维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2007)10-1091-04

白血病患者合并肠球菌感染 11 例分析

张 伟[1],戴碧涛[1],刘昌林[2]

(1. 重庆医科大学附属儿童医院血液科;2. 重庆医科大学附属儿童医院检验科,重庆 400014)

【摘 要】目的:分析白血病患者合并肠球菌感染的临床特征。方法:总结 11 例白血病患者和 62 例非白血病患者合并肠球菌感染的临床资料,对比分析白血病患者合并肠球菌感染的临床特征,计量资料比较采用 χ^2 检验。结果:肠球菌感染前使用广谱抗生素者,白血病组 11 例(100%)、非白血病组 22 例(35.5%),两组有明显差异($P<0.01$)。肠球菌感染前住院时间 >15 天者,白血病组 8 例(72.7%)、非白血病组 6 例(9.7%),两组差异显著($P<0.01$)。肠球菌引起消化道感染者,白血病组 9 例(81.2%)、非白血病组 14 例(22.6%),两组差异显著($P<0.01$)。肠球菌感染后临床表现为高热者,白血病组 10 例(90.9%)、非白血病组 9 例(14.5%),两组有明显差异($P<0.01$)。治疗中使用万古霉素者,白血病组 9 例(81.2%)、非白血病组 9 例(14.5%),两组有明显差异($P<0.01$)。两组肠球菌对 6 种常用抗生素的耐药率高,但均对万古霉素高度敏感,两组差别无统计学意义($P>0.05$)。结论:与非白血病患者合并肠球菌感染相比,感染前长期使用广谱抗生素、住院时间长、化疗后机体抵抗力下降是白血病患者合并肠球菌感染的易感因素,感染方式以院内感染为主,感染部位以消化道最常见,主要表现为高热和腹泻。肠球菌对常用抗生素的耐药率高,对万古霉素高度敏感。

【关键词】白血病;肠球菌;感染;临床特征

【中国图书分类法分类号】R378.1;R733.7 【文献标识码】B 【收稿日期】2007-01-16

Analysis of 11 cases of leukemia with enterococcal infection

ZHANG Wei, et al

(*Department of Hematology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To analyze the clinical characteristics of enterococcal infection in leukemia patients. *Methods*: The clinical characteristics of 11 cases of leukemia with enterococcal infection were summarized by contrast to those of 62 cases of non-leukemia patients with enterococcal infection. The statistical analysis of measurement data applied chi square text. *Results*: In leukemia group, 11 cases (100%) used broad-spectrum antibiotic before enterococcal infection, the length of stay of 8 cases (72.2%) exceeded 15 days before enterococcal infection, 9 cases (81.2%) were caused digestive tract infections by enterococci, the clinical manifestations of 10 cases (90.9%) were hyperpyrexia after enterococcal infection, and 9 cases (81.2%) had to use Vancomycin to eliminate enterococci. Whereas in non-leukemia group, there were 22 cases (35.5%), 6 cases (9.7%), 14 cases (22.6%), 9 cases (14.5%) and 9 cases (14.5%) respectively in five aspects above mentioned. The differences between two groups were significant ($P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$ and $P<0.01$ respectively). In two groups, the resistant rates of enterococci to six usual antibiotics were high, but they were well susceptible to Vancomycin. There was no statistical difference between two groups ($P>0.05$). *Conclusion*: Contrast to non-leukemia patients infected by enterococci, leukemia patients were more easily infected by enterococci because to the long-term of using broad spectrum antibiotic, the long length of stay before enterococcal infection and the weakened power of resistances after chemotherapy. Enterococcal infections were mainly hospital infections, and digestive tract infections were most common. The main clinical manifestations were hyperpyrexia and diarrhea. Enterococci were highly resistant to usual antibiotics but well sensitive to Vancomycin.

