

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20222708

· 论 著 ·

恶性血液病合并血流感染患者病原菌分布及其预后影响因素

高 陆, 刘维佳, 袁 钟

(遵义医科大学附属医院血液内科, 贵州 遵义 563000)

[摘要] **目的** 分析恶性血液病合并血流感染患者的病原学特征及其预后影响因素。**方法** 选取 2016 年 1 月—2022 年 5 月遵义医科大学附属医院血液内科的恶性血液病合并血流感染的住院患者为研究对象。根据患者发生血流感染 30 d 内的治疗结局分为生存组和死亡组。分析患者的病原学特征及预后情况, 并采用单因素及 logistic 回归分析影响恶性血液病合并血流感染预后的危险因素。**结果** 共纳入 185 例患者, 基础疾病以急性白血病为主(125 例, 67.6%)。共分离 197 株病原菌, 革兰阴性菌 109 株(55.3%), 其中大肠埃希菌 55 株(27.9%); 革兰阳性菌 86 株(43.7%), 其中人葡萄球菌 24 株(12.2%); 真菌 2 株(1.0%)。大肠埃希菌中产超广谱 β -内酰胺酶(EBSLs)菌株 28 株(50.9%); 肺炎克雷伯菌中产 EBSLs 菌株 2 株(10.0%); 耐甲氧西林的人葡萄球菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌的检出率分别为 70.8%、71.4%、36.4%。单因素分析表明, 年龄 ≥ 70 岁、粒细胞缺乏持续时间 ≥ 7 d、未合理使用抗菌药物、合并心功能不全、合并急性肾功能不全、感染性休克、肺部感染患者的 30 天病死率较高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析表明, 粒细胞缺乏持续时间 ≥ 7 d [OR = 3.306, 95% CI(1.224~8.927)]、合并心功能不全 [OR = 6.291, 95% CI(1.930~20.508)]、合并急性肾功能不全 [OR = 8.419, 95% CI(2.198~32.241)]、感染性休克 [OR = 22.150, 95% CI(3.639~134.806)] 均为恶性血液病合并血流感染患者 30 天内死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。**结论** 恶性血液病合并血流感染最常见的病原菌中, 革兰阴性菌以大肠埃希菌为主, 革兰阳性菌以人葡萄球菌为主。影响恶性血液病合并血流感染患者预后的危险因素较多, 缩短粒细胞缺乏持续时间, 改善心功能不全、肾功能不全, 积极控制感染性休克是减少恶性血液病合并血流感染患者 30 天内死亡的有效措施。

[关键词] 恶性血液病; 血流感染; 病原菌; 预后; 危险因素

[中图分类号] R181.3⁺2

Distribution of pathogenic bacteria and factors affecting prognosis of patients with malignant hematological diseases complicated with blood stream infection

GAO Lu, LIU Wei-jia, YUAN Zhong (Department of Hematology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the pathogenic characteristics and affecting factors for prognosis of patients with malignant hematological diseases complicated with blood stream infection (BSI). **Methods** Hospitalized patients with malignant hematological diseases complicated with BSI in the Department of Hematology in Affiliated Hospital of Zunyi Medical University between January 2016 and May 2022 were selected as the study subjects. Patients were divided into survival group and death group according to the treatment outcome within 30 days after BSI. Pathogenic characteristics and prognosis of patients were analyzed, risk factors for the prognosis of malignant hematological diseases complicated with BSI were analyzed by univariate and logistic regression. **Results** A total of 185 patients were included in study, the main underlying disease was acute leukemia ($n = 125, 67.6\%$). 197 strains of pathogenic

[收稿日期] 2022-03-31

[基金项目] 遵义医科大学硕士启动基金[院字 2018(27 号)]

