维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2008)06-0733-03

儿童急性淋巴细胞白血病诱导缓解期院内感染 51 例临床分析

肖剑文,徐酉华

(重庆医科大学附属儿童医院血液科,重庆 400014)

【摘 要】目的:研究儿童急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia,ALL)诱导缓解期间院内感染发生相关因素。方法:分析 51 例儿童 ALL 接受诱导缓解治疗期院内感染的临床资料。结果:化疗中患儿均发生院内感染,中性粒细胞减少时感染不易控制。常见感染部位为呼吸道、消化道和皮肤粘膜,结论:病原学检查阳性率低,儿童 ALL 院内感染死亡率低于成人。

【关键词】儿童;急性淋巴细胞白血病;诱导缓解;院内感染

【中国图书分类法分类号】R725.5 【文献标识码】B 【收稿日期】2007-08-20

Clinical analysis of 51 children with acute lymphoblastic leukemia suffered infection in hospital during induction remission

XIAO Jian-wen, et al

(*Department of Hematology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the correlation factors of children with acute lymphocytic leukemia (ALL) suffered infection in hospital during induction remission. *Methods*: The clinical data of 51 children with ALL suffered infection in hospital during induction remission were analyzed. *Results*: All the 51 patients got infected, the infection in patients who suffered neutropenia were hard to control. The infections commonly occurred in respiratory and digestive system, skin or mucous. *Conclusion*: Positive results of etiology were uncommon, and mortality of children is less than that of adult.

【Key words】 Childhood; Acute lymphoblastic leukemia; Induction remission; Infection in hospital

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、机体免疫功能减低等多种原因,院内感染成为白血病治疗中几乎不可避免的并发症,也是 ALL 患儿最常见的死亡原因之一。如果能早期发现和积极支持治疗,并根据病情变化合理选择抗生素,感染多可控制。我们观察了 2000 年 1 月 ~2007 年 8 月本院住院接受 VDLP 方案诱导缓解治疗的 51 例 ALL 患儿发生院内感染的情况,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2000 年 1 月 ~ 2007 年 8 月经骨髓细胞学和流式细胞仪检查确诊为 ALL 并接受治疗的 51 例初诊患儿。其中男性 27 例,女性 24 例,年龄 1.5~15 岁,平均年龄 4.2 岁。按照 FAB 分型:ALL-L_1 21 例,ALL-L_2 22 例,ALL-L_3 8 例;免疫分型:T-ALL16 例,B-ALL35 例;高危因素分析:标危 12 例,中危 17 例,高危 22 例。均根据病情做咽拭子培养、痰培养、血培养、大便培养等相应病原学检查。

1.2 化疗方案

按全国小儿血液病会议荣城方案使用 VDLP 方案进行诱导缓解治疗[1]。长春新碱 1.5mg/m² 每次,1 次 / 周 × 4 次;柔红霉素 30mg/m² 每次 × 3 次;L- 门冬酰氨酶 7 000U/m² 每次,隔日 1 次,标危病人用 6 次,高危 10 次;泼尼松 60mg/m² 每天 × 28d。

1.3 院内感染诊断标准[2]

入院 48h 后出现下列之一为合并院内感染:(1)有感染的定位症状体征;(2) 血或其他标本病原学培养阳性;(3)B 超、X 线等检查有阳性结果;(4)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体基础上又培养出新的病原体。无法区别为院外或院内感染者均不纳入。

1.4 院内感染治疗

根据临床表现使用经验性抗生素(一般为 2 种 β 内酰胺类),待病原学检查结果获知后根据临床治疗效果和药敏

作者介绍:肖剑文(1973-),男,硕士,研究方向:白血病治疗。

通讯作者:徐酉华,女,教授,E-mail:etzhl@163.com。

维普资讯 http://www.cqvip.com

试验再做调整。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,加用氟康唑、伏立康唑或两性霉素 B 脂质体治疗。

