

白血病儿童重症肺炎 60 例临床诊治分析

杨少灵, 邹亚伟, 翟莺莺

(广州医科大学第一附属医院儿科, 广东 广州 510120)

[摘要] **目的** 分析广州医科大学第一附属医院白血病儿童重症肺炎临床诊治情况, 降低病死率. **方法** 回顾性分析广州医科大学第一附属医院 60 例白血病儿童重症肺炎的临床诊治经过. **结果** 60 例白血病儿童重症肺炎, 发热、气促为主要症状, 大多缺乏其他症状及阳性体征; 病原学以铜绿假单胞菌、真菌、肺炎克雷白菌为主; 高危因素有 3 个: 早期化疗阶段、中性粒细胞减少程度、中性粒细胞缺乏时间. 结果显示中性粒细胞缺乏时真菌感染 10 例 (17.2%), 明显高于中性粒细胞正常时的 2 例 (3.4%), 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 早期化疗阶段的真菌感 10 例 (17.2%), 明显高于后期化疗阶段 4 例 (6.8%), 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 痊愈 40 例, 显效 16 例, 总有效率 93.3%, 治疗无效死亡 4 例, 死亡率 6.7%. **结论** 早期认识白血病儿童发生重症肺炎的高危因素, 正确处理白血病化疗时并发的重症肺炎, 是化疗成功的重要因素.

[关键词] 重症肺炎; 儿童; 白血病; 危险因素

[中图分类号] R725.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2015)11-0076-04

Clinical Diagnosis and Treatment of 60 Cases of Leukemia Children with Severe Pneumonia

YANG Shao-Ling, ZOU Ya-Wei, ZHAI Ying-Ying

(Dept. of Pediatrics, The 1st Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong 510120, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical diagnosis and treatment of severe pneumonia in leukemia children, with the purpose to reduce the mortality. **Methods** The Clinical diagnosis and treatment research of 60 cases of leukemia children with severe pneumonia were analyzed retrospectively. **Results** 60 cases of leukemia children suffered from severe pneumonia, fever and shortness of breath as the main symptoms and most of the cases lacked other symptoms and positive signs. The results of pathogeny were given priority to pseudomonas aeruginosa, fungus and klebsiella pneumoniae. The risk factors of leukemia children with severe pneumonia were as follows: early stage chemotherapy, neutropenia, neutrophils lack of time. The results showed that there were 10 (17.2%) cases of fungal infection in the absence of neutrophils, and 2 patients (3.4%) were significantly higher than those of the normal neutrophils, the difference was significant ($P < 0.05$). At the early stage of chemotherapy, 10 cases (17.2%) were significantly higher than those in the late stage of chemotherapy (6.8%), and there were significant differences between them ($P < 0.05$). After the treatment, 40 cases were cured, 16 cases had marked effect with the total effective rate of 93.3%, 4 cases died after the treatment with the mortality rate of 6.7%. **Conclusion** Knowing the risk factors of severe pneumonia early and correctly dealing with childhood leukemia chemotherapy concurrent infection correctly is an important factor of chemotherapy success.

[Key words] Severe pneumonia; Children; Leukemia; Risk factors

急性白血病占儿童恶性肿瘤的首位, 严重危害儿童的健康. 儿童急性白血病能否长期无事件生存或治愈的关键是系统规范的化疗, 化疗导致骨髓抑制、中性粒细胞数目减少及免疫功能降低, 必然使

医院内感染率增加. 白血病化疗时并发的感染是导致治疗失败的主要原因之一, 也是导致患儿死亡的重要原因. 临床上, 白血病患者化疗期间合并肺部感染并不少见^[1-3]. 因此, 及时、有效地诊治白血

[基金项目] 广东省科技计划基金资助项目 (2011B031800346)

[作者简介] 杨少灵 (1985~), 女, 广东广州市人, 硕士, 住院医师, 主要从事儿童呼吸及血液肿瘤工作.