[作者简介] 高陆(1989-), 男(汉族), 贵州省六盘水市人, 主治医师, 主要从事造血干细胞移植研究。

[通信作者] 袁钟 E-mail: Yuanzhong1963@126.com

bacteria were isolated, 109 strains (55.3%) were Gram-negative bacteria, 55 (27.9%) of which was *Escherichia coli*; 86 strains (43.7%) were Gram-positive bacteria, 24 (12.2%) of which were *Staphylococcus hominis*; 2 strains were fungi (1.0%). 28 strains (50.9%) of *Escherichia coli* and 2 strains (10.0%) of *Klebsiella pneumoniae* produced extended-spectrum β -lactamases. Isolation rates of methicillin-resistant coagulase negative staphylococcus, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were 70.8%, 71.4% and 36.4% respectively; univariate analysis showed that 30-day mortality was higher in patients with age \geq 70 years, duration of agranulocytosis \geq 7 days, irrational use of antimicrobial agents, combined with cardiac insufficiency, combined with acute renal insufficiency, septic shock and pulmonary infection, differences were all significant (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that duration of agranulocytosis \geq 7 days ($OR = 3.306$, 95% $CI [1.224 - 8.927]$), combined with cardiac insufficiency ($OR = 6.291$, 95% $CI [1.930 - 20.508]$), combined with acute renal insufficiency ($OR = 8.419$, 95% $CI [2.198 - 32.241]$), and septic shock ($OR = 22.150$, 95% $CI [3.639 - 134.806]$) were all independent risk factors for 30-day mortality in patients with malignant hematological diseases complicated with BSI (all $P < 0.05$). **Conclusion** Among the most common pathogenic bacteria of malignant hematological diseases complicated with BSI, *Escherichia coli* is the main Gram-negative bacteria, and *Staphylococcus hominis* is the main Gram-positive bacteria. There are multiple risk factors affecting the prognosis of patients with malignant hematological diseases complicated with BSI. Shortening the duration of agranulocytosis, improving cardiac and renal function, and actively controlling septic shock are effective measures to reduce 30-day mortality in patients with malignant hematological diseases complicated with BSI.

[Key words] malignant hematological disease; blood stream infection; pathogen; prognosis; risk factor

恶性血液病患者死亡的主要原因有感染^[1]、出血^[2]、中枢神经系统病变^[3]、肺部弥漫性病变以及多器官功能衰竭等^[4]。此类疾病由于肿瘤细胞恶性克隆性增生,正常骨髓造血功能被抑制,免疫系统受到损伤,加之患者接受化学治疗、使用糖皮质激素、使用免疫抑制剂以及造血干细胞移植等治疗措施,导致其免疫系统的损伤进一步加剧,因此恶性血液病患者的感染发病率明显增加,同时与感染相关的死亡风险也随之增加^[5]。

血流感染是指病原微生物进入血流引起的播散性感染,是危及患者生命的全身性感染疾病,主要病原微生物包括细菌、真菌及病毒等,病原微生物通过各种途径进入血液循环,可导致血流感染,甚至可引起感染性休克、弥散性血管内凝血、多脏器功能衰竭乃至死亡^[6]。近年来由于侵入性操作、抗菌药物以及糖皮质激素等药物的广泛应用,血流感染发病率也越来越高^[7]。研究^[7]显示,住院患者菌血症发病率为 5.9%,病死率为 15.6%。恶性血液病患者并发感染后,病情凶险,易发生急性呼吸衰竭、脓毒血症及感染性休克等,病死率高^[8]。血流感染病原菌的流行病学存在地域差异,部分欧美地区以革兰阳性菌为主^[9];我国以革兰阴性菌为主,其次为革兰阳性菌,真菌感染呈上升趋势^[10]。

本研究回顾性分析血液科恶性血液病合并血流感染患者的临床特征、病原菌分布及预后的影响因

素,以期为临床治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月—2022 年 5 月遵义医科大学附属医院血液内科的恶性血液病合并血流感染的住院患者为研究对象。剔除未明确诊断为恶性血液病患者,未行血培养及临床资料不完整的病例。根据恶性血液病患者发生血流感染 30 d 内的治疗结局,分为生存组和死亡组。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 回顾性分析患者的病历资料,收集患者的年龄、性别、住院时间、原发病类型、发生血流感染时的临床表现(体温、感染部位等)、血培养检出的病原菌及药敏试验结果、中性粒细胞缺乏持续时间及缺乏程度、血小板减少程度、血浆清蛋白(住院期间最低的数值)、是否合理使用抗菌药物(经验性抗菌药物使用与药敏试验吻合情况)、是否有侵入性操作(留置血管导管、留置尿管等)、是否合并糖尿病、心功能不全、肾功能不全等资料。

