

肝硬化患者腹水感染致病菌菌谱变化与药敏分析

丁 熠, 陈金联, 朱金水

■背景资料

肝硬化腹水感染是临床常见病, 发病机制受多种因素作用。对8 a的肝硬化腹水患者住院患者的资料进行回顾性分析、对比和归纳, 致病菌菌谱有很大变化, 近几年出现厌氧菌、真菌感染, 值得临床医务人员注意。抗生素耐药也很明显。腹水常规、涂片或血培养的阳性率低。

丁熠, 安徽省铜陵县人民医院内科 安徽省铜陵市 244000
陈金联, 朱金水, 上海交通大学附属第六人民医院消化内科
上海市 200233
通讯作者: 丁熠, 244000, 安徽省铜陵市, 安徽省铜陵县人民医
院内科. tongdingyi@126.com
电话: 0562-8810213
收稿日期: 2005-09-09 接受日期: 2005-09-30

Bacterial spectrum changes and analysis of antibiotic sensitivity in ascitic infection patients with hepatic cirrhosis

Yi Ding, Jin-Lian Chen, Jin-Shui Zhu

Yi Ding, Department of Internal Medicine, People's Hospital of Tongling County, Tongling 24400, Anhui Province, China

Jin-Lian Chen, Jin-Shui Zhu, Department of Gastroenterology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Correspondence to: Yi Ding, Department of Internal Medicine, People's Hospital of Tongling County, Tongling 24400, Anhui Province, China. tongdingyi@126.com

Received: 2005-09-09 Accepted: 2005-09-30

Abstract

AIM: To observe and analyze the changes of bacterial spectrum and antibiotic sensitivity in ascitic infection patients with liver cirrhosis.

METHODS: The clinical data of ascitic infection patients with liver cirrhosis at Child-Pugh stage B and C were analyzed retrospectively and comparatively.

RESULTS: The gram-negative bacilli covered the largest percentage in the patients at Child-Pugh stage B and C, and colon bacteria were the most common pathogenic factors, the percentages of which were 45.8% and 60.3%, respectively. The sensitivities of gentamycin, amikacin, and ampicillin to colon bacteria were 88.9%, 91.1% and 44.4%, respectively, during the period from the year 1997 to 2000, and those decreased to 35.2%, 39.8%, and 26.1%, respectively, during the period from the year 2001 to 2004. The sensitivity of cephalosporin to colon bacteria was 81.8% during the period of 2001 to 2004. However, the infections of fungicides and anaerobes

were found increasing from 2001 to 2004.

CONCLUSION: Preventive adoption of antibiotics in the treatment of ascitic infection patients with liver cirrhosis must be based on the results of bacterium culture and antibiotic sensitivity test.

Key Words: Ascitic infection; Hepatic cirrhosis; Pathogenic bacteria; Antibiotic sensitivity

Ding Y, Chen JL, Zhu JS. Bacterial spectrum changes and analysis of antibiotic sensitivity in ascitic infection patients with hepatic cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(10):1008-1011

摘要

目的: 探讨肝硬化腹水感染致病菌变化及细菌对抗生素敏感性的变化。

方法: 对处于Child-Pugh分级B、C阶段肝硬化腹水感染患者临床数据进行回顾性分析。

结果: 两个阶段的主要致病菌仍是革兰氏阴性杆菌, 两个时期, 致病菌仍以大肠杆菌为主, 分别占45.8%和60.3%。但1997-2000年的大肠杆菌药敏中庆大霉素敏感率达88.9%、丁胺卡那霉素敏感率达91.1%、氨苄青敏感性达44.4%, 2001-2004年中分别下降到35.2%、39.8%、26.1%。2001-2004年大肠杆菌对头孢类敏感性达81.8%以上。近年来菌谱及其耐药性发生变化, 厌氧菌和真菌感染呈上升趋势。

