

# 恶性梗阻性黄疸合并胆系感染 106 例病原菌分布及相关因素分析

胡逸群<sup>1</sup>, 燕善军<sup>1</sup>, 孙医学<sup>2</sup>, 周 磊<sup>3</sup>, 李大鹏<sup>1</sup>, 汪建超<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**对恶性梗阻性黄疸合并胆系感染相关的因素、胆汁病原菌的菌群分布及临床常用的抗菌药物的敏感性进行分析,为胆系感染抗菌药物的合理应用提供参考。**方法:**回顾分析 106 例行内镜逆行性胰胆管造影(ERCP)和经皮肝穿刺胆道引流(PTCD)的恶性梗阻性黄疸合并胆系感染的临床资料,其中高位恶性梗阻性黄疸 65 例,低位恶性梗阻性黄疸 41 例,ERCP 通过术中插管进入胆道获取胆汁,PTCD 术中通过 7F 或 8F 穿刺引流管进入胆道外引流获取胆汁,通过胆汁细菌培养和血培养以及各种相关因素进行对比研究,分析细菌谱与梗阻的部位和其他相关因素的关系。**结果:**106 例胆汁中有 52 例胆汁培养阳性,胆系感染的主要病原菌为大肠埃希菌(33.0%)、肺炎克雷伯杆菌(9.61%)、阴沟肠杆菌(9.61%)、绿色链球菌(5.77%)、表皮葡萄球菌(5.77%)、血链球菌 I 型(5.77%)、屎肠球菌(3.85%)、溶血性链球菌(3.85%)、恶臭假单胞菌(3.85%)。革兰阳性球菌对万古霉素、利奈唑啉和亚胺培南 100% 敏感。革兰阴性杆菌对厄他培南、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦钠、复方新诺明、庆大霉素和丁胺卡那霉素 100% 敏感。大肠埃希菌的超广谱  $\beta$ -内酰胺酶阳性率为 70.6%,肺炎克雷伯杆菌的超广谱  $\beta$ -内酰胺酶阳性率为 40.0%。高龄、低位胆道梗阻及合并胆道感染症状这些因素能进入 logistic 回归方程,是胆系感染的独立危险因素。**结论:**恶性梗阻性黄疸病人胆系感染以大肠埃希菌感染为主;高龄、C 反应蛋白升高低位胆道梗阻、病程中有胆道感染症状的病人在胆汁培养中更容易检出细菌。

**[关键词]** 梗阻性黄疸;感染;因素分析;细菌谱;耐药性

**[中图分类号]** R 575.7

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.05.015

## Analysis of the pathogen distribution and related factors in 106 cases with malignant obstructive jaundice complicated with biliary infection

HU Yi-qun<sup>1</sup>, YANG Shan-jun<sup>1</sup>, SUN Yi-xue<sup>2</sup>, ZHOU Lei<sup>3</sup>, LI Da-peng<sup>1</sup>, WANG Jian-chao<sup>1</sup>

(1. Department of Gastroenterology, 2. Department of Ultrasound, 3. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the related factors, bile pathogen distribution and sensitivities of commonly used antibacterial drug in clinic for the treatment of malignant obstructive jaundice complicated with biliary infection, and provide the reference in the reasonable application of antibiotics for biliary infection. **Methods:** The clinical data of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and percutaneous transhepatic cholangiodrainage (PTCD) in 106 cases with malignant obstructive jaundice complicated with biliary infection were retrospective analyzed, and 65 cases with high malignant obstructive jaundice and 41 cases with low malignant obstructive jaundice were found. The bile was harvested through intraoperative intubation into biliary tract in ERCP, and the bile was harvested through the drainage of 7 F or 8 F puncture tube into the biliary tract in PTCD. The bile bacteria culture, blood culture and various relevant factors were investigated, and the relationships between bacterial spectrum, and obstruction location and other related factors were analyzed. **Results:** Among 106 cases, the bile culture was positive in 52 cases. The main pathogenic bacteria of biliary infection were *Escherichia coli* (33.0%), *Klebsiella pneumoniae* (9.61%), *Enterobacter cloacae* (9.61%), *Streptococcus viridans* (5.77%), *Staphylococcus epidermidis* (5.77%), *Streptococcus sanguis type I* (5.77%), *Enterococcus faecium* (3.85%), *Streptococcus hemolyticus* (3.85%) and *Pseudomonas putida bacteria* (3.85%) in turn. The sensitivities of gram-positive cocci to vancomycin, linezolid and imipenem were 100%. The sensitivities of gram-negative bacilli to ertapenem, imipenem, sulbactam/cefoperazone, cotrimoxazole, gentamicin and amikacin were 100%. The ESBL positive rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were 70.6% and 40.0%, respectively. The logistic regression equation analysis showed that the age, low biliary obstruction, and combination of biliary

