

血液系统疾病患者嗜水气单胞菌感染 5 例并文献复习

胥艳玲, 毕慧*, 杨旭, 夏晴, 吕梅, 和平安

摘要: **目的** 描述和分析血液系统疾病患者合并嗜水气单胞菌感染的临床特点及转归。**方法** 报道 1 例血液系统疾病合并嗜水气单胞菌感染的患者, 同时回顾昆明医科大学第二附属医院近五年发生的 4 例感染病例, 并通过 PubMed、迈特思创、中国知网、万方数据库检索国内外中英文文献, 筛选资料相对完整的病例进行系统性回顾。**结果** 该患者系急性淋巴细胞白血病合并嗜水气单胞菌感染, 发展为坏死性筋膜炎, 经治疗无效死亡。检索到资料相对完整的文献病例有 14 例。患者临床表现多不典型, 症状多样, 高热是最常见的临床症状, 同时还伴有胃肠道症状等。若只表现为发热, 无明显的感染灶往往预后较好, 伴皮肤软组织感染者死亡率较高。经 χ^2 检验分析, 持续处于粒细胞缺乏期有更高的嗜水气单胞菌感染率 ($P=0.02$)。**结论** 血液系统疾病患者合并嗜水气单胞菌感染罕见但致死率高, 应引起临床重视。

关键词: 嗜水气单胞菌; 血液系统疾病; 白血病; 粒细胞缺乏

中图分类号: R515 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708 (2022)06-0713-08

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.06.010

Aeromonas hydrophila infection in patients with hematologic disease: a report of 5 cases and literature review

XU Yanling, BI Hui, YANG Xu, XIA Qing, LÜ Mei, HE Pingan (Department of Laboratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features and outcome of *Aeromonas hydrophila* infection in patients with hematologic disease. **Methods** A case of necrotizing fasciitis caused by *A. hydrophila* was reported in a patient with hematologic disease. Additional 4 cases of such infections treated in the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University during the past 5 years were also reviewed retrospectively. PubMed, Foreign Medical Literature Retrieval Service (FMRS), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfangdata databases were searched for relevant reports of *A. hydrophila* infection during the same period. Data were extracted and analyzed using Chi-square tests. **Results** The patient had acute lymphoblastic leukemia complicated with necrotizing fasciitis due to *A. hydrophila* infection, and finally died after ineffective treatment. A total of 19 patients were identified with *A. hydrophila* infection for this analysis. The clinical manifestations were atypical and the symptoms are diverse. High fever was the most common clinical symptom, associated with gastrointestinal symptoms. Fever alone without apparent site of infection usually predicted good prognosis. The mortality was higher in the patients with skin and soft tissue infection. Chi-square test suggested that chronic neutropenia was associated with higher rate of *A. hydrophila* infection ($P = 0.02$). **Conclusions** *A. hydrophila* infection is an uncommon but highly fatal condition that requires special attention in clinical settings.

Keywords: *Aeromonas hydrophila*, hematologic disease, leukemia, neutropenia

基金项目: 国家科技基础资源调查专项 (2019FY101200; 2019FY101209)。

作者单位: 昆明医科大学第二附属医院检验科, 昆明 650032; *血液科。

第一作者简介: 胥艳玲 (1992—), 女, 硕士, 检验师, 主要从事医学微生物学检验工作。

通信作者: 杨旭, E-mail: yx8250696@163.com。

嗜水气单胞菌 (*Aeromonas hydrophila*) 属弧菌科气单胞菌属, 是一种革兰阴性、兼性厌氧的细菌, 广泛分布于土壤、食品、水源和人类粪便中。嗜水气单胞菌是一种机会致病菌, 能引起肠道内和肠道外感染, 肠道内感染以急性胃肠炎多见, 肠道外感染主要见于创伤性伤口感染, 其他还有呼吸道感染、泌尿道感染等, 罕见蜂窝织炎和坏

死性筋膜炎^[1]。嗜水气单胞菌肠道外感染常发生于有基础疾病的患者，肝硬化或恶性肿瘤患者感染引起的败血症比其他微生物引起的败血症死亡率更高^[2]，病死率可达 30%~70%^[3]。本文就昆明医科大学第二附属医院 2019 年发生的 1 例急性淋巴细胞白血病合并嗜水气单胞菌感染导致坏死性筋膜炎死亡的病例，同时回顾本院 2017—2021 年近五年内发生的感染病例，并对国内外血液系统疾病合并嗜水气单胞菌肠道外感染相关文献进行复习，对该类患者的临床特征、治疗及预后总结，以提高临床医师对该类患者的诊治。

