

# 儿童急性淋巴细胞白血病营养状况与感染相关性研究

龚 翊<sup>1\*</sup>, 刘洪龙<sup>2</sup>, 江世璇<sup>1</sup>, 程晓玉<sup>1</sup>, 李学荣<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

<sup>2</sup>南华大学, 湖南 衡阳

收稿日期: 2022年1月23日; 录用日期: 2022年2月14日; 发布日期: 2022年2月25日

## 摘要

目的: 研究儿童急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)化疗期间营养状况及感染的特点, 分析营养状况与感染的关系。方法: 选择2020年12月至2021年8月青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科44例ALL诊断明确并按CCCG-ALL-2020方案治疗的儿童作为研究对象, 搜集他们的临床资料(年龄、性别、危险度、化疗阶段)、营养状况(体重、身高、体质指数BMI及其Z值)以及住院期间感染情况(感染病程、抗生素使用情况、实验室指标、感染部位等), 运用秩和检验进行统计学分析。结果: 44例ALL儿童, 共171个化疗阶段, 消瘦/严重消瘦发生率8.77%, 肥胖发生率4.10%; 感染例次率64.33% (110/171), 其中诱导缓解PVDL期、诱导缓解CAT期感染例次率居高, 分别为25.15% (43/171)、16.37% (28/171)。感染部位以呼吸道最多见, 占40.91%。营养状况、中性粒细胞、血红蛋白、血小板对感染严重程度具有影响,  $P < 0.05$ 。消瘦/严重消瘦以及肥胖患儿较正常营养状况儿童感染程度重。结论: 急性淋巴细胞白血病儿童化疗期间, 中性粒细胞、血红蛋白、血小板、营养状况对感染严重程度具有影响。营养状况越差, 感染程度越重。

## 关键词

儿童, 急性淋巴细胞白血病, 营养状况, 感染

# A Correlation Study on Nutritional Status and Infection in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Hu Gong<sup>1\*</sup>, Honglong Liu<sup>2</sup>, Shixuan Jiang<sup>1</sup>, Xiaoyu Cheng<sup>1</sup>, Xuerong Li<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

\*第一作者。

#通讯作者 Email: lxr0060@163.com

文章引用: 龚翊, 刘洪龙, 江世璇, 程晓玉, 李学荣. 儿童急性淋巴细胞白血病营养状况与感染相关性研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 1493-1501. DOI: 10.12677/acm.2022.122216

<sup>2</sup>The University of South China, Hengyang Hunan

Received: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Feb. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Feb. 25<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the nutrition and infection characteristics of children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) during chemotherapy, and to analyze the relationship between nutrition and infection. **Methods:** 44 children with ALL were selected as the research object, who were diagnosed and treated according to CCCG-ALL-2020 in the Affiliated Hospital of Qingdao University from December 2020 to August 2021. The clinical data (age, gender, risk level, chemotherapy stage), nutritional status (weight, height, body mass index, BMI and BMI-Z) and infection during hospitalization (course of infection, application of antibiotics, laboratory indicators, sites of infection.) were collected. The rank sum test was used for statistical analysis. **Results:** There were 44 children with ALL, a total of 171 chemotherapy stages. The incidence of weight loss/severe weight loss was 8.77%, and the incidence of obesity was 4.10%. The incidence of infection was 64.33% (110/171), and the infection rates of PVDL and CAT were high, 25.15% (43/171) and 16.37% (28/171) respectively. Respiratory infection was the most common, accounting for 40.91%. Nutritional status, neutrophils, hemoglobin and platelets had an effect on the severity of infection ( $P < 0.05$ ). Children with weight loss/severe weight loss and obesity had more severe infection than children with normal nutritional status. **Conclusion:** Nutritional status, neutrophils, hemoglobin and platelets had an effect on the severity of infection during chemotherapy in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. The worse the nutritional status, the more severe the infection.

