

· 临床研究 ·

比阿培南治疗中性粒细胞减少伴发热的 64 例恶性血液病患者的疗效观察

晏 丽, 娄世锋[△]

(重庆医科大学附属第二医院血液科 400010)

摘要:目的 评价比阿培南对中性粒细胞减少伴发热的恶性血液病患者的临床疗效。方法 回顾性分析 2011 年 3 月至 2012 年 5 月该院住院的中性粒细胞减少伴发热的恶性血液病患者 64 例的临床资料。结果 有效率为 73.4%, 细菌学清除率为 55.6%, 不良反应率为 4.7%。结论 比阿培南治疗中性粒细胞减少伴发热的恶性血液病患者安全有效。

关键词:发热/治疗; 血液病/并发症; 比阿培南; 中性粒细胞减少

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.07.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)07-0739-02

Observation of the clinical efficacy of biapenem for treating febrile neutropenia in 64 patients with malignant hematosis

Yan Li, Lou Shifeng[△]

(Department of Hematology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of biapenem for treating febrile neutropenia in malignant hematosis. **Methods** The clinical data in 64 patients with malignant hematosis complicated with febrile neutropenia in this hospital from March 2011 to May 2012 were retrospectively analyzed. **Results** The total clinical effective rate was 73.4%, the bacterial eradication rate was 55.6% and the adverse reaction rate was 4.7%. **Conclusion** Biapenem is safe and effective for treating febrile neutropenia in the patients with malignant hematosis.

Key words: fever/treatment; hematopathy/complication; biapenem; febrile neutropenia

恶性血液病患者易出现中性粒细胞减少伴发热,这可能是严重潜在性感染存在的惟一征象。有研究指出,感染仍是血液病患者死亡的主要原因之一^[1-2]。现将本院恶性血液病合并中性粒细胞减少伴发热患者 64 例采用比阿培南治疗的临床疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 3 月至 2012 年 5 月本院住院恶性血液病合并中性粒细胞减少伴发热的患者 64 例^[3],其中,男 38 例,女 26 例,年龄 13~82 岁,平均 52.4 岁。急性白血病 31 例,慢性白血病 17 例,淋巴瘤 9 例,其他(多发性骨髓瘤加骨髓增生异常综合征)7 例。已接受造血干细胞移植 7 例,已接受化学治疗 42 例,使用粒细胞集落刺激因子 34 例。上呼吸道感染 7 例,肺部感染 30 例,尿路感染 3 例,皮肤黏膜感染 4 例,不明原因发热 20 例。外周血中性粒细胞绝对值小于 $0.5 \times 10^9/L$ 53 例,外周血中性粒细胞绝对值 $(0.5 \sim 1) \times 10^9/L$,但预计未来 48 h 中性粒细胞绝对值低于 $0.5 \times 10^9/L$ 11 例。排除标准:(1)具有重症心、肺、肝、肾功能障碍的患者;(2)既往对碳青霉烯类药物过敏的患者;(3)孕妇或哺乳期的女性患者;(4)高龄且不适合行药物疗效评估的患者;(5)HIV 抗体阳性的患者;(6)既往有惊厥性疾病的患者,如:癫痫等;(7)其他经医生判断不适合作为入选对象的患者。

1.2 治疗方法 全部患者均给予注射用比阿培南(江苏正大天晴,商品名天册),每天静脉滴注 2 次,0.3 g/次,疗程 3~15 d,平均给药持续时间 6 d。同时积极查找微生物证据。在用药前及用药后行常规体检与常规实验室检查,评价不良反应和实验室检查值异常与比阿培南的关系,统计全部不良反应情况。

