

## · 临床论著 ·

# 白血病患者并发革兰菌血流感染临床特点及耐药情况的研究

郭金华<sup>1</sup> 张爱云<sup>2</sup> 郭金刚<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨白血病患者并发血流革兰菌感染的临床特点及其耐药性情况。**方法** 选取95例白血病患者并发血流革兰菌感染的患者为研究对象,分析患者的病原菌种类、分布,临床特征及耐药情况。**结果** 95例血流革兰菌感染者中52例(54.74%)为革兰阴性( $G^-$ )杆菌感染,共检测菌株185株;43例(23.24%)为革兰阳性( $G^+$ )球菌感染,共检出菌株128株。 $G^-$ 杆菌感染者临床症状表现为高热寒战,而 $G^+$ 球菌感染则表现为中低度发热。 $G^-$ 杆菌感染者体温、CRP、PCT水平均高于 $G^+$ 球菌组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。 $G^-$ 杆菌感染者对哌拉西林他唑巴坦(TZP)以及左氧沙星(LVX)的药敏性较高,而对头孢唑啉(KZ)、胺曲南(ATM)、头孢美唑(CMZ)、头孢他啶(CAZ)的敏感性较低。 $G^+$ 球菌均对替考拉宁(TEG)及万古霉素(VAM)药敏性较高,而对其他抗菌药物表现为较低的药敏性。**结论**  $G^-$ 杆菌对TZP和LVX药敏性较高,而 $G^+$ 球菌对TEG和VAM药敏性较高。临床应重视白血病患者病原学调查,并根据患者的临床体征及药敏试验选取合适的治疗方案,以降低白血病患者血流革兰菌感染发生率及病死率。

**【关键词】** 白血病; 革兰菌; 血流感染; 耐药

## Clinical features and drug resistance of leukemia patients with Gram bacterial bloodstream infection

GUO Jinhua<sup>1</sup>, ZHANG Aiyun<sup>2</sup>, GUO Jingang<sup>1</sup>. <sup>1</sup>The Department of Clinical Laboratory, <sup>2</sup>The Microwave Room, Gaoqing People's Hospital, Zibo 256300, China

Corresponding author: GUO Jinhua, Email: 1610390266@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical characteristics of leukemia patients with Gram bacterial bloodstream infection and the drug resistance. **Methods** Total of 95 cases of leukemia complications bloodstream infections with Gram bacterial infection were selected. The pathogens and the distribution, clinical features and the drug resistance were analyzed, respectively. **Results** Among the 95 cases with bloodstream infection, there were 52 (54.74%) cases with Gram-negative ( $G^-$ ) bacterial infection, a total of 185 strain of clinical isolates. While there were 43 (23.24%) cases with Gram-positive ( $G^+$ ) bacterial infection, a total of 128 strains of clinical isolates. The clinical symptoms was high fever chills in patients with  $G^-$  bacteria infection, while were manifested in low-grade fever in patients with  $G^+$  bacteria infection. The patients with  $G^-$  bacteria infection were higher susceptibility to piperacillin-tazobactam (TZP) and levofloxacin (LVX), and were less susceptibility to cefazolin (KZ), amine aztreonam (ATM), cefmetazole (CMZ), ceftazidime (CAZ).  $G^+$  cocci were with higher sensitivity to teicoplanin (TEG) and vancomycin (VAM), while the other showed a lower antibiotic susceptibility. **Conclusions**  $G^-$  bacillus were with high sensitivity to TZP and LVX, and the  $G^+$  cocci with high sensitivity to TEG and VAM. The clinical etiology investigation of leukemia patients should be pay attention to, and the appropriate treatment should be selected according to the patient's clinical features and the result of drug sensitive test, in order to reduce the incidence of infection and fatality rate of leukemia patients with Gram bacteria infection in blood.

**【Key words】** Leukemia; Gram bacteria; Bloodstream infections; Resistance

白血病患者化疗期间需要行外周中心静脉置管(peripherally inserted central catheters, PICC)操作,以提高化疗的疗效,但PICC作为侵入性操作容易增加患者血流感染的风险<sup>[1]</sup>。近年随着白血病患者侵入性操作的增加,血流感染的发病率也随之上升,增加了白血病患者治疗的难度及病死率<sup>[2]</sup>。目前已有不少文献报道关于血流感染的致病菌分布及危险因素<sup>[3-4]</sup>,但关于不同菌属引起的血流感染的临床特征及血流感染病原菌的药敏试验则报道较少。本文将对白血病合并革兰菌感染的患者临床资料进行回顾性分析,并对不同致病菌临床特点及药敏性试验进行分析,旨在降低白血病血流革兰菌感染者的病死率,报道如下。

