

乳腺癌和肺癌患者化疗后Ⅳ度粒细胞减少继发感染危险因素病例-对照研究



樊迪¹, 尤海生¹, 李红¹, 贺银丽¹, 唐丽娜¹, 张玮¹, 吕军²

1. 西安交通大学第一附属医院药学部(西安 710061)

2. 西安交通大学第一附属医院临床研究中心(西安 710061)

【摘要】 目的 分析乳腺癌和肺癌患者化疗后Ⅳ度粒细胞减少继发感染的危险因素,为制定预防乳腺癌和肺癌患者化疗后继发感染的措施提供参考依据。方法 采用病例-对照方法,以2014年1月~2014年12月西安交通大学第一附属医院化疗Ⅳ度粒细胞减少继发感染的乳腺癌、肺癌37例患者为病例组,以同期化疗Ⅳ度粒细胞减少未继发感染的乳腺癌、肺癌患者87例为对照组,通过回顾性收集病历资料,采用单因素和Logistic回归分析Ⅳ度粒细胞减少患者继发感染的危险因素。结果 单因素分析显示,MASCC评分<21的Ⅳ度粒细胞减少患者感染风险更高($P<0.05$),乳腺癌Ⅳ度粒细胞减少患者,前两个化疗周期继发感染风险是后续化疗周期的2.9倍;对于肺癌Ⅳ度粒细胞减少患者,侵入性操作和预防性使用抗菌药物均增加感染风险($P<0.05$)。Logistic回归分析表明MASCC评分和化疗周期与乳腺癌Ⅳ度粒细胞减少患者继发感染显著相关($P<0.05$),侵入性操作与预防性使用抗菌药物是肺癌Ⅳ度粒细胞减少患者继发感染显著相关($P<0.05$)。结论 MASCC评分和化疗周期是乳腺癌化疗致Ⅳ度减少继发感染的危险因素,肺癌侵入性操作与预防性使用抗菌药物是肺癌Ⅳ度粒细胞减少患者继发感染的危险因素。本研究为临床预防Ⅳ度粒细胞减少继发感染提供了一定的参考信息。

【关键词】 乳腺癌; 肺癌; 粒细胞减少; 感染; 病例-对照研究

The risk factors of secondary infection in patient with Ⅳ degree of neutropenia of breast cancer or lung cancer: a case-control study

FAN Di¹, YOU Haisheng¹, LI Hong¹, HE Yinli¹, TANG Lina¹, ZHANG Wei¹, LU Jun²

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, P.R.China

2. Clinical Research Centre, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, P.R.China

Corresponding author: LU Jun, Email: lujun2006@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of secondary infections in patients with chemotherapy-induced degree Ⅳ neutropenia, to put forward the reference for clinical treatment. **Methods** The case-control design methods was used, thirty-seven in-patients of breast cancer or lung cancer with secondary infections and eight-seven in-patients without secondary infection were enrolled as study population in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January to December 2014. Through a retrospective information to analysis the risk factor of secondary infection with chemotherapy-induced degree Ⅳ neutropenia, using factors under univariate analysis and logistic regression analysis. **Result** Single factor analysis showed that the patient have higher infection risks which was MASCC<21 ($P<0.05$). Breast cancer patient with degree Ⅳ neutropenia that the first two chemotherapy cycles of secondary infection risk was 2.9 times of subsequent cycles of chemotherapy. For lung cancer patient with Ⅳ neutropenia, invasive operation and preventive use of antibiotics increased risk of infection ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that MASCC score and cycles of chemotherapy was significantly associated with secondary infection in breast cancer Ⅳ neutropenia ($P<0.05$). Invasive operation were significantly correlated to secondary infection of patient with lung cancer Ⅳ neutropenia ($P<0.05$). **Conclusion** MASCC score and cycles of chemotherapy are the risk factors of infection in breast cancer patient with Ⅳ neutropenia, and invasive operation is the independent risk factors of infection in Ⅳ

DOI: 10.7507/1672-2531.201706037

基金项目: 陕西省重点研发计划(编号: 2017SF-089)

通信作者: 吕军, Email: lujun2006@xjtu.edu.cn

neutropenia of lung cancer. This study provides the reference of prevent secondary infection in clinical.

