

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.02.010

血液肿瘤专题·论著

黄芪注射液对急性淋巴细胞白血病 患儿感染因素的影响

张晓佳 严媚 刘玉 王学梅 海力其古丽·努日丁

(新疆医科大学第一附属医院儿一科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 探讨黄芪注射液对急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿诱导缓解化疗期间感染相关因素的影响。**方法** 采用随机双盲法将91例ALL患儿分为治疗组(47例)和对照组(44例),治疗组在诱导缓解化疗的同时给予加用黄芪注射液0.5 mL/kg·d,共35 d,治疗组给予同等剂量生理盐水代替,两组其他支持治疗相同,比较两组诱导缓解化疗结束后患儿感染的发生率、感染持续时间、白细胞及中性粒细胞水平、感染部位及分泌物病原菌培养阳性率等。**结果** 治疗组47例患儿中有4例出现过过敏反应后退出实验,研究显示诱导缓解化疗后治疗组患儿的感染发生率低于对照组($P<0.05$);不同感染部位的感染持续时间均低于对照组(均 $P<0.05$);治疗组化疗后中性粒细胞水平高于对照组($P<0.05$);治疗组呼吸道感染、泌尿道感染、血液感染及皮肤软组织感染发生率均低于对照组(均 $P<0.05$);感染病原菌以革兰阴性菌为主,感染患儿中治疗组分泌物培养阳性率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 黄芪注射液可能在诱导缓解化疗期间减轻了化疗药物对骨髓的抑制,也可能通过提高中性粒细胞水平,从而使ALL患儿在诱导缓解化疗期间感染发生率降低,感染发生时持续时间缩短。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(2): 147-151]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;黄芪;化疗;感染;儿童

Effects of Huangqi injection on infection factors in children with acute lymphoblastic leukemia

ZHANG Xiao-Jia, YAN Mei, LIU Yu, WANG Xue-Mei, Hailiqiguli NURIDING. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Yan M, Email: yan10mei25@163.com)

Abstract: Objective To investigate the effects of Huangqi injection on the infection factors in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during remission induction chemotherapy. **Methods** Ninety-one children with ALL were divided into treatment ($n=47$) and control groups ($n=44$) by a randomized double-blind method. During remission induction chemotherapy, the treatment group was given Huangqi injection (0.5 mL/kg·d) for 35 days, while an equal volume of normal saline was used instead in the control group; the other supportive care was the same for the two groups. After remission induction chemotherapy, the incidence of infection, duration of infection, white blood cell and neutrophil counts, site of infection, and positive rate of pathogenic bacteria in secretion were compared between the two groups. **Results** Four cases in the treatment group dropped out of the study due to allergic reaction. After remission induction chemotherapy, compared with the control group, the treatment group had a significantly lower incidence of infection ($P<0.05$), a shorter duration of infection at any site ($P<0.05$), a higher neutrophil count after chemotherapy ($P<0.05$), and lower incidence rates of respiratory tract infection, urinary tract infection, blood infection, and skin and soft tissue infections ($P<0.05$). Gram-negative bacteria were the main pathogens. Among the infected children, the positive rate of pathogenic bacteria in secretion was significantly lower in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Huangqi injection may reduce bone marrow suppression caused by chemotherapy drugs and increase neutrophil count during remission induction chemotherapy to reduce the incidence and duration of infection in children with ALL.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(2): 147-151]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Huangqi; Chemotherapy; Infection; Child

