

胰十二指肠切除术后铜绿假单胞菌感染的危险因素

朱红岩 孙勇伟 花荣 刘巍 霍砚森 刘德军 李峤 张军峰

【摘要】 目的 分析胰十二指肠切除术后铜绿假单胞菌感染的危险因素,为临床预防及控制铜绿假单胞菌感染提供理论和实践依据。**方法** 回顾性收集 2011 年 6 月至 2014 年 6 月上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科胰十二指肠切除术后出现感染性并发症的患者共计 119 例。将分离出铜绿假单胞菌的患者作为观察组,未分离出铜绿假单胞菌的患者作为对照组。采用非条件 Logistic 回归,对铜绿假单胞菌感染的危险因素进行分析。**结果** 119 例患者中分离出铜绿假单胞菌 42 例,占 35.3%,其中以腹腔感染为主(38/42)。多因素分析显示,糖尿病史、胰漏和术后使用碳青霉烯类抗生素是造成铜绿假单胞菌感染的独立危险因素。**结论** 胰十二指肠切除术后具有较高的铜绿假单胞菌感染率。采取相应的干预措施,可能减少铜绿假单胞菌的发生率。

【关键词】 胰十二指肠切除术; 腹腔内感染; 铜绿假单胞菌

Risk factors of Pseudomonas aeruginosa infection after pancreaticoduodenectomy Zhu Hongyan*, Sun Yongwei, Hua Rong, Liu Wei, Huo Yanmiao, Liu Dejun, Li Jiao, Zhang Junfeng. * Department of General Surgery, the First People's Hospital of Suqian. Suqian City, Jiangsu Province 223800, China

Corresponding author: Zhang Junfeng. Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Affiliated Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China, Email: zball2004@yeah.net

【Abstract】 Objective To evaluate the risk factors of Pseudomonas aeruginosa infection after pancreaticoduodenectomy (PD). **Methods** 119 patients who underwent PD with postoperative infectious complications were monitored for P. aeruginosa infection. The patients were grouped as P. aeruginosa infection and non-P. aeruginosa infection. **Results** 42 (35.3%) of the 119 patients were P. aeruginosa positive after PD. A history of diabetes mellitus, pancreatic fistula and use of carbapenems were independent factors predicting postoperative P. aeruginosa infection. **Conclusions** This study highlighted the high prevalence of P. aeruginosa infection after PD. Measures to combat P. aeruginosa infection (eg. good diabetic control, refined operative techniques and appropriate empirical antibiotic therapy) would likely to decrease the rate of P. aeruginosa infection.

【Key words】 Pancreatoduodenectomy; Intra-abdominal infections; Pseudomonas aeruginosa

铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa, PA)是医院最常见的条件致病菌之一。PA 耐药性强,近年来感染日益增多,对治疗带来极大挑战。胰腺手术,尤其是胰十二指肠切除术操作复杂、创伤大,术后易出现胰漏、胆漏等并发症。加之近年来老年患者逐渐增多,常合并糖尿病等基础疾病,免疫功能低下,增加了 PA 的感染机率。我们先前的研究显示,胰腺术后腹腔感染的病原菌中 PA 的分离率高达 50%^[1],其中包括多耐药 PA 菌株和泛耐药 PA 菌株。本文通过回顾性研究,进一步分析了胰十二指

肠切除术后 PA 感染的危险因素。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性收集 2011 年 6 月至 2014 年 6 月上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科胰十二指肠切除术后出现感染性并发症的患者共计 119 例。其中男性 83 例,女性 36 例,年龄 31~86 岁,平均(61.9±12.7)岁。所有患者术前均未行化疗、放疗和免疫抑制治疗。术中均留置胃肠减压、导尿管和深静脉导管。术后均使用生长抑素类药物预防胰漏。病例调查内容包括可能与术后 PA 感染发生相关的潜在危险因素。如患者基本情况(年龄、性别)、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病等)、住院情况(住院时间、入住 ICU、术前减黄措施等)、术前实

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.08.008

作者单位:223800 江苏,宿迁市第一人民医院普外科(朱红岩);上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科(孙勇伟、花荣、刘巍、霍砚森、刘德军、李峤、张军峰)

通信作者:张军峰,电子信箱:zball2004@yeah.net

实验室检查结果(总胆红素、白蛋白等)、抗生素使用情况(各种抗生素的使用、使用的天数及种类)以及术中及术后情况(病理类型、联合血管切除及重建、术中输血量、空肠营养性造瘘、胰漏等)。

