

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.23.015

文章编号: 1005-8982(2020)23-0072-05

## 儿童急性淋巴细胞白血病化疗后感染的 临床特征及危险因素分析

崔清彦, 张婷, 陈森

(天津市儿童医院 血液科, 天津 300074)

**摘要:目的** 探讨儿童急性淋巴细胞白血病化疗后感染的临床特征及危险因素。**方法** 选取2016年6月—2019年6月天津市儿童医院住院治疗的急性淋巴细胞白血病化疗患儿714例。收集患儿年龄、性别、住院时间、住院季节、感染部位、病原微生物培养结果、实验室检查指标等资料,分析感染的临床特征及危险因素。**结果** 化疗后感染发生率为51.12%,主要感染部位为肺部(26.58%),其次为上呼吸道(15.89%);获取83株病原菌包括革兰阴性菌(48.19%)、革兰阳性菌(32.53%)、病毒(9.64%)、真菌(6.02%)、肺炎支原体(3.61%);急性淋巴细胞白血病患者化疗后,糖皮质激素治疗、预防性抗菌药物、是否诱导缓解期、住院时间、最低中性粒细胞计数、中性粒细胞缺乏持续时间、最低血红蛋白、化疗次数及不同住院季节的感染率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );性别、年龄及最低血小板计数的感染率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );诱导缓解期、住院时间 $> 14$  d、最低中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞缺乏持续时间 $> 7$  d及化疗次数 $> 3$ 次是化疗后感染的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 临床应针对急性淋巴细胞白血病患者化疗后感染的危险因素采取有效措施加以控制,降低化疗后感染率,减少对患儿病情的影响。

**关键词:** 急性淋巴细胞白血病; 儿童; 感染; 化疗; 危险因素

**中图分类号:** R733.71

**文献标识码:** A

## Clinical characteristics and risk factors of infection in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy

Qing-yan Cui, Ting Zhang, Sen Chen

(Department of Hematology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors and clinical characteristics of infection in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy. **Methods** A total of 714 cases of children with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy in our hospital were selected, and data including age, length of hospital, season in hospital, gender, site of infection, culture results of pathogenic microorganisms and laboratory examination were collected to analyze the risk factors and clinical characteristics of infection. **Results** The rate of infection after chemotherapy was 51.12%, and the main infection site was upper respiratory tract (26.58%), followed by pulmonary infection (15.89%). 83 pathogenic bacteria were obtained, including gram-negative bacilli (48.19%), gram-positive bacilli (32.53%), viruses (9.64%), fungi (6.02%), and mycoplasma pneumoniae (3.61%). Infection after chemotherapy was associated with glucocorticoids, prophylactic antibiotics, induced remission stage, length of hospital, neutrophils count, neutropenia duration, minimum hemoglobin, times of chemotherapy and season of hospitalization, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). There was no significant correlation with age, sex, and lowest platelet count ( $P > 0.05$ ). Induced remission stage, long hospital stay, low neutrophil count, neutropenia

收稿日期: 2020-06-06

[通信作者] 陈森, E-mail: chensenblood@126.com

duration, and frequent chemotherapy were independent risk factors for post-chemotherapy infection ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** It is necessary to take effective measures to control the risk factors of infection after chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in clinical, so as to reduce the infection rate after chemotherapy and reduce the impact on the patient's condition.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia; child; infection; chemotherapy; risk factors

急性白血病包括急性淋巴细胞白血病与急性髓系白血病, 是儿童中最常见的恶性肿瘤。其中, 急性淋巴细胞白血病占儿童急性白血病的 75% ~ 80%, 患儿可表现为贫血、感染等<sup>[1]</sup>。随着化疗方案的不断改进、新型化疗药物的使用、干细胞移植的应用、支持治疗的加强等, 儿童急性淋巴细胞白血病缓解率明显提高<sup>[2]</sup>。白血病细胞在骨髓等组织中浸润导致不同程度免疫功能障碍, 加之化疗药物和免疫抑制剂加重患儿免疫功能损害, 使感染发生率升高; 感染是患儿化疗后最常见的并发症, 为最主要致死原因<sup>[3-4]</sup>。化疗后感染, 不仅延长住院时间、增加治疗费用、加重患儿痛苦、降低化疗有效性, 严重时甚至威胁生命<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨急性淋巴细胞白血病患儿化疗后感染的临床特征及危险因素, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2016 年 6 月—2019 年 6 月天津市儿童医院血液科确诊并接受化疗的急性淋巴细胞白血病住院患儿 714 例作为研究对象。纳入患儿均采用中国儿童肿瘤(白血病)临床中心研究协作组 2015 方案进行化疗。纳入标准: ①年龄 1 个月至 14 岁; ②根据临床表现、血象、骨髓细胞学、细胞免疫学、细胞遗传学、分子生物学等确诊的急性淋巴细胞白血病。排除标准: ①未经确诊的急性淋巴细胞白血病患者; ②化疗前感染; ③未经规范化疗; ④慢性粒细胞白血病、骨髓增殖性疾病等转化为急性淋巴细胞白血病患者; ⑤继发于免疫缺陷者。

