

急性轻症胆源性胰腺炎患者胆汁病原菌的分布及耐药性

黄曙, 季国忠, 范志宁, 林洁, 王敏

■背景资料

对于早期轻症胆源性胰腺炎, 选择正确的抗生素非常重要, 可以避免其重症化, 缩短病程。遗憾的是, 目前国内外对胆源性胰腺炎胆道感染研究相对较少, 胆汁细菌培养之阳性率、病原菌药物敏感性等的报道差异较大, 且未对轻症、重症胰腺炎抗感染之间的差异进行分析, 对轻症胆源性胰腺炎的抗感染治疗临床上多为经验用药。

黄曙, 季国忠, 范志宁, 林洁, 王敏, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心 南京医科大学消化内镜研究所 江苏省南京市 210011

作者贡献分布: 此课题由季国忠、范志宁及王敏设计; 研究过程与统计分析由黄曙与林洁完成; 本论文由黄曙与王敏总结成文。江苏省卫生国际交流支撑计划基金资助项目, No. 苏卫国合[2011]143号

南京医科大学基金资助项目, No. 08NMUM031

通讯作者: 王敏, 副主任医师, 210011, 江苏省南京市姜家园路121号, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 南京医科大学消化内镜研究所。beautywang@yeah.net

电话: 025-58509881

收稿日期: 2012-08-01 修回日期: 2012-08-29

接受日期: 2012-09-20 在线出版日期: 2012-10-18

Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from patients with acute mild biliary pancreatitis

Shu Huang, Guo-Zhong Ji, Zhi-Ning Fan, Jie Lin, Min Wang

Shu Huang, Guo-Zhong Ji, Zhi-Ning Fan, Jie Lin, Min Wang, Institute of Digestive Endoscopy & Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China

Supported by: the Jiangsu Health International Exchange Program, No. JSH-2011-060; and the Natural Science Foundation of Nanjing Medical University, No. 08NMUM031

Correspondence to: Min Wang, Associate Chief Physician, Institute of Digestive Endoscopy & Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China. beautywang@yeah.net

Received: 2012-08-01 Revised: 2012-08-29

Accepted: 2012-09-20 Published online: 2012-10-18

Abstract

AIM: To study the profile of pathogen strains from bile of patients with acute mild biliary pancreatitis and their resistance to antimicrobial agents.

METHODS: Bile samples from 96 patients with acute mild biliary pancreatitis were cultured and tested for antibiotic susceptibility.

RESULTS: The most common organism was enterococci (27%), followed by *Escherichia coli* (19.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (11.5%), and *Klebsiella pneumoniae* (10.3%). None of Gram-positive strains were resistant to telicoplanin and

vancomycin. The percentage of Gram-negative strains that were sensitive to amikacin was highest (85.7%), followed by imipenem (81%), piperacillin and tazobactam (57.1%), cefepime hydrochloride (28.6%), and levofloxacin (19.0%). The percentage of ESBLs-producing bacteria in Gram-negative strains was 66.7%.

CONCLUSION: Enterococci have been found more commonly in patients with acute mild biliary pancreatitis. Combined antibiotic treatment with biliary decompression as early as possible is suggested for biliary obstructive infection. After biliary decompression, antibiotics will be selected according to the results of susceptibility test.

Key Words: Acute mild biliary pancreatitis; Biliary tract infection; Pathogens; Antibiotic sensitivity

Huang S, Ji GZ, Fan ZN, Lin J, Wang M. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from patients with acute mild biliary pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(29): 2836-2839

摘要

目的: 分析急性轻症胆源性胰腺炎患者胆汁病原菌的菌群分布、临床常用抗菌药物的敏感性及有关因素, 为急性胆源性胰腺炎患者抗菌药物的合理应用提供参考。

方法: 2002-01/2012-02, 96例行逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)或手术治疗的急性轻症胆源性胰腺炎患者, 取胆汁进行细菌学培养和抗菌药物敏感性检测。

结果: 96例急性轻症胆源性胰腺炎患者中69例胆汁培养阳性, 阳性率为71.9%; 主要病原菌为肠球菌属和大肠埃希菌属, 检出率分别为27.0%和19.2%, 其次为肺炎克雷伯杆菌(占11.5%)、铜绿假单胞菌(占10.3%), 真菌检出率为3.8%。其中, 革兰阳性球菌对替考拉宁、万古霉素的敏感率均为100%; 革兰阴性杆菌对阿米卡星、亚胺培南较为敏感, 敏感率分别为85.7%、81.0%; 对哌拉西林/他唑巴坦敏感率为57.1%; 对头孢他定、头孢吡肟和左氧氟沙

■同行评议者

夏时海, 副教授, 副主任医师, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科

星的敏感较低. 革兰阴性杆菌的超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum B-lactamase, ESBLs)的阳性率为66.7%.