[收稿日期] 2013-06-17; [接受日期] 2013-12-19

[基金项目] 新疆乌鲁木齐市科技计划项目(基金编号: Y111310036)。

[作者简介] 张晓佳,女,硕士研究生。

[通信作者] 严媚,女,主任医师,副教授。

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia ALL) 患儿化疗期间发生感染是患儿治疗失败、死亡的主要原因之一^[1]。由于疾病自身的特点和化疗药及免疫抑制剂的应用使得 ALL 患儿免疫功能低下, 极容易发生继发感染。因此寻找提高化疗后 ALL 患儿免疫力的辅助药物, 对控制感染的发生具有重要意义。黄宗宣等^[2]研究表明, 黄芪作为一种常用的扶正中药, 在化疗同时加用黄芪注射液后可增加血小板及红细胞计数, 同时增强细胞免疫功能。黄芪注射液是否影响粒细胞计数等感染相关因素目前尚未见相关研究, 本研究主要探讨黄芪注射液能增强细胞免疫的同时, 是否对 ALL 患儿化疗后的感染因素有所影响及影响机制如何, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009年3月至2013年3月在新疆医科大学第一附属医院小儿内一科住院治疗的 ALL 患儿 91 例, 其中男 43 例, 女 48 例, 年龄 2 个月~14 岁, 所有病例均符合 2006 年全国小儿血液病学术会议制定的《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第三次修订草案)》中的诊断标准^[3]。采用随机双盲法将 91 例 ALL 患儿分为治疗组和对照组, 治疗组 47 例, 其中男 23 例, 女 24 例, 年龄 3~14 岁, 平均年龄 7.0 ± 1.8 岁, 标危组 15 例, 中危组 15 例, 高危组 17 例; 对照组 44 例, 其中男 20 例, 女 24 例, 年龄 5~14 岁, 平均年龄 7.5 ± 2.0 岁, 标危组 20 例, 中危组 12 例, 高危组 12 例。根据患儿的临床表现、血像及骨髓像检查结果等, 结合国际通用的 MIC 分型标准^[4]以及儿童急性白血病诊疗建议 (第三次修订草案)^[3]对临床危险度进行分型。治疗组与对照组患儿在民族、年龄、性别等方面比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

1.2 血液系统疾病感染诊断标准

根据 2003 年卫生部印发的《医院感染诊断标准》, 具体如下: (1) 发热, 体温 $>38^{\circ}\text{C}$, 持续 4 h 以上或伴有寒战, 并除外输液、输血反应等其他原因者和 ALL 患儿化疗后骨髓抑制期体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$, 即考虑有感染^[5]。(2) 有感染定位临床表现, 即可临床诊断。(3) 出现感染临床症状后,

给予病原学培养, 病原学培养有阳性结果, 或 B 超、X 线等检查有阳性结果, 可确定诊断。

1.3 方法

两组同种类型疾病化疗方案相同, 诱导缓解治疗方案依据 2006 年全国小儿血液病学术会议制定的《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第三次修订草案)》^[3]。治疗组在化疗第 1 天同时给予静脉滴注黄芪注射液 (成都地奥九泓制药厂, 国药准字 Z51021776, 10 mL/支, 相当于黄芪 2 g) $0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 连用 35 d; 对照组用氯化钠替代黄芪注射液进行输注 (两组均用黑色瓶罩及棕色输液器, 且由我院静配中心人员配制完成后送至我科)。如出现黄芪过敏反应, 则立即停用黄芪注射液, 同时给予抗过敏治疗待病情平稳后退出该实验。本实验治疗期间有 1 例标危组及 3 例高危组患儿由于出现黄芪过敏反应 (出现药疹) 退出实验。所有患儿在外周血 $\text{WBC} < 1 \times 10^9/\text{L}$ 时, 均给予粒细胞集落刺激因子至白细胞计数 $> 1 \times 10^9/\text{L}$, 其他支持治疗相同。

逐个记录纳入研究的 ALL 患儿的感染日期、感染症状、感染部位、抗生素使用情况, 化疗前后血、尿、粪常规, 各种病原学及影像学检查结果, 经管医生填报感染登记表等, 并进行汇总分析, 主要分析在诱导缓解化疗过程中发生感染患儿的感染类型、感染部位、感染菌种、黄芪注射液及抗生素使用情况以及应用辅助治疗情况等, 并通过标准化法^[6]计算两组患儿的标准化感染率。标准化法^[6]是采用统一的标准构成, 以消除年龄、性别、病情轻重及病程长短等因素构成不同对研究结果的影响, 使算得的标准率具有可比性。计算方法为: 选择两组人数合并作为标准组, 按式 $P' = \sum N_{ipi}/N$ (P' 为标准率, N_{ipi} 为各临床分型的预期感染人数, 是指用被标化组的分组感染率去预测在标准人口 N_i 中可能有多少人会感染), 计算治疗组及对照组的标准化感染率。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验或配对 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组化疗后感染发生率比较

43 例治疗组患儿中, 共有 19 例患儿经化疗后发生感染, 感染率为 44%; 44 例对照组患儿中, 有 31 例患儿发生感染, 感染率为 70%, 明显高于治疗组 ($\chi^2=6.14$, $P<0.05$)。但每组不同临床危险度分型患儿的感染率比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) , 见表 1。

将治疗组和对照组病例总数作为标准人数, 分别计算出治疗组标准化感染率为 27%, 明显低于对照组标准化感染率 (58%, $\chi^2=6.14$, $P<0.05$)。治疗组标危患儿标准化感染率为 18%, 对照组为 32%; 治疗组中危患儿标准化感染率为 23%, 对照组为 33%; 治疗组高危患儿标准化感染率为 25%, 对照组为 41%, 对照组不同临床危险度分型患儿的标准化感染率均高于治疗组 (分别 $\chi^2=5.22$ 、3.88、5.78, 均 $P<0.05$)。

