

# 血流感染在1 265例造血干细胞移植患者中的发生情况及病原菌分析

韩清珍 陈瑜 杨涵 张险峰 陈佳 吴德沛 陈苏宁 仇惠英

**【摘要】** 目的 分析造血干细胞移植(HSCT)患者血流感染的发生率、病原菌分布及药敏情况,为临床血流感染的经验性治疗提供依据。方法 对2013–2015年在苏州大学附属第一医院行HSCT的1 265例患者进行血流感染发生率、血培养阳性率、病原菌种类和耐药情况分析。结果 1 265例HSCT患者中,有784例(61.98%)共发生1 422例次血流感染,464例(59.2%)患者处于粒细胞缺乏期( $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ )。2013–2015年病原菌检出率逐年上升,总体为20.07%。检出的401株病原菌中,革兰阴性菌221株(55.1%),革兰阳性菌165株(41.2%),真菌15株(3.7%)。排名前三位为大肠埃希菌(16.0%)、表皮葡萄球菌(15.5%)和肺炎克雷伯菌(11.2%);细菌耐药情况严峻,多重耐药的鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌比例分别为64.70%与63.64%,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)比例为57.14%,均超过50.0%。耐万古霉素肠球菌(VRE)与耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌(CRE)比例分别为14.29%、6.78%。革兰阴性菌中肠杆菌科细菌对三、四代头孢类药物耐药率较高,对碳青霉烯类抗生素耐药率较低(6.4%)。非发酵菌对抗菌药物耐药情况差别较大,对碳青霉烯类抗生素耐药率较高(47.8%);葡萄球菌属菌株对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺的敏感率均为100.0%。结论 HSCT患者血流感染发生率较高,病原菌仍以革兰阴性菌为主,非发酵菌的占比也较高,未检测到对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药的葡萄球菌。

**【关键词】** 造血干细胞移植; 血流感染; 抗药性

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金(81501425);苏州市“科教兴卫”青年科技项目(kjxw2014008)

**Incidence of blood stream infections of 1265 patients with hematopoietic stem cell transplantation and analysis of pathogenic bacteria** Han Qingzhen, Chen Yu, Yang Han, Zhang Xianfeng, Chen Jia, Wu Depei, Chen Suning, Qiu Huiying\*. *Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Clinical Medicine Center, Suzhou 215006, China*

Corresponding author: Qiu Huiying, Email: qiuhuiying@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the incidence and microbiological features of blood stream infections (BSI) of patients with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and to provide laboratory data for empirical use of antibiotic for the HSCT patients with BSI. **Methods** The incidence of bloodstream infection, the positive rate of blood culture, bacterial spectrum and drug resistance were analyzed in 1 265 HSCT recipients during 2013 and 2015 were retrospectively studied. **Results** Of 1265 patients undergoing HSCT, 1 422 cases of suspected BSI occurred in 784 patients (61.98%), and 464 patients (59.2%) were in the stage of agranulocytosis ( $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ). The detection rate of pathogens in 2013–2015 was about 20% and increase year after year. Of the 401 strains detected, 221 were Gram-negative ( $G^-$ ) bacteria (55.1%), 165 Gram-positive ( $G^+$ ) bacteria (41.2%) and 15 fungi (3.7%). *Escherichia coli* (16.0%), *Staphylococcus epidermidis* (15.5%) and *Klebsiella pneumoniae* (11.2%) were listed the top three. The proportion of multidrug resistant *Acinetobacter Bauman* and *Stenotrophomonas maltophilia* was 64.70% and 63.64% respectively, and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.005

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院临床检测中心(韩清珍、杨涵、张险峰), 江苏省血液研究所、卫生部血栓与止血重点实验室、血液学协同创新中心(陈佳、吴德沛、陈苏宁、仇惠英); 南京医科大学第二附属医院肾病中心(陈瑜)

通信作者: 仇惠英, Email: qiuhuiying@aliyun.com

(MRSA) was more than half (57.14%). The ratio of vancomycin resistant *Enterococci* (VRE) and carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) was 14.29% and 6.78% respectively. More than 40% *Enterobacteriaceae* bacteria were resistant to three or four generation cephalosporin antibiotics, and less were resistant to the carbapenems (6.4%). However, many non-fermenting bacteria were highly resistant to these antibiotics and showed diversity among different strains, with a rate of 47.8% resistance to carbapenems. All the *Staphylococcus* were sensitive to vancomycin, teicoplanin and linezolid.

**Conclusions** The incidence of BSI in patients with HSCT was high, and the pathogens were mainly G<sup>-</sup> bacteria. In addition to Enterobacteriaceae, the proportion of non-fermentative bacteria was quite high. No *Staphylococcus* detected were resistant to vancomycin, teicoplanin and linezolid.

