

· 论 著 ·

肝癌肝切除术围术期抗生素预防术后手术部位感染的效果评价

徐锋, 唐斌, 刘晓琳, 贾昌俊, 赵阳, 彭松林, 王超, 戴朝六

中国医科大学附属盛京医院肝胆脾外科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: **目的** 探讨如何合理应用抗生素预防肝癌肝切除术后手术部位感染 (SSI)。 **方法** 回顾性分析盛京医院 2009 年 5 月至 2015 年 7 月符合入选标准的 281 例开腹肝癌肝切除患者的临床资料,按围术期抗生素应用情况分为术前应用单剂量厄他培南组 (厄他培南组, 57 例) 和术前联合术后应用非厄他培南组 (非厄他培南组, 224 例), 比较两组术后 SSI 发生率。 **结果** 所有病例总 SSI 发生率为 16.4% (46/281)。厄他培南组和非厄他培南组 SSI 发生率分别为 3.5% (2/57) 和 19.6% (44/224), 器官/腔隙感染发生率分别为 3.5% (2/57) 和 16.1% (36/224), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 厄他培南组和非厄他培南组切口感染率分别为 1.8% (1/57) 和 7.6% (17/224), 真菌/耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染率分别为 0 (0/57) 和 3.1% (7/224), 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。非厄他培南组抗生素使用时间 < 6 d 者真菌/MRSA 感染率为 0.7% (1/135), 抗生素使用时间 ≥ 6 d 者真菌/MRSA 感染率明显升高, 达 6.7% (6/89), 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 术前应用单剂量厄他培南能有效地预防肝癌肝切除术后 SSI 的发生。术后应用抗生素并不能进一步降低 SSI 发生率, 长期应用反而有增加真菌/MRSA 感染发生的危险。

关键词: 肝癌; 肝切除术; 手术部位感染; 预防; 抗生素

中图分类号: R 619⁺.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)04-0451-04

Evaluation of effect of preventive antibiotic application on postoperative surgical site infection in perioperative period of hepatectomy for liver cancer

XU Feng, TANG Bin, LIU Xiao-lin, JIA Chang-jun, ZHAO Yang, PENG Song-lin, WANG Chao, DAI Chao-liu

Department of Hepatobiliary and Splenic Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University,

Shenyang, Liaoning 110004, China

Corresponding author: DAI Chao-liu, E-mail: 278170678@qq.com

Abstract: Objective To explore how to reasonably use antibiotics to prevent surgical site infection (SSI) after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. **Methods** Retrospective analysis was carried out for the clinical data of 281 patients with liver cancer who underwent open hepatectomy in Shengjing Hospital from May 2009 to July 2015 and conformed to the inclusion criteria. According to different antibiotic application regimen in perioperative period, the patients were divided into ertapenem group ($n = 57$, treated with single dose of ertapenem before surgery) and non-ertapenem group ($n = 224$, treated with non-ertapenem antibiotics before and after surgery). The incidence of SSI was compared between two groups. **Results** The total incidence of SSI was 16.4% (46/281). There were significant differences in incidences of SSI [3.5% (2/57) vs 19.6% (44/224)] and organ/space infection [3.5% (2/57) vs 16.1% (36/224)] between ertapenem group and non-ertapenem group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There were no significant differences in the infection rates of surgical incision [1.8% (1/57) vs 7.6% (17/224)] and the infection rates of fungus/methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) [0 (0/57) vs 3.1% (7/224)] between ertapenem group and non-ertapenem group (all $P > 0.05$). In non-ertapenem group, the infection rate of fungus/MRSA in patients with antibiotic use time less than 6 days was significantly lower than that in patients with antibiotic use time more than or equal to 6 days [0.7% (1/135) vs 6.7% (6/89), $P < 0.05$]. **Conclusions** Preoperational use of single dose of ertapenem can effectively prevent the occurrence of SSI after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. The use of antibiotics after operation does not further reduce the

incidence of SSI, on the contrary, long time application could increased the risk of fungal /MRSA infection.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Hepatectomy; Surgical site infection; Prophylaxis; Antibiotics

