

急性白血病患者化疗后中性粒细胞缺乏伴发热的现状及影响因素分析

谢枫云¹, 胡文婷¹, 周芬¹, 沈南平², 陆红², 孙霁雯², 何梦雪¹

(1.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 血液肿瘤科, 上海 200127;

2.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 护理部)

【摘要】 目的 探讨急性白血病患者化疗后中性粒细胞缺乏伴发热(febrile neutropenia, FN)的现状及其影响因素,为临床医护人员早期预防、识别及干预提供依据。**方法** 2022年1—12月,采用便利抽样法选取在上海某三级甲等儿童医院进行化疗的801例白血病患者为研究对象,采集个人史、疾病史、治疗史与既往史等资料,使用Logistic回归分析筛选急性白血病患者FN的危险因素,并通过接受者操作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线检验预测效果。**结果** 急性白血病患者FN发生率为33.46%。不同个人史、疾病史、治疗史以及既往史的急性白血病患者在是否发生FN上的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Logistic回归分析显示,年龄、第5天口腔黏膜完整性受损、疾病复发、初次化疗、使用阿糖胞苷、第5天中性粒细胞缺乏是急性白血病患者发生FN的独立影响因素,ROC曲线下面积为0.884。**结论** 急性白血病患者FN发生率较高,应从初诊开始重视感染防治,尤其是复发、使用阿糖胞苷、年龄小、早期中性粒细胞缺乏的患儿,并加强对口腔黏膜炎、血常规、生命体征等的评估,积极防治口腔黏膜炎和骨髓抑制。

【关键词】 急性白血病;儿童;中性粒细胞缺乏伴发热;影响因素

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2024.06.008

【中图分类号】 R473.55;R473.72 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2024)06-0031-04

Status Quo of Febrile Neutropenia in Children with Acute Leukemia After Chemotherapy and Its Influencing Factors

XIE Fengyun¹, HU Wenting¹, ZHOU Fen¹, SHEN Nanping², LU Hong², SUN Jiwen², HE Mengxue¹ (1.Department of Hematology and Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai 200127, China; 2.Nursing Department, Shanghai Children's Medical Center)

Corresponding author: HE Mengxue, Tel: 021-38626161-83054

【Abstract】 Objective To explore status quo of febrile neutropenia(FN) in children with acute leukemia after chemotherapy and its influencing factors, and to provide reference for early prevention, identification and intervention of clinical staff. **Methods** A total of 801 pediatric patients with acute leukemia treated with chemotherapy in the Department of Pediatric Hematology in a tertiary A pediatric hospital from January to December 2022 were selected by the convenience sampling method. The demographic, disease-related, treatment-related data were collected. Logistic regression analysis was used to screen out the risk factors of FN, and receiver operating characteristic(ROC) curve was used to assess the resulting equation. **Results** The incidence of FN in children with acute leukemia was 33.46%. There were significant differences in the occurrence of FN among children with acute leukemia with different personal history, disease history, treatment history, and past history (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, oral mucosal integrity damage on the 5th day, disease recurrence, primary chemotherapy, use of cytarabine, and neutropenia on the 5th day were independent influencing factors for FN in children with acute leukemia, and the area under the ROC curve was 0.884. **Conclusion** The incidence of FN in pediatric patients with acute leukemia is relatively high. Prevention of FN should be emphasized from the first-time chemotherapy, especially in pediatric patients with recurrence, young age, and early neutropenia. At the same time, nurses should pay attention to assessment of oral mucositis, blood routine test, and vital signs, so as to actively prevent and treat oral mucositis and bone marrow suppression.