**【Key words】** Hematopoietic stem cell transplantation; Blood stream infection; Drug resistance

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81501425); "Science Education and Health Protection" in Suzhou (kjsxw2014008)

感染特别是耐药菌的感染是造血干细胞移植(HSCT)后常见的并发症和移植相关死亡的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。闫晨华等<sup>[3]</sup>多中心流行病学研究显示,784例次粒细胞缺乏(粒缺)伴发热的血液病患者中,临床证实的感染高达429例次(54.7%)。张苗等<sup>[4]</sup>报道,132例HSCT患者移植后粒缺期92例发生感染,其中血流感染最为常见。近些年血流感染病原菌种类变化较大,因此我们回顾分析了2013-2015年苏州大学附属第一医院收治的血液病患者HSCT后血流感染的发生及病原菌的检出率、分布和药敏情况,现报道如下。

## 病例与方法

1. 病例资料:2013-2015年在苏州大学附属第一医院行HSCT患者共1 265例,其中男691例,女574例,中位年龄36(5~67)岁。急性白血病708例,慢性白血病49例,再生障碍性贫血113例(重型再生障碍性贫血90例),恶性淋巴瘤167例,骨髓增生异常综合征107例,多发性骨髓瘤86例,阵发性睡眠性血红蛋白尿症6例,其他29例。

2. 移植方式:自体移植246例,异基因移植1 019例。供者来源包括,同胞全相合344例,亲缘不全相合466例,无关供者193例,脐血8例,其他8例。

3. 预处理方案:对白血病、淋巴瘤及骨髓增生异常综合征患者采用经典或改良白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)患者或白消安/氟达拉滨(Bu/Flu)预处理方案,对再生障碍性贫血患者采用Cy+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)方案,对多发性骨髓瘤患者采用氟达拉滨/美法仑(Flu/Mel)或Mel方案。

4. 造血重建:粒细胞重建定义为连续3 d ANC > 0.5×10<sup>9</sup>/L;血小板重建定义为脱离血小板输注情况下,连续7 d PLT > 20×10<sup>9</sup>/L。90%以上的患

者达到以上重建标准d。

5. 抗感染预防及治疗策略:患者从预处理开始至ANC ≥ 1.0×10<sup>9</sup>/L,常规进行抗感染预防,以青霉素类、β内酰胺酶类、喹诺酮类抗生素预防细菌感染,伊曲康唑预防真菌感染。发生血流感染后,根据病原学诊断结果及WBC、降钙素原、1,3-β-D葡聚糖检测(G试验)、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM试验)等进行综合判断,调整抗感染治疗策略。

6. 细菌培养鉴定和药敏实验:采用VITEK2 Compact细菌鉴定仪(法国biomerieux公司产品)结合手工生化反应进行菌种鉴定。以下情况视为血培养阳性,检出可疑血流感染病原菌:①同时送检的几瓶血培养中,有两瓶及以上检出同一种病原菌;②仅一瓶检出除凝固酶阴性的葡萄球菌和革兰阳性棒状杆菌以外的其他病原菌。采用KB纸片扩散法进行细菌的药敏实验,参照美国临床和实验室标准化委员会(CLSI)颁布的标准进行药敏结果判定。

## 结 果

1. 血流感染的发生情况:1 265例HSCT患者中,有784例(61.98%)共发生1 422例次血流感染,其中381例发生1次,403例发生两次及以上。HSCT患者出现发热、畏寒等血流感染症状时,464例(59.2%)患者的处于粒缺期(ANC < 0.5×10<sup>9</sup>/L)。

2. 血培养阳性率:2013-2015年各年发生血流感染分别为408、398、616例次,各年血培养阳性率分别为10.65%、20.59%、28.98%,呈逐年上升趋势。总体20.07%的血流感染有明确的病原学诊断依据。

3. 病原菌分布情况:共374例次血流感染血培养阳性,检出病原菌401株,细菌和真菌共58种。其中革兰阴性菌221株(55.1%),革兰阳性菌165株(41.2%),真菌15株(3.7%)。革兰阴性菌中,肠杆菌

科细菌以大肠埃希菌(16.0%,64/401)和肺炎克雷伯菌(11.2%,45/401)为主,非发酵菌以铜绿假单胞菌(7.7%,31/401)、鲍曼不动杆菌(4.5%,18/401)、恶臭假单胞菌(3.7%,15/401)和嗜麦芽窄食单胞菌(3.2%,13/401)为主。革兰阳性菌以表皮葡萄球菌(15.5%,62/401)等凝固酶阴性的葡萄球菌为主。15株真菌中,热带念珠菌9株、霉菌3株、近平滑念珠菌、白色念珠菌、新型隐球菌各1株,由于实验室条件限制并未对霉菌进行种类鉴定。整体上血流感染以革兰阴性杆菌为主,其次是葡萄球菌;非发酵菌的占比也较高。病原菌分布见图1。

