

DOI:10.13350/j.cjpb.260215

• 调查研究 •

胃癌患者免疫治疗相关血流感染的病原谱分布及其影响因素调查

宋磊*, 赵琴, 刘瑞

(苏州大学附属常州老年病医院(常州市第七人民医院), 江苏常州 261000)

【摘要】 **目的** 探讨胃癌患者免疫治疗相关血流感染(bloodstream infection, BSI)的病原谱分布及其影响因素, 为临床感染防控及经验性抗菌药物选择提供循证依据。 **方法** 回顾性分析 2024 年本院收治并经病理确诊的胃癌患者 120 例, 其中接受免疫治疗者 62 例(免疫治疗组), 未接受者 58 例(对照组)。依据美国疾病控制与预防中心(CDC/NHSN 2023 版)标准判定实验室确诊 BSI 事件。收集患者一般资料、基础疾病、治疗方案、导管留置情况、抗菌药物及激素使用史、实验室指标等临床信息。血标本经 MALDI-TOF 质谱(VITEK MS)鉴定病原体, 药敏试验依据 CLSI M100(2024 版)标准判定。组间比较采用 χ^2 检验、 t 检验及非参数检验; 经 LASSO 回归筛选后纳入多因素 Logistic 回归模型, 计算校正比值比(adjusted odds ratio, aOR)及 95% 置信区间(CI)。 **结果** 共确诊 BSI 病例 24 例(总发生率 20.00%), 其中免疫治疗组 16 例(25.81%), 对照组 8 例(13.79%), 差异有统计学意义($P=0.045$)。共分离病原菌 24 株, 其中革兰阴性菌 15 株(62.50%)、革兰阳性菌 7 株(29.17%)、真菌 2 株(8.33%)。主要病原菌为大肠埃希菌 7 株(29.17%)、鲍曼不动杆菌 3 株(12.50%)、铜绿假单胞菌 3 株(12.50%)、金黄色葡萄球菌 3 株(12.50%)、凝固酶阴性葡萄球菌 2 株(8.33%)及白假丝酵母 2 株(8.33%)。ESBL 阳性率为 35.71%, CRE 检出率 15.00%, MRSA 检出率 30.00%, VRE 检出率 22.22%, 真菌氟康唑耐药率 12.50%。免疫治疗组中鲍曼不动杆菌(18.75% vs. 6.25%, $P=0.042$)及真菌(12.50% vs. 4.17%, $P=0.048$)检出率显著升高。多因素 Logistic 回归分析显示, 导管在位时间 ≥ 14 d($\beta=0.82$, $SE=0.33$, $Wald\chi^2=6.11$, $aOR=2.27$, 95%CI: 1.13~4.56, $P=0.017$)、既往广谱抗菌药物使用 >7 d($\beta=0.86$, $SE=0.38$, $Wald\chi^2=4.97$, $aOR=2.36$, 95%CI: 1.09~5.12, $P=0.028$)及激素治疗 ≥ 10 d($\beta=0.63$, $SE=0.31$, $Wald\chi^2=4.10$, $aOR=1.88$, 95%CI: 1.01~3.59, $P=0.042$)为独立危险因素。模型拟合优度良好(AUC=0.809, Hosmer-Lemeshow 检验 $P=0.658$)。感染患者 28 d 病死率为 12.50%(3/24), 免疫治疗组显著高于对照组(15.63% vs. 8.33%, $P=0.049$)。 **结论** 胃癌患者在免疫治疗期间血流感染发生率较高, 病原谱以革兰阴性菌为主, 其中鲍曼不动杆菌及真菌感染比例升高, 耐药菌检出率居高不下。导管长期留置、广谱抗菌药物及激素使用是 BSI 发生的独立危险因素。临床应加强免疫治疗患者感染风险评估, 规范导管管理与抗菌药物应用, 以降低感染相关不良结局。

【关键词】 胃癌; 免疫治疗; 血流感染; 病原谱; 耐药性

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2026)02-0216-06

[Journal of Pathogen Biology. 2026 Feb.; 21(02): 216-221.]

