

成人急性髓系白血病患者化疗后院内感染的危险因素

张晓波, 谢佳, 王浩, 李光, 任婧婧, 高飞, 戴进前, 张韵洁, 王璐, 宋艳萍

西安市中心医院血液病研究所, 陕西 西安 710003

【摘要】 目的 探讨成人急性髓系白血病(AML)患者化疗后院内感染危险因素。方法 回顾性分析 2016 年 12 月至 2018 年 12 月间在西安市中心医院血液病研究所进行联合化疗的 110 例成人 AML 患者的临床资料, 患者在化疗骨髓抑制期出现感染, 且均为单部位感染, 作为感染组; 选取同期在本院行联合化疗且未感染的 100 例 AML 患者作为对照组。记录两组患者的一般临床资料, 统计患者感染发生部位和病原菌的分布状况, 通过单因素和 Logistic 回归分析影响患者院内感染的相关因素。**结果** 感染组患者行化疗 268 例次, 感染出现 170 例次, 感染率为 63.43% (170/268), 主要感染部位为上呼吸道, 占 24.71%, 其次为肺部感染, 占 14.71%; 患者 170 例次感染中获得 35 株病原菌, 其阳性率为 20.59% (35/170), 其中 15 株为革兰阴性杆菌, 占 42.86%, 10 株为革兰阳性杆菌, 占 28.57%, 5 株为真菌, 占 14.29%, 5 株为其他, 占 14.29%; 感染组和对照组患者在年龄、是否行糖皮质激素治疗、血红蛋白含量、白细胞含量、化疗强度、降钙素原含量、中性粒细胞数及内毒素阳性水平方面比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); Logistic 回归分析结果显示, 中性粒细胞数、年龄高于 40 岁、白细胞数、血红蛋白含量、高强度化疗及行糖皮质激素治疗是患者院内感染的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 中性粒细胞数、年龄高于 40 岁、白细胞数、血红蛋白含量、高强度化疗及行糖皮质激素治疗为患者院内感染的独立危险因素, 临床对有上述特征者要密切观察, 做好相关的预防措施。

【关键词】 急性髓系白血病; 院内感染; 化疗; 危险因素; 预防措施

【中图分类号】 R733.71 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)15-1914-04

Risk factors and intervention strategies for nosocomial infection in patients with acute myeloid leukemia. ZHANG Xiao-bo, XIE Jia, WANG Hao, LI Guang, REN Jing-jing, GAO Fei, DAI Jin-qian, ZHANG Yun-jie, WANG Lu, SONG Yan-ping. Institute of Hematology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors and intervention strategies of nosocomial infection in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 110 adult AML patients who underwent combined chemotherapy and developed single-site infection during chemotherapy-induced myelosuppression in Xi'an Central Hospital from December 2016 to December 2018 were enrolled as an infection group, while 100 AML patients who underwent combined chemotherapy and did not develop infection were enrolled as a control group. The patient's general clinical data, the distribution of the infection site and pathogens were recorded. The factors affecting nosocomial infection were analyzed by single factor and logistic regression analysis. **Results** In the infection group, 268 rounds of chemotherapy were performed, and infection was found in 170 rounds, with the infection rate of 63.43% (170/268). The main infection site was upper respiratory tract (accounting for 24.71%), followed by pulmonary infection (14.71%). A total of 35 pathogens were obtained from the infection, and the positive rate was 20.59% (35/170), including 15 strains of Gram-negative bacilli (42.86%), 10 strains of Gram-positive bacilli (28.57%), 5 strains of fungi (14.29%), and 5 other strain (14.29%). The two groups of patients had statistically significant differences in age, glucocorticoid therapy, hemoglobin content, white blood cell content, chemotherapy intensity, procalcitonin content, the number of neutrophils, and endotoxin positive level ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the number of neutrophils, age above 40 years, white blood cell count, hemoglobin content, high-intensity chemotherapy, and glucocorticoid therapy were the independent risk factors for nosocomial infection ($P < 0.05$). **Conclusion** The number of neutrophils, age above 40 years old, white blood cell count, spring and summer hospitalization, hemoglobin content, high-intensity chemotherapy, and glucocorticoid therapy are independent risk factors for nosocomial infection in patients. The patients with the above characteristics should be paid close attention, and relevant preventive measures should be taken.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; Nosocomial infection; Chemotherapy; Risk factors; Preventive measures

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)为临床多见非淋巴细胞急性白血病, 主要由机体造血系统内髓系原始细胞发生克隆性恶性增殖所造成, 患者

