

• 论 著 •

晚期癌症合并感染的抗菌药物治疗

王志学¹, 杨 晶², 孟庆华¹, 王锡琴¹, 张小艺¹, 李安源¹, 司国民¹, 牟林茂¹, 刘桂莲¹, 马宏博¹
(1. 山东省立医院, 山东 济南 250021; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011)

摘要:目的 探讨晚期癌症合并感染患者不同抗菌药物治疗方法与效果。方法 回顾性调查我科 2004 年 1 月至 2005 年 6 月 68 例 82 例次癌症并发感染患者, 分析感染部位构成比及易感因素个数, 治疗开始即采用广谱抗菌药物组(A)与窄谱抗菌药物组(B)、降阶梯治疗组(a)与升阶梯治疗组(b)的疗程和疗效。结果 感染部位以呼吸道感染最多见, 占 68.29%; 易感因素个数 a 组与 b 组差异有显著性($P < 0.05$); 各组疗程差异均无显著性, 但 B、b 组治疗后体温及中性粒细胞比值下降幅度较大; a 组总有效率高, 而且治疗达到治愈或好转所需时间短($P < 0.05$)。结论 降阶梯疗法不增加细菌耐药性的发生, 可减少或避免反复盲目调换抗菌药物及联合用药的毒副作用, 缩短了疗程, 节约了费用, 严重感染的患者, 感染来势凶猛而尚无病原学及药敏结果时, 抗感染降阶梯治疗是最佳选择。

关键词: 癌症; 医院感染; 抗菌药物治疗; 降阶梯疗法

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1005-4529(2006)07-0808-03

Antibiotic Treatment for Late Stage Cancer Complicated with Infection

WANG Zhi-xue¹, YANG Jing², MENG Qing-hua¹, WANG Xi-qin¹,
ZHANG Xiao-yi¹, LI An-yuan¹, SI Guo-min¹, MU Lin-mao¹, LIU Gui-lian¹, MA Hong-bo¹
(1. Shandong Provincial Hospital, Jinan, Shandong 250021;

2. Affiliated Hospital, Shandong University of TCM, Jinan, Shandong 250011, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To study the effect of various antibiotics in the treatment of patients with late stage cancer complicated with infection. **METHODS** In our retrospective investigation, there were 82 episodes of 68 cancer patients complicated with infection from Jan 2004 to Jun 2005. We analyzed the constituent proportion of infection and susceptible factors. The patients were divided into 4 groups, group A treated with broad-spectrum antibiotic, group B treated with narrow-spectrum antibiotic, group a treated with de-escalation therapy and group b treated with escalation therapy. We observed the course of therapy and the clinical effect. **RESULTS** The respiratory tract infection was the most one and it was 68.29% (56/82). Its susceptible factors were obviously different between group a and group b ($P < 0.05$). There was no significant difference in clinical effect among all the groups, but the declined ratio between temperature and neutrophils was the most significant after treating in group B and group b. The total effective rate of group a was high and the time of cure or improvement was the shortest ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS** De-escalation therapy doesn't increase the drug resistance of bacteria, but could decrease or avoid the occurrence of toxic and side effects after repeatedly and blindly changing antibiotic and combined medication, and shorten the course of treatment and expenses. For serious infection and violent incidence without definite etiology and drug sensitive results, the de-escalation therapy is the best choice for anti-infection.

Key words: Cancer; Hospital infection; Antibiotic treatment; De-escalation therapy

癌症患者由于原发病变、手术及放、化疗等多种因素造成机体免疫力低下, 是发生医院感染的高危人群, 使癌症患者死亡率上升^[1,2]。合理有效地选用抗菌药物治疗方法可迅速控制感染, 降低感染相关死亡率。对我科 2004 年 1 月~2005 年 6 月, 住院患者中 68 例 82 例次癌症并发感染患者进行回顾

性调查, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究的 68 例均系我院中西医结合科住院晚期肿瘤患者, 其中男性 45 例、女性 23 例, 年龄 32~78 岁, 平均 61.53 岁。发生医院感染 82 例次, 包括原发性肺癌 30 例次(36.59%)、胃癌 12 例次(14.63%)、肠癌 8 例次(9.76%)、食管

癌 5 例次(6.10%)、乳癌 10 例次(12.20%)、原发性肝癌 8 例次(9.76%)、胰腺癌 5 例次(6.10%)、卵巢癌 2 例次(2.44%)、其他 2 例次(2.44%)。所有患者均具有病理组织学或细胞学诊断依据。所有观察病例随机分组,治疗开始即采用广谱抗菌药物治疗组(A)63 例次,其中降阶梯治疗组(a)21 例次;治疗开始时用窄谱抗菌药物治疗组(B)19 例次。82 例次中采用升阶梯治疗组(b)36 例次,其他治疗方法组(单一药物治疗及治疗中无阶梯性者)共 25 例次。