2. 方法:手术结束时在手术部位常规留置硅胶引流管。胰十二指肠切除术在胆肠吻合口和胰肠吻合口前后各放置引流管 1 根。术后第 3 天常规收集腹腔内手术区域的引流液 10 ml,立即转移至需氧和厌氧血培养瓶中进行细菌培养。获取细菌菌株后进行相关细菌学鉴定和体外抗生素敏感性测定。常规测定引流液淀粉酶。术后 4~7 d 内,若患者未出现发热,复查引流液淀粉酶在正常范围内,经 B 超检查未见明显手术区域积液表现,拔除负压引流。若患者出现发热(体温 $>38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$),经验性升级抗生素,同时行尿常规、胸片或者 CT 等检查排除其他部位感染。若体温 $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,则行血培养、痰培养,酌情行切口培养、中段尿培养和深静脉导管培养。根据药敏结果以及经验性用药的情况,调整抗生素,如有必要再行引流液培养及药敏测定。如果患者多次分离出 PA,取耐药抗生素种类最多的菌株纳入统计。菌株的培养和鉴定方法,参照我们先前的文献报道^[1]。

3. 相关概念的定义:术后胰漏的诊断标准参照 2005 年国际胰漏研究组的标准^[2]。感染性并发症主要包括腹腔感染、切口感染、肺部感染、泌尿系感染和全身性感染。腹腔感染的标准需满足下列条件之一:(1)术后出现发热、腹痛、腹胀,明显腹膜炎体征;(2)腹腔引流液或穿刺液细菌学培养阳性;(3)影像学检查或再次手术证实腹腔内感染病变的存在,如化脓性渗出、局部脓肿、组织坏死等。切口感染的定义为切口有红肿热痛等表现或有脓性分泌物且细菌培养阳性。肺部感染的定义为有肺炎的临床表现,胸片或肺 CT 等影像学方法提示肺部感染或痰培养阳性。泌尿系感染指有尿路感染症状,中段尿细菌培养菌落 $>10^5/\text{ml}$ 。全身性感染是指致病细菌侵入人体血液循环而引起的严重的全身性感染或中毒症状,需有血培养或深静脉导管培养阳性。

4. 统计学处理:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。分类资料统计描述用率和构成比表示;正态分布资料集中趋势用均数、离散程度用标准差表示。单因素分析:分类变量采用 χ^2 检验,数值变量采用 t 检验。多因素分析:采用非条件 Logistic 回归分析,把单因素分析 $P < 0.05$ 的变量纳入模型,所有的检验为双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. PA 的检出率与分布情况:PA 的分布是腹腔引流液($n=38$)、痰液($n=5$)、深静脉导管($n=3$)、血液($n=1$)和伤口分泌物($n=1$)。发生时间为术后 4~23 d,平均为 (10.7 ± 4.4) d。

2. PA 感染患者的抗生素使用情况:我们将明确 PA 感染前连续应用 3 d 及其以上天数的抗生素纳入统计。42 例 PA 患者抗生素的使用情况见表 1。抗生素使用例数较多的为碳青霉烯类(21 例)和三代头孢菌素(21 例)。抗生素平均使用时间较长的为氨基糖苷类(9.6 d)。

3. PA 感染危险因素的单因素分析:将分离出 PA 的病例作为观察组,未分离出 PA 的病例作为对照组。比较两组患者在各个因素方面的差异情况,结果显示年龄、糖尿病史、术后使用碳青霉烯类、喹诺酮类抗生素、胰漏和术中输血与 PA 感染具有相关性。结果见表 2、3。

表 1 铜绿假单胞菌感染患者的抗生素使用情况($n=42$)

种类	使用例数	平均使用时间(d)
碳青霉烯类	21	9.0
内酰胺酶抑制剂	6	5.2
喹诺酮类	14	5.9
氨基糖苷类	5	9.6
二代头孢类	17	5.2
三代头孢类	21	6.8
四代头孢类	4	7.0

表 2 铜绿假单胞菌感染的单因素分析(数值变量)

项目	观察组 ($n=42$)	对照组 ($n=77$)	t 值	P 值
年龄(岁)	65.8 ± 11.3	59.9 ± 13.1	2.463	<0.05
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	100.6 ± 127.0	124.6 ± 145.5	-0.898	>0.05
白蛋白(g/L)	38.1 ± 5.3	37.7 ± 6.2	0.385	>0.05

