

## 粒细胞减少伴发热患者的抗感染治疗

【作者】 金玲 张永红

首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心 (北京 100045)

【摘要】 本文通过复习国际指南,结合本院经验,系统论述了粒细胞减少伴发热患者的抗感染治疗策略。血液肿瘤病人合并中性粒细胞减少或缺乏期间易合并重症感染,其发生率与粒细胞减少的程度及持续时间相关。抗感染成功的关键是积极寻找感染灶和病原体,最常见的病原体仍为细菌,其中又以革兰阴性菌多见,近年来革兰阳性菌感染、侵袭性真菌感染比例增加。凡符合粒细胞缺乏伴发热定义的病人均需要经验性抗生素治疗,经验性用药强调降阶梯的治疗策略,同时配合应用粒细胞刺激因子、输注两种球蛋白、输血、血小板等免疫支持治疗,以提高疗效,降低重症感染的病死率。

【关键词】 血液病;中性粒细胞减少;发热;抗感染治疗

【中图分类号】 R557.3;R978

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0012-04

中性粒细胞减少是指外周血中性粒细胞(ANC)绝对值  $< 1.0 \times 10^9 L^{-1}$ ,如果  $ANC < 0.5 \times 10^9 L^{-1}$  则诊断中性粒细胞缺乏(粒缺),若  $ANC < 0.1 \times 10^9 L^{-1}$  为严重粒缺。按照美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)治疗指南<sup>[1]</sup>,任何中性粒细胞减少患者,单次口腔温度  $\geq 38.3^\circ C$  或体温  $\geq 38.0^\circ C$  持续  $> 1h$ ,称为中性粒细胞减少性发热(neutropenic fever)。血液肿瘤患者接受放化疗或骨髓移植后均会发生中性粒细胞减少或缺乏,在此阶段,感染是导致患者早期死亡的主要因素之一,在未获得病原学证据之前争分夺秒地开始经验性抗感染治疗,以控制病情、降低重症感染的病死率尤为重要。本文将就粒细胞减少患者发热的流行病学、常见病原体、临床表现、诊断、治疗及预防进行讨论。

### 1 流行病学

中性粒细胞缺乏患者是感染的高危人群,感染的发生率与粒细胞缺乏的程度、持续时间相关<sup>[2]</sup>。中性粒细胞(N)水平在  $(1.0 \sim 1.5) \times 10^9 L^{-1}$  时,感染患病率为 9%~10%;  $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9 L^{-1}$  时,感染患病率为 20%;而  $(0.1 \sim 0.5) \times 10^9 L^{-1}$ ,上升到 36%;若  $N < 0.1 \times 10^9 L^{-1}$  时,感染患病率可高达 53%~87%。

粒细胞缺乏持续时间越长,感染发生率越高,约有 1/5 严重粒缺的患者发生菌血症,粒细胞缺乏持续时间短于 10d 的患者出现菌血症的概率往往较长期患者为低。

### 2 粒细胞减少患者易感染的病原体

任何病原体都可成为血液肿瘤患者感染的病原,甚至通常情况下的正常菌群也可引起致命性的感染。粒细胞减少患者最常见的是细菌感染,其中又以革兰阴性菌多见,据卫生部 2006—2007 年度全国细菌感染耐药监测结果,大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌感染位居前 4 位;预防性抗生素的广泛使用,已经使血液肿瘤患者的致病菌谱发生了改变。由于第三代头孢菌素、喹诺酮类药物的广泛应用、留置导管的增加及大剂量放化疗所致黏膜损伤,而使革兰阳性菌感染比例增加,主要有溶血性链球菌、凝固酶阴性的葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和肠球菌等。目前,肠球菌在院内感染中所占比例正在日益增加,随着万古霉素的应用,耐万古霉素的肠球菌也日益增多,更增加了治疗的难度。与此同时,对近 10 年来使用的抗生素耐药的革兰阴性菌的数量也逐步增加,其中绿脓杆菌和肠杆菌对第三代头孢菌素的耐药率均达到 40% 以上。这些细菌感染通常是通过皮肤

