

异基因外周血造血干细胞移植后早期感染的防治

罗琳 赖永榕 马劫 刘练金 李静

(广西医科大学第一附属医院血液内科, 南宁市 530021)

【摘要】 目的 探讨异基因外周血造血干细胞移植早期感染的防治方法。**方法** 对采用异基因外周血造血干细胞移植治疗的 97 例患者临床资料进行回顾性分析。**结果** 97 例患者移植后早期感染率为 92.8% (90/97)。首次感染的发生时间为移植后 9 d 内, 中位时间为第 6 天, 高峰时间移植后 4~7 d, 均在中性粒细胞绝对计数 $>0.5 \times 10^9/L$ 出现的时间之前, 感染持续时间为 3~10 d。感染部位最常见为口咽部、肠道。**结论** 造血干细胞移植后早期感染多发生在粒细胞缺乏期, 口咽、消化道是最常见感染部位。

【关键词】 造血干细胞移植; 感染; 预防; 治疗

【中图分类号】 R 730.51 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2008)05-0626-02

Prevention and treatment of early infection after allogeneic peripheral hematopoietic stem cell transplantation

LUO Lin, LAI Yong-rong, MA Jie, LIU Lian-jin, LI Jin

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Objective To study the prevention and treatment of early infectious complications after allogeneic peripheral hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods** The clinical data of 97 cases with HSCT was retrospectively analyzed. **Results** The incidence of early infectious complications was 92.8% (90/97). The first occurrence of the early infectious complications was at a median of 6 days (0-9 days), the peak time of incidence was at a median of 4-7 days after transplantation. All the infections were occurred before the patients' absolute neutrophil counts $>0.5 \times 10^9/L$. The duration of the infections was 3-10 days. The most common infectious sites were oral, pharyngeal and intestinal mucosa. **Conclusion** The incidence of early infectious complications after allogeneic peripheral hematopoietic stem cell transplantation were associated with the duration of neutropenia. Oral cavity, pharynx and digestive tract were the most common infectious sites.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Infection; Prevention; Treatment

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 的早期感染是指在移植后 30 d 内发生的感染。2001 年 6 月至 2006 年 7 月我科共进行 97 例异基因外周血造血干细胞移植, 现将早期感染病例有关资料作一回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 病例 97 例患者中男 70 例, 女 27 例, 年龄 4~56 岁, 中位年龄 31 岁。原发基础疾病为: 急性髓细胞白血病 (AML) 20 例, 急性淋巴细胞白血病 (ALL) 26 例, 慢性髓细胞白血病 (CML) 36 例, 非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 6 例, 骨髓增生异常综合征 (MDS) 5 例, 多发性骨髓瘤 (MM) 2 例, 重型 β 地中海贫血 2 例。亲属相关 HSCT 86 例 (HLA 全相合 82 例, 1 个位点不合 4 例), 非亲属相关 HSCT 11 例 (HLA 全相合 7 例, 1 个位点不合 3 例, 2 个位点不合 1 例)。

1.2 预处理方案 AML、MDS 和 CML 患者采用 BU/CY 方案 (马利兰 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$, CTX $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$); ALL 和 NHL 患者采用 TBI/CY 方案 (全身照射 $5.0 \text{ Gy/d}^{-1} \times 2 \text{ d}$, CTX $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$); MM 患者采用 TBI/CY/BU 方案; 地中海贫血患者采用 BU/CY/氟达拉滨/

ATG 方案。

1.3 预防感染措施 进入层流无菌病房之前 5~7 d 口服诺氟沙星、制霉菌素。1:3 000 氯己定药浴后入无菌病房, 进无菌饮食。常规益口漱口, 千玉洁坐浴, 无环鸟苷、利福平眼药水滴眼。预防性应用头孢二代或三代抗生素, 无环鸟苷抗病毒, 口服抗真菌药物氟康唑。

1.4 感染标准及监测 体温 $>38.5^\circ\text{C}$ 持续或反复 24 h 以上; 血、痰、尿、便或拭子培养阳性或有明确感染病灶; 除外其他发热原因, 抗生素治疗有效。真菌感染有明确病灶或培养结果阳性, 或足量广谱联合应用抗生素无效, 加用抗真菌药物后感染控制。

1.5 治疗 在预防性应用抗生素基础上, 出现感染后, 改用两种或以上足量广谱抗生素, 常用方案有: 体温 $<38.5^\circ\text{C}$, 应用哌拉西林/三唑巴坦 + 依替米星/左氧氟沙星或头孢哌酮/舒巴坦 + 克林霉素, 体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$, 应用亚胺培南/美罗培南 + 左氧氟沙星/氨基糖甙类或头孢吡肟 + 阿奇霉素/克林霉素, 应用 3 d, 体温不降, 改为泰能/倍能 + 稳可信, 若体温仍不降或有明确真菌感染, 加大大扶康或伊曲康唑。

2 结果

2.1 移植转归 96例患者移植后重建造血, $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ 的时间为移植后9~22 d,平均时间为11 d。植入失败1例。18例于移植后3~10个月复发。死亡25例。