## Keywords

Children, Acute Lymphoblastic Leukemia, Nutritional Status, Infection

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)是儿童最常见的恶性肿瘤[1]。随着病情进展及化疗治疗的进行,患儿常会出现营养不良,并对疾病的诊断、治疗、预后及生活质量等多方面均可产生不利影响。白血病细胞在不同组织的浸润,以及糖皮质激素及免疫抑制剂的使用,导致患儿免疫功能下降、感染率升高,感染是患儿化疗后最常见的并发症[2]。本研究收集并分析青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科自2020年12月至2021年8月共44例ALL儿童营养状况及感染特点,从而为临床改善患儿化疗期间营养状况、减少感染提供依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 一般资料

选择2020年12月至2021年8月青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科ALL诊断明确并按CCCG-ALL-2020方案治疗的患儿作为研究对象,共44例。其中男性27例(61.36%),女性17例(38.64%);初诊年龄1岁

4月~15岁10月,平均年龄6岁10月,中位年龄5岁8月;低度危险15例(34.09%),中/高度危险29例(65.91%)。观察时间包括诱导缓解PVDL期(初诊时)、诱导缓解CAT期、早期强化CAT+期、巩固治疗HDMTX1-2期、巩固治疗HDMTX3-4期5个化疗阶段,共171个化疗阶段。

## 2.2. 营养评估

所有研究对象均在入院后登记年龄、性别、体重、身高/身长,通过WHO组织的anthro软件计算体质指数BMI及BMI-Z值,并进行营养状况分组:消瘦/严重消瘦(BMI-Z值<-2)、正常(-2≤BMI-Z值≤1)、超重(1<BMI-Z值≤3)、肥胖(BMI-Z值>3)。对各个化疗阶段合并感染的患儿动态监测体温、血常规、C-反应蛋白、降钙素原、病原学检查,同时记录患儿体重、身高/身长、BMI及BMI-Z值的变化,了解营养状况与感染情况的关系。

## 2.3. 统计分析方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量数据进行正态性检验,符合正态分布用均数±标准差表示,计数资料用频数或率(%)表示。有序分类变量用秩和检验,用中位数、下四分位数、上四分位数表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,再进一步进行两两组间比较。

## 3. 结果

### 3.1. 各化疗阶段营养状况

不同化疗阶段消瘦/严重消瘦发生率:诱导缓解PVDL期(初诊时)10.53%、诱导缓解CAT期16.22%、早期强化CAT+期0%、巩固治疗HDMTX1~2期7.89%、巩固治疗HDMTX3~4期5.26%;超重/肥胖发生率:诱导缓解PVDL期(初诊时)31.58%、诱导缓解CAT期29.73%、早期强化CAT+期35.00%、巩固治疗HDMTX1~2期31.58%、巩固治疗HDMTX3~4期34.21%。见表1。

**Table 1.** Nutritional status of 44 ALL children at different chemotherapy stages

**表 1.** 44例ALL儿童不同化疗阶段营养状况

	消瘦/严重消瘦[例(%)]	正常[例(%)]	超重[例(%)]	肥胖[例(%)]
PVDL (38 例)	4 (10.53)	22 (57.89)	10 (26.32)	2 (5.26)
CAT+ (20 例)	0 (0.00)	13 (65.00)	6 (30.00)	1 (5.00)
HDMTX 1~2 (38 例)	3 (7.89)	23 (60.53)	10 (26.32)	2 (5.26)
HDMTX 3~4 (38 例)	2 (5.26)	23 (60.53)	11 (28.95)	2 (5.26)
总计(171 例)	15 (8.77)	101 (59.06)	48 (28.07)	7 (4.10)

### 3.2. 感染情况

本研究患儿共化疗171疗程,感染110例次,总体感染例次率64.33%(110/171)。其中,诱导缓解PVDL期、诱导缓解CAT期感染例次率居高,分别占25.15%(43/171)、16.37%(28/171)。感染相关手术1例,占0.58%(1/171),无感染相关死亡。有明确感染部位的占83.64%,以呼吸道最多见(40.91%),其次为血流感染(13.64%)、皮肤软组织(13.64%)、消化道(10.91%)、泌尿道(3.64%)、中枢神经系统(0.90%),不明部位感染占16.36%。在HDMTX1~2期发生感染时以皮肤软组织感染为主,其余化疗阶段均以呼吸

