

2012 年中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南

中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会

通信作者: 王椿, Email: wangchun2@medmail.com.cn

中性粒细胞缺乏伴发热患者是一组特殊的疾病人群。由于免疫功能低下, 炎症的症状和体征常不明显, 病原菌及感染灶也不明确, 发热可能是严重潜在感染的唯一征象, 感染相关死亡率高。因此, 临床医师应当了解中性粒细胞缺乏伴发热患者的相关风险、诊断方法和如何使用抗菌药物。1997 年, 美国感染病学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 首次发表了发热伴中性粒细胞缺乏患者治疗指南, 并于 2002 年和 2010 年进行了更新。欧洲和亚太地区也制定了相应的中性粒细胞缺乏伴不明原因发热治疗指南。由于主要病原菌、可用抗菌药物和 (或) 医疗相关经济状况的差异, 制定针对中国患者的实践指南有其重要的临床价值和实际意义。因此, 以上述指南为参考, 结合国内的流行病学资料、细菌耐药监测数据以及抗菌药物临床应用的观察和经验总结, 我们制定本指南, 以期国内的临床医师尤其是血液和肿瘤科医师的临床工作提供参考。

一、流行病学

10%~50% 的实体肿瘤患者和 >80% 的造血系统恶性肿瘤患者在 ≥ 1 个疗程化疗后会发生与中性粒细胞缺乏有关的发热。造血系统恶性肿瘤患者中性粒细胞缺乏伴感染相关死亡率高达 11.0%。在目前国内医疗条件下, 当外周血 $WBC < 0.5 \times 10^9/L$ 时, 感染发生率明显增高。

中性粒细胞缺乏伴发热患者的感染症状常不典型, 常见的感染部位有上呼吸道、肺部、消化道、皮肤软组织和血流。消化道感染发生率增加与黏膜屏障受损有关, 越来越受到重视。有 10%~25% 患者出现血流感染, 其中大多数为有长期或严重中性粒细胞缺乏的患者, 而血流感染的实际发生率可能更高。感染的发生、严重程度及临床过程与中性粒细胞缺乏的程度和持续时间相关。

在世界范围内,中性粒细胞缺乏伴发热患者致病菌谱发生了很大的变迁。预防用药的广泛使用等使得革兰阳性菌感染变得更为普遍。国内一些血液病中心的临床研究数据显示,血液病患者感染的致病菌以革兰阴性菌为主。但从 20 世纪 90 年代末起,革兰阳性菌感染率逐渐上升。有血液病中心报告 2000 至 2004 年间革兰阳性菌感染率超过 50%,而近几年来,革兰阳性菌感染率未见明显增加,处于相对稳定状态。这种变化可能与 20 世纪 90 年代起,第 3、4 代头孢菌素以及碳青霉烯类等广谱抗菌药物的应用逐渐频繁有关;但随着近年来对革兰阳性菌感染的重视程度增加,万古霉素等抗革兰阳性菌药物的合并应用增多,革兰阳性菌感染的发生率没有发生明显变化。值得重视的是,我国耐药性革兰阴性和阳性菌属在中性粒细胞缺乏伴发热患者中引起的感染数量呈增加趋势,包括超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)阳性大肠埃希菌和克雷伯菌属,阳性率分别达到 50%~60% 和 40%~50%;耐药革兰阳性菌,例如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素肠球菌(VRE)等。在一些血液病中心,MRSA 的比例超过 90%,甚至达到 100%。然而,我国需要中性粒细胞缺乏伴发热患者的大型流行病学调查数据,以进一步了解中性粒细胞缺乏伴发热患者作为特殊疾病人群的临床特点。

我国目前中性粒细胞缺乏患者的常见细菌病原体分布:常见革兰阴性菌:大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌;常见革兰阳性菌:凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)、肠球菌(包括 VRE)、链球菌属。除大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌外,非发酵菌在革兰阴性菌中占据很大比例,有研究表明,既往 90 d 内使用过碳青霉烯类药物的患者,在革兰阴性菌中非发酵菌感染比例增加。凝固酶阴性葡萄球菌在革兰阳性菌中排首位。

