

·临床研究 Clinical research·

肝癌 TACE 术后败血症与骨髓抑制相关性分析

刘海英, 陈 峰, 吴 宁

【摘要】 目的 回顾性分析肝癌患者 TACE 术后 2 周内出现败血症的好发因素, 总结防控对策。**方法** 收集海南省人民医院 2015 年 1 月—2019 年 4 月接受肝癌介入治疗后经血培养确诊为败血症的 11 例患者临床资料、实验室检查结果, 分析败血症与骨髓抑制的关系。**结果** 11 例患者术后 2 周内均出现高热($>39.1^{\circ}\text{C}$)并伴有白细胞、中性粒细胞、血小板下降等骨髓抑制表现。血培养沙门菌 1 例, 鸟肠球菌 1 例, 铜绿假单胞菌 3 例, 大肠埃希菌 4 例, 肺炎克雷伯菌 2 例。参考药敏试验, 应用抗生素治疗后均好转并出院。**结论** TACE 术后 2 周内出现高热并伴有骨髓抑制患者出现败血症的概率明显升高, 尽早应用合理抗生素可以有效控制感染。

【关键词】 肝癌; 骨髓抑制; 化疗; 介入治疗; 败血症

中图分类号: R737.5 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2020)-10-1033-03

Analysis of the correlation between septicemia and bone marrow suppression in patients with liver cancer after TACE therapy LIU Haiying, CHEN Feng, WU Ning. Department of Mammary Surgery, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan Province 570311, China

Corresponding author: CHEN Feng, E-mail: chenfenghaikou@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the inducing factors of septicemia occurring in patients with liver cancer within two weeks after transcatheter arterial chemoembolization(TACE), and to summarize the countermeasures of prevention and control. **Methods** The clinical data and laboratory test results of 11 patients with liver cancer, who were admitted to Hainan Provincial People's Hospital of China during the period from June 2015 to August 2018 to receive TACE therapy and developed blood culture-proved septicemia after TACE, were collected. The relationship between septicemia and bone marrow suppression was analyzed. **Results** Within 2 weeks after TACE, all 11 patients developed high fever($>39.1^{\circ}\text{C}$) in association with bone marrow suppression manifestations such as leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, etc. Blood culture showed that there were salmonella infection($n=1$), enterococcus avium infection($n=1$), pseudomonas aeruginosa infection($n=3$), escherichia coli infection($n=4$) and klebsiella pneumoniae infection($n=2$) in the 11 patients. Referring to the drug sensitivity testing results, the corresponding antibiotics were employed and the patients' conditions were improved at the time of discharge. **Conclusion** In patients who develop high fever in association with bone marrow suppression within 2 weeks after TACE, the occurrence probability of septicemia is obviously high. Therefore, for these patients the antibiotics should be used as early as possible so as to effectively control the infection. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1033-1035)

【Key words】 liver cancer; bone marrow suppression; chemotherapy; interventional therapy; septicemia

肝癌是我国发病率和致死率均较高的恶性肿瘤之一, 占全部恶性肿瘤的首位, 是严重威胁生命安全的重要疾病^[1]。手术切除总体疗效并不理想^[2-3], TACE 是目前肝癌局部治疗的重要手段, 可以提高肿瘤局部化疗药物浓度, 栓塞肿瘤血管。然而

化疗药会引起骨髓抑制, 进而导致败血症等医院感染发生的可能性显著增加^[4-5], 危及患者生命健康并增加医疗资源和花费^[6]。本研究通过收集整理肝动脉灌注化疗药后出现败血症的患者临床资料, 分析总结骨髓抑制与败血症的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

以海南省人民医院 2015 年 1 月—2019 年 4 月因肝癌接受肝脏介入治疗后行血培养检查确诊的 11 例患者为研究对象。入选标准需血培养阳性,同时伴有畏寒、高热等感染症状、体征。

1.2 研究方法

采用 Seldinger 技术,经股动脉插管将导管分别置于腹腔动脉及肝固有动脉行血管造影,明确肿瘤的部位、血供、范围等。后将导管超置于肿瘤的供血血管灌注阿霉素、洛铂、碘油的混悬液栓塞肿瘤血管,根据病情需要设置、调整化疗药物剂量。

