

1例急性B淋巴细胞白血病伴耐碳青霉烯解鸟氨酸拉乌尔菌败血症的治疗并文献复习

张潇玉^{1,2}, 许 晗^{1,2}, 徐玉洁², 冯献启^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年8月15日; 录用日期: 2022年9月9日; 发布日期: 2022年9月19日

摘 要

目的: 探讨急性白血病伴解鸟氨酸拉乌尔菌败血症的临床特点、诊断及治疗, 提高对该细菌的认识。方法: 回顾1例急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)伴耐碳青霉烯解鸟氨酸拉乌尔菌感染病人的临床资料, 分析其临床特点并复习相关文献。结果: 结合患者的临床资料及辅助检查, 诊断为B-ALL化疗后伴耐碳青霉烯的解鸟氨酸拉乌尔菌败血症, 给予以头孢他啶/阿维巴坦(CAZ/AVI)为主的联合抗感染、促造血、输血、保肝等治疗, 患者病情好转。结论: 以CAZ/AVI为主的联合方案可能是治疗耐碳青霉烯的解鸟氨酸拉乌尔菌引起的血液感染和皮肤感染的有效选择。

关键词

急性B淋巴细胞白血病, 头孢他啶/阿维巴坦, 解鸟氨酸拉乌尔菌, 病例报告

Treatment and Literature Review of One Case of Acute B Lymphoblastic Leukemia with Carbapenem-Resistant *Raoultella ornithinolytica* Sepsis

Xiaoyu Zhang^{1,2}, Han Xu^{1,2}, Yujie Xu², Xianqi Feng^{2*}

¹Medical Science Center of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Aug. 15th, 2022; accepted: Sep. 9th, 2022; published: Sep. 19th, 2022

*通讯作者 Email: qdfxq2005@163.com

文章引用: 张潇玉, 许晗, 徐玉洁, 冯献启. 1例急性B淋巴细胞白血病伴耐碳青霉烯解鸟氨酸拉乌尔菌败血症的治疗并文献复习[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8536-8541. DOI: 10.12677/acm.2022.1291232

Abstract

Objective: To investigate the clinical features, diagnosis and treatment of acute leukemia with *Raoultella ornithinolytica* sepsis, and to improve the understanding of this bacterium. **Methods:** To review the clinical data of a case of acute B-lymphoblastic leukemia (B-ALL) with carbapenem-resistant *Raoultella ornithinolytica* infection, analyze its clinical characteristics and review the relevant literature. **Results:** Combined with the patient's clinical data and auxiliary examination, the patient was diagnosed as B-ALL chemotherapy with carbapenem-resistant *Raoultella ornithinolytica* sepsis. The patient was given ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) combined with anti-infection, hematopoietic promotion, blood transfusion, liver protection and other treatments, and the patient's condition improved. **Conclusion:** CAZ/AVI based combination regimen may be an effective choice for the treatment of blood and skin infections caused by carbapenem-resistant *Raoultella ornithinolytica*.

Keywords

Acute B Lymphoblastic Leukemia, Ceftazidime/Avibactam, *Raoultella ornithinolytica*, Case Report

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

解鸟氨酸拉乌尔菌是一种革兰氏阴性需氧菌。该细菌以前被分类为鸟氨酸克雷伯菌，根据新的遗传鉴定方法被重新命名为拉乌拉菌[1] [2]。人感染并不常见，但可能与胆道感染、胰腺炎、腹膜炎、尿路感染、伤口、皮肤感染、假肢感染、肺炎和细菌感染有关[3] [4]。

由解鸟氨酸拉乌尔菌引起的血液和皮肤感染是比较罕见的。败血症是一种死亡风险很高的疾病，尤其是合并粒细胞缺陷症，这也是癌症患者住院和死亡的主要原因[5]。迅速和有效的抗生素治疗对提高生存率至关重要。近年来，大量耐药菌株的出现增加了临床抗感染治疗的难度。CRE 增长趋势尤为迅速，它的出现对人类健康造成严重威胁[6]。

本文介绍 1 例急性 B 淋巴细胞白血病患者因化疗后感染耐碳青霉烯的解鸟氨酸拉乌尔菌，导致败血症及皮肤感染，在接受多种抗生素联合治疗后，头孢他啶/阿维巴坦联合治疗的方案取得了较好的效果。

2. 病例报告

患者，男，26 岁，2021 年 7 月因“牙龈出血 1 月”入院。既往体健，入院查体：T：36.5℃ P：98 次/分 R：20 次/分 BP：143/89 mmHg。贫血貌，全身散在出血点，颈部多发淋巴结肿大。最大颈部淋巴结体积约 1*1.5 cm，有压痛。心肺腹查体无特殊，双下肢无水肿。实验室检查结果：WBC：1.36*10⁹/L，NEUT：0.04*10⁹/L，ALC：0.86*10⁹/L，HB：54 g/L，PLT：3*10⁹/L；ALB：35.4 g/L，LDH：413 U/L，ALT：153.6 U/L，AST：95.4 U/L，Cr：76.6 umol/L。

