

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.30.011

2011~2013 年某院胆道感染病原菌与细菌耐药性分析

吴晓春¹, 侯章梅^{2△}, 成燕², 杨薇², 颜令³

(重庆市第三人民医院:1.肝胆外科;2.医院感染管理科;3.医学检验科 400014)

[摘要] **目的** 了解胆总管结石伴胆道感染患者胆汁中主要病原菌分布及药物敏感性特点,为合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 对该院 2011 年 1 月至 2013 年 12 月 296 例胆汁标本进行回顾性调查,分析细菌培养结果及耐药情况。**结果** 296 例胆汁标本中有 199 例检出致病菌,阳性率占 67.23%,其中 21 例检出两种细菌,共检出 220 株病原菌,其中革兰阴性菌 158 株,占 71.82%;革兰阳性菌 46 株,占 20.91%;真菌 16 株,占 7.27%;革兰阴性菌对阿米卡星耐药率均较低,其次对他唑巴坦、氟康唑、三代头孢菌素及喹诺酮类的耐药率相对较低。革兰阴性菌中耐药性最高的为铜绿假单胞菌和大肠埃希菌,对大部分抗菌药物耐药率均大于 50.00%。革兰阳性球菌对替加环素的耐药率均为 0,对万古霉素、利奈唑胺的耐药率小于 30.00%,而对红霉素、克林霉素、氯洁霉素高度耐药,耐药率 70.00%~100.00%。**结论** 296 例胆总管结石伴胆道感染患者胆汁,主要病原菌是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌及屎肠球菌,对青霉素类耐药性较高。

[关键词] 胆总管结石;胆道感染;病原菌;监测**[中图分类号]** R447**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)30-4207-03**Analysis of pathogens resistant bacterial infection of the biliary 2011—2013**Wu Xiaochun¹, Hou Zhangmei^{2△}, Cheng Yan², Yang Wei², Yan Ling³

(1. Department of Hepatobiliary Surgery; 2. Department of Hospital Infection Control; 3. Department of Medical Laboratory, the Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To understand the main pathogenic bacteria distribution and drug susceptibility in the common bile duct calculi with infection, so as to provide the basis for rational use of antimicrobial agents. **Methods** Data's of 296 cases of bile specimens treated from January 2011 to December 2013 were retrospectively surveyed and drug resistance of bacteria culture results were analyzed. **Results** Among all the 296 cases, there were 199 cases of pathogenic bacteria in bile specimens, the positive rate was 67.23%; among them, there were 21 cases of two kinds of bacteria, a total of 220 strains of pathogenic bacteria were detected, and among them there were 158 strains of gram negative bacteria, accounting for 71.82%; there were 46 strains of gram positive bacteria, accounting for 20.91%; there were 16 strains of fungi, accounting for 7.27%; the lowest resistance of gram negative bacilli lies in amikacin, followed by tazobactam, aztreonam, three to four generations of cephalosporins and quinolone. Gram negative bacilli has the highest drug resistance to pseudomonas aeruginosa and e. coli, and it has a drug resistant rate higher than 50.00% to most antimicrobial drugs. Gram positive cocci has 0 drug resistance rate to add ring element, has a drug resistance rate lower than 30.00% to vancomycin and rina thiazole amine, and has highest drug resistance rate (70.00%—100.00%) to erythromycin, clindamycin and chlorine lincomycin. **Conclusion** Among all the 296 cases of common bile duct calculi bile with biliary tract infection, the main pathogenic bacteria were e. coli, klebsiella pneumoniae, eosinophilic malt narrow and excrement enterococcus bacterium; and the drug resistance to penicillin is highest.

[Key words] choledocholithiasis; biliary tract infection; pathogen; monitoring

随着医学事业的发展,抗菌药物不断地更新,在治疗胆道疾病过程中不合理使用抗菌药物现象日渐加剧,而胆道感染是胆道手术后常见的并发症,由于手术位置及生理的特殊性,容易产生耐药菌株,使胆道手术后患者医院感染治疗成为一个棘手的难题^[1-2]。为合理使用抗菌药物,为临床提供依据,笔者对本院 2011 年 1 月至 2013 年 12 月 296 例胆汁标本进行回顾性调查,并进行病原菌培养统计分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2011 年 1 月至 2013 年 12 月,共计 296 例胆汁标本,其中男 126 例,女 170 例;急性胆囊炎 131 例,胆囊结石 63 例,胆总管结石伴梗阻 23 例,肝内胆管结石症并胆管炎 15 例,胆管狭窄并感染 17 例,恶性肿瘤继发感染 47 例。

