

急性髓系白血病诱导缓解期发生医院下呼吸道感染的特点及危险因素

张晓燕 王增胜 王一淳 木合塔拜尔 王晓敏

【摘要】目的 探讨急性髓系白血病(AML)患者诱导缓解期间发生医院下呼吸感染的病原菌分布、危险因素及影像学特点。**方法** 回顾性分析2010年1月至2014年12月本科新入并住院治疗的126例急性髓系白血病患者,对发生医院下呼吸道感染病例进行单因素检验和多因素的非条件Logistic回归分析,并对肺部感染的影像学特点进行分析。**结果** 126例AML患者中发生医院下呼吸道感染102例,感染率为80.9%,感染病死率为3.2%。单因素分析初步筛选出年龄 > 60 岁、白细胞数 $\leq 2 \times 10^9/L$ 及 $> 10 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 ≤ 60 g/L、淋巴细胞计数、白蛋白 ≤ 30 g/L、化疗方案(IA方案)、住院时间 > 30 d以及PICC置管为可能危险因素。多因素Logistic回归分析,最终确定血红蛋白 ≤ 60 g/L、白蛋白 ≤ 30 g/L以及化疗方案(IA方案)为急性髓系白血病患者下呼吸道感染的危险因素。CT影像显示,102例患者中两肺都有病变的62例、右肺病变的23例、左肺病变的17例。大片或斑片状阴影37例,占有肺部感染36.3%;结节病变共22例,占有肺部感染21.6%;条索、片状及磨玻璃影19例,占有肺部感染病例的18.6%;结节及斑片影共17例(占16.7%);结节、实变及空洞影共7例(占6.8%)。5例真菌培养阳性患者均表现为结节影合并空洞影,而细菌感染者仅2例(2/26),表现为结节影合并空洞影,有统计学意义($\chi^2 = 20.44, P = 0.00$)。**结论** AML患者诱导缓解期发生医院下呼吸道感染率高,血红蛋白 ≤ 60 g/L、白蛋白 ≤ 30 g/L以及化疗方案(IA方案)为急性髓系白血病患者下呼吸道感染的危险因素。急性髓系白血病患者下呼吸道感染肺部影像学表现多样,但结节影合并空洞影提示真菌感染可能性大。

【关键词】 急性髓系白血病;肺部感染;医院感染;危险因素;CT表现

Characteristics and risk factors of lower respiratory infections in patients with acute myelogenous leukemia Zhang Xiaoyan, Wang Zengsheng, Wang Yichun, Mu Hetabaier, Wang Xiaomin. Department of Hematology, People's Hospital of the Xinjiang Uygur Autonomous Region, Uygur 830000, China
Corresponding author: Wang Xiaomin, Email: wangxiaomin@medmail.com

【Abstract】Objective To analyze the pathogenic bacteria distribution, risk factors and imaging features for nosocomial infections in patients with acute myelogenous leukemia (AML) at the induced remission stage. **Methods** The data of 126 patients with AML hospitalized in our hospital from January 2010 to December 2014 were analyzed, retrospectively. The clinical data for cases with lower respiratory infection were analyzed by the single factor test and the multi-factor unconditioned Logistic regression analysis. While the imaging characteristics of pulmonary infection were analyzed. **Results** There were 102 cases with lower respiratory tract infection among the 126 patients with AML, the infection rate was 80.9% and the infection mortality rate was 3.2%. Age > 60 years old, white blood cell count $\leq 2 \times 10^9/L$ and $> 10 \times 10^9/L$, The level of hemoglobin ≤ 60 g/L, lymphocytes count, albumin ≤ 30 g/L, chemotherapy (IA program), length of hospital stay > 30 days and PICC catheter were all the possible risk factors by single factor analysis. The level of hemoglobin ≤ 60 g/L, albumin ≤ 30 g/L and chemotherapy (IA program) were all the risk factors of respiratory infections for patients with AML by multivariate Logistic regression analysis. There were 62 cases

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.05.011

基金项目: 新疆维吾尔自治区人民医院内科科研项目 (No. 20140114)