1.3 疗效评价 根据 2004 年 10 月《抗菌药物临床运用指导原则》,临床疗效按痊愈、显效、进步、无效四级评定。有效率=(痊愈+显效)/总例数 $\times 100\%$ 。(1)痊愈:症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项均恢复正常;(2)显效:病情明显好转,但是上诉 4 项中 1 项未完全恢复;(3)进步:用药后病情有所好转,但不够明显;(4)无效:用药后 72 h 病情无明显进步或者加重者。细菌学评定按病原菌清除、部分清除、未清除、替换、再感染五级进行评定。(1)清除:治疗结束后第 1 天所取标本中没有致病菌;(2)部分清除:在原有 2 种以上致病菌中有 1 种已被清除;(3)未清除:治疗结束后原有致病菌依然存在;(4)替换:治疗期间或治疗结束后第 1 天分离到一种新的致病菌,但无症状,无需治疗;(5)再感染:治疗结束后第 1 天分离到一种新的致病菌,并出现感染症状和体征需给予治疗。中性粒细胞根据用药前和用药 72 h 后中性粒细胞绝对值分别小于 $0.1 \times 10^9/L$, $(0.1 \sim 0.5) \times 10^9/L$ 以及大于 $0.5 \times 10^9/L$ 进行评价。

2 结果

治愈 40 例(62.5%),显效 7 例(10.9%),进步 9 例(14.1%),无效 8 例(12.5%),有效率为 73.4%。其中急性白血病 74.2%,慢性白血病 70.6%,淋巴瘤 66.7%,其他(多发性骨髓瘤加骨髓增生异常综合征)85.7%。移植和非移植患者的有效率分别为 71.4%和 73.7%;化疗和非化疗患者的有效率分别为 78.6%和 63.6%;使用和未使用粒细胞集落刺激因子的患者有效率分别为 79.4%和 66.7%;单用比阿培南和联用其他抗生素或抗真菌药物患者的有效率分别为 73.5%和 73.3%。转氨酶轻度升高 3 例(4.7%)。用药前、后患者中性粒细胞绝对值的有效率见表 1。

表 1 患者用药前、后中性粒细胞绝对值比较

用药前中性粒细胞绝对值	用药后 72 h 中性粒细胞绝对值			合计
	$<0.1 \times 10^9/L$	$(0.1 \sim 0.5) \times 10^9/L$	$>0.5 \times 10^9/L$	
$<0.1 \times 10^9/L$	12(12/19)	5(5/7)	10(10/11)	27(27/37)
$(0.1 \sim 0.5) \times 10^9/L$	3(3/3)	4(4/5)	4(4/8)	11(11/16)
$>0.5 \times 10^9/L$	0(0/2)	1(1/1)	8(8/8)	9(9/11)
合计	15(15/24)	10(10/13)	22(22/27)	7(47/64)

47 例在用药后退热,退热时间 1~8 d,平均退热时间 2.7 d。有 17 例用药后仍发热,但有 9 例体温较前有所下降。检出病原菌 9 例,培养阳性率为 12.5%,其中沙门菌 1 例、粪肠球菌 1 例、超广谱 β -内酰胺酶阴性杆菌 1 例、溶血葡萄球菌 1 例、棒状杆菌 2 例、热带念珠菌 1 例、肺炎克雷伯菌 1 例、鲍曼不动杆菌 1 例。治疗后细菌清除率为 55.6%。

3 讨 论

比阿培南是一种新型碳青霉烯类抗菌药物,具有抗菌谱广、抗菌活性强的特点,对革兰阳性菌、革兰阴性菌(包括耐药的铜绿假单胞菌)、厌氧菌等均具有较强的抗菌活性;增加了对 β -内酰胺酶及肾脱氢肽酶 I (DHP-I) 的稳定性,与其他抗菌药物相比较肾脏毒性降低,中枢安全性更高^[3]。虽已有对碳青霉烯类耐药的报道^[4],但仍是文献^[5-6]推荐的中性粒细胞减少伴发热患者的一线用药。大于 80% 的恶性血液病患者在大于或等于 1 个疗程的化疗时会出现与中性粒细胞减少有关的发热^[7]。而在发热初期找不到明确的感染部位,也无阳性培养结果。有研究指出,对发热伴中性粒细胞减少患者在出现临床表现后应立即应用经验性抗菌治疗^[8],因为这些患者的感染有可能迅速进展,可突然发生脓毒血症,而及时给予抗感染治疗可大幅改善临床结局。有研究发现,耐药性革兰阴性菌属在中性粒细胞减少伴发热患者中引起的感染数量不断增加,甚至在一些临床中心,已成为患者感染的主要菌群^[9-11]。因此,中性粒细胞减少患者在发热初期应立即经验性使用抗菌药物治疗^[5-6]。

