

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.09.010

· 论 著 ·

食管癌术后吻合口瘘感染患者病原菌分布及其耐药性

邱 龙, 赵 松, 朱登彦, 赵 佳, 原锋锋, 李向楠

(郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052)

[摘 要] **目的** 了解食管癌术后吻合口瘘感染患者病原菌分布及其耐药情况, 为临床诊疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月—2015 年 12 月某院收治的食管癌术后吻合口瘘患者的微生物培养结果及药敏试验结果。**结果** 4 年间行食管癌根治术患者 1 986 例, 术后出现吻合口瘘 148 例, 104 例微生物培养阳性, 阳性率为 70.27%。共分离病原菌 197 株, 其中胸内吻合口瘘 52 株 (占 26.40%), 颈部吻合口瘘 145 株 (占 73.60%); 革兰阴性菌 127 株 (占 64.47%), 以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌为主, 革兰阳性菌 62 株 (占 31.47%), 以金黄色葡萄球菌、肠球菌属、草绿色链球菌为主, 真菌 8 株 (占 4.06%); 混合菌感染者 49 例 (47.12%)。革兰阴性菌对亚胺培南耐药率在 17.86%~47.62%, 对多粘菌素 B 耐药率为 0, 其中铜绿假单胞菌对其他抗菌药物耐药率均 < 50%, 肺炎克雷伯菌对哌拉西林、氨曲南耐药率均 > 70%, 鲍曼不动杆菌对大部分抗菌药物耐药率 > 50.00%; 革兰阳性菌对克林霉素、四环素耐药率均 > 50.00%, 对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁耐药率均为 0, 其中金黄色葡萄球菌对青霉素、苯唑西林、环丙沙星耐药率均 > 60%, 肠球菌属对奎奴普汀/达福普汀耐药率为 100.00%。**结论** 食管癌术后吻合口瘘合并感染影响患者的预后, 定期对病原菌分布及其耐药性进行监测, 为最初经验性治疗提供依据, 有利于早期治疗及合理应用抗菌药物。

[关 键 词] 食管癌; 吻合口瘘; 感染; 病原菌; 耐药性; 抗药性; 微生物

[中图分类号] R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)09-0833-04

Distribution and drug resistance of pathogens from patients with anastomotic fistula infection after esophageal cancer surgery

QIU Long, ZHAO Song, ZHU Deng-yan, ZHAO Jia, YUAN Feng-feng, LI Xiang-nan (The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective** To understand the distribution and drug resistance of pathogens from patients with anastomotic fistula infection after esophageal cancer surgery, and provide basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Patients were admitted to a hospital due to anastomotic fistula after esophageal cancer surgery between January 2012 and December 2015, microbial culture and antimicrobial susceptibility testing results of patients were retrospectively analyzed. **Results** 1 986 patients underwent radical resection of esophageal cancer within 4 years, 148 of whom developed anastomotic fistula, 104 (70.27%) were with positive microbial culture. A total of 197 pathogenic strains were isolated, 52 (26.40%) and 145 (73.60%) strains were isolated from intrathoracic anastomotic fistula and cervical anastomotic fistula respectively; 127 (64.47%) strains were gram-negative bacteria, the major were *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii*, 62 (31.47%) strains were gram-positive bacteria, the major were *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, and *Streptococcus viridans*, 8 strains (4.06%) were fungi, 49 (47.12%) cases were with mixed pathogenic infection. The resistance rates of gram-negative bacteria to imipenem were 17.86%-47.62%, to polymyxin B was 0, resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to other antimicrobial agents were all < 50%, *Klebsiella pneumoniae* to piperacillin and aztreonam were both > 70%, *Acinetobacter baumannii* to most antimicrobial agents were all > 50.00%; resistance rates of gram-pos-