绝大多数在中性粒细胞缺乏期间出现发热的患者,感染部位不明显或难以发现,常常也无病原学阳性的培养结果。尽管如此,专家组还是推荐对发热伴中性粒细胞缺乏的患者在出现临床表现后尽早应用经验性抗菌药物的治疗,因为这些患者的感染有可能迅速进展。在发热伴中性粒细胞缺乏患者中应快速启动本文中所述的高危患者治疗路径,这样可以显著改善临床治疗效果。

二、定义

1. 中性粒细胞缺乏指外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $<0.5 \times 10^9/L$, 或预计 48 d 后 ANC $<0.5 \times 10^9/L$; 严重中性粒细胞缺乏指 ANC $<0.1 \times 10^9/L$ 。

2. 发热: 指单次口腔温度测定 $\geq 38.3^\circ\text{C}$, 或 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ 持续超过 1 h。中性粒细胞缺乏期间应避免测定直肠温度(和直肠检查), 以防止定植于肠道的微生物进入周围黏膜和软组织。需要指出的是: 由于患者的临床表现差异较大, 临床判断在决定患者是否需要抗菌药物治疗时起着关键性作用。即使患者不能满足上述定义, 需要医生仔细甄别是否需要应用抗菌药物治疗, 例如, 对于全身状况不良的患者, 尤其是老年患者应警惕感染时可能无发热或低体温表现。

三、患者风险评估

尽管经过经验性广谱抗菌药物治疗, 大多数患者均可平稳度过中性粒细胞缺乏期, 但也有少数患者会发生严重的并发症甚至危及生命。而对于全身状况良好, 粒细胞缺乏时间短暂的患者, 临床工作中可能存在过度治疗的情况。因此, 应将危险分层作为中性粒细胞缺乏伴发热患者治疗开始前必要的工作。

参照 IDSA 发热伴中性粒细胞缺乏患者治疗指南(2010 版), 我们将高危和低危患者定义为:

1. 高危患者: 符合以下任一项标准均被认为是高危患者, 该类患者应首选住院接受经验性静脉抗菌药物治疗。

(1) 严重中性粒细胞缺乏(ANC $<0.1 \times 10^9/L$)或预计中性粒细胞缺乏持续 >7 d。

(2) 有以下任一种临床合并症(包括但不限于):

① 血流动力学不稳定;

② 口腔或胃肠道黏膜炎, 吞咽困难;

③ 胃肠道症状, 包括腹痛、恶心、呕吐或腹泻;

④ 新发的神经系统改变或精神症状;

⑤ 血管内导管感染, 尤其是导管隧道感染;

⑥ 新发的肺部浸润或低氧血症, 或有潜在的慢性肺部疾病。

(3)肝功能不全(定义为转氨酶水平 >5 倍正常上限)或肾功能不全(定义为肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$)。