结论:急性轻症胆源性胰腺炎患者的胆道感染以肠球菌属占首位, 对急性轻症胆源性胰腺炎合并胆道感染的治疗, 应尽早解除胆道梗阻, 并根据药物敏感性选择合适的抗生素, 尤其要注意考虑到覆盖肠球菌属.

关键词:急性轻型胆源性胰腺炎; 胆道感染; 病原菌; 耐药性

黄曙, 季国忠, 范志宁, 林洁, 王敏. 急性轻症胆源性胰腺炎患者胆汁病原菌的分布及耐药性. 世界华人消化杂志 2012; 20(29): 2836-2839
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2836.asp>

0 引言

急性胆源性胰腺炎是胆道结石病的严重并发症, 有较高的病死率^[1]. 感染是胆源性胰腺炎患者面临的不可避免的问题^[2], 但是目前已有的研究多针对重症患者, 而对轻症胆源性胰腺炎的抗感染研究甚少, 其治疗仍多为经验用药. 特别地, 选择正确的抗生素对早期轻症胆源性胰腺炎而言尤为重要, 可以避免其重症化, 缩短病程, 减少患者痛苦. 为此, 我们收集了我院2002年来急性轻症胆源性胰腺炎住院患者的临床资料及胆汁培养病原学结果, 进行统计分析, 为临床抗感染治疗提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2002-01/2012-02南京医科大学第二附属医院轻症胆源性胰腺炎住院患者96例, 男54例, 女42例, 年龄28-79岁, 中位年龄60.9岁. 按照以下急性轻症胆源性胰腺炎诊断标准入选: (1)急性胰腺炎的临床表现, 血、尿淀粉酶增高; (2)经影像学检查或胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)证实有胆道疾病; (3)参照APACHE-II (acute physiology and chronic health evaluation-II)评分标准, 入院24 h内APACHE-II ≤ 8 为轻症急性胆源性胰腺炎. 患者临床表现呈多样化, 所有患者均有腹痛, 主要为上腹部疼痛, 呈持续性钝痛; 18例有皮肤巩膜黄染. 12例患者发热, 其中6例为高热, 体温超过39℃. 6例患者有腹痛、发热及黄疸, 考虑合并急性化脓性胆管炎.

1.2 方法

1.2.1 胆汁收集与培养:对于行治疗性ERCP的患者, 当镜身到达十二指肠乳头后, 插管并经导丝确认进入胆道, 抽取胆汁5 mL注入已备好的无菌试管内. 对于行胆总管切开探查T管引流术的患者, 术中一次性无菌注射器穿刺胆总管, 抽取胆汁5 mL. 过程中严格按无菌操作进行, 送往本院检验科细菌室行细菌培养和药物敏感试验.

1.2.2 细菌分离鉴定及药敏试验:细菌分离鉴定按《全国临床检验操作规程》进行, 菌株鉴定及药敏试验用法国生物梅里埃公司生产的ATB微生物半自动分析仪培养鉴定, K-B纸片法进行药物敏感试验, 标准参照美国临床和实验室标准协会(NCCLS)标准, 抗菌药物纸片均系英国Oxoid公司药敏纸片. 质控菌株: 大肠埃希菌ATCC25922, 铜绿假单胞菌ATCC2785, 肺炎克雷伯菌ATCC35218, 均购自中国药品生物制品检定所.

1.2.3 超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum B-lactamase, ESBLs)检测鉴定:参照文献[3]并加以改进. ESBLs初筛试验: 以头孢他啶、头孢噻肟任一纸片与阿莫西林/克拉维酸之间出现齿孔状或协同抑菌斑为ESBLs初筛阳性. ESBLs确证采用纸片扩散确证试验: 头孢噻肟和头孢噻肟/克拉维酸组合、头孢他啶和头孢他啶/克拉维酸组合中任一组抑菌环的直径相差 ≥ 5 mm时, 判为ESBLs阳性株.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计学分析.

