

179例结直肠手术后腹腔感染患者的病原学特点及用药分析[△]

姜宁^{1*}, 程晟^{2#} (1. 北京市健宫医院药剂科, 北京 100054; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院药剂科, 北京 100050)



中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1247-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.019

摘要 目的:探讨结直肠手术后腹腔感染患者的病原学特点及用药治疗策略。方法:对2013—2022年北京市健宫医院结直肠手术后确诊腹腔感染的179例患者的病历资料进行回顾性分析。结果:179例结直肠手术后腹腔感染患者中,男性患者107例,女性患者72例;平均年龄为(60.72±13.40)岁;共培养出病原菌211株,其中革兰阴性菌141株、革兰阳性菌67株、真菌3株,分别占66.82%、31.75%、1.42%;菌株数排序居前三位的分别为大肠埃希菌、屎肠球菌和肺炎克雷伯菌;共培养出74株产超广谱β-内酰胺酶大肠埃希菌、3株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌、12株耐万古霉素肠球菌、6株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;腹腔感染用药选择中,排序居前5位的分别为头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南、头孢曲松、万古霉素和替加环素;65例患者采用联合用药方案,占36.31%;经过治疗,173例患者痊愈出院,救治成功率达96.65%。结论:结直肠手术后腹腔感染的病原菌以革兰阴性菌为主,且耐药性较高,临床在选择经验性药物治疗时,应针对耐药菌株且必要时采取联合用药;药师应积极参与药物治疗管理,协助临床做好患者诊疗工作。

关键词 结直肠手术;腹腔感染;病原菌;抗菌药物;用药分析;药学监护

Etiological Characteristics and Medication Analysis of 179 Patients with Intra-Abdominal Infections After Colorectal Surgery[△]

JIANG Ning¹, CHENG Sheng² (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Jianguo Hospital, Beijing 100054, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the pathogenic characteristics and medication treatment strategies of patients with abdominal infection after colorectal surgery. **METHODS:** A total of 179 patients with intra-abdominal infections after colorectal surgery from 2013 to 2022 in Beijing Jianguo Hospital were retrospectively collected. **RESULTS:** Of the 179 patients with intra-abdominal infection after colorectal surgery, 107 were males and 72 were females. The average age was (60.72±13.40) years. A total of 211 strains of pathogenic bacteria were cultured, including 141 strains of Gram-negative bacteria, 67 strains of Gram-positive bacteria and 3 strain of fungi, accounting for 66.82%, 31.75% and 1.42%, respectively. The top three strains were *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* and *Klebsiella pneumoniae*. A total of 74 strains were isolated producing extended spectrum β-lactamase *E. coli*, 3 strains of *K. pneumoniae* resistant to carbapenems, 12 strains of *Enterococcus* resistant to vancomycin and 6 strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin. The top five antimicrobials for intra-abdominal infection were cefoperazone/sulbactam, imipenem, ceftriaxone, vancomycin and tegacyclin. Totally 65 patients were treated with combination regimen, accounting for 36.31%. And 173 cases were cured and discharged after treatment, with the cure rate of 96.65%. **CONCLUSIONS:** The pathogens of intra-abdominal infection after colorectal surgery are mainly Gram-negative bacteria with high drug resistance. The selection of empirical treatment

△ 基金项目:北京市卫生健康委员会紧缺人才培养临床药师培训项目(No.科教处2021jy078)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:jn7152@126.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:Chengsheng@ccmu.edu.cn

drugs should be targeted at drug-resistant strains, and combination regimen should be applied when necessary. Pharmacists should actively participate into the management of drug treatment and assist in the clinical diagnosis and treatment of patients.

