

# 血液系统疾病合并气单胞菌血流感染患者的临床及实验室特征

徐春晖 林青松 吕燕霞 朱国庆 田志颖 王朝 孙福军 姚宏静 王川

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所)临床检测中心,国家血液病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:王川,Email:wangchuan@ihcams.ac.cn

**【摘要】目的** 分析患有血液系统疾病患者气单胞菌血流感染的临床及实验室特征,为该类患者气单胞菌感染的防治提供依据。**方法** 回顾性分析中国医学科学院血液病医院2014年1月至2018年12月5年发生气单胞菌血症的血液系统疾病患者,收集患者临床感染特征、菌株耐药性、发生季节、治疗及转归情况等相关信息。**结果** 共42例血液病患者发生气单胞菌血流感染,其中39例(92.9%)血流感染发生于粒细胞缺乏(粒缺)期,平均发热时间为4(1~27)d,22例(52.4%)患者症状仅为发热,6例(14.3%)伴消化道症状(腹痛、腹泻、恶心、上消化道出血),8例(19.0%)伴肺部感染,13例(31.0%)伴皮肤软组织感染。7例(16.7%)患者死亡,且均伴皮肤软组织感染。气单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率为68.3%~70.7%,而对头孢菌素类、喹诺酮类及氨基糖苷类抗菌药物的耐药率均小于10%。**结论** 血液系统疾病合并气单胞菌血流感染主要发生在粒缺期,主要以发热为主,当伴有皮肤软组织感染时死亡率高。抗菌药物选择应依据药敏结果,避免使用碳青霉烯类抗菌药物。

**【关键词】** 气单胞菌; 菌血症; 血液系统疾病; 抗菌药物; 皮肤软组织感染

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.013

## Clinical features and laboratory data analysis of *Aeromonas* bacteremia with hematological diseases

Xu Chunhui, Lin Qingsong, Lyu Yanxia, Zhu Guoqing, Tian Zhiying, Wang Chao, Sun Fujun, Yao Hongjing, Wang Chuan

Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, National Clinical Research Center for Hematological Disorders, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Chuan, Email: wangchuan@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical and laboratory features of *Aeromonas* bacteremia in patients with hematological diseases, and provide evidence for the prevention and treatment of *Aeromonas* infection. **Methods** A retrospective study of patients with bloodstream infection of *Aeromonas* in our hospital from January 2014 to December 2018 was carried out. The clinical characteristics, antimicrobial susceptibility, infection seasons, antimicrobial therapy and evolution were analyzed. **Results** A total of 42 patients with hematological diseases had *Aeromonas* bloodstream infection within 5 years. Among them, 39 cases (92.9%) of bloodstream infection occurred in the stage of neutropenia. The median time of fever was 4(1-27) d, 22(52.4%) patients only had fever, 6(14.3%) with gastrointestinal symptoms (abdominal pain, diarrhea, nausea, upper gastrointestinal bleeding), 8(19.0%) with pulmonary infection, 13(31.0%) with skin and soft tissue infections. Seven patients (16.7%) died with skin and soft tissue infection. The resistance of *Aeromonas* to carbapenems was 68.3%-70.7%, while the resistance rate to cephalosporins, quinolones and aminoglycosides were less than 10%. **Conclusions** *Aeromonas* bacteremia in patients with hematological diseases mainly occur in the neutropenia stage, usually with symptom like fever. The mortality is increased when accompanied by skin and soft tissue infection. Antibiotic use should be based on susceptibility results, and avoid the use of carbapenems.

**【Key words】** *Aeromonas*; Bacteremia; Hematological diseases; Antibiotic; Skin and soft tissue infection

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.013

气单胞菌是一类兼性厌氧、氧化酶阳性的革兰阴性杆菌<sup>[1]</sup>,可以引起消化道、皮肤软组织和血流等多部位感染,其血流感染常见于免疫低下人群,死亡率高达30%<sup>[2]</sup>。与其他革兰阴性杆菌不同,一部分气单胞菌可产生染色体编码的金属酶,造成血液科使用率较高的碳青霉烯类抗菌药物耐药,从而导致治疗失败<sup>[2]</sup>。气单胞菌的流行程度和感染特点因人群和地域区别差异显著<sup>[3-4]</sup>。目前,我国尚未见针对血液病患者气单胞菌血流感染的研究报道。本文我们回顾性分析我院近5年血液系统疾病合并气单胞菌血流感染患者的临床特征及分离菌株的耐药特性,为血液病患者气单胞菌感染提供防治依据和用药参考。