[收稿日期] 2016-07-28

[作者简介] 邱龙(1990-), 男(汉族), 湖北省随州市人, 硕士研究生, 主要从事胸外科疾病的基础与临床研究。

[通信作者] 李向楠 E-mail: lxn-2000@163.com

itive bacteria to clindamycin and tetracycline were both $>50.00\%$, to linezolid, vancomycin, and teicoplanin were all 0, resistance rates of *Staphylococcus aureus* to penicillin, oxacillin, and ciprofloxacin were all $>60\%$, resistance rate of *Enterococcus spp.* to quinupristin/dalfopristin was 100.00% . **Conclusion** Postoperative anastomotic fistula combined with infection can affect the prognosis of patients after esophageal cancer surgery, regular monitoring on distribution and drug resistance of pathogens can provide the basis for initial empirical treatment, and is conducive to the early treatment and rational use of antimicrobial agents.

[Key words] esophageal cancer; anastomotic fistula; infection; pathogen; drug resistance, microbial

[Chin J Infect Control, 2017, 16(9): 833–836]

我国是食管癌高发地区,食管癌发病率居各类恶性肿瘤第 5 位,死亡率居各类恶性肿瘤第 4 位,手术是治疗食管癌的主要方法^[1]。吻合口瘘是食管癌根治术后最常见和最严重的并发症,也是导致患者死亡的主要原因^[2]。吻合口瘘后,胃内容物持续外渗污染和腐蚀周围组织,感染不可避免,而感染又进一步加重吻合口瘘,及时控制感染有利于瘘口的愈合及改善患者的预后。本文通过对我院食管癌患者术后吻合口瘘感染者的病原菌分布及耐药情况进行分析,为临床诊疗提供依据,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 郑州大学第一附属医院胸外科 2012 年 1 月—2015 年 12 月行食管癌根治术患者。纳入标准:(1)符合吻合口瘘的诊断^[3];(2)微生物培养结果阳性。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集食管癌术后吻合口瘘患者伤口分泌物、胸腔引流液、纵膈引流液、痰、血微生物培养结果及药敏试验结果,剔除已确认为污染菌者,同一标本培养出相同病原菌时,取第一次培养结果。

1.2.2 菌种鉴定与药敏试验 菌种鉴定与药敏试验均采用法国生物梅里埃公司提供的全自动细菌鉴定药敏分析仪 VITEK II,鉴定卡和药敏卡均由法国生物梅里埃公司提供,细菌鉴定到种。质控菌株由河南省卫生厅临床检验中心提供。按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2015 年标准判读药敏试验结果。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 20.0 软件对数据进行处理, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 2012 年 1 月—2015 年 12 月行食

管癌根治术患者 1 986 例,术后出现吻合口瘘 148 例,吻合口瘘发生率 7.45% ,104 例微生物培养结果阳性,阳性率 70.27% 。符合纳入标准的 104 例患者中,胸内吻合口瘘 28 例(占 26.92%),颈部吻合口瘘 76 例(占 73.08%),男性 83 例,女性 21 例,年龄 $47 \sim 79$ 岁,平均年龄 (64.29 ± 7.37) 岁。

2.2 病原菌分布 共分离病原菌 197 株,其中胸内吻合口瘘分离病原菌 52 株(占 26.40%),颈部吻合口瘘分离病原菌 145 株(占 73.60%)。病原菌标本来源:伤口分泌物 37 株(占 18.78%),纵膈引流液 63 株(占 31.98%),胸腔引流液 25 株(占 12.69%),痰 61 株(占 30.97%),血 11 株(占 5.58%)。革兰阴性菌 127 株(占 64.47%),革兰阳性菌 62 株(占 31.47%),真菌 8 株(占 4.06%)。胸内吻合口瘘感染者以肺炎克雷伯菌最常见,颈部吻合口瘘感染者以铜绿假单胞菌最常见。见表 1。