免疫紊乱和其发病有紧密联系^[1]。健康人体内免疫系统可准确识别非己抗原异物或者肿瘤细胞, 同时可将非己抗原异物或者肿瘤细胞清除, 以起到免疫应答效

应;如果体内免疫系统出现紊乱,对于非己抗原异物或者肿瘤细胞无法准确识别,则会导致肿瘤细胞出现克隆性恶性增殖^[2-3]。目前,临床AML发病率逐年升高,且患者在治疗后发生院内感染概率也逐渐增大,增加了患者死亡率,严重影响了患者预后状况^[4]。本研究旨在分析成人AML患者化疗后院内感染的危险因素及干预策略,为临床患者诊疗提供一些借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年12月至2018年12月间在西安市中心医院血液病研究所进行联合化疗且经分子生物学、骨髓与血液形态学、遗传学、免疫学及组织化学染色确诊的110例成人AML患者的临床资料,患者在化疗骨髓抑制期出现感染,且均为单部位感染,作为感染组,其中男性60例,女性50例,年龄35~65岁,平均(46.28±7.18)岁。纳入标准:①入院前无急、慢性感染者;②无合并其他心脑血管疾病及恶性肿瘤者;③临床资料完整者。选取同期在本院行联合化疗且未感染的AML患者100例作为对照组。

1.2 治疗方法 患者治疗方法均依据中国成人AML治疗指南,MA [米托蒽醌(MIT)+阿糖胞苷(Ara-C)] (8~12 mg/m²,d1~3, 100 mg/m²阿糖胞苷,d1~7)、DA [柔红霉素(DNR)+阿糖胞苷(Ara-C)] (45~60 mg/m²柔红霉素,d1~3, 100 mg/m²阿糖胞苷,d1~7)、HA [三尖杉酯碱(HHT)+阿糖胞苷(Ara-C)] (3~4 mg/m²高三尖杉酯碱,d1~3, 100 mg/m²阿糖胞苷,d1~7)、IA [去甲氧柔红霉素(IDA)+阿糖胞苷(Ara-C)] (8~12 mg/m²盐酸伊达比星,d1~3, 100 mg/m²阿糖胞苷,d1~7)、维A酸+D+三氧化二砷(45~60 mg/m²,d1~3)、中剂量阿糖胞苷+柔红霉素(1 000 mg/m²阿糖胞苷,d1~3,q12h 45~60 mg/m²柔红霉素,d1~3)、大剂量的阿糖胞苷(q12 h, 3 000 mg/m²,d1~3)等,还包含CAG[阿糖胞苷(Ara-C)+阿克拉霉素(ACR)+粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]、HAG [高三尖杉酯碱(HHT)+阿糖胞苷(Ara-C)+粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]等,患者具体剂量取舍依据其危险程度和一般状况。患者化疗期间对其体温、血常规和肝肾功能等动态监测,同时适当给予加强免疫与保护脏器药物。

1.3 研究方法 记录患者一般临床资料,包含年龄、性别等,统计患者感染发生部位和病原菌的分布状况,感染病原菌的收集与鉴定都依据《全国临床检验操作规程》^[5]进行,并排除定植菌、污染菌等影响。对比影响患者院内感染的相关因素,包含血清内毒素阳性水平、降钙素原含量、化疗强度、外周血中性粒细胞量、白细胞数量、有无行糖皮质激素治疗及血清血红蛋白含量等,鲎试剂显色基质法检测血清内毒素,荧光定量检测血清降钙素原含量。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,对影响患者院内感染的相关因素行多因素Logistic回归分析,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者院内感染率及感染部位情况 110例患者行化疗268例次,感染出现170例次,感染率为63.43%(170/268),主要感染部位为上呼吸道,占比24.71%,其次为肺部感染,占比14.71%,见表1。

表1 患者感染部位分布情况($n=170$)

| 感染部位 | 例次 | 所占比例(%) |
|---------|----|---------|
| 上呼吸道感染 | 42 | 24.71 |
| 肺部感染 | 25 | 14.71 |
| 败血症 | 24 | 14.12 |
| 消化道感染 | 14 | 8.24 |
| 口腔感染 | 18 | 10.59 |
| 皮肤感染 | 12 | 7.06 |
| 尿路感染 | 10 | 5.89 |
| 肛周感染 | 7 | 4.12 |
| 未明确部位感染 | 18 | 10.59 |

2.2 患者病原菌分布情况 患者170例次感染中获取35株病原菌,其阳性率为20.59%(35/170),其中15株为革兰阴性杆菌,占比42.86%,10株为革兰阳性杆菌,占比28.57%,5株为真菌,占比14.29%,5株为其他,占比14.29%,见表2。