### 病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析中国医学科学院血液病医院2014年1月至2018年12月确诊的血液系统疾病合并气单胞菌血流感染患者的临床资料、病原菌及药敏试验结果,共42例患者发生气单胞菌血流感染(同一患者去重)。

2. 菌株鉴定和药敏试验:血流感染的诊断依据卫生部医院感染诊断标准(试行)<sup>[5]</sup>,采用全自动血培养仪(美国BD公司产品)进行血培养,分离的气单胞菌株培养和鉴定参照《全国临床检验操作规程》,使用VITEK2 compact进行菌株的鉴定和药物敏感性分析。药敏分析参照美国临床和实验室标准化委员会(CLSI)M45进行判读。

3. 定义:中性粒细胞缺乏(粒缺)定义为患者外周血中性粒细胞绝对值(ANC) $<0.5 \times 10^9/L$ 或预计未来48 h ANC $<0.5 \times 10^9/L$ ,ANC $<0.1 \times 10^9/L$ 为严重粒缺<sup>[6]</sup>。发热定义为单次体温高于37.3℃。

4. 统计学处理:使用WHONET5.6软件对分离菌株的耐药、敏感率进行统计分析;使用SPSS 20.0软件进行数据分析。定量资料以中位数(范围)表述,定性资料以例数(构成比)进行描述,采用交叉表计算列联系数进行相关分析,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 临床一般情况:42例患者中男24例(57.1%),女18例(42.9%),中位年龄34(4~63)岁。血液病类型:急性髓系白血病(AML)21例(50.0%),急性淋巴细胞白血病(ALL)11例(26.2%),重型再生障碍性贫血(SAA)8例

(19.0%),骨髓增生异常综合征(MDS)2例(4.8%)。治疗方式:4例(9.5%)患者接受造血干细胞移植(HSCT)治疗,28例(66.7%)接受化疗,7例(16.7%)接受免疫抑制治疗。

2. 临床感染过程及死亡相关因素:42例患者中位发热时间为4(1~27)d,最高体温中位数为39.7(38.1~41.0)℃。39例(92.9%)患者气单胞菌血流感染出现在患者粒缺期或粒缺后,其中28例(66.7%)血流感染时处于严重粒缺状态。发热至气单胞菌血流感染诊断中位时间为3(2~7)d。

在临床症状上,22例(52.4%)患者症状仅为发热;6例(14.3%)患者伴消化道症状(腹痛、腹泻、恶心、上消化道出血);8例(19.0%)患者伴肺部感染,其中1例痰培养检出气单胞菌;13例(31.0%)患者伴皮肤软组织感染,7例(16.7%)患者28 d内死亡,死亡相关因素包括疾病种类( $c = 0.375, P = 0.029$ )、血流感染后粒缺持续时间 $>7d$ ( $c = 0.392, P = 0.006$ )、皮肤软组织感染( $c = 0.468, P = 0.001$ )、休克( $c = 0.635, P < 0.001$ )及72 h内未使用敏感抗菌药物( $c = 0.492, P < 0.001$ )。

3. 伴皮肤软组织感染患者的临床过程及转归:随访28 d,13例伴皮肤软组织感染患者临床过程及转归见表1。全部患者血流感染均发生在粒缺期,其中11例处于严重粒缺状态。伴皮肤软组织感染患者多为男性(11例)。3例患者表现为口腔黏膜感染,2例治愈,1例死亡;1例表现为皮疹伴硬结,治愈;5例发生肌肉疼痛肿胀伴皮肤表面大疱、破溃及坏死,1例存活,4例死亡;3例发生肌肉疼痛,影像学提示肌肉炎症,2例存活,1例死亡;1例发生横纹肌溶解,死亡。

4. 气单胞菌血流感染发生的时间分布趋势:2014~2018年间逐年检出气单胞菌量大致相同,2014年7株,2015年10株,2016年7株,2017年10株,2018年8株;该菌的检出数与月份有关,7~10月检出数较高(共26株),12月及1~3月检出数较低(共2株)(图1)。

5. 耐药情况分析:气单胞菌对于头孢菌素类药物敏感率均高于90%,高于酶抑制剂复合制剂(哌拉西林/他唑巴坦敏感率为66.7%)类抗菌药物。碳青霉烯类药物亚胺培南和美罗培南的敏感率分别为29.3%和31.7%,低于其他β内酰胺类药物。喹诺酮类药物及氨基糖苷类药物的敏感率均高于90%,尚未发现替加环素耐药菌株。气单胞菌对不同抗菌药物的耐药情况见表2。