## 资料和方法

### 一、临床资料

回顾性分析95例白血病并发血流革兰菌感染者的临床资料,患者均符合2001年卫生部发布的《医院感染诊断标准》中对PICC置管引起的血流感染的临床诊断标准。经细菌性培养患者均为革兰菌感染,所有患者均签署知情同意书,愿意配合研究。排除全身性细菌感染、真菌性感染、脓毒症、入院前已有明显性感染的患者。其中男性52例,女性43例,年龄18~85岁,平均年龄为(56.32±3.12)岁。

### 二、方法

收集患者临床资料,包括性别、年龄、基础疾病、PICC置管时间、临床表现、外周血细胞计数、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、病原学

及预后情况。细菌培养采用无菌肉汤管定性培养法,细菌鉴定采用API法或VITEK全自动细菌鉴定系统进行分析,CRP采用免疫比浊法测定,试剂盒由北京金桥生物有限公司提供,PCT采用免疫荧光法测定,试剂盒由上海生物技术公司提供。 $G^-$ 杆菌药敏性试验采用GP法鉴定, $G^+$ 球菌药敏试验应用GN021法鉴定,试剂盒由美国Sigma公司提供,操作过程严格按照试剂盒说明书进行操作。

### 三、统计学处理

采用SPSS 17.0进行统计学分析,计量资料采用均数标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用率表示;组间计量资料采用成组 $t$ 检验,组间计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、白血病患者革兰菌血流感染情况

95例血流革兰菌感染者中52例(54.74%)为革兰阴性( $G^-$ )杆菌感染,共检测菌株185株;43例(23.24%)为革兰阳性( $G^+$ )球菌感染,共检出菌株128株,具体分布见表1。

### 二、 $G^-$ 杆菌与 $G^+$ 球菌临床特征

$G^-$ 杆菌感染者临床症状表现为高热寒战,而 $G^+$ 球菌感染则表现为中低度发热,两组患者病死率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 $G^-$ 杆菌感染者体温、CRP、PCT水平高于 $G^+$ 球菌组,差异具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表2。

### 三、 $G^-$ 杆菌药敏试验分析

$G^-$ 杆菌感染者对TZP以及LVX的药敏性较

表1 白血病患者革兰菌血流感染情况

菌株种类	株数	比例(%)
$G^-$ 杆菌(n=185株)		
大肠埃希菌	48	25.95
肺炎克雷伯菌	36	19.46
鲍曼不动杆菌	27	14.59
铜绿假单胞菌	22	11.89
嗜麦芽窄食假单胞菌	20	10.81
沙雷杆菌	18	9.73
阴沟肠杆菌	14	7.57
$G^+$ 球菌(n=128株)		
表皮葡萄球菌	35	27.34
金黄色葡萄球菌	25	19.53
粪肠球菌	22	17.19
人葡萄球菌	15	11.72
屎肠球菌	12	9.37
溶血肠球菌	10	7.81
缓慢葡萄球菌	9	7.03

表2  $G^-$ 杆菌与 $G^+$ 球菌临床特征分析

感染类型	例数	寒颤 (%)	广谱抗菌药 物应用(%)	死亡 (%)	体温 ( $^{\circ}\text{C}$ , $\bar{x} \pm s$ )	CRP (mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	PCT ( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	置管天数 (d, $\bar{x} \pm s$ )
$G^-$ 杆菌	52	32 (61.54)	12 (23.8)	3 (5.77)	39.72 ± 0.52	112.22 ± 50.52	2.28 ± 1.06	18.54 ± 2.17
$G^+$ 球菌	43	4 (9.30)	10 (19.23)	2 (4.65)	38.12 ± 0.62	45.30 ± 32.23	1.07 ± 0.82	19.25 ± 2.63
统计量		$\chi^2 = 6.986$	$\chi^2 = 0.963$	$\chi^2 = 0.285$	$t = 3.966$	$t = 12.585$	$t = 3.741$	$t = 1.212$
$P$		0.000	0.125	0.712	0.025	0.000	0.005	0.189

表3 G<sup>-</sup>杆菌药敏试验分析结果(株)

