

104 例急性白血病化疗合并真菌感染的病原学特点及预防

谢华波,黎启利,汪平帮(湖南省浏阳市人民医院检验科 410300)

【摘要】 目的 探讨急性白血病化疗合并真菌感染的因素及其病原学特点。**方法** 对 2006 年 1 月至 2010 年 1 月 104 例急性白血病住院患者化疗后合并真菌感染的部位、感染率、相关危险因素、病原学特点等进行回顾性分析。**结果** 104 例急性白血病患者在住院期间有 41 例并发真菌感染(39.4%);感染部位主要为口腔感染(51.2%),以白色念珠菌感染最为常见(53.7%)。**结论** 急性白血病患者化疗期间真菌感染发生率高,应加强抗真菌感染的预防性治疗。

【关键词】 白血病; 抗肿瘤联合化疗方案; 真菌病
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.18.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)18-2221-02

Pathogenic characteristics and prevention of complicating fungal infections during chemotherapy of acute leukemia in 104 cases XIE Hua-bo, LI Qi-li, WANG Ping-bang (Department of Clinical Laboratory, Liuyang Municipal People's Hospital, Liuyang, Hunan 410300, China)

【Abstract】 Objective To study the factors and pathogenic characteristics of complicating fungal infections during chemotherapy in acute leukemia. **Methods** 104 inpatients with acute leukemia from January 2006 to January 2010 were complicated by fungal infection after chemotherapy. The site of infection, infection rate, related risk factors and pathogenic characteristics were retrospectively analyzed. **Results** Among 104 inpatients with acute leukemia, 41 cases were complicated by fungal infection (39.4%). The infection sites were primarily oral infections (51.2%). Candida albicans infection was most common (53.7%). **Conclusion** The incidence of fungal infection in the patients with acute leukemia is high during chemotherapy. The antifungal prophylaxis treatment should be strengthened.

【Key words】 leukemia; antineoplastic combined chemotherapy protocols; mycoses

近年来,由于恶性血液病患者机体防御、免疫造血功能明显减退,以及临床治疗手段的发展(反复化疗、造血干细胞移植、大剂量糖皮质激素、免疫抑制剂和广谱抗生素的使用),真菌感染已成为恶性血液病患者较常见的并发症,常危及患者生命。恶性血液病患者已成为真菌感染的高危人群。侵袭性真菌感染的临床表现常无明显特征性,真菌培养阳性率较低,早期临床诊断非常困难^[1],且病情进展迅速,危险程度重,已成为白血病患者化疗后粒细胞减少或缺乏的主要并发症及死亡原因^[2]。作者对本院 2006 年 1 月至 2010 年 1 月 104 例急性白血病住院患者化疗后合并真菌感染情况进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2006 年 1 月至 2010 年 12 月在肿瘤血液科住院的急性白血病患者 104 例,其中男 62 例,女 42 例,年龄 17~51 岁,平均 36.3 岁。急性淋巴细胞白血病(ALL)39 例,急性非淋巴细胞白血病(ANLL)65 例。其诊断及疗效标准参照文献^[3]标准。就诊时白细胞(0.9~332.6)×10⁹/L,平均 20.2×10⁹/L;血红蛋白 33~165 g/L,平均 87 g/L;血小板(2.3~202.8)×10⁹/L,平均 47.4×10⁹/L。

1.2 方法 对本院肿瘤血液科 41 例合并真菌感染患者的年龄、性别、基础疾病、感染部位、诱发因素等进行回顾性分析。

1.3 真菌感染诊断标准 所有患者均根据临床表现、X 线检查、CT 及血培养和真菌涂片镜检等确诊。参考国家卫生部颁发的医院感染诊断标准^[4]执行。有临床感染症状,血、组织或尿样真菌培养呈阳性为深部真菌感染;有临床感染迹象或症状,痰、阴道或咽喉分泌物真菌培养呈阳性为浅表真菌感染。

1.4 培养鉴定及药敏试验 对疑有真菌感染的患者均进行血、痰、粪便、尿、咽拭子等常规真菌培养或涂片找菌丝、孢子,

结合临床确诊。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理,各样本率的比较采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 肿瘤血液科真菌感染的检出率及感染部位 2006~2010 年 104 例急性白血病患者中发生医院真菌感染 41 例,感染率为 39.4%;感染部位以口腔感染最多见(21 例,占 51.2%),其次是呼吸道、胃肠道、泌尿系统感染。

