

妇科肿瘤术后抗感染治疗的医药合作模式探索和实践

黎君玲

(四川大学华西广安医院 四川省广安市 638000)

摘要:目的: 探讨妇科肿瘤术后腹腔感染的病原菌分布情况及其耐药性。方法: 回顾性分析 2020 年 3 月至 2022 年 2 月在四川大学华西广安医院接受手术治疗的妇科恶性肿瘤患者 117 例作为研究对象, 于腹腔感染确诊当日应用抗菌药物之前采集患者的腹腔引流液样本送至实验室做细菌培养及药敏试验。结果: 117 例妇科肿瘤术后腹腔感染患者共检测出病原菌 188 株, 革兰氏阴性菌 114 株, 占 60.64%, 其中以大肠埃希菌为主, 占 20.21%, 肺炎克雷伯菌次之; 革兰氏阳性菌 58 株, 占 30.85%, 其中以表皮葡萄球菌为主, 占 12.23%; 真菌 16 株, 占 8.51%。结果: 临床药师协助医师做好病情评估, 为患者选择科学合理的用药方案, 并监测不良反应, 在治疗过程中根据病原学证据及不良反应随时调整治疗方案。结论: 在妇科肿瘤患者术后抗感染治疗方面进行医药合作可以充分发挥医生和药师各自的专业优势, 优化患者的治疗结局。

关键词: 妇科肿瘤, 术后, 抗感染治疗, 医药合作, 药学服务

卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌是常见的三大妇科恶性肿瘤, 手术是主要的治疗手段之一, 手术方式包括子宫切除术, 卵巢、输卵管切除术, 肿瘤细胞减灭术, 盆腔及腹主动脉旁淋巴结清扫术等。如果肿瘤侵犯肠管, 还需要行病变肠管切除术、肠吻合术或肠造瘘术等^[1-4]。妇科肿瘤手术一般以 II 类切口为主, 在手术过程中, 术野常与阴道、肠道等开放性的脏器相通, 容易造成阴道和肠道正常菌群的移位, 进入盆腹腔甚至腹膜后间隙转变为致病菌造成继发感染^[5,6]。因此, 妇科肿瘤术后盆腔感染的情况比较常见。妇科肿瘤术后腹腔感染的病原菌分布情况的相关研究目前未见涉及, 因此本研究旨在探讨妇科肿瘤术后腹腔感染的病原菌分布情况及其耐药性, 以为临床药学监护提供可靠的指导依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2022 年 2 月在四川大学华西广安医院接受手术治疗的妇科恶性肿瘤患者作为研究对象。

纳入标准:

①术后病理为恶性肿瘤, 或行子宫全切除术以上手术且手术顺利完成;

②术后腹腔感染符合我国《医院感染诊断标准》中相关诊断标准^[5];

③年龄 > 18 岁, 临床资料完整;

④对本研究知情同意。

排除标准:

①合并其他恶性肿瘤;

②血液疾病、自身免疫性疾病;

③术前明确存在腹腔组织器官感染;

④术后住院时间 < 72h。本研究最终纳入 117 例患者, 年龄 29 ~ 74 岁, 平均(48.20 ± 11.50)岁, 其中子宫内膜癌 55 例, 宫颈癌 33 例, 卵巢癌 29 例。

1.2 病原菌培养及药敏试验

于腹腔感染确诊当日应用抗菌药物之前采集患者的腹腔引流液样本, 采样时避免接触到切口或引流管末端, 采集后立刻密封送至实验室做病原学检查。恒温(37℃)培养 2 ~ 3d, 采用法国梅里埃 VITEK2-COMPACT 全自动微生物鉴定系统进行菌种鉴定, 质控菌株: 大肠埃希菌(ATCC25922)、铅黄肠球菌(ATCC700327)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、白假丝酵母(ATCC90028), 所有操作流程均按照《全国临床检验操作规程(第 4 版)》中的细菌检验流程严格执行^[6]。