结论: 针对肝硬化腹水, 预防性应用抗生素, 为了避免耐药菌的产生, 应依据腹水培养和药敏试验结果, 从而提高临床疗效。

关键词: 肝硬化; 腹水感染; 致病菌; 药敏

丁熠, 陈金联, 朱金水. 肝硬化患者腹水感染致病菌菌谱变化与药敏分析. *世界华人消化杂志* 2006;14(10):1008-1011
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1008.asp>

0 引言

肝硬化患者后期顽固性腹水是肝硬化患者常见

表 1 1997-2000, 98例35株致病菌体外抗生素药敏情况 n (%)

致病菌	株数	构成比	庆大霉素	丁胺卡那	氨苄青霉素	氧哌嗪	左氧氟沙星	头孢唑啉	头孢三嗪
大肠杆菌	45	45.8%	40 (88.9)	41 (91.1)	30 (44.4)	16 (35.6)	20 (44.4)	31 (68.9)	43 (96.5)
克雷伯菌	18	18.4%	5 (27.8)	6 (33.3)	3 (16.7)	4 (22.2)	5 (27.8)	12 (66.6)	16 (88.9)
变形杆菌	3	3.2%	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.6)	3 (100)
其他杆菌	4	4.0%	—	—	—	—	—	—	—
链球菌	13	13.2%	6 (46.2)	7 (38.9)	8 (61.5)	6 (46.2)	2 (15.3)	12 (92.3)	12 (92.3)
肠球菌	8	8.2%	3 (37.5)	4 (50)	5 (62.5)	4 (50)	2 (25)	7 (87.5)	7 (87.5)
葡萄球菌	7	7.2%	6 (85.7)	6 (85.7)	5 (71.4)	4 (51.7)	3 (42.9)	6 (85)	7 (100)

0前为例数, 0内为敏感例数占总例数的百分比, “—”表示未作统计。

的症状,可并发自发性腹膜炎。门诊的肝硬化患者合并自发性腹膜炎发生率约3.5%,而住院的肝硬化患者发生率约10%-30%^[1]。腹水进行细菌培养+药敏检查,可以指导临床治疗。我们回顾过去8 a肝硬化腹水患者的细菌培养+药敏结果,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 1997-2004, 本院消化科住院的肝硬化腹水患者按时间顺序分两个阶段,即1997-01/2000-12为第一阶段,2001-01/2004-12为第二阶段。

1.2 方法 肝硬化患者肝功能按Child-Pugh方法分级,选取两个阶段为B级或C级患者,各组患者的临床表现、生化指标、细菌学检查和影像学结果均符合1998年全国腹水学术会议制定的肝硬化并发(SBP)诊断标准。其中第一阶段共有98例,男50例,女48例,平均52.7岁,肝炎后肝硬化伴腹水78例(80%),酒精性9例(9%),心源性4例(4%),血吸虫性3例(3%),其他4例(4%);第二阶段共有146例,男87例,女59例,平均55.4岁,肝炎后肝硬化伴腹水110例(75%),酒精性18例(12%),心源性7例(5%),血吸虫性3例(2%),其他14例(8%)。两组患者的年龄、性别、临床表现均无明显差异。均由医生严格消毒抽取腹水10 mL,注入无菌血培养瓶。细菌鉴定按WHO推荐K-B法进行。细菌培养用上海复兴公司FORTUN2000细菌培养仪。所用MH培养和药敏纸片由杭州无知微生物试剂有限公司提供。

统计学处理 所得数据采用陈述性描述与 χ^2 检验,用SPASSY 10.0软件进行分析。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 1997-2000肝硬化腹水感染致病革兰氏阴性杆菌占71.2%,这与国内外文献报道基本相符。

其中大肠杆菌占45.8%,其他包括几个比例很少致病革兰氏阴性杆菌占4%,没有统计;革兰氏阳性菌占28.2%,比例最高为链球菌占13.2%。大肠杆菌对庆大霉素敏感率为88.9%、丁胺卡那91.1%、大肠杆菌对氨苄青霉素的敏感率为44.4%。革兰氏阳性菌中,链球菌对头孢类较敏感,其中头孢唑啉敏感率达92.3%以上,头孢三嗪敏感率达92.3%(表1)。