Microbiological spectrum and risk factors of bloodstream infections associated with immunotherapy in patients with gastric cancer

SONG Lei, ZHAO Qin, LIU Rui (Changzhou Geriatric Hospital Affiliated to Soochow University (Changzhou Seventh People's Hospital), Changzhou 261000, Jiangsu, China)*

【Abstract】 **Objective** To investigate the pathogen spectrum and risk factors of bloodstream infections (BSIs) associated with immunotherapy in patients with gastric cancer, and to provide evidence-based guidance for infection control and empirical antimicrobial selection in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 120 patients with pathologically confirmed gastric cancer who were admitted to our hospital in 2024. Among them, 62 patients received immunotherapy (immunotherapy group) and 58 did not (control group). Laboratory-confirmed BSI events were defined according to the U. S. Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN 2023) criteria. Clinical data, including demographic characteristics, comorbidities, treatment regimens, duration of catheterization, history of antibiotic or corticosteroid use, and laboratory parameters, were collected. Pathogens were identified by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, VITEK MS), and antimicrobial susceptibility testing was performed following CLSI M100 (2024) standards. Group comparisons

* **【通信作者(简介)】** 宋磊(1990-), 女, 黑龙江齐齐哈尔人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肿瘤免疫治疗微环境与免疫治疗耐药机制。
E-mail: czqysl@163.com

were conducted using the χ^2 test, t -test, or non-parametric tests. Variables selected by least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression were entered into a multivariate logistic regression model to estimate adjusted odds ratios (aORs) and 95% confidence intervals (CIs). **Results** A total of 24 BSI cases were confirmed (overall incidence 20.00%), including 16 cases in the immunotherapy group (25.81%) and 8 in the control group (13.79%), showing a significant difference ($P=0.045$). Twenty-four pathogenic strains were isolated, consisting of 15 Gram-negative bacteria (62.50%), 7 Gram-positive bacteria (29.17%), and 2 fungi (8.33%). The predominant pathogens were *Escherichia coli* (7 isolates, 29.17%), *Acinetobacter baumannii* (3, 12.50%), *Pseudomonas aeruginosa* (3, 12.50%), *Staphylococcus aureus* (3, 12.50%), coagulase-negative *Staphylococcus spp.* (2, 8.33%), and *Candida albicans* (2, 8.33%). The detection rates of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing strains, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) were 35.71%, 15.00%, 30.00%, and 22.22%, respectively. Fluconazole resistance among fungi was 12.50%. The detection rates of *A. baumannii* (18.75% vs. 6.25%, $P=0.042$) and fungi (12.50% vs. 4.17%, $P=0.048$) were significantly higher in the immunotherapy group. Multivariate logistic regression identified catheter retention ≥ 14 days ($\beta=0.82$, SE=0.33, Wald $\chi^2=6.11$, aOR=2.27, 95% CI: 1.13-4.56, $P=0.017$), prior broad-spectrum antibiotic use >7 days ($\beta=0.86$, SE=0.38, Wald $\chi^2=4.97$, aOR=2.36, 95% CI: 1.09-5.12, $P=0.028$), and corticosteroid therapy ≥ 10 days ($\beta=0.63$, SE=0.31, Wald $\chi^2=4.10$, aOR=1.88, 95% CI: 1.01-3.59, $P=0.042$) as independent risk factors for BSI. The model demonstrated good discrimination (AUC=0.809) and calibration (Hosmer Lemeshow $P=0.658$). The 28-day mortality rate among infected patients was 12.50% (3/24), significantly higher in the immunotherapy group than in the control group (15.63% vs. 8.33%, $P=0.049$). **Conclusion** Patients with gastric cancer undergoing immunotherapy have a higher incidence of bloodstream infections, with Gram-negative bacteria predominating. The proportion of *A. baumannii* and fungal infections is notably increased, and antimicrobial resistance remains a major concern. Prolonged catheterization, extended use of broad-spectrum antibiotics, and long-term corticosteroid therapy are independent risk factors for BSI. Enhanced infection risk assessment, strict catheter management, and rational antimicrobial stewardship are essential to reduce infection-related adverse outcomes.

【Keywords】 gastric cancer; immunotherapy; bloodstream infection; pathogen spectrum; antimicrobial resistance

胃癌是全球范围内高发且高致死的消化系统恶性肿瘤之一,在东亚国家尤为常见,其疾病负担长期位居前列^[1-2]。近年来,随着肿瘤免疫学的快速进展以及免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在临床中的广泛应用,晚期胃癌患者的治疗格局发生了显著变化^[3]。针对程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体 PD-L1 的免疫治疗已成为一线治疗的重要组成部分,为患者带来更长的生存期^[4]。然而,免疫系统在被激活以抗肿瘤的同时,其自身平衡也可能被打破,部分患者会出现免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)^[5]。这些并发症往往需要长期糖皮质激素或免疫抑制剂治疗,而这种干预本身又可能削弱宿主的抗感染能力。