作者单位: 830000 乌鲁木齐市, 新疆维吾尔自治区人民医院血液病科

通讯作者: 王晓敏, Email: wangxiaomin@medmail.com

with both lung lesions, 23 cases with right lung disorders, 17 cases with left lung lesions. There were 37 cases with Large or patchy shadows, accounting for 36.3% of all lung infection; 22 cases with nodular lesions, accounting for 21.6% of all lung infection; 19 cases had cord and ground glass flake, accounting for 18.6%; 17 cases (16.7%) had nodules and patchy total; 7 cases (6.8%) had nodules, consolidation and empty shadow. 5 cases with fungal culture-positive showed nodules merged with empty shadow, while only 2 cases (2/26) of bacterial infection showed nodules empty shadow, with significant differences ($\chi^2 = 20.44, P = 0.00$). **Conclusions** For patients with AML remission induction, the hospital infection rate was high. Hemoglobin ≤ 60 g/L, albumin ≤ 30 g/L and chemotherapy (IA program) were all risk factors of respiratory infection for patients with AML. The lung imaging of acute myeloid leukemia in patients with lower respiratory tract infection was diversity, nodular shadows merged with empty shadow suggests fungal infection.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; Pulmonary infection; Hospital infection; Risk factors; CT performance

随着临床上高强度大剂量化疗方案的广泛应用,急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)的缓解率显著提高及生存期明显延长,但化疗后骨髓的抑制程度也会相应加重,导致患者更易出现院内感染。目前认为感染是造成急性髓系白血病患者死亡的首要原因。医院感染中,目前以呼吸道感染最为常见,且逐年呈现出耐药菌上升趋势,给临床医生的抗感染治疗带来比较大的困难^[1]。新疆特有的地理环境和不同民族分布,使这一地区慢性病原菌具有自身的分布特征。目前针对急性髓系白血病医院下呼吸道感染相关文献报道较少,为此本研究回顾性总结新疆维吾尔自治区人民医院急性髓系白血病患者院内下呼吸道感染的CT影像学特点、感染危险因素及致病菌特点,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

回顾性分析2010年1月至2014年12月新疆维吾尔自治区人民医院新入并住院治疗、资料完整的急性髓系白血病患者126例作为研究对象,其中男性61例,女性65例;中位年龄33(21~65)岁。所有患者均行血常规、骨髓象、细胞化学染色、流式细胞免疫分型、染色体核型分析和AML相关融合基因等检查,诊断标准均符合WHO标准进行诊断分型。治疗方案:32例患者采用去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷(IA)方案,51例患者应用柔红霉素联合阿糖胞苷(DA)方案,26例急性早幼粒细胞白血病患者应用三氧化二砷联合维甲酸双诱导方案,10例患者应用预激方案,7例患者应用地西他滨联合预激方案。

医院感染诊断参照卫生部诊断标准^[2]。

二、研究方法

对可能引起白血病血流感染的因素进行回顾性调查,内容包括年龄、性别、住院时间、化疗方案、PICC置管、白血病类型、抗菌药物使用、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白(Hb)值以及白蛋白水平等。

三、菌株的分离鉴定

细菌分离培养操作步骤,严格按照《全国临床检验操作规程》(第3版)进行操作^[3]。药敏试验采用Microscan walk away 40全自动微生物分析仪测定,判断标准严格参照CLSI(2009)M100-S19E文件中规定。

四、统计学处理

采用SPSS 18.0软件中进行统计分析,率的比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用非条件Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、AML化疗后医院下呼吸道感染发生率和病死率

126例AML患者中发生医院下呼吸道感染102例,感染发生率为80.9%。血培养阳性的血流感染12例(9.5%),占医院感染的11.6%;痰液标本阳性的感染19例(15.1%),占医院感染的18.6%。有4例患者因感染导致直接死亡,感染病死率为3.2%。

二、病原菌分布

发生下呼吸道感染的102例患者中,共检出病原菌株31株,其中革兰阴性杆菌株为19株,检出农牧区特有菌属,即马耳他布鲁菌1株;革兰阳性球菌株为7株;真菌菌株为5株,具体见表1。

