



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.009

· 论著 ·

# 血液病患者血流感染耐碳青霉烯肠杆菌的危险因素分析

李赞 李琳 林漓 尹璵 徐金环 汪玥 陈中举 隗佳 孙自镛 张义成

**[摘要]** **目的** 评估血液病患者血流感染耐碳青霉烯肠杆菌(CRE)的危险因素。**方法** 回顾性纳入肠杆菌科细菌菌血症的血液病患者 112 例,根据从血培养标本中分离出的肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物的敏感性,将所有患者分为 CRE 组(26 例)及碳青霉烯敏感肠杆菌组(CSE 组,86 例)。收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、住院时间、既往住院次数、原发病、接受标准治疗后的状态、带有经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)、粒细胞缺乏时间、确诊前多器官系统症状、治疗方法、3 个月内抗生素使用情况、原发病、肠杆菌种类、生存结局并分组进行比较。相关性分析采用单因素及多因素 *logistic* 回归分析。**结果** CRE 组住院时间、粒细胞缺乏时间、院内感染、死亡、确诊前出现消化系统症状、接受嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗、3 个月内使用第三代头孢菌素及碳青霉烯类抗生素患者比例均高于 CSE 组,原发病接受标准治疗后缓解患者比例低于 CSE 组( $P < 0.05$ )。CRE 组感染肺炎克雷伯菌患者比例高于 CSE 组,感染大肠埃希菌患者比例低于 CSE 组( $P < 0.001$ )。CRE 组患者的中位生存期仅为 3.5 天,CSE 组患者的中位生存期未达。单因素 *logistic* 回归分析结果显示,原发病接受标准治疗后缓解状态、粒细胞缺乏时间、确诊前出现消化系统症状、接受 CAR-T 治疗、住院时间、3 个月内使用第三代头孢菌素和碳青霉烯类抗生素均与血液病患者发生 CRE 菌血症相关( $P < 0.05$ )。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,粒细胞缺乏时间、确诊前出现消化系统症状、3 个月内使用第三代头孢菌素和碳青霉烯类抗生素均为血液病患者发生 CRE 菌血症的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 粒细胞缺乏时间、确诊前出现消化系统症状、3 个月内使用第三代头孢菌素和碳青霉烯类抗生素均为血液病患者血流感染 CRE 的独立危险因素,临床医师应早期识别感染高危人群并提前干预,以改善预后。

**[关键词]** 耐碳青霉烯肠杆菌; 血液病; 危险因素; 血流感染; 粒细胞缺乏

**[中图分类号]** R515.3 **[文献标识码]** A

**Analysis of risk factors for bloodstream infection of carbapenem-resistant enterobacter in patients with hematologic diseases** Li Yun, Li Lin, Lin Li, Yin Jin, Xu Jinhuan, Wang Yue, Chen Zhongju, Wei Jia, Sun Ziyong, Zhang Yicheng. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the risk factors of bloodstream infection with carbapenem-resistant enterobacter(CRE) in patients with hematologic diseases. **Methods** A total of 112 patients with hematologic diseases of enterobacteriaceae bacteremia were retrospectively included. According to the sensitivity of enterobacteriaceae bacteria isolated from blood culture samples to carbapenems, all patients were divided into CRE group(26 cases) and carbapenem sensitive enterobacteriaceae(CSE) group(86 cases). Clinical data of all patients were collected, included gender, age, length of stay, number of previous hospitalizations, primary disease, status after standard treatment, with peripherally inserted central catheter(PICC), neutropenia time, multiple organ system symptoms before diagnosis, treatment method antibiotic use within 3 months, protopathy, enterobacter type, survival outcome and compared in groups. Correlation analysis was performed by univariate and multifactorial *logistic* regression analysis. **Results** Hospitalization days, the proportion of patients with neutropenia time, nosocomial infection, death, digestive symptoms before diagnosis, CAR-T therapy, third-generation cephalosporin and carbapenems antibiotics used within 3 months in CRE group were higher than those in CSE group, and the proportion of patients with remission after

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873446)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科(李赞、李琳、林漓、尹璵、徐金环、隗佳、张义成),检验科(汪玥、陈中举、孙自镛)

