

异基因造血干细胞移植后肺部感染研究

彭印印, 郭述良[△]

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科 400016)

摘要:目的 探讨异基因造血干细胞移植术后肺部感染的临床特征及危险因素。方法 回顾分析 2010~2012 年收入该院的 37 例异基因造血干细胞移植患者的临床资料。结果 17 例患者异基因造血干细胞移植后发生 33 例次肺部感染, 其中 11 例患者发生 2 次及以上的肺部感染, 总发生率 45.9%, 直接死于肺部感染的有 5 例。仅 39.4% (13/33) 肺部感染有病原学证据, 真菌感染尤其是白假丝酵母菌较为多见。单因素分析显示: 肺部感染与供受者人类白细胞抗原 (HLA) 不全相合、移植物抗宿主病 (GVHD) 显著相关 ($P=0.041, 0.013$), 与其他因素无相关性 ($P>0.05$)。多因素分析显示: 供受者 HLA 不全相合及 GVHD 与肺部感染显著相关 ($P=0.041, 0.021$)。结论 异基因造血干细胞移植术后肺部感染是常见并发症, 对患者威胁较大。HLA 不全相合及 GVHD 与移植后肺部感染显著相关。

关键词:造血干细胞移植; 肺; 感染; 移植物抗宿主病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)03-0278-03

Study on pulmonary infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Peng Yinyin, Guo Shuliang[△]

(Department of Respiration, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics and risk factors of pulmonary infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The clinical data of 37 allo-HSCT patients treated in our transplantation unit from 2010 to 2012 were performed the retrospective analysis. **Results** Among 17 cases of allo-HSCT, 33 case-times of pulmonary infection occurred after transplantation, in which more than twice pulmonary infection occurred in 11 cases, the total occurrence rate of pulmonary infection was 45.9% (17/37), 5 cases directly died of pulmonary infection. Only 39.4% case-times of pulmonary infection had the pathogenic evidence. Fungal infection, especially *Candida albicans*, was predominant. The univariate analysis showed that pulmonary infection was significantly associated with human leucocyte antigen (HLA) non-identical of donor and recipient and graft versus host disease (GVHD) ($P=0.041, 0.013$), and had no obvious correlation with the other factors ($P>0.05$). The multivariate analysis showed that the HLA non-identical of donor and recipient and GVHD were significantly associated with the occurrence of pulmonary infection ($P=0.041, 0.021$). **Conclusion** Postoperative pulmonary infection is a common complication following allo-HSCT, which has larger threat to the patients. HLA non-identical and GVHD are significantly correlated with pulmonary infection after allo-HSCT.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; lung; infection; graft vs host disease

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是治疗恶性血液系统疾病的一种有效手段。移植后感染性并发症很常见, 尤其肺部感染更具较高的发病率, 且是 HSCT 后感染相关的最主要的死亡原因^[1]。本研究收集本院的 37 例异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 患者资料, 回顾性分析 allo-HSCT 后肺部感染的临床特征及危险因素, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010~2012 年收入本院的病例资料完整的 37 例 allo-HSCT 患者, 其中, 男 20 例, 女 17 例, 中位年龄 38 岁 (10~57 岁)。急性髓性白血病 11 例, 急性淋巴细胞白血病 4 例, 慢性粒细胞白血病 10 例, 骨髓增生异常综合征 4 例, 重型再障 7 例, 非霍奇金淋巴瘤 1 例。随访截止日期定为 2013 年 3 月 1 日或者患者死亡。

allo-HSCT 后的肺部感染主要依据患者的发热、咳嗽、咳痰、肺部啰音等临床表现及体征、影像学检查, 以及病原学检查结果确立诊断。肺部感染符合中华医学会呼吸病学分会和结核病学分会关于社区获得性肺炎、医院获得性肺炎及肺结核的

