

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

王坤,刘洪军

(安徽省肿瘤医院、安徽省立医院西区儿童血液科,安徽 合肥 230031)

摘要:目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)初始诱导化疗后院内感染的临床特点,指导相应的防治对策。方法 选取60例初治的ALL完成初始诱导化疗后的临床资料进行回顾性分析,对感染率、感染部位、病原菌、感染持续时间,以及危险因素等进行分析。结果 在纳入分析的60例患儿中,35例患儿发生感染,感染64例次,感染率58.33%,感染部位以呼吸道最多占82.82%,感染持续时间平均16.98 d,培养阳性率28.54%,其中血培养阳性率最高,致病菌以革兰阴性杆菌最多占60.00%,年龄、中性粒细胞绝对值及是否住层流床与感染有关。结论 初治ALL患儿在初始诱导化疗中极易发生感染,感染好发部位是呼吸道,病原菌培养率低,且以革兰阴性杆菌多见,低龄儿童、中性粒细胞绝对值、是否使用层流床都是院内感染发生的危险因素。

关键词:儿童;急性淋巴细胞白血病;初始化疗;院内感染

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.08.044

Clinical analysis and preventive countermeasures of nosocomial infection in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia during initial treatment

WANG Shen, LIU Hongjun

(Anhui Provincial Cancer Hospital, Western of Anhui Provincial Hospital, Hematology and Oncology of Children, Hefei, Anhui 230031, China)

Abstract: Objective To investigate the causes and prevent measures of nosocomial infection in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL) during initial treatment. **Methods** A retrospective study of 60 newly diagnosed acute leukemia lymphoblastic leukemia children after initial treatment was performed. The nosocomial infection rate, the infection sites, etiology monitoring, infection times and risks of infection were analyzed. **Results** Among 60 ALL children, nosocomial infections occurred in 35 cases, while the episodes were 64 cases, the infection rate was 58.33%; the respiratory system was the most common site of tract infection, rate was 82.82%; the average of infection times were 16.98 days; the positive rate of pathogens culture was 28.54%, the most positive rate was blood culture, the positive of blood culture was 60%. Among all the pathogens, gram-negative bacteria accounted 60.00%, taking the top shot of all bacteria; the risks of nosocomial infection were ages, numbers of neutrophil and whether living in laminar flow beds. **Conclusion** There is high incidence of nosocomial infection during the children with acute leukemia who are newly diagnosed. The most regular infected site is respiratory tract. The incidence of gram-negative bacteria is highest. The risks of nosocomial infection are the ages of children, numbers of neutrophil and whether using of laminar flow beds.

Key words: Children; Acute lymphoblastic leukemia; Initial treatment; Nosocomial infection

急性白血病(AL)是儿童最常见的血液恶性肿瘤,其中急性淋巴细胞白血病(ALL)最多。目前AL的预后显著改善,但院内感染仍是影响疗效和预后的主要因素。现就安徽省肿瘤医院初发初治的60例ALL在初始诱导化疗中合并院内感染情况进

行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例选自安徽省肿瘤医院儿童血液科2012年8月—2015年8月收治的64例初治的ALL患儿(住院时间均>72 h),其中有3例诊断后转院治疗、1例在化疗前因颅内出血死亡,故实际纳入研究病例数为60例;其中男32例,女28例,高危11例,中危24例,标危25例,年龄6月~14岁,平

均 6.61 岁。所有患儿均经细胞形态学、流式细胞免疫分型、分子生物学及细胞遗传学等相关检查,符合 ALL 诊断及分型标准,并在安徽省肿瘤医院儿童血液科行初始诱导及缓解后巩固化疗。