总结 11 例败血症患者临床表现、实验室检查、治疗方案及效果。统计术前至术后 2 周内血液白细胞、中性粒细胞绝对值、血小板数值,所有患者在出现高热时抽取静脉血行血培养、药敏试验。使用 DL-96 细菌测定系统鉴定细菌种类,出具药物敏感试验报告,参考药敏试验应用抗生素。

2 结果

2.1 病例构成与基础疾病

11 例患者中男 6 例,女 5 例,年龄 35~68 岁,病程 12~21 d,平均(16±5) d。11 例患者中,术具有易感因素的有 3 例,其中 1 例为脾功能亢进,1 例 2 型糖尿病,1 例有结肠癌造瘘手术史。11 例患者术前均无胆囊炎、胆结石等易导致术后感染的基础疾病。

2.2 临床表现与实验室检查

11 例患者均在术后有恶心、呕吐等化疗反应,2 周内出现畏寒、发热,最高体温超过 39.1℃,5 例伴有寒战。11 例患者均在肝动脉灌注术后出现骨髓抑制,三系下降;其中沙门菌感染 1 例,鸟肠球菌 1 例,铜绿假单胞菌 3 例,大肠埃希菌 4 例,肺炎克雷伯菌 2 例。1 例患者并发肝脓肿。上述败血症患者分别依据药敏试验报告结果应用头孢哌酮钠-他唑巴坦钠、头孢唑肟钠、头孢美唑钠、亚胺培南抗感染治疗,同时应用重组人粒细胞集落刺激因子提升白细胞治疗。肝脓肿患者给予穿刺脓腔、引流脓液,均得到治愈。表 1。

讨论

医院感染是肝癌术后患者常见的并发症之一,也是导致术后死亡的重要原因^[7]。目前文献报道肝癌介入术后感染的危险因素主要有:术前合并脾功能亢进,慢性支气管炎、低白蛋白、腹水、胆道梗

表 1 11 例肝癌动脉化疗术后出现败血症患者临床资料汇总

例号	性别	年龄/岁	白细胞/ (×10 ⁹ /L)		中性粒细胞绝对值/(×10 ⁹ /L)		血小板/ (×10 ⁹ /L)		细菌种类	抗生素
			M	L	M	L	M	L		
1	男	65	5.3	3.6	2.8	1.5	179	115	E	A1
2	女	63	7.4	2.8	5.0	2.3	244	130	E	A3
3	男	48	3.8	1.9	4.3	1.4	79	18	E	A1+A4
4	女	59	4.8	1.8	3.5	1.1	249	109	E	A3
5	女	64	9.5	4.5	4.1	1.0	223	105	K	A1
6	男	68	7.3	3.1	4.4	2.4	334	154	K	A3
7	男	56	8.3	2.3	5.2	1.7	321	126	P	A1
8	男	54	5.4	1.5	5.9	2.7	231	90	P	A2
9	男	38	7.9	2.8	5.3	3.0	234	85	P	A2
10	男	60	8.4	3.1	7.3	3.0	246	75	S	A1
11	男	66	8.3	3.1	8.4	4.0	185	84	EA	A2

M、L:术前 3 d 至术后 2 周内的最高值与最低值;E,大肠埃希菌;K,肺炎克雷伯菌;P,铜绿假单胞菌;S,沙门菌;EA,鸟肠球菌;A1,头孢哌酮钠-他唑巴坦钠;A2,头孢唑肟钠;A3,头孢美唑钠;A4,亚胺培南

阻等^[8],但关于术后骨髓抑制、白细胞降低及其与败血症相关性的深入报道较少。其原因可能是介入术后发生于肺、胃肠道感染患者,常伴随有咳嗽、咯痰或腹泻等较明显的临床症状^[9],但败血症的临床表现不似消化道、呼吸系统明显,很难找到感染灶及病原菌入侵部位^[10],一般仅表现为发热,往往容易被忽视。