2 结果

2.1 胆汁培养结果 96例急性轻症胆源性胰腺炎患者中69例胆汁培养阳性, 阳性率为71.9%(69/96), 其中9例系双重细菌感染, 占9.4%(9/96). 69例胆汁中共分离出17种病原菌, 如表1所示, 主要病原菌为肠球菌属(21例)和大肠埃希菌(15例), 其中检出真菌3例, 其他少见菌种5例, 即聚团泛菌、液化沙雷菌、洋葱伯克霍尔德菌、奇异变形杆菌和草绿色链球菌各一例.

2.2 病原菌的药敏试验结果 96例急性轻症胆源性胰腺炎患者胆汁中检出革兰阴性菌46份, 检出率为47.9%. 分别为大肠埃希菌(15例)、肺炎克雷伯菌(9例)、铜绿假单胞菌(8例)、鲍氏不动杆菌(6例)和嗜麦芽寡养单胞菌(4份), 以及其他少见菌种如聚团泛菌、液化沙雷菌、洋葱伯克霍尔德菌、奇异变形杆菌各1例. 嗜麦芽寡养单胞菌仅对复方新诺明敏感, 其他革兰阴性杆菌对抗生素的敏感性如表2所示, 对阿米卡星、

■ 研发前沿

重症胰腺炎并发感染一直是目前国内外研究的热点, 研究涉及了病理机制、危险因素、抗生素的药理学研究等多方面. 但是, 对合并感染因素的轻症胰腺炎, 尤其是对发病率高的轻症胆源性胰腺炎的关注度不够, 其临床抗感染仍多为经验治疗, 导致病原菌的菌谱发生变化、耐药性增加、抗感染效果不佳甚至病情重症化.

■ 相关报道

目前国内外对胆源性胰腺炎胆道感染的研究中, 胆汁细菌培养的阳性率、病原菌分布及药物敏感性等各地报道差异较大, 这可能与所选病例、病情的轻重及采样方法、培养技术等有关.

■创新盘点

目前胰腺炎抗感染研究多集中于重症病例,对轻症胰腺炎研究较少;另一方面,对胆道感染的病原学研究多集中于胆石症患者,针对胆源性胰腺炎胆道感染的病原学研究仍较少。本研究首次较为系统地对比急性轻症胆源性胰腺炎患者胆汁病原菌的菌群分布、药敏及有关因素进行分析,进一步指导临床抗菌药物的选择。

表 1 78份培养阳性的胆汁中病原菌分布

分离主要菌群	n	检出率(%)
肠球菌属	21	27.0
大肠埃希菌	15	19.2
肺炎克雷伯杆菌	9	11.5
铜绿假单胞菌	8	10.3
鲍氏不动杆菌	6	7.7
嗜麦芽寡养单胞菌	4	5.1
表皮葡萄球菌	4	5.1
牛链球菌	3	3.8
真菌	3	3.8
其他临床少见菌种	5	6.4

亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶和左氧氟沙星的敏感率分别为85.7%、81.0%、57.1%、28.6%、23.8%、19.0%。

除嗜麦芽寡养单胞菌外的革兰阴性杆菌ESBLs阳性率为66.7%(28/42), ESBLs阳性菌对阿米卡星、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟和左氧氟沙星的敏感率分别为89.3%(25/28)、64.3%(18/28)、32.1%(9/28)、10.7%(3/28)和21.4%(6/28)。

96例急性轻症胆源性胰腺炎患者胆汁中检出革兰阳性球菌29份,检出率为30.2%。分别为肠球菌属(21例)、表皮葡萄球菌(4例)、牛链球菌(3例)和草绿色链球菌(1例)。主要革兰阳性球菌对抗生素的敏感性如表3所示,对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺的敏感率分别为100%、100%和89.7%,对青霉素、夫西地酸和左氧氟沙星的敏感率分别为79.3%、44.9%和34.5%,对克林霉素的耐药率达100%。

3例急性轻症胆源性胰腺炎患者胆汁培养结果示真菌感染,分别为白假丝酵母菌2例和热带假丝酵母菌1例,对5-氟尿嘧啶、两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等均敏感。

3 讨论

胆源性胰腺炎约占急性胰腺炎总数的75%左右,其发病机制与其他胰腺炎不同,目前比较公认的是与胆胰管共同通道有关,各种胆道原因引起Vater壶腹部梗阻导致胆胰管排空不畅,致胆胰管内压力升高,胆汁向胰管返流,激活胰酶从而引起胰腺自身消化而发生急性胰腺炎。正常情况下胆汁是无菌的^[4],当胆道梗阻时会影响胆汁的正常排出,导致肠道细菌上行侵入,经Vater壶腹逆行入胆道,或经门静脉或淋巴系统进入引起感染。无菌的胆汁对胰腺组织没有损害,而

