

急性白血病感染败血症的危险因素分析及耐药性研究

吴圣豪, 郑翠萍, 徐杰

摘要: [目的] 探讨影响急性白血病(AL)感染败血症的危险因素, 并对产生的病原菌进行药敏研究, 为治疗继发败血症提供临床依据。[方法] 对温州市中心医院2004年12月—2010年1月73例继发败血症的急性白血病患者临床资料进行回顾研究, 将9种可能引起败血症的危险因素进行统计分析, 再建立logistic回归模型; 将病原菌分离后进行药敏实验, 观察细菌分布及耐药情况。[结果] 从9种可能的危险因素中筛选出5种主要的危险因素, 分别为使用抗生素、年龄、住院时间、手术时间及白细胞计数; 利用纸片扩散法(K-B法)检测细菌耐药情况, 发现该院白血病继发败血症的细菌耐药情况十分严重。[结论] 使用抗生素、年龄、住院时间、手术时间和白细胞计数是急性白血病继发败血症的独立危险因素, 需要加强管理, 尤其是对抗生素要加强使用规范, 倡导合理用药。

关键词: 急性白血病; 危险因素; 药敏实验

Risk Factors and Clinical Resistance of Secondary Septicemia in Patients with Acute Leukemia WU Sheng-hao, ZHENG Cui-ping, XU Jie (Wenzhou Central Hospital, Zhejiang 325000, China) • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To explore the risk factors of secondary septicemia in patients with acute leukemia (AL), followed by drug susceptibility test of related pathogens, and to provide clinical evidences for future treatment of secondary septicemia. [Methods] From December 2004 to January 2010, the medical records of 73 AL cases with secondary septicemia were retrospectively reviewed. χ^2 test and logistic regression models were performed to analyze 9 potential risk factors of septicemia. Drug susceptibility test was applied to isolated pathogens using disc diffusion method to examine bacterial distribution and anti-microbial resistance. [Results] Totally 5 risk factors of septicemia in AL patients were identified, i.e. use of antibiotics, age, duration of hospitalization, duration of operation, and white blood cell count. The results of K-B assay indicated significant drug resistance in reviewed secondary septicemia. [Conclusion] The use of antibiotics, age, length of hospital stay, duration of operation, and white blood cell count are the independent risk factors of secondary septicemia in patients with acute leukemia and therefore need strengthened management, especially on rational use of drugs.

Key Words: acute leukemia; risk factors; drug susceptibility test

急性白血病(acute leukemia, AL)是一种造血干细胞克隆性的恶性疾病, 在组织或骨髓中过度增生, 造成组织中其他细胞增殖受限以及白血病细胞在各器官浸润^[1], 分为急性淋巴细胞性白血病(急淋)和急性非淋巴细胞性白血病(急非淋)。临床表现为贫血、出血、淋巴结肿大和继发性感染等。在急性白血病的各类继发感染中, 又以败血症的死亡率最高。并且近年来, 急性白血病感染败血症发病率逐年上升, 患者一旦感染败血症, 不仅影响急性白血病的治疗, 也会严重干扰疾病的预后。通过调查, 发现有关影响急性白血病继发败血症危险因素的报道很少, 因此, 对温州市中心医院2004年12月—2010年1月的517例继发败血症的急性白血病患者临床资料进行回顾分析, 以期对治疗急性白血病提供指导, 本文报道该调查结果。

[作者简介] 吴圣豪(1978—), 男, 硕士, 主治医师; 研究方向: 血液肿瘤诊断和治疗的临床研究; E-mail: wsg021029@126.com

[作者单位] 温州市中心医院, 浙江 325000

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集温州市中心医院从2004年12月—2010年1月收治的急性白血病患者517例, 其中男性247例, 女性270例; 急非淋223例, 急淋294例; 年龄为16~78岁, 平均年龄39岁, 所有患者符合诊断标准^[2], 共住院2012次, 通过败血症诊断标准判断, 73例符合合并败血症标准^[3]。

1.2 分析方法

参考文献及临床经验, 并采用前瞻性和回顾性分析方法(2009年以前采用回顾性分析, 以后采用前瞻性分析), 将调查结果详细记录在调查表中, 从中选取可能引起急性白血病医院感染的主要因素共10项, 分别为: 住院时间、年龄、抗生素的使用(包括预防和治疗使用)、化疗周期、性别、手术时间、白细胞、白蛋白、血红蛋白以及使用免疫抑制剂等, 并进行单因素分析。同时对病原菌进行药敏分析, 判断菌群在感染部位的分布及耐药情况。药敏实验按照美国临床试验室标准化委员会(NCCLS)推荐的纸片扩散法(K-B法)的标准进行判定和操作^[4]。

