

# 胆石病患者胆汁细菌学检查分析

李奉达, 邱法波, 刘宁

## ■背景资料

胆汁及胆结石中细菌的存在是细菌在胆结石形成中起作用的最可靠、最客观的证据。有实验表明细菌培养结果与胆道疾病的严重程度、胆石的成分、胆石的位置和既往手术史等因素有关。本研究意在青岛地区的胆石病患者中展开调查, 通过术中胆汁细菌培养结果来判断不同情况下细菌的分布情况, 为胆石病的治疗提供思路。

李奉达, 邱法波, 刘宁, 青岛大学医学院附属医院肝胆外科  
山东省青岛市 266000

作者贡献分布: 此课题由邱法波设计; 研究过程由邱法波、李奉达及刘宁操作完成; 数据统计分析与论文写作由李奉达完成。

通讯作者: 邱法波, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院肝胆外科. qiu fabo@sina.com.cn

电话: 0532-82911323

收稿日期: 2008-10-25 修回日期: 2008-11-25

接受日期: 2008-12-01 在线出版日期: 2008-12-18

## Bile bacterial investigation in patients with cholelithiasis

Feng-Da Li, Fa-Bo Qiu, Ning Liu

Feng-Da Li, Fa-Bo Qiu, Ning Liu, Department of Hepatobiliary Surgery, Hospital Affiliated to Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Fa-Bo Qiu, Department of Hepatobiliary Surgery, Hospital Affiliated to Medical College of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. qiu fabo@sina.com.cn

Received: 2008-10-25 Revised: 2008-11-25

Accepted: 2008-12-01 Published online: 2008-12-18

## Abstract

**AIM:** To examine characteristics and drug sensitivity of biliary bacteria for effective antibiotic application.

**METHODS:** Bile of 138 patients was collected, and germ culture and antibiotic susceptibility were carried out. The patients were divided into different groups according to symptom, position of stone and surgical operation history.

**RESULTS:** Of 138 cases of bile culture, 88 were positive with a positive rate of 63.8%. Twenty five kinds and 94 strains bacteria were identified, of which, 61 were Gram-negative (64.8%), 30 were Gram-positive (31.9%), and 3 were fungi (3.19%). The resistance rates of the main bacteria against imipenem, meropenem, vancomycin, teicoplanin, amikacin, and cefepime in bile were low, and against amoxicillin, piperacillin, ticarcillin, ciprofloxacin were very high.

**CONCLUSION:** The positive rate of biliary bacterial culture in cholelithiasis is related to sever-

ity of biliary infection, bile stone position and operation history. The most common bacteria in bile have a high resistant rate to most common antibiotics, and monitoring should be strengthened.

**Key Words:** Cholelithiasis; Bile; Bacteria culture; Bacterial sensitivity tests

Li FD, Qiu FB, Liu N. Bile bacterial investigation in patients with cholelithiasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(35): 4004-4007

## 摘要

**目的:** 了解青岛地区胆石病患者的胆汁细菌培养种类及特点。

**方法:** 对2007-02/2008-08期间入住我科138例胆石病患者术中抽取胆汁进行细菌培养并进行鉴定及药敏分析。根据发病时情况、结石部位及既往手术史分别进行分组分析。

**结果:** 138份胆汁中共有88例培养出细菌, 阳性检出率为63.8%; 共培养出细菌25种94株, 革兰阴性杆菌61株(占64.8%), 革兰阳性菌30株(占31.9%), 真菌3株(占3.19%)。胆汁中的主要细菌对亚胺培南、美洛培南、万古霉素、替考拉宁、阿米卡星、头孢吡肟的耐药率很低, 对阿莫西林、哌拉西林、替卡西林、环丙沙星等的耐药率非常高。

**结论:** 患者症状不同、结石部位不同及既往手术史不同, 培养结果有差异; 培养出的细菌对临床常用抗菌素的耐药率较高, 应加强监测。

**关键词:** 胆石病; 胆汁; 细菌培养; 药敏试验

李奉达, 邱法波, 刘宁. 胆石病患者胆汁细菌学检查分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16(35): 4004-4007

