

· 经验交流 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.010

首选碳青霉烯类药物经验性治疗恶性血液病伴粒细胞缺乏的疗效分析

石 琪¹, 凌 云², 张晓梅^{2△}

(1. 江苏省常州市德安医院综合内科 213003; 2. 江苏省常州市第一人民医院血液科 213003)

[摘要] 目的 系统评价恶性血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热期间碳青霉烯类经验性抗感染治疗的临床疗效分析。
方法 回顾性分析常州市第一人民医院恶性血液病粒细胞缺乏期合并发热感染患者 316 例,分为两组:A 组采用头孢类/青霉素类抗生素序贯碳青霉烯类和(或)去甲万古霉素治疗组 181 例;B 组采用碳青霉烯类经验性治疗组 135 例。比较两组抗感染治疗的有效率及抗生素使用时间。
结果 A 组有效率为 89.50%,抗生素平均使用时间为(25.31±9.42)d,B 组有效率为 93.33%,抗生素平均使用时间为(14.09±6.27)d,两组间有效率差异无统计学意义($P>0.05$),但 B 组抗生素使用平均时间较 A 组明显缩短。
结论 对于粒细胞缺乏合并发热感染的恶性血液病患者,首选碳青霉烯类经验性治疗疗效优于传统序贯抗感染治疗。

[关键词] 血液肿瘤;粒细胞缺乏;经验医学;感染**[中图分类号]** R557.3**[文献标识码]** B**[文章编号]** 1671-8348(2018)03-0321-04

随着放化疗、免疫抑制剂、激素及分子靶向治疗、造血干细胞移植等医疗技术的进展,恶性血液病患者的生存期有所延长,生存质量得到提高。但恶性血液病患者自身免疫力低,且放化疗、去甲基化等治疗后常合并不同程度的骨髓抑制,粒细胞缺乏时感染的发生率明显增高,约 2%~28%^[1-2],成为粒细胞缺乏患者最常见且最严重的并发症。感染往往无特异性,通常以发热为惟一表现,重症感染在很大程度上降低了治疗效果,影响预后。具有超广谱的碳青霉烯类抗生素常作为治疗严重感染的一线用药效果显著,去甲万古霉素亦作为覆盖革兰阳性菌的一线推荐治疗药物^[3-9]。本研究回顾性分析 316 例粒细胞缺乏合并发热感染的恶性血液病患者的临床资料,拟为今后此类患者抗生素应用选择提供治疗依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择常州市第一人民医院血液科 2015 年 1 月至 2016 年 4 月 316 例患者作为研究对象,均经病理学或细胞学确诊为恶性血液病,其中白血病 262 例,骨髓增生异常综合征 23 例,多发性骨髓瘤 21 例,再生障碍性贫血 10 例(所有病例均为接受化疗或骨髓移植前的预处理化疗后);中性粒细胞计数(ANC) $<0.5 \times 10^9/L$,或预期在 48 h 后 ANC $<0.5 \times 10^9/L$;单次口温大于或等于 38.3℃,或持续 1 h 体温大于或等于 38.0℃,排除由疾病本身、药物、输血、移植抗宿主病、结缔组织病等非感染性因素引起的发热^[5]。所有患者无青霉素类、头孢类、碳青霉烯类、万古霉素过敏史,无心、肝、肾功能不全,无中枢神经系统疾病,女性患者不处于哺乳期及妊娠期。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 316 例恶性血液病患者按治疗方案分成 A 组:头孢类抗生素/青霉素类(头孢地嗪/哌拉西林钠他唑巴坦钠)序贯碳青霉烯类(亚胺培南/美罗培南)和(或)去甲万古霉素治疗组(181 例),根据 2016 版中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南为分 A1 高危组(54 例),A2 低危组(127 例),两组均常规予头孢地嗪 2 g,每 12 小时 1 次静脉滴注,或哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g,每 6 小时 1 次静脉滴注,所有抗生素至少使用 3 d 以上,体温无下降或持续升高及临床症状加重视为临床无效,则更换为亚胺培南/美罗培南