表 1 13 例气单胞菌血流感染伴软组织感染患者临床过程及转归

例号	年龄(岁)	性别	基础疾病	粒缺持续时间(d)	严重粒缺	消化道症状	肺感染	软组织感染症状	抗菌药物	28 d 转归
1	15	男	AML	14	+	-	-	口腔黏膜溃疡	美罗培南、依替米星	存活
2	27	男	AML	2	+	-	-	单侧下肢疼痛,肌肉肿胀	头孢哌酮/舒巴坦	存活
3	13	男	AA	27	+	-	-	手臂及腿部皮疹硬结	头孢哌酮/舒巴坦、头孢哌酮/他唑巴坦、依替米星	存活
4	57	女	AML	16	+	+	+	口腔黏膜溃疡	亚胺培南	死亡
5	12	男	ALL	8	+	+	+	腿部臀部肿胀疼痛,表面破溃坏死	左氧氟沙星、依替米星、复方磺胺甲噁唑、美罗培南	存活
6	4	男	AA	21	-	-	-	闭孔内外肌脓肿	亚胺培南、替加环素、依替米星、复方磺胺甲噁唑、头孢吡肟	死亡
7	31	男	AML	26	+	-	+	口腔黏膜溃疡	头孢哌酮/舒巴坦、莫西沙星	存活
8	21	男	MDS	9	+	-	-	双下肢疼痛,肌肉肿胀,表面破溃坏死	亚胺培南、依替米星	死亡
9	63	男	AA	13	-	-	-	双侧下肢肌肉疼痛	头孢哌酮/他唑巴坦、莫西沙星、亚胺培南	存活
10	51	男	ALL	5	+	-	-	腹部、会阴、腿部皮下气肿、水疱、破溃	头孢哌酮/舒巴坦、头孢哌酮/他唑巴坦、依替米星	死亡
11	27	男	AA	1	+	-	+	下肢关节疼痛伴播散性皮肤感染灶	亚胺培南	死亡
12	54	男	AA	1	+	-	-	横纹肌溶解	头孢哌酮/舒巴坦	死亡
13	6	女	ALL	3	+	-	-	腿部肿胀疼痛,表面大疱型瘀斑	美罗培南	死亡

注:AML:急性髓系白血病;AA:再生障碍性贫血;ALL:急性淋巴细胞白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;粒缺:粒细胞缺乏

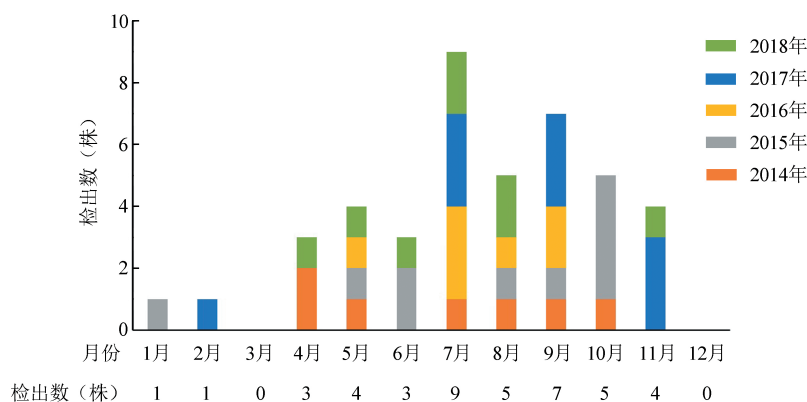


图 1 42 株临床分离气单胞菌检出月份分布趋势

## 讨 论

血液病患者因其疾病的自身特点及广泛接受化疗、移植治疗导致免疫受损,是感染的高危人群,血流感染是全身感染重要类型之一。本组患者主要为白血病和 SAA 患者,90% 以上的患者气单胞血流感染出现在粒缺期。国内闫晨华等<sup>[7]</sup>的前瞻性研究显示血液病患者粒缺合并血流感染整体死亡率小于 10%,但本组气单胞菌血流感染 28 d 死亡率为 16.7%,远高于这一水平。