1 材料与方法

1.1 病例介绍

患者男，18 岁，2018 年 1 月诊断为 Ph- 急性 B 淋巴细胞白血病，2019 年 6 月 21 日返院复查，门诊血常规示：白细胞（WBC） $15.48 \times 10^9/L$ ，血红蛋白（Hb）141 g/L，血小板（PLT） $33 \times 10^9/L$ ，原幼细胞 61%。考虑急性淋巴细胞白血病复发，门诊以“急性淋巴细胞白血病”收住院。患者院外无发热、咳嗽、咯痰、腹痛、腹泻等不适。否认肝炎、结核病等传染病史。

患者于 2019 年 7 月 2 日开始 VDCLD 方案化疗，7 月 8 日血常规：WBC $0.80 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞（N） $0.35 \times 10^9/L$ ，Hb 114 g/L，PLT $30 \times 10^9/L$ 。患者 WBC 降低，考虑为化疗后骨髓抑制，暂未予特殊处理。7 月 9 日出现反复发热，最高体温 $40.0^\circ C$ ，加用亚胺培南-西司他丁进行经验性抗感染治疗。查急性感染三项：降钙素原（PCT） $0.27 \mu g/L$ ，白细胞介素 6（IL-6） 341.04 ng/L ，超敏 C 反应蛋白（hs-CRP） 16.93 mg/L 。7 月 10 日早晨体温 $40.5^\circ C$ ，患者伴畏寒、寒战，无恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状，出现左臀部及右手背疼痛，无红肿，使用依托考昔、曲马多止痛。夜晚患者右手背出现红肿，加用替考拉宁、氟康唑治疗。血常规：WBC $0.15 \times 10^9/L$ ，N $0.02 \times 10^9/L$ ，Hb 114 g/L，PLT $7 \times 10^9/L$ 。急性感染指标：PCT $15.56 \mu g/L$ ，IL-6 1382.00 ng/L 。7 月 11 日早晨体温 $38.5^\circ C$ ，患者左臀部及右手背疼痛有所好转，左膝关节处可见血泡、皮肤红肿，皮温高、疼痛明显。加用伏立康唑抗真菌治疗。胸部 CT：双肺下叶感染。查血常规：WBC $0.08 \times 10^9/L$ ，N $0.00 \times 10^9/L$ ，Hb 90 g/L，PLT $8 \times 10^9/L$ 。急性感染三项：PCT $58.47 \mu g/L$ ，IL-6 6824.20 ng/L ，hs-CRP $>222.00 \text{ mg/L}$ 。7 月 12 日

患者左侧臀部、右手背疼痛，左膝关节、臀部可见 $9 \text{ cm} \times 9 \text{ cm}$ 瘀斑（图 1），皮肤表面数个血泡，血泡内血性液体面积最大 $3 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$ ，伴剧烈疼痛，对血泡进行穿刺培养。考虑血源性引起皮肤软组织感染，调整抗生素为利奈唑胺、两性霉素 B 脂质体联合亚胺培南-西司他丁抗感染。血常规：WBC $0.03 \times 10^9/L$ ，N $0.00 \times 10^9/L$ ，Hb 82 g/L，PLT $12 \times 10^9/L$ 。急性感染三项：PCT $68.56 \mu g/L$ ，IL-6 $>5000.00 \text{ ng/L}$ ，hs-CRP $>222.00 \text{ mg/L}$ 。心肌损伤标志物：N 端脑钠肽前体 2812.07 ng/L 。7 月 12 日 09:30 进行全院会诊，会诊后考虑血源性感染引起皮肤软组织感染，根据患者症状、体征及各科室会诊建议，修正诊断：①急性 B 淋巴细胞白血病高危组；②败血症；③感染中毒性休克；④皮肤软组织感染；⑤化疗后骨髓抑制。09:55 患者血压下降，予去甲肾上腺素升压治疗，患者病情进行性恶化，后临床死亡。7 月 14 日血培养及血泡液检出嗜水气单胞菌，药敏结果显示对阿米卡星、头孢他啶、头孢呋辛、头孢噻肟、左氧氟沙星、亚胺培南等均为敏感，四环素、氨苄西林、氨苄西林-舒巴坦、头孢唑林耐药。



