

慢性淋巴细胞白血病患者医院感染的特点 及危险因素分析

王增胜, 聂玉玲, 毛敏, 陶玲, 张晓燕, 李燕, 王晓敏

新疆维吾尔自治区人民医院血液科, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 分析慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者医院感染的病原菌分布及危险因素。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2015 年 12 月 CLL 患者 64 例的临床资料, 观察 CLL 患者医院感染发生率、感染部位、病原菌的构成及病原菌耐药情况。对发生医院感染的相关因素行单因素检验和多因素的非条件 logistic 回归分析。**结果** 64 例 CLL 患者中发生院内感染 26 例, 感染发生率为 40.6%。26 例院内感染患者中, 呼吸道感染发生率最高为 14 例(21.8%), 共检测出病原菌株 7 株, 革兰阴性杆菌株 4 株, 分别为肺炎克雷伯菌 2 株, 大肠埃希菌 2 株; 革兰阳性球菌株 2 株, 为金黄色、表皮葡萄球菌各 1 株; 真菌菌株为 1 株, 为光滑假丝酵母菌。单因素分析显示, CLL 患者院内感染与患者化疗方案、疾病分期、粒细胞缺乏持续时间(粒缺时间)、血红蛋白水平、白蛋白水平、CD4⁺T 淋巴细胞有关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。多因素 logistic 回归分析显示, CD4⁺T 淋巴细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 ≤ 100 g/L、含氟达拉滨的化疗方案为 CLL 患者院内感染的危险因素($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 根据 CLL 患者医院感染的特点, CLL 发生院内感染时, 可对其危险因素进行干预, 感染发生后, 应选用敏感抗菌药物进行治疗。

关键词: 慢性淋巴细胞白血病; 医院感染; 危险因素; 感染发生率; 感染部位; 病原菌

中图分类号: R 557⁺.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)03-0302-04

Characteristics and risk factors of nosocomial infection in patients with chronic lymphocytic leukemia

WANG Zeng-sheng, NIE Yu-ling, MAO Min, TAO Ling, ZHANG Xiao-yan, LI Yan, WANG Xiao-min

Department of Hematology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi,

Xinjiang Uygur Autonomous Region 830000, China

Corresponding author: MAO Min, E-mail: 15214804974@139.com

Abstract: Objective To analyze pathogen distribution and risk factors of nosocomial infection in patients with chronic lymphocytic leukemia(CLL). **Methods** Retrospective analysis on clinical data of 64 patients with CLL from January 2010 to December 2015 was performed. Incidence of nosocomial infection, sites of infection and composition of pathogens and drug resistance of pathogens were observed. Single factor analysis and multivariate unconditional logistic regression analysis were performed to analyze the relevant factors of nosocomial infection. **Results** Among 64 CLL patients, nosocomial infection occurred in 26 cases, so the incidence of nosocomial infection was 40.6%. Among 26 patients with nosocomial infection, the incidence of respiratory tract infection was the highest (14/26, 21.8%). A total of 7 strains of pathogens were detected including 4 strains of Gram-negative bacilli (2 strains of Klebsiella pneumoniae bacilli, 2 strains of Escherichia coli), 2 strains of Gram-positive cocci (1 strain of Staphylococcus aureus, 1 strain of Staphylococcus epidermidis) and 1 strain of fungus (candida glabrata). Single factor analysis showed that chemotherapy regimen, staging of disease, granulocyte deficiency duration, hemoglobin level, albumin level and CD4⁺T lymphocyte level were associated with nosocomial infection of CLL patients. Multivariate logistic regression analysis showed that CD4⁺T lymphocyte level less than or equal to $0.5 \times 10^9/L$, hemoglobin level less than or equal to 100 g/L and chemotherapy regimen containing fludarabine were the risk factors of nosocomial infection of CLL patients. **Conclusion** When nosocomial infection occurs in CLL patients, the risk factors can be intervened according to the characteristics of nosocomial infection in CLL patients, and sensitive antibacterials should be chosen for the treatment of CLL.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia; Nosocomial infection; Risk factors; Incidence of infection; Site of infection; Pathogen

慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 是一种慢性 B 淋巴细胞增殖性疾病, 以成熟 CD19⁺ B 淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结的大量聚集为特征。白血病患者免疫功能存在缺陷, 而疾病进展、药物治疗都将加重这种缺陷, 导致感染的发生, 感染往往是患者死亡的首要原因^[1]。随着临床上嘌呤类似物及利妥昔单抗的广泛应用, 感染的发病率也明显上升, 其病原谱也相应的发生了变化, 给临床医生的抗感染治疗带来较大的困难^[2]。目前针对 CLL 医院感染相关文献报道较少, 为此我们回顾性总结新疆维吾尔自治区人民医院 CLL 医院感染特点、感染的危险因素及致病菌特点。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 采用回顾性分析方法, 选择 2010 年 1 月至 2015 年 12 月新疆维吾尔自治区人民医院住院治疗且资料完整的 CLL 患者 64 例作为研究对象, 其中男 37 例, 女 27 例; 中位年龄 56 (47 ~ 79) 岁。所有患者均经血常规、骨髓象、细胞化学染色, 流式细胞免疫分型、染色体核型分析及荧光原位杂交 (FISH) 等检查, 诊断标准均符合张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版) 标准。Binet 分期 A 期 8 例, B 期 29 例, C 期 27 例。Rai 分期 0 期 2 例, I 期 6 例, II 期 29 例, III 期 12 例, IV 期 15 例。治疗方案: 16 例无化疗指征, 给予胸腺肽调节免疫治疗, 长期随访。有治疗指征 48 例, 治疗方案为 FCR 方案 (利妥昔单抗、氟达拉滨联合环磷酰胺) 14 例, FC 方案 (氟达拉滨联合环磷酰胺) 12 例, R-CHOP 方案 (利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 吡柔比星 + 地塞米松) 13 例, CHOP 方案 (环磷酰胺 + 长春新碱 + 吡柔比星 + 地塞米松) 7 例, 苯丁酸氮芥联合强的松 2 例。医院感染诊断参照卫生部诊断标准^[3]。

1.2 菌株培养及药敏试验 细菌、真菌的分离培养操作步骤及药敏试验判定标准均参照 2006 年美国临床实验室标准化研究所 (CLSI) 颁布标准执行。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 单因素统计分析采用 χ^2 检验; 多因素分析采用非条件 logistic 回归模型分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CLL 患者医院感染发生率和感染部位 64 例

CLL 患者中发生院内感染 26 例, 感染发生率为 40.6%。26 例院内感染患者中, 呼吸道感染发生率最高为 14 例 (21.8%), 其次为胃肠道感染 6 例 (9.3%), 血液感染 4 例 (6.3%), 皮肤软组织感染 2 例 (3.1%)。有 2 例患者因感染导致直接死亡, 感染病死率为 3.1%。

2.2 病原菌的构成及病原菌耐药情况 26 例院内感染患者中, 剔除污染标本后, 共检测出病原菌株 7 株, 革兰阴性杆菌株 4 株, 分别为肺炎克雷伯菌 2 株, 大肠埃希菌 2 株, 2 株大肠埃希菌中检出 1 株超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs), 对三代头孢耐药, 对碳青霉烯类及哌拉西林/三唑巴坦均敏感; 革兰阳性球菌株 2 株, 为金黄色、表皮葡萄球菌各 1 株, 未检出耐药菌; 真菌菌株为 1 株, 为光滑假丝酵母菌。

2.3 院内感染单因素分析 对可能引起 CLL 患者院内感染的因素进行单因素分析, 结果提示院内感染与患者性别、年龄、白细胞计数、住院时间无关 (P 均

表 1 院内感染单因素分析 (例)

相关因素	例数	感染	χ^2 值	P 值
性别				
男性	37	15	0.00	0.98
女性	27	11		
年龄				
>60 岁	49	13	0.26	0.61
≤60 岁	15	3		
Binet 分期				
A 期	16	1	4.97	0.01
B、C 期	48	25		
白细胞数				
$2 \sim 10 \times 10^9/L$	12	3	1.23	0.34
$>10 \times 10^9/L$	52	22		
血红蛋白				
>100 g/L	37	6	21.66	0.00
≤100 g/L	27	20		
CD4 ⁺ T 淋巴细胞				
$>0.5 \times 10^9/L$	42	8	23.58	0.00
$\leq 0.5 \times 10^9/L$	22	18		
白蛋白				
>30 g/L	41	9	11.98	0.00
≤30 g/L	23	17		
化疗方案				
含氟达拉滨方案	26	20	12.83	0.00
不含氟达拉滨方案	22	6		
住院时间				
≤20 d	57	22	0.89	0.42
>20 d	7	4		
粒缺时间				
≤7 d	30	17	3.63	0.03
>7 d	10	9		

表 2 院内感染多因素 logistic 回归分析

危险因素	β	<i>SE</i>	Wald 值	OR 值	<i>P</i> 值
CD4 ⁺ T 淋巴细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$	0.51	0.61	12.22	2.31	0.00
血红蛋白 ≤ 100 g/L	0.81	0.86	13.27	2.74	0.00
含氟达拉滨方案	1.04	0.91	4.15	3.41	0.01