[通讯作者] 邹亚伟. E-mail: fan.2@163.com

病患化疗期间合并的重症肺炎尤其重要, 是进行有效化疗的必备条件. 现对广州医科大学第一附属医院 60 例白血病儿童重症肺炎进行临床诊治分析, 寻求更好的诊疗方案, 降低病死率, 为白血病总体治疗水平及生存率的提高提供依据.

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集自 2010 年 1 月至 2013 年 12 月在广州医科大学第一附属医院儿科住院病历, 急性白血病均按 MICM 诊断标准确诊, 资料完整并且均在广州医科大学第一附属医院儿科完成一个疗程以上化疗的白血病重症肺炎患儿 60 例, 均为重症医院获得性肺炎. 其中急性淋巴细胞白血病 50 例, 急性非淋巴细胞白血病 10 例. 男 35 例, 女 25 例, 年龄 1~14 岁, 中位年龄 6 岁, 住院天数 15~31 d, 平均住院天数 23 d.

1.2 医院获得性肺炎诊断标准

医院获得性肺炎^[1,2], 是指患儿入院时不存在、也不处于潜伏期, 而于入院 48 h 后发生的感染性肺炎, 这包括在医院内感染而于出院 48 h 内发生的肺炎. 本研究病例均符合重症 HAP 诊断标准^[3].

1.3 疗效判断标准

治愈: 临床症状和体征消失. 好转或显效: 临床症状和体征较入院时减轻. 未愈或无效: 临床症状和体征与入院时比较均无改善. 预后良好: 包括治愈和好转. 预后不良: 包括未愈和死亡.

1.4 治疗

(1) 抗感染治疗: 本组病例中, 抗感染治疗采取“降阶梯”方案^[4], 即初始经验性抗菌治疗使用高级抗生素 (美罗培南或亚胺培南等) 治疗, 然后结合细菌培养、药敏结果和临床表现, 考虑逐渐下调抗生素. 本研究中, 联合应用抗真菌药物有 14 例. 治疗方面, 加氟康唑 [10 (mg/kg·d)] 静脉滴注, 稳定后改口服, 疗程 4~6 周; 拟诊真菌感染病例, 在原治疗基础上加用氟康唑 [5 (mg/kg·d)] 静脉滴注, 48~72 h 确认有效者, 按临床诊断方案治疗. 经治疗, 痊愈 40 例, 显效 16 例, 总有效率达 93.3%, 治疗无效死亡 4 例, 死亡率为 6.7%; (2) 基础病支持治疗: 骨髓抑制及其他: 静脉用丙种球蛋白 (IVIG)、白蛋白等; (3) 糖皮质激素治疗; (4) 机械通气.

1.5 统计学方法

数据采用 SPSS 进行处理, 对所研究资料进行分析. 同时应用多因素 Logistic 回归分析, 筛选影响白血病儿童罹患重症肺炎的发病危险因素. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床表现

60 例均有发热, 体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 有 48 例, 占 80%. 发热持续时间均在 4 d 以上, 大多数表现为不规则热. 有气促、呼吸困难症状的患儿共 44 例, 占 73.33%, 有咳嗽症状的患儿仅 16 例, 占 26.67%. 其中, 年龄在 1~2 岁患儿 16 例, 呼吸频率 > 70 次/min, 有 12 例, 占 75%; 年龄在 5 岁以上患儿 44 例, 呼吸频率均 > 50 次/min, 占 100%. 出现鼻翼扇动、三凹征、点头样呼吸、发绀的患儿分别有 22 例 (占 36.7%)、44 例 (占 73.3%)、20 例 (占 33.3%)、56 例 (占 99.3%). 肺部闻及固定性中、细湿啰音者 16 例, 占 26.6%, 肺部闻及哮鸣音者 8 例, 占 13.3%. 除呼吸系统表现外, 有神经系统表现为抽搐者 4 例, 占 6.67%, 其中经头颅 MR、脑电图及脑脊液检查诊断为中毒性脑病者 2 例, 颅内感染者 2 例. 有消化系统表现呕吐、腹泻 6 例, 占 10%.

