

异基因造血干细胞移植患者植活前耐碳青霉烯肠杆菌血流感染 2 例病例报道并文献复习

陶然¹ 王瑶² 彭丽媛³ 张义成⁴ 王娜^{4*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 ¹ 感染科; ² 儿科; ³ 心血管内科; ⁴ 血液科, 湖北武汉 430030

关键词 耐碳青霉烯肠杆菌; 异基因造血干细胞移植

中图分类号 R457.7 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220422

耐药已成为当前全球公共卫生领域的重大挑战,随着抗生素的广泛应用,耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)引起的感染常导致患者更高死亡率,尤其进行异基因造血干细胞移植(allo geneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)的血液恶性肿瘤患者。现报告 allo-HSCT 植活前 CRE 血流感染(blood stream infection, BSI)2 例的临床资料,并复习相关文献。

病例资料

病例 1 患者男,22 岁。因“诊断急性 B 淋巴细胞白血病(acute B cell lymphoblastic leukemia, B-ALL)7 个月余,嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)后 2 个月余”,于 2019 年 3 月 8 日入院。患者于 2018 年 8 月因“活动后乏力、气促半月”在外院行血常规:白细胞计数(WBC) $87.7 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) $81.4 g/L$,血小板计数(PLT) $25.2 \times 10^9/L$,行骨髓象加流式细胞免疫分型明确诊断为 B-ALL,遂先后行柔红霉素+长春新碱+左旋门冬酰胺酶+泼尼松(DVLP)方案,柔红霉素+长春新碱+环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+泼尼松(DVCLP)方案,以及 Hyper-CVAD B 方案化疗,即:第 1 天甲氨蝶呤(MTX) $200 mg/m^2$,静脉滴注 2 h,之后 $800 mg/m^2$,静脉滴注 22 h;第 2~3 天阿糖胞苷(Ara-C) $3 g/m^2$,12 h/1 次,共 4 次。亚叶酸钙 $50 mg/m^2$,静脉推注,MTX 结束后 12 h 开始,1 次/6h,共 8 次。后复查骨髓象示 B-ALL 未缓解,化疗期间患者出现肺部细菌及真菌混合感染,予以碳青霉烯类抗生素及伏立康唑抗真菌治疗后好转。患者于 2018 年 12 月入住华中科技大学同济医学院附属同济医院,初次肛拭子 CRE 筛查提示耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKPN)