0.3 g,每 8 小时 1 次静脉滴注,和(或)去甲万古霉素 80 万单位 每 12 小时 1 次静脉滴注;B 组(135 例):碳青霉烯类经验性治疗组,其中又分 B1 组(72 例)单用碳青霉烯类抗生素治疗组,予亚胺培南/美罗培南 0.3 g,每 8 小时 1 次静脉滴注;B2 组(63 例):碳青霉烯类抗生素治疗过程中合并有革兰阳性菌感染的临床表现或病原学依据时联合去甲万古霉素治疗组(简称碳青霉烯类抗生素联合去甲万古霉素治疗组),予亚胺培南/美罗培南 0.3 g,每 8 小时 1 次静脉滴注,治疗过程中发现有皮肤感染或明确的革兰阳性菌病原学依据(包括痰/咽拭子培养、血培养、肛周拭子培养等),加用去甲万古霉素 80 万单位,每 12 小时 1 次静脉滴注。所有患者上述抗生素方案在体温正常后续用 3 d。在发热单次口腔稳定测定大于或等于 38.3℃,或口温大于或等于 38.0℃持续 1 h,未使用抗生素前,留取血培养,C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP),痰、血、尿、局部病灶分泌物等标本按常规操作送检,并行胸部 X 射线/CT 检查。抗生素使用过程中均定期复查血常规(每 1~2 天)、CRP(每 2~5 天)、其他生化检查(每 4~7 天)。完善血培养、痰/咽拭子培养、胸部 X/CT,必要时行尿培养、肛周拭子培养检查,并定期复查直至转阴。如出现体温升高或临床症状加重,需多次留取标本培养。CRP 检测方法采用的是免疫比浊测定法(透射)。

1.2.2 疗效评价 参照卫生部制定的抗生素临床治疗标准为 4 级,(1)治愈:临床症状、体征完全缓解,实验室及病原菌检查正常;(2)显效:临床症状、体征明显改善,至少有 1 项检查未恢复正常;(3)进步:临床症状、体征有所好转,但疗效不明显;(4)无效:用药 3 d(72 h)但临床症状、体征无明显改善。

总有效率(%)=(治愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用配对 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

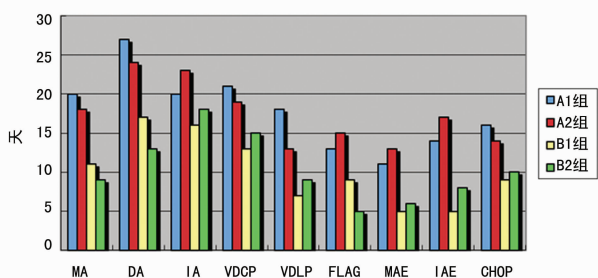
2 结果

2.1 基本资料比较 两组年龄、性别、诊断、粒细胞数值及持续时间之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组恶性血液病粒缺合并发热感染患者的基本情况

项目	A 组		B 组	
	A1 组	A2 组	B1 组	B2 组
男/女(n/n)	29/25	59/68	32/40	34/29
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	50.63 \pm 11.27	46.30 \pm 18.16	41.97 \pm 14.15	26.96 \pm 29.48
疾病类型[n(%)]				
白血病	41(75.93)	115(90.55)	55(76.39)	51(80.95)
骨髓增生异常综合征	6(11.11)	5(3.94)	8(11.11)	4(6.35)
多发性骨髓瘤	4(7.41)	6(4.72)	6(8.33)	5(7.94)
再生障碍性贫血	3(5.55)	1(0.79)	3(4.17)	3(4.76)
粒缺时 ANC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	0.12 \pm 0.36	0.16 \pm 0.23	0.14 \pm 0.16	0.10 \pm 9.14
粒缺持续时间($\bar{x}\pm s$,d)	17.34 \pm 5.12	16.27 \pm 4.83	12.06 \pm 4.14	17.96 \pm 6.78
感染持续时间($\bar{x}\pm s$,d)	25.20 \pm 11.79	22.68 \pm 10.63	14.10 \pm 10.38	22.41 \pm 12.99
抗生素使用平均时间($\bar{x}\pm s$,d)	26.03 \pm 8.24	21.29 \pm 7.43	13.67 \pm 3.71	20.33 \pm 6.82

2.2 化疗及预处理方案的影响比较 白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤入选病例均行化疗或预处理方案,其方案不同,骨髓抑制情况有所不同,依据化疗或预处理方案的不同分为 9 个亚组分析。无论哪种化疗或预处理方案,B 组抗生素使用平均时间显著缩短,两组抗生素使用平均时间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。



