

# 我院恶性肿瘤临终患者感染及抗菌药物使用分析

张颖佩\*, 吴东方#, 程虹, 杨坤(武汉大学中南医院药学部, 武汉 430070)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4917-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.07

**摘要** 目的:为恶性肿瘤临终患者抗菌药物的合理使用提供参考。方法:对2013年3月—2016年3月在我院肿瘤内科死亡的恶性肿瘤住院患者的一般情况、感染情况及抗菌药物使用情况进行回顾性分析。结果:149例入选患者中,共113例(75.8%)患者的129次感染被发现。最常见感染部位为肺部(65.9%),其次为消化道/腹腔(13.2%)与皮肤/创口(6.2%)。100例(67.1%)患者使用抗菌药物,其中61.1%的患者为经验性治疗。 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂(41.8%)、喹诺酮类(21.7%)及头孢菌素类(16.9%)为最常被使用的3类抗菌药物。抗菌药物治疗有效率低至15.8%,其有效性与感染发生时距离死亡时间( $P<0.001$ )、感染发生时卡氏(KPS)评分( $P<0.001$ )及抗菌药物治疗时长( $P=0.025$ )有关。结论:恶性肿瘤临终患者易受感染,尤其是肺部感染。经验性广谱抗菌药物在恶性肿瘤临终患者中应用广泛,但治疗有效率低。对于KPS评分 $<60$ 分的临近死亡的恶性肿瘤患者,若无效抗菌药物治疗已超过7d,适时终止抗菌药物治疗是较好选择。

**关键词** 恶性肿瘤;临终患者;感染;抗菌药物

## Analysis of Infection and Antibiotics Use in Terminal Stage Patients with Malignant Tumor

ZHANG Yingpei, WU Dongfang, CHENG Hong, YANG Kun (Dept. of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430070, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational use of antibiotics in terminal stage patients with malignant tumor. METHODS: The inpatients with malignant tumor who died in the department of medical oncology of our hospital from Mar. 2013 to Mar. 2016 were analyzed retrospectively in respects of general situation, infection situation and antibiotics use. RESULTS: Among 149 inpatients, a total of 129 infection cases were found in 113 patients (75.8%). The most frequent sites of infection were lung (65.9%), followed by digestive tract/abdomen (13.2%), and skin/wound (6.2%). 100 patients (67.1%) received antibiotics, 61.1% of which were empiric treatment.  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactam lactamase inhibitor (41.8%), fluoroquinolone (21.7%) and cephalosporin (16.9%) were the top 3 frequently prescribed antibiotics. The effective rate of antibiotics treatment was as low as 15.8%, which was believed to be linked with the survival duration since infection occurred ( $P<0.001$ ), the Karnofsky performance scale (KPS) score when infection occurred ( $P<0.001$ ) and the duration of antibiotics treatment ( $P=0.025$ ). CONCLUSIONS: Terminal stage patients with malignant tumor are vulnerable to infections, especially to pulmonary infection. The empirical broad-spectrum antibiotics are widely used in terminal patients with malignant tumor, but the effectiveness rate of antibiotic treatment is in low level. For those terminal stage patients with malignant tumor and with KPS score $<60$  points, when futile antibiotics treatment last for more than 7 days, timely termination of antibiotics treatment is a better choice.