肝癌介入术后出现骨髓抑制往往表现为以白细胞、中性粒细胞下降为主,或以血小板、血红蛋白下降为主,或各系均有下降。有文献报道综合肿瘤介入术后出现白细胞下降的概率有 80%^[11],包括肺癌、胃癌、宫颈癌、肝癌、胰腺癌、子宫内膜癌等。然而在我院同期(2015 年 1 月—2019 年 4 月)接受治疗的 700 余例肝癌患者术后短期内(2 周)出现白细胞下降概率并不高,统计不足 20%。分析原因除了与化疗药的种类、剂量有关以外还可能与以下原因有关:①应用的化疗药物种类、剂量可能存在不同,对骨髓抑制程度不同;②肝脏为实质性脏器,相对于胃、子宫等空腔脏器在介入术后坏死组织较多,大量坏死组织吸收入血,与血液感染均能刺激骨髓造血功能增强,刺激造血的过程与化疗药所致的骨髓抑制作用同时存在,白细胞并不明显降低,但其实已经发生了骨髓抑制;③化疗药多在肝脏代谢,于肝动脉灌注化疗药后,在肝脏代谢后,具有生物活性、进入体循环的游离药量减少,对骨髓的造血功能影响相对较小。虽然白细胞下降概率不高,如果一旦出现白细胞下降,败血症的发生概率则大大升高。本研究 2 周内发现败血症患者全部发生在白

细胞下降的患者之中。

1 例患者术后出现肝脓肿。有文献研究认为消化系统来源的肝恶性肿瘤在行 TACE 治疗后,细菌更容易进入肝脏而诱发脓肿形成^[12-13]。此例患者在术后 1 周后才被发现肝脓肿,败血症的发生除了与骨髓抑制有关,不排除同时与肠道菌群逆行感染有关,尚需对大宗病例进一步分析。

本研究出现败血症患者在短期(2 周)内即发现白细胞下降,原因在于中性粒细胞在血液中存在周期只有 6~8 h,当肝癌介入术后骨髓抑制,白细胞最先受到明显影响,而白细胞的主要功能是防卫作用^[14],尤其是中性粒细胞,是防御细菌入侵的第一线,因而血液感染在介入术后早期即可出现。曾有学者调查,对于术前无感染高危因素的原发性肝癌患者 TACE 术后无需抗生素预防术后感染^[15],但是本研究表明对于 2 周内出现高热、白细胞下降患者,败血症发生概率明显升高,建议尽早应用抗生素预防或治疗血液感染。

[参 考 文 献]

- [1] Titano J, Noor A, Kim E. Transarterial chemoembolization and radioembolization across Barcelona clinic liver cancer stages[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2017, 34: 109-115.
- [2] Pinato DJ, Howell J, Ramaswami R, et al. Review article: delivering precision oncology in intermediate-stage liver cancer[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45: 1514-1523.
- [3] Zhu YJ, Zheng B, Wang HY, et al. New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38: 614-622.
- [4] 赵传林,于震,李伟,等.原发性肝癌介入化疗患者医院感染的特点与预防研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25: 5406-5408.
- [5] Correnti M, Raggi C. Stem-like plasticity and heterogeneity of circulating tumor cells: current status and prospect challenges in liver cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 7094-7115.
- [6] Galperine T, Cazorla C, Blanchard E, et al. *Streptococcus canis* infections in humans: retrospective study of 54 patients[J]. *J Infect*, 2007, 55: 23-26.
- [7] Feier D, Lupsorplaton M, Stefanescu H, et al. Transient elastography for the detection of hepatocellular carcinoma in viral C liver cirrhosis. Is there something else than increased liver stiffness? [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013, 22: 283-289.
- [8] 吴育民,周汝明,梁惠民,等.肝癌化疗栓塞并发肝脓肿的临床特点及易感因素分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5: 343-346.
- [9] 韦小妹,张名林,张金,等.肝癌介入化疗患者医院感染的病原菌分布及影响因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28: 2621-2624.
- [10] 余宏建,陈俊辉,陈在中,等.肝硬化肝癌化疗栓塞后重度骨髓抑制的预防和治疗[J]. *现代医用影像学*, 2015, 24: 543-546.
- [11] 李同飞,万云云.肿瘤介入化疗对外周血象影响的规律分析[J]. *系统医学*, 2017, 2: 109-111.
- [12] 罗剑钧,颜志平,王建华,等.肝动脉化疗栓塞后肝脓肿形成的原因及治疗[J]. *介入放射学杂志*, 2001, 10: 24-26.
- [13] 尹君,唐启耀,罗军.细菌性肝脓肿的经皮穿刺引流治疗[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 815-818.
- [14] 张和平,王长福,靳海英,等.恶性肿瘤血管介入治疗常见不良反应与对策[J]. *实用放射学杂志*, 2004, 20: 665-667.
- [15] 高峰,张雪娜,陈茂振,等.原发性肝癌 TACE 术后预防性抗生素应用价值研究[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 151-153.

(收稿日期:2019-08-07)

(本文编辑:俞瑞纲)