

# 获得性免疫缺陷综合征合并败血症患者的病原谱分析

彭竹山 张永喜 熊勇 邓莉平 高世成

**【摘要】目的** 分析本地区获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并败血症患者的病原谱分布以及与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞水平的相关性。**方法** 回顾性分析2014年1月至2015年12月武汉大学中南医院收治的AIDS合并败血症患者的住院病历资料,总结病原微生物分布比例,分析病原微生物谱与CD4<sup>+</sup>T细胞的相关性。**结果** 84例AIDS合并败血症患者中,培养结果为细菌感染38例(占45.3%),真菌感染者39例(占46.4%),混合感染者7例(占8.3%);其中混合感染者均为细菌和真菌二重感染。标本中共分离出91株微生物,最常见的微生物分别为马尼尔青霉菌24株(占26.4%)、新型隐球菌21株(占23.1%)、人葡萄球菌9株(占9.9%)和屎肠球菌7株(占7.7%)。83例成人患者中,CD4<sup>+</sup>T细胞>100个/μl者14例(占16.9%),均为细菌感染;51~100个/μl者5例(占6.0%);CD4<sup>+</sup>T细胞≤50个/μl者64例(占77.1%),以真菌和混合感染为主(占67.2%)。CD4<sup>+</sup>T细胞≤50个/μl的AIDS合并败血症患者真菌和混合感染败血症的风险显著高于CD4<sup>+</sup>T细胞>50个/μl者,差异具有统计学意义( $OR=6.63$ ;  $\chi^2=15.67$ ,  $P<0.001$ )。**结论** CD4<sup>+</sup>T细胞≤50个/μl的AIDS患者为真菌败血症和混合感染败血症的高危人群,本地区应重视AIDS合并马尼尔青霉菌和新型隐球菌败血症,须高度重视并注意消毒隔离,避免住院AIDS患者发生院内感染。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征;败血症;病原谱;CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞

**Pathogen spectrum of sepsis patients with acquired immune deficiency syndrome** Peng Zhushan, Zhang Yongxi, Xiong Yong, Deng Liping, Gao Shencheng. Department of Infectious Diseases, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Zhang Yongxi, Email: znact1936@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the pathogen spectrum of patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) complicated with septicemia in local area. **Methods** The clinical data of AIDS patients complicated with septicemia in Zhongnan Hospital of Wuhan University from January 2014 to December 2015 were analyzed, retrospectively; the distribution of pathogenic microorganisms were investigated and the correlation between pathogenic spectrum and CD4<sup>+</sup>T cell counts were analyzed. **Results** Among the 84 AIDS patients complicated with septicemia, 38 cases (45.3%) were with bacterial infection, 39 cases (46.4%) with fungal infection, 7 cases (8.3%) with bacterial and fungal co-infection. Total of 91 strains of pathogenic microorganism were collected, predominated by 24 strains (26.4%) of *Penicillium marneffe*, 21 strains (23.1%) of *Cryptococcus neoformans*, 9 strains (9.9%) of *Staphylococcus hominis* and 7 strains (7.7%) of *Enterococcus faecium*. Among the 83 adult patients, 14 patients (16.9%) were fungal infection with CD4<sup>+</sup>T cell counts > 100 cells/μl; 5 patients with CD4<sup>+</sup>T cell counts of 51-100 cells/μl. There were 64 patients (77.1%) whose CD4<sup>+</sup>T cell ≤ 100 cells/μl, mainly with bacterial and fungal co-infection (67.2%). The risk of septicemia with fungi and co-infection in AIDS patients with CD4<sup>+</sup>T cell ≤ 50 cells/μl was significantly higher than that of patients with CD4<sup>+</sup>T cell > 50 cells/μl, with significant difference ( $OR=6.63$ ,  $\chi^2=15.67$ ,  $P<0.001$ ). **Conclusions** AIDS patients with CD4<sup>+</sup>T cell ≤ 50 cells/μl were high-risk groups for fungal septicemia and mixed infection sepsis, AIDS complicated with *Penicillium marneffe* and *Cryptococcus neoformans* sepsis in

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.03.009

基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目 (No. 2015CFB665)

作者单位: 430071 武汉市, 武汉大学中南医院感染科

通信作者: 张永喜, Email: znact1936@126.com

our region should be attached importance, and disinfection and isolation must be attached great importance to in order to avoid the hospital infection of patients with AIDS.

