

真菌血症患者血小板计数动态变化回顾分析*

张立娜, 贺政新, 安黎云, 汤 菲, 王缚鲲[△] (中国人民解放军白求恩国际和平医院检验实验科, 石家庄 050082)

【摘要】 目的 调查了解临床真菌血症患者血小板计数动态变化情况, 分析其与真菌血流感染发生、发展和转归的关系。**方法** 收集 2011 年 10 月至 2013 年 5 月白求恩国际和平医院住院患者中发生真菌血症患者的临床资料, 分析血小板计数动态变化情况, 对数据进行整理和统计分析。**结果** 重症感染(50.00%)和恶性肿瘤(34.38%)是真菌血症患者最主要的基础疾病。32 例真菌血症患者中 17 例(53.13%)发生血小板计数明显下降。血小板计数动态曲线形态呈现 3 种变化形态: 平稳型(15 例)、U 型(10 例)和 L 型(7 例), 其病死率分别为 20.00%、20.00% 和 100.00%, 3 种血小板曲线形态患者预后差异有统计学意义($\chi^2=14.93, P<0.05$)。**结论** 在真菌血症患者中, 发生血小板下降的概率较大。血小板下降, 尤其是经治疗无法回升的患者往往病情凶险, 应引起临床高度重视。

【关键词】 真菌血症; 血小板; 动态变化; 回顾分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.03.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)03-0312-02

Retrospective analysis of blood platelet counts dynamic changes in fungemia patients* ZHANG Li-na, HE Zheng-xin, AN Li-yun, TANG Fei, WANG Fu-kun[△] (Department of Test Laboratory, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050082, China)

【Abstract】 Objective To learn the blood platelet counts dynamic changes in fungemia patients, to explore the relationship between blood platelet counts and the occurrence, development and outcome of fungemia. **Methods** Clinical data and blood platelet counts dynamic changes of the inpatients with fungemia in our hospital were collected (October 2011 to May 2013), the data thus were evaluated and statistically processed. **Results** For fungemia patients, severe infection (50.00%) and malignant tumors (34.38%) were the most common basic disease. In the 32 cases, we investigated that platelet counts decreased significant in 17 cases (counted for 53.13%). Three types of platelet counts kinetic curve could observed in this study: constant type (15 cases), U type (10 cases) and L type (7 cases), the mortality rate of the three types were 20.00%, 20.00% and 100.00% and had a statistically significant difference ($\chi^2=14.93, P<0.05$). **Conclusion** There is a considerably high incidence of thrombocytopenia in fungemia patients. For fungemia patients, decrease platelet counts, especially those can't recover after clinical therapy often precludes dangerous condition and poor prognosis.

【Key words】 fungemia; blood platelet; dynamic changes; retrospective analysis

近年来, 院内侵袭性真菌感染 (IFI) 已经日益成为临床面临的严峻问题, 发生率和病死率呈明显上升趋势^[1-2]。真菌血症发病凶险, 致死率高, 是临床住院免疫力下降和缺损患者的重要威胁。尽管随着临床诊疗技术的提升, 真菌血症患者的致死率有所下降, 但由于院内感染的基数不断扩大, 罹患真菌血症致死的人数在近年也有不断上升^[3]。临床重症感染常可伴发血小板计数变化, 本文对本院 2011 年 10 月至 2013 年 5 月 32 例真菌血症住院患者的血小板计数动态变化进行观察, 回顾性分析血小板动态变化与真菌血流感染发生、发展和转归的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 32 例真菌血症患者均来自于 2011 年 10 月至 2013 年 5 月白求恩国际和平医院住院患者, 其中成人 30 例, 年龄 31~93 岁, 中位年龄 72 岁; 婴幼儿 2 例, 年龄分别为 15 d 和 21 d。研究纳入标准: 参照《血液/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准和治疗原则(草案)》确诊真菌血症的原则^[4], 血培养呈 2 次以上真菌阳性, 并且临床症状和体征均符

合相关致病菌感染。32 例患者中, 其中男性 20 例(62.50%), 女性 12 例(37.50%); 重症感染 16 例(50.00%), 恶性肿瘤 11 例(34.38%), 肾功能不全 6 例(18.75%), 高血压 6 例(18.75%), 糖尿病 5 例(15.63%), 冠心病 5 例(15.63%), 脑梗死 4 例(12.50%), 重度烧伤 1 例(3.13%)。恶性肿瘤和重症感染是最主要的基础疾病, 其中 27 例患者同时有两种以上的基础疾病。使用广谱抗生素 32 例(100.00%), 留置导管 17 例(53.13%), 外科手术 15 例(46.88%), 放疗和化疗 9 例(28.13%), 血液透析 6 例(18.75%)。