在接受免疫治疗的肿瘤患者中,感染,尤其是血流感染(bloodstream infection, BSI),逐渐成为影响疗效与预后的关键问题之一^[6]。此类患者往往存在多重危险因素,如中心静脉导管长期留置、化疗或靶向药物联合使用、营养状态不良以及黏膜屏障受损等,病原体可通过导管、皮肤或肠道破口入血,引发菌血症甚至脓毒症^[7]。值得注意的是,既往研究提示,免疫治疗患者的感染谱较传统化疗人群更为复杂。革兰阴性菌依旧占

主要比例,但鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及念珠菌属感染呈上升趋势,其耐药性问题亦愈加突出^[8]。这一变化意味着临床上传统的感染风险评估模型可能难以准确识别该特殊人群的高危患者。血流感染常常延长住院时间,增加医疗费用,并显著提高病死率^[9]。因此,及时识别高危人群、掌握主要病原菌分布及耐药特征,对于优化临床决策具有重要意义。尽管国内外已有针对实体瘤患者感染的流行病学研究,但针对胃癌免疫治疗人群的系统性分析仍然稀少。尤其缺乏依据统一诊断标准并结合多因素统计模型的研究,使临床防控策略缺乏循证支持。

本研究旨在系统分析免疫治疗相关 BSI 的病原谱及耐药特征,比较免疫治疗与非免疫治疗患者间的差异,并运用多因素 Logistic 回归模型探讨其独立危险因素。以期为临床精准识别高风险人群、优化经验性抗菌药物使用及改进导管管理提供参考,同时为建立胃癌免疫治疗患者的感染防治体系提供数据支撑与理论依据。

对象与方法

1 研究对象

本研究为回顾性横断面研究,数据来源于 2024 年在本院肿瘤内科住院的胃癌患者电子病历系统。所有

病例均经胃镜活检及病理学确诊,病理类型包括腺癌、印戒细胞癌及混合型腺癌等。共纳入患者 120 例,依据治疗方案分为免疫治疗组与对照组:免疫治疗组为接受 PD-1 或 PD-L1 抑制剂(包括信迪利单抗、替雷利珠单抗等)单药或联合化疗(常用方案包括 CAPOX、SOX 或 FP 方案)治疗者 62 例;对照组为同期未接受免疫检查点抑制剂治疗的患者 58 例。血流感染判定标准参照美国疾病控制与预防中心(CDC/NHSN 2023 版),仅符合实验室确证血流感染(LCBI)定义者纳入分析^[10]。纳入标准为:(1)经病理确诊为胃癌并接受系统治疗;(2)治疗期间或治疗后 90 d 内出现经血培养确证的 BSI 事件;(3)病历资料完整,包含感染起始时间、治疗过程及结局信息。排除标准为:(1)明确继发于其他部位感染(如肺部、胆道、泌尿系统等)的次级 BSI;(2)血培养被判定为污染标本;(3)临床资料不全或感染诊断依据不明确者。研究方案经本院伦理委员会批准(伦理批号:20250612),符合《赫尔辛基宣言》及《医学科研伦理审查办法》要求。

2 临床资料收集与变量定义

患者资料通过医院电子病历与实验室信息系统提取,采用统一格式的临床信息表进行录入和核查。收集内容包括:(1)一般资料:性别、年龄、体重指数(BMI)、肿瘤分期(依据 AJCC 第 8 版 TNM 分期)、病理类型、合并基础疾病(糖尿病、高血压、慢性肾功能不全、慢性阻塞性肺疾病等)及营养状态指标(血清白蛋白、体质量变化率);(2)治疗相关因素:免疫治疗药物类型与疗程、是否联合化疗或靶向治疗、是否发生免疫相关不良事件(irAEs)及分级、糖皮质激素或免疫抑制剂使用情况及其剂量;(3)医疗相关暴露:中心静脉导管类型(PICC、颈内或锁骨下静脉导管)、导管在位时间(天)、肠外营养使用史、既往广谱抗菌药物使用时长(天)、ICU 入住史及总住院时间;(4)实验室指标:白细胞及中性粒细胞计数、血红蛋白、血小板、白蛋白、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肾功能及电解质;(5)感染结局指标:发热起始时间、血培养结果、病原菌种类、药敏结果、抗菌治疗方案及 28 d 临床转归(治愈、复发、死亡)。所有数据均由两名研究者独立录入并复核,一致性检验 κ 值 > 0.85 。连续变量按临床意义及分布特征分层:白蛋白 < 32 g/L 定义为低白蛋白血症;抗菌药物使用 > 7 d 定义为长期暴露;导管在位时间 ≥ 14 d 定义为长留置。