道感染为主。以上数据表明, 诱导缓解 PVDL 期、诱导缓解 CAT 期消瘦/严重消瘦发生率及感染例次率均较其他化疗阶段高。见表 2。

**Table 2.** Infection in each chemotherapy stage

**表 2.** 各化疗阶段感染情况

	中枢神经系统 [例(%)]	呼吸道 [例(%)]	消化道 [例(%)]	泌尿道 [例(%)]	血流 [例(%)]	皮肤软组织 [例(%)]	不明部位 [例(%)]
PVDL (43 例次)	1 (2.33)	20 (46.51)	3 (6.98)	0 (0.00)	7 (16.28)	4 (9.30)	8 (18.60)
CAT (28 例次)	0 (0.00)	9 (32.14)	4 (14.29)	1 (3.57)	5 (17.86)	2 (7.14)	7 (25.00)
CAT+ (12 例次)	0 (0.00)	5 (41.67)	2 (16.67)	2 (16.67)	1 (8.33)	1 (8.33)	1 (8.33)
HDMTX 1~2 (15 例次)	0 (0.00)	2 (13.33)	2 (13.33)	1 (6.67)	1 (6.67)	7 (46.67)	2 (13.33)
HDMTX 3~4 (12 例次)	0 (0.00)	9 (75.01)	1 (8.33)	0 (0.00)	1 (8.33)	1 (8.33)	0 (0.00)
总计(110 例次)	1 (0.90)	45 (40.91)	12 (10.91)	4 (3.64)	15 (13.64)	15 (13.64)	18 (16.36)

### 3.3. 感染严重程度影响因素分析

重症感染是指患者存在感染合并全身炎症反应综合征(SIRS)并且引起器官功能的损伤, 其早期缺乏特异性的临床症状及体征, 使得严重程度的评估十分困难[3] [4]。本研究使用 Kmeans 多维聚类算法, 根据抗生素种类数、使用抗生素总时间、有无使用特殊级别抗生素(碳青霉烯类抗生素美罗培南、亚胺培南、糖肽类抗生素万古霉素、恶唑烷类抗生素利奈唑胺)、住院时长、病原学结果、感染部位 6 个指标, 将 110 例次感染分为轻度、中度、重度, 并对其 6 项指标进行分析, 结果表示 Kmeans 严重感染程度簇类划分结果较好。见图 1~6。结果表示轻度感染 50 例(45.50%), 中度感染 36 例(32.70), 重度感染 24 例(21.80%), 营养状况、中性粒细胞、血红蛋白、血小板对感染严重程度具有影响,  $P < 0.05$ 。进行组间两两比较可知, 中度感染时营养状况 BMI-Z 值小, 重度感染时营养状况 BMI-Z 值大, 两组比较差异具有统计学意义,  $P < 0.05$ ; 中、重度感染较轻度感染时, 中性粒细胞、血红蛋白、血小板均明显降低,  $P < 0.05$ , 差异具有统计学意义。由此可知, 中性粒细胞、血红蛋白、血小板越低, 感染程度越重; 营养状况越差, 感染程度越重。见表 3、表 4。