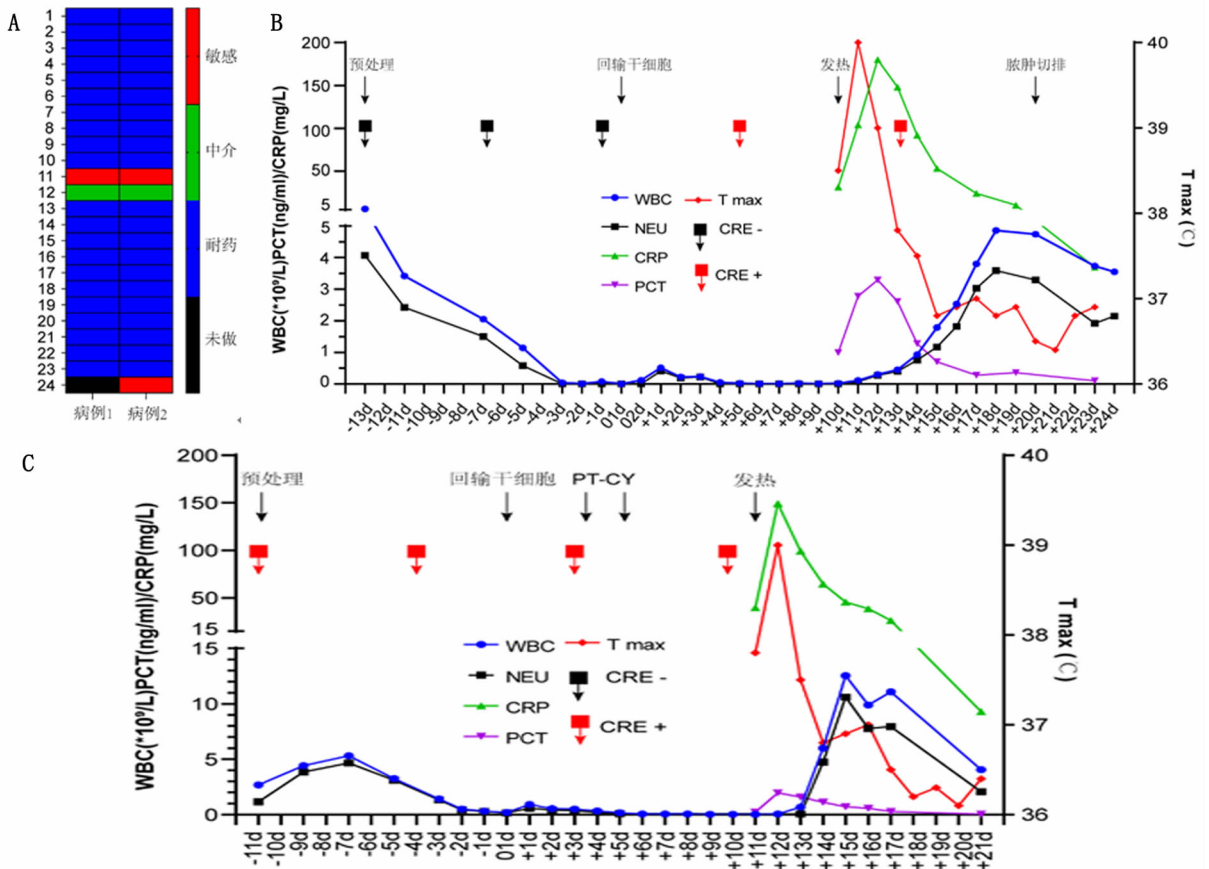
阳性,积极予以床边隔离。完善相关检查后入组医院《序贯输注抗 CD19 CAR-T 和抗 CD22 CAR-T 治疗复发/难治/高危 B 淋巴细胞肿瘤的安全性和有效性的单中心、开放、单臂临床研究》(ChiCTR-OPN-16008526),2018 年 12 月 6 日开始氟达拉滨+环磷酰胺(FC)方案预处理,12 月 11 日、12 日序贯回输抗 CD22 及抗 CD19 CAR-T 细胞。患者出现 2 级细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)及 2 级 CAR-T 相关性脑病综合征(CAR-T cell relevant encephalopathy syndrome, CRES),予以对症治疗好转,复查骨髓象:获得微小残留病(minimal residual disease, MRD)阴性的完全缓解。2019 年 3 月 8 日患者为行 HSCT 再次入院,肛拭子 CRE 筛查转为阴性。3 月 22 日行去甲氧柔红霉素/马利兰/环磷酰胺/抗胸腺细胞球蛋白(IDA/BU/CY/ATG)方案预处理,4 月 1 日患者开始出现粒细胞缺乏,4 月 4 日及 5 日分别回输亲缘半相合供者骨髓干细胞及外周干细胞。HSCT 期间,患者定期行肛拭子 CRE 筛查,4 月 10 日肛拭子 CRE 筛查示 CRKPN 阳性,4 月 15 日(移植+10 d)患者出现肛周疼痛,伴发热, $T 38.5^\circ C$,予以亚胺培南($1 g, 1 次/8 h$)联合利奈唑胺($0.6 g, 1 次/12 h$)抗感染。次日 $T 40^\circ C$ 并伴有肛周剧痛, C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)明显升高,加用替加环素抗感染(负荷量 $100 mg$,随后 $50 mg, 1 次/12 h$),血培养 17 h 报告为革兰阴性(G-)杆菌生长,血培养 21 h 鉴定为肺炎克雷伯菌,调整抗感染方案为亚胺培南、替加环素、多粘菌素 B(负荷量 $100 wu$,随后 $50 wu, 1 次/12 h$),血培养 45 h 药敏提示除对多粘菌素 B 敏感、替加环素中介外,其余均为耐药,且亚胺培南、美罗培南最小抑菌浓度(MIC) > 32 (药敏结果见图 1A)。根据药敏结果调整继续使用多粘菌素 B(剂量同前)、将

* 通信作者:王娜, E-mail: wangna.2001@163.com, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

