

血液病患者并发耐碳青霉烯肠杆菌科细菌血流感染 临床特点及预后分析^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 罗文芳 陈中举 吴佳颖 孟凡凯^{*} 毛汉文¹,
武汉 430030

摘要 目的:分析血液病患者并发耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(CRE)血流感染的临床特征及疾病转归。方法:回顾性分析39例血液病并发CRE血流感染患者的临床资料,依据预后分为好转组(8例)和死亡组(31例),比较2组间原发疾病状态、疾病治疗史、是否接受中央静脉置管、前驱感染症状、凝血功能、粒细胞缺乏恢复情况、病原菌感染情况及患者出现发热症状时白蛋白、球蛋白、超敏C反应蛋白、乳酸脱氢酶水平等,单因素分析差异有统计学意义者进行二元Logistic多因素分析。结果:近年来病例数总体呈上升趋势,耐药菌株以肺炎克雷伯杆菌(CRKP)为主,占80%;其次为大肠埃希菌(CREC),占20%,对替加环素相对敏感,其次为阿米卡星,但耐药率均呈上升趋势。13例患者接受了肛拭子CRE筛查,其中10例血培养鉴定前检出CRE,中位间隔时间为17(1~43)d。从血培养检出CRE至死亡的中位时间为2(0~31)d。低白蛋白血症及粒细胞缺乏是影响CRE血流感染患者预后的重要因素。结论:血液病患者CRE血流感染多发生在粒细胞缺乏背景下,耐药菌株以肺炎克雷伯菌为主,其次为大肠埃希菌,对替加环素的敏感性最高,但耐药率呈上升趋势。促进中性粒细胞恢复、纠正低白蛋白血症对于改善患者的预后具有重要意义。

关键词 血液病;耐碳青霉烯肠杆菌科细菌;血流感染

中图分类号 R552 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200610

Clinical characteristics and prognosis of patients with hematological disease complicated with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infection LUO Wen-fang, CHEN Zhong-ju, WU Jia-ying, MENG Fan-kai^{*}, MAO Han-wen¹. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics and disease outcomes in patients with hematologic diseases complicated with bloodstream infections (BSIs) caused by Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). Methods: The clinical data of 39 patients with hematologic diseases complicated with CRE BSIs were analyzed retrospectively. Patients were divided into improved group ($n=8$) and death group ($n=31$). Comparison was carried out between the 2 groups in primary disease states, history of disease treatment, whether to accept the central venous catheter, prodromal symptoms of infection, blood coagulation function, lack of granulocyte recovery, pathogen infection, and albumin, globulin, hypersensitive c-reactive protein and lactate dehydrogenase levels in patients with fever symptoms. Single factor analysis and binary Logistic analysis of multiple factors were done. Results: A total of 39 cases of hematologic diseases complicated with CRE BSIs were included, and the number of cases was on the rise in recent years. The isolated strains mainly included *Klebsiella Pneumoniae* (CRKP), accounting for 80%; followed by *Escherichia Coli* (CREC), accounting for 20%. Resistant strains were relatively sensitive to tigecycline, followed by amikacin, but the resistance rate was on the rise. A total of 13 patients were screened for CRE with anal swabs, of which 10 patients were detected prior to blood culture identification with a median time interval of 17 (1-43) days. The median time between the detection of CRE in blood culture and death was 2 (0-31) days. Statistical analysis revealed that the granulocyte recovery level and albumin level were important indicators affecting the prognosis of patients. Conclusion: CRE BSIs in patients with hematologic diseases usually occur in the background of granulocytopenia, and resistant strains mainly include CRKP, followed by CREC, which are relatively sensitive to tigecycline, but the resistance rate was on the rise. It is of great importance for the improvement of prognosis to promote the recovery of neutrophils and provide proper albumin infusion.

Key words Hematologic diseases; Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; Bloodstream infection

^{*}基金项目:2012年度武汉市卫生局临床科研项目(No: WX12A05)

¹武汉市东西湖区人民医院

^{*}通信作者:孟凡凯,E-mail:doctormeng@163.com

耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)血流感染多发生于有严重基础病、免疫缺陷及长期反复使用广谱抗菌药物的患者^[1]。CRE血流感染30 d病死率高,文献报道CRE继发的脓毒症患者病死率可达63.8%^[2]。血液病患者多数存在白细胞计数减少或功能低下,极易并发感染,一旦并发CRE血流感染,则预后更差^[3,4]。本文分析血液病患者并发CRE血流感染的临床特征及疾病转归,为血液病患者CRE感染的防治提供参考。

资料与方法

一般资料 回顾性分析2011年1月~2019年6月华中科技大学同济医学院附属同济医院确诊的39例血液病并发CRE血流感染患者的临床资料,收集患者的一般资料、诊断、血培养及药敏实验结果及2018年以后部分患者肛拭子CRE筛查结果。

