• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.003

124 例多发性骨髓瘤合并肺部感染患者相关危险因素分析*

傅 菁¹, 郑倩颖², 陈 萍^{1△}

福建医科大学附属协和医院:1. 福建省血液病研究所/福建省血液病学重点实验室;

2. 体检中心, 福建福州 350001

摘要:目的 通过分析多发性骨髓瘤合并肺部感染患者的临床特征,明确其相关危险因素,为提高诊疗水平提供帮助。**方法** 回顾性分析 2018 年 1—6 月该院收治的 124 例多发性骨髓瘤患者的临床资料,对患者的一般情况、多发性骨髓瘤和肺部感染的临床表现进行单因素 χ^2 检验,采用 Logistic 回归分析多发性骨髓瘤患者发生肺部感染的危险因素。**结果** 多发性骨髓瘤伴肺部感染的患者外周血白细胞计数或中性粒细胞比例可不增高,降钙素原或 C 反应蛋白水平增高,肺部感染多累及双肺,细菌和真菌混合感染的比例占感染患者的 53.7%。感染组年龄 ≥ 60 岁、国际分期体系(ISS 分期)Ⅲ期、清蛋白 < 35 g/L 及住院天数 > 10 d 的患者比例高于非感染组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Logistic 回归分析显示,住院天数 > 10 d 和血清清蛋白 < 35 g/L 是多发性骨髓瘤患者罹患肺部感染的主要危险因素。**结论** 缩短住院天数,提高血清清蛋白水平,加强 ISS 分期Ⅲ期,尤其是年龄 ≥ 60 岁患者呼吸道感染的预防工作,能降低多发性骨髓瘤患者并发肺部感染的概率。

关键词:多发性骨髓瘤; 肺部感染; 危险因素

中图法分类号:R733.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)16-2279-04

Analysis of related risk factors in 124 cases of multiple myeloma complicating pulmonary infection*FU Qiang¹, ZHENG Qianying², CHEN Ping^{1△}

1. Fujian Institute of Hematology/Fujian Provincial Key Laboratory on Hematology;

2. Health Management Center, Fujian Medical

University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

Abstract: Objective To clear and definite the related risk factors by analyzing the clinical characteristics in the patients with multiple myeloma (MM) complicating pulmonary infection to provide the help for increasing the diagnostic and treatment levels. **Methods** The clinical data in 124 patients with MM from January to June 2018 were retrospectively analyzed. The single factor Chi-square test was conducted on the general data of the patients, and clinical manifestations of MM and pulmonary infection. The Logistic regression was adopted to analyze the risk factors for pulmonary infection occurrence in MM patients. **Results** In the patients with MM complicating pulmonary infection, the peripheral white blood cell count or neutrophil percentage could not increase, and the level of PCT or CRP increased. CT scan revealed that infection usually affected bilateral lungs, the proportion of bacterial and fungal mixed infection accounted for 53.7% of infected patients, the proportion of the patients with age ≥ 60 years old, ISS stage Ⅲ, albumin level < 35 g/L and hospitalization days > 10 d in the infection group were significantly higher than those in the non-infection group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The Logistic regression analysis results showed that serum albumin level < 35 g/L and hospitalization days > 10 d were the most important risk factors for suffering from pulmonary infection in MM patients. **Conclusion** Shortening the hospitalization days, increasing serum albumin level and strengthening the respiratory tract infection management in the patients with ISS stage Ⅲ, especially the patients with age ≥ 60 years old, may reduce the probability of MM patients complicating pulmonary infection.