**KEYWORDS** Malignant tumor; Terminal stage patients; Infection; Antibiotics

恶性肿瘤患者感染的发病率与病死率均较高,主要与其免疫系统受损、中性粒细胞减少、完整黏膜屏障破损、空腔脏器阻塞等因素相关<sup>[1]</sup>。近年来一些回顾性研究表明,终末期恶性肿瘤患者使用抗菌药物十分常见<sup>[2-5]</sup>。有效的抗菌药物治疗可以延长伴有感染的进展期肿瘤患者的生存时间<sup>[6]</sup>。然而,由于死亡临近,姑息治疗成为主要治疗方法,加之我国面临着严重的抗菌药物耐药问题,故终末期肿瘤患者是否需要抗菌药物治疗备受争议<sup>[2-5,7]</sup>。目前,关于恶性肿瘤患者发生粒细胞缺乏时的抗感染治疗研究较多<sup>[8-10]</sup>,而重点关注恶性肿瘤临终患者感染及抗菌药物使用的研究甚少。为此,笔者对入住我院肿瘤内科的恶性肿瘤临终患者的感染及抗菌药物使用情况进行了解,同时对抗菌药物治疗有效性的影响因素进行了分析,以期为该类药物合理使用的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-67813199。E-mail:zhpyy@126.com

# 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:027-67813199。E-mail:dfwu2003@163.com

以2013年3月—2016年3月在我院肿瘤内科死亡的恶性肿瘤住院患者为研究对象。排除年龄 $<18$ 岁及住院期间接受手术的死亡患者,最终纳入149例。

### 1.2 方法

采用回顾性分析方法,收集所有患者如下资料:一般情况(性别、年龄和原发肿瘤部位)、感染情况[感染部位、发现感染时距离死亡时间和发生感染时卡氏(KPS)评分]<sup>[11]</sup>、抗菌药物使用情况(品种、疗程、联合用药和抗感染治疗是否有效等)。感染诊断标准参照《癌症化疗手册》<sup>[1]</sup>及原卫生部《医院感染诊断标准》<sup>[12]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计数资料以频数(构成比)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

149例患者中,男性105例,女性44例,年龄24~84岁,平均年龄(61.1 $\pm$ 10.8)岁。患者原发肿瘤部位最多为肺部(60例,39.2%),其次为头颈部和胃/食管(各16例,10.5%)。恶性肿瘤临终患者原发肿瘤部位见表1(注:由于部分患者存在2处

原发肿瘤部位,故合计例次>病例数)。

表1 恶性肿瘤临终患者原发肿瘤部位

Tab 1 The primary tumor sites of terminal stage patients with malignant tumor

| 部位     | 例次  | 占比, % |
|--------|-----|-------|
| 肺部     | 60  | 39.2  |
| 头颈部    | 16  | 10.5  |
| 胃/食管   | 16  | 10.5  |
| 淋巴     | 13  | 8.5   |
| 肝/胆/胰腺 | 10  | 6.5   |
| 乳腺     | 8   | 5.2   |
| 结肠/直肠  | 8   | 5.2   |
| 子宫/卵巢  | 6   | 3.9   |
| 肾/膀胱   | 6   | 3.9   |
| 其他     | 10  | 6.5   |
| 合计     | 153 | 100   |

## 2.2 感染情况

149例入选病例中,共有113例(75.8%)患者的129次感染被发现。其中,感染伴感染性休克发生6次,占总感染次数的4.7%。肺部为最常见的感染部位,其次为消化道/腹腔和皮肤/创口部位,发生率分别为65.9%、13.2%和6.2%。其他感染部位包括上呼吸道、泌尿系统和血液等。恶性肿瘤临终患者感染部位见表2。

表2 恶性肿瘤临终患者感染部位

Tab 2 Infection sites of terminal stage patients with malignant tumor

| 感染部位   | 发生次数 | 占比, % |
|--------|------|-------|
| 肺部     | 85   | 65.9  |
| 消化道/腹腔 | 17   | 13.2  |
| 皮肤/创口  | 8    | 6.2   |
| 上呼吸道   | 7    | 5.4   |
| 泌尿系统   | 5    | 3.9   |
| 血液     | 2    | 1.6   |
| 不明     | 5    | 3.9   |
| 合计     | 129  | 100   |

## 2.3 抗菌药物使用情况

在149例入选病例中,有100例患者使用抗菌药物,抗菌药物使用率为67.1%。在113例发生感染的患者中,有90例(60.4%)患者使用抗菌药物;在36例未发生感染的患者中,有10例(6.7%)患者因粒细胞缺乏或创伤性治疗预防使用抗菌药

