

52 例儿童急性淋巴细胞白血病诱导期合并败血症临床分析

韦楠 江傲霜 马典庆 汪俭 屈丽君 陈天平

摘要 目的 分析儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)诱导期合并败血症患儿的临床特点及预后因素。方法 收集 2018 年 6 月~2021 年 6 月入住复旦大学附属儿科医院安徽医院(安徽省儿童医院)血液科的初诊 ALL 患儿共 192 例,对诱导期合并败血症的 52 例患儿的临床资料进行回顾性分析,包括临床特点、病原学资料、实验室检查及治疗转归等。结果 52 例败血症患儿中,男性 31 例,女性 21 例,中位年龄为 4(1~13)岁,病程中均有发热症状。最常见的血流外感染部位是肺部,其次是口腔黏膜及消化道。共分离出 G⁺ 菌 16 株、G⁻ 菌 36 株,分别以肺炎链球菌、大肠杆菌为主要菌种。经积极抗感染治疗后最终存活 43 例,死亡 9 例。存活组和死亡组患儿的实验室检查指标血清白蛋白、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平及诱导期粒细胞缺乏持续天数比较,差异有统计学意义(P 分别为 0.012、0.001、0.037、0.040)。结论 ALL 诱导期合并败血症者患儿以 G⁻ 菌感染为主,白蛋白、CRP、PCT 水平及粒细胞缺乏持续天数可能与不良预后相关。

关键词 急性淋巴细胞白血病 诱导化疗 败血症 病原菌 预后

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.013

Clinical Analysis of 52 Cases of Sepsis during the Induction Chemotherapy Period in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. WEI Nan, JIANG Aoshuang, MA Dianqing, et al. Department of Hematology, Anhui Hospital, Pediatric Hospital of Fudan University(Anhui Provincial Children's Hospital), Anhui 230051, China

Abstract Objective To explore the clinical characteristics and prognostic factors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) with sepsis during induction chemotherapy period. **Methods** A total of 192 patients with pediatric ALL admitted to the hematology department from June 2018 to June 2021 were enrolled, and the clinical characteristics, pathogenic strains, laboratory data and therapeutic outcomes of 52 cases of sepsis during the induction chemotherapy period were retrospectively analyzed. **Results** Among the 52 cases, 31 were male and 21 were female, and the age at diagnosis was 4(1-13) years old. All sepsis patients developed fever. The most common site of infection were the lungs, followed by the oral mucosa and digestive tract. A total of 16 strains of Gram - positive bacteria and 36 strains of Gram - negative bacteria were cultivated. Streptococcus pneumoniae was the most common Gram - positive pathogens while Escherichia coli was the most common Gram - negative pathogens. 43 cases survived and 9 cases died after anti - infective therapy and supportive treatment. There were statistically significant differences in albumin, C - reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and duration of neutropenia between survival group and death group (P were 0.012, 0.001, 0.037, 0.040). **Conclusion** Gram - negative bacteria are the most common pathogenic bacteria in pediatric ALL with sepsis during induction chemotherapy period, and hypoproteinaemia, CRP, PCT and duration of neutropenia may be related to poor prognosis.

Key words Acute lymphoblastic leukemia; Induction chemotherapy; Sepsis; Pathogenic bacteria; Prognosis

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)作为儿童白血病最常见的类型,目前国内多中心报道 5 年无事件生存(EFS)率已达 80% 以上,但患儿诱导化疗期持续时间长、感染风险高,化疗相关感染仍是影响患儿化疗进度乃至预后的重要因

素^[1]。本研究旨在探讨儿童 ALL 诱导期合并败血症的临床特征及预后因素,以早期识别重症感染并加强干预措施,进一步指导临床治疗。

资料与方法

1. 研究对象:收集 2018 年 6 月~2021 年 6 月入住笔者医院血液科的初诊 ALL 患儿共 192 例,所有患儿均采用中国儿童急性淋巴细胞白血病规范化诊疗方案(CCLG-ALL-2018 方案)进行诱导化疗,其中 52 例患儿在诱导化疗阶段合并败血症。

基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(1608085QH218)

