

· 临床研究 ·

## 急性白血病诱导缓解期院内感染现状及易感因素分析

陈兴华<sup>1</sup>, 王长双<sup>2</sup>, 郭树霞<sup>1</sup>

1. 郑州人民医院血液肿瘤科, 河南 郑州 450003; 2. 河南省疾病预防控制中心, 河南 郑州 450016

**摘要:** **目的** 分析急性白血病诱导缓解期院内感染现状以及相关易感因素。**方法** 回顾性分析 2012 年 3 月至 2014 年 4 月在郑州人民医院血液科接受诱导缓解治疗的急性白血病患者 146 例的临床资料, 对发生院内感染患者的感染部位、致病菌和相关易感因素进行探讨。**结果** 急性白血病患者诱导缓解期院内感染率为 43.8%, 感染部位以呼吸道、口腔和消化道为主, 致病菌以革兰阴性杆菌为主, 其中, 铜绿假单胞菌占 28.3%。 $\geq 60$  岁年龄患者感染率高于  $< 60$  岁患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 血红蛋白计数  $< 0.5 \times 10^9/L$  患者感染率最高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 中性粒细胞  $< 0.5 \times 10^9/L$  患者感染率最高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 住院天数  $> 14$  d 患者感染率最高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。**结论** 急性白血病诱导缓解期易发生院内感染, 应针对易感因素采取有效的防护措施, 应尽早使用升粒细胞药物, 以缩短粒细胞缺乏时间。

**关键词:** 急性白血病; 诱导缓解期; 院内感染; 易感因素

**中图分类号:** R 557 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0459-03

急性白血病是血液科最常见的疾病, 是由于造血干细胞出现异常克隆而导致的恶性疾病<sup>[1]</sup>。近年来随着化疗技术的发展, 急性白血病患者的缓解率和生存时间显著增加<sup>[2]</sup>, 但化疗过程中容易导致骨髓抑制, 造成中性粒细胞减少和机体免疫功能降低, 而且糖皮质激素和免疫抑制剂的大量使用, 又进一步破坏了机体免疫力, 使患者发生感染的几率大为增加, 感染已成为急性白血病患者最常见的并发症, 也是导致患者死亡的主要因素。有研究指出, 诱导缓解期是急性白血病患者院内感染率最高的阶段<sup>[3]</sup>。本研究针对急性白血病患者诱导缓解期发生院内感染的部位、病原学及临床特征进行分析, 并探讨相关易感因素, 以期临床预防和治疗提供基础资料。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析 2012 年 3 月至 2014 年 4 月在我院接受诱导缓解治疗的急性白血病 146 例患者的临床资料。男性 82 例, 女性 64 例; 年龄  $(34.6 \pm 11.5)$  岁, 所有患者均经临床、血常规、骨髓细胞形态学、免疫学和分子生物学等相关检查确诊。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 治疗方法** 对于急性淋巴细胞白血病患者采取“VDLP”<sup>[4]</sup> 化疗方案 (长春新碱: 每次  $1.5 \sim 2 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 静脉滴注, 每周 1 次, 共 4 次; 柔红霉素: 每次  $30 \sim 40 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 静脉滴注, 连用 2 d; 地塞米松  $40 \sim$

$60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 口服, 共 4 周; 门冬酰胺酶: 每次  $10\,000 \text{ U}/\text{m}^2$ , 静脉或肌肉注射, 于治疗第 2 或 3 周开始, 共 6 ~ 10 次)。急性髓系白血病 (M3 除外) 给予“DA”<sup>[4]</sup> 方案 (柔红霉素:  $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  静脉滴注, 第 1 ~ 3 天; 阿糖胞苷:  $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 静脉滴注, 第 1 ~ 7 天)。根据患者病情给予相应的支持治疗, 具体包括补充白蛋白、输注成分血、维持电解质平衡、抗感染、吸氧等。其诱导缓解标准<sup>[4]</sup>: (1) 完全缓解 (CR)。临床无贫血、出血、感染以及白血病细胞浸润表现; 血象血红蛋白  $> 90 \text{ g}/\text{L}$ , 白细胞正常或减低, 分类无幼稚细胞, 血小板  $> 100 \times 10^9/L$ ; 骨髓象原始细胞加早幼阶段细胞  $< 5\%$ , 红细胞及巨核细胞系统正常。(2) 部分缓解 (PR)。临床、血象及骨髓象 3 项中有 1 或 2 项未达到完全缓解标准, 骨髓象中原始细胞加早幼细胞  $< 20\%$ 。(3) 未缓解。临床、血象及骨髓象 3 项均未达到完全缓解标准, 骨髓象中原始细胞加早幼细胞  $> 20\%$ 。该研究中完全缓解占 64.4%, 部分缓解占 24.7%, 未缓解占 10.9%。