2.2 高危因素

本组病例中, 针对患者性别、年龄、白血病类型、化疗阶段、中性粒细胞减少程度、中性粒细胞缺乏时间、是否使用糖皮质激素、住院天数等进行多因素 Logistic 回归分析 (表 1), 最终得出白血病儿童发生重症肺炎的高危因素有以下 3 个: 化疗阶段、中性粒细胞减少程度、中性粒细胞缺乏时间 (表 2, 表 3).

表 1 白血病儿童重症肺炎的因素变量

Tab. 1 Variables related to leukemia children severe pneumonia

因素	变量	赋值
性别	X1	男 = 1, 女 = 2
年龄	X2	1~5 岁 = 1, 5~10 岁 = 2, >10 岁 = 3
白血病类型	X3	ALL = 0, AML = 1
化疗阶段	X4	早期阶段 = 1, 后期阶段 = 2
中性粒细胞减少程度	X5	$0.5 \sim 1.5 \times 10^9/\text{L} = 1, 0.2 \sim 0.5 \times 10^9/\text{L} \sim 2, < 0.2 \times 10^9/\text{L} = 3$
中性粒细胞缺乏时间	X6	$< 7 \text{ d} = 1, 7 \sim 10 \text{ d} = 2, > 10 \text{ d} = 3$
有否使用糖皮质激素	X7	无 = 0, 有 = 1
住院天数	X8	$< 15 \text{ d} = 1, 15 \sim 25 \text{ d} = 2, > 25 \text{ d} = 3$

注: 早期化疗包括诱导、巩固、庇护所及早期强化化疗; 后期化疗即维持和定期强化化疗.

表 2 进入回归模型的变量

Tab. 2 Variables in the equation

变量	β	P	OR
X4	-0.72	0.04	0.49
X5	-0.83	0.01	0.46
X6	0.46	0.02	1.42

注: X4 化疗阶段, X5 中性粒细胞减少程度, X6 中性粒细胞缺乏时间.

表 3 未进入回归模型的变量

Tab. 3 Variables not in the equation

变量	P
X1	0.83
X2	0.24
X3	0.15
X7	0.78
X8	0.45

注: X1 性别, X2 年龄, X3 白血病类型, X7 有否使用糖皮质激素, X8 住院天数.

2.3 并发症

大多数患儿在病程中出现各种并发症, 比例高达 93.3% (56/60). 其中, 22 例出现一种并发症, 占 36.7%. 34 例出现 2 种及 2 种以上的并发症, 占 56.6%. 感染最常见的部位为口腔、胃肠道及泌尿道. 30 例均送检血培养, 9 例培养阳性, 并发菌血症, 占 30%. 其中 2 例为革兰阳性菌血症, 为金黄色葡萄球菌, 6 例为革兰阴性菌血症, 其中铜绿假单胞菌 3 例、沙门氏菌 2 例、鲍曼不动杆菌 1 例, 1 例为真菌血症, 为白假丝酵母菌.

2.4 实验室检查结果分析

(1) 病原学检查: 取痰液、气管吸出物、血液标本, 共进行培养 142 例次, 58 例次培养阳性, 培养阳性率为 40.8%. 检出致病菌如下: 铜绿假单胞菌 18 例次, 肺炎克雷伯杆菌 10 例次, 鲍曼不动杆菌 8 例次, 白假丝酵母菌 6 例次, 金黄色葡萄球菌 4 例次, 曲霉菌 4 例次, 毛霉菌 2 例次, 热带假丝酵母菌 2 例次, 阴沟肠杆菌 2 例次, 肺炎支原体 2 例次. 值得关注的是, 真菌感染在白血病儿童重症肺炎中亦不少见, 共有 14 例次, 占 24.1%. 本组资料显示中性粒细胞缺乏时真菌感染率明显高于中性粒细胞正常时, $P < 0.05$, 两者有显著差异 (表 4). 早期化疗阶段的真菌感染率, 明显高于后期化疗阶段, $P < 0.05$, 两者有显著差异 (表 5); (2) 血白细胞及 C-反应蛋白: 外周血白细胞 $< 1.5 \times 10^9/L$, 有 44 例, 占 73.3%, 其中粒细胞缺乏 ($N < 0.5 \times 10^9/L$) 占 56.7%. CRP $> 10 \text{ mg/L}$ 者共 40 例, CRP $> 50 \text{ mg/L}$ 者共 20 例. (正常 CRP $< 10 \text{ mg/L}$); (3) 血气分析与电解质分析: 呼吸性酸中毒及代谢性酸中毒各 14 例, 各占 23.3%; 混合性酸中毒 8 例, 占 13.3%; 代谢性碱中毒 4 例, 占 6.7%; 呼吸性碱中毒 2 例, 占 3.3%; 低氧血症 20 例, 占 33.3%; I 型呼衰及 II 型呼衰各 12 例, 各占 20%; 低钠血症 36 例, 占 60.0%; 低钾血症 44 例, 占 73.3%; 低钙血症 8 例, 占 13.3%; 低镁血症 4 例, 占 6.7%; 高钠血症 2 例, 占 3.3%; 高磷血症 8 例, 占 13.3%.