1.2 化疗方案 根据全国小儿 ALL 治疗(2006 年修订)方案:初始诱导方案为 VDLP:长春新碱(V, $1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 每次最大量 $\leq 2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$), 静脉注射, 第 8、15、22、28 天;柔红霉素(D, $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$), 静脉滴注, 第 8、15 和(或)22 天;左旋门冬酰胺酶(L, $10\,000 \text{ U} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$), 肌肉注射, 第 11、13、15、17、18、19、21、23 和(或)25、27 天;泼尼松(P, $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$), 口服, 第 1~7 天;地塞米松(D, $6 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$), 口服, 第 8~28 天, 第 29 天逐渐减量, 1 周内减停。缓解后巩固治疗 CAM 方案:环磷酰胺(C, $1\,000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$), 静脉滴注, 第 1 天;阿糖胞苷(A, $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$), 分两次肌肉注射, 第 1~7 天;6-巯基嘌呤(M, $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$), 夜间睡前顿服, 第 1~7 天。

1.3 支持治疗 诱导及化疗过程中白细胞 $< 0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时给予粒细胞集落刺激因子 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 直到白细胞 $\geq 1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;当血小板 $< 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血红蛋白 $< 60 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 均给予申请输注成分血, 如血小板、红细胞等;嘱化疗期间给予漱口、坐浴, 注意饮食卫生;出现感染时, 均行血、排泄物等培养寻找病原菌, 并积极给予经验性抗感染治疗, 再根据药敏试验调整;化疗前均给予止吐、护胃等减少化疗药物胃肠道反应处理。

1.4 院内感染诊断标准^[1] (1) 无明确潜伏期的感染:规定入院 48 h 后发生的感染为院内感染;有潜伏期的感染:自入院时起超过平均潜伏期后发生的感染为院内感染。(2) 本次院内感染的发生直接与上次住院密切相关。(3) 在原有感染的基础上出现其他部位新的感染或者在院内感染染区一直存在的病原体基础上又分离出新的病原体。

1.5 菌株分离鉴定 按《全国临床检验操作规程》第 3 版进行细菌分离培养;培养出的菌落鉴定和药敏试验均采用 VITEK-2 全细菌鉴定仪分析测定, 结果按照 CLSI(2009) M100-A19E 文件规定的判断标准进行判定。

1.6 研究方法 采用回顾性分析的方法, 对临床资料完整的 60 例 ALL 患儿有无院内感染, 院内感染率、感染部位、病原体、感染相关危险因素等进行分析。

1.7 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件包对数据进行统计学分析, 计数资料和单因素分析均采用 χ^2

检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验;单因素分析得出的变量用多因素 Logistic 回归模型分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染率及感染次数 在观察的 60 例患儿中, 发生院内感染 35 例, 64 例次, 院内感染率 58.33%。在 35 例感染患儿中, 有 6 例发生 3 个部位感染, 16 例发生 2 个部位感染, 其余为单部位感染。

2.2 感染部位 35 例患儿中, 发生呼吸道感染 29 例, 占 82.86%, 其中 8 例发生上呼吸道感染, 占呼吸道感染的 27.59%, 21 例发生肺部感染, 占 72.41%;消化道感染 16 例, 占 45.71%, 其中口腔感染 11 例, 占 68.75%, 肠道感染有 5 例, 占 31.25%, 肛周感染 2 例;有 22 例发生脓毒血症, 占 62.85%;败血症 8 例, 占 22.85%。只有 1 个部位感染的患儿有 13 例, 占 37.14%;2 个部位有 16 例, 占 45.71%, 3 个及 3 个以上感染有 6 例, 占 17.14%。

2.3 感染控制时间 患儿在接受化疗后发生感染到感染控制的平均时间为 16.98 d。其中标危患儿平均感染时间 13.53 d, 中危为 15.12 d, 高危为 18.64 d。