tract infection symptoms were the independent risk factors of biliary infection. **Conclusions:** The *Escherichia coli* is the main infection bacterium of biliary tract in patients with malignant obstructive jaundice. The bacterium is more likely to be detected in bile culture in elderly, C-reactive protein increasing, low biliary obstruction and biliary tract infection patients.

**[收稿日期]** 2015-11-04

**[作者单位]** 蚌埠医学院第一附属医院 1. 消化内科, 2. 超声科, 3. 肝胆外科, 安徽 蚌埠 233004

**[作者简介]** 胡逸群(1990-), 女, 硕士研究生。

**[通信作者]** 燕善军, 硕士研究生导师, 主任医师, 副教授。E-mail: yansj2006@163.com

[Key words] obstructive jaundice; infection; factor analysis; bacteria spectrum; drug resistance

近年来,随着肿瘤发病率的增加,引起的梗阻性黄疸的发病率也逐渐上升<sup>[1]</sup>。本文对 2015 年 3 - 12 月在我院行内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)和经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangiodrainage, PTCD)的恶性梗阻性黄疸合并胆系感染病人的胆汁及血的病原菌菌群及抗菌药物的敏感性进行检测,进而对细菌谱与梗阻的部位及其他相关因素的关系进行分析,从而对临床抗菌药物的合理应用提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 本组 106 例,男 63 例,女 43 例;年龄 24 ~ 92 岁;均有不同程度的梗阻性黄疸,其他伴随症状有腹痛、发热、白细胞增高。病人均通过穿刺活检或切除标本行病理检查而明确诊断,恶性梗阻性黄疸病人为肝癌、肝门部胆管癌、胆囊癌、壶腹部肿瘤、胰腺癌、胃癌、结肠癌、卵巢癌及子宫腹股淋巴结转移。同时收集血清总胆红素、凝血功能、转氨酶、CA199、C 反应蛋白、梗阻部位和就诊时间。

1.2 方法 胆汁收集与处理:ERCP 时,术前常规禁食禁水 6 h,肌内注射地西洋 10 mg 镇静,山莨菪碱 10 mg 抑制平滑肌痉挛和胆道痉挛,哌替啶 50 mg 镇痛,当使用十二指肠镜插管并经导丝确认进入胆道至梗阻部位之上端后,在注入造影剂前抽吸 10 mL 胆汁弃去,再更换无菌注射器抽取胆汁 5 mL 注入细菌培养专用无菌培养瓶内。PTCD 时,在 B 超引导下以 7F 或 8F 穿刺引流管行胆管穿刺成功后,引流胆汁 5 mL 注入细菌培养专用无菌培养瓶内。以上过程均严格按无菌操作进行,立即送往本院检验科微生物室行细菌培养和药物敏感(药敏)试验。2 h 内以无菌接种环接种于羊血琼脂平板,置于 37 °C 孵育箱培养 24 h,根据菌落的形态选择相应的鉴定板用法国梅里埃 VITEK 微生物分析系统和分析软件进行细菌的鉴定,质控菌株:大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、肺炎克雷伯菌(ATCC35218)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)均购自中国药品生物制品检定所。判定标准依据美国临床和实验室标准协会(NCCLS)公布的标准。超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)检测采用 Necls 推荐的双纸片法,利用头孢他啶、头孢他啶/克拉维酸与头孢噻肟/克拉维酸组合,根据

