

· 论著 ·

食管癌术后吻合口瘘感染的临床特征、病原菌分布特点与其耐药性分析*

宋晶晶^{1,*} 张会民²

1.河南省胸科医院感染防控科(河南 郑州 450008)

2.河南省胸科医院胸外科(河南 郑州 450008)

【摘要】目的 分析食管癌术后吻合口瘘感染的临床特征、病原菌分布特点与其耐药性。**方法** 选取2018年9月~2022年12月我院收治的81例食管癌术后吻合口瘘感染患者纳入感染组,另收集同期食管癌术后吻合口瘘无感染患者97例设为非感染组,回顾性收集患者临床资料。比较两组临床特征,分析食管癌术后吻合口瘘感染的病原菌分布特点及其耐药性。**结果** 两组临床特征均衡可比($P>0.05$)。食管癌术后吻合口瘘感染患者81例,共检出病原菌132株,其中革兰阴性菌78株,占比为59.09%,主要包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌;革兰阳性菌33株,占比25.00%,主要为金黄色葡萄球菌;真菌21株,占比15.91%,主要为白假丝酵母。铜绿假单胞菌对TZP、CAZ、FEP、CSL、IPM、AMI、PB的耐药率均 $<30.00\%$,肺炎克雷伯菌对TZP、FEP、CSL、IPM、AMI、PB的耐药率均 $<30.00\%$,鲍曼不动杆菌对PB耐药率 $<30.00\%$ 。金黄色葡萄球菌对LNZ的耐药率 $<30.00\%$ 。白假丝酵母对KET、MCZ的耐药率 $<30.00\%$ 。**结论** 食管癌术后吻合口瘘感染临床特征不明显,病原菌主要为革兰阴性菌,临床可根据主要病原菌经验用药,并及时进行病原菌鉴定结果和药敏结果进行抗感染治疗,以提高感染控制效果。

【关键词】 食管癌;吻合口瘘;临床特征;感染;病原菌;耐药性

【中图分类号】 R745.1

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划(LHGJ20220239)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.6.022

Clinical Characteristics, Pathogenic Bacteria Distribution and Drug Resistance Analysis of Anastomotic Fistula Infection after Esophageal Cancer Surgery*

SONG Jing-jing^{1,*}, ZHANG Hui-min².

1.Infection Prevention and Control Department, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450008, Henan Province, China

2.Thoracic Surgery Department, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450008, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics, pathogenic bacteria distribution and drug resistance of anastomotic fistula infection after esophagectomy. **Methods** 81 cases of anastomotic fistula infection after esophageal cancer surgery in our hospital from September 2018 to December 2022 were selected into the infected group, and 97 cases of anastomotic fistula without infection after esophageal cancer surgery during the same period were collected as the non-infected group, and clinical data of patients were retrospectively collected. The clinical data of the two groups were compared, the distribution characteristics and drug resistance of pathogens in anastomotic fistula infection after esophageal cancer surgery was analyzed. **Results** The balance of clinical features between the two groups was comparable ($P>0.05$). In 81 patients with anastomotic fistula infection after esophageal cancer surgery, a total of 132 strains of pathogenic bacteria were detected, including 78 strains of Gram-negative bacteria, accounting for 59.09%, mainly including *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*. 33 strains of Gram-positive bacteria, accounting for 25.00%, mainly *Staphylococcus aureus*; 21 strains of fungi, accounting for 15.91%, were mainly *Candida albicans*. The drug resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* against TZP, CAZ, FEP, CSL, IPM, AMI and PB were all $<30.00\%$, the drug resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* against TZP, FEP, CSL, IPM, AMI and PB were all $<30.00\%$, and the drug resistance rates of *Acinetobacter baumannii* against PB were $<30.00\%$. The drug resistance rate of *Staphylococcus aureus* to LNZ was less than 30.00%. The drug resistance rate of *Candida albicans* to KET and MCZ was less than 30.00%. The resistance rate of *Candida albicans* to ketoconazole and miconazole was $<30.00\%$. **Conclusion** The clinical characteristics of postoperative anastomotic fistula infection are not obvious, and the pathogens are mainly gram-negative bacteria. Clinical treatment can be conducted according to the experience of the main pathogens, and the results of pathogen identification and drug sensitivity can be timely used for anti-infection treatment, so as to improve the effect of infection control.