2.4 致病菌 35 例发生院内感染患儿的感染标本共检出病原菌 10 例, 阳性率 28.57%, 其中血培养 32 例, 9 例阳性, 阳性率 28.12%;行尿和(或)大便培养 11 例, 1 例阳性, 阳性率 9.09%;痰培养 24 例, 2 例阳性, 阳性率 8.33%。10 例患儿检出病原体, 其中 6 例检出革兰阴性杆菌 3 株, 包括大肠埃希菌(3 例)、铜绿假单胞菌(1 例)、肺炎克雷伯菌(2 例);1 例真菌, 为热带念珠菌;3 例革兰阳性菌 2 株, 为金黄色葡萄球菌(2 例)、表皮葡萄球菌(1 例);厌氧菌 0 株。

2.5 危险因素

2.5.1 院内感染单因素分析 将是否院内感染定位因变量, 其他因素定位自变量, 进行单因素分析, 结果提示院内感染与患儿性别无关, 但与患儿年龄、危险度、中性粒细胞绝对值、粒细胞缺乏时间、是否住层流床及血红蛋白含量有关, 见表 1。

2.5.2 多因素分析结果 将有统计学意义的变量带入多因素 Logistic 回归模型进行危险因素多元分析, 发现粒细胞缺乏时间和是否住层流床为院内感染的独立危险因素, 见表 2。

2.6 药物应用及侵袭性操作 所有患儿治疗时均给予化疗药物及免疫抑制剂, 对采取骨髓穿刺、腰椎穿刺术等侵袭性操作, 均严格按照操作规范及无菌操作等原则, 无穿刺部位感染。

表1 急性淋巴细胞白血病房内感染单因素分析

危险因素	例数	感染/ 例(%)	χ^2 值	P 值
性别			0.031	0.861
男	32	19(59.37)		
女	28	16(57.14)		
年龄/岁			9.489	0.009
≤3	18	18(100)		
>3~10	25	16(64.00)		
>10	17	10(58.82)		
危险度			10.342	0.006
标危	25	17(68.00)		
中危	24	16(66.66)		
高危	11	2(18.18)		
中性粒细胞值/ $\times 10^9 L^{-1}$			11.314	0.003
<0.5	24	16(66.66)		
0.5~<1.0	15	13(86.67)		
≥1.0	19	6(31.57)		
住层流床			13.796	<0.01
是	18	4(22.22)		
否	42	31(73.80)		
血红蛋白/ $g \cdot L^{-1}$			0.811	0.368
<60	47	26(55.31)		
≥60	13	9(69.23)		
粒细胞缺乏时间/d			8.251	0.004
<7	15	4(26.66)		
≥7	45	31(68.88)		

2.7 抗感染治疗及转归 35例院内感染中治愈32例,占91.43%,死亡及放弃治疗3例。

3 讨论

ALL是儿童最常见的血液病恶性肿瘤,自从应用联合化疗以来,预后明显改善,总缓解率可以达到95%以上,但化疗后的继发感染仍是早期死亡的常见原因之一;且急性白血病(AL)的院内感染率最高,占血液恶性肿瘤的40.07%^[2],严重的影响预后及生存。现就本次研究,做以下分析和讨论。

3.1 感染率分析 国内近年来报道 AL 病人院内

感染率为33.8%~81.6%^[3-5],明显高于全国院内感染率(4.52%)^[6]。本次研究中,60例初治ALL儿童化疗后院内感染35例,感染率达58.33%,与文献报道结果相似;方希敏等^[7]研究ALL患儿初始化疗后院内感染率为51%,略低于本次研究,可能与病房环境及同期医院施工建设有关。ALL患儿存在自身免疫系统调节功能紊乱,免疫力差,易被病原微生物侵入,是感染率高的首要因素。ALL患儿的院内感染远远高于儿科普通病房的感染率,原因需考虑以下几个方面^[7]:(1)白血病患者本身就存在自身免疫系统调节功能的紊乱,免疫力差;(2)化疗药物对体液、细胞免疫的损伤,如骨髓抑制、中性粒细胞缺乏、贫血等,机体抵抗力进一步下降;(3)化疗的儿童住院时间较长,增加了院内感染的机会;(4)化疗药物对组织、黏膜的损伤,使得病原菌更易侵入;(5)化疗期间的各种损伤性操作增多,增加的病原菌的侵入;(6)长时间、大剂量的使用广谱抗生素,破坏了体内正常的菌群抗定植能力及微生态平衡,使得菌群失调。