### 1.2 化疗后感染的判定标准

①有感染症状及体征, 体温  $>38^{\circ}\text{C}$ , 且超过 2 d。②影像学、B 超等检查有阳性结果, 导管、分泌物、痰、尿、血、大便等病原学培养阳性。③原感染已知病原体基础上分离出新的病原体; 或原有感染基础上出现其他部位感染(除外脓毒症迁徙灶)。④由于诊疗措施激活的潜在性感染(如结核杆菌、疱疹病毒等)。化疗后, 出现上述情况之一为化疗后感染。

### 1.3 研究方法

收集急性淋巴细胞白血病患者的一般资料, 包括性别、年龄、住院季节、住院时间、化疗次数等; 住院期间实验室检查, 包括化疗后外周血最低中性粒细胞计数、中性粒细胞缺乏持续时间、最低血小板计数及最低血红蛋白; 临床症状体征, 包括感染部位、病原微生物培养结果、是否使用糖皮质激素治疗、是否使用预防性抗菌药物等。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用  $\chi^2$  检验, 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 化疗后感染发生率与感染部位

714 例住院患儿中, 感染 365 例, 发生率为 51.12%。其中, 发生感染的部位包括泌尿道(6.30%)、呼吸道(21.71%)、口腔(9.59%)、肛周(4.11%)、胃肠道(9.59%)、皮肤(6.30%)、血液(13.42%)等; 主要感染部位为肺部(26.58%), 其次为上呼吸道(15.89%)。

### 2.2 病原菌分布情况

365 例感染患儿共获取 83 株病原菌, 阳性率为 22.74%。其中, 40 株为革兰阴性菌, 占比 48.19%; 27 株为革兰阳性菌, 占比 32.53%; 5 株为真菌, 占比 6.02%; 病毒 8 株, 占比 9.64%; 肺炎支原体 3 株, 占比 3.61%。见表 1。

### 2.3 化疗后感染的影响因素

急性淋巴细胞白血病患者化疗后, 是否使用糖皮质激素治疗、是否使用预防性抗菌药物、是否诱导缓解期、住院时间、最低中性粒细胞计数、中性粒细胞缺乏持续时间、最低血红蛋白、化疗次数及不同住院季节的感染率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 不同性别、年龄及最低血小板计数的感染率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 患儿化疗后感染病原菌分布情况 例 (%)

病原菌	感染	病原菌	感染
革兰阴性菌		肺炎链球菌	6 (7.23)
大肠埃希菌	14 (16.87)	屎肠球菌	1 (1.20)
肺炎克雷伯菌	11 (13.25)	真菌	
铜绿假单胞菌	7 (8.43)	白色念珠菌	5 (6.02)
鲍氏不动杆菌	5 (6.02)	病毒	
阴沟肠杆菌	3 (3.62)	轮状病毒	6 (7.23)
革兰阳性菌		呼吸道合胞病毒	2 (2.41)
金黄色葡萄球菌	12 (14.46)	肺炎支原体	3 (3.61)
表皮葡萄球菌	8 (9.64)		