【Key words】 Breast cancer; Lung cancer; neutropenia; infection; Case-control study

乳腺癌和肺癌是我国常见的恶性肿瘤, 乳腺癌发病率约为 23/10 万, 占全国恶性肿瘤的 7%~10%^[1]; 肺癌发病率和死亡率也迅速增长, 预计到 2025 年, 每年新增的肺癌死亡人数将超过 100 万^[2]。化疗是治疗恶性肿瘤的手段之一, 由于正常细胞与肿瘤细胞之间代谢差异小, 抗肿瘤药在杀伤肿瘤细胞时, 也会对正常细胞产生影响, 发生药物不良反应, 影响患者生存质量^[3,4]。其中, 骨髓抑制是化疗严重的药物不良反应之一, 引起造血系统障碍, 患者的免疫力和应激能力下降^[5]。欧洲肿瘤协会报道接受常规量化疗的患者中 IV 度粒细胞减少发生率为 2%~28%^[6], IV 度粒细胞减少易导致感染, 影响治疗进程, 重者导致患者死亡, 有研究显示 IV 度粒细胞减少相关感染死亡率高达 12%^[7]。肿瘤患者粒细胞减少感染风险与年龄、粒细胞下降程度、化疗周期等因素相关^[8]。本研究回顾性分析乳腺癌、肺癌化疗导致 IV 度粒细胞减少患者的病例资料, 筛选 IV 度粒细胞减少继发感染的危险因素。建议临床对可控危险因素采取措施, 降低感染发生率, 提高患者的治愈率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准 IV 度粒细胞减少的乳腺癌和肺癌患者。

1.1.2 排除标准 年龄小于 18 岁的患者; IV 度粒细胞减少前已发生感染的患者; 单独放疗引起的 IV 度粒细胞减少患者; 非细胞毒性药物引起的 IV 度粒细胞减少患者。

1.1.3 患者来源 西安交通大学第一附属医院 2014 年 1~12 月符合纳入标准的患者。病例组: 化疗后 IV 度粒细胞减少继发感染的乳腺癌和肺癌患者。对照组: 化疗后 IV 度粒细胞减少未发生感染的乳腺癌和肺癌患者。根据 WHO 分度标准, IV 度粒细胞减少定义为中性粒细胞数 $<0.5 \times 10^9/L$ 和/或白细胞 $<1.0 \times 10^9/L$ 。发热定义为口腔温度单次测量 $\geq 38.3^\circ C$ (腋温 $\geq 38.0^\circ C$) 或口腔温度 $\geq 38.0^\circ C$ (腋温 $\geq 37.7^\circ C$) 持续 1h^[9], 排除药物、血液制品等非感染因素引起的发热。感染诊断包括临床诊断和实验室诊断阳性者。

1.1.4 收集资料 利用 Excel 表回顾性收集患者的临床资料, 包括年龄、化疗前患者的血常规、肝肾

功能、身体功能状态评分 (Karnofsky, KPS 评分)、癌症支持疗法多国协会评分 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC 评分)、IV 度粒细胞减少时血常规、病理分期、有无侵入性操作、有无放疗史、病理分期、化疗方案、化疗剂量强度、化疗周期、是否预防使用抗菌药物等因素, 分析化疗 IV 度粒细胞减少继发感染的相关危险因素。

1.2 统计分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计数资料通过例数来描述, 用成组卡方进行单因素分析。计量资料通过均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 描述, 用 t 检验进行统计分析。采用非条件 Logistic 回归分析患者 IV 度粒细胞减少继发感染的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 模型拟合度曲线采用 Hosmer-Lemeshow 检验, 若 P 值 >0.05 , 则模型拟合度较好。