2. 低危患者:低危患者是指中性粒细胞缺乏预计在 7d 内消失,无活动性合并症,同时肝肾功能正常或损害较轻并且稳定。

需要注意的是:不符合上述低危标准的患者在临床上均应按照高危患者指南进行治疗。

四、门诊、体格检查、实验室检查

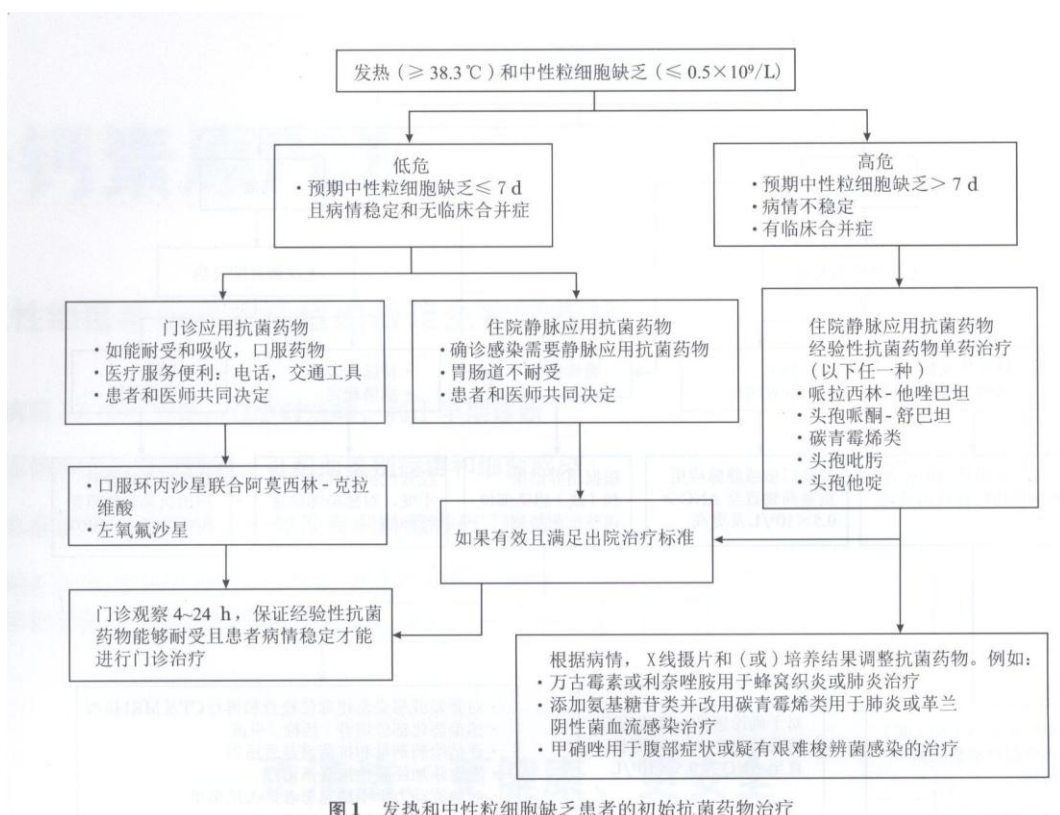
由于中性粒细胞缺乏伴发热患者的炎症症状和体征往往不明显或缺如,发热常为严重潜在感染的唯一征象。因此,详细的病史询问和体格检查是对患者进行评估时的基本工作。

实验室检查应包括完整血细胞计数(CBC)、血肌酐和尿素氮水平、电解质、肝脏转氨酶和总胆红素测定等。并应至少每 3d 进行复查。

微生物学检查应当重视血培养结果。做血培养时推荐至少同时行两套培养检查,如果存在中心静脉置管(CVC),一套血标本从 CVC 的管腔采集,另一套从外周静脉采集;如果无 CVC,应采集不同部位静脉的两套血标本进行培养。如果患者经验性抗菌药物治疗后仍持续发热,可以每间隔 2d 进行 1 次重复培养。对于腹泻患者应进行粪便培养,有条件的单位应当做艰难梭菌培养或毒素检测。有尿路感染的症状或体征、留置导尿管或尿液分析结果异常时行中段尿定量培养。如果患者有咯痰,应送检痰标本行常规涂片检查和细菌培养。对于胸部影像学检查有病因不明浸润病灶的患者,推荐经支气管肺泡灌洗(BAL)留取下呼吸道灌洗标本。另外,对一些相应的临床表现可根据实际情况进行脑脊液培养、皮肤穿刺活检等检查。

对于有呼吸道症状和体征的患者应行胸部 CT 检查,以排除肺炎。有临床指征时,应对其他部位(头、鼻窦、腹部和盆腔)进行 CT 检查。

五、初始经验性抗菌药物治疗（图 1）。



初始经验性抗菌药物治疗旨在降低细菌感染所致的严重并发症和病死率，其原则是覆盖可迅速引起严重并发症或威胁其生命的最常见和毒力较强的病原菌，直至获得准确的病原学培养结果。因此，有效的经验性抗菌药物治疗需要选择具有杀菌活性、抗假单胞菌活性和良好安全性的药物。

