

儿童急性淋巴细胞白血病化疗后院内感染 24 例报道

孙建明, 郭品, 韩慧韵, 任丹阳
(昆明医科大学附属儿童医院, 云南昆明 650034)

[摘要] **目的** 探讨儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 化疗后院内感染特点及药物选择. **方法** 回顾性分析 24 例儿童 ALL 接受 CCLG-2008ALL 方案化疗院内感染的临床资料. **结果** 院内感染率高达 95.8%, 呼吸系统为最常见感染部位, 91.3% 有发热临床感染症状. **结论** 急性淋巴细胞白血病患者接受 CCLG-2008ALL 方案化疗, 骨髓缓解率高, 但感染发生率高, 感染程度重, 及时而强有力的抗感染能有效提高患儿的生存率.

[关键词] 儿童; 急性淋巴细胞白血病; 院内感染

[中图分类号] R729 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2013) 02-0126-03

Analysis of Nosocomial Infection in 24 Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

SUN Jian-ming, GUO Pin, HAN Hui-yun, REN Dan-yang
(Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650034, China)

[Abstract] **Objective** To study characteristic of nosocomial infection in 24 children with Acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy and antibacterials selection. **Method** The clinical data of 24 children with ALL suffered nosocomial infections after CCLG-2008ALL regimen chemotherapy were analyzed. **Results** The nosocomial infection rate was 95.8%, the respiratory system was the most common site of infection, 91.3% of them had clinical symptoms of infection with fever. **Conclusion** The marrow remission rate is high giving CCLG-2008ALL regimen chemotherapy, but the nosocomial infections is also high, the infection is severe. The survival could be improved through timely and effective anti-infection treatment.

[Key words] Children; Acute lymphoblastic leukemia; Nosocomial infection

急性淋巴细胞性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童恶性肿瘤性疾病中最常见的疾病, 严重威胁了患儿的生存和生活质量. 近年来, 随着化疗方案加强, ALL 患儿完全缓解和临床治愈率得到不断提高. 但由于化疗药物对骨髓抑制作用强烈而持久、疾病本身及机体免疫功能减低等多种原因, 院内感染是白血病的严重并发症之一, 也是造成白血症人群死亡率明显上升原因之一. 早期发现感染和积极治疗, 根据病情变化合理选择抗生素, 感染多可控制. 笔者观察了 2011 年 9 月至 2012 年 8 月, 住院接受 CCLG-2008ALL 方案化疗的 24 例 ALL 患儿发生院

内感染选择抗菌药物治疗的情况, 现总结报道如下.

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011 年 9 月至 2012 年 8 月, 经骨髓细胞学确诊为 ALL 并接受 CCLG-2008ALL 方案化疗的 24 例患儿. 其中男性 10 例, 女性 14 例, 年龄 1.1 ~ 12.6 岁, 平均 5 岁. 排除化疗前感染患儿.

1.2 化疗方案

24 例患儿按 CCLG-2008ALL 方案化疗进行分

组化疗.

1.3 院内感染诊断标准

根据卫生部 2001 年 1 月 3 日颁布的《医院感染诊断》标准, 患者入院 48 h 后出现下列情况之一视为医院感染: 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 超过 2 d, 有感染的定位症状、体征; X 线、B 超或其他辅助检查有阳性结果; 标本病原学培养阳性; 原有感染基础上出现新的部位感染, 或在原有感染部位已知病原基础上又培养出新的病原菌.

1.4 院内感染治疗

根据临床表现单用抗假单胞菌 β 内酰胺类, 例如头孢吡肟, 碳青霉烯类 (美罗培南), 或哌拉西林 - 三唑巴坦治疗, 或在初始方案基础上联合使用其他抗菌药物 (氨基糖苷类、和 / 或万古霉素) 用作有并发症 (例如低血压和肺炎)、疑有或确诊为抗菌素耐药时的治疗药物. 如果抗生素疗效不佳、怀疑霉菌感染或者病原学、影像学证明为霉菌感染者, 加用氟立康唑、米卡芬菌或两性霉素 B 脂质体治疗.