2 结果

2.1 一般资料

共计纳入 68 例 IV 度粒细胞减少乳腺癌患者, 均为女性患者, 观察组 21 例, 对照组 47 例; 共计纳入 50 例 IV 度粒细胞减少肺癌患者, 男性 33 例, 女性 17 例; 观察组 16 例, 对照组 34 例。研究对象一般情况及化疗方案见表 1、表 2。

2.2 统计分析

纳入乳腺癌和肺癌患者年龄、KPS 评分、MASCC 评分、放疗史、血红蛋白、血小板、化疗剂量强度、化疗周期、化疗剂量、有无癌细胞转移等因素, 参考相关文献及临床实际情况将定性资料转为定量资料, 年龄 ≥ 60 岁为老年患者^[10], KPS 评分 ≥ 90 为身体活动不受影响的患者, MASCC 评分系统出自多国协作组织对癌症患者支持治疗的指南, 评分 ≥ 21 分的为并发症低风险患者, 评分 <21 的患者为并发症高风险患者^[11,12], 血红蛋白 $<110g/L$ 为临床检验正常值下线, 血小板 $<50 \times 10^9/L$ 患者有出血风险, 化疗后 IV 度粒细胞减少往往发生于前两个周期, IV 度粒细胞减少时临床即给予干预措施, 根据文献干预后患者粒缺天数约为 3 天左右^[13]。IV 度粒细胞减少继发感染单因素分析结果见表 3。其结果显示: MASCC 评分、化疗周期对乳腺癌患者继发感染影响明显。不同化疗周期肿瘤 IV 度粒细胞减少患者继发感染分布情况见表 4。

表 1 乳腺癌和肺癌患者一般情况

条目	乳腺癌			肺癌		
	病例组 (n=21)	对照组 (n=47)	P 值	病例组 (n=16)	对照组 (n=34)	P 值
男性 (%)	-	-	-	12 (75%)	21 (61.8%)	0.547
年龄 (岁)	53.05±8.01	51.23±12.16	0.470	60.44±6.81	58.50±11.19	0.527
化疗前白细胞 (10 ⁹ /L)	3.61±4.86	4.20±2.49	0.600	3.87±2.95	3.76±2.82	0.896
化疗前粒细胞 (10 ⁹ /L)	2.47±4.42	2.74±2.44	0.795	2.55±2.27	2.15±2.31	0.562
化疗前淋巴细胞 (10 ⁹ /L)	0.81±0.58	2.42±8.03	0.364	0.97±0.69	1.12±0.55	0.408
化疗前红细胞 (10 ¹² /L)	3.61±0.50	3.74±0.51	0.338	3.80±0.98	3.76±0.77	0.862
化疗前谷丙转氨酶 (U/L)	30.61±23.54	31.18±38.94	0.951	25.63±18.01	21.04±14.37	0.336
化疗前谷草转氨酶 (U/L)	24.99±12.84	30.38±26.13	0.374	23.25±8.81	22.96±12.98	0.936
化疗前肌酐 (μmol/L)	59.80±25.07	54.74±13.00	0.277	66.10±12.63	60.04±14.06	0.149

表 2 纳入乳腺癌和肺癌患者的化疗方案

乳腺癌患者			肺癌患者		
化疗方案	例数	%	化疗方案	例数	%
TA/TE	30	44.2	TP/DP	18	36.0
TAC/TEC	20	29.4	EP	17	34.0
NP/GP	6	8.8	IP	5	10.0
AC/EC	5	7.4	GP	2	4.0
TCH	3	4.4	AP	2	4.0
TP/TN	2	2.9	GE	1	2.0
不详	2	2.9	不详	5	10.0
总计	68	100	总计	50	100

A: 多柔比星; E: 依托泊苷/表柔比星; C: 环磷酰胺; T: 多西他赛/紫杉醇; G: 吉西他滨; P: 顺铂/奈达铂; N: 长春瑞滨; H: 曲妥珠单抗; D: 多西他赛; I: 伊立替康。