2.5 治疗结果

静脉使用糖皮质激素 42 例, 占 70%. 其中, 预后良好者 40 例, 占 95.2%, 预后不良者 2 例, 占 4.8%. 而 18 例患儿未使用糖皮质激素治疗, 预后良好者 14 例, 占 77.8%, 预后不良者 4 例, 占 22.2%. 2 组患儿在预后上无显著性差异 ($\chi^2 = 2.13, P > 0.05$).

表 4 真菌感染与外周血中性粒细胞计数的关系 (n)

Tab. 4 Relation between fungal infection and absolute neutrophil count in peripheral blood (n)

组别	例次	粒细胞缺乏	粒细胞减少	粒细胞正常	χ^2	P
真菌感染	14	10	2	2	4.72	0.01
非真菌感染	46	24	8	14		

注: 粒细胞缺乏 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$, 粒细胞减少 $ANC 0.5 \sim 1.5 \times 10^9/L$, 粒细胞正常 $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$.

表 5 真菌感染与化疗周期的关系 (n)

Tab. 5 Relation between fungal infection and cycle of chemotherapy (n)

组别	例次	早期化疗	后期化疗	χ^2	P
真菌感染	14	10	4	3.96	0.02
非真菌感染	46	14	32		

注: 早期化疗包括诱导、巩固、庇护所及早期强化化疗; 后期化疗即维持和定期强化化疗.

病例中有 12 例 (20%) 使用机械通气, 其中 4 例发生呼吸机相关性肺炎 (VAP)。经呼吸机机械通气治疗后, 预后良好者 10 例, 占 83.3%, 预后不良者 2 例, 占 16.7%。余 48 例患儿未使用机械通气, 预后良好者 44 例, 占 91.7%, 预后不良者 4 例, 占 8.3%。2 组在预后上无显著性差异 ($\chi^2 = 0.37, P > 0.05$)。

3 讨论

白血病儿童重症肺炎以发热、气促为主要表现, 大多数缺少其他症状、阳性体征; 故早期行胸部影像学检查非常必要, 特别是胸部 CT 检查, 有助于早期诊治。本研究中, 白血病儿童发生重症肺炎的高危因素有以下 3 个: 早期化疗阶段、中性粒细胞减少程度、中性粒细胞缺乏时间。