替加环素加量(100 mg,1 次/12 h),停用亚胺培南,继续使用伏立康唑预防真菌感染。4 月 21 日(移植 +16 d)患者全面植活出仓,行肛周超声示肛周脓肿形成,4 月 25 日行肛周脓肿切排,局部予以庆大霉素 16 wu,每日 2 次冲洗治疗,4 月 29 日肛周伤口愈合、CRP 和 PCT 等感染指标降至正常水平,停用多粘菌素及替加环素,患者好转出院,治疗经过见图 1B。

病例 2 患者男,49 岁。因“诊断 B-ALL 6 个月余”于 2020 年 10 月 27 日入院。患者 2020 年 3 月因“头昏乏力 1 个月余并逐渐加重”至当地医院就诊,血常规:WBC $45.83 \times 10^9/L$,Hb 50 g/L,PLT $75 \times 10^9/L$ 。4 月 2 日骨髓象结合流式细胞免疫分型及融合基因检测诊断为 B-ALL (BCR/ABL+)。先后予长春新碱 + 柔红霉素 + 泼尼松 + 达沙替尼 (VDP + 达沙替尼)、长春新碱 + 环磷酰胺 + 柔红霉素 + 泼尼松 (VCDP)、环磷酰胺 + 阿糖胞苷 + 马法兰 (CAM) 方案化疗。化疗期间患者出现严重肺部

细菌及真菌混合感染,先后予以头孢哌酮/舒巴坦联合莫西沙星、碳青霉烯联合利奈唑胺抗感染,予以伏立康唑、两性霉素 B 抗真菌治疗。后因患者出现胸腔积液且无法耐受化疗,停用达沙替尼,改用伊马替尼靶向治疗,患者白血病处于完全缓解状态。2020 年 10 月 30 日患者肺泡灌洗液二代测序(next generation sequencing,NGS)提示根霉菌(Rhizopus)感染,改用泊沙康唑口服联合两性霉素 B 雾化抗真菌治疗后肺部感染较前好转。完善移植前风险评估(HCT-CI 评分为 2 分)后,于 2020 年 11 月 3 日予以氟达拉滨 + 白舒非 + 移植后大剂量环磷酰胺 + 抗淋巴细胞球蛋白(FU/BU/PT-CY/ALG)方案预处理,11 月 14 日开始出现粒细胞缺乏(简称粒缺),11 月 16 日回输亲缘半相合造血干细胞。移植期前体检及移植期间定期行肛拭子 CRE 筛查,结果均示 CRKPN 阳性。11 月 23 日(移植 +7 d)出现黏膜炎,表现为口腔黏膜溃烂、稀便。11 月 27 日夜间(移植



注:A 病例 1、2 药敏试验结果,药敏试验抗菌药物:1. 氨苄西林,2. 头孢哌酮/舒巴坦,3. 氨苄西林/舒巴坦,4. 头孢呋辛,5. 头孢他啶,6. 头孢西丁,7. 亚胺培南,8. 阿米卡星,9. 庆大霉素,10. 左旋氧氟沙星,11. 多粘菌素 B,12. 替加环素,13. 哌拉西林,14. 哌拉西林/他唑巴坦,15. 头孢唑林,16. 头孢噻肟,17. 头孢吡肟,18. 氯曲南,19. 美罗培南,20. 妥布霉素,21. 环丙沙星,22. 复方新诺明,23. 米诺环素,24. 头孢他啶/阿维巴坦;B 病例 1;C 病例 2

图 1 病例 1、2 治疗经过、体温变化、各项指标变化趋势图及血液分离出 CRE 对常用抗菌药物的耐药情况

+11 d) 患者出现发热, $T 37.8^{\circ}\text{C}$, 立即抽取血培养, 并予以亚胺培南 (1 g, 1 次/8 h) 联合利奈唑胺 (0.6 g, 1 次/12 h) 抗感染治疗。次日 T 升至 39°C , CRP 及 PCT 急剧升高, 并伴有血氧饱和度下降、少尿、水肿, 结合患者耐药菌定植病史, 且粒缺持续时间长合并黏膜炎, 次日早晨将抗感染升级, 加用替加环素 (负荷量 100 mg, 随后 50 mg, 1 次/12 h), 血培养 12 h (2020 年 11 月 28 日 1 pm) 示 G-杆菌生长, 考虑患者肛周定植菌导致血流感染可能性大, 加用多粘菌素 B (负荷量 100 wu, 随后 50 wu, 1 次/12 h)。血培养 48 h 鉴定为肺炎克雷伯菌, 血培养 72 h (2020 年 11 月 30 日 10:07am) 药敏试验提示除对头孢他啶/阿维巴坦、多粘菌素 B 敏感, 替加环素中介敏感, 对其他抗生素均耐药, 且亚胺培南、美罗培南最小抑菌浓度 (MIC) > 32 (药敏结果见图 1B)。根据药敏结果, 停用亚胺培南、利奈唑胺, 继续使用多粘菌素 B (剂量同前)、将替加环素加量 (100 mg, 1 次/12 h), 患者体温及各项炎症指标渐趋于正常, 11 月 30 日患者全面植活, 12 月 7 日停用抗生素, 治疗经过详见图 1C。