1.2 方法 (1)手术中对 296 例胆道患者,按照无菌技术操作从鼻胆引流管,采取中段胆汁或术中直接穿刺胆囊/胆总管抽取胆汁 3~5 mL,加盖后立即送往检验科细菌室,进行细菌培养。(2)鉴定:胆汁标本使用营养肉汤增菌培养,种植在重庆庆通公司提供的血平板和麦康凯平板上,在 5%~10% CO₂, 35℃下培养 48 h,通过法国梅里埃公司自动化分析仪器鉴定菌种。(3)药物敏感试验:采用法国梅里埃公司全自动药敏分析仪。质控菌株为:金黄色葡萄球菌 ATCC29213、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、产酸克雷伯菌 ATCC700324、克雷伯菌产酶菌 ATCC352、肠球菌 ATCC29212、白色念珠菌 ATCC14053。(4)结果判定:按美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐标准进行处理。超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)确证试验:严格按照

CLSI M100-S24 推荐的酶抑制剂增强纸片扩散试验按 K. B 法操作,同时使用头孢他啶、头孢噻肟和头孢他啶/克拉维酸、头孢噻肟/克拉维酸的复合纸片来进行试验,标准为当任何一种复合纸片抑菌环大于或等于其单独药物敏感纸片抑菌环直径 5 mm 时可以确定该菌株为产 ESBLs 菌株。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行数据统计分析。

2 结 果

2.1 胆道感染病原菌的种类分布 从 296 例胆道患者的胆汁标本,共 199 例胆汁培养出病原菌(无重复菌株),培养阳性率为 67.23%。21 例检出两种细菌,共检获 220 株病原菌,其中革兰阴性菌 158 株,占 71.82%;革兰阳性菌 46 株,占 20.91%;真菌 16 株,占 7.27%,见表 1。

2.2 主要革兰阴性菌耐药率 在进行耐药实验测试的抗菌药物中,革兰阴性菌中 3 种肠杆菌科耐药率最低的是亚胺培南,其次为阿米卡星、头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟和氨曲南,而氨苄西林、头孢唑啉、头孢呋辛、氨苄西林/舒巴坦等则呈现较高的耐药率大于 50.00%。2 种非发酵菌对左氧氟沙星、头孢他啶的耐药率较低小于 50.00%。铜绿假单胞菌对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、复方新诺明、呋喃妥因、亚胺培南、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢曲松、头孢替坦及头孢呋辛酯大于 50.00%,见表 2。

2.3 主要革兰阳性菌的耐药率 屎肠球菌、粪肠球菌、母鸡肠

球菌和头状葡萄球菌对替加环素的耐药率均为 0,对万古霉素、利奈唑胺的耐药率小于 30.00%,而对红霉素、克林霉素、氯洁霉素高度耐药,耐药率 70.00%~100.00%,见表 3。

表 1 胆道感染培养出的病原菌分布及构成比

病原菌	株数(n)	构成比(%)
革兰阴性菌	158	71.82
大肠埃希菌	54	24.55
肺炎克雷伯菌	48	21.82
嗜麦芽窄食单胞菌	23	10.45
铜绿假单胞菌	13	5.91
产酸克雷伯菌	12	5.45
其他	8	3.64
革兰阳性菌	46	20.91
屎肠球菌	20	9.09
粪肠球菌	12	5.45
母鸡肠球菌	10	4.55
其他	4	1.82
真菌	16	7.27
光滑假丝酵母菌	7	3.18
白色念珠菌	6	2.73
其他	3	1.36
合计	220	100.00

表 2 主要革兰阴性菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌(n=54)		肺炎克雷伯菌(n=48)		产酸克雷伯菌(n=12)		嗜麦芽窄食单胞菌(n=23)		铜绿假单胞菌(n=13)	
	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)
美罗培南	0	0	0	0	2	16.67	—	—	6	46.15
亚胺培南	1	1.85	1	2.08	1	8.33	—	—	7	53.85
阿米卡星	2	3.70	4	8.33	1	8.33	—	—	1	7.69
庆大霉素	30	55.56	17	35.42	5	41.67	—	—	3	23.08
妥布霉素	30	55.56	15	31.25	5	41.67	—	—	2	15.38
头孢替坦	2	3.70	2	4.17	2	16.67	—	—	12	92.31
哌拉西林/他唑巴坦	4	7.41	8	16.67	4	33.33	—	—	6	46.15
氨苄西林/舒巴坦	42	77.78	26	54.17	8	66.67	—	—	13	100.00
呋喃妥因	9	16.67	42	87.50	9	75.00	—	—	13	100.00
氨曲南	23	42.59	18	37.50	5	41.67	—	—	6	46.15
复方新诺明	30	55.56	19	39.58	3	25.00	1	4.35	12	92.31
头孢吡肟	18	33.33	15	31.25	3	25.00	—	—	5	38.46
头孢他啶	19	35.19	18	37.50	3	25.00	10	43.48	6	46.15
头孢曲松	31	57.41	21	43.75	5	41.67	—	—	12	92.31
头孢呋辛	32	59.26	25	52.08	9	75.00	—	—	13	100.00
头孢呋辛酯	33	61.11	25	52.08	9	75.00	—	—	13	100.00
头孢唑啉	34	62.96	25	52.08	7	58.33	—	—	13	100.00
左氧氟沙星	35	64.81	12	25.00	4	33.33	2	8.70	5	38.46
环丙沙星	35	64.81	15	31.25	5	41.67	—	—	5	38.46
哌拉西林	44	81.48	48	100.00	10	83.33	—	—	6	46.15
氨苄西林	48	88.89	48	100.00	12	100.00	—	—	13	100.00