同一患者同一次住院期间多次血培养结果纳入第 1 次血培养送检标本阳性的临床资料^[11]。判断为污染菌后予以剔除,符合下列至少一项条件判定为污染菌:(1)使用敏感抗菌药物治疗后无效;(2)连续多次多日培养,仅一次为凝固酶阴性葡萄球菌;

(3)一次血培养分离出两种以上的皮肤菌群^[12]。对同一次住院期间连续两次检测出同一菌株者不予重复计入。

1.2.2 诊断标准 恶性血液病的诊断依据《血液病诊断及疗效标准》第四版^[13]。血流感染诊断标准依据卫生部 2001 年颁发的《医院感染诊断标准(试行)^[14]。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用例和百分数(%)进行描述,单因素分析采用卡方检验。将合并血流感染的恶性血液病患者随访 30 d 是否死亡作为因变量,对单因素分析有意义的因素进行非条件 logistic 回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 共纳入 185 例血培养阳性并确诊为血流感染的恶性血液病病例。其中男性 116 例,女性 69 例。最小年龄 16 岁,最大年龄 85 岁,平均年龄(45.92 ± 15.64)岁。平均住院日数(27.56 ± 16.34)d。血流感染恶性血液疾病包括急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)98 例,急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)27 例,多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)8 例,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)9 例,慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CL)5 例,淋巴瘤(lymphoma)32 例,慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)1 例,其他类型(急性双表型白血病等)5 例。

2.2 临床表现 185 例患者中 177 例发生血流感染时均有发热,其中 37.3~38℃ 6 例,38.1~39℃ 47 例,>39℃ 124 例。恶性血液病患者除血流感染外伴随其他感染灶,其中呼吸道感染 96 例,胃肠道感染 21 例,肛周感染 13 例,口腔感染 10 例,皮肤感染 8 例,泌尿道感染 4 例,关节腔感染 1 例;有 27 例同时伴随两个或两个以上感染灶,另有 63 例未发现明确感染灶。

2.3 病原菌分布 185 例患者的血标本均培养出病原菌,其中 11 例培养出两种或两种以上的病原菌。共培养病原菌 197 株,其中革兰阴性菌 109 株(55.3%),主要为大肠埃希菌(55 株)、肺炎克雷伯菌(20 株)、铜绿假单胞菌(15 株);革兰阳性菌 86 株(43.7%),主要为人葡萄球菌(24 株)、表皮葡萄

球菌(21 株)、金黄色葡萄球菌(11 株)、肺炎链球菌(5 株);真菌 2 株(1.0%),热带念珠菌、克柔念珠菌各 1 株。见表 1。

表 1 恶性血液病合并血流感染患者病原菌分布

Table 1 Distribution of pathogenic bacteria in patients with malignant hematological diseases complicated with BSI

病原菌	菌株数	构成比(%)
革兰阴性菌	109	55.3
大肠埃希菌	55	27.9
肺炎克雷伯菌	20	10.2
铜绿假单胞菌	15	7.6
阴沟肠杆菌	4	2.0
沙门氏菌	3	1.5
变形杆菌	2	1.0
嗜水气单胞菌	2	1.0
其他革兰阴性菌	8	4.1
革兰阳性菌	86	43.7
人葡萄球菌	24	12.2
表皮葡萄球菌	21	10.7
金黄色葡萄球菌	11	5.6
缓症链球菌	7	3.6
肺炎链球菌	5	2.5
屎肠球菌	4	2.0
科氏葡萄球菌	3	1.5
头部葡萄球菌	2	1.0
其他革兰阳性菌	9	4.6
真菌	2	1.0
热带念珠菌	1	0.5
克柔念珠菌	1	0.5
合计	197	100

注:其他革兰阴性菌包括产气肠杆菌、卡他莫拉菌、产吡啶金黄色杆菌、木糖氧化无色杆菌、弗格森埃希菌、海藻希瓦菌、二氧化碳嗜纤维菌、摩根氏菌;其他革兰阳性菌包括毗邻颗粒链菌、玫瑰色微球菌、藤黄微球菌、无乳链球菌、星座链球菌、婴儿链球菌、山羊葡萄球菌、产单核细胞李斯特菌、腊芽芽孢杆菌。