**【Key words】** Acquired immune deficiency syndrome (AIDS); Septicemia; Pathogens; CD4<sup>+</sup> T lymphocyte

获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者体内免疫细胞大量破坏,免疫功能降低,易并发各种感染。随着CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞数量的进一步下降,同时合并多种机会感染的风险增加。败血症是指病原微生物及其毒素侵入人体血流造成的临床综合征,病原菌多为细菌,包括分枝杆菌及真菌。AIDS患者败血症的病原微生物与普通人群不同,经验性治疗效果不佳,病死率高。了解AIDS患者败血症病原谱有助于降低晚期AIDS患者的病死率。本文回顾性分析AIDS合并败血症患者CD4<sup>+</sup> T细胞与病原谱分布及预后的相关性,为临床诊治此类疾病提供参考,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

2014年1月至2015年12月武汉大学中南医院感染科收治并确诊为AIDS合并败血症的患者共84例。AIDS诊断符合2011年中华医学会颁布的《艾滋病诊疗指南》中的标准<sup>[1]</sup>。抗-HIV-1阳性由湖北省及省内各市CDC艾滋病确证实验室应用全国统一确证方法,即免疫印迹法确证。所有研究对象入院前已确诊HIV感染。

### 二、方法

1. 病原微生物检测:按照《临床微生物学血培养操作规范》<sup>[2]</sup>,发热患者入院后使用抗菌药物前行外周血培养和骨髓培养,并严格无菌操作。

2. CD4细胞计数:由中南医院检验中心完成。取患者外周血3 ml,用FACS2 Calibur流式细胞分析仪进行荧光标记检测CD4细胞绝对数(BD Co.Ltd, USA)。

### 三、统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行数据统计分析。年龄为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,CD4<sup>+</sup> T细胞呈偏态分布,以中位数表示。其余为计数资料,统计分析采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、研究对象的一般资料

入组84例AIDS合并败血症患者中,男性61例,女性23例,年龄1~68岁,平均年龄为(39.1±11.1)岁。所有患者入院前或住院期间有发热症状,体温为37.2℃~41℃,发热时间为1~365 d,平均为(40±9) d。

### 二、病原体分布

84例患者送检标本中血培养阳性者39例(46.4%),骨髓培养阳性者17例(20.2%),两种培养方式均阳性者28例(33.3%);临床诊断为细菌败血症患者38例(45.3%),真菌败血症患者39例(46.4%),细菌和真菌混合感染败血症患者7例(8.3%);两种培养方式均阳性者的血标本和骨髓标本的病原微生物相同。7例混合感染的病原微生物分别为马尼尔菲青霉菌合并溶血性葡萄球菌感染2例,马尼尔菲青霉菌合并人葡萄球菌感染2例,马尼尔菲青霉菌合并屎肠球菌感染1例,新型隐球菌合并屎肠球菌感染1例,新型隐球菌合并大肠埃希菌感染1例。

84例败血症患者的外周血液和骨髓标本中共分离出病原微生物91株,其中最常见病原菌依次为马尼尔菲青霉菌、新型隐球菌、人葡萄球菌和屎肠球菌,具体病原谱见表1。

### 三、病原体与CD4 T细胞水平的相关性

84例患者中1例为细菌感染的1岁患儿,未统计CD4<sup>+</sup> T细胞绝对值,其余83例CD4<sup>+</sup> T细胞水平呈左偏态分布,中位数为18个/ $\mu$ l(1~770个/ $\mu$ l)。CD4<sup>+</sup> T细胞>100个/ $\mu$ l者14例(占16.9%),均为细菌败血症,未发现真菌感染;CD4<sup>+</sup> T细胞为51~100个/ $\mu$ l者5例(占6.0%),其中细菌败血症2例,真菌败血症3例,无混合感染;CD4<sup>+</sup> T细胞≤50个/ $\mu$ l的患者共64例(占77.1%),其中细菌败血症21例(占32.8%),真菌败血症36例(占56.3%),余患者为细菌和真菌感染(占10.9%)。AIDS合并败血症患者的CD4细胞水平与病原微生物种类有关,差异具有统计学意义( $\chi^2 =$

