

肛周皮肤拭子细菌培养对血液病患者耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染的预警价值

徐春晖 宿扬 吕燕霞 田志颖 孙福军 林青松 王川

【摘要】目的 探讨血液病患者肛周皮肤拭子细菌培养检出耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)对CRE血流感染的预警价值,寻找CRE血流感染的危险因素。**方法** 对2016年1月至2017年12月进行肛周皮肤拭子细菌培养的血液病患者分离出CRE的耐药率、患者后期CRE血流感染发生情况及危险因素进行回顾性分析。**结果** 2 914例血液病患者进行了肛周皮肤拭子细菌培养,74例检出CRE,其中后期发生CRE血流感染者13例(17.6%)。共分离出CRE 87株(相同患者相同部位去重),包括肺炎克雷伯菌31株、大肠埃希菌43株、阴沟肠杆菌8株、其他肠杆菌科细菌6株。分离出CRE菌株对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、左氧氟沙星、替加环素的耐药率分别为91.9%、74.4%、98.8%、17.6%、74.4%和8.0%。13例发生CRE血流感染患者肛周皮肤拭子与血液中分离株对碳青霉烯类、氨基糖苷类、喹诺酮类及替加环素耐药程度一致率较高。粒细胞缺乏(粒缺)、存在消化道症状、肛周感染持续时间为肛周皮肤CRE阳性患者发生CRE血流感染的独立危险因素(OR值分别为1.10、1.13和1.23, P 值分别为0.029、0.005、0.016)。**结论** 对血液病患者进行肛周皮肤拭子细菌培养可为后期CRE血流感染提供预警,并可为其提供抗菌药物选择参考;粒缺、伴消化道症状以及肛周感染持续时间长可作为CRE血流感染患者早期识别因素。

【关键词】 恶性血液病; 耐碳青霉烯类肠杆菌; 血流感染; 危险因素

Perianal swabs surveillance cultures of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae(CRE) can be hints for CRE bloodstream infection in patients with hematological diseases Xu Chunhui, Su Yang, Lyu Yanxia, Tian Zhiying, Sun Fujun, Lin Qingsong, Wang Chuan. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

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

【Abstract】 Objective To analyze the hints role of surveillance cultures of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) by perianal swabs in patients with hematological diseases, and seek risk factors of CRE bloodstream infection. **Methods** The resistance of CRE from 2 914 patients with hematological diseases who cultured perianal swabs, CRE bloodstream infection and risk factors were analyzed during January 2016 to December 2017. **Results** In this study, perianal swabs from 2 914 patients with hematological diseases were cultured, 74 patients were CRE positive, and bloodstream infection with CRE was found in 13 of these patients. A total of 87 CRE strains were isolated (The same patient only keep the first one for the same location), including 31 *Klebsiella pneumoniae*, 43 *Escherichia coli*, 8 *Enterobacter cloacae* and 6 other Enterobacteriaceae. The resistance rates to piperacillin / tazobactam, imipenem, meropenam, amikacin, levofloxacin, tigecycline were 91.9%, 74.4%, 98.8%, 17.6%, 74.4% and 8.0%, respectively. Resistance to carbapenem, aminoglycoside, quinolones and tegacycline were highly consistent between two sites from 13 patients, whose both perianal swabs and blood were positive in CRE cultures. Febrile neutropenic time, digestive tract symptoms and perianal infection were independent risk factors for bloodstream infection in patients with perianal swabs positive results, the odds ratios (OR) were 1.10 ($P=0.029$), 1.13 ($P=0.005$) and 1.23 ($P=0.016$), respectively. **Conclusion** Perianal swabs surveillance cultures of CRE can be hints for CRE bloodstream infection in patients with hematological diseases, and also can provide suggestions for antibiotics. Long time of febrile neutropenic, digestive tract symptoms and

perianal infection can be the early warning for CRE bloodstream infections.