1.2 观察指标 感染部位与构成比、易感因素个数、抗菌药物治疗前后的体温(℃)、白细胞计数($\times 10^9/L$)、中性粒细胞(N)比值以及疗程(d)和疗效。其中易感因素包括化疗、放疗、合并免疫性疾病、血清白蛋白 $<30 g/L$ 、WBC 计数 $<4.0 \times 10^9/L$ 等。

1.3 医院感染诊断标准及疗效判断标准 诊断标准参照中华人民共和国卫生部 2001 年颁布的《医院感染诊断标准(试行)》。为排除恶性肿瘤所致发热的干扰,所有患者均有明确的细菌学培养的阳性结果,医院感染病原菌以不同时期,检出同种病原菌 >2 次为阳性。疗效判断标准:经过治疗,临床症状完全缓解,实验室检查(细菌学及 X 线等)阴性视为治愈;临床症状好转,细菌学检查阴性/阳性视为好转;临床症状和实验室检查均无变化视为无效。其中治愈与好转均视为有效。

1.4 治疗方法 一种为开始即采用广谱抗菌药物治疗,包括降阶梯疗法、升阶梯疗法、单一药物疗法及无阶梯性疗法;另一种为选用窄谱抗菌药物开始

治疗,包括升阶梯疗法、单一药物疗法及无阶梯性疗法。

1.5 统计学处理 利用 SPSS10.0 统计软件进行数据处理。各治疗组的易感因素个数、疗程(d)、治疗前的体温(℃)、治疗前后的体温差、白细胞计数及中性粒细胞比值之差的比较采用 t 检验;有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 感染部位 医院感染患者 68 例,感染例次 82 例,其中多次感染 11 例。感染直接导致死亡 0 例次。感染部位以呼吸道感染最多见,共 56 例,占 68.29%,其中上呼吸道感染 34 例,下呼吸道感染 22 例。其次为肠道感染共 14 例,占 17.07%。另外泌尿道感染 5 例,化疗后黏膜糜烂基础上合并感染 2 例,皮肤感染 1 例,腹腔感染 1 例。无明确感染灶但血培养阳性提示菌血症 2 例,真菌败血症 1 例。

2.2 治疗情况 广谱抗菌药物治疗组(A)与窄谱抗菌药物治疗组(B)的易感因素个数分别为(2.3 ± 0.6)与(2.2 ± 0.7)个,差异无显著性($P > 0.05$),两组疗程分别为(5.8 ± 3.4)与(6.1 ± 2.7)个,差异亦无显著性($P > 0.05$),B 组治疗后体温及 N 比值下降幅度较大。降阶梯治疗组(a)与升阶梯治疗组(b)的易感因素个数分别为(2.1 ± 0.4)与(1.5 ± 0.5)个,差异有显著性($t = 2.231, P < 0.05$),前者易感因素多于后者,更易发生严重感染,两组疗程分别为(7.1 ± 2.1)与(7.3 ± 3.0)个($P > 0.05$),两组疗程相同,b 组治疗后体温及 N 比值下降幅度较大。见表 1。

表 1 各组治疗情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	例次	体温(℃)		治疗前后 WBC 数的差值($10^9/L$)	治疗前后 N 比值的差值
		治疗前	治疗前后之差		
A	65	38.52 \pm 1.12	1.59 \pm 1.21	-0.51 \pm 2.03	0.21 \pm 0.42
B	19	37.46 \pm 1.07**	0.71 \pm 1.13**	-0.46 \pm 1.52	0.02 \pm 0.33*
a	21	39.12 \pm 0.69	1.90 \pm 0.79	-0.31 \pm 1.91	0.31 \pm 0.29
b	36	38.44 \pm 1.31*	1.26 \pm 1.42*	-0.14 \pm 2.11	0.12 \pm 0.35*

注: B 组与 A 组比较, $t = 2.236$, * $P < 0.05$; $t = 3.114$, ** $P < 0.01$; b 组与 a 组比较, $t = 2.015$, * $P < 0.05$ 。

2.3 各疗法疗效比较 升阶梯疗法组总有效率较低,而且治疗达到治愈或好转所需时间较长。见表 2。

3 讨论

癌症患者因基础疾病、手术及放疗、化疗等均不同程度存在体液免疫和细胞免疫功能缺陷、粒细胞

减少和趋化、吞噬功能降低、皮肤黏膜屏障破坏,加上普通病房空气净化程度较低及院内交叉感染等,易感性增强。夏祥碧等^[3]报道了恶性肿瘤患者的医院感染率为 24.2%。周涌等^[4]调查了老年恶性肿瘤医院感染率为 38.1%。感染后病情明显加重,住院时间延长,影响预后^[5]。对 68 例 82 例次癌症合并感染患者的调查显示,感染部位以呼吸道感染最多(占 68.29%),其次是胃肠道、口腔黏膜、皮肤及腹腔

