

• 论 著 •

急性白血病患者合并感染的菌群分布及耐药性分析

李 岩,肖晓光,林 琳,王 楠,王 晶[△]

(大连医科大学附属第一医院检验科 116011)

摘要:目的 研究分析急性白血病患者合并感染的病原菌种类、菌群分布及耐药性情况。方法 收集大连医科大学附属第一医院 2011 年 1 月至 2015 年 12 月血液科收治的急性白血病患者 1 292 例,采集临床标本进行细菌培养鉴定及药敏实验,分析其菌群分布及耐药率。结果 急性白血病患者合并感染的感染率为 30.57%。以呼吸道感染为主,占 47.85%;其次为血液感染占 20.97%。分离出的病原菌中革兰阴性菌为 367 株(65.77%),革兰阳性菌为 142 株(25.45%),真菌 49 株(8.78%)。革兰阴性菌中以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌为主。革兰阳性菌中以凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌为主。真菌则主要是白色假丝酵母菌为主。碳青霉烯类和加酶抑制剂药物在革兰阴性菌感染中敏感率最高,在 90.00%以上。革兰阳性菌感染中糖肽类和达托霉素的敏感率都是 100.00%,其次是替卡西林/棒酸,敏感率是 84.93%。感染的真菌所用的抗真菌药物,敏感率都是 100.00%。结论 急性白血病患者合并感染的感染率较高,并以呼吸道感染为主。革兰阴性菌是主要病原菌且对碳青霉烯类敏感率较高,革兰阳性菌和真菌在感染中也占有较高比例。

关键词:急性白血病; 细菌感染; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)03-0339-03

Analysis on bacterial flora distribution and drug resistance in patients with acute leukemia complicating infection

LI Yan, XIAO Xiaoguang, LIN Lin, WANG Nan, WANG Jing[△]

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China)

Abstract: Objective To study the species of pathogenic bacteria, bacterial flora distribution and drug resistance in the patients with acute leukemia complicating infection. **Methods** A total of 1 292 patients with acute leukemia in the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from January 2011 to December 2015 were collected. Clinical samples were collected to perform the bacterial culture and identification, and drug susceptibility test. Then the flora distribution and drug resistance were analyzed. **Results** The infection rate in the patients with acute leukemia complicating infection was 30.57%. Respiratory infection was predominant, accounting for 47.85%, followed by blood infection, accounting for 20.97%. Three hundreds and sixty-seven isolated strains were Gram-negative bacteria (65.77%), 142 strains were Gram-positive bacteria (25.45%) and 49 strains were fungi (8.78%). *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa* were as main part in Gram-negative bacteria. *Coagulase negative staphylococcus aureus* and *Staphylococcus aureus* were as main part in Gram-positive bacteria. *Candida albicans* was the main part in fungi. Carbapenems and enzyme inhibitors had the highest sensitivity in Gram-negative bacterial infection, which was more than 90.00%. In the Gram-positive bacteria infection, glycopeptides and daptomycin had the sensitivity rate of 100.00%, the second was ticarcillin/clavulanate with the sensitivity rate of 84.93%. The antifungal drugs' sensitive rates used in the fungal infection were all 100.00%. **Conclusion** The infection rate in the patients with acute leukemia complicating infection is higher, and is dominated by respiratory tract infection, Gram-negative bacteria are the main pathogenic bacteria, and have higher sensitivity to carbapenems, Gram-positive bacteria and fungi also have a higher proportion in infection.

Key words: acute leukemia; bacterial infection; drug resistance

急性白血病是目前最常见的发生于造血系统的恶性血液疾病,是骨髓造血干细胞恶性克隆性疾病,发生率和病死率很高,严重危害人类的健康^[1-2]。急性白血病发病时,骨髓中大量的异常原始细胞及幼稚细胞增殖,使得正常的造血细胞受到抑制,患者会出现发热、贫血、感染并且一些组织器官(如肝、脾和淋巴结等)的浸润。而其中的感染则是急性白血病患者病情恶化甚至死亡的主要原因之一^[3]。由于急性白血病患者体内的正常成熟粒细胞大量减少,白细胞的吞噬和杀菌能力也显著降低;化疗药物及免疫抑制剂的使用也使得患者体内骨髓抑制并且机体正常的防御机制受损,所以白血患者的免疫力大幅降低,极易被各种病原微生物侵袭导致各类感染的发生。因此,预防并且治疗急性白血病患者合并感染是急性白血病患者治疗过程中非常重要的部分,直接影响急性白血患者的治疗水平及预后。