作者单位:230051 合肥,复旦大学附属儿科医院安徽医院(安徽省儿童医院)血液科

通信作者:陈天平,电子邮箱:anhuichentp@163.com

2. 研究方法:对 52 例诱导化疗阶段合并败血症的 ALL 患儿临床资料进行回顾性分析,分析指标包括一般临床资料、病原学检查结果、实验室检查指标如血常规、肝肾功能、白蛋白、乳酸、CRP、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、PCT、白细胞介素 6(IL-6)、1,3-β-D 葡聚糖以及治疗转归等。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计数资料以例数(百分比)[*n*(%)]表示;非正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距) [*M*(*Q*1, *Q*3)]表示,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及临床特点:52 例合并败血症的 ALL 患儿中男性 31 例,女性 21 例,中位年龄为4(1 ~ 13)岁;B-ALL 患儿 40 例,T-ALL 患儿 12 例;标危(LR)组 12 例,中危(IR)组 32 组,高危(HR)组 8 例;所有患儿均有发热症状,31 例患儿除血流感染外,可追溯明确感染灶,分别为肺部、口腔黏膜、消化道等,具体资料详见表 1。

表 1 52 例诱导期合并败血症的 ALL 患儿的一般资料[<i>n</i> (%)]	
项目	例数(百分数)
年龄(岁)	
< 10	36(69. 2)
≥ 10	16(30. 8)
性别	
男性	31(59. 6)
女性	21(40. 4)
免疫分型	
B-ALL	40(76. 9)
T-ALL	12(23. 1)
危险度	
标危(LR)	12(23. 1)
中危(IR)	32(61. 5)
高危(HR)	8(15. 4)
输液通路类型	
经外周置入中心静脉导管(PICC)	38(73. 1)
植入式静脉输液港(PORT)	14(26. 9)
合并其他感染灶	
肺部感染	26(50. 0)
口腔黏膜感染	6(11. 5)
消化道感染	4(7. 7)
肛周感染	4(7. 7)
皮肤软组织感染	2(3. 8)

2. 菌株分布及药敏试验结果:52 例 ALL 患儿均通过血培养确诊败血症,共分离出 G⁻菌 36 例(69. 2%)、G⁺菌 16 例(30. 8%),其中 G⁻菌主要为大肠杆菌(14 株)和肺炎克雷伯菌(8 株);G⁺菌则以链球菌属及葡萄球菌属为主,具体种类分布及数量见图 1。G⁻菌对阿米卡星、厄他培南、亚胺培南的敏感度分别为 97. 2%、94. 4%、91. 7%,而对复方新诺明、氨苄青霉素/舒巴坦、氨曲南的耐药率均超过 70. 0%;G⁺菌对替加环素的敏感度为 100%,对万古霉素和利奈唑胺的敏感度 ≥ 90%,耐药率最高的药物依次为红霉素、复方新诺明、四环素及头孢噻肟,具体耐药菌谱详见图 2、图 3。

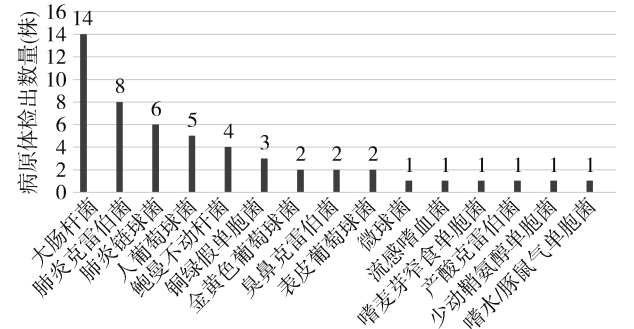


图 1 病原体检出种类及数量(单位:株)

