

• 医院感染 •

异基因造血干细胞移植并发肛周感染的危险因素分析

姚昱名^{1,2}, 王明明¹, 施香君³, 邢晓慧¹, 雷店¹, 任抒文¹

摘要:目的 分析异基因造血干细胞移植并发肛周感染的危险因素,为临床制定肛周感染的防治方案提供参考。方法 选取 264 例骨髓移植患者,按照移植后是否发生肛周感染分为肛周感染组和非感染组,采用 logistic 回归分析移植并发肛周感染的影响因素。结果 264 例患者中,肛周感染组 51 例(19.32%)。回归分析显示,既往有糖尿病史、肛周疾患史、二次移植、中性粒细胞植入时间为移植后并发肛周感染的危险因素,坐浴后规律使用保护剂为保护因素(均 $P < 0.05$)。结论 异基因造血干细胞移植并发肛周感染的发生率较高,护理人员应重视既往病史、并存疾病的影响,重点针对二次移植的患者,尤其是在中性粒细胞未成功植入期间,加强肛周感染知识的健康宣教,做好肛周感染防护,减少移植并发肛周感染的发生率。

关键词:血液病; 造血干细胞移植; 肛周感染; 肛周护理; 危险因素; 糖尿病; 二次移植; 感染防护

中图分类号:R473.5 **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2024.16.090

Risk factors analysis of perianal infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Yao Yuming, Wang Mingming, Shi Xiangjun, Xing Xiaohui, Lei Dian, Ren Shu-

wen, Department of Nursing, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang 221000, China

Abstract: **Objective** To analyze the risk factors for perianal infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and to provide a reference for the development of preventive and therapeutic strategies for perianal infections in clinical settings. **Methods** A total of 264 patients receiving bone marrow transplantation were selected and divided into an infection group and a non-infected group based on whether they developed perianal infections post-transplantation. Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of perianal infection following transplantation. **Results** The incidence of perianal infection after allogeneic HSCT was 19.32% (51/264). Logistic regression analysis showed that previous history of diabetes, history of perianal disease before transplantation, undergoing a second transplantation, and the time to neutrophil engraftment were risk factors for post-transplantation perianal infection, while regular use of protectants after sitz baths was identified as a protective factor (all $P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of perianal infection following allogeneic HSCT is high. Healthcare providers should consider patient's medical history and comorbidities in their clinical assessments, especially focusing on patients undergoing a second transplantation. Particular emphasis should be placed on enhancing health education about perianal infection during the period of delayed neutrophil engraftment, and improving perianal infection protection measures, in a bid to reduce the incidence of perianal infection post-transplantation.

Keywords: hematologic diseases; hematopoietic stem cell transplantation; perianal infection; perianal care; risk factors; diabetes; second transplantation; infection protection

异基因造血干细胞移植(Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, allo-HSCT)是治疗恶性血液系统疾病、骨髓衰竭性疾病的有效手段^[1],然而在移植过程中会产生许多并发症,肛周感染是最常见的并发症之一。既往研究表明,HSCT 并发肛周感染的发生率为 15.3%~35.1%^[2],其症状包括肿胀、疼痛、发热等,可延长住院时长,增加治疗费用,影响患者的生活质量,严重时甚至引发血流感染,增加病死率^[3]。已有相关研究对急性白血病患者并发肛周感染的风险因素分析显示,痔疮及肛裂、中性粒细胞恢复时间过长、血清白蛋白过低是其影响因素,然而关于 allo-HSCT 并发肛周感染危险因素的相关研究较少^[4]。本研究针对并发肛周感染的高发病率问题,分析 HSCT 并发肛周感染的危险因素,为制定科学的肛周感染的防治方案

提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 选取河北燕达陆道培医院骨髓移植中心 2022 年 6 月至 2023 年 10 月接受 allo-HSCT 的患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合血液病诊断标准,行 allo-HSCT。排除标准:移植前存在未控制的肛周感染或合并其他严重感染性疾病。剔除 HSCT 期间放弃治疗或死亡患者。样本量的计算按照纳入因子的 10 倍^[5]计算,本研究纳入预测因子 20 个,考虑 10%失访率,所需样本量为 223,最终纳入 264。

1.2 方法

1.2.1 HSCT 患者肛周状况的评估方法 患者入移植仓后,责任护士常规每日对肛周状况进行评估。根据肛周感染的分级标准^[6-7],将其分为 0~Ⅲ级。0 级:肛周皮肤正常,肛门黏膜清洁干燥、无红肿现象;Ⅰ级:肛周皮肤正常,肛门黏膜较为清洁干燥,无红肿现象,黏膜完整;Ⅱ级:肛周皮肤出现红、肿、痒现象,皮肤较为干燥;Ⅲ级:肛周皮肤异常,出现红、肿、痒现象,且肛门非常干燥,肛周附近有脓肿情况。Ⅰ~Ⅲ级界定为感染。本研究根据患者移植后是否发生肛周感染分为肛周感染组和非感染组。

