

恶性血液病化疗后并发间质性肺炎的临床分析

曾惠¹ 刘黎琼² 郭晓琚¹ 屠其华¹ 胡俊斌³

[摘要] 目的:探讨恶性血液病患者并发间质性肺炎的危险因素与预后因素。方法:回顾性研究 452 例接受标准化疗的恶性血液病患者。结果:452 例患者中有 36 例并发间质性肺炎,发生率为 7.96%。粒细胞缺乏 ≥ 7 d 的患者中,间质性肺炎的发生率为 12.75%。并发真菌感染的患者中,间质性肺炎的发生率为 40.00%。恶性血液病患者并发间质性肺炎的病死率为 55.56%。粒细胞缺乏 ≥ 7 d 的间质性肺炎患者,病死率达 69.23%。并发真菌感染的间质性肺炎患者,病死率为 80.00%。14 例粒细胞恢复正常者全部存活。加用激素治疗的患者,病死率 14.29%。结论:粒细胞缺乏 ≥ 7 d、真菌感染是恶性血液病患者化疗后并发间质性肺炎的危险因素。粒细胞缺乏 ≥ 7 d、真菌感染者预后差,粒细胞恢复正常者预后良好,激素治疗可以改善预后。

[关键词] 恶性血液病;间质性肺炎;粒细胞缺乏;真菌感染

[中图分类号] R554.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)03-0175-03

Analysis of 36 patients with hematological malignancies associated with interstitial lung disease after chemotherapy

ZENG Hui¹ LIU Liqiong² GUO Xiaojun² TU Qihua¹ HU Junbin³

(¹Department of Hematology, The First Hospital of Jiaxing, 314000, Jiaxing, China; ²Department of Hematology, Shenzhen Sixth People Hospital (Nanshan Hospital); ³Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: HU Junbin, E-mail: luckyjun@medmail.com.cn

Abstract Objective: To examine risk factors and prognosis of interstitial lung disease (ILD) in patients with hematological malignancies. **Method:** A retrospective study was performed on 452 patients with hematological malignancies who received at least one administration of standard chemotherapy. **Result:** Thirty-six out of the 452 patients with hematological malignancies were accompanied with ILD, with the occurrence rate of 7.96% and the mortality rate of 55.56%. The patients with agranulocytosis lasting more than 6 days had the incidence rate of ILD of 12.75%, with a mortality rate of 69.23%. The incidence of ILD was 40.00% in the patients with fungal infections, while the mortality rate was 80.00% in the same group. Fourteen cases with recovered normal neutrophil count were all survival. In patients delivered with glucocorticoid, the mortality rate was 14.29%. **Conclusion:** Both agranulocytosis lasting more than 6 days and fungal infections are possible risk factors of ILD in patients with hematological malignancies. The prognosis was relatively poor in patients with agranulocytosis lasting more than 6 days and fungal infections. The recovery of granulocyte was essential for a better prognosis. Glucocorticoid could promptly benefit the patients with hematological malignancies accompanied with ILD.

Key words hematological malignancies; interstitial lung disease; agranulocytosis; fungal infection

间质性肺炎是由多种不同病因引起的限制性肺功能损害及气体交换障碍的肺间质增生性疾病,病死率高,目前发病呈上升趋势,因而受到临床医师重视。恶性血液病患者由于免疫功能低下,易发生多种感染,在发生间质性肺炎后病死率尤其高。本文分析了 452 例恶性血液病患者化疗后并发间质性肺炎的临床资料,以了解恶性血液病患者化疗后间质性肺炎发生的危险因素,及其预后相关因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

452 例恶性血液病患者为 2005-01—2007-12

在华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科住院接受标准化疗和 2006-08—2010-10 在浙江嘉兴市第一医院血液科住院接受标准化疗的患者,诊断均符合 WHO 标准。有 36 例患者在住院期间并发了间质性肺炎。其中,急性髓系白血病 14 例,急性淋巴细胞白血病 7 例,慢性淋巴细胞白血病 1 例,非霍奇金淋巴瘤 9 例,慢性髓系白血病 2 例,多发性骨髓瘤 2 例,骨髓增生异常综合征(MDS-RAEB)1 例。

1.2 间质性肺炎的诊断标准

间质性肺炎经胸部 HRCT(高分辨率 CT)检查并符合 2002 年美国胸科协会和欧洲呼吸学会制订的分类诊断标准^[1]。

1.3 真菌诊断标准

符合血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的

¹嘉兴市第一医院血液科(浙江嘉兴, 314000)

²广东省深圳市第六人民医院(南山医院)血液科

³华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所

通信作者:胡俊斌, E-mail: luckyjun@medmail.com.cn

诊断标准与治疗原则(第 3 次修订)^[2]。50 例真菌感染患者,有 36 例为临床诊断,14 例为拟诊。

1.4 粒细胞缺乏及恢复标准

参照《血液病诊断及疗效标准》(第 2 版),外周血中性粒细胞低于 $0.5 \times 10^9/L$ 为粒细胞缺乏,中性粒细胞 $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 为粒细胞恢复正常。