讨 论

在我国, 肺炎克雷伯菌 (CRKP) 是 CRE 感染中最常见的菌株之一。中国细菌耐药监测网显示, 我国临床分离 CRKP 对碳青霉烯类抗菌药物耐药率 2005 年为 3%, 至 2019 年已攀升至 25%^[1,2]。

血液肿瘤患者因原发病或者接受放疗、化疗引起免疫功能损害、胃肠黏膜屏障损害或 HSCT、长期免疫抑制剂应用等, 常存在粒缺等免疫功能抑制甚至免疫缺陷。因此, 血液肿瘤患者 CRE 感染的发病率和病死率相较其他科室患者高^[3,4]。血液肿瘤患者具有易发生 CRE 感染的多个危险因素, 主要包括: CRE 定植, 既往发生 CRE 感染, 既往 90 d 内多种抗生素暴露史, 长期住院, 长时间粒缺 (≥ 7 d) 及侵入性操作等^[4-6]。此外, 长时间粒缺、消化道症状、黏膜炎、肛周感染、接受放化疗以及多部位 CRE 定植是 CRE 定植者发生 BSI 的危险因素^[7,8]。对于存在 CRE 感染危险因素的患者, 《血液肿瘤患者 CRE 感染的诊治与防控中国专家共识 (2020 年版)》推荐, 应加强患者入院时及入院后每周 1 次 (为期 4 周) 的 CRE 主动筛查, 有助于早期识别 CRE 血流感染, 优化抗菌药物使用^[9]。徐春晖等^[7]对 2 914 例血液病患者进行肛拭子细菌培养, 17.6% 的肛周 CRE 阳性患者后期发生了 CRE BSI,

并通过多因素回归分析, 发现粒缺、肛周感染及存在消化道症状持续时间均为 CRE 血流感染的独立危险因素, 可作为 CRE 血流感染患者早期识别因素。本组 2 例患者中肛拭子检出 CRE 均发生在 CRE 血流感染之前, 存在 CRE 感染及 CRE BSI 多个独立高危因素, 入院后加强 CRE 定期筛查, 为后续 CRE BSI 提供了预警作用。

国内外目前尚缺乏治疗 CRE 感染的最佳方案, 治疗 CRE 的主要药物包括多黏菌素、替加环素、头孢他啶/阿维巴坦、磷霉素及氨基糖苷类抗生素^[1]。Tzouveleakis 等^[10]研究提示联合治疗 CRE 感染, 其病死率明显低于单药治疗 (27.4% vs 38.7%)。文献报道, 早期联合使用多黏菌素和替加环素可能提高 CRE 血流感染者的生存率^[11-13]。本文早期予以替加环素 + 多粘菌素的联合抗 CRE 感染的经验性治疗, 并根据药物敏感试验, 及时调整给药方案及给药剂量, 启动 CRE 感染的目标治疗, 是 2 例病例临床治疗成功的关键。

参 考 文 献

- 1 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860.
- 2 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2): 175-179.
- 3 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.
- 4 罗文芳. 血液病患者并发耐碳青霉烯肠杆菌科细菌血流感染临床特点及预后分析[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(6): 484-487.
- 5 Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: intercontinental prospective study of the infectious diseases working party of the european bone marrow transplantation group [J]. Clin Infect Dis. 2017, 65(11): 1819-1828.
- 6 Ballo O, Taraziti I, Stratmann J, et al. Colonization with multidrug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy [J]. PLoS One. 2019, 14(1): e0210991.
- 7 徐春晖, 宿扬, 吕蕊霞, 等. 肛周皮肤拭子细菌培养对血液病患者耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染的预警价值[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(12): 1021-1025.
- 8 Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study [J]. Clin