1.2 血液培养及真菌鉴定 操作严格按照《全国临床检验操作规程》进行, 采用生物梅里埃 Bact-Alert 3D240 快速培养监测系统及配套 Bact-Alert 血培养瓶, 真菌鉴定采用 API 20C AUX 酵母鉴定条。

1.3 血液常规分析 清晨抽取患者空腹静脉全血 3 mL 于乙二胺四乙酸二钾抗凝管中, 用西斯美康 XE-2100 血常规分析仪检测分析, 质控品与标准品均采用原厂配套试剂。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析, 计

* 基金项目: 河北省卫生厅医学科学研究课题计划项目(20130322)。

作者简介: 张立娜, 女, 本科, 主管技师, 主要从事临床检验诊断学研究。

[△] 通讯作者, E-mail: wangfk8@sina.com。

数资料比较用 Fisher 精确概率检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 真菌血症患者感染情况分析 见表 1。本研究调查的 32 例患者共分离出 34 株真菌(2 例患者分离出 2 株真菌),其中白色念珠菌 16 株,热带假丝酵母菌 6 株,克柔念珠菌 3 株,近平滑念珠菌 3 株,光滑念珠菌 2 株,葡萄牙念珠菌 2 株,季也蒙念珠菌 1 株和深红酵母菌 1 株。发生血流真菌感染的 32 例患者中,死亡 12 例(40.63%),病情好转出院 19 例(59.38%),另有 1 例主动放弃治疗,预后不详。

表 1 32 例真菌血症患者感染情况及预后[n(%)]

病原性真菌	菌株数	死亡	好转
白色念珠菌	16	8(25.00)	8(25.00)
热带假丝酵母菌	6	2(1) [#] (6.25)	3(9.38)
克柔念珠菌	3	3(9.38)	0(0.00)
近平滑念珠菌	3	0(0.00)	3(9.38)
光滑念珠菌	2	1(3.13)	1(3.13)
葡萄牙念珠菌	2	0(0.00)	2(6.25)
季也蒙念珠菌	1	0(0.00)	1(3.13)
深红酵母菌	1	0(0.00)	1(3.13)
合计	34 [*]	12 [*] (37.50)	19(59.38)

注: [#](1)表示 1 例主动放弃治疗; ^{*}有 2 例死亡患者分离出 2 株真菌。

2.2 血小板动态变化 3 种曲线形态 以患者住院以来血小板计数动态变化数据绘制曲线,根据曲线形态,可以将其分为以下 3 种类型(图 1):(1)平稳型。患者自入院以来和发生菌(真菌)血症时,血小板计数基本稳定,且均在参考范围($100\sim 300\times 10^9/L$)以内;(2)U 型。患者自入院以来和发生菌(真菌)血症时,血小板计数下降至参考范围以下,经治疗后回升至正常水平;(3)L 型。患者自入院以来和发生菌(真菌)血症时,血小板计数下降至参考范围以下,一直保持在低水平状态或持续进行性下降。

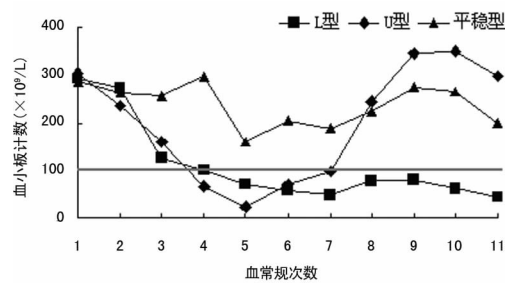


图 1 真菌血症患者血小板计数动态变化的 3 种形态 (横线标示血小板参考值下限)

2.3 血小板计数动态变化与真菌血症发生和发展的关系 见表 2。由表 2 可见,32 例患者中,15 例呈平稳型,未发生血小板明显下降,其中死亡 3 例(20.00%);17 例出现血小板降低,血小板动态曲线呈 U 型的 10 例,死亡 2 例(20.00%),L 型 7 例,死亡 7 例(100.00%)。总体而言,真菌血症伴有血小板降低的患者,病死率为 52.94%(9/17)。经 Fisher 精确 χ^2 检验,3 种血小板曲线形态患者预后差异有统计学意义($\chi^2=14.93$, $P<0.05$)。U 型患者从血小板下降到回升的间隔时间为 3~23 d,平均(9.89±6.73)d;L 型患者血小板下降到死亡的间隔时间为 7~41 d,平均(23.38±12.12)d。未合并重症感染的患者,自血小板下降至发出真菌报告时间间隔 3~7 d,平均

