

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.009

血液病住院患者感染肠道致病菌的临床特点及危险因素*

胡波^{1,2}, 齐凌^{1,2}, 卢玮^{1,2}, 李菲^{1,2△}

1. 南昌大学第一附属医院血液科, 江西南昌 330006; 2. 江西省血液病临床医学研究中心, 江西南昌 330006

摘要:目的 调查血液病住院患者感染肠道致病菌的临床特点及危险因素, 为临床诊疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2019 年 2—11 月在南昌大学第一附属医院血液科住院患者的临床资料, 以粪便细菌培养分离出肠道致病菌的 50 例住院患者为观察组, 并以同期 66 例无肠道致病菌的血液病患者作为对照组, 两组进行临床特点对比及危险因素分析。**结果** 观察组肠道致病菌具体类型中肠球菌占比最高 (40.0%), 其次为真菌 (8.0%)、铜绿假单胞菌 (6.0%)、嗜麦芽窄食单胞菌 (2.0%), 其他不明确菌类占 44.0%, 其中 2 例 (4.0%) 继发相应血流感染, 感染的肠道致病菌均为肠球菌。观察组中急性髓系白血病最为常见 (56.0%), 其次为淋巴瘤 (12.0%)。观察组患者有反复住院史、化疗史及 3 个月内青霉素类抗菌药物、替加环素、碳青霉烯类抗菌药物暴露史的比例显著高于对照组 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示 3 个月内青霉素类和碳青霉烯类抗菌药物暴露是血液病住院患者发生肠道致病菌感染的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 出现肠道致病菌感染的血液病住院患者类型以急性髓系白血病为主, 3 个月内碳青霉烯类、青霉素类抗菌药物暴露是血液病住院患者感染肠道致病菌的高危因素, 故严格把握抗菌药物使用指征对降低肠道致病菌感染具有重要意义。**关键词:** 血液病; 肠道致病菌; 危险因素

中图法分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)06-0753-05

Clinical characteristics and risk factors of intestinal pathogenic bacteria infection in hospitalized patients with hematological diseases*

HU Bo^{1,2}, QI Ling^{1,2}, LU Wei^{1,2}, LI Fei^{1,2△}

1. Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Jiangxi Provincial Research Center of Clinical Medicine of Hematopathy, Nanchang, Jiangxi 330006, China

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and risk factors of intestinal pathogenic bacterial infection in the inpatients with hematological diseases to provide a basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The clinical data of the inpatients in the hematological department of the First Affiliated Hospital of Nanchang University from February to November 2019 were retrospectively analyzed. Fifty inpatients with intestinal pathogenic bacteria isolated from fecal bacterial culture served as the observation group, and contemporaneous 66 inpatients with hematological diseases without intestinal pathogenic bacteria as the control group. The clinical characteristics were compared between the two groups and the risk factors were analyzed. **Results** Among the specific types of intestinal pathogenic bacteria in the observation group, enterococcus accounted for the highest proportion (40.0%), followed by fungi (8.0%), *Pseudomonas aeruginosa* (6.0%), *Stenotrophomonas maltophilia* (2.0%), and other unclear bacteria accounted for 44.0%, among which 2 cases (4.0%) had secondary corresponding bloodstream infections, the infected enteropathogenic bacteria all were enterococcus. Acute myeloid leukemia in the observation group was the most common (56.0%), followed by lymphoma (12.0%). The proportions of the patients with repeated hospitalization history, chemotherapy history and exposure history of penicillin, tigecycline and carbapenem within 3 months in the observation group was significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that exposure to penicillins and carbapenems within 3 months were the independent risk factor for intestinal pathogenic bacteria infection in hospitalized patients with hematological

* 基金项目: 江西省科技创新基地计划-江西省血液病临床医学研究中心(20212BCG74001); 中央引导地方科技发展专项-国家血液系统疾病临床医学研究中心江西分中心(20111ZDG02006)。

作者简介: 胡波, 男, 医师, 主要从事白血病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: yx021021@sina.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230131.1650.005.html\(2023-02-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230131.1650.005.html(2023-02-01))

diseases ($P < 0.05$). **Conclusion** The type of the hematological disease patients appearing intestinal pathogenic bacteria infection is dominated by acute myeloid leukemia. Penicillins and carbapenems exposure within 3 months are high risk factor for intestinal pathogenic bacteria infection in hospitalized patients with hematological diseases. Therefore, it is important to strictly grasp the indications for antibiotic use to reduce intestinal pathogenic bacteria infection.