药敏试验采用纸片扩散法(K-B 法), 药敏纸片为美国 BD 公司提供, 药敏试验结果判定依据美国临床实验室标准化组织制订的相关标准^[7]。1.3 统计学方法应用 SPSS20.0 统计学软件进行数据录入和分析, 定性资料使用率或百分比表示, 应用 WHONET5.6 软件分

析药敏试验结果。

2 结果

2.1 妇科肿瘤术后腹腔感染的病原菌分布情况

117 例妇科肿瘤术后腹腔感染患者共检测出病原菌 188 株, 病原菌具体分布情况详见下页表 1。

表 1 妇科肿瘤术后腹腔感染的病原菌分布情况

病原菌	例数(%)
革兰氏阴性菌	114(60.64)
大肠埃希菌	38(20.21)
肺炎克雷伯菌	25(13.30)
产酸克雷伯菌	8(4.26)
阴沟肠杆菌	8(4.26)
铜绿假单胞菌	14(7.45)
鲍氏不动杆菌	12(6.39)
产气肠杆菌	9(4.79)
革兰氏阳性菌	58(30.85)
金黄色葡萄球菌	20(10.64)
表皮葡萄球菌	23(12.23)
屎肠球菌	6(3.19)
溶血葡萄球菌	5(2.66)
粪肠球菌	4(2.13)
真菌	16(8.51)
白假丝酵母菌	9(4.79)
近平滑假丝酵母菌	7(3.72)

2.2 主要革兰氏阴性菌对抗菌药物的耐药性

大肠埃希菌对头孢曲松、头孢噻肟、复方新诺明、环丙沙星的耐药性较高, 对替加环素、阿卡米星、厄他培南、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的耐药性较低。肺炎克雷伯菌对阿莫西林、头孢曲松、头孢噻肟的耐药性较高, 对替加环素耐药性较低; 铜绿假单胞菌对头孢曲松、复方新诺明、阿莫西林的耐药性较高, 对阿卡米星的耐药性低, 具体情况见表 2。

表 2 主要革兰氏阴性菌对抗菌药物的耐药性

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=38)		肺炎克雷伯菌 (n=25)		铜绿假单胞菌 (n=14)		鲍氏不动杆菌 (n=12)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
头孢曲松	24	63.16	11	44.0	12	85.71	8	66.67
头孢噻肟	14	36.84	8	32.0	4	28.57	10	83.33
头孢唑肟	15	39.47	8	32.0	1	7.14	10	83.33
头孢噻肟	23	60.53	11	44.0	5	35.71	8	66.67
头孢唑肟/替巴坦	2	5.26	3	12.0	3	21.43	7	58.33
哌拉西林/他唑巴坦	1	2.63	5	20.0	2	14.29	12	100.0
厄他培南	1	2.63	4	16.0	-	-	9	75.0
亚胺培南	1	2.63	4	16.0	4	28.57	12	100.0
庆大霉素	16	42.10	7	28.0	1	7.14	9	75.0
妥布霉素	6	15.79	6	24.0	1	7.14	9	75.0
左氧氟沙星	20	52.63	9	36.0	2	14.29	7	58.33
环丙沙星	22	57.89	9	36.0	3	21.43	10	83.33
阿卡米星	1	2.63	4	16.0	0	0	5	41.67
米诺环素	2	5.26	5	20.0	-	-	4	33.33
替加环素	0	0	1	4.0	-	-	3	25.0
复方新诺明	23	60.52	7	28.0	12	85.71	10	83.33
阿莫西林	21	55.26	19	76.0	10	71.43	1	8.33

2.3 主要革兰氏阳性菌对抗菌药物的耐药性

金黄色葡萄球菌对复方新诺明、青霉素的耐药性较高,对利奈唑胺耐药性低;表皮葡萄球菌对四环素和青霉素的耐药性较高,对氨苄西林和利奈唑胺的耐药性低,具体情况见下页表 3。