方法 39例患者依据预后分为好转组(8例)和死亡组(31例),收集观察指标如下:原发疾病状态、疾病治疗史、是否接受中央静脉置管、前驱感染症状、凝血功能、粒细胞缺乏恢复情况、病原菌感染情况及患者出现发热症状时白蛋白、球蛋白、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)水平,单因素分析差异有统计学意义者进行二元Logistic多因素分析。

分离菌株及药敏实验 所有CRE菌株均分离自患者血液标本。采用微生物质谱鉴定仪对病原菌进行鉴定(德国布鲁克公司MALDI-TOF Biotyper)。药敏试验采用纸片扩散法,结果判读参照美国临床和实验室标准化研究所(clinical and laboratory standards institute, CLSI)标准^[5]。对于纸片扩散法亚胺培南和/或美罗培南不敏感的菌株,采用亚胺培南或美罗培南E试验法检测其最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值。MIC > 4.0 mg/mL为耐药。CRE定义为对亚胺培南或美罗培南至少一种耐药的肠杆菌科细菌。

统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2组间采用Mann-Whitney U检验,计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用Fisher确切概率法进行比较,采用二元Logistic进行多因素分析。以P < 0.05为差异有统计学意义。

结果

一般情况 2018年CRE血流感染病例数最多,达14例,2011~2019年CRE血流感染人数总体

呈上升趋势,见图1。在39例(男20,女19)CRE血流感染的患者中,中位年龄为40(16~71)岁。平均住院天数为35(6~75)d。急性髓系白血病12例(30.8%),急性淋巴细胞白血病12例(30.8%),淋巴瘤8例(20.5%),急性混合性白血病2例(5.1%),再生障碍性贫血2例(5.1%),多发性骨髓瘤1例(2.6%),噬血细胞综合征1例(2.6%),免疫性血细胞减少症1例(2.6%)。初次治疗15例(38.5%);疾病复发24例(61.5%)。有糖皮质激素治疗史29例(74.4%);有过分子靶向药治疗史17例(43.6%)。39例患者中,8例(20.5%)接受了嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)免疫治疗;4例(10.3%)接受了造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。住院期间15例(38.5%)行中心静脉置管。39例患者在确诊CRE血流感染之前均出现了粒细胞缺乏伴发热症状,粒细胞缺乏距化疗结束的平均时间为5(2~10)d。38例(97.4%)确诊CRE血流感染前出现前驱感染症状,其中消化道症状(腹泻、腹痛、肛周感染等)30例(76.9%),肺部感染27例(69.2%),并发凝血功能障碍27例(69.2%),口腔溃疡13例(33.3%),泌尿道症状6例(15.4%)。39例患者住院期间出现发热症状时,检测白蛋白(24.83 ± 4.58)g/L, < 30 g/L 35例(89.7%);球蛋白(21.47 ± 6.89)g/L, < 20 g/L 21例(53.8%);CRP(131 ± 68.09)mg/L, > 50 mg/L 32例(82.05%);LDH升高(> 225 U/L)28例(71.8%)。

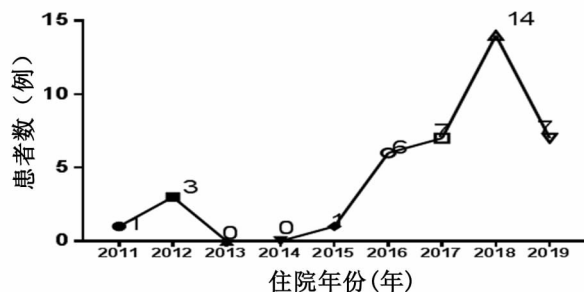


图1 2011~2019年CRE血流感染患者人数变化

耐药菌分布及药敏结果分析 39例患者血液标本检出CRE菌株40株,主要为肺炎克雷伯菌32株(80%),其次为大肠埃希菌8株,其中1例患者同时检出肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌。除了对碳青霉烯类抗生素(亚胺培南及美罗培南)绝对耐药外,对头孢菌素及其含酶抑制剂复合制剂普遍耐药,耐药率均超过95%。耐药率最低的是替加环素(0%),其次为阿米卡星(56.4%)。喹诺酮类抗菌药物耐药率较高,其中左氧氟沙星耐药率略低于环

丙沙星(76.9% vs 79.5%)。氨曲南耐药率降低,其余大部分抗菌药物,包括替加环素、氨基糖苷类、喹诺酮类、妥布霉素及复方新诺明等,耐药率均呈上升趋势,见表1。

表1 2011~2019年耐碳青霉烯类肠杆菌对抗菌药物耐药率和敏感率变化 (%)

