

胃癌患者术后真菌感染的临床分析

付靖楠^{1,3} 马熙¹ 孙会群¹ 周黎¹ 韩倩²

【摘要】目的 分析胃癌患者术后真菌感染的菌株分布、菌株耐药性和相关危险因素,为临床提供更好的预防及治疗胃癌术后真菌感染的策略。**方法** 回顾性分析2013年1月至2014年12月武警后勤学院附属医院收治的256例胃癌患者手术资料及术后送检标本,分析术后真菌感染的菌株分布和耐药性,并对真菌感染的可能危险因素采用单因素和多因素Logistic回归分析。**结果** 256例胃癌患者术后真菌感染率为40.23% (103/256),共检出139株菌株,其中以白假丝酵母菌感染为主,占66.91% (93/139)。真菌药敏试验结果显示,真菌对两性霉素B和5-氟胞嘧啶敏感性较高,对三唑类抗真菌药敏感性较低。患者的年龄、术前吸烟史、胃癌的TNM分期(T:代表原发肿瘤的范围,N:代表区域淋巴结转移的存在与否及范围,M:代表远处转移的存在与否)、术前使用抗菌药物、术中使用电刀、术后细菌感染和术后住院时间是胃癌术后发生真菌感染的危险因素。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁、术前有吸烟史、TNM分期III~IV期、术中使用电刀以及术后细菌感染是引起胃癌术后患者发生真菌感染的独立危险因素(P 均 < 0.05)。**结论** 胃癌术后真菌感染的发生率较高,且有多种危险因素与之相关,临床工作中应该有针对性的进行预防并选择敏感性高的抗真菌药。

【关键词】 胃癌; 真菌感染; 危险因素; 耐药性

Clinical research of postoperative fungal infections in patients with gastric cancer Fu Jingnan^{1,3}, Ma Xi¹, Sun Huiqun¹, Zhou Li¹, Han Qian². ¹Department of Surgical Oncology, ²Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of the Armed Police Logistics College, Tianjin 300162, China; ³Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Ma Xi, Email: mxwh2012@sina.cn

【Abstract】 Objective To investigate the distribution, drug resistance and the risk factors of postoperative fungal infections in patients with gastric cancer, and to provide better clinical strategy in prevention and treatment. **Methods** The operation data and postoperative specimens of 256 patients with gastric cancer were analyzed, retrospectively, from January 2013 to December 2014 in Affiliated Hospital of the Armed Police Logistics College. The distribution and drug resistance of postoperative fungal infections were examined respectively. The univariate and multivariate logistic regression analysis were adopted to discuss the risk factors of postoperative fungal infections. **Results** The postoperative fungal infections occurred in 103 among the 256 cases with gastric cancer, with the infection rate of 40.23%. Total of 139 strains of pathogenic bacteria were isolated, *Candida albicans* were isolated the most frequently, accounting for 66.91%. Anti-fungal susceptibility test showed that *fungi* were highly sensitive to amphotericin B and 5-fluorocytosine, but lower to triazole antifungal. Age, preoperative smoking history, tumor node metastasis (TNM) staging of gastric cancer patients, antimicrobial drugs before surgery, intraoperative use of electric knife, postoperative length of stay and postoperative bacterial infection were the risk factors for fungal infections after surgery. Multivariate logistic regression analysis showed that the patients with 60 years old or older, preoperative history of smoking, TNM stage at III-IV stage, intraoperative use of electric knife and postoperative bacterial infection were independent risk factors for fungal infections after surgery (P all < 0.05). **Conclusions** The incidence of postoperative fungal infections in patients with gastric cancer was highly relative with multiple risk factors. It is necessary to take effective preventive measures and select active antifungal drug for the patients with infections in clinical treatment.