【Key words】 Hematologic malignancies; Carbapenem- resistant Enterobacteriaceae; Bloodstream infection; Risk factors

超过80%的造血系统恶性肿瘤患者化疗后会与中性粒细胞缺乏(粒缺)有关的发热,如不能及时进行合理的抗感染治疗,感染相关死亡率较高^[1]。目前,耐碳青霉烯肠杆菌(CRE)已经在世界范围内广泛传播^[2]。血液病患者暴露于医疗机构时间长、抗菌药物应用多及自身免疫力低下,是CRE感染的高风险人群^[3],粒缺期合并CRE血流感染30 d病死率可高达50%^[4]。如何早期识别CRE血流感染,优化抗菌药物使用至关重要。本研究中,我们回顾性分析血液病患者肛周皮肤拭子细菌培养检出CRE情况与后期血流感染发生及转归情况,为粒缺伴CRE血流感染提供识别和用药参考。

病例与方法

1. 病例资料:2016-2017年我院对2 914例血液病患者进行肛周皮肤拭子细菌培养检测,74例检出CRE。收集上述74例患者资料并分析肛周皮肤拭子细菌培养检测后3个月内的转归情况。

2. 分离菌株及药敏试验:所有CRE菌株均分离自肛周皮肤拭子及血液标本。其中同一患者血液标本一日多瓶阳性不重复计数。细菌培养鉴定参照《全国临床检验操作规程》,采用VITEK2 compact细菌鉴定仪(法国Biomerieux公司产品)、全自动血培养仪(美国BD公司产品)以及配套的细菌鉴定和药敏卡进行鉴定和药敏试验。药敏参照美国临床和实验室标准化委员会(CLSI)2017年版标准进行折点判读。

3. 统计学处理:采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。两组间采用Mann-Whitney U检验(连续变量)及卡方检验/Fisher确切概率法(分类变量)进行比较;采用Logistic回归进行多因素分析。所有检验均为双侧检验。

结 果

一、一般情况

74例肛周CRE阳性患者中,男49例,女25例,中位年龄34(1~61)岁。疾病类型:急性淋巴细胞白血病22例(29.7%)、急性髓系白血病26例(35.1%)、骨髓增生异常综合征13例(17.6%)、再生

障碍性贫血11例(14.9%)、淋巴瘤1例(1.4%)、浆细胞白血病1例(1.4%)。其中28例(37.8%)患者肛周检出CRE发生在入院48 h内,69例(93.2%)在肛周检测前90 d存在抗菌药物暴露;有64例(86.5%)患者在肛周检出CRE后的30 d内使用过糖皮质激素、35例(47.4%)使用过化疗药物、36例(48.6%)使用过免疫抑制剂。74例患者中13例后期发生CRE血流感染,61例未发生CRE血流感染,两组一般情况见表1,基线特征差异均无统计学意义。

表1 肛周皮肤拭子检出耐碳青霉烯肠杆菌(CRE)后有无发生CRE血流感染的血液病患者一般临床资料比较

临床资料	发生CRE	无CRE	P值
	血流感染组 (13例)	血流感染组 (61例)	
性别(例,男/女)	9/4	40/21	1.000
年龄[岁,M(范围)]	41(16~59)	35(1~61)	0.546
原发病类型[例(%)]			1.000
急性淋巴细胞白血病	4(30.8)	18(29.5)	
急性髓系白血病	4(30.8)	22(36.1)	
其他	5(38.4)	21(34.4)	
接受HSCT[例(%)]	3(23.1)	29(47.5)	0.132
入院48 h后送检[例(%)]	6(46.2)	40(65.6)	0.190
送检前90 d抗生素暴露[例(%)]	11(84.6)	58(95.1)	0.449
检出CRE类型[株(%)]			0.426
CR-KP	6(46.2)	18(29.5)	
CR-CO	6(46.2)	32(52.5)	
其他	1(7.7)	11(18.0)	