高危患者需要住院治疗，静脉应用可覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性菌的广谱抗菌药物。推荐单一使用抗假单胞菌 β 内酰胺类药物，包括哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦、碳青霉烯类（亚胺培南-西司他丁或美罗培南）或帕尼培南-倍他米隆、头孢吡肟或头孢他啶。当有并发症[例如低血压和（或）肺炎]、疑有或确诊为耐药菌感染时，可加用其他抗菌药物。

尽管革兰阳性菌为发热伴中性粒细胞缺乏期间血流感染的主要原因，但初始治疗加用万古霉素并不能使发热时间缩短或总病死率明显降低。凝固酶阴性葡萄球菌是中性粒细胞缺乏患者中最为常见的血流感染病因，但该类病原菌致病力较弱、很少引起病情迅速恶化。此外，过度应用万古霉素还可能导致不必要的不良反应，并可能导致肠球菌属耐药发生和金黄色葡萄球菌属敏感性下降。因此，

不推荐万古霉素（或其他抗需氧革兰阳性球菌活性药物）作为发热伴中性粒细胞缺乏患者的标准初始抗菌药物治疗的一部分。此外，包括头孢吡肟、碳青霉烯类和哌拉西林-他唑巴坦等单药治疗可以覆盖草绿色链球菌，可用于治疗有口腔黏膜炎的发热伴中性粒细胞缺乏的患者。

然而，在一些特定情形下，在发热伴中性粒细胞缺乏患者的初始经验性用药中需要加入抗革兰阳性菌活性的药物，例如：①血液动力学不稳定或有其他严重血流感染证据；②X 线影像学确诊的肺炎；③在最终鉴定结果及药敏试验结果报告前，血培养为革兰阳性菌；④临床疑有严重导管相关感染（例如经导管输液时出现发冷或寒颤以及导管穿刺部位周围蜂窝织炎，导管血培养阳性结果出现时间早于同时抽取的外周血标本）；⑤任一部位的皮肤或软组织感染；⑥耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌或耐青霉素肺炎链球菌定植；⑦已预防应用氟喹诺酮类药物且经验性应用头孢他啶治疗时出现严重黏膜炎。可以选择的药物包括万古霉素或替考拉宁或利奈唑胺。

对于低危患者，其初始治疗可以接受口服或静脉注射经验性抗菌药物治疗。推荐联合口服环丙沙星和阿莫西林-克拉维酸，也可以单用左氧氟沙星。在两项大型安慰剂对照研究中，联合口服环丙沙星和阿莫西林-克拉维酸的疗效与静脉应用抗菌药物治疗相当。对接受氟喹诺酮类预防的患者，应选择 β 内酰胺类药物。如果低危患者接受门诊治疗，需要保证密切的临床观察和恰当的医疗处理；病情加重的患者最好能在 1h 内到达医院。如患者不能耐受口服抗菌药物治疗或不能保证病情变化及时到达医院，应住院治疗。反复发热或出现新的感染征象必须再次住院，按标准的静脉广谱抗菌药物经验性用药常规进行治疗。

六、抗菌药物的调整

在中性粒细胞缺乏期间，关于何时、如何作出调整抗菌药物覆盖的决定，应根据危险分层（低危或高危）、确诊感染的病原菌和患者对初始治疗的反应等因素进行综合判断。图 2 显示了开始经验性抗菌药物治疗 2~4 d 后的患者治疗流程。