(5.14±1.46)d。

表 2 32 例真菌血症患者血小板曲线分型与转归情况

血小板曲线形态	死亡(n)	好转出院(n)	合计(n)	病死率(%)
平稳型	3	12	15	20.00
U 型	2	7(1)	10	20.00
L 型	7	0	7	100.00 [*]
合计	12	19(1)	32	37.50

注:与平稳型相比, ^{*} $P<0.05$;(1)表示 1 例主动放弃治疗。

3 讨 论

真菌血症多发生于基础疾病重,机体免疫力因疾患、药物或(和)临床介入性治疗而降低的患者,病情重,致死率高^[5]。本研究回顾分析显示,真菌血症患者大多伴有较为严重的基础疾病,且多数(27/32)有两种以上的基础疾病,其中以恶性肿瘤和重症感染最为常见。所调查的真菌血症基本由念珠菌引发(31/32),其中又以白色念珠菌为主,共计 16 株(47.06%)。真菌血症的病死率约为 37.50%,与文献[1,5-6]报道基本一致。对于真菌血症的菌种分布,尤其是白色念珠菌的占比情况,来源不同的文献有所出入。余旻等^[7]调查了 54 例真菌血症的菌种分布,认为白色念珠菌占比约 42.00%,本研究调查显示白色念珠菌占比约为 47.06%,这 2 份调查数据有较好的一致性;而张晓兵等^[1]的调查显示白色念珠菌占比为 26.00%,马晓波等^[5]调查的 31 例真菌血症的病原中,白色念珠菌仅占 3 例(9.68%)。对真菌血症菌种分布认识上的差异,本文认为可能是由于一般的调查难以获得大样本的数据,各个调查样本绝对数量不够而引起。

血小板被认为是介导危重患者凝血功能和炎性反应的关键因素,血小板进行性下降往往预示着患者病情危重^[8]。对于重症感染诱发血小板减少的确切机制目前尚不明了,可能的原因包括:弥散性血管内凝血、病原体激活机体免疫系统或者机体自身免疫系统的破坏和合并嗜血细胞增多症等^[9]。本文观察到真菌血症患者中 53.13%(17/32)的患者出现血小板降低,病死率为 52.94%(9/17),其中血小板进行性下降,动态曲线呈 L 型的有 7 例,病死率 100.00%(7/7)。本研究涉及的病例中,血小板动态计数平稳型患者与 U 型患者病死率接近,均为 20.00%,而 7 例血小板动态计数 L 型患者 100.00%发生死亡,与前两组差异明显。由此可见,在真菌血症患者中,不可逆性的血小板进行性下降可能是患者死亡的重要原因,是临床真菌血症患者可能出现的一个极其凶险的信号,应当引起临床高度重视。

近年来,对侵袭性真菌感染的快速诊断在分子生物学和免疫学诊断方面取得了极大的进展,如研究证实血浆 β -1,3-葡聚糖检测对恶性血液病患者侵袭性真菌感染诊断的特异性和敏感性可以达到 83.00%和 98.60%^[10]。Forrest 等^[11]采用肽核苷酸探针 FISH 快速检测技术对 31 份血培养阳性的白色假丝酵母菌感染血液标本进行了检测,发现结果准确可靠。潘峰等^[12]认为聚合酶链反应联合荧光原位杂交检测是一种有效的快速检测曲霉感染的方法,但当前对于真菌血症的诊断大部分临床实验室还基本停留在病原培养的层面上。从本研究采集的数据来看,真菌血症患者血小板下降的死亡患者,从血小板下降到死亡的时间最短为 7 d,最长为 41 d,平均(23.38±12.12)d,从血小板下降至检验科发出真菌报告的时间最短为 3 d,最长达 7 d,平均(5.14±1.46)d,相对于(下转第 316 页)

之一,也是预后较差的癌症之一。miRNA 是一类长约 20~23 nt 的可调控基因表达的高度保守非编码小 RNA,在肿瘤发生、发展和转移中起促进或抑制的作用。有资料表明,miRNA-145^[4]、miRNA-34a^[5]、miRNA-212^[6]、miRNA-182^[7]等 miRNA 可通过增加凋亡蛋白的表达,诱导肿瘤细胞凋亡,从而阻遏肿瘤细胞生长。此外还发现肺癌患者血清中 miRNA-21 的表达显著高于良性肺部疾病患者及健康体检者^[8]。因此认为,miRNA 可能成为肿瘤基因诊断与治疗研究的潜在靶标,是目前肿瘤领域的研究新热点。