21 例乳腺癌 IV 度粒细胞减少继发感染患者中, 15 例发热; 16 例肺癌 IV 度粒细胞减少继发感染患者中, 12 例发热, 具体感染部位见表 5。

2.3 继发感染多因素分析

通过单因素分析后, 将 $P < 0.1$ 的危险因素与临床实践中可能与 IV 度粒细胞减少继发感染

相关的因素一起纳入 Logistic 回归分析。最终, MASCC 评分、肿瘤有无转移、有无侵入性操作、IV 度粒细胞减少持续天数、化疗周期、是否预防使用抗菌药物可纳入多因素分析, 化疗周期和预防用抗菌药物纳入 Logistic 回归分析。

Logistic 回归分析采用向前法^[10], 自变量赋值为: IV 度粒细胞减少继发感染 (病例组) 赋值为 1, IV 度粒细胞减少未继发感染 (对照组) 赋值为 0。协变量中, MASCC 评分 (小于 21=1, 大于等于 21=0), 化疗周期 (小于等于 2 周期=1, 大于 2 周期=0), 侵入性操作 (有=1, 无=0), 肿瘤是否转移 (是=1, 否=0), IV 度粒细胞减少持续天数 (≥ 3 天=1, < 3 天=0), 是否预防使用抗菌药物 (是=1, 否=0)。纳入回归方程的水准为 0.05, 剔除水准为 0.10。最终结果表明, MASCC 评分和化疗周期 (前两个化疗周期) 是乳腺癌 IV 度粒细胞减少患者继发感染的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 6。侵入性操作和预防性使用抗菌药物是肺癌 IV 度粒细胞减少患

表 3 IV 度粒细胞减少继发感染单因素分析结果

因素	乳腺癌					肺癌				
	病例组 (%)	对照组 (%)	χ^2	P 值	OR	病例组 (%)	对照组 (%)	χ^2	P 值	OR
年龄 (≥ 60 岁)	5 (23.81)	11 (23.40)	0.001	0.971	1.02	9 (56.25)	18 (52.94)	0.048	0.827	1.14
KPS 评分 (< 90)	9 (64.29)	9 (45.00)	1.229	0.268	2.20	6 (75.00)	6 (60.00)	0.028	0.867	2.00
MASCC 评分 (< 21)	12 (57.14)	9 (19.15)	9.816	0.002	5.63	11 (68.75)	12 (35.29)	4.903	0.027	4.03
有放疗史	4 (19.05)	14 (29.79)	0.896	0.344	0.56	5 (31.25)	15 (44.12)	0.751	0.386	0.58
血红蛋白 (< 110 g/L)	12 (57.14)	25 (53.19)	0.091	0.762	1.17	9 (56.25)	20 (58.82)	0.030	0.863	0.90
血小板 ($\geq 50 \times 10^9$ /L)	19 (90.48)	45 (95.74)	0.728	0.394	0.42	10 (62.5)	28 (82.35)	1.389	0.239	0.36
有远端转移	8 (38.10)	18 (38.30)	0.000	0.987	0.99	11 (68.75)	14 (41.18)	3.309	0.069	3.14
病理分期 (III ~ IV)	14 (66.67)	25 (59.52)	0.303	0.582	1.36	6 (66.67)	9 (69.23)	0.000	1.000	0.89
化疗 ≤ 2 周期	13 (61.90)	17 (36.17)	3.899	0.048	2.87	10 (62.5)	14 (41.18)	1.982	0.159	2.38
有侵入操作	3 (14.29)	11 (23.40)	0.286	0.593	0.55	7 (43.75)	4 (11.76)	4.756	0.029	5.83
粒细胞减少时间 (≥ 3 天)	7 (33.33)	15 (31.91)	0.013	0.908	1.07	10 (62.5)	12 (35.29)	3.268	0.071	3.06
标准剂量强度 ($\geq 80\%$)	7 (70.00)	9 (60.00)	0.007	0.932	1.56	2 (25.00)	2 (28.57)	0.000	1.000	0.83
预防使用抗菌药物	15 (71.43)	23 (48.94)	3.063	0.080	2.61	13 (81.25)	16 (47.06)	5.221	0.022	4.88

