

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.05.010

· 论 著 ·

急性白血病患者医院感染病原菌及危险因素分析

丁蓉芳, 孙树梅

(南方医科大学南方医院, 广东 广州 510515)

[摘要] 目的 探索白血病患者医院感染的主要部位、病原菌分布及危险因素, 为其医院感染的预防和治疗提供依据。方法 收集 2011—2012 年入住某院儿科的 828 例急性白血病(AL)化疗患儿的病历资料, 分析医院感染病例的感染部位、病原菌分布及医院感染的高危因素。结果 828 例 AL 患儿, 发生医院感染 184 例, 196 例次, 医院感染率为 22.22%, 例次率为 23.67%。感染部位以呼吸系统居多, 占 52.56%。196 例次感染中检出病原菌 96 株, 其中革兰阴性菌 56 株, 占 58.33%, 革兰阳性菌 28 株, 占 29.17%。单因素分析显示处于白血病诱导化疗期、住院时间 ≥ 30 d、外周白细胞计数 $\leq 3 \times 10^9/L$ 、粒细胞计数 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 、类型为急性非淋巴细胞白血病(ANLL)是感染发生的高危因素。多因素分析结果显示住院时间 ≥ 30 d 是医院感染的独立危险因素。结论 AL 患儿医院感染发病率较高, 其中呼吸系统感染发病率较高, 病原菌以革兰阴性菌为主。化疗诱导期、住院时间长、白细胞与中性粒细胞数量低及急性髓性白血病等因素是儿童白血病患者医院感染发生的高危因素。

[关键词] 急性白血病; 医院感染; 危险因素; 病原菌

[中图分类号] R733.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)05-0325-04

Pathogens and risk factors of healthcare-associated infection in children with acute leukemia

DING Rong-fang, SUN Shu-mei (Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective** To explore the main sites, pathogen distribution and risk factors of healthcare-associated infections (HAI) in children with acute leukemia, and provide scientific evidence for prevention and treatment. **Methods** Data of 828 children with acute leukemia admitted to a hospital in 2011-2012 were collected, infection site, pathogen distribution and risk factors of infection were analyzed. **Results** Of 828 patients, 184 cases and 196 times of HAI occurred with the incidence of 22.22% and 23.67%, respectively. HAI occurred mostly in respiratory tract (52.56%). A total of 96 pathogenic strains were isolated, among which gram-negative and gram-positive bacteria accounted for 58.33% ($n=56$) and 29.17% ($n=28$) respectively. Univariate analysis revealed that risk factors for HAI were leukemia remission induction chemotherapy, hospital stay ≥ 30 days, peripheral leukocyte count (WBC) $\leq 3 \times 10^9/L$, granulocyte count $\leq 0.5 \times 10^9/L$, and acute nonlymphocytic leukemia. Multivariate analysis revealed that hospital stay ≥ 30 days was independent risk factors for HAI. **Conclusion** Children with acute leukemia have a high incidence of HAI, infection mainly occurs in respiratory system, and gram-negative bacteria are major pathogens. The incidence of HAI is correlated with remission induction chemotherapy, long length of hospital stay, low WBC, low number of neutrophils, and acute myeloid leukemia.

[Key words] acute leukemia; healthcare-associated infection; risk factor; pathogen

[Chin Infect Control, 2015, 14(5): 325-328]

[收稿日期] 2015-02-02

[基金项目] 2010 年度院长基金(2010C001)

[作者简介] 丁蓉芳(1981-), 女(苗族), 湖南省怀化市人, 医师, 主要从事儿科临床及医院感染管理研究。

[通信作者] 丁蓉芳 E-mail: 410245074@qq.com

随着白血病化疗方案的进展,急性白血病(acute leukemia, AL)患儿特别是急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患儿的缓解率、治愈率及生存质量明显提高。但是由于疾病本身及反复化疗对患儿免疫系统和造血功能的损害,常导致医院感染的发生。医院感染是 AL 患儿最常见的并发症之一,也是引起 AL 患儿死亡的重要原因^[1-2]。本研究回顾分析某医院收治的 828 例 AL 患儿病例,判断其是否发生医院感染,并进一步分析 AL 患儿医院感染发生的主要部位、病原菌分布及危险因素,为 AL 患儿医院感染的预防和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月 1 日—2012 年 12 月 31 日入住本院的 828 例 AL 患儿,年龄 13 个月~16 岁,平均年龄(6.8 ± 1.3)岁。所有病例均经临床、细胞形态学和免疫组织化学染色确诊,符合儿童 AL 的诊断标准^[1]。医院感染符合卫生部《医院感染诊断标准(试行)》^[3] 诊断标准。

