

骨髓增生异常综合征患者感染危险因素及预防

龚婧晔¹ 肖志坚¹

[关键词] 骨髓增生异常综合征;感染;危险因素;预防

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.015

[中图分类号] R733 [文献标志码] A

Risk factors and prophylaxis of infections in patients with myelodysplastic syndromes

Summary Myelodysplastic syndromes(MDS) are a heterogeneous group of clonal myeloid neoplasms originated from hematopoietic stem cells. Patients with MDS have a relatively high risk of infection due to the disease-related, patient-related and treatment-related factors. Infection remains the most important cause of death in patients with MDS. Therefore, to evaluate and stratify risk for infection and to provide early intensive monitoring and proper prophylaxis strategy can be of important value in improving MDS patients' quality of life and overall survival. In this article, risk factors and prophylaxis of infections in patients with MDS will be reviewed.

Key words myelodysplastic syndromes; infection; risk factor; prophylaxis

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性恶性髓系克隆性疾病^[1]。由于疾病本身及治疗等因素, MDS 患者在病程中较易发生感染, 感染是 MDS 患者死亡的主要原因^[2-3]。因此, 评估患者感染风险从而及早采取相应监测、预防措施, 可进一步改善 MDS 患者生存质量, 延长总体生存时间(overall survival, OS)^[4]。本文就 MDS 患者的感染危险因素及预防做一综述。

1 MDS 感染发生的流行病学

美国 M. D. 安德森癌症中心^[2] 回顾性分析了该中心 1980 年至 2004 年期间 273 例仅接受最佳支持治疗(best supportive care, BSC)的低危 MDS 患者的死亡原因, 结果显示共有 230 例(84%)患者死于 MDS 疾病相关原因, 最常见的死因分别为感染(38%), 急性髓系白血病(AML)转化(15%)和出血(13%)。2016 年发表的德国杜塞尔多夫 MDS 注册登记研究结果显示^[3], 在 1388 例具有明确 MDS 疾病相关死因的患者中, 共有 450 例患者死于感染, 约 30% 低危患者及 15% 高危患者的死亡原因是感染。在另一项基于相同注册登记研究的回顾性研究中, Neukirchen 等^[5] 分析了过去 30 余年间 MDS 患者的预后变化, 结果显示 2002 年起新诊断的仅接受 BSC 的 MDS 患者中位 OS 时间显著延长(18 个月 vs 12 个月, $P=0.0005$), 感染所

致死亡比例下降(10.2% vs 19.7%), 这可能是由于近年来 BSC 的改善, 尤其是抗菌药物的使用, 减少了 MDS 患者因感染而死亡。MDS 患者的常见感染部位为肺、皮肤和胃肠道, 细菌是最常见的病原体, 以革兰氏阴性杆菌多见^[6]。

2 MDS 患者感染的危险因素

MDS 患者感染的危险因素主要包括疾病相关、患者自身相关及治疗相关危险因素, 通过 MDS 患者感染危险因素的评估, 对患者感染风险进行分层, 有助于对感染高风险患者进行密切监测、预防及早期治疗。

2.1 疾病相关感染危险因素

MDS 患者有着固有的免疫功能缺陷, 存在中性粒细胞质和量的异常^[7]。有研究表明^[8] MDS 患者的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞及调节性 T 细胞也存在缺陷, 这可能使得 MDS 患者对感染的防御功能下降。目前临床上主要依据修订的国际预后积分系统(IPSS-R)对患者进行危险分层^[9], 中性粒细胞绝对值(ANC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)和细胞遗传学等反映 MDS 预后的指标也被认为与 MDS 患者感染的发生存在联系。一项包括以色列 18 个中心的回顾性研究显示, 初次接受阿扎胞苷(Azacitidine, AZA)治疗前的 ANC 低于 $0.5 \times 10^9/L$ 、Hb 低于 100 g/L、PLT 低于 $20 \times 10^9/L$ 、细胞遗传学预后差是患者在第 1 个疗程内发生感染的预测因素, 这些指标反映 MDS 患者的骨髓造血功能已严重受损^[10]。Ofra 等^[11] 也指出, 感染在 PLT 低于 $20 \times 10^9/L$ 及细胞遗传学预后差的患者中更为普遍(43.6% vs 23.6%, $P=$

¹ 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心(天津, 300020)
通信作者: 肖志坚, E-mail: zjxiao@ihcams.ac.cn