**1.2.2 标本采集与处理** 对于确诊或疑似出现院内感染时, 根据具体感染表现留取样本, 采用咽拭子法采集上呼吸道感染者标本, 进行细菌培养或革兰染色; 采用一次性无菌痰杯留置下呼吸道感染者抗菌治疗前清洁口腔后的痰液, 进行细菌培养; 采集泌尿道感染者清洁中段尿进行细菌培养; 对于感染灶不明确的患者进行血细菌培养。

**1.3 院内感染诊断标准** 所有患者入院时均不存在感染的症状或体征, 于入院后 48 h 出现感染的症状和体征, 血和 (或) 其他标本进行培养病原学阳性, 影

像学检查阳性;或在原有感染基础上出现新的不同感染部位或在原有感染病原体基础上培养出新的致病菌。

1.4 统计学方法 利用 SPSS 17.0 软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;计数资料采用率和构成比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 146 例急性白血病患者诱导缓解期发生院内感染 64 例,感染率为 43.8%,其中 22 例(15.1%)发生多次多部位感染,感染共发生 103 例次。

2.2 感染部位 103 例次感染中,感染部位前 3 位为呼吸道、口腔和消化道,分别为 35.9%、23.3% 和 14.6%,其他依次为泌尿道、肛周、原因不明和败血症。见表 1。

2.3 致病菌检出情况 64 例 103 例次发生院内感染者共送检各类标本 137 件。其中 31 例次(30.1%)检出致病菌株,共检出 46 株,包括革兰染色阳性球菌 16 株(34.8%),以金葡菌和链球菌为主;革兰染色阴性杆菌 30 株(65.2%),以铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和产气肠杆菌为主。见表 2。

2.4 院内感染与易感因素之间的关系 对与发生院内感染的有关因素进行分析,其中,年老、血白细胞计

表 1 64 例患者 103 例次感染发生部位情况

感染部位	例次	构成比(%)
呼吸道	37	35.9
口腔	24	23.3
消化道	15	14.6
泌尿道	9	8.7
肛周	8	7.8
原因不明	6	5.8
败血症	4	3.9

表 2 31 例次致病菌检出情况

致病菌	例次	构成比(%)
革兰染色阳性球菌		
金葡菌	9	19.6
链球菌	4	8.7
表皮葡萄球菌	2	4.3
肠球菌	1	2.2
革兰染色阴性杆菌		
铜绿假单胞菌	13	28.3
大肠埃希菌	8	17.4
产气肠杆菌	5	10.9
阴沟肠杆菌	3	6.5
变形菌	1	2.2

表 3 院内感染与相关易感因素之间的关系分析 例(%)