图 1 左膝关节和臀部皮肤瘀斑
Figure 1 Skin ecchymosis of left knee and hip

1.2 纳入文献的筛选

使用计算机在 PubMed、迈特思创、中国知网（CNKI）、万方数据库上检索从建库到 2021 年 8 月公开发表的国内外中英文文献。采用自由词与主题词相结合的检索方法，中文检索词包括“气单胞菌属”“嗜水气单胞菌”“白血病”“血液系统肿瘤”，英文检索词包括“*Aeromonas*”“*Aeromonas hydrophila*”“leukemia”“hematologic diseases”。排除重复发表、数据描述不完整或可信度差的文献。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析，采用 χ^2 检验对患者临床特点与死亡相关的危险因素进行分析，寻找患者感染的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入此次报道 1 例和近 5 年本院发生病例 4 例、文献报道病例 14 例，共 19 例血液系统疾病

患者合并嗜水气单胞菌感染，临床表现、实验室检查及治疗见表 1、表 2。

2.1 一般资料

2.1.1 病例基本特征 19 例感染者男女比例

表 1 本院病例临床特点及治疗

Table 1 Clinical features, treatment and outcomes of 5 cases of *Aeromonas hydrophila* infection in our hospital

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4 ^a	Patient 5
Age/years	78	31	54	18	81
Gender	Male	Male	Male	Male	Female
Month of onset	May	June	May	July	October
Hematologic disease	MCL	HPS	AML-M2	ALL	MDS
History of trauma	No	No	No	No	Yes
Empirical therapy	Imipenem	Meropenem	Imipenem, teicoplanin, fluconazole	Imipenem, teicoplanin, voriconazole	Imipenem, linezolid
Highest fever/°C	39.4	40.7	40.5	40.5	38.4
Symptom	Nausea, vomiting, shortness of breath	Sore throat	Chills, burning pain in lower limbs	Chills, fatigue, pain in left hip and arms	Dizziness, fatigue, skin redness and swelling
Sample for culture	Blood	Blood	Blood	Blood	Skin secretion
Infection outcome	BSI, recovered	BSI, death	BSI, necrotizing fasciitis, death	BSI, necrotizing fasciitis, death	Hand SSTI, recovered
Surgical treatment	No	No	No	No	No
G-CSF use	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Resistant	Tetracycline, ampicillin	Tetracycline, ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole	Tetracycline, ampicillin, cefazolin	Tetracycline, ampicillin, ampicillin-sulbactam, cefazolin	Ampicillin, cefazolin
On admission					
WBC/(×10 ⁹ /L)	2.28	0.78	1.64	13.25	1.32
Neutrophils/(×10 ⁹ /L)	1.75	0.49	0.25	0.53	0.31
Laboratory tests at the same time of drawing blood for culture					
WBC/(×10 ⁹ /L)	0.87	0.18	0.11	0.15	1.62
Neutrophils/(×10 ⁹ /L)	0.35	0.01	0	0.02	0.51
PCT/(μg/L)	0.33	NA	0.33	85.74	19.13
hs-CRP/(mg/L)	90.21	NA	17.80	>222.00	210.55
IL-6/(ng/L)	>5 000	NA	>5 000	824.20	64.88
Myoglobin/(μg/L)	NA	NA	82.83	NA	NA
Follow-up test before discharge/death					
WBC/(×10 ⁹ /L)	4.40	0.18	0.06	0.03	4.63
Neutrophils/(×10 ⁹ /L)	2.99	0.01	0	0	1.39
PCT/(μg/L)	0.74	NA	82.06	68.56	1.15
hs-CRP/(mg/L)	26.00	NA	146.26	>222.00	14.12
IL-6/(ng/L)	26.32	NA	>5 000	>5 000	6.32
Myoglobin/(μg/L)	NA	NA	>3 000	709.90	NA

MCL, mantle cell lymphoma; HPS, hemophagocytic syndrome; AML-M2, acute myeloid leukemia subtype M2; ALL, acute lymphoblastic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; BSI, bloodstream infection; SSTI, skin and soft tissue infection; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; WBC, white blood cell; PCT, procalcitonin; NA, not available; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin 6.

^a The patient described in this case report.