【Key words】 Leukemia; Enterococcus; Infection; Clinical characteristics

肠球菌属(Enterococcus)是 1984 年从链球菌属中分离出来并成为独立的新菌属,包括粪肠球菌、尿肠球菌、鸟肠球菌等 27 个菌种,是人类和动物肠道正常菌群的一部分。然而,近年来肠球菌已成为院内感染的第 2 位病原菌,检出率仅次于大肠杆菌[1]。2003 年 1 月至 2006 年 7 月,我院血液科诊

作者介绍:张 伟(1981-),男,硕士生,
主要研究方向:儿童血液肿瘤的诊治。

维普资讯 http://www.cqvip.com

断白血病患者合并肠球菌感染 11 例，现将其临床特点和治疗经过报道如下，并与 62 例非白血病患者合并肠球菌感染的临床特征进行对比。

1 临床资料

1.1 一般资料

白血病组男 4 例，女 7 例；年龄 1.8～14.4 岁；住院时间 23～46 天；粪肠球菌 4 例，屎肠球菌 7 例；标本来源大便 9 例、脓液 1 例、血液 1 例。非白血病组男 46 例、女 16 例；年龄 1 天～14.8 岁；住院时间 3～90 天；粪肠球菌 20 例，屎肠球菌 42 例；标本来源尿液 20 例、大便 14 例、脓液 12 例、血液 9 例、其他 7 例（表 1）。

1.2 原发病

11 例白血病患者中，急性淋巴细胞白血病 9 例，其中 L1 型 4 例、L2 型 5 例；急性非淋巴细胞白血病 2 例，均为 M5b 型。6 例已经确诊为白血病的患者中，4 例因需要继续化疗而再次住院，1 例因“大便带血 3 天”入院，1 例因“发热 1 天伴咽痛”入院；5 例初次确诊为白血病的患者分别因出血、颈部包块、发热、贫血、骨痛等入院。62 例非白血病患者中，原发疾病来源依次为泌尿系统 16 例、呼吸系统 14 例、外科脓肿 7 例、神经系统 6 例、血液系统 6 例、消化系统 4 例、外伤 3 例、阑尾炎 3 例、其他 3 例。

1.3 肠球菌感染的临床表现

白血病组 11 例患者中，9 例消化系统感染表现为腹泻或者肠炎，1 例皮肤伤口感染，1 例败血症，10 例患者临床表现为高热，1 例患者体温正常。非白血病组 62 例患者因肠球菌感染部位不同而临床表现各异，但大部分患者有发热，其中高热 9 例、中热（38.1℃～39.0℃）15 例、低热（37.3℃～38.0℃）23 例；15 例患者体温正常。

11 例白血病患者合并肠球菌感染时，白细胞数明显减少者 10 例（90.9%），白细胞数在正常范围者 1 例（9.1%）（表 2）。白细胞数的下降与入院后进行化疗有一定关系，11 例白血病患者中 6 例于化疗后 3 天内白细胞数开始减少，1 例于化疗后 12 天开始减少，4 例在化疗前就已经低于正常范围，化疗后减少更明显。非白血病组 62 例患者合并肠球菌感染时，白细胞数正常者 31 例（50%）、升高者 27 例（43.5%）、降低者 4 例（6.5%），与白血病组比较有显著差异（$P<0.01$）。

1.4 广谱抗生素的使用及体外药物敏感试验结果

在肠球菌感染之前，白血病组 11 例（100%）患者使用了广谱抗生素，8 例使用时间≥18 天、3 例使用时间≤3 天。62 例非白血病患者中 22 例（35.5%）在肠球菌感染前使用了广谱抗生素，14 例使用时间≤2 天、2 例使用 4 天、2 例使用 5 天、1 例使用 6 天、3 例使用时间≥7 天。两组患者使用广谱抗生素的种类如下（表 3）。