由于长期使用广谱抗生素和强烈化疗, 白血病患儿合并侵袭性真菌感染越来越多, 有研究显示, 发病率高达 25% ~ 50%^[6,7], 成为侵袭性真菌感染的高危人群。本研究显示, 真菌感染在白血病重症肺炎发病率为 24%。目前对侵袭性肺真菌病的诊断标准, 主要包括 3 个部分^[8]: (1) 宿主因素; (2) 主要或次要的临床特征; (3) 微生物学证据。根据这 3 个因素, 分 3 个层次进行诊断: 确诊真菌感染, 临床诊断真菌感染, 拟诊真菌感染。确诊真菌感染, 有赖于组织病理学依据或无菌体液的阳性培养结果。在临床工作中, 确诊真菌感染往往难以做到。本研究 60 例白血病儿童重症肺炎, 均有发热症状, 外周血粒细胞减少有 44 例, 其中粒细胞缺乏占 56.7%, 使用高级广谱抗生素治疗 3 ~ 5 d 仍持续性高热, 结合微生物学及影像学检查结果, 予经验性抗真菌治疗, 使用氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑或两性霉素 B 脂质体治疗。广州医科大学第一附属医院在近几年积极开展了支气管镜诊疗术, 支气管镜行肺泡灌洗术, 取肺泡灌洗液行相关病原学及细胞学检查, 有助于明确肺部感染的病因, 为诊断真菌感染提供了有力的证据。另外, 本研究提示中性粒细胞缺乏及早期化疗阶段时, 真菌感染率高, 这可能与下列因素有关: 白血病基础疾病本身破坏了机体免疫系统, 大量化疗药物进一步破坏免疫系统, 化疗后粒细胞缺乏使粒细胞吞噬能力减弱, 细胞毒药物破坏细胞粘膜屏障, 从而使真菌入侵机体的机会增加^[9]。

白血病在发生严重感染时, 必须暂停化疗, 缩短粒细胞缺乏时间。初始抗生素治疗必须达到足够的剂量, 并且所有初始治疗必须为静脉用药^[10,11]。目前对于重症医院获得性肺炎抗生素使用疗程报道

较少, 尤其对基础病为白血病的患儿, 有待前瞻性临床试验进一步探讨。在本研究中, 60 例白血病重症肺炎患儿治疗中, 可以发现决定抗生素应用疗程的最重要因素是中性粒细胞数。若第 7 天中性粒细胞数大于 $0.5 \times 10^9/L$, 病人热退, 可以停用抗生素。但必须严密观察病人的病情发展, 皮肤粘膜必须完整, 没有介入诊疗措施或强烈化疗, 才考虑停用抗生素。若患儿热退时中性粒细胞数仍低, 在热退 5 ~ 7 d 如患儿一般情况稳定, 无感染表现, 可以停药。停药后密切观察, 若重新发热或有其他感染表现, 必须立即重新予静脉抗菌治疗^[12]。

【参考文献】

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志,2013,51:745-752.
- [2] 胡皓夫.重症肺炎的诊断与治疗[J].实用儿科临床杂志,2008,23(6):408-410.
- [3] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组、急教学组、免疫学组.儿童医院获得性肺炎管理方案 (2010 版)[J]. 中华儿科杂志,2011,49(3):106-114.
- [4] 高红英,陈娟娟,陈光福. 儿童急性淋巴细胞白血病医院感染临床分析 [J]. 临床医药实践,2010,19(8):566-568.
- [5] 王吉耀.内科学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2010,77-79.
- [6] 王利平,王健民,候军,章卫平等. 急性白血病合并侵袭性真菌感染的临床分析 [J]. 中华血液学杂志,2009,28(6):422-423.
- [7] 周俊霖,苗静,丁山,等.儿童真菌性肺炎的临床特点及 HRCT 诊断[J].临床放射学杂志,2011,30(8):1183-1186
- [8] 《中国内科杂志》编辑委员会. 血液病 / 恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (修订版) [J]. 中华内科杂志,2007,46(7):607-610.
- [9] KOLLEF M H J, SHERMAN G, WARD S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections; a risk factor for hospital mortality among critically ill patients [J]. Chest, 2009, 115(2):462-474.
- [10] IBRAHIM E H, SHERMAN G, WARD S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of blood stream infections on patient outcomes in the ICU setting [J]. Chest, 2010, 118(1):146-155.
- [11] LINK H. antimicrobial prophylaxis and therapy in neutropenia mycoses [J]. 2009, 46(2):21.
- [12] IBRAHIM E H, WARD S, SHERMAN G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of Hospital-acquired pneumonia [J]. Crit Care Med, 2010, 29(6):1109-1115.

(2015-06-20 收稿)