1.5 治疗方法

所有患者在外周血白细胞 $\leq 2.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞 $\leq 1.0 \times 10^9/L$ 时,给予重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)皮下注射。当患者出现感染症状时,按经验给予抗感染治疗,广谱抗 G⁺ 与 G⁻ 菌治疗 3 d 无效加用抗真菌药物。14 例间质性肺炎患者在抗生素治疗同时加用激素治疗(地塞米松 5~10 mg/d),在临床症状缓解,感染控制后马上停用。患者感胸闷、气促或呼吸困难时检查动脉血气并给予吸氧。

1.6 统计学处理

用 SPSS10.0 软件对所有数据进行统计学分析,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数予 *t* 检验,采用 χ^2 检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

本研究中,452 例恶性血液病患者中有 36 例并发间质性肺炎,阳性率为 7.96%。间质性肺炎组年龄(49.13 ± 20.17)岁,非间质性肺炎组年龄(41.10 ± 21.13)岁,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。36 例间质性肺炎患者均有高热、咳嗽、咳痰,1~4 周内出现气促、呼吸困难或呼吸衰竭。肺部 HRCT 示 17 例为肺间质纹理增厚,19 例呈磨玻璃样改变。未吸氧状态下首次动脉血气分析结果:pH 7.46 ± 0.15,PO₂ (64.38 ± 9.14) mmHg,PCO₂ (28.36 ± 0.72) mmHg,SO₂ (92.78 ± 3.25)%。

2.2 恶性血液病并发间质性肺炎危险因素分析

452 例患者中,204 例患者粒细胞缺乏持续时间 ≥ 7 d,其中 26 例出现间质性肺炎,阳性率 12.75%;248 例患者粒细胞缺乏持续时间 < 7 d,其中 10 例并发了间质性肺炎,阳性率 4.03%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。50 例患者并发了真菌感染,其中并发间质性肺炎者有 20 例,阳性率 40.00%;402 例患者未检出真菌感染,其中 16 例患者并发间质性肺炎,阳性率 3.98%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 恶性血液病并发间质性肺炎预后分析

36 例间质性肺炎患者 16 例存活,20 例死亡,病死率 55.56%。粒细胞缺乏持续时间 ≥ 7 d 并发间质性肺炎者有 26 例,8 例存活,18 例死亡,病死率 69.23%。真菌感染并发间质性肺炎者 20 例,4

例存活,16 例死亡,病死率 80.00%。14 例粒细胞恢复正常的患者全部存活。14 例加用激素治疗者,有 12 例存活,2 例死亡,病死率 14.29%。粒细胞缺乏 ≥ 7 d、治疗后粒细胞恢复正常、真菌感染、合用激素治疗对预后有明显影响,生存组与死亡组在这些方面的差异有统计学意义($P < 0.01$)。生存组年龄(45.13 ± 20.00)岁,死亡组年龄(44.70 ± 18.54)岁,2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

间质性肺炎多见于结缔组织病,其肺部 CT 表现多样化:小叶间隔增厚、磨玻璃样变、不规则线状影或胸膜下线、网格影、支气管血管束增厚、马赛克灌注、蜂窝肺、肺大泡等^[3]。而本次研究中恶性血液病并发间质性肺炎其 CT 表现比较单一,为小叶间质增厚或磨玻璃样改变。此为渗出性改变,具有可逆性。

间质性肺炎的病因尚不完全清楚,多继发于结缔组织病,不同结缔组织病其发生率不同,低者 23%,高者达 80%^[4]。本次所观察的恶性血液病患者中间质性肺炎的发生率为 7.96%。但在粒细胞缺乏 ≥ 7 d 与真菌感染患者中,间质性肺炎的发生率明显增高,分别达到了 12.75%和 40.00%,统计学分析也显示粒细胞缺乏 ≥ 7 d 与真菌感染是恶性血液病患者化疗后并发间质性肺炎危险因素。这可能与患者的免疫功能低下有关。虽然间质性肺炎的病因尚不明确,但多认为与免疫异常有关,故间质性肺炎多继发于免疫抑制患者^[5]。另外感染也是一些间质性肺疾病的病因^[6]。恶性血液病患者基础免疫异常,化疗后患者免疫功能进一步受抑,常并发多种感染,粒细胞持续缺乏和真菌感染会进一步损害患者的免疫功能,因而粒细胞缺乏 ≥ 7 d 和真菌感染患者易发生间质性肺炎。

同是恶性血液病,治疗方法不同,并发间质性肺炎的危险因素也不同。在接受造血干细胞移植的患者中,间质性肺炎的发生与巨细胞病毒的感染有关。吴小津等^[7]报道 38 例行造血干细胞移植并发巨细胞病毒感染患者中有 18 例发生间质性肺炎,发生率为 47.4%。文钦等^[8]报道造血干细胞移植并发间质性肺炎患者中 77.8%有巨细胞病毒感染。本次研究中接受化疗的恶性血液病患者其间质性肺炎发生率明显低于造血干细胞移植者,感染菌以真菌为主。