因素	例数	感染	未感染	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)					
$\geq 60$	37	29(78.4)	8(21.6)	24.019	0.000
$< 60$	109	35(32.1)	74(67.9)		
性别				0.477	0.490
男性	82	38(46.3)	44(53.7)		
女性	64	26(40.6)	38(59.4)		
白血病类型				0.029	0.865
急性淋巴细胞性	65	29(44.6)	36(55.4)		
急性非淋巴细胞性	81	35(43.2)	46(56.8)		
血白细胞( $\times 10^9/L$ )				19.178	0.000
$< 0.5$	32	24(75.0)	8(25.0)		
$0.6 \sim 2.0$	76	31(40.8)	45(59.2)		
$> 2.0$	38	9(23.7)	29(76.3)		
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )				43.278	0.000
$< 0.5$	36	31(86.1)	5(13.9)		
$0.5 \sim 1.0$	65	27(41.5)	38(58.5)		
$\geq 1.0$	45	6(13.3)	39(86.7)		
住院天数(d)				12.957	0.002
$< 3$	11	1(9.1)	10(90.9)		
$3 \sim 14$	57	19(33.3)	38(66.7)		
$> 14$	78	44(56.4)	34(43.6)		

数低、中性粒细胞计数低和住院天数长是院内感染的易感因素,差异均具有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ ),而与性别和白血病类型无关,差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

急性白血病病死率极高,由于受环境污染等因素影响,目前发病率逐年增加<sup>[5]</sup>,患者由于白血病细胞大量增殖浸润,而正常细胞生长受到抑制,导致机体免疫功能降低,加之诱导缓解期大量化疗药物的使用,抑制了骨髓功能,使中性粒细胞数减少,进一步破坏了机体免疫功能,大大增加了住院治疗患者发生院内感染的几率,成为制约临床治疗效果的重要因素,也是导致患者死亡的重要原因<sup>[6]</sup>。本研究显示,146 例急性白血病患者诱导缓解期发生院内感染 64 例(43.8%),其中 22 例(15.1%)发生多次多部位感染,感染共发生 103 例次,说明急性白血病患者诱导缓解期容易发生院内感染,是院内感染的高危人群。

本研究显示,感染部位前 3 位为呼吸道、口腔和消化道,分别为 35.9%、23.3% 和 14.6%,其他依次为泌尿道、肛周、原因不明和败血症,说明呼吸道、口腔和消化道是急性白血病患者诱导缓解期重要感染部位,应该加强对患者呼吸道和口腔的医学防护,注意饮食,以减少院内感染的发生<sup>[7]</sup>。本研究显示,在送检的标本中,共检出致病菌 46 株,其中,革兰染色阳性球菌 16 株(34.8%),以金葡菌和链球菌为主,革兰染色阴性杆菌 30 株(65.2%),以铜绿假单胞

菌、大肠埃希菌和产气肠杆菌为主,提示革兰染色阴性杆菌是院内感染的主要致病菌,其次为革兰阳性球菌,与范小菊等<sup>[8]</sup>和刘现民<sup>[9]</sup>报道结论一致,就致病菌来看,铜绿假单胞菌、金葡菌、大肠埃希菌、产气肠杆菌是主要的病原菌,分析原因,可能与这几种细菌是主要的条件致病菌,容易出现耐药性,耐药谱广,耐药机制复杂,导致患者标本检出率较高<sup>[10]</sup>有关。

本研究显示,年老、血白细胞计数低、中性粒细胞计数低和住院天数长是院内感染的易感因素,差异均具有统计学意义;而与性别和白血病类型无关,差异均无统计学意义,提示年老是急性白血病患者诱导缓解期发生院内感染的易感因素,而且有研究发现白血病也是老年人患病率和病死率最高的疾病之一<sup>[11]</sup>,本研究中 $\geq 60$ 的老年人院内感染率高达 78.4%,显著高于 $< 60$ 岁的人群,这主要与老年人的机体状况有关,老年人群常伴有多个脏器功能减退或障碍,化疗后骨髓抑制恢复较差,疾病缓解率较低,容易出现院内感染,而且一旦出现感染不易控制<sup>[12]</sup>;由于大剂量化疗后骨髓造血功能受到抑制,造成白细胞和中性粒细胞明显减少,容易导致机会性感染发生,同时,白细胞和中性粒细胞计数越少,越容易发生院内感染<sup>[13]</sup>,因此,对于缓解期的急性白血病患者建议尽早使用粒细胞集落刺激因子以增加粒细胞增殖,减少感染发生率<sup>[14]</sup>;同时,院内感染与住院时间有关,住院时间越长,发生院内感染的几率越大,这可能与住院时间越长同医护人员接触机会越多,容易引起接触性交叉感染,而且,长时间住院,患者接触耐药菌的机会增多,易诱发院内感染的发生,甚至引起多次院内感染<sup>[15-16]</sup>。

