

28 例造血干细胞移植术后早期感染的临床研究

蒋艺枝 戴 艳 苏贵平 黄来全 韦中玲 刘善浩 黄东平

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液内科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨造血干细胞移植(HSCT) 术后早期感染的临床特点。方法: 回顾性分析 2012 年 4 月~2015 年 10 月我院收治的 28 例各种类型造血干细胞移植病例早期感染的发生和治疗情况。结果: 28 例患者在移植早期 27 例(96.4%) 发生了不同程度的感染, 发生中位时间 6.9 d。异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT) 与自体造血干细胞移植(Auto-HSCT) 发生感染率无显著差别, 重症感染率差异有统计学意义($P<0.05$) 。结论: HSCT 后早期感染发生率高, 临床尤其要注重 Allo-HSCT 后早期感染的预防、鉴别和治疗。

【关键词】造血干细胞移植术; 病原菌; 重症感染; 血流

【中图分类号】R 733.7 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.06.015

Nosocomial infection in early stage following hemopoietic stem cell transplantation: Clinical report and analysis in 28 cases

JIANG Yizhi ,DAI Yan ,SU Guiping ,HUANG Laiquan ,WEI Zhongling ,LIU Shan hao ,HUANG Dongping

Department of Hematology ,The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To investigate the ward infection features in patients in the early stage following hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) . **Methods:** The incidences and management strategies were reviewed in 28 cases complicated with ward infections in the early stage after hematopoietic stem cell transplantation between April 2012 and October 2015. **Results:** Infections occurred in 27 of 28 cases(96.4%) following transplantation. The median time for infection was 6.9 days(mean: 10.8 d) .The infection was not significantly different in patients received Allo-HSCT or Auto-HSCT ,yet was significant in cases with severe infection($P<0.05$) . **Conclusion:** Infection is a major complication in early stage following HSCT ,and patients received Allo-HSCT may be complicated with severe infection ,which requires special attention ,identification and timely management.

【Key words】hematopoietic stem cell transplantation; pathogens; severe infection; bloodstream

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation ,HSCT) 是治疗恶性血液病及骨髓衰竭性疾病的有效手段, 但有一定的移植相关病死率(transplant related mortality ,TRM) ,尤其是移植后早期感染, 常发展为感染性休克, 病死率高, 控制感染能降低 TRM。为探讨造血干细胞移植与感染的关系, 寻找预测感染的有效方法, 我们分析了本院 28 例患者的感染情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取我院 2012 年 4 月~2015 年 10 月进行 HSCT 治疗的患者 28 例, 其中男 14 例, 女 14 例, 中位年龄 36(20~52) 岁, 疾病明确诊断至移植

中位时间 9.5(0.5~34) 月。28 例患者中急性髓系细胞白血病(AML) 9 例, 慢性粒细胞白血病(CML) 1 例, 急性淋巴细胞白血病(ALL) 4 例, 非霍奇金淋巴瘤(NHL) 7 例, 多发性骨髓瘤(MM) 2 例, 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH) 1 例, 重型再生障碍性贫血(SAA) 4 例。移植具体情况见表 1。所有移植经伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

1.2 诊断标准 28 例患者均经 MICM 分类证实为恶性血液病及骨髓衰竭性疾病; 移植后早期感染的诊断标准为^[1]造血干细胞回输 30 d 内出现的腋温 $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或连续 2 次(间隔 2 h) $> 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 排除药物及输血所致免疫性发热, 如无发热, 但有局部感染灶, 也纳入早期感染。重症感染的诊断标准为体温

收稿日期: 2016-03-09

作者简介: 蒋艺枝(1987-) ,女, 住院医师, (电话) 13965155580 (电子信箱) jiangyizhi0827@ 163.com;

黄东平, 男, 主任医师, (电子信箱) hdp_9713@ 163.com, 通信作者。

> 39 ℃; 且血培养结果阳性。

表 1 28 例造血干细胞移植患者一般情况

移植类型	例数	男	女	中位年龄	疾病诊断至移植前
				/岁	中位时间/月
HLA-identical sibling HSCT	6	3	3	37.2(17~44)	11(0.5~29.5)
Auto-HSCT	9	5	4	39.6(15~52)	15(4.5~52)
UCBT	8	3	5	36.3(25~49)	7(2.5~17)
IST+UCBT	2	1	1	36(25~47)	0.5
Haplo-HSCT	3	2	1	24.3(19~27)	4(3~4.5)

HLA-identical sibling HSCT: 同胞全相合异基因造血干细胞移植; Auto-HSCT: 自体造血干细胞移植; UCBT: 脐血异基因造血干细胞移植; IST+UCBT: 免疫抑制治疗+脐血异基因造血干细胞移植; Haplo-HSCT: 单倍体异基因造血干细胞移植。

