

人表皮生长因子受体-2阳性大肠癌患者院内感染的高危因素

吴福红 李雪华 詹其林

【摘要】目的 探讨与大肠癌术后并发院内感染相关的危险因素,以指导临床采取合理的防治措施。**方法** 选择2012年1月至2014年2月收住本院的80例大肠癌根治术后患者作为研究对象。其中,男性48例,女性32例。患者年龄41~79岁,平均年龄(59.5±18.5)岁。住院期间发生院内感染19例。对患者年龄、性别、病变部位、基因类型、感染部位、病原菌类型、围术期接受激素/抗菌药物的情况以及住院时间等维度的指标进行比较,考察与患者发生院内感染相关的影响因素。**结果** 大肠癌患者术后是否发生院内感染,与其年龄($OR = 9.67$, 95%CI: 1.13~16.83)、基因类型(HER-2)($OR = 7.32$, 95%CI: 1.32~19.81)、感染部位($OR = 5.98$, 95%CI: 1.25~10.74)、病原菌类型($OR = 6.44$, 95%CI: 1.06~14.73)、围术期激素/抗菌药物的使用($OR = 0.66$, 95%CI: 0.02~3.88)、住院时间($OR = 4.79$, 95%CI: 1.00~9.91)等因素均有相关性,其中, > 60岁($\chi^2 = 11.18$, $P = 0.02$)、HER-2(+)($\chi^2 = 9.89$, $P = 0.04$), 伤口/吻合口的感染($\chi^2 = 7.21$, $P = 0.01$)、合并G⁻杆菌感染($\chi^2 = 11.33$, $P = 0.03$)以及围术期使用激素/抗菌药物($\chi^2 = 10.94$, $P = 0.04$)、住院时间长($\chi^2 = 5.91$, $P = 0.03$)均是其相关危险因素。**结论** 临床科室需加强对大肠癌患者术后住院期间发生感染的监控和防范,合理应用激素或抗菌药物,加强对手术吻合口处的清洁和消毒,尤其对于老龄患者,需尽量改善患者的营养状况和提高免疫力,以降低院内感染的发生率。

【关键词】 结直肠肿瘤; 交叉感染; 影响因素

Risk factors of nosocomial infection in patients with colorectal cancer of human epidermal growth factor receptor-2 positive Wu Fuhong, Li Xuehua, Zhan Qilin. Department of Hematology and Oncology, Shanghai No.6 People's Hospital, Shanghai 201500, China
Corresponding author: Wu Fuhong, Email: shwfh05@163.com

【Abstract】 Objective To explore the related risk factors of nosocomial infection in patients with colorectal cancer postoperative, and to provide a available reference data for the clinical reasonable prevention measures. **Methods** From 2012 January to 2014 February, a total of 80 cases of hospitalized patients with radical resection of colorectal cancer selection were selected, with 48 cases of male, 32 cases of female; with of the age 41-79 years old, the average age was (59.5±18.5) years old. There were 19 cases with hospital infection. The hospitalized infection were compared with the patients without infection in age, sex, the lesion, gene type, infection sites, pathogenic bacteria types, perioperative hormone/antibiotics, and hospitalization time and other indexes, in order to find the influencing factors on nosocomial infection. **Results** Nosocomial infection in the patients with colorectal cancer postoperative were significantly correlated with their age ($OR = 9.67$, 95%CI: 1.13-16.83), gene types (HER-2) ($OR = 7.32$, 95%CI: 1.32-19.81), the sites of infection ($OR = 5.98$, 95%CI: 1.25-10.74), pathogenic bacteria types ($OR = 6.44$, 95%CI: 1.06-14.73), perioperative hormone/antibiotics use ($OR = 0.66$, 95%CI: 0.02-3.88), hospitalization time and other factors ($OR = 4.79$, 95%CI: 1.00-9.91). And age of older than 60 years old ($\chi^2 = 11.18$, $P = 0.02$), HER-2 (+) ($\chi^2 = 9.89$, $P = 0.04$), wound/anastomotic infection ($\chi^2 = 7.21$, $P = 0.01$), anastomotic/with G⁻ infection ($\chi^2 = 11.33$, $P = 0.03$), perioperative use of hormones/antimicrobial agents ($\chi^2 = 10.94$, $P = 0.04$) and the length of hospitalization ($\chi^2 = 5.91$, $P = 0.03$) were the risk factors of infection. **Conclusions** The clinicians

