2017—2018年周口市中心医院急性结石性胆管炎患者胆汁病原菌的分布及耐药性分析

赵 华¹, 梁 冰²

1. 周口市中心医院 肝胆外科, 河南 周口 466000

2. 周口市中心医院 检验科, 河南 周口 466000

摘要:目的 了解周口市中心医院急性结石性胆管炎患者胆汁病原菌的分布和耐药性,为临床抗感染治疗提供依据。方法 对221例胆总管结石并急性胆管炎患者术中获取的胆汁进行病原菌培养,并对病原菌的分布和耐药性进行分析。结果 共分离出病原菌190株,革兰阴性菌174株,构成比为91.6%,主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和醋酸钙不动杆菌。革兰阳性菌16株,构成比为8.4%,主要为粪肠球菌。大肠埃希菌对亚胺培南完全敏感,对阿米卡星和美罗培南的敏感率高达95%以上,对氨苄西林、复方新诺明、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟、头孢唑林的耐药率高达80%以上。醋酸钙不动杆菌主要对美罗培南、多黏菌素B、米诺环素敏感,对头孢哌酮/舒巴坦、诺氟沙星完全耐药,对左氧氟沙星、环丙沙星、哌拉西林、氨苄西林/舒巴坦、庆大霉素、头孢噻肟、头孢他啶耐药率较高。粪肠球菌对链霉素(高浓度)和左氧氟沙星完全敏感,对阿奇霉素、复方新诺明、头孢吡肟、头孢曲松的耐药率为100.0%。结论 周口市中心医院急性结石性胆管炎病原菌感染率较高,建议临床医师根据病原学监测资料有针对性地选择抗生素,以指导抗菌药物的合理使用。

关键词: 抗菌药物; 胆道感染; 耐药性

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)11-3470-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.059

Analysis on distribution and drug resistance of pathogenic bacteria from patients with acute calculous cholangitis in Zhoukou Central Hospital from 2017 to 2018

ZHAO Hua¹, LIANG Bing²

1. Department of Hepatobiliary Surgery, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000, China

2. Department of Clinical Laboratory, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000, China

Abstract: Objective To understand the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria from patients with acute calculous cholangitis in Zhoukou Central Hospital, to provide evidence for clinical anti-infection treatment. **Methods** Bacterial culture of bile from 221 cases of patients with cholelithiasis and acute cholangitis was conducted to understand the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria. **Results** A total of 190 strains of pathogens were isolated. Gram-negative (174 strains) accounted for 91.6%, and main of them were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Acinetobacter calcoaceticus*. Gram-positive bacteria were 16 strains (8.4%), and main of them were *Enterococcus faecalis*. *E. coli* was completely sensitive to imipenem. The sensitive rates of *E. coli* against amikacin and meropenem were above 95%. The drug resistance rates of *E. coli* against ampicillin, sulfamethoxazole, cefuroxime, ceftriaxone, ceftazidime, and ceftazidime were above 80%. *A. calcoaceticus* was sensitive to myxomycin, polymyxin B, and minocycline, completely resistant to cefoperazone/sulbactam and norfloxacin. The drug resistance rates of *A. calcoaceticus* against levofloxacin, ciprofloxacin, piperacillin, ampicillin/sulbactam, gentamicin, cefotaxime, and ceftazidime were higher. *E. faecalis* was completely sensitive to streptomycin (high concentration) and levofloxacin. The drug resistance rates of *E. faecalis* against azithromycin, sulfamethoxazole, cefepime, and ceftriaxone were 100.0%. **Conclusion** The infection rate of acute calculus cholangitis in Zhoukou Central Hospital is high. Doctors should select the antibiotics based on the etiology of monitoring data for rational use of antibiotics.

