

## 恶性肿瘤患者多重耐药菌感染危险因素的研究进展

韩建庚<sup>1</sup>, 路佳<sup>2</sup>, 张洁<sup>1\*</sup>

1. 天津医科大学肿瘤医院 药学部 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

**摘要:** 我国恶性肿瘤发病人数居全球第一, 而感染是恶性肿瘤常见的并发症, 严重影响恶性肿瘤患者的疗效, 延长住院时间, 增加治疗费用, 成为恶性肿瘤患者死亡的重要原因。近年来, 随着抗菌药物的广泛应用, 恶性肿瘤患者发生多重耐药菌感染比率逐年升高, 对患者造成极大危害。因此提升对恶性肿瘤患者发生多重耐药菌感染的危险因素的认识至关重要, 故对恶性肿瘤患者发生多重耐药菌感染的危险因素进行综述, 以期为临床提供预防多重耐药菌感染的参考。

**关键词:** 恶性肿瘤患者; 多重耐药菌; 感染; 危险因素

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1541-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.041

## Research progress on risk factors of multidrug-resistant bacteria infection in patients with malignant tumor

HAN Jian-geng<sup>1</sup>, LU Jia<sup>2</sup>, ZHANG Jie<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Cancer Clinical Research Center, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Cancer Clinical Medical Research Center, Tianjin 300060, China
2. Infection Management Division, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Cancer Clinical Research Center, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Cancer Clinical Medical Research Center, Tianjin 300060, China

**Abstract:** The number of cancer patients in China ranks first in the world, and infection is a common complication of cancer, which seriously affects the treatment effect of cancer patients. Prolonging hospital stay and increasing treatment costs have become an important cause of death of cancer patients. In recent years, with the wide application of antibiotics, the infection rate of multidrug resistant organisms (MDRO) in patients with malignant tumor is increasing year by year, which causes great harm to patients. Therefore, it is very important to improve the understanding of the risk factors of MDRO infection in patients with malignant tumor, so this paper reviews the risk factors of MDRO infection in patients with malignant tumor, in order to provide reference for clinical prevention of MDRO infection.

**Key words:** patients with malignant tumor; multi drug resistant bacteria; infected; risk factor

随着我国城市化、工业化、老龄化进程的加快, 恶性肿瘤已经成为危害我国居民生命和健康的最重要的慢性病之一<sup>[1]</sup>, 我国恶性肿瘤的发病人数居全球第一<sup>[2]</sup>, 感染会严重威胁恶性肿瘤患者的健康, 影响抗肿瘤治疗, 甚至危及生命。感染性疾病中的

多重耐药菌感染是恶性肿瘤患者死亡的重要原因, 甚至是导致其死亡的直接原因<sup>[3-4]</sup>。多重耐药是指一种细菌对三类或者三类以上抗菌药物产生耐药的作用<sup>[5]</sup>。随着抗菌药物的广泛应用和滥用, 导致多重耐药细菌的产生越来越多<sup>[6]</sup>。可供多重耐药菌选

收稿日期: 2020-12-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81703454)

作者简介: 韩建庚(1982—), 男, 主管药师, 主要从事抗菌药合理应用研究。E-mail: hanjiangeng@163.com

\*通信作者: 张洁(1971—), 女, 主任药师, 主要从事医院药学研究。E-mail: zhangjie@medmail.com.cn

择的抗菌药物非常有限,这使得多重耐药菌感染成为临床治疗的难点,这是导致死亡率增加和医疗费用增长的主要因素<sup>[7]</sup>。恶性肿瘤患者其本身机体免疫功能降低,大量广谱抗菌药、免疫抑制剂、侵入性诊疗和抗肿瘤药在恶性肿瘤患者身上的应用,使得恶性肿瘤患者在医院的感染率不断上升,新的耐药菌株的不断出现给恶性肿瘤患者耐药菌感染控制带来了很大的困难<sup>[8-10]</sup>。本文对恶性肿瘤患者发生多重耐药菌感染的危险因素进行综述,以期为临床提供参考。

## 1 自身因素

### 1.1 年龄

不同年龄阶段的人群对疾病的抵抗能力不同。年龄过大或过小均是发生医院感染的危险因素<sup>[11]</sup>。恶性肿瘤患者本身免疫功能较为低下,手术治疗常将切口暴露于外,加之长期的放化疗和院内致病微生物的复杂性进一步削弱患者的免疫功能,极易引发多重耐药菌感染<sup>[12]</sup>。研究显示<sup>[3, 13-14]</sup>,年龄>60岁是恶性肿瘤患者多重耐药菌感染的危险因素。