KEYWORDS Colorectal surgery; Intra-abdominal infection; Pathogen; Antibiotics; Analysis of drug-use; Pharmaceutical care

腹腔感染是结直肠手术术后常见的并发症之一。研究结果显示,结肠手术术后手术部位感染(surgical site infection, SSI)的发病率为4%~10%,直肠手术术后 SSI 的发病率为3%~27%^[1];且若未采取恰当的预防措施,感染率高达30%~60%^[2]。在临床治疗中,结直肠手术术后若出现腹腔感染,应在确保腹腔引流畅通的同时,积极寻找病原菌并给予适宜的经验性抗感染方案治疗。近年来,由于结直肠手术量的增长、手术术式的演变以及细菌耐药性的变迁等因素,术后腹腔感染的临床特点不断改变,使得合理的诊疗相对地改变、药师参与药物治疗显得尤为重要。本研究通过对北京市健宫医院(以下简称“我院”)外科实施结直肠手术且术后并发腹腔感染患者的临床资料进行回顾性分析,总结该类患者的病原菌特点、药物选择及治疗策略等情况,为结直肠手术术后腹腔感染的合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2013—2022年我院行结直肠手术且术后诊断为腹腔感染的出院患者病历。纳入标准:结直肠手术术后诊断为腹腔感染并已实施药学监护的患者;病历及药学监护资料内容完整,无信息缺失。诊断标准参考《中国腹腔感染诊治指南(2019版)》^[3]及同类研究^[4],具体包括:(1)术后1周内,至少出现发热、腹痛、反跳痛、肛门停止排便排气等症状之一;(2)影像学检查证实腹腔内存在包裹性积液区域;(3)腹腔引流液混浊,病原菌培养阳性。排除标准(存在以下1项即排除):(1)术前已诊断为感染性疾病的患者;(2)术前已使用抗菌药物的患者(不包含围手术期预防用药);(3)术前有明确消化道穿孔的患者。

1.2 方法

通过医院电子病历系统调取纳入研究患者的病案资料,使用Excel软件建立数据表,记录患者的一般情况、实验室检查指标(包括血糖、白细胞计数、C反应蛋白和降钙素原)水平、病原学培养结果、病原菌对抗菌药物的耐药率、治疗药物选择、用药疗程和治疗结果等,相关数据结果以百分比(%)表示。此外,根据急性生理与慢性健康评分II(APACHE II)判断患者感染的严重程度,APACHE II评分≤10分的腹腔感染,判断为轻中度感染;APACHE II评分>10分,合并脓毒症,合并急性胃肠功能III、IV级损伤的腹腔感染,判断为重度感染^[3]。

2 结果

2.1 患者一般情况

共纳入179例结直肠手术术后腹腔感染患者,其中男性患者107例,女性患者72例;年龄为30~92岁,平均年龄为

(60.72±13.40)岁;原发疾病:结肠癌及乙状结肠癌97例,直肠癌70例,结肠造口术后9例,溃疡性结肠炎3例;平均手术时间为(230.78±88.50)min;术前预防用药:头孢唑辛84例,头孢曲松77例,拉氧头孢15例,莫西沙星3例;慢性合并症:合并1种慢性疾病者84例,合并2种慢性疾病者49例,合并3种及以上慢性疾病者9例,其中合并慢性疾病频率排序居前三位的分别为高血压(37例)、前列腺增生(27例)和2型糖尿病(24例)。

2.2 腹腔感染的临床特点

179例腹腔感染患者中,轻中度感染161例,重度感染者18例;临床症状:发热129例,腹痛46例,引流液高度浑浊15例,明显腹胀6例,症状不明显18例;患者确诊感染的平均时间为术后(4.41±2.70)d。确诊时,患者空腹血糖水平为(7.63±2.44)mmol/L(其中6.1~8.3mmol/L的有133例,>8.3mmol/L的有46例);白细胞计数为(7.72±3.49)×10⁹/L(其中<4×10⁹/L的有24例,>10×10⁹/L的有52例);未检测C反应蛋白者30例,其余149例患者的平均C反应蛋白水平为(103.22±60.11)mg/L;未检测降钙素原者37例,其余142例患者的平均降钙素原水平为(8.06±15.11)ng/mL。

2.3 病原学培养结果

179例腹腔感染患者共培养出病原菌211株,其中革兰阴性菌141株(占66.82%),革兰阳性菌67株(占31.75%),真菌3株(占1.42%),见表1。在多重耐药菌株中,共培养出产超广谱β-内酰胺酶(ESBL)大肠埃希菌74株、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)3株、耐万古霉素肠球菌(VRE)12株、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌6株。