表 4 不同化疗周期肿瘤 IV 度粒细胞减少患者继发感染情况分布

化疗周期	乳腺癌		肺癌	
	例数	%	例数	%
1	13	62.0	9	56.25
2	0	0.0	1	6.25
3	1	4.7	3	18.75
4	0	0.0	1	6.25
5	1	4.7	0	0.0
>5	6	28.6	2	12.5
合计	21	100	16	100

表 5 肿瘤 IV 度粒细胞减少患者继发感染部位

感染部位	乳腺癌		肺癌	
	病例数	%	病例数	%
肺部	7	33.3	8	50.0
口腔	2	9.5	2	12.5
消化道	2	9.5	2	12.5
上呼吸道	3	14.4	2	12.5
其他	7	33.3	2	12.5
合计	21	100	16	100

表 6 乳腺癌 IV 度粒细胞减少患者继发感染的多因素分析结果

因素	β	S.E.	P	OR	95%CI	H-L
MASCC 评分	1.39	0.59	0.018	4.04	1.27, 12.87	0.515
化疗周期	1.16	0.58	0.044	3.20	1.03, 9.85	0.515

表 7 肺癌 IV 度粒细胞减少患者继发感染的多因素分析结果

因素	β	S.E.	P	OR	95%CI	H-L
侵入性操作	1.91	0.81	0.018	6.75	1.38, 33.04	0.654
预防用抗菌药物	1.72	0.80	0.031	5.59	1.17, 26.59	0.654

者继发感染的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 7。

3 讨论

本研究从年龄、KPS 评分、血小板、血红蛋白、放疗史、肿瘤转移、侵入性操作、病理分期、化疗周期、化疗剂量、预防使用抗菌药物等因素分析乳腺癌及肺癌 IV 度粒细胞减少患者继发感染的危险因素, 结果显示: MASCC 评分和化疗周期是乳腺癌化疗致 IV 度粒细胞减少继发感染的危险因素, 侵入性操作及预防性使用抗菌药物是肺癌 IV 度粒细胞减少患者感染的危险因素。

本研究中 MASCC 评分 < 21 的 IV 度粒细胞减少乳腺癌患者更容易发生感染 ($P < 0.05$)。MASCC 评分 < 21 的乳腺癌 IV 度粒细胞减少患者感染风险是 MASCC 评分 ≥ 21 的患者的 4.04 倍。王军^[14] 研究认为 MASCC 评分 < 21 是菌血症的危险因素。继发感染者中, 呼吸道感染与口腔感染为感染的主要部

位, 此结果与阮艳萍等^[15] 研究结果一致。有侵入性操作的 IV 度粒细胞减少肺癌患者, 其感染风险是无侵入性操作患者的 6.75 倍, 李伟伟^[16] 等人的研究认为, 尽管侵入性操作对患者治疗起到正面作用, 但对机体防御屏障具有破坏作用, 增加感染风险。对于粒细胞减少患者, 是否应使用抗菌药物来预防感染目前仍存在分歧, 本研究中, 肺癌 IV 度减少患者中, 预防使用抗菌药物后感染风险为未使用抗菌药物继发感染的 5.59 倍。部分学者认为肿瘤患者免疫功能低下, 但抗菌药物不能预防一切可能发生的潜在感染, 相反有可能导致菌群失调和耐药菌产生, 诱发严重感染^[10, 17], 预防性使用抗菌药物并不能降低感染率^[18]。KPS 评分, 肿瘤病理分期在观察组和对照组之间无显著性差异, 可能由于本研究中部分病历中的信息不全, 样本量缺少有关。由于回顾性病例资料, 体表面积数据缺失, 纳入分析数据少, 化疗剂量与 IV 度减少导致感染的相关性无统计学意义, 今后将需增加样本量进一步研究。

本研究存在一定的局限性: ① 纳入样本数量较小, 对照组和观察组选择可能存在偏倚, 降低了文章结果的可靠性; ② 回顾性病例研究, 导致部分数据缺失, 部分相关因素统计学结果可能存在偏倚; ③ 本文仅讨论化疗周期对继发感染的影响, 未讨论化疗方案对感染的影响, 可能降低了文章结果的可靠性。