1.2 研究方法 根据患儿临床资料,采用回顾性分析方法,调查分析不同基础特征(包括性别、年龄、住院时间、化疗持续时间、外周白细胞数、中性粒细胞计数及白血病类型)AL 患儿的医院感染发生情况,并分析医院感染病例的感染部位及病原菌等情况。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,数据采用率或百分比表示,采用单因素 χ^2 检验对各相关因素进行统计分析,并对其进行多因素

非条件 logistic 回归分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 医院感染情况 828 例 AL 患儿,发生医院感染 184 例,196 例次,医院感染率为 22.22%,医院感染例次率为 23.67%。感染部位以呼吸系统和消化系统为主,分别占 52.56% 和 18.88%,具体见表 1。

2.2 医院感染各部位分离病原菌构成 196 例次医院感染中,共检出病原菌 96 株(排除重复菌株)。送检标本为痰、血、尿、脑脊液或皮肤创面分泌物等,对应各个感染部位。其中革兰阳性菌 28 株(占 29.17%),革兰阴性菌 56 株(占 58.33%),真菌 12 株(占 12.50%)。居前 3 位的病原菌为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌。呼吸道标本分离的病原菌以鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等非发酵菌居多,血标本分离的病原菌以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌为主,尿标本分离的病原菌主要为大肠埃希菌、肠球菌属细菌。见表 2。

表 1 医院感染部位分布及构成比

Table 1 Distribution and constituent ratios of HAI sites

| 部位 | 例次数 | 构成比 (%) |
|--------|-----|---------|
| 呼吸系统 | 103 | 52.56 |
| 消化系统 | 37 | 18.88 |
| 口腔 | 16 | 8.16 |
| 血液系统 | 16 | 8.16 |
| 皮肤和软组织 | 12 | 6.12 |
| 泌尿系统 | 12 | 6.12 |
| 合计 | 196 | 100.00 |

表 2 医院感染各部位分离病原菌构成

Table 2 Distribution of pathogens from different infection sites

| 病原菌 | 部位(株) | | | | | | 合计 | 构成比 (%) | |
|-------|----------|------|----|------|--------|------|----|---------|-------|
| | 呼吸系统 | 消化系统 | 口腔 | 血液系统 | 皮肤和软组织 | 泌尿系统 | | | |
| 革兰阳性菌 | 金黄色葡萄球菌 | 3 | 3 | 2 | 1 | 4 | 0 | 13 | 13.54 |
| | 表皮葡萄球菌 | 3 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 9 | 9.38 |
| | 肠球菌属 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 3.13 |
| | 链球菌属 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 3.13 |
| 革兰阴性菌 | 大肠埃希菌 | 2 | 4 | 3 | 5 | 4 | 5 | 23 | 23.96 |
| | 铜绿假单胞菌 | 5 | 2 | 2 | 5 | 1 | 0 | 15 | 15.62 |
| | 肺炎克雷伯菌 | 5 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 8 | 8.33 |
| | 鲍曼不动杆菌 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 6 | 6.25 |
| | 嗜麦芽窄食单胞菌 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2.08 |
| | 产气肠杆菌 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2.08 |
| | 白假丝酵母菌 | 1 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6.25 |
| 真菌 | 光滑假丝酵母菌 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 5 | 5.21 |
| | 热带假丝酵母菌 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1.04 |

2.3 医院感染危险因素分析

2.3.1 单因素分析 分析 184 例医院感染病例,患儿性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$);患者所

处化疗阶段、住院时间、白细胞计数、中性粒细胞计数、AL 类型比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表 3。