—:表示此项无数据。

表 3 主要革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	屎肠球菌(n=20)		粪肠球菌(n=12)		母鸡肠球菌(n=10)		头状葡萄球菌(n=4)	
	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)
替加环素	0	0	0	0	0	0	0	0
万古霉素	1	5.00	0	0	3	30.00	0	0
利奈唑胺	1	5.00	1	8.33	1	10.00	0	0
奎奴普汀/达福普汀	1	5.00	11	91.67	2	20.00	0	0
四环素	10	50.00	10	83.33	6	60.00	1	25.00
高浓度链霉素	10	50.00	5	41.67	5	50.00	—	—

续表 3 主要革兰阳性菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	屎肠球菌(n=20)		粪肠球菌(n=12)		母鸡肠球菌(n=10)		头状葡萄球菌(n=4)	
	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)	耐药株数(n)	耐药率(%)
高浓度庆大霉素	15	75.00	8	66.67	8	80.00	—	—
呋喃妥因	18	90.00	1	8.33	8	80.00	1	25.00
青霉素 G	18	90.00	2	16.67	9	90.00	3	75.00
氨苄西林	18	90.00	2	16.67	9	90.00	—	—
苯唑西林	—	—	—	—	—	—	3	75.00
左氧氟沙星	19	95.00	4	33.33	9	90.00	3	75.00
环丙沙星	19	95.00	5	41.67	9	90.00	3	75.00
莫西沙星	19	95.00	4	33.33	9	90.00	2	50.00
红霉素	19	95.00	11	91.67	9	90.00	3	75.00
克林霉素	20	100.00	12	100.00	7	70.00	3	75.00
氯洁霉素	20	100.00	11	91.67	9	90.00	3	75.00
庆大霉素	—	—	—	—	—	—	2	50.00
利福平	—	—	—	—	—	—	1	25.00
复方新诺明	—	—	—	—	—	—	1	25.00
头孢曲松	—	—	—	—	—	—	3	75.00
头孢呋辛	—	—	—	—	—	—	3	75.00
头孢噻肟	—	—	—	—	—	—	3	75.00

—:表示此项无数据。

3 讨 论

胆总管结石或胆结石需多年形成,健康人体内胆道胆汁是无菌的,在某些病理情况下,如胆道梗阻、胆道内瘘、胆肠吻合、Oddi 括约肌切开等,菌群发生异位,转移到肝脏和胆道内产生致病作用^[3-4]。由于胆道感染的致病菌种类与肠道菌群基本一致^[5],胆道感染细菌经十二指肠乳头逆行、胆汁潴留伴病原菌感染形成是胆道感染的主要原因。从 296 例胆道患者的胆汁标本分析,共 199 例胆汁培养出病原菌,培养阳性率为 67.23%,与瞿渝佳等^[3]报道的阳性率 64.00% 基本一致,低于孙斌等^[4]报道。表 1 结果显示,革兰阴性菌为 158 株,构成比为 71.82%,分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌,构成比分别为 24.55%、21.82%、10.45%,与报道一致,大肠埃希菌引起的感染的比例仍为革兰阴性菌之首^[6]。混合感染(同时感染两种以上细菌病例)以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌混合感染最为常见,和文献报道相似^[7],因此,胆道感染的病原菌有必要进行强化跟踪监测。