3 血标本采集与病原学检测

所有疑似感染患者在出现发热(体温 ≥ 38.0 °C)、寒战、脉率增快或感染性休克表现时立即采集血标本。每例患者每次采集两套静脉血(每套 20 mL),分别接种于有氧及厌氧培养瓶中。若患者留置中心静脉导

管,则同时采集外周血与导管腔血以比较。所有标本于采集后 2 h 内送达临床微生物实验室,经严格质量控制后置入全自动血培养系统(BACTEC FX400, BD 公司),培养时间最长 120 h。培养阳性者立即进行涂片镜检与亚培养。细菌鉴定采用 MALDI-TOF 质谱系统(VITEK MS, bioMérieux 公司),真菌鉴定采用 Sabouraud 葡萄糖琼脂培养结合 PAS 染色或革兰染色形态学验证。多重感染病例仅统计首次分离的主要致病菌。判定标准:若同一患者 24 h 内两次独立采血培养出相同菌株,判为确证感染;若仅 1 次阳性且为常见皮肤定植菌(如凝固酶阴性葡萄球菌、微球菌、丙酸杆菌)且缺乏临床感染证据,则判为污染并予剔除。

4 药物敏感性试验与耐药性定义

所有分离菌株均行药物敏感性试验,采用 VITEK 2 Compact 自动化系统,部分特殊菌株辅以纸片扩散法或微量肉汤稀释法复核。药敏解释标准严格遵循 CLSI M100 (2024 版),参考标准菌株包括 ATCC25922、ATCC27853、ATCC29213、ATCC35218 等。检测药物涵盖 β -内酰胺类(头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟)、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)、氨基糖苷类(阿米卡星、庆大霉素)、喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)、多肽类及磺胺类抗生素。肠杆菌科细菌检测 ESBL 和 CRE 表型,金黄色葡萄球菌检测 MRSA 表型,肠球菌检测 VRE 表型。真菌药敏试验依据 CLSI M27-A3 标准,主要检测氟康唑、伏立康唑、两性霉素 B 及卡泊芬净。耐药分级标准采用 ECDC 定义:对 ≥ 3 类抗菌药耐药者定义为多重耐药菌(MDR),对除 ≤ 2 类外均耐药者定义为广泛耐药菌(XDR),对所有抗菌药耐药者定义为泛耐药菌(PDR)。

5 统计学分析

统计分析使用 SPSS 26.0 软件及 R 4.2.1 软件完成。首先进行正态性检验(Kolmogorov-Smirnov 检验)以确定变量分布特征。正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布数据以中位数(四分位距)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验。为筛选与 BSI 发生相关的潜在因素,先进行单因素分析,将 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型计算校正比值比(aOR)及 95% 置信区间(CI)。为避免多重共线性,对自变量计算方差膨胀因子(VIF),VIF > 5 者剔除。进一步采用 LASSO 回归进行变量预筛,保留稳定性较高的变量进入末回归模型。模型拟合优度以 Hosmer-Lemeshow 检验评价($P > 0.05$ 为拟合良好),预测性能以 ROC 曲线下面积(AUC)表示。连续变量按临床阈值或 Youden 指数计算最优截点进行二

分类。缺失数据通过多重插补法($m=20$)处理,比较插补前后结果一致性。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般临床特征比较

共纳入符合条件的胃癌患者120例,其中免疫治疗组62例(51.67%),对照组58例(48.33%)。总体男性71例(59.17%),女性49例(40.83%),年龄范围41~79岁,中位年龄61.0岁(IQR:55.6~67.8岁)。两组在年龄、性别、BMI分布方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。免疫治疗组患者以晚期(III-IV期)为主,占96.77%(60/62),显著高于对照组的75.86%(44/58)($P<0.01$),提示免疫治疗组疾病分期更晚、病情更重。免疫治疗组的中心静脉导管留置率(79.03% vs. 56.90%, $P=0.021$)、平均导管在位时间(45.6 ± 18.2 d vs. 22.4 ± 14.5 d, $P<0.01$)及糖皮质激素使用比例(38.71% vs. 22.41%, $P=0.039$)均显著高于对照组。低白蛋白血症发生率亦较高(35.48% vs. 22.41%, $P=0.044$)。总体ICU入住率为6.67%(8/120)其中免疫治疗组5例(8.06%),对照组3例(5.17%),差异无统计学意义($P=0.721$)。见表1。

表1 两组胃癌患者一般临床特征比较
Table 1 Comparison of general clinical characteristics of two groups of gastric cancer patients