21.7、 $P < 0.001$ )。CD4<sup>+</sup> T细胞 $\leq 50$ 个/ $\mu\text{l}$ 的AIDS患者真菌败血症和混合感染的风险显著高于CD4<sup>+</sup> T细胞 $> 50$ 个/ $\mu\text{l}$ 的患者,差异具有统计学意义( $OR = 6.63$ ,  $\chi^2 = 15.67$ 、 $P < 0.001$ )。

三、入组患者的疗效

84例败血症患者住院期间死亡9例(占10.7%),自动出院者7例(占8.3%),好转者68例(81.0%)。将自动出院和死亡患者均归为疗效不佳组,卡方检验显示,患者疗效与病原体无显著相关性( $\chi^2 = 0.43$ 、 $P = 0.808$ ),与CD4细胞水平无显著相关性( $\chi^2 = 1.31$ 、 $P = 0.519$ )。

讨 论

AIDS患者因免疫功能低下,合并机会感染后临床表现不典型,标本培养是明确机会感染的重要依据之一。马尼尔菲青霉菌是一种双相真菌,可通过外伤、消化道和呼吸道感染机体,常在机体免疫功能低下时发病。在中国,马尼尔菲青霉菌病流行区为南部省份如广东、广西、福建、云南、湖南南部、香港/台湾等地<sup>[3-4]</sup>,其他地区尚无在当地感染马

尼尔菲青霉菌的报道<sup>[5]</sup>。AIDS患者因细胞免疫功能缺陷,易发生播散型马尼尔菲青霉菌病,及时诊断并积极抗真菌治疗是挽救患者生命的有效方法<sup>[6]</sup>。卓丽等<sup>[7]</sup>报道来源于广州市第八人民医院的血培养阳性标本中,马尼尔菲青霉菌感染占71.7%,远高于本研究结果。朱迎春等<sup>[8]</sup>总结上海市AIDS合并败血症患者的病原微生物谱发现马尼尔菲青霉菌占27%(17/63),与本研究相似。究其原因可能为上海和湖北并非马尼尔菲青霉菌病流行区。本研究中AIDS合并马尼尔菲青霉菌病患者均有在我国南方工作生活史,患者发病前后返回我省,因基层医院医生对该疾病认识不足,患者被误诊为普通细菌或者结核病,病程短者持续1个月,个别患者病程长达12个月,甚至有2例患者转本院时已生命垂危,2天后血培养阳性,但患者已死亡。故非流行区的医务人员接诊AIDS患者后应详细询问生活居住史,对有南方生活史的AIDS期发热患者,常规行血培养和骨髓培养,避免漏诊误诊。

本研究分离的致病菌中居第二位的仍然是真菌,即新型隐球菌。该微生物主要通过“跨细胞模型”突破血脑屏障,进入并穿过人脑微血管内皮细胞<sup>[9]</sup>,脑膜炎常见。陈裕充等<sup>[10]</sup>对我国已发表的有关AIDS合并隐球菌感染的文献进行Meta分析发现:与非AIDS人群的隐球菌感染相比,AIDS人群合并隐球菌感染后脑膜刺激征常见而中枢神经损伤的发生率较低,临床症状不典型,易误诊,确诊后治疗更加困难等;如果患者出现头痛、意识障碍等典型中枢神经系统症状,病死率极高<sup>[11-12]</sup>。AIDS患者通过血培养或骨髓培养发现新型隐球菌感染是诊断隐球菌脑膜炎的重要线索,如尚无中枢系统症状者应及时抗真菌治疗,其病死率显著降低<sup>[13]</sup>。故对于CD4细胞计数 $< 100$ 个/ $\mu\text{l}$ 的AIDS患者,临床症状提示可能存在机会感染时,常规行血培养和骨髓培养,及时发现病原体可有助于有效降低病死率<sup>[14]</sup>。本研究分离的致病菌中新型隐球菌阳性率高于其他地区,主要原因可能是本院作为湖北省艾滋病转诊医院,接诊基层医院治疗效果不佳的AIDS患者后,体温监测值高于37.2℃时,均给予血培养或骨髓培养有关。另外,新型隐球菌分布是否有地区差异还需进一步明确。