**Table 3.** Comparison of nutritional status and Hemogram in children with ALL in different degrees of infection

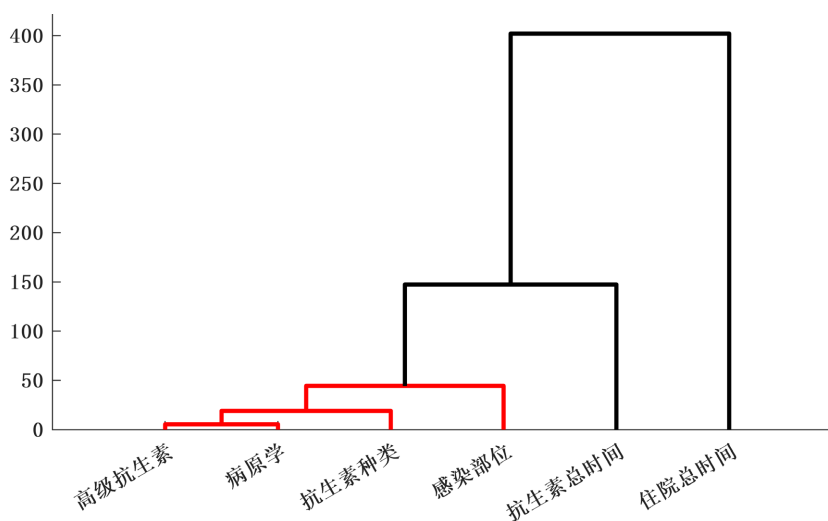
**表 3.** 急性淋巴细胞白血病患者不同程度感染时营养状况、血象的比较

变量	感染严重程度(中位数、下四分位数~上四分位数)			H	P
	轻度(50 例)	中度(36 例)	重度(24 例)		
BMI-Z 值	0.575 (-0.805~1.515)	-0.325 (-0.945~0.800)	0.915 (0.200~1.920)	6.707	0.031
白细胞( $10^9/L$ )	2.375 (1.338~4.773)	4.97 (0.728~14.070)	2.445 (0.998~3.538)	3.906	0.142
中性粒细胞( $10^9/L$ )	1.03 (0.375~2.475)	0.925 (0.070~2.008)	0.575 (0.083~1.125)	6.639	0.036
血红蛋白(g/L)	94 (81.75~109.0)	75.5 (67.00~92.25)	78.5 (73.00~85.25)	18.93	0
血小板( $10^9/L$ )	183 (102.8~295.5)	57 (24.25~143.0)	70 (29.00~115.0)	20.45	0

**Table 4.** Pairwise comparison between groups of nutritional status and Hemogram in children with ALL in different degrees of infection

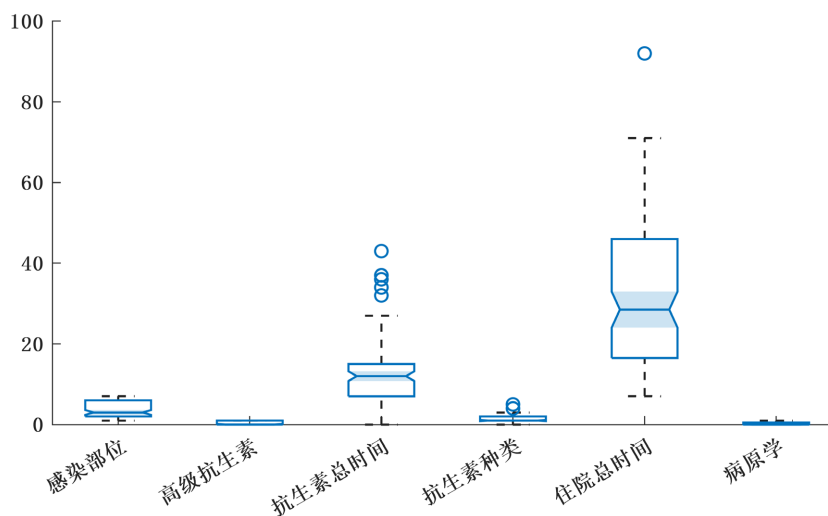
**表 4.** 急性淋巴细胞白血病患者不同程度感染时营养状况、血象的组间两两比较

变量	两两组间比较(P)		
	轻度 - 中度	轻度 - 重度	中度 - 重度
BMI-Z 值	0.075	0.274	0.012
中性粒细胞	0.028	0.042	0.886
血红蛋白	0	0.001	0.981
血小板	0	0.003	1