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/4004.asp>

## ■同行评议者

魏经国, 教授, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院放射科

## 0 引言

胆石病是常见病, 胆石的形成被认为是多因素相互作用的结果, 但是确切的发病机制仍不十

分清楚. 胆汁、结石中细菌的存在是细菌在胆石形成中可靠、客观的证据<sup>[1]</sup>. 胆道系统致病菌种除与其原发病有关外, 还与其解剖学位置有重要关系. 因此, 研究胆石病患者胆汁中细菌培养类型并对其进行药敏分析, 对于胆石病的预防和治疗具有重要意义. 本研究通过对近期入住我科手术治疗的胆石病患者138例进行其胆汁细菌培养结果及药敏分析, 为本地区胆石病的预防及治疗提供依据.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-02/2008-08入住我科手术治疗的胆石病患者138例. 其中男66例, 女72例, 年龄23-85(平均 $59.5 \pm 13.1$ )岁. 所有患者中11例入院时伴随腹痛、发热、黄疸等胆系感染症状. 胆囊结石24例, 胆总管结石18例, 肝内胆管结石29例, 肝内胆管及胆总管结石30例, 胆囊及胆总管结石22例, 胆囊、胆总管及肝内胆管结石15例(各分组相互间不包括). 32例既往有胆道手术史.

1.2 方法 所有患者于手术中切开胆总管前用5 mL无菌注射器直接穿刺胆囊或胆总管抽取胆汁3-5 mL, 按《全国临床检验操作规程》进行细菌培养及药敏试验. 质控菌株为大肠埃希氏菌标准菌株(ATCC25922), 铜绿假单胞菌标准菌株(ATCC27853), 金黄色葡萄球菌(ATCC25923). 判定标准依据美国临床实验室国家标准化委员会(NCCLS)公布的标准. ESBLs检测采用NCCLS推荐的双纸片确证实验方法.

**统计学处理** 使用SPSS13.0统计分析软件对各组数据行四格表资料的卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性.

## 2 结果

2.1 细菌分布 138份胆汁中共有88例培养出细菌, 阳性检出率为63.8%; 共培养出细菌25种94株, 其中23例检出2种细菌, 分布见表1. 检出的细菌中革兰阴性杆菌62株占65.3%, 以大肠埃希菌和克雷伯菌为主. 革兰阳性菌30株占31.6%, 以粪肠球菌和链球菌为主. 真菌3株占3.1%.

2.2 各组的细菌培养结果 11例有胆道感染症状的患者中, 有9例检出细菌, 无感染症状的127例患者中有79例检出细菌, 两组的阳性率差别有统计学意义( $\chi^2 = 8.092$ ,  $P < 0.01$ ). 32例既往有胆道手术史患者中, 共有27例检出细菌, 116例初次手术患者共有61例检出细菌, 两组间的细菌培养阳性率差别明显( $\chi^2 = 10.514$ ,  $P < 0.01$ ). 不同结石部位的胆汁培养可以看出, 单纯胆囊结

石的细菌培养阳性率最低(16.7%), 培养阳性率最高者为胆囊、胆总管及肝内胆管均存在结石时. 各组之间的细菌培养阳性率差别有意义( $\chi^2 = 30.805$ ,  $P < 0.01$ , 表2).

2.3 药敏分析 由表3可见, 革兰阴性杆菌对头孢吡肟、美洛培南、亚胺培南的耐药率最低, 对阿莫西林、替卡西林、头孢噻吩等均有较高耐药率. 由表4可见, 革兰阳性球菌对万古霉素、替考拉宁的耐药率最低, 而对阿莫西林、氨苄西林及头孢他啶的耐药率较高. 培养出的2例白假丝酵母菌对大扶康、伊曲康唑、两性霉素B及5-FU均敏感. 1例曲霉属未做药敏试验.

## 3 讨论

正常情况下胆汁内无细菌生长. 由于胆道与肠道是相通的, 胆道感染时, 特别是胆总管的梗阻致胆汁排泄不畅, 其致病菌主要来自肠道的逆行性感染, 所以胆道感染的致病菌的种类一般情况下与肠道细菌的种类基本一致<sup>[2]</sup>.