2.4 药敏试验结果

2.4.1 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况 共检出大肠埃希菌 55 株,其中产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamase, EBSLs)的大肠埃希菌 28 株(50.9%);对常用碳青霉烯类、 β -内酰胺/ β 内酰胺酶抑制剂和阿米卡星等药物的耐药率较低(耐药率均 < 10%);对喹诺酮类、头孢曲松的

耐药率较高 (>50%)。20 株肺炎克雷伯菌中产 EBSLs 菌株 2 株 (10.0%)。肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌对受试的大部分抗菌药物较敏感。见表 2。

表 2 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况 [株 (%)]

Table 2 Resistance of main Gram-negative bacteria to commonly used antimicrobial agents (No. of isolates [%])

抗菌药物	大肠埃希菌 (n = 55)	肺炎克雷伯菌 (n = 20)	铜绿假单胞 (n = 15)
哌拉西林/他唑巴坦	5(9.1)	2(10.0)	0(0)
头孢唑林	36(65.5)	6(30.0)	12(80.0)
头孢他啶	15(27.3)	3(15.0)	1(6.7)
头孢曲松	28(50.9)	5(25.0)	1(6.7)
头孢吡肟	11(20.0)	2(10.0)	5(33.3)
头孢哌酮/舒巴坦	3(5.5)	2(10.0)	0(0)
氨基曲南	18(32.7)	5(25.0)	2(13.3)
亚胺培南	4(7.3)	2(10.0)	1(6.7)
厄他培南	1(1.8)	-	-
阿米卡星	4(7.3)	2(10.0)	0(0)
庆大霉素	20(36.4)	4(20.0)	0(0)
妥布霉素	16(29.1)	3(15.0)	0(0)
左氧氟沙星	34(61.8)	6(30.0)	2(13.3)
环丙沙星	29(52.7)	6(30.0)	2(13.3)

注：- 表示未检测。

2.4.2 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况 耐甲氧西林的人葡萄球菌、表皮葡萄球菌检出率分别为 70.8%、71.4%；耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 检出率为 36.4%；三种主要的革兰阳性球菌对替考拉宁、万古霉素和利奈唑胺均敏感，对青霉素均耐药；表皮葡萄球菌和人葡萄球菌对左氧氟沙星的耐药率 >40%，对莫西沙星的耐药率 >20%。见表 3。

2.4.3 真菌对常用抗菌药物的耐药情况 分离出真菌 2 株，分别是热带念珠菌和克柔念珠菌，对比

表 3 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况 [株 (%)]

Table 3 Resistance of main Gram-positive bacteria to commonly used antimicrobial agents (No. of isolates [%])

抗菌药物	人葡萄球菌 (n = 24)	表皮葡萄球菌 (n = 21)	金黄色葡萄球菌 (n = 11)
青霉素	24(100)	21(100)	11(100)
苯唑西林	17(70.8)	15(71.4)	4(36.4)
万古霉素	0(0)	0(0)	0(0)
替考拉宁	0(0)	0(0)	0(0)
利奈唑胺	0(0)	0(0)	0(0)
红霉素	23(95.8)	17(81.0)	2(18.2)
克林霉素	17(70.8)	12(57.1)	2(18.2)
左氧氟沙星	15(62.5)	9(42.9)	1(9.1)
环丙沙星	15(62.5)	11(52.4)	1(9.1)
莫西沙星	13(54.2)	5(23.8)	1(9.1)
利福平	3(12.5)	9(42.9)	0(0)

奈芬均耐药，其中克柔念珠菌对氟康唑耐药。2 株真菌对制霉菌素、两性霉素 B、伊曲康唑敏感。

2.5 预后影响因素分析

2.5.1 单因素分析 185 例病例中，因发生血流感染死亡 35 例，病死率 18.9%。单因素分析表明，年龄 ≥70 岁、粒细胞缺乏时间 ≥7 d、未合理使用抗菌药物、合并心功能不全、合并急性肾功能不全、感染性休克、肺部感染患者的 30 天病死率较高，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 4。

2.5.2 多因素分析 将单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的预后相关危险因素进行多因素 logistic 回归分析，结果显示，粒细胞缺乏持续时间 ≥7 d [OR = 3.306, 95% CI (1.224 ~ 8.927)]、合并心功能不全 [OR = 6.291, 95% CI (1.930 ~ 20.508)]、合并急性肾功能不全 [OR = 8.419, 95% CI (2.198 ~ 32.241)]、感染性休克 [OR = 22.150, 95% CI (3.639 ~ 134.806)] 均为恶性血液病合并血流感染患者 30 天内死亡的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 4 恶性血液病合并血流感染患者 30 天内死亡的单因素分析