通讯作者:张义成, E-mail: yczhang@tjh. tmmu. edu. cn

primary disease standard treatment was lower than that in CSE group ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients infected with *Klebsiella pneumoniae* in CRE group was higher than that in CSE group, and the proportion of patients infected with *Escherichia coli* was lower than that in CSE group ( $P < 0.001$ ). The median survival in the CRE group was only 3.5 days, while the median survival in the CSE group was not reached. Univariate *logistic* regression analysis showed that remission status after primary disease standard treatment, neutropenia time, digestive symptoms before diagnosis, CAR-T therapy, hospitalization days and use of third-generation cephalosporin and carbapenem antibiotics within 3 months were all associated with CRE bacteremia in hematologic disease patients ( $P < 0.05$ ). Multivariate *logistic* regression analysis showed that granulocytic deficiency time, digestive symptoms before diagnosis, third-generation cephalosporin and carbapenem use within 3 months were independent risk factors for the occurrence of CRE bacteremia in hematologic patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Neutropenia time, digestive symptoms before diagnosis, third-generation cephalosporin and carbapenem use within 3 months were independent risk factors for bloodstream infection of CRE in patients with hematologic diseases. Clinician should identify the high risk groups of infection, early and intervene in advance to improve the prognosis.

**[Key words]** Carbapenem-resistant enterobacter; Hematological; Risk factors; Bloodstream infection; Neutropenia

以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌为代表的肠杆菌科细菌是导致患者发生重症感染的重要病原体之一<sup>[1]</sup>。近年来耐碳青霉烯肠杆菌 (CRE) 的广泛流行已成为威胁公共健康的全球性问题。对于 CRE 血流感染的患者而言, 由于治疗选择少, 其病死率高达 70%<sup>[2-3]</sup>。有少数研究也已证实部分 CRE 定植或感染的危险因素, 包括手术、器官或造血干细胞移植、医院暴露、有创性操作和既往抗生素的使用<sup>[4]</sup>。相对于外科患者和 ICU 患者而言, 血液病患者往往需要反复多次住院接受化疗; 而化疗药物或免疫抑制药物的使用会导致患者处于免疫抑制状态, 从而对多种病原体更易感<sup>[5]</sup>; 因放化疗而引起的组织损伤, 尤其是黏膜损伤往往引起细菌移位, 定植菌入血而引起菌血症。此外, 经验性抗生素的应用在多重耐药菌 (MDR) 的筛选过程中也起到了关键作用<sup>[6]</sup>。因此, 基于血液病患者复杂的病情及病理生理特征, 早期识别 CRE 血流感染的危险因素十分关键。为此, 我们设计了一项回顾性研究以分析血液病患者血流感染 CRE 的危险因素, 从而为临床医师的预防策略及抢先干预提供依据。

## 对象与方法

1. 对象: 回顾性纳入 2014 年 1 月 ~ 2018 年 9 月在我院血液内科住院并确诊为肠杆菌科细菌菌血症血液病患者 112 例。肠杆菌科细菌菌血症的诊断标准为血培养标本中培养出肠杆菌科细菌, 同时有发热 (体温  $> 38.3^{\circ}\text{C}$ ) 或低体温 (体温  $< 36^{\circ}\text{C}$ )、心率  $> 90$  次/min 及血流动力学改变的临床表现。排除药敏结果不完整或病历资料缺失的患者。根据从血培养标本中分离出肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物的敏感性, 将所有患者分为耐碳青霉烯肠杆菌组 (CRE 组) 26 例 (23.2%) 及碳青霉烯敏感肠杆菌组 (CSE 组) 86 例 (76.9%)。本研究已获得我院伦理委员会审核通过。

## 2. 方法

(1) 临床资料收集: 包括性别、年龄、住院时间、既往住院次数、原发病接受标准治疗后的状态、带有经外周静脉穿刺中心静脉置管 (PICC)、粒细胞缺乏时间、确诊前多器官系统症状、治疗方法 [接受化疗、放疗、联合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 治疗、糖皮质激素、造血干细胞移植、免疫抑制剂]、3 个月内抗生素使用情况、原发病、肠杆菌种类。记录所有患者生存结局 (包括院内感染及死亡)。粒细胞缺乏定义为外周血中性粒细胞计数  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。院内感染定义为住院 48 h 后出现的感染或出院后 48 h 内发病的感染。多器官系统症状定义为在菌血症出现前的各器官系统的功能下降、结构损伤及各组织器官的局限性感染。