表 2 文献病例临床特点及治疗

Table 2 Clinical features, treatment and outcomes of 14 cases of *Aeromonas hydrophila* infection reported in literature

Case No.(year of report)	Country	Age/years	Gender	Hematological disease	Month of onset	History of trauma	Sample for culture	Symptom
1 (1967) ^[4]	America	16	F	AML	8	No	Blood, autopsy	Fever 40.5°C, swelling, pain and erythema of right second metacarpophalangeal joint
2 (1968) ^[5]	America	8	F	AML	9	No	Blood	Fever 39.4°C, pain, effusion and swelling of left knee
3 (1971) ^[6]	America	14	M	AML	NA	No	Blood	Fever 40.1°C, nausea, vomiting, abdominal distension
4 (1972) ^[7]	America	6	M	ALL	9	No	Blood	Fever 40.2°C, shortness of breath, ecchymosis
5 (1972) ^[7]	America	4	F	ALL	9	No	Blood, skin secretion	Fever 40.3°C, lethargy, anorexia, vomiting, abdominal pain
6 (1973) ^[8]	America	18	M	Acute stem cell leukemia	NA	No	Blood, skin secretion	Fever 40.4°C, chills, vomiting, lesions of right leg, erythema
7 (1975) ^[9]	America	19	M	AML	7	Yes	Blood	Fever 40.0°C
8 (1977) ^[10]	Britain	4	F	ALL	NA	No	Blood, infection site	Fever 40.6°C, diarrhea, vomiting, thigh pain, red nodules on shoulders and elbows
9 (2012) ^[11]	Greece	2.5	F	ALL	NA	No	Blood	Fever 39.0°C, chills, pain in left thigh
10 (2013) ^[12]	Pakistan	59	F	ALL	NA	No	Blood	Fever 38.3°C, bicytopenia and generalized weakness
11 (2016) ^[13]	Greece	14	F	AML	NA	No	Blood, pus	Fever 39.0°C, chills, lower limb pain, swelling of left femur
12 (2017) ^[14]	China	16	F	ALL	7	No	Blood	Fever 39.5°C, chills
13 (2018) ^[15]	Canada	37	M	AA	NA	No	Blood, autopsy	Fever >38.5°C, pancytopenia, abdominal pain, diarrhea
14 (2018) ^[16]	China	60	M	MDS	8	No	Secreta	Abdominal pain, swelling, bruise of right limb

Case no.(year of report)	Infection	WBC	Outcome	Empirical therapy	Susceptible	Resistant
1 (1967) ^[4]	Metacarpophalangeal joint	8.50×10 ⁹ /L, granulocytopenia	Death	Kanamycin, polymyxin B, nafcillin	Tetracycline, chloramphenicol, kanamycin, polymyxin B, gentamicin	Penicillin, ampicillin, streptomycin, cephalothin
2 (1968) ^[5]	Acute osteomyelitis	28.90×10 ⁹ /L	Recovered	Ampicillin, streptomycin	Streptomycin, chloromycetin, tetracycline	Ampicillin, streptomycin
3 (1971) ^[6]	BSI	Granulocytopenia	Death	Polymyxin B, cephalosporin	Chloramphenicol, tetracycline	NA
4 (1972) ^[7]	BSI	27.00×10 ⁹ /L	Death	Cephalothin, kanamycin	Gentamicin, chloramphenicol	Polymyxin B
5 (1972) ^[7]	BSI	0.50×10 ⁹ /L	Recovered	Oxacillin, kanamycin	NA	NA
6 (1973) ^[8]	Cellulitis	0.72×10 ⁹ /L, granulocytopenia	Recovered	Gentamicin, penicillin, erythromycin	Gentamicin, chloramphenicol, tetracycline, polymyxin b, cephalosporin, trimethoprim-sulfamethoxazole	Ampicillin, carbenicillin
7 (1975) ^[9]	BSI	2.10×10 ⁹ /L	Recovered	Gentamicin, cephalothin, carbenicillin	Gentamicin, chloramphenicol, tetracycline, kanamycin	Ampicillin, cephalothin
8 (1977) ^[10]	BSI	2.70×10 ⁹ /L	Death	Gentamicin, lincomycin, cefalexin, nystatin, carbenicillin, probenecid	Gentamicin, chloramphenicol, tetracycline, polymyxin E, streptomycin, kanamycin, tetracycline	Penicillin, carbenicillin, cephalosporin

表 2 (续)
Table 2 (continued)