2 结 果

2.1 疗效

经过化疗,51 例 ALL 中,完全缓解者 43 例,未完成化疗者 5 例(失访 3 例,死亡 2 例),部分缓解者 3 例(失访 1 例,死亡 2 例)。

2.2 院内感染部位

51 例在化疗期间和(或)化疗结束后均出现院内感染,21 例为多次或多部位感染,一共感染 72 例次。其中,呼吸道感染 32 例(44.4%),消化道 13 例(18.1%),败血症 11 例(15.3%),口腔 10 例(13.9%),皮肤 6 例(8.3%)。

2.3 病原菌分析

72 例次院内感染做病原学检查者 69 例,检查结果阳性者 42 例(58.3%)。从表 1 可见,阳性结果中,G^- 杆菌 21 例(50%),G^+ 球菌 11 例(26.2%),真菌 10 例(23.8%)。病原菌分类里以大肠埃希氏菌、白色念珠菌和金黄色葡萄球菌最为多见。不同感染部位病原菌不一样,皮肤感染主要是 G^+ 球菌,口腔感染以白色念珠菌最为常见,肺部感染致病菌则主要为各种 G^- 杆菌。

2.4 病原菌的历史变迁

一直以来,院内感染的病原菌都以 G^- 杆菌占优势,但真菌感染逐渐增加(表 2)。无论 G^+ 球菌还是 G^- 杆菌,细菌株多数对磺胺类、青霉素类和头孢类抗生素耐药,即使加用 β-内酰胺酶抑制剂者也是如此。细菌多对碳青霉烯类抗生素敏感,值得一提的是氨基糖甙类、喹诺酮类抗生素对细菌保持较高的敏感度。

2.5 院内感染与粒细胞减少的关系

51 例患儿感染期间体温均>38℃,其中体温>40℃患者有 42 例(82.4%)。院内感染患儿发热持续

表 1 感染部位与病原菌

病原菌	部位	血培养	痰培养	咽拭子培养	脓培养	大便培养	口腔涂片	合计
	例数	11	26	5	6	11	10	69
G^+ 球菌	金黄色葡萄球菌	2	1		2			5
	表皮葡萄球菌		1		1			2
	肺炎链球菌	1	1	1				3
	草绿色链球菌			1				1
G^- 杆菌	大肠埃希氏杆菌	1	3		1	3		8
	肺炎克雷伯杆菌		4					4
	鲍曼氏不动杆菌		2			1		3
	流感嗜血杆菌		3					3
	铜绿假单胞菌		2					2
	嗜麦芽假单胞菌		1					1
真菌	白色念珠菌		2			1	5	8
	白色假丝酵母菌		1					1
	曲霉菌		1					1
	合计	4	22	2	4	5	5	42

表 2 不同时期的病原菌

	2000 年	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	合计
G^+ 球菌	2	1	1	1	2	2	2	11(26.2%)
G^- 杆菌	1	2	3	2	3	4	6	21(50%)
真菌	0	0	0	1	2	4	3	10(23.8%)
合 计	3	3	4	4	7	10	11	42(100%)

维普资讯 http://www.cqvip.com

时间均超过 5d,最长者持续或反复发热达 43d,平均发热时间 14.7d。51 例患儿在化疗期间均有骨髓抑制、出现不同程度粒细胞减少,其中 25 例粒细胞≤0.5 × 10^9/L。院内感染者粒细胞减少平均时间 10.7d,粒细胞平均最低值达 0.75 × 10^9 个 /L,患儿粒细胞恢复到 0.5 × 10^9 个 /L 以上后体温均逐渐恢复正常。

3 讨 论

院内感染是指患儿入院时并无感染,而于入院 48h 以后发生的感染[2]。急性白血病院内感染诊断比较困难,首先要排除院外感染。发热和感染是白血病主要症群,多数人认为急性白血病患儿伴发热者 60%以上与感染有关。一般认为 ALL 患儿入院 48h 后出现下列情况有助于院内感染的诊断[2]:(1)发热体温超过 38℃持续 2d 以上,无明确非感染性因素,或体温达 40℃以上(上述情况出现在粒细胞缺乏时诊断价值更大);(2)c- 反应蛋白等急性炎症物质增高。