诊断标准^[2-4]。

1.2 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, 计数资料用百分比、构成比表示, 危险因素采用 logistic 回归模型进行单变量、多变量分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在 HSCT 后随访的 22~1 042 d (中位时间 316 d), 37 例 allo-HSCT 患者中 17 例发生肺部感染, 发病率 45.9%。这 17 例患者在随访的 84~1 042 d (中位时间 550 d), 共发生 33 次感染, 其中 11 例患者发生 2 次及 2 次以上肺部感染。在发生肺部感染患者中, 急性髓性白血病 4 例, 急性淋巴细胞白血病 1 例, 慢性粒细胞白血病 5 例, 骨髓增生异常综合征 4 例, 重型再障 3 例。

2.1 肺部感染出现时间 在 33 例次中, 肺部感染发生于 allo-HSCT 后的 7~872 d (中位时间 85 d), 其中 30 d 内肺部感染 7 例次, 30~100 d 内发生肺部感染者 10 例次, 100 d 以后 16 次。

2.2 病原学检查 allo-HSCT 后肺部感染病原体检出发现如下。(1) 血培养 ($n=13$): 肺炎链球菌、大肠埃希菌各 1 例; (2) 痰培养 ($n=8$): 肺炎克雷伯菌 (血液 CMV-DNA $>5.0 \times$

10²/L)、琼氏不动杆菌、光滑假丝酵母菌、白色假丝酵母菌、白色假丝酵母菌、白色假丝酵母菌、大肠埃希菌继发溶血葡萄球菌、曲霉菌继发铜绿假单胞菌各 1 例；(3)咽部培养(*n*=3):未分类的 G⁺ 球菌、未分类的 G⁺ 球菌、未分类的 G⁺ 球菌继发未分类的真菌各 1 例。由此得出在 33 例次感染中,1 例次临床诊断为肺孢子菌肺炎,有明确培养出病原体的有 13 例次,其余均通过临床诊断。有病原体检出的 13 例次中,其中,4 例次培养获得多种病原体,2 例次为细菌合并真菌的混合感染,还有 1 例次虽未培养出明确病原体,但 CMV-DNA>5.0×10²/L。其他病毒、肺炎衣原体、支原体、卡氏肺孢子菌等病原体均未进行检测。

2.3 疗效及转归 33 例次肺部感染中,4 例次未治愈,5 例次直接死于肺部感染,1 例次死于急性移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)、重度肠道排异后合并的肺部感染,其余均经治疗后好转或治愈。

2.4 危险因素分析 本研究将患者年龄、性别、血液系统疾病的类型、HSCT 前有无完全缓解、人类白细胞抗原(human leucocyte antigen,HLA)是否完全相合、有无急、慢 GVHD 纳入研究因素与肺部感染进行分析。首先应用单因素分析,结果显示:肺部感染与供受者 HLA 不全相合(*P*=0.041)及 GVHD(*P*=0.013)显著相关,与其他因素无相关性(*P*>0.05),见表 1。多因素分析显示:肺部感染的危险因素为供受者 HLA 不全相合(*P*=0.041,RR:9.191,95%CI:1.092~77.320)及 GVHD(*P*=0.021,RR:26.259,95%CI:1.653~417.225)。

表 1 allo-HSCT 后肺部感染的单因素分析

变量	<i>P</i>	RR	95%CI
年龄	0.361	1.025	0.972~1.082
性别			
男	0.815	1.169	0.316~4.320
女	—	—	—
血液系统疾病类型			
急性白血病	0.208	0.417	0.107~1.628
非急性白血病	—	—	—
HSCT 前缓解状态			
完全缓解	—	—	—
不完全缓解	0.147	0.188	0.020~1.796
HLA			
HLA 完全相合	—	—	—
HLA 不全相合	0.041	5.037	1.065~23.816
GVHD			
有	0.013	16.889	1.828~156.282
无	—	—	—
其他部位感染			
有	0.465	2.533	0.209~30.680
无	—	—	—

—:此项无数据。

3 讨 论

HSCT 是目前治疗恶性血液病的最有效手段。HSCT 后早期由于预处理采用大剂量的化、放疗使免疫功能下降,并破

坏天然黏膜屏障,HSCT 后,为预防和治疗 GVHD 免疫抑制剂的使用以及 GVHD 本身均可导致免疫缺陷,且 HSCT 后外周血粒细胞持续缺乏,故而细菌、真菌、病毒等感染率增高。