2 结果

2.1 疗效

经过化疗, 24 例 ALL 均完全缓解, 患儿化疗后骨髓抑制并感染均得到控制.

2.2 院内感染部位

24 例在化疗期间和 (或) 化疗结束后出现 23 例院内感染, 感染发生率 95.8%. 其中, 呼吸道感染 11 例 (47.8%), 消化道 3 例 (13.0%), 败血症 1 例 (4.3%), 口腔 3 例 (13.9%), 皮肤 6 例 (8.3%).

2.3 病原菌分析

24 例院内感染做病原学检查者 18 例, 检查结果阳性者 10 例 (55.6%). 血培养 14 例, 痰培养 3 例, 咽拭子培养 1 例. 阳性结果中: G- 菌 6 例 (大肠埃希氏菌 3 例, 肺炎克雷伯杆菌 2 例, 嗜麦芽假单胞菌 1 例), G+ 菌 4 例 (金黄色葡萄球菌 3 例, 表皮葡萄球菌 1 例).

2.4 临床感染症状特点

23 例感染患者, 有 21 例出现发热 [单次口温测定 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F), 或体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) 持续超过 1 h.] 占 91.3%, 其中仅有发热临床症状有 13 例占 61.9%, 发热并其它临床症状的有 8 例占 38.1%.

2.5 中性粒细胞计数特点

23 例化疗患儿中均出现骨髓抑制, 中性粒细

胞 (ANC) 减少 (ANC < 500 细胞 / mm^3 , 或以后 48 h 预期 ANC 减少至 < 500 细胞 / mm^3 .), 最低为 0 细胞 / mm^3 , 最高为 490 细胞 / mm^3 .

2.6 C- 反应蛋白 (CRP) 特点

23 例化疗后骨髓并感染患儿中均出现 C- 反应蛋白升高, 最高 CRP > 200 mg/L, 最低 CRP > 12 mg/L, 以往通常以白细胞计数和中性粒细胞分类作为细菌感染的普遍指标, 患儿因化疗骨髓受到抑制影响, 外周白细胞数明显下降, 白细胞计数已不能真实反映机体受感染的情况, 相反 CRP 作为急性时相反应蛋白不受免疫抑制剂影响, 在机体有细菌感染的情况下, 其反应极为迅速而敏感, 较正常范围增高十倍或百倍. 对 CRP 浓度明显升高的白血病患者加用抗生素治疗, 症状明显改善, 从而控制感染. CRP 是白血病患者化疗期继发细菌感染敏感指标, 也是临床判断抗生素治疗疗效的有效手段^[1].

3 讨论

急性淋巴细胞白血病应用大剂量联合化疗取得较满意的成果, 而感染特别是重症感染是造成死亡率明显上升的原因.

化疗后多数粒细胞缺乏症患者缺少临床感染的典型症状或体征病原菌及感染灶不明确, ALL 院内感染病原学阳性率不高. 本组患儿阳性者仅 10 例 (55.6%), 如临床诊断败血症者血培养阳性率仅 20.0% (2/10), 可能与使用抗生素后采集标本以及取材方法不当有关.

本组患儿病原学检查结果以 G- 杆菌为主, 有报道耐药性革兰氏阴性菌属在发热性中性粒细胞减少患者中引起的感染数量不断增加^[2,3]. 院内真菌感染显著上升, 这与接受密集细胞毒性化疗、自身免疫功能低下及过度使用广谱抗菌药物导致菌群失调有关.

革兰氏阴性细菌耐药菌属的不断增多, 是发热性中性粒细胞减少患者感染的主要原因. 本组发热成为感染的主要临床表现 (占 91.3%). 据报道 $> 80\%$ 的造血系统恶性肿瘤患者在 ≥ 1 个化疗周期时会发生与中性粒细胞减少有关的发热^[4].