Keywords: Esophageal Carcinoma; Anastomotic Fistula; Clinical Features; Infection; Pathogenic Bacteria; Drug Resistance

食管癌患者多为中老年人,随着生活习惯改变、老龄化进展,食管癌在我国发病率呈升高趋势,预后较差^[1-2]。早期根治手术是食管癌临床治疗最有效的方式,但患者生理防御机能减退,手术耐受性较差,术后自然愈合困难,加之食管解剖和生理的特殊性,存在胃内容物污染、腐蚀及引流不畅等情况,均可诱发术后吻合口瘘^[3]。术后吻合口瘘作为最为严重的术后并发症,不仅发生率较高,还可能诱导患者死亡^[4-5]。术后吻合口瘘多发生于术后3~10d,会涉及颈部、胸腔、腹腔,较为严重食管癌术后吻合口瘘会发生难以控制的感染,再加上食管癌本身病情及手术创伤影响,极易引起循环、呼吸衰竭而导致患者死亡^[6-7]。及时控制感染有利于瘘口的愈合并改善食管癌术后吻合口瘘感染患者的预

后,但由于出现感染症状时进行病原菌鉴定时间较长,可能错过最佳治疗时间^[8-10]。故而本研究旨在分析食管癌术后吻合口瘘感染的临床特征、病原菌分布特点与其耐药性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年9月至2022年12月河南省胸科医院收治的81例食管癌术后吻合口瘘感染患者纳入感染组,另收集同期食管癌术后吻合口瘘无感染患者97例设为非感染组,均在术后住院期间发生术后吻合口瘘,回顾性收集患者临床资料。两组一般资料见表1。本研究获河南省胸科医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:食管癌符合诊治规范^[11]中相关标准,并经实验室

【第一作者】 宋晶晶,女,主管护师,主要研究方向:感染预防与控制。E-mail: jing135138@126.com

【通讯作者】 宋晶晶

检查、影像学检测指标及病理检查确诊者；接受食管癌切除术治疗者；造影或胸部电子计算机断层扫描显示局部瘘口形成者；食管癌术后吻合口瘘感染符合《医院感染诊断标准(试行)》^[12]中相关诊断标准，症状包括发热、血象升高、胸腔引流有脓液等，且培养出致病菌者；年龄>18岁者；脏器正常者；一般资料完整者等。排除标准：凝血异常者；合并其他恶性肿瘤者；合并梅毒、艾滋病、乙肝者；合并免疫系统缺陷疾病者等。

1.2 方法与观察指标

1.2.1 两组临床特征比较 比较两组年龄、性别(男、女)、身体质量指数(body mass index, BMI)、手术方式、TNM分期^[13]。
1.2.2 食管癌术后吻合口瘘感染病原菌分布特点及耐药性分析 抗菌药物应用前采集两组伤口分泌物、胸腔引流液、纵膈引流液，使用BD.phoenix im M500VITEK 2 Compact全自动微生物鉴定仪(美国BD公司)进行病原菌培养及鉴定，排除同一患者重复分离的相同菌株。采用药敏结果的判读参照美国临床实验室标准化委员会2018年的标准^[14]。

1.3 统计学方法 数据分析使用SPSS 21.0统计软件进行，计量、计数资料以($\bar{x} \pm s$)、[n(%)]表示， χ^2 、t检验比较。以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床特征比较 感染组、非感染组临床特征均衡可比(P>0.05)。见表1。

2.2 食管癌术后吻合口瘘感染病原菌分布特点 食管癌术后吻合口瘘感染患者81例，共检出病原菌132株，其中革兰阴性菌78株，占比为59.09%，主要包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌；革兰阳性菌33株，占比25.00%，主要为金黄色葡萄球菌；真菌21株，占比15.91%，主要为白假丝酵母。见表2。

2.3 食管癌术后吻合口瘘感染主要革兰阴性菌耐药情况 铜绿假单胞菌对TZP、CAZ、FEP、CSL、IPM、AMI、PB的耐药率均<30.00%，肺炎克雷伯菌对TZP、FEP、CSL、IPM、AMI、PB的耐药率均<30.00%，鲍曼不动杆菌对PB耐药率<30.00%。见表3。

2.4 食管癌术后吻合口瘘感染主要革兰阳性菌耐药情况 金黄色葡萄球菌对LNZ的耐药率<30.00%。见表4。

2.5 食管癌术后吻合口瘘感染主要真菌耐药情况 白假丝酵母对KET、MCZ的耐药率<30.00%。见表5。

表2 食管癌术后吻合口瘘感染病原菌

分布特点		
病原菌	株数	占比(%)
革兰阴性菌	78	59.09
铜绿假单胞菌	26	19.70
肺炎克雷伯菌	19	14.39
鲍曼不动杆菌	18	13.64
大肠埃希菌	6	4.55
奇异变形杆菌	5	3.79
阴沟肠杆菌	2	1.52
其他	2	1.52
革兰阳性菌	33	25.00
金黄色葡萄球菌	17	12.88
肠球菌属	6	4.55
草绿色链球菌	5	3.79
产色葡萄球菌	3	2.27
其他	2	1.52
真菌	21	15.91
白假丝酵母	16	12.12
热带假丝酵母	5	3.79
合计	132	100.00