有研究发现,血液系统疾病合并中性粒细胞减少伴发热的患者使用比阿培南,其有效率为 67.9%,细菌学培养阳性率为 13.5%,细菌学清除率为 33.3%,不良反应率为 6.4%^[12]。另外 Kasahara 等^[13] 研究结果显示,其有效率为 78%,未见不良反应。郭志等^[14] 研究结果为有效率为 76.7%,细菌清除率为 90.5%,不良反应率为 6.7%。本研究中,比阿培南的有效率为 73.4%,细菌学培养阳性率为 12.5%,细菌学清除率为 55.6%,不良反应率为 4.7%,与以上研究结果一致。

中性粒细胞减少持续的时间,减少的速度、程度及恢复时间与感染的程度及进展速度密切相关。当中性粒细胞绝对值小于或等于 $0.5 \times 10^9/L$ 时,发生感染的概率会增加,甚至发生严重的致命性感染,如败血症等,且在中性粒细胞绝对值小于或等于 $0.1 \times 10^9/L$ 时更加明显^[15]。因此,中性粒细胞计数可以单独作为一个因素来评价比阿培南的疗效。本研究显示,比阿培南的有效率随着中性粒细胞的恢复而上升,均与上述研究结果一致。而对于进步和无效的 17 例患者,应警惕有无真菌、革兰阴性球菌、真菌、分枝杆菌感染。

有 3 例患者在使用比阿培南的过程中出现肝功能损害,其

不良反应率 4.7%。但是 3 例患者均为化疗后患者,其中 1 例单用比阿培南,1 例联用替考拉宁,1 例联用替考拉宁加氟康唑。因此,无法准确评价此结果是比阿培南的不良反应,还是其他抗菌药物或抗真菌药物或者是化疗本身的不良反应。但是,无论是哪一方面所带来的不良反应,均能得出其不良反应率均较低的结论。

综上所述,比阿培南在治疗恶性血液病合并中性粒细胞减少伴发热的患者疗效显著,安全性好,可以作为一线治疗药物。但是,本研究病例有限,有待于多中心、大样本的随机临床试验来进一步验证。

参考文献:

- [1] Micozzi A, Bucaneve G. Prophylaxis and treatment of bacterial infections; do we need new strategies[J]. Rev Clin Exp Hematol, 2005, 9(2): 4.
- [2] Shibata H, Yamane T, Sakamoto E, et al. Clinical analysis of antibiotic treatment for febrile neutropenia[J]. Jpn J Antibiol, 2005, 58(4): 382-387.
- [3] Preey CM, Ibbotson T. Biapenem[J]. Drugs, 2002, 62(15): 2221-2234.
- [4] Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital[J]. Microb Drug Resist, 2005, 11(3): 254-259.
- [5] Alison G, Bow EJ, Kent A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer; 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 56-93.
- [6] Jun HX, Zhixiang S, Chun W, et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever[J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 26(2): 128-132.
- [7] Klustersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(1): 32-37.
- [8] Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, et al. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes[J]. Ann Hematol, 2008, 87(2): 139-145.
- [9] Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities(下转第 743 页)

因此 B 组代谢性酸中毒的程度重于 A 组主要是由乳酸生成过多所致。已有研究证实,大量输入含乳酸的林格液可引起血乳酸水平升高^[7-8]。而醋酸钠钾镁钙葡萄糖注射液不含乳酸,其所含醋酸根在体内的肌肉和外周组织代谢为碳酸氢根,具有缓冲能力,最后转化为二氧化碳和水,是目前唯一的 pH 值与血浆相同的细胞外液补充液,且可经过多个脏器代谢,不增加肝肾负担,可以减少输液对机体生理功能的影响^[9-10]。