## 2.4 化疗后感染的危险因素

采用多因素 Logistic 回归模型分析化疗后感染的危险因素,因变量(是否感染);自变量(糖皮质激素治疗,否=0,是=1;预防性抗菌药物的使用,是=0,否=1;诱导缓解期,否=0,是=1;住院时间,≤14 d=0,>14 d=1;最低中性粒细胞计数,>1.5×10<sup>9</sup>/L=1,(0.5~1.5)×10<sup>9</sup>/L=2,<0.5×10<sup>9</sup>/L=3;中性粒细胞缺乏持续时间,≤7 d=0,>7 d=1;最低血红蛋白,>90 g/L=1,60~90 g/L=2,<60 g/L=3;化疗次数,≤3次=0,>3次=1;住院季节,夏=1,春=2,秋=3,冬=4)依次赋值。结果显示,住院时间>14 d、诱导缓解期、最低中性粒细胞计数<0.5×10<sup>9</sup>/L、中性粒细胞缺乏持续时间>7 d、化疗次数>3次是化疗后感染的独立危险因素(P<0.05)。见表3。

表 2 患儿化疗后感染的影响因素 例 (%)

因素	n	感染	χ <sup>2</sup> 值	P值	因素	n	感染	χ <sup>2</sup> 值	P值
性别					中性粒细胞缺乏持续时间				
男	395	206 (52.15)	0.376	0.540	≤7 d	539	252 (46.75)	16.785	0.000
女	319	159 (49.84)			>7 d	175	113 (64.57)		
年龄					最低血小板计数				
<3岁	90	44 (48.89)	3.388	0.184	<30×10 <sup>9</sup> /L	355	175 (49.30)	1.834	0.400
3~6岁	375	182 (48.53)			(30~70)×10 <sup>9</sup> /L	203	103 (50.74)		
>6岁	249	139 (55.82)			>70×10 <sup>9</sup> /L	156	87 (55.77)		
糖皮质激素治疗					最低血红蛋白				
是	152	93 (61.18)	7.827	0.005	<60 g/L	255	150 (58.82)	11.968	0.003
否	562	272 (48.40)			60~90 g/L	292	145 (49.66)		
预防性抗菌药物					>90 g/L	167	70 (41.92)		
是	38	14 (36.84)	8.585	0.003	化疗次数				
否	676	351 (51.92)			≤3次	392	169 (43.11)	22.309	0.000
诱导缓解期					>3次	322	196 (60.87)		
是	156	110 (70.51)	30.04	0.000	住院季节				
否	558	255 (45.70)			春	172	87 (50.58)	7.929	0.048
住院时间					夏	185	80 (43.24)		
≤14 d	389	167 (42.93)	22.940	0.000	秋	178	95 (53.37)		
>14 d	325	198 (60.92)			冬	179	103 (57.54)		
最低中性粒细胞计数									
<0.5×10 <sup>9</sup> /L	280	176 (62.86)	27.835	0.000					
(0.5~1.5)×10 <sup>9</sup> /L	302	139 (46.03)							
>1.5×10 <sup>9</sup> /L	132	50 (37.88)							

表 3 化疗后感染的相关危险因素的 Logistic 回归分析参数

相关因素	<i>b</i>	<i>S<sub>e</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
住院时间 >14 d	0.794	0.252	7.152	0.004	2.003	1.704	2.302
诱导缓解期	0.782	0.247	6.936	0.000	2.172	1.812	2.532
最低中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$	0.729	0.270	4.129	0.005	1.906	1.501	2.311
中性粒细胞缺乏持续时间 >7 d	0.735	0.281	5.416	0.030	1.932	1.377	2.487
化疗次数 >3 次	0.601	0.264	4.362	0.001	1.816	1.413	2.219

### 3 讨论

感染是急性淋巴细胞白血病患者化疗后常见的并发症, 具有发生率高、发展快、病程长、病情复杂等特点, 不仅影响治疗效果, 且增加患儿痛苦及家庭经济负担<sup>[6-7]</sup>。本研究中, 患儿化疗后感染发生率为 51.12%, 主要感染部位为肺部, 其次为上呼吸道, 与既往研究结果相一致<sup>[8]</sup>。急性淋巴细胞白血病患者化疗后感染发生率较高, 与疾病本身有关, 患儿白细胞快速增殖, 再加上化疗药物抑制患儿正常造血功能, 组织器官受损, 淋巴细胞功能缺陷, 患儿抵抗力免疫力下降; 加之患儿化疗后黏膜等屏障被破坏, 增加病原菌入侵和致病机会, 导致感染率高<sup>[9-10]</sup>。