Key words: multiple myeloma; pulmonary infection; risk factor

多发性骨髓瘤(MM)是成熟 B 细胞恶性肿瘤,其特征为单克隆浆细胞异常增殖,表现为分泌 M 蛋白

* 基金项目:福建省血液医学中心建设项目[闽政办(2017)4号];国家临床重点专科建设项目;福建省临床重点专科建设项目;福建医科大学启航基金项目(2016QH031)。

作者简介:傅菁,女,主管技师,主要从事血液遗传检验研究。△ 通信作者, E-mail:lycp428@163.com。

和相关组织、器官的损害,多发于中老年人,目前缺乏治愈该病的方法。临床工作中发现 MM 患者肺部感染的发生率高,临床表现却通常不典型,极易漏诊、延误治疗,导致死亡风险增高。本研究通过分析合并肺部感染 MM 患者的临床特征,明确相关危险因素,为提高临床医生诊疗水平提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集、分析 2018 年 1—6 月福建医科大学附属协和医院血液科收治的 124 例 MM 住院患者的临床资料,患者的诊断均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》中的诊断标准^[1],其中 IgG 型 63 例, IgA 型 35 例,轻链型 25 例,不分泌型 1 例。肺部感染的诊断标准为咳嗽、咳痰或伴有发热,可以闻及肺部啰音,呼吸道分泌物分离培养出病原菌, X 线胸片或胸部 CT 可见肺部感染影像学改变^[2]。根据患者是否存在肺部感染,将患者分为感染组和非感染组。其中感染组 54 例,男 35 例,女 19 例;中位年龄 65.5 岁;确诊 MM 前发生肺部感染 19 例,确诊后发生肺部感染 35 例。非感染组 70 例,男 44 例,女 26 例;中位年龄 57.0 岁。

1.2 方法 收集的临床资料包括:(1)患者的性别、年龄、住院天数和合并症。(2)MM 的国际分期体系分期(ISS 分期)、是否化疗、外周血白细胞计数、外周血中性粒细胞比例、血清清蛋白水平、是否存在肾功能不全。(3)肺部感染临床表现,以及影像学特点、感染菌株及药敏结果、临床用药和转归。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;运用 Logistic 回归分析 MM 患者合并肺部感染的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺部感染者的临床特点 在同期住院的 124 例 MM 患者中,肺部感染的发生率为 43.5%(54/124)。60 岁以上患者的发生率高达 64.8%。81.5%(44/54)的感染组患者外周血白细胞计数或中性粒细胞比例正常,52 例(96.3%)患者表现为降钙素原(PCT)或 C 反应蛋白(CRP)增高。25 例发热患者中低热(37.5~38.0℃)9 例,中热(>38.0~39.0℃)4 例,高热(>39.0~41.0℃)12 例。并发肺部感染的 MM 患者临床症状表现多样,其中同时伴有咳嗽、咳痰、发热症状者 12 例,占有感染者的 22.2%;单纯咳嗽,伴或不伴咳痰者 19 例,占 35.2%;13 例患者仅有发热症状,占 24.1%,其中 6 例为低热;另有 10 例患者既不发热,也无咳嗽、咳痰表现,仅出现肺部 CT 的影像学改变,占感染者的 18.5%。在接受肺部 CT 扫描的 54 例感染组患者中,92.6%(50 例)显示双肺感染,表现为实变影、小结节状阴影、斑片状或条索状高密度影,伴或不伴胸腔积液,伴或不伴胸膜增厚。

最常见的是斑片状的高密度影。其余 4 例患者均为右肺单侧感染。

患者临床症状与影像学检查结果往往不一致,如同时有咳嗽、咳痰、发热症状的患者,影像学表现未必严重,而无咳嗽、咳痰、高热表现的患者,CT 结果除了提示存在斑片状、条索状实变影外,还可伴有胸腔积液或胸膜增厚。

2.2 肺部感染病原菌的分布、药敏结果、抗感染治疗及转归 54 例肺部感染患者检出的病原菌和药敏结果显示,29 例为细菌与真菌混合感染,占感染者总数的 53.7%(29/54)。从痰涂片、痰培养和血培养中共分离培养出病原菌 18 株,有 2 例患者同时分离出细菌和真菌。真菌的检出率为 61.1%(11/18),白假丝酵母菌占 72.7%(8/11),检出丝状真菌、隐球菌和卡氏肺孢子菌各 1 株。革兰阴性杆菌的检出率为 33.3%(6/18),分别为洋葱伯克霍尔德菌、嗜麦芽窄食单胞菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌和产气肠杆菌各 1 株。检出 1 株革兰阳性球菌(表皮葡萄球菌)。