耐药革兰氏阳性病原菌, 例如 MRSA 和 VRE, 已变得越来越普遍, 在一些中心已成为最常见的耐药菌株, 其发生率分别占到 20% 和 50% 稍多些^[5].

中性粒细胞减少早期初次发热原因极少由真菌引起; 但可见于长期中性粒细胞减少经验性抗菌治疗第 1 周后. 酵母菌, 主要是念珠菌属, 可能会引

起黏膜表面的浅表感染（例如鹅口疮）；化疗引起的黏膜炎又可能破坏这一屏障^[6]，从而使念珠菌进入血液。一般在中性粒细胞减少 ≥ 2 周后才最有可能引起威胁生命的鼻窦和肺部感染。

绝大多数中性粒细胞减少期间出现发热的患者，找不到感染部位，也无阳性培养结果。尽管如此，专家组还是推荐对每位发热和中性粒细胞减少患者在出现临床表现后（例如 2 h 内）立即应用经验性抗菌治疗，因为这些患者的感染有可能迅速进展。在发热性中性粒细胞减少患者中，快速启动的重症治疗路径可以大幅改善临床结局。

适合经验性抗菌药物治疗患儿的药物选择：单用抗假单胞菌 β -内酰胺类药物，例如头孢吡肟，碳青霉烯类（美罗培南，或哌拉西林-三唑巴坦治疗。也可在初始方案基础上联合使用其他抗菌药物（氨基糖苷类、和 / 或万古霉素）用作有并发症（例如低血压和肺炎）、疑有或确诊为抗菌素耐药时的治疗。对有持续性发热、接受 4~7 d 广谱抗菌素治疗且未找到感染源的高危患者，应考虑经验性抗真菌覆盖。本组 23 例感染患儿中使用美罗培南 + 万古霉素 \pm 伏立康唑或两性霉素联合 11 例，哌拉西林-三唑巴坦 + 万古霉素 \pm 伏立康唑或两性霉素联合 7 例均获得良好治疗效果。

更改初始抗菌治疗方案应在临床和微生物学资料指导下进行，极少需要对病情稳定但有无法解释的持续发热患者进行初始抗菌药物的经验性更换，已证实的临床和 / 或微生物感染应接受适合于感染部位和对所分离出的微生物敏感的抗菌药物治疗。

经验性抗菌治疗疗程，对于有临床或微生物学感染证据的患者，疗程取决于特定的微生物和感染部位；适当的抗菌药物应持续用于至少整个中性粒细胞减少期间（直至 $ANC \geq 500$ 细胞/ mm^3 ），如临床需要，用药时间可再延长。对无法解释的发热患者，建议初始治疗持续至骨髓有明

显的恢复迹象；一般终点是 ANC 增加超过 500 细胞/ mm^3 。本组 23 例患儿中治疗最长时间为 46 d，最短时间为 8 d，平均 14.2 d。

因此，ALL 化疗并骨髓抑制期，尤其是伴发中性粒细胞减少期间，感染发生率高，程度重，机会菌感染的概率高，而以发热和中性粒细胞减少为表现的所有患者都应迅速无误地接受针对革兰氏阳性和革兰氏阴性病原菌的抗菌治疗，这种做法仍然正确。

[参考文献]

- [1] 高原, 张泓, 郑岚, 等, C-反应蛋白在儿童白血病化疗前后的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2007, 9(22): 128 - 129.
- [2] RAMPHAL R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39 (Suppl 1):25 - 31.
- [3] CATTANEO C, QUARESMINI G, CASARI S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61:721.
- [4] KLASTERSKY J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(Suppl 1):32 - 37.
- [5] MORRIS P G, HASSAN T, MCNAMARA M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia—a cause for concern [J]. Support Care Cancer, 2008, 16:1 085.
- [6] RAMPHAL R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39 (Suppl 1):25 - 31.

(2012 - 12 - 23 收稿)