2.2 真菌感染常见类型 41 例发生真菌感染的患者中白色念珠菌 22 株(53.7%),近平滑念珠菌 7 株(17.1%),见表 1。

表 1 真菌感染患者检出真菌构成比(n=41)

菌名	株数	构成比(%)
白色念珠菌	22	53.7
近平滑念珠菌	7	17.1
光滑念珠菌	5	12.2
热带念珠菌	3	7.3
克柔假丝酵母菌	3	7.3
曲霉菌	1	2.4

2.3 相关因素与医院真菌感染的关系,见表 2。

表 2 患者发生真菌感染的危险因素统计

相关因素	例数	发生感染例数	构成比(%)
年龄(岁)			
≥60	34	22	64.7 [#]
<60	70	19	27.1

续表 2 患者发生真菌感染的危险因素统计

相关因素		例数	发生感染例数	构成比(%)
住院时间(d)	≥45	47	25	53.2▲
	<45	57	16	28.1
抗生素使用	一联	24	5	20.8
	二联	45	13	28.9
	多联	35	23	65.7
使用激素	—	92	34	37.0
外周血中性粒	<0.5×10 ⁹ /L	41	25	61.0△
细胞绝对值	≥0.5×10 ⁹ /L	63	16	25.4
侵入性操作		89	27	30.3
化疗	大剂量化疗	62	31	50.0*
	常规化疗	42	10	23.8
性别	男	58	24	41.4
	女	46	17	36.9

注:与小于 60 岁患者比较,**P*<0.05;与住院时间少于 45 d 组比较,▲*P*<0.05;与外周血中性粒细胞绝对值大于或等于 0.5×10⁹/L 比较;△*P*<0.05;与常规化疗组比较,**P*<0.05。—表示无数据。

3 讨 论

急性白血病患者自身免疫力低下,癌细胞本身又引起营养物质消耗使患者体质衰弱,机体对周围环境的应激能力减弱,使真菌感染的概率大大增加。本研究资料显示,104 例患者中发生医院真菌感染 41 例,感染率为 39.4%;真菌感染病例以口腔感染者居首位,感染率为 51.2%;并以白色念珠菌占绝对优势,占 53.7%,可能与白色念珠菌在真菌中致病力最强有关,与马春蓉等^[5]报道一致,菌种分布有逐渐扩大趋势。

表 2 显示,真菌感染的易感因素主要是机体本身免疫功能下降(老年患者自身身体条件较差)、长时间住院、长期大剂量化疗、中性粒细胞缺乏、糖皮质激素的长期使用等。化疗后外周血中性粒细胞绝对值减少或缺乏,是导致各种感染的主要原因,由于化疗药物对皮肤黏膜的破坏,化疗后骨髓抑制导致的中性粒细胞的减少,细胞和体液免疫的抑制,所以急性白血病化疗后真菌感染率明显增加,其中大剂量化疗较常规化疗真菌感染的概率明显增加。有学者报道,急性髓样白血病患者经标准 DA 方案(柔红霉素联合阿糖胞苷)诱导缓解治疗,其深部真菌感染率为 3%~5%,而采用大剂量阿糖胞苷诱导治疗的患者,其真菌感染率可高达 30%^[6]。激素一方面作为化疗方案重要组成部分,一方面是预防输血反应和高热患者降温的常用药物,长期反复应用激素会抑制炎症反应,降低白细胞的趋化和吞噬能力,阻止了溶酶体分解和酶的释放,使真菌更容易繁殖。医院真菌感染率随住院时间延长而增加,当住院时间超过 45 d 时,真菌感染可高达 53.2%,感染率明显增高,长期住院的患者多为病情较重,接受化疗较多,接受侵袭性操作较多,接触病原菌概率较多,获得感染的概率增加。反复应用激素及免疫抑制剂等治疗,使患者骨髓造血功能严重受损,细胞及体液免疫功能明显降低,成为细菌合并真菌感染的高危人群^[7]。有资料表明,>60 岁患者真菌感染率为 64.7%,<60 岁白血病患者为 27.1%,说明年龄偏大的患者更容易发生真菌感染,可能与老年人出现的身体功能衰退和病理改变、免疫功能减退、皮肤黏膜屏障作用减弱,以及原已存在各种慢性基础疾病有