2.3 复数菌感染情况 104 例培养阳性患者中,复数菌感染 49 例,复数菌感染率为 47.12% ;其中二重感染者 26 例(53.06%),三重感染者 11 例(22.45%),四重感染者 5 例(10.20%),五重感染者 5 例(10.20%),六重感染者 2 例(4.08%)。二重感染中,2 种革兰阴性菌合并感染者 9 例,革兰阴性菌与革兰阳性菌合并感染者 12 例,革兰阴性菌与真菌合并感染者 2 例,2 种革兰阳性菌合并感染者 2 例,革兰阳性菌与真菌合并感染者 1 例;三重感染中,3 种革兰阴性菌合并感染者 5 例,2 种革兰阴性菌与 1 种革兰阳性菌合并感染者 5 例,1 种革兰阴性菌、1 种革兰阳性菌与 1 种真菌合并感染者 1 例;四重感染中,3 种革兰阴性菌与 1 种革兰阳性菌合并感染者 2 例,2 种革兰阴性菌与 2 种革兰阳性菌合并感染者 1 例,1 种革兰阴性菌与 3 种革兰阳性菌合并感染者 1 例,2 种革兰阴性菌、1 种革兰阳性菌与 1 种真菌合并感染者 1 例;五重感染中,4 种革兰阴性菌与 1 种革兰阳性菌合并感染者 1 例,3 种革兰阴性菌与 2 种革兰阳性菌合并感染者 2 例,3 种革

兰阴性菌、1 种革兰阳性菌与 1 种真菌合并感染者 1 例,4 种革兰阴性菌与 1 种真菌合并感染者 1 例;六重感染中,4 种革兰阴性菌、1 种革兰阳性菌与 1 种真菌合并感染者 1 例,2 种革兰阴性菌与 4 种革兰阳性菌合并感染者 1 例。

表 1 食管癌根治术后吻合口瘘患者病原菌分布及构成

Table 1 Distribution and constitute of pathogens from patients with anastomotic fistula after esophageal cancer surgery

病原菌	胸内吻合口瘘		颈部吻合口瘘		合计	
	株数	构成比 (%)	株数	构成比 (%)	株数	构成比 (%)
革兰阴性菌	32	16.25	95	48.22	127	64.47
铜绿假单胞菌	6	3.05	31	15.73	37	18.78
肺炎克雷伯菌	10	5.08	18	9.14	28	14.21
鲍曼不动杆菌	3	1.52	18	9.14	21	10.66
大肠埃希菌	6	3.05	6	3.05	12	6.09
奇异变形杆菌	1	0.51	5	2.54	6	3.05
阴沟肠杆菌	3	1.52	2	1.02	5	2.54
其他革兰阴性菌	3	1.52	15	7.61	18	9.14
革兰阳性菌	20	10.15	42	21.32	62	31.47
金黄色葡萄球菌	5	2.54	13	6.60	18	9.14
肠球菌属	3	1.52	5	2.54	8	4.06
草绿色链球菌	2	1.02	3	1.52	5	2.54
产色葡萄球菌	1	0.51	2	1.02	3	1.52
其他革兰阳性菌	9	4.56	19	9.64	28	14.21
真菌	0	0.00	8	4.06	8	4.06
白假丝酵母菌	0	0.00	7	3.55	7	3.55
热带假丝酵母菌	0	0.00	1	0.51	1	0.51
合计	52	26.40	145	73.60	197	100.00

2.4 革兰阴性菌的耐药性 革兰阴性菌对亚胺培南的耐药率在 17.86%~47.62%,对多粘菌素 B 的耐药率为 0;其中铜绿假单胞菌耐药性较低(<50%),肺炎克雷伯菌对哌拉西林、氨曲南表现出较高的耐药率(>70%),鲍曼不动杆菌对大部分抗菌药物均表现出较高的耐药性。见表 2。

2.5 革兰阳性菌的耐药性 金黄色葡萄球菌、肠球菌属、草绿色链球菌对克林霉素、四环素均表现出较高的耐药性(55.56%~100.00%),对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁的耐药率均为 0;其中金黄色葡糖球菌对青霉素、苯唑西林、环丙沙星表现出较高的耐药性(>60%),肠球菌属对奎奴普汀/达福普汀耐药率为 100.00%。