MA:米托蒽醌+阿糖胞苷;DA:柔红霉素+阿糖胞苷;IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;VDOP:长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+泼尼松;VDLP:长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松;FLAG:氟达拉滨+阿糖胞苷+重组人粒细胞集落刺激因子;MAE:米托蒽醌+阿糖胞苷+依托泊苷(VP-16);IAE:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷+VP-16;CHOP:环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松

图 1 两组化疗或预处理方案抗生素使用总时间比较

2.3 感染部位比较 从统计结果上来看,感染病原灶以呼吸道感染最多。感染种类分为革兰阳性菌(G^+)、革兰阴性菌(G^-)两类,见表 2。

表 2 316 例恶性血液病粒缺合并发热感染患者感染部位及感染种类分析(n)

项目	A 组		B 组	
	A1 组	A2 组	B1 组	B2 组
感染部位				
单纯肺部	21	7	10	8
口腔	9	3	2	7

续表 2 316 例恶性血液病粒缺合并发热感染患者感染部位及感染种类分析(n)

项目	A 组		B 组	
	A1 组	A2 组	B1 组	B2 组
血液	14	2	4	8
泌尿	3	2	1	0
肛周	1	0	1	0
感染种类				
G^-				
大肠埃希菌	11	4	4	2
肺炎克雷伯菌	3	0	1	2
铜绿假单胞菌	2	3	1	0
嗜水气单胞菌	0	0	0	1
嗜麦芽寡养单胞菌	1	3	0	1
变形杆菌	0	1	0	1
弗劳地枸橼酸杆菌	0	0	0	1
双球菌	0	0	0	1
G^+				
链球菌	1	1	0	3
金黄色葡萄球菌	1	0	0	1
表皮葡萄球菌	2	0	0	1
人葡萄球菌人亚种	1	1	0	1
尿肠球菌	3	0	0	1
溶血性葡萄球菌	1	2	1	1
杰克棒状杆菌	0	1	0	0

2.4 抗生素疗效比较 A1 组有效率 88.98%,A2 组有效率 90.74%,A 组总有效率 89.50%,B1 组有效率 93.06%,B2 组有效率 93.65%,B 组总有效率 93.33%,两组差异无统计学意义($\chi^2=0.97,P>0.05$)。而 A1 组抗生素使用平均时间为(26.03 \pm 8.24)d,A2 组抗生素使用平均时间为(21.29 \pm 7.43)

d, A 组抗生素使用总平均时间为 (25.31 ± 9.42)d, B1 组抗生素使用平均时间为 (13.67 ± 3.71)d, B2 组抗生素使用平均时间为 (20.33 ± 6.82)d, B 组抗生素使用总平均时间为 (14.09 ± 6.27)d, A1 高危组抗生素使用平均时间较 B 组抗生素使用平均时间明显延长, B 组抗生素使用总平均时间较 A 组显著缩短。

3 讨 论

恶性血液病患者化疗、激素、免疫抑制剂使用密集, 强度较大, 骨髓抑制明显, 粒细胞缺乏时间长, 常合并发热感染, 通常症状和体征不典型, 病情发展迅速, 易导致严重感染, 感染相关致死率可达 11.0% ~ 36.0%^[10-11], 经常难以早期发现病原菌及病原灶, 根据 2016 年美国感染病学会 (IDSA) 联合美国医疗保健流行病学学会 (SHEA) 起草发布的实施抗生素管理方案 (ASPs), 此时应及早运用广谱抗生素经验性治疗。

CRP 作为一种由肝脏在急性时相合成的反应蛋白, 它虽然是炎症及其他不同刺激物的非特异性蛋白, 但是对于器官性疾病的筛选, 鉴别细菌感染还是病毒感染, 监测疾病的活动情况和严重性、观察治疗效果有很好的指导作用, 特别是对抗生素的合理应用有提示性作用。尤其对于粒细胞缺乏合并发热的血液病患者, 血常规不能及时有效的反应感染情况, 而 CRP 与感染的严重程度呈正相关, 故此时可考虑使用 CRP 作为监控感染控制的实验室指标之一。