### 1.2 肿瘤部位

不同部位的恶性肿瘤发生多重耐药菌感染的危险性不同,发生多重耐药菌感染的患者以胸外科的肺癌、食管癌和腹外科的肠癌、胃癌居多<sup>[9, 15-16]</sup>。可能与胸外科、腹外科较之其他外科手术创伤大、时间长、置管多有关<sup>[16]</sup>。

### 1.3 基础疾病

患有不同基础疾病的恶性肿瘤患者发生多重耐药菌感染危险性不同,基础疾病多的患者往往一般情况差,住院时间长,与医护人员接触多。心脑血管疾病、糖尿病是发生多重耐药菌感染的危险因素<sup>[3, 13-14]</sup>。

### 1.4 是否长期卧床

长期卧床判断标准为卧床时间超过 15 d,缺乏必需的功能活动会导致手术切口局部组织供氧不足,免疫功能下降,机体各项功能均减弱,恢复较慢,进而增加了多重耐药菌的感染概率<sup>[17]</sup>。长期卧床是发生多重耐药菌感染的危险因素<sup>[9, 14]</sup>。

### 1.5 自身免疫

大部分肿瘤患者接受过的化疗、放疗将造成免疫功能的进一步降低,甚至代谢功能的紊乱,极易致内源性感染<sup>[18]</sup>。白蛋白水平是反映机体营养状况和免疫功能的常用指标,多项研究表明,低蛋白血症是发生多重耐药菌感染的危险因素<sup>[14-15]</sup>。

## 2 治疗因素

### 2.1 侵入性诊疗操作

侵入性诊疗操作是指患者入院后采取泌尿道插管、动静脉插管、使用呼吸机、气管切开、手术、血液透析等操作<sup>[19]</sup>。在诊治过程中的各种侵入性诊断和治疗性操作直接破坏患者自身的皮肤、黏膜保护屏障,也为细菌入侵提供了通道,使患者医院感染率增加<sup>[20]</sup>。由于侵入性诊疗操作所用的生物材料和患者体内腔道表面容易黏附某些病原菌,从而导致患者感染<sup>[21]</sup>。大量研究表明,侵入性诊疗操作是发生多重耐药菌感染的高危因素<sup>[3, 9, 13, 15, 19, 22]</sup>。

### 2.2 抗菌药过度应用

既往研究关注抗菌药使用强度和耐药率之间的相关性,多数研究均证实抗菌药使用强度的变化与细菌耐药性变化存在一定的相关性,且普遍认为使用强度升高与细菌耐药率上升密切相关<sup>[23]</sup>。过多的使用抗菌药势必造成细菌耐药,由于耐药菌被选择出来,抗生素起到了增加“选择性压力”的相对危险度。大量研究表明,抗菌药的过度应用如长时间暴露、应用碳青霉烯类抗菌药、联合用药等是发生多重耐药菌感染的危险因素<sup>[4, 7, 15, 18-19, 22, 24]</sup>。

### 2.3 化疗

化疗最常见的不良反应就是中性粒细胞缺乏,而中性粒细胞缺乏的患者随着免疫力的降低更容易发生院内感染,医院内细菌品种纷繁复杂,是多重耐药菌的聚集地,产生多重耐药菌感染的几率也会随之增加。急性淋巴细胞白血病相较于其他类型的白血病是化疗后多重耐药菌感染的危险因素<sup>[25]</sup>。目前关于化疗后粒细胞缺乏与多重耐药菌感染关系的研究较少,朱骏等<sup>[26]</sup>研究发现粒细胞缺乏患者多重耐药菌的检出率显著高于非粒细胞缺乏患者,阎晨华等<sup>[27]</sup>研究发现粒细胞缺乏的多重耐药菌患者死亡率显著高于非多重耐药菌感染患者,因此化疗导致的粒细胞缺乏或将会是多重耐药菌感染的危险因素。

化疗不仅仅会造成粒细胞缺乏,有些化疗方案还会降低患者血红蛋白和血小板。血红蛋白降低导致组织供氧不足,无氧代谢增加,出现局部乳酸堆积,局部内环境的改变使得局部组织包括黏膜屏障受损,进而降低体细胞的免疫功能和白细胞吞噬功能,进而导致机体免疫力下降,使得定植菌移位或突破屏障造成感染,而定植菌多为耐药菌,进而使患者多重耐药菌感染风险增加。多项研究结果表

明,血小板在抗感染过程中发挥重要的作用<sup>[28-30]</sup>。对于儿童血液病患者,巫一立<sup>[31]</sup>研究结果表明化疗后,发热前血红蛋白值 $<70\text{ g/L}$ 、发热前血小板最低值 $<20\times 10^9/\text{L}$ 是多重耐药菌感染的危险因素。