表 2 主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药情况

Table 2 Antimicrobial resistance of the main gram-negative bacteria

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n = 37)		肺炎克雷伯菌 (n = 28)		鲍曼不动杆菌 (n = 21)	
	株数	耐药率 (%)	株数	耐药率 (%)	株数	耐药率 (%)
哌拉西林	14	37.84	26	92.86	16	76.19
哌拉西林/他唑巴坦	10	27.03	9	32.14	12	57.14
头孢他啶	11	29.73	10	35.71	16	76.19
头孢曲松	-	-	21	75.00	-	-
头孢吡肟	8	21.62	6	21.43	12	57.14
头孢哌酮/舒巴坦	8	21.62	5	17.86	10	47.62
氨曲南	17	45.95	20	71.43	-	-
亚胺培南	8	21.62	5	17.86	10	47.62
阿米卡星	8	21.62	6	21.43	9	42.86
庆大霉素	12	32.43	10	35.71	13	61.90
左氧氟沙星	14	37.84	9	32.14	10	47.62
环丙沙星	12	32.43	12	42.86	18	85.71
多粘菌素 B	0	0.00	0	0.00	0	0.00

- : 为天然耐药

3 讨论

食管癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,我国是食管癌发病率和病死率最高的国家^[4]。手术切除仍然是目前食管癌的首选治疗方法,由于食管解剖位置的特殊性,食管癌切除手术创伤大,术后并发症发生率和病死率均较高^[5]。吻合口瘘是食管癌根治术后最严重的并发症之一,也是手术死亡的主要原因^[6]。吻合口瘘后,胃内容物持续外渗污染和腐蚀周围组织,极易合并感染,感染亦会加重吻合口瘘,二者相互作用,使患者的住院天数延长、住院费用增加,影响疾病的预后。早诊断、早治疗是提高治愈成功率的关键,因此了解感染患者的病原菌分布及其耐药性特点具有重要的临床意义。

随着外科诊疗技术的进步和吻合技术的改进,吻合口瘘的发生率明显下降,但仍在 3%~5%,而病死率可高达 40%^[7]。本研究结果显示,吻合口瘘发生率为 7.45%,高于文献报道,可能与近年来我科多采用颈部吻合有关。文献^[8]报道,食管癌术后感染病原菌以革兰阴性菌为主,与本研究结果一致。197 株病原菌中革兰阴性菌占 64.47%,以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌为主,

与赵光磊等^[9]的研究基本一致;胸内吻合口瘘感染的病原菌分布有所不同,以肺炎克雷伯菌最常见,与胸内吻合口瘘多合并严重肺部感染有关;革兰阳性菌占 31.47%,以金黄色葡萄球菌、肠球菌属、草绿色链球菌为主;真菌检出率最低,占 4.06%。在经验性治疗时,我们要首选针对革兰阴性菌的抗菌药物,治疗效果欠佳时,再考虑选用抗革兰阳性菌的抗菌药物。

本研究 104 例患者共培养病原菌 197 株,复数菌感染率为 47.12%,与王文生等^[10]的报道一致,其中以合并革兰阴性菌的复数菌感染模式最多见。吻合口瘘后,患者不能正常进食,肠道正常菌群失调、营养状况差、抵抗力明显下降,导致条件性感染大大增加;广谱抗菌药物或多种抗生素的联合使用导致二重感染率明显增加。术后早期开始肠内营养,降低使用抗菌药物的级别,缩短药物的使用时间,是减少复数菌感染的有效措施。本研究微生物培养阳性率为 70.27%,阳性率相对较低,与培养不及时,培养次数少有关。纵膈引流液和痰标本的阳性检出率较高,出现吻合口瘘后应作为首选培养标本。