Key words: hematological diseases; intestinal pathogenic bacteria; risk factors

肠道是许多微生物的重要宿主,肠道微生物组成与越来越多的健康状况有关,尽管理想健康肠道的微生物组成尚未明确,但生物多样性提供了微生物组内不同功能基因库的潜力,可对宿主产生有益影响,对健康或免疫功能低下的个体均可提供至关重要的保护^[1-3]。而致病性微生物群的存在会破坏正常肠道微生物群,病原体的过度生长会导致腹痛、出血性腹泻、伪膜性结肠炎、毒素介导的溶血性尿毒症综合征等,严重的可引起死亡^[2]。在住院患者中,腹泻随后又会导致致病性病原体传播到医疗环境中。更重要的是,当肠道黏膜屏障受损时,肠道微生物可能会转移到肠道以外,导致深层组织和血液感染^[4]。

血液病包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、贫血等多种疾病,由于患血液病的人群免疫力低下、化学药物损伤、广谱抗生素使用,导致这类疾病患者感染肠道致病菌的风险大幅度增加,也增加了肠道致病菌感染转为血流感染的可能,进而加重患者病情^[5-7]。国内关于血液病患者肠道致病菌的研究非常少见,因此本研究回顾性分析血液病住院患者感染肠道致病菌的临床特点及相关危险因素,为肠道致病菌感染的早期识别提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2019 年 2—11 月在南昌大学第一附属医院住院并进行粪便肠道微生物检测的血液病患者进行回顾性调查,选择粪便细菌培养分离出肠道致病菌的血液病住院患者 50 例作为观察组,并以同期 66 例无肠道致病菌的血液病患者作为对照组。

1.2 方法 通过设计的调查表收集所有患者的临床资料,主要包括以下方面:患者人口学特征(性别和年龄)、血液病类型、肠道致病菌类型、疾病状态(初治、复发、缓解)、总住院时间、消化道症状、肛周感染、侵

人性操作、反复住院史、药物治疗史(化疗史、1 个月内使用糖皮质激素、2 个月内使用质子泵抑制剂)以及 3 个月内抗菌药物暴露史。

1.3 统计学处理 所有数据应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验;采用多因素 Logistic 回归分析血液病住院患者感染肠道致病菌的危险因素;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者年龄、性别以及血液病分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组具体致病菌类型中肠球菌占比最高(40.0%),其次为真菌(8.0%)、铜绿假单胞菌(6.0%)、嗜麦芽窄食单胞菌(2.0%),其他不明确菌类占 44.0%。感染肠道致病菌的血液病住院患者继发血流感染 2 例,感染的肠道致病菌均为肠球菌。观察组血液疾病分布中急性髓系白血病是最常见的,占 56.0%,其次为淋巴瘤(12.0%)、急性淋巴细胞白血病(8.0%)。见表 1。

观察组患者的初治人群比例明显低于对照组($P < 0.05$),而有反复住院史、化疗史及 3 个月内青霉素类抗菌药物、替加环素、碳青霉烯类抗菌药物暴露史的比例明显高于对照组($P < 0.05$)。在复发或缓解疾病状态、中性粒细胞缺乏、住院时间、消化道症状、肛周感染、侵入性操作、1 个月内使用糖皮质激素、2 个月内使用质子泵抑制剂及 3 个月内头孢菌素、喹诺酮类抗菌药物、氨基糖苷类抗菌药物、替考拉宁、利奈唑胺暴露史方面,两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

临床资料	观察组 ($n=50$)	对照组 ($n=66$)	t 或 χ^2 或 Z	P
年龄(岁)	49.4 ± 17.8	50.7 ± 14.1	0.456	0.649
性别			0.643	0.422
男	28(56.0)	32(48.5)		
女	22(44.0)	34(51.5)		
肠道致病菌类型				
肠球菌	20(40.0)	—	—	—
铜绿假单胞菌	3(6.0)	—	—	—