注:HSCT:造血干细胞移植;CR-KP:耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌;CR-CO:耐碳青霉烯大肠埃希菌

二、检出CRE分布及耐药情况

74例患者肛周皮肤拭子培养分离出CRE 74株,其中13例患者后期血液标本中亦检出13株CRE,共分离出CRE 87株(相同患者相同部位去重)。不同部位分离的CRE耐药率见表2。

其中耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CR-KP)31株(41.9%),耐碳青霉烯大肠埃希菌(CR-CO)43株(58.1%),其他CRE 13株(17.6%)。分离出的CRE对头孢菌素及酶抑制剂复合制剂的耐药率均超过90.0%,在碳青霉烯类药物中,对亚胺培南的耐药率(74.4%)低于美罗培南(98.8%)。分离菌对阿米卡星和替加环素耐药率最低,分别为17.6%和8.0%,未

分离出替加环素耐药大肠埃希菌。而对于喹诺酮类药物,左氧氟沙星敏感性高于莫西沙星,但耐药率均高于70.0%。

三、13例肛周皮肤拭子及血液同时检出CRE患者临床资料特征

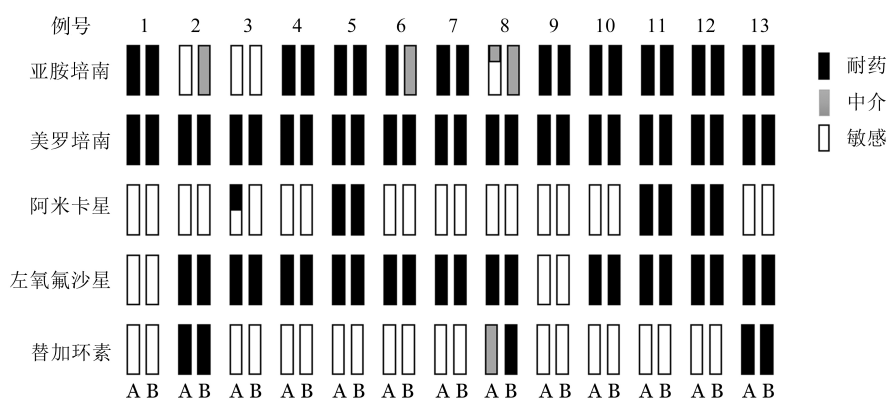
1. 肛周皮肤拭子与血液分离CRE耐药率比较: 见图1。13例患者中10例(76.9%)分离CRE对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、左氧氟沙星以及替加环素的耐药情况与血液分离CRE的判读结果一致。分离菌株对美罗培南、左氧氟沙星、阿米卡星、替加环素的一致率均较高(100.0%、100.0%、92.3%及92.3%);3例患者血液分离CRE对替加环素耐药,肛周检出的CRE对替加环素亦为非敏感(中介/耐药)。

2. 临床病程:13例患者中肛周皮肤拭子检出CRE均发生在CRE血流感染之前。第一次肛周皮

肤拭子检出CRE距离其发生血流感染的中位间隔时间为7(1~22)d,在CRE血流感染之前有7例(53.8%)患者有胃肠道症状,包括腹痛、腹泻、消化道出血;6例(46.2%)患者有肛周感染症状,包括肛周疼痛、肛周脓肿、肛瘘、肛周坏疽以及阴囊感染。12例(92.3%)患者CRE血流感染发生在粒缺期。13例患者的中位发热时间为5(2~30)d,4例(30.8%)患者在发生CRE血流感染14d内死亡。

四、发生CRE血流感染危险因素分析

13例发生CRE血流感染患者肛周检出CRE后30d内的粒缺中位时间为30(0~30)d,肛周感染中位时间为0(0~30)d,存在消化道症状中位时间为7(0~30)d,均高于未发生CRE血流感染患者[三项指标的中位持续时间分别为5(0~30)d、0(0~30)d和0(0~13)d],差异有统计学意义(z 值分