既往多数研究表明, 胆道感染的致病菌以G<sup>-</sup>杆菌为主, 且主要为大肠埃希杆菌属、克雷伯杆菌属和肠杆菌属, 而G<sup>+</sup>球菌相对较少, 主要为肠球菌属<sup>[3]</sup>. 感染胆汁细菌分布以绿脓杆菌为主, 而G<sup>+</sup>球菌则以粪链球菌为主, 且构成比较明显增加<sup>[4]</sup>. 本组138例标本中共检出两种或两种以上细菌的标本共有23例. 需氧菌94株, G<sup>-</sup>主要为大肠埃希菌, 占39.4%, G<sup>+</sup>为粪肠球菌与肺炎克雷伯菌, 此检出结果与以上文献报道相吻合. 其中粪肠球菌的检出比例有所上升, 可能与近年来抗菌药物大量普遍应用有关.

年龄是影响胆汁细菌培养阳性率的一个重要因素. 老年人胃酸浓度常偏低, 胃肠功能易出现紊乱, 肠道细菌易逆行感染而致胆管炎. 此外, 老年人合并糖尿病、高血压等疾病, 免疫功能降低, 胆汁分泌量少, 在存在诱发因素如胆总管结石时, 也易出现胆道细菌感染<sup>[5]</sup>.

Csendes *et al*<sup>[6]</sup>发现胆汁培养阳性率随疾病严重程度增加而增加. 众多研究表胆急性胆囊炎、急性胆管炎、梗阻性黄疸是胆汁细菌培养高阳性率的危险因素<sup>[7]</sup>. 本组资料有感染症状的11中, 虽然术前已根据经验应用抗菌素, 仍然有10例培养出细菌, 阳性率为90.9%, 无症状患者阳性率为61.4%, 符合上述特点. 因此对于有感染症状的患者, 术前应根据症状选择合理抗菌素.

关于不同胆石部位与细菌培养阳性率之间的关系有不同的观点, 一般认为胆总管结石的患者胆汁细菌培养阳性率高于胆囊结石<sup>[1]</sup>. Ohdan

### ■ 研发前沿

前期研究显示细菌感染在胆色素类结石的形成中起着决定性的作用. 通过细菌培养、显微形态学、PCR方法证明在大多数的胆色素类结石和部分胆固醇类结石中都有细菌存在, 细菌可通过复杂的、多样的机制来诱发和促进胆石的形成.

### ■ 相关报道

国内外已有研究表明胆汁中细菌的存在在结石形成中的作用.

## ■创新盘点

本文通过对本地区胆石病患者的不同情况进行分组,从而揭示胆汁细菌在胆石病患者症状、结石部位及手术史不同时的差别。

表 1 94株胆汁细菌的构成比

细菌种类	菌株数	构成比(%)
革兰氏阴性杆菌	61	64.89
大肠埃希菌	30	31.91
大肠埃希菌-ESBL(+)	7	7.45
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	7	7.45
土生克雷伯菌	2	2.13
产酸克雷伯菌	4	4.26
弗氏柠檬酸杆菌群	4	4.26
阴沟肠杆菌	2	2.13
嗜水/豚鼠气单胞菌	1	1.06
铜绿假单胞菌	1	1.06
副溶血弧菌	1	1.06
阪崎肠杆菌	1	1.06
普通变形杆菌	1	1.06
革兰阳性球菌	30	31.92
粪肠球菌	15	15.96
粪肠球菌-HLAR	1	1.06
D群链球菌	1	1.06
B群链球菌	1	1.06
禽链球菌	4	4.26
变异链球菌	1	1.06
坚韧链球菌	3	3.19
牛链球菌 I 型	1	1.06
金黄色葡萄球菌	1	1.06
鸡葡萄球菌	1	1.06
浅绿气球菌	1	1.06
真菌	3	3.19
白假丝酵母菌	2	2.13
曲霉属	1	1.06
合计	94	

表 2 结石不同部位的胆汁细菌培养情况

结石部位	细菌阳性例数(n)	培养阳性率(%)
肝内胆管	23	79.3
胆总管	11	61.1
胆囊	4	16.7
肝内胆管+胆总管	21	70.0
胆囊+胆总管	16	72.7
胆囊+胆总管+肝内胆管	13	86.7