4. 细菌的耐药情况分析:肠杆菌科中,耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌(CRE)占6.78%,非发酵菌中,多重耐药的鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌比例分别为64.70%与63.64%,均超过50%。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素肠球菌(VRE)的比例分别为57.14%和14.29%。主要革兰阳性菌药敏情况见表1,葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺的敏感性均为100.0%,但是肠球菌对万古霉素的耐药率达14.3%。革兰阴性菌药敏情况见表2,肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素耐药率较低(6.4%),但是非发酵菌对碳青霉烯类抗生素耐药率较高(47.8%)。

### 讨 论

HSCT患者在移植过程中免疫功能受到抑制,极易发生血流感染<sup>[4-5]</sup>。本研究结果显示,1 265例行HSCT患者中,有784例(61.98%)共发生1 422例次疑似血流感染,其中20.07%血培养分离到细菌或真菌,有明确的病原学依据。

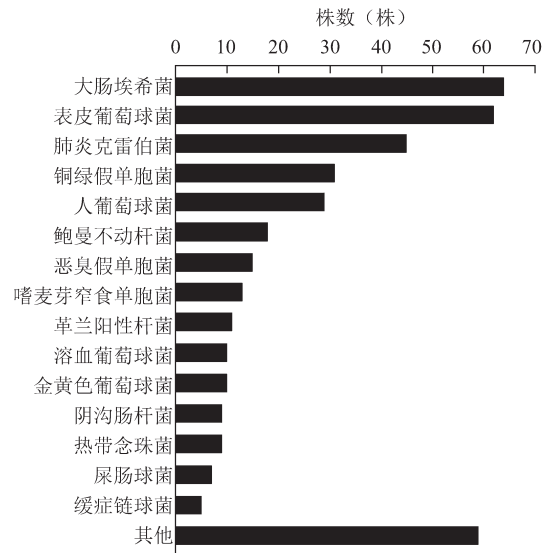


图1 2013-2015年造血干细胞移植患者血流感染分离病原菌分布

本研究我们共检出401株病原菌,包括386株细菌和15株真菌,革兰阴性菌(55.1%)多于革兰阳性菌(41.2%),这与江苏地区血液科患者的病原菌分布情况<sup>[6]</sup>大致相同,但是在有些发达国家是革兰阳性球菌多于革兰阴性杆菌<sup>[7]</sup>。本中心革兰阴性菌以肠杆菌科细菌为主,肠杆菌科以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,非发酵菌以铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、恶臭假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌为主,革兰阳性菌仍然以凝固酶阴性葡萄球菌为主。15株真菌中,有9株为热带念珠菌,提示引起HSCT患者血流感染的真菌中热带念珠菌比例较高。

本组资料中,常见的肠杆菌科细菌大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率低于10.0%,对哌拉西林/他唑巴坦耐药率在30.0%左右,对其他药物的耐药率都较高,经验性用药应优先选

表1 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌(75株)		金黄色葡萄球菌(10株)		屎肠球菌(7株)	
	R	S	R	S	R	S
青霉素G	97.3	2.7	90.0	10.0	100.0	0
甲氧西林	92.0	8.0	60.0	40.0	-	-
万古霉素	0	100.0	0	100.0	14.3	85.7
克林霉素	25.3	72.0	40.0	60.0	-	-
复方磺胺甲恶唑	46.7	46.7	20.0	80.0	-	-
环丙沙星	49.3	41.3	30.0	70.0	100.0	0
利奈唑胺	0	100.0	0	100.0	0	100.0
替考拉宁	0	100.0	0	100.0	14.3	85.7
氨苄青霉素	-	-	-	-	100.0	0
四环素	-	-	-	-	42.9	57.1
庆大霉素	-	-	-	-	42.9	57.1