0.012;40.7% vs 19.8%, $P=0.008$)。应注意加强对初诊时 ANC 低于 $0.5 \times 10^9/L$ 、Hb 低于 $100 g/L$ 、PLT 低于 $20 \times 10^9/L$ 、细胞遗传学预后差的 MDS 患者的感染相关监测,无论这些患者将接受何种治疗,均可能是 MDS 疾病本身所致的感染高危人群。

2.2 患者自身相关感染危险因素

MDS 患者自身特征的异质性和复杂性,影响预后和治疗方案的选择,也是 MDS 患者感染危险因素评估的重要部分。MDS 患者确诊时年龄大多 >60 岁,衰老致使机体各系统功能减弱,抵抗细菌感染的能力随之衰退。同时,MDS 患者往往存在着多种合并症,Sullivan 等^[6]通过病例对照研究发现 MDS 患者若存在慢性阻塞性肺疾病、自身免疫性疾病及其他恶性肿瘤病史,感染风险将显著增加。合并症是患者接受强化化疗后转入 ICU 的危险因素,这通常是由于感染导致患者呼吸衰竭^[12]。2011 年 Della 等^[13]总结了意大利 Pavia 地区 840 例 MDS 患者预后评估最有影响的 5 类合并症,提出了 MDS 疾病特异性合并症指数(MDS-CI),系统地反映了合并症对 MDS 的预后影响。最近有研究者进一步提出了 MDS 疾病特异脆弱性指数(MDS-FI)^[14],纳入了患者合并症、体能测试、生活质量及日常生活中工具使用情况等反映患者整体机体状态的 42 项指标,在原先基于疾病本身风险上进一步考虑患者特征对预后的影响,显示出了显著的预后效能。此外,慢性感染性疾病史、曾因感染需静脉使用抗生素、近期住院、可能增加患者病原体暴露风险的环境等其他患者自身相关感染危险因素,也需在评估时予以充分考虑,结合治疗方案,筛选出感染高危的 MDS 患者,采取密切监测及预防,减少感染的发生。

2.3 不同治疗方案的感染发生风险

2.3.1 红细胞输注导致的铁过载

一部分 MDS 患者需定期输注红细胞以改善贫血,长期输注红细胞是导致患者铁过载的重要原因。铁过载除造成 MDS 患者心脏、肝脏、胰腺等器官功能损害,也可能使患者感染风险增加^[15],这可能是由于患者体内过量的游离铁促进了某些病原体的生长(如小肠结肠炎耶尔森氏菌、假结核菌和嗜肺军团菌),同时,过量的游离铁抑制了 IFN- γ , TNF- α , IL-12 和 NO 等的生成,损害了巨噬细胞、中性粒细胞和 T 细胞的功能,从而影响机体对感染的自然抵抗^[8]。Smith 等^[16]基于监测、流行病学和结果(SEER)数据库 2007 至 2009 年的数据,进行了回顾性的研究,结果显示接受红细胞输注的 MDS 患者每年每人发生感染事件的次数为 1.57,而在不接受红细胞输注的 MDS 患者中为 0.61。也有研究^[17]指出铁过载与 MDS 患者异基因移植后发生侵袭性真

菌感染风险增高有关。

2.3.2 免疫抑制剂治疗

目前美国 NCCN 发布的指南建议对年龄小于 60 岁且骨髓原始细胞 $\leq 5\%$ 或骨髓增生低下,PNH 克隆阳性或存在 STAT-3 突变细胞毒性 T 细胞克隆的 MDS 患者,可考虑应用抗胸腺细胞免疫球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)联合或不联合环孢素 A(cyclosporine A, CsA)进行免疫抑制治疗。感染是接受免疫抑制治疗患者最主要的死亡原因,特别是在治疗无效的患者中。Sloand 等^[18]报道在接受免疫抑制治疗的 129 例 MDS 患者中共有 36 例患者死于骨髓衰竭(包括出血及感染)。另一多中心临床研究中有 2 例患者死于感染相关原因,分别由于治疗前已存在的导管感染及肺曲霉病^[19]。在唯一一项同时设置对照组的研究中^[20],接受 ATG+CsA 治疗的 MDS 患者和接受 BSC 的患者有相同的中性粒细胞减少发生率,而 ATG+CsA 组有更多的严重不良反应事件(16 例 vs 4 例, $P=0.05$),有 4 例发生严重感染,这在 BSC 组中为 2 例。