**Figure 1.** Hierarchical clustering of six classification indicators of infection severity

**图 1.** 感染严重程度 6 种分类指标层次聚类



**Figure 2.** Box plot of 6 classification indicators of infection severity

**图 2.** 感染严重程度 6 种分类指标箱形图

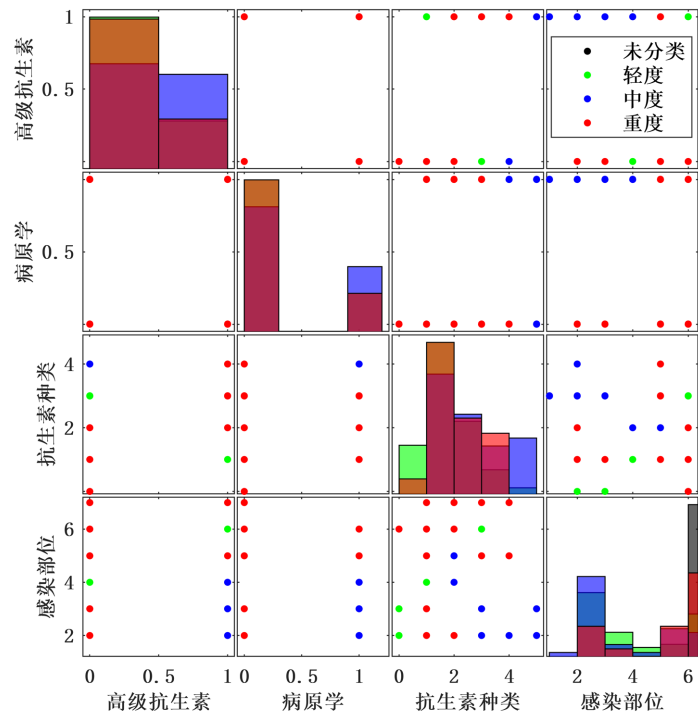


Figure 3. Comparison of 4 indicators of 1 category of infection severity level

图 3. 感染严重程度层次 1 类 4 种指标对比

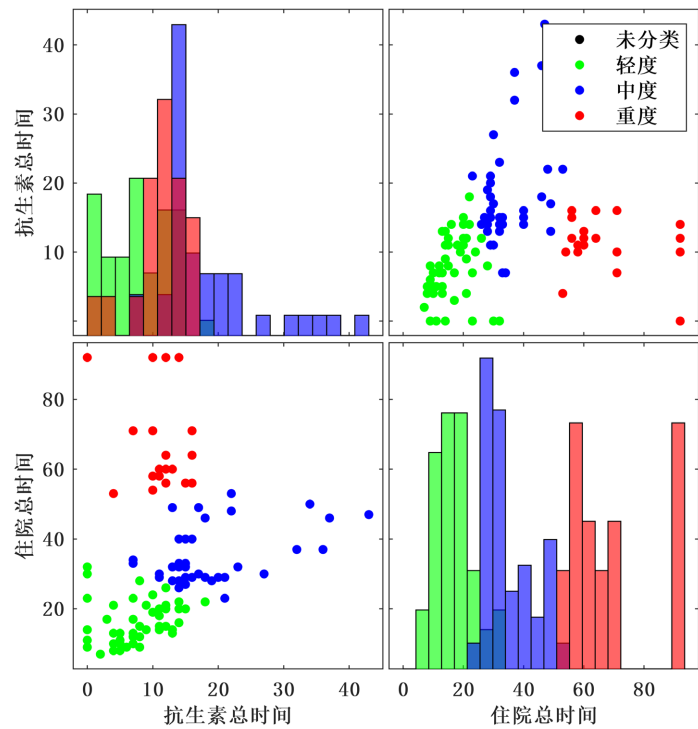


Figure 4. Comparison of 2 categories and 2 indicators of infection severity level

图 4. 感染严重程度层次 2 类 2 种指标对比

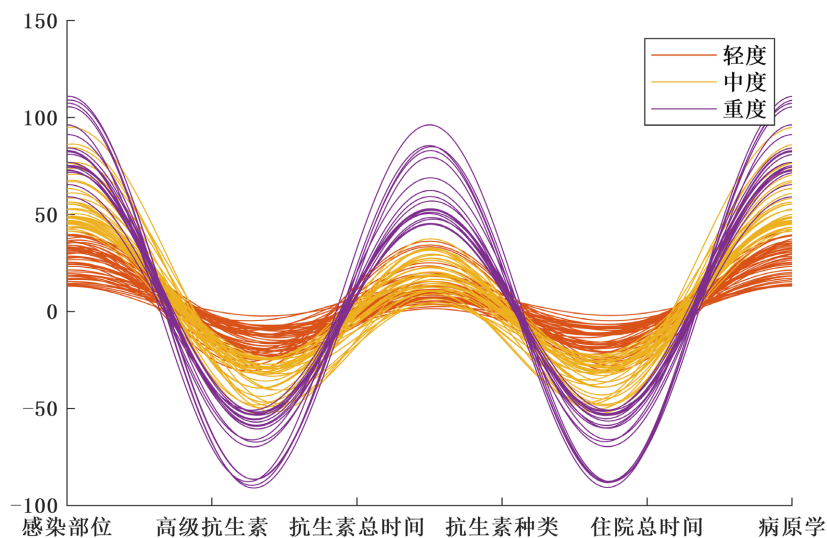


Figure 5. Characteristic analysis after infection severity grading (Andrews plot)  
图 5. 感染严重程度分级后特征分析(Andrews 图)