>0.05), 但与患者化疗方案、疾病分期、粒细胞缺乏持续时间(粒缺时间)、血红蛋白水平、白蛋白水平、CD4⁺T 淋巴细胞有关($P < 0.05, P < 0.01$)。

2.4 多因素 logistic 回归分析结果 将单因素分析有统计学意义的变量进行多因素 logistic 回归分析, CD4⁺T 淋巴细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 ≤ 100 g/L、含氟达拉滨的化疗方案为 CLL 患者院内感染的主要危险因素($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

3 讨论

CLL 患者以老年人居多,起病隐匿,为发展缓慢的克隆性疾病,以外周血淋巴细胞明显增高、骨髓成熟淋巴细胞浸润为血液学特征^[4]。在骨髓和其他造血组织中白血病细胞大量增生积聚并浸润其他器官和组织的同时,也使正常造血功能受抑制,白血病患者的正常成熟中性粒细胞降低,免疫功能下降^[5-6]。白血病患者粒细胞的趋化作用减弱,吞噬功能减低,而免疫抑制剂的广泛应用进一步降低白血病患者的细胞免疫及体液免疫功能,容易导致患者出现各种感染^[7-8]。感染是白血病患者化疗最常见的并发症,其发生率高、病情复杂、进展快^[9]。感染常导致患者住院医疗费用增加、化疗中断或延期,因此医院感染是影响白血病患者疗效的重要因素^[10-11]。感染是最常见的 CLL 相关并发症,本组发现 64 例 CLL 患者中发生院内感染 26 例,约 40.6% 的 CLL 患者发生不同类型的感染,高于国内报道的 20%^[2],考虑与新疆属于边疆地区,经济文化及医疗程度落后于内地,病人到晚期及病情相对较重才就诊有关,或与所选患者的样本量大小、个体病情差异、抗感染治疗措施及感染检测方法等有关^[12]。

在院内感染患者中,呼吸道感染最为多见,呼吸道感染发生率最高,这与其他白血病患者院内感染基本一致^[13]。主要原因为 CLL 患者自身免疫细胞功能异常,对来自呼吸道病原菌的抵抗能力降低,而化疗药物会直接或间接破坏 CLL 患者的呼吸道黏膜屏障,从而易致呼吸道感染^[14];也与呼吸道与外界环境直接相通,病原微生物易通过空气飞沫传播,增加了患者的易感性^[15-16]。有关文献报道,血液肿瘤患者病原体培养阳性率 20% ~ 40%,最常见的致病因素是细菌,而中国以革兰阴性菌为主^[17-18]。本研究 26

例院内感染患者中,剔除污染标本后,共检测出病原菌株 7 株,革兰阴性杆菌株为 4 株,分别为肺炎克雷伯菌 2 株,大肠埃希菌 2 株;革兰阳性球菌株为 2 株,为金黄色、表皮葡萄球菌各 1 例;在病原菌的分布上与国内其他文献^[19]的结果一致,检出最多为革兰阴性菌,以肺炎克雷伯菌为主。研究认为肺炎克雷伯菌可能较革兰阳性球菌中占优势的葡萄球菌的侵袭性强^[20-21]。化疗方案中由于含大量糖皮质激素,能够抑制免疫母细胞的增殖分裂、淋巴细胞的特异性细胞毒作用以及浆细胞分泌抗体的能力,易引起真菌的生长,本组检出真菌菌株 1 株,为酵母菌。

引起 CLL 患者院内感染的易感因素多样,单因素分析结果提示院内感染与患者化疗方案、疾病分期、粒缺时间、血红蛋白水平、白蛋白水平、CD4⁺T 淋巴细胞数量有关。多因素 logistic 回归分析 CD4⁺T 淋巴细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 ≤ 100 g/L、含氟达拉滨的化疗方案为 CLL 患者院内感染的主要危险因素。红细胞不但有运输氧的功能,而且可以通过增强 T 淋巴细胞及效应细胞作用等间接影响细胞免疫,还通过增强吞噬功能、增强清除免疫复合物功能而达到影响体液免疫功能,因此红细胞在保护患者免受致病微生物损害机体方面起重要作用^[22]。目前新药及大剂量化疗方案的临床应用使得病情缓解率明显提高。然而临床观察到应用以氟达拉滨为基础的化疗方案后,患者出现感染的几率较其他化疗方案有明显增加,氟达拉滨用药后引起长时间的 CD4⁺T 淋巴细胞减少被认为是导致感染增加的主要原因,氟达拉滨是一种氟化嘌呤核苷类似物,不仅可影响处于分裂期的淋巴细胞、诱导静止期淋巴细胞的细胞凋亡,还可显著降低患者体内免疫球蛋白水平^[23]。本研究也发现 CD4⁺T 淋巴细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 、含氟达拉滨的化疗方案为 CLL 患者院内感染的主要危险因素。尽管目前尚无有效方法治疗应用氟达拉滨后出现的长期的外周血淋巴细胞减少,但对治疗后患者的淋巴细胞表型进行监测,根据 CD4⁺T 淋巴细胞细胞减少程度对用药剂量、配伍方案及休疗间期进行调整,可能有助于减少感染的发生率。