作者单位:1. 江苏大学附属人民医院护理部(江苏 镇江, 221000);2. 江苏省军区徐州第四离职干部休养所;3. 河北燕达陆道培医院骨髓移植中心

姚昱名:女,硕士在读,主管护师,805999489@qq.com

通信作者:王明明,1943876367@qq.com

科研项目:国家自然科学基金青年项目(81900177)

收稿:2024-04-08;修回:2024-06-26

1.2.2 资料收集方法 由研究者自行设计资料调查表,通过电子病历系统查询患者的病历资料及护理记录。内容包括:①患者因素。年龄,性别,BMI,移植前中性粒细胞计数(是否 $\geq 2.0 \times 10^9$ /L),移植前白蛋白计数(是否 ≥ 30 g/L),移植期间排便形态,中性粒细胞植入时间,血小板植入时间,便后擦拭纸巾类型,坐浴后是否规律使用保护剂(聚维酮碘溶液),是否规律进行提肛运动。②疾病因素。是否患有糖尿病,原发病诊断,移植前是否有肛周疾患史,移植前是否有胃肠道疾病。③治疗因素。预处理方案是否加入抗人胸腺免疫球蛋白(Anti-Thymocyte Globulin, ATG),预处理方案性质,人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)相合程度,HLA 类型,是否为二次移植。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件对数据进行处理。计量资料服从正态分布采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料采用频数描述,行 χ^2 检验;多因素分析采用 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者一般情况及肛周感染发生情况 264 例患者中,男 142 例,女 122 例;年龄 33.26(24.08,44.32)岁。肛周感染组 51 例(19.32%),非感染组 213 例(80.68%)。患者肛周感染的单因素分析,见表 1。

2.2 HSCT 患者并发肛周感染的多因素分析 将患者肛周感染发生与否作为因变量,单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入 logistic 回归模型,设 $\alpha_{\text{入}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$ 。结果显示,糖尿病(否=0,是=1)、HSCT 前患有肛周疾患(否=0,是=1)、二次移植(否=0,是=1)、中性粒细胞植入时间(原值输入)、坐浴后规律使用保护剂(否=0,是=1)5 个因素进入方程(均 $P<0.05$),结果见表 2。

3 讨论

3.1 HSCT 患者并发肛周感染的发生率较高 本研究中 HSCT 并发肛周感染的发生率为 19.32%。Mo 等^[8]研究发现,HSCT 并发肛周感染的发生率为 15.3%,且 HSCT 前已有肛周感染或痔疮的患者,HSCT 后再次发生肛周感染风险较高。刘明红等^[9]研究发现,HSCT 并发肛周感染的发生率为 37.9%,HSCT 前肛周感染史、HSCT 期间排便状态、便后未规律使用保护剂等是并发肛周感染的危险因素,与本研究结果基本一致。HSCT 患者在预处理期间接受大剂量的放化疗,胃肠道功能紊乱,排便形态改变,加上肛门括约肌皱褶的解剖结构,易引发肛周组织破溃感染,同时 HSCT 期间骨髓造血功能受抑制,以及大量免疫抑制剂的使用,机体免疫功能极度低下,严重时可引发全身感染^[10]。因此应及早识别并发肛周感染的危险因素,为制定科学的防治策略提供参考。

3.2 HSCT 患者并发肛周感染的影响因素分析

3.2.1 糖尿病及有肛周疾患史患者易发生肛周感染 本研究显示,糖尿病是 HSCT 并发肛周感染的独

立危险因素($OR=7.498$)。既往研究表明糖尿病患者肛周感染的发病率是无糖尿病患者的 2~8 倍^[11]。糖尿病引起的血糖控制不佳是严重感染的危险因素,发生机制可能包括中性粒细胞功能受损、抗氧化系统