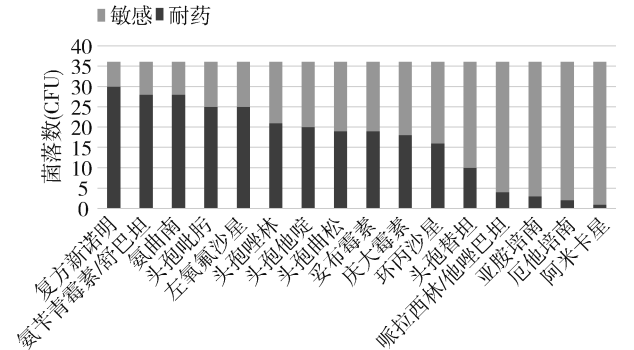


图 2 G⁻菌耐药菌谱分析

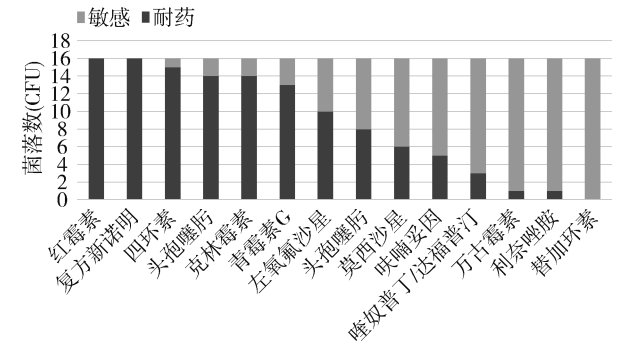


图 3 G⁺菌耐药菌谱分析

3. 患儿治疗及转归:52 例败血症患儿的抗生素选择参考《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016 年版)》,并结合药敏实验结果及时调整,在此基础上予以成分输血等对症支持治疗,最终存活 43 例,死亡 9 例,死因分别为感染性休

克(4 例)、颅内出血(2 例)、消化道出血(1 例)、弥散性血管内凝血(1 例)和呼吸窘迫综合征(1 例)。对存活组和死亡组患儿的相关指标进行统计学分析,具体结果详见表 4。

表 4 存活组和死亡组患儿实验室指标及临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

项目	存活组($n = 43$)	死亡组($n = 9$)	t	P
白蛋白(g/L)	31.38 $\pm$ 3.66	24.90 $\pm$ 3.75	0.47	0.012
乳酸(mg/L)	184.21 $\pm$ 32.37	380.40 $\pm$ 43.26	5.19	0.063
CRP(mg/L)	81.29 $\pm$ 19.36	243.50 $\pm$ 28.20	2.17	0.001
SAA(mg/L)	427.70 $\pm$ 50.38	410.60 $\pm$ 76.28	1.05	0.984
PCT(ng/ml)	0.98 $\pm$ 0.17	24.43 $\pm$ 4.08	1.89	0.037
IL-6(pg/ml)	473.40 $\pm$ 33.11	1600.51 $\pm$ 76.13	1.70	0.101
肌酐(μ mol/L)	21.41 $\pm$ 6.27	123.27 $\pm$ 23.94	1.51	0.151
1,3- β -D 葡聚糖(pg/ml)	111.85 $\pm$ 24.22	148.38 $\pm$ 27.25	1.34	0.206
粒缺持续天数(天)	15.33 $\pm$ 3.51	23.86 $\pm$ 3.64	1.63	0.040
发热持续时间(天)	6.23 $\pm$ 1.80	9.33 $\pm$ 2.66	2.37	0.668

讨 论

近年来随着化疗方案的逐步优化和支持治疗的日益进步,儿童 ALL 的预后持续改善,国内外报道的儿童 ALL 的总体 5 年生存率可达 80~90% 以上,而感染作为化疗最常见并发症,仍是制约 ALL 患儿化疗效果及预后的重要因素^[1-3]。目前国内常用的 CCLG-ALL-2018 方案首次诱导化疗强度高,激素应用时间长,化疗后骨髓抑制时间久,败血症等重症感染发生率高,常导致诱导化疗中止或失败,如何进一步早期识别感染并采取积极有效的干预措施是降低 ALL 患儿早期病死率、提高疾病缓解率的重要方法^[4]。