#### 2.4 免疫抑制剂的应用

免疫抑制剂是肿瘤治疗过程中常用的药物。多项研究结果表明,免疫抑制剂的应用是发生多重耐药菌感染的危险因素<sup>[14,24]</sup>。在使用免疫抑制剂时,可快速对骨髓的造血功能进行抑制,从而使白细胞数明显下降,与此同时,机体的单核细胞的吞噬系统的防御功能也被减弱了,再加上恶性肿瘤患者自身体质弱,在住院期间多次的治疗操作对患者身体造成了严重的伤害,也使得机体的免疫防御功能遭到严重打击<sup>[32]</sup>。在病程中出现定植菌移位造成感染,定植菌多为耐药菌,进而使患者多重耐药菌感染风险增加。

### 3 环境因素

医院环境物体表面是多重耐药菌的重要储存库<sup>[33]</sup>。有研究表明,受到污染的环境对医院内常见感染病原菌如铜绿假单胞菌、艰难梭菌等的传播起到非常重要的作用<sup>[34-35]</sup>,目前我国部分医院仍存在物品器械等数量配备不足致临床不能规范消毒或灭菌的情况<sup>[36]</sup>。有研究发现医务人员手与医院环境物体表面分离多重耐药菌存在同源性<sup>[37]</sup>。多项研究指出,碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌在ICU暴发或流行期间,加强医务人员手卫生、环境清洁和消毒以及进行隔离可有效降低相关感染的发生<sup>[38-39]</sup>。对于肿瘤患者更是如此,许青霞等<sup>[40]</sup>研究表明肿瘤患者中超广谱 $\beta$ 内酰胺酶阳性的大肠埃希菌、碳青霉烯耐药的产气肠杆菌的流行主要是由于外源性交叉感染导致,病房、卫生间的公共设施(如卫生间门把手、水龙头)是耐药菌感染的主要交叉点。手卫生被认为是最经济、有效、便捷的医院感染预防控制办法。手卫生对医院感染防控有效,是最简单、最重要的阻断多重耐药菌传播的方法<sup>[41]</sup>。因此,除了患者自身因素、治疗因素外,环境因素也是多重耐药菌感染的危险因素之一。

### 4 结语

肿瘤患者发生多重耐药菌感染与年龄、肿瘤部位、基础疾病、是否长期卧床、自身免疫力、侵入性诊疗操作、化疗、抗菌药过度应用、免疫抑制剂的应用以及医疗机构环境因素有关。但大部分研究都是集中在对研究者所在医疗机构,由于存在地域

差异、医院差异、医务人员对感控认知的差异,导致众多的研究结果略有差异,针对此话题进行多中心病例配对研究应该是未来研究的方向。目前,尽管国家已经对耐药菌监测加强管理,但肿瘤医院耐药菌感染情况依然严峻,并以高死亡率持续威胁患者的生命。医生应该根据肿瘤患者发生多重耐药菌感染的危险因素尽早地预知感染的发生、发展,同时建立耐药菌筛查制度,合理应用抗菌药,规范无菌操作,在对症治疗的同时从源头对多重耐药菌的感染和传播进行干预,在临床工作中做到早预防、早发现、早治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 陈万青,曹毛毛. 加强癌症早诊早治,实施健康中国战略 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(9): 643.
- [2] 曹毛毛,陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
- [3] 郭佳琳,黄莉美,谢意程,等. 恶性肿瘤患者医院感染多药耐药菌的药敏结果及危险因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(10): 2194-2197.
- [4] 尹海庆,姚宝国,陈万贞,等. 恶性肿瘤患者耐碳青霉烯肠杆菌感染危险因素及耐药性分析 [J]. 临床荟萃, 2020, 35(2): 166-169.
- [5] 巩志业,温宁,王枢群. 多重耐药及其控制 [J]. 中国公共卫生, 2002, 18(8): 1022-1024.
- [6] 周春妹,胡必杰,高晓东,等. 2008年与2011年某综合医院外科ICU多药耐药菌主动监测培养结果分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(12): 2592-2594.
- [7] Jarvis W R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996, 17(8): 552-557.
- [8] 李新芳. 苏州地区医院感染调查研究及金黄色葡萄球菌耐药表型与基因分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2009.
- [9] 张斌,解静荣,朱海鹏,等. 恶性肿瘤患者多重耐药菌医院感染的调查 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(6): 443-445.
- [10] 甘玉凤. 多重耐药细菌感染在耳鼻咽喉的相关探析 [J]. 中外健康文摘, 2013(45): 44-45.
- [11] 张兵华,王荣,周伟,等. 高龄住院患者痰培养细菌分布及多重耐药菌分析 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(8): 1424-1425.
- [12] 孙芳红,李娜,朱林佳,等. 恶性肿瘤患者下呼吸道感染病原学特点及影响因素分析 [J]. 现代实用医学, 2021, 33(1): 22-23.
- [13] 韩旭,朱淇,巩超捷. 老年肿瘤患者多重耐药菌院