或黏膜表面的损伤处进入体内,如化疗引起肠黏膜损伤而致大肠埃希菌、铜绿假单胞菌菌血症;表皮葡萄球菌常通过皮肤深静脉置管口进入血液循环。

由于广谱抗菌素的广泛应用、静脉置管、随化疗强度增大而致粒缺周期延长、骨髓移植的广泛开展等危险因素的增加,侵袭性真菌感染已经成为感染发病率和致死率上升的主要原因。念珠菌仍是最常见的真菌病原体,可引起鹅口疮,真菌性肠炎乃至败血症。由于氟康唑的广泛应用,耐氟康唑的非白色念珠菌如光滑念珠菌、克柔念珠菌等感染增加。曲霉菌是第二大常见致病菌,大多数表现为结节性肺浸润,也可引起坏死性鼻窦炎和播散性感染,侵袭性曲霉菌感染如未接受治疗,死亡率显著增高,是重要的致死性真菌。另外,其他常见的条件性真菌还有隐球菌、毛霉菌等感染。

其他病原体有原虫如卡氏肺囊虫;潜伏的感染原如巨细胞病毒、EB 病毒、肝炎病毒、单纯疱疹病毒等常在骨髓移植后的免疫抑制期复燃。

### 3 临床表现

中性粒细胞减少患者合并感染,因感染病原、部位不同而临床表现各异,90% 以上病人出现发热,甚至发热为唯一症状。常见感染部位有呼吸道、皮肤黏膜、软组织、口腔、胃肠道、肝胆、泌尿生殖道、肛门、耳道等及各种导管、引流管放置处。呼吸道感染最常见,其次为口腔黏膜炎、消化道感染、皮肤软组织脓肿、经外周静脉植入的中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)相关血流感染、会阴肛周感染等,并有相当比例患者无明确感染部位。

中性粒细胞缺乏合并感染的特点为:①起病急骤,易在 2~4d 内发生严重的细菌感染。②病情进展迅速,口腔、咽喉、直肠、肛门、会阴等黏膜均可有坏死性溃疡形成,并迅速进展至脓毒血症。③病灶隐匿,起病初期多无症状,找不到任何感染灶,有时发热是唯一的症状。④临床表现不典型,不易形成局部化脓病灶。⑤败血症、肺炎等严重感染发生率高,易发生混合感染。

中性粒细胞缺乏引发脓毒败血症时,若不及时治疗死亡率极高,必须引起高度重视,正确有效的抗感染治疗可明显降低死亡率,提高生存率。细菌性脓毒症即使经过规范治疗,死亡率也达 20%~30%,未得到规范治疗者则高达 50%~80%;真菌性脓毒症则更加凶险,死亡率 >50%。回顾性总结北京儿童医院白血病、淋巴瘤患儿粒缺期间合并脓毒症的总死亡率为 21.94%<sup>[3]</sup>,真菌性脓毒症死亡率为 68%<sup>[4]</sup>,与文献报道结果接近。

### 4 中性粒细胞减少伴发热的常规处理及治疗原则

#### 4.1 中性粒细胞减少伴发热的常规处理

中性粒细胞减少伴发热的常规处理方法包括:①仔细检查包括体格检查和实验室检查,尽可能发现感染病灶及感染源,同时评估生命体征,了解感染严重程度。②完善病原学检查:常规进行咽部、尿、血培养、中心静脉置管或可疑感染部位的培养,包括细菌及真菌培养;鼻咽部病毒分离和培养;必要时行 G 试验、GM 试验。③积极寻找感染灶:如拍摄胸片、行腹部 B 超等寻找深部感染灶,监测血常规和 C 反应蛋白变化。④加强退热、止痛、止泄等对症治疗;适当补液,保持水电平衡。⑤经验性应用广谱抗生素。决定使用或更改抗生素前,应留取双份标本(中心静脉置管处及外周静脉取血)做细菌学涂片镜检、细菌培养,并做常规药敏试验,作为抗生素选药依据,并根据抗生素的药代动力学特点,结合感染部位及药物浓度分布情况选择抗生素。⑥因为各地区病原微生物的变化与耐药性变迁、患儿病情等差异因素影响,在参照以上原则时,还应根据本地区 and 单位以及患儿疾病与机体等具体情况来选择用药方案。

#### 4.2 强调综合治疗原则

对长期大量使用广谱抗生素的患者,应定期监测菌群变化及感染部位的细菌变化,及时予以纠正和调整治疗,如使用第三代头孢菌素或碳青霉烯类抗菌素时应常规预防真菌感染以减少二重感染的发生。必须认识到免疫力的重要性,强调综合治疗,不要过分依赖抗生素。加强支持治疗是抗感染