本研究调查发现,革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌耐药性均比较严重。革兰阴性杆菌中耐药性较高的为铜绿假单胞菌和大肠埃希菌,对大部分抗菌药物耐药率均大于 50.00%,略高于文献报道^[8],这可能与地区差异有关。革兰阴性杆菌对阿米卡星耐药率均较低^[7],因体内单独用药效果较差,仍应选择联合用药。临床用药提示,替硝唑对厌氧菌有着良好的杀灭作用,对于胆道感染的患者,建议选用阿米卡星联合替硝唑方案治疗,如药物敏感结果明确,可根据治疗效果或药物敏感结果调整抗菌药物继续治疗,以提高疗效,减少耐药菌的产生。其次对他唑巴坦、氨曲南、三四代头孢菌素及喹诺酮类的耐药率相对较低。革兰阳性菌中耐药性较高的是肠球菌,对高浓度庆大霉素筛选、红霉素、克林霉素、奎奴普汀/达福普汀、氯洁霉素、四环素的耐药性率大于 50.00%,与报道基本一致^[9-10]。革兰阳性球菌对替加环素的耐药率均为 0,对万古霉素、利奈唑胺耐药率均较低,而对红霉素、克林霉素、氯洁霉素、青霉素类抗菌药物耐药率较高。

本研究通过 3 年胆道感染的病原菌与细菌耐药性进行回顾性分析,结果提示,前 5 位病原菌依次为大肠埃希菌、肺炎克

雷伯菌、肠球菌、嗜麦芽窄食单胞菌、铜绿假单胞菌,与姜艳梅等^[11]研究结果基本一致,肠球菌属所占比例明显提高。同时,真菌也成为医院感染的重要致病菌,占 7.27%,这可能与抗菌药物的广泛使用、滥用,导致菌群失调和细菌谱的变迁有关^[12]。

综上所述,胆结石并胆道感染的病原菌谱构成及耐药谱不断出现新的变迁,导致临床应用抗菌药物种类不断地增加,尤其是三四代头孢类抗菌药物的广泛应用,引起大量耐药菌株不断出现,为此,需进一步加强对胆管结石并胆道感染患者的监测,在治疗过程中要及时留取胆汁做病原学检查,为合理选用抗菌药物治疗提供有效依据。

参 考 文 献

- [1] 付顺军,李绍强,梁力建,等.肝切除手术治疗肝内胆管结石术后发生并发症的危险因素分析[J].中华肝胆外科杂志,2010,16(5):325-327.
- [2] 赵昕,王明锋,张栋,等.胆道手术后脓毒症的危险因素分析及治疗[J].中华医院感染学杂志,2011,21(4):697-699.
- [3] 瞿渝佳,张秀瑜,王云英.2012 年某医院临床病原菌分布及耐药监测性分析[J].重庆医学,2013,42(21):2514-2516.
- [4] 孙斌,郭源,李坤.胆总管结石伴胆道感染患者胆汁病原菌分布与药敏性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(14):3529-3531.
- [5] 熊国祚,张俊方,戴先鹏,等.胆道感染患者胆汁培养的菌谱调查及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(1):198-199.
- [6] 黄宗明,龙勇,杨婧.胆道手术感染细菌分布状况及抗菌药物的敏感性调查与研究[J].宜春学院学报,2009,31(4):62-63.
- [7] 段群欢.胆道手术患者细菌感染及抗菌药物敏感性分析[J].海南医学,2012,23(16):124-126.
- [8] 何瀚,翟宏军,余正平,等.胆管结石感(下转第 4212 页)

FURL 的出现对上尿路结石的治疗方式产生了巨大的影响,作为一种新兴的腔镜技术,它可以进入输尿管硬镜不能到达的肾盂、肾盏进行碎石^[8],并且避免了 PCNL 在建立皮肾通道时对肾脏及其周围器官组织所造成的创伤。即使术中结石移位,输尿管软镜都可以处理结石。输尿管软镜鞘对输尿管壁的保护,也避免了手术操作过程对输尿管壁的损伤^[9]。大量国内外文献都表明 FURL 具有创伤小、痛苦小、应用范围广、并发症发生率低、术后住院时间短等优势,应用前景非常广阔^[10-11],但对于直径小于或等于 2 cm 且有手术指征的肾结石,两种手术方式的利弊,临床上仍存在很大争议。