急性白血病患者合并感染后往往病情凶险,需要进行及时有效的抗感染治疗。临床医生大多采用经验性的抗感染治疗,大量的广谱抗菌药物的使用也使得病原菌的耐药率明显升高,给治疗带来更大的困难。因此,分析急性白血病患者合并感染的感染部位、菌群分布及耐药性,有助于临床医生进行有效的抗感染治疗,对预防并控制感染有着重要的作用。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集大连医科大学附属第一医院 2011 年 1 月至 2015 年 12 月血液科收治的急性白血病患者 1 292 例,所有病例符合急性白血病的诊断标准^[4]。采集 1 292 例急性白血患者的临床标本进行细菌培养鉴定及药敏实验,剔除同一患者相同部位标本所获得的重复菌株。

1.2 方法 采用美国 DAD 公司 Microscan 96 全自动微生物分析仪进行细菌的鉴定及药敏试验,部分药敏试验采用 K-B

法。按美国临床实验室标准化研究所(CLSI)的规定进行药敏判定。

1.3 质控菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC25923, 大肠埃希菌 ATCC 25922, 铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.4 统计学处理 用世界卫生组织细菌耐药性监测中心推荐的 WHONET5.6 软件进行统计。

2 结果

2.1 急性白血病患者合并感染的发生率 1 292 例急性白血病患者中,合并感染的患者有 395 例,感染率为 30.57%。其中发生单个部位感染的有 263 例患者,132 例患者则发生多个部位感染。从感染患者送检的临床标本中分离出 558 株菌株,检出率为 43.19%。

2.2 急性白血病患者合并感染发生部位及构成比 由表 1 可见,急性白血病患者合并感染以呼吸道感染检出的菌株数最多为 267 株,占 47.85%;其次为血液感染占 20.97%;之后依次为泌尿道感染 16.49%、胃肠道感染 7.17%和皮肤软组织感染 6.45%。

表 1 急性白血病患者合并感染检出菌株数及其构成比(%)

感染部位	感染检出菌株数(n)	构成比(%)
呼吸道	267	47.85
血液	117	20.97
泌尿道	92	16.49
胃肠道	40	7.17
皮肤	36	6.45
其他	6	1.07
合计	558	100.00

2.3 急性白血病患者合并感染的病原菌种类及构成比 本研究发现,分离出的 558 株菌株中,革兰阴性菌为 367 株(65.77%),革兰阳性菌为 142 株(25.45%),真菌 49 株(8.78%)。革兰阴性菌中以肺炎克雷伯菌(28.61%)、大肠埃希菌(26.97%)、铜绿假单胞菌(26.16%)为主,见表 2。革兰阳性菌中以凝固酶阴性葡萄球菌(57.04%)、金黄色葡萄球菌(34.51%)为主,见表 3。真菌则主要是白色假丝酵母菌(89.79%)为主,见表 4。

表 2 急性白血病患者合并感染的革兰阴性菌种类及构成比(%)

病原菌	菌株数(n)	构成比(%)
肺炎克雷伯菌	105	28.61
大肠埃希菌	99	26.97
铜绿假单胞菌	96	26.16
阴沟肠杆菌	46	12.53
嗜麦芽窄食单胞菌	12	3.27
鲍曼不动杆菌	9	2.46
合计	367	100.00

表 3 急性白血病患者合并感染的革兰阳性菌种类及构成比

病原菌	菌株数(n)	构成比(%)
凝固酶阴性葡萄球菌	81	57.04
金黄色葡萄球菌	49	34.51
草绿色链球菌	8	5.63
β溶血性链球菌	4	2.82
合计	142	100.00

表 4 急性白血病患者合并感染的真菌种类及构成比

病原菌	菌株数(n)	构成比(%)
白色假丝酵母菌	44	89.79
近平滑假丝酵母菌	5	10.21
合计	49	100.00

2.4 急性白血病患者合并呼吸道感染的病原菌种类及构成比 急性白血病患者合并呼吸道感染分离出的病原菌有 267 株,以肺炎克雷伯菌(28.46%)、大肠埃希菌(22.10%)为主,金黄色葡萄球菌有 27 株(10.11%),白色假丝酵母菌 22 株(8.24%)。