表2 患者病原菌分布情况($n=35$)

| 病原菌 | 株数 | 所占比例(%) |
|---------|----|---------|
| 革兰阴性杆菌 | 15 | 42.86 |
| 大肠埃希菌 | 6 | 17.14 |
| 铜绿假单胞菌 | 5 | 14.29 |
| 肺炎克雷伯菌 | 4 | 11.43 |
| 革兰阳性杆菌 | 10 | 28.57 |
| 表皮葡萄球菌 | 3 | 8.57 |
| 溶血葡萄球菌 | 4 | 11.43 |
| 金黄色葡萄球菌 | 3 | 8.57 |
| 真菌 | 5 | 14.29 |
| 白色念珠菌 | 5 | 14.29 |
| 其他 | 5 | 14.29 |

2.3 感染组和对照组患者的相关临床因素比较 感染组和对照组患者在年龄、是否行糖皮质激素治疗、血红蛋白含量、白细胞含量、化疗强度、降钙素原含量、中性粒细胞数及内毒素阳性水平方面比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 患者院内感染的影响因素 经多因素Logistic回归分析结果显示,中性粒细胞数、年龄高于40岁、白细胞数、血红蛋白含量、高强度化疗及行糖皮质激素治疗为患者院内感染的独立危险因素($P<0.05$),见表4。

表 3 感染组和对照组患者的相关临床因素比较[例(%)]

| 相关因素 | 感染组(n=110) | 对照组(n=100) | t/χ^2 值 | P值 |
|---------------------------|------------|------------|--------------|-------|
| 年龄(岁) | | | 37.275 | <0.05 |
| ≥40 | 81 (73.64) | 30 (30.00) | | |
| <40 | 29 (26.36) | 70 (70.00) | | |
| 性别 | | | 0.061 | >0.05 |
| 男 | 60 (54.55) | 56 (56.00) | | |
| 女 | 50 (45.45) | 44 (44.00) | | |
| 糖皮质激素治疗 | | | 17.531 | <0.05 |
| 是 | 66 (60.00) | 32 (32.00) | | |
| 否 | 44 (40.00) | 68 (68.00) | | |
| 化疗强度 | | | 14.209 | <0.05 |
| 高强度 | 65 (59.09) | 31 (31.00) | | |
| 一般 | 45 (40.91) | 69 (69.00) | | |
| 中性粒细胞数($\times 10^9/L$) | | | 56.307 | <0.05 |
| <0.1 | 56 (50.91) | 9 (9.00) | | |
| 0.1~0.5 | 32 (29.09) | 14 (14.00) | | |
| 0.6~1.0 | 17 (15.45) | 35 (35.00) | | |
| >1.0 | 5 (4.55) | 42 (42.00) | | |
| 内毒素 | | | 42.068 | <0.05 |
| 阴性 | 38 (34.55) | 85 (85.00) | | |
| 阳性 | 72 (65.45) | 15 (15.00) | | |
| 降钙素原含量(ng/mL) | 3.75±0.36 | 0.90±0.33 | 20.162 | <0.05 |
| 白细胞($\times 10^9/L$) | 35.50±6.71 | 88.59±6.92 | 38.771 | <0.05 |
| 血红蛋白含量(g/L) | 57.98±8.23 | 96.05±8.50 | 25.064 | <0.05 |

表 4 患者院内感染因素的 Logistic 回归分析

| 相关因素 | Wald | 回归系数 | P值 | OR | 95CI% |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| 年龄高于 40 岁 | 1.768 | 2.140 | 0.001 | 1.803 | 1.375~2.031 |
| 行糖皮质激素治疗 | 1.620 | 1.986 | 0.004 | 1.567 | 1.149~1.826 |
| 高强度化疗 | 1.647 | 1.976 | 0.003 | 1.572 | 1.156~1.850 |
| 血红蛋白含量 | 1.908 | 1.982 | 0.002 | 1.952 | 1.403~2.451 |
| 白细胞数量 | 1.759 | 2.218 | 0.002 | 1.589 | 1.203~1.935 |
| 中性粒细胞数量 | 1.729 | 2.102 | 0.004 | 1.562 | 1.197~1.902 |

