTPP法 阳性	14	1	0.912	82.35	92.31	93.33	80.00
DTPP法 阴性	3	12					
导管尖端 + DTPP 阳性	15	0	0.941	88.24	100.00	100.00	86.67
导管尖端 + DTPP 阴性	2	13					

注: DTPP为血培养阳性时间差,CRBSI为导管相关性血流感染,AUC为受试者工作特征曲线下面积

迁移,并黏附定植在导管上,如果随着留置时间延长,细菌生长繁殖增多并不断释放进入血液,最终可能引起CRBSI^[24-26]。

17例确诊为CRBSI患者中,有14例DTPP \geq 120 min,而导管尖端半定量培养法阳性者有13例;ROC曲线分析显示,应用DTPP法诊断CRBSI可显示出较好的特异度和阳性预测值以及可接受的敏感度^[27],其敏感度与García等^[18]研究结果相似(82.35%比80.0%),但特异度与阳性预测值比该研究结果低(92.31%比99%、93.33%比98%),可能是因为García等的研究主要为短期置管,而本研究结果适用于对长期置管的评价。另外,对本研究中17例确诊CRBSI的患者经病例回顾性调查发现,有15例在血培养采集前应用了多种抗菌药物。有研究显示,DTPP法诊断CRBSI敏感度不够高的主要原因与患者进行血培养之前应用抗菌药物有关^[10]。

本研究中DTPP法诊断CRBSI的阴性预测值为80.00%,比Gowardman等^[10]的研究结果(96%)低,这可能与研究人群和采用的参考方法不同有关。虽然两项研究的对象都是ICU患者,但本研究中皆为重症肿瘤患者,长期使用多种抗菌药物会使阴性预测值偏低;并且Gowardman等采用的参考方法为半定量导管管腔表面培养法,而本研究采用的是导管尖端半定量培养法。尽管半定量导管管腔表面培养法诊断CRBSI有很高的阴性预测值,但该法特异度和敏感度较低,因此没有得到广泛应用。

导管尖端培养法与DTPP法相比诊断CRBSI的敏感度较低,漏诊4例CRBSI,这与我们研究的样本为长期置管病例有关。长期置管的CRBSI患者病原微生物主要从导管尖端进入管腔蔓延而引起感染,导管尖端半定量培养法不能检测管腔内菌,故此该方法敏感度低^[22]。我们将DTPP法与导管尖端半定量培养法联合检测CRBSI的敏感度、特异度、

阳性预测值和阴性预测值分别为 88.24%、100%、100% 和 86.67%。虽然在一定程度上可提高诊断 CRBSI 的特异度和阳性预测值,但敏感度与阴性预测值与单用 DTTP 诊断 CRBSI 并无统计学差异。

念珠菌感染在 ICU 感染中占主要地位^[28]。本研究中 DTTP 法和导管尖端半定量培养法同时漏诊的 2 例 CRBSI 均由念珠菌引起,是否表明 DTTP 法诊断念珠菌引起的 CRBSI 漏诊率高,目前尚未发现有类似观点报道。另外, Kaasch 等^[29]应用 DTTP 诊断金黄色葡萄球菌引起 CRBSI 的阳性预测值和阴性预测值分别为 46% 和 70%,认为 DTTP 法在诊断金黄色葡萄球菌引起的 CRBSI 中缺乏预测价值。本研究确诊的 17 例 CRBSI 患者中仅 1 例为金黄色葡萄球菌引起的感染,因此有必要收集更多阳性样本进行深入研究。

综上所述,DTTP 法具有可接受的敏感度、特异度以及较高的阳性预测值,且该方法简便、可操作性强,可以推荐作为诊断 ICU 实体肿瘤患者 CRBSI 的实验室方法。如将 DTTP 法与其他临床症状结合并进行综合分析,不仅可以避免不必要的导管移除,也可帮助患者及时获得最佳治疗时间和方案。

参考文献

[1] 徐方林,邹颀,李峰,等.重症监护病房中心静脉导管相关性感染集束化预防措施的临床意义[J].中华危重病急救医学,2010,22(9):559-560.

[2] 张伟.肿瘤患者留置 PICC 导管相关性血流感染的研究[J].中华医院感染学杂志,2013,23(6):1306-1307.

[3] Henderson DK. Bacteremia due to percutaneous intravascular devices [M]//Maffiell GL, Doudas RG, Bennett JE. Principles and practice of infection diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Press, 1990: 2189-2199.