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.03.009

基金项目: 上海市金山区卫生系统优秀青年人才培养计划 (No. JWKJ-RCYQ-201208)

作者单位: 201500 上海, 上海市第六人民医院金山分院血液肿瘤科

通讯作者: 吴福红, Email: shwfh05@163.com

should strengthen the patients of colorectal cancer postoperative on monitoring and preventing the influencing factors of infection, including shortening the hospital period, rational use of hormones or antibiotics, strengthening the surgical anastomosis cleaning and disinfection, especially improving the elder patient's nutritional status and immunity, to reduce the incidence of nosocomial infection.

【Key words】Colorectal neoplasms; Cross infection; Influencing factors

已有研究证实,肿瘤患者手术后身体虚弱,因接受化疗或生病期间的营养欠缺,加之肿瘤生长和扩散、肿瘤对机体组织的损害等因素,均可能使其术后发生院内感染的机会增加^[1-3]。本研究对人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)基因敏感型大肠癌患者术后院内感染的影响因素进行探讨,以提示今后临床对其危险因素予以监控和防范,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

选择2012年1月至2014年2月收住本院的80例大肠癌根治术后患者作为研究对象。其中,男性48例,女性32例。患者年龄41~79岁,平均(59.5±18.5)岁。病变部位:升结肠11例,横结肠9例,回盲部6例,降结肠结肠肝曲部7例,结肠脾曲6例,降结肠15例,乙状结肠12例,直肠14例。住院期间发生院内感染19例,其感染的病原菌主要是金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、肺炎球菌等病原菌的感染。其中,感染G⁻杆菌10例,G⁺球菌4例,真菌5例;感染有2种或2种以上4例。感染率为23.8%(19/80),其中,感染部位:腹腔感染3例(15.8%),伤口感染5例(26.3%),泌尿道感染3例(15.8%),肠道感染4例(21.0%),肺部感染2例(10.5%),其他感染2例(10.5%)。其中有两个或以上部位感染2例(10.5%)。另外,感染者中HER-2(+)患者占68.4%(13/19),HER-2(-)患者占31.6%(6/19)。

二、研究方法

以是否发生院内感染,将全部80例研究对象分为2组。对患者年龄、性别、病变部位、基因类型(HER-2)、感染部位、病原菌类型、围术期接受激素/抗菌药物类药物的情况以及住院时间等的指标进行比较,筛选与患者发生院内感染有关的影响因素。

三、统计学处理

采用SPSS 17.0软件分析数据,计数资料用%表示,采用 χ^2 检验。计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或 F 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、影响大肠癌患者术后并发院内感染的多因素分析