6 株革兰阴性杆菌对头孢菌素类(如头孢他啶、头孢吡肟等)、单环类(氨基曲南)、 β -内酰胺类/酶抑制剂(如头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦)、喹诺酮类(如莫西沙星、左氧氟沙星等)和氨基糖苷类(如阿米卡星、妥布霉素等)抗菌药物均敏感。除 1 株耐碳青霉烯铜绿假单胞菌对美罗培南和亚胺培南耐药,其余 5 株均对其敏感。分离培养出的表皮葡萄球菌对不耐酶青霉素类、喹诺酮类、磺胺类抗菌药物,以及克林霉素、红霉素有耐药性,对青霉素酶稳定的青霉素类和头孢菌素类、酶抑制剂复合药物、碳青霉烯类抗菌药物敏感。

治疗及转归:根据上述药敏结果,通常经验性选用 β -内酰胺类/酶抑制剂(如头孢哌酮/舒巴坦)进行抗菌治疗。经验性抗真菌治疗则首选伏立康唑。54 例肺部感染患者中有 45 例经广谱抗菌药物治疗 1 周后有所好转,但仍有 3 例因感染控制不佳导致多器官衰竭死亡,另各有 3 例分别因感染控制不佳或疾病进展选择自动出院。

表 1 MM 患者肺部感染单因素分析结果[n(%)]

项目	感染组(n=54)	非感染组(n=70)	χ^2	P
男性	35(64.8)	44(62.9)	0.05	>0.05
年龄 $\geq$ 60 岁	35(64.8)	30(42.9)	5.89	0.01
ISS 分期 III 期	36(66.7)	33(47.1)	4.71	0.02
合并症	50(92.6)	68(97.1)	0.56	>0.05
白细胞减少症	19(35.2)	18(25.7)	1.31	>0.05
清蛋白(<35 g/L)	38(70.4)	21(30.0)	19.92	<0.01
住院天数>10 d	38(70.4)	34(48.6)	5.95	0.01
肾功能不全	13(24.1)	13(18.6)	0.56	>0.05

2.3 肺部感染危险因素单因素分析 分析感染组和非感染组相关数据发现,年龄 ≥ 60 岁、ISS分期Ⅲ期、血清清蛋白水平 < 35 g/L、住院天数 > 10 d的患者比例在两组间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 肺部感染危险因素的 Logistic 回归分析 Logistic 回归分析结果显示,住院天数 > 10 d 和清蛋白 < 35 g/L 是 MM 患者罹患肺部感染的主要危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 MM 患者肺部感染危险因素的 Logistic 分析

危险因素	β	SE	Wald	Sig	Exp(β)	95% CI	
						下限	上限
男性	-0.125	0.599	0.043	0.835	0.883	0.383	3.264
年龄 ≥ 60 岁	0.027	0.026	1.064	0.302	1.027	0.976	1.080
ISS 分期Ⅲ期	-1.043	0.574	3.294	0.070	0.353	0.114	1.087
合并症	1.727	1.127	2.349	0.125	5.626	0.618	51.237
白细胞减少症	1.185	0.641	3.422	0.064	3.272	0.932	11.488
清蛋白 < 35 g/L	-1.815	0.529	11.773	0.001	0.163	0.058	0.459
住院天数 > 10 d	1.748	0.614	8.111	0.004	5.744	1.725	19.132
肾功能不全	-0.329	0.442	0.554	0.456	0.719	0.302	1.712