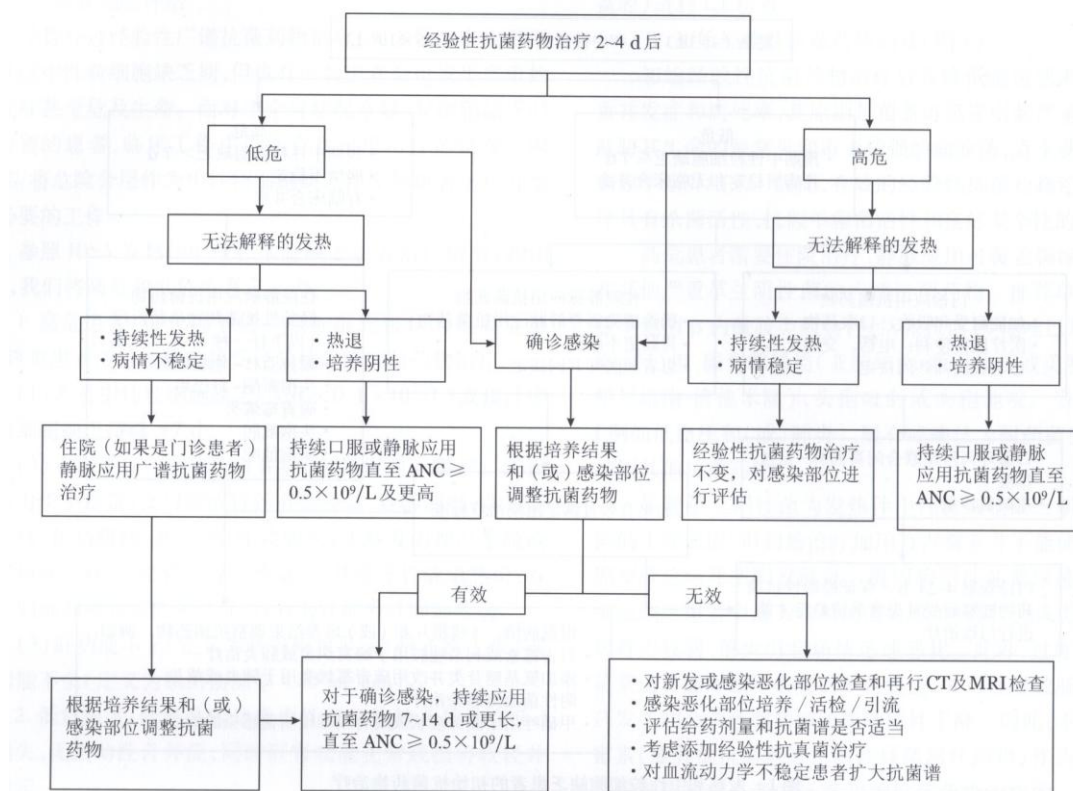


图2 经验性抗菌药物治疗患者 2~4 d 后的再次评估

在接受经验性抗菌药物治疗后，如果患者反复或持续发热 >3 d 时，应再次进行全面的检查，包括一套新的血培养检查和根据相应症状进行相关的检查以寻找感染源。

对于病情稳定却有无法解释的发热患者很少需要更换抗菌药物，如果发现感染进展，则需相应地调整抗菌药物。

对于临床或微生物学检查明确的感染患者，应根据感染部位和分离细菌的药物敏感报告来调整初始经验性抗菌药物。

对于初始应用万古霉素或其他抗革兰阳性菌的抗菌药物治疗的患者，如果未发现革兰阳性菌感染证据，应尽早停用抗革兰阳性菌药物。

有持续性发热但无明确来源、血液动力学不稳定的中性粒细胞缺乏患者，应将其抗菌方案扩展至能够覆盖耐药性革兰阴性菌和革兰阳性菌以及厌氧菌和真菌。可将初始用头孢菌素类改为碳青霉烯类（亚胺培南或美罗培南），也可以加用一种氨基糖苷类药物、环丙沙星、氨曲南或万古霉素。