本研究中所有败血症患儿均有发热表现,部分患儿出现持续高热,32 例患儿除血流感染外还合并其他感染灶,前 3 位血流外感染部位分别为肺部、口腔黏膜及消化道。合并口腔黏膜感染或消化道感染者往往在血流感染控制后仍有口腔破溃或腹泻等症状。有研究报道,在诊断和化疗期间,ALL 患儿肠道微生物的多样性和丰度显著低于健康对照组,抗生素暴露可进一步降低患儿消化道微生物的多态性^[5]。在一项前瞻性队列研究中,化疗期间服用益生菌的患儿出现消化道反应及发生感染的概率明显低于对照组,表明益生菌在一定程度上可改善消化道症状并减轻化疗相关不良反应^[6]。限于临床资料及样本量等因素,本研究并未对益生菌使用与感染预后做相关分析,值得进一步探讨。

病原学检测结果表明 ALL 患儿诱导期败血症仍以 G⁻ 菌感染为主,其中最常见为大肠杆菌,与文献报道一致,碳青霉烯类抗生素敏感度仍保持在 90% 以上^[7]。G⁺ 菌中则以链球菌属及葡萄球菌属为主,抗 G⁺ 菌药物利奈唑胺及万古霉素耐药率均 <10%,暂未分离出对替考拉宁耐药的菌株。Sankar 等^[8] 研究显示,早期识别重症感染并及时药物干预可减少机械通气的发生,并有效缩短纠正感染性休克所需时间,对于具有感染高危因素患儿,除进行严格采样和改进微生物检测方法以提高病原菌检出率外,仍建议早期启动经验性抗生素治疗并覆盖常见病原体^[9]。

化疗期间白血病患儿的白蛋白水平与营养状况、化疗药物及肿瘤本身代谢密不可分。印度的一项回顾性研究发现,急性营养不良组的男性儿童和血清白蛋白水平 <35g/L 的儿童感染风险较高,基线急性营养不良患儿的病死率比正常营养组高 11% ($P = 0.021$)^[10]。国内亦有研究报道营养状况差者发生院内感染的风险更高,初诊时的营养水平可作为评估 ALL 患儿早期治疗反应的不良因素,营养不良及超重、肥胖均可影响 ALL 患儿的早期治疗反应^[11-13]。本研究中死亡组患儿白蛋白水平明显低于存活组,提示对于合并低蛋白血症、营养不良的患儿,应及时进行感染风险评估并加强营养干预。

PCT 是一种含有 116 种氨基酸的无激素活性的降钙素原物质,研究表明,PCT 升高不仅与细菌感染种类有关,还与特定病原体 and 感染部位的特异性有

关^[14]。Srinivasan 等^[15]提出 PCT 的临界值为 2ng/ml 时,诊断败血症的敏感度为 63%,特异性为 91%,阳性预测值为 70%,阴性预测值为 88%。对于合并粒细胞缺乏的患者,有研究者提出将 PCT > 0.46ng/ml 作为预测感染性休克的早期指标^[16]。Doerflinger 等^[17]研究发现,PCT(≥ 0.425 ng/ml)联合 IL-10(≥ 4.37 pg/ml)预测败血症的敏感度为 100.0% (95% CI: 68.8% ~ 100.0%),特异性为 89% (95% CI: 80% ~ 95%)。Angurana 等^[18]对 50 例败血症儿童入院时的细胞因子水平进行分析,结果显示 IL-10、TGF- $\beta 1$ 升高者预后良好,而 IL-6、IL-12、IL-17 和 TNF- α 在死亡患儿中均明显升高,其中 IL-12 p70 升高水平与病情严重程度呈正相关。本研究中纳入分析的炎症指标包括 PCT、CRP、SSA、IL-6,结果显示存活组和死亡组患儿的 PCT、CRP 水平比较,差异有统计学意义,但 IL-6 及 SSA 水平比较,差异无统计学意义,不排除与样本量小、检测时机、实验室检测技术等有关。近期有报道提出血清血栓调节蛋白、血管内皮生长因子(VEGF)及其受体可溶性 fms 样酪氨酸激酶(sFLT)在败血症早期即有明显升高,但其敏感度及特异性仍有待于进一步研究^[19, 20]。