Key words: antibiotics; biliary tract infection; drug resistance

收稿日期: 2019-04-09

作者简介: 赵 华, 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事肝胆外科的微创治疗。E-mail: jhonazao@sina.com

急性胆管炎是常见的外科急腹症之一，而胆管结石是引起急性胆管炎的首要原因^[1]。一般认为，健康人胆汁中不含细菌，而急性胆管炎患者胆汁细菌培养多为阳性。周口市位于黄淮海平原的腹地，截止 2018 年末，常住人口 867.78 万人，人口众多，也是胆管结石病的高发病地之一。周口市中心医院是全市唯一的一所三级甲等医院，担负着全市危急重症的救治。周口市中心医院肝胆外科是医院的重点专科，每年收治患者众多，胆管结石患者占其中重要的一部分。为进一步了解本地域内急性结石性胆管炎患者胆汁内细菌种类及细菌对抗菌药物的敏感性、耐药性，为临床抗感染治疗提供理论依据，本研究对周口市中心医院肝胆外科 2017 年 1 月—2018 年 12 月因胆管结石合并急性胆管炎行胆管探查的 221 例胆汁标本的细菌培养结果及药敏实验结果进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月周口市中心医院肝胆外科因胆管结石合并急性胆管炎行胆管探查的 221 例患者，其中女 163 例，男 58 例，年龄 24~89 岁，平均年龄 62 岁。研究对象入组的标准：患者均有腹部疼痛、发热、黄疸，即 Charchot 三联征表现，并均经腹部彩超及腹部 CT 检查证实为胆总管结石。对于符合以上标准的连续性患者进行观察，对于不符合标准，无胆管炎的患者予以去除。

1.2 方法

221 例患者均行开腹胆总管切开取石术，手术时切开胆总管之前用 5 mL 注射器穿刺胆总管，取 2 mL 胆汁标本，立即送需氧细菌培养、药敏实验。质控菌株：大肠埃希菌 ATCC25922，铜绿假单胞菌 ATCC27853，金黄色葡萄球菌 ATCC25923，购自国家卫生健康委临床检验中心。病原菌分离及鉴定：将胆汁标本接种于血琼脂平板麦康凯平板，于 35 °C 5% CO₂ 孵箱下培养 24 h；病原菌分离纯化后，用珠海迪尔 DL-96E 细菌鉴定系统进行鉴定。系列试剂包括微孔反应板和辅助试剂（珠海迪尔生物工程有限公司）。用 MIC 法，严格遵守全国临床检验操作规程，结果判断参考美国临床实验室标准委员会（CLSI）标准^[2]。

1.3 统计学分析

采用微生物实验室数据管理软件 WHONET 5 软件进行分析。

2 结果

2.1 病原菌分布

221 例患者胆汁培养出病原菌 190 株，其中 10 株（4.5%）为两种细菌的混合感染。革兰阴性菌 174 株，构成比为 91.6%，主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和醋酸钙不动杆菌。革兰阳性菌 16 株，构成比为 8.4%，主要为粪肠球菌，见表 1。

表 1 病原菌的分布

Table 1 Distribution of pathogenic bacteria

病原菌	n/株	构成比/%
革兰阴性菌	174	91.6
大肠埃希菌	113	59.5
肺炎克雷伯菌	10	5.3
醋酸钙不动杆菌	8	4.2
阴沟肠杆菌	8	4.2
弗劳地枸橼酸杆菌	8	4.2
铜绿假单胞菌	6	3.2
解鸟氨酸克雷伯菌	6	3.2
不活跃大肠埃希菌	2	1.1
赫尔曼氏埃希菌	2	1.1
普城沙雷菌	2	1.1
奇异变形杆菌	2	1.1
不脱羧莱克勒菌	2	1.1
普通变形杆菌	1	0.5
缺陷短波单孢菌	1	0.5
鲍曼不动杆菌	1	0.5
克氏枸橼酸杆菌	1	0.5
伤寒沙门菌	1	0.5
革兰阳性菌	16	8.4
粪肠球菌	12	6.3
中间葡萄球菌	2	1.1
酪黄肠球菌	2	1.1

2.2 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药性

2.2.1 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药性 大肠埃希菌对亚胺培南完全敏感，对阿米卡星和美罗培南的敏感率高达 95% 以上，对氨苄西林、复方新诺明、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟、头孢唑林的耐药率高达 80% 以上，见表 2。

2.2.2 醋酸钙不动杆菌对常用抗菌药物的耐药性 醋酸钙不动杆菌主要对美满霉素、多黏菌素 B、米诺环素敏感，对头孢哌酮/舒巴坦、诺氟沙星完全耐药，对左氧氟沙星、环丙沙星、哌拉西