手术部位感染(surgical site infection, SSI)是肝癌肝切除术后常见的并发症之一,发生率约 3.1% ~ 14.0%^[1]。SSI 不仅增加患者的住院时间和经济负担,还增加死亡率。肝切除术后应用抗生素被认为是预防 SSI 的有效方法,但是不合理的抗生素使用方法会导致细菌耐药和多重感染。肝脏手术属于清洁-污染手术,围术期如何正确应用抗生素就显得尤其重要。笔者总结肝癌肝切除术围术期抗生素应用的经验,以供同道参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2009 年 5 月至 2015 年 7 月在中国医科大学附属盛京医院行开腹肝癌肝切除患者的临床资料。纳入标准:(1)无远隔部位转移;(2)术前 1 周末应用抗生素;(3)术前无急性感染;(4)开腹手术;(5)无胆肠吻合或胆道探查;(6)术后病理诊断为肝细胞肝癌。符合纳入标准的病例 281 例,其中男性 220 例,女性 61 例;局部切除 89 例,段切除 75 例,左外叶切除 19 例,右半肝切除 28 例,尾状叶切除 10 例,肝中叶切除 4 例,右后叶切除 17 例,右前叶切除 6 例,左半肝切除 33 例。

1.2 SSI 诊断及分类标准 SSI 包括切口感染和器官/腔隙感染,其诊断及分类标准采用中华医学会外科学分会《围手术期预防应用抗菌药物指南》和美国疾控中心的美国医院感染监测系统的标准^[2-3]。

1.3 调查方法 查阅研究期间肝癌手术切除患者的住院病历,收集符合纳入标准患者的一般资料[年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、术前行肝动脉化疗栓塞术(TACE)、二次手术、白蛋白水平、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、肝功能 Child-Pugh 分级和总胆红素水平],手术因素(手术时间、肝切除方式、出血量、输血量、胆汁漏),抗生素应用情况,以及感染和细菌培养结果。住院时间 < 1 个月者,通过门诊或电话随访术后 1 个月内的感染情况。

1.4 统计学方法 所有数据用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。分类变量用频数和率%表示,采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组及两组一般资料 按照抗生素应用情况分为两组:厄他培南组(57 例),切开皮肤前 30 min ~ 2 h 静脉注射 1.0 g 厄他培南,术后不应用抗生素;非

厄他培南组(224 例),切开皮肤前 30 min ~ 2 h 静脉注射头孢菌素 2.0 g 或哌拉西林 4.5 g,术后继续应用抗生素,直至体温正常 3 d。两组性别、不同年龄、BMI、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、术前 TACE、二次手术、术前白蛋白 < 35 g/L、ALT \geq 40 U/L、Child-Pugh 分级、总胆红素 \geq 34.2 μ mol/L、手术方式、胆囊切除、手术时间、术中出血量 \geq 700 ml、输血量 and 胆汁漏等指标的构成比,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1、表 2。

2.2 两组术后感染情况 281 例患者中 46 例发生 SSI,感染率为 16.4% (46/281)。其中,厄他培南组和非厄他培南组 SSI 发生率分别为 3.5% (2/57) 和 19.6% (44/224),器官/腔隙感染发生率分别为 3.5% (2/57) 和 16.1% (36/224),差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);厄他培南组和非厄他培南组切口感染率分别为 1.8% (1/57) 和 7.6% (17/224),差异无统计学意义($P > 0.05$)。厄他培南组有 1 例同时发生器官/腔隙感染和切口感染,非厄他培南组有 9 例同时发生器官/腔隙感染和切口感染。见表 3。18 例感染者通过静脉血、切口分泌物或腹腔引流物培养得到致病菌。其中厄他培南组表皮葡萄球菌和肺炎克雷伯杆菌各 1 例;非厄他培南组耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)2 例,鲍曼不动杆菌 2 例,真菌感染 3 例,混合菌感染 2 例,人葡萄球菌 1 例,屎肠球菌 2 例,星座链球菌 1 例,兼有鲍曼不动杆菌和