感染的胆汁可以引起急性胰腺炎,表明胆道感染是胆源性胰腺炎的重要因素^[4]。因此,感染是急性胆源性胰腺炎患者不可避免的问题。但是,现有的胰腺炎抗感染研究多集中于重症^[5],对轻症胆源性胰腺炎的抗感染研究较少。另外,重症胰腺炎患者病情危重、免疫功能低下,伴随多脏器功能障碍,胰腺坏死组织继发细菌感染、深部真菌感染或双重感染^[6],感染的主要部位有腹腔、胰周、呼吸道、血行感染,因此感染情况非常复杂。而轻症胆源性胰腺炎与重症者不同,患者全身状况较好,且其感染主要是胆道感染,故不能简单的借鉴重症胰腺炎抗感染治疗的研究结果。

就治疗而言,除尽早解除梗阻和通畅引流胆汁外^[7],尽早进行胆汁培养,在细菌培养和药敏试验的基础上选择敏感的抗生素对于轻症胆源性胰腺炎是必要的。我们的研究表明,轻症胆源性胰腺炎患者胆道感染的主要病原菌是革兰阴性菌,以大肠埃希菌属比例最高,且ESBLs检出率较高,对普通的三代、四代头孢均不甚敏感。这与单纯的胆石症患者胆汁培养的研究结果一致^[8,9],但是,与单纯的胆石症不同的是,本研究中轻症胆源性胰腺炎胆道感染的首位病原菌不再是大肠埃希菌,而是肠球菌属。肠球菌属的感染率明显升高,且对夫西地酸、左氧氟沙星的敏感率较低,对克林霉素的耐药率达100%。这些菌谱的变化可能与近年抗菌药物种类迅速增加及抗菌药物尤其头孢类抗生素广泛应用,导致敏感菌死亡、耐药菌增加有关。

本研究的药敏结果显示,革兰阴性菌对碳氢酶烯类药物如亚胺培南和氨基糖苷类药物如阿米卡星敏感性高;肠球菌属对替考拉宁、万古霉素、利奈唑胺有较高的敏感率,在轻症胆源性胰腺炎患者的胆汁中尚未发现耐万古霉素的肠球菌(VRE)。这些结果提示我们可根据病情需要选择带酶抑制剂的药物或是碳氢酶烯类、替考拉宁或是万古霉素进行抗感染治疗,但是应注意使用碳氢酶烯类广谱抗菌药物所引发的二重感染。鉴于氨基糖苷类药物的耳肾毒性,阿米卡星可能存在“假敏感”现象^[10],故不推荐常规使用阿米卡星。虽然革兰阳性球菌和革兰阴性菌对头孢类和喹诺酮类的敏感度均不高。但是根据药代动力学显示,环丙沙星等喹诺酮类以及头孢曲松具有在胆汁中的浓度较高的优势^[11,12],提示我们抗菌治疗时仍可联合选用含有头孢曲松和喹诺酮类的药物。

表 2 胆汁中主要革兰阴性杆菌对抗生素的敏感性分析 $n(\%)$

革兰阴性杆菌	<i>n</i>	阿米卡星	亚胺培南	哌拉西林/他唑巴坦	庆大霉素	头孢吡肟	头孢他啶	左氧氟沙星	复方新诺明
大肠埃希菌	15	15(100.0)	15(100.0)	9(60.0)	6(40.0)	2(13.3)	2(13.3)	3(20.0)	3(20.0)
肺炎克雷伯菌	9	8(88.9)	8(88.9)	5(55.6)	5(55.6)	4(44.4)	3(33.3)	3(33.3)	0
铜绿假单胞菌	8	5(62.5)	5(62.5)	5(62.5)	0	0	0	0	0
鲍氏不动杆菌	6	5(83.3)	3(50.0)	3(50.0)	3(50.0)	3(50.0)	3(50.0)	0	2(33.3)
其他少见杆菌	4	3(75.0)	3(75.0)	2(50.0)	0	3(75.0)	2(50.0)	2(50.0)	2(50.0)
合计	42	36(85.7)	34(81.0)	24(57.1)	14(33.3)	12(28.6)	10(23.8)	8(19.0)	7(16.7)