2.2 两组化疗前后粒细胞水平比较

治疗组与对照组不同临床危险度分型患儿化疗前白细胞总数及中性粒细胞计数比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$, 表 2); 两组不同临床危险度分型患儿化疗后白细胞总数比较差异亦均无统计学意义 (均 $P>0.05$) , 但治疗组中性粒细胞计数均高于对照组 (均 $P<0.05$) , 见表 3。

2.3 两组化疗期间不同感染部位感染持续时间比较

ALL 患儿全身多个部位均会发生感染, 其中以菌血症持续时间最长; 治疗组不同临床危险度分型患儿不同感染部位感染持续时间均短于对照组 (均 $P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组化疗期间感染部位的发生率比较

ALL 患儿在诱导缓解化疗期间发生感染以呼吸道感染、胃肠道感染及皮肤软组织感染较为常见; 且治疗组呼吸道感染、泌尿道感染、血液

感染及皮肤软组织感染发生率均低于对照组 (均 $P<0.05$) , 而在胃肠道感染方面两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

2.5 两组化疗期间感染病原菌种类比较

87 例 ALL 患儿的分泌物中共培养出 64 株病原菌, 其中革兰阳性菌 18 株 (28%), 革兰阴性菌 38 株 (59%), 真菌 8 株 (12%), 革兰阴性菌感染率高于革兰阳性菌及真菌 ($\chi^2=9.1428$, $P<0.005$) , 但革兰阳性菌、革兰阴性菌和真菌分布在两组之间比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 6)。治疗组共送检 43 份分泌物, 有 16 份培养呈阳性 (37%), 而对照组共送检 44 份分泌物, 有 30 份培养呈阳性 (68%), 两组分泌物培养阳性率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=8.37$, $P<0.05$)。

2.6 不良反应

治疗组有 4 例患儿在静脉滴注棕色输液瓶中液体时 (即黄芪注射液时) 出现过敏反应, 其中高危组 3 例, 均表现为全身皮肤瘙痒难忍, 随后出现针头样红色皮疹, 颜面部及前胸部大面积密集成片, 呈四肢对称散在分布, 伴有头晕、头胀感等; 标危组 1 例, 仅出现四肢散在分布皮疹, 伴有瘙痒、头晕感。上述 4 例患儿均立即停止静脉滴注该液体, 同时给予葡萄糖酸钙、维生素 C、口服扑尔敏片等积极抗过敏治疗, 局部给予炉甘石洗剂涂抹, 数小时后皮疹逐渐消退, 同时退出实验。

表 1 两组 ALL 患儿化疗后感染发生率的比较

组别	对照组			治疗组		
	病例数	感染人数	感染率 (%)	病例数	感染人数	感染率 (%)
标危组	20	13	65	14	5	36
中危组	12	8	67	15	7	47
高危组	12	10	83	14	7	50
χ^2 值	0.616			0.645		
P 值	>0.05			>0.05		

表 2 两组化疗前白细胞及中性粒细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

组别	WBC			NE		
	标危组	中危组	高危组	标危组	中危组	高危组
对照组	11 $\pm$ 9 (n=20)	52 $\pm$ 50 (n=12)	98 $\pm$ 95 (n=12)	1.5 $\pm$ 0.9 (n=20)	2.5 $\pm$ 1.6 (n=12)	3.7 $\pm$ 2.1 (n=12)
治疗组	12 $\pm$ 11 (n=14)	50 $\pm$ 47 (n=15)	100 $\pm$ 122 (n=14)	1.5 $\pm$ 1.0 (n=14)	2.3 $\pm$ 1.7 (n=15)	3.5 $\pm$ 1.5 (n=14)
t 值	0.291	0.107	0.046	<0.001	0.312	0.282
P 值	0.773	0.916	0.964	1.000	0.758	0.780

表3 两组化疗后白细胞及中性粒细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

组别	WBC			NE		
	标危组	中危组	高危组	标危组	中危组	高危组
对照组	3.2 ± 1.9 (n=20)	2.9 ± 1.7 (n=12)	3.9 ± 2.3 (n=12)	2.7 ± 1.4 (n=20)	0.6 ± 0.7 (n=12)	0.9 ± 0.5 (n=12)
治疗组	3.5 ± 2.1 (n=14)	3.2 ± 2.3 (n=15)	4.4 ± 2.4 (n=14)	4.6 ± 0.8 (n=14)	1.1 ± 0.5 (n=15)	1.4 ± 0.3 (n=14)
t 值	0.434	0.376	0.540	4.570	2.165	3.145
P 值	0.667	0.710	0.594	<0.001	0.040	0.004