【Key words】 Gastric cancer; Fungal infection; Risk factor; Drug resistance

目前我国胃癌发病率居各类肿瘤的首位,成为人们健康的严重威胁^[1]。手术治疗已经成为胃癌的重要治疗手段,但是术后患者发生感染的几率逐年增高,严重影响患者的预后及生活质量^[2]。近几年,由于广谱抗菌药物的广泛使用,由真菌引起的条件致病菌感染也越来越受到医护人员的关注^[3]。为了给临床提供更好的预防及治疗胃癌术后真菌感染的策略,本研究回顾并统计分析了2013年1月至2014年12月武警后勤学院附属医院收治的256例胃癌患者的临床资料,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2013年1月至2014年12月武警后勤学院附属医院收治的胃癌行胃大部切除患者共256例,其中男性172例,女性84例;年龄41~73岁,平均年龄(58.0 ± 5.2)岁;TNM分期I期24例,II期76例,III期93例,IV期63例。

二、标本来源

送检标本均来自上述256例胃癌术后患者。标本采集严格按照全国临床检验操作规程进行。痰标本的采集,通过气管插管采集呼吸道痰液或者通过纤维支气管镜采集灌洗液,消化道标本通过胃镜采集,尿标本通过留置的导尿管采集尿液,血液通过采血针采集静脉血。均放入无菌运送基中4℃保存待用。

三、方法

根据患者送检标本,查看胃癌术后患者有无真菌感染并对感染菌株进行鉴定。药敏试验采用微量肉汤稀释法手工测定,所用抗真菌药为5-氟胞嘧啶、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和两性霉素B。记录患者感染部位并根据其病历资料,回顾性地分析患者的年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、术前吸烟史、胃癌病理分期、术前使用抗菌药情况、术中使用电刀情况、术后发生细菌感染与否以及术后住院时间等。

四、诊断标准

胃癌根据中国《临床诊疗手册-外科学分册》中的诊断标准确诊。真菌感染根据卫生部颁发的《医院感染诊断标准》^[4],对临床表现疑有真菌感染的患者行相关标本的真菌培养,两次阳性结果即可诊断为真菌感染。

五、统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行数据统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间的比较采用成组设计资料的t检验;其余为计数资料,统计分析采用 χ^2 检验;多因素分析采取Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、真菌感染率

256例胃癌术后患者中有103例被检出真菌感染,真菌感染率为40.23%,共检出139株菌株。

二、真菌菌株分布

胃癌术后患者真菌感染菌种主要包括白假丝酵母菌、无名假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、平滑假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌和曲霉菌,其中白假丝酵母菌所占比例最高,为66.91%(93/139),详见表1。

三、真菌感染部位分布

真菌感染部位主要以消化道和呼吸道为主,其中消化道感染占44.66%(46/103),呼吸道感染占51.46%(53/103),真菌感染部位分布详见表2。

四、真菌药物的敏感率

所检真菌对常用5种抗真菌药的敏感率有所不同,其中对两性霉素B和5-氟胞嘧啶的敏感性较高,而对三唑类抗真菌药(氟康唑、伊曲康唑和伏

表1 真菌感染分布构成比

病原菌	株数	构成比(%)
白假丝酵母菌	93	66.91
无名假丝酵母菌	12	8.63
热带假丝酵母菌	10	7.19
平滑假丝酵母菌	10	7.19
近平滑假丝酵母菌	8	5.76
曲霉菌	3	2.16
其他真菌	3	2.16
合计	139	100.00

表2 真菌感染部位分布

感染部位	例数	构成比(%)
呼吸道	53	51.46
消化道	46	44.66
尿道	2	1.94
血液	2	1.94
合计	103	100.00

立康唑)的敏感性较低,真菌药敏试验结果详见表3。

五、真菌感染的单因素分析

胃癌术后真菌感染与患者的性别、体质指数以及术后住院时间无相关,差异无统计学意义($P > 0.05$);与患者年龄 ≥ 60 岁、术前有吸烟史、胃癌的TNM分期、术前使用抗菌药物、术中使用电刀和术后细菌感染相关,差异具有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