【Key words】 acute leukemia; children; febrile neutropenia; influencing factor

[Mil Nurs, 2024, 41(06): 31-34]

感染是我国急性白血病患者治疗期死亡的首要原因^[1]。除了疾病本身外,化疗、放疗均会引起骨髓抑制等细胞毒性反应,包括易引发严重感染的中性

粒细胞缺乏伴发热(febrile neutropenia, FN)。据报道^[2], 45.7%~62.6%的血液肿瘤化疗患儿会发生FN。FN及随后的严重感染,不仅引起败血症或其他严重系统感染,甚至导致死亡;还会造成化疗延迟或减量,降低治疗有效性,影响远期治疗效果;同时,延长住院时间、降低生活质量、直接增加医疗费用^[3]。早期识别FN相关危险因素并进行有效预防和管理是保证急性白血病患者完成治疗,改善预后的关键。与中性粒细胞减少症不同, FN不仅与细胞毒性治疗

【收稿日期】 2023-06-14 **【修回日期】** 2024-03-16

【基金项目】 上海交通大学医学院护理学科人才队伍建设项目(SJTUHLXK2022);上海市教委护理高原学科项目(hlgy1805kx/hlgy1802sjk);上海市卫生健康委员会科研项目(20214Y0106);上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助(SHDC2023CRS010)

【作者简介】 谢枫云,本科,主管护师,电话:021-38626161-87511

【通信作者】 何梦雪,电话:021-38626161-83054

密切相关,还与患儿特征、家庭、照护等诸多因素相关^[4]。本研究旨在调查急性白血病患者发生 FN 的现状及其影响因素,为临床医护人员早期预防、识别及干预 FN 提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 2022 年 1—12 月,采用便利抽样法选取上海某三级甲等儿童专科医院血液肿瘤科接受化疗的急性白血病患者 801 例为研究对象。纳入标准:(1)符合中华医学会儿童急性白血病的诊断标准,正接受化疗;(2)年龄 0~18 岁;(3)自愿入选和配合研究、签署知情同意书。排除标准:(1)远处转移或严重器官功能障碍;(2)化疗前已存在感染;(3)预期寿命≤30 d 的患儿。根据美国国家综合癌症网络定义, FN 中的发热是指单次测量口腔温度≥38.3℃或者口腔温度≥38.0℃持续 1 h 以上;而中性粒细胞减少是指中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)<0.5×10⁹/L 或者 ANC<1.0×10⁹/L,且预计在未来 48 h 内下降至<0.5×10⁹/L^[5]。

1.2 方法 采用病历回顾性调查法。参考相关文献和儿童血液肿瘤科、儿童感染科专家意见,纳入以下因素分析其对急性白血病患者化疗后发生 FN 的影响,包括个人史、疾病史、治疗史、既往史。个人史包括年龄、性别、身高、体质量、营养状况、黏膜状况、入院时间、检验项目、主要照护者、家庭月收入、化疗后护理诊断等;疾病史包括白血病类型、是否初次化疗、目前疾病情况等;治疗史包括化疗药物使用、抗生素使用、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)使用以及化疗后的转归等,化疗后的转归包括化疗后每隔 1 d 测量的血常规,每天进行护理诊断(根据北美国际护理诊断协会的标准^[6]);既往史包括既往感染等。邀请 2 位儿童血液肿瘤科副主任及以上职称医生、1 名儿童血液肿瘤科主任护师及 1 名感染科医生,对此次调查进行评价,调查的内容效度(content validity index, CVI)为 0.87。本研究已获得上海儿童医学中心伦理委员会审核(SCMCIRB-K2018116)。

1.3 资料收集 共收集完整资料 801 份,在调查员选择及培训、实施调查、数据整理等各阶段均进行质量控制。选择儿童血液肿瘤科工作年限≥2 年的护师 2 名及二年级护理硕士研究生 1 名为调查员;在开展调查前统一培训,内容包括调查目的、意义、资料填写方法及注意事项;在实施调查阶段,随机选择 5 位患儿预调查,对调查过程中有分歧或者难以确定的问题进行讨论、最终统一标准。个人史、疾病史、治疗史和既往史均由医院电子信息系统及