表3 食管癌术后吻合口瘘感染主要革兰阴性菌耐药情况

抗菌药物	铜绿假单胞菌(n=26)		肺炎克雷伯菌(n=19)		鲍曼不动杆菌(n=18)	
	耐药株数	占比(%)	耐药株数	占比(%)	耐药株数	占比(%)
PIP	11	42.31	18	94.74	13	72.22
TZP	6	23.08	5	26.32	10	55.56
CAZ	7	26.92	6	31.58	12	66.67
CRO	-	-	13	68.42	-	-
FEP	6	23.08	4	21.05	10	55.56
CSL	7	26.92	4	21.05	8	44.44
ATM	13	50.00	13	68.42	-	-
IPM	7	26.92	4	21.05	8	44.44
AMI	6	23.08	4	21.05	7	38.89
GEN	8	30.77	8	42.11	10	55.56
LVX	11	42.31	6	31.58	7	38.89
CIP	8	30.77	10	52.63	14	77.78
PB	0	0.00	0	0.00	0	0.00

注：哌拉西林：PIP；哌拉西林-他唑巴坦钠：TZP；头孢他啶：CAZ；头孢曲松：CRO；头孢吡肟：FEP；头孢哌酮-舒巴坦钠：CSL；氨曲南：ATM；亚胺培南：IPM；阿米卡星：AMI；庆大霉素：GEN；左氧氟沙星：LVX；环丙沙星：CIP；多黏菌素B：PB。

表1 两组临床特征比较(n)

指标	感染组(n=81) 非感染组(n=97)		t/ χ^2	P
年龄(岁)	64.16±8.46	63.76±9.35	0.297	0.767
性别	男 51(62.96)	62(63.92)	0.017	0.895
	女 30(37.04)	35(36.08)		
BMI(kg/m ²)	22.33±2.42	21.80±2.25	1.512	0.132
手术方式				
胸腹腔镜联合				
食管癌根治术	6(7.41)	4(4.12)	1.048	0.592
纵膈镜联合腹腔镜				
镜食管癌根治术	63(77.78)	76(78.35)		
左开胸食管癌				
根治术	12(14.81)	17(17.53)		
TNM分期	I期 12(14.81)	13(13.40)	0.078	0.962
	II期 39(48.15)	47(48.45)		
	III期 30(37.04)	37(38.14)		

3 讨 论

手术是治疗食管癌的主要方法，随着外科技术的进步、围术期护理干预水平的提高，包括食管胃吻合口瘘在内的食管癌术后并发症的发生率均降低，但食管胃吻合口瘘的发生率仍在4%~30%之间^[15]。胃内容物持续污染和腐蚀，使得吻合口瘘感染难以避免，进一步加重吻合口瘘病情，形成恶性循环，使患者的住院天数延长，增加治疗费用，影响疾病的预后^[16]。早诊断、早治疗是提高食管胃吻合口瘘感染患者治愈成功率的关键，临床大多使用抗菌药物治疗食管癌术后吻合口瘘感染。

本研究中，两组年龄、性别、BMI、手术方式、TNM分期比较，差异无统计学意义，提示食管癌术后吻合口瘘感染临床特征不明显，难以通过临床特征进行预测。进一步分析患者病原菌分布，发现食管癌术后吻合口瘘感染患者81例，共检出病原菌132株，其中革兰阴性菌78株，占比为59.09%，主要包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌，铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌对PB的耐药率均为0.00%；铜绿假单胞菌对TZP、CAZ、FEP、CSL、IPM、AMI的耐药率均<30.00%，肺炎克雷伯菌对TZP、FEP、CSL、IPM、AMI的耐药率均<30.00%，鲍曼不动杆菌对除PB外的其他抗菌药物的耐药率均>30.00%，提示食管癌术后吻合口瘘感染病原菌主要为革兰阴性菌，临床可根