综上所述,急性白血病诱导缓解期院内感染发生率较高,呼吸道、口腔和消化道是患者感染的主要部位,应加强患者鼻腔、口腔和消化道护理。革兰阴性杆菌是主要的致病菌,一旦感染,应尽早进行细菌培养,明确致病菌,尽量选用窄谱抗生素。年老、血白细胞计数低、中性粒细胞计数低和住院天数长是院内感染的易感因素,要注意高龄患者防护,化疗后应尽早使用 G-CSF,以改善骨髓抑制,同时,尽量缩短患者住院时间,减少院内感染的发生。

#### 参考文献

[1] Nishimoto M, Koh H, Bingo M, et al. Posterior reversible encephalop-

athy syndrome following acute pancreatitis during chemotherapy for acute monocytic leukemia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2014, 55 (5): 552 - 557.

- [2] Ito Y. Gemtuzumab ozogamicin combined chemotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2014, 55 (5): 508 - 517.
- [3] Gomes MZ, Jiang Y, Mulanovich VE, et al. Effectiveness of primary anti-Aspergillus prophylaxis during remission induction chemotherapy of acute myeloid leukemia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (5): 2775 - 2780.
- [4] 陆再英, 终南山, 谢毅, 等. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 600 - 609.
- [5] Zhao L, Liu X, Wang C, et al. Magnetic fields exposure and childhood leukemia risk: a meta-analysis based on 11 699 cases and 13 194 controls [J]. *Leuk Res*, 2014, 38 (3): 269 - 274.
- [6] Buckley SA, Othus M, Vainstein V, et al. Prediction of adverse events during intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia or high-grade myelodysplastic syndromes [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89 (4): 423 - 428.
- [7] 郭君宾, 陈益萍, 杨云芳. 急性白血病化疗期间医院感染临床分析 [J]. *浙江实用医学*, 2009, 14 (6): 468 - 469.
- [8] 范小菊, 梁昌达, 严健, 等. 81 例儿童急性白血病化疗后院内感染的临床分析 [J]. *南昌大学学报 (医学版)*, 2012, 52 (2): 44 - 46, 48.
- [9] 刘现民. 急性白血病合并感染性休克的临床诊疗分析 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8 (18): 124.
- [10] 杜香洲, 钟巧玉, 杨红, 等. 急性白血病合并感染临床分析及防治对策 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21 (7): 1337 - 1338.
- [11] 张青宜, 葛桂敏, 杨满, 等. 老年血液病 827 例病种构成分析 [J]. *中国临床研究*, 2013, 26 (8): 878 - 879.
- [12] 李彩华, 任永霞. 急性白血病院内感染状况的回顾性分析 [J]. *医学检验与临床*, 2010, 21 (4): 60 - 62.
- [13] Molgaard-Hansen L, Möttönen M, Glosli H, et al. Treatment-related deaths in second complete remission in childhood acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2011, 152 (5): 623 - 630.
- [14] 陈莉, 郭丽银, 王利, 等. 不同集落刺激因子对完全缓解急性髓系白血病患者树突状细胞亚群的影响 [J]. *中国基层医药*, 2014, 21 (16): 2473 - 2475.
- [15] de Carvalho Parahym AM, da Silva CM, Leão MP, et al. Invasive infection in an acute myeloblastic leukemia patient due to triazole-resistant *Candida tropicalis* [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 71 (3): 291 - 293.
- [16] 徐伟, 毕菁莉, 付金香. 白血病患者院内感染护理依从性的干预研究 [J]. *中国基层医药*, 2012, 19 (23): 3671 - 3672.

收稿日期: 2014 - 10 - 14 修回日期: 2014 - 12 - 01 编辑: 王海琴