白血病组 11 株肠球菌对红霉素、青霉素、利福平、四环素、氨苄青霉素、环丙氟哌酸的耐药率分别为 90.9%、81.2%、81.2%、90.9%、72.7%、100%。非白血病组 62 株肠球菌对以上 6 种抗生素的耐药率依次为 83.9%、48.4%、54.8%、71.0%、48.4%、58.1%。两组 73 株肠球菌均对万古霉素敏感，没有发现耐万古霉素肠球菌（Vancomycin resistant enterococci，VRE），与袁喆[2]等报道的情况基本一致（表 4，S：敏感；R：耐药）。

表 1 两组患者肠球菌感染一般临床资料

分组	男	女	年龄（岁）	住院时间（天）	肠球菌		感染前使用		万古霉素	院内感染
					粪	屎	广谱抗生素	激素		
白血病	4	7	1.8~14.4	23~46	4	7	11	5	9	9
非白血病	46	16	1 天~14.8	3~90	20	42	14	3	9	18

表 2 11 例白血病患者肠球菌感染化疗情况

例序	患者类型	化疗阶段	化疗方案	化疗时间（周）	肠球菌感染时 WBC 计数（$\times 10^9$/L）
1	初诊	诱导	VDLDex	3	1.6
2	确诊	维持	EA	1	7.1
3	确诊	强化	VDex HDMTX-CF	2	1.6
4	初诊	诱导	ADE	1	0.5
5	初诊	诱导	VDLP/VDLDex	4	0.7
6	确诊	维持	VALDex	1	0.7
7	初诊	诱导	VDLD	3	0.4
8	确诊	巩固	CAT	1	0.9
9	初诊	诱导	DEA	1	0.6
10	确诊	巩固	CAT	1	2.6
11	确诊	强化	EA	1	0.3

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 3 两组患者肠球菌感染前广谱抗生素使用情况(例)

分组	头孢二代	头孢三代	半合成青霉素类	碳青霉烯类	喹诺酮类	大环内酯类
白血病		10	3	6	1	
非白血病	11	11	9	2	1	2

表 4 两组患者肠球菌感染药敏试验结果(例)

分组	红霉素		青霉素		利福平		四环素		氨苄青霉素		环丙氟哌酸		万古霉素	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
白血病	10	1	9	0	9	1	10	1	8	1	11	0	0	11
非白血病	52	2	30	14	34	16	44	16	30	14	36	19	0	62

2 讨 论

肠球菌是院内感染的条件致病菌,可引起人体多系统的感染性疾病。近年来,肠球菌临床分离株的比例日益上升,在感染性疾病中的比例也逐渐升高,尤其在院内感染中,多重耐药的肠球菌感染给治疗带来了困难。据报道,医院感染败血症中,肠球菌所占比例已上升至 11%,成为第三位的致病菌[3]。此与第三代头孢菌素、氟喹诺酮类、碳青霉烯类等广谱抗生素的使用增多有关,上述药物对革兰阴性杆菌具有强大抗菌作用,而多数对肠球菌抗菌作用较弱,从而导致包括肠球菌在内的革兰阳性球菌分离率上升。本资料显示,在肠球菌感染之前,白血病患者比非白血病患者使用广谱抗生素的频率高、时间长,这可能是白血病患者容易导致肠球菌感染的易感因素之一。

肠球菌可形成生物膜,对外环境抵抗力比一般无芽胞细菌强,它在干燥物体表面能存活 45 天,部分菌株能在 80℃中存活 3min 或者在含 150mg/L 有效氯中存活 10min;若与有机物并存,所有肠球菌都可在 500mg/L 有效氯的环境中存活 10min;3%双氧水对肠球菌无效, 故一般医院消毒法不易将其杀死。肠球菌感染者住院时,从其生活用品(如睡衣、床上用品等)分离肠球菌的阳性率为 15%;有腹泻的肠球菌感染患者住院时, 上述分离率可高达 46%,从此类患者所住病房的桌椅、地板、门窗及其使用过的仪器如心电图监视器、静脉输液用器械上,均可分离出肠球菌[4-6]。在肠球菌感染之前,白血病组中 8 例患者住院时间>15 天、2 例为 2 天、1 例为 3 天; 而非白血病组 6 例患者住院时间>15 天、2 例为 14 天、9 例住院时间为 3~7 天、45 例住院时间≤2 天。这一结果提示,白血病患者感染肠球菌之前的住院时间较非白血病患者长,明显增加了肠球菌感染的机会,此为白血病患者容易导致肠球菌感染的另一个易感因素。