表1 结直肠手术术后腹腔感染患者的病原菌分布(n=211)
Tab 1 Distribution of pathogenic bacteria in patients with intra-abdominal after colorectal surgery (n=211)

病原菌	菌株数/株	占总菌株数的比例/%
革兰阳性菌	67	31.75
屎肠球菌	40	18.96
粪肠球菌	18	8.53
金黄色葡萄球菌	6	2.84
鸟肠球菌	3	1.42
革兰阴性菌	141	66.82
大肠埃希菌	95	45.02
肺炎克雷伯菌	22	10.43
铜绿假单胞菌	12	5.69
鲍曼不动杆菌	6	2.84
阴沟肠杆菌	3	1.42
产吡啶金黄杆菌	3	1.42
真菌	3	1.42
白假丝酵母菌	3	1.42

2.4 常见病原菌对抗菌药物的耐药率

在常见革兰阴性菌中,大肠埃希菌对头孢曲松、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑的耐药率>70%,肺炎克雷伯菌对头孢噻肟钠的耐药率>70%,见表2;在常见革兰阳性菌中,屎肠球菌对氨苄西林和左氧氟沙星全部耐药、对庆大霉素的耐药率>90%,粪肠球菌对左氧氟沙星全部耐药、对庆大霉素的耐药率>65%,见表3;真菌为3株白假丝酵母菌,均对氟康唑敏感。

表2 主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药情况

抗菌药物	大肠埃希菌(n=95)		肺炎克雷伯菌(n=22)	
	耐药/株	耐药率/%	耐药/株	耐药率/%
亚胺培南	0	0	3	13.64
美罗培南	0	0	3	13.64
头孢吡肟	45	47.37	9	40.91
头孢哌酮舒巴坦	0	0	—	—
头孢他啶	18	18.95	9	40.91
头孢曲松	85	89.47	—	—
头孢噻肟钠	—	—	16	72.73
哌拉西林他唑巴坦	15	15.79	6	27.27
左氧氟沙星	73	76.84	9	40.91
环丙沙星	—	—	9	40.91
替加环素	0	0	0	0
阿米卡星	12	12.63	9	40.91
复方磺胺甲噁唑	70	73.68	12	54.55

注:“—”表示无数据。

Note:“—” indicates no data.

表3 主要革兰阳性菌对抗菌药物的耐药情况

抗菌药物	屎肠球菌(n=40)		粪肠球菌(n=18)	
	耐药/株	耐药率/%	耐药/株	耐药率/%
氨苄西林	40	100.00	9	50.00
利奈唑胺	0	0	0	0
替考拉宁	9	22.50	3	16.67
万古霉素	9	22.50	3	16.67
左氧氟沙星	40	100.00	18	100.00
庆大霉素	37	92.50	12	66.67

2.5 治疗药物选择、疗程及转归情况

经统计,抗感染药物选择排序居前5位的分别为头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南、头孢曲松、万古霉素和替加环素。65例患者采用了联合用药方案,占36.31%,主要为 β -内酰胺类药物分别与氟喹诺酮类药物、氨基糖苷类药物、万古霉素、替加环素等联合治疗。所有病例均根据药物敏感试验结果进行抗感染方案调整,患者平均用药疗程为(12.72±7.43)d。14例患者因合并脓毒症致进一步发展为多器官功能障碍综合征,其中6例患者经抢救无效死亡;最终173例患者痊愈出院,救治成功率达96.65%。

3 讨论

3.1 结直肠手术后腹腔感染的病原学特点和治疗策略

结直肠手术是术后SSI发病率最高的手术之一,其中腹腔感染是其主要表现形式^[5]。研究表明,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌为结直肠手术后SSI最常见的病原菌,其中大肠埃希菌可占检出病原菌的40.3%^[4]。本研究结果显示,检出的211株病原菌中,菌株数排序居第1位的为大