A:肛周皮肤拭子分离菌株;B:血培养分离菌株

图1 13例恶性血液病患者肛周皮肤拭子和血流分离耐碳青霉烯类肠杆菌耐药情况比较

表2 恶性血液病患者肛周皮肤拭子及血液分离出CRE对常用抗菌药物的耐药情况(%)

抗菌药物	肛周分离CRE耐药率				血液分离CRE耐药率			
	总体 (74株)	CR-CO (38株)	CR-KP (24株)	其他 (12株)	总体 (13株)	CR-CO (5株)	CR-KP (7株)	其他 (1株)
哌拉西林/他唑巴坦	90.5	100.0	95.8	50.0	100.0	100.0	100.0	100.0
头孢他啶	98.6	100.0	95.8	100.0	92.3	100.0	85.7	100.0
头孢曲松	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
头孢吡肟	91.9	100.0	91.7	66.7	92.3	100.0	85.7	100.0
氨曲南	78.4	68.4	91.7	83.3	92.3	80.0	100.0	100.0
亚胺培南	74.3	76.3	58.3	100.0	69.2	60.0	71.4	100.0
美洛培南	98.6	97.4	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
阿米卡星	16.4	18.9	16.7	8.3	23.1	40.0	14.3	0
庆大霉素	67.6	71.1	66.7	58.3	76.9	87.5	71.4	0
环丙沙星	71.4	82.4	75.0	33.3	84.6	100.0	85.7	0
左氧氟沙星	71.4	81.1	77.3	27.3	84.6	100.0	85.7	0
替加环素	4.7	0	17.6	0	23.1	0	42.9	0

注:CRE:耐碳青霉烯类肠杆菌;CR-KP:耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌;CR-CO:耐碳青霉烯大肠埃希菌

别为-3.836、-1.916、-2.413, *P*值分别为<0.001、0.055、0.016),其比较数据见图2。同时,纳入该三项指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示粒缺、肛周感染及存在消化道症状持续时间均为 CRE 血流感染的独立危险因素(表3)。

讨 论

血液病患者感染相关死亡率高^[1,5],化疗后免疫功能损害、胃肠道黏膜屏障受损、粒缺及静脉置管与血流感染相关^[6-7]。我国数据显示血液病患者发生血流感染主要以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等革兰阴性菌为主^[8-9]。有文献显示既往 CRE 定植为 CRE 感染的危险因素,且感染菌株多来自患者自身胃肠道^[10]。2016年美国疾病控制中心(CDC)推荐对 CRE 进行主动监测,知晓患者 CRE 定植情况有助于 CRE 感染防控及经验治疗^[11]。

本研究我们共对2914例患者进行了肛周皮肤拭子培养,74例检出 CRE,整体检出率为2.5%,肛周 CRE 阳性患者后期发生 CRE 血流感染的比例为17.6%。目前,住院患者 CRE 携带率从3%到7%不等,不同地域不同研究结果相差较大^[12-15],尚没有数据反映我国血液病患者 CRE 肠道定植/感染情况,本研究提供了参考。本组患者肛周 CRE 阳性率为2.5%,略低于其他研究结果,可能原因包括:①本研究标本为肛周皮肤拭子,而其他研究主要以粪便培养为主,便中细菌菌量高于肛周,且本研究未使用选择性 CRE 培养方法。②针对疾病人群不同,本研究只选择了血液病患者,而其他研究结果均为多种基础疾病患者。③不同地域 CRE 流行程度不同,美国2014年 CR-KP 与 CR-CO 的流行率分别为7.9%、0.6%。我们的研究显示,有近40%患者检出 CRE 发生在入院48h以内,这些患者均有近期接受抗菌药物治疗或在医院接受其他治疗背景,可见入院主动