综上所述,ALL 患儿诱导期败血症仍以 G⁻ 菌感染为主,白蛋白、CRP、PCT 水平及粒缺持续天数可能与不良预后相关。临床工作中需加强对营养状况差、长期骨髓抑制患儿的感染防护,动态监测 PCT 及 CRP 等炎症指标可能有助于早期评估疾病严重程度并及时判断预后。

参考文献

- 郭霞,朱易萍,李强,等. CCLG-2008 方案治疗 424 例儿童急性淋巴细胞白血病的疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(12): 1058-1061
- Hunger SP, Lu X, Devidas M, *et al.* Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(14): 1663-1669
- 郭雷,李艳,卢立慧,等. 53 例急性白血病患者死亡原因及危险因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(8): 43-45
- Delebarre M, Dessein R, Lagree M, *et al.* Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor [J]. J Infect, 2019, 79(2): 95-100
- Rajagopala SV, Singh H, Yu Y, *et al.* Persistent gut microbial dysbiosis in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during chemotherapy [J]. Microb Ecol, 2020, 79(4): 1034-1043
- Reyna-Figueroa J, Bejarano-Juvera AA, Garcia-Parra C, *et al.* Decrease of postchemotherapy complications with the use of probiotics in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43(4): e457-e461
- 巫一立,余莉华,林丹娜,等. 儿童急性白血病多重耐药菌血流感染的临床特征和高危因素分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(5): 414-418
- Sankar J, Garg M, Ghimire JJ, *et al.* Delayed Administration of antibiotics beyond the first hour of recognition is associated with increased mortality rates in children with sepsis/severe sepsis and septic shock [J]. J Pediatr, 2021, 6(233): 183-190
- Ranta S, Broman LM, Abrahamsson J, *et al.* ICU admission in children with acute lymphoblastic leukemia in sweden: prevalence, outcome, and risk factors [J]. Pediatr Crit Care Med, 2021, 22(12): 1050-1060
- Sonowal R, Gupta V. Nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia, and its correlation with severe infection [J]. Indian J Cancer, 2021, 58(2): 190-194
- 林嘉乐,刘亢元,储金华,等. 急性淋巴细胞白血病儿童营养状况与医院感染相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 767-774
- Huang J, Pan J, Sun X, *et al.* Changes in nutritional status and serum proteins in children with acute lymphoblastic leukemia during induction therapy: a single-centre report from China [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(5): 1247-1250
- Chaber R, Latos-Grazynska E, Ciebia K, *et al.* Body mass index (BMI) and infectious/febrile episodes in children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia (IR ALL) [J]. Nutr Cancer, 2019, 71(4): 701-707
- Leng Y, Chen C, Zhang Y, *et al.* Ability of serum procalcitonin to distinguish focus of infection and pathogen types in patients with bloodstream infection [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(7): 135
- Srinivasan A, Kumar N, Scott JX. Evaluation of serum procalcitonin, serum interleukin-6, and interleukin-8 as predictors of serious infection in children with febrile neutropenia and cancer [J]. Indian J Cancer, 2021, 58(2): 185-189
- Reyes Mondragón AL, Cantú-Rodríguez OG, Garza-Acosta AC, *et al.* Performance of serum procalcitonin as a biochemical predictor of death in hematology patients with febrile neutropenia [J]. Blood Cells Mol Dis, 2021, 9(90): 102586
- Doerflinger M, Haeusler GM, Li-Wai-Suen CSN, *et al.* Procalcitonin and interleukin-10 may assist in early prediction of bacteraemia in children with cancer and febrile neutropenia [J]. Front Immunol, 2021, 5(12): 641879
- Angurana SK, Bansal A, Muralidharan J, *et al.* Cytokine levels in critically ill children with severe sepsis and their relation with the severity of illness and mortality [J]. J Intensive Care Med, 2021, 36(5): 576-583
- Khattab AA, Dawood A, Saleh NY. Value of thrombomodulin as a marker for sepsis in critically ill children [J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(9): 864-871
- Whitney JE, Silverman M, Norton JS, *et al.* Vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor as novel biomarkers for poor outcomes in children with severe sepsis and septic shock [J]. Pediatr Emerg Care, 2020, 36(12): e715-e719

(收稿日期: 2021-10-21)

(修回日期: 2021-10-22)