CLSI/NCCLS2010 标准,通过初步筛选实验判定可疑产 ESBLs 菌株,再通过表型确证实验进行确定。药敏试验采用 Kirby-Bauer 扩散法试验,根据 CLSI/NCCLS2010 标准判断敏感(S)、中介(I)和耐药(R),药敏纸片来自美国 Oxoid 公司。为了探讨与恶性梗阻性黄疸合并胆系感染即胆汁细菌培养阳性有关的因素,按以下有关因素进行分组:(1)年龄,分为老年组( $\geq 60$ 岁)和非老年组( $< 60$ 岁)。(2)性别,分为男和女。(3)C 反应蛋白,按照入院后验血指标分为  $\geq 10$  mg/L 和  $< 10$  mg/L。(4)血清总胆红素(TBIL)水平,按照入院后验血指标分为  $TBIL \geq 100$   $\mu\text{mol/L}$  和  $TBIL < 100$   $\mu\text{mol/L}$ 。(5)肝功能情况,按照入院后验血指标,依据丙氨酸氨基转移酶(ALT)高低,分为  $\geq 200$  U/L 和  $< 200$  U/L。(6)依据血清凝血酶原时间(PT),分为  $PT \geq 18$  s 和  $PT < 18$  s。(7)CA199,按照入院后验血指标分为  $\geq 300$  U/L 和  $< 300$  U/L。(8)胆道梗阻部位,按照磁共振胰胆管成像(MRCP)所示的肿瘤压迫胆总管部位的高低,将胆囊管和胆总管水平处至十二指肠乳头水平处,分为高位胆道梗阻和低位胆道梗阻。(9)胆道感染症状,按照入院后验血指标有白细胞增高、病程中出现上腹部疼痛体征及发热症状,排除其他系统急性感染的,即可诊断为合并胆系感染。按此标准分为有胆系感染组和无胆系感染组。(10)就诊时间,按照出现皮肤巩膜黄染及时就医的时间,分为  $\geq 14$  d 组和  $< 14$  d 组。

1.3 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验和多因素 logistic 回归分析。

## 2 结果

2.1 胆汁细菌培养结果 106 例胆汁培养结果中,52 例胆汁培养阳性,阳性率为 49.1%,分离出 19 例细菌,主要病原菌依次为大肠埃希菌(33.0%)、肺炎克雷伯杆菌(9.61%)、阴沟肠杆菌(9.61%)、绿色链球菌(5.77%)、表皮葡萄球菌(5.77%)、血链球菌 I 型(5.77%)、屎肠球菌(3.85%)、溶血性链球菌(3.85%)、恶臭假单胞菌(3.85%),真菌为白色念珠菌(1.92%),其他少见菌种 9 例,分别是藤黄微球菌、缓症链球菌、咽峡链球菌、少动鞘氨醇单胞菌、沃氏葡萄球菌、科氏葡萄球菌、人葡萄球菌、路邓葡萄球菌、腐生葡萄球菌,检出率均为 1.92%。按照革兰染色进行分类,分别是检出革兰阳性球菌

22 份 13 种,革兰阴性杆菌 30 份 5 种。

**2.2 胆汁中细菌对抗菌药物的敏感性** 本组药敏试验显示,屎肠球菌、绿色链球菌、表皮葡萄球菌、血链球菌 I 型、溶血性链球菌等主要革兰阳性球菌对万古霉素、利奈唑烷和亚胺培南等药物 100% 敏感。大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌等主要革兰阴性杆菌对厄他培南、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦钠、复方新诺明和庆大霉素等药物 100% 敏感。对于真菌,为白色念珠菌,均对伏立康唑、氟康唑、伊曲康唑、两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶高度敏感。因此,我们认为针对革兰阳性细菌宜选用利奈唑烷;针对革兰阴性细菌宜选用头孢哌酮/舒巴坦钠和复方新诺明。如确定为阳性球菌的重症感染宜选用万古霉素。对难治性胆系感染和重症感染的病人应首选亚胺培南或厄他培南。如治疗效果不显著,应考虑是否合并真菌感染,需及时调整抗生素。

大肠埃希菌的 ESBL 阳性率为 70.6% (12/17),ESBL 阳性大肠埃希菌对亚胺培南和厄他培南 100% 敏感,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮钠舒巴坦钠敏感率分别是 75.0% (9/12) 和 50.0% (6/12),对头孢吡肟和左氧氟沙星的敏感率均为 16.7% (2/12)。肺炎克雷伯杆菌的 ESBL 阳性率为 40.0% (2/5),ESBL 阳性肺炎克雷伯杆菌对亚胺培南、厄他培南、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦 100% 敏感,对头孢哌酮钠舒巴坦钠和左氧氟沙星均不敏感。