表3 74例肛周耐碳青霉烯肠杆菌(CRE)阳性患者发生 CRE 血流感染的 Logistic 多因素分析

因素	OR值	95%CI	P值
粒细胞缺乏持续时间(d)	1.101	1.010 ~ 1.200	0.029
肛周感染持续时间(d)	1.129	1.038 ~ 1.227	0.005
存在消化道症状时间(d)	1.230	1.040 ~ 1.455	0.015

检测对于 CRE 监测至关重要。

CRE 的耐药的机制主要为两个方面,一方面为产碳青霉烯酶,另外一方面为产超广谱β内酰胺酶(ESBL)或高产头孢菌素酶(AmpC)酶联合外膜蛋白缺失或外排泵的综合作用^[16]。CRE 耐药的机制主要为产碳青霉烯酶,我国一项多中心研究显示国内大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌的产酶种类并不相同,CR-KP 主要产生的碳青霉烯酶种类为 KPC-2,而 CR-CO 为产 NDM 酶为主^[17]。CRE 往往表现为多种抗菌药物耐药,包括喹诺酮类、氨基糖苷类、替加环素等^[18-19],我们的研究结果显示,氨基糖苷类药物的耐药率低于喹诺酮类药物,并且替加环素的敏感性较高,耐药少见。氨基糖苷类药物和替加环素可以作为 CRE 血流感染的辅助用药,这与国内多中心血流感染的研究结果一致^[20-21]。

本研究显示,在肛周检出 CRE 且后期发生 CRE 血流感染患者中,肛周肛周皮肤拭子与血标本分离 CRE 的药敏一致性较高,特别是对氨基糖苷类、喹诺酮类以及替加环素。我们的研究表明,大多数 CRE 依然对部分药物敏感(或中介),尤其以氨基糖苷类和替加环素为主。以往研究显示未及时充分采取抗感染治疗是肿瘤患者血流感染后死亡的独立危险因素^[22]。我们的研究表明:如果患者本身肠道定植 CRE,一旦发生 CRE 血流感染药物选择可以参考定植菌耐药情况,尽早联合敏感药物进行控制。同时,CRE 对于头孢菌素类及酶抑制剂复合药物耐药率均高于90%,不宜选用。

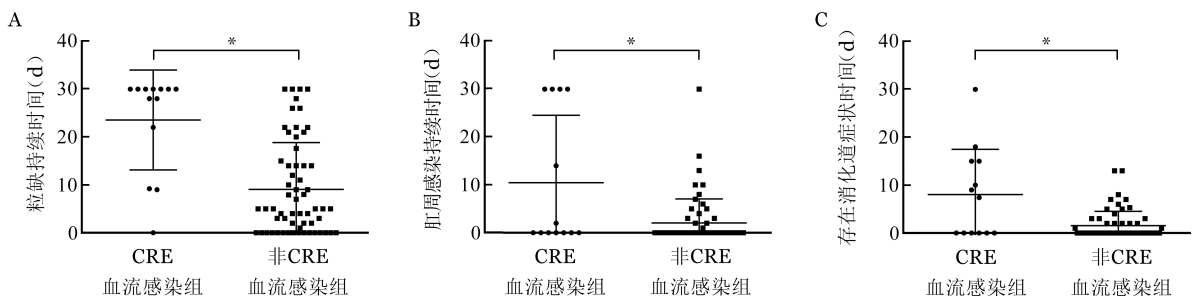


图2 74例肛周耐碳青霉烯肠杆菌(CRE)阳性患者发生与未发生 CRE 血流感染组粒细胞缺乏(粒缺)持续时间(A)、肛周感染持续时间(B)及存在消化道症状时间(C)比较(**P*<0.05)

本研究数据显示17.6%的肛周CRE阳性患者后期发生了血流感染,寻找可能的危险因素对经验用药选择以及早期治疗至关重要。通过两组患者比较我们发现粒缺时间、存在消化道症状时间及肛周感染时间均为肛周CRE阳性患者发生CRE血流感染的独立危险因素。基于这些危险因素,对于肛周CRE阳性患者如具备危险因素同时伴发热等感染症状可以考虑给予较强的抗感染治疗,药物选择可参考已检出对CRE敏感药物。