从本研究结果可以看出,PCNL 和 FURL 均达到了较高的结石清除率,PCNL 组手术时间明显短于 FURL 组,PCNL 因术中建立穿刺通道对肾脏及周围组织的损伤,术后需绝对卧床休息数日以避免剧烈运动引起肾脏出血,而 FURL 术后若无并发症次日便可拔除尿管下床活动,所以 PCNL 组术后住院时间明显长于 FURL 组。虽然两组患者术 Hb 值比较无明显差异,但是术后 24 h PCNL 组术后 Hb 下降值明显高于 FURL 组。无论是 PCNL 还是 FURL 均为侵入性手术,结石里的细菌在手术过程中可侵袭患者机体,引起患者术后寒战、高热甚至感染性休克等严重并发症甚至危及患者生命^[12],两组患者术前血常规、尿常规及尿培养提示均无明显感染,术后两组虽有少数患者出现发热($T > 38\text{ }^{\circ}\text{C}$),但两组患者在术后发热率、术后 WBC 增高值的比较上无明显差异。hs-CRP 是反映机体受到微生物入侵或组织损伤的生化指标^[13],两组患者术前血 hs-CRP 值比较无明显差异,但 PCNL 组患者血 hs-CRP 增高值明显高于 FURL 组,从侧面可以反映出 PCNL 受到微生物入侵的概率及对机体的损伤程度较 FURL 大。

综上所述,PCNL 与 FURL 均是肾结石的有效治疗方法,手术方式的选择受到结石大小、形态、成分及其他相关因素的制约。对于直径小于或等于 2 cm 的肾结石患者,FURL 拥有和 PCNL 相当的清石率,同时在减少术后出血、缩短患者术后住院时间、降低手术对机体的创伤等方面具有一定的优势,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 吴孟超,吴在德.黄家骝外科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:1432-1980.
- [2] Pickering JW, Endre ZH. The clinical utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury[J]. Blood Purify, 2013, 24, 35(4): 295-302.
- [3] Falahatkar S, Khosropanah I, Allahkhah A, et al. Open

surgery, laparoscopic surgery, or transureteral lithotripsy-which method? Comparison of ureteral stone management outcomes[J]. J Endourol, 2011, 25(1): 31-34.

- [4] Resorlu B, Oguz U, Rsorlu EB, et al. The impact of pelvic anatomy on the success of retrograde intrarenal surgery in patients with lower pole renal stones [J]. Urology, 2012, 79(1): 61-66.
- [5] Huang Z, Fu F, Zhong Z, et al. Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for intrarenal stones in patients with solitary kidney: a single-center experience [J]. Urology, 2012, 7(7): 577-579.
- [6] Maghsoudi R, Etemadian M, Shadpour P, et al. Number of tracts or stone size; which influences outcome [J]. Urol Int, 2012, 89(1): 103-106.
- [7] 高小峰,周铁,陈书尚,等.输尿管软镜碎石与微创经皮肾取石术治疗肾盏结石的对比研究[J].中华腔镜泌尿外科杂志,2007,1(2):69-72.
- [8] Knoll T, Jessen JP, Honeck P, et al. Flexible ureteroscopy versus miniaturized PNL for solitary renal calculi of 10-30 mm size[J]. World J Urol, 2011, 29(6): 755-759.
- [9] 孙颖浩.泌尿系结石微创治疗的若干问题[J].中国微创外科杂志,2011,11(1):6-8,12.
- [10] Yili L, Yongzhi L, Ning L, et al. Flexible ureteroscopy and holmium laser lithotripsy for treatment of upper urinary tract calculi in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Urol Res, 2012, 40(1): 87-91.
- [11] 刘齐贵,张文滔,段娟,等.输尿管软镜结石钬激光治疗肾结石的疗效观察[J].中国微创外科杂志,2012,12(3): 239-241.
- [12] Agarwal M, Agrawal MS, Jaiswal A, et al. Safety and efficacy of ultrasonography as an adjunct to fluoroscopy for renal access in percutaneous nephrolithotomy (PCNL) [J]. BJU International, 2011, 108(8): 1346-1349.
- [13] Shin TS, Cho HJ, Hong SH, et al. Complications of percutaneous nephrolithotomy classified by the modified elavien grading system: a single center's experience over 16 years[J]. Korean J Urol, 2011, 52(11): 769-775.

(收稿日期:2015-03-22 修回日期:2015-05-27)

(上接第 4209 页)

- 染患者胆汁的病原学分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(18):4560-4562.
- [9] 黄伟光,黄长武,高根五.外科切口感染细菌种类的分布及耐药性[J].重庆医学,2001,30(1):57-58.
- [10] 廖国林,王海红,王颖翔,等.胆道感染患者胆汁培养病原菌分布及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(22):3077-3078

- [11] 姜艳梅,刘新元,王晶,等.5年胆道感染患者胆汁中病原菌的分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(3):596-598.

- [12] 黎敏,邱喜辽,王俊霖,等.4 925 株医院感染细菌分布及耐药性分析[J].重庆医学,2010,24(39):3360-3364.

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-05-18)