药物	大肠埃希菌(株)	肺炎克雷伯菌(株)	铜绿假单胞菌(株)	阴沟肠杆菌(株)	鲍不动杆菌(株)	沙雷菌属(株)	嗜麦芽窄食假单胞菌(株)	合计(株)	敏感率(%)
KZ	20	12	18	9	15	10	7	91	49.19
ATM	20	14	12	8	14	12	7	87	47.03
CMZ	18	16	15	7	13	9	6	84	45.41
CAZ	17	10	13	6	10	8	8	72	38.92
CTX	22	17	10	8	11	9	5	82	44.32
CRO	16	13	14	5	13	6	7	74	40.00
FEP	17	11	12	3	11	4	4	62	33.51
IPM	16	19	16	4	16	5	6	82	44.32
TZP	41	33	22	13	26	18	19	172	92.97
SMZ	32	30	20	10	20	12	13	137	74.05
LVX	42	32	20	14	25	18	20	171	92.43

注: KZ: 头孢唑林, ATM: 氨基曲南, CMZ: 头孢美唑, CAZ: 头孢他啶, CTX: 头孢噻肟, CRO: 头孢曲松, FEP: 头孢吡肟, IPM: 亚胺培南, TZP: 哌拉西林他唑巴坦, SMZ: 复方新诺明, LVX: 左氧沙星

表4 G<sup>+</sup>球菌药敏试验分析

药物	表皮葡萄球菌(株)	金黄色葡萄球菌(株)	粪肠球菌(株)	人葡萄球菌(株)	屎肠球菌(株)	溶血肠球菌(株)	缓慢葡萄球菌(株)	合计(株)	药敏性(%)
KZ	28	10	10	4	4	2	0	58	45.31
CEF	22	17	12	4	4	2	1	62	48.44
FOX	26	15	10	7	6	6	2	72	56.25
CRO	15	16	10	8	6	5	1	61	47.66
LVX	15	10	10	6	4	3	2	50	39.06
SMZ	10	13	10	9	4	2	0	48	37.50
GEN	11	11	9	8	8	8	1	56	43.75
STR	18	14	10	8	8	7	6	71	55.47
PEN	14	13	10	7	4	3	2	53	41.41
AMP	13	15	10	12	7	5	3	65	50.78
DA	15	10	10	8	6	5	4	58	45.31
TEG	33	25	20	14	12	9	9	122	95.31
VAM	34	25	20	14	12	10	9	124	96.88

注: KZ: 头孢唑林; CEF: 头孢丙酮; FOX: 头孢西丁; CRO: 头孢曲松; SMZ: 复方新诺明; LVX: 左氧沙星; GEN: 庆大霉素; STR: 链霉素; PEN: 青霉素; AMP: 氨基苄西林; DA: 克林霉素; TEG: 替考拉宁; VAM: 万古霉素

高分别为92.97%和92.43%, 而对KZ、ATM、CMZ、CAZ和FEP的药敏性较低, 分别为49.19%、47.03%、45.41%、38.92%和33.51%, 详见表3。

#### 四、G<sup>+</sup>球菌药敏试验分析

G<sup>+</sup>球菌均对TEG和VAM药敏性较高, 敏感率分别为95.31%和95.88%, 而对其他抗菌药物敏感性较低, 其中敏感性最低的3种抗菌药物分别为LVX(39.06%)、SMZ(37.50%)和PEN(41.40%), 见表4。

## 讨 论

国外文献显示<sup>[5]</sup>, 引起PICC置管后血流感染的病原菌主要是革兰阳性球菌, 如金黄色葡萄球菌表皮葡萄球菌及肠球菌。本研究中G<sup>+</sup>球菌检出率最高的前3位分别为表皮葡萄球菌(27.34%)、金黄色葡萄球菌(19.53%)和粪肠球菌(17.19%), 结果与文献相符。本研究中G<sup>-</sup>杆菌菌株检出185株, 而G<sup>+</sup>球菌感染共检出128株, 从而提示G<sup>-</sup>杆菌已成为白血病患者血流感染的中重要致病菌。