Case no.(year of report)	Infection	WBC	Outcome	Empirical therapy	Susceptible	Resistant
9 (2012) ^[11]	Necrotizing fasciitis	Neutrophils <math><0.10\times 10^9/L</math>, granulocytopenia	Recovered	Amikacin, piperacillin-tazobactam, fluconazole	Gentamicin, ceftazidime, cefepime, tobramycin, amikacin, netilmicin	Cephalothin, trimethoprim-sulfamethoxazole
10 (2013) ^[12]	BSI	$8.50\times 10^9/L$	Recovered	Piperacillin-tazobactam, amikacin, fluconazole	Chloramphenicol, tetracycline, ciprofloxacin, cefixime, ceftriaxone, trimethoprim-sulfamethoxazole	NA
11 (2016) ^[13]	Osteomyelitis	$0.40\times 10^9/L$	Death	Gentamicin, ceftazidime	Gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, piperacillin-tazobactam, tobramycin	Ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole
12 (2017) ^[14]	BSI	Neutrophils $0.08\times 10^9/L$	Death	Imipenem	Imipenem	
13 (2018) ^[15]	Necrotizing fasciitis	Neutrophils $0.20\times 10^9/L$	Death	Ciprofloxacin, vancomycin, piperacillin-tazobactam, metronidazole	Tetracycline, meropenem	Ampicillin, ceftriaxone, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole
14 (2018) ^[16]	Necrotizing soft tissue infection	$0.50\times 10^9/L$	Death	Imipenem	NA	NA

F, female; AML, acute myeloid leukemia; M, male; NA, not available; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AA, aplastic anemia; MDS, myelodysplastic syndrome; WBC, white blood cell; BSI, bloodstream infection.

10 : 9, 年龄 2.5~81 岁; 血液病类型: 急性淋巴细胞白血病 7 例, 急性髓系白血病 6 例, 骨髓增生异常综合征 2 例, 套细胞淋巴瘤、嗜血细胞综合征、再生障碍性贫血、急性干细胞白血病各 1 例。感染发生的时间为 5~10 月份, 17 例患者无外伤、疫水接触史, 另 2 例患者中 1 例有疫水接触史且皮肤有破损, 1 例患者被鱼刺划伤右手中指。临床症状: 患者均有不同程度发热, 最高体温 $38.3\sim 40.7^{\circ}\text{C}$, 部分病例还同时伴有胃肠道症状。皮肤软组织感染、骨髓炎会出现皮肤红斑、肿胀、甚至破溃, 感染部位有剧烈疼痛。若发展为坏死性筋膜炎, 患者起病急、进展快, 表现为发热、寒战后不明原因的皮肤软组织和四肢疼痛, 疼痛剧烈, 甚至不能触摸, 后逐渐出现皮肤红斑、肿胀, 伴淤青、皮肤张力、皮温增高, 并向其他部位扩散, 严重者皮肤表面可见水泡, 水泡内有血性液体。实验室检查: 16 例患者发生白细胞数减少症或粒细胞缺乏, 6 例患者除血液外, 感染部位或尸检也检出嗜水气单胞菌, 1 例患者(病例 11)合并大肠埃希菌混合感染。本院 5 例患者 WBC、N

呈进行性降低, 感染时急性感染三项进行性升高, 发展为坏死性筋膜炎患者还伴随心肌损伤标志物: 肌酸激酶同工酶、肌红蛋白、肌钙蛋白不同程度增高, 其中肌红蛋白增高最为明显。

2.1.2 感染类型和预后 8 例为血流感染, 7 例为下肢感染, 4 例为 upper 肢感染, 感染表现为坏死性软组织感染, 蜂窝织炎、坏死性筋膜炎、骨髓炎。所有患者早期都使用抗生素进行经验性抗感染治疗, 17 例记录有嗜水气单胞菌药敏结果, 12 例成功进行早期抗生素覆盖治疗, 但仍有 7 例死亡。大部分感染者对庆大霉素、四环素、氯霉素敏感性较高。除抗生素治疗外, 本院 5 例患者及文献病例 9、14 使用粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗。5 例患者进行了手术清创引流, 有 3 例患者好转, 2 例患者手术清创后仍然死亡。最终 8 例患者好转, 11 例患者死亡, 死亡率 57.9% (11/19)。

2.2 感染相关危险因素分析

将血培养或分泌物培养阳性 30 d 内的死亡认为是嗜水气单胞菌感染导致的死亡, 以死亡作为患者感染的终点, 对患者进行分组, 使用 χ^2 检验

对患者临床特点与死亡相关的危险因素分析。结果显示持续粒细胞缺乏患者有更高的感染率 ($P < 0.05$), 对于存在持续粒细胞缺乏的患者, 需要警

惕不良预后。此外, 手术治疗 ($P=0.60$)、早期给予抗生素 ($P=1.00$)、粒细胞集落刺激因子注射 ($P=1.00$) 并不能改善患者预后。见表 3。

表 3 感染相关危险因素分布及结果
Table 3 Risk factors for infection-related deaths

Risk factor	30-day mortality rate/% (n/N)	30-day survival rate/% (n/N)	P value
Male	66.7 (8/12)	28.6 (2/7)	0.17
History of trauma	0 (0/11)	25.0 (2/8)	0.16
Surgical history	16.7 (2/12)	28.6 (2/7)	0.60
G-CSF treatment	27.3 (3/11)	37.5 (3/8)	1.00
Successful empirical treatment ^a	70.0 (7/10)	71.4 (5/7)	1.00
Lower limb infection	27.3 (3/11)	50.0 (4/8)	0.70
Persistent neutropenia	81.8 (9/11)	25.0 (2/8)	0.02

G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.