此外,白血病患者基础疾病重、免疫力低下、加之化疗药物对骨髓造血功能的抑制,也容易引起肠球菌的院内感染。我们比较了肠球菌感染时两组患者外周血白细胞数,发现白血病组白细胞数明显低于非白血病组。我们不能排除非白血病组原发疾病中感染性疾病所致的白细胞数升高产生的影响,但是至少在一定程度上说明白血病患者的机体抵抗力是降低的。另外,肠球菌引起院内感染者白血病组 9 例(81.8%)、非白血病组 18 例(29.0%),感染率明显高于非白血病组($P<0.01$),这也进一步表明白血病患者容易合并肠球菌的院内感染。因此,血液科的临床医生应该采取以下措施:严格掌握广谱抗生素尤其是第三代头孢菌素的使用指征;增强白细胞患者的机体抵抗力;合理选择最佳的化疗方案和化疗时机;尽量缩短白血病患者的住院时间;严格执行无菌操作,加强消毒隔离措施;早期诊断,早期治疗,减少肠球菌的传播。

Olesen 等报道肠球菌最常引起尿道感染、腹腔或伤口感染、菌血症等,在临床标本中粪肠球菌的检出率最高,其次是屎肠球菌[7]。世界各地报道的肠球菌医院感染中最常见的也是粪肠球菌,其次为屎肠球菌,它们分别占 50%~95%及 5%~38%,偶尔有其他肠球菌感染的报道。然而,我们研究的结果却较为特殊,主要表现在以下 3 个方面:第一,白血病组粪肠球菌 4 例(36.4%)、屎肠球菌 7 例(63.6%);非白血病组粪肠球菌 20 例 (32.3%)、屎肠球菌 42 例(67.7%)。两组屎肠球菌的检出率均明显高于粪肠球菌,但两组之间没有差别($P>0.05$),可能与我院所处地区和病人来源不同以及收集病例数量较少

维普资讯 http://www.cqvip.com

有关。第二,白血病组以消化道感染最常见,共 9 例(81.8%);非白血病组以泌尿道、消化道和伤口感染较常见,分别为 20 例(32.3%)、14 例(22.6%)和 12 例(19.4%),三者共占 74.3%。这一结果与上述报道的情况有所不同,可能因为肠球菌是宿主肠道的正常菌群,当大量使用广谱抗生素或宿主免疫力低下时,宿主与肠球菌之间的共生状态失衡,肠球菌首先在肠道局部聚集达到阈值密度,然后在黏附素的作用下黏附于宿主细胞的胞外矩阵蛋白,分泌细胞溶解素、明胶酶等毒性物质侵袭破坏宿主组织细胞引起临床症状[8,9]。第三,肠球菌感染后临床表现为高热者,白血病组 10 例(90.9%)、非白血病组 9 例(14.5%),两组有显著差异($P<0.01$)。我们不能完全排除白血病组中原发疾病或合并其他细菌、病毒感染所引起的发热,但是只有使用肠球菌敏感的抗生素(万古霉素)后,白血病患者的体温才下降并恢复正常。因此,白血病患者合并肠球菌感染以高热常见,在临床上如果白血病患者有腹泻和高热的表现,应高度怀疑合并肠球菌感染。