年龄>60岁、HER-2(+),伤口/吻合口的感染、合并G⁻杆菌感染以及住院时间长等因素,均是大肠癌患者术后是否发生院内感染的危险因素,详见表1。

表1 影响大肠癌患者术后并发院内感染的多因素分析

| 因素 | 院内感染 [例 (%)] | χ^2 值 | P 值 |
|-------------------|--------------|------------|-------|
| 年龄 | | 11.18 | 0.02 |
| ≤40岁 | 2/19 (10.5) | | |
| 40~60岁 | 6/19 (31.6) | | |
| >60岁 | 11/19 (71.9) | | |
| 性别 | | 4.06 | 0.08 |
| 男 | 8/19 (42.1) | | |
| 女 | 11/19 (57.9) | | |
| 基因类型 (HER-2) | | 9.89 | 0.04 |
| (+) | 13/19 (68.4) | | |
| (-) | 6/19 (31.6) | | |
| 病变部位 | | 1.33 | 0.11 |
| 结肠 | 9/19 (47.4) | | |
| 直肠 | 8/19 (42.1) | | |
| 结直交界 | 2/19 (10.5) | | |
| 感染部位 | | 7.21 | 0.01 |
| 腹腔 | 3/19 (15.8) | | |
| 伤口/吻合处 | 5/19 (26.3) | | |
| 泌尿道 | 3/19 (15.8) | | |
| 肠道 | 4/19 (21.0) | | |
| 肺部 | 2/19 (10.5) | | |
| 其他 | 2/19 (10.5) | | |
| 病原菌类型 | | 11.33 | 0.03 |
| G ⁻ 杆菌 | 10/19 (52.6) | | |
| G ⁺ 球菌 | 4/19 (21.1) | | |
| 真菌 | 5/19 (26.3) | 6.39 | 0.02 |
| 围术期使用激素/抗菌药物 | | 10.94 | 0.04 |
| 是 | 5/19 (26.3) | | |
| 否 | 14/19 (73.7) | | |
| 住院时间 | | 5.91 | 0.03 |
| ≥28 d | 12/19 (63.2) | | |
| <28 d | 7/19 (36.9) | | |

二、影响大肠癌患者术后并发院内感染的多元 Logistic 回归分析

大肠癌患者术后是否发生院内感染，与其年龄、基因类型（HER-2）、感染部位、病原菌类型、围术期激素/抗菌药物的使用、住院时间等因素均相关，详见表2。

讨 论

大肠癌是常见的恶性肿瘤之一，近年来在我国一些大中城市的发病率呈显著上升趋势；且患者趋于年轻化，不再是以往只有中、老龄才高发的疾病^[4,6]。究其原因，可能与现代人生活节奏快且压力大、不良的生活（饮食）习惯、空气质量变差以及生活环境变化很大等均有相关。

目前有观点认为，很多癌症与慢性炎症相关，例如胃癌与幽门螺杆菌感染、肝细胞癌与慢性HBV感染、结肠癌、大肠癌与溃疡性结肠炎或克罗恩病等。慢性炎症因子和免疫细胞的作用已被证实肿瘤疾病过程中起着关键作用^[7-9]。肿瘤患者接受手术治疗后易合并感染。大肠癌术后并发感染是其术后常见并发症^[10-11]。同时，术后并发感染是所有恶性肿瘤患者术后死亡的最主要非肿瘤影响因素。据统计，大肠癌根治术后患者的院内感染率为22.10%，感染者的病死率为26.67%^[12-13]。加强围术期对癌症患者的抗感染防治具有非常重要的临床意义。

本文以80例大肠癌根治术后患者作为研究对象，对可能引起患者术后并发院内感染的相关因素进行探讨。经多因素分析发现，大肠癌患者术后并发院内感染的相关影响因素有患者年龄、感染的部位、感染的病原菌类型、HER-2以及住院时间等；其中，年龄大于60岁、革兰阴性菌感染、HER-2阳性以及住院时间是其独立危险因素。而性别、病变部位等与其无相关性。