3 讨 论

据报道,我国血液系统恶性肿瘤患者最常见的感染部位是呼吸道,且以肺部感染的病死率最高^[3]。MM 患者自身免疫功能障碍合并治疗相关的免疫抑制,会造成感染风险增加,同时感染又能通过产生大量早期细胞因子(白细胞介素-6)和活化恶性浆细胞上 Toll 样受体等不同病理学机制促进 MM 进展^[4-6],是导致患者死亡的主要原因。与相同性别和年龄的健康人群相比,MM 患者细菌感染的风险是前者的 7 倍,病毒感染风险为前者的 10 倍,大约有 22% 的 MM 患者因感染而死亡^[7]。此外,MM 患者常见于中老年人,中老年患者由于自身脏器功能减退、常合并多种其他系统基础疾病以及对化疗的耐受性差等原因,更容易发生感染,以肺部感染尤甚^[8-9]。在本研究中,MM 患者的肺部感染发生率高达 43.5%,而且感染的发生率随着年龄的增长呈上升趋势,60 岁以上患者感染的发生率高达 64.8%。

本研究发现,81.5% 合并肺部感染 MM 患者的外周血白细胞计数或中性粒细胞比例正常。原因包括:(1)化疗后部分 MM 患者粒细胞减少或缺乏,感染后粒细胞比例升高,但仍在仪器判定的正常范围内;(2) MM 患者多数为老年人,老年人合并感染后外周血白细胞计数并不增多。因此,在临床工作中,当临床症状不典型时,如果仅以外周血白细胞计数和中性粒细胞比例升高作为判断感染或者感染严重程度的标志,可能导致漏诊,延误治疗。

96.3% 的感染患者存在 PCT 或 CRP 不同程度升高,表明这两项指标可协助判断是否存在感染。尤其是 PCT,处于免疫抑制状态时也不影响其水平升

高,更加适用于免疫功能下降的老年人,是诊断老年肺部感染敏感、特异的良好指标^[10]。92.6% 患者的肺部 CT 检查提示为双肺感染,表明 MM 患者全身免疫功能低下,感染不易控制。临床上,患者发热、咳嗽、咳痰症状和肺部感染严重程度并不一致,合并肺部感染的 MM 患者中有 18.5% 临床上并无发热、咳嗽、咳痰表现。因此,临床医生应警惕此类患者,在全面分析临床资料的同时,及时行 CT、X 线片等影像学检查,有助于准确判断患者病情。

近年来,由于广谱抗菌药物、细胞毒性药物、糖皮质激素和免疫抑制剂的广泛使用,住院患者中真菌感染的比例急剧上升。有研究报道,假丝酵母菌属致患者血液感染的发病率达 71.6%,居血液感染常见病原菌第 4 位^[11]。本研究分离培养出的病原菌以白假丝酵母菌为主,这可能与地域差异有关。白假丝酵母菌是人体内正常定植的机会致病菌,分布广泛、致病力强,感染患者多因自身肿瘤负荷大、基础疾病多、住院时间长、血清清蛋白水平低于正常值而发生院内感染。长期、多种类、反复使用广谱抗菌药物也易导致患者体内菌群失调,并可通过抑制某些产抗假丝酵母菌物质的肠道菌等途径加速真菌感染的发生^[12]。

本研究发现,大多数肺部感染的 MM 患者为细菌和真菌双重感染,占感染者总数的 53.7%。这提示临床医生在感染发生后,应充分考虑到病原菌的复杂性,及早通过痰涂片、痰培养或血培养确定病原菌,并根据药敏结果选择敏感药物。若患者长期、大量使用多种广谱抗菌药物,应警惕患者自身菌群失调所致真菌感染,可依据实际情况经验性应用抗真菌药物。

本研究发现,感染组年龄 ≥ 60 岁、ISS 分期Ⅲ期、

血清清蛋白水平 $<35\text{ g/L}$ 和住院天数 $>10\text{ d}$ 的患者比例高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着年龄的增长,老年人的脏器功能减退,其化疗后免疫功能恢复时间较长,住院时间往往也相应延长,这为机会致病菌的转移和医院内病原菌交叉感染提供机会,感染风险随之增高^[13]。因此,年龄较大的MM患者比年轻患者更容易发生感染。而ISS分期靠后的患者,因骨髓瘤负荷大,由肿瘤引起的体液免疫和细胞免疫缺陷,包括CD4/CD8比例失衡,自然杀伤细胞和树突状细胞受损^[14],改变了人体内的免疫微环境,使患者已存在的感染播散,更不容易控制。有研究报道,虽然不同ISS分期患者的感染率并无差别,但ISS分期靠后的患者,特别是肾功能不全的MM患者与反复发生的复杂感染显著相关^[7]。然而,本研究中是否存在肾功能不全与肺部感染的发生率并无关联。