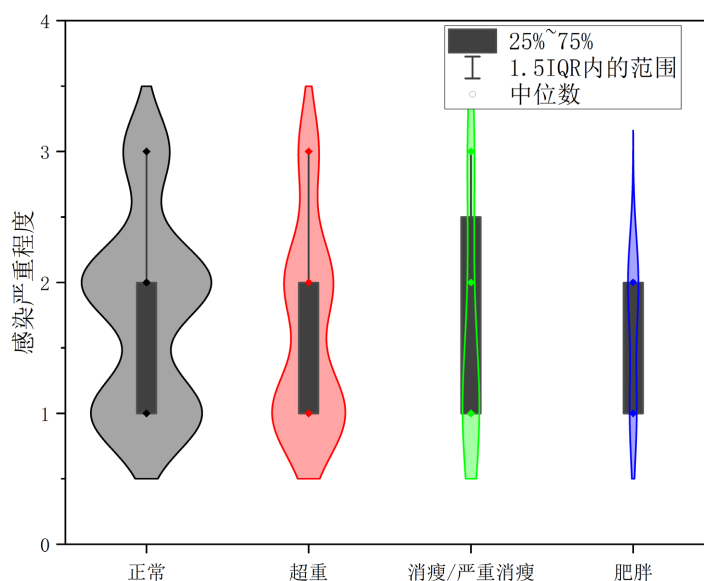


Figure 6. Distribution map of nutritional status and infection severity  
图 6. 营养状况与感染严重程度分布范围图

#### 4. 讨论

急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)是儿童及青少年最常见的恶性肿瘤, 临床表现主要有发热、贫血、出血及白血病细胞脏器浸润等。由于对疾病的早期发现、化疗方案的不断改进、造血干细胞移植的应用、化疗过程中感染管理及支持治疗的改善, 目前儿童 ALL 的治愈率接近 90% [5]。因儿童时期生长发育、肿瘤代谢应激及化疗药物毒副作用等原因, ALL 患儿发生营养不良非常常见。

本研究结果显示, 诱导缓解期及早期强化期营养不良发生率及感染发生率均较高, 营养状态越差, 感染发生率越高, 这与我国以往的文献报道结果一致[6] [7]。这可能与以下原因有关: 1) 特殊化疗药物的饮食要求不同, 比如使用门冬酰胺酶化疗期间, 由于门冬酰胺酶可诱发胰腺炎且致死率较高[8], 故在



此期间普遍要求患儿低脂饮食,这种饮食模式可导致患儿总能量摄入不足[9];2)化疗药物的应用导致胃肠道相关不良反应如呕吐、腹泻、口腔粘膜损害,使患儿食欲下降、消化吸收功能降低,能量摄入不足、丢失过多;3)感染时抗生素应用,导致胃肠道菌群失调,也会导致相关胃肠道反应及化疗耐受性下降,导致患儿治疗依从性下降;4)初诊及初期化疗时,由于患儿体内白血病细胞快速无抑制的生长,此时肿瘤负荷大,三大营养物质代谢异常,机体处于负氮平衡,导致营养不良的发生[10]。

本研究分析了 ALL 患儿感染的特点,结果显示,ALL 儿童总体感染例次率达 64.33% (110/171),其中,诱导缓解 PVDL 期、诱导缓解 CAT 期感染例次率较其他化疗阶段高。感染部位以呼吸道最多见,这可能是因为细胞毒性药物对呼吸道粘膜的生理屏障产生破坏,而呼吸道与外界环境直接相通,病原微生物易通过空气飞沫传播经上述创面进入体内,增加了患儿的感染机会[11] [12]。而在 HDMTX 化疗期间皮肤软组织感染发生率明显升高,这可能是因为黏膜细胞增生较快,对大剂量甲氨蝶呤具有更高的敏感性,由于大剂量甲氨蝶呤排泄延迟,易造成皮肤黏膜破损并发感染[13]。因此,在化疗过程中,应加强患儿皮肤黏膜护理及保持口腔清洁,遵守无菌操作原则,减少非必要的侵入性操作;同时,在使用 HDMTX 时,应充分水化碱化,密切监测 MTX 血药浓度,根据 MTX 血药浓度予以四氢叶酸钙(calcium folinate, CF)解救[14] [15]。此外,研究结果表示营养状况、中性粒细胞、血红蛋白、血小板对感染严重程度有影响。营养状况为消瘦/严重消瘦、肥胖的 ALL 儿童较正常营养状况感染程度重。中性粒细胞越低,感染严重程度越重,这与以往的国内外研究报道结果相符[16] [17] [18]。