据相关文献报道, 粒细胞缺乏合并发热感染的化疗或预处理患者首次血培养阳性率仅 4.9%, 在我国粒细胞缺乏伴发热的患者中 G^- 占全部细菌总数的 54.0%, 与国外的报道基本一致^[4, 19]。碳青霉烯类抗生素对 G^- 及绝大多数 G^+ 均有良好的抗菌作用, 且不良反应较小^[12-13]。结合国内外研究报道, 粒细胞缺乏伴发热的血液病患者致病菌中 G^+ 占 22.0% ~ 53.2%, 呈上升趋势, 其主要致病菌也以葡萄球菌属向肠球菌转变, 而去甲万古霉素对耐甲氧西林的葡萄球菌属、链球菌, 尤其是肠球菌属有较强的抗菌活性, 不良反应轻微^[14-18]。本研究按照不同病种分析, A、B 两组方案的有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 B 方案中抗生素使用总平均时间较 A 组显著缩短, 与有关报道结果相符^[19], 其中 A1 高危组抗生素平均时间较 B 组抗生素使用总平均时间延长更明显。所以, 对于恶性血液病粒细胞缺乏合并发热感染的患者, 尤其属于高危组人群, 首选碳青霉烯类经验性治疗能有效控制感染, 明显缩短感染时间, 降低医疗费用, 节约医疗资源, 疗效优于传统序贯抗感染治疗, 是一线治疗中极其有效的用药选择。

参考文献

[1] BHARDWAJ A S, NAVADA S C. Management of chemotherapy-induced neutropenic fever[J]. Hosp Pract, 2013, 41(1): 96-108.

[2] OZTOPRAK N, PISKIN N, AYDEMIR H, et al. Piperacillin-tazobactam versus carbapenem therapy with and without amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in cancer patients: results of an open randomized trial at a university hospital[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(8): 761-767.

[3] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359.

[4] 周璨, 王婧, 苏强等. 两种碳青霉烯类抗生素对粒缺肿瘤患者伴感染治疗的 Meta 分析[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(7): 544-548.

[5] HUGHE W T, ARMSTRONG D, BODEY G P, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(4): 730-751.

[6] HAMIDAH A, RIZAL A M, NORDIAH A J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin as an initial empirical therapy of febrile neutropenia in paediatric cancer patients [J]. Singapore Med J, 2008, 49(1): 26-30.

[7] VANDERCAM B, GERAIN J, HUMBLET Y, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients [J]. Ann Hematol, 2000, 79: 152-157.

[8] SEREFHANOGLU K, ERSOY Y, SEREFHANOGLU S, et al. Clinical experience with three combination regimens for the treatment of high-risk febrile neutropenia[J]. Ann Acad Med Singapore, 2006, 35(1): 11-16.

[9] 梁晓华. 恶性血液病化疗后中性粒细胞减少时感染的诊断和治疗[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3(1): 58-60.

[10] 赵君操, 张文周, 许青霞. 2007—2009 年肿瘤医院感染病原菌分布及其耐药性调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2001, 21(15): 3272-3274.

[11] KRUSE B D, UNTERER S, HORLACHER K, et al. Feline panleukopenia-different course of disease in cats younger than versus older than 6 months of age? [J]. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere, 2011, 39(4): 237-242.

[12] WISPLINGHOFF H, SEIFERT H, WENZEL R P, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States [J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(9): 1103-1110.

[13] NIITSUMA K, SAITOH M, KOJIMABARA M, et al. Antimicrobial susceptibility of pseudomonas aeruginosa isolated in fukushima prefecture[J]. Jpn J Antibiot, 2001, 54: 79-87.

[14] 李家泰, 李耘, 王进. 中国医院和社区获得性感染革兰阳性球菌耐药性监测研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83: 365-374.

[15] NESHER L, ROLSTON K V. The current spectrum infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia[J]. Infection, 2014, 42(1): 5-13.

[16] 孟凡义, 扶云碧, 徐兵, 等. 国产与进口盐酸万古霉素经验性治疗恶性血液病合并感染的比较[J]. 中华血液学杂志, 2005, 26: 756-757.

[17] 卢锡京,黄晓军,沈志祥,等. 头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星与亚胺培南/西司他丁经验性治疗中性粒细胞缺乏发热患者的对照研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(7):874-877.

[18] 朱骏,周一飞,白海涛,等. 中性粒细胞缺乏伴发热患者临床分离菌的分布及药敏分析[J]. 中国感染与化疗杂志,

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.011

2016,16(3):241-246.

[19] 段连宁,纪树荃,曹晋桂,等. 联合应用抗生素对中性粒细胞减少期感染的经验性治疗[J]. 中华医院感染学杂志, 2006,16(1):79-82.