- 内感染危险因素分析 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49(8): 937-939.
- [14] 刘爽, 吴东媛, 关尚为, 等. 某院肿瘤患者多重耐药菌感染的临床调查及耐药性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(5): 398-402.
- [15] 洪燕, 郭海萍, 陈金连, 等. 某院恶性肿瘤患者多重耐药菌感染监测及危险因素分析 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(2): 314-317.
- [16] 赵玲华, 韩乔, 李红. 恶性肿瘤患者多重耐药菌医院感染监测 [J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(5): 462-465.
- [17] 陈侃赞, 胡小秋. 妇科肿瘤患者术后盆腔病原菌感染特点及危险因素分析 [J]. 健康研究, 2021, 41(1): 61-65.
- [18] 邱卫黎, 林志雄, 黄华兰, 等. 回顾性研究肿瘤患者院内感染的相关因素及防制对策 [J]. 热带医学杂志, 2003, 3(2): 184-187.
- [19] 盛波, 叶英, 李家斌. 重症监护病房 2013 年医院感染目标性监测分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 443-446.
- [20] 肖政, 刘莲花, 汪成琼, 等. 我国肺癌患者医院感染高危因素 Meta 分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(8): 561-569.
- [21] 罗世政, 杨秀波, 杨莲秀. 恶性肿瘤患者医院感染分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(14): 3508-3510.
- [22] 杨立娜, 刘晓娟, 王秀荣, 等. 某肿瘤医院重症监护病房患者多重耐药菌医院感染危险因素研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2020, 37(2): 117-119.
- [23] 王小兵. 近 5 年我院抗菌药应用及管理趋势分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(11): 552-555.
- [24] 李亚雨. 血液科碳青霉烯类抗生素耐药的革兰氏阴性菌血流感染临床分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [25] 李宁. 恶性血液病患者合并产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌血流感染的临床研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [26] 朱骏, 周一飞, 蒋瑛, 等. 粒细胞缺乏与非粒细胞缺乏血液病患者临床分离菌的分布及耐药性特点比较 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(2): 249-254.
- [27] 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(3): 177-182.
- [28] Krijgsveld J, Zaat S A, Meeldijk J, et al. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(27): 20374-20381.
- [29] Xiong Y Q, Bayer A S, Yeaman M R, et al. Inhibition of intracellular macromolecular synthesis in *Staphylococcus aureus* by thrombin-induced platelet microbicidal proteins [J]. *J Infect Dis*, 2002, 185(3): 348-356.
- [30] Ahmed M, Reffat S A, Hassan A, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers [J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 38: 206-211.
- [31] 巫一立. 儿童急性白血病多重耐药菌血流感染的临床特征和高危因素分析 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [32] 苏宏. 恶性肿瘤患者应用免疫抑制剂合并医院获得性肺炎 500 例分析 [J]. 健康之路, 2016, 15(9): 293-294.
- [33] 朱越献, 干铁儿, 徐虹, 等. 环境清洁措施对 ICU 高频接触物体表面多重耐药菌检出的影响 [J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(8): 735-738.
- [34] Pang X Y, Yang Y S, Yuk H G. Biofilm formation and disinfectant resistance of *Salmonella* sp. in mono- and dual-species with *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Appl Microbiol*, 2017, 123(3): 651-660.
- Tschudin-Sutter S, Carroll K C, Tamma P D, et al. Impact of toxigenic *Clostridium difficile* colonization on the risk of subsequent *C. difficile* infection in intensive care unit patients [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(11): 1324-1329.
- [35] 谢金兰. 医院感染暴发事件相关因素分析与教训 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(16): 114-115.
- [36] 李秀华, 小林寅喆, 陈炜, 等. 医务人员手与医院环境物体表面分离多重耐药菌的同源性分析 [J]. 中华护理杂志, 2015, 50(11): 1285-1290.
- [37] De Geyter D, Blommaert L, Verbracken N, et al. The sink as a potential source of transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the intensive care unit [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2017, 6: 24.
- [38] Leitner E, Zarfel G, Luxner J, et al. Contaminated handwashing sinks as the source of a clonal outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella oxytoca* on a hematology ward [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(1): 714-716.
- [39] 许青霞. 肿瘤住院患者感染的病原菌与环境菌分子流行病学的相关性 [Z]. 河南省肿瘤医院, 2017-12-01.
- [40] 双艳, 邵洁, 张京. 手卫生对预防 ICU 多重耐药菌感染的影响 [J]. 世界临床医学, 2015, 9(8): 242.
- [41] Fussen R, Lemmen S. Prevention of transmission of multidrug-resistant bacteria [J]. *Der Internist*, 2015, 56(11): 1246-1254.

[责任编辑 解学星]