本研究结果显示,miRNA-449a 在肺癌组织中的表达明显比正常对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),而且与肿瘤大小有关($P<0.05$),与年龄、性别无关,提示 miRNA-449a 参与了肺癌的发生、发展过程,可能是一项潜在的抑癌因子,但其表达机制仍不清楚,可能与表观遗传学(如甲基化等)的调控有关。为了验证 miRNA-449a 对肿瘤细胞增殖和凋亡的作用机制,本研究设计合成 miRNA-449a 模拟物,并以阳离子脂质体介导体外转染肺癌细胞株 95D 细胞。荧光电子显微镜下观察发现,与阴性对照组比较,miRNA-449a 模拟物能够明显诱导肺癌细胞凋亡,且随着 miRNA-449a 浓度增高肿瘤细胞的凋亡呈上升趋势,说明 miRNA-449a 通过诱导肺癌细胞凋亡来发挥抑癌基因的作用,但诱导或阻断哪些凋亡蛋白的表达,从而上调或下调哪些通路的信号,还有待进一步研究。

尽管本研究结果初步证实 miRNA-449a 在肺癌细胞中有抑癌基因作用,但体外试验细胞微环境毕竟与体内不同,有可能因为细胞表观遗传学的改变影响试验结果的准确性,因此,有待进一步在动物试验中加以验证。

总之,miRNA-449a 在肺癌发生、发展过程中通过诱导细胞凋亡发挥抑癌基因的作用,可能成为肺癌早期诊断与治疗的新分子靶标。

参考文献

[1] Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, et al. Mammalian mi-

croRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels[J]. *Nature*, 2010, 466(738):835-840.

[2] Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer[J]. *Nature*, 2012, 482(7385):347-355.

[3] Yang X, Feng M, Jiang X, et al. miR-449a and miR-449b are direct transcriptional targets of E2F1 and negatively regulate pRb-E2F1 activity through a feedback loop by targeting CDK6 and CDC25A[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(20):2388-2393.

[4] Cho WC, Chow AS, Au JS. Restoration of tumour suppressor hsa-miR-145 inhibits cancer cell growth in lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor mutation[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(12):2197-2206.

[5] Duan W, Gao L, Wu X, et al. MicroRNA-34a is an important component of PRIMA-1-induced apoptotic network in human lung cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(2):313-320.

[6] Inconato M, Garofalo M, Urso L, et al. miR-212 increases tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand sensitivity in non-small cell lung cancer by targeting the antiapoptotic protein PED[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9):3638-3646.

[7] 徐彪, 夏伟, 邵宁生, 等. 肺鳞癌组织 Hsa-mir-182 差异表达的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(16):1225-1228.

[8] 胡俊庭, 鲍蕴文, 白艳, 等. 肺癌患者血清 microRNA-21 表达临床意义探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(1):39-42.

(收稿日期:2014-08-12 修回日期:2014-10-10)

(上接第 313 页)

感染性疾病的病程而言,滞后明显,影响到临床的诊断和治疗。

由此可见,新技术、新方法的普及和开发更灵敏、更特异,便于临床实验室开展的侵袭性真菌感染的快速诊断方法,也是当前应对该疾病不断发展的重要途径。

参考文献

[1] 张晓兵, 龚雅利, 府伟灵. 69 例真菌血症临床回顾性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19(14):1895-1897.

[2] Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14(Suppl 4):5-24.

[3] Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012, 10(6):701-706.

[4] 中华内科杂志编辑委员会. 血液/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准和治疗原则(草案)[J]. *中华内科学杂志*, 2005, 44(7):554-556.

[5] 马晓波, 吕晓菊, 牛菲菲, 等. 真菌血症 31 例临床分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2007, 7(1):19-21.

[6] Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats[J]. *Int J Antimicrob A-*

gents, 2006, 27(Suppl 1):3-6.

[7] 余旻, 俞康龙, 林兆奋, 等. 危重病患者获得性真菌血症的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2001, 11(1):7-9.

[8] Akca S, Haji-Michael P, De Mendonça A, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(4):753-756.

[9] 王兵, 韩鸢赢, 李红洁, 等. 危重患者血小板减少症发病危险因素及预后分析[J]. *中国急救医学*, 2008, 28(12):1072-1076.

[10] 陈岩, 王淑惠, 黄宝青, 等. 血浆 1,3-β-D-葡聚糖检测对恶性血液病患者侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. *检验医学*, 2013, 28(1):7-10.

[11] Forrest GN, Mankes K, Jabra-Rizk MA, et al. Peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization-based identification of *Candida albicans* and its impact on mortality and antifungal therapy costs[J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(9):3381-3383.

[12] 潘峰, 周东风, 肖晶, 等. 一步法 PCR 联合荧光原位杂交检测曲霉菌属感染标本[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(10):2223-2226.

(收稿日期:2014-07-11 修回日期:2014-10-08)