2.5 急性白血病患者合并感染的病原菌所用抗菌药物的耐药率 由图 1 可见,对感染的革兰阴性菌较敏感的抗菌药物有厄他培南、头孢哌酮/舒巴坦、美洛培南、亚胺培南和哌拉西林/他唑巴坦,敏感率都在 90.00%以下。而对感染的革兰阳性菌来说,万古霉素、达托霉素和利奈唑胺这 3 种抗菌药物的敏感率都是 100.00%,其次是替卡西林/棒酸,敏感率是 84.93%,而常用的青霉素类、头孢及红霉素类药物,如氨苄西林、红霉素、青霉素、头孢唑林、克林霉素和苯唑西林,耐药率都在 50.00%以上,其中氨苄西林、红霉素和青霉素的耐药率更是超过了 80.00%,见图 2。感染的真菌所用的抗真菌药物,如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、5-氟胞嘧啶和两性霉素 B,敏感率都是 100.00%。

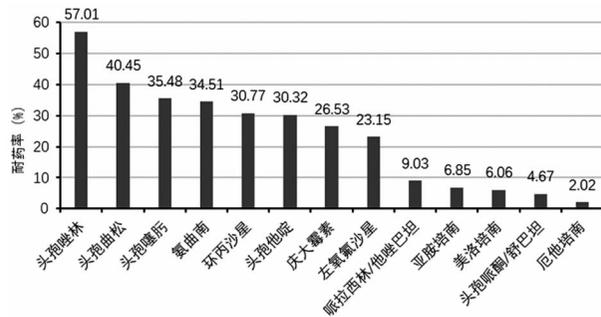


图 1 急性白血病患者合并感染的革兰阴性菌所用抗菌药物的耐药率

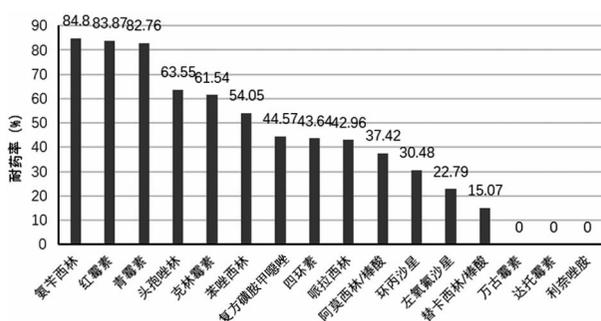


图 2 急性白血病患者合并感染的革兰阳性菌所用抗菌药物的耐药率

3 讨论

急性白血病患者由于自身疾病的特点,血液中正常的白细胞大幅减少,自身免疫能力降低,使得急性白血病患者在患病期间非常容易合并感染。本研究中,急性白血病患者合并感染的感染率为 30.57%,比全国医院感染监控网统计的感染率要高一些[5],而有些文献报道急性白血病合并感染的感染率更是能达到 50.00%以上[6-7]。可见感染已经成为影响急性白血病

患者治疗和预后的一个重要的因素。本研究中,急性白血病患者合并感染以呼吸道感染为主,占 47.85%,与其他研究报道一致^[8]。这主要是由于呼吸道直接与外界相连,空气中的病原微生物通过人体的呼吸进入人体内,而急性白血病患者免疫力低下,治疗过程中的化疗药物和免疫抑制剂也会破坏黏膜屏障,从而导致感染的发生。血液感染也是急性白血病患者合并感染的常见类型,这主要与急性白血病的诊断和治疗过程中经常会进行一些侵袭性的操作有关,如骨髓穿刺及中央静脉置管等。本研究中,血液感染的比率是 20.97%,仅次于呼吸道感染,也应引起临床的重视。

急性白血病合并感染最常见的是革兰阴性菌^[9],本研究发现,分离出的 558 株菌株中,革兰阴性菌为 367 株(65.77%),革兰阳性菌为 142 株(25.45%),真菌 49 株(8.78%)。革兰阴性菌作为主要致病菌,以肺炎克雷伯菌(28.61%)、大肠埃希菌(26.97%)、铜绿假单胞菌(26.16%)为主(见表 2),多为内源性感染。有研究发现,革兰阳性菌在急性白血病合并感染中所占的比率逐渐增高^[10],而在治疗过程中患者也容易感染真菌^[11]。因此,在未明确病原菌的时候,要合理地进行抗感染治疗。急性白血病患者合并呼吸道感染分离出的病原菌同样以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌为主,金黄色葡萄球菌有 27 株(10.11%),白色假丝酵母菌 22 株(8.24%)。呼吸道正常菌群是人的重要组成部分,构成人的天然屏障。呼吸道感染也意味着正常呼吸道菌群的失调,原籍菌的结构屏障和生物拮抗功能被破坏,不利于感染的控制。因此,合理地进行微生态治疗是控制呼吸道感染的一个新的理念和方向。