气单胞菌可以产生多种不同的毒力因子:①细

胞结构成分:鞭毛和菌毛主要参与黏附宿主,膜蛋白与免疫逃逸有关,该菌还可以形成生物被膜从而对抗菌药物产生抗性并增加对宿主的黏附性;②溶血酶:气单胞菌可以产生三种主要的溶血素,导致红细胞的渗透性改变造成完全溶血;③肠毒素:肠毒素促进肠道绒毛和分泌黏液的细胞损伤,致患者腹泻<sup>[8]</sup>。除此以外,还包括铁载体、烯醇酶、分泌系统等均有助于该菌致病过程的进展<sup>[9]</sup>。

本研究我们发现血液病患者伴气单胞菌血流感染有如下特点:①气单胞菌血流感染常发生与患者粒缺期,血流感染后粒缺持续时间 > 7 d 为患者死

表2 42株临床分离气单胞菌对常用抗菌药物的耐药情况

抗菌药物	耐药程度		折点( $\mu\text{g/ml}$ )	
	耐药率(%)	敏感率(%)	敏感	耐药
氨曲南	7.1	92.9	$\leq 4$	$\geq 16$
头孢呋辛	7.1	92.9	$\leq 8$	$\geq 32$
头孢曲松	7.1	92.9	$\leq 1$	$\geq 4$
头孢他啶	4.8	95.2	$\leq 4$	$\geq 16$
头孢噻肟	7.1	92.9	$\leq 1$	$\geq 4$
哌拉西林/他唑巴坦	33.3	66.7	$\leq 16/4$	$\geq 128/4$
头孢吡肟	2.4	95.2	$\leq 2$	$\geq 16$
美罗培南	68.3	31.7	$\leq 1$	$\geq 4$
亚胺培南	70.7	29.3	$\leq 1$	$\geq 4$
环丙沙星	9.8	90.2	$\leq 1$	$\geq 4$
左氧氟沙星	7.3	92.7	$\leq 2$	$\geq 8$
庆大霉素	4.8	95.2	$\leq 4$	$\geq 16$
阿米卡星	0.0	100.0	$\leq 16$	$\geq 64$
替加环素	0.0	100.0	$\leq 2$	$\geq 8$
复方磺胺甲噁唑	15.0	85.0	$\leq 2/38$	$\geq 4/76$

亡的危险因素;②症状不一,可只表现为发热,无明显感染灶,治愈率高;③可伴有胃肠道症状及肺部感染症状;④伴皮肤软组织感染患者死亡率高,且均无皮肤外伤史。

本组患者中30%以上的患者发生了皮肤软组织感染,这与该菌的感染特点有关,气单胞菌可导致严重的坏死性软组织感染,包括坏死性筋膜炎、坏脓性肌炎、横纹肌溶解等<sup>[10-11]</sup>,致病菌可以从局部破损部位或者血流途径感染皮肤软组织。坏死性筋膜炎主要的临床症状包括软组织肿胀、红斑、疼痛与压痛、皮肤大疱与坏死<sup>[2]</sup>。化脓性肌炎主要为骨骼肌的疼痛、肿胀及后期发生全身毒性反应,早期的影像学检查有助于诊断。参照文献<sup>[12]</sup>横纹肌溶解的诊断标准,本组1例患者发生横纹肌溶解,并继发急性肾功能衰竭,迅速恶化死亡。从血培养检出与皮肤软组织症状发生顺序上看,除1例患者皮肤软组织症状先于血培养检出外,12例患者皮肤软组织症状同时或晚于血流感染时间,提示部分患者皮肤软组织感染可继发于气单胞菌血流感染,而非血流感染的来源。

碳青霉烯类药物是血液病患者粒缺伴发热的经验用药之一,主要覆盖革兰阴性杆菌,三代头孢因革兰阴性菌耐药性的增高不再适宜作为经验性用药<sup>[13]</sup>。但是气单胞菌却呈现了碳青霉烯类耐药而头孢菌素敏感的耐药类型:本研究显示气单胞菌对于头孢菌素类抗菌药物耐药率低于10%,而作为血液病患者广泛使用的碳青霉烯类药物耐药率高达70%。这种不常见的耐药表型与该菌的耐药机

制有关——产生金属酶CphA,可以水解碳青霉烯类抗菌药物,但不水解头孢菌素类,75%以上气单胞菌携带CphA基因。同时,这一耐药机制还表现为目前实验室的检测方法容易判断为假敏感,尤其是血培养的初步药敏中。本研究中气单胞菌对于氨基糖苷类及喹诺酮类药物敏感率均高于90%,与国内李世荣等<sup>[14]</sup>研究结果相似。但值得注意的是,本研究中同样发现了3例患者在喹诺酮使用过程中发生了该类药物的耐药性转变,这在Giltner等<sup>[15]</sup>的研究中也有提及,提示动态监测耐药对于抗感染治疗至关重要。