本研究结果显示, 发生感染的部位包括呼吸道、胃肠道、泌尿道、口腔、皮肤、肛周等, 感染部位主要为呼吸系统, 原因可能为: 急性淋巴细胞白血病患者骨髓功能抑制基础上各种致病菌更易于黏膜上皮定植, 且呼吸道黏膜屏障功能受损, 排出分泌物能力下降, 加之病房难以控制空气洁净, 使感染易于发生<sup>[11-12]</sup>。化疗后可合并肛周感染, 原因可能为: 急性淋巴细胞白血病患者自身免疫力差, 若患儿存在肛周疾病, 化疗后药物损伤、白细胞下降等易致肛周感染。本研究结果显示, 患儿化疗后可出现皮肤、口腔等部位感染, 在临床工作中, 需加强患儿皮肤黏膜、口腔的清洁护理, 做好保护性隔离, 严格无菌操作, 加强病房清洁消毒。

本研究结果显示, 感染病原菌以革兰阴性菌为主, 其次为革兰阳性菌, 这可能与急性白血病患者长期接受广谱抗菌药物治疗、病原菌失调等相关。化疗后感染病原菌中, 大肠埃希菌最高, 正常情况下, 大肠埃希菌感染不致病, 但人体免疫力下降时则会致病, 甚至致死<sup>[13]</sup>。本研究中, 急性淋巴细胞白血病患者化疗后感染的真菌主要为白色念珠菌, 这可能与患儿免疫力下降有关。研究结果提示, 在今后的临床工作中, 医

院要做好感染控制工作, 需积极检测病原体, 这对化疗后感染性疾病临床抗菌药物的使用具有重要的指导意义, 可提高患儿化疗后治疗感染的效果。

急性淋巴细胞白血病患者化疗后, 是否使用糖皮质激素治疗、是否使用预防性抗菌药物、是否诱导缓解期、住院时间、最低中性粒细胞计数、中性粒细胞缺乏持续时间、最低血红蛋白、化疗次数及不同住院季节的感染率之间有差异; 不同性别、年龄及最低血小板计数的感染率之间无差异。其中, 诱导缓解期、住院时间 >14 d、最低中性粒细胞计数  $<0.5 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞缺乏持续时间 >7 d 及化疗次数 >3 次是化疗后感染的独立危险因素。糖皮质激素的应用, 可增加急性淋巴细胞白血病患者化疗后感染风险, 可能因为糖皮质激素可干扰补体参与免疫应答、破坏淋巴细胞、抑制免疫反应等<sup>[14-16]</sup>。预防性使用抗菌药物是患儿化疗后感染的影响因素, 这可能与研究样本量小、医院预防性使用抗菌药物使用指征把握不准等相关。目前, 因预防性使用抗菌药物也会增加患者机体耐药性, 大部分情况下不主张预防性使用抗菌药物, 在今后的工作中需严格把握预防性使用抗菌药物使用指征。本研究结果显示, 冬季住院的患儿化疗后感染发生率相对较高, 原因可能为冬季天气寒冷, 环境相对密闭且温暖, 通风不足, 致病菌侵入机会增加; 呼吸道感染在冬季发生率最高, 而呼吸道感染是患儿最为常见的感染类型。这与既往研究不一致, 可能与地域差异相关<sup>[17]</sup>。既往相关研究表明, 化疗次数越多, 化疗药物对患儿影响越大, 急性淋巴细胞白血病患者耐受性变差, 抵抗感染的能力下降<sup>[18-20]</sup>。随着住院时间的延长, 急性淋巴细胞白血病患者院内感染发生率升高, 这与患儿住院时间越长、与病原菌接触机会越大有关<sup>[21-23]</sup>。既往研究表明, 中性粒细胞与人体的免疫功能关系密切, 急性淋巴细胞白血病患者在化疗药物的作用下中性粒细胞计数减少, 且患儿本身存在造血

干细胞增殖异常,免疫功能受损,各种病原菌侵袭机会大大增加,因此,中性粒细胞降低,患儿发生化疗后感染的可能性也随之升高<sup>[24-26]</sup>。张培芬等<sup>[27]</sup>针对儿童急性淋巴细胞白血病化疗后合并肺部感染的临床特征进行分析,结果显示,77.4%的感染发生于诱导缓解期,远高于其他化疗阶段,与本研究结果相一致。

