

文章编号: 1672-3384(2010)-03-0009-03

## 粒细胞减少伴发热患者的抗菌治疗

【作者】 石红霞 黄晓军

北京大学人民医院血液病研究所 (北京 100044)

【摘要】 全球范围因恶性肿瘤而接受治疗化疗的患者中,中性粒细胞减少极为常见,不明原因的发热常是这些患者感染时的唯一表现,在未获得病原学证据之前必须开始经验性抗感染治疗,以控制病情,降低重症感染的死亡率。本文综述与粒细胞减少发热相关的病原菌、临床表现、诊断治疗与预防,以及经验教训等。

【关键词】 粒细胞减少;发热;经验性治疗

【中图分类号】 R557.3;R978

【文献标识码】 A

中性粒细胞绝对计数(ANC)  $< (1.8 \sim 2.0) \times 10^9 \cdot L^{-1}$  时称为粒细胞减少(neutropenia),粒减。当  $ANC \leq 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  时,感染的危险增加;当  $ANC \leq 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  时(此时称为粒细胞缺乏),感染成倍增加;当  $ANC \leq 0.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  时,超过半数病人会出现感染。目前造成粒细胞减少的主要原因是化疗、放疗引起的骨髓抑制。在粒细胞减少时(特别是粒细胞缺乏<sup>[1]</sup>)发生的感染,由于患者的免疫力低,感染程度重,病原菌及感染灶常常不明确,感染成为治疗相关死亡的主要原因。

美国感染病协会(IDSA)将粒细胞减少伴发热(febrile neutropenia)定义为<sup>[2]</sup>:口表单次体温  $\geq 38.3^\circ C$ ,或两次  $\geq 38.0^\circ C$  持续至少 1h,或 12h 内 2 次体温  $\geq 38.0^\circ C$ 。粒细胞减少的定义为  $ANC < 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,或  $< 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  而预计 48h 内临床情况恶化。而这一定义接近于血液病的粒细胞缺乏(agranulocytosis)的定义。

### 1 粒细胞减少发热(febrile neutropenia)的病原菌

随着中性粒细胞减少程度的加深和持续时间的延长,出现细菌感染的概率明显增加。细菌感染多为体内潜在的感染复燃所致,常表现为院内感染,耐药率高,常规抗菌治疗效果差。随着粒细胞减少时间的延长,混合感染增多,既可以是多种细菌混合感染,也可以出现细菌、真菌、病毒等的混合感染。

抗微生物治疗国际组织欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)关于 30 年来粒细胞减少伴发热患

者致病菌的研究显示,最初革兰阴性菌( $G^-$ )非常普遍,到了 20 世纪 80 年代后期革兰阳性菌( $G^+$ )感染发生率大幅度上升,而近年来革兰阴性菌感染再次稳定上升。

我国对血液疾病患者院内感染的分析中,占多数的仍然是革兰阴性菌,占 50%~70%,铜绿假单胞菌、肠杆菌属、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌及嗜麦芽窄食单胞菌位居常见的革兰阴性致病菌的前 6 位,且均为易耐药菌株。革兰阳性球菌的比例有所上升,插管相关感染是最常见的原因。常见的革兰阳性菌居前 3 位的分别是:凝固酶阴性的葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌属。

由于过度应用抗菌药物,特别是头孢菌素和氟喹诺酮类药物所产生的选择压力,细菌耐药性呈增长趋势,尤其是耐万古霉素肠球菌(VRE)和多重耐药和泛耐药革兰阴性杆菌有所增多,加重了抗感染治疗的艰巨性。

### 2 临床表现

粒细胞减少的患者发生细菌感染后,临床表现不典型,不易形成局部化脓病灶,发热往往是唯一的表现。一般来说,无其他原因可以解释的发热( $> 38.0^\circ C$ ),持续 1h 以上,仍是感染的主要指征。由于患者的免疫力低下,感染易扩散,且进展迅速,败血症、重症肺炎等严重感染发生率高,病情凶险,死亡率高。