1.3 统计方法

将病人的资料输入系统,运用SPSS 16.0软件对单因素进行 χ^2 检验,将有统计学意义($P<0.05$)的危险因素作为显著性变量引入多因素logistic回归模型进行分析,计算比值比(OR)和95%可信区间。

2 结果

2.1 危险因素统计结果

将有统计学意义的可能引起继发败血症的危险因素赋值和定义,见表1。

表1 危险因素的定义及赋值

危险因素	变量编号	赋值和定义
使用抗生素	X1	≤ 1 周(0), >1 周(1)
年龄	X2	≤ 55 岁(0), >55 岁(1)
住院时间	X3	≤ 1 周(0),1~4周(1),4周(2)
化疗周期	X4	4~6疗程(0),2~3疗程(1),第1疗程(2)
性别	X5	男性(0),女性(1)
手术时间	X6	≤ 3 小时(0), >3 小时(1)
白细胞计数($\times 10^9/L$)	X7	2.5~4(0),1~2.5或4~8(1),8~10(2), >10 (3)
血清白蛋白(g/L)	X8	≥ 30 (0), <30 (1)
血红蛋白(g/L)	X9	≥ 55 (0), <55 (1)
应用免疫抑制剂	X10	无(0),有(1)

2.2 感染败血症 logistic 回归模型分析

经赋值后危险因素引入logistic多元回归分析,以 $\alpha=0.10$, $\beta=0.10$,分析得出5个危险因素,分别为使用抗生素、年龄、住院时间、手术时间、白细胞计数,见表2。

表2 Logistic 多元回归分析结果

变量编号	危险因素	B	S.E	Wald	P	OR	95%可信区间
X1	使用抗生素	2.160	0.859	6.420	0.011	8.759	1.633~46.949
X2	年龄	1.267	0.317	16.448	0.000	3.591	1.935~6.661
X3	住院时间	0.979	0.582	2.833	0.091	2.670	0.849~8.382
X6	手术时间	0.928	0.241	14.826	0.000	2.533	1.576~4.069
X7	白细胞计数	0.889	0.234	14.610	0.000	2.429	1.540~3.829
—	常数	-3.379	0.456	55.267	0.000	0.033	—

2.3 败血症感染部位及病原菌

从病例资料中发现73例败血症的感染部位分布为:口腔32例(43.8%),上呼吸道系统22例(30.1%),肛门13例(17.8%),泌尿系统6例(8.2%);采集73例败血症患者的唾液、口腔黏膜、尿液和粪便样本,进行培养,分离出228株病原菌。其中主要致病菌为金黄色葡萄球菌71例(13.7%)、铜绿假单胞菌42例(8.1%)、表皮葡萄球菌31例(5.9%)和肠球菌20例(3.8%),见表3。

2.4 革兰氏菌的抗生素耐药率

对分离出的细菌针对革兰阳性(G^+)菌和革兰阴性(G^-)菌分别进行药敏实验,选用青霉素、阿米卡星、头孢西丁、庆大霉素、头孢唑林、利福平、环丙沙星、头孢曲松、万古霉素等9种常用抗生素,实验结果见表4、表5。

表3 败血症患者阳性致病菌的感染概况[n(%)]

病原菌	菌种	感染
革兰阳性(G^+)菌	金黄色葡萄球菌	71(13.7)
	表皮葡萄球菌	31(5.9)
	肠球菌	20(3.8)
	肺炎链球菌	8(1.5)
	四联球菌	6(1.2)
	溶血性链球菌	14(2.7)
革兰阴性(G^-)菌	铜绿假单胞菌	42(8.1)
	大肠埃希菌	6(1.1)
	流感嗜血杆菌	6(1.1)
	克雷伯菌	11(2.1)
	不动杆菌	5(10.0)
	嗜麦芽假单胞菌	8(1.5)

表4 革兰阳性(G^+)菌的抗生素耐药概况[n(%)]