表4 恶性肿瘤临终患者抗菌药物治疗有效性的影响因素分析[例(%)]

Tab 4 Analysis of influential factors for the effectiveness of antibiotics treatment among terminal stage patients with malignant tumor[case(%)]

| 影响因素               | 分类  | 有效治疗(n=16) | 无效治疗(n=85) | $\chi^2$ | P      |
|--------------------|-----|------------|------------|----------|--------|
| 感染发生时距离死亡时间, d     | ≥14 | 15(93.8)   | 36(42.4)   | 14.230   | <0.001 |
|                    | <14 | 1(6.3)     | 49(57.6)   |          |        |
| 感染发生时KPS评分, 分      | ≥60 | 13(81.3)   | 19(22.4)   | 21.580   | <0.001 |
|                    | <60 | 3(18.8)    | 66(77.6)   |          |        |
| 肺部感染               | 是   | 8(50.0)    | 61(71.8)   | 2.947    | 0.140  |
|                    | 否   | 8(50.0)    | 24(28.2)   |          |        |
| 使用β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂 | 是   | 11(68.8)   | 59(69.4)   | 0.003    | 1.000  |
|                    | 否   | 5(31.3)    | 26(30.6)   |          |        |
| 抗菌药物联合治疗           | 是   | 2(12.5)    | 21(24.7)   | 1.141    | 0.352  |
|                    | 否   | 14(87.5)   | 64(75.3)   |          |        |
| 抗菌药物治疗时长, d        | ≥7  | 5(31.2)    | 54(63.5)   | 5.776    | 0.025  |
|                    | <7  | 11(68.8)   | 31(36.5)   |          |        |
| 抗菌药物使用品种数          | ≥2  | 5(31.2)    | 36(42.4)   | 0.688    | 0.580  |
|                    | <2  | 11(68.8)   | 49(57.6)   |          |        |

物;抗菌药物治疗使用率与预防性使用率比较,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。死亡前24 h仍使用抗菌药物的患者有73例,占总入选病例的49.0%。100例使用抗菌药物的患者中,仅有9例患者根据病原学检查结果接受了抗菌药物治疗,占6.0%;而61.1%的患者为经验性治疗。

最频繁使用的3类药物分别为β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂(41.8%)、喹诺酮类(21.7%)和头孢菌素类(16.9%)。其中,哌拉西林钠他唑巴坦钠为使用频率最高的药物。恶性肿瘤临终患者抗菌药物使用分类见表3(注:由于部分患者使用了多种抗菌药物,故合计例次>实际人数)。

表3 恶性肿瘤临终患者抗菌药物使用分类

Tab 3 Types of antibiotics used in terminal stage patients with malignant tumor

| 抗菌药物             | 例次  | 占比, % |
|------------------|-----|-------|
| β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂 | 79  | 41.8  |
| 喹诺酮类             | 41  | 21.7  |
| 头孢菌素类            | 32  | 16.9  |
| 抗真菌药             | 17  | 9.0   |
| 碳青霉烯类            | 13  | 6.9   |
| 其他               | 7   | 3.7   |
| 合计               | 189 | 100   |

## 2.4 抗菌药物治疗有效性的影响因素分析

对90例治疗性使用抗菌药物患者的101次治疗过程进行回顾性分析,其中有效治疗16次(15.8%),其余均为无效治疗。抗菌药物治疗有效性的影响因素分析结果表明,相较于无效治疗,有效治疗的患者发生感染时有更长的生存期(≥14 d)(42.4% vs. 93.8%,  $P<0.001$ )、更好的生存状态(KPS评分≥60分)(22.4% vs. 81.3%,  $P<0.001$ )、更短的抗菌药物治疗时长(<7 d)(36.5% vs. 68.8%,  $P=0.025$ )。而其他因素(如:是否为肺部感染、是否使用β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂、是否联合治疗、抗菌药物使用品种数)对抗菌药物治疗的有效性无显著性影响( $P>0.05$ )。恶性肿瘤临终患者抗菌药物治疗有效性的影响因素分析见表4。