^a Antimicrobial susceptibility testing data were not available in two patients.

3 讨论

嗜水气单胞菌是一种典型的人-畜-鱼共患病原菌, 可引起人类肠道内和肠道外感染。血液系统疾病患者感染嗜水气单胞菌并不常见, 本院近五年仅有 5 例血液系统疾病患者感染嗜水气单胞菌, 国内外文献检索到病例报道共有 14 例^[4, 16]。所有患者临床表现均有发热, 甚至高热, 最高体温可达 40.7°C, 有患者同时还伴随恶心、呕吐、腹痛等胃肠道症状, 但缺乏临床特异性。急性白血病本身会引起患者发热, 化疗后骨髓抑制导致粒细胞缺乏引起感染也会引起发热, 给临床诊断及鉴别带来了极大的困难。相关回顾性研究表明, 患者多在粒细胞缺乏后的 3~5 d 出现感染性发热^[17]。化疗后患者骨髓抑制, 免疫力低下, 为嗜水气单胞菌的定植和随后感染创造了条件。有研究表明, 嗜水气单胞菌可定植在血液系统恶性肿瘤患者肠道中, 特别是中性粒细胞减少或骨髓移植患者中, 粪便分离率达 8%, 且分离率明显高于医院住院其他人^[18]。临床却极少对血液病患者进行粪便嗜水气单胞菌筛查, 或者在有胃肠道症状患者粪便中检出嗜水气单胞菌。如果患者在胃肠道症状后出现高热、寒战, 同时伴随不明原因的皮肤组织或四肢剧烈疼痛, 应警惕胃肠道嗜水气单胞菌移位引起内源性菌血症, 细菌随血流播散在肌肉和软组织中引起蜂窝织炎、坏死性筋膜炎、骨髓炎等。

气单胞菌可以产生多种毒力因子。其中胞外蛋白酶可以促使该菌在患者体内繁育, 释出的蛋白酶可直接作用于组织, 致使组织溶解坏死, 导

致肢体坏死、渗液, 发生坏疽、坏死性筋膜炎^[19]。坏死性筋膜炎主要的治疗手段是早期彻底的清创, 这是降低死亡率最重要的决定因素^[20]。本院和文献病例共有 7 例发生了下肢感染, 所有患者都进行了早期的经验性抗感染治疗, 文献病例 9 为坏死性筋膜炎, 经敏感抗生素治疗后病情无改善, 患者因化疗导致粒细胞缺乏, 同时使用了粒细胞集落刺激因子升 WBC 治疗, 更换药敏试验敏感抗生素, 联合外科手术进行 4 次清创后病情好转。本院 2 例好转患者也进行了粒细胞集落刺激因子输注, WBC 逐渐升高, 结合其他治疗后好转。虽然统计学分析结果显示粒细胞集落刺激因子输注效果差异无统计学意义, 但由于本研究中样本量较少, 且患者病情危重, 考虑到患者注射后产生作用的时间, 粒细胞集落刺激因子输注治疗效果值得进一步扩大样本量进行研究。临床面对此类患者除早期抗生素治疗外, 提高患者免疫力及早期联合手术治疗也值得考虑。《热病: 抗微生物治疗指南》中成人推荐首选多西环素或米诺环素 + 头孢他啶或头孢曲松, 儿童推荐首选药物是多西环素, 替代方案为左氧氟沙星或环丙沙星。本院患者在出现发热后经验性使用亚胺培南 - 西司他丁进行抗感染治疗, 但效果并不理想, 因此临床面对疑似感染者应根据流行病学结合临床表现及时、合理经验抗感染治疗, 待病原学诊断及药敏试验结果明确后, 根据患者的病情变化及时调整。