三、易感因素分析

本研究通过卡方检验在各统计因素中初步筛选出年龄> 60岁、白细胞数 $\leq 2 \times 10^9/L$ 及 $> 10 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $\leq 60 g/L$ 、淋巴细胞计数、白蛋白 $\leq 30 g/L$ 、化疗方案(IA方案)、住院时间> 30 d、PICC置管为急性髓系白血病患者下呼吸道感染的可能危险因素(详见表2)。通过多因素Logistic回归分析,最终确定血红蛋白 $\leq 60 g/L$ 、白蛋白 $\leq 30 g/L$ 、化疗方案(IA方案)为急性髓系白血病患者下呼吸道感染的危险因素,详见表3。

四、肺部感染影像学特点分析

对每未发生院内下呼吸感染的患者CT影像学特点进行统计学分析,CT影像显示:102例患者中两肺有病变者62例、右肺病变者23例、左肺病变者17例。大片或斑片状阴影者37例,占有肺部感染病例的36.3%;结节病变者者共22例,占有肺部感染病例的21.6%;条索、片状及磨玻璃影者19例,占有肺部感染病例的18.6%;结节及斑片影者共17例,占16.7%;结节影合并空洞影共7例,占6.8%。5例真菌培养阳性患者均表现为结节影合并空洞影,而细菌感染者仅2例(2/26)表现为结节影合并空洞影,差异具有统计学意义($\chi^2 = 20.44, P = 0.00$)。

讨 论

急性髓系白血病患者粒细胞的趋化作用减弱和吞噬功能减低及免疫功能异常减低,应用去甲氧柔红霉素等及大剂量化疗方案进一步降低白血病患者的细胞免疫及体液功能,易发生下呼吸系统感染。而抗菌

药物的滥用也导致院内感染发病率高^[4]。本研究126例AML患者中发生医院下呼吸道感染102例,感染率为80.9%,高于既往文献报道^[5]。关于急性白血病患者院内感染发病率目前各医院报道差异较大,可能与医院接受危重患者的比例及防范措施、化疗方案以及原始记录不全而造成的研究组病例丢失等有关。本研究中下呼吸道感染发生率高,考虑与本研究入选对象均为初治急性髓系白血病,且均为诱导缓解治疗有关。文献^[6]报道化疗药物会直接或间接破坏白血病患者的呼吸道黏膜屏障,从而易致下呼吸道感染。

本研究发生下呼吸道感染的102例患者中,共检出病原菌株31株,其中革兰阴性杆菌株为19株,革兰阳性球菌株为7株;真菌菌株为5株。在病原菌分布上与国内其他文献^[7]结果一致,检出最多为革兰阴性菌,以肺炎克雷伯杆菌为主。检出真菌菌株仅5株,仍以酵母菌为主,但是仍要引起重视,尤

表 2 AML 相关危险因素的卡方检验

相关因素	例数	感染例数	感染率(%)	χ^2 值	P值
性别				0.30	0.52
男性	61	49	80.32		
女性	65	53	81.53		
年龄(岁)				5.59	0.02
>60	28	27	96.43		
≤ 60	98	75	76.53		
白细胞数($\times 10^9/L$)				24.57	0.00
2~10	37	20	54.05		
≤ 2 或 > 10	89	82	92.13		
血红蛋白(g/L)				4.35	0.03
> 60	82	62	75.61		
≤ 60	44	40	90.91		
淋巴细胞($\times 10^9/L$)				8.27	0.00
>0.5	72	52	72.22		
≤ 0.5	54	50	92.59		
白蛋白(g/L)				15.92	0.00
> 30	45	28	62.22		
≤ 30	81	74	91.35		
化疗方案				11.66	0.00
IA	32	29	90.63		
DA	51	28	54.90		
住院时间(d)				12.17	0.00
≤ 30	76	54	71.05		
> 30	50	48	96.00		
PICC置管				13.47	0.00
是	78	71	91.03		
否	48	31	64.58		

表 1 本研究分离病原菌的分布

病原菌	菌株数	构成比(%)
革兰阴性杆菌	19	61.30
肺炎克雷伯菌	9	29.00
鲍曼不动杆菌	5	16.10
大肠埃希菌	4	12.90
马耳他布鲁菌	1	3.20
革兰阳性球菌	7	22.60
金黄色葡萄球菌	5	16.10
表皮葡萄球菌	2	6.50
真菌	5	16.10
白色假丝酵母菌	4	12.90
光滑假丝酵母菌	1	3.20