治疗的一部分,包括输注丙种球蛋白  $200\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,每周 2~3 次;间断输注红细胞,保持血红蛋白在  $80\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  以上;输注血小板维持在  $30\times 10^9\text{L}^{-1}$  以上以减轻或预防出血;同时注射粒细胞集落刺激因子以刺激粒系造血,缩短粒缺时间。

#### 4.3 严格抗生素联合应用的指征

对尚未出现中性粒细胞缺乏、一般情况好的患者出现发热时可有针对性地选择一种抗生素治疗感染,避免不必要的联合应用诱发细菌耐药;而对强烈化疗后粒细胞缺乏伴不明原因发热者应及时经验性联合用药以达到协同或相加治疗效果,避免延误治疗时机造成病人死亡。

#### 4.4 预防性应用抗生素的原则

一般情况下不因预防目的而使用抗生素,特别是滥用广谱抗生素,但是血液科的一些感染相关性疾病,例如化疗前发热的病人,应用抗生素以清除感染灶为目的,化疗后粒细胞缺乏的病人没有隔离条件可酌情应用。

### 5 中性粒细胞减少伴发热的抗感染治疗

凡符合粒缺伴发热定义的病人都需要经验性抗生素治疗;而存在粒缺,尚未发热,但有新的腹痛、精神状态改变、呼吸系统症状或其他与感染可能相关的体征或症状者,也属于潜在高危患者,应给予经验治疗。参照亚太地区及 2007 年更新的美国感染性疾病学会 (Infectious Disease Society of America, IDSA) 中性粒细胞减少伴不明原因发热的风险评估标准和治疗指南,提出以下建议<sup>[5]</sup>。

首先确定病人是否存在高危因素,然后决定如何经验性地使用抗菌素治疗。具有以下高危因素者属于高危病人:①预期粒缺持续时间  $>7\text{d}$ 。②合并有下列医学问题:血流动力学不稳定,口腔或胃肠道或肛周黏膜炎,神经系统/精神状态改变,血管内导管感染,新的肺浸润病灶、低氧血症或潜在 COPD,肝、肾功能损害。符合以下标准为低危组病人:①预期粒缺 7d 内恢复。②没有任何高危中所列医学问题。③肝肾功能良好。

对于低危患儿,门诊患者且未应用预防性抗生

素治疗者,可口服抗菌素如阿莫西林;需要住院治疗的,可静脉给予第三代头孢菌素单药治疗。对于高危患儿,发热时有明确的病原学检查结果的可给予敏感的抗生素治疗,但大多数情况是病原不明确,经验性用药就成为必要。通常选择单药或联合治疗,增加糖肽类或氨基糖苷类抗生素。单药可选用第三代头孢菌素或碳青霉烯类。联合治疗所用抗生素包括一种氨基糖苷类或糖肽类加第三代头孢菌素、 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂或碳青霉烯类。

若出现严重的黏膜炎、绿脓杆菌感染、严重的腹痛或影像学提示盲肠炎、严重腹痛伴有败血症的证据、体检发现腹部感染等,可考虑加用氨基糖苷类抗菌素。

如出现明显的导管相关性血流感染或软组织感染、近期接受过导致严重黏膜损害的强化疗如大剂量阿糖胞苷将增加链球菌的感染机会、已知在前 12 周内感染了耐青霉素、头孢菌素的肺炎球菌或对新青霉素耐药的葡萄球菌、有败血症的证据、存在或可疑存在脑膜炎等,可考虑应用万古霉素。

#### 5.1 初始治疗 3~5d 后退热患儿的处理

初始治疗 3~5d 后退热的患儿,如果病原体尚未确定,低危患儿采用原方案继续治疗,2d 后可出院;静脉给药者可改为口服。高危患儿则继续原方案治疗。如果病原体明确,则应相应调整治疗方案。