纸质的专科随访病案查询获得信息并登记。据文献^[7]报道,急性白血病患者化疗后发生骨髓抑制,其中性粒细胞绝对值的低谷期约为化疗开始后第 7~10 天;本研究同时参照 Blay 等^[8]对第 5 天中性粒细胞绝对值与感染相关性的研究结果,选择化疗后一周内血常规和同时段的护理诊断作为后期发生 FN 的相关因素进行收集。为确保数据完整性,回收每份调查资料前表均进行全面检查;项目负责人随机抽取 2% 的调查表,与相应的原始病案进行复核。在数据整理阶段,以住院号为唯一编码;调查表由专人管理,双人录入;利用计算机进行一致性核查和逻辑检错;随机抽取 2% 的调查表人工核对。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,采用 χ^2 检验,对自变量行单因素分析,将有统计学意义的项目行二分类多因素 Logistic 回归,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性白血病患者化疗后发生 FN 的现状 801 名急性白血病患者中,男 538 例、女 263 例;年龄 5(3, 8)岁、体质量 17(13.8, 27.4)kg、身高 108(94, 132)cm。其中,有 268 例患儿(33.46%)发生 FN。

2.2 急性白血病患者化疗后发生 FN 的单因素分析 不同个人史、疾病史、治疗史以及既往史的急性白血病患者 FN 发生差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),本文仅列出差异有统计学意义的项目,见表 1。

表 1 急性白血病患者化疗后发生 FN 的单因素分析(N=801)

项目	发生 FN (n=268)	未发生 FN (n=533)	Z 或 χ^2	P
个人史				
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	4(2, 8)	5(3, 9)	-2.606	0.009
性别[n(%)]			11.219	0.001
男	159(29.55)	379(70.45)		
女	109(41.44)	154(58.56)		
医疗保险[n(%)]			4.911	0.020
无	31(45.59)	37(54.41)		
有	237(32.33)	496(67.67)		
疾病史				
诊断[n(%)]			111.64	<0.001
急性淋巴细胞白血病	178(26.10)	504(73.90)		
急性非淋巴细胞白血病	90(75.63)	29(24.37)		
复发[n(%)]			3.831	0.042
是	15(50.00)	15(50.00)		
否	253(32.81)	518(67.19)		
初次化疗[n(%)]			58.031	<0.001
是	89(60.14)	59(39.86)		
否	179(27.41)	474(72.59)		
治疗史				
中央静脉导管[n(%)]			76.575	<0.001
无	120(58.25)	86(41.75)		
有	148(24.87)	447(75.13)		
使用激素[n(%)]			62.328	<0.001

续表 1

项目	发生 FN (<i>n</i> = 268)	未发生 FN (<i>n</i> = 533)	Z 或 χ^2	<i>P</i>
有	108(57.14)	81(42.86)	57.206	<0.001
无	160(26.14)	452(73.86)		
使用植物碱类药物[<i>n</i> (%)]			66.808	<0.001
有	109(55.61)	87(44.39)		
无	159(26.28)	446(73.72)	248.679	<0.001
使用门冬类药物[<i>n</i> (%)]				
有	110(57.89)	80(42.11)	81.479	<0.001
无	158(25.86)	453(74.14)		
使用阿糖胞苷药物[<i>n</i> (%)]			24.670	<0.001
有	169(75.78)	54(24.22)		
无	99(17.13)	479(82.87)	46.912	<0.001
使用环类药[<i>n</i> (%)]				
有	127(57.99)	92(42.01)	25.235	<0.001
无	141(24.23)	441(75.77)		
预防使用抗生素[<i>n</i> (%)]			13.322	<0.001
有	84(49.41)	86(50.59)		
无	184(29.16)	447(70.84)	15.491	<0.001
预防性使用 G-CSF[<i>n</i> (%)]				
有	66(62.86)	39(37.14)	6.074	0.019
无	202(29.02)	494(70.98)		
D5-粒缺[<i>n</i> (%)]			6.754	0.018
是	62(53.91)	53(46.09)		
否	206(30.03)	480(69.97)	5.435	0.012
D5-皮肤状况[<i>n</i> (%)]				
完整	244(32.06)	517(67.94)	5.435	0.012
受损	24(60.00)	16(40.00)		
D5-口腔黏膜[<i>n</i> (%)]			5.435	0.012
完整	247(32.12)	522(67.88)		
受损	21(65.62)	11(34.38)	5.435	0.012
D5-组织状况[<i>n</i> (%)]				
完整	261(33.00)	530(67.00)	5.435	0.012
受损	7(70.00)	3(30.00)		
D5-体液过多[<i>n</i> (%)]			5.435	0.012
无	263(33.08)	532(66.92)		
有	5(83.33)	1(16.67)	5.435	0.012
既往史				
FN 病史[<i>n</i> (%)]			5.435	0.012
有	145(30.27)	334(69.73)		
无	123(38.20)	199(61.80)	5.435	0.012

