

恶性血液病合并感染临床分析

张燕香, 魏 蓉, 孟月生

(同济大学附属第十人民医院, 上海 200072)

[摘要] **目的** 探讨恶性血液病患者感染的发生、转归及病原菌分布。**方法** 回顾性调查某院血液科 2000 年 1 月—2008 年 8 月间 980 例恶性血液病住院患者发生细菌和真菌感染的情况。**结果** 980 例恶性血液病患者中, 463 例(47.24%)发生感染, 其中社区感染者 138 例(29.81%), 医院感染者 325 例(70.19%)。在医院感染病原体中, 革兰阴性(G^-)杆菌 387 株(55.68%), 革兰阳性(G^+)球菌 194 株(27.91%), 真菌 114 株(16.40%)。最常见的感染部位为上呼吸道(35.06%)和下呼吸道(16.36%)。中性粒细胞的绝对计数越低, 感染发生的概率越大($P < 0.05$); 住院时间延长, 感染率增高($P < 0.05$)。**结论** 恶性血液病患者感染率高, 以医院感染为主; 分离细菌以 G^- 菌为主; 患者中性粒细胞计数、住院时间与感染的发生相关。

[关键词] 血液病; 医院感染; 社区感染; 病原菌; 中性粒细胞; 住院时间

[中图分类号] R552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)04-0255-04

Infections associated with hematological malignancies

ZHANG Yan-xiang, WEI Rong, MENG Yue-sheng (The Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the occurrence, prognosis and pathogenic distribution of infections associated with hematological malignancies. **Methods** Infections in 980 inpatients with hematological malignancies between January, 2000 and August, 2008 were analyzed retrospectively. **Results** Among 980 inpatients, 463 (47.24%) cases of infections developed, 138 (29.81%) of which were community-acquired infections, 325 (70.19%) were nosocomial infections (NI). Among pathogens causing NI, 387 (55.68%) strains were gram-negative bacilli, 194 (27.91%) were gram-positive cocci, 114 (16.40%) were fungi. Infections occurred most frequently in upper respiratory tract (35.06%) and lower respiratory tract (16.36%). The fewer neutrophil counts were, the more infections developed ($P < 0.05$); infection increased with the prolongation of hospital stay ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with hematological malignancies have high infection rates, the majority are NI; the main pathogens are gram-negative bacilli; infections are associated with neutrophil counts and hospital stay.

[Key words] hematological diseases; nosocomial infection; community-acquired infection; pathogens; neutrophil; hospitalization time

[Chin Infect Control, 2009, 8(4): 255-257, 264]

随着医疗水平的提高, 恶性血液病患者的临床预后已大为改善。但由于疾病本身所致的免疫缺陷以及化疗、骨髓移植、免疫抑制剂、肾上腺糖皮质激素、广谱抗菌药物的应用和留置导管等, 加重了患者的免疫损伤, 使感染成为其最常见的并发症及致死原因。如何控制感染, 降低其病死率, 成为临床医生面临的新问题。为了解恶性血液病患者并发感染的临床特征, 我们整理了本院血液科恶性血液病住院

患者 2000 年 1 月—2008 年 8 月感染临床资料, 分析其发生、转归及病原菌分布情况以指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2000 年 1 月—2008 年 8 月在本院血液科住院的恶性血液病患者病历资料, 共

[收稿日期] 2008-12-23

[作者简介] 张燕香(1963-), 女(汉族), 江西省高安市人, 主任医师, 主要从事血液病临床研究。

[通讯作者] 张燕香 E-mail: zh_yx001@126.com

980 例。其中,白血病 352 例(急性髓系白血病 274 例,急性淋巴细胞白血病 70 例,慢性粒细胞白血病 8 例),淋巴瘤 346 例,多发性骨髓瘤 130 例,骨髓增生异常综合征 136 例,其他 16 例;年龄 15~85 岁,平均(61.15±2.32)岁;男性 506 例,女性 474 例。

1.2 诊断标准^[1] 感染:有感染的症状、体征,体温 >38℃,超过 2 h,可伴或不伴病原学证据。医院感染:入院时无感染或潜伏感染,住院 48 h 后发生的各种感染;或连续住院的患者,自上次出院至下次入院证实为同一病原菌感染。社区感染:医院外获得的感染,包括在医院外处于潜伏期而在入院 48 h 内发病的感染。

