

· 老年多器官疾病专栏 ·

地西他滨单药或联合低剂量化疗治疗老年急性髓系白血病医院内感染的临床分析

周宏伟, 古永建, 王志红, 刘 默, 曹志刚, 彭朝津, 杜 瑜, 杨清明*

(解放军总医院第一附属医院老年血液肿瘤科, 北京 100048)

【摘要】目的 分析地西他滨单药或联合低剂量化疗治疗老年急性髓系白血病医院内感染的临床特点及易感因素。**方法** 回顾性分析2009年9月至2012年10月接受地西他滨单药或联合低剂量化疗治疗的10例老年急性髓系白血病患者医院内感染发生率、感染部位、致病菌和易感因素等。**结果** 10例老年患者治疗后医院内感染率为70%, 例次感染率为46.7%, 感染部位以呼吸系统最多见(占52.4%), 致病菌以革兰阴性杆菌为主。化疗后骨髓抑制、粒细胞减少者感染率明显增高; 与地西他滨联合低剂量化疗方案比较, 地西他滨单药方案骨髓抑制、粒细胞减少发生率和医院内感染率降低。**结论** 老年急性髓系白血病患者是医院内感染的易感人群, 骨髓抑制、粒细胞减少是其易感因素。地西他滨单药方案治疗老年急性髓系白血病可降低医院内感染发生率。

【关键词】 地西他滨; 老年人; 白血病, 髓样, 急性; 医院内感染; 中性粒细胞减少

【中图分类号】 R733.7; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00184

Clinical analysis on nosocomial infection in elderly acute myeloid leukemia patients treated by decitabine alone or with low-dose chemotherapy

ZHOU Hong-Wei, GU Yong-Jian, WANG Zhi-Hong, LIU Mo, CAO Zhi-Gang, PENG Chao-Jin, DU Yu, YANG Qing-Ming*

(Department of Geriatric Hematology and Oncology, the First Affiliated Hospital Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics and susceptible factors of nosocomial infection in the elderly patients with acute myeloid leukemia(AML) treated by decitabine alone or with low-dose chemotherapy. **Methods** A retrospective analysis was carried out on 10 elderly patients with AML who were treated by decitabine with or without low-dose chemotherapy in our department from September 2009 to October 2010. The incidence of nosocomial infection, most commonly infected sites, pathogenic bacteria and the susceptible factors were collected and analyzed in the cohort during the chemotherapeutic period. **Results** The incidence of nosocomial infection was 70%, and case infection rate was 46.7% in this study. The most commonly infected site was respiratory system, accounting for 52.4%, and the common pathogenic bacteria were mainly Gram-negative ones. There was a markedly increased infection rate in the patients with myelosuppression and neutropenia. The incidence of myelosuppression and neutropenia was lower in the regimen of single decitabine than that in the schedule of decitabine combined with low-dose chemotherapy. **Conclusions** The elderly patients with AML are susceptible to nosocomial infection. Myelosuppression and neutropenia are the susceptible factors for the infection. Exclusive decitabine regimen reduces the incidence of nosocomial infection in these elderly patients.

【Key words】 decitabine; aged; leukemia, myeloid, acute; nosocomial infection; neutropenia

Corresponding author: YANG Qing-Ming, E-mail: yangqm@medmail.com.cn

急性白血病(acute leukemia, AL)是一种造血干细胞恶性克隆性疾病,患者骨髓正常造血功能受抑制,临床特点表现为贫血、感染、出血等。AL患者由于免疫功能低下和反复化疗引起的骨髓抑制,医院内感染发生率较高,可发生多次或多部位

感染,是血液病常见的死因之一^[1],且在老年AL患者中尤为突出,主要是因为老年患者常合并其他疾病,体能状态较差或者器官功能下降。化疗期间医院内感染已成为影响老年AL缓解和预后的重要因素。现对我科应用地西他滨(decitabine, DAC)