**2.3 与恶性梗阻性黄疸合并胆系感染有关的因素分析** 结果显示,恶性梗阻性黄疸的胆汁阳性率与年龄、C 反应蛋白、胆道梗阻部位和病程中有胆道感染症状等因素间差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。多因素 logistic 回归分析结果显示,病人年龄、胆道梗阻部位和胆道感染症状均是独立的危险因素 ( $P < 0.01$ ) (见表 3)。

### 3 讨论

恶性梗阻性黄疸多因各种肿瘤导致胆囊管、肝总管或胆总管被压迫或者侵犯,引发胆管狭窄,最终引起肝功能损害、胆汁淤积的一系列症状。已有文献<sup>[2-5]</sup>报道,胆系感染发生率可高达近 50%,临床感染率在 20% 以上,同时有很高的病死率。目前,胆汁的细菌培养结果是胆系感染诊断及抗菌药物应用的“金标准”,已经得到公认<sup>[6]</sup>。但由于不同地区报道、耐药菌谱随时代的变迁、抗生素的使用不当、所选样本量的数目及采集胆汁和培养技术等不同,

表 1 有关因素与胆汁培养阳性率的关系

有关因素	n	阳性例数	阳性率/%	$\chi^2$	P
年龄/岁					
≥60	81	46	56.8	8.22	<0.01
<60	25	6	24.0		
性别					
男	63	34	54.0	1.50	>0.05
女	43	18	41.9		
CRP/(mg/L)					
≥10	79	45	57.0	7.76	<0.01
<10	27	7	25.9		
TBIL/(μmol/L)					
≥100	82	37	45.1	2.24	>0.05
<100	24	15	62.5		
ALT/(U/L)					
≥200	43	20	46.5	0.19	>0.05
<200	63	32	50.8		
PT/s					
≥12	46	21	45.7	0.38	>0.05
<12	60	31	51.7		
CA199/(U/L)					
≥300	72	36	50.0	0.08	>0.05
<300	34	16	47.1		
梗阻部位					
高	65	21	32.3	18.86	<0.01
低	41	31	75.6		
胆道感染					
有	56	38	67.9	16.79	<0.01
无	50	14	28.0		
就诊时间/d					
≥14	62	29	46.8	0.31	>0.05
<14	44	23	52.3		

表 2 胆汁细菌培养阳性的多因素分析(进入回归方程)

因素	B	SE	Wald	df	P	Exp(β)
年龄≥60岁	2.047	0.468	3.279	1	<0.01	8.280
低位胆道梗阻	-0.218	0.414	9.277	1	<0.01	0.024
有胆道感染症状	3.472	0.425	8.029	1	<0.01	27.075

胆汁培养的细菌阳性率和细菌类别差异也很大,本组阳性率为 49.1%。有数据<sup>[3]</sup>表明近年来,真菌感染率已有明显上升;革兰阳性菌感染有超过革兰阴性菌的趋势,特别以阳性球菌为多,但本组试验还是以属革兰阴性杆菌的大肠埃希菌为主。本研究药敏结果显示:革兰阳性球菌对万古霉素、利奈唑烷和亚胺培南 100% 敏感。革兰阴性杆菌对厄他培南、亚