肠埃希菌,共95株,占总菌株数的45.02%,其中产ESBL大肠埃希菌共74株,占大肠埃希菌的77.89%,远高于既往文献报道的37.2%^[6]。95株大肠埃希菌对头孢曲松、左氧氟沙星的耐药率分别高达89.47%、76.84%,而其对含 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦的耐药率较低,对碳青霉烯类药物则无耐药菌株出现。提示临床经验性治疗结直肠手术后腹腔感染时,应首选含 β -内酰胺酶抑制剂的第3代头孢菌素或哌拉西林他唑巴坦,重症患者可直接选择碳青霉烯类药物。与既往研究^[4]不同,检出菌株数排序居第2位的为屎肠球菌(40株),其与粪肠球菌、鸟肠球菌合计61株,占总菌株数的28.91%。肠球菌是人体肠道内的正常菌群,其异位寄生可引起腹腔感染、败血症、尿路感染、肺部感染和伤口感染等,且病死率较高^[7]。《中国腹腔感染诊治指南(2019版)》^[3]中提出,对于重度社区获得性腹腔感染和医院获得性腹腔感染的经验性抗感染治疗需要覆盖肠球菌。此外,随着抗菌药物的广泛应用,目前VRE感染问题也逐渐引起人们的重视。有文献报道,524例肝移植术后患者中,出现腹腔感染者109例,46例为肠球菌感染,其中15例为VRE感染,占肠球菌感染者的32.61%^[8];腹部外科术后感染情况的调查结果显示,142例术后腹腔感染者中共分离菌株204株,其中肠球菌45株,VRE为0株^[6]。本研究中,VRE有12株,仅占屎肠球菌、粪肠球菌和鸟肠球菌总菌株数的19.67%,故建议临床对结直肠手术术后出现腹腔感染症状患者进行经验治疗时,仍可首选万古霉素为一线治疗药物,以减少利奈唑胺、替加环素的使用,延缓细菌耐药性的进展。

近年来,耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(CRE)分离数量呈逐步增多趋势,给临床治疗带来了极大的困难。本研究中未发现3株CRKP所致腹腔感染,临床给予亚胺培南联合替加环素的治疗方案后,患者均痊愈。目前研究认为,CRE在我国的主要耐药机制为产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)、产新德里金属 β -内酰胺酶(NDM)和产苯唑西林酶(OXA-48),其中成人以产KPC酶为主^[9-10]。马立艳等^[11]对引起腹腔感染的38株CRKP进行了毒力特性研究,结果显示,ST11序列为主要克隆菌株(占78.1%),其中88.0%的ST11型菌株中检测到bla_{KPC-2}耐药基因。在诊疗过程中,对于产KPC酶肺炎克雷伯菌,目前常用的抗菌药物包括替加环素、多黏菌素B、头孢他啶阿维巴坦等,且联合用药方案也被认为是可行的^[12]。本研究结果提示,临床在抗感染经验治疗的疗效不佳时,应积极进行病原学培养,若发现感染CRKP的情况,应及时换用敏感药物或联合用药。

由于结直肠手术术后SSI发生率较高,因此,适宜预防性应用抗菌药物尤为重要^[13]。本研究纳入的患者均在术前预防性应用抗菌药物,基本符合《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》^[14]的要求。近年来,结直肠手术围手术期肠道准备措施的循证证据不断更新,如术前机械性肠道准备联合口服抗菌药物可显著减轻肠道内的细菌负荷,同时可显著降低接受择期结直肠手术患者的SSI风险^[15-17]。此外,美国食品药品监督管理局批准了碳青霉烯类药物厄他培南术前单剂量1g用于预防结直肠手术术后感染,且目前临床研究认为其