(收稿日期:2017-06-28 修回日期:2017-09-06)

核黄素磷酸钠预防甲氨蝶呤化疗后口腔溃疡 80 例疗效观察

李洁莉¹,曹越²,孟详喻^{2△},刘尚勤¹

(武汉大学中南医院:1. 血液内科;2. 循证与转化医学中心 430071)

[摘要] **目的** 探讨核黄素磷酸钠预防急性淋巴细胞白血病(ALL)患者行甲氨蝶呤(MTX)化疗后口腔溃疡的效果。**方法** 将80例以MTX为主要化疗药物行全身化疗的ALL患者分两组,对照组予常规口腔护理,试验组在此基础上加用核黄素磷酸钠治疗。观察两组患者的口腔溃疡发病率和严重程度、愈合时间及摄食量下降比例。**结果** 试验组口腔溃疡发病率显著低于对照组(86.4% vs. 63.9%, $P=0.037$),口腔溃疡严重程度试验组较对照组轻($P=0.12$),溃疡愈合时间显著短于对照组(5.35 d vs. 10.12 d, $P<0.01$),摄食量下降指标显著优于对照组($P=0.036$)。**结论** 核黄素磷酸钠能有效预防接受MTX化疗的ALL患者出现口腔溃疡。

[关键词] 甲氨蝶呤;前体细胞淋巴瘤;口腔溃疡;核黄素磷酸钠

[中图分类号] R473.73

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0324-02

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是常见的血液系统恶性肿瘤,其中多数患者需要接受全身化疗。大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)化疗是临床常用的巩固治疗方案^[1]。然而,该方案化疗后常并发严重的口腔黏膜炎而影响患者进食并增加化疗恢复时间,给患者带来极大痛苦^[2]。本研究探讨核黄素磷酸钠预防MTX化疗后口腔溃疡的护理效果,分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2008年1月至2016年12月本院血液内科收治的以HD-MTX方案化疗的80例ALL患者分为两组,核黄素试验组44例,对照组36例,男43例,女37例,年龄10~76岁,平均(38.00±2.75)岁。ALL的诊断标准参考第四版的世界卫生组织(WHO)血液系统疾病分类诊断标准^[3]。在化疗和基本护理的基础上分别给予两组相应的研究干预措施。本研究获得医院伦理委员会批准,患者参与研究前均签署知情同意书。两组患者年龄、性别及肿瘤病理分型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 基本护理 由责任护士告知患者口腔卫生的重要性,化疗前仔细检查口腔及牙齿情况,修复龋齿,去除潜在的感染病灶。实施针对性健康教育,嘱患者保持口腔清洁,晨起、睡前均用软毛刷刷牙,不剔牙,避免刺激食物,如高温、辛辣食品,戒烟酒。化疗后每天规律进行口腔检查,及时发现嘴唇或口腔内有无发红、触痛或破溃。

1.2.2 干预方法 对照组:自化疗前2 d开始,将1.8 g还原型谷胱甘肽(上海复旦复华药业)溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中静脉滴注,每日1次,持续至化疗结束后7 d。每日常规

口腔护理2次,并以亚叶酸钙80 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL中配制漱口液,每2小时含漱1次。试验组:自化疗前2 d开始,将1.8 g还原型谷胱甘肽及核黄素磷酸钠(山西振东泰盛制药)20 mg溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中静脉滴注,每日1次,持续至化疗结束后7 d。具体化疗方案为:MTX 2~3 g/m² 静脉滴注,10%的剂量在30 min内匀速输入,剩余剂量23.5 h匀速输完。给药后12 h静脉滴注亚叶酸钙,6~9 mg/m²,每6小时1次,共8次。

1.2.3 效果评价 口腔溃疡参照WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准如下,0度:无口腔溃疡;I度:口腔红斑、疼痛;II度:口腔红斑、溃疡,可进食;III度:溃疡,只进流质;IV度:不能进食。

1.3 统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组口腔溃疡发生率比较 试验组口腔溃疡发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.3514, P<0.05$);试验组口腔溃疡严重程度整体低于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2=5.899, P=0.117$),见表1。

表1 两组患者口腔溃疡发生率比较[n(%)]

组别	n	0级	I级	II级	III级	IV级
试验组	44	38(86.4)	4(9.1)	1(2.3)	1(2.3)	0
对照组	36	23(63.9)	7(19.4)	4(11.1)	2(5.6)	0

2.2 两组溃疡愈合时间比较 试验组[(5.35±2.63)d]明显