表 2 各疗法治效率(%)比较($\bar{x} \pm s$)

分 组	例次	治愈		好转		无效		总有效		达到治愈/ 好转
		例次	治愈率	例次	好转率	例次	无效率	例次	总有效率	所需时间(d)
A	63	36	57.1	18	28.6	9	14.3	54	85.7	6.6±2.7
B	19	9	47.4	6	31.6	4	21.1	15	78.9	6.2±3.4
a	21	8	38.1	12	57.1	1	4.7	20	95.2	7.8±2.6
b	36	17	47.2	8	22.2	11	30.6	25	69.4*	34.6±2.4*

注:与 a 组比较, $\chi^2=4.267$, * $P<0.05$ 。

等,不明原因感染亦占有较大比例。癌症并发感染具有以下临床特点:(1)临床表现不典型,炎症反应不完全,发热常为感染的惟一表现。(2)诊断困难,多次血液、体液等标本培养致病菌的阳性率低。(3)感染的常见部位是呼吸道、口腔。(4)感染的病原菌以细菌为主,以 G⁻ 杆菌常见;真菌和病毒感染的发病率较正常人高,混合感染多见。(5)恶性癌症感染病情严重,感染易扩散,败血症的发生率、死亡率高^[6]。

对感染患者应尽早开始治疗,但治疗开始时无法明确病原菌以及药敏结果,而开始治疗时应用不恰当的抗菌药物会降低患者的生存机会,不合理使用抗菌药物则是造成细菌耐药的根源。研究发现,只有少数患者有病原学诊断结果,约 50% 的患者接受了不当的起始治疗,使病情早期迅速进展导致死亡或感染持续存在,病情好转后又恶化或者出现了耐药菌的双重感染或局部并发症,使死亡率高达 61.19%。如果患者感染重,一般情况差且既往曾多次使用抗菌药物,一般不主张采取逐步升级的常规用药方案,而主张一开始就采用目前最强的抗菌药物单一药物疗法^[7]。此时,采用抗感染降阶梯治疗是最佳选择。

降阶梯治疗是指开始即使用广谱抗菌药物以覆盖所有可能的致病菌,并使用足够的剂量,降低感染在早期迅速进展的可能;随后(48~72 h)根据微生物学检查结果调整抗菌药物的使用,使之更有针对性。本研究中升阶梯治疗组与降阶梯治疗组在相同疗程治疗后达到相同的疗效,但升阶梯组治疗前的体温低于降阶梯组,证明了降阶梯疗法更适用于严重感染者。2002 年 4 月在美国宾夕法尼亚州费城召开的“降阶梯治疗”学术研讨会上,西班牙塔拉戈纳省琼 23 世大学医院的医学博士 Jordi Rello 认为,降阶梯疗法的关键是立刻处理可产生耐药性的感染;若治疗早期没有采用强力杀菌药物,将导致死

亡率升高。选择药物应根据患者当时的临床表现以及当地的流行病学资料,首先考虑对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、假单胞菌属、不动杆菌属等敏感的药物。若治疗 72 h 无效,应考虑少见菌属、耐药菌感染或非感染性疾病。

本研究中出现开始用窄谱抗菌药物治疗也能达到广谱抗菌药物治疗的效果,说明在判断病原菌较正确的情况下直接选用针对性强的抗菌药物同样有效。但开始即用窄谱抗菌药物治疗的例数少,尚不能得出肯定结论。降阶梯治疗法不会增加细菌耐药性的发生^[8],可减少或避免反复盲目调换抗菌药物及联合用药的毒副作用,保障了最可能的最佳疗效,缩短了疗程,节约了费用,特别适用于严重感染的患者在其抵抗力明显低下、感染无病原学及药敏结果时。

参考文献:

[1] 钟进才,梁远. 肿瘤化疗患者的感染调查与危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2002,12(11):804-805.

[2] 余兰,李腊梅,程向群. 肿瘤患者深部真菌医院感染调查[J]. 中华医院感染学杂志,2003,13(2):116-117.

[3] 夏祥碧,刘力克,张倩,等. 恶性肿瘤医院感染影响因素的病例对照分析[J]. 中华医院感染学杂志,2003,13(4):315.

[4] 周涌,刘瑞琦,钟菁芸. 老年恶性肿瘤医院感染影响因素的探讨[J]. 中国老年学杂志,2003,24(6):385.

[5] 张晓燕,解立新,李文惠. 肿瘤死亡患者医院感染与抗菌药物使用分析[J]. 中华医院感染学杂志,2001,11(1):56-57.

[6] 郭杰,栾萍,李湛全. 恶性肿瘤患者医院感染 120 例临床分析[J]. 第一军医大学学报,2005,25(7):802-804.

[7] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, *et al.* The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in ICU setting[J]. Chest, 2001, 118(1): 146-155.

[8] Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1473-1475.