在初始经验性治疗过程中，如果使用碳青霉烯类抗菌药物疗效不佳的患者，除了考虑真菌和耐药革兰阳性球菌感染以外，还要考虑对碳青霉烯耐药的革兰阴

性细菌（包括非发酵菌）感染的可能性，可以选用抗非发酵菌效果较好的药物，如头孢哌酮-舒巴坦等。

正在接受经验性口服或静脉治疗的低危门诊患者，如果其发热和临床症状在 48 h 内无好转，应该住院重新评估，并开始静脉应用广谱抗菌药物治疗。

应用广谱抗菌药物治疗 4~7 d 后仍有持续或反复发热的高危患者和预计中性粒细胞缺乏持续 >10 d 的患者建议加用经验性抗真菌治疗。

七、抗菌药物治疗的疗程

适当的抗菌药物应持续用于至少整个中性粒细胞缺乏期间（直至 $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$ ），如临床需要，用药时间可适当地延长。对于有临床或微生物学感染证据的患者，疗程取决于特定的微生物和感染部位；如存在深部组织感染、心内膜炎、化脓性血栓性静脉炎或接受适当抗菌药物治疗拔除导管后仍有持续性血流感染 >72 小时的患者，抗菌药物治疗疗程需要 >4 周或至病灶愈合、症状消失；对于由金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌或分枝杆菌所引起的导管相关性血流感染，在拔除导管的同时全身应用抗菌药物治疗至少需要 14 d；对 MRSA 血流感染，使用糖肽类药物、达托霉素等治疗至少 14 d，合并迁徙性病灶者还要适当延长；对耐甲氧西林凝固酶阴性的葡萄球菌或肠球菌引起的血流感染，体温正常后需持续抗菌药物治疗 5~7 d。

对无法解释的发热患者，建议初始治疗持续至血细胞有明显的恢复迹象；一般在 $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$ 时停药。

如果适当的疗程已经结束、已证实感染的所有症状和体征消失、仍然存在中性粒细胞缺乏的患者，可以考虑执行预防性用药方案直至血细胞恢复。

八、抗菌药物预防给药的时机

对预计出现严重的中性粒细胞缺乏 ($ANC \leq 0.1 \times 10^9/L$) 或持续时间较长（超过 7d）的高危患者，考虑氟喹诺酮类药物预防性用药。对左氧氟沙星和环丙沙星的评估最为全面，认为二者近乎等效，但左氧氟沙星更多地用于口腔黏膜炎相关的

侵袭性草绿色链球菌感染高风险患者。最佳的开始给药时间和给药持续时间尚无定论，为了取得更好的预防效果，推荐从中性粒细胞缺乏开始应用至 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ 或出现明显的血细胞恢复的证据。需要注意的是长期预防性用药将可能导致细菌耐药性增加。

通常不推荐在氟喹诺酮预防性用药的同时合并使用抗革兰阳性菌药物。

对于预计中性粒细胞缺乏 $\leq 7d$ 的低危患者，不推荐预防性应用抗菌药物。

参加指南讨论的专家：上海交通大学医学院附属瑞金医院（沈志祥）、北京大学人民医院、北京大学血液病研究所（黄晓军、刘开彦）、海市第一人民医院血液科（王椿）、天津医科大学总医院（邵宗鸿）、华中科技大学同济医学院附属协和医院（胡豫）、四川大学华西医院（刘霆）、苏州大学附属第一医院（吴德沛）、中国医学科学院血液学研究所、血液病医院（韩明哲、王建祥）、南方医科大学南方医院（孟凡义）、安徽省立医院（孙自敏）、南京医科大学第一附属医院（李建勇）、第二军医大学长海医院（王健民）、第二军医大学长征医院（侯健）、哈尔滨血液肿瘤研究所（马军）、中山大学附属第一医院（李娟）、福建医科大学附属协和医院（胡建达）、山东大学齐鲁医院（侯明）、河南省肿瘤医院（宋永平）、兰州大学第二医院血液科（张连生）、第四军医大学唐都医院（梁英明）、新疆医科大学第一附属医院（江明）、第三军医大学第二附属医院（陈幸华）、浙江大学医学院附属第一医院（黄河）、贵阳医学院附属医院（王季石）、广西医科大学第一附属医院（赖永榕）、复旦大学附属华山医院（李光辉）

（收稿日期：2012-06-13）

（本文编辑：董文革）