粒细胞减少和缺乏的判定标准^[2]:当外周血中性粒细胞绝对值,成人 <2.0×10⁹/L 为中性粒细胞减少症,<0.5×10⁹/L 为中性粒细胞缺乏。

1.3 研究方法 填写回顾性调查表,对 980 例恶性

血液病患者的原发病、治疗方案、粒细胞缺乏与否等进行登记,同时录入感染发生时间、部位、病原学、转归等资料。

1.4 统计方法 应用 SPSS 11.0 软件进行统计分析,组间率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 感染发生率 980 例恶性血液病患者发生感染 463 例,感染发生率为 47.24%,显著高于同期同样环境下血液科非恶性血液病患者感染率 0.90% (16/1 780)。其中,138 例(29.81%)为社区感染,325 例(70.19%)为医院感染。中性粒细胞 <0.5×10⁹/L 的患者感染率为 97.95%,0.5×10⁹/L~2.0×10⁹/L 者感染率为 51.06%,>2.0×10⁹/L 者感染率为 12.41%,差异有显著性,详见表 1。

表 1 不同中性粒细胞计数时感染发生情况(n,%)

Table 1 The occurrence of infections in patients with different neutrophil counts (n,%)

中性粒细胞计数	医院感染	社区感染	检出病原菌构成		
			革兰阴性杆菌	革兰阳性球菌	真菌
<0.5×10 ⁹ /L(n=146)	113(77.40)	30(20.55)	87(46.52)	50(26.74)	50(26.74)
0.5×10 ⁹ /L~2.0×10 ⁹ /L(n=560)	180(32.14)	106(18.93)	275(60.57)	118(25.99)	61(13.44)
>2.0×10 ⁹ /L(n=274)	32(11.68)	2(0.73)	25(46.30)	26(48.15)	3(5.55)
合计(n=980)	325(33.16)	138(14.08)	387(55.68)	194(27.92)	114(16.40)
χ^2	15.67	22.46	16.82	15.79	18.42
P	0.022	0.001	0.01	0.031	0.008

2.2 感染特点

2.2.1 感染部位 463 例感染患者,发生 1 个部位感染者 343 例,发生 2~3 个部位感染者 116 例,发生 4~5 个部位感染者 4 例;其中性粒细胞绝对值中位数分别为 0.8×10⁹/L、0.5×10⁹/L、0.2×10⁹/L。

2.2.2 感染部位分布 463 例感染患者最常发生

的是上呼吸道和下呼吸道感染,共计 308 例次,感染部位分布见表 2。对其中 98 例发生肺部感染的患者进行统计学分析,中性粒细胞 <0.5×10⁹/L 者显著多于中性粒细胞 >0.5×10⁹/L 者($\chi^2 = 16.89$, $P = 0.009$)。

表 2 463 例感染患者感染部位构成比

Table 2 The constitutional ratio of infection sites of 436 patients with infections

	上呼 吸道	下呼 吸道	泌 尿道	皮肤、肛门 生殖器	败 血症	胃 肠道	口腔	腹腔	鼻	耳	阑尾	胆囊	未发现	合计
例数	210	98	83	30	28	26	50	14	35	11	2	5	7	599
构成比(%)	35.06	16.36	13.86	5.01	4.67	4.34	8.35	2.34	5.84	1.84	0.33	0.83	1.17	100.00

2.3 感染部位细菌分离情况 463 例感染患者共培养出细菌 695 株,其中培养出革兰阴性(G⁻)杆菌 387 株(55.68%),革兰阳性(G⁺)球菌 194 株(27.91%),真菌 114 株(16.40%)。在分离出的 97 株金黄色葡萄球菌中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

(MRSA)共 17 株,占 17.53%;在 76 株表皮葡萄球菌中,耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)9 株,占 11.84%;肠球菌属细菌 12 株,链球菌属细菌 9 株。均对万古霉素敏感。分离大肠埃希菌 138 株,肺炎克雷伯菌 116 株,分别占 G⁻ 杆菌的 35.66%、

29.97%；两者产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)率分别为 5.80%(8 株)、4.31%(5 株)。另外,分离铜绿假单胞菌 65 株,阴沟肠杆菌 20 株,鲍曼不动杆菌 14 株,嗜麦芽窄食单胞菌 12 株,产气杆菌 11 株,变形杆菌 11 株,分别占 G^- 杆菌的 16.80%、5.17%、3.62%、3.10%、2.84%、2.84%。共分离真菌 114 株,其中白假丝酵母菌 43 株(37.72%),曲霉菌 28 株(24.56%),圆球形假丝酵母菌 22 株(19.30%),光滑球拟酵母菌 21 株(18.42%)。