表3 AML相关危险因素的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	SE值	Wald值	OR值	P值
化疗方案(IA)	0.547	0.627	12.382	2.231	0.000
血红蛋白 ≤ 60 g/L	0.912	0.859	13.251	2.457	0.001
白蛋白 ≤ 30 g/L	1.051	0.919	4.129	3.64	0.015

其应用广谱抗菌药物患者,要增强药物的选择性,提高经验性用药的疗效。新疆作为农牧区,126例患者中检出农牧区特有菌属马耳他布鲁菌1例,因此对于入院前有发热,牛羊接触史患者应提高警惕。

急性髓系白血病患者发生医院下呼吸道感染的易感因素多样,年龄、白细胞数、血红蛋白、淋巴细胞、白蛋白、化疗方案、住院时间、PICC置管为可能危险因素,经多因素Logistic回归分析最终确定血红蛋白 ≤ 60 g/L、白蛋白 ≤ 30 g/L、化疗方案(IA方案)为急性髓系白血病患者下呼吸道感染的危险因素。国内外多项研究均认为多种危险因素导致院内感染的发生^[8-9]。红细胞不但有运输氧的功能,还通过增强吞噬功能、增强清除免疫复合物功能而达到影响体液免疫功能,红细胞在保护患者免受致病微生物损害机体方面起重要作用^[10]。文献报道发生院内感染后随着感染时间的延长、感染程度的加重,血浆白蛋白呈进行性下降^[11],本研究发发现白蛋白 ≤ 30 g/L为急性髓系白血病患者下呼吸道感染的危险因素。新药及大剂量化疗方案的临床应用使得病情缓解明显提高,如IA方案骨髓抑制程度较重,本研究发发现IA方案为急性髓系白血病患者下呼吸道感染的危险因素。考虑可能与化疗后中性粒细胞缺乏程度重、持续时间长从而导致急性髓系白血病患者易受感染^[12]。Pereira等^[13]认为中心静脉导管是血流感染的潜在诱因,与上述研究一致。有关导管相关血流感染的研究显示,67%导管相关血流感染发生于血液肿瘤患者,91.8%发生于中性粒细胞缺乏期^[14];化疗1周后放置中心静脉导管,血流感染的发生率增加^[15],正确维护中心静脉导管、选用抗菌肝素帽以及患者教育,可减少导管相关血流感染的发生^[16]。

CT因具有良好分辨率对诊断急性髓系白血病肺部感染有重要意义,目前有文献报道急性白血病患者发生不同的微生物感染会出现不同的影像学表现,尤其对于真菌感染^[17],如侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是血液系统恶性肿

瘤患者常见的感染并发症。国内及欧美流行病学研究均显示,随着标准和大剂量化疗、造血干细胞移植的进展,血液病患者IFD的发病率总体呈上升趋势^[18-23]。急性髓系白血病患者下呼吸道感染肺部影像学表现多样,5例真菌培养阳性患者均表现为结节影合并空洞影,而细菌感染仅2例(2/26)表现为结节影合并空洞影,差异具有统计学意义,与文献^[24]报道基本一致孙雪峰等^[24]对52例恶性血液病继发侵袭性肺部真菌感染者统计分析,发现真菌肺部影像学表现主要为结节影,其次为空洞形成及胸腔积液。结节影合并空洞影提示真菌感染可能性大。Nobuyuki等^[25]对不同微生物肺部感染的影像学表现进行总结,指出粒细胞缺乏的患者真菌感染一般表现为结节影,而最常见真菌感染为侵袭性曲霉菌,CT表现有晕征、空气半月征、结节;其次为毛霉菌,CT表现无特异性。

总之,了解急性髓系白血病患者下呼吸道感染病原菌种类以及发生感染的危险因素,可在有效使用抗菌药物的同时,针对患者危险因素,采取相应措施。影像学并非确定性诊断,但是可以通过多中心大规模的临床资料总结,联合组织活检及培养结果分析肺部感染的微生物特点,为临床治疗提供参考。