综上所述, MASCC 评分和化疗周期是乳腺癌化疗致 IV 度减少继发感染的危险因素, 肺癌侵入性操作与预防性使用抗菌药物是肺癌 IV 度粒细胞减少患者继发感染的危险因素。IV 度粒细胞减少继发感染是导致肿瘤患者死亡的重要原因之一, 对于感染高危患者, 应加强监护, 重视患者的免疫支持治疗, 减少侵入性操作。降低 IV 度粒细胞减少患者继发感染的风险, 有利于提高患者的治愈率, 保障患者生活质量。

参考文献

- 1 李亚丽, 肖佳灵, 杨克虎, 等. 卡培他滨联合多西紫杉醇治疗转移性乳腺癌的系统评价. 中国循证医学杂志, 2009, 9(8): 893-898.
- 2 米登海, 李征, 田金徽, 等. 热放化三联疗法治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析. 中国循证医学杂志, 2011, 11(11): 1262-1267.
- 3 王大志, 庄安士, 张书瑜. 抗肿瘤药与呼吸系统恶性肿瘤化疗患者骨髓抑制发生风险的 Logistic 回归分析. 药物流行病学杂志, 2012, 21(8): 365-367.
- 4 李莉, 张萍, 康焕珍, 等. 肿瘤化疗骨髓抑制期医院感染的危险因素分析. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(18): 4394-4398.
- 5 常瑞, 张慧敏. 肿瘤患者化疗期间 IV 度骨髓抑制致院内感染的护理. 中国临床护理, 2015, 7(4): 333-334.

- 6 ESMO. ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors (rGFs). *Ann Oncol*, 2001, 12(9): 1219-1220.
- 7 胡萨萨, 尤海生. 化疗致肺癌患者粒细胞减少危险因素的回溯性分析. *药物流行病学*, 2015, 24(6): 356-357.
- 8 程伏林, 胡名柏, 袁宏银. 化疗所致粒细胞缺乏症患者医院感染危险因素的多因素 Cox 模型分析. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(5): 327-328.
- 9 中国医学会血液学分会. 中国粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南. *中国血液学杂志*, 2016, 37(5): 353-358.
- 10 阮燕萍. 化疗致粒细胞缺乏症者发热及感染的病例对照研究. 杭州: 浙江大学, 2007: 11, 18-19.
- 11 Combariza JF, Lombana M, Pino LE, *et al*. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. *Support Care Cancer*, 2015, 23(4): 1009-1013.
- 12 Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*, 2013, 21(5): 1487-1495.
- 13 余树娥, 汪蓓, 徐建华. rhG-GSF 对肿瘤患者化疗后白细胞减少及粒细胞缺乏的疗效. *湖南医学*, 2002, 19(2): 100-101.
- 14 王军, 刘勇. MASCC 危险指数评分和降钙素原应用于血液病化疗后粒细胞缺乏伴发热的价值. *实用医学杂志*, 2015, 31(8): 1277-1279.
- 15 阮艳萍, 张文英. 化疗致粒细胞缺乏症患者发热与感染的关系. *癌症*, 2008, 27(8): 879-881.
- 16 李伟伟, 崔艳慧, 蔡卫梅. 肺癌患者化疗期间发生感染的相关危险因素分析. *中国医院感染学杂志*, 2013, 23(6): 1277-1278.
- 17 张强. 细胞集落刺激因子和抗菌药物预防化疗所致粒细胞缺乏症患者院内感染的疗效观察. *中国实验和临床感染病杂志*, 2013, 7(4): 108-109.
- 18 程伏林, 胡名柏, 林从尧, 等. 化疗致粒细胞缺乏症患者的院内感染. *实用癌症杂志*, 2001, 16(6): 613.

收稿日期: 2017-06-10 修回日期: 2017-11-13

本文编辑: 熊鹰