本研究中肺炎克雷伯菌对头孢曲松的耐药率高于郭世辉等^[11]的报道结果。铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率分别为 21.62%、17.86%、47.62%,高于陈肖华等^[12]的报道,应引起重视。在药敏试验结果报告出来之前,可经验性使用耐药率较低的药物。铜绿假单胞菌对大多抗菌药物的耐药率均较低,肺炎克雷伯菌对哌拉西林、氨曲南表现出较高的耐药率,鲍曼不动杆菌对多种抗菌药物表现出较高耐药率,临床应根据不同病原菌的特点选择不同的抗菌药物。目前,尚未发现对多粘菌素 B 耐药的革兰阴性菌,与贺毅等^[13]报道一致。金黄色葡萄球菌对青霉素、苯唑西林、环丙沙星、克林霉素、四环素均表现出较高的耐药率,对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的耐药率为 0,与谢朝云等^[14]的调查结果一致。肠球菌属及草绿色链球菌对青霉素表现出较低的耐药性,治疗时可作为首选用药。

综上所述,食管癌术后吻合口瘘合并感染会使治疗变得困难,患者住院天数延长,住院费用增加,同时也会增加患者的痛苦及影响预后。早期应根据患者的临床表现及辅助检查进行诊断和治疗,然后

通过细菌培养和药敏试验结果及时调整用药;定期对病原菌分布及其耐药性进行监测,可为最初经验性选用抗菌药物提供依据,能有效提高感染初期的控制率,防止感染扩散,同时保障合理用药,有利于减少耐菌的产生。

[参 考 文 献]

[1] 王道猛,钱斌,吴俊,等. 胸腹腔镜联合治疗食管癌的临床价值[J]. 中华消化外科杂志,2015,14(12):1012-1015.

[2] 孙小亮,程贵余,孙克林. 食管癌贲门癌术后住院死亡原因分析及对策[J]. 中华胸心血管外科杂志,2012,28(10):614-616.

[3] 张雪飞,张炜,韩彪. 食管癌术后吻合口瘘的研究进展[J]. 医学综述,2012,18(22):3784-3786.

[4] 陈其瑞,李辉,游宾. 腹腔镜在微创食管手术中的应用技巧和体会[J]. 中华胸心血管外科杂志,2013,29(6):365-367.

[5] 马明全,姜宏景,唐鹏,等. 胸腔镜微创与开放食管癌根治术围手术期并发症和淋巴结清扫情况的回顾性比较[J]. 中华胸心血管外科杂志,2015,31(5):260-263.

[6] 陈传贵,于振涛,金庆文,等. 食管癌术后吻合口瘘的临床特点及危险因素分析[J]. 中华外科杂志,2015,53(7):518-521.

[7] Schweigert M, Dubecz A, Stadlhuber RJ, et al. Treatment of intrathoracic esophageal anastomotic leaks by means of endoscopic stent implantation [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(2): 147-151.

[8] 周兴辉,颜妙红,季伟星,等. P53 基因多态性及高危型人乳头状瘤病毒感染与食管癌发生关系研究[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(5):910-912.

[9] 赵光磊,谭辉,田茂松,等. 食管癌患者术后感染病原菌的耐药性检测与分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(17):3906-3907,3919.

[10] 王文生,吴燕芹,刘尚洁. 食管癌患者术后肺部感染的病原菌耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(5):1115-1117.

[11] 郭世辉,王威,黄周,等. 我院 2013 年内科 ICU 革兰阴性菌的分布及耐药性分析[J]. 中国现代医药杂志,2015,17(10):9-12.

[12] 陈肖华,刘卫,蒋连强,等. 某院主要革兰阴性菌分布及耐药性 5 年动态变化[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(4):277-280.

[13] 贺毅,吴伟元,陆坚,等. 替加环素、米诺环素、多黏菌素 B 对碳青霉烯类敏感性降低和不敏感鲍曼不动杆菌体外抗菌活性[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(1):42-46.

[14] 谢朝云,闫飞,熊永发,等. 965 株创面感染病原菌分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(10):697-700.

(本文编辑:左双燕)