总之,了解 CLL 患者院内感染病原菌种类以及发生感染的危险因素,可在有效使用抗菌药物的同时,针对患者危险因素,采取相应支持措施,可对患者院内感染起到积极的治疗作用。

参考文献

- [1] 李超,杨如玉,段丽娟,等.老年急性白血病患者医院感染的临床特点及危险因素[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5542

- 5543.

- [2] 吴瞳,李增军,王亚非,等.慢性淋巴细胞白血病 203 例相关并发症研究[J].白血病·淋巴瘤,2009,18(4):210-212.
- [3] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)摘登(2)(续前)[J].新医学,2005,36(12):735.
- [4] 李江涛,常乃柏,范芸,等.慢性淋巴细胞白血病 34 例长期随访观察[J].中华内科杂志,2009,48(1):49-51.
- [5] 王小亚.急性白血病患者并发感染联合检测 C 反应蛋白和 D-二聚体的意义[J].检验医学与临床,2014,11(1):88-90.
- [6] Baumann RP, Seow HA, Shyam K, et al. The antineoplastic efficacy of the prodrug Cloretazine is produced by the synergistic interaction of carbamoylating and alkylating products of its activation[J]. Oncol Res, 2005, 15(6):313-325.
- [7] 王文松,钱美华,王曼玲,等.急性白血病下呼吸道感染特点及危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(6):1290-1292.
- [8] 孟芳,李文倩.120 例白血病患者化疗期间感染病原菌种类、分布及耐药性分析[J].山东医药,2011,51(51):57-58.
- [9] 骆宜茗,刘庭波,谢泗停,等.成人急性白血病患者住院化疗感染的临床特征及影响因素研究[J].中华血液学杂志,2015,36(12):1020-1024.
- [10] 尚晋,魏天南,陈为民.急性白血病化疗后医院感染危险因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(4):276-279.
- [11] 左金曼,夏瑞祥.重组人粒细胞集落刺激因子联合抗生素治疗急性白血病化疗后中性粒细胞缺乏合并感染患者的疗效[J].中国老年学杂志,2016,36(20):5064-5065,5066.
- [12] 陈梅,顾俊,张静芳,等.老年急性白血病患者院内感染特点及危险因素分析[J].白血病·淋巴瘤,2012,21(8):495-497.
- [13] 陈兴华,王长双,郭树霞.急性白血病诱导缓解期院内感染现状及易感因素分析[J].中国临床研究,2015,28(4):459-461.
- [14] 梁利杰,梁华杰,孙慧.急性白血病患者化疗后感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(15):3744-3746.
- [15] 陈世壮,张艳霞,张敏卓.急性白血病患者化疗后粒细胞缺乏合并医院感染的临床分析[J].实用医药杂志,2014,31(7):584-586.
- [16] 郭媛媛.急性白血病医院感染的危险因素及防治[J].河北医药,2014,36(16):2514-2516.
- [17] Vardi A, Sirigou A, Lalayanni C, et al. An outbreak of Burkholderia cepacia bacteremia in hospitalized hematology patients selectively affecting those with acute myeloid leukemia[J]. AmJ Infect Control, 2013, 41(4):312-316.
- [18] Liu H, Zhao J, Xing Y, et al. Nosocomial infection in adult admissions with hematological malignancies originating from different lineages: a prospective observational study[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113506.
- [19] 许洪志,仲春红,徐功立,等.急性白血病医院感染及其危险因素的研究[J].中华医院感染学杂志,2005,15(1):37-41.
- [20] Worth LJ, Spelman T, Bull AL, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infection in Australian hospitals: findings from a Victorian surveillance system[J]. Med J Aust, 2014, 200(5):282-284.
- [21] 郭金华,张爱云,郭金刚.白血病患者并发革兰菌血流感染临床特点及耐药情况的研究[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(1):35-38.
- [22] 林斌,吴国才,李庆华,等.急性白血病患者红细胞免疫粘附功能的研究[J].中国基层医药,2007,14(4):549-550.
- [23] 焦洋,许莹,李太生,等.氟达拉滨化疗后外周血淋巴细胞减少及相关机会性感染[J].中华内科杂志,2006,45(8):684-685.

收稿日期:2016-11-05 编辑:王国品