表 3 主要革兰氏阳性菌对抗菌药物的耐药性

抗菌药物	金黄色葡萄球菌 (n=20)		表皮葡萄球菌 (n=23)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
苯唑西林	15	75.0	13	56.52
氨苄西林	17	85.0	0	0
阿莫西林	15	75.0	14	60.87
头孢曲松	15	75.0	11	47.83
青霉素	18	90.0	17	73.91
利福平	14	70.0	4	17.39
红霉素	4	20.0	7	30.43
庆大霉素	10	50.0	7	30.43
莫西沙星	12	60.0	7	30.43
左氧氟沙星	10	50.0	14	60.87
环丙沙星	9	45.0	7	30.43
四环素	8	40.0	17	73.91
克林霉素	6	30.0	7	30.43
万古霉素	1	5.0	3	13.04
复方新诺明	19	95.0	11	47.83
利奈唑胺	0	0	0	0

3 讨论

3.1 妇科肿瘤术后腹腔感染的病原菌分布情况及耐药性分析

本研究中,117 例妇科肿瘤术后腹腔感染患者共检测出病原菌 188 株,革兰氏阴性菌 114 株(60.64%),革兰氏阳性菌 58 株(30.85%),真菌 16 株(8.51%),提示妇科肿瘤术后腹腔感染的病原菌主要为革兰氏阴性菌,革兰氏阳性菌及真菌占比较少,引起感染的病原菌主要有:大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌。大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌是主要的肠杆菌科细菌,药敏试验发现,大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对头孢菌素类和阿莫西林的耐药性较高,初始治疗可能失败;对阿卡米星、厄他培南、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、替加环素则可能表现出较高的敏感性,这与章宝云等[8]在对肿瘤患者腹腔感染中的研究结果一致,故临床选用碳青霉烯类和替加环素的治疗效果较好。大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌对喹诺酮类的耐药率超过 30.0%,选用此类药物做妇科肿瘤术后腹腔感染治疗不合理,但可作为联合用药的选择[9]。

在腹腔感染中,非发酵菌中的铜绿假单胞菌、鲍氏不动杆菌也较为常见。Sibylle 等[10]发现鲍氏不动杆菌全球不同地区的多重耐药率均较高,在欧洲和中东地区超过 93.0%,本研究发现其仅对阿莫西林和替加环素表现出较低的耐药性。鲍氏不动杆菌耐药形势严峻,可供选择的抗感染药物较少,治疗难度大。铜绿假单胞菌对多种氨基糖苷类、喹诺酮类、碳青霉烯类耐药性均 < 30.0%,这和翟如波等[11]研究相似,故上述抗菌药物可作为妇科肿瘤术后抗感染方案的选择,联合用药抗感染效果更明显[12]。

金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌属整体对万古霉素、利奈唑胺耐药性较低,对青霉素类耐药率高。李德保等[13]曾对腹腔感染病原菌进行分析,发现金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对万古霉素和利奈唑胺均具有 100.0%敏感性,而对青霉素的耐药性分别为 95.70%和 100.0%。

周丽萍等[14]发现,来自不同感染部位的表皮葡萄球菌的耐药性均普遍较高,尤其对青霉素的耐药性超过 75%,对万古霉素未发现耐药,对利奈唑胺的耐药率 < 10%。本研究真菌检出率为 8.51%,包括白假丝酵母菌和近平滑假丝酵母菌,由于真菌样本量少,耐药率统计不具临床意义,但既往文献表示,假丝酵母菌对 5-氟胞嘧啶、

两性霉素 B 的敏感率高,对氟康唑、伊曲康唑及伏立康唑的耐药性高[15]。

3.2 药学监护及抗感染治疗建议

妇科肿瘤目前的临床治疗手段仍以手术为主,但由于女性生理结构特殊,且在手术过程中易受阴道、肠道等开放性器官中的病原菌感染,加之肿瘤患者通常接受免疫抑制剂、放疗等各种抗肿瘤治疗而导致患者免疫功能进一步被破坏,患者术后腹腔感染的风险较高[1-2]。