1.3 预防感染 移植前 1~2 周黄连素、伊曲康唑及复方新诺明(SMZco) 肠道灭菌及预防卡氏肺囊虫病。医务人员进入层流房须先洗手、洗澡、五官护理、更换无菌衣裤和拖鞋、戴无菌帽和口罩, 接触病人前再穿消毒隔离衣并戴无菌手套。

1.4 治疗原则 对于预处理过程中或预处理后体温突然升高又能排除非感染因素的患者, 在完善病原学培养后立即给予哌拉西林/他唑巴坦或亚胺培南/西司他汀抗菌药物等作为首选抗感染治疗。合并革兰阳性球菌感染者加用万古霉素。合并真菌感染使用卡泊芬净或两性霉素 B 脂质体或伏立康唑治疗。明确巨细胞病毒(CMV) 感染者使用更昔洛韦、膦甲酸钠及静脉注射丙种球蛋白。所有抗菌药物使用应 > 3 d, 临床判断无效则更换抗菌药物。得到病原学结果后再根据药敏试验结果调整抗生素。体温正常后继续用药 7 d。

1.5 疗效判定 依据卫生部 1988 年颁发的《抗菌药物临床指导原则》对药物治疗给药方案应用 3~4 d 后的临床疗效进行判定。痊愈: 体温降至正常范围, 并保持 > 3 d。无效: 体温无明显下降, 改用或加用其他药物者。痊愈定义为治疗有效, 无效定义为治疗失败。

1.6 统计分析 采用 Fisher 确切概率法检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染部位及病原菌检测结果 28 例中有 27 例(96.4%) 发生感染, 其中因早期感染导致死亡 0 例。发生感染中位时间 6.9 d。按感染的发生部位统计, 常见的部位依次为皮肤软组织、肛周、血流、上呼吸道、泌尿道、肠道、静脉插管处、口腔及肺部, 各部位

感染的发生率见表 2。全部病例中, 单纯细菌感染共 19 例, 在相同部位发生细菌和真菌混合感染者 1 例, 在不同部位分别发生细菌及真菌感染者 1 例, 单纯真菌感染者 1 例, 病原菌不明者 4 例, 有发热但无感染灶 1 例。发生 ≥ 2 个部位感染者共 8 例, 以血流感染合并其他部位感染为主。有明确的病原学证据的共 22 例, 培养阳性率为 81.5%, 送检标本共培养出病原菌 37 株, G^+ 球菌 7 株(主要为屎肠球菌及草绿色链球菌), G^- 杆菌 27 株(主要为肺炎克雷伯杆菌及大肠埃希菌), 真菌 3 株, 病原菌分布见表 3。4 例患者移植后 1 月内检出 CMV-DNA 定量 PCR 阳性, 检出率为 14.3%, 均为 CMV 血症, 检出中位时间为 17 d, 其中 3 例为 Allo-HSCT, 1 例为 Auto-HSCT。

表 2 感染部位及感染率

部位	例数	感染率/%
口腔	2	5.26
上呼吸道	4	10.53
下呼吸道	2	5.26
肠道	3	7.89
泌尿道	4	10.53
肛周	6	15.79
皮肤软组织	8	21.05
静脉插管处	3	7.89
败血症	5	13.16
不明部位	1	2.64

表 3 病原菌检出株数及分布率

病原菌	株数	分布率/%
肺炎克雷伯杆菌	9	24.32
大肠埃希菌	8	21.62
屎肠球菌	4	10.82
奇异变形杆菌	3	8.11
阴沟肠杆菌	3	8.11
草绿色链球菌	2	5.41
光滑假丝酵母菌	2	5.41
金黄色葡萄球菌	1	2.70
副流感嗜血杆菌	1	2.70
鲍曼不动杆菌	1	2.70
铜绿假单胞菌	1	2.70
嗜麦芽寡养单胞菌	1	2.70
曲霉菌	1	2.70

2.2 临床疗效 27 例合并感染患者, 第一阶段经使用哌拉西林/他唑巴坦联合克林霉素或亚胺培南/西司他汀联合万古霉素治疗后, 痊愈 14 例, 经过治疗后症状体征及病原学检查结果恢复正常; 13 例第一阶段治疗无效患者经第二阶段联合或调整为亚胺培

南/西司他汀、万古霉素、阿米卡星、替考拉宁、伏立康唑或两性霉素 B 脂质体后全部治疗有效,见表 4。

表 4 造血干细胞移植感染治疗效果

治疗效果	痊愈/例	无效/例	有效率/%
第一阶段(n=27)	14	13	51.85
第二阶段(n=13)	13	0	100

2.3 危险因素分析 不同移植类型感染的发生率见表 5。Allo-HSCT 组有 19 例出现感染(100%) ,与 Auto-HSCT 相比(8 例,88.9%) ,经 Fisher 确切概率法检验,发生感染率差异无统计学意义($P>0.05$) 。而重症感染发生率(Allo-HSCT 42% vs. Auto-HSCT, 0) 差异有统计学意义($P<0.05$) 。