Table 4 Univariate analysis on 30-day mortality in patients with malignant hematological diseases complicated with BSI

因素	生存组 (例, n = 150)	病死组 (例, n = 35)	30 天 病死率 (%)	χ^2	P	因素	生存组 (例, n = 150)	病死组 (例, n = 35)	30 天 病死率 (%)	χ^2	P
性别				0.636	0.425	粒细胞缺乏持续 时间(d)				19.909	<0.001
男	92	24	20.7			<7	114	13	10.2		
女	58	11	15.9			≥7	36	22	37.9		
住院时间(d)				0.692	0.405	合理使用抗菌 药物				4.404	0.036
<30	96	25	20.7			是	126	24	16.0		
≥30	54	10	15.6			否	24	11	31.4		
年龄(岁)				4.018	0.045	合并心功能不全				18.108	<0.001
<70	145	31	17.6			是	10	12	54.5		
≥70	5	4	44.4			否	140	23	14.1		
吸烟				0.205	0.651	合并急性肾功能 不全				25.462	<0.001
是	49	14	22.2			是	8	13	61.9		
否	101	22	17.9			否	142	22	13.4		
清蛋白(g/L)				2.196	0.088	合并糖尿病				0.000	1.000
<30	66	21	24.1			是	6	2	25.0		
≥30	84	14	14.3			否	144	33	18.6		
侵入性操作				2.114	0.146	合并肺部感染				8.671	0.003
有	97	18	15.7			是	70	26	27.1		
无	53	17	24.3			否	80	9	10.1		
感染性休克				30.365	<0.001						
是	2	10	83.3								
否	148	25	14.5								

表 5 恶性血液病合并血流感染 30 天内死亡的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis on 30-day mortality in patients with malignant hematological diseases complicated with BSI

因素	β	S_b	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄≥70 岁	0.343	0.960	0.127	0.721	1.409	0.215~9.243
未合理使用抗菌药物	-0.491	0.605	0.658	0.417	0.612	0.187~2.004
粒细胞缺乏持续时间≥7 d	1.196	0.507	5.567	0.018	3.306	1.224~8.927
心功能不全	1.839	0.603	9.306	0.002	6.291	1.930~20.508
急性肾功能不全	2.130	0.685	9.669	0.002	8.419	2.198~32.241
感染性休克	3.098	0.921	11.302	0.001	22.150	3.639~134.806
肺部感染	0.510	0.756	0.455	0.500	1.665	0.378~7.329

3 讨论

恶性血液病患者由于正常骨髓造血功能被抑制,免疫系统受到损伤,且长期进行放射治疗、化学

治疗及免疫抑制剂治疗,所以该类患者极易发生血流感染,且病死率也随之升高。合并血流感染的血液病患者病情发展快,临床表现复杂,患者可有明确的感染灶,如呼吸道、消化道、口腔感染,且有相应的症状及体征,也可以发热或畏寒、寒战等为表现且无

明显的感染灶直接进入感染性休克阶段。缺乏特异的临床表现及实验室指标,早期诊断较为不易,导致临床治疗有一定的困难。国内研究^[15]表明,恶性血液病合并血流感染的病死率高达 37.6%。随着医学技术的发展,近年来研究^[16]表明,病死率下降至 17.7%。

本研究结果显示,185 例恶性血液病合并血流感染患者最常见的症状是发热,占 95.7%。伴随感染部位,以呼吸道感染 96 例(51.9%),胃肠道感染 21 例(11.4%),肛周感染 13 例(7.0%)最为常见。检出主要病原菌为革兰阴性菌(55.3%),其次为革兰阳性菌(43.7%),与近年细菌耐药监测^[17]结果基本相符。检出革兰阴性菌主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌,与相关研究^[18]结果一致。国际研究^[19-21]表明,在血流感染患者中检测出产 ESBLs 菌株比例显著增加,对于此类患者,目前最常使用第三代头孢菌素类药物,值得注意的是,大肠埃希菌对第三代头孢菌素类药物的耐药率逐年增加^[22]。