表 3 白血病患者医院感染高危因素分析

Table 3 Risk factors for HAI in children with acute leukemia

| 危险因素 | 调查例数 | 医院感染例数 | 感染率(%) | χ^2 | <i>P</i> | |
|----------------------------|------------|--------|--------|----------|----------|---------|
| 性别 | 男 | 509 | 102 | 20.04 | 3.65 | >0.05 |
| | 女 | 319 | 82 | 25.71 | | |
| 化疗阶段 | 诱导化疗期 | 107 | 65 | 60.75 | 105.49 | <0.01 |
| | 巩固化疗期 | 721 | 119 | 16.50 | | |
| 住院时间(d) | <30 | 554 | 48 | 8.66 | 178.04 | <0.01 |
| | ≥ 30 | 274 | 136 | 49.64 | | |
| 白细胞计数($\times 10^9/L$) | >3 | 398 | 18 | 4.52 | 138.92 | <0.01 |
| | ≤ 3 | 430 | 166 | 38.60 | | |
| 中性粒细胞计数($\times 10^9/L$) | >0.5 | 546 | 36 | 6.59 | 226.52 | <0.01 |
| | ≤ 0.5 | 282 | 148 | 52.48 | | |
| AL 类型 | ALL | 648 | 108 | 16.67 | 53.25 | <0.01 |
| | ANLL* | 180 | 76 | 42.22 | | |

*: ANLL 为急性非淋巴细胞白血病

2.3.2 多因素分析 本研究统计相关因素较少(仅 6 项),因此将所有的相关因素作为自变量引入非条件 logistic 回归中进行多因素分析,以 $P = 0.05$ 为标准界值,使用 Forward: LR 逐步回归,最终得出差异有显著性的相关因素有 1 项,即住院时间 ≥ 30 d, OR 及 95% CI 为 37.798(18.833~75.864) ($\chi^2 = 104.422, P < 0.001$)。该回归模型中决定系数 Cox&Snell R Square 值为 0.523,判对率为 77.8%。

3 讨论

3.1 感染是 AL 患者化学治疗后最常见的并发症之一,也是导致患者死亡的主要原因 本研究表明 AL 患儿医院感染率为 22.22%,例次率为 23.67%。表明白血病患者医院感染率高,与有关文献^[4]报道一致。AL 患儿医院感染原因包括疾病本身的因素和医疗相关的因素。疾病本身的原因系指白血病患儿的造血干细胞异常、粒细胞趋化作用和吞噬功能降低,从而导致机体免疫功能障碍。医疗相关的因素主要包括使用化疗药物、肾上腺糖皮质激素、免疫抑制剂、抗菌药物、及侵入性诊疗措施的应用^[5]。

3.2 AL 患儿医院感染部位以呼吸系统为主 本研究发现白血病患者最常见感染部位为呼吸系统,占有感染部位的 52.56%,其次为胃肠道及口腔黏膜感染,与其他文献^[6]报道基本一致。由于 AL 患儿免疫力功能低下,黏膜屏障功能破坏,呼吸道和口腔的自净能力下降,加上化疗药物对呼吸道的纤

毛黏液系统、纤维素及免疫球蛋白 A 等细菌清除系统造成破坏^[4],导致局部抵抗力下降;而呼吸道与外界环境相通,环境中的病原体可以通过吸入等方式在呼吸道定植,进而引起感染。白血病患者全身及局部抵抗力低下,使肠道内环境发生改变,肠道结构和功能被破坏,使肠道对有毒物质的屏障功能降低^[5];化学治疗进一步削弱了患儿免疫力,加之长期使用抗菌药物干扰了肠道正常菌群,故易发生胃肠道感染。此外血流感染的高发与患儿黏膜屏障功能受损,以及反复进行穿刺操作,长期携带经外周中心静脉置管(PICC)等侵入性操作有关。

3.3 AL 患儿医院感染病原菌以革兰阴性菌为主 本研究发现,白血病患者医院感染的致病菌中革兰阴性菌占 58.33%,为主要致病菌,按数量依次为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌。革兰阳性菌占 29.17%,主要包括葡萄球菌、肠球菌、链球菌等。真菌占 12.50%,以白假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌为主。呼吸道标本中以鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等非发酵革兰阴性菌为主,与其他医院获得性肺炎病原菌相似^[6],故对白血病患者医院获得性肺炎经验用药应覆盖上述非发酵菌。血流感染病原菌以大肠埃希菌为主,但在本研究中铜绿假单胞菌亦达到了相当比例,提示白血病患者血流感染以革兰阴性细菌为主,经验用药需考虑覆盖铜绿假单胞菌。泌尿系感染的病原菌以大肠埃希菌为主,个别患者有肠球菌感染。报道^[2]显示,AL 患者是产 ESBLs 大肠埃希菌感染的