2.2 2001-2004肝硬化腹水感染致病菌革兰氏阴性杆菌占76.8%,其中大肠杆菌占60.3%,其他包括几个比例很少致病革兰氏阴性杆菌占3.4%,没有统计;革兰氏阳性菌占18.4%,比例最高为链球菌占11.6%。大肠杆菌对庆大霉素敏感率为35.2%、丁胺卡那39.8%、大肠杆菌的对氨苄青霉素敏感率为26.1%。大肠杆菌对庆大霉素、丁胺卡那、氨苄青霉素敏感性下降明显,对头孢三代敏感率仍保持在80.0%以上,尤其对头孢哌酮/舒巴坦敏感率在90%以上,可能该抗生素对内酰胺酶稳定,对染色体介导酶和质粒介导头孢菌素酶稳定,对头孢哌酮/舒巴坦,碳青霉烯类均敏感在95%以上。在表2中出现厌氧菌4株(2.7%)和真菌3株(2.1%)感染的病例。厌氧菌对氨苄青霉素敏感率25%,对头孢三代敏感率仍保持在75.0%以上。

2.3 1997-2000大肠杆菌占45.8%,2001-2004大肠杆菌占60.3%,两者有比较明显的差异,其他致病菌比率见表3。

2.4 大肠杆菌,克雷伯菌,葡萄球菌对庆大霉素、丁胺卡那霉素敏感率在1997/2001与2001-2004两阶段内有显著性差异,其他细菌抗生素敏感性见表4。

3 讨论

肝硬化患者由于脾功能亢进,机体免疫力下降,肠黏膜屏障功能下降,门体静脉间侧支循环建

■创新盘点

本文不仅分析致病菌菌谱和药敏有很大变化,而且在讨论中分析导致致病菌变化原因,提出如何提高致病菌阳性率诊断的方法。

■应用要点

致病菌以大肠杆菌为主, 近来出现厌氧菌、真菌感染, 提醒临床医务人员需要注意。预防性治疗以第三代头孢为主。经验应用氨苄西林+氨基甙类、阿莫西林+克拉维酸, 第二代头孢或第三代头孢+阿莫西林/克拉维酸。提倡腹水培养和药敏试验后, 针对性应用抗生素。

表 2 2001-2004, 146例46株致病菌体外抗生素药敏情况 n (%)

致病菌	株数	构成比	庆大霉素	丁胺卡那	氨苄青霉素	环丙沙星	头孢三嗪	头孢哌酮	泰能
大肠杆菌	88	60.3%	31 (35.2)	36 (39.8)	23 (26.1)	53 (60.2)	72 (81.8)	80 (91)	86 (97.7)
克雷伯菌	19	13.1%	4 (21.1)	6 (31.5)	6 (31.5)	8 (42.1)	13 (68.4)	16 (84.2)	18 (94.7)
其他肠杆菌	5	3.4%	—	—	—	—	—	—	—
葡萄球菌	10	6.8%	5 (50)	5 (50)	6 (60)	2 (20)	6 (60)	8 (80)	9 (90)
链球菌	17	11.6%	3 (17.6)	10 (58.2)	7 (41.4)	2 (5.9)	13 (76.5)	15 (88.2)	16 (94.1)
厌氧菌	4	2.7%	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	3 (75)	3 (75%)	4 (100)
真菌	3	2.1%	—	—	—	—	—	—	—

()前为例数, ()内为敏感例数占总例数的百分比, “—”表示未作统计。

表 3 1997-2000与2001-2004主要致病菌构成比较 (%)

时间	大肠杆菌	克雷伯菌	链球菌	肠球菌	葡萄球菌	厌氧菌	真菌
1997-2000	45.8	18.4	13.2	8.2	7.2	0	0
2001-2004	60.3 ^a	13.1 ^b	11.6 ^b	0	6.8 ^b	2.7	2.1