关,也与骨髓造血功能不能有效地代偿化疗药物对造血系统的损害有关,尤其是老年人体内 IL-2 减少,T 淋巴细胞增殖能力随之降低,因此老年白血病患者经化疗后易并发真菌感染。随着第 3 代头孢菌素与喹诺酮类药物的广泛应用,二联以上抗生素长疗程、不合理的应用,缺乏必要的原则和更换依据,造成菌群失调,耐药菌株增加,机体免疫力下降,真菌过度生长。因而,对于长期应用抗生素的患者,应考虑是否合并真菌感染,注意预防和治疗。侵入操作,反复吸氧、吸痰、雾化吸入,静脉置管,外周静脉置入中心静脉导管,骨髓穿刺、腰椎穿刺,在患者免疫力降低时,皮肤黏膜表面的真菌易进入深部组织引起感染。

真菌感染已成为恶性血液病化学治疗过程中常见的并发症,其发生率逐年升高,特别是深部真菌感染,是恶性血液病常见继发病症和死亡原因^[8]。因深部真菌感染具有侵袭性及隐匿性且进展较快,而抗真菌药物有效控制病情尚需要一定时间,因此血液系统疾病合并真菌感染的治疗应重视及强调早期经验性治疗^[9]。由于急性白血病合并侵袭性真菌感染的症状一般不典型,明确诊断困难,且预后较差,因此,必须采取有效的真菌防治措施以降低真菌感染的发生率和患者病死率,最大限度地延长白血病患者生命,提高其生活质量。但由于白血病患者常存在严重的出血或感染,活检不能作为常规检查手段,而即使是高度怀疑为播散性真菌血症的患者其血培养阳性率最多也只有 50%^[10],故需结合易感染因素、临床特点、影像学资料等作出对真菌感染的诊断并经验性采用抗真菌治疗,以减少病死率。

综上所述,为降低急性白血病患者化疗后细菌合并深部真菌感染的发生率和病死率,提高感染治愈率,作者认为在急性白血病患者治疗过程中应注意以下几点:根据老年患者机体内在条件和疾病生物学及临床特征^[11],联合化疗应当强调个体化治疗;对中性粒细胞减少或缺乏患者进行保护性隔离,严防感染,有条件的患者应住入层流病房,并及时使用粒细胞集落刺激因子,尽快提高中性粒细胞水平;合理使用抗生素,防止预防性使用广谱抗生素,对于临床高度怀疑真菌感染存在时,应预防性应用抗真菌治疗;对应用肾上腺糖皮质激素或反复多次化疗患者应加强支持治疗,并应用免疫增强剂;尽量缩短住院时间。

参考文献

[1] 翁心华,黄晓军. 侵袭性真菌感染:新的挑战 and 选择[J]. 中华医学杂志,2005,85(25):1441-1442.
[2] Segn RE, Menamoto GY. Therpy for fungal infections in leukemia[J]. Curr Oncol Rep,2001,3(3):201-208.
[3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:261-263.
[4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):314-320.
[5] 马春蓉,曹红,刘雅倩,等. 急性白血病化疗后真菌感染临床分析[J]. 现代预防医学,2009,36(18):3579-3581.
[6] 宋善俊,陆道培,郝玉书. 白血病[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,2004:358-369.
[7] Aoun M,Crokaert F,Paesmans M,et al. Imipenem versus targeted therapy in cancer patients[J]. Int J Antimicrob Agents,1998,10(4):263-270.
[8] Wiley JM,Smith N,Leventhal BG,et al. (下转第 2224 页)

表 2 治疗后肾病综合征组泼尼松、胱抑素 C 及肌酐测定结果比较(±s)

组别	泼尼松(μg/L)	胱抑素 C(mg/L)	肌酐(μmol/L)
系膜增生性肾炎	34.59±13.27	1.76±0.44	167.35±55.19
微小病变肾病综合征	32.16±11.92	1.57±0.28	91.46±28.62
IgA 肾病	36.37±14.56	1.64±0.37	174.92±64.85

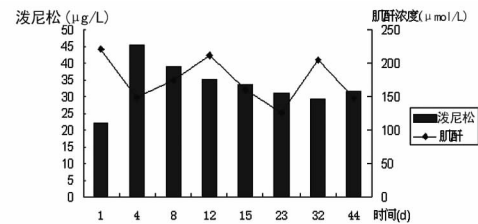


图 1 泼尼松、肌酐浓度-时间曲线

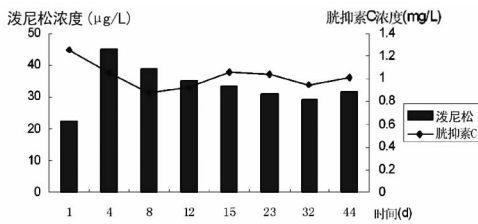


图 2 泼尼松、胱抑素 C 浓度-时间曲线

3 讨 论

随着现代生活节奏的加快和工作压力的增大,肾病综合征的发病率呈升高趋势。肾病综合征复发率高达 60%,主要与不同病理类型、年龄、性别等多方面存在较大差异有关,而且在治疗过程中还会出现并发症。泼尼松是临床治疗肾病综合征的主要激素制剂,其在体内的药物动力学过程是非常复杂的,因此目前国内外这方面的研究还主要停留在动物实验上,在人体内的研究尚不多见。

