

· 医院药学 ·

肝胆恶性肿瘤患者胆道混合菌感染与单一菌感染对患者造成损失的差异分析

韩建庚¹, 路佳², 陈平³, 张洁^{1*}

1. 天津医科大学肿瘤医院药理学部、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市“肿瘤防治”重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

2. 天津医科大学肿瘤医院感染管理科、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市“肿瘤防治”重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

3. 天津医科大学肿瘤医院肝胆肿瘤科、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市“肿瘤防治”重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

摘要: 目的 对比肝胆恶性肿瘤患者胆道混合菌感染与单一菌感染对患者造成的损失差异。方法 选取天津医科大学肿瘤医院 2017 年 1 月—2019 年 12 月诊断为肝胆恶性肿瘤且发生胆道感染的患者, 按胆汁培养病原菌种数分为混合菌感染组和单一菌感染组, 收集病例相关信息, 采用倾向性得分匹配法 (PSM) 对两组患者进行 1:1 配对, 配对成功后, 采用配对样本秩和检验和配对样本 t 检验的方法对两组患者的住院天数、住院费用、用抗菌药天数、抗菌药费用、抗菌药用药频度 (DDD_s) 进行分析。结果 最终匹配成功 32 对, 混合菌感染组患者住院天数中位数为 25.00 d; 单一菌感染组患者住院天数中位数为 14.50 d, 两组具有显著性差异 ($P < 0.05$); 混合菌感染组患者住院总费用中位数为 46 779.78 元; 单一菌感染组患者住院总费用中位数为 35 512.73 元, 两组具有显著性差异 ($P < 0.05$); 混合菌感染组患者用抗菌药天数中位数为 13.00 d; 单一菌感染组患者用抗菌药天数中位数为 11.00 d, 两组具有显著性差异 ($P < 0.05$); 混合菌感染组患者抗菌药费用中位数为 5 396.91 元; 单一菌感染组患者抗菌药费用中位数为 3 200.94 元, 两组具有显著性差异 ($P < 0.05$); 混合菌感染组抗菌药 DDD_s 为 62.38 ± 36.63 , 单一菌感染组抗菌药 DDD_s 为 49.78 ± 17.86 , 两组具有显著性差异 ($P < 0.05$)。结论 肝胆恶性肿瘤胆道混合菌感染导致患者住院时间、抗菌药应用时间延长, 住院费用、抗菌药费增加、抗菌药 DDD_s 增加, 因此, 降低混合菌感染率至关重要。

关键词: 肝胆恶性肿瘤; 胆道感染; 混合菌感染; 抗菌药; 用药频度

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2021)05 - 1040 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.037

Difference analysis of patients losses caused by mixed bacteria infection and single bacteria infection of biliary tract in patients with hepatobiliary malignancies

HAN Jian-geng¹, LU Jia², CHEN Ping³, ZHANG Jie¹

1. Department of Pharmacy, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Cancer Clinical Research Center, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Cancer Clinical Medical Research Center, Tianjin 300060, China

2. Department of Infection Control, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Cancer Clinical Research Center, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Cancer Clinical Medical Research Center, Tianjin 300060, China

3. Department of Hepatobiliary Oncology, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Cancer Clinical Research Center, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Cancer Clinical Medical Research Center, Tianjin 300060, China

Abstract: **Objective** To compare the difference of patients losses caused by mixed bacterial infection and single bacterial infection in patients with hepatobiliary malignancies. **Methods** Patients diagnosed with hepatobiliary malignant tumor and biliary tract

收稿日期: 2020-12-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81703454)

作者简介: 韩建庚, 本科, 主管药师, 主要从事合理用药研究。E-mail: hanjiangeng@163.com

*通信作者: 张洁 (1971—), 女, 主任药师, 主要从事合理用药研究。E-mail: zhangjie@medmail.com.cn

infection in Cancer Hospital of Tianjin Medical University from January 2017 to December 2019 were selected and divided into mixed bacteria infection group and single bacteria infection group according to the number of pathogenic bacteria in bile culture. The relevant information of cases was collected, and the PSM propensity score matching method was used for 1 : 1 matching between the two groups. After successful matching, the paired sample rank sum test and paired sample *t* test were used to analyze the length of stay, hospitalization expenses, days of using antibiotics, cost of antibiotics and DDDs were analyzed. **Results** The final match was successful in 32 pairs, the median length of stay in the mixed bacteria infection group was 25.00 days; the median hospitalization days in the single bacteria infection group was 14.50 days, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$); the median hospitalization expenses of the mixed bacteria infection group was 46 779.78 yuan; the median hospitalization expenses of the single bacteria infection group was 35 512.73 yuan, which was significant between the two groups. The difference was statistically significant ($P < 0.05$); the median days of using antibiotics in mixed bacteria infection group was 13.00 days, the median days of single bacteria infection group was 11.00 days, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$), the median cost of antibiotics in mixed bacteria infection group was 5 396.91 yuan, the median cost of antibiotics in single bacteria infection group was 3 200.94 yuan, with significant difference between the two groups. The difference was statistically significant ($P < 0.05$), the DDDs of mixed bacteria infection group was 62.38 ± 36.63 , and that of single bacteria infection group was 49.78 ± 17.86 , with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The infection of mixed bacteria in biliary tract of patients with hepatobiliary malignant tumor leads to the prolongation of hospitalization time, the application time of antibiotics, the increase of hospitalization expenses, the increase of antibiotics expenses, and the increase of DDDs of antibiotics. Therefore, it is very important to reduce the infection rate of mixed bacteria.