资料显示白血病患儿院内感染发生率明显高于其它疾病[3],这与患儿住院时间长、强烈化疗导致骨髓抑制、粒细胞减少、化疗药物抑制机体免疫功能、白血病细胞侵润和化疗药物对粘膜损害等多种因素有关。本组资料显示白血病患儿医院感染发生率更高达 100%,显著高于成人资料,这可能还与小儿免疫功能不完善(如免疫球蛋白水平低下、细胞免疫发育不完善,皮肤屏障作用弱等)有关。但是本组资料也显示小儿 ALL 院内感染死亡率非常低,多数患儿在有效抗生素使用和 IVIG、血浆等积极支持下,随着粒细胞恢复,感染多能得到控制。

急性白血病患儿免疫功能低下,获得感染机会多且感染容易扩散。感染部位以呼吸道、消化道和败血病最常见。近年皮肤感染者较少,可能与强化宣传教育、加强护理有关。

ALL 院内感染病原学阳性率不高,本组患儿阳性者仅 42 例(58.3%),如临床诊断败血症者血培养阳性率仅 36.4%(4/11),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,与文献报道一致[2]。院内真菌感染显著上升,这与使用强烈化疗、免疫功能低下以及广泛使用应用抗生素药物导致菌群失调有关。

ALL 患儿发生院内感染治疗常很困难,故需采取预防措施,减少院内感染发生。如加强支持治疗(如输血、使用 IVIG 和细胞因子)、保证环境清洁(粒细胞缺乏时可将患者置于层流室)、注意饮食卫生防止肠道感染、注意呼吸道隔离、保持患者口腔及肛周清洁等是白血病患儿预防院内感染必备措施,合理应用抗生素、及时加用复方 SMZ 预防卡氏肺囊虫也是预防院内感染的重要步骤。一般情况下不提倡预防性应用抗生素,因为这样并不能减少医院感染的发生,反而容易造成细菌耐药,导致治疗困难或二重感染。

一旦患儿出现感染征象时,首先要全面体格检查,特别是注意对口腔、呼吸道、泌尿道、消化道、肛周等部位的检查,及时发现病灶和留取标本做病原学检查。病原未明确前应及时联合使用广谱杀菌剂(如四代头孢类抗生素,泰能等),使用抗生素 3d 体温仍不下降,不能除外真菌感染时则应加用抗真菌药物[5,6]。病原明确后,如果感染控制不满意再根据药敏试验选择敏感的抗生素,抗生素疗程要应用至体温下降正常 3~5d 后才可考虑停药。本组资料提示细菌株多数对 β - 内酰胺类抗生素耐药而对碳青霉烯类、氨基糖甙类和喹诺酮类抗生素敏感,但是氨基糖甙类药物由于其耳毒性和肾毒性限制了其在儿科的使用,故感染控制不满意而无病原学依据时候可以考虑联合使用碳青霉烯类和喹诺酮类抗生素。真菌感染以白色链珠菌多见,但其对氟康唑多数耐药,目前治疗深部真菌感染疗效较好的药物还是伊曲康唑和两性霉素 B。

参 考 文 献

[1] 小儿急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第二次修订草案)[J].中华儿科杂志,1999;5(44):392-395.

[2] 徐秀华.临床医院感染学[M]. 第 1 版,长沙:湖南科学技术出版社,1998.45-55.

[3] 熊金元,瞿群华,张新华,等.201 例急性白血病死亡分析及经验教训[J]. 临床血液学杂志,1996;9(3):118.

[4] 汪 复.抗菌药物临床应用进展[J]. 中国抗感染化疗杂志,2002;2(2):115-118.

[5] Bow EJ,Rayer E,Louie JT. Comparison of norfloxacin with contrlmoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia[J]. Am J Med,1988;84(5):847-854.

[6] 唐晓葵,江程澄,吴亚梅,等.呼吸系统疾病患者院内肺部真菌感染的临床分析[J]. 重庆医科大学学报,2005;30(4):607-609.

(责任编辑:谭乐勤)