20 世纪 80 年代中期,瑞典 Grubb^[7] 通过一系列研究,发现胱抑素 C 是一种特异性高、准确性好、较肌酐清除率更为敏感的反映肾小球滤过率的新指标。由于其相对分子质量小,能自由通过肾小球滤过膜,并在近曲小管几乎完全被重吸收和降解,不再重新回到循环中,肾小管也不分泌,而且不受年龄、性别、饮食、炎症反应、感染、血脂、肝脏疾病等干扰,因此胱抑素 C 被临床作为理想的反映肾小球滤过率变化的内源性标志物而日渐受到重视,逐渐广泛应用于临床^[8]。本研究发现治疗前肾病综合征组与健康对照组胱抑素 C 测定结果之间均有明显差异($P<0.01$),说明与肌酐相比,胱抑素 C 敏感性更高,准确性更好,不仅提高了肾病综合征诊断的符合率,而且对于临床

用药方案的制订具有重要指导意义。表 1、表 2 结果表明治疗有效后胱抑素 C 浓度比治疗前明显下降,治疗前、后比较差异有统计学意义($P<0.05$);而肌酐浓度下降不明显($P>0.05$)。说明胱抑素 C 浓度升降在治疗效果的判断及用药方案的调整等方面具有肌酐等传统指标无可比拟的优越性;对稳态血药浓度状态下泼尼松与胱抑素 C、肌酐水平的关系的监测进一步显示了胱抑素 C 在这方面的价值。当然,在局灶性节段性肾小球硬化症等其他类型的肾病综合征是否能得到相同或相似的结果,尚有待于收集相关病例作进一步研究。

总之,由于具有特定生物学特性及功能,作为理想的肾小球滤过率评价指标,胱抑素 C 正逐步得到临床的认可。但同时也必须正视与重视胱抑素 C 在临床应用中存在的实际问题:(1)检测方法有待于进一步完善,提高检测的准确度与特异性;(2)试剂成本应进一步降低,促进从科研到临床的普及。在逐步普及胱抑素 C 在肾脏疾病领域应用的同时,推动其在诸如心血管疾病、肿瘤等方面临床意义研究的发展。

参考文献

[1] 侯振江,魏明竟. 胱抑素 C 及其检测方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(11):1013-1015.

[2] Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, et al. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis[J]. Clin Chem, 2000,46(5):711-715.

[3] Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction[J]. Clin Chem Lab Med, 2006,44(3):288-291.

[4] 杨蔚洁,顾敏娟,夏洪,等. 血清胱抑素 C 早期诊断糖尿病肾病肾损害[J]. 中国临床医学,2008,15(2):223-224.

[5] Villa P, Jimenez M, Soriano C, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients[J]. Crit Care, 2005,9(2):139-143.

[6] 沈蓓. 慢性肾脏病患者不同肾损害时期血清胱抑素 C 的水平探讨[J]. 检验医学与临床,2009,6(10):775-777.

[7] Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids[J]. Clin Nephrol, 1992,38(1):20-27.

[8] Gokkusu CA, Ozden TA, Gul H, et al. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and TX-transplant patients[J]. Clin Biochem, 2004,37(2):94-97.

(收稿日期:2011-05-31)

(上接第 2222 页)

Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during induction chemotherapy: a multivariate analysis of risk factors [J]. J Clin Oncol, 1990,8(2):280-286.

[9] 沈志祥,陈秋生. 血液病合并侵袭性真菌感染的临床特点与治疗[J]. 中华医学杂志,2005,85(21):1447-1448.

[10] Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of an-

tifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(suppl):123-132.

[11] 李秋柏,张伟,邹萍. 30 例 80 岁以上老年人急性粒细胞白血病的治疗及预后分析[J]. 临床血液学杂志,2004,17(1):16-18.

(收稿日期:2011-03-29)