4. PA 感染危险因素的的非条件多因素 Logistic 分析:将上述因素分析有统计学意义的项目纳入 Logistic 回归模型,选入标准为 $P < 0.05$ 。分析结果显示糖尿病史、术后使用碳青霉烯类抗生素和胰漏是造成 PA 感染的独立危险因素。结果见表 4。

讨 论

分析 PA 感染的危险因素对预防 PA 感染的发生有着重要意义。大量文献报道了 PA 感染的危险因素。如一项前瞻性的多中心研究^[3]发现 15% ICU 患者受到 PA 感染。其中占主导地位的自身因

表 3 铜绿假单胞菌感染的单因素分析

项目	观察组 (n=42)	对照组 (n=77)	χ^2 值	P 值
性别(男)	31	48	1.603	>0.05
高血压	7	21	1.699	>0.05
糖尿病	20	18	7.348	<0.05
冠心病	4	4	0.812	>0.05
恶性肿瘤	37	66	0.132	>0.05
术前减黄	8	15	0.003	>0.05
入 ICU	38	59	3.461	>0.05
胰漏	25	19	14.163	<0.05
碳青霉烯类	21	16	10.831	<0.05
喹诺酮类	14	11	5.014	<0.05
二代头孢	19	26	1.521	>0.05
三代头孢	21	46	1.048	>0.05
四代头孢	4	2	2.723	>0.05
氨基糖苷类	5	3	2.780	>0.05
内酰胺酶抑制剂类	6	5	1.967	>0.05
空肠营养造瘘	26	36	2.500	>0.05
门静脉重建	4	5	0.357	>0.05
术中输血	14	13	4.193	<0.05

表 4 铜绿假单胞菌感染危险因素的多因素分析

项目	β	Wals	P 值	OR(95% CI)
糖尿病史	1.045	5.293	<0.05	2.845(1.167 ~ 6.932)
胰漏	1.487	11.326	<0.05	4.424(1.861 ~ 10.517)
碳青霉烯类	1.239	7.430	<0.05	3.452(1.416 ~ 8.415)
常量	-2.014	26.561	<0.05	0.133

素包括 PA 既往感染史、机械通气 (> 10 d) 以及使用对 PA 不敏感的抗生素,同时环境因素也是独立的影响因素。Lee 等^[4]分析了急诊患者 PA 感染的危险因素,主要包括近期(4 周内)手术史和既往恶性肿瘤史。就疾病而言,如恶性血液病,3 个月内的住院史及抗生素使用史是其危险因素,而抗生素主要包括三代头孢、氨基糖苷类和喹诺酮类^[5]。由此可见,影响 PA 感染的因素复杂,需要根据不同情况加以具体分析。以往未见胰十二指肠切除术后 PA 感染的危险因素分析报道。我们借鉴以往文献报道中胰十二指肠切除术后并发症的相关因素^[6],制定出可能的风险因素加以分析。本研究中 PA 术后感染率为 35.3%,高于以往文献报道胰十二指肠切除术后 PA 感染的发生率(10% ~ 16%)^[7-9]。本文通过分析相关因素,发现糖尿病史、胰漏和使用碳青霉烯类抗生素(≥ 3 d)是影响 PA 感染的独立因素。

一般认为,糖尿病与术后感染有着密切的联系。糖尿病患者机体免疫功能下降,可能与高血糖状态下中性粒细胞功能障碍等因素有关,导致感染不易控制。而严格控制血糖则可降低术后感染的风险^[10]。动物实验发现,高血糖有利于 PA 形成生物

细胞膜,从而增加细菌的耐药性^[11]。这些因素都可能增加 PA 这一条件致病菌的感染风险。

胰漏是胰十二指肠切除术后最常见的并发症。一般认为胰漏是胰腺术后腹腔感染的危险因素,但没有文献报道胰漏与 PA 感染存在相关性。两组前瞻性的研究表明^[13-14],胰十二指肠切除术后早期拔除腹腔引流管(术后三天或四天)可以降低胰漏和腹腔感染的发生率。也有文献分析了不同时间段引起腹腔感染的菌群变化,结果腹腔感染超过 48 h 者 PA 检出率明显高于 48 h 以内者^[15]。据此我们推测,胰漏作为 PA 感染的危险因素,可能是因为胰漏往往造成置管时间延长。本研究中术后第三天常规行引流液培养,未发现一例 PA 感染。而常规拔管时间为 4 ~ 7 d,若发现胰漏则置管时间进一步延长。这也可能是造成本研究中 PA 感染率偏高的原因。当然对于存在胰漏的情况下,合适的拔管时机的掌握确实存在较大争议,需要进一步临床实践加以验证。