肠球菌药敏试验结果显示:白血病组对红霉素、青霉素、利福平、四环素、氨苄青霉素、环丙氟哌酸的耐药率比非白血病组高,但是二者差别无统计学意义($P>0.05$);两组肠球菌均对万古霉素敏感,未发现 VRE 株,提示肠球菌对万古霉素高度敏感。我们发现治疗中使用万古霉素者,白血病组 9 例(81.8%)、非白血病组 9 例(14.5%),两组有显著差异($P<0.01$)。然而白血病组治愈 9 例(均使用万古霉素),治愈率为 81.8%;非白血病组治愈 49 例(9 例使用万古霉素,40 例未使用万古霉素),治愈率为 79.0%,两组差别没有统计学意义($P>0.05$)。也就是说,白血病患者合并肠球菌感染必须使用万古霉素才能治愈,临床效果与体外药敏试验结果高度一致;而非白血病患者只有 18.4%必须使用万古霉素,还有 81.6%不使用万古霉素也可以治愈。这一现象表明,白血病合并肠球菌感染者对常用抗生素几乎无效,必须使用万古霉素,这也提示虽然同是肠球菌感染,但原发病不同其治疗的效果也不同。所以在临床治疗中,白血病合并肠球菌感染者首选万古霉素,非白血病合并肠球菌感染者应根据药敏试验结果选择有效抗生素。

自 1986 年美国首次报道了 VRE 后,世界各地有关 VRE 的报道急剧增加,我国近几年陆续也有报道。肠球菌具有多重、高度耐药性,这些耐药性基因多存在于信息素反应性质粒上,该质粒可以接合形式在同种及异种革兰阳性菌间传递[4]。VRE 的出现不但给治疗带来困难,而且还可能通过耐药基因将万古霉素的耐药性传递给敏感株或其他细菌[10]。因此,VRE 已成为临床治疗肠球菌感染的巨大障碍,然而值得庆幸的是我们没有发现 VRE 株,所以临床医生一定要严格掌握万古霉素的使用指征,结合临床疗效和药敏试验结果选择抗生素,避免万古霉素的滥用,保持肠球菌对万古霉素的高度敏感性。

(通讯作者:戴碧涛 重庆医科大学附属儿童医院血液科 邮编 400014)

参 考 文 献

[1] 李光辉.肠球菌感染研究进展[J].国外医学内科学分册,1999;26(11):471—473.

[2] 袁 喆,肖永红.12 种抗菌药物对临床分离肠球菌的体外抗菌作用[J]. 重庆医科大学学报,2002;27(3):336-338,341.

[3] Edmond MB,Wallace SE,McClish DK,et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals:a three-year analysis[J]. Clin Infect Dis,1999;29(2):239-244.

[4] 徐建国.分子医学细菌学[M]. 北京:科学出版社,2000.173-178.

[5] Kristich CJ,Li YH,Cvitkoitch DG,et al. Esp-independent biofilm formation by Enterococcus faecalis [J]. J Bacteriol,2004;186(1):154-163.

[6] Mandell GL,Bennett JE,Dolin R,et al. Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases[M]. 第 5 版,北京:科学出版社,2001.vol I:382-393;vol II:2147-2152.

[7] Olesen HV,Moller JK.Enterococcal infections:clinical findings and treatment considering antibiotic resistance in Denmark[J].Ugeskr Laeger,2002;164(18):2386-2390.

[8] Waters CM,Antiporta MH,Murray BE,et al. Role of the Enterococcus faecalis GelE protease in determination of cellular chain length,supernatant pheromone levels,and degradation of fibrin and misfolded surface proteins[J]. J Bacteriol,2003;185(12):3613-3623.

[9] Day AM,Cove JH,Phillips—Jones MK.Cytolysin gene expression in Enterococcus faecalis is regulated in response to aerobiosis conditions[J]. Mol Genet Genom,2003;269(1):31-39.

[10] 冯 喆,李有信.耐万古霉素肠球菌感染的临床分析[J]. Chin J Nosocomiol, 2006;16(4):448-449.