^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$ vs 1997-2000

表 4 1997-2000与2001-2004主要致病菌药敏试验敏感率比较 (%)

致病菌	庆大霉素		丁胺卡那		氨苄青霉素		头孢三嗪	
	1997-2000	2001-2004	1997-2000	2001-2004	1997-2000	2001-2004	1997-2000	2001-2004
2001-2004								
大肠杆菌	88.9	35.2 ^a	91.1	39.8 ^a	44.4	26.1	96.5	81.8
克雷伯菌	27.8	21.1 ^b	33.3	31.5	16.7	31.5	66.6	68.4
葡萄球菌	85.7	50.0 ^a	57.0	50.0 ^b	71.4	60.0	85.0	90.0

^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$.

立, 发生自发性腹膜炎的几率为3%-8%^[1]. 腹腔感染多为院内获得性感染, 如不能及时诊断和治疗, 会迅速发展成感染性休克和肾功能衰竭, 是导致患者死亡的直接原因^[2]. SBP患者腹水与肠道细菌潜在体生物特征有关^[3], 另有报道腹水感染与肠道通透性改变有关^[4]. 据多数文献报导, 肝硬化腹水感染大多以大肠杆菌为主^[5]. 这与本文报告相近。

1997-2000与2001-2004这两个阶段, 致病菌仍以大肠杆菌为主, 占45.8%和60.3%. 1997-2000的大肠杆菌药敏中庆大霉素敏感率达88.9%、丁胺卡那敏感率达91.1%、氨苄青霉素敏感性达44.4%, 2001-2004中分别下降到35.2%、39.8%、26.1%. 2001-2004大肠杆菌对头孢类敏感性达81.8%以上. 这与目前大量应用抗生素, 尤其以滥用抗生素产生耐药有关, 认为对临床上肝硬化出现腹水, 尤其出现顽固性腹水应作腹水培养+药敏试验, 有助于提高肝硬化

腹水临床疗效. 腹水常规或涂片的阳性率极低, 用血培养瓶在抗生素应用之前能提高阳性率. 目前, 国内外已开展PCR方法, 扩展细菌的16SrR基因, 病原菌的阳性率达90%以上^[6-7].

预防性治疗肝硬化腹水感染时, 经验应用氨苄西林+氨基甙类、阿莫西林+克拉维酸, 第二代头孢或第三代头孢+阿莫西林/克拉维酸. 有人认为服用喹诺酮类2次/wk, 连用2 wk, 达不到预防作用^[8]. 但1次/wk, 连用半年, 能降低SBP发生率^[9]. 目前多以第三代头孢为一线用药, 疗程要足, 至少要8 d^[10].

特别需要注意的是2001-2004期间肝硬化腹水培养中出现的需氧菌、厌氧菌和真菌感染, 这需要区别继发性腹膜炎而非仅仅考虑SBP诊断. Evans对门诊无症状肝硬化腹水患者腹水与住院肝硬化腹水培养后, 结果有明显差异^[11]. 腹水总蛋白小于10 g/L患者SBP发生率是腹水总蛋白大于10 g/L患者的6倍^[12]. 也有文献报道, 腹