#### 5.2 初始治疗 3~5d 后仍持续发热患儿的处理

初始治疗 3~5d 后仍持续发热,需要对患儿重新评估以确定患儿对治疗无反应的原因:包括重复之前所做的所有病原体培养检查、详细的体格检查、多次进行胸部及可能受感染器官的影像学检查。如果临床情况未变化,则继续原抗菌药物治疗方案;如果感染发生进展则需更改抗感染治疗方案,之前若未使用糖肽类抗生素,此时则可考虑加用。如果 5~7d 后仍持续发热,提示中性粒细胞减少不会立即被逆转,此时也可考虑增加覆盖嗜麦芽假单胞菌或耐万古霉素的肠球菌药物,同时考虑预防性应用抗真菌药物,如果已使用唑类进行预防性

抗真菌治疗或已经有真菌感染证据时,则可给予两性霉素 B,有新型抗真菌药成功应用经验的单位可考虑应用氟立康唑或卡泊芬净等。

总结我院的治疗经验,当病人出现中性粒细胞减少伴发热时,首先进行外周血及导管的双份血培养,同时经验性应用抗感染治疗方案:伴有明显黏膜炎、腹痛、腹泻等消化道症状或泌尿道感染症状时提示革兰阴性菌感染可能性大,可给予第三代头孢菌素或碳青霉烯类加氨基糖苷类抗感染。当病人出现 PICC 等留置导管周围红肿疼痛或应用导管输液时出现发热、寒战等相关血流感染表现时,则以革兰阳性球菌感染可能性大,可予第三代头孢菌素加用万古霉素加强抗球菌治疗。对出现牙周感染、回盲部或直肠周围感染者尚需加用甲硝唑或奥硝唑加强抗厌氧菌感染。若出现口腔黏膜白斑、肺部影像学提示胸膜下团块影时应考虑侵袭性真菌感染,而应加强抗真菌治疗,同时适当降级抗细菌治疗,如停用碳青霉烯类药物。

抗感染强调降阶梯治疗,初始要广谱、覆盖性治疗,随后要根据培养结果调整用药情况,如果血和导管培养阴性,且体温正常 2~3d 后要及时降级抗生素。如果血培养阳性,则有效抗菌素的疗程为两周,疗程过短则易留有残留感染灶而形成深部脓肿。

## 6 感染的预防

中性粒细胞减少并发感染重在预防,以减少由外源性微生物引起感染的危险性。避免食用不卫生的水果、蔬菜和接触其他动物及其排泄物或患有传染性疾病的人群(如水痘、带状疱疹、流感及普通感冒等)。医护人员检查患儿前必须洗手,严防交叉感染。患儿应养成良好的卫生习惯,做到饭后漱口及口腔护理,加强大小便后会阴部的清洁。预防皮肤和黏膜的损伤,黏膜的护理应包括口腔、鼻腔、肛周黏膜。进行有创检查如静脉穿刺或骨穿等应严格无菌操作等。

### 【参考文献】

- [1] Segal BH, Baden LR, Brown AE, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-related Infections. NCCN, V. 2, 2009.
- [2] 吴玉红,邵宗鸿. 中性粒细胞缺乏患者并发感染的研究进展[J]. 国外医学输血及血液学分册, 2004, 27: 150-155.
- [3] 于皎乐,张永红等. 儿童急性白血病合并脓毒症 69 例分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤, 2008, 13: 117-120.
- [4] 张莉,张永红等. 白血病患者合并侵袭性真菌感染 25 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22: 1705-1707.
- [5] Freifeld A, Boeckh M, Bow EJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial agents in Neutropenic Patients with Cancer. Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2007.

## 《临床药物治疗杂志》征订启事

《临床药物治疗杂志》是由北京市药品监督管理局主管、北京药学会主办的药科技期刊。杂志以临床一线医师、药师为主要读者对象,通过药学专家评药、临床专家讲药等形式,及时为临床一线医师、药师合理用药提供参考信息。“不求大而全,只求专而实”是杂志的办刊宗旨,强调药物治疗与临床实践的有机结合是本杂志的特色。

《临床药物治疗杂志》为大 16 开双月刊,单月出刊。订阅费每期 10 元,全年 60 元。邮发代号 82-110,欢迎广大读者到当地邮局(所)订阅,或直接向《临床药物治疗杂志》社编辑部订阅(直接汇款至编辑部)。如直接向杂志社订阅,可享受订阅优惠!

户名:《临床药物治疗杂志》社

开户行:交通银行育惠东路支行

银行账号:1100060971018010032107

通信地址:北京市朝阳区惠新东街 8 号 2 号楼(设计大厦)九层 邮编:100029

联系电话:010-84662187