气单胞菌引起的肠道内感染多为自限性疾病, 但随着肠道外感染逐渐增多, 广谱抗生素的大量应用, 以及淡水养殖业中抗菌药物广泛使用,

气单胞菌耐药菌株逐渐增多。碳青霉烯类抗生素是白血病患者经验性抗感染治疗药物之一,有文献中提到碳青霉烯类抗生素的使用史与死亡率相关^[21]。气单胞菌耐药机制复杂,产 β 内酰胺酶是其主要耐药机制,CphA 酶是金属 β 内酰胺酶亚群的一员,可特异性水解碳青霉烯类抗生素^[22]。CphA 酶能特异性水解亚胺培南和美罗培南,使在气单胞菌的肉汤微量稀释法药敏结果中对该类药物判断为假敏感,而使用无效抗生素治疗延误病情^[23]。本院 5 例患者及文献病例 12、14 早期都使用了碳青霉烯类抗生素进行经验性抗感染治疗,有 5 例患者死亡,这些患者都未进行嗜水气单胞菌耐药基因检测,因此不能排除由此导致抗生素治疗失败。文献中所有病例均在早期进行经验性抗生素治疗,12 例患者进行了早期抗生素覆盖,但仍有 7 例死亡,死亡率极高。也提示应尽早进行病原体检测及药敏试验,在应用碳青霉烯类抗生素抗感染治疗时需结合药敏结果。

文献报道和本院患者在发热时都采集了血培养,并从中检出嗜水气单胞菌,从血培养检出与皮肤软组织症状发生顺序上看,大部分患者皮肤软组织症状同时或晚于血流感染时间,提示患者皮肤软组织感染由于嗜水气单胞菌血流感染继发引起,而非血流感染的来源。嗜水气单胞菌是一种嗜温性、运动性的气单胞菌,适合在温暖环境中生长,季节分布较明显,有显著的地域特征。热带及亚热带地区报道较多^[24],本院及文献病例均发生于夏秋(5~10 月份)温暖季节,提示免疫功能低下且有高危感染因素的患者,夏秋季节时应更加注意饮食清洁,避免皮肤破损,患者骨髓抑制期粒细胞缺乏期时,可对食物进行高压灭菌,减少与嗜水气单胞菌的接触机会。气单胞菌致病力与其毒力基因密切相关,不同种、不同标本来源气单胞菌毒力基因存在差异,在梁美春等^[25]研究中,嗜水气单胞菌的毒力基因检出率高于同期的豚鼠气单胞菌;毒力基因的检出率男性高于女性。不同科室临床医师面对嗜水气单胞菌感染导致的坏死性筋膜炎时,特别是有感染高危因素的免疫抑制男性患者,应密切观察患者病情,根据临床表现及患者病情变化个性化治疗,同时加强与检验科微生物室的沟通交流。

本研究为回顾性分析,存在一定的局限性,虽然尽量排除了数据不全的病例,但仍不可避免的会缺失一些信息;此外,病例报道会偏向报道

严重病例,这些都会导致本研究出现偏倚。由于病例数较少,部分危险因素表现出差异无统计学意义,需进一步扩大样本量进行分析,讨论其他危险因素的统计学意义。尽管如此,本研究仍然反映了血液系统疾病高危患者感染嗜水气单胞菌起病凶猛,多为恶性传染病,具有很高的病死率,伴皮肤软组织感染预后极差,临床表现多不典型,常发生在患者粒细胞缺乏期,持续粒细胞减少患者预后差,临床应给予足够的重视。