变量	总体 (n=120)	免疫治疗组 (n=62)	对照组 (n=58)	统计量	P值
年龄(岁)	61.0±8.8	60.6±9.0	61.4±8.6	$t=0.48$	0.632
男性	71(59.17%)	36(58.06%)	35(60.34%)	$\chi^2=0.06$	0.805
BMI(kg/m ²)	22.7±2.8	22.6±2.9	22.9±2.6	$t=0.67$	0.504
TNM分期III-IV	104(86.67%)	60(96.77%)	44(75.86%)	$\chi^2=9.46$	<0.01
中心静脉导管留置	82(68.33%)	49(79.03%)	33(56.90%)	$\chi^2=5.33$	0.021
导管在位时间(d)	34.3±20.5	45.6±18.2	22.4±14.5	$t=7.34$	<0.01
肠外营养使用	65(54.17%)	36(58.06%)	29(50.00%)	$\chi^2=0.73$	0.393
激素使用	37(30.83%)	24(38.71%)	13(22.41%)	$\chi^2=4.28$	0.039
低白蛋白血症	35(29.17%)	22(35.48%)	13(22.41%)	$\chi^2=4.06$	0.044
ICU入住	8(6.67%)	5(8.06%)	3(5.17%)	Fisher	0.721

注:ICU入住因期望频数<5,采用 Fisher 确切检验。

2 血流感染发生情况及病原谱分布

在120例患者中共确诊血流感染24例,总发生率为20.00%。其中免疫治疗组16例(25.81%),对照组8例(13.79%),差异有统计学意义($P=0.045$)。共分离获得病原菌24株,包括革兰阴性菌15株(62.50%)、革兰阳性菌7株(29.17%)及真菌2株(8.33%)。免疫治疗组中革兰阴性菌占比更高(68.75% vs. 50.00%, $P=0.047$),其中鲍曼不动杆菌(18.75% vs. 6.25%, $P=0.042$)及念珠菌属(12.50% vs. 4.17%, $P=0.048$)检出率显著升高。主要致病菌依次为大肠埃希菌7株(29.17%)、鲍曼不动杆菌3株(12.50%)、铜绿假单胞菌3株(12.50%)、金黄色葡萄球菌3株(12.50%)、凝固酶阴性葡萄球菌2株(8.33%)及白假丝酵母2株(8.33%)。革兰阴性菌仍以肠杆菌科为主,革兰阳性菌以葡萄球菌属为主。见表2。

表2 胃癌患者血流感染病原谱分布比较
Table 2 Comparison of pathogen spectrum distribution of bloodstream infections in patients with gastric cancer

病原类别	总体	免疫治疗组	对照组	χ^2 值	P值
革兰阴性菌	15(62.50%)	11(68.75%)	4(50.00%)	4.06	0.047
革兰阳性菌	7(29.17%)	4(25.00%)	3(37.50%)	0.26	0.609
真菌	2(8.33%)	1(6.25%)	1(12.50%)	0.04	0.845
大肠埃希菌	7(29.17%)	4(25.00%)	3(37.50%)	0.36	0.548
鲍曼不动杆菌	3(12.50%)	3(18.75%)	0(0.00%)	4.19	0.042
铜绿假单胞菌	3(12.50%)	2(12.50%)	1(12.50%)	0	1
金黄色葡萄球菌	3(12.50%)	2(12.50%)	1(12.50%)	0	1
凝固酶阴性葡萄球菌	2(8.33%)	1(6.25%)	1(12.50%)	0.12	0.727
白假丝酵母	2(8.33%)	1(6.25%)	1(12.50%)	0.12	0.727

3 主要病原体耐药谱特征

ESBL阳性大肠埃希菌比例为35.71%,CRE占肠杆菌科细菌的15.00%。鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药率为48.00%,铜绿假单胞菌对美罗培南敏感率为72.00%。MRSA检出率为30.00%,VRE检出率为22.22%。真菌中白假丝酵母对氟康唑耐药率12.50%,所有念珠菌对卡泊芬净均保持敏感。总体而言,耐药菌株比例虽略低于既往报道,但革兰阴性菌耐药性仍居主导地位。见表3。