Key words: hepatobiliary malignant tumor; infection of biliary tract; mixed bacterial infection; antibiotics; DDDs

医院感染是当前突出的公共卫生问题, 不仅对患者的健康和预后造成严重影响, 还会带来沉重的经济负担^[1]。胆道感染是肝胆恶性肿瘤的常见并发症, 胆道梗阻和机体免疫力低下导致胆道细菌混合感染和胆道感染的反复发作^[2]。既往研究表明有 30%~60% 的胆道感染为混合菌感染, 单一菌感染以肠杆菌科细菌为主, 混合菌感染以肠杆菌科细菌和肠球菌属细菌为主^[3-6]。然而, 国内对胆道感染造成医院损失的相关研究多集中在感染患者与非感染患者的对比, 对于胆道混合菌感染与单一菌感染对患者造成损失的研究则很少。天津医科大学肿瘤医院为一家三级甲等肿瘤专科医院, 2017—2019 年共收治肝胆恶性肿瘤患者 17 350 人, 本研究对天津医科大学肿瘤医院肝胆恶性肿瘤患者发生胆道混合菌感染与单一菌感染对患者造成损失的差异进行评价分析, 以期为临床提供参考。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取天津医科大学肿瘤医院 2017—2019 年诊断为肝胆恶性肿瘤且发生胆道感染, 胆汁细菌培养阳性的患者为研究对象。

纳入标准: (1) 诊断为肝胆恶性肿瘤; (2) 符合胆道感染诊断标准^[7]; (3) 胆汁细菌培养阳性。

排除标准: (1) 胆汁标本污染; (2) 合并其他

部位感染。

共纳入 103 份病例, 其中住院过程中单次胆汁培养病原菌种类 ≥ 2 种的 43 例 (混合菌感染组); 住院过程中单次胆汁培养病原菌种类为 1 种的 60 例 (单一菌感染组)。

1.2 研究方法

采用 SPSS 22.0 软件对混合菌感染组和单一菌感染组进行异体配对, 以是否发生混合菌感染为因变量; 以性别、年龄、合并症数、肿瘤分期、KPS 评分^[8]、是否入住 ICU 等为协变量, 采用 PSM 倾向性得分匹配法 (匹配容差取 0.02) 对两组患者进行 1 : 1 配对, 对配对后的协变量进行相关性分析, 以确定排除干扰因素对实验结果的影响。采用配对后的数据库对比分析混合菌感染组和单一菌感染组在患者住院天数、住院费用、用抗菌药天数、抗菌药费用、抗菌药 DDDs 等方面的差异。

1.3 统计方法

数据来源于医院 HIS 系统, 经 Excel 2010 数据整理, 应用 SPSS 22.0 进行数据统计分析。计数资料采用频数 (n) 和构成比 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; 正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 非正态分布的计量资料采用中位数 (M) 和四分位数间距 (QR) 表示, 两组间比较采用非参数秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 匹配前后两组患者基本资料对比

匹配前, 两组在年龄、性别、是否入住 ICU 等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 在 KPS 得分、肿瘤

分期方面差异具有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

将两组病例进行倾向性得分匹配, 成功匹配 32 对病例, 匹配成功率为 74.42%。匹配后, 两组在各方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 匹配前两组患者基本资料对比

Table 1 Comparison of basic data of two groups before matching

组别	年龄/岁	性别/例 (占比/%)		分期/例 (占比/%)	
		男性	女性	早期	中晚期
混合菌感染($n=43$)	63.31±7.92	28 (65.12)	15 (34.88)	14 (32.56) *	29 (67.44) *
单一菌感染($n=60$)	60.50±9.89	45 (75.00)	15 (25.00)	42 (70.00)	18 (30.00)
组别		合并症数/例 (占比/%)			
		0	1	2	3
混合菌感染($n=43$)		5 (11.62)	15 (34.88)	16 (37.21)	7 (16.28)
单一菌感染($n=60$)		7 (11.67)	19 (31.67)	24 (40.00)	10 (16.67)
组别		KPS 评分/例 (占比/%)		是否入住 ICU/例 (占比/%)	
		<60 分	≥60 分	是	否
混合菌感染($n=43$)		8 (18.60) *	35 (81.40) *	4 (9.30)	39 (90.70)
单一菌感染($n=60$)		3 (5.00) *	57 (95.00) *	2 (3.33)	58 (96.67)