骨髓细胞形态学：粒系比例约占总数的 3%，细胞形态大致正常；淋巴系比例约占 97%，其中原始和幼稚淋巴细胞比例约占 65%，该类细胞化学染色 POX (-)；全片未见巨核细胞，血小板少见。外周血涂片显示原始和幼稚淋巴细胞的比例约为 56%。免疫组化：在骨髓中，检出 90.32%异常原始 B 淋巴细胞，

表达 CD19、cCD79a、CD10、TDT、CD22、CD38，部分表达 CD34，cIgM、sIgM、CD13、CD33 表达阴性。骨髓活检：异常细胞增生伴纤维组织增生，MF-2 级。染色体核型为：46，XY [1]，无异常克隆。白血病中常见的 43 种融合基因及 ph-like 相关基因检测均为阴性。全身 CT 示腋窝、后纵隔、腹膜后、两侧髂血管走行区、腹股沟多发肿大淋巴结，未见明显肺炎。至此，该名患者被诊断为急性 B 淋巴细胞白血病(标危组)、肝功能不全。

患者入院时反复发热，体温波动于 37℃~38℃。真菌 G 及曲霉菌 GM 培养未见异常。开始应用比阿培南 0.3g 静脉滴注(ivgtt)Q8h，氟康唑 150 mg，口服(po)qd 预防真菌感染。第 2 天发热得到控制，于第 6 天降阶梯为头孢哌酮舒巴坦 3 g，ivgtt，Q8h。给予异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽、酚磺乙胺、G-CSF、红细胞和小血小板成分血输注等对症支持治疗。2021 年 8 月 3 日给予 VDCP 第一个疗程(长春新碱 2 mg d1，d9，伊达比星 10 mg d1-3，环磷酰胺 1.3 g d1，醋酸泼尼松 90 mg d1-10)。化疗后，患者出现 IV 级骨髓抑制、粒细胞减少，仍有肝损害。

患者入院 13 天后再次发热，最高体温 40.2℃。C-反应蛋白(CRP)高达 229.23 mg/L，降钙素原(PCT)为 12.61 ng/ml。血培养结果为革兰氏阴性杆菌。根据血培养结果，考虑到杆菌可能为 CRE，不排除革兰氏阳性球菌感染，改用美罗培南 2 g，ivgtt，Q8h 联合多粘菌素 B 500000 IU，ivgtt，Q12h，万古霉素 1 g，ivgtt，Q12h。调整抗生素后，患者仍持续发热，地塞米松及物理降温治疗后体温未下降。双侧血培养结果回示：ESBL (+)，大肠埃希菌及解鸟氨酸拉乌尔菌，CRE (+)，A 类丝氨酸型碳氢酶阳性。患者出现四肢及后背部皮肤感染病变(右上肢 1 例，左上肢 2 例，背部 1 例，右踝关节 1 例)，考虑皮肤感染可能为耐碳青霉烯类解鸟氨酸拉乌尔菌血液播散所致，后经皮肤脓液培养结果证实了这一假设。根据抗生素敏感性试验结果(表 1)，建议患者使用头孢他啶/阿维巴坦(CAZ/AVI)，但患者拒绝。遂给予多粘菌素 B500000 IU 联合阿米卡星 0.6 g，ivgtt，Q12h，并联合万古霉素治疗，但体温控制不佳，皮肤感染加重。3 天后，患者同意使用 CAZ/AVI 进行治疗。具体方案：头孢他啶/阿维巴坦 2.5 g，ivgtt，Q8h，同时联合阿米卡星、万古霉素，连续治疗 7 天后，患者体温逐渐下降，皮损较前好转(图 1)。骨髓细胞形态学复查：ALL (CR)。肿瘤细胞微小残留(MRD)显示未发现异常的原始淋巴细胞。由于经济原因，患者未充分治疗就出院了。1 周后发现 2 例下肢新皮损。根据既往培养结果和患者意愿，给予使用多粘菌素 B 和阿米卡星。经治疗后，患者皮肤病变好转，多次培养结果为阴性。

随访至 2021 年 11 月 1 日，患者已接受 3 个疗程的 VDCP 方案治疗，未再发生感染。

Table 1. Sensitivity spectrum of *Raoultella ornithinolytica*

表 1. 解鸟氨酸拉乌尔菌敏感性谱

抗菌药物	最低抑菌浓度(MIC)	抑菌直径(MM)	敏感度
阿米卡星	≤2		S
氨苄西林	≥32		R
氨曲南	≥64		R
头孢他啶	16		R
环丙沙星	≥4		R
头孢哌酮/舒巴坦		13	R
头孢替坦	≤4		S
头孢噻肟		17	R
头孢呋辛		6	R
头孢他啶/阿维巴坦		22	S