胺培南、头孢哌酮/舒巴坦钠、复方新诺明、庆大霉素和丁胺卡那霉素 100% 敏感。胆汁中的病原菌对常用的抗菌药物均有不同程度的耐药性,所以在胆汁培养结果出来前需要经验性用药时,针对革兰阳性细菌宜选用利奈唑烷;针对革兰阴性细菌宜选用头孢哌酮/舒巴坦钠和复方新诺明。如确定为阳性球菌的重症感染宜选用万古霉素。对难治性胆系感染和重症感染的病人应首选亚胺培南或厄他培南。如治疗效果不显著或治疗过程中有突发高热症状,应考虑是否合并真菌感染,可同时行血培养明确诊断并且及时调整抗生素。综合文献,对于恶性梗阻性黄疸病人来说,胆汁细菌感染因素可能与继发性感染<sup>[4]</sup>、C 反应蛋白<sup>[7]</sup>、肝功能情况<sup>[8]</sup>、胆红素水平<sup>[9]</sup>、凝血功能<sup>[10]</sup>、免疫功能障碍<sup>[11]</sup>、CA199 的高低<sup>[12]</sup>、梗阻部位<sup>[13-14]</sup>、就诊时间<sup>[6]</sup>有关系。本组试验的多因素分析显示:年龄、胆道梗阻部位和胆道感染症状均是独立的危险因素( $P < 0.01$ ),高龄、低位胆道梗阻和合并胆道感染症状的病人在胆汁培养中更容易检出细菌。我们应对 > 60 岁的高龄病人给予高度重视,术前应对病人进行充分全面的评估,注意炎症因子的重要性,最好在 MRCP 或 B 超确定胆道梗阻的位置的基础上,行保肝降酶和补充白蛋白等对症治疗,以降低胆系感染的概率,入院后即行血培养或胆汁培养确定病人有无合并胆系感染,显性感染和隐形感染同等重要。因此,对于恶性梗阻性黄疸的病人,在病程中准确评估胆系感染的高危因素,能够有利于提前预防感染发生,也有利于抗菌药物的合理应用,有效地控制感染能够降低病人围手术期感染相关性死亡和其他术后的并发症的概率,有利于病人的预后。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] YU H, GUO Z, XING W, *et al.* Bile culture and susceptibility

testing of malignant biliary obstruction via PTBD[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35(5):1136.

[2] 于海鹏. 恶性梗阻性黄疸继发胆道感染病原学研究及多因素分析[D]. 天津:天津医科大学, 2011.

[3] 郭秀英, 郭志, 邢文阁, 等. 301 例恶性梗阻性黄疸胆汁细菌培养与药物敏感性的临床研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(10):1176.

[4] 沈勇. 恶性梗阻性黄疸患者胆汁细菌检出的临床分析[D]. 上海:复旦大学, 2010.

[5] XU C, HUANG XE, WANG SX, *et al.* Comparison of infection between internal-external and external percutaneous transhepatic biliary drainage in treating patients with malignant obstructive jaundice[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6):2543.

[6] BROWN KT, COVEY AM. Management of malignant biliary obstruction[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2008, 11(1):43.

[7] 郭春霞, 高社干. C 反应蛋白和肿瘤的关系[J]. *中国社区医师*, 2014, 30(29):111.

[8] 王卫东, 陈小伍, 何威, 等. PTCD 联合鼻肠营养管行外引流胆汁回输及肠内营养对内脏蛋白及肝功能的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(1):146.

[9] 黄志强. 黄志强胆道外科手术学[M]. 北京:人民军医出版社, 2010:69.

[10] TSUYUGUCHI T, TAKADA T, MIYAZAKI M, *et al.* Stenting and interventional radiology for obstructive jaundice in patients with unresectable biliary tract carcinomas[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008, 15(1):69.

[11] 刘凌云, 杨定华, 彭民浩. 恶性梗阻性黄疸患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞的变化及意义[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(5):800.

[12] 吴伯文. 实用肝脏外科学[M]. 北京:人民军医出版社, 2009:98.

[13] 王书智, 时之梅, 陆蕊, 等. 不同类型梗阻性黄疸胆汁细菌生长分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19(22):3130.

[14] 王敏, 孟庆玲, 林洁, 等. 胆道恶性梗阻胆汁病原菌与敏感抗生素及有关因素分析[J]. *中国微创外科杂志*, 2011, 11(12):1116.

( 本 文 编 辑 刘 璐 )

( 上 接 第 611 页 )

[11] DAI QM, FEN Y, LU J, *et al.* Efficacy of regional renal nerve blockade in patients with chronic refractory heart failure[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(6):1076.

[12] FILI D, FALLETTA C, LUCA A, *et al.* Circulatory response to volume expansion and transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites; relationship with diastolic dysfunction[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(12):1052.

[13] INUZUKA R, TATEBE S, WAKIGUCHI S, *et al.* B-type

natriuretic peptide at the early stage of univentricular circulation reflects inadequate adaptation to volume overload[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 159(2):88.

[14] 徐元胜. 连续性肾脏替代治疗顽固性心力衰竭的临床观察[J]. *甘肃科技纵横*, 2014, 43(5):119.

[15] 宋轶. CRRT 治疗顽固性心力衰竭病人的效果评价[J]. *实用中西医结合临床*, 2012, 12(2):19.

( 本 文 编 辑 刘 畅 )