与单一菌感染组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs single bacterial infection group

表 2 匹配后两组患者基本资料对比

Table 2 Comparison of basic data between the two groups after matching

组别	年龄/岁	性别/例 (占比/%)		分期/例 (占比/%)	
		男性	女性	早期	中晚期
混合菌感染 ($n=43$)	62.31±5.71	21 (63.63)	11 (34.37)	10 (31.25)	22 (68.75)
单一菌感染 ($n=60$)	62.56±9.53	22 (68.75)	10 (31.25)	10 (31.25)	22 (68.75)
组别		合并症数/例 (占比/%)			
		0	1	2	3
混合菌感染 ($n=32$)		3 (9.38)	13 (40.63)	11 (34.38)	5 (15.63)
单一菌感染 ($n=32$)		3 (9.38)	13 (40.63)	11 (34.38)	5 (15.63)
组别		KPS 评分/例 (占比/%)		是否入住 ICU/例 (占比/%)	
		<60 分	≥60 分	是	否
混合菌感染 ($n=32$)		2 (6.25)	30 (93.75)	0 (0.00)	32 (100.00)
单一菌感染 ($n=32$)		2 (6.25)	30 (93.75)	0 (0.00)	32 (100.00)

与单一菌感染组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs single bacterial infection group

2.2 匹配后两组患者住院天数、住院总费用比较

混合菌感染组患者住院天数为 3~64 d, 中位数为 25.00 d; 单一菌感染组患者住院天数为 5~67 d, 中位数为 14.50 d, 混合菌感染组患者比单一菌感染组患者住院天数延长 10.50 d。混合菌感染组患者住院总费用为 10 646.29~219 971.83 元, 中位数为

46 779.78 元; 单一菌感染组患者住院总费用为 6 524.81~115 395.78 元, 中位数为 35 512.73 元; 混合菌感染组患者比单一菌感染组患者住院费用增加 1 1267.05 元。混合菌感染组患者住院天数、住院总费用显著高于单一菌感染组患者 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 匹配后两组患者住院天数、住院总费用比较

Table 3 Comparison of hospitalization days, total hospitalization expenses between the two groups after matching

组别	住院天数		住院费用/元	
	M	QR	M	QR
混合菌感染 (n=32)	25.00*	31.25*	46 779.78*	92 992.44*
单一菌感染 (n=32)	14.50	17.25	35 512.73	51 494.92

与单一菌感染组比较* P<0.05

*P<0.05 vs single bacterial infection group

2.3 匹配后两组患者抗菌药使用天数、抗菌药费用比较

混合菌感染组患者用抗菌药天数为 3~64 d, 中位数为 13.00 d; 单一菌感染组患者用抗菌药天数为 3~29 d, 中位数为 11.00 d, 混合菌感染组患者比单一菌感染组用抗菌药天数延长 2 d。混合菌感染组患者抗菌药费用为 929.76~39 198.25 元, 中位数为 5 396.91 元; 单一菌感染组患者抗菌药费用为 348.71~12 102.40 元, 中位数为 3 200.94 元, 混合菌感染组比单一菌感染组抗菌药费用增加 2 195.97 元。

混合菌感染组用抗菌药天数、抗菌药费用显著高于单一菌感染组 (P<0.05), 见表 4。

2.4 匹配后两组患者抗菌药 DDDs 比较

混合菌感染组患者抗菌药 DDDs 高于单一菌感染组患者 (P<0.05), 见表 5。

表 4 匹配后两组患者抗菌药应用天数、抗菌药费用比较

Table 4 Comparison of the application days and cost of antibiotics between the two groups after matching

组别	用抗菌药天数		抗菌药费用/元	
	M	QR	M	QR
混合菌感染 (n=32)	13.00*	11.25*	5 396.91*	9 032.80*
单一菌感染 (n=32)	11.00	9.75	3 200.94	3 959.17

与单一菌感染组比较* P<0.05

*P<0.05 vs single bacterial infection group

表 5 匹配后两组患者抗菌药 DDDs 比较

Table 5 Comparison of DDDs of antibacterial agents between the two groups after matching

组别	抗菌药 DDDs
混合菌感染 (n=32)	62.38±36.63*
单一菌感染 (n=32)	49.78±17.86

与单一菌感染组比较* P<0.05

*P<0.05 vs single bacterial infection group

3 讨论

胆道感染是肝胆恶性肿瘤患者常见的并发症之

一, 胆道感染属于腹腔感染, 有研究发现无论何种原因导致腹腔感染, 患者更容易发生混合菌感染^[9-10]。但国内对于混合菌感染与单一菌感染对患者造成的损失的研究较少。本研究通过用异体配对的方法消除因个体差异导致的组间差异, 发现混合菌感染组在住院时间、住院总费用、抗菌药用药时间、抗菌药费用、抗菌药 DDDs 方面显著高于单一菌感染组。