Continued

头孢唑林	≥64		R
厄他培南	≥8		R
头孢吡肟	2		S
庆大霉素	8		I
亚胺培南	≥16		R
左旋氧氟沙星	≥8		R
美洛培南		15	R
多粘菌素 B	2		S
氨苄西林/舒巴坦	≥32		R
复方新诺明	≥16/304		R
替加环素		17	I
妥布霉素	8		I
哌拉西林/他唑巴坦	≥128		R

注：S：敏感，R：耐药，I：中介。



Figure 1. Before and after treatment of left upper limb skin infection
图 1. 左上肢皮肤感染治疗前后

3. 讨论及文献复习

急性 B 淋巴细胞白血病是一种来自 B 细胞的侵袭性恶性克隆性疾病。由于化疗药物、免疫抑制剂和骨髓抑制的使用，急性白血病患者更容易发生血流感染，进而发展为败血症，导致治疗相关死亡率的增加[7] [8]。早期给予有效的抗感染治疗是降低急性白血病合并血流感染患者死亡率的关键。

与解鸟氨酸拉乌尔菌有关的人类感染极其罕见。据报道，在 2009 年发现了第一例由解鸟氨酸拉乌尔菌引起的人类感染[9]。Piseth Seng *et al.* [10]的研究表明，对抗生素敏感性降低的解鸟氨酸拉乌尔菌比例较高。文献报道了解鸟氨酸拉乌尔菌的高耐药率[11] [12]。古达清[13]的研究中检出院内感染解鸟氨酸拉乌尔菌 26 株，其中产 ESBLs 共 17 株(65.38%)，对阿莫西林、替卡西林 100% 耐药，对复方新诺明、庆大霉素、头孢噻吩也有较高的耐药率，与医院感染密切相关。本例患者可能与应用长春新碱有关，4 天未排便，我们推测该细菌可能来源于肠道。因此提醒我们化疗时应高度关注白血病患者的胃肠道症状，并根

据患者持续发热、PCT、CRP 水平了解 CRE 感染情况,以便在获得准确的微生物学结果前快速有效的使用广谱抗生素。

面对 CRE 感染,虽然新的抗菌药物不断研发,但有效的治疗药物很少,临床研究数据非常有限,尤其缺乏大样本随机对照临床研究数据。由于 CRE 有效治疗有限,因此应尽可能多次完善细菌培养,并根据药敏结果和感染部位选择抗菌治疗方案。CRE 引起的血流感染单药治疗失败率较高,往往需要联合应用。常用的抗菌药物联合治疗方案主要有多粘菌素联用、CAZ/AVI 联用和替加环素联用。对于重症患者,必要时可给予三药联合治疗。

CAZ/AVI 由头孢他啶(一种抗头孢假单胞菌)和阿维巴坦(一种非内酰胺酶抑制剂)组成。阿维巴坦能抑制 Ambler A (ESBL 和 KPC)以及 Ambler C 和 D 部分酶(如 OXA-48)。 β -内酰胺与 β -内酰胺酶抑制剂配对是对抗其耐药的有效策略。阿维巴坦属于三乙烯二胺类的酶抑制剂,没有 β -内酰胺酶的结构,因此不易被水解。与 A 类和 C 类相比, D 类 OXA 酶对青霉素类、头孢菌素类和碳青霉烯类的底物谱显示出更大的变化。头孢他啶是几乎所有 OXA 酶的较差底物,包括 OXA-10, -23, -24, -40, -48 和 -58。因此,CAZ/AVI 可以对大多数产生 OXA 的菌株保持活性,增强头孢他啶对 CRE 的抑菌活性[14]。在临床实践中,CAZ/AVI 在 CRE 引起的菌血症和肺炎患者中取得了令人欣喜的结果[15]。

虽然解鸟氨酸拉乌尔菌感染在人类中不常见,但文献报道中检出率有逐年上升的趋势,由该菌造成的感染严重性与本身的高耐药率值得注意。研究在文献中先后报道的解鸟氨酸拉乌尔菌感染患者的特点可以发现,肿瘤、糖尿病、免疫缺陷、尿道创伤和创伤后手术均是其感染的危险因素[10]。恶性血液病患者由于应用化疗及移植治疗,容易引起长时间的粒细胞缺乏,加之长期免疫功能低下、深静脉导管置管等因素易并发严重感染,如没有予以恰当及时的抗菌药物治疗,感染相关死亡率高。Castón 等[16]的报道中,接受 CAZ/AVI 治疗的恶性血液病合并碳青霉烯耐药的患者 30 d 死亡率为 25%,接受其他抗菌药物的患者为 52%,头孢他啶/阿维巴坦组有效率为 75%,其他组为 35%。