注: D5 即化疗后第 5 天,由于化疗后一周内的血常规和护理诊断中两组均在第 5 天的差异最显著,故选择第 5 天的各项指标

2.3 急性白血病患者发生 FN 的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 FN 为因变量,有统计学意义的因素为自变量行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,年龄是发生 FN 的保护因素($P < 0.05$),而疾病复发、初次化疗、使用阿糖胞苷、第 5 天口腔黏膜完整性受损、第 5 天粒缺是发生 FN 的危险因素(均 $P < 0.05$),见表 2。采用接受者操作特性(receiver operating characteristic,ROC)曲线检验预测能力,并以 Youden 指数最大值所对应的点为预测模型的最佳临界值。获得 ROC 曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.884,95%CI(0.858~0.911);Youden 指数最大值为 0.702,当最佳界值为 0.2957 时,敏感度为 0.881,特异度为 0.822。

3 讨论

3.1 急性白血病患者化疗后 FN 发生率值得关注 本研究显示,急性白血病患者化疗后 FN 的发生率

为 33.46%。黎波^[9]回顾分析 2017 年至 2019 年单中心急性白血病患儿的临床资料,结果显示 FN 发生率为 39.4%。而 Tieku-Ward 等^[10]纳入了加纳某医院的血液肿瘤住院患儿,结果显示有 14.00% 的血液肿瘤患儿发生了 FN,其中急性淋巴细胞性白血病最多、肾母细胞瘤其次。相较于其他研究结果,本研究中急性白血病患者化疗后 FN 发生率居中,进一步分析原因,与纳入人群的诊断、治疗方案相关。

表 2 急性白血病患者发生 FN 的 Logistic 回归分析(*n* = 801)

项 目	<i>b</i>	<i>Sb</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
常数项	-1.711	0.479	12.777	<0.001	0.181	—
年龄	-0.074	0.026	8.122	0.004	0.928	0.882~0.977
复发	1.871	0.529	12.502	<0.001	6.495	2.302~18.324
初次化疗	1.668	0.411	16.424	<0.001	5.299	2.366~11.870
使用阿糖胞苷	3.682	0.264	194.475	<0.001	39.724	23.676~66.649
D5-粒缺	1.153	0.290	15.749	<0.001	3.166	1.792~5.595
D5-黏膜受损	1.342	0.496	7.306	0.007	3.827	1.446~10.126