恶性血液病化疗后粒细胞缺乏是常见并发症,粒细胞缺乏时机体免疫功能缺陷,而化疗药物进一步损害机体免疫功能与免疫屏障,随着粒细胞缺乏持续时间延长,机体免疫功能更加低下。肿瘤患者化疗后中性粒细胞减少相关病死率达 4%~21%^[9]。本次研究中粒细胞缺乏 ≥ 7 d 并发间质性肺炎者病死率高达 69.23%,而粒细胞缺乏 < 7 d

并发间质性肺炎者病死率为20.00%。对于化疗后并发间质性肺炎的恶性血液病患者,粒细胞缺乏 ≥ 7 d是预后不利因素,因而应针对粒细胞缺乏积极治疗,结果表明治疗后14例粒细胞恢复正常者全部存活,预后明显好于粒细胞未恢复正常者。这与患者免疫功能的恢复有关系。

随着强化化疗的开展,恶性血液病并发真菌感染日益增多,是恶性血液病患者化疗后的主要死亡原因之一,其病死率可达26.4%^[10]。本次研究发现恶性血液病患者化疗后,真菌感染并发间质性肺炎时,预后更差。虽然临床在广谱抗 G^+ 与 G^- 菌治疗3 d无效时,马上给予积极抗真菌治疗,但病死率仍高达80%。可见真菌感染是恶性血液病患者并发间质性肺炎时的预后不利因素之一。在本组病例中真菌感染并发间质性肺炎的病死率较高,可能与本组患者多以氟康唑抗真菌治疗,而非伏立康唑、卡泊芬净等新型抗真菌药物。而氟康唑主要针对白色念珠菌,但血液病患者并发真菌感染中,非白色念珠菌等真菌感染呈上升趋势。据Morrell等^[11]报道,真菌感染12 h后抗真菌感染,病死率可高达33.1%。在真菌感染出现间质性病变时已非早期。且本组患者均为恶性血液病,化疗后免疫低下,大多伴有粒细胞缺乏,故病死率较高。今后在此类患者中应密切注意真菌感染,对高危患者要尽早诊断,在可疑真菌感染时就应早期给予抗真菌治疗,治疗时应给予伏立康唑等新型抗真菌药物。

特发性间质性肺炎确诊后常用糖皮质激素治疗,且剂量大,疗程长^[4,12]。糖皮质激素具有抗感染、抗毒素、抗休克作用,还可升高粒细胞,但因其免疫抑制作用,对于严重感染者能使感染扩散。因而粒细胞缺乏并发感染患者中,糖皮质激素的应用有争议。本次分析发现36例并发间质性肺炎的恶性血液病患者,早期出现胸闷、气促等不适时,在广谱抗生素抗感染治疗同时加用激素(地塞米松5~10 mg/d),其预后明显好于未加用激素组。适当给予小剂量激素治疗,既可退热,减轻机体耗氧量;同时可抑制炎症反应,减少渗出,缓解毒血症状。

在本次分析显示恶性血液病患者并发间质性肺炎后病死率高达55.56%,远远高于血液病患者院内感染的7.9%病死率^[13]。而在结缔组织病中,

虽然间质性肺炎的发生率高,但5年存活率可达69.7%^[5]。不言而喻,恶性血液病患者并发间质性肺炎预后极差,临床血液科医师应高度重视此病。

参考文献

- [1] DAWSON J K, FEWINS H E, DESMOND J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61: 517-521.
- [2] 中国侵袭性真菌感染工作组. 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(第三次修订) [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(5): 451-454.
- [3] 杨薇, 贺蓓, 山耘. 高分辨率CT半定量分值判断特发性间质性肺炎患者应用糖皮质激素的近期疗效[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(2): 124-127.
- [4] 潘解萍. 结缔组织病伴肺间质性疾病的诊治进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2007, 11(4): 26-28.
- [5] 张德平, 康健. 结缔组织病相关性间质性肺炎与特发性间质性肺炎的鉴别[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(7): 532-534.
- [6] 李惠萍. 间质性肺疾病与感染[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2008, 29(6): 1-3.
- [7] 吴小津, 吴德沛, 孙爱宁, 等. 造血干细胞移植后巨细胞病毒感染糖蛋白B基因分型的初步研究[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(4): 290-292.
- [8] 文钦, 贾永前, 何川, 等. 造血干细胞移植后间质性肺炎18例分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2008, 7(4): 301-303.
- [9] 阮燕萍, 夏庆民. 癌症化疗致发热性中性粒细胞减少的研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2007, 22(3): 278-281.
- [10] 李娅娟, 李恩泽, 时萍. 院内侵袭性深部真菌感染80例临床与病原学分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17(80): 1028-1030.
- [11] MORRELL M, FRASER V J, KOLLEF M H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained; a potential risk factor for hospital mortality[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 3640-3645.
- [12] 吴西雅, 易祥华, 李惠萍, 等. 糖皮质激素治疗特发性非特异性间质性肺炎疗效的回顾性调查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(8): 593-596.
- [13] 范芸, 徐少全, 常乃柏, 等. 1659例血液病患者医院感染分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(6): 787-790.

(收稿日期:2011-11-07 修回日期:2012-01-09)