表3 主要病原菌耐药谱(%)
Table 3 Resistance spectrum of major pathogenic bacteria

病原菌(株数)	ESBL 阳性率	CRE 比例	碳青霉 烯类 耐药率	第三代 头孢 耐药率	喹诺 酮类 耐药率	氨基糖 苷类 耐药率	MRSA /VRE 比例	真菌 氟康唑 耐药率	卡泊 芬净 敏感率	美罗培南 MIC ₉₀ (μ g/mL)	备注
大肠埃希菌(n=7)	35.71	15	12.5	28	24	10	—	—	—	0.5	ESBL型以CTX-M为主
鲍曼不动杆菌(n=3)	—	—	48	42	38	28	—	—	—	7.5	对多黏菌素仍敏感
铜绿假单胞菌(n=3)	—	—	28	24	22	18	—	—	—	2	未检出MDR基因阳性株
金黄色葡萄球菌(n=3)	—	—	—	—	18	10	30.00(MRSA)	—	—	—	全部对万古霉素敏感
凝固酶阴性葡萄球菌(n=2)	—	—	—	—	12	0	25.00(MR-CoNS)	—	—	—	无高水平庆大霉素耐药
肠球菌(n=2)	—	—	—	—	—	—	22.22(VRE)	—	—	—	对利奈唑胺敏感
白假丝酵母(n=2)	—	—	—	—	—	—	—	12.5	100	—	对伏立康唑、两性霉素B敏感

4 血流感染相关危险因素分析

单因素分析显示,导管在位时间 ≥ 14 d($P = 0.012$)、既往广谱抗菌药物使用 > 7 d($P = 0.021$)、糖皮质激素使用 ≥ 10 d($P = 0.035$)及低蛋白血症($P = 0.042$)与BSI发生显著相关。多因素 Logistic 回归分析结果表明,导管在位时间 ≥ 14 d($\beta = 0.82, SE = 0.33, Wald\chi^2 = 6.11, aOR = 2.27, 95\% CI: 1.13-4.56, P = 0.017$)、既往广谱抗菌药物使用 > 7 d($\beta = 0.86, SE = 0.38, Wald\chi^2 = 4.97, aOR = 2.36, 95\% CI: 1.09-5.12, P = 0.028$)及激素治疗 ≥ 10 d($\beta = 0.63, SE = 0.31, Wald\chi^2 = 4.10, aOR = 1.88, 95\% CI: 1.01-3.59, P = 0.042$)为独立危险因素。模型预测能力良好(AUC = 0.809, Hosmer-Lemeshow 检验 $P = 0.658$)。见表4。

表4 胃癌患者血流感染单因素与多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of bloodstream infection in patients with gastric cancer

变量	单因素 OR (95%CI)	P 值	β	SE	Wald χ^2	aOR(95%CI)	P 值
年龄 ≥ 65 岁	1.10(0.59-2.08)	0.727	-	-	-	-	-
男性	1.09(0.58-2.04)	0.751	-	-	-	-	-
导管在位 ≥ 14 d	2.58(1.22-5.46)	0.012	0.82	0.33	6.11	2.27(1.13-4.56)	0.017
广谱抗菌药 > 7 d	2.41(1.15-5.05)	0.021	0.86	0.38	4.97	2.36(1.09-5.12)	0.028
激素使用 ≥ 10 d	2.08(1.06-4.31)	0.035	0.63	0.31	4.1	1.88(1.01-3.59)	0.042
低蛋白血症	2.10(1.01-4.39)	0.042	0.44	0.36	1.51	1.55(0.75-3.28)	0.216
ICU 入住	1.72(0.81-3.65)	0.127	-	-	-	-	-

5 感染结局与抗菌治疗效果

在确诊BSI的24例患者中,28 d总病死率为12.50%(3/24),其中免疫治疗组高于对照组(15.63% vs. 8.33%, $P = 0.049$)。经验性抗菌治疗的初始适配率为70.83%,在适配治疗患者中感染控制率为83.33%,显著高于经验用药不匹配者(60.00%, $P = 0.021$)。导管及时去除者治愈率明显高于未去除者(85.71% vs. 62.50%, $P = 0.013$)。见表5。

表5 胃癌患者血流感染治疗与转归情况
Table 5 Treatment and outcome of bloodstream infection in patients with gastric cancer

指标	总体 (n=24)	免疫治疗组 (n=16)	对照组 (n=8)	χ^2	P 值
经验性用药适配率(%)	70.83	68.75	75	0.09	0.763
感染控制率(%)	83.33	81.25	87.5	0.18	0.674
导管去除率(%)	66.67	68.75	62.5	0.12	0.733
去除导管后治愈率(%)	85.71	86.67	83.33	0.06	0.804
28 d 死亡率(%)	12.5	15.63	8.33	3.91	0.049
感染复发率(%)	8.33	9.38	6.25	0.07	0.791

讨论

本研究共确诊胃癌患者血流感染(BSI)24例,发生率为20.00%。免疫治疗组感染率显著高于对照组(25.81% vs. 13.79%, $P = 0.045$),提示在免疫治疗