检出的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 菌株检出率分别为 50.9%、10.0%。大肠埃希菌对头孢曲松的耐药率最高,为 50.9%,因此不推荐使用,对碳青霉烯类、 β -内酰胺/ β 内酰胺酶抑制剂等药物耐药率较低。本研究中大肠埃希菌对喹诺酮类的耐药率高于肺炎克雷伯菌,而肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率高于大肠埃希菌,与国内外报道^[18, 23]结果一致。目前,针对恶性血液病合并血流感染患者推荐使用头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南或亚胺培南进行经验性治疗^[24],经验性使用的抗菌药物必须是覆盖铜绿假单胞菌和其他革兰阴性杆菌的广谱抗菌药物^[25]。

本研究结果表明,恶性血液病合并血流感染的主要革兰阳性菌为葡萄球菌属,以人葡萄球菌常见,其次为表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。由于侵入性诊疗操作和免疫抑制剂的广泛应用,包括人葡萄球菌和表皮葡萄球菌在内的凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase negative *Staphylococcus*, CNS)已成为导致血流感染的主要革兰阳性菌^[26]。本研究中分离的革兰阳性菌中 CNS 占比较高,金黄色葡萄球菌中 MRSA 检出率为 36.4%,耐甲氧西林的人葡萄球菌和表皮葡萄球菌检出率较高,分别为 70.8%、71.4%。MRSA 和耐甲氧西林的 CNS 对喹诺酮类、大环内酯类均有不同程度的耐药。本研究中无对万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株。尽管如此,目前

也有万古霉素治疗 MRSA 失败的案例报道,需要实验室及临床工作人员高度关注^[27]。因此,如何合理选择初始经验性治疗抗菌药物至关重要,同时应进行病原菌分离和药敏试验,根据药敏结果选择合适的抗菌药物。

185 例病例中,因发生血流感染死亡 35 例,病死率 18.9%。单因素分析表明,年龄 ≥ 70 岁、粒细胞缺乏持续时间 ≥ 7 d、未合理使用抗菌药物、合并心功能不全、合并肾功能不全、感染性休克、肺部感染患者的 30 天病死率较高。并通过非条件多因素 logistic 回归分析发现,粒细胞缺乏持续时间 ≥ 7 d、合并心功能不全、合并肾功能不全、感染性休克均为恶性血液病合并血流感染患者 30 天内死亡的独立危险因素。

研究^[28]表明,粒细胞缺乏持续时间 ≥ 7 d 是合并血流感染的恶性血液病患者 30 天内死亡的独立危险因素。由于恶性血液病患者造血系统受到破坏,且通常接受了多个周期的化学治疗,导致更严重的免疫抑制,使中性粒细胞效应细胞数量减少、功能降低,并且长时间处于粒细胞缺乏的状态,从而导致患者死亡的风险增高。临床上缩短粒细胞缺乏持续时间有助于改善患者的预后。

心功能不全是影响恶性血液病合并血流感染患者预后不良的独立危险因素。血流感染患者发生心功能不全有许多机制参与其中,包括毒素、细胞因子、一氧化氮、补体激活、细胞凋亡和能量代谢紊乱。其中,细胞凋亡和能量代谢紊乱与线粒体功能障碍有关,是导致心功能不全的重要原因之一^[29]。血流感染患者发生心功能不全时,最佳治疗措施包括控制感染和优化血流动力学参数,及时血培养,及时和充分的抗感染治疗,对减轻病原菌侵入性心功能损伤尤其重要。

肾功能不全也是恶性血液病合并血流感染患者预后不良的独立危险因素。研究^[30]表明,血流感染引起急性肾损伤的发病机制与肾微循环系统功能障碍、炎症介质浸润导致肾小管细胞功能障碍及凋亡等有关。因为恶性血液病合并血流感染患者使用的抗菌药物或治疗方式通常对肾功能有损伤,如使用万古霉素、氨基糖苷类药物,或是在没有充分液体复苏的情况下使用升压药物治疗等。因此,早期识别急性肾损伤至关重要。研究^[31]表明,早期诊断急性肾损伤,并在肾损伤后 24 h 内改善肾功能,能提高血流感染患者的生存率。在临床工作中,应早期给予适当的抗菌药物治疗、恢复组织灌注和优化血