## ■应用要点

对胆石病患者的不同情况分别进行胆汁细菌培养,并对其结果进行药敏分析,为胆石病的治疗提供依据。

*et al*<sup>[7]</sup>报道胆囊结石患者胆汁细菌培养阳性率为23.4%,混合感染为3.9%,显著低于胆总管结石的83.3%和45.8%。据本组资料显示结石部位不同,细菌培养的阳性率有明显差异,以肝内胆管与胆总管结石培养阳性率为著。可能与不同结石部位结石的成分及梗阻的症状不同有关。

对于有胆道手术史的患者胆汁培养阳性率为84.4%,明显高于无手术史患者(52.6%),与已

表 3 主要革兰阴性杆菌对20种抗菌素的耐药率(%)

抗菌素	大肠埃希菌(n=37)	克雷伯菌(n=13)	肠杆菌属(n=3)	其他G <sup>-</sup> 菌(n=8)
AMO阿莫西林	68	85	100	75
AMC阿莫西林+棒酸	24	0	33	63
PIC派拉西林	54	38	67	38
TZP派拉西林+他唑巴坦	11	8	33	13
TIC替卡西林	62	77	100	75
TCC替卡西林+棒酸	32	15	33	38
CFT头孢噻吩	62	69	67	50
CXT头孢西丁	32	54	67	50
CTX头孢噻肟	24	15	33	13
CAZ头孢他啶	22	8	33	13
FEP头孢吡肟	14	0	0	0
CXM头孢呋辛	41	38	67	13
MERO美洛培南	0	0	0	0
IMI亚胺培南	0	0	0	0
TSU复方新诺明	41	38	67	25
TOB妥布霉素	24	15	67	13
AKN阿米卡星	8	0	33	0
GEN庆大霉素	19	31	67	13
NET奈替米星	14	0	33	0
CIP环丙沙星	57	38	67	50

表 4 主要革兰阳性杆菌对种抗菌药的耐药率(%)

抗菌素	粪肠球菌(n=16)	葡萄球菌(n=2)	链球菌属(n=12)
阿莫西林	13	100	42
氨苄西林	6	50	25
哌拉西林+他唑巴坦	6	0	8
头孢他啶	25	0	33
舒普深	6	0	8
替考拉宁	0	0	0
万古霉素	0	0	0
特治星	6	0	17
庆大霉素	6	0	25
环丙沙星	13	50	42

有报道相吻合。其结果可能与胆道手术后改变了胆道正常的解剖关系,以及瘢痕形成等影响因素,导致胆道梗阻狭窄,从而引起细菌的繁殖。*Cetta et al*<sup>[8]</sup>报道行过Oddi括约肌切开或括约肌成形术的患者易复发胆总管胆色素类结石,推测可能为括约肌损伤,十二指肠液返流入胆总管与胆汁混合的结果。

胆汁中的细菌大多来自于肠道,为条件致

病菌. 由于胆道菌群是以G<sup>+</sup>为主体的多种细菌, 因此治疗时须选用对G<sup>+</sup>有较强杀伤力的抗生素, 对于混合感染者必须联合用药<sup>[9]</sup>. 本组胆汁培养出G<sup>+</sup>致病菌对氨基糖甙类的阿米卡星、奈替米星、头孢菌素、哌拉西林+他唑巴坦、亚胺培南及美洛培南的敏感率较高, 其中主要致病菌大肠埃希菌有7例为ESBL(+), 对头孢类抗生素几乎全耐药. ESBL全称超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBL), 主要在肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌中发现, 在肠杆菌属、变形杆菌属、沙雷菌属等其他肠杆菌科及铜绿假单胞菌中也多有发现, 其导致细菌对第三代头孢菌素、氨曲南及第四代头孢菌素耐药, 可考虑采用含酶抑制剂的复合制剂与试验为敏感的药物联合治疗.

本组培养出的G<sup>+</sup>球菌主要以粪肠球菌为主, 该菌亦为条件致病菌. 由于肠球菌属多重耐药细菌, 临床用药选择性较小<sup>[10]</sup>, 药敏结果显示对头孢他啶的耐药率最高, 对阿莫西林及临床常用的环丙沙星亦有较高耐药率. 其他肠球菌对阿莫西林、氨苄西林及庆大霉素和环丙沙星的耐药率均较高, 反映了临床此类抗生素过高的使用率或滥用.