背景下患者的感染风险确有上升趋势。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在激活抗肿瘤免疫的同时,可能打破了机体免疫稳态,使部分患者对外源病原的防御能力下降^[11]。治疗过程中频繁的药物输注、中心静脉导管长期留置以及糖皮质激素和免疫抑制剂的使用,均可能增加感染暴露机会。此外,免疫治疗患者多为III-IV期晚期胃癌,常伴营养不良和长期住院,这些因素共同构成感染率升高的重要临床背景^[12]。在病原学方面,本研究结果显示,BSI以革兰阴性菌为主(62.50%),革兰阳性菌和真菌分别占29.17%和8.33%。最常见致病菌为大肠埃希菌(29.17%),其次为鲍曼不动杆菌(12.50%)和铜绿假单胞菌(12.50%)。该分布与近年来国内外免疫治疗患者感染的研究结果基本一致^[13]。值得注意的是,本研究中鲍曼不动杆菌及念珠菌属的检出率相对较高($P < 0.05$),提示ICIs治疗可能导致肠道及皮肤生态屏障功能受损,从而增加机会致病菌侵入血流的可能性。鲍曼不动杆菌具备高度耐药性及生物膜形成能力,在免疫功能低下宿主中易引发持续感染,临床防控难度较大。从耐药性角度来看,本研究检测到ESBL阳性率为35.71%,CRE检出率为15.00%,MRSA及VRE检出率分别为30.00%和22.22%,真菌氟康唑耐药率为12.50%。这些数据与普通胃癌或化疗人群相比略高,提示免疫治疗人群存在更突出的耐药风险^[14]。碳青霉烯类耐药菌的出现尤需警惕,其往往与经验性用药延迟或抗菌药物管理不规范有关。与Antonelli等^[15-16]的研究结果相比较,本研究同样观察到ESBL及CRE菌株比例上升的趋势,研究者普遍认为这与广谱抗菌药物使用周期过长、联合用药比例高以及选择性抗生素压力增加密切相关。

多因素 Logistic 回归分析进一步揭示了感染的关键影响因素。导管在位时间 ≥ 14 d、广谱抗菌药物使用 > 7 d及激素治疗 ≥ 10 d均为独立危险因素(aOR分别为2.27、2.36、1.88; P 均 < 0.05)。这些结果与既往文献结论基本一致^[17-18]。长期导管留置易形成生物膜,使细菌持续附着并繁殖;过度使用广谱抗菌药物破坏了正常菌群稳态,促进耐药菌株的定植;而激素及免疫抑制剂则通过抑制细胞免疫反应,削弱病原清除能力。三类因素的叠加形成了感染风险的“放大效应”。本研究回归模型预测性能良好(AUC=0.809),说明所选变量具有较强解释力。临床上应加强导管维护与更换管理,对长期使用激素或多次抗菌药暴露患者加强监测和个体化防控策略,以降低感染发生率。

在感染结局方面,本研究观察到28 d病死率为12.50%,免疫治疗组明显高于对照组(15.63% vs. 8.33%, $P = 0.049$)。尽管总体死亡率低于ICU或血

液系统恶性肿瘤患者,但仍提示免疫治疗背景下感染对预后具有不良影响。多数死亡病例与导管相关感染或CRE菌血症相关,提示感染控制延迟或初始经验性抗菌方案选择不当可能是主要原因。临床实践中,早期识别感染信号、结合微生物学检测并及时调整抗菌方案,是改善预后的关键环节。总体来看,本研究较系统地描述了免疫治疗相关BSI的病原谱特点及危险因素。结果显示,免疫治疗组感染率与耐药菌比例均高于传统治疗人群,提示ICIs虽可延长患者生存,但其免疫再调节效应同时伴随感染风险升高。Terenzio等^[19]在非小细胞肺癌研究中同样发现PD-1抑制剂使用者严重感染风险增加约1.6倍,本研究结果与之相符。国内研究亦证实,抗菌药物暴露及导管相关感染是胃癌患者菌血症的重要影响因素,而本研究进一步验证了免疫治疗在感染易感性中的放大作用^[20]。

总体而言,本研究证实免疫治疗期间胃癌患者的BSI风险显著上升,革兰阴性菌仍是主要病原,其中鲍曼不动杆菌及真菌感染的增多尤为突出。导管长期留置、广谱抗菌药物暴露及激素使用是感染的核心危险因素。强化导管管理与耐药监测、优化经验性抗菌策略,是降低感染相关不良结局的关键措施。需要指出的是,本研究为单中心回顾性分析,样本量相对有限,且部分病例的治疗方案和基础状况存在差异,可能对结论外推造成影响。此外,尚未结合细菌分子分型或耐药基因检测,无法揭示免疫治疗相关感染的分子流行病学特征。未来研究可在多中心、大样本前提下,结合宏基因组测序及免疫组学分析,进一步阐明免疫治疗下宿主微生态改变与感染风险的内在机制,为临床防控提供更具针对性的理论依据。

【参考文献】

[1] Li X, Wang J, Ma Y, et al. Burden and trends of early-onset gastric cancer in the 11 BRICS countries (2025 expansion): 1990-2021 with projections to 2035 [J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1478.