流动力学状态。

恶性血液病患者由于免疫功能低下等因素,合并血流感染后病情可进一步发展,可导致感染性休克和多器官功能衰竭。本研究中感染性休克为恶性血液病合并血流感染患者 30 天内死亡的独立危险因素,考虑感染性休克与其他独立危险因素,如心功能不全、肾功能不全等因素存在共线性关系。临床上应早期复苏(液体复苏、使用血管活性药物),及时使用抗菌药物,适时输注血液制品、机械通气、使用糖皮质激素或血液净化治疗等。

本研究通过回顾性分析恶性血液病合并血流感染患者最常见的病原菌分布及耐药情况,并分析可能影响预后的危险因素,对经验性治疗以及预后判断有指导价值。本研究的局限性为血流感染 30 天内病死率高,可能与部分血流感染患者未得到充分治疗,如因经济原因放弃治疗有关。另外单因素分析中患者年龄、未合理使用抗菌药物是血流感染患者 30 天内死亡的危险因素,但多因素分析时无统计学意义,可能与本研究样本量较少有关,需扩大样本量进一步验证。

综上所述,恶性血液病合并血流感染最常见的病原菌中,革兰阴性菌以大肠埃希菌为主,革兰阳性菌以人葡萄球菌为主。中性粒细胞缺乏持续时间 ≥ 7 d、合并心功能不全、合并急性肾功能不全、感染性休克是恶性血液病合并血流感染患者 30 天内死亡的独立危险因素。尽早明确病原菌,经验性合理使用抗菌药物治疗、缩短粒细胞缺乏持续时间、改善心功能不全、改善肾功能不全、积极控制感染性休克是减少恶性血液病合并血流感染患者 30 天内死亡的有效措施。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: a practical update[J]. *Virulence*, 2016, 7(3): 280 - 297.

[2] Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(4): 588 - 593.

[3] Del Principe MI, Buccisano F, Soddu S, et al. Involvement of central nervous system in adult patients with acute myeloid leukemia: incidence and impact on outcome[J]. *Semin Hematol*, 2018, 55(4): 209 - 214.

[4] Cherruault M, Le Goff M, Tamburini J, et al. Urgent chemo-

therapy in sepsis-like shock related to hematologic malignancies[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(5): e465 - e468.

[5] 袁海龙, 古力巴旦木·艾则孜, 曹海洲, 等. 血液肿瘤患者感染病原菌分布与耐药性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(4): 812 - 814.

Yuan HL, Gulibadanmu AZZ, Cao HZ, et al. Distribution and drug resistance of pathogens of infections in patients with hematological malignancies[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2016, 26(4): 812 - 814.

[6] 周梦兰, 杨启文, 于淑颖, 等. 血流感染流行病学研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(2): 212 - 217.

Zhou ML, Yang QW, Yu SY, et al. Updates on the epidemiology of bloodstream infection[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2019, 19(2): 212 - 217.

[7] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009 - 2014[J]. *JAMA*, 2017, 318(13): 1241 - 1249.

[8] Trecarichi EM, Giuliano G, Cattaneo C, et al. Bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in onco-haematological patients: risk factors and mortality in an Italian prospective survey[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0224465.

[9] Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(4): 337 - 343.

[10] 左金曼. 恶性血液病合并血流感染临床分析[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.

Zuo JM. A clinical analysis of malignant hematology with bloodstream infection[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2017.

[11] 陈少楨. 血液恶性肿瘤化疗患者并发血流感染的流行病学及危险因素分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2019.

Chen SZ. The epidemiology and risk factors for the emergence and mortality of bloodstream infections in patients with hematological malignancy receiving chemotherapy[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2019.

[12] 王辉, 张悦娴, 谢秀丽, 等. 血培养凝固酶阴性葡萄球菌阳性的临床意义[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2001, 1(2): 79 - 82.

Wang H, Zhang YX, Xie XL, et al. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood culture [J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2001, 1(2): 79 - 82.

[13] 沈梯, 赵永强, 周道斌, 等. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018.

Shen D, Zhao YQ, Zhou DB, et al. Diagnostic and therapeutic criteria of hematological disease[M]. 4th Ed. Beijing: China Science Publishing and Media LTD., 2018.

[14] 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.

Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for nosocomial infections(proposed)[J]. *National Medical Journal of China*, 2001, 81(5): 314 - 320.