## 3 讨论

本研究表明,在我院肿瘤内科,恶性肿瘤临终患者易受感染。其中,以肺部感染最为常见,占总感染次数的65.9%,其次为消化道/腹腔与皮肤/创口部位的感染。与文献报道的最常见感染部位为呼吸道、泌尿道、皮肤/创口<sup>[4,13]</sup>,肺部、腹腔内、泌尿

道<sup>[3]</sup>和胸部、泌尿道、腹腔内<sup>[6]</sup>不太一致。这些差异可能与不同医院之间患者患病情况及治疗方法不同有关。如接受头颈部放疗及化疗(如甲氨蝶呤、表柔比星、氟尿嘧啶等)易致口腔/胃肠道黏膜炎,从而增加消化道感染风险<sup>[8]</sup>;而皮肤/创口部位的感染则与导管相关性感染(如穿刺引流管、中心静脉置管等所引起的局部感染)有关<sup>[14]</sup>。然而,现有研究几乎均显示,肺部为肿瘤临终患者最易发生感染的部位。肿瘤本身及相关治疗均可使肿瘤患者免疫功能受损,加之吞咽困难引起误吸,使之容易遭受肺部感染。已有研究表明,肺炎已成为中性粒细胞减少的恶性肿瘤患者死亡的主要原因<sup>[9]</sup>。

本研究也表明,抗菌药物尤其是广谱抗菌药物,在我院恶性肿瘤临终患者中广泛使用。用药原因主要为感染性患者的治疗用药。我院恶性肿瘤临终患者抗菌药物使用率为67.1%,这一结果低于2006年韩国(84.4%)<sup>[3]</sup>、2012年美国(86.9%)<sup>[2]</sup>、2012年加拿大(89.7%)<sup>[6]</sup>和2013年我国台湾地区(78.0%)<sup>[6]</sup>的相关回顾性研究数据。 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂最常被使用,其中哌拉西林钠他唑巴坦钠最受欢迎,这与Chun ED等<sup>[15]</sup>的研究结果一致。在使用抗菌药物的患者中,绝大多数接受的是经验性治疗,这与病原学检查阳性率低有关。病原学检查阳性率低的原因可能包括:未在抗菌药物使用前采集标本、标本采集方式不正确或标本未及时处理等<sup>[16]</sup>。

Enck RE<sup>[17]</sup>认为,对于以姑息治疗为主的临终患者而言,抗菌药物治疗应视为侵略性治疗。这不仅因其可带来一系列不良反应,包括腹泻、维生素K缺乏引起的出血、艰难梭菌感染、耐药菌感染等,还因为该治疗对临终患者的症状改善可能无益。抗菌药物对泌尿道感染引起的排尿困难及口腔念珠菌感染引起的吞咽困难有改善作用;然而,与抗菌药物相比,解热镇痛药及阿片类药物对改善肺炎引起的呼吸困难症状更为有益。此外,抗菌药物对临近死亡患者(死亡之前2 d)的生存率的改善并无作用<sup>[9]</sup>。尽管如此,本研究显示,恶性肿瘤临终感染患者抗菌药物治疗有效率虽低,仅为15.8%,但仍有近半数患者死亡前24 h仍然使用抗菌药物。为了给临床适时停止抗菌药物治疗提供依据,本研究进行了抗菌药物治疗有效性影响因素分析。结果显示,与无效治疗患者比较,有效治疗的患者发生感染时有更长的生存期( $\geq 14$  d)、更好的生存状态(KPS评分 $\geq 60$ 分),更短的抗菌药物治疗时长( $< 7$  d)。此外,本研究未发现是否为肺部感染、是否使用 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、是否联合治疗和抗菌药物品种数对治疗有效率的改善有意义。这一结果提示,对于伴发感染的恶性肿瘤临终患者,随着死亡临近,患者已丧失自理能力(KPS评分 $< 60$ 分)<sup>[18]</sup>,无效抗菌药物治疗时间越长,抗感染失败率越高。此时,不必要的抗菌药物治疗应当停止。