3 讨论

AML 为恶性血液系统疾病,主要是造血干细胞出现遗传学改变,造成分化障碍同时发生克隆性的恶性增殖。影响机体造血干细胞出现遗传学变化因素较多,特别是目前环境问题和广泛应用电子设备等,都会导致机体受到不同程度影响^[6-7]。一般情况下,临床 AML 患者外周血内不同分化程度幼稚细胞量会明显增大,但幼稚细胞免疫功能尚不完备,造成机体免疫功能降低,出现感染概率增大。另外,伴随年龄逐渐增大,自身功能器官的衰弱,部分患者合并有其他慢性疾病,造成临床对患者治疗难度增大^[8-10]。AML 为全身性疾病,化疗为患者最佳疗法,但临床化疗药物对机体骨髓具有抑制影响。人体内中性粒细胞主要来自骨髓,有杆状或者分叶形核,且胞浆内溶酶体中性细颗粒较多,内含有酸性水解酶、髓过氧化酶、碱性磷酸酶及溶菌酶等酶类,和细胞消化与吞噬功能有联系,血液非特异性免疫系统内中性粒细胞有着重要影响,对侵入化脓性细菌有抵抗作用,同时机体出现炎

性反应时能够在炎症部位大量聚集^[11-13]。中性粒细胞内溶酶体酶较多,所以此细胞可以分解细胞吞噬组织碎片与细菌,预防机体内病院微生物扩散。临床使用化疗药物抑制了骨髓,造成机体内中性粒细胞含量降低,患者防御功能降低,院内感染率增大^[14-15]。

本研究结果显示,110 例院内感染患者其感染部位主要为呼吸道、消化道、血液、皮肤和口腔等,而又以呼吸道为主,这主要是由于化疗药物损坏了机体呼吸道黏膜、细菌清除系统和呼吸道纤毛黏液系统,在加上呼吸道和外界环境直接相通,病原菌经空气传播从而增大了感染概率。患者病原菌分析显示主要是革兰阴性杆菌,它作为条件致病菌广泛存在,在患者免疫力受损下能够经过多种路径侵入到机体内,导致出现感染症状。中性粒细胞数、年龄高于 40 岁、白细胞数、血红蛋白含量、高强度化疗及行糖皮质激素治疗为患者院内感染的独立危险因素,且感染患者血清降钙素原与内毒素阳性水平高于未感染者,内毒素为革兰阴性菌内外膜主要成分,同时为革兰阴性菌有致病影响主要因子。降钙素原为多肽类激素,正常人体内含量非常低,若出现严重的细菌感染则含量会显著增大,对前期细菌感染有重要的诊断价值。

针对患者一些感染因素,在化疗时叮嘱患者要维持较好的卫生和生活习惯,避免出现交叉感染和用力过度等;在患者饮食方面,确保摄取到足够能量下可食用一些易消化食品,避免高油脂、辛辣、硬质和生冷生物。若患者体温>38.5℃时要及时行分泌物、痰培养,并采集血液标本,寻找病原学依据,为患者后续调整抗生素提供一些指导,患者还应完善影像学、内毒素、 β 葡聚糖及降钙素原等检测,这对于提示患者真菌或者细菌感染有指导影响^[16]。对于化疗后粒缺伴随感染者可给予碳青霉烯类等强力抗感染,同时密切观察患者的皮肤黏膜软组织、消化道、呼吸道及体温等体征改变,需要时可进行抗真菌治疗。对于有贫血症状或者重度贫血,有出血倾向、凝血异常和血小板低时,可输注新鲜冰冻血浆、血小板及红细胞等。

综上所述,中性粒细胞数、年龄高于 40 岁、白细胞数、血红蛋白含量、高强度化疗及行糖皮质激素治疗为患者院内感染的独立危险因素,临床对有上述特征者要密切观察,做好相关的预防措施。

参考文献

- [1] 吕晓娟, 龚晓丽, 李红, 等. 急性淋巴细胞白血病患者化疗后感染发生危险因素及预防对策[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(4): 154-157.
- [2] BAINSCAB A, QUEHENBERGER F, GREINIX HT, et al. Infections in patients with acute myeloid leukemia treated with low-intensity therapeutic regimens: risk factors and efficacy of antibiotic prophylaxis [J]. Leukemia Research, 2016, 42(23): 47-51.
- [3] 黄国强, 刘晓鹏. 急性白血病化疗患者院内感染的病原菌分布特点及危险因素分析[J]. 医学临床研究, 2017, 34(11): 2275-2277.
- [4] LIEN MY, CHOU CH, LIN CC, et al. Epidemiology and risk factors