单药或联合低剂量化疗治疗10例老年急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者的临床资料进行回顾性分析, 总结医院内感染临床特点, 探讨医院内感染易感因素及防治措施。

1 对象与方法

1.1 对象

2009年9月至2012年10月在解放军总医院第一附属医院老年血液肿瘤科住院并接受DAC单药或联合低剂量化疗治疗的老年AML患者10例, 经骨髓形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学 (morphology, immunology, cytogenetics and molecular biology, MICM) 检查确诊, 诊断标准参照法-美-英 (French-American-British, FAB) 协作组 and 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 分型标准 (非急性早幼粒细胞白血病, 骨髓中原始细胞 $\geq 20\%$), 中位年龄75 (60~84) 岁, 男4例、女6例。按照2001年中华人民共和国卫生部颁布的《医院感染诊断标准 (试行)》^[2]进行医院内感染病例的诊断。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案及观察指标 本组10例患者采用低剂量DAC单药或联合低剂量化疗方案: DAC 20mg/m²第1—5天单药或联合传统化疗药物 (1/10~1/3标准剂量) 第3—9天, 每4周为1个疗程。根据患者的卡氏评分 (Karnofsky, KPS)、AML的危险分层: 年龄、白细胞计数及细胞遗传学异常等选择是否联合化疗、化疗方案及化疗药物剂量, 并根据前一疗程治疗疗效及并发症等情况进行调整。如KPS > 60分者可选择联合化疗, AML的危险因素越多、积分越高者所选择化疗方案的强度及化疗药物剂量越高。所有10例老年AML患者共接受DAC单药方案治疗19个疗程, DAC联合低剂量化疗方案治疗26个疗程, 共计45个疗程。注意隔离, 病房每日定时消毒, 患者注意个人卫生, 药物漱口, 坐浴, 部分患者口服磺胺甲噁唑、诺氟沙星及阿昔洛韦预防感染。参照10例患者的体温、临床表现、病原学检查和影像学资料等对医院内感染率、感染部位、致病菌及外周血中性粒细胞绝对值计数 (absolute neutrophil count, ANC) 等临床资料进行分析, 重点分析DAC单药或联合低剂量化疗方案对ANC以及医院内感染的影响。

1.2.2 标本来源及培养 根据患者具体情况采取血培养、痰培养、咽拭子培养及分泌物培养, 其中血液培养在发病初期1~2d内或发热高峰时采集, 最好在应用抗生素前采集, 如已有中心静脉置管则

自外周静脉及中心静脉导管采集双份血标本。培养标本, 药敏试验采用VITEK2 compact微生物鉴定/药敏分析系统测定, 结果按照临床和实验室标准学会 (CLSI, 2009) M100-S19E文件^[3]规定的判断标准进行判定。

1.3 统计学处理

应用SPSS17.0统计软件进行分析, 计数资料的比较采用 χ^2 检验。P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 医院内感染发生率

10例老年AML患者发生医院内感染7例, 感染率为70%, 合计21例次, 例次感染率为46.7%。其中DAC单药治疗19个疗程, 发生感染5例次, 例次感染率为26.3%。该组老年AML患者的一般情况、用药方案及医院内感染发生情况见表1。

2.2 感染部位分布

21例次感染中呼吸系统感染11例次 (占52.4%, 其中血气分析提示呼吸衰竭2例次), 面部软组织感染1例次, 肛周感染1例次, 菌血症1例次, 中耳炎1例次, 鼻部感染1例次, 泌尿系统感染2例次 (9.52%), 未明确感染部位 (粒细胞减少伴发热) 4例次 (19.0%), 其中 ≥ 2 个部位感染1例次。