3.2 感染部位分析 ALL患儿化疗后院内感染可以是各个部位的。本次研究提示感染的部位以呼吸道为主,占感染总数的82.86%,其中又以肺部感染多见。血液感染为ALL患儿化疗后仅次于呼吸道感染的第二部位,占感染总数的62.85%,消化道感染为第三感染部位占45.71%。呼吸道、血液及消化道感染居前位的主要原因在于:(1)化疗药物对组织、黏膜的损伤;(2)化疗药物对体液、细胞免疫抑制;(3)呼吸道、消化道与外界相通,病原体容易进入;(4)口咽、肺内及肠道内的定植菌也是致病菌的来源之一^[4];(5)儿童肠管相对较成人长,肠壁通透性高,易通过血液引起全身感染;(6)肠道含菌量高,免疫力低下时定植菌易变为致病菌。

表2 ALL院内感染危险因素的 Logistic 多因素回归分析

因素	P 值	OR 值	OR 的 95% 可信区间
年龄/岁(>10,参照)	0.752		
≤3	0.459	2.150	0.283~16.299
>3~10	0.577	1.838	0.216~15.641
危险度(高危,参照)	0.057		
标危	0.577	1.796	0.229~14.076
中危	0.023	12.331	1.420~107.106
中性粒细胞/ $\times 10^9 L^{-1}$ (≥1.0,参照)			
<0.5	0.026	4.33	1.200~15.700
≥0.5~<1.0	0.004	14.08	2.380~83.130
住层流床(住,参照)	0.033	9.181	1.191~70.400
血红蛋白/ $g \cdot L^{-1}$ (<60,参照)	0.954	0.961	0.252~3.665
粒细胞缺乏时间/d(<7,参照)	0.147	3.133	0.670~14.640

ALL 患儿化疗后,免疫力低,感染不易局限,体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$,又无明确感染灶,但除外非感染性发热者需考虑血源性感染即脓毒血症;个别器官感染扩散或致病力强的细菌可导致败血症。此次调查中,脓毒血症占总数 62.85%,败血症占总数 22.85%。基于 ALL 患儿化疗后的易感因素,此次研究提示院内感染以合并 2 个部位感染最多约占半数(45.71%),少数合并 3 个及 3 个以上部位感染(17.14%)。

3.3 病原菌分析 我国院内感染以革兰阴性杆菌为主^[8],但近年来国外文献报道革兰阳性菌的院内感染呈上升趋势^[9],可能与三代头孢等强的抗革兰阴性菌抗生素的广泛使用,以及反复骨髓、腰穿等侵入性操作将外界病原菌带入体内有关。

在本次研究的 35 例院内感染中,做病原检测者 35 例,血培养 32 例,尿和(或)大便培养 11 例,痰培养 24 例,其中总阳性例数为 10 例,占 28.5%;血培养阳性率最高 9 例,占 90%。检测结果中革兰阴性杆菌 6 例,革兰阳性菌 3 例;可见院内感染仍以革兰阴性杆菌居多,与文献报道相似^[10]。在本次研究中培养出真菌 1 例,总体检出率低,但符合临床真菌感染诊断标准的患儿有 11 例,可见真菌感染也是血液病患儿常见的院内感染病原菌;导致真菌感染可能与广谱抗生素的使用,化疗后免疫力差、本身无害的定植菌变成致病菌,以及医院病房环境等有关。