表4 两组化疗期间不同感染部位感染持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

组别	呼吸道			泌尿道		
	标危组	中危组	高危组	标危组	中危组	高危组
对照组	10.2 ± 2.5 (n=20)	10.7 ± 2.8 (n=12)	11.1 ± 3.1 (n=12)	13.2 ± 2.8 (n=10)	13.7 ± 2.9 (n=6)	14.1 ± 2.7 (n=10)
治疗组	7.9 ± 2.0 (n=7)	8.0 ± 2.7 (n=8)	8.0 ± 3.0 (n=7)	9.6 ± 2.5 (n=5)	10.1 ± 2.3 (n=4)	10.4 ± 2.5 (n=3)
t 值	2.198	2.142	2.126	2.361	2.272	2.226
P 值	0.003	0.046	0.048	0.034	0.028	0.047

续表4

组别	胃肠道			血液			皮肤软组织		
	标危组	中危组	高危组	标危组	中危组	高危组	标危组	中危组	高危组
对照组	14.8 ± 3.0 (n=11)	15.2 ± 3.3 (n=7)	15.8 ± 3.0 (n=12)	25.8 ± 1.0 (n=5)	26.4 ± 1.0 (n=6)	27.0 ± 2.6 (n=8)	17.8 ± 3.8 (n=13)	18.9 ± 3.0 (n=10)	19.0 ± 2.8 (n=12)
治疗组	10.7 ± 3.9 (n=10)	11.0 ± 4.0 (n=7)	12.2 ± 2.5 (n=4)	20.1 ± 0.5 (n=3)	21.2 ± 0.5 (n=2)	22.0 ± 1.2 (n=3)	13.3 ± 3.4 (n=10)	14.0 ± 3.0 (n=6)	15.0 ± 2.0 (n=5)
t 值	2.715	2.478	2.150	7.389	6.808	3.127	2.944	3.163	2.878
P 值	0.013	0.024	0.041	<0.001	<0.001	0.012	0.007	0.006	0.011

表5 两组化疗期间感染部位的发生率比较 [例(%)]

分组	例数	呼吸道	泌尿道	胃肠道	血液	皮肤软组织
对照组	44	44(100)	26(59)	30(70)	19(43)	35(80)
治疗组	43	22(51)	12(28)	21(49)	8(19)	21(49)
χ^2 值		28.325	8.59	3.35	6.14	8.94
P 值		<0.001	0.004	0.061	0.019	0.003

表6 治疗组与对照组不同感染病原菌分布构成比

[例(%)]				
组别	株数	革兰阳性菌	革兰阴性菌	真菌
治疗组	22	4(18)	16(73)	2(9)
对照组	42	14(33)	22(52)	6(15)
χ^2 值			2.457	
P 值			0.252	

3 讨论

近年来,由于化疗方法的不断改进,儿童ALL的生存率不断提高,免疫抑制剂的应用及化疗后骨髓抑制,导致医院感染机会加大,由感染导致的死亡是ALL患儿死亡的主要原因之一^[7-8]。黄芪可作为一种常用的扶正中药,在急性白血病患者化疗期间益气养元,扶正祛邪,养心通脉,促进造血功能的恢复,但黄芪能否减少患儿化疗期间感染的发生有待于进一步研究。本研究选择

2~14岁的ALL患儿作为研究对象,探讨黄芪注射液对ALL患儿诱导缓解化疗期间感染因素的影响。

本研究结果显示:化疗后治疗组感染发生率明显低于对照组,提示ALL患儿在诱导缓解期化疗同时加用黄芪注射液可以降低化疗期间感染的发生率;化疗后治疗组各部位感染持续时间低于对照组,粒细胞水平高于对照组,说明黄芪注射液可能减轻化疗对骨髓粒系的抑制作用,也可能刺激骨髓粒细胞增生,持续增加ALL患儿的粒细胞数目,或促进集落刺激因子等造血因子刺激骨

髓造血,提升粒细胞水平,使得患儿抗感染能力增强,缩短 ALL 患儿感染持续时间;ALL 患儿诱导缓解期以呼吸道感染、胃肠道感染及皮肤软组织感染较为常见,研究也表明治疗组发生呼吸道感染的 ALL 患儿少于对照组,提示黄芪注射液作为一种扶正固本的中药可能对治疗小儿呼吸道感染有良好的疗效^[9-10];ALL 患儿感染的病原菌以革兰阴性菌为主,治疗组分泌物培养阳性率低于对照组,表明治疗组感染患儿临床表现较对照组轻,感染较容易控制。上述研究均表明 ALL 患儿在诱导缓解化疗期间医院感染较为多见,与高红英等^[11]的研究结果相同,应用黄芪治疗 35 d 后,感染发生率较对照组明显降低,治疗组感染控制效果优于对照组。