表 1 HSCT 患者并发肛周感染危险因素的单因素分析

项目	例数	非感染组 ($n=213$)	感染组 ($n=51$)	统计量	P
性别				$\chi^2=2.040$	0.153
男	142	110	32		
女	122	103	19		
年龄(岁)				$\chi^2=0.051$	0.882
<60	205	166	39		
≥ 60	59	47	12		
BMI(kg/m ²)				$Z=2.780$	0.249
<18.5	24	17	7		
18.5~23.9	194	161	33		
≥ 24	46	35	11		
并存糖尿病				$\chi^2=18.037$	<0.001
是	35	19	16		
否	229	194	35		
原发病诊断				$\chi^2=1.247$	0.731
骨髓增生异常综合征	28	21	7		
白血病	155	128	27		
再生障碍性贫血	56	45	11		
其他	25	19	6		
肛周疾患史				$\chi^2=10.810$	0.001
是	75	51	24		
否	189	162	27		
胃肠道疾病史				$\chi^2=0.543$	0.461
是	67	52	15		
否	197	161	36		
预处理方案加入 ATG				$\chi^2=0.788$	0.375
是	228	182	46		
否	36	31	5		
预处理方案性质				$\chi^2=1.199$	0.274
清髓性	202	160	42		
非清髓性	62	53	9		
HSCT 前中性粒细胞 计数 $\geq 2.0 \times 10^9$ /L				$\chi^2=0.152$	0.696
是	182	148	34		
否	82	65	17		
HSCT 前白蛋白 计数 ≥ 30 g/L				$\chi^2=0.090$	0.764
是	212	175	37		
否	52	42	10		
HLA 相合程度				$\chi^2=0.169$	0.681
全相合	72	59	13		
半相合	192	153	39		
移植类型				$\chi^2=0.350$	0.554
血缘移植	188	152	36		
非血缘移植	76	59	17		
二次移植				$\chi^2=33.475$	<0.001
是	34	15	19		
否	230	198	32		
便秘/腹泻				$\chi^2=23.663$	<0.001
是	85	54	31		
否	179	159	20		
中性粒细胞植入 时间($d, \bar{x} \pm s$)		12.15 $\pm$ 2.55	14.33 $\pm$ 3.22	$t=4.502$	<0.001
血小板植入时间 ($d, \bar{x} \pm s$)		12.20 $\pm$ 2.41	13.63 $\pm$ 3.38	$t=2.857$	0.006
便后擦拭纸巾类型				$\chi^2=0.034$	0.853
干纸巾	148	120	28		
免洗清洁湿巾	116	93	23		
坐浴后规律使用保护剂				$\chi^2=24.371$	<0.001
是	221	190	31		
否	43	23	20		
提肛运动频率(次/d)				$\chi^2=1.167$	0.280
0	84	71	13		
≥ 1	180	142	38		

表 2 HSCT 患者并发肛周感染的 logistic 回归分析(*n* = 264)

项目	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
常数	−5.069		1.247	<0.001	0.006	
糖尿病	2.015	0.569	12.548	<0.001	7.498	2.459~22.857
肛周疾患史	1.077	0.541	3.957	0.047	2.936	1.016~8.483
二次移植	2.227	0.512	18.935	<0.001	9.273	3.401~25.287
中性粒细胞植入时间	0.349	0.099	12.517	<0.001	1.418	1.168~1.720
坐浴后规律使用保护剂	−3.102	0.542	32.792	<0.001	0.045	0.016~0.130

受损以及糖尿病引起的血管并发症继发的器官功能恶化等因素^[12]。同时,肛门括约肌多皱褶的特殊解剖结构,为细菌生长繁殖和隐藏创造了有利条件。因此对于糖尿病患者,HSCT 前应加强控糖的相关预防和治疗措施,监测血糖,同时可增加每日肛周检查的次数和坐浴次数,及早预防和处理肛周感染。本研究显示,既往有肛周疾患史是 HSCT 并发肛周感染的危险因素(*OR* = 2.936),既往研究也证实 HSCT 前的肛周感染史或痔疮史与 HSCT 后新发生的肛周感染有显著相关性^[9,13]。据统计,15%患者在 HSCT 前经历过肛周感染,即使肛周感染的患者在 HSCT 前大部分已经痊愈,但仍有少部分患者存在局部异常情况,且肛周感染入血引发的血流感染也是恶性血液病严重的并发症^[14]。有学者指出观察炎性相关指标对感染的判断有一定的价值,如超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、前列腺素 E2、红细胞沉降率等,通过观察炎性指标,能及时发现并判断感染的严重程度,为感染防治奠定基础^[15]。痔疮是常见的肛周疾患,约占肛门直肠疾病的 87.25%^[16]。HSCT 患者在预处理期间接受大剂量化疗药物治疗,细胞毒性作用引起胃肠道黏膜的损伤,加上入仓后饮食结构的变化及长期卧床,引起排便困难,腹内压增加致使淤血的静脉丛扩张破裂,为细菌入侵提供机会^[17]。所以应针对 HSCT 前有肛周疾患或感染的患者重点防护,及时、规律、足疗程地使用抗生素;对于有痔疮史的患者,HSCT 期间注重水分和纤维素的摄入,适当运动,养成良好的排便习惯,防止痔疮破裂引发感染。