本研究结果显示, G<sup>-</sup>杆菌感染者临床症状表现为高热寒战, 而G<sup>+</sup>球菌感染则表现为中低度发

热, 从而提示G<sup>-</sup>杆菌引起的全身性炎症反应更为严重, 这可能与病原体侵袭能力有关<sup>[6]</sup>。本研究中G<sup>-</sup>杆菌中占优势的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌可能较G<sup>+</sup>球菌中占优势的表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌的侵袭性强, 从而导致两者临床体征存在差异。CRP与PCT是机体中的炎症反应物, 当机体出现感染时, 其水平将显著升高。Worth等<sup>[7]</sup>研究指出, G<sup>-</sup>杆菌引起的血流感染其PCT升高水平显著高于G<sup>+</sup>球菌, 从而提示PCT可作为鉴别血流感染细菌类型的评价指标。本研究中G<sup>-</sup>杆菌感染者PCT和CRP水平显著高于G<sup>+</sup>球菌感染者, 其原因可能与G<sup>-</sup>杆菌侵袭性较强, 从而导致机体感染较严重有关。CRP是评价机体感染的常用指标之一。通过测定CRP浓度将有助于评价机体感染程度及病情进展情况。夏涵等<sup>[8-9]</sup>研究指出, CRP< 50 mg/L时表示机体出现轻度炎症反应, 当CRP> 100 mg/L则表示机体出现重度感染。本研究中G<sup>-</sup>杆菌患者CRP水平高于G<sup>+</sup>球菌感染者, 从而G<sup>-</sup>杆菌感染可引起机体更严重的炎症反应。

本研究发现G<sup>-</sup>杆菌感染者对TZP和LVX的药敏性较高, 分别为92.97%和92.43%, 而对KZ(49.19%)、ATM(47.03%)、CMZ



(45.41%) 和CAZ (38.92%) 的敏感性较低,其原因可能与G<sup>-</sup>杆菌中的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等菌属中存在超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)有关<sup>[10]</sup>。ESBLs可通过改变与抗菌药物结合的靶位,从而降低抗菌药物的敏感性<sup>[11]</sup>。此外,ESBLs还可以通过改变细菌细胞膜通透性,从而使得抗菌药物难以进入细菌体内与靶位结合。G<sup>+</sup>球菌均对TEG及VAM药敏性较高分别为95.31%和96.88%,而对其他抗菌药物药敏性较低,患者耐药性较明显。其原因可能与近年医院广泛应用抗菌药物导致细菌耐药性增强有关,也可能与白血病患者置管时间长,患者免疫系统功能丧失等因素有关<sup>[12]</sup>。

总之,白血病患者血液中G<sup>-</sup>杆菌及G<sup>+</sup>球菌均呈现一定的耐药性,对大多数抗菌药物的敏感性较低,临床应重视白血病患者病原学调查,并应根据患者临床体征及药敏试验选取合适的治疗方案,以降低白血病患者血流革兰菌感染发生率及病死率。

### 参考文献

- 1 李少增, 郑鹏强, 蔺静, 等. ICU患者血流感染病原菌分布特点及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(21): 5332-5334.
- 2 刘学花, 吴琦. 导管相关性血流感染的病原菌分布及临床特征分析[J]. 天津医药, 2013, 55(8): 810-811.
- 3 Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter

- cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91713.
- 4 冯晓博, 姚志荣, 廖万清, 等. 光滑念珠菌及其相似种的鉴定, 流行病学和抗真菌药物敏感性研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 125-128.
- 5 Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in Candida parapsilosis bloodstream infection: a propensity score analysis[J]. Clin Infect Dis, 2014, 18(5): 263-265.
- 6 沈瑶杰, 金嘉琳, 冯云, 等. 临床培养分枝杆菌菌种鉴定方法的比较以及相关临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 46-49.
- 7 Worth LJ, Spelman T, Bull AL, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infection in Australian hospitals: findings from a Victorian surveillance system[J]. Med J Aust, 2014, 200(5): 282-284.
- 8 夏涵, 刘智勇, 任章银, 等. 24141份血培养病原菌的分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(20): 4607-4610.
- 9 Barsuk JH1, Cohen ER, Potts S, et al. Dissemination of a simulation-based mastery learning intervention reduces central line-associated bloodstream infections[J]. BMJ Qual Saf, 2014, 5(2): 856-860.
- 10 张红升. 新生儿血流感染病原菌的分布及耐药性检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(3): 603-605.
- 11 吴莉, 方敏峰, 许华, 等. 肿瘤医院ICU血流感染病原菌致炎症反应的比较[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(14): 3359-3361.
- 12 Shao M, Wan Q, Xie W, et al. Bloodstream infections among solid organ transplant recipients: Epidemiology, microbiology, associated risk factors for morbidity and mortality[J]. Transplant Rev (Orlando), 2014, 14(2): 848-852.

(收稿日期: 2014-03-24)

(本文编辑: 孙荣华)

郭金华, 张爱云, 郭金刚. 白血病患者并发革兰菌血流感染临床特点及耐药情况的研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(1): 35-38.