阿托伐他汀钙治疗老年急性脑梗死的疗效及其对患者神经功能及脑梗死体积的影响

席周平¹, 史淑慧¹, 孙晓慧²

长庆油田职工医院神经内科¹、心血管内科², 陕西 西安 710201

【摘要】目的 观察阿托伐他汀钙对老年急性脑梗死的疗效,并探究其对患者神经功能及脑梗死体积的影响。**方法** 选取2015年1月至2018年1月长庆油田职工医院神经内科收治的96例老年急性脑梗死患者为研究对象,按照随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组48例。对照组患者采取常规治疗,观察组在对照组治疗的基础上应用阿托伐他汀钙治疗,疗程均为24周。比较两组患者治疗后的临床效果、血清指标、神经功能评分(NHSS)、脑梗死体积及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平、白介素细胞-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)及C反应蛋白(CRP)。**结果** 观察组患者的治疗总有效率为89.58%,明显高于对照组的56.25%,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的CRP、IL-6和TNF-α分别为(8.84±5.63) mg/L、(6.77±1.89) ng/L和(17.80±6.67) ng/L,明显低于对照组的(12.30±8.97) mg/L、(8.33±2.73) ng/L和(31.63±7.45) ng/L,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的脑梗死体积和NHSS评分分别为(2.27±1.13) cm³、(2.54±1.41)分,明显低于对照组的(4.52±1.22) m³、(5.34±1.40)分,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的hs-CRP和MMP-9分别为(3.29±1.59) mg/L和(75.66±1.29) ng/mL,明显低于对照组的(5.94±2.31) mg/L和(88.64±1.73) ng/mL,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿托伐他汀钙治疗老年急性脑梗死可促进患者神经功能恢复、降低炎症反应、缩小患者脑梗死体积,临床治疗效果显著。

【关键词】 阿托伐他汀钙;老年;急性脑梗死;神经功能;脑梗死体积;临床效果

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)15-1917-04

Effect of atorvastatin calcium on neurological function and cerebral infarction volume in elderly patients with acute cerebral infarction. XI Zhou-ping¹, SHI Shu-hui¹, SUN Xiao-hui². Department of Internal Medicine-Neurology¹, Department of Internal Medicine-Cardiovascular Department², the Staff Hospital of Changqing Oilfield, Xi'an 710201, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of atorvastatin calcium in the treatment of elderly patients with acute cerebral infarction (ACI), and to explore its effect on neurological function and cerebral infarction volume. **Methods** A total of 96 elderly patients with acute cerebral infarction, who admitted to Department of Neurology of the

通讯作者:席周平, E-mail: xg4560@163.com

for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0197851.

[5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 142-146.

[6] PFREPPER C, KLINK A, BEHRE G, et al. Risk factors for outcome in refractory acute myeloid leukemia patients treated with a combination of fludarabine, cytarabine, and amsacrine followed by a reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation [J]. Journal of Cancer Research Clinical Oncology, 2016, 142(1): 317-324.

[7] 董洪婧, 彭庆峰, 张奎, 等. 急性白血病患者医院感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16): 301-304.

[8] 李唐菲, 李良兰. 全环境保护护理模式对急性白血病化疗过程中院内感染的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(6): 855-857.

[9] LAM CJK, CURTIS RE, DORES GM, et al. Risk factors for second acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome among survivors of non-Hodgkin lymphoma [J]. Leukemia, 2016, 30(5): 1187-1190.

[10] 王增胜, 聂玉玲, 毛敏, 等. 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[J]. 中国临床研究, 2017, 30(3): 302-305.

[11] 王坤. 儿童急性淋巴细胞白血病初始诱导化疗后院内感染临床分析及防治对策[J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1515-1518.

[12] 白峰岩, 房佰俊, 王刚, 等. 急性白血病患者化疗期间骨髓抑制合并感染检测降钙素原的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(12): 2840-2842.

[13] 朱齐兵, 陈慧君, 唐小万, 等. 急性白血病患者化疗后血流感染病原菌分布及危险因素分析[J]. 中国医药, 2018, 13(1): 104-107.

[14] ZEHRA S, NAJAM R, FARZANA T, et al. Outcomes of 1st remission induction chemotherapy in acute myeloid leukemia cytogenetic risk groups [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2016, 17(12): 5251-5256.

[15] 郑志刚, 白艳玲. 急性白血病患者围化疗期医院感染情况调查与分析[J]. 人民军医, 2017, 9(11): 25-28.

[16] 陈吉藩, 杜欣, 翁建宇, 等. 老年急性髓系白血病的诱导缓解化疗疗效和预后因素分析[J]. 广东医学, 2016, 37(16): 2437-2440.

(收稿日期: 2019-02-26)