相较于单一菌感染, 混合菌感染通常与感染严重程度增加和患者预后较差有关^[11-12]。一种细菌的存在会为其他致病菌创造一个繁殖的生态位, 肿瘤患者大多存在低免疫状态, 易于被其他微生物定植, 或导致多种非病原微生物共存从而引起感染^[13]。因此, 发生混合菌感染, 往往提示患者目前处于低免疫状态, 而这种低免疫状态不仅仅会引发感染, 还会导致发生其他并发症, 这些症状会妨碍治疗以及对治疗的效果产生负面影响, 延长住院时间, 进而增加医疗费用。目前, 我国大力推进以 DRGs 付费为主的多元复合式医保支付方式, 为了适应改革的进程, 如何控制医疗费用是当前所有医院应该考虑的问题。而肝胆恶性肿瘤胆道混合菌感染延长了住院时间, 增加了医疗费用, 对此, 医院应该提起重视。

胆汁是一种无菌体液, 无菌体液细菌培养结果可能会更准确反映感染菌种分布及耐药特点^[14]。当胆汁细菌培养结果提示为混合菌感染时, 在治疗上往往需要采取广覆盖的治疗策略, 应用广谱抗菌药或联合应用多种抗菌药。因此, 相比于单一菌感染, 混合菌感染的治疗, 会消耗更多的抗菌药, 不仅会增加抗菌药费用, 还会增加抗菌药 DDDs, 给医院的抗菌药 DDDs 管控造成压力, 同时广谱抗菌药或联合应用抗菌药的长时间应用, 有可能会诱发二重感染, 筛选出耐药菌甚至多重耐药菌, 进而增加治疗难度, 甚至有可能会造成多重耐药菌的流行, 对患者的预后造成严重的影响。

综上, 肝胆恶性肿瘤胆道混合菌感染导致患者住院时间、抗菌药应用时间延长, 住院费用、抗菌药费增加、抗菌药 DDDs 增加, 进而造成患者损失增加, 因此, 降低混合菌感染率至关重要。

由于条件受限, 本研究的研究对象仅为天津医科大学肿瘤医院肝胆恶性肿瘤胆道感染的患者, 由于地域差异, 医生的用药习惯差异, 可能会使结果的外推受限, 待今后继续完善补充研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘凤阁, 杨楠, 杜凤芹, 等. 2011年~2015年某综合医院医院感染经济负担动态分析 [J]. 中国卫生事业管理, 2017, 34(5): 330-334.
- [2] Woolbright B L, Kenneth D, Daniel J, *et al.* Bile acid-induced necrosis in primary human hepatocytes and in patients with obstructive cholestasis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 283(3): 168-177.
- [3] 程艳爽, 吕少诚, 徐明月, 等. 肝胆外科术后腹腔感染的综合护理 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(21): 4758-4760.
- [4] 王荣土. 肝胆外科医院感染调查分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(22): 3046-3048.
- [5] 薛海玲, 孙兰菊, 房杰, 等. 2013—2016年胆道感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(5): 463-467.
- [6] Alves J R, SILVA R C, Guerra S C P, *et al.* Microbiological analysis of bile in patients with benign and malignant biliopancreatic diseases and its consequences [J]. *Arquivos de Gastroenterol*, 2017, 53(3):156-162.
- [7] 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011版) [J]. 中华消化外科杂志, 2011(1): 9-13.
- [8] 万崇华. 生命质量测定与评价方法 [M]. 昆明: 云南大学出版社, 1999: 224.
- [9] Sutter D, Stagliano D, Braun L, *et al.* Polymicrobial bloodstream infection in pediatric patients: Risk factors, microbiology, and antimicrobial management [J]. *Pediatric Infect Disease J*, 2008, 27(5): 400-405.
- [10] Mc Kenzie F E: Case mortality in polymicrobial bloodstream infections [J]. *J Clin Epidemiol*, 2006, 59(7): 760-761.
- [11] Peters B M, Jabra-Rizk M A, O'May G A, *et al.* Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease [J]. *Clin Microbiol Reviews*, 2012, 25(1): 193-213.
- [12] McCullers J A. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(4): 252.
- [13] Brogden K A, Guthmiller J M, Taylor C E. Human polymicrobial infections [J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 253-255.
- [14] 温伟洪, 徐令清, 李介华, 等. 无菌体液与非无菌体液细菌耐药监测对比分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(2): 189-191.

[责任编辑 刘东博]