2.3.3 来那度胺治疗

来那度胺是无 TP53 基因突变的低/中危 5q-综合征患者的首选治疗药物,Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少是常见的不良反应,可见于约 55%~75%的患者,多数出现在治疗的前 2 个疗程,后逐步减少^[21-23]。在 MDS-003 临床试验中,接受每日连续来那度胺治疗的 5q-综合征患者,较接受 21 d 方案的患者更易出现Ⅳ级粒细胞减少(44.1% vs 7.4%, $P<0.001$),但两者感染并发症均不常见,两种方案下患者Ⅲ~Ⅳ级肺炎和粒细胞缺乏伴发热的总发生率分别为 2.7%和 4.1%,中性粒细胞的减少可能反映来那度胺对 5q-克隆的直接抑制作用,与感染的发生无必然联系,甚至或可作为患者治疗起效的预测指标,该试验中有 3 例死于中性粒细胞减少性感染的患者被判断可能与治疗有关^[21]。在 MDS-004 临床试验中,感染发生率在来那度胺 10 mg 组与 5 mg 组分别为 16%和 9%,粒细胞缺乏伴发热发生率分别为 1%和 3%,与 MDS-003 不同,未出现中性粒细胞减少性感染导致治疗相关死亡病例,研究者指出这可能得益于对中性粒细胞减少及粒细胞缺乏伴发热患者监测的加强及剂量调整方案的应用^[23]。对于存在输血依赖,且对促红素无效或不适用不伴有 5q-的低危 MDS 患者应用来那度胺,与 5q-综合征患者一致,Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少较安慰剂组多见(61.9% vs 11.4%),而感染率差异无统计学意义(30.5% vs 25.9%, $P=0.817$)^[24]。使用来那度胺治疗过程中出现的中性粒细胞减少及相关的感染,可通过密切监测及减量或延迟治疗得到有效的控制,以保障 MDS 患者治疗的连续性,使患者获得最大临床收益。

2.3.4 去甲基化药物治疗 去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA)能够改善高危 MDS 患者的预后,提高 OS^[25]。血细胞减少是 HMA 治疗的常见不良反应,尤其是中性粒细胞减少,可见于高达 91%的 MDS 患者,84%原先即存在 I~II 级中性粒细胞减少的患者在治疗中可出现中性粒细胞进一步减少^[25]。AZA 剂量与感染的发生存在联系,与接受 AZA 75 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d 方案治疗的患者相比,接受 75 mg·m⁻²·d⁻¹×7 d 方案的患者感染的风险更高(34% vs 14.9%, $P=0.008$)^[11]。在一项真实世界队列研究中,研究者共统计了 884 个 AZA 疗程,其中有 49 个(5.5%)疗程发生了细菌感染,培养出前 3 位的病菌分别是大肠杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌和肠球菌,93 个(10.5%)疗程发生病毒感染,其中 89 例(10.1%)为临床诊断,未分离出具体病毒,真菌感染见于 7 个(0.8%)疗程,其中 5 例为曲霉菌^[26]。感染通常发生在前 3 个疗程,此后,随着疗程数的增加而不断减少,患者对治疗的血液学反应越早,感染发生率越小^[27]。在两项比较 AZA 与 BSC 的前瞻性试验中,AZA 治疗有效的患者与接受 BSC 的患者有相当甚至稍低的感染率(分别为 0.66/病人年 vs 0.61/病人年,0.64/病人年 vs 0.95/病人年)^[25,28]。另两项研究结果显示,接受 AZA 治疗的 AML 及 MDS 患者的侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的发生率为 3.3%,这其中被认为有着 IFD 高危因素的持续性重度粒细胞缺乏患者感染率也仅为 4.1%^[29]。上述几项研究结果均提示在 AZA 治疗有效的患者中,中性粒细胞减少的严重程度随着疗程的增加较前好转,甚至完全缓解,从而减少了治疗有效患者后期感染的发生,降低了总体感染率^[8]。地西他滨(Decitabine, DAC)上市前的两项临床试验^[30-31]结果显示,各亚型 MDS 患者在接受 DAC 5 d 和 3 d 方案时肺炎的发生率分别为 11%和 18%,粒细胞缺乏伴发热的发生率分别为 14%和 27%,在 BSC 组中肺炎及粒细胞缺乏伴发热发生率分别为 11%和 5%。Ali 等^[32] 回顾了华盛顿大学医学院采用 DAC 10 d 方案治疗 AML 及 MDS 研究中患者微生物培养结果,共针对 70 例患者的 163 次感染进行了微生物培养,阳性率为 44.8%,共培养出 91 种病原体,虽然最常见的病原体为革兰氏阳性菌(56%),但其并未造成感染相关死亡,培养结果为革兰氏阴性菌的 24 例(26.4%)患者中有 3 例死于铜绿假单胞菌和产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌引起的菌血症或脓毒血症,革兰氏阴性菌感染是造成该试验中 AML 和 MDS 患者死亡的重要危险因素。另有一点值得注意,该项研究中 MDS 患者比 AML 患者有更高的感染发生率(96.3% vs 77.5%, $P=0.032$),可能