综上所述,本研究得出以下结论:首先,对于恶性血液病患者进行肛周CRE培养可以对后期CRE血流感染起到预警以及优化抗菌药物使用的作用。其次,氨基糖苷类、替加环素在CRE中耐药率较低,可以作为联合治疗的首选。最后,我们发现粒缺、胃肠道症状、肛周感染持续时间均为检测阳性患者发生CRE血流感染的独立危险因素,其有助于CRE血流感染患者的早期识别以及可能感染源的提示。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace[J]. J Infect Dis, 2017, 215(suppl_1):S28-28S36. DOI: 10.1093/infdis/jiw282.
- [3] van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What we know and what we need to know[J]. Virulence, 2017, 8(4):379-382. DOI: 10.1080/21505594.2017.1306621.
- [4] Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, et al. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies [J]. J Infect, 2016, 73 (4):336- 345. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.07.002.
- [5] Patel A, Gruber P. Severe infections in neutropenic patients[J]. Curr Opin Crit Care, 2015, 21 (6):586- 592. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000256.
- [6] 陈少桢,林康呢,肖敏,等. 血液恶性肿瘤化疗后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, 2017, 38(11): 951-955. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.010.
- [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] 王婷玉,李增军,林青松,等. 淋巴瘤患者细菌性血流感染临床和细菌学分析[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(12):1043-1048. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.007.
- [9] 韩清珍,陈瑜,杨涵,等. 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[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (11): 930- 933. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2017. 11.005.
- [10] Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of Klebsiella pneumoniae infection in intensive care patients [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65 (2):208- 215. DOI: 10.1093/cid/cix270.
- [11] WHO guidelines approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the prevention and control of Carbapenem- resistant Enterobacteriaceae, acinetobacter baumannii and pseudomonas aeruginosa in health care facilities [S]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [12] Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, et al. Carriage rate of carbapenem- resistant Klebsiella pneumoniae in hospitalised patients during a national outbreak [J]. J Hosp Infect, 2010, 74 (4):344-349. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.07.022.
- [13] Banach DB, Francois J, Blash S, et al. Active surveillance for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae using stool specimens submitted for testing for Clostridium difficile [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(1):82-84. DOI: 10.1086/674391.
- [14] Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E, et al. Risk factors for colonization due to Carbapenem- resistant Enterobacteriaceae among patients exposed to long-term acute care and acute care facilities [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35 (4):398-405. DOI: 10.1086/675614.
- [15] Zhao ZC, Xu XH, Liu MB, et al. Fecal carriage of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Chinese university hospital [J]. Am J Infect Control, 2014, 42 (5):e61- 64. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.01.024.
- [16] Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! [J]. Trends Mol Med, 2012, 18(5):263-272. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.03.003.
- [17] Zhang R, Liu L, Zhou HW, et al. Nationwide surveillance of clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) strains in China [J]. Ebiomedicine, 2017, 19: 98-106. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.032.
- [18] Lee CS, Doi Y. Therapy of infections due to Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens [J]. Infect Chemother, 2014, 46 (3):149-164. DOI: 10.3947/ic.2014.46.3.149.
- [19] Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae [J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29 (6):583-594. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000314.
- [20] Xu A, Zheng B, Xu YC, et al. National epidemiology of Carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013 [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 Suppl 1:S1- 8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.09.015.
- [21] Zhang Y, Wang Q, Yin Y, et al. Epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: report from the China CRE network [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62 (2) pii: e01882-17. DOI: 10.1128/AAC.01882-17.
- [22] Stoma I, Karpov I, Milanovich N, et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood Res, 2016, 51 (2): 102-106. DOI: 10.5045/br.2016. 51.2.102.

(收稿日期:2018-04-02)

(本文编辑:刘爽)