3.2 急性白血病患者化疗后 FN 受到多个独立因素影响 本研究显示,急性白血病患者年龄、疾病复发、初次化疗、使用阿糖胞苷、第 5 天口腔黏膜完整性受损、第 5 天粒缺是发生 FN 的独立影响因素。(1)年龄。患儿年龄越小, FN 的发生率越高。分析其原因,主要是婴幼儿时期体液免疫功能尚未发育完善,加之接受了细胞毒性药物治疗,因此骨髓抑制期很容易出现病原菌入侵、感染。孙建明等^[11]纳入 1843 例急性淋巴细胞白血病患者分析化疗后不良反应,结果显示不同年龄的患儿其骨髓抑制并发感染的差异有统计学意义($P < 0.05$),与本研究结论一致。(2)复发。复发患儿化疗后发生 FN 的风险是非复发患儿的 6.495 倍($P < 0.01$)。复发性白血病是白血病治疗的难点和重点,生存期短、并发症多,因疾病本身的化疗耐药性,存在缓解率低和不良反应发生率高等问题^[12]。目前复发白血病主要治疗方案是阿糖胞苷联合米托蒽醌,其不良反应重、骨髓抑制强,恢复时间长,与 FN 风险高相关^[13]。(3)是否初次化疗。本研究显示,初次化疗患儿发生 FN 的风险是非初次化疗患儿的 5.299 倍($P < 0.01$)。国内外研究^[14-15]均提到,初次化疗的诱导缓解期感染率最高。分析原因,与初发病例肿瘤负荷大、机体免疫力低下,细胞免疫及体液免疫更易受到损伤有关;也可能与初诊患儿家长对疾病认知、照顾患儿和治疗决策等各方面均有压力导致预防措施不到位、早期感染识别不及时有关^[16]。建议护士从患儿初诊开始,就应该重视感染防治,积极落实预防感染的各项措施,加强感染预防相关宣教。(4)药物使用。本研究显示,使用阿糖胞苷的患儿发生 FN 的风险是未使用阿糖胞苷患儿的 39.724 倍($P < 0.01$)。作

为临床治疗急性白血病的主要药物,阿糖胞苷能够消除残余肿瘤细胞,提高远期疗效,也会有较大的血液系统毒副作用,主要表现为中性粒细胞和血小板明显下降,易发感染^[17]。(5)化疗后情况。本研究显示,第 5 天口腔黏膜完整性受损的患儿发生 FN 的风险是其他患儿的 3.827 倍($P < 0.01$)。细胞毒性药物极易损伤口腔黏膜上皮细胞及其再生和修复功能,导致黏膜生理屏障受损,引起局部感染,控制不佳则导致严重感染^[18]。对于中性粒细胞减少的患儿,一旦口腔黏膜完整性受损,病原体易入侵人体, FN 的发生率也会显著增高。因此,建议医护人员重视化疗患儿口腔黏膜情况,强调口腔护理的重要性,敦促患儿和家长加强口腔评估、坚持基础口腔卫生、选择适当饮食,以保护口腔黏膜完整性。此外,第 5 天粒缺患儿发生 FN 的风险是第 5 天未发生粒缺患儿的 3.166 倍($P < 0.01$)。已有研究^[19]显示,中性粒细胞下降得越早、下降程度越低、中性粒细胞缺乏时间越长,感染风险就越高。因此,提示护士应重点关注患儿化疗后血象,并积极应对骨髓抑制状态,以避免 FN。

3.3 急性白血病患者发生 FN 回归方程对 FN 预测效果较好 通过 Logistic 回归分析,本研究建立了急性白血病患者化疗后 FN 的回归方程。ROC 曲线以敏感度为纵坐标,1-特异度为横坐标,当 AUC 为 0.5~0.7 时,表示预测价值较低,当 AUC 为 0.7~0.9 时,表示预测效果较好,当 AUC > 0.9 时,表示预测效果很好。本模型 AUC 为 0.884,提示该预测模型效果较好,Youden 的最大值为 0.702,当最佳界值为 0.2957 时,敏感度为 0.881,特异度为 0.822,能在一定程度上预测急性白血病患者是否发生 FN。因此,医护人员可以采取已验证的发生 FN 预测模型,准确判断 FN 风险、促进精准治疗。