在有临床症状的感染患者中, 即使术前据经验应用抗生素, 胆汁细菌的控制情况仍不理想, 原因可能为: (1)梗阻患者胆汁排泄不畅, 胆汁细菌滞留繁殖快. (2)在胆道梗阻时, 胆道内压力升高, 影响抗生素进入胆汁. Yamamoto *et al*<sup>[11]</sup>通过ERCP方法测量胆道压力, 对胆道梗阻患者胆道压力变化与一些抗生素在胆汁中排泄的影响作过研究, 证实胆道梗阻时胆道压力较正常平均升高约5倍, 其胆汁内抗生素浓度只有不到胆道压力正常时1/20, 而当胆道压力升到30 mmHg时, 胆汁内抗生素浓度近乎测不到. 因此, 在临床的实际工作中, 对于胆石病患者, 一般应根据经验选用对革兰阴性杆菌敏感度高的抗

菌素, 可改用或联用对革兰阳性菌敏感的抗菌素, 同时要注意存在的厌氧菌. 头孢三代、甲硝唑等药物在胆汁中排泄率较高, 是控制胆道感染的理想药物. 喹诺酮类抗生素在胆汁中浓度远高于血药浓度<sup>[12]</sup>. 在较严重的胆道感染中, 疗效肯定价格低廉的甲硝唑可作为首选的抗厌氧菌药与其他药物联合应用. 另外, 及时的通过手术、内镜下胆道引流或PTCD引流等降低胆道内压力, 以利于抗菌素进入胆道系统充分发挥作用也显得特别重要.

#### 4 参考文献

- 1 于宏. 细菌与胆石症的关系. 中华肝胆外科杂志 1999; 5: 353-356
- 2 陈学中, 孔刚, 杨小清. 胆汁细菌培养与临床抗生素的应用. 中国医药导报 2006; 3: 7-9
- 3 许春森, 黄长玉, 黄建富, 陈大良, 黄心宏, 殷凤峙. 近年急性重症胆管炎胆汁病原学及药敏分析. 肝胆外科杂志 2001; 9: 108-109
- 4 郭学刚, 孙安华, 詹志刚, 李彩宁, 丁杰, 樊代明. 胆道疾病患者胆汁菌群分布及药物敏感性的变化. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 24-26
- 5 叶国良, 陈会松, 盛红, 程德希. 胆石症并胆道感染患者胆汁细菌分布及与年龄性别关系探讨. 浙江临床医学 2005; 6: 626-627
- 6 Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, Diaz JC, Csendes P, Mitru N. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. Arch Surg 1996; 131: 389-394
- 7 Ohdan H, Oshiro H, Yamamoto Y, Tanaka I, Inagaki K, Sumimoto K, Hinoi T. Bacteriological investigation of bile in patients with cholelithiasis. Surg Today 1993; 23: 390-395
- 8 Cetta F. The role of bacteria in pigment gallstone disease. Ann Surg 1991; 213: 315-326
- 9 孙桂华, 孙大勇. 胆系感染及抗生素应用现状与展望. 广东医学 2002; 23: 1114-1115
- 10 张正, 王贺, 许淑珍, 赵素蕊, 刘文云, 严薇. 553株肠球菌药敏结果分析. 临床检验杂志 2003; 21: 374-375
- 11 Yamamoto S, Kubota Y, Takaoka M, Ogura M, Tsuji K, Yanagitani K, Shimatani M, Shibatani N, Imai Y, Takamidoh S, Inoue K. The effect of biliary decompression on antibiotic biliary excretion. Hepatogastroenterology 2002; 49: 330-334
- 12 厉学民, 张家敏, 毛根军, 许龙堂, 吴荣进, 郑樟栋. 胆总管探查术中胆汁细菌培养及药敏分析. 肝胆外科杂志 2007; 15: 181-183

#### ■同行评价

本文报道具有科学性, 文字书写也较严谨, 具有逻辑性, 但其相关内容已有很多报道, 缺乏创新性.

编辑 史景红 电编 吴鹏朕