2.3 医院内感染的病原体分布情况

21例次感染均送检血、痰、尿、粪、咽腔分泌物等病原学检查, 检出细菌16株, 其中革兰阴性杆菌8株、革兰阳性球菌2株、真菌1株。细菌来源: 痰培养13株 (81.25%), 分别是铜绿假单胞菌2株, 白色念珠菌2株, 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、嗜麦芽寡单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌、恶臭假单胞菌、宰酮丛毛单胞菌、褪色 (粘质) 沙雷菌、溶血葡萄球菌及屎肠球菌各1株; 尿液培养2株 (12.5%), 包括大肠埃希菌1株、屎肠球菌1株; 血培养1株 (6.25%), 为肺炎克雷伯菌1株。

2.4 粒细胞减少症、联合低剂量化疗与医院内感染关系

本组10例患者共接受化疗45个疗程: 36例次发生粒细胞减少症 (ANC < $2.0 \times 10^9/L$), 16例次 (44.4%) 发生医院内感染; 9例次未发生粒细胞减少症 (ANC $\geq 2.0 \times 10^9/L$), 其中2例次 (22.2%) 发生医院内感染。与化疗后未发生粒细胞减少症患者比较, 发生粒细胞减少症患者的医院内感染率明显增高 (P < 0.05)。在共计45个疗程的治疗中: 地西他滨单药方案19个疗程, 13例次 (68.4%) 发生粒细

表1 老年AML患者的一般情况、用药方案及医院内感染发生情况
Table 1 General situation, therapeutic regimen and nosocomial infection of the elderly patients with AML

Case No.	Gender	Age(years)	Diagnosis	Therapeutic regimen	Nosocomial infection(n)
1	Female	75	AML-M2	DAC × 12	2
				(DAC + H) × 2	0
				(DAC + Mito + VP-16) × 4	2
				(DAC + Ara-c + VP-16) × 1	1
2	Female	60	AML-M5	(DAC + HAG) × 2	0
				(DAC + MA) × 1	0
				(DAC + CAG) × 2	1
3	Female	72	AML-M5	DAC × 1	1
				(DAC + HAG) × 2	2
				(DAC + CAG) × 2	2
4	Female	81	AML-M5	DAC × 1	1
				(DAC + Ara-c) × 4	3
				(DAC + H + Acla) × 1	1
5	Male	84	AML-M6	DAC × 2	0
6	Male	63	AML-M2	DAC × 1	0
7	Male	71	AML-M4	DAC × 1	1
				(DAC + HAG) × 1	1
				(DAC + MA) × 1	0
8	Female	76	AML-M2	DAC × 1	0
9	Female	77	AML-M1	DAC + MA) × 1	1
10	Male	75	AML	(DAC + HAG) × 2	1

AML: acute myeloid leukemia; DAC: decitabine; H: homoharringtonine; Mito: mitoxantrone; VP-16: etoposide; Ara-c: cytarabine; G: granulocyte colony-stimulating factor; Acla: aclacinomycin

胞减少, 5例次(26.3%)发生医院内感染; 地西他滨联合低剂量化疗方案26个疗程, 23例次(88.5%)发生粒细胞减少, 14例次(60.9%)发生医院内感染; 与地西他滨联合低剂量化疗相比, 地西他滨单药治疗后粒细胞减少症发生率减低, 医院内感染率亦明显降低($P < 0.05$)。

3 讨论

AML是临床上常见的血液系统恶性肿瘤,其发病率随年龄增加而上升,如40岁年龄段的发病率为1/100 000,而年龄>75岁的发病率为15/100 000,中位发病年龄为65岁^[4]。近30年,AML的治疗取得了较大进步^[5],但是目前老年患者的治疗选择仍很有限,并且预后很差。常规的蒽环类抗生素和阿糖胞苷诱导化疗只在少数能够接受高强度治疗的老年患者中获得较为持久的缓解,缓解率在50%左右,但毒性反应很强烈^[6,7]。由于AL患者血中抗入侵细菌的中性粒细胞和淋巴细胞出现质量和数量的改变,机体免疫力低下,感染机会增加,尤其在联合化疗后,出现严重骨髓抑制,中性粒细胞减少,使机体免疫力进一步减低,加之化疗药物对皮肤黏膜的损害,增加细菌的侵入、滋生机会,诱发口腔、呼吸道、泌尿道、消化道等感染。相关文献报道,老年急性白血病医院内感染率为76.9%~78.9%,例