有研究表明，医院一般感染的发生率约10%，而肿瘤患者院内感染发生率可达24%^[14-16]。本研究

中，大肠癌术后患者的院内感染率为23.8%（其中男性8例，女性11例），与已有文献报道结果吻合。

目前认为，结直肠癌是遗传因素和环境因素共同作用的结果。结直肠癌的高危因素包括遗传因素和基因变异等，现在认为与其发病、病程以及预后等均有一定相关性。美国学者通过基因表达谱芯片研究发现，取样范围涉及到盲肠、乙状结肠和直肠等共10个病例的标本组织中，存在160余个基因表达。而目前针对结直肠癌的研究多集中在一系列的致癌基因和抑癌基因上，包括肿瘤抑制基因（adenomatous polyposis coli, APC）、结直肠癌基因（K-ras）、HER-2和人体抑癌基因（p53）等。有研究表明，结肠癌K-ras基因表达更高，而直肠癌和远端的结肠癌肿瘤中多见p53突变和APC基因突变。另有资料表明，结肠癌中三叶因子蛋白（trefoil factor-1, TFF1）显著高表达，而直肠癌中是ASCL2（achaete scute-like 2）mRNA转录因子高表达。较多资料数据显示，包括表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）、HER-2、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和环氧合酶2（cyclooxygenase-2, COX-2）等在内的蛋白因子可能在大肠癌患者的组织中有高表达^[17-20]。HER-2等基因也被认为与癌症具有密切相关性。HER-2基因的扩增及HER-2蛋白的高表达可提示肿瘤的恶性程度。总体看来，迄今为止，尚无全面、系统的有关结直肠癌相关基因突变和高表达蛋白的研究数据。对于不同基因间是否有交互作用、不同基因如何在癌变中起作用、检出基因阳性的患者是否存在体质差异、并发症的发生和预后方面有否存在差异等，这些方面的研究数据目前仍缺如。本研究基于以往资料中对结直肠癌基因和蛋白表达的分析结果，着重就HER-2基因表达存在差异的院内感染者情况进行探讨。本研究中并发院内感染的患者中HER-2（+）者占68.4%，而HER-2（-）患者占为31.6%。经多因素分析发现，

表 2 影响大肠癌患者术后并发院内感染的多元 Logistic 回归分析

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | Wald | P值 | OR值 | 95%CI |
|--------------|-------|------|------|------|------|------------|
| 年龄 | 2.26 | 0.87 | 6.72 | 0.02 | 9.67 | 1.13~16.83 |
| 性别 | 1.61 | 0.62 | 6.69 | 0.58 | 3.81 | 0.98~7.65 |
| 基因类型（HER-2） | 2.05 | 0.32 | 6.33 | 0.03 | 7.32 | 1.32~19.81 |
| 病变部位 | 1.33 | 0.56 | 6.05 | 0.33 | 2.65 | 0.08~8.37 |
| 感染部位 | 2.07 | 0.48 | 6.18 | 0.04 | 5.98 | 1.25~10.74 |
| 病原菌类型 | 1.85 | 0.91 | 6.26 | 0.01 | 6.44 | 1.06~14.73 |
| 围术期使用激素/抗菌药物 | -2.38 | 0.59 | 6.45 | 0.04 | 0.66 | 0.02~3.88 |
| 住院时间 | 1.94 | 0.73 | 6.07 | 0.03 | 4.79 | 1.00~9.91 |

HER-2基因阳性患者术后发生院内感染的几率更高 ($\chi^2 = 9.89, P < 0.05$)。本研究样本量偏小, 但该结果为今后针对HER-2基因差异方面结直肠癌患者的临床研究开辟了一个新的角度, 或可作为进一步开展更大样本量的该类临床研究的预试验。

本研究中, 并发感染者的平均住院天数为 (27.5 ± 5.2) d, 未并发感染者为 (19.5 ± 4.3) d, 经分析显示, 两组差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.84, P < 0.05$)。提示住院时间越长, 患者并发院内感染的几率越高。推测原因可能为此部分患者长期住院、卧床, 缺乏活动或锻炼, 有限制性饮食而使得营养结构不合理, 会引起患者出现一定的肠道菌群失调, 从而增加其肠道感染、伤口感染的机会。而机体的营养状态差可使患者术后的感染率增加, 故临床需重视在围术期患者的营养情况, 特殊情况可给予患者短期全静脉营养支持治疗。

本研究结果显示, 年龄超过60岁的患者更易并发院内感染 ($\chi^2 = 11.18, P < 0.05$)。对于高龄患者来说, 因其各器官组织的机能退化性降低, 加之罹患肿瘤后营养欠缺、或化疗和手术带来的巨大损伤, 故更易发生术后的感染。临床对高龄患者尤其需加强监护, 尽可能加强患者的免疫力和营养, 使其院内感染率尽可能降至最低。

本研究中, 患者感染的病原菌主要包括金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和肺炎球菌等病原菌在内。其中, 感染G⁻杆菌的比例最高 (26.3%), 而感染更易发生在伤口/吻合口处。另外, 本研究中患者的病变部位分别是结肠9例 (47.4%), 直肠8例 (42.1%) 和结直肠交界2例 (10.5%)。但本研究结果并未显示出感染发生与病变部位存在相关性。