(2) 耐药检测: 采集所有患者双侧上肢外周血样本送至检验科微生物实验室进行细菌培养, 培养 5 天内如有细菌生长即通过 Vitek-2-compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统对其进行分离鉴定及药敏检测。美罗培南或亚胺培南最小抑菌浓度 (MIC)  $\geq 2 \text{ mg/L}$  的菌株定义为 CRE。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用单因素及多因素 *logistic* 回归分析。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

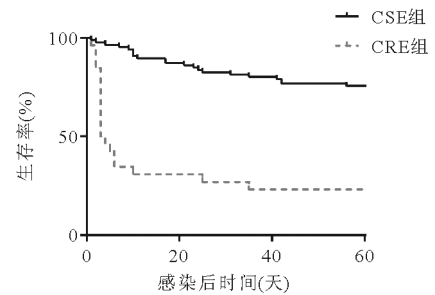
## 结 果

1. 两组患者临床资料比较: 所有患者原发疾病中白血病最多 (76 例, 67.9%), 其次为淋巴瘤 (21 例, 18.8%), 大多数患者 (101 例, 90.2%) 在接受针对原发病的治疗后出现粒细胞缺乏。CRE 组患者均为院内感染, CSE 组患者 70 例 (81.40%) 患者为院内感染。

CRE 组住院时间、粒细胞缺乏时间、院内感染、死亡、确诊前出现消化系统症状、接受 CAR-T 治疗、3 个月内使用第三代头孢菌素及碳青霉烯类抗生素患者比例均高于 CSE 组,原发病接受标准治疗后缓解患者比例低于 CSE 组( $P < 0.05$ )。两组患者其余指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 两组患者肠杆菌种类比较:所有患者中共 13 株不同种类肠杆菌被分离出来。大肠埃希菌是最常见的病原体,有 51 例(45.5%)患者感染大肠埃希菌,其中 4 例(7.8%)为 CRE;44 例(39.3%)患者感染肺炎克雷伯菌,其中 22 例(50.0%)为 CRE;其他 11 种菌株见于 17 例(15.2%)患者中,这些菌株均对碳青霉烯敏感。CRE 组感染肺炎克雷伯菌患者比例高于 CSE 组,感染大肠埃希菌患者比例低于 CSE 组( $P < 0.001$ )。见表 2。

3. 两组患者的生存结局比较:所有患者中 42 例 (37.5%) 在感染后 60 天内死亡,其中 CRE 组 20 例 (76.9%), CSE 组 22 例 (25.6%)。两组患者总体生存情况见图 1。CRE 组患者中位生存期仅为 3.5 天, CSE 组患者的中位生存期未达。



**图 1** 两组患者的总体生存情况

4. 血液病患者发生 CRE 菌血症的单因素及多因素分析: 单因素 *logistic* 回归分析结果显示, 原发病接受标准治疗后缓解状态 ( $OR = 0.134, 95\% CI 0.627 \sim 0.657$ )、粒细胞缺乏时间 ( $OR = 2.053, 95\% CI 1.482 \sim 2.845$ )、确诊前出现消化系统症状 ( $OR = 3.510, 95\% CI 1.309 \sim 9.408$ )、接受 CAR-T 治疗 ( $OR = 6.587, 95\% CI 1.456 \sim 29.798$ )、住院时间 ( $OR = 2.026, 95\% CI 1.345 \sim 3.052$ )、3 个月内使用第三代头孢菌素 ( $OR = 7.452, 95\% CI 2.556 \sim 21.752$ ) 和碳青霉烯类抗生素 ( $OR = 12.719, 95\% CI 1.640 \sim 98.621$ ) 均与血液病患者发生 CRE 菌血症相关 ( $P < 0.05$ )。进一步多因素 *logistic* 回归分析