表 3 胆汁中主要革兰阳性球菌对抗生素的敏感性分析 $n(\%)$

革兰阳性球菌	<i>n</i>	万古霉素	替考拉宁	利奈唑胺	青霉素	夫西地酸	左氧氟沙星	哌拉西林/他唑巴坦	红霉素
肠球菌属	21	21(100.0)	21(100.0)	18(85.7)	15(71.4)	6(28.6)	6(28.6)	3(14.3)	6(28.6)
表皮葡萄球菌	4	4(100.0)	4(100.0)	4(100.0)	4(100.0)	4(100.0)	4(100.0)	4(100.0)	4(100.0)
牛链球菌	3	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	0	3(100.0)	0
草绿色链球菌	1	1	1	1	1	0	0	0	0
合计	29	29(100.0)	29(100.0)	26(89.7)	23(79.3)	13(44.9)	10(34.5)	10(34.5)	10(34.5)

由于培养技术、鉴定分离方法及培养周期较长等多方面因, 本组未做厌氧菌培养, 而胆道感染中有较高的厌氧菌感染率^[13]。但厌氧菌一般并不单独引起胆道感染, 而总是与需氧菌共同存在引起混合感染, 故在胆源性胰腺炎患者的抗菌治疗时可常规加抗厌氧菌药物如奥硝唑、替硝唑等。

本组胆汁培养中真菌所占比例极低, 均为假丝酵母菌。且对常用抗真菌药物均敏感, 临床中一般使用氟康唑即可达到良好疗效。

总之, 轻症胆源性胰腺炎患者应争取条件尽早解除胆道梗阻, 在解除梗阻的同时行胆汁培养, 切实做好病原学检查, 做到“有样必采”, 在得到细菌培养和药敏结果后, 应马上改用窄谱、针对性强的抗菌药物, 实行抗菌药物的个体化原则, 提高轻症胆源性胰腺炎的治疗效果, 防止重症化, 同时保护体内正常菌群, 避免二重感染, 降低细菌耐药株的出现。但是本研究中病例数仍较少, 结果可能存在一定的偏差。为此, 我们将进一步增加样本量继续深入研究。

4 参考文献

- Wada K, Takada T, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Yokoe M, Kiriyaama S, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Arata S, Hirota M, Sekimoto M, Isaji S, Takeyama Y, Gabata T, Kitamura N, Amano H. Treatment strategy for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 79-86

- Beger HG, Gansauge F, Poch B, Schwarz M. The use of antibiotics for acute pancreatitis: is there a role? *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11: 101-107
- 罗燕萍, 张秀菊, 徐雅萍, 田芳, 沈定霞. 产超广谱B-内酰胺酶肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的分布及其耐药性研究. *中华医院感染学杂志* 2006; 16: 101-104
- Arendt T, Nizze H, Stüber E, Mönig H, Kloehn S, Fölsch UR. Infected bile-induced acute pancreatitis in rabbits. The role of bacteria. *Int J Pancreatol* 1998; 24: 111-116
- Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152
- 张第, 曹锋, 李非, 孙家邦. 重症急性胰腺炎预防性应用抗生素的Meta分析. *中华肝胆外科杂志* 2011; 17: 466-470
- 张俊旺, 李素平, 师水生, 毓珊, 齐莹. 逆行胆胰管造影对急性胰腺炎的疗效和转归的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2381-2385
- 叶国良, 陈会松, 盛红, 程德希. 胆石症并胆道感染患者胆汁与血细菌培养比较及药敏分析. *中国实用内科杂志* 2005; 25: 805-807
- 李佳俊, 何江, 李国刚, 周扬霄, 万汝根. 胆石症患者胆汁病原菌培养结果及耐药性分析. *中华医院感染学杂志* 2007; 17: 746-748
- 黎沾良. 外科患者革兰阳性球菌感染的抗菌药物治疗. *中华外科杂志* 2006; 44: 146-148
- van den Hazel SJ, de Vries XH, Speelman P, Dankert J, Tytgat GN, Huibregtse K, van Leeuwen DJ. Biliary excretion of ciprofloxacin and piperacillin in the obstructed biliary tract. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2658-2660
- 郑惊雷, 王在国, 梁力建, 陈东, 林志强, 何润沛. 胆道结石患者胆汁中头孢曲松钠的浓度分布研究. *医学研究杂志* 2009; 38: 64-65
- Kaya M, Beştaş R, Bacalan F, Bacaksız F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3585-3589

■同行评价

本研究针对轻症胆源性胰腺炎胆道感染的病原学资料进行了系统的回顾性分析, 数据统计及分析方法正确, 对临床上轻症胆源性胰腺炎患者的抗感染治疗具有重要的参考价值。

编辑 李军亮 电编 鲁亚静