高危人群。白血病患者真菌感染以假丝酵母菌为主,其中白假丝酵母菌居多,但光滑假丝酵母菌和热带假丝酵母菌等非白假丝酵母菌亦占到半数,提示白血病患者考虑医院获得性真菌感染时,首先应覆盖假丝酵母菌,疗效不佳时要考虑氟康唑耐药非白假丝酵母菌的可能。

3.4 AL 患儿医院感染高危因素分析 本研究表明,诱导化疗期患者医院感染发生率高于巩固化疗期,住院时间长、白细胞及中性粒细胞低者容易感染,和范小菊等^[7]报道结果相似。可能原因是:(1)处于诱导化疗期的患者,多为初发白血病,基础状态及免疫功能较差,加上化疗药物的应用,患者免疫功能受到进一步打击,较易发生医院感染。而对于巩固化疗期患者,经过诱导化疗期的治疗白血病缓解,骨髓造血功能恢复,外周血中三系正常或接近正常,白细胞功能逐渐恢复,患者免疫力提高;且经过一段时间恢复,营养状况较前好转后,对化疗药物耐受力亦随之增加等^[8],故应将诱导缓解化疗的患儿作为感染控制重点关注对象。(2)医院环境是病原菌,尤其是耐药菌的聚集地,住院时间长的患儿病情多较重或发生并发症,且更长时间的暴露于医院环境中,从而容易发生医院感染。而发生医院感染的患者,住院时间也将相应延长,从而形成恶性循环。(3)AL 患者正常骨髓造血受抑制,再加上化学治疗药物的使用,其白细胞和中性粒细胞水平下降^[9]。中性粒细胞为机体固有免疫的重要组成部分,具有吞噬、趋化、释放细胞因子促进炎症反应的作用,可对入侵体内的病原微生物产生快速应答。粒细胞缺乏患者免疫功能极度低下,易发生医院感染,且粒缺时间越长,发生医院感染概率越大。(4)儿童急性白血病根据主要受累的细胞系列分 ALL 和急性髓细胞白血病。本研究结果表明,ANLL 患儿医院感染率高于 ALL 儿童患者,这可能与 ANLL 疾病本身对免疫系统的损伤更大,选择的化疗方案对患儿免疫

抑制更强,以及化疗后缓解率更低有关^[10]。

3.5 采取有效的预防措施,预防白血病患者医院感染的发生 首先,应严格消毒隔离制度,提高医务人员手卫生的依从性和正确性,防止交叉感染;其次,应尽量避免侵入性操作,注意导管的维护和及时拔除,加强口腔护理;再次,应加强对白血病患者对症支持治疗,以提高其免疫力和对化学治疗的耐受力;最后,对于已发生医院感染的患儿应及时留取标本送病原学检查,为目标性治疗提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] 方建培,陈纯,金润铭,等.儿童急性白血病的诊断和治疗[M].北京:人民卫生出版社,2008:144-150.
- [2] 任志娟,许晓军,何慧清,等.急性白血病医院感染 ESBLs 阳性大肠埃希菌败血症 22 例临床分析[J].吉林医学,2012,33(20):4354-4356.
- [3] 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):315-316.
- [4] 马欣,张洪峰.白血病患者医院感染及抗菌药物应用分析[J].药品评价,2014,11(24):43-45.
- [5] 赖永洪,吴梓梁.小儿白血病的感染及抗感染治疗[J].实用儿科临床杂志,2012,27(3):156-159.
- [6] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华医学会儿科学分会急救学组,等.儿童医院获得性肺炎管理方案(2010 版)[J].中华儿科杂志,2011,49(2):106-115.
- [7] 范小菊,梁昌达,严健,等.81 例儿童急性白血病化疗后院内感染的临床分析[J].南昌大学学报(医学版),2012,52(2):44-46.
- [8] 曹莉,倪鸿昌.急性白血病院内感染 283 例调查分析[J].安徽医药,2011,15(1):60-62.
- [9] 詹磊,闫丽.血液病患者医院感染调查分析[J].中国感染控制杂志,2008,7(1):53-54.
- [10] 谭静,张耀东,谭利娜,等.儿童急性白血病医院感染因素的 Meta 分析[J].现代医药卫生,2012,28(2):181-182.

(本文编辑:陈玉华)