本研究是回顾性研究,资料的收集主要依赖于病历记录;同时,由于我院肿瘤内科收治患者的特点,没有涵盖所有的恶性肿瘤患者,如白血病等;再加之本研究样本量较小,所得结果有待进一步被相关大样本、多中心研究加以证实。尽管如此,本研究仍表明,恶性肿瘤临终患者易于遭受感染,尤其是肺部感染。经验性广谱抗菌药物在恶性肿瘤临终患者中广泛应用,但治疗有效率低。对于KPS评分 $< 60$ 分的临近死亡的恶性肿瘤患者,若无无效抗菌药物治疗已超过7 d,适时终止抗菌药物治疗是较好选择。

## 参考文献

[1] Skeel RT, Khleif SN. 癌症化疗手册[M]. 于世英,译.北京:科学出版社,2012:609-613.

[2] Thompson AJ, Silveira MJ, Vitale CA, et al. Antimicrobial use at the end of life among hospitalized patients with advanced cancer[J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2012, 29(8): 599.

[3] Oh DY, Kim JH, Kim DW, et al. Antibiotic use during the last days of life in cancer patients[J]. *Eur J Cancer Care: Engl*, 2006, 15(1): 74.

[4] Mohammed AA, Al-Zahrani AS, Sherisher MA, et al. The pattern of infection and antibiotics use in terminal cancer patients[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2014, 26(3): 147.

[5] Chih AH, Lee LT, Cheng SY, et al. Is it appropriate to withdraw antibiotics in terminal patients with cancer with infection?[J]. *J Palliat Med*, 2013, 16(11): 1 417.

[6] Thai V, Lau F, Wolch G, et al. Impact of infections on the survival of hospitalized advanced cancer patients[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2012, 43(3): 549.

[7] Li C, Ren N, Wen X, et al. Changes in antimicrobial use prevalence in China: results from five point prevalence studies[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82 785.

[8] Davis MP, Feyer PC, Ortner P, et al. 肿瘤支持治疗学[M]. 李小平,译.北京:北京大学医学出版社,2013:27-37、112-124.

[9] Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(3): 260.

[10] Tam CS, O'Reilly M, Andresen D, et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee[J]. *Intern Med J*, 2011, 41(1b): 90.

[11] Stark AM, Stepper W, Mehdorn HM. Outcome evaluation in glioblastoma patients using different ranking scores: KPS, GOS, mRS and MRC[J]. *Eur J Cancer Care: Engl*, 2010, 19(1): 39.

[12] 卫生部. 医院感染诊断标准: 试行[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314.

[13] Lam PT, Chan KS, Tse CY, et al. Retrospective analysis of antibiotic use and survival in advanced cancer patients with infections[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2005, 30(6): 536.

[14] Yeung SJ, Escalante CP, Gagel RF, et al. *Medical care of cancer patients*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, USA Ltd, 2009: 139-150.

[15] Chun ED, Rodgers PE, Vitale CA, et al. Antimicrobial use among patients receiving palliative care consultation [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2010, 27(4): 261.

[16] 孙淑娟, 裘燕. 抗菌药物治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 420-427.

[17] Enck RE. Antibiotic use in end-of-life care: a soft line? [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2010, 27(4): 237.

[18] Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2013, doi: 10.1186/1472-6747-13-72.

(收稿日期:2016-05-23 修回日期:2016-07-11)  
(编辑:晏妮)