但是本研究样本量较小, 且为非前瞻性研究, 存在一定局限性, 故对大肠癌患者术后并发院内感染相关因素的进一步探讨, 尚需要在今后研究中进一步开展和补充。

综上所述, 临床科室需加强对大肠癌患者术后在院期间发生感染的监控和防范, 抗菌药物需根据药敏试验的结果合理应用, 加强对手术吻合口处的清洁和消毒, 尤其对于老年患者, 需尽量改善患者的营养状况和提高免疫力, 以降低院内感染的发

生率。

参 考 文 献

- 1 方阳, 周宏, 夏建福. 结肠癌患者术后医院感染病原菌分布及耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(5): 115-118.
- 2 Mathew M, Panicker VT, Mathew T, et al. Risk factors for microbiologically documented nosocomial infections after on pump-CABG[J]. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 29(2): 93-97.
- 3 Teija-Kaisa A, Eija M, Marja S, et al. Risk factors for surgical site infection in breast surgery[J]. J Clin Nurs, 2013, 22(8): 948-957.
- 4 刘圣芳, 刘新国. 腹腔镜下直肠癌根治术后医院感染的临床分析及护理对策[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(8): 1030-1031.
- 5 周琳, 吴文秀, 王耿泽. 结直肠癌患者根治术后医院感染与吻合口瘘的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 7(5): 405-407.
- 6 褚福涛. 大肠癌患者围手术期医院感染研究和手术部位感染危险因素分析[D]. 中国人民解放军医学院, 2015.
- 7 Zhou M, Oncology DO. Cause analysis and nursing intervention of nosocomial infection in patients undergoing chemotherapy[J]. China Modern Doctor, 2015, 14(10): 416-417.
- 8 Nesher L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia[J]. Infection, 2014, 42(1): 5-13.
- 9 杨新恩. 基层医院院内感染的预防与控制措施分析[J]. 大家健康: 学术版, 2015, 9(18): 283-284.
- 10 谢建忠. 结直肠癌腹腔镜与开腹手术医院感染相关因素对比研究[J]. 中国预防医学杂志, 2014, 15(6): 590-592.
- 11 陈佳栋, 孙颢, 高友福. 大肠癌组织人表皮生长因子受体2表达对患者预后的影响[J]. 山东医药, 2015, 10(8): 56-57.
- 12 许春伟. 直肠癌中Her-2阳性率及其预后(英)[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 5(3): 91-93.
- 13 曲福杰, 潘立明, 孙抒, 等. Her-2及CA19-9在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. 山东医药, 2014, 33(28): 44-46.
- 14 秦焯, 刘秀均, 李良, 等. 靶向EGFR/HER-2的双特异性融合蛋白Ec-LDP-Hr及其烯二炔强化融合蛋白Ec-LDP-Hr-AE的抗结肠癌活性[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(8): 27-32.
- 15 邓巍, 董卫国, 詹娜, 等. 结直肠癌组织HER-2蛋白表达及临床意义[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2013, 34(1): 24-27.
- 16 翟如波, 李云慧, 孙跃岭, 等. 某院连续三年医院血流感染病原菌分布特征及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 16(1): 187-189.
- 17 韦滢玟. HER-2与大肠癌患者预后的关系研究[J]. 安徽医药, 2014, 15(8): 1486-1488.
- 18 郭新海, 毛美敏. 大肠癌术后肺部感染的危险因素研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(5): 1052-1053.
- 19 杨家君. 老年患者大肠癌术后肺部感染的危险因素分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(33): 11-12.
- 20 啜东宇. 大肠癌术后继发肺部感染的危险因素分析及预防策略[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(6): 1131-1132.

(收稿日期: 2015-08-02)

(本文编辑: 孙荣华)

吴福红, 李雪华, 詹其林. 人表皮生长因子受体-2阳性大肠癌患者院内感染的高危因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 10(3): 294-297.