综上所述,血液病患者发生气单胞菌血流感染与其免疫状态及伴发症状有关,严重的皮肤软组织感染容易发生不良转归。一旦确定为气单胞菌血流感染可以选择喹诺酮及头孢菌素类抗菌药物<sup>[16]</sup>,避免选择碳青霉烯类药物,然后根据药敏结果对抗菌药物使用进行调整。对于坏死性软组织感染,早期外科干预、抗菌药物治疗及器官支持治疗有助于感染控制<sup>[17]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Tsai MS, Kuo CY, Wang MC, et al. Clinical features and risk factors for mortality in *Aeromonas* bacteremic adults with hematologic malignancies [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2006, 39(2):150-154.
- [2] Sinclair HA, Heney C, Sidjabat HE, et al. Genotypic and phenotypic identification of *Aeromonas* species and CphA-mediated carbapenem resistance in Queensland, Australia [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 85(1):98-101. DOI: 10.1016/j.diag-microbio.2016.02.005.
- [3] Rhee JY, Jung DS, Peck KR. Clinical and Therapeutic Implications of *Aeromonas* Bacteremia: 14 Years Nation-Wide Experiences in Korea [J]. *Infect Chemother*, 2016, 48(4):274-284. DOI: 10.3947/ic.2016.48.4.274.
- [4] Wu CJ, Chen PL, Tang HJ, et al. Incidence of *Aeromonas* bacteremia in Southern Taiwan: vibrio and *Salmonella* bacteremia as comparators [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47(2):145-148. DOI: 10.1016/j.jmii.2012.08.019.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5):314-320.
- [6] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5):353-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.001.
- [7] 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.001

- [8] Gonçalves Pessoa RB, de Oliveira WF, Marques D, et al. The genus *Aeromonas*: A general approach [J]. *Microb Pathog*, 2019, 130:81-94. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.02.036.
- [9] Sha J, Erova TE, Alyea RA, et al. Surface-expressed enolase contributes to the pathogenesis of clinical isolate SSU of *Aeromonas hydrophila* [J]. *J Bacteriol*, 2009, 191 (9):3095-3107. DOI: 10.1128/JB.00005-09.
- [10] Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(23):2253-2265. DOI: 10.1056/NEJMr1600673.
- [11] Kratzke RA, Golenbock DT. Pyomyositis and hepatic abscess in association with *Aeromonas hydrophila* sepsis [J]. *Am J Med*, 1987, 83(2):347-349. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90710-8.
- [12] Luck RP, Verbin S. Rhabdomyolysis: a review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2008, 24 (4): 262- 268. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31816bc7b7.
- [13] 郑湧智, 李健, 乐少华, 等. 恶性血液病儿童化疗后合并血流感染的病原菌分布及耐药情况分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (3): 235- 237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2019.03.014.
- [14] 李世荣, 蒋晓飞. 肠道感染气单胞菌、邻单胞菌的流行病学分布与耐药性分析 [J]. *检验医学*, 2018, 33 (8):707-710. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2018.08.009.
- [15] Giltner CL, Bobenchik AM, Uslan DZ, et al. Ciprofloxacin-resistant *Aeromonas hydrophila* cellulitis following leech therapy [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51 (4):1324- 1326. DOI: 10.1128/JCM.03217-12.
- [16] Vila J, Marco F, Soler L, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Aeromonas caviae*, *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas veronii* biotype *sobria* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 49(4):701-702. DOI: 10.1093/jac/49.4.701.
- [17] Wu CJ, Chen PL, Tang HJ, et al. Incidence of *Aeromonas* bacteremia in Southern Taiwan: vibrio and *Salmonella* bacteremia as comparators [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47(2):145-148. DOI: 10.1016/j.jmii.2012.08.019.
- (收稿日期:2019-05-28)  
(本文编辑:刘爽)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2019 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性 T 淋巴细胞 Th 细胞	半乳甘露聚糖检测 GM 试验
红细胞计数 RBC	调节性 T 淋巴细胞 Treg 细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 细胞	噻唑蓝实验 MTT 实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK 细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量 PCR RQ-PCR	移植植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC 曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子- $\kappa$ B NF- $\kappa$ B	(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测 G 试验	

本刊编辑部