为了尽快使感染得到控制,临床往往喜欢选择使用尽可能覆盖所有病原菌的抗菌药物,但效果并不理想,反而会增加耐药菌的产生,使治疗更加困难。所以,有必要对病原菌的耐药性进行分析,为临床合理选择使用抗菌药物提供依据。本研究发现,碳青霉烯类和加酶抑制剂药物在革兰阴性菌感染中敏感率最高,在 90.00%以上。而对感染的革兰阳性菌来说,糖肽类和达托霉素的敏感率都是 100.00%,其次是替卡西林/棒酸,敏感率是 84.93%,而常用的青霉素类、头孢及红霉素类药物耐药率都在 50.00%以上,其中氨苄西林、红霉素和青霉素的耐药率更是超过了 80.00%。感染的真菌所用的抗真菌药物,敏感率都是 100.00%。这些结果表明,感染的病原菌中耐药菌的比例不高,一些特殊耐药菌如 VRSA、PDR 等并未出现。所以,正确合理地选择抗菌药物可以较好地控制急性白血病患者合并的感染。

当急性白血病患者体温在 38.5℃以上时,就有可能发生感染^[12],而且感染发生后,患者病情会迅速发展,必须及时地进行抗感染治疗,并且客观分析病原微生物的检查结果及药敏实

验结果,控制感染的同时减少耐药菌的产生。与此同时,预防也是控制感染的有效措施。急性白血病患者要正确认识自身疾病的特点,对易感部位比如呼吸道要进行有效的防护,以减少感染的发生。

参考文献

- [1] Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology[J]. *Cancer*, 2006, 107(1): 2099-2107.
- [2] Vander Kolk DM, de Vries EG, Müller M, et al. The role of drug efflux pumps in acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(1): 685-701.
- [3] 蒋梅英, 陈智, 王菊芳, 等. 急性白血病合并院内感染调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(18): 3973-3975.
- [4] 张之南, 沈梯. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 261-263.
- [5] 文细毛, 任南, 吴安华, 等. 全国医院感染监控网白血病患者医院感染资料分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2006, 5(1): 29-31.
- [6] 王爱红, 王占聚, 唐英, 等. 急性白血病患者院内感染危险因素分析[J]. *山东医药*, 2011, 51(27): 97-98.
- [7] 尚晋, 魏天南, 陈为民. 急性白血病化疗后医院感染危险因素分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12(4): 276-279.
- [8] 李雪, 李志英, 孙慧. 急性白血病患者院内感染的临床特征及相关因素分析[J]. *中华院内感染学杂志*, 2011, 21(24): 5202-5203.
- [9] 魏建波, 王伟, 奚伟星, 等. 2005—2010 年急性白血病医院感染临床分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(21): 4456-4458.
- [10] Rolston KV. The use of new and better antibiotics for bacterial infections in patients with leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9(3): 357-363.
- [11] 谢华波, 黎启利, 汪平帮. 104 例急性白血病化疗合并真菌感染的病原学特点及预防[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(18): 2221-2224.
- [12] Kanathezhath B, Shah A, Secola R, et al. The utility of routine surveillance blood cultures in asymptomatic hematopoietic stem cell transplant patient[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 32(4): 327-331.

(收稿日期: 2016-08-28 修回日期: 2016-10-18)

(上接第 338 页)

Prev, 2010, 19(10): 2469-2478.

- [9] Xu XH, Xie ZX, Ma R, et al. The study of combining high-risk human papillomavirus types checking and cytologic test in the screening of cervical lesions[J]. *Chin J Expe and Clin*, 2011, 25(4): 298-300.
- [10] 童永平. 高危型 HPV 与 TCT 联合筛查时 CIN 病变漏诊情况分析[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(4): 575-579.
- [11] Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk

human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): 0119755.

- [12] Lu H, Jiang PC, Zhang XD, et al. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with high risk human papillomavirus infection[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 21080-21088.

(收稿日期: 2016-08-01 修回日期: 2016-10-24)