参 考 文 献

- 王文松,钱美华,王曼玲,等.急性白血病下呼吸道感染特点及危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(6):1290-1293.
- 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.
- 叶应妩,王毓三主编.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:736-753.
- 肖喜春,司金春,陈淑霞,等.老年急性髓系白血病患者化疗期间医院感染的危险因素及防治[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(5):631-634.
- 王文松,钱美华,王曼玲,等.急性白血病下呼吸道感染特点及危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(6):1290-1293.
- 梁利杰,梁华杰,孙慧.急性白血病患者化疗后感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(15):3744-3746.
- 许洪志,仲春红,徐功立,等.急性白血病医院感染及其危险因素的研究[J].中华医院感染学杂志,2010,15(1):37-41.
- 陈映,乔岩,赵燕,等.医院感染细菌的临床分布及耐药性分析[J/CD].

- 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(1):91-95.
- 9 尹小英, 余凤华. 白血病患者化疗期感染预防与护理[J]. 中国实用医药,2011,46(1):154-156.
- 10 林斌, 吴国才, 李庆华, 等. 急性白血病患者红细胞免疫粘附功能的研究[J]. 中国基层医药,2007,14(4):549-550.
- 11 吴军, 刘泽, 张源源, 等. 长期卧床高龄患者医院内感染前后血浆白蛋白水平及细胞免疫功能的变化[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2013,12(9):643-645.
- 12 王增胜, 王晓敏. 伊达比星与柔红霉素联合阿糖胞苷方案诱导初治急性髓系白血病患者疗效分析[J]. 中国医师进修杂志,2014,37(19):66-68.
- 13 Pereira CA, Marra AR, Camargo LF, et al. Nosocomial blood-stream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features[J]. PLoS One,2013,8(7):e68144.
- 14 Rhee Y, Heung M, Chen B, et al. Central line-associated blood-stream infections in non-ICU inpatient wards:a 2-year analysis[J]. Infect Control Hosp Epidemiol,2015,36(4):424-430.
- 15 Kugler E, Levi A, Goldberg E, et al. The association of central venous catheter placement timing with infection rates in patients with acute leukemia[J]. Leuk Res,2015,39(3):311-313.
- 16 Merrill KC, Sumner S, Linford L, et al. Impact of universal disinfectant cap implementation on central line-associated blood-stream infections[J]. Am J Infect Control,2014,42(12):1274-1277.
- 17 于海涛, 胡智军. 白血病患者肺部感染CT诊断附96例分析[J]. 中国临床实践杂志,2006,17(5):40-42.
- 18 des Champs-Bro B, Leroy-Cotteau A, Mazingue F, et al. Invasive fungal infections:epidemiology and analysis of antifungal prescriptions in onco-haematology[J]. J Clin Pharm Ther,2011,36(2):152-160.
- 19 Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies[J]. Int J Hematol,2012,96(6):748-757.
- 20 Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies:the SEIFEM-2004 study[J]. Haematologica,2006,91(8):1068-1075.
- 21 Herbrecht R, Caillot D, Cordonnier C, et al. Indications and outcomes of antifungal therapy in French patients with haematological conditions or recipients of haematopoietic stem cell transplantation[J]. J Antimicrob Chemother,2012,67(11):2731-2738.
- 22 Hahn-Ast C, Glasmacher A, Muckter S, et al. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006[J]. J Antimicrob Chemother,2010,65:761-768.
- 23 Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective,observational study in China[EB/OL]. Tumour Biol,2014. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13277-014-2649-7>.
- 24 孙雪峰, 韩冰, 冯俊, 等. 恶性血液病继发侵袭性肺部真菌感染的临床特点[J]. 中国医学科学院学报,2009,31(5):575-579.
- 25 Nobuyuki T, Tsuneo M, Gouji M, et al. HRCT findings of chest complications in patients with leukemia[J]. Eur Radiol,2002,12(10):1512-1522.
- (收稿日期: 2015-07-07)
(本文编辑: 孙荣华)

张晓燕, 王增胜, 王一淳, 等. 急性髓系白血病诱导缓解期发生医院下呼吸道感染的特点及危险因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(5):565-569.