本次研究肺部感染的总发生率 45.9%。其中,30 d 内肺部感染 7 例次,占肺部感染的 21.2%,相对较低,因此期间患者被置于无菌层流病房内,对各种感染的防治较重视,集落刺激因子的应用又缩短了 HSCT 后粒细胞缺乏的持续时间,以及由于广谱、高效抗生素的应用使其肺部感染的危险性大大降低。移植 100 d 以后肺部感染 16 例次,占 48.5%,相比移植后 30 d 内较高,可能与患者的生存环境改变、移出层流病房感染控制措施减弱及慢性 GVHD 等有关。

在检出的病原体中,真菌较常见。本研究共检出 6 例次肺部真菌感染,其中 5 例次发生于 HSCT 的 100 d 之后,4 例次合并有慢性 GVHD,2 例次合并细菌感染,推测肺部真菌感染发生相对较晚,与慢性 GVHD 相关且易合并细菌感染。侵袭性真菌感染有两个发病高峰。移植前为第一高峰,主要危险因素是粒缺。移植术后数月为第二高峰,主要危险因素是预防和治疗 GVHD 的免疫抑制使用、广谱抗生素的使用、粒缺期的延长、巨细胞病毒感染等均列为侵袭性真菌感染的危险因素。有报道铁负荷过重,与侵袭性真菌感染有关^[5]。文献报道的 HSCT 后大部分的真菌感染为曲霉菌感染,但本研究中的真菌感染却以白假丝酵母菌为主。这可能与检测技术及患者的生存环境有关。还可能因为,移植前所有患者均进行外周中心静脉置管,而中心静脉导管是白假丝酵母菌感染的高危因素^[6],且来源于皮肤的白假丝酵母菌也可通过导管进入^[7],故白假丝酵母菌感染相对较高。还有部分病例虽临床高度怀疑真菌感染,但病原学未检出,被检出病例均有应用糖皮质激素及广谱抗生素史。对于 HSCT 后患者,在防治细菌和病毒感染期间出现疗效不佳或新感染时,即使无真菌检出仍应考虑有真菌感染的可能。

在 allo-HSCT 中,增加了肺炎球菌的感染风险^[8],但本研究中,在检出的细菌性病原体中,大多数细菌均未分类,这可能是受限于检测技术,主要还是因为在粒细胞缺乏期接受了大量的经验性广谱预防用抗生素,使得微生物的生长特点变得不典型,较难区分、辨认。

本研究中共检测到 2 例次血清 CMV-DNA>5.0×10²/L,从患者临床症状、体征及影像学推测,可能合并有巨细胞病毒性肺炎的发生。其中 1 例次患者仅单纯血清 CMV-DNA 增高,另 1 例次除 CMV-DNA 增高,还明确检测出其他病原菌。文献报道,当有 CMV 肺炎的临床症状及体征时,其诊断需采用支气管肺灌洗或肺活检,但并没有指出哪种 CMV-DNA 水平可致 CMV 肺炎^[9]。本研究中,因患者拒绝行有创检查,不能完全肯定为 CMV 肺炎。对于 HSCT 后患者,应定期行血清 pp65 抗原及 CMV-DNA 的 PCR 检测,当临床高度怀疑 CMV 感染时,建议经验性的给予抗 CMV 治疗。

本研究中,未能发现 HSCT 后的结核感染。可能与病例数较少,部分病例的随访时间不够等因素有关。但从总体上看,我国 HSCT 后结核发生率不高,多为个案报道。

肺孢子菌肺炎是 allo-HSCT 后一种严重威胁生命的感染^[10]。本研究中仅一例通过临床诊断,发病率较低,这可能与临床高度重视,移植前所有患者均进行了 TMP-SMZ 的预防处理有关。

文献报道的 allo-HSCT 后肺部感染的危险因素为:预防和治疗 GVHD 使用免疫抑制剂及 GVHD 本身、HSCT 后其他部

位的感染、HLA 不全相合、男性、清髓性预处理、移植前后的非感染性肺部并发症等^[1,11-12]。由于移植前后非感染性肺部并发症多数需通过病理资料确诊,临床不易获得,我院移植患者除再障和年龄大于 60 岁的移植患者外,均采用清髓性预处理,故本研究仅将患者年龄、性别、血液系统疾病的类型、HSC 前有无完全缓解、HLA 是否完全相合、有无急性 GVHD 与肺部感染进行分析,得出肺部感染与 HLA 不全相合及 GVHD 显著相关。本研究没能得出男性、HSC 后其他部位感染是 HSC 后肺部感染的危险因素,可能是研究的病例数偏少的缘故。