是由于 MDS 患者较 AML 患者有更长的生存期,增加了感染发生的可能。徐泽锋等^[33] 研究发现,在治疗 MDS 难治性贫血伴有原始细胞增多(RAEB)患者时,DAC 单药与 G-CSF 联合小剂量阿糖胞苷及阿克拉霉素或高三尖酯碱预激化疗方案(CAG/HAG 方案)比较有相当的总反应率,而 DAC 组第 1 个疗程血细胞减少及感染发生率较高,治疗有效的患者 2 个疗程后不良反应率明显下降,CAG/HAG 组每个疗程感染率均相似,至第 3 个疗程,DAC 组治疗相关感染发生率明显低于 CAG/HAG 组(15.2% vs 52.9%, $P=0.008$)。接受 DAC 治疗的 MDS 患者与接受 AZA 治疗的患者有相似的感染发生特点,对于接受 HMA 治疗的 MDS 患者,应加强感染高发的前 3 个疗程的血常规监测,适时给予合并其他感染危险因素的患者预防性抗感染治疗^[34],避免治疗有效患者由于感染导致治疗中断,影响总体预后,对于治疗无效患者来说,也可降低 HMA 治疗骨髓抑制导致的高感染风险。

2.3.5 AML 样化疗及异基因造血干细胞移植

接受 AML 样化疗的高危 MDS 患者通常与接受相同化疗方案的 AML 患者归入同一研究,年龄相似情况下两者可能有相同持续时间的粒细胞缺乏期及同等的感染风险^[8,35],需遵循 AML 治疗指南采取相应的感染防治措施。接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的 MDS 患者与因其他原因接受 allo-HSCT 的患者比较,是否存在更高的感染风险,目前暂缺乏相关的研究,然而 MDS 患者行 allo-HSCT 时有着更高的平均年龄,可能有铁过载,这些会使 MDS 患者移植后发生细菌及真菌感染的风险增加^[8]。

3 MDS 患者感染的监测与预防

除接受 AML 样方案化疗及 allo-HSCT 的 MDS 患者外,目前缺乏足够针对其他 MDS 患者感染预防的前瞻性随机对照试验,国际上尚无标准预防措施,故现有的 MDS 感染监测及预防措施多来自专家经验及其他血液系统恶性疾病研究结果,现今建议是主要关注 MDS 患者的乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)、结核分枝杆菌、多药耐药(MDR)细菌以及真菌感染的防治^[35]。

3.1 HBV 和 HCV 感染

在接受免疫抑制剂或者其他抗肿瘤药物治疗的淋巴增殖性疾病和急性白血病患者中,约有 20%~50%乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的患者和 1%~10%HBsAg 阴性而乙肝核心抗体(抗-HBc)阳性的患者会发生 HBV 再激活^[35]。目前虽暂无有关 MDS 患者 HBV 再激活的研究,也未见接受来那度胺或 HMA 治疗引起 MDS 患者 HBV 再激活的不良事件报告,考虑到 MDS 疾病的异质