表1 两组患者临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄	住院时间	既往住院次数	粒细胞缺乏时间	原发病接受标准治疗后的状态				
			[岁, $M(P_{25},P_{75})$ ]	[天, $M(P_{25},P_{75})$ ]	[次, $M(P_{25},P_{75})$ ]	[天, $M(P_{25},P_{75})$ ]	初诊	缓解	复发	难治	
CRE 组	26	13/13	44.5(24.5,54.3)	22.5(12.3,29.0)	2.0(1.0,5.0)	10.0(4.8,18.5)	12(46.2)	2(7.7)	6(23.1)	6(23.1)	
CSE 组	86	51/35	41.0(26.8,50.0)	12.0(5.5,18.5)	3.0(1.0,6.3)	2.0(1.0,7.0)	25(29.1)	31(36.0)	12(14.0)	18(20.9)	
P 值		0.401	0.622	0.015	0.560	<0.001	0.105	0.005	0.421	0.815	
组别	例数	确诊前症状				治疗方法					
		呼吸系统	泌尿系统	消化系统	皮肤软组织	化疗	放疗	糖皮质激素	CAR-T 治疗	造血干细胞移植	免疫抑制剂
CRE 组	26	16(61.5)	1(3.8)	10(38.5)	5(19.2)	22(84.6)	2(7.7)	21(80.8)	5(19.2)	2(7.7)	5(19.2)
CSE 组	86	37(43.0)	2(2.3)	13(15.1)	7(8.1)	68(79.1)	1(1.2)	60(69.8)	3(3.5)	11(12.8)	12(14.0)
P 值		0.098	1.000	0.010	0.215	0.533	0.136	0.272	0.022	0.717	0.730
组别	例数	带有 PICC	3 个月内抗生素使用情况								
			哌拉西林-他唑巴坦	第三代头孢菌素	第四代头孢菌素	喹诺酮类	氨基糖苷类	碳青霉烯类			
CRE 组	26	8(30.8)	2(7.7)	21(80.8)	1(3.8)	10(38.5)	1(3.8)	25(96.2)			
CSE 组	86	27(31.4)	10(11.6)	31(36.0)	2(2.3)	19(22.1)	1(1.2)	57(66.3)			
P 值		0.952	0.836	<0.001	0.551	0.095	0.412	0.003			
组别	例数	原发病									
		急性白血病	非霍奇金淋巴瘤	多发性骨髓瘤	再生障碍性贫血	慢性白血病	骨髓增生异常综合征	特发性血小板减少性紫癜	霍奇金淋巴瘤	院内感染	死亡
CRE 组	26	16(61.5)	6(23.1)	1(3.8)	2(7.7)	1(3.8)	0(0)	0(0)	0(0)	26(100.0)	20(76.9)
CSE 组	86	57(66.3)	14(16.3)	5(5.8)	2(2.3)	2(2.3)	3(3.5)	2(2.3)	1(1.2)	70(81.4)	22(25.6)
P 值		0.675	0.616	1.000	0.230	0.551	1.000	0.230	1.000	0.021	<0.001

表2 两组患者肠杆菌种类比较[例,(%)]

[illegible]



结果显示,粒细胞缺乏时间( $OR = 1.121, 95\% CI 1.040 \sim 1.207$ )、确诊前出现消化系统症状( $OR = 6.831, 95\% CI 1.780 \sim 26.222$ )、3 个月内使用碳青霉烯类抗生素( $OR = 9.487, 95\% CI 1.088 \sim 82.727$ )和第三代头孢菌素( $OR = 6.334, 95\% CI 1.768 \sim 22.692$ )均为血液病患者发生 CRE 菌血症的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

近年来,CRE 感染已成为院内感染不可忽视的一环,其中肺炎克雷伯菌为最常见的耐药菌株<sup>[7-8]</sup>。与此同时,既往研究结果显示 CRE 菌血症患者病死率高,特别是对于免疫功能低下的血液病患者,CRE 菌血症是导致其死亡的重要原因之一。因此,明确 CRE 菌血症的危险因素将有助于临床医师早期识别 CRE 感染并在必要时提前干预。本研究结果显示,粒细胞缺乏时间、确诊前出现消化系统症状、3 个月内使用第三代头孢菌素及碳青霉烯类抗生素均为血液病患者发生 CRE 菌血症的独立危险因素。

粒细胞缺乏是化疗最常见且最严重的不良反应之一,也是血液病患者在接受治疗期间最主要的特征之一。在本研究中,CRE 组及 CSE 组接受化疗患者比例比较差异无统计学意义,而化疗导致的粒细胞缺乏时间的延长进一步增加了患者暴露于 CRE 的机会,从而提高了发生 CRE 菌血症的风险。这一结论提示我们,通过应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)以尽可能缩短化疗导致的粒细胞缺乏时间,将有助于降低患者发生 CRE 菌血症的风险。