腹腔感染是妇科肿瘤术后严重的并发症,可引发全身炎症反应综合征,诱发败血症,甚至造成死亡,预后极差[3]。因此,明确掌握术后腹腔感染的病原菌分布及其耐药性情况,对临床初始选择药物进行抗感染治疗有重要意义,不仅可有效提高抗感染效果,减少患者痛苦,减轻其家庭经济负担,还可避免抗生药的不合理使用[4]。

术后腹腔感染的病原菌复杂且耐药,主要可能为肠道杆菌(大肠埃希菌和克雷伯菌属)、厌氧菌(拟杆菌)及革兰阳性菌(金黄色葡萄球菌)。抗菌原则应为“一步到位,重拳出击”,迅速控制感染。因此尽量选择广谱、强效的抗菌药物进行单药经验性治疗,可选亚胺培南/西司他丁、美罗培南或哌拉西林/他唑巴坦。亚胺培南/西司他丁属于新型β-内酰胺类抗生素,具有极强的广谱抗菌活性,能够覆盖包括拟杆菌属、放线菌属、梭状芽胞杆菌属、梭形杆菌属、消化球菌属等大部分厌氧菌,而腹腔感染的厌氧菌多为拟杆菌属、梭菌、厌氧球菌。近年来,厌氧菌对含β内酰胺酶抑制剂类、替硝唑、甲硝唑等的耐药性显著增加,但是对碳青霉烯类仍具有较高的敏感性,故此不建议再选用硝基咪唑类,盲目联合用药不但不会提高疗效,而且可能会增加肝肾负担及不良反应等。

亚胺培南/西司他丁在最初 1h 内杀菌能力比美罗培南强,但其可诱发伴有中枢神经系统疾病患者的癫痫发作,因此需明确患者是否伴有中枢神经系统疾病,同时根据患者肾损害程度及体质量予以合理剂量。亚胺培南治疗 2~4d 后,若感染持续加重,可结合细菌培养及药敏试验结果,加用万古霉素。此时不建议选择利奈唑胺,因为可能会因为骨髓抑制造成血小板减少,且利奈唑胺在肺部及脏器组织中血药浓度高、疗效好,但在血液中浓度低,对血流感染疗效较差。根据《万古霉素临床应用中国专家共识(2011 年版)》,肾功能正常者的给药量为 1gq12h[16]。万古霉素治疗 2~3d 后,若感染症状减轻却未完全控制,需考虑患者肾功能出现损伤,建议根据患者血药浓度进行剂量调整。根据美国感染病学会发表的《治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南》,对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌严重感染,为保证万古霉素的治疗有效性,推荐血药谷浓度维持在 15~20 μg/mL,而维持在 10~20 μg/mL 可预防其肾毒性[17]。所以,万古霉素血药谷浓度是指导剂量调整最为精确、最为实用的方法。

治疗期间随时关注患者生命体征和病情变化,监测血常规、凝血功能、PCT、肝肾功能、心功能、电解质、中枢神经系统症状等。密切监测血小板,预防自发性出血。持续心电监护、给氧,并及时送检标本培养。持续治疗 2d 后,发现患者白细胞、中性粒细胞等指标下降,提示该方案起效。继续治疗 3~4d 后,如患者体温及各项指标恢复正常,表示联合用药方案可有效治疗术后腹腔感染。在妇科肿瘤术后腹腔感染的病原菌培养结果中,铜绿假单胞菌和鲍氏不动杆菌的检出率不低,但两者广泛定植,故作为术后腹腔感染致病菌的可能性较低。建议在临床中先评估两者作为致病菌的可能性,再决定是否用药治疗。