表4 食管癌术后吻合口瘘感染主要革
兰阳性菌耐药情况

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=17)	
	耐药株数	占比(%)
PEN	16	94.12
ERY	14	82.35
CLI	9	52.94
CZO	13	76.47
CSL	9	52.94
AMI	12	70.59
OXS	10	58.82
LNZ	3	17.65
CIP	13	76.47

注：青霉素：PEN；红霉素：ERY；克林霉
素：CLI；头孢唑林：CZO；头孢哌酮-舒巴坦
钠：CSL；阿米卡星：AMI；苯唑西林：OXS；
利奈唑胺：LNZ；环丙沙星：CIP。

表5 食管癌术后吻合口瘘感染主要
真菌耐药情况

抗菌药物	白假丝酵母(n=16)	
	耐药株数	占比(%)
KET	4	25.00
MCZ	3	18.75
CLI	12	75.00

注：酮康唑：KET；咪康唑：MCZ；克
林霉素：CLI。

据主要病原菌及耐药情况进行经验用药。食管癌术后吻合口瘘发
生后，原有的生理屏障被破坏，患者难以完成进食活动，可影响
肠道正常菌群、增加营养不良风险、降低抵抗力，导致医院环境
中分布广泛的铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等条
件性致病菌的感染率大大增加^[17-18]。Lumban Gaol L等^[19]研究报
道，铜绿假单胞菌对大多抗菌药物的耐药率均较低，随着广谱抗
菌药物的应用，其耐药性存在提高的趋势，与本研究结果相互印
证。文献^[20-21]报道耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌，耐药主要机制由
质粒介导，并易在细菌间发生耐药基因的传播，肺炎克雷伯菌在
吻合口瘘中较多，且耐药性明显，更应引起临床重视。鲍曼不动
杆菌对多种抗菌药物表现出较高耐药率，临床应根据其耐药特点
选择抗菌药物。既往研究^[22]报道，尚未发现对多粘菌素B耐药的
革兰阴性菌，与本研究结果一致。

本研究中，革兰阳性菌33株，占比25.00%，主要为金
黄色葡萄球菌，其对LNZ的耐药率<30.00%，真菌21株，占
比15.91%，主要为白假丝酵母，其对KET、MCZ的耐药率
<30.00%，提示抗革兰阴性菌抗菌药物治疗效果欠佳时，可考虑
抗革兰阳性菌及真菌的药物，并及时进行病原菌鉴定结果和药敏
结果合理选用抗菌药物，以提高感染控制效果。金黄色葡萄球菌
普遍耐药性明显，与其他研究^[23-24]中葡萄球菌属对青霉素表现出
较高的耐药性相互印证，可选用敏感性高的利奈唑胺作为首选用
药。白假丝酵母对酮康唑、咪康唑耐药率均较低，而对氟康唑耐
药性较高，可能与氟康唑临床应用较多，增强了其耐药性有关^[25]。
临床可加强广谱抗菌药物的应用观察，定期分析环境中病原
菌耐药性，严格遵循食管癌术后吻合口瘘感染预防用药的指征，
并精准根据分类及耐药性进行给药，同时制定落实有效且准确的
抗感染治疗方案，有利于减少耐药菌的产生^[26]。

综上所述，食管癌术后吻合口瘘感染临床特征不明显，病原

菌主要为革兰阴性菌，临床可根据主要病原菌经验用药，并及时
进行病原菌鉴定结果和药敏结果进行抗感染治疗，以提高感染控
制效果。临床可进一步行多中心、大样本量研究分析食管癌术后
吻合口瘘感染临床特征、病原菌及耐药性。

参考文献

[1]Morgan E,Soerjomataram I,Rungay H,et al.The global landscape of esophageal squamous
cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality
in 2020 and projections to 2040:new estimates from globocan 2020[J].
Gastroenterology, 2022, 163(3):649-658.

[2]Li X,Xia Z.Network analysis of genes associated with esophageal squamous cell
carcinoma progression[J].J Investig Med, 2022, 70(6):1365-1372.

[3]Inoue T,Ishihara R,Shibata T,et al.Endoscopic imaging modalities for diagnosing
the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma:a systematic
review[J].Esophagus, 2022, 19(3): 375-383.

[4]Luo D,Zhong Q,Zhu X.The impact of radiation dose on the efficacy of definitive
chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal carcinoma:a
systematic review and meta-analysis[J].Cancer Biol Ther, 2023, 24(1):1-10.

[5]Casari C,Novysedlak R,Vachtenheim J Jr,et al.Novel treatment options in
metastatic esophageal carcinoma:checkpoint inhibitors in combination
therapies[J].Pharmacology, 2023, 108(1): 37-46.