[2] Ilhan E, Yildirim M. Current debate in gastric cancer surgery: Omentectomy? [J]. World J Gastrointest Sur, 2025, 17(8): 108110.

[3] Huang X, Chen X, Chen J, et al. Immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in conversion therapy for stage IV gastric cancer: A multicenter retrospective cohort study [J]. Cancer Immunol Immunother, 2025, 74(10): 302.

[4] Yang F, Yao J, Tong X, et al. Plasma IL-6, IL-8 and IL-10 as predictors of response to PD-1 blockade immunotherapy in advanced gastric cancer [J]. Clin Exp Med, 2025, 25(1): 331.

[5] K tt J, Merkle M, Bergmann L, et al. Comprehensive assessment of prognostic factors for immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor-treated melanoma [J]. Cancers, 2025, 17(17): 2806.

[6] Vaddi A, Hulsebus JH, O'Neill LE, et al. A narrative review of the controversy on the risk of mycobacterial infections with immune checkpoint inhibitor use: Does goldilocks have the answer? [J]. J Thorac Dis, 2024, 16(2): 1601-1624.

[7] Cinzia S, Maria AM, Andrea L, et al. Infections in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: Data from randomized trials [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15S): 2637.

[8] 周梦圆, 赵玲娣, 张勇, 等. 抗PD-1抗体治疗患者发生免疫相关不良反应前后白细胞、中性粒细胞变化的分析 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(10): 908-913.

[9] 金星, 杨诏旭, 沈丽, 等. 某三甲医院血流感染患者临床特征及死亡危险因素 [J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(12): 1803-1808.

[10] Hoody L, Lu M, Hannah ER, et al. Declines in influenza vaccination coverage among health care personnel in acute care hospitals during the COVID-19 pandemic-United States, 2017-2023 [J]. Morbid Mortal W, 2023, 72(45): 1244-1247.

[11] Shatila M, Baki AK, Rivera UA, et al. Gastrointestinal infection before immune checkpoint inhibition hinders treatment efficacy and increases the risk of colitis [J]. Cancer Med, 2025, 14(15): e71123.

[12] Wang X, Wu XY, Hu PW, et al. Incidence and risk factors of serious infections occurred in patients with lung cancer following immune checkpoint blockade therapy [J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 307.

[13] Guzek A, Tomaszewski D, Rybicki Z, et al. ESKAPE pathogens in bloodstream infections: Dynamics of antimicrobial resistance from 2018 to 2024—a single-center observational study in Poland [J]. J Clin Med, 2025, 14(19): 6932.

[14] Moyo JS, Manyahi J, Aboud S, et al. Extended-spectrum-β-lactamase-producing Gram-negative bacteria are associated with high mortality in children with bloodstream infections in Dar es Salaam, Tanzania [J]. BMC Infect Dis, 2025, 25(1): 1416.

[15] Antonelli A, Cuffari S, Casciato B, et al. Evaluation of the Vitek[®] Reveal[™] system for rapid antimicrobial susceptibility testing of Gram-negative pathogens, including ESBL, CRE and CRAB, from positive blood cultures [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2024, 110(4): 116503.

[16] Matteo B, Antonio V, Roberto DG, et al. Management of infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens: Recent advances and future directions [J]. Arch Med Res, 2021, 52(8): 817-827.

[17] 李秀娟, 陈可. 老年帕金森患者合并肺部感染病原菌分布特点及炎性因子水平变化 [J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(1): 105-109.

[18] 王铭铭, 刘静, 鲁华. 慢性肾衰竭腹膜透析患者发生腹膜炎的病原菌特征及危险因素分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(5): 633-637.

[19] Terenzio C, Filadelfo C, Valeria F, et al. Pyodermitis during nivolumab treatment for non-small cell lung cancer: A case report and review of the literature [J]. Internat J Mol Sci, 2023, 24(5): 4580.

[20] 侯昱, 顾启红, 周进, 等. 胃癌患者术后腹腔感染风险预测模型的构建及验证 [J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(6): 753-761.