2.4 感染持续时间 中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 组患者感染持续时间平均 25 d；中性粒细胞 $0.5 \times 10^9/L \sim <1.0 \times 10^9/L$ 组患者感染持续时间平均 12 d；中性粒细胞 $1.0 \times 10^9/L \sim 1.5 \times 10^9/L$ 组患者感染持续时间平均 7 d。后两组与前组比较,差异有显著性($\chi^2 = 9.22, P = 0.034$)；而后两组间感染持续时间差异无显著性($\chi^2 = 6.97, P = 0.075$)。

2.5 住院时间与医院感染的关系 详见表 3。随着住院时间的延长,医院感染率显著增加($\chi^2 = 9.55, P = 0.048$)，住院时间超过 60 d 后,感染率上升至 100.00%。

表 3 住院时间与医院感染的关系

Table 3 Relationship between hospitalization time and nosocomial infection

住院时间(d)	总例数	医院感染例数	医院感染率(%)
0~7	27	1	3.70
8~15	301	78	25.91
16~30	562	175	31.14
31~60	75	56	74.67
≥ 61	15	15	100.00

2.6 转归 医院感染与社区感染总治疗有效率为 95%，分别病死 27 例(8.31%)和 2 例(1.45%)。常见的死亡原因为下呼吸道感染和败血症。

3 讨论

由于恶性血液病导致白细胞质和量异常,加之化疗进一步降低患者的免疫力,抑制骨髓造血,使此类患者感染率及相关病死率均明显高于医院平均水平,更高于同样环境下血液科非恶性血液病患者^[3]。患者免疫力低,清除口腔和呼吸道分泌物的能力下降;抗肿瘤药物与免疫抑制剂对呼吸道纤毛黏液系统、IgA 及纤维素等细菌清除系统均有破坏作用;呼吸道与外界环境直接相通,病原体容易通过空气飞

沫传播等造成呼吸道感染,故感染部位以呼吸道居首位;其次为泌尿道、肛周及皮肤软组织等。

文献报道^[4],近年来血液病患者 G^+ 球菌感染率明显上升,但在本组资料中该菌无明显上升趋势。本资料中,耐药菌占 7.05%(49/695),其中 MRSA 占 17.53%(17/97),MRSE 占 11.84%(9/76),肺炎克雷伯菌产 ESBLs 株 4.31%(5/116),大肠埃希菌产 ESBLs 株 5.80%(8/138),均明显低于文献报道^[4]。原因可能为患者未全部做上述相关检查,患者住院时间短,且社区感染也占一定比例。同时也与本院患者静脉置管较少及医务人员重视患者的口腔、肛门卫生,不预防性使用喹诺酮类药物有关。提示对侵入性操作带来的医源性感染不容忽视。与 G^- 杆菌相比,肠球菌属细菌感染率较低,但其异位寄生时,可引起心内膜炎、败血症及伤口感染等,病死率达 21.0%~27.5%^[5],加之近年耐万古霉素肠球菌分离率呈上升趋势,因此, G^+ 球菌尤其是肠球菌属细菌感染仍需引起临床各部门的高度注意。

本组资料中共检出真菌 114 株,2006 年前以白假丝酵母菌为主,之后曲霉菌检出逐渐增多。这一现象的发生与化疗剂量的加大及广谱抗菌药物的使用密切相关。另外,由于本院正在建造新大楼,是否也会导致真菌感染的增加还有待于进一步考证。临床应高度警惕曲霉菌感染及其的早期诊断,以降低其高达 85% 的病死率^[6]。在免疫缺陷、长期应用糖皮质激素治疗后出现不明原因发热,尤其是中性粒细胞缺乏而强有力的抗菌治疗 3 d 内体温不降者,可预防性应用抗真菌治疗^[7]。

正常数量和质量的粒细胞是机体抵抗感染的必要条件,化疗导致中性粒细胞严重缺乏是血液病患者感染居高不下的主要原因。当白细胞总数降低,出现中性粒细胞缺乏时,绝大部分患者易发生感染,且以医院感染为主^[8]。本组资料显示,患者化疗期间医院感染率较高,占总感染率的 71.71%(332/463)。为了缩短粒细胞缺乏时间,可以及早使用人粒细胞集落刺激因子(G-CSF),并及早让患者进入层流病房,减少感染发生的概率。Lyman 等^[9]认为使用 G-CSF 可有效地降低粒细胞缺乏发热风险,降低一些恶性肿瘤因大剂量化疗并发的感染及感染相关的病死率。我们的资料显示,在常规抗感染治疗基础上联合应用 G-CSF 对控制重度感染,缩短粒细胞缺乏时间,降低败血症病死率是有意义的。