性及可能接受影响免疫系统的多种治疗方案,仍建议所有 MDS 患者在确诊时即进行 HBV 血清学筛查,若抗-HBc,HBsAg 出现任一阳性,需检测 HBV DNA 拷贝数。针对实际不同情况,推荐如下:①若 HBV 血清学指标均为阴性,需接种乙肝疫苗。②慢性 HBV 感染[HBsAg 阳性和(或)HBV DNA 阳性]MDS 患者,应在传染病科或肝病科医师指导下使用强效低耐药的替诺福韦或恩替卡韦行预防性抗病毒治疗。③计划接受来那度胺或 HMA 治疗的 HBV 感染康复(HBsAg、HBV DNA 阴性,抗 HBc 阳性)MDS 患者,需每 3 个月监测 HBV DNA、血清 HBsAg 及转氨酶水平以防范血清学和(或)病毒学逆转,出现异常后行抢先治疗。④仅接受 BSC 的 HBV 感染康复的低危 MDS 患者,遵循免疫功能正常人群的监测与随访指南。⑤预防性抗 HBV 治疗应早于或与 MDS 治疗同步启动,且至少持续整个治疗过程,根据患者免疫功能受抑制程度及其他高危因素决定具体停药时间,不应由于慢性或急性 HBV 感染而推迟 MDS 的治疗。

HCV RNA 阳性患者在接受化疗时出现肝转氨酶水平升高并不少见,但程度通常较轻微,多数患者表现为无症状。有研究指出化疗并不会增加 HCV RNA 阳性患者的肝损害,但对于接受 HSCT 治疗的患者,曾有发生致命性胆汁淤积性肝炎的病例报道^[36]。对 MDS 患者应进行 HCV 筛查,若抗-HCV 阳性,进一步监测 HCV RNA 及肝功能, HCV RNA 阳性患者应在传染病科或肝病科医师指导下开展抗病毒治疗。

3.2 结核分枝杆菌感染

在结核病低发的以色列, MDS/MPN 患者是所有新诊断癌症患者中结核累计发病率最高的群体之一,累计发病率为 148.8/10 万患者^[37]。我国是结核病高发国家,推荐所有 MDS 患者进行 γ 干扰素释放试验或结核菌素皮肤试验或两者联合以排查潜伏性结核,结合临床症状及影像学表现,行相应预防性抗结核治疗或标准抗结核治疗,以防患者在 MDS 治疗过程中出现结核进展。

3.3 细菌和真菌感染

3.3.1 细菌感染监测 近年来,血液病患者感染 MDR 细菌呈逐年增加的趋势。大部分 MDS 患者为门诊患者,这些患者不建议进行 MDR 菌的筛查。对于住院患者,入院时及入院后应定期采集肛肠拭子进行 MDR 菌主动筛查,了解本病区 MDR 菌定植情况,便于在患者出现粒缺发热或感染时开展更有针对性的抗菌药物的经验性治疗。对于存在 MDR 菌定植或感染的患者必须行接触隔离,强调医护人员手卫生的依从性。

3.3.2 真菌感染监测 欧洲白血病感染会议指南(ECIL)指出^[38], IFD 是 MDS 患者 HMA 治疗或来

那度胺治疗过程中的少见并发症,同时在 3 项欧洲前瞻性 IFD 登记中, MDS 患者也仅占全部登记血液系统恶性疾病患者中的极小一部分。除接受 AML 样方案化疗及 allo-HSCT 的患者外,其余多数低至中危 MDS 患者发生 IFD 的风险 $< 2\%$, 不建议对 MDS 患者常规进行真菌培养及 1,3- β -D-葡聚糖检测(G 试验)和半乳甘露聚糖检测(GM 试验)。

3.3.3 预防性使用抗生素 在一项关于预防性使用抗生素对接受 AZA 治疗的 MDS 及 AML 患者感染发生的影响的单中心回顾性研究中,结果表明预防措施并不能减少感染的发生(17% vs 24%, $P=0.22$),进一步仅纳入疗程开始前存在 ANC 小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的疗程,感染发生率则显著降低(16% vs 51%, $P < 0.001$)^[12]。另一项在接受 DAC 治疗的患者中开展的研究,使用氟喹诺酮类作为感染一级预防,与上述研究结果相似,基线时至少存在一系重度血细胞减少的患者接受预防性抗菌治疗后发热事件明显减少(9.2% vs 47.1%, $P < 0.001$)^[39]。部分 MDS 患者存在着长达数年的中性粒细胞减少,长期的预防性抗真菌治疗可能会使得这类患者的获得性耐药风险增加。