抗菌药物	耐药率		敏感率	
	2016年前	2016年后	2016年前	2016年后
替加环素	0	0	93.8	86.9
阿米卡星	43.8	65.2	56.3	34.8
妥布霉素	50.0	73.9	50.0	26.1
左氧氟沙星	62.5	87.0	31.3	13.0
环丙沙星	62.5	91.3	31.3	8.7
氨曲南	87.5	82.6	6.3	13.0
复方新诺明	37.5	73.9	62.5	21.7

肛拭子 CRE 筛查分析 39 例患者中 13 例接受肛拭子 CRE 筛查,其中 3 例筛查结果为阴性,其余 10 例患者均于血培养鉴定之前检出 CRE,并与血培养鉴定结果一致,其中位间隔时间为 17(1~43)d。

疾病转归及死亡相关危险因素分析 39 例患者中好转 8 例(20.5%),死亡 31 例(79.5%),从血培养检出 CRE 至死亡中位时间为 2(0~31)d。39 例患者在确诊 CRE 血流感染前均出现了粒细胞缺乏伴发热症状,其中,好转组中 8 例患者均为单一菌株感染,死亡组中混合感染 5 例(16.1%)。单因素分析发现,与死亡组比较,好转组粒细胞恢复情况

较好,白蛋白水平更高($P < 0.05$),见表 2。同时纳入这两项因素进行二元 Logistic 回归分析,结果显示低白蛋白血症及粒细胞缺乏与 CRE 血流感染血液病患者的不良预后相关,见表 3。

表3 血液病患者合并 CRE 血流感染预后的二元 Logistic 回归分析

因素	OR 值	95% 置信区间	P 值
白蛋白水平	0.731	0.545~0.979	0.036
粒细胞恢复水平	0.036	0.002~0.546	0.017

讨论

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染已经成为全球性卫生问题^[6]。有文献报道 CRE 血流感染可致住院病死率增加 75%^[7],长期使用广谱抗菌药物是引发 CRE 感染最重要的危险因素^[3,8]。本文 39 例血液病患者 CRE 血流感染均发生在粒细胞缺乏伴发热背景下,绝大部分患者在血培养检出耐药菌株前接受了以碳青霉烯类抗菌素(包括比阿培南、亚胺培南及美罗培南)为基础的二联或三联的经验性抗菌治疗方案。2011 年~2019 年华东科技大学同济医学院附属同济医院血液科 CRE 血流感染患者人数总体呈上升趋势,耐药菌株以肺炎克雷伯菌为主,其次为大肠埃希菌,耐药菌对替加环素的敏感性最高,其次为阿米卡星,但耐药率也较前有所上升,与文献报道一致^[9-11]。39 例患者总病死率达 79.5%,从血培养检出 CRE 至死亡的中位时间为 2(0~

表2 好转组与死亡组的临床资料比较

组别	例	性别(例)		年龄 [岁, M(范围)]	住院天数 [d, M(范围)]	白蛋白 [g/L, M(范围)]	球蛋白 [g/L, M(范围)]	原发疾病[(例)%]						
		男	女					急性髓系 白血病	急性淋巴细 胞白血病	淋巴瘤	再生障碍 性贫血	其他		
好转组	8	5	3	32(20~52)	42(29~60)	27.6(23.6~34.3)*	20.4(11.4~28.4)							
死亡组	31	15	16	42(16~71)	33(6~75)	24.1(16.3~37.0)	21.8(10.2~36.2)							
组别	例	hs-CRP [mg/L, M(范围)]	LDH 升高比例 [(例)%]	治疗[(例)%]					中心静脉置管 [(例)%]	疾病复发 [(例)%]				
				HSCT	CAR-T	糖皮质激素	分子靶向药							
好转组	8	148.2(82.5~250)	5(62.5)	2(25.0)	4(50.0)	1(12.5)	0(0)	1(12.5)						
死亡组	31	126.6(23.5~320)	23(74.2)	10(32.3)	2(6.5)	13(41.9)	2(6.5)	4(12.9)						
组别	例	治疗[(例)%]				中心静脉置管 [(例)%]	疾病复发 [(例)%]							
		HSCT	CAR-T	糖皮质激素	分子靶向药									
好转组	8	2(25.0)	2(25.0)	6(75)	5(62.5)	2(25.0)	5(62.5)							
死亡组	31	2(6.5)	6(19.4)	23(74.2)	12(38.7)	13(41.9)	19(61.3)							
组别	例	并发凝血 功能障碍 [(例)%]	合并肺 部感染 [(例)%]	合并消化 道症状 [(例)%]	合并泌尿 道症状 [(例)%]	粒细胞缺乏恢复 [(例)%]	混合感染 [(例)%]							
好转组	8	3(37.5)	4(50)	7(87.5)	1(12.5)	7(87.5)*	0(0)							
死亡组	31	24(77.4)	23(74.2)	23(74.2)	5(16.1)	8(25.8)	5(16.1)							