2.2 移植后早期感染 90例患者出现感染症状,感染率为92.8%,81例伴有不同程度发热(排除合并GVHD、输血及药物引起的发热),最高体温37.6~41℃,平均38.7℃。15例患者在移植后早期出现2次或以上的感染表现。

2.3 感染的部位 咽痛42例,口腔炎18例,肠道感染7例,肛周及软组织感染7例,皮肤感染5例,尿路感染4例,肺部感染4例,腹膜炎3例。

2.4 出现感染的时间 首次感染的发生时间为移植后9 d内,中位时间为第6天,高峰时间为移植后4~7 d,感染持续时间为3~10 d。第2次感染的15例患者感染发生的时间为移植后11~23 d,中位时间为第18天。首次感染的发生均在 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ 出现的时间之前。

2.5 病原菌培养 25例感染找到病原体,其中表皮葡萄球菌5株,粪肠球菌3株,草绿色链球菌2株,大肠埃希氏菌4株,肺炎克雷伯杆菌3株,阴沟肠杆菌2株,琼氏不动杆菌1株,白色念珠菌5株。

2.6 疗效 除1例植入失败患者外,全部感染病例经治疗后均恢复正常,其中有21例患者在无真菌培养阳性结果情况下应用氟康唑后体温下降至正常。

3 讨论

感染是造血干细胞移植后主要的并发症和死亡原因。移植后早期,即造血抑制期,感染主要由外周血白细胞数下降至极低限,细胞及体液免疫功能亦受到严重抑制,加上预处理后易并发口腔黏膜溃疡及其他部位黏膜损伤,锁骨下静脉导管的放置等因素引起。尽管患者置于空气层流室,但出现发热和感染机会仍可高达50%~60%^[1,2],而此时移植的干细胞尚未开始发挥作用,任何部位的感染均可导致严重的败血症而引起死亡。曹履先等^[3]对200多例H SCT过程中观察发现早期发热在38℃以上者占30%~40%。Kruger等^[4]对409例H SCT患者的研究表明,移植后早期感染的发生率为78%。国内王平等^[5]报告为62.5%。本组病例在移植过程中积极地进行感染的预防情况下移植后早期感染的发生率为92.8%,与黎阳等^[6]报告的93.6%接近。

移植后感染可以为内源性或外源性,细菌和真菌感染是H SCT中最常见的并发症,革兰氏阴性菌列居首位的病原菌为

大肠杆菌,其次为绿脓杆菌、肠杆菌、克雷伯菌及其他肠科杆菌,而革兰氏阳性菌感染最常见为表皮葡萄球菌,口、咽部的链球菌及皮肤黏膜处的金黄色葡萄球菌。最常见的真菌感染为念珠菌及曲霉菌。我们所做的病原菌培养结果,与传统文献报告相符。培养的阳性率较低可能与预防性应用抗生素有关。虽然所有患者均口服氟康唑预防真菌感染,但仍有21例患者在无真菌培养阳性结果情况下应用氟康唑静脉点滴后体温方下降至正常,提示真菌感染可能比预料的高,且移植患者机体免疫力低下,同时应用免疫抑制剂及大量抗生素,将会使真菌感染机会增加,而浅表真菌感染全身症状不明显,深部真菌感染可无特异体征,一旦出现真菌败血症死亡率极高,因此,如何预防真菌感染需要引起重视。

在观察的病例中,感染部位以口咽部、肠道为最多,而口腔炎、胃肠炎等消化道黏膜炎认为多与H SCT预处理(大剂量放、化疗)有关,消化道黏膜受损后可引起胃肠道“屏障”作用的减弱和肠道细菌移行是革兰氏阴性菌感染的重要原因。因此在预处理中做好口咽、胃肠黏膜的保护对减少移植后早期感染十分重要。

多数的移植后早期感染发生在移植后4~7 d,即中性粒细胞缺乏阶段,经过足量抗生素治疗,多数患者持续3~10 d感染控制,而在此阶段,造血功能逐渐恢复,中性粒细胞上升,也是控制感染的重要因素,因此应用细胞因子刺激骨髓造血,缩短粒细胞缺乏期是控制感染的重要措施。本组患者的感染均得到有效控制,说明治疗措施是有效的。

参 考 文 献

- [1] 达万明. 现代血液病学[M]. 北京:人民军医出版社,2003:361-368.
- [2] 蔡正文,赖永榕,刘汉锋,等. 造血干细胞移植后合并疱疹病毒感染的临床分析[J]. 广西医学,2003,25(2):173-175.
- [3] 曹履先. 临床骨髓移植[M]. 北京:军事医学科学出版社,1999:45-48.
- [4] Kruger W, Russmann B, Kroger N, et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation a 7-year single centre investigation of 409 cases[J]. Bone Marrow Transplantation, 1999,23(6):589-597.
- [5] 王平,韩晓萍,周绮,等. 造血干细胞移植早期感染的防治[J]. 中华医院感染学杂志,2002,12(1):44-45.
- [6] 黎阳,黄绍良,方建培,等. 造血干细胞移植早期感染29例临床分析[J]. 中华儿科杂志,2003,41(7):520-524.

(收稿日期:2008-02-19 修回日期:2008-03-31)