对于泛耐药鲍氏不动杆菌,可选替加环素或多粘菌素,而泛耐药铜绿假单胞菌选多粘菌素。需要注意的是,现阶段仍无高质量的临床研究明确多粘菌素对铜绿假单胞菌或鲍氏不动杆菌引起的腹腔感染的临床疗效及安全性,因此应谨慎使用。临床药师建议,在

(下转第 75 页)

(上接第 61 页)

术后腹腔感染治疗过程中,应在每次更换用药方案 3~4d 后评估抗感染效果,并及时调整用药方案。

综上所述,妇科肿瘤术后腹腔感染病原菌种类多,以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等革兰氏阴性菌为主,少数金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等革兰氏阳性菌,总体病原菌耐药形势不容乐观。在卵巢癌术后髂血管旁淋巴囊肿合并疑似艰难梭菌相关腹泻的案例中,临床药师协助医生对淋巴囊肿全身治疗的抗菌药物进行了调整,在患者腹泻初期、原因不明的情况下首先进行对症治疗,在治疗过程中进一步推断腹泻原因,最后使用万古霉素超说明书的给药方法进行治疗。

由于患者髂血管旁淋巴囊肿的大小和位置并不适合在超声引导下进行穿刺引流,医生决定实施切开引流术,使得感染病灶得以快速去除,有利于抗菌药物更好发挥疗效,对治疗结局起到决定性作用。妇科肿瘤术后腹腔感染的治疗方案需建立在对感染情况进行全面评估的基础上,临床药师协助医师做好病情评估,为患者选择科学合理的用药方案,并监测不良反应,在治疗过程中根据病原学证据及不良反应随时调整治疗方案。

参考文献:

- [1]邓黎,梁志清.单孔腹腔镜技术在妇科恶性肿瘤中的应用现状[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(3):11-13.
- [2]方莉莉.妇科腹腔镜手术并发症分析及预防措施探讨[D].芜湖:皖南医学院,2018.
- [3]何礼贤,肖永红,陆权.国家抗微生物治疗指南[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2017.[19]程敬伟,刘文恩,马小军,等.中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识[J].协和医学杂志,2017,8(S1):131-138.
- [4]张万莉,罗璐,郭令飞,等.C-反应蛋白测定与 B 超检查对术后

腹腔感染诊断的价值[J].中华医院感染学杂志,2019,29(1):102-105.

[5]王丽娟,彭永排.妇科肿瘤围手术期处理[M].北京:人民卫生出版社,2021.

[6]王燕婷,杨琨,李国辉.美国肿瘤专科临床药师工作模式介绍[J].中国医院药学杂志,2019,39(7):657-661.

[7]李翠萍,赵薇,王洋,等.妇科肿瘤术后盆腔感染的病原菌分布及影响因素分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(15):2357-2360.

[8]林蓓,凌斌,张师前,等.妇科恶性肿瘤盆腔淋巴结切除术后淋巴囊肿诊治专家共识(2020 年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(10):959-964.

[9]杨帆.《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》解读[J].中华临床感染病杂志,2016(5):390-393.

[10]《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[M].北京:人民卫生出版社,2015.

[11]翟如波,李云慧,孙跃岭,等.4066 株病原菌分布及耐药性检测结果分析[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(4):478-481.

[12]刘春都,朱叶飞.多重耐药铜绿假单胞菌联合药敏分析[J].医学综述,2019,25(22):4568-4572.[13]李德保,任冬梅,田春梅,等.2014~2016 年某院腹腔感染病原菌分布及耐药性分析[J].河南预防医学杂志,2017,28(9):674-676,封 3.[14]周丽萍,郭明秋,郑旭,等.不同标本来源的表皮葡萄球菌的耐药性分析[J].中国卫生检验杂志,2019,29(10):1178-1180.

[15]曾文,华丽燕,欧阳凯,等.外阴阴道假丝酵母菌病原菌菌种分布及耐药性分析[J].现代医院,2018,18(7):1055-1058.[16]万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)[J].中国新药与临床杂志,2011,30(8):561-573.