两组患者输液后血糖水平均升高,可能是麻醉和手术刺激产生的应激反应引起神经、内分泌和代谢的明显变化,糖异生作用增强,糖酵解通路酶活性受抑制,内生性胰岛素敏感性下降等因素导致应激性糖代谢障碍^[11-12]。但两组患者各时点血糖均在正常范围,且组间比较无差异,说明醋酸钠钾镁钙葡萄糖注射液并不会引起患者血糖明显增加,其所含的少量葡萄糖还有助于为机体提供能量,减少蛋白质和脂肪分解。

此外,两种晶体液均能较好维持患者围术期的电解质平衡。但由于乳酸林格溶液不含镁离子,可能引起血镁降低,较长时间输注时应加强监测和补充。而醋酸钠钾镁钙葡萄糖注射液含有氯化镁,因此,可以有效预防低镁血症的发生。

综上所述,对于胃肠道手术患者,术中输注醋酸钠钾镁钙葡萄糖注射液更有利于维持机体酸碱和电解质平衡。与乳酸林格注射液相比,醋酸钠钾镁钙葡萄糖注射液适合于需要长时间和大量输入液体的患者,是更加安全有效的晶体溶液。但该晶体液能否进一步降低术后各种并发症的发生率和病死率,缩短住院时间,降低医疗费用,需要在后续研究中深入探讨。

参考文献:

[1] Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(6): 1861-1868.

[2] O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation[J]. Anesth Analg, 2005, 100(5): 1518-1524.

[3] Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al. The effects of bal-

anced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients [J]. Anesth Analg, 2001, 93(4): 811-816.

[4] Lang W, Zander R. Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate [J]. J Appl Physiol, 2005, 98(1): 62-71.

[5] Smith RJ, Reid DA, Delaney EF, et al. Fluid therapy using a balanced crystalloid solution and acid-base stability after cardiac surgery[J]. Crit Care Resusc, 2010, 12(4): 235-241.

[6] Waters JH, Miller LR, Clack S, et al. Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery[J]. Crit Care Med, 1999, 27(10): 2142-2146.

[7] 许幸, 吴新民, 关婷婷, 等. 快速大量静脉输入乳酸林格液使患者血浆乳酸浓度升高[J]. 麻醉与监护论坛, 2003, 10(1): 11-12.

[8] Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, et al. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation[J]. Ren Fail, 2008, 30(5): 535-539.

[9] 刘小颖, 吴新民, 杜敏逸, 等. 勃脉力 A 与复方乳酸钠临床应用的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2003, 19(6): 365.

[10] Yokoyama T, Suwa K, Yamasaki F, et al. Intraoperative infusion of acetated Ringer solution containing glucose and ionized magnesium reduces ketogenesis and maintains serum magnesium[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2008, 17(3): 525-529.

[11] 陈美娟, 张靖, 宋杰, 等. 全麻联合硬膜外阻滞及术后镇痛对上腹部手术围术期生长激素、胰岛素和血糖的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2000, 16(7): 340-342.

[12] Korusi'c A, Hauptman A, Brundula A, et al. Perioperative management with glucose solution and insulin[J]. Coll Antropol, 2009, 33(2): 653-657.

(收稿日期: 2012-08-21 修回日期: 2012-10-23)

(上接第 740 页)

of the currently isolated pathogens[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(1): 25-31.

[10] Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patients with haematological malignancies; results of a prospective study on 823 patients at a single institution[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 721-728.

[11] Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy[J]. J Formos Med Assoc, 2004, 103(7): 526-532.

[12] Nakagawa Y, Suzuki K, Hirose T, et al. Clinical efficacy

and safety of biapenem for febrile neutropenia in patients with underlying hematopoietic diseases; a multi-institutional study[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(1): 58-67.

[13] Kasahara S, Hara T, Tsurumi H, et al. Clinical effects of biapenem on febrile neutropenia in patients with hematological malignancy[J]. Jpn J Antibiot, 2008, 61(3): 115-21.

[14] 郭志, 陈惠仁, 何学鹏, 等. 比阿培南在血液科患者临床应用的有效性与安全性研究[J]. 医院感染学杂志, 2011, 21(10): 2079-2081.

[15] Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, et al. Fever and infection in leukemic patients; a study of 494 consecutive patients[J]. Cancer, 1978, 41(4): 1610-1622.

(收稿日期: 2012-09-27 修回日期: 2012-11-17)