表 5 造血干细胞移植感染情况

移植类型	总例数	感染例数	感染率/%	重症感染率/%
Allo-HSCT	19	19	100	42
Auto-HSCT	9	8	88.89	0

3 讨论

尽管造血干细胞移植是治愈恶性血液病及骨髓衰竭性疾病的一种有效手段,但移植后的感染问题,是导致移植患者非复发死亡的重要原因^[2],因此,通过回顾性分析我院 28 例进行造血干细胞移植患者的临床资料,分析移植后早期感染的发生和治疗情况并探讨预防对策。

HSCT 术后 1 个月内发生的感染称为早期感染,此期为造血重建前期,文献报道的 HSCT 后早期感染的危险因素为:年龄 ≥ 45 岁、移植前感染、移植前未缓解、未预防性使用抗菌药物、去 T 细胞的移植、免疫抑制剂的使用、 $\geq III^\circ$ 急性移植物抗宿主病(aGVHD) 及 HLA 不全相合等^[3]。近期由 Young JH 等^[4]开展的一项多中心随机 3 期试验报道持续粒细胞缺乏及 GVHD 是移植后感染的两项主要危险因素,并且移植来源不同感染率也有差别,其中来源于骨髓的干细胞移植其感染率高于外周血干细胞移植。此期感染发生率可高达 89%^[5],其中细菌感染占 90% 以上,以 G^- 杆菌为主,合并 G^+ 球菌及真菌感染,常见的 G^- 杆菌为绿脓杆菌、肺炎克雷伯杆菌和大肠杆菌;常见的 G^+ 球菌为溶血性链球菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌^[6]。本组早期感染率占 96.4%,以皮肤软组织、肛周、血液及上呼吸道为主,病原体以 G^- 杆菌为多,主要为肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌,这与文献报道相符。本组细菌检出率较高,有明确的病原学证据的共 22 例,培养阳性率为 81.5%,各类送检标本共培养出病原菌 37 株,可能与及时的多部位标本采集和采集前未使用抗生素有

关。文献报道移植后肺部感染具有较高的发病率^[7],本组研究中移植后早期只有 2 例明确为肺部感染,这与文献报道不符,考虑与肺部 CT 在层流仓难以实施检查导致不能及时诊断有关。

本组 19 例患者接受 Allo-HSCT 治疗骨髓抑制期血培养阳性率高,其中 8 例合并血流感染,而 9 例接受 Auto-HSCT 治疗无 1 例发生血流感染。Allo-HSCT 后患者感染往往起病急剧,病情复杂,病死率高。分析本组 Allo-HSCT 后重症感染的易感因素包括预处理全身照射、供体细胞因子风暴、糖皮质激素和免疫抑制剂的应用以及造血重建时间长等。由于 Allo-HSCT 后 aGVHD 及 TMA 也可引起发热,因此在早期积极应用抗感染药物之前须鉴别是非感染性发热还是感染性发热。

HSCT 患者移植后早期一旦发生感染应立即采取经验性抗菌治疗^[8]。因移植后早期感染病原菌仍以革兰阴性菌为主,本研究抗生素的选择以降阶梯治疗为原则,选用碳青霉烯类抗菌药物作为经验性治疗,疗效可靠且副作用少。关于移植后感染是否需要预防性的使用抗生素目前仍然存在着分歧,虽然大多数文献报道多数患者接受了预防性的抗生素治疗,并且起到了一定的预防作用^[9],但也有少数报道预防性使用抗生素并不能延缓或减少感染的发生^[10]。

总之,HSCT 过程中发生的感染,尤其是 Allo-HSCT,易出现混合感染、重症感染,病死率极高,因此预防和治疗同等重要。由于纳入的病例数较少,HSCT 的影响因素很多,我们的结论尚有一定的局限性,进一步研究需要多中心合作进行前瞻性研究。

【参考文献】

[1] 胡桂芳,符祥俊,林荟,等.白血病患者异基因外周血造血干细胞移植感染的预防[J].中华医院感染学杂志,2014,11(20):5058-5060.

[2] MARTIN-PENA A,AGUILAR-GUISADO M,ESPIGADO I,et al. Prospective study of infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients[J].Clin Transplant,2011,25(3):468-474.

[3] WINGARD JR,HSU J,HIEMENZ JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology [J].Hematol Oncol Clin North Am,2011,25(1):101-116.