近年来一些研究还证明黄芪注射液相应的也会产生其不良反应,如:药疹、急性荨麻疹、迟发性严重性静脉炎、过敏性休克、胃肠道反应、肌痛症、溶血性贫血、少尿等^[12],故在使用前应详细询问患儿过敏史,一旦出现上述不良反应,立即停止使用黄芪注射液,同时积极给予抗过敏治疗,避免加重病情,本研究过程有 1 例标危组及 3 例高危组患儿出现全身皮肤瘙痒难忍,随后出现针头样红色皮疹,颜面部及前胸部大面积密集成片,四肢对称散在分布,伴有头晕、头胀感等,立即给予抗过敏治疗后,停止使用黄芪注射液。另有文献表明大剂量黄芪可能还具有免疫治疗作用^[13-14]。黄芪含有三萜皂甙类衍生物、黄酮化合物、多种氨基酸、微量元素和维生素等多种物质,共同起到调节机体免疫功能作用,可能存在以下调节机制:(1)通过调节细胞免疫系统而发挥作用;(2)可能增加网状内皮系统的吞噬功能,促进抗体的生成;(3)黄芪总甙可能调节 T 细胞亚群^[15]的比例,促进肿瘤细胞的凋亡。故黄芪作为一种双向免疫调节剂,其抗肿瘤作用已经得到公认,因此本研究把这种辅助药物加入急性白血病诱导缓解期化疗的过程中起到了其正性作用。ALL 患儿在正规化疗过程中必然会经历骨髓抑制期,

此时粒细胞减少最容易导致感染^[16],结合黄芪作为辅助治疗药物可减少感染的发生率,黄芪提高粒细胞水平的机制需进一步研究。总之,白血病的治疗比较复杂,策略性强,化疗同时加用中药治疗可能提高化疗效果,减少或减轻感染,为提高化疗的成功率开辟了新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] 周晖. 儿童急性白血病患者发生医院感染的易感因素研究[J]. 中国当代医药, 2011, 5(18): 32-33.
- [2] 黄宗宣, 严媚, 李捷, 等. 黄芪注射液对急性白血病化疗患儿造血和免疫功能的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(11): 1070-1072.
- [3] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议: 第三次修订草案[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5): 392-395.
- [4] 谭静, 张耀东, 谭利娜, 等. 儿童急性白血病医院感染因素的 Meta 分析[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(2): 181-182.
- [5] 贾月萍, 刘桂兰, 张乐萍, 等. 急性白血病儿童医院感染 71 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(22): 1707-1708.
- [6] 李晓松, 郝元涛, 张菊英, 等. 医学统计学[M]. 第 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2010: 67-69.
- [7] 胡红兵, 刘翎, 罗德娟, 等. 儿童医院葡萄球菌感染现状及耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(2): 197-199.
- [8] 马燕, 米弘英. 儿童急性白血病强化化疗期间感染防治措施[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(6): 666.
- [9] 邓希佳. 黄芪注射液治疗小儿呼吸道感染疗效观察[J]. 中国初级卫生保健, 2004, 18(5): 38.
- [10] 陈慧. 黄芪注射液穴位注射防治小儿反复呼吸道感染临床观察[J]. 中国中医急症, 2005, 14(5): 444.
- [11] 高红英, 陈娟娟, 陈光福. 儿童急性淋巴细胞白血病医院感染临床分析[J]. 临床医药实践, 2010, 19(8A): 566-567.
- [12] 邓芳. 黄芪注射液的不良反应[J]. 中国药业, 2006, 15(3): 79-80.
- [13] Sasada M. Pathophysiological aspects of neutrophils—dual action of neutrophils[J]. Rinsho Ketsueki, 2003, 44(6): 351-357.
- [14] 石鹏, 林为民, 傅忠国. 大剂量黄芪注射液治疗肾病综合征临床研究[J]. 中国新医药, 2003, 2(12): 30-31.
- [15] 余向东, 严发敏. 黄芪注射液配合化疗对急性白血病患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(12): 755.
- [16] 刘晓艳, 党西强, 万伍卿, 等. 小儿急性白血病医院感染危险因素的非条件 Logistic 回归分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(3): 257-259.

(本文编辑: 万静)