本研究分离菌株中细菌约占50%,以革兰阳性球菌多见,主要为耐药葡萄球菌和屎肠球菌;混合感染也主要是真菌混合耐药球菌感染,革兰阴性杆

表1 本研究所分离病原微生物的分布

病原微生物	分离株数	构成比(%)
真菌	46	50.5
马尼尔菲青霉菌	24	26.4
新型隐球菌	21	23.1
葡萄牙假丝酵母菌	1	1.1
革兰染色阳性菌	35	38.5
人葡萄球菌	9	9.9
屎肠球菌	7	7.7
表皮葡萄球菌	6	6.6
溶血葡萄球菌	5	5.5
金黄葡萄球菌	3	3.3
头状葡萄球菌	2	2.2
其他球菌 <sup>a</sup>	3	3.3
革兰染色阴性菌	10	11.0
大肠埃希菌	2	2.2
铜绿假单胞菌	2	2.2
人苍白杆菌	1	1.1
鲍曼不动杆菌	1	1.1
肺炎克雷伯菌	1	1.1
其他杆菌 <sup>b</sup>	3	3.3

注: <sup>a</sup> 其他葡萄球菌包括缓慢葡萄球菌、沃葡萄球菌以及无乳链球菌各1株; <sup>b</sup> 其他杆菌包括嗜麦芽芽孢单胞菌、产吡啶金黄杆菌以及反硝化无色杆菌各1株



菌败血症少见,与国内卓丽等<sup>[7]</sup>研究一致;但其他报道提示沙门菌是AIDS患者常见的细菌败血症病原体,其次为革兰阳性球菌<sup>[8,15-16]</sup>,敏感菌多见。分析原因可能是:①敏感细菌败血症已在基层医院有效控制,转诊本院时血培养阳性者以耐药菌多见;②AIDS合并真菌败血症临床表现不典型,经验性使用抗菌药物后临床症状未有效缓解,不同级别医院就诊,累积住院时间延长,因免疫力低下发生院内感染;③AIDS合并其他疾病(如恶性肿瘤、肾功能衰竭、大疱松解性皮炎、巨细胞病毒性肠炎等)的患者,因动静脉置管等侵入性操作或者完整的皮肤黏膜屏障破坏,发生院内感染。院内感染延长患者住院时间、加重患者经济负担并增加病死率<sup>[17-18]</sup>。医务人员诊治免疫功能低下患者时,尤其进行侵入性操作时,须高度重视可能发生的院内感染,做好无菌操作消毒隔离,避免交叉感染<sup>[19-20]</sup>。

CD4<sup>+</sup> T细胞水平可反映AIDS患者的免疫功能。Wang等<sup>[6]</sup>发现CD4<sup>+</sup> T细胞计数越低,越易合并败血症,病死率越高。本研究发现CD4细胞水平与败血症的病原谱有关,CD4细胞低于50个/μl患者败血症的比例显著升高,且真菌感染及混合感染的比例升高,但同时发现败血症患者的病死率与CD4细胞计数并不相关。其原因可能与病例选择有关。本研究中CD4细胞高于100个/μl的死亡患者同时患其他严重疾病如淋巴瘤晚期、肝硬化上消化道大出血和肾功能衰竭,很难判断患者死于败血症还是基础疾病<sup>[21]</sup>,故应进一步扩大样本数量进一步研究。