[4] YOUNG JH,LOGAN BR,WU J,et al. Infections following transplantation of bone marrow or peripheral blood stem cells from unrelated donors [J].Biol Blood Marrow Transplant,2016,22:359-370.

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2016) 06-0565-03

多西他赛联合铂类化疗方案治疗晚期肺鳞癌与腺癌疗效分析

王寒黎 陆志伟

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 呼吸科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:回顾性分析多西他赛联合铂类化疗 70 例晚期肺腺癌与肺鳞癌患者的临床疗效及生存差异,为晚期非小细胞肺癌患者个体化治疗提供参考。方法:收集 2013 年 3 月~2015 年 12 月皖南医学院弋矶山医院经病理确诊的 35 例肺腺癌及 35 例肺鳞癌患者,均接受静滴多西他赛 75 mg/m^2 (d1),联合静滴铂类 75 mg/m^2 (d1~3),21 d 为 1 周期,共化疗 4 周期,评价两组患者临床疗效及毒副作用。结果:肺腺癌、鳞癌组患者的客观有效率(ORR)分别为 20.0%、28.6%,疾病控制率(DCR)分别为 74.3%、71.4%。肺腺癌组患者中位生存期为 16.6 个月,1 年及 2 年生存率分别为 25.7%(9/35)、2.9%(1/35),肺鳞癌组患者中位生存期为 18.2 个月,1 年及 2 年生存率分别为 17.1%(6/35)、5.7%(2/35)。两组毒副作用主要为骨髓抑制及消化道反应,少数为肝功能异常、皮疹。结论:肺腺癌及肺鳞癌的临床疗效确切,且相似,能够有效延长其一定的生存时间,毒副作用均可耐受。

【关键词】非小细胞肺癌;多西他赛;化疗**【中图分类号】**R 734.2 **【文献标识码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2016.06.016

Clinical outcomes of DP regimen for advanced pulmonary squamous carcinoma and adenocarcinoma

WANG Hanli LU Zhiwei

Department of Respiratory Disease, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To retrospectively analyze the clinical effects and differences in survival in 70 patients with advanced squamous carcinoma or adenocarcinoma received chemotherapy with docetaxel plus platinum (DP regimen) in order to supply evidence for tailored treatment of the non-small cell lung cancer. **Methods:** Thirty-five patients with advanced pulmonary adenocarcinoma and another 35 with advanced pulmonary squamous carcinoma, pathologically confirmed in Yijishan Hospital of Wannan Medical College from March of 2013 to December of 2015, underwent intravenous docetaxel (administered on day 1) plus platinum (given from day 1 to day 3) in dose of 75 mg/m^2 for 4 therapy circles (21 days as one circle). Then the two groups were evaluated regarding the clinical effects and adverse response. **Results:** The objective response rate (ORR) was 20.0% and 28.6%, and disease control rate (DCR) was 74.3% and 71.4%, respectively for cases of advanced pulmonary adenocarcinoma and squamous carcinoma. Median survival as well as 1- and 2-year survival was 16.6 months and 18.2 months, 25.7% and 17.1% and 2.9% and 5.7% for adenocarcinoma and squamous carcinoma cases, respectively. The toxic effects were generally associated with bone marrow arrest and digestive tract reaction, and liver damage and skin rash occurred in a few of cases in the two groups of patients. **Conclusion:** Docetaxel plus platinum may lead to similar effects on the lung adenocarcinoma or squamous carcinoma as well as to prolonged survival time. The side effects can be tolerated by such patients during chemotherapy.

【Key words】 non-small cell lung cancer; docetaxel; chemotherapy

收稿日期: 2016-03-16

作者简介: 王寒黎(1989-),女,2014 级硕士研究生,(电话) 18895327857,(电子信箱) 15856950561@sina.cn;

陆志伟,男,副主任医师,硕士生导师,(电子信箱) zhiweiluboss@sina.com,通信作者。

- [5] 王全顺,张伯龙,楼方定,等.造血干细胞移植感染并发症防治的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2001,11(1):10.
- [6] 黄晓军.造血干细胞移植感染诊治策略[J].中华医学杂志,2006,86(42):2953-2956.
- [7] AGUILAR-GUISADO M, JIMENEZ-JAMBRINA M, ESPIGADO I, et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study [J]. Clin Transplant, 2011, 25(6): 629-638.
- [8] 王平,韩晓萍,周琦,等.造血干细胞移植早期感染的防治[J].中华医院感染学杂志,2002,12(1):44-45.
- [9] KRUGER W, RUSSMANN B, KROGER N, et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation - a 7 year single centre investigation of 409 cases [J]. Bone Marrow Transplant, 1999, 23(6): 589.
- [10] ENGELS EA, ELLIS CA, SUPRAN SE, et al. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk [J]. Clin Infect Dis, 1999, 28(2): 256.