针对 MDS 患者细菌及真菌感染预防性使用抗生素,建议^[35]如下:①感染低风险的 MDS 患者不建议使用抗生素作为一级预防。②合并有其他感染危险因素且计划接受 HMA 治疗的 MDS 患者,特别是合并慢性阻塞性肺疾病、近期接受过抗菌治疗、基线重度粒细胞缺乏的患者,进行限于最初 2~3 个疗程的预防性抗生素治疗,药物选择以氟喹诺酮类(环丙沙星或左氧氟沙星)及口服三唑类抗真菌药(泊沙康唑或伏立康唑)为主。③针对于前一治疗过程中发生过严重感染的患者,为预防再次发生严重感染,宜选用前次治疗有效的抗生素行二级预防。

3.4 G-CSF 的使用

应用 G-CSF 能显著减轻 MDS 患者中性粒细胞减少程度,缩短化疗后 MDS 患者的粒细胞缺乏持续时间,然而目前并没有随机对照试验表明加用 G-CSF 能降低 MDS 患者感染的发生率,甚至一项前瞻性研究报道接受 G-CSF 的 MDS 患者感染率更高(10/33 vs 6/31, $P=0.032$), G-CSF 带来的可能更多的是实验室结果的改善,对患者 OS 率没有显著影响,急需改善粒细胞功能的药物的出现^[40]。目前各指南仅推荐 G-CSF 用于伴有反复或持续性感染的粒细胞缺乏 MDS 患者。

3.5 去铁治疗

已有大量回顾性研究证实去铁治疗(iron chelation therapy, ICT)能够通过改善铁过载所致肝脏、心脏等器官功能损害提高 MDS 患者的 OS,而

其能否降低 MDS 患者的感染风险尚无共识结论。最近发表的一项评估低危 MDS 患者应用地拉罗司临床获益的随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究^[41]显示,地拉罗司组与安慰剂组因感染需静脉抗生素治疗的人数分别为 51 例(34.2%)和 29 例(38.2%)。现阶段对符合行 ICT 标准的铁过载患者应尽早实施治疗,以减轻铁过载对器官的损害,发挥其对降低感染率及减轻感染严重程度的可能积极影响,但应引起重视的是已有研究发现去铁胺可能增加毛霉菌病的发生。

3.6 疫苗接种

考虑到 MDS 的免疫缺陷主要与髓系细胞免疫功能紊乱有关,B 细胞发育异常和免疫球蛋白产生缺陷并不是 MDS 的主要问题,推测 MDS 患者对疫苗接种有良好的效果。重组人促红细胞生成素能够增强血液病患者接种流感疫苗后的免疫反应,获得和健康人相似的血清滴度^[42]。建议 MDS 患者一旦确诊即应接种 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗,2 个月后可考虑接种 23 价肺炎疫苗,同时建议 MDS 患者及其家庭成员每年接种流感疫苗,以为患者提供“保护圈”。

4 结语

感染是 MDS 患者的主要死亡原因,由于疾病的异质性及治疗目标的不同,MDS 患者有着不同的感染风险。应依据疾病严重程度、治疗方案及患者自身相关因素等综合对患者进行感染风险评估,做好感染高危 MDS 患者的早期监测及预防,减少感染的发生。下一步随着 MDS 感染的流行病学及前瞻性研究的进一步开展,有望为 MDS 患者提供最佳感染预防策略。