与普通胸片比较,胸部 CT 能更早期和更精确地发现病灶。免疫功能正常人群少见部位的感染,

如副鼻窦、颅内等,应注意筛查。

### 3 感染的诊断和病原菌的判断

由于患者的粒细胞减少,白细胞及分类对判定是否存在细菌感染没有帮助,红细胞沉降率和C反应蛋白有一定参考意义,如同时明显升高,细菌感染的可能性大,但特异性不高。

常规的体液细菌培养耗时较长,而且阳性率低。培养应反复多次进行,以提高培养的阳性率和准确率。需要注意的是,除了无污染的血液、体液或某些穿刺液(物)标本培养结果具有诊断特异性外,其他常用的如咽、痰、尿液等都是易污染标本。目前已经出现了用PCR方法检测微生物的试剂盒,可以同时检测10~20种常见的病原菌(包括细菌和真菌),具有需要的标本量小(1~4ml)、检测快速(6~8h出结果)的优点,阳性率比常规细菌培养要高。但由于PCR方法本身的限制,可能出现假阳性结果,而且价格昂贵,只能检测固定的几种病原菌,因此在临床上并没有广泛应用。

### 4 患者的评估

考虑为感染后,应对患者进行病情的评估,以决定治疗策略。目前应用比较多的是多国癌症支持治疗学会(Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC)<sup>[3]</sup>评分(表1),评估为低危的患者口服抗菌药物治疗的有效率为95%。

表1 MASCC评分体系

临床特征	评分
疾病程度:无症状或症状轻微	5
无低血压	5
无慢性阻塞性肺病	4
实体肿瘤或无真菌感染	4
无脱水	3
疾病程度:中等程度症状	3
发病时在门诊就诊	3
年龄<60岁	2

注:评分>21分为低危组;不适用于<16岁儿童

根据IDSA指南,粒细胞减少发生感染的病情评估的高危因素包括:①血流动力学不稳定;②口腔或胃肠道黏膜炎;③腹痛或直肠周围疼痛;④恶心、

呕吐;⑤腹泻;⑥静脉导管部位感染;⑦神经或精神的变化;⑧胸片上有新的浸润灶、低氧血症、或有COPD基础疾病;⑨肝功能异常(转氨酶高于正常上限的5倍)、肾功能异常(肌酐清除率 $<30\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ );⑩中性粒细胞减少持续时间 $>7\text{d}$ 。

在这两种评估体系中,IDSA对病情的评估更为细化,方便临床使用。

## 5 治疗

### 5.1 经验性治疗

对于粒细胞减少的病人,若体温超过 $38.0^{\circ}\text{C}$ ,且除外其他原因,应首先考虑细菌感染的可能性,然后通常根据专科的特点、感染部位和病房的细菌学监测资料来推测可能的致病菌,尽早开始经验性治疗。

在对患者进行评估后,根据病情评估的严重程度和感染进展情况选择经验降阶梯或升阶梯治疗。

高危、病情严重、进展快的患者采用降阶梯方案,静脉输注抗菌药物。降阶梯方案尽量选用广谱高效的杀菌剂,应尽可能覆盖所有可能的病原菌,至少要覆盖前3~4位(按分布频度排序居前3位或前4位的)常见病原菌,特别是铜绿假单胞菌。常用的抗菌药物组合有以下4种:①氨基糖苷类+抗铜绿假单胞菌的 $\beta$ -内酰胺类;②两种 $\beta$ -内酰胺类如头孢拉定<sup>[4]</sup>+哌拉西林;③单用广谱抗菌药物如头孢他定、头孢噻肟、头孢吡肟、碳青霉烯类等;④万古霉素+氨基糖苷类+抗铜绿假单胞的 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物。青霉素过敏的患者可选择环丙沙星/氨曲南+克林霉素/万古霉素。

对于低危患者,可以在门诊采用口服给药。一般在原来预防用药的基础上升级,选用半合成青霉素加喹诺酮类。如果病情发展,可选用头孢菌素类静脉输注,严重的选用碳青霉烯类,联合或不联合氨基糖苷类。

如果经验治疗3~5d无效,又没有阳性的培养结果,可加用针对革兰阳性球菌的药物。再观察48~72h,如果仍无效,根据培养结果调整抗菌药物,如仍没有阳性结果,应考虑真菌感染的可能,可经验性抗真菌治疗。由于万古霉素在荟萃分析中