疗效优于传统药物头孢替坦^[18]。上述新的方法和用药方案可在临床治疗中积极实践,以期进一步减少结直肠手术后腹腔感染的发生和抗菌药物的使用。

3.2 药学监护的切入点

本研究对结直肠手术后腹腔感染病例特点进行分析,结果提示,临床药师可从预防用药的选择、经验性用药方案及耐药菌用药方案的设计等方面开展全程药学监护;同时,在抗菌药物治疗期间,应密切监测患者的症状、体征、感染指标、血生化指标等变化,以及时评估疗效、减少药物相关不良反应的发生。此外,本调查中发现结直肠手术后腹腔感染的症状相对隐蔽,无发热患者共 50 例(占 27.93%),且大部分患者未表现出明显的腹痛,此情况考虑与患者术后常规应用解热镇痛药造成相关症状被掩盖有关。因此,提示药师在参与临床治疗时,还需关注并结合实验室检查结果进行综合判断(其中应特别关注对感染判断有较强提示作用的血降钙素原指标),以尽早识别感染,协助医师及时诊断。

综上所述,结直肠手术后腹腔感染的病原菌以革兰阴性菌为主,且耐药性较高,临床在选择经验性药物治疗时,应针对耐药菌株且必要时采取联合用药。此外,药师应注重学习术后腹腔感染的基本特点和诊疗知识,了解病原学的流行趋势,掌握合理应用抗菌药物的技能,并积累临床经验,发挥自身优势,协助临床做好患者合理用药工作。本研究为单中心回顾性研究,未对临床结局、经济性等指标进行严格比较,未来可开展前瞻性研究进一步验证临床药师参与结直肠手术后感染患者诊疗工作的成效。

参考文献

[1] EDWARDS J R, PETERSON K D, MU Y, et al. National healthcare safety network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009 [J]. *Am J Infect Control*, 2009, 37(10): 783-805.

[2] ZHANG Y W, ZHANG J, WEI D, et al. Annual surveys for point-prevalence of healthcare-associated infection in a tertiary hospital in Beijing, China, 2012-2014 [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 161.

[3] 吴秀文, 任建安. 中国腹腔感染诊治指南(2019 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(1): 1-16.

[4] HOU T Y, GAN H Q, ZHOU J F, et al. Incidence of and risk factors for surgical site infection after colorectal surgery: a multiple-center prospective study of 3,663 consecutive patients in China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96: 676-681.

[5] 吴秀文, 张旭飞, 阳怡羽, 等. 2018—2020 年中国结直肠术后手术部位感染现状研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9): 804-811.

[6] 王宇, 赵英, 张峰, 等. 腹部外科术后患者腹腔感染的病原菌分布及耐药性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(15): 3464-3466.

[7] RYBAK J M, BARBER K E, RYBAK M J. Current and prospective treatments for multidrug-resistant gram-positive infections [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(14): 1919-1932.

[8] 任章勇, 吕少诚, 曹迪, 等. 肝移植术后耐万古霉素肠球菌感染的病原学特点和耐药性分析 [J]. *临床外科杂志*, 2021, 29(11): 1025-1028.

[9] HAN R R, SHI Q Y, WU S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from adult and children patients in China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 314.

[10] ZHANG P, SHI Q, HU H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(1): 124. e1-124. e4.

[11] 马立艳, 孙伟, 夏帅, 等. 腹腔感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的毒力特征 [J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(5): 733-738.

[12] 王珊珊, 吴忠伟, 赵建平. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染、耐药性及治疗的研究进展 [J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(5): 428-432.

[13] 程晟, 罗晓, 温爱萍, 等. 临床药师参与 174 例腹腔感染会诊分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(9): 1138-1141.

[14] 国家卫生计生委办公厅, 国家中医药管理局办公室, 解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)的通知: 国卫办医发[2015]43 号 [EB/OL]. (2015-08-27) [2023-04-14]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201508/c18e1014d6ec45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.

[15] World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection [M]. Geneva: World Health Organization, 2016: 1-184.

[16] World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection [M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2018: 1-184.

[17] 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组, 中国医师协会外科医师分会肠瘘外科医师专业委员会. 中国手术部位感染预防指南 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(4): 301-314.

[18] ITANI K M F, WILSON S E, AWAD S S, et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(25): 2640-2651.

(收稿日期:2023-04-18 修回日期:2023-07-17)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号!
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