[4] 王晶,崔朝勃,王金荣,等.去甲万古霉素封管预防重症患者中心静脉导管相关性感染的前瞻性随机对照研究[J].中华危重病急救医学,2014,26(7):468-472.

[5] 方雅.严重创伤深静脉置管的护理体会[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(2):119.

[6] 陈怿,董华生,苏磊.中心静脉导管置管引流治疗危重患者胸腔积液的效果及安全性观察[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(4):234-236.

[7] Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(1): 1-45.

[8] Goede MR, Coopersmith CM. Catheter-related bloodstream infection [J]. Surg Clin North Am, 2009, 89(2): 463-474, ix.

[9] von BH, Philippi P, Geiss HK. Acridine-orange leucocyte cytospin (AOLC) test as an in-situ method for the diagnosis of central venous catheter (CVC)-related sepsis in adult risk patients [J]. Zentralbl Bakteriologie, 1998, 287(1-2): 117-123.

[10] Gowardman JR, Jeffries P, Lassig-Smith M, et al. A comparative assessment of two conservative methods for the diagnosis of catheter-related infection in critically ill patients [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(1): 109-116.

[11] Catton JA, Dobbins BM, Kite P, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison

of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing [J]. Crit Care Med, 2005, 33(4): 787-791.

[12] Krause R, Salzer HF, Honigl M, et al. Comparison of fluorescence in situ hybridisation using peptide nucleic acid probes, Gram stain/acridine orange leucocyte cytospin and differential time to positivity methods for detection of catheter-related bloodstream infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation [J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(10): 1591-1593.

[13] Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter-related candidemia [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(7): 2222-2226.

[14] Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE, et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1399-1403.

[15] Scopettuolo G, Donato C, De Carolis E, et al. Candida utilis catheter-related bloodstream infection [J]. Med Mycol Case Rep, 2014, 6: 70-72.

[16] Park KH, Lee MS, Lee SO, et al. Diagnostic usefulness of differential time to positivity for catheter-related candidemia [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(7): 2566-2572.

[17] Freeman JT, Elinder-Camburn A, McClymont C, et al. Central line-associated bloodstream infections in adult hematology patients with febrile neutropenia: an evaluation of surveillance definitions using differential time to blood culture positivity [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013, 34(1): 89-92.

[18] García X, Sabatier C, Ferrer R, et al. Differential time to positivity of blood cultures: a valid method for diagnosing catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit [J]. Med Intensiva, 2012, 36(3): 169-176.

[19] Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures [J]. Lancet, 1999, 354(9184): 1071-1077.

[20] Chen WT, Liu TM, Wu SH, et al. Improving diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection by using differential time to positivity as a hospital-wide approach at a cancer hospital [J]. J Infect, 2009, 59(5): 317-323.

[21] Abdelkefi A, Achour W, Ben OT, et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35(4): 397-401.

[22] Gavhane YN, Shete AS, Bhagat AK, et al. Solid tumors facts, challenges and solutions [J]. International Journal of Pharma Sciences and Research, 2011, 2(1): 1-12.

[23] 中华医学会重症医学分会. 血管内导管相关感染的预防与治疗指南(2007) [J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(6): 413-421.

[24] 刘文海, 阎波, 刘挺, 等. 1100 例中心静脉置管相关性感染危险因素 logistic 回归分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20(8): 465-468.

[25] Raad II, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections: new horizons and recent advances [J]. Arch Intern Med, 2002, 162(8): 871-878.

[26] 温妙云, 曾红科, 黄伟平, 等. 重症监护病房血流感染患者细菌分布及耐药性分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 215-218.

[27] Al-Juaid A, Walkty A, Embil J, et al. Differential time to positivity: vascular catheter drawn cultures for the determination of catheter-related bloodstream infection [J]. Scand J Infect Dis, 2012, 44(10): 721-725.

[28] 贾磊, 郁慧杰, 陆锦琪, 等. 重症监护病房念珠菌感染情况及药敏分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(6): 449-452.

[29] Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, et al. Differential time to positivity is not predictive for central line-related Staphylococcus aureus bloodstream infection in routine clinical care [J]. J Infect, 2014, 68(1): 58-61.

(收稿日期: 2015-01-19) (本文编辑: 李银平)