次感染率为70.1%~87.5%^[8-10],而本组患者应用DAC单药或联合低剂量化疗方案治疗后医院内感染率为70%,例次感染率为46.7%,进一步分析提示DAC单药治疗的医院内感染率进一步降低,例次感染率仅为26.3%,说明应用DAC单药或联合低剂量化疗方案治疗老年AML在提高有效率(60%)的基础上,明显降低了医院内感染率,改善了患者的生存质量。

本研究显示老年AML患者感染发生的部位以呼吸系统最常见(52.4%),其次为泌尿系统感染(9.52%),考虑可能与老年患者体力状况差,一旦感染卧床时间长,排除口腔及气道分泌物的能力下降有关。在病原菌方面,以革兰阴性杆菌为主。本研究显示随着中性粒细胞的下降,老年AML治疗后医院内感染发生率显著增高,表明骨髓抑制、外周血中性粒细胞减少是老年AML患者医院内感染的易感因素;与DAC联合低剂量化疗方案比较,DAC单药治疗老年AML后粒细胞减少症的发生率减低(88.5% vs 68.4%),医院内感染的发生率亦明显降低(60.9% vs 26.3%, $P < 0.05$)。AL化疗后进入粒细胞减少或粒细胞缺乏期,一旦发生感染,来势凶猛,很难控制,因此临床需积极采用广谱、高效、联合的抗菌药物,尤其是三代头孢菌素和碳氢酶烯类等广谱抗生素,有时甚至需联合应用抗真菌药物。

去甲基化药物DAC的问世为老年AML的治疗提供了新的策略和思路。Cashen等^[11]关于DAC一线治疗老年AML多中心、Ⅱ期临床研究显示总体缓解率为25%，总体中位生存期为7.7个月，粒细胞减少伴发热的占29%，肺部感染发生率为11%。本组患者治疗方案中DAC的给药方式与上述Ⅱ期临床试验一致，不同之处在于部分患者联合应用了低剂量传统化疗药物，结果显示该组患者的总体有效率为60%，中位总生存期为11.5个月，优于上述研究结果，疗效提高的主要原因考虑与低剂量化疗药物的应用有关，但随之而来的治疗相关并发症（主要为Ⅲ～Ⅳ度骨髓抑制和肺部感染）发生率亦明显增高，治疗后血象恢复时间亦延长，因而需进一步探索和研究更为有效的老年AML的治疗方案，以期促进血象早期恢复、降低治疗相关严重并发症并进一步提高老年AML的缓解率。

【参考文献】

- [1] 熊金元, 翟群华, 张新华, 等. 201例急性白血病病死分析及经验教训[J]. 临床血液学杂志, 1996, 9(3): 118-119.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学感染杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute 2009. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing[S]. Sixteenth Informational Supplement M100S19, CLSI, 2009.
- [4] Erba HP. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment[J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2007: 420-428.
- [5] Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukemia in adults[J]. Lancet, 2013, 381(9865): 484-495.
- [6] Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, *et al.* Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial[J]. Blood, 2001, 98(5): 1302-1311.
- [7] Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(14): 1908-1915.
- [8] 刘卓刚, 高芳, 杨艳敏, 等. 老年急性白血病患者院内感染及治疗[J]. 中华老年医学杂志, 1998, 17(1): 29-31.
- [9] 柴铁, 李俊, 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]. 中华医院感染杂志, 2009, 19(9): 1051-1054.
- [10] 秦娜, 李广波, 郭树霞, 等. 32例老年急性白血病医院感染的临床特点总结[J]. 中华实用医药杂志, 2012, 7(12): 138-139.
- [11] Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, *et al.* Multicenter phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(4): 556-561.

(编辑: 张青山)