综上所述,临床应针对急性淋巴细胞白血病患儿化疗后感染的危险因素采取有效控制措施,降低化疗后感染率,减少对患儿病情的影响。

#### 参 考 文 献:

- [1] COOPER C J, KELLER S M, ARROYO LG, et al. Acute Leukemia in Horses[J]. *Veterinary Pathology*, 2017, 55(1): 159-172.
- [2] KOH K. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: from the viewpoint of pediatricians[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2017, 58(8): 1024-1030.
- [3] MARCOTTE P, CLAUDE M, JEREMIAH H, et al. Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(9): 2104-2114.
- [4] HOELZER D, GOKBUGET N. I17 treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. *Blood Reviews*, 2017, 21: S61-S66.
- [5] BOND L, GRAUX C, LHERMITTE L, et al. Early response-based therapy stratification improves survival in adult early thymic precursor acute lymphoblastic Leukemia: a group for research on adult acute lymphoblastic leukemia study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23): 2683-2691.
- [6] GÖKBUGET N, DOMBRET H, BONIFACIO M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2018, 131(14): 1522-1531.
- [7] 陈慎, 田文芳, 易素芳, 等. 不同血清标志物在儿童白血病合并感染患者早期诊断中的价值 [J]. *中国医学工程*, 2018, 26(12): 6-9.
- [8] 毛晓燕, 陈红英, 胡晓. 急性白血病患者化疗后感染的临床特点及防治策略 [J]. *西南医科大学学报*, 2018, 41(3): 234-238.
- [9] INABA H, PEI D, WOLF J, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 386-392.
- [10] 王真, 刘青, 蒋慧, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病中性粒细胞缺乏伴发热单中心血流感染病原菌分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2019, 14(3): 186-190.
- [11] 周森, 赖艳丽, 赖斌斌, 等. 急性白血病患者医院感染病原菌与影响因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(3): 387-389.
- [12] 王敏, 林智杰, 韩俊玲, 等. 白血病合并感染患者病原学特点及炎症因子的诊断价值分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(9): 1328-1332.
- [13] 赵顺金, 符一骐, 祝茂仙, 等. 大肠埃希菌血流感染患者耐药性及预后影响因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(32): 2496-2500.
- [14] CAIN D W, CIDLOWSKI J A. Immune regulation by glucocorticoids[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 233-247.
- [15] 范植全, 杨伟成, 方宏, 等. 糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗肾脏疾病后并发肺部感染的临床研究 [J]. *儿科药学杂志*, 2018(1): 25-28.
- [16] 熊晶. 急性白血病患者医院感染危险因素的分析及其防治对策 [J]. *抗感染药学*, 2019, 16(3): 468-470.
- [17] 董洪婧, 彭庆峰, 张奎, 等. 急性白血病患者医院感染的危险因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(16): 3724-3726.
- [18] DELUCHE E, GIRAULT S, JESUS P, et al. Assessment of nutritional status of adult patients with acute myeloid leukemia during induction chemotherapy[J]. *Nutrition*, 41: 120-125.
- [19] HANA H, RONALD D, JOSHUA W, et al. Gut microbiome composition predicts infection risk during chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(4): 541-548.
- [20] MARCOTTE P, HWEE M C, POLE J, et al. Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(9): 2104-2114.
- [21] 赵继鸥, 袁玉芳, 张荣荣, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病诱导缓解化疗期间院内感染危险因素分析 [J]. *华西医学*, 2019, 34(4): 370-374.
- [22] FRANCIS S S, WALLACE A D, WENDT G A, et al. In utero cytomegalovirus infection and development of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(12): 1680-1684.
- [23] 赖长城, 李艳红, 曾宪铭, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病合并肺孢子菌肺炎预防治疗 [J]. *江西医药*, 2018, 53(2): 110-112.
- [24] 曾晓辰, 殷丝雨. 儿童急性淋巴细胞白血病融合基因与预后的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(21): 50-54.
- [25] 张潇予, 翟卫华, 张荣莉, 等. 急性白血病化疗后感染初始体温峰值与粒细胞缺乏持续时间的相关性及其机制 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(3): 665-670.
- [26] 姜涛. 重组人粒细胞集落刺激因子联用抗生素对急性白血病化疗后中性粒细胞缺乏合并感染的效果评价 [J]. *中国疗养医学*, 2018, 27(12): 1268-1271.
- [27] 张培芬, 冯晓勤, 吴翠玲, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗后合并肺部感染的临床特征 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(21): 1234-1238.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 崔清彦, 张婷, 陈森. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗后感染的临床特征及危险因素分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(23): 72-76.