表 1 两组一般资料 例(%)

指标	厄他培南 (n = 57)	非厄他培南 (n = 224)	χ^2 值	P 值
性别				
男	46(80.7)	174(77.7)	0.244	0.621
女	11(19.3)	50(22.3)		
年龄				
< 45 岁	7(12.3)	28(12.5)	0.244	0.885
45 ~ 60 岁	34(59.6)	126(56.3)		
> 60 岁	16(28.1)	70(31.4)		
BMI \geq 25	12(21.1)	57(25.4)	0.474	0.491
吸烟史	30(52.6)	105(46.9)	0.603	0.437
高血压病史	7(12.3)	49(21.9)	2.621	0.105
糖尿病病史	4(7.0)	26(11.6)	1.004	0.316
术前 TACE	2(3.5)	19(8.5)	1.625	0.202
二次手术	1(1.8)	13(5.8)	1.574	0.210
白蛋白(< 35 g/L)	1(1.8)	17(7.6)	2.580	0.108
ALT(\geq 40 U/L)	7(12.3)	50(22.3)	2.833	0.092
Child-Pugh 评分分级				
A	53(93.0)	197(87.9)	1.174	0.279
B	4(7.0)	27(12.1)		
总胆红素(\geq 34.2 μ mol/L)	1(1.8)	7(3.1)	0.012	0.913

表 2 两组手术相关资料 例(%)

指标	厄他培南 (n=57)	非厄他培南 (n=224)	χ^2 值	P 值
手术时间				
< 240 min	51(89.5)	197(87.9)	0.102	0.749
≥240 min	6(10.5)	27(12.1)		
手术方式				
局部切除	21(36.8)	68(30.4)	9.358	0.313
段切除	16(28.1)	59(26.3)		
左外叶切除	2(3.5)	17(7.6)		
右半肝切除	3(5.3)	25(11.2)		
尾状叶切除	0	10(4.5)		
肝中叶切除	1(1.8)	3(1.3)		
右后叶切除	5(8.8)	12(5.4)		
右前叶切除	0	6(2.7)		
左半肝切除	9(15.8)	24(10.7)		
胆囊切除	29(50.9)	91(40.6)		
术中输血	18(31.6)	87(38.8)	1.023	0.312
术中出血量(≥700 ml)	3(5.3)	22(9.8)	1.165	0.280
胆汁漏	5(8.8)	8(3.6)	2.785	0.095

表 3 两组术后感染情况 例(%)

项目	厄他培南 (n=57)	非厄他培南 (n=224)	χ^2 值	P 值
器官/腔隙感染	2(3.5)	36(16.1)	6.132	0.013
切口感染	1(1.8)	17(7.6)	2.580	0.108
合计 SSI	2(3.5)*	44(19.6)#	8.640	0.003

注: *厄他培南组有 1 例患者同时发生器官/腔隙感染和切口感染,故合计例数为 2(3-1=2);#非厄他培南组有 9 例患者同时发生器官/腔隙感染和切口感染,故合计例数为 44(53-9=44)。

表 4 非厄他培南组抗生素使用时间与真菌/MRSA 感染的关系 例(%)

项目	使用时间 < 6 d (n=135)	使用时间 ≥ 6 d (n=89)	χ^2 值	P 值
无真菌或 MRSA 感染	134(99.3)	83(93.3)	4.552	0.033
有真菌或 MRSA 感染	1(0.7)	6(6.7)		

绿脓杆菌 1 例,兼有光滑念珠菌和大肠埃希菌 1 例,兼有酵母样菌、热带念珠菌、海氏肠球菌、抗坏血酸克吕沃尔菌、大肠埃希菌、粪肠球菌和白色念珠菌 1 例。

2.3 抗生素使用时间与真菌/MRSA 感染的关系

厄他培南组和非厄他培南组真菌/MRSA 感染率分别为 0(0/57) 和 3.1%(7/224), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。非厄他培南组抗生素使用时间 < 6 d 者真菌/MRSA 感染率为 0.7%(1/135), 抗生素使用时间 ≥ 6 d 者真菌/MRSA 感染率明显升高, 达 6.7%(6/89), 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