本研究结果发现,在确诊前出现消化系统症状的患者更易发生 CRE 感染,这提示在肠道定植的 CRE 或许是导致 CRE 菌血症的重要来源。近年来部分研究结果发现,通过口服庆大霉素或多黏菌素的选择性去定植疗法可将 CRE 的肠道定植率降低 38% ~ 66%,这或许是未来减少 CRE 流行的重要手段之一<sup>[9]</sup>。此外基于部分文献的证据,口服益生菌疗法因其免疫调节功能在抑制肠道有害菌群过度繁殖方面的优势具有一定的作用,但目前仍需更多证据证实肠道微生态疗法对减少 CRE 菌血症的有效性<sup>[10]</sup>。

在过去一段时间,肠杆菌感染更多情况下被认为是院外感染,然而随着近 20 年来多重耐药菌株的不断出现,CRE 感染更多情况下源于院内感染<sup>[11]</sup>。在本项研究中,所有 CRE 菌血症均为院内感染,这提示院感控制在预防 CRE 菌血症中的关键作用。对于血液病患者,定期进行 CRE 筛查具有重要价值<sup>[2,12]</sup>。一旦出现 CRE 定植阳性患者,应第一时间启动院感控制程序,防止院内感染的发生。此外,既往研究结果表明单

间隔对于减少 CRE 的流行具有重要作用<sup>[13]</sup>。与本研究的结果相似的是,最近有研究显示既往的抗生素暴露也是 CRE 感染的危险因素,其中抗生素的选择作用对于 CRE 的传播起到关键作用,同时基本所有种类抗生素对 CRE 均具有筛选作用<sup>[14]</sup>。因此临床医师应严格把握抗生素的应用指征、避免滥用,这将在一定程度上减少对 CRE 菌株的筛选作用,进而减弱其流行。

本研究仍存在不足之处。首先,本研究为回顾性研究,选择和回忆偏倚不可避免;此外,本研究的样本量仍相对较少。因此需要大样本的队列研究对本研究结果进行进一步的验证。

总体而言,目前 CRE 在血液病患者中流行的风险依然严峻,本研究通过多因素分析筛选出血液病患者发生 CRE 菌血症的独立危险因素,从而进一步帮助临床医师早期识别高危患者,在必要时进行抢先治疗来遏制 CRE 菌血症的发生及 CRE 的传播。

## 参 考 文 献

- [1] Lin X, Hu Q, Zhang R, et al. Emergence of *Serratia marcescens* isolates possessing carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 from China [J]. J Hosp Infect, 2016, 94(1): 65-67.
- [2] Friedman ND, Carmeli Y, Walton AL, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Strategic Roadmap for Infection Control [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2017, 38(5): 580-594.
- [3] 赵建平, 王珊珊, 吴忠伟, 等. 血流和尿路感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌患者死亡的相关危险因素分析 [J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1245-1249.
- [4] Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, et al. The epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan [J]. J Infect Chemother, 2018, 24(7): 505-509.
- [5] Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies [J]. Virulence, 2017, 8(4): 391-402.
- [6] Schilling MB, Parks C, Deeter RG. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: A retrospective study [J]. Exp Ther Med, 2011, 2(5): 859-866.
- [7] Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance [J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 252-275.
- [8] 龙晓琴. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12): 1282-1286.
- [9] Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, et al. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(10): 2729-2739.
- [10] Wang W, Xu S, Ren Z, et al. Gut microbiota and allogeneic transplantation [J]. J Transl Med, 2015, 13: 275.
- [11] Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(7): 943-950.
- [12] Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 Suppl 1: 1-55.
- [13] 黄细莲, 吴盛海, 施鹏飞, 等. 血液科患者肠道碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌主动筛查及其效果评价 [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(11): 881-889.
- [14] Teo J, Cai Y, Tang S, et al. Risk factors, molecular epidemiology and outcomes of ertapenem-resistant, carbapenem-susceptible Enterobacteriaceae: a case-case-control study [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e34254.

(收稿日期: 2022-02-09)

(本文编辑: 余晓曼)