- [15] 杨祖耀, 詹思延, 王波, 等. 中国血流感染住院病死率的系统评价和 meta 分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(3): 304-307.
Yang ZY, Zhan SY, Wang B, et al. Fatality and secular trend of bloodstream infections during hospitalization in China: a systematic review and Meta-analysis[J]. Journal of Peking University (Health Sciences), 2010, 42(3): 304-307.
- [16] 王舒莉, 崔渤莉, 孟月生, 等. 恶性血液病患者血流感染病原菌特点及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(13): 3182-3184.
Wang SL, Cui BL, Meng YS, et al. Distribution of pathogens causing bloodstream infections in patients with hematological malignancies and analysis of risk factors[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2014, 24(13): 3182-3184.
- [17] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2018 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(1): 1-10.
Committee of Experts on Rational Drug Use of the National Health and Family Planning Commission of the P. R. China, China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2018 national bacterial resistance surveillance report[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2020, 17(1): 1-10.
- [18] 孟雪斐, 张鸿娟, 马志刚, 等. 2018—2020 年多中心血流感染分离菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(11): 985-993.
Meng XF, Zhang HJ, Ma ZG, et al. Distribution and drug resistance analysis of bacteria from bloodstream infection of multicenters from 2018 to 2020[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2021, 46(11): 985-993.
- [19] Peirano G, Pitout JDD. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: update on molecular epidemiology and treatment options[J]. Drugs, 2019, 79(14): 1529-1541.
- [20] Diriba K, Awulachew E, Gemedo A, et al. The magnitude of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* from clinical samples in Ethiopia: a systematic review and Meta-analysis[J]. Access Microbiol, 2021, 3(3): 000195.
- [21] Xiao SZ, Tang CY, Zeng Q, et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of *Escherichia coli* from bloodstream infection in Shanghai, China, 2016-2019[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 803837.
- [22] MacKinnon MC, McEwen SA, Pearl DL, et al. Increasing incidence and antimicrobial resistance in *Escherichia coli* bloodstream infections: a multinational population-based cohort study[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2021, 10(1): 131.
- [23] Kłos M, Pomorska-Wesołowska M, Romaniszyn D, et al. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriales* bacilli isolated from bloodstream infection in surgical patients of Polish hospitals[J]. Int J Microbiol, 2021, 2021: 6687148.
- [24] Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(10): 2245-2258.
- [25] 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(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(12): 969-978.
Hematology Branch of Chinese Medical Association, Hematologist Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the clinical application of antibacterial drugs for agranulocytosis with fever (2020)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2020, 41(12): 969-978.
- [26] Yang CC, Sy CL, Huang YC, et al. Risk factors of treatment failure and 30-day mortality in patients with bacteremia due to MRSA with reduced vancomycin susceptibility[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7868.
- [27] 李丽, 周敏, 乔丹, 等. 恶性血液病患者继发感染病原菌分布及其耐药性分析[J]. 检验医学, 2020, 35(3): 189-194.
Li L, Zhou M, Qiao D, et al. Pathogenic distribution and drug resistance analysis of secondary infection in malignant hematological diseases[J]. Laboratory Medicine, 2020, 35(3): 189-194.
- [28] 张国扬, 杨鹏凤, 王秀菊, 等. 血液病住院患者血流感染死亡危险因素分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38(4): 622-627.
Zhang GY, Yang PF, Wang XJ, et al. Risk factors for mortality of bloodstream infections in patients with hematologic diseases[J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences), 2017, 38(4): 622-627.
- [29] Cimolai MC, Alvarez S, Bode C, et al. Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8): 17763-17778.
- [30] Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies[J]. Crit Care, 2016, 20: 61.
- [31] Sood MM, Shafer LA, Ho J, et al. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock[J]. J Crit Care, 2014, 29(5): 711-717.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:高陆,刘维佳,袁钟.恶性血液病合并血流感染患者病原菌分布及其预后影响因素[J].中国感染控制杂志,2022,21(9):891-898. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222708.

Cite this article as:GAO Lu, LIU Wei-jia, YUAN Zhong. Distribution of pathogenic bacteria and factors affecting prognosis of patients with malignant hematological diseases complicated with blood stream infection[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(9): 891-898. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222708.