[6]唐忠, 陈勇, 李峰, 等.微创与开放手术治疗食管癌的临床对照研究[J].成都医学院学
报, 2020, 15(1): 99-101.

[7]Goh MF,Hollewand CE,McBride S,et al.Microbiology of surgical site infections (SSIs)
following skin cancer surgery[J].ANZ J Surg, 2022, 92(9):2269-2273.

[8]Nielsen NØ,Nørtinger C,Greve T,et al.Cervical suppurative lymphadenitis in
children:microbiology, primary sites of infection, and evaluation of antibiotic
treatment[J].Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022, 279(6):3053-3062.

[9]Boscolo A,Sella N,Pettenuzzo T,et al.Multidrug-resistant and extended-
spectrum β-lactamase gram-negative bacteria in bilateral lung transplant
recipients: incidence, risk factors, and in-hospital mortality[J].
Chest, 2022, 162(6): 1255-1264.

[10]Wei S,Bian R,Andika IB,et al.Symptomatic plant viroid infections in phytopathogenic
fungi[J].Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(26):13042-13050.

[11]中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:中国协和医科大学出版社, 1999: 67-69.

[12]中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.

[13]Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial
susceptibility testing: 28th edition[S]. 2018.

[14]Shi Y,Wang A,Yu S,et al.Thoracoscopic-laparoscopic ivor-lewis surgery vs. mckeown
surgery in the treatment of thoracic middle-lower segment esophageal cancer[J].J
BUON, 2021, 26(3): 1062-1069.

[15]Yu P,Li M,Sun R,et al.Primary exploring the value of metagenomic next-generation
sequencing in detecting pathogenic bacteria of cholangitis with biliary atresia
after kasai operation[J].Pediatr Surg Int, 2022, 38(12):1931-1937.

[16]Bloch K,Hasbun R.Central nervous system infections associated with neurologic
devices[J].Curr Opin Infect Dis, 2021, 34(3):238-244.

[17]Kodati S,Gambir N,Yuen G,et al.Diversity and aggressiveness of rhizoctonia spp.
from nebraska on soybean and cross-pathogenicity to corn and wheat[J].Plant
Dis, 2022, 106(10): 2689-2700.

[18]Xie BL,Guo RS,Liang W,et al.Epidemiologic correlation and drug resistance analysis
of pathogenic bacteria in different open limb injury external conditions[J].Orthop
Surg, 2022, 14(8): 1703-1714.

[19]Lumban Gaol L.Scoring system for predicted surgical-site infection in neonates and
pediatric intensive care unit:a preliminary study[J].Pol Przegl Chir, 2022, 95(4): 1-5.

[20]Lumish HS,Cagliostro B,Braghieri L,et al.Driveline infection in left ventricular
assist device patients:effect of standardized protocols,pathogen type,and treatment
strategy[J].ASAIO J, 2022, 68(12): 1450-1458.

[21]Hu H,Zhang J,Xie XG,et al.Identification of risk factors for surgical site
infection after type II and type III tibial pilon fracture surgery[J].World J Clin
Cases, 2022, 10(19): 6399-6405.

[22]Kuonqui K,Levy AS,Tiao JR,et al.An analysis of 400 sternal wound reconstructions
at a single institution:bacterial pathogens vary with time[J].Ann Plast
Surg, 2022, 88(3): 190-193.

[23]Strobel RM,Leistner R,Leonhardt M,et al.Is there an association between
intra-operative detection of pathogens in subcutaneous tissue and
surgical site infections?results from a prospective study[J].Surg Infect
(Larchmt), 2022, 23(4): 372-379.

[24]Chandla S,Harjai K,Shukla G.Combinatorial therapeutic strategy of biogenics derived
from lactobacillus fermentum pum and zingerone against pseudomonas aeruginosa paol-
induced surgical site infection:an experimental study[J].Probiotics Antimicrob
Proteins, 2022, 14(4): 712-726.

[25]Gad MA,Khairat SM,Salama AMA,et al.Surgical site infections by atypical
mycobacteria: prevalence and species characterization using maldi-tof and molecular
lcd chip array[J].Infection, 2022, 50(6): 1557-1563.

[26]Garcia DR,Vishwanath N,Allu S,et al.Synergistic effects of silver carboxylate and
chlorhexidine gluconate for wound care and prevention of surgical site infections
by cutibacterium acnesand methicillin-resistant staphylococcus aureus[J].Surg
Infect (Larchmt), 2022, 23(3): 254-261.

(收稿日期: 2023-06-25)
(校对编辑: 翁佳鸿)