本研究中抗生素的使用情况表明,碳青霉烯类抗生素(主要为亚胺培南)和三代头孢菌素(主要为头孢三嗪)应用最多。其中三代头孢菌素主要作为预防性用药,而碳青霉烯类抗生素则多用于经验性用药。文献报道^[16],PA 对碳青霉烯类抗生素易产生耐药,主要机制有 β -内酰胺酶的产生、外膜孔蛋白 OprD2 的缺失、主动外排系统的过度表达等。在我们的前期研究^[1]中,PA 对碳青霉烯类抗生素的耐药性达到 77.8%,远高于 2011 年中国 CHINT 铜绿假单胞菌耐药性监测报告,但与国内同类文献报道一致。如杨峰等报道胰十二指肠切除术后 PA 对亚胺培南的耐药率达到 68%^[8]。耐碳青霉烯的 PA 可能是造成本研究 PA 感染率偏高的原因之一,碳青霉烯类抗生素的使用也为 PA 感染的独立影响因素。

综上所述,本研究通过对胰十二指肠切除术后 PA 感染危险因素的分析发现,糖尿病史、胰漏和使用碳青霉烯类抗生素是影响 PA 感染的独立因素。因此我们可以从多方面着手,减少 PA 感染的发生。首先,注意术前积极调整血糖及术后严格控制血糖。其次应特别重视术中精细化操作,尽量减少胰漏的发生率,术后在没有胰漏的情况下,应早期拔除腹腔引流管。最后,在经验性用药时,尽量减少碳青霉烯类抗生素,同时尽可能根据药敏结果选择抗生素,在有选择的前提下,避免使用碳青霉烯类抗生素。

参 考 文 献

- [1] 张军峰, 孙勇伟, 花荣, 等. 胰腺术后腹腔感染的分析及治疗[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(7):519-523.
- [2] Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition[J]. *Surgery*, 2005, 138(1):8-13.
- [3] Venier AG, Leroyer C, Slekovec C, et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: a prospective multicentre study[J]. *J Hosp Infect*, 2014, 88(2):103-108.
- [4] Lee CC, Lee CH, Hong MY. Risk factors and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among adults visiting the ED[J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30(6):852-860.
- [5] Vuotto F, Berthon C, Lemaitre N, et al. Risk factors, clinical features, and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with hematologic malignancies: a case-control study[J]. *Am J Infect Control*, 2013, 41(6):527-530.
- [6] 余磊, 黄强. 胰十二指肠切除术后并发症的相关因素[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(9):691-695.
- [7] Sugiura T, Uesaka K, Ohmagari N, et al. Risk factor of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy[J]. *World J Surg*, 2012, 36(12):2888-2894.
- [8] 杨峰, 傅德良, 金忱等. 胰十二指肠切除术后腹腔感染细菌学和耐药性及其危险因素分析[J]. 中华普通外科杂志, 2007, 22(2):99-103.
- [9] Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(6):473-480.
- [10] Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(33):4137-4142.
- [11] Watters C, DeLeon K, Trivedi U, et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms perturb wound resolution and antibiotic tolerance in diabetic mice[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2013, 202(2):131-141.
- [12] Watters C, Everett JA, Haley C, et al. Insulin treatment modulates the host immune system to enhance *Pseudomonas aeruginosa* wound biofilms[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(1):92-100.
- [13] Bassi C, Molinari E, Malleo G, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(2):207-214.
- [14] Kawai M, Tani M, Terasawa H, et al. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(1):1-7.
- [15] Lee YL, Chen YS, Toh HS, et al. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan that continuously participated in the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2006 to 2010[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 40 Suppl:29-36.
- [16] 宋磊, 杨恂. 亚胺培南西司他丁药物研究的进展[J]. 中国医学创新, 2013, 10(23):151-153.

(收稿日期:2015-04-24)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学杂志的声誉和广大读者的利益,根据中华医学会杂志社的统一要求,《中华肝胆外科杂志》编辑委员会就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

(1) 一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两个杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一种杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

(2) 作者在接到收稿回执后满 2 个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

(3) 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

(4) 一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2 年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2 年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表。

《中华肝胆外科杂志》编辑部

2015 年 8 月 6 日