注:与死亡组比较,* $P < 0.05$

31) d,好转组粒细胞恢复水平明显高于死亡组($P < 0.05$),提示粒细胞恢复水平是预后是否良好的重要指标。纽约长老会医院收集了该中心 2007 ~ 2010 年共 18 例确诊为 CRE 血流感染的血液肿瘤患者的临床资料,总病死率为 56% (10/18),粒细胞缺乏组病死率为 69% (9/13),而非粒细胞缺乏组的病死率仅 20% (1/5),指出粒细胞水平对于改善 CRE 血流感染患者预后的重要性^[12]。选用骨髓毒性低的化疗方案,促进中性粒细胞恢复对于改善预后有着重要意义。

白蛋白除了维持人体营养及渗透压之外,还发挥着调节炎症反应的作用^[13,14]。一项关于低蛋白血症患者应用碳青霉烯类抗菌药物的研究发现,在厄他培南治疗组中,低白蛋白(20 g/L)组病死率是正常白蛋白(40 g/L)组的 5 倍^[15,16],提示低蛋白血症可能通过改变抗菌药物在患者体内代谢而影响药物疗效。本研究中死亡组白蛋白水平明显低于好转组,提示低蛋白血症可增加此类患者的死亡风险。监测患者白蛋白水平,不仅反映 CRE 血流感染患者的营养状态,也可作为评估其炎症状态及预后的指标^[17]。因此,对于 CRE 感染的血液病患者,及时纠正低蛋白血症可能通过减轻炎症反应、保证正常的药物代谢等因素而改善患者预后。

化疗可使肠道黏膜屏障受损,从而导致菌群移位;血液病患者因自身免疫力低下,移位的细菌难以被有效清除继而引发感染^[18]。本研究显示血液病患者在确诊 CRE 血流感染前高达 97.4% 的患者有前驱感染症状,其中以消化道症状(76.9%)最为常见。13 例接受了肛拭子 CRE 筛查,其中 10 例检出 CRE 定植。徐春晖等^[19]发现 17.6% (13/79)肛周 CRE 阳性的恶性血液病患者后期发生了 CRE 血流感染,认为肛拭子细菌培养对后期的 CRE 血流感染可起到预警及优化抗生素应用的作用。因此,除了手卫生、环境消毒、隔离防护等措施外,对于高危患者常规进行肛周护理,并多次予肛拭子 CRE 筛查,对于 CRE 感染防控具有重要意义。

参考文献

- 1 Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(6): 583-594.
- 2 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): e19-e52.
- 3 von Lilienfeld-Toal M, Maschmeyer G. Challenges in Infectious Diseases for Haematologists[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(6): 406-410.
- 4 张国扬, 杨鹏凤, 王秀菊, 等. 血液病住院患者血流感染死亡危险因素分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(4): 622-627.
- 5 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Twentieth Informational Supplement M100-S20 Wayne Pa USA: CLSI. 2010. [Google Scholar].
- 6 Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32(6): 609-616.
- 7 Perez F, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: global action required[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(6): 561-562.
- 8 Ahn JY, Song JE, Kim MH, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant Escherichia coli at a tertiary care center in South Korea: A matched case-control study[J]. *Am J Infect Control*, 2014, 42(6): 621-625.
- 9 余广琼, 刘航, 何林林, 等. 白血病患者化疗后血流感染致病菌和耐药性分析[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(4): 678-680, 683.
- 10 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3): 241-251.
- 11 尹丹萍, 周国清. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌临床分布特点及耐药性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(18): 2752-2755.
- 12 Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(4): 799-806.
- 13 Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(2): 181-193.
- 14 刘向耿, 符秋红, 陈洋. C 反应蛋白、白蛋白比值与多评分系统对脓毒症严重程度和预后的评估价值比较[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(4): 301-303.
- 15 韩涛, 邓秋明, 万献尧. 脓毒症患者低白蛋白血症研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(3): 228-231.
- 16 Zusman O, Farbman L, Tredler Z, et al. Association between hypoalbuminemia and mortality among subjects treated with ertapenem versus other carbapenems: prospective cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(1): 54-58.
- 17 郭磊, 沈华, 张铮. 脓毒症的新型生物标志物研究进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(2): 155-158.
- 18 Reed D, Sen J, Lassiter K, et al. Prospective Initiative to Reduce Mucosal Barrier Injuries and Bloodstream Infections in Patients With Hematologic Malignancy Receiving Inpatient Chemotherapy[J]. *JCO Oncol Pract*, 2020: 16-306.
- 19 徐春晖, 宿扬, 吕燕霞, 等. 肛周皮肤拭子细菌培养对血液病患者耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染的预警价值[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(12): 1021-1025.

(2020-09-17 收稿 2020-10-28 修回)