药物	金黄色葡萄球菌 (n=71)	表皮葡萄球菌 (n=31)	肠球菌 (n=20)	肺炎链球菌 (n=8)	四联球菌 (n=6)	溶血性链球菌 (n=14)
青霉素	31(43.7)	14(45.2)	15(75.0)	5(62.5)	6(100)	11(78.6)
阿米卡星	37(52.1)	20(64.5)	15(75.0)	5(62.5)	6(100)	11(78.6)
头孢西丁	48(67.6)	22(71.0)	17(85.0)	5(62.5)	6(100)	14(100)
庆大霉素	26(36.6)	8(25.8)	6(30.0)	3(37.5)	3(50)	3(21.4)
头孢唑林	37(52.1)	17(54.8)	18(90.0)	5(62.5)	6(100)	6(57.1)
利福平	26(36.6)	11(35.5)	12(60.0)	3(37.5)	3(50)	5(35.7)
环丙沙星	31(43.7)	20(64.5)	15(75.0)	3(37.5)	0	6(57.1)
头孢曲松	14(19.7)	6(19.4)	3(15.0)	5(62.5)	0	3(21.4)
万古霉素	8(11.3)	0	0	3(37.5)	0	3(21.4)

表5 革兰阴性(G^-)菌的抗生素耐药概况[n(%)]

药物	铜绿假单胞菌 (n=42)	大肠埃希菌 (n=6)	流感嗜血杆菌 (n=6)	克雷伯菌 (n=11)	不动杆菌 (n=5)	嗜麦芽假单胞菌 (n=8)
青霉素	17(40.5)	6(100)	3(50)	11(100)	5(100)	8(100)
阿米卡星	3(7.1)	0	0	3(27.3)	5(100)	3(37.5)
头孢西丁	20(46.7)	6(100)	6(100)	11(100)	5(100)	8(100)
庆大霉素	17(54.8)	6(100)	6(100)	11(100)	5(100)	8(100)
头孢唑林	6(14.3)	3(50)	6(100)	11(100)	5(100)	3(37.5)
利福平	8(19.0)	0	3(50)	3(27.3)	5(100)	8(100)
环丙沙星	20(46.7)	0	0	3(27.3)	0	0
头孢曲松	3(7.1)	6(100)	3(50)	3(27.3)	5(100)	8(100)
万古霉素	0	0	0	3(27.3)	5(100)	5(62.5)

3 讨论

通过病例资料,发现温州市中心医院急性白血病继发败血症发生率为3.6%,较报道的高^[5],可能原因是由于区域、医院规模、治疗方式以及人群生活习惯不同而产生的差异。急性白血病感染败血症是导致病人死亡率增加的一个重要因素,因此,在治疗过程中应特别予以关注。

通过对73例患者单因素考察分析发现,首先,长期使用抗生素是继发败血症的主要危险因素, OR 值高达8.759,这可能与长期使用抗生素,容易造成细菌耐药,菌群失衡,使细菌更加容易通过口腔、上呼吸道、肛门和泌尿系统侵入人体有关^[6]。这提醒我们,在急性白血病治疗过程中,要注意正确合理使用抗生素,预防因菌群失衡导致败血症的发生。其次,年龄是仅次于住院时间的危险因素($OR=3.591$),可能与中性粒

细胞大幅度减少有关^[7]。老年患者器官功能性退变和免疫力减退,使得化疗药物对老年患者的骨髓造血系统影响更大。此外,住院时间也是非常重要的危险因素($OR=2.670$),这与随着住院时间的延长,患者可能更多地接触病原菌有关^[8]。因此在临床治疗急性白血病时,要特别注意维持病人的无菌环境,减少与其他患者接触的机会,尽量避免细菌的交叉感染。

从 73 例患者的样本中,培养出 228 株病原菌,这与马春蓉等^[9]报道的相当,对病原菌进行分离发现革兰阳性菌比例大于革兰阴性菌,说明急性白血病继发败血症的感染中,革兰阳性菌占主要部分,这对治疗有一定的指导作用。为了深入研究抗生素的大量使用对继发败血症的影响,选择了 9 种常用的抗生素进行药敏实验,结果发现,除万古霉素外,病原菌对大多数抗生素已经产生耐药,有的甚至已经完全耐药,这使得治疗变得更加困难。张新刚等^[10]报道也证实了这一点。因此,在急性白血病继发败血症的治疗中,要特别注意抗生素的使用,提倡科学合理使用抗生素,避免引发二重感染,减少耐药的发生。

通过研究分析急性白血病继发败血症感染的危险因素得出,治疗要着重加强医护人员的无菌意识,提高消毒防菌的意识,最大程度上减少病原菌在医院内部的传染;同时要增强患者的免疫力,提高其抵抗病原菌侵袭的能力;更重要的是要改变医生的用药观念,严格按照《抗生素用药指南》合理使用抗生素。

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] WONG J Y, ROSENTHAL J, LIU A, et al. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation[J].