综上,湖北省合并败血症患者的致病菌主要为马尼尔菲青霉菌、新型隐球菌、葡萄球菌和屎肠球菌。提高对马尼尔菲青霉菌和新型隐球菌的认识,对本地区AIDS合并败血症患者的诊断和治疗有一定的临床指导意义。对反复住院的AIDS合并其他慢性疾病的患者,住院期间病情恶化或者体温升高,须警惕院内感染。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南2011版[J]. 中华传染病杂志,2011,39(10):629-640.
- [2] 童明庆. 临床微生物学血培养操作规范[J]. 中华检验医学杂志,2004,27(2):124-126.
- [3] Wang PH, Wang HC, Liao CH. Disseminated *Penicillium marneffei* mimicking paradoxical response and relapse in a non-HIV patient with

- pulmonary tuberculosis[J]. J Chin Med Assoc,2015,78(4):258-260.
- [4] Zheng J, Gui X, Cao Q, et al. A clinical study of acquired immunodeficiency syndrome associated *Penicillium marneffei* infection from a non-endemic area in China[J]. PLoS One,2015,10(6):e0130376.
- [5] Jung JY, Jo GH, Kim HS, et al. Disseminated penicilliosis in a Korean human immunodeficiency virus infected patient from Laos[J]. J Korean Med Sci,2012,27(6):679-700
- [6] Wang YF, Xu HF, Han ZG, et al. Serological surveillance for *Penicillium marneffei* infection in HIV-infected patients during 2004-2011 in Guangzhou, China[J]. Clin Microbiol Infect,2015,21(5):484-489
- [7] 卓丽,邓西龙,李粤平,等. 艾滋病患者骨髓培养及血培养病原体结果分析[J]. 热带医学杂志,2013,13(7):830-836.
- [8] 朱迎春,郑平,何盛华,等. AIDS合并败血症病人的病原谱及其与CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞水平的相关性分析[J]. 中国艾滋病性病,2015,21(1):8-10.
- [9] Feder V, Kmetzsch L, Staats CC, et al. *Cryptococcus gattii* urease as a virulence factors and the relevance of enzymatic activity in cryptococcosis pathogenesis[J]. J FEBS,2015,282(8):1406-1408
- [10] 陈裕充,顾菊林,陈江汉,等. 中国大陆艾滋病合并隐球菌感染临床Meta分析[J]. 中华传染病杂志,2011,29(12):740-743.
- [11] Armstrong-James D, Meintjes G, Brown GD. A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS[J]. Trends Microbiol,2014,22(3):120-127.
- [12] 王芳,郇桂菊,韩宁,等. AIDS合并新型隐球菌脑膜炎57例临床分析[J]. 中国艾滋病性病,2014,20(8):574-576.
- [13] Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomized controlled trial[J]. Lancet,2015,385(9983):2173-2182
- [14] Katchanov J, Jefferys L, Tominski D, et al. Cryptococcosis in HIV-infected hospitalized patients in Germany: evidence for routine antigen testing[J]. The journal of infection,2015,7(1):110-116
- [15] 余丰,梁飞立,卫奕荣,等. 艾滋病合并败血症病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(8):1969-1971.
- [16] Preziosi MJ, Kandel SM, Guiney DG, et al. Microbiological analysis of nontyphoidal *Salmonella* strains causing distinct syndromes of bacteremia or enteritis in HIV/AIDS patients in San Diego, California[J]. J Clin Microbiol,2012,50(11):3598-3603.
- [17] 刘晔华,王世瑜,张坚磊,等. 医院内感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分型及临床分析[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(1):71-76.
- [18] 蒋芳,秦淑梅,黄万虎,等. 某基层医院医院内感染现患率调查分析[J]. 现代医药卫生,2014,30(23):3669-3670.
- [19] 孟月燕,王鲁杰,胥桂英,等. 经外周置入中心静脉导管相关性血液感染的调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(18):4211-4213.
- [20] Baumgarten K, Hale Y, Messonnier M, et al. Bridging the gap: a collaborative to reduce peripherally inserted central catheter in infections in the home care environment [J]. Ochsner J,2013,13(3):352-358.
- [21] Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Health Care Safety Network (NASN) report, data summary for 2012, Device-associated module[J]. Am J Infect Control,2013,41(12):1148-1166.

(收稿日期: 2016-05-03)

(本文编辑: 孙荣华)