注:R:耐药率;S:敏感率;-:未进行试验

表2 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌 (64株)		肺炎克雷伯菌 (45株)		铜绿假单胞菌 (31株)		鲍曼不动杆菌 (18株)		恶臭假单胞菌 (15株)		嗜麦芽窄食单胞菌 (13株)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
复方磺胺甲恶唑	57.8	42.2	75.6	24.4	-	-	-	-	-	-	-	-
氨苄青霉素	93.8	3.1	100.0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
庆大霉素	62.5	35.9	48.9	48.9	-	-	-	-	-	-	-	-
头孢唑啉	84.4	15.6	71.1	24.4	-	-	-	-	-	-	-	-
头孢呋辛	82.8	15.6	68.9	20.0	-	-	-	-	-	-	-	-
头孢噻肟	82.8	15.6	64.4	25.0	-	-	-	-	-	-	-	-
头孢曲松	82.8	15.6	43.8	25.0	-	-	-	-	-	-	-	-
头孢哌酮	82.8	14.1	68.9	28.9	-	-	-	-	-	-	-	-
头孢他啶	56.3	26.6	25.0	44.4	29.0	67.7	44.4	50.0	60.0	40.0	30.8	69.2
头孢吡肟	51.6	40.6	20.3	42.2	9.7	80.6	44.4	50.0	33.3	33.3	30.8	53.8
头孢哌酮/舒巴坦	26.6	42.2	33.3	53.3	9.7	70.1	55.6	38.9	80.0	13.3	23.1	69.2
哌拉西林	87.5	9.4	80.0	6.7	29.0	64.5	66.7	22.2	60.0	26.7	53.8	38.5
哌拉西林/他唑巴坦	26.6	59.4	31.1	57.8	9.7	80.7	61.1	38.9	46.7	33.3	23.1	46.2
阿米卡星	12.5	85.9	17.8	82.2	0	100.0	27.8	72.2	0	100.0	92.3	7.7
环丙沙星	78.1	18.8	55.6	37.8	9.7	90.3	33.3	55.6	13.3	80.0	15.4	76.9
亚胺培南	7.8	90.6	6.7	91.1	25.8	74.2	61.1	27.8	53.3	46.7	100.0	0

注:R:耐药率;S:敏感率;-:未进行试验

择这两类药物。但是非发酵菌对碳青霉烯类抗生素耐药率增高,有的高达70.0%,差异较大,因此不建议碳青霉烯类抗生素作为非发酵菌的首选用药,相对来讲头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦更适用。葡萄球菌对利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁的敏感率为100.0%。因此对病原菌不明确且一般抗生素无效的HSCT患者血流感染,排除真菌感染后,可以经验性选择碳青霉烯类抗生素和万古霉素组合,若感染仍不能控制,应及时考虑到非发酵菌感染的可能性,将碳青霉烯类抗生素调整为头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦或哌拉西林/他唑巴坦。对病原菌不明确的血流感染,要根据本中心或本地区病原菌分布和耐药情况设计合理的经验性用药方案,根据临床表现和治疗效果及时调整抗菌药物的使用。

近年来HSCT患者中多重耐药菌(MDR)常见,同一种细菌中耐药菌所占的比例甚至高于敏感株,特别是致死率更高的革兰阴性菌<sup>[8]</sup>。本研究中多重耐药的鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌占比超过本菌种的一半。

综上所述,血流感染仍是HSCT患者重要的并发症。细菌的耐药情况不容忽视,发酵菌和非发酵菌对头孢类抗生素耐药性表现出不同的规律,特别是对检出率越来越高的非发酵菌,耐药性复杂,碳青霉烯类药物体外耐药率较高,要视具体菌种和耐药情况及时调整治疗方案。

## 参考文献

- [1] 魏泽庆,沈萍,陈云波,等. Mohnarin 2011 年度报告: 血流感染细菌构成及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(24): 5497-5502.
- [2] Lee LE, Barsoumian AE, Brown AW, et al. Rates of Microbiologically Diagnosed Infection and Pathogen Detection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients[J]. Mil Med, 2016, 181(11):e1685-1685e1691. DOI: 10.7202/MILMED-D-15-00553.
- [3] 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.
- [4] 张苗,孙自敏,刘会兰,等. 造血干细胞移植后粒细胞缺乏期间感染的临床分析[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(10):1278-1280.
- [5] Huoi C, Vanhems P, Nicolle MC, et al. Incidence of hospital-acquired pneumonia, bacteraemia and urinary tract infections in patients with haematological malignancies, 2004-2010: a surveillance-based study [J]. PLoS One, 2013, 8(3):e58121. DOI: 10.1371/journal.pone.0058121.
- [6] 万一柯,桑威,陈兵,等. 2014至2015年江苏省血液科病房病原菌分布及耐药状况的多中心回顾性研究[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(7):602-606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.010.
- [7] Heidenreich D, Kreil S, Nolte F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without fluconazole and fluoroquinolone prophylaxis [J]. Ann Hematol, 2016, 95(2):287-293. DOI: 10.1007/s00277-015-2535-4.
- [8] El-Mahallawy H, Samir I, Abdel FR, et al. Source, pattern and antibiotic resistance of blood stream infections in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2014, 26(2):73-77. DOI: 10.1016/j.jnci.2013.12.001.

(收稿日期:2017-05-16)

(本文编辑:刘爽)