肝切除目前仍然是肝癌首选的治疗手段。由于绝大多数的原发性肝癌患者伴有慢性肝病和肝硬化, 以及肝切除所致的肝功能不全、手术出血、糖耐量异

常、免疫力低下等原因, 肝切除术后容易发生感染, 其中大部分为 SSI。近年来, 尽管手术技术、围手术期管理水平等多个方面取得了较大进步, 但器官/腔隙感染率依旧徘徊在 10% 左右^[4-5]。器官/腔隙感染严重时会导致术后肝功能衰竭, 甚至死亡。围术期应用抗生素被认为是有效预防 SSI 的手段, 但不合理使用方式不但不能降低 SSI 发生率, 还可能引起多重感染或细菌耐药。

厄他培南是一种碳青霉烯类广谱长效抗生素, 一般不作为预防用药^[6]。不过, 近年来开始有学者探索用单剂量厄他培南来预防肥胖患者胆囊切除、胰腺部分切除等清洁-污染手术的 SSI, 初步结果显示能降低 SSI 发生率^[7-8]。在肝癌肝切除中是否可行, 目前尚不清楚。本研究结果显示, 术前单剂量厄他培南组肝癌肝切除术后 SSI 的发生率比术前联合术后使用抗生素组更低。这可能与静脉滴注 1.0 g 厄他培南 24 h 后血浆中总药物浓度仍能保持 > 1 mg/L, 可超过 90% 病原菌的最小抑菌浓度 (MIC₉₀) 有关^[9], 而且不同性别、年龄、体重或者肝脏疾病都不需要调整药物剂量^[9]。一项减重外科预防术后感染的前瞻性研究显示, 术前应用单剂量厄他培南 (1 g) 与术前应用头孢唑林 (2 g) 联合术中头孢唑林 (1 g), 或与术前应用氨苄西林 (2 g)/舒巴坦 (1 g) 比较, 术后感染发生率均没有增加^[10]。另一项评估肝切除术后氟氧头孢钠预防感染的随机对照研究也显示, 肝切除术后连续 3 d 每隔 12 h 使用氟氧头孢钠并不能减少术后感染的发生^[11]。这也印证了本研究术前单剂量厄他培南预防肝切除术后 SSI 发生的有效性。本研究中厄他培南预防器官/腔隙部位感染的效果比预防切口感染效果更明显些。部分原因在于, 厄他培南半衰期长达 4 h, 单剂量注射后 240 min 肝组织中浓度达到 5.28 mg/kg, 360 min 肝组织中浓度仍达 3.1 mg/kg, 超过 90% 病原菌的 MIC₉₀^[12]。有效药物浓度时间足够覆盖本研究中近 90% 肝切除手术的全程。

另外, 本研究结果还表明, 肝切除术后抗生素使用时间 < 6 d 者发生真菌或 MRSA 感染的几率很小, 抗生素使用时间 ≥ 6 d 者则会显著增加真菌或 MRSA 感染发生几率。Harbarth 等^[13] 研究结果也认为, 术后持续使用抗生素超过 3 d 者出现耐药菌株的几率是抗生素使用 < 2 d 者的 1.6 倍。因此, 过长时间应用抗生素将大大增加真菌、耐药菌甚至是 MRSA 感染的机会。一项随机研究显示, 使用氟氧头孢 2 d 或 5 d 对肝切除术后总体感染、远隔部位感染和 SSI 发生率均无差异^[14]。一项随机对照研究结果表明, 对于联合肝外胆管切除的大块肝切除者术后使用抗生