(上接第 376 页)

者健康权益的重要措施^[12]。粉尘、噪声、苯系物、铅等是该市主要的职业危害因素,应积极采取有效措施降低作业场所危害因素浓度,加强职业健康管理,及时发现劳动者健康变化,从根本上保障劳动者健康权益。

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部. GBZ 2.1—2007 工作场所有害因素职业接触限值第1部分: 化学有害因素[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [2] 中华人民共和国卫生部. GBZ 2.2—2007 工作场所有害因素职业接触限值第2部分: 物理因素[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于印发《高毒物品目录》的通知[EB/OL]. (2003-06-10). <http://www.moh.gov.cn/mohwsjdj/s3585/200804/17056.shtml>.
- [4] 刘素香, 刘俊玲. 中、小型钼矿企业矽尘危害现状调查[J]. 职业卫生与应急救援, 2008, 26(6): 314-315.
- [5] 王忠旭, 赵秀君, 于冬雪, 等. 鞍钢 1951—1999 年尘肺病发病特征的流行病学调查分析[J]. 工业卫生与职业病, 2001, 27(5):

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(1): 273-279.

[2] 韩冰, 邱海侠, 周道斌, 等. 血液科 2388 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.

[3] KATHREIN K L, CHARIS S, WINANDY S, et al. Ikaros directly represses the notch target gene *Hes1* in a leukemia T cell line: implications for CD4 regulation[J]. J Biol Chem, 2008, 283(16): 10476-10484.

[4] HISASUE M, NAGASHIMA N, NISHIGAKI K, et al. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in cats infected with feline leukemia virus clone 33 containing a unique long terminal repeat[J]. Int J Cancer, 2009, 124(5): 1133-1141.

[5] 夏云金, 万楚成, 刘莉荣, 等. 急性白血病化疗后并发院内 ESBLs 阳性大肠埃希氏菌败血症临床分析[J]. 临床内科杂志, 2005, 22(5): 339-340.

[6] 柴铁, 李骏, 刘庆荣, 等. 老年急性髓系白血病化疗后医院感染的危险因素及临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(9): 1051-1054.

[7] 林臻, 张弛. 白血病患者医院感染的研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(4): 585-587.

[8] MIRANDA C L, REED R L, KUIPER H C, et al. Ascorbic acid promotes detoxification and elimination of 4-hydroxy-2(E)-nonenal in human monocytic THP-1 cells[J]. Chem Res Toxicol, 2009, 22(5): 863-874.

[9] 马春蓉, 曹红, 刘雅倩, 等. 急性白血病化疗后继发败血症的临床诊断及治疗[J]. 肿瘤预防与治疗, 2009, 22(1): 65-67.

[10] 张新刚. 急性白血病并发医院感染败血症 32 例临床分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2007.

(收稿日期: 2012-09-07)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 张晶; 校对: 郑轻舟)

261-266.

[6] 秦祥忠, 黄承锁, 刘尚军, 等. 某矿区接尘工人 30 年恶性肿瘤发病情况调查[J]. 中华预防医学杂志, 1998(6): 349-351.

[7] 张维森, 江朝强, LAM T H, 等. 职业接触粉尘与死亡相关的前瞻性队列研究[J]. 中国工业医学杂志, 2004, 17(4): 215-219.

[8] 黄家文, 曾子芳, 巫带花, 等. 噪声接触对 49 例男工血压的影响[J]. 中国职业医学, 2008, 35(4): 348-349.

[9] NAWAZ S K, HASNAIN S. Noise induced hypertension and prehypertension in Pakistan[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2010, 10(3): 239-244.

[10] 姚怀芳, 曹坚忠. 63 家企业作业场所噪声检测结果分析[J]. 浙江预防医学, 2008, 20(4): 29.

[11] 阴旅宁. 自贡市工业企业生产性噪声作业点检测情况分析[J]. 中外健康文摘·临床医师, 2008, 5(7): 346-347.

[12] 刘建平, 卞梅青. 江苏省溧阳市厂矿企业职业卫生现状调查[J]. 职业卫生与应急救援, 2008, 26(4): 223-224.

(收稿日期: 2012-10-22)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 张晶; 校对: 郑轻舟)