本研究主要通过测量 ALL 患儿性别、年龄、身高/身长、体重,依据 WHO 组织的 anthro 软件计算体质指数 BMI 及 BMI-Z 值,进行营养状况的评估。儿童营养评估的方法较多,但目前针对 ALL 儿童尚无统一的标准[19]。BMI 是评估营养状况的常用指标[20],但对于 ALL 儿童,由于糖皮质激素的应用、营养不良等因素导致的体液潴留等原因可能会影响体重,干扰以体重为基础的 BMI 结果,从而掩盖患儿营养不良的状况[21]。因此,仅以 BMI-Z 值评估患儿的营养状况存在一定的局限性。

综上所述,ALL 儿童营养不良发生率高,关注 ALL 患儿化疗期间营养状况,并早期、规范地给予 ALL 儿童营养支持治疗,对减少感染的发生、降低感染严重程度具有重要的意义。

## 同意书

本研究报道已获得病人家属的知情同意。

## 参考文献

- [1] 吴敏媛,李志刚,崔蕾. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订) [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [2] 崔清彦,张婷,陈森. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗后感染的临床特征及危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(23): 72-76.
- [3] 潘纯,杨毅,邱海波. 重症感染的早期诊断和治疗[J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(6): 1-4.
- [4] 李智英,张婷婷,黄惠,等. 高危急性淋巴细胞白血病患儿维持治疗阶段营养状况与重症感染的关系研究[J]. 新医学, 2018, 49(9): 648-650.
- [5] Owens, J.L., Hanson, S.J., McArthur, J.A., et al. (2013) The Need for Evidence Based Nutritional Guidelines for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Acute and Long-Term Following Treatment. *Nutrients*, 5, 4333-4346. <https://doi.org/10.3390/nu5114333>
- [6] 冯一,洪莉. 血液肿瘤患儿营养支持[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(3): 167-71.
- [7] 林嘉乐,刘亢亢,储金华,等. 急性淋巴细胞白血病儿童营养状况与医院感染相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 767-774.
- [8] Youssef, Y.H., Makkeyah, S.M., Soliman, A.F., et al. (2021) Influence of Genetic Variants in Asparaginase Pathway on the Susceptibility to Asparaginase-Related Toxicity and Patients' Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic



- Leukemia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **88**, 313-321. <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04290-6>
- [9] Raja, R.A., Schmiegelow, K., Albertsen, B.K., *et al.* (2014) Asparaginase-Associated Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia in the NOPHO ALL 2008 Protocol. *British Journal of Haematology*, **165**, 126-133. <https://doi.org/10.1111/bjh.12733>
- [10] 郭凯, 吕麟亚. 肿瘤患儿化疗前后营养状态评估及营养支持研究[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(14): 2146-2149.
- [11] 李佩文, 罗劲华, 赵淑敏, 等. 415 例次血液病患者医院感染的临床分析[J]. 现代医院, 2005(11): 45-47.
- [12] 陈世壮, 张艳霞, 张敏卓. 急性白血病患者化疗后粒细胞缺乏合并医院感染的临床分析[J]. 实用医药杂志, 2014, 31(7): 584-586.
- [13] 尼晓丽, 李亚南, 张婕. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的疗效和毒副作用[J]. 临床医学, 2019, 39(12): 80-82.
- [14] 大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(15): 761-767.
- [15] 陈兆鑫, 宋文琪. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病中甲酰四氢叶酸钙解救的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2021, 26(1): 56-59.
- [16] Heinz, W.J., Buchheidt, D., Christopeit, M., *et al.* (2017) Diagnosis and Empirical Treatment of Fever of Unknown Origin (FUO) in Adult Neutropenic Patients: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, **96**, 1775-1792. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3098-3>
- [17] 胡霞, 陈乃耀. 急性髓系白血病化疗合并感染的危险因素及风险评估[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(3): 215-219.
- [18] 郑雪. 伴中性粒细胞减少的血液病患者合并感染的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2020: 11-15.
- [19] Viani, K., Trehan, A., Manzoli, B., *et al.* (2020) Assessment of Nutritional Status in Children with Cancer: A Narrative Review. *Pediatric Blood & Cancer*, **67**, e28211.
- [20] Rogers, P.C., Melnick, S.J., Ladas, E.J., *et al.* (2008) Children's Oncology Group (COG) Nutrition Committee. *Pediatric Blood & Cancer*, **50**, 447-450. <https://doi.org/10.1002/pbc.21414>
- [21] 李珮芸, 吴静, 周诗琼. 血液肿瘤患儿营养评估及营养状况研究进展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(4): 434-438.