3.4 危险因素分析 本次研究提示 ALL 患儿化疗后年龄、中性粒细胞绝对值、危险度、是否住层流床、血红蛋白值及中性粒细胞缺乏时间与院内感染有关;且中性粒细胞缺乏时间和是否住层流床是院内感染的独立危险因素。患儿年龄越小,治疗配合度越差,漱口、坐浴不易完成,越容易感染。其次中性粒细胞少,体液免疫力差,更易合并各种感染,中性粒细胞缺乏时间越长,越易合并感染;可惜本次研究中未能对患儿进行 T 细胞亚群及免疫球蛋白的监测,可以在以后的研究加以探讨。本次研究提示标危的患儿更易感染,可能与化疗敏感,骨髓抑制重以及骨髓抑制时间长有关。住层流床的患儿,院内感染明显小于普通病房,所以层流床可以有效避免及减少院内感染的发生。以上结论与金广霞等^[11]以及曹莉等^[12]研究结果相似。

国内文献报道住院时间长为院内感染的危险因素^[7],因本次研究中除了放弃及死亡的患儿,其他均完成初始诱导化疗,住院时间均 $>30\text{ d}$,故住院时间未纳入此次研究分析中。

3.5 预后分析 在本次研究中,治愈有 32 例,死亡 2 例(其中 1 例为肺出血死亡),放弃治疗 1 例,总治愈率达 91.43%。提示急 ALL 院内感染基本上是可以控制的。

3.6 院内感染防治策略 鉴于上述因素的分析,在进行白血病的诊疗过程中,应采取有效预防措施,减少和避免院内感染的发生,具体措施可以有以下几方面:(1)做好家长的宣教工作,化疗期注意患儿口腔、肛门及会阴部清洁,进食后漱口及排便后坐浴,注意饮食卫生;(2)对严重中性粒细胞缺乏或感染的患儿可以转入层流床;(3)做好化疗中的支持治疗,如成分输血、使用集落刺激因子、营养及能量的支持等;(4)增加标本的送检率,根据药敏实验选用合理抗生素,真正做到合理、规范、有效的使用抗生素。此外,还需要加强病区管理,注意病房清洁卫生、室内空气流通,阳光充足;增加对医护人员院内感染知识的培训,认真执行手卫生;还可以在化疗期间使用复方磺胺甲噁唑及抗真菌药预防感染;减少住院时间,避免和减少院内感染^[7,13]。

综上所述,ALL 是儿童血液科院内感染的主要人群,总体感染率相对较高,不仅增加了患儿的痛苦、家庭的负担,还直接影响到疾病的预后及转归,在治疗中需要引起高度重视;积极采取有效的防治措施,早预防、早发现、早治疗,减少内源性、外源性和医源性感染,减少 ALL 患儿院内感染,提高其生存率。

参考文献

- [1] 明亮.白血病患者 700 例医院感染调查[J].郑州大学学报(医学版),2006,41(4):772.
- [2] 汤华,樊春风,刘泽法,等.恶性血液病患者医院感染临床分析[J].实用临床医药杂志,2012,16(1):105-106,111.
- [3] 蒋梅英,陈智,王菊芳,等.急性白血病合并医院感染调查分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(18):3973-3975.
- [4] 肖秀丽,周玉衡.2012 年医院感染现患率调查分析[J].中国感染控制杂志,2015,14(3):207-208,213.
- [5] 罗洪强,傅佳萍,蒋景华.恶性血液病患者医院感染危险因素及预防控制研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(5):1171-1173.
- [6] 喻玲丽,杨平,热衣汗,等.2413 例住院患者医院感染与社区感染现患率调查分析[J].中国感染控制杂志,2010,9(4):255-257.
- [7] 方希敏,潘夏蓁,钱江潮,等.儿童急性白血病化疗后感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(5):1087-1089.
- [8] 刘云,闫俊凤,尹建春.急性白血病患者医院感染危险因素分析及防控措施探讨[J].中国全科医学,2012,15(22):2539-2540.