参考文献

- [1] 肖志坚.骨髓增生异常综合征的精准诊断与治疗:现状与问题[J].临床血液学杂志,2017,30(5):339-341.
- [2] Dayyani F,Conley AP,Strom SS,et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Cancer*,2010,116(9):2174-2179.
- [3] Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, et al. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Ann Hematol*,2016,95(6):937-944.
- [4] 肖志坚.骨髓增生异常综合征肖志坚 2018 观点[M].北京:科学技术文献出版社,2018:35-35.
- [5] Neukirchen J, Nachtkamp K, Schemenau J, et al. Change of prognosis of patients with myelodysplastic syndromes during the last 30 years[J]. *Leuk Res*,2015,39(7):679-683.
- [6] Sullivan LR, Sekeres MA, Shrestha NK, et al. Epidemiology and risk factors for infections in myelodysplastic syndromes [J]. *Transpl Infect Dis*,2013,15(6):652-657.
- [7] Fianchi L, Leone G, Posteraro B, et al. Impaired bactericidal and fungicidal activities of neutrophils in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*,2012,36(3):331-333.
- [8] Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, et al. Infections in myelodysplastic syndromes [J]. *Haematologica*,2012,97(10):1459-1470.
- [9] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*,2012,120:2454-2465.
- [10] Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine:a retrospective multicenter study[J]. *Am J Hematol*,2013,88(2):130-134.
- [11] Ofra Y, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Higher infection rate after 7-compared with 5-day cycle of azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*,2015,15(6):e95-e99.
- [12] Lorenzana N, Avila LF, Alonso S, et al. The impact of antimicrobial prophylaxis in morbidity and infections during azacitidine treatment [J]. *Ann Hematol*,2017,96(11):1833-1840.
- [13] Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Haematologica*,2011,96(3):441-449.
- [14] Starkman R, Alibhai S, Wells RA, et al. An MDS-specific frailty index based on cumulative deficits adds independent prognostic information to clinical prognostic scoring [J]. *Leukemia*,2020,34(5):1394-1406.
- [15] Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, et al. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine [J]. *J Med Microbiol*,2006,55(Pt 3):251-258.
- [16] Smith BD, Mahmoud D, Dacosta-Byfield S, et al. Health care utilization and risk of infection and bleeding among patients with myelodysplastic syndromes with/without transfusions, and with/without active therapy [J]. *Leuk Lymphoma*,2014,55(5):1119-1125.
- [17] Kontoyiannis DP, Chamilos G, Lewis RE, et al. Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cancer*,2007,110(6):1303-1306.
- [18] Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy [J]. *J Clin Oncol*,2008,26(15):2505-2511.
- [19] Komrokji RS, Mailloux AW, Chen DT, et al. A phase II multicenter rabbit anti-thymocyte globulin trial in patients with myelodysplastic syndromes identifying a novel model for response prediction [J]. *Haematologi-*

- ca, 2014, 99(7):1176-1183.
- [20] Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3):303-309.
- [21] List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1456-1465.
- [22] Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, et al. Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion--the GFM experience[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(11):1444-1448.
- [23] Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q[J]. *Blood*, 2011, 118(14):3765-3776.
- [24] Almeida A, Fenaux P, Garcia-Manero G, et al. Safety profile of lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes without del(5q): results of a phase 3 trial[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(9):2135-2143.
- [25] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(3):223-232.
- [26] Trubiano JA, Dickinson M, Thursky KA, et al. Incidence, etiology and timing of infections following azacitidine therapy for myelodysplastic syndromes[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(10):2379-2386.
- [27] Schuck A, Goette MC, Neukirchen J, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(7):1097-1104.
- [28] Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3895-3903.
- [29] Pomares H, Arnan M, Sanchez-Ortega I, et al. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis? [J]. *Mycoses*, 2016, 59(8):516-519.
- [30] Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter Study of Decitabine Administered Daily for 5 Days Every 4 Weeks to Adults With Myelodysplastic Syndromes: The Alternative Dosing for Outpatient Treatment(ADOPT) Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23):3842-3848.
- [31] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes; results of a phase III randomized study[J]. *Cancer*, 2006, 106(8):1794-1803.
- [32] Ali AM, Weisel D, Gao F, et al. Patterns of infectious complications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes patients treated with 10-day decitabine regimen [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(12):2814-2821.
- [33] 徐泽锋, 秦铁军, 张宏丽, 等. 地西他滨单药与 CAG/HAG 方案治疗难治性贫血伴有原始细胞增多的疗效和安全性比较[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(7):572-577.
- [34] 焦蒙, 肖志坚. 去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征: 治疗失败原因及其解决方案[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(3):229-233.
- [35] Girmenia C, Candoni A, Delia M, et al. Infection control in patients with myelodysplastic syndromes who are candidates for active treatment: Expert panel consensus-based recommendations[J]. *Blood Rev*, 2019, 34:16-25.
- [36] Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5) [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(5):606-617.
- [37] Ganzel C, Silverman B, Chemtob D, et al. The risk of tuberculosis in cancer patients is greatest in lymphoma and myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm: a large population-based cohort study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(3):720-725.
- [38] Maertens JA, Girmenia C, Bruggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(12):3221-3230.
- [39] Lee JH, Lee KH, Lee JH, et al. Decreased incidence of febrile episodes with antibiotic prophylaxis in the treatment of decitabine for myelodysplastic syndrome [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(4):499-503.
- [40] Hutzschenreuter F, Monsef I, Kreuzer KA, et al. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors for newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2:CD009310.
- [41] Angelucci E, Li J, Greenberg P, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low-to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(8):513-522.
- [42] Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2(2):CD008983.