六、真菌感染的多因素Logistic回归分析

本研究将胃癌患者术后发生真菌感染为因变量,年龄 ≥ 60 岁、术前有吸烟史、TNM分期III~IV期、术中使用电刀、术后细菌感染作为自变量给予不同赋值进行Logistic回归分析。结果显示,年龄 ≥ 60 岁、术前有吸烟史、TNM分期III~IV期、术中使用电刀以及术后细菌感染都是引起胃癌术后患者发生真菌感染的独立危险因素(P 均 < 0.05),详见表5。

表3 主要真菌菌株对抗真菌药物的敏感率

抗菌药物	白假丝酵母菌 ($n=93$)		无名假丝酵母菌 ($n=12$)		热带假丝酵母菌 ($n=10$)		平滑假丝酵母菌 ($n=10$)		近平滑假丝酵母菌 ($n=8$)	
	株数	敏感率(%)	株数	敏感率(%)	株数	敏感率(%)	株数	敏感率(%)	株数	敏感率(%)
两性霉素B	93	100.00	12	100.00	10	100.00	10	100.00	8	100.00
氟康唑	83	89.25	9	75.00	7	70.00	6	60.00	6	75.00
伊曲康唑	82	88.17	8	66.67	7	70.00	7	70.00	5	62.50
伏立康唑	79	84.95	8	66.67	6	60.00	7	70.00	6	75.00
5-氟胞嘧啶	90	96.77	11	91.67	10	100.00	9	90.00	8	100.00

表4 胃癌术后真菌感染发生的相关危险因素

感染相关因素	调查例数	感染例数	感染率(%)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				10.2546	0.0014
≥ 60	172	81	47.09		
< 60	84	22	26.19		
性别				0.2665	0.6057
男性	149	63	42.28		
女性	107	40	37.38		
BMI(kg/m^2)				0.1227	0.7261
< 24	201	82	40.80		
≥ 24	55	21	38.10		
术前吸烟史				34.0675	< 0.0001
有	167	89	53.29		
无	89	14	15.73		
TNM分期				15.8386	< 0.0001
I~II期	100	25	25.00		
III~IV期	156	78	50.00		
术前使用抗菌药				14.5392	0.0001
是	163	80	49.08		
否	93	23	24.73		
术中使用电刀				6.4678	0.0110
是	168	79	47.02		
否	88	24	27.27		
术后细菌感染				41.7205	< 0.0001
是	169	92	54.44		
否	87	11	12.64		
术后住院时间(d)				3.2925	0.0696
≤ 14	112	38	33.93		
> 14	144	65	45.14		

讨 论

目前, 由于广谱抗菌药物和激素等的广泛使用, 导致各种机会致病真菌的感染日益加重。恶性肿瘤患者, 尤其是老年患者, 自身免疫力低下, 再因合并其他基础疾病的存在, 往往发生不同程度的真菌感染^[5-7]。外科手术后的肿瘤患者, 由于体内环境的暂时紊乱以及手术过程中的各种侵入性操作, 更是为真菌感染创造了良好的条件, 从而对患者的预后及生活质量造成严重的影响, 甚至会威胁患者的生命^[8-10]。故对于恶性肿瘤术后患者真菌感染的预防及治疗, 医务工作者应当引起足够的重视。

本研究中256例行胃大部切除的胃癌患者有40.23%发生了术后真菌感染, 高于国内其他文献报道的肿瘤患者的真菌感染率^[11], 主要是由于外科手术过程中, 较多的侵入性操作极易造成机体正常菌群被带入深部组织器官导致深部真菌感染; 另外, 患者自身免疫力低下、内环境紊乱均会增加患者术后真菌感染的风险。本研究发现, 消化道感染在胃癌术后患者真菌感染的部位分布中所占比重, 相比于其他文献报道^[12]有显著增加(44.66%), 可能与胃大部切除手术引起的消化道结构的改变, 消化道屏障功能的严重破坏, 消化道菌群的紊乱, 禁食引起的肠黏膜萎缩有关^[13]。有研究提示, 临床医生在手术过程中应尽量减少对消化道正常部位的损伤, 术后应做好对呼吸道真菌感染的预防, 同时也应高度重视消化道的病理变化^[14]。