少,引起胎儿窘迫,羊水粪染;还可以引起前列腺素释放,可能是 ICP 引起早产的一个原因^[7]。另外,ICP 患者由于胆酸盐沉积于肝内胆管,影响胆红素排泄导致血清胆红素增加,胆红素本身具有较强的细胞毒性,可增加胆汁酸的细胞毒作用,从而引起早产、胎儿窘迫、胎死宫内等围生儿并发症的发生。合并 HBV 感染的 ICP 患者,HBV 亦可导致肝损害,肝功能受损,易造成胎盘供血不足,致胎儿供血供氧不足,这样增加了早产、胎儿窘迫、胎死宫内等围生儿并发症的发生机会。本资料结果显示,合并 HBV 感染的 ICP 组早产率较无 HBV 感染的 ICP 组明显增加,两组新生儿窒息率、剖宫产率差异无显著性;考虑与 ICP 患者易出现胎儿窘迫、新生儿窒息,临床医生欲通过剖宫产降低新生儿窒息率有关。两组新生儿体重比较,差异无显著性,可能与及时诊断治疗有关。

综上所述,HBV 感染可加重 ICP 对围生儿的影响。为减少 ICP 患者早产发生率,降低新生儿窒息率,提高新生儿体重,防止死胎及死产,妇产科医生对所有孕妇应常规进行血清学检查。对 HBV 感染者,孕期更应注意患者有无瘙痒症状,

检查肝功能及总胆酸,以尽早明确诊断。如诊断为 ICP,应加强孕期监护,积极治疗,尽力改善围生儿的预后。

[参 考 文 献]

- [1] 孙红兵,梅劫,岳军,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症胎儿监护与围生儿预后关系分析[J]. 实用妇产科杂志,2007,23(7):424-426.
- [2] 黄醒华. 必须重视妊娠合并病毒性肝炎[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2004,20(2):65-67.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2004:472-473.
- [4] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2003:92-93.
- [5] 丁依玲,谈辉,王丽琼. 乙型肝炎病毒性感染与妊娠期肝内胆汁淤积症的相关性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2004,20(1):31-33.
- [6] 张力,刘淑芸,时青云,等. 雌激素受体 α 基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症相关性研究[J]. 中华妇产科杂志,2006,41(5):307-310.
- [7] 王茜霞,张晓星,高坚容. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床干预对围生儿的影响[J]. 实用妇产科杂志,2006,22(5):301-302.

(上接第 257 页)

住院时间与感染的发生密切相关。随着住院时间延长,感染的机会增加,尤其是医院感染比例增加。因此,我们长期以来对常规化疗入院的患者,在完成化疗后即让其出院,减少患者由于后继的粒细胞缺乏状态而获得医院感染的机会。实践证明,许多患者在院外虽处于粒细胞缺乏状态,但由于居住环境良好和有效的防护措施,并未发生感染。住院时间与医院感染互为因果关系,因此,缩短住院时间,可降低医院感染率。

[参 考 文 献]

- [1] 王力红. 医院感染学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2002:2.
- [2] 张之南. 血液病疗效与诊断标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:100.
- [3] 杜秀. 几种常见的医院感染病原菌分布[J]. 临床医药实践,

2006,15(2):132-133.

- [4] 范芸,徐少全,常乃柏,等. 1 659 例血液病患者医院感染分析[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(6):787-789.
- [5] Pini G, Donato R, Faggi E, *et al.* Two years of a fungal aero-biocontamination survey in a Florentine haematology ward[J]. Eur J Epidemiol,2004,19:693-698.
- [6] 韩冰,邸海峡,周道斌,等. 血液科 2 388 例次住院患者感染危险因素的分析[J]. 北京医学,2007,29(6):327-329.
- [7] 黄晓军. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版)[J]. 中华内科杂志,2007,46(7):607-610.
- [8] 许洪志,仲春红,徐功立,等. 急性白血病医院感染危险因素的非条件 Logistic 回归分析[J]. 临床血液学杂志,2006,19(2):185-189.
- [9] Lyman G H, Kuderer N M, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy; a meta-analysis[J]. Am J Med, 2002,113(10):766-768.