在 HSC 后随访的 22~1 042 d(中位时间 316 d),共有 10 例死亡,其中 6 例直接或间接与肺部感染有关,可见肺部感染死亡率高、预后差,故在 HSC 过程中需注意加强预防,当有肺部感染相关征象时,应立即予以高效、广谱抗生素抗感染治疗,并需加强随访,减少死亡风险的发生。

HSC 后肺部感染病情复杂、严重,易出现混合感染、重症感染,病死率高。HSC 前 HLA 的不全相合及移植后伴发 GVHD 均会增加肺部感染的风险。临床医师应高度重视,提前做好相应的预防措施,提高诊断的准确性,及时治疗,提高移植患者的治疗疗效,延长患者的生存期。

本研究中还存在以下方面的不足:纳入的病例数较少;调查研究的时间较短;分析的危险因素较少;多次肺部感染与只发生 1 次肺部感染的危险因素是否相同亟待进一步的研究和探讨。

参考文献:

- [1] Aguilar-Guisado M, Jiménez-Jambrina M, Espigado I, et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study [J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(6): 629-638.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(10): 651-655.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1999, 22(4): 201-202.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2013, 20(2): 7-11.

- [5] Sivgin S, Baldane S, Kaynar L, et al. Pretransplant Iron overload May be associated with increased risk of invasive fungal pneumonia (IFP) in patients that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) [J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 48(1): 103-108.
- [6] Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(6): 748-757.
- [7] Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14 Suppl 4: 5-24.
- [8] Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, et al. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005 [J]. *Medicine*, 2007, 86(2): 69-77.
- [9] Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients [J]. *Blood*, 2009, 113(23): 5711-5719.
- [10] Muto T, Takeuchi M, Kawaguchi T, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(12): 1573-1575.
- [11] Martín-Pena A, Aguilar-Guisado M, Espigado I, et al. Prospective study of infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(3): 468-474.
- [12] Fazekas T, Pruckner N, Lawitschka A, et al. Non-atopic IgE and eosinophil cationic protein after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(6): 949-956.

(收稿日期: 2013-10-10 修回日期: 2013-12-10)

(上接第 277 页)

- [4] 何勃, 阮狄克, 侯黎升, 等. 单纯减压与减压融合内固定术治疗伴 I 度退行性滑脱的腰椎管狭窄症的疗效比较 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2012, 22(5): 412-417.
- [5] Silvers HR, Lewis PJ, Asch HL. Decompressive lumbar laminectomy for spinal stenosis [J]. *J Neurosurg*, 1993, 78(5): 695-701.
- [6] Katz JN, Lipson SJ, Chang LC, et al. Seven- to 10-year outcome of decompressive surgery for degenerative lumbar spinal stenosis [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1996, 21(1): 92-98.
- [7] Simpson JM, Silveri CP, Balderston RA, et al. The results of operations on the lumbar spine in patients who have diabetes mellitus [J]. *J Bone Joint Surg*, 1993, 75(12): 1823-1829.

- [8] Wang TJ, Zhang BH, Gu GS. Evaluation of POSSUM scoring system in the treatment of osteoporotic fracture of the hip in elder patients [J]. *Chin J Traumatol*, 2008, 11(2): 89-93.
- [9] 张玉坤, 盛伟斌, 唐庆, 等. 骨科手术风险度评分的建立及效能评价 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2012, 20(18): 1650-1652.
- [10] 王东辉, 孙亚杰, 刘雪丽. 骨科老年卧床患者泌尿系感染因素的分析及对策 [J]. *中国医学工程*, 2012, 12(7): 163, 165.
- [11] 于红, 项顶. 骨科专科医院骨内医院感染的临床研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(5): 1056-1057.

(收稿日期: 2013-09-07 修回日期: 2013-11-16)