本研究的送检标本中, 共发现真菌139株, 主要包括白假丝酵母菌、无名假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、平滑假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌和曲霉菌等, 其中白假丝酵母菌所占比例最高(66.91%), 与其他文献报道基本一致^[15-16], 但有文献报道较为常见的克柔假丝酵母菌^[17], 本研究送检标本中并未发现, 可能与各个医疗机构医疗环境有关, 尚待进一步调查研究。

本研究结果显示, 所检真菌对抗真菌药物的敏感性有所不同。其中, 对于两性霉素B和5-氟胞嘧啶的敏感性较高, 而对于三唑类抗真菌药(伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑)的敏感性稍低, 具有不同程度的耐药性^[18], 提示患者胃癌术后真菌感染的治疗, 应当重视真菌的鉴定和积极进行体外药物敏感试验, 早期选择高敏感性的药物, 以避免真菌耐药性的产生^[19], 如在本院可以优先选择两性霉素B和5-氟胞嘧啶来给予患者治疗, 同时应注意两性霉素B和5-氟胞嘧啶可能会产生严重的毒性反应。氟胞嘧啶的毒性主要表现为骨髓抑制和肝损伤^[20]; 两性霉素B对血液系统、心脏、肾脏有严重的毒性反应, 临床应谨慎使用^[21]。

真菌感染的单因素分析结果显示, 患者年龄 ≥ 60 岁、术前有吸烟史、胃癌的TNM分期、术前使用抗菌药物、术中使用电刀和术后细菌感染都是胃癌术后真菌感染的危险因素^[22-23]。患者年龄 ≥ 60 岁, 免疫力相对低下, 再因基础疾病的存在导致胃癌术后患者真菌感染率的增加, 60岁以上患者真菌感染率高达47.09%。香烟中含有多种有害身体健康的物质, 长期吸烟会引起呼吸系统黏膜破坏, 增加了真菌感染风险, 术前有吸烟史的患者, 术后真菌感染率高达53.29%, 因此, 临床医生应该向患者强调术前戒烟的重要性, 从而减少术后真菌感染的几率。

Logistic多因素回归分析结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、术前有吸烟史、TNM分期III~IV期、术中使用电刀以及术后细菌感染是引起胃癌术后患者发生真菌感染的独立危险因素。TNM分期III~IV期患者, 癌症侵袭范围增大, 机体抵抗力进一步下降, 病理改变更为复杂。术前使用广谱抗菌药物会导致机体正常菌群失调, 造成机会性真菌感染。术中使用电刀会导致局部组织在术后发生变性坏死, 尤其在肥胖患者, 应避免使用电刀, 以免脂肪液化, 皮下形成死腔, 增加切口感染的几率。患者术后发生细菌感染使用抗菌药物的同时会造成菌群失调, 导

表5 胃癌术后真菌感染的 Logistic 多因素回归分析结果

因素	P值	OR值
年龄 ≥ 60 岁	0.001	1.568
术前有吸烟史	< 0.001	2.113
TNM分期III~IV期	0.002	1.869
术中使用电刀	0.013	1.836
术后细菌感染	0.001	1.726

致机体真菌感染的风险增加^[24]。

综上所述,胃癌术后患者发生真菌感染的几率较高,术前患者应戒烟,避免使用广谱性抗菌药物;手术过程中,医生应当合理的使用电刀;术后做好感染的预防工作,规范抗菌药物的合理使用,同时进行积极的营养支持。对于术前长时间使用抗菌药物的胃癌患者,可以考虑预防性使用抗真菌药物,从而避免术后真菌感染的发生。胃癌术后患者发生真菌感染应及时鉴定菌株类型并根据药敏试验结果选择敏感性抗真菌药物进行治疗。