续表 1 两组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

临床资料	观察组 ($n=50$)	对照组 ($n=66$)	t 或 χ^2 或 Z	P
嗜麦芽窄食单胞菌	1(2.0)	—	—	—
真菌	4(8.0)	—	—	—
其他	22(44.0)	—	—	—
继发血流感染	2(4.0)	—	—	—
继发血流感染肠道致病菌类型				
肠球菌	2(4.0)	—	—	—
疾病分布				
急性髓系白血病	28(56.0)	32(48.5)	0.042	0.838
淋巴瘤	6(12.0)	6(9.1)	0.260	0.610
急性淋巴细胞白血病	4(8.0)	8(12.1)	0.521	0.470
多发性骨髓瘤	3(6.0)	9(13.6)	1.789	0.181
骨髓异常增生综合征	3(6.0)	4(6.1)	0.000	0.995
慢性髓系白血病	2(4.0)	1(1.5)	0.060	0.807
混合细胞白血病	2(4.0)	1(1.5)	0.060	0.807
溶血性贫血	1(2.0)	0(0.0)	—	—
再生障碍性贫血	1(2.0)	1(1.5)	—	0.995 ^a
其他	0(0.0)	4(6.1)	—	—
疾病状态				
初治	21(42.0)	40(60.6)	3.950	<0.050
复发	3(6.0)	1(1.5)	0.636	0.425
缓解	26(52.0)	25(37.9)	2.303	0.129
中性粒细胞缺乏	30(60.0)	32(48.5)	1.516	0.218
住院时间(d)	19.0(12.0,30.0)	20.5(10.8,29.0)	0.363	0.717
消化道症状	7(14.0)	17(25.8)	2.397	0.122
肛周感染	3(6.0)	4(6.1)	0.000	0.995
侵入性操作				
CVC	2(4.0)	0(0.0)	—	—
PICC	20(40.0)	17(25.8)	2.657	0.103
消化内镜	1(2.0)	1(1.5)	—	0.995 ^a
反复住院史	32(64.0)	27(40.9)	6.069	0.014
药物治疗史				
化疗史	34(68.0)	26(39.4)	9.323	0.002
1 个月内使用糖皮质激素	29(58.0)	36(54.5)	0.138	0.710
2 个月内使用质子泵抑制剂	24(48.0)	24(36.4)	1.588	0.208
3 个月内抗菌药物暴露史				
青霉素类	21(42.0)	12(18.2)	7.929	0.005
头孢菌素	16(32.0)	15(22.7)	1.249	0.264
喹诺酮类	21(42.0)	17(25.8)	3.407	0.065
氨基糖苷类	2(4.0)	1(1.5)	0.060	0.807
替加环素	11(22.0)	4(6.1)	6.420	0.011
替考拉宁	5(10.0)	1(1.5)	2.626	0.105
利奈唑胺	17(34.0)	16(24.2)	1.331	0.249
碳青霉烯类	44(88.0)	30(45.5)	22.294	<0.001

注:CVC 为中心静脉导管;PICC 为经外周静脉置入的中心静脉导管;^a 采用 Fisher 检验;—表示无数据。

2.2 血液病住院患者感染肠道致病菌的风险因素
以是否感染肠道致病菌为因变量,初治、反复住院史、化疗史及 3 个月内青霉素类抗菌药物、替加环素、碳青霉烯类抗菌药物暴露为自变量进行多因素 Logistic

回归分析。结果显示,3 个月内青霉素类及碳青霉烯类抗菌药物暴露是血液病住院患者感染肠道致病菌的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 血液病住院患者感染肠道致病菌的危险因素分析