4 小结

急性白血病患者化疗后 FN 发生率较高,年龄、复发、初次化疗、使用阿糖胞苷、第 5 天粒缺、第 5 天口腔黏膜完整性受损为急性白血病患者发生 FN 的独立影响因素;所建立的回归方程具有较好的预测能力,有一定临床应用价值。医护人员应从初诊开始重视感染防治,尤其是复发、使用阿糖胞苷、年龄小、早期粒缺的患儿;同时,加强对口腔黏膜炎、血常规、生命体征等评估,积极防治口腔黏膜炎和骨髓抑制。只有正确早期评估、积极落实防治措施,才能有效降低急性白血病患者 FN 的发生率、改善预后。本研究局限性在于单中心、单病种、样本量有限;儿童化疗后 FN 预测模型还有待于大样本、多中心研究进一步完善。

【参考文献】

- [1] 许凤玲,管贤敏,温贤浩,等.儿童急性淋巴细胞白血病化疗相关严重不良反应的临床分析[J].中国当代儿科杂志,2020,22(8):828-833.
- [2] DELEBARRE M, GONZALES F, BEHAL H, et al. Decision-tree derivation and external validation of a new clinical decision rule (DISCERN-FN) to predict the risk of severe infection during febrile neutropenia in children treated for cancer[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2022, 6(4): 260-268.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会.肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023 版)[J].中华肿瘤杂志,2023,45(7):575-583.
- [4] LEHRNBECHER T, ROBINSON P D, AMMANN R A, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplantation recipients: 2023 update[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(9): 1774-1785.
- [5] NCCN. Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2020.2) [EB/OL]. [2022-7-25]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#supportive.
- [6] HERDMAN T H, KAMITSURA S, NANDA-I 护理诊断:定义与分类(2018-2020)[M].李小妹,周凯娜,译.西安:世界图书出版公司,2020:42-50.
- [7] 王天有,郑胡镛,吴敏媛,等.实用儿童血液与肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2023:18-20.
- [8] BLAY J Y, CHAUVIN F, LE CESNE A, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(2): 636-643.
- [9] 黎波.儿童急性白血病中性粒细胞缺乏合并发热的临床分析[D].广州:广州医科大学,2020.
- [10] TIEKU-WARD B. Prevalence and outcome of febrile neutropenia in paediatric cancer patients at Korle Bu teaching hospital, Accra, Ghana[J]. Pediatric Blood & Cancer, 2016, 63(Suppl 3): S86-S86.
- [11] 孙建明,董芳.儿童急性淋巴细胞白血病化疗后的不良反应[J].昆明医科大学学报,2017,38(10):107-111.
- [12] 阮永胜,吴学东.儿童急性淋巴细胞白血病复发的研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,9(8):3359-3363.
- [13] 王秀兰,陈颖.中剂量阿糖胞苷联合米托蒽醌治疗复发性难治性白血病的疗效观察及护理[J].宁夏医学杂志,2008,30(11):1050-1051.
- [14] THANGTHONG J, ANUGULRUENGKIT S, LAUHASURAYOTIN S, et al. Predictive factors of severe adverse events in pediatric oncologic patients with febrile neutropenia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(12): 3487-3492.
- [15] 唐慧,杨艳,李映兰,等.儿童早期预警评分在急性淋巴细胞白血病患者中的应用[J].中华护理杂志,2017,52(12):1422-1426.
- [16] 吴惠芳,毕轩懿,李娟,等.白血病患者父母照顾能力及其影响因素分析[J].解放军护理杂志,2020,37(2):18-22.
- [17] 张倩雯,葛晓燕,车璐,等.急性髓系白血病中高剂量阿糖胞苷巩固治疗后医院感染发生情况分析[J].肿瘤研究与临床,2022,34(2):111-115.
- [18] 李莲叶,王春立,吴心怡,等.血液肿瘤患儿放化疗相关口腔黏膜炎预防的最佳证据总结[J].中华护理现代杂志,2021,27(15):1992-1997.
- [19] HAEUSLER G M, SLAVIN M A, BRYANT P A, et al. Management of fever and neutropenia in children with cancer: a survey of Australian and New Zealand practice[J]. J Paediatr Child Health, 2018, 54(7): 761-769.

(本文编辑:郁晓路)