参 考 文 献

- 1 刘固,罗一民,张健文.胃癌1 539例临床流行病学特征分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2015,9(5):775-778.
- 2 季加孚.我国胃癌防治研究三十年回顾[J].中国肿瘤临床,2013,40(22):1345-1351.
- 3 何晓峰,李采青,刘金禄,等.重症监护病房条件致病菌的调查[J].河北医药,2012,34(2):271-272.
- 4 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.
- 5 刘荣华,关丽,张亚庆,等.恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染危险因素分析[J].现代肿瘤医学,2015,23(22):3344-3346.
- 6 吴勇,张明娇,李珉珉,等.恶性肿瘤患者放化疗后并发真菌感染及耐药分析[J].中国微生态学杂志,2015,27(7):834-839.
- 7 冯桂青,许宗磊,肖玉荣,等.恶性肿瘤患者放化疗后真菌感染的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(19):4790-4792.
- 8 Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit[J]. Int J Antimicrob Ag,2012,39(6):464-471.
- 9 喻楠,王乐,尚元元.2004-2008年院内深部真菌感染的菌群分布与变迁情况[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(2):118-121.
- 10 李勇卫.32例高龄危重患者深部真菌感染治疗分析[J].陕西医学杂志,2012,41(8):1041-1043.
- 11 朱旭东,隆新霞,张茂臣,等.伊曲康唑治疗恶性肿瘤患者真菌感染疗效评价[J].中华医院感染学杂志,2015,25(10):2228-2229,2232.
- 12 尹秀云,于农,曾利军,等.消化道肿瘤患者真菌感染的临床特点及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(21):5242-5244.
- 13 陈建青.腹腔镜下胃大部切除术治疗胃癌术后感染的危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(11):2601-2603.
- 14 肖樟生,张松泽,李赞,等.胃癌术后化疗患者医院感染病原菌与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(24):5645-5646,5659.
- 15 李刚,段玉霞,吴芳.胃癌患者化疗后真菌感染的临床诊断与治疗[J].中华医院感染学杂志,2015,29(5):2077-2079.
- 16 Horn F, Heinekamp T, Kniemeyer O, et al. Systems biology of fungal infection. Front Microbiol, 2012, 3:108. Cuenca-Estrella M. Laboratory diagnosis of fungal infection diseases[J]. Enferm Infect Microbiol Clin,2012,30(5):257-264.
- 17 慕玉东,王聪,王永兴,等.肿瘤患者真菌医院感染情况及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(9):1980-1982.
- 18 刘向欣,尹素凤,刘运秋,等.下呼吸道真菌感染菌群分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(8):1972-1974.
- 19 吴宏林.用两性霉素B治疗肺部真菌感染的效果探析[J].当代医药论丛,2016,14(4):129-130.
- 20 伍秋云,卢祥婵,黄爱春,等. AIDS 合并新型隐球菌脑膜炎2种治疗方案的疗效比较[J].传染病信息,2014,27(1):22-37.
- 21 阳宇,王大果,杨宁,等.256例医院深部真菌感染的分布及耐药分析[J].中国药业,2013,22(22):18-19.
- 22 余旭良,祝进,陆军,等.深部真菌感染动态变化分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(21):5362-5364.
- 23 赵文强.内科ICU重症患者深部真菌感染49例药物治疗分析[J].海峡药学,2013,25(3):215-216.
- 24 刘家凯,秦忠宗,李百升.重症颅脑术后并发真菌感染易感因素和临床特点分析及预防措施探究[J].数理医药学杂志,2015,28(9):1319-1321.

(收稿日期:2015-06-19)

(本文编辑:孙荣华)

付靖楠,马熙,孙会群,等.胃癌患者术后真菌感染的临床分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(2):179-183.