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
初治	是=1,否=0	2.26	1.37	2.71	9.55	0.65~140.58	0.100
反复住院史	有=1,无=0	1.92	1.14	2.84	6.79	0.73~62.98	0.092
化疗史	有=1,无=0	1.68	0.87	3.74	5.36	0.98~29.37	0.053
3 个月内青霉素类抗菌药物暴露	有=1,无=0	1.24	0.54	5.21	3.44	1.19~9.94	0.023
3 个月内替加环素暴露	有=1,无=0	0.87	0.76	1.30	2.38	0.54~10.60	0.254
3 个月内碳青霉烯类抗菌药物暴露	有=1,无=0	2.05	0.55	14.12	7.75	2.66~22.56	<0.001

3 讨 论

肠道微生态是人体内复杂和重要的有机组成部分,人体中肠道菌群数量达 400~500 种^[8]。研究发现肠道微生物多样性具有帮助免疫系统成熟、产生短链脂肪酸、合成维生素,以及对潜在病原体定植产生屏障等多种作用,有助于抵抗外源微生物的定植(即定植抗性)^[9-10]。血液病患者化疗药物相关的肠道炎症或抗菌药物处理可增加结肠上皮的氧化作用,从而破坏厌氧环境、驱动兼性厌氧菌的扩张,而导致肠道致病菌存在,进而成为优势群体,减少有益微生物的数量^[2]。尤其对于免疫力低下的血液病患者,肠道致病菌定植亦是发生血流感染的早期步骤^[11-13]。因此对于血液病患者肠道致病菌感染的早期识别及预防极其重要。

本研究结果显示肠道致病菌继发血流感染概率达 4.0%,这与黄细莲等^[14]研究耐碳青霉烯类肠道定植菌继发血流感染率类似。在肠道致病菌具体类型中,肠球菌占比最高(40.0%),其次是真菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌。研究发现广谱抗菌药物的广泛使用和侵入性设备的应用是导致肠球菌成为医院感染重要病原体的主要因素^[15],血液病患者是感染肠球菌的高危人群。菌血症是由肠球菌引起的最常见和最重要的感染之一^[15-17],本研究也体现了这一点,发生血流感染的微生物均为肠球菌。众所周知,在免疫力低下的血液病患者中真菌感染率显著增加^[18],真菌一直是血液科医生防范粒细胞缺乏期白血病患者感染的重点菌属。铜绿假单胞菌及嗜麦芽窄食单胞菌是血液病患者感染耐碳青霉烯类肠杆菌的重点菌属,与病死率相关^[19-21]。

本研究对存在肠道致病菌感染的血液病住院患者进行分析,发现急性髓系白血病患者发生肠道致病菌感染的风险最高,这与既往研究结果一致^[22-23]。其次是淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病。急性髓系白血病是成年人中最常见的急性白血病^[24]。而此类患者由

于疾病特征,需要反复住院、化疗及强力抗菌药物治疗,从而会诱发肠道微生物生态失调、总体微生物多样性减少,导致有宿主防御作用的有益细菌的破坏,而致病菌的优势增加^[25]。这也提示临床医生对于上述血液病患者要注意肠道致病菌的预防。

本研究多因素 Logistic 回归分析提示 3 个月内青霉素类和碳青霉烯类抗菌药物暴露是血液病住院患者出现肠道致病菌感染的危险因素,这与既往研究结果相似^[26]。通过单因素分析,本研究也注意到化疗史、反复住院史和 3 个月内替加环素暴露史对肠道致病菌的影响。以上结果可能与血液病患者反复医院暴露、使用全身性免疫抑制剂导致免疫防御功能受损及损伤肠黏膜、大量抗菌药物暴露导致肠道微生态失衡引起肠道定植抗性丧失有关^[3]。因此对于血液科医师而言,尽管由于血液病的治疗避免不了化疗药物的使用,也要致力于在临床中如何减少患者的住院次数,并且须严格把握血液病患者青霉素类、碳青霉烯类抗菌药物以及替加环素药物的使用指征,尤其是前两者。本研究单因素分析结果还显示无肠道致病菌感染的血液病患者中初治占比高于感染肠道致病菌的患者,这也是可以理解的,因为初治的血液病患者相对于有血液病史的患者其化疗、反复入院以及广泛抗菌药物暴露史显著减少。