Logistic回归分析显示,住院天数 $>10\text{ d}$ 和清蛋白水平 $<35\text{ g/L}$ 是MM患者罹患肺部感染的主要危险因素。本研究结果表明,缩短住院天数,提高患者血清清蛋白水平可能降低MM患者肺部感染的发生率。既往研究报道,血液病患者中性粒细胞减少的程度^[6-8],以及是否存在其他合并症与感染风险有关^[5,15],然而本研究中大多数患者没有发生中性粒细胞减少症,这可能和近年来多采用以硼替佐米为主的方案有关。

综上所述,合并肺部感染的MM患者外周血白细胞计数或中性粒细胞比例可能正常,并且PCT或CRP可能有不同程度升高。患者感染常累及双肺,病原菌多为细菌和真菌混合感染,其临床症状表现多样,且常与影像学检查结果不一致,需要临床医生进行密切的临床观察,并与实验室检查相结合。缩短住院天数,提高患者清蛋白水平,加强ISS分期Ⅲ期患者,尤其是年龄 ≥ 60 岁患者呼吸道感染预防工作,可降低MM患者同时发生肺部感染的概率。

参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J].中华内科杂志,2017,56(11):866-870.
- [2] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:41-61.
- [3] 闫晨华,徐婷,郑晓云,等.中国血液病患者中性粒细胞缺

乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J].中华血液学杂志,2016,37(3):177-182.

- [4] VALKOVIC T, GACIC V, NACINOVIC-DULETIC A. Multiple myeloma index for risk of infection[J]. J Cancer, 2018, 9(12): 2211-2214.
- [5] TETE S M, BIJL M, SAHOTA S S, et al. Immune defects in the risk of infection and response to vaccination in monoclonal gammopathy of undermined significance and multiple myeloma[J]. Front Immunol, 2014, 5(1): 257-262.
- [6] VALKOVIC T, GACIC V, IVANDIC J, et al. Infections in hospitalized patients with multiple myeloma: main characteristics and risk factors[J]. Turkish J Hematol, 2015, 32(3): 234-242.
- [7] BLIMARK C, HOLMBERG E, MELLQVIST U, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients[J]. Haematologica, 2015, 100(1): 107-113.
- [8] NUCCI M, ANAISSIE E. Infections in patients with multiple myeloma[J]. Semin Hematol, 2009, 46(3): 277-288.
- [9] 陆敏秋,褚彬,李真,等.多发性骨髓瘤老年患者化疗后感染因素分析与对预后的影响[J].中华医院感染学杂志, 2015, 25(22): 5186-5188.
- [10] 冯莎莎,王开正.降钙素原联合C反应蛋白在老年患者肺部细菌感染中的价值[J].国际检验医学杂志, 2015, 36(8): 1043-1044.
- [11] 吴继华,朱善军,马春芳,等.2014-2016年住院患者真菌感染的流行病学特点及相关因素分析[J].中国病原生物学杂志, 2018, 13(1): 79-82.
- [12] 汪道峰,娄宁,李小东.肿瘤重症患者侵袭性肺部真菌感染危险因素分析[J].中华医院感染学杂志, 2012, 22(13): 2802-2804.
- [13] KONTOYIANNIS D P, LEWIS R E. Reply to risk for invasive fungal infections during acute myeloid leukemia induction therapy: a true association with echinocandins[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(8): 4990-4991.
- [14] TERPOS E, KLEBER M, ENGELHARDT M A, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications [J]. Haematologica, 2015, 100(10): 1254-1266.
- [15] BASIT A, SIDDIQUI N, HAMEED A, et al. Factors affecting outcome of patients with multiple myeloma[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2014, 26(3): 376-379.

(收稿日期:2018-12-16 修回日期:2019-02-18)