在我们的病例中,患者因感染碳青霉烯耐药的解鸟氨酸拉乌尔菌造成了血液和皮肤感染。经过多种抗菌药物的应用,CAZ/AVI 联合治疗取得了很好的效果,也提示我们对解鸟氨酸拉乌尔菌的早期识别及控制是极其重要的。

参考文献

- [1] Drancourt, M., Bollet, C., Carta, A. and Rousselier, P. (2001) Phylogenetic Analyses of Klebsiella Species Delineate Klebsiella and Raoultella gen. nov., with Description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. *The International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **51**, 925-932. <https://doi.org/10.1099/00207713-51-3-925>
- [2] Abbas, A. and Ahmad, I. (2018) First Report of Neonatal Early-Onset Sepsis Caused by Multi-Drug-Resistant *Raoultella ornithinolytica*. *Infection*, **46**, 275-277. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1098-9>
- [3] Sekowska, A. (2017) *Raoultella* spp.-Clinical Significance, Infections and Susceptibility to Antibiotics. *Folia Microbiologica (Praha)*, **62**, 221-227. <https://doi.org/10.1007/s12223-016-0490-7>
- [4] De Petris, L. and Ruffini, E. (2018) *Raoultella ornithinolytica* Infection in Infancy: A Case of Febrile Urinary Tract Infection. *CEN Case Reports*, **7**, 234-236. <https://doi.org/10.1007/s13730-018-0333-2>
- [5] Alsharawneh, A. (2021) Effect of Undertriage on the Outcomes of Cancer Patients with Febrile Neutropenia, Sepsis, and Septic Shock. *Clinical Nursing Research*, **30**, 1127-1134. <https://doi.org/10.1177/1054773821999688>
- [6] Giske, C.G., Monnet, D.L., Cars, O. and Carmeli, Y. (2008) Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **52**, 813-821. <https://doi.org/10.1128/AAC.01169-07>
- [7] Huang, A.H., Liu, Y., Hsien, Y.C., et al. (2021) Survival Impact and Clinical Predictors of Acute Gastrointestinal Bleeding in Patients with Bloodstream Infection. *Journal of Intensive Care Medicine*, **36**, 63-69. <https://doi.org/10.1177/0885066619884896>

-
- [8] Sung, L., Gamis, A., Alonzo, T.A., *et al.* (2009) Infections and Association with Different Intensity of Chemotherapy in Children with Acute Myeloid Leukemia. *Cancer*, **115**, 1100-1108. <https://doi.org/10.1002/cncr.24107>
- [9] Morais, V.P., Daporta, M.T., Bao, A.F., Campello, M.G. and Andres, G.Q. (2009) Enteric Fever-Like Syndrome Caused by *Raoultella ornithinolytica* (*Klebsiella ornithinolytica*). *Journal of Clinical Microbiology*, **47**, 868-869. <https://doi.org/10.1128/JCM.01709-08>
- [10] Seng, P., Boushab, B.M., Romain, F., *et al.* (2016) Emerging Role of *Raoultella ornithinolytica* in Human Infections: A Series of Cases and Review of the Literature. *International Journal of Infectious Diseases*, **45**, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.014>
- [11] Cleveland, K.O., Mazumder, S.A. and Gelfand, M.S. (2014) Association of *Raoultella bacteremia* with Diseases of the Biliary Tract. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, **46**, 541-542. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.896032>
- [12] Chun, S., Yun, J.W., Huh, H.J. and Lee, N.Y. (2015) Clinical Characteristics of *Raoultella ornithinolytica* Bacteremia. *Infection*, **43**, 59-64. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0696-z>
- [13] 古达清. 解鸟氨酸克雷伯菌与医院感染的关系[J]. 中国医药指南, 2010, 8(31): 52-53. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2010.31.028>
- [14] Ehmman, D.E., Jahic, H., Ross, P.L., Gu, R.F., Hu, J., Durand-Réville, T.F., Lahiri, S., Thresher, J., Livchak, S., Gao, N., Palmer, T., Walkup, G.K. and Fisher, S.L. (2013) Kinetics of Avibactam Inhibition against Class A, C, and D β -Lactamases. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 27960-27971. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.485979>
- [15] Zhang, P., Shi, Q., Hu, H., *et al.* (2020) Emergence of Ceftazidime/Avibactam Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clinical Microbiology and Infection*, **26**, 121-124. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.020>
- [16] Castón, J.J., Lacort-Peralta, I., Martín-Dávila, P., Loeches, B., Tabares, S., Temkin, L., Torre-Cisneros, J. and Paño-Pardo, J.R. (2017) Clinical Efficacy of Ceftazidime/Avibactam versus Other Active Agents for the Treatment of Bacteremia Due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Hematologic Patients. *International Journal of Infectious Diseases*, **59**, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>