综上所述,本研究得出以下结论:首先,3 个月内青霉素类和碳青霉烯类抗菌药物暴露是血液病患者感染肠道致病菌的独立危险因素,这有助于识别早期肠道致病菌感染以及可能感染源;其次,急性白血病及淋巴瘤住院患者是感染肠道致病菌的高危人群;最后,肠球菌是血液病住院患者院内感染肠道致病菌的常见细菌。此外研究发现不同抗菌药物类型暴露对肠道微生物群会产生不同影响^[3],因此今后本研究团队可以进一步研究血液病住院患者抗菌药物治疗前后的肠道微生态变化,探讨某些抗菌药物对肠道微生物群的影响,为患者制订个性化和优化的治疗方案。

参考文献

[1] VITETTA L, VITETTA G, HALL S. Immunological tolerance and function: associations between intestinal bacteria, probiotics, prebiotics, and phages[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2240.

[2] DUCARMON Q R, ZWITTINK R D, HORNUNG B, et al. Gut microbiota and colonization resistance against bacterial enteric infection[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2019, 83(3):e00007-e00019.

[3] ISLES N S, MU A, KWONG J C, et al. Gut microbiome signatures and host colonization with multidrug-resistant bacteria[J]. *Trends Microbiol*, 2022, 30(9):853-865.

[4] DONSKEY C J. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2):219-226.

[5] The Lancet Haematology. The global burden of haematological diseases[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(12):e851.

[6] VON LILIENFELD-TOAL M, MASCHMEYER G. Challenges in infectious diseases for haematologists[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(6):406-410.

[7] DUTTA D, JAFRI F, STUHR D, et al. A contemporary review of *Clostridioides difficile* infections in patients with haematologic diseases [J]. *J Intern Med*, 2021, 289(3):293-308.

[8] 韩梓莹, 宋锴, 范正阳, 等. 急性胰腺炎患者肠道微生态及其与病情严重程度的相关性: 一项前瞻性横断面研究 [J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(5):800-811.

[9] SOMMER F, BACKHED F. The gut microbiota—masters of host development and physiology[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4):227-238.

[10] WASTYK H C, FRAGIADAKIS G K, PERELMAN D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status[J]. *Cell*, 2021, 184(16):4137-4153.

[11] UBEDA C, TAUR Y, JENQ R R, et al. Vancomycin-resistant enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(12):4332-4341.

[12] TAUR Y, XAVIER J B, LIPUMA L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(7):905-914.

[13] SHIMASAKI T, SEEKATZ A, BASSIS C, et al. Increased relative abundance of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* within the gut microbiota is associated with risk of bloodstream infection in long-term acute care hospital patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(12):2053-2059.

[14] 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):932-936.

[15] RAZA T, ULLAH S R, MEHMOOD K, et al. Vancomycin resistant enterococci: a brief review [J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(5):768-772.

[16] MAGILL S S, EDWARDS J R, BAMBERG W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13):1198-1208.

[17] FIORE E, VAN TYNE D, GILMORE M S. Pathogenicity of Enterococci [J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(4):10.

[18] SOUZA L, NOUER S A, MORALES H, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients [J]. *Mycoses*, 2021, 64(3):252-256.

[19] ALAGNA L, PALOMBA E, MANGIONI D, et al. Multi-drug-resistant gram-negative bacteria decolonization in immunocompromised patients: a focus on fecal microbiota transplantation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5619.

[20] CRISCUOLO M, TRECARCHI E M. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam for multidrug-resistant gram negatives in patients with hematological malignancies: current experiences [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9(2):58.

[21] BROOKE J S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(1):2-41.

[22] LALAOUI R, JAVELLE E, BAKOUR S, et al. Infections due to carbapenem-resistant bacteria in patients with hematologic malignancies [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:1422.

[23] 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):932-936.

[24] DE KOUCHKOVSKY I, ABDUL-HAY M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(7):e441.

[25] MALARD F, VEKHOFF A, LAPUSAN S, et al. Gut microbiota diversity after autologous fecal microbiota transfer in acute myeloid leukemia patients [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3084.

[26] 卫菊, 朱秋丽, 孙喆, 等. 碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌感染对血液病患者病死率的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5):353-354.

(收稿日期:2022-08-06 修回日期:2023-01-30)