水总蛋白 $<10\text{ g/L}$ 患者SBP发生率为 $>10\text{ g/L}$ 患者的10倍。现在认为, 结合腹水中腹水总蛋白大于 10 g/L 、葡萄糖 $<2.7\text{ mmol/L}$ 、LDH $>225\text{ U/L}$ 或高于血LDH上限, 常提示肠穿孔所致的继发性腹膜炎^[13]。多次腹腔穿刺术、锁骨下静脉置管可引发医源性院内感染, 不适当的预防性抗生素的应用扰乱了肠道内正常菌群, 促进了某些致病菌, 如真菌、绿脓杆菌等生长繁殖, 从而成为优势菌, 这可能与近年来腹腔真菌感染有关^[5]。2001-2004真菌感染者, 其为介入术和深静脉置管术后, 故临床应引起重视。并发其他病应用激素也可导致真菌^[14]。同时可并发结核性腹膜炎^[15]。如腹水蛋白 $>25\text{ g/L}$ 或者白细胞 $>0.25\times 10^9/\text{L}$ 、PMN $<25\%$, 应考虑结核性腹膜炎可能, 需进一步检查, 如结核杆菌涂片或培养阳性, 腹水ADA/血清ADA >1 , 这有助于结核性腹膜炎的诊断。如腹水中CEA升高及腹水纤维连接蛋白(Pn) $>57\text{ mg/L}$, 应考虑到恶性腹水可能, 需进一步检查, 排除恶性腹水^[16]。

总之, 肝硬化腹水感染临床表现不典型, 致病菌仍以革兰氏阴性杆菌为主, 但致病菌菌谱已发生变化, 临床药敏已发生明显变化。对临床上肝硬化腹水患者出现不明原因发热、腹痛、对治疗不敏感, 尤其对治疗不敏感的顽固性腹水应及时进行腹水培养+药敏试验, 可以提高治疗效果, 改善患者生存质量。

4 参考文献

- 1 陈灏珠. 实用内科学. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2004; 1854-1855
- 2 张斌, 万谟彬, 王灵台. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎发病机制研究进展. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2003; 23: 103-105
- 3 王瑞玲, 梁后杰, 刘俊康, 徐启旺. 自发性细菌性腹膜炎腹水中肠道细菌潜生体生物特性的研究. 中华医院感染学杂志 2002; 12: 816-825
- 4 郭长青, 黄宏春, 李继昌, 宁寒冰. 肝硬化自发性腹水感染患者肠通透性检测的临床意义. 中华内科杂志 2004; 43: 530-531
- 5 韩春云, 李桂珍. 30例肝硬化患者腹腔感染病原菌及药敏分析. 实用肝脏病杂志 2003; 6: 98
- 6 Such J, Frances R, Munoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, Rodriguez-Valera F, Pascual S, Sola-Vera J, Carnicer F, Uceda F, Palazon JM, Perez-Mateo M. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 2002; 36: 135-141
- 7 Frances R, Benlloch S, Zapater P, Gonzalez JM, Lozano B, Munoz C, Pascual S, Casellas JA, Uceda F, Palazon JM, Carnicer F, Perez-Mateo M, Such J. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004; 39: 484-491
- 8 Terg R, Llano K, Cobas SM, Brotto C, Barrios A, Levi D, Wasen W, Bartellini MA. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long-term administration, with daily and weekly dosages. *J Hepatol* 1998; 29: 437-442
- 9 杨大明, 孟宪镛. 医院感染自发性细菌性腹膜炎危险因素探讨. 中华医院感染学杂志 2001; 11: 417-419
- 10 贾杰. 肝硬化腹腔感染的治疗. 临床肝胆病杂志 2004; 20: 6-7
- 11 Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37: 897-901
- 12 李易, 韩盛玺. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎易患因素分析. 临床消化病杂志 2001; 13: 184-185
- 13 Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keefe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol* 2001; 34: 215-221
- 14 苏尊玮, 王仁明, 黄兴清. 腹水真菌感染2例报道. 中国肝脏病杂志 2000; 8: 281
- 15 房红梅, 姚冬梅, 姚希贤. 肝硬化并发继发感染. 中国全科医学 2003; 6: 455-456
- 16 袁春, 连建奇, 黄长形, 叶进. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎诊断现状及研究进展. 国外医学·流行病学、传染病学分册 2004; 31: 361-364

■名词解释

潜生体生物(CGC): 细菌在一定条件下, 可能出现短小杆菌和纤细状菌两种形态交替而致的宏观波动生长, 呈现潜生序变化的生物。

电编 张敏 编辑 张海宁