3.2.2 二次移植的患者更易发生肛周感染 本研究显示,二次移植是影响 HSCT 并发肛周感染的危险因素(*OR* = 9.273)。二次移植是植入失败的唯一挽救方式^[18],但二次移植的实施还需考虑到较为复杂的多种因素,包括原发病状态、身体状况、第一次 HSCT 缓解持续时间、两次 HSCT 的时间间隔、HSCT 时机、预处理方案、二次移植供者的选择等^[19-20]。有研究证实在第一次植入失败早期,二次移植时再次接受预处理会增加移植并发症和病死率^[21],这可能是因为两次 HSCT 期间大量使用放、化疗药物和免疫抑制剂,对患者骨髓造血的微环境、各器官功能状态造成损害^[22],致使肠道黏膜反复受刺激,绒毛损伤,隐窝细胞增加,吸水率降低,改变肠道屏障功能,给病原菌感染创造条件^[23]。故

二次移植的患者面临肛周感染的风险更大,未来可进一步收集和完善二次移植患者的资料,探讨二次移植与肛周感染的内在联系,为临床制定二次移植的肛周护理方案提供依据。

3.2.3 中性粒细胞植入延迟的患者易发生肛周感染

本研究显示,肛周感染组的中性粒细胞植入时间比非感染组更长,即中性粒细胞植入越晚,HSCT 并发肛周感染的风险越高(*OR* = 1.418)。研究发现,肛周感染与中性粒细胞植入延迟或者植入失败有关^[24-25]。因此,在移植后的植入前阶段,应尽可能防止肛周感染发生。既往研究发现肛周感染最常见的微生物是大肠杆菌、肠球菌和克雷伯氏菌等,这些分离出的微生物与非免疫抑制患者肛周感染相似^[26]。未来可以增加样本量,通过对病原体分离,进一步探索肛周病原体感染与中性粒细胞计数和植入时间之间的关系,从而提供针对性、动态的方案,有效地防治肛周感染。

3.2.4 坐浴后规律使用保护剂的患者更易发生肛周感染

本研究显示,坐浴后规律使用保护剂是 HSCT 并发肛周感染的保护因素(*OR* = 0.045)。有研究指出,坐浴后使用聚维酮碘溶液擦拭肛周,聚维酮碘能在肛周表面形成一种杀菌的薄膜物质,不断释放有效碘杀菌,从而降低肛周感染率^[27]。也有研究指出坐浴后涂抹中药敷料、马应龙痔疮膏、鞣酸软膏或者美宝也能起到类似的作用^[28]。然而,不良的卫生习惯和较差的依从性影响患者坐浴后及时规律使用保护剂。骨髓移植中心护士应加强肛周感染知识的健康宣教,提高患者的依从性,普及坐浴后涂抹保护剂的重要性。可指导和协助患者坐浴完分别用 2 根棉签均匀蘸取保护剂,1 根深入肛周旋转退出,另 1 根按照肛周解剖特点呈放射状涂抹肛周褶皱皮肤进行肛周护理,使其在肛周表面形成稳定的保护膜,减少感染发生。

4 结论

HSCT 并发肛周感染的发病率较高,糖尿病、既往有肛周疾患、二次移植、中性粒细胞植入延迟、坐浴后未规律使用保护剂是 HSCT 并发肛周感染的危险因素。医护人员应重视患者的既往病史以及合并症的影响,重点针对二次移植患者,尤其是在中性粒细胞未成功植入期间,坐浴后及时规律使用肛周保护剂,做好肛周感染的防护,从而减少移植并发肛周感染的发生率及严重程度。本研究局限为单中心回顾

性研究,未来可扩大样本量数量和来源,开展多中心纵向研究来进一步验证。

参考文献:

- [1] Mary H, Hans S, Alex E, et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transpl, 2018, 53(11): 1379-1389.
- [2] Samuele R, Jack B, Salah A, et al. Perianal infections in children with acute myeloid leukemia: a report from the Canadian Infection in Acute Myeloid Leukemia Research Group[J]. J Pdeiat Inf Dis Soc, 2019, 8(4): 354-357.
- [3] 刘娜,胡伟,颜霞,等.造血干细胞移植病人肛周感染的护理进展[J].全科护理, 2021, 19(22): 3058-3061.
- [4] 刘华丽,徐兴艳,罗鹏,等.急性白血病患者并发肛周感染的风险因素 Logistic 回归模型构建[J].中华医院感染学杂志, 2023, 33(24): 3738-3741.
- [5] 高永祥,张晋昕. Logistic 回归分析的样本量确定[J].循证医学, 2018, 18(2): 122-124.
- [6] 中国医师协会肛肠医师分会指南工作委员会. 肛周脓肿临床诊治中国专家共识[J].中华胃肠外科杂志, 2018, 21(4): 456-457.
- [7] 卢玲,葛永芹,朱霞明,等.碘伏稀释液肛周坐浴对恶性血液肿瘤化疗患者肛周感染的防控效果研究[J].中华医院感染学杂志, 2019, 29(22): 3453-3456.
- [8] Mo X D, Yan X, Hu W, et al. Perianal infections in the phase before engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations: a study of the incidence, risk factors, and clinical outcomes[J]. Acta Haematologica, 2018, 139(1): 19-27.
- [9] 刘明红,王海慧,周爱萍,等.造血干细胞移植患者移植早期肛周感染的影响因素[J].中华医院感染学杂志, 2021, 31(24): 3782-3786.
- [10] 王菲,高磊,杨丽.预防造血干细胞移植患者发生肛周感染的护理探讨[J].基层医学论坛, 2020, 24(33): 4879-4881.
- [11] 金京京.初治成人急性髓系白血病患者化疗后发生肛周脓肿的影响因素的研究[D].天津:天津医科大学, 2018.
- [12] Juliana C, Janine C, Cresio A. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(Suppl1): S27-S36.
- [13] 卢玲,葛永芹,朱霞明,等.碘伏稀释液肛周坐浴对恶性血液肿瘤化疗患者肛周感染的防控效果研究[J].中华医院感染学杂志, 2019, 29(22): 3453-3456, 3493.
- [14] Cao B, Wang H, Sun H, et al. Risk factors and outcomes of antibiotic-resistant pseudomonas aeruginosa blood-stream infection in adult patients with acute leukemia [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(S4): S386-S393.
- [15] Ramila S, Dutta B P, Prakash N, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacteremia in patients with febrile neutropenia who receive chemotherapy for acute leukemia: a prospective study from Nepal[J]. J Glob Onco, 2019, 5: 1-6.
- [16] Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure[J]. N Engl J Med, 2019, 382(22): 2137-2145.
- [17] 杜思怡,晏晓莉,刘静.急性白血病化疗患者肛周感染风险预警模型的构建[J].军事护理, 2023, 40(6): 57-60.
- [18] 井远方,王彬,秦茂权,等.二次移植治疗异基因造血干细胞移植后复发儿童急性白血病的临床疗效分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志, 2023, 28(3): 165-169.
- [19] Menon N N, Jenkins L M, Cui H, et al. Factors associated with improved outcomes after second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed pediatric leukemia[J]. Ann Hematol, 2016, 95(4): 637-644.
- [20] Andreola G, Labopin M, Beelen D, et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of 10 years[J]. Bone Marrow Transpl, 2015, 50(12): 1508-1512.
- [21] Lund C T, Ahn K W, Tecca R H, et al. Outcomes after second hematopoietic cell transplantation in children and young adults with relapsed acute leukemia[J]. Biol Blood Marrow Tr, 2019, 25(2): 301-306.
- [22] 黄克智,李益清,谢少凡,等.二次移植成功治疗急性白血病单倍体造血干细胞移植植入失败[J].器官移植, 2023, 14(3): 427-434.
- [23] Peterson L W, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(3): 141-153.
- [24] Chevallier P, Hebia-Fellah I, Planche L, et al. Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: a comparison with matched unrelated donors as stem cell source[J]. Bone Marrow Transpl, 2010, 45(7): 1204-1211.
- [25] Büyükaik Y, Özcebe O I, Sayinalp N, et al. Perianal infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count[J]. Dis Colon Rectum, 1998, 41: 81-85.
- [26] Baker B, Al-Salman M, Daoud F. Management of acute perianal sepsis in neutropenic patients with hematological malignancy[J]. Tech Coloproctol, 2014, 18(4): 327-333.
- [27] 单丽明,沈国英,滕玉琴,等.聚维酮碘联合湿润烧伤膏对血液科老年患者肛周感染的预防效果研究[J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(2): 374-375, 378.
- [28] 阮海涛,万滢,徐丽.嵌合抗原受体 T 细胞治疗恶性血液肿瘤并发重度细胞因子释放综合征患者的护理[J].护理学杂志, 2019, 34(23): 29-31.

(本文编辑 丁迎春)