没有显示出增加疗效的作用,因此一般不建议用作一线联合用药。

## 5.2 针对性治疗

根据可靠的培养及药敏结果调整抗菌药物。在获知细菌培养及药敏结果后,对疗效不佳的患者应调整给药方案。

## 5.3 剂量及疗程

选择了相应的抗菌药物之后,还应考虑药物体内分布,确定合适的给药方式、剂量和疗程。初始治疗应予静脉给药,以确保疗效。治疗重症感染(如败血症)和抗菌药物不易达到的部位的感染(如中枢神经系统感染等),抗菌药物剂量宜大。根据药动学(PK)和药效学(PD)相结合的原则确定给药次数。

抗菌药物的疗程因病情不同而异,无明显病灶的细菌感染至少用至体温正常、症状消退后 72~96h。

## 6 预防

感染预防有下面 2 种途径:①抑制体内原有病原体的激活;②减少患者从周围环境获得感染的可能性。对于高危患者,预计粒细胞减少(缺乏)持续时间 >7d 者,可以预防性全身应用抗菌药物(包括细菌和真菌),通常采用喹诺酮类药物来预防细菌感染<sup>[5]</sup>。理想的预防用药可以减少发热的发作和菌血症的发生,同时没有明显增加细菌的耐药性(不管是指南还是实际的临床实践,目前国内都采用喹诺酮类药物来预防)。

## 7 治疗失败的原因

治疗失败的原因主要包括:感染部位抗菌药物浓度不够;感染部位未切开引流、有坏死组织等;非感染性发热;对抗菌药物耐药;出现混合感染等。

## 8 关于集落刺激因子的应用

由于中性粒细胞计数和粒细胞减少的持续时间是影响感染的发生和决定疗效的重要因素,因此,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的应用非常普遍。但是荟萃分析显示:①预防性应用 G-CSF 可以降低粒细胞缺乏患者感染的风险,降低感染相关死亡率,但不改变患者的无病生存和总生存;②在发

热期间使用,可以轻微缩短粒细胞减少持续时间,但发热持续时间和死亡率没有差异。因此不建议粒细胞缺乏出现发热时常规使用 G-CSF。

## 9 粒细胞缺乏时间的估计

除了与疾病本身的状态有关以外,化疗药物的种类和剂量是影响粒细胞缺乏持续时间的最重要的因素。可以根据常用的化疗药物对粒细胞缺乏的影响的分级,来预计粒细胞缺乏的持续时间。

总之,在粒细胞减少患者发生细菌感染时,提高诊断水平是提高治疗水平之关键,尽早而有效的治疗可以降低感染死亡率。

## 【参考文献】

- [1]张之南.血液病诊断及疗效标准[M].第2版.北京:科学技术出版社,1998:164-165.
- [2]HughesWT,ArmstrongD,Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer[J]. Clin Infect Dis, 2002,34(6):730-751.
- [3]汪复.感染性疾病与抗微生物治疗[M].上海:上海医科大学出版社,2000:34,36,112-114,188-191.
- [4]汪复,朱德妹,胡付品,等.2008年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(5):321-329.
- [5]朱骏,丁星,王桦.血液系统疾病患者中临床分离菌分布及耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志,2006,6(1):37-41.
- [6]王婧,许兰平,刘代红,等.C反应蛋白在骨髓移植后并发症早期诊断及疗效评估中的应用价值[J].中国实用内科杂志,2007,27(3):452-454.
- [7]何礼贤.抗感染经验性治疗与靶向治疗的统一及其实践[J].中华内科杂志,2006,45(3):179-181.
- [8]汪复编译.多重耐药铜绿假单胞菌与鲍曼不动杆菌严重感染的防治策略[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(3):230-232.
- [9]Klinik M,Lehmann LE,Raadts AD, et al. Utility of a Commercially Available Multiplex Real-Time PCR Assay To Detect Bacterial and Fungal Pathogens in Febrile Neutropenia[J]. J Clin Micro, 2009,47:2405-2410.
- [10]Moreau M,Klasterky K,Schwarzbold A, et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies[J]. An Oncol, 2009,20:513-519.
- [11]Kuderer NM,Dale DC,Crawford J, et al. Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review[J]. J Clin Oncol,2007,25:3158-3167.