素 2 d 或 4 d, 术后总体感染、远隔部位感染和 SSI 发生率也均无差异^[15]。以上提示我们, 肝切除术后应用抗生素预防感染时尽可能缩短使用时间, 对于适合的病例甚至术后不使用抗生素, 也是安全的。

鉴于本研究是非随机对照研究, 尚存在不足之处: 其一, 非厄他培南组抗生素不统一, 不同的抗生素对 SSI 预防效果可能存在差异; 其二, 非厄他培南组术者较厄他培南组相对不固定, 不同术者的手术技术存在差异可能会对 SSI 发生率产生影响。一项回顾性研究显示, SSI 发生率与医生的技术水平有关, 该中心肝切除术后感染率随着时间推移明显呈逐渐下降趋势, 经不同医生实施手术的患者术后器官/腔隙感染或深部 SSI 发生率也有明显差异^[16]。

综上所述, 术前预防性使用抗生素能减少术后 SSI 发生, 建议使用半衰期能够覆盖手术全程、对肝功能影响较小的广谱抗生素。术后应用抗生素一定程度上能预防 SSI 的发生, 但使用时间最好控制在 6 d 以内, 以免产生真菌或 MRSA 等耐药菌感染。肝癌肝切除术围术期究竟如何正确使用抗生素才能更好地控制术后 SSI 的发生尚待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Kokudo T, Uldry E, Demartines N, et al. Risk factors for incisional and organ space surgical site infections after liver resection are different [J]. *World J Surg*, 2015, 39(5): 1185 - 1192.
- [2] NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004 [J]. *Am J Infect Control*, 2004, 32(8): 470 - 485.
- [3] 中华医学会外科学分会. 围手术期预防应用抗菌药物指南[J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(23): 1594 - 1596.
- [4] Sakamoto K, Tamesa T, Yukio T, et al. Risk factors and managements of bile leakage after hepatectomy [J]. *World J Surg*, 2016, 40(1): 182 - 189.
- [5] Sadamori H, Yagi T, Shinoura S, et al. Risk factors for major morbidity after liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(1): 122 - 129.
- [6] 《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.
- [7] de Werra C, Di Micco R, Pilone V, et al. Serum in vivo and in vitro activity of single dose of ertapenem in surgical obese patients for prevention of SSIs [J]. *Obes Surg*, 2013, 23(7): 911 - 919.
- [8] Mahajan SN, Ariza-Heredia EJ, Rolston KV, et al. Perioperative antimicrobial prophylaxis for intra-abdominal surgery in patients with cancer: a retrospective study comparing ertapenem and nonertapenem antibiotics [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 513 - 519.
- [9] Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem; an overview for clinicians [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53 Suppl 2: ii23 - ii28.
- [10] Ferraz áA, Siqueira LT, Campos JM, et al. Antibiotic prophylaxis in bariatric surgery: a continuous infusion of cefazolin versus ampicillin/sulbactam and ertapenem [J]. *Arq Gastroenterol*, 2015, 52(2): 83 - 87.
- [11] Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, et al. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial [J]. *Am J Surg*, 2013, 206(1): 8 - 15.
- [12] Wittau M, Wagner E, Kaefer V, et al. Intraabdominal tissue concentration of ertapenem [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(2): 312 - 316.
- [13] Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance [J]. *Circulation*, 2000, 101(25): 2916 - 2921.
- [14] Togo S, Tanaka K, Matsuo K, et al. Duration of antimicrobial prophylaxis in patients undergoing hepatectomy: a prospective randomized controlled trial using flomoxef [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(5): 964 - 970.
- [15] Sugawara G, Yokoyama Y, Ebata T, et al. Duration of antimicrobial prophylaxis in patients undergoing major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection: a randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(1): 142 - 148.
- [16] Togo S, Matsuo K, Tanaka K, et al. Perioperative infection control and its effectiveness in hepatectomy patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(11): 1942 - 1948.

收稿日期: 2017 - 10 - 30 修回日期: 2017 - 12 - 24 编辑: 石嘉莹