参考文献

- [1] 王闻卿,朱林英,郝莉鹏,等.气单胞菌研究概况[J].疾病监测,2016,31(7):591-597.
- [2] RHEE J Y, JUNG D S, PECK K R. Clinical and therapeutic implications of *Aeromonas bacteremia*: 14 years nation-wide experiences in Korea[J]. Infect Chemother, 2016, 48(4): 274-284.
- [3] 陈苏芳,王凤平,赵静.嗜水气单胞菌内源性感染菌株的分离与药敏分析[J].抗感染药学,2012,9(2):137-139.
- [4] DEAN H M, POS R M. Fatal Infection with *Aeromonas hydrophila* in a patient with acute myelogenous leukemia[J]. Ann Intern Med, 1967, 66(6): 1177-1179.
- [5] LOPEZ J F, QUESADA J, SAIED A. Bacteremia and osteomyelitis due to *Aeromonas hydrophila*. A complication during the treatment of acute leukemia [J]. Am J Clin Pathol, 1968, 50(5): 587-591.
- [6] ABRAMS E, ZIERDT C H, BROWN J H. Observations on *Aeromonas hydrophila* septicaemia in a patient with leukaemia[J]. J Clin Pathol, 1971, 24(6): 491-492.
- [7] PEARSON T A, MITCHELL C A, HUGHES W T. *Aeromonas hydrophila* septicemia[J]. Am J Dis Child, 1972, 123(6): 579-582.
- [8] SHACKELFORD P G, RATZAN S A, SHEARER W T. Ecthyma gangrenosum produced by *Aeromonas hydrophila*[J]. Pediatr, 1973, 83(1): 100-101.
- [9] TAPPER M L, MCCARTHY L R, MAYO J B, et al. Recurrent *Aeromonas* sepsis in a patient with leukemia[J]. Am J Clin Pathol, 1975, 64(4): 525-530.
- [10] MOYER C D, SYKES P A, RAYNER J M. *Aeromonas hydrophila* septicaemia producing ecthyma gangrenosum in a child with leukaemia[J]. Scand J Infect Dis, 1977, 9(2): 151-153.
- [11] PAPADAKIS V, PONIROS N, KATSIBARDI K, et al. Fulminant *Aeromonas hydrophila* infection during acute lymphoblastic leukemia treatment[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2012, 45(2): 154-157.
- [12] FATIMA A, AFRIDI F I, QURSEHI A, et al. Bacteremia due to *Aeromonas hydrophila* in acute lymphoblastic leukemia[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2013, 23(12): 893-895.
- [13] DOGINIS D, BAKA M, TSOLIA M, et al. Multifocal *Aeromonas osteomyelitis* in a child with leukemia[J]. Case Rep

- Infect Dis, 2016, 2016 : 8159048.
- [14] 曾旋, 俞彤, 黄瑞滨, 等. 急性白血病伴单胞菌感染致死亡 1 例报告 [J]. 江西医药, 2017, 52 (5): 428-429.
- [15] UGARTE-TORRES A, PERRY S, FRANKO A, et al. Multidrug-resistant *Aeromonas hydrophila* causing fatal bilateral necrotizing fasciitis in an immunocompromised patient : a case report[J]. J Med Case Rep, 2018, 12 (1): 326.
- [16] 罗溪, 周潘宇, 许硕贵, 等. 嗜水气单胞菌感染致坏死性软组织感染一例并文献复习 [J]. 中华修复与损伤杂志, 2018, 13 (5): 392-394.
- [17] RAJENDRANATH R, BALASUBRAMANIAM V K, VIJAYAKUMAR V, et al. Factors predicting outcome in high risk febrile neutropenia in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia : A prospective, observational study from South India[J]. Indian J Cancer, 2014, 51 (4): 481-486.
- [18] SHERLOCK C H, BURDGE D R, SMITH J A. Does *Aeromonas hydrophila* preferentially colonize the bowels of patients with hematologic malignancies?[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1987, 7 (1): 63-68.
- [19] 廖远泉, 钟政荣, 沈继龙. 气单胞菌感染研究进展 [J]. 热带医学杂志, 2009, 9 (3): 343-346.
- [20] 孙法同, 贾代良. 坏死性筋膜炎研究进展 [J]. 济宁医学院报, 2020, 43 (5): 366-369.
- [21] 朱延焱, 丁卉, 徐艳艳, 等. 嗜水气单胞菌肠道外临床分离菌的特征及预后因素分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(9): 1077-1079.
- [22] 张雯霞, 陈君灏, 陈晨, 等. 嗜水气单胞菌血流感染 1 例 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20 (3): 328-330.
- [23] HILT E E, FITZWATER S P, WARD K, et al. Carbapenem resistant *Aeromonas hydrophila* carrying *bla_{cpA7}* isolated from two solid organ transplant patients[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10 : 563482.
- [24] LAU S M, PENG M Y, CHANG F Y. Outcomes of *Aeromonas bacteremia* in patients with different types of underlying disease[J]. Microbiol Immunol Infect, 2000, 3 (4): 241-247.
- [25] 梁美春, 许芬娟, 吕黎, 等. 肠外感染气单胞菌的临床分布与毒力基因分析 [J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36 (6): 422-424.

收稿日期 : 2021-12-03 修回日期 : 2022-06-15

期刊论文中对于医学伦理的要求

本刊为加强对医学伦理审查的规范, 提高出版质量。一般要求当论文的研究主体是以人为对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合人体试验的伦理委员会(单位性、地区性或国家性)所制定的伦理学标准, 并提供该委员会的批准文件(附批准号)及受试对象或其亲属的知情同意书。关于以动物为研究对象的伦理方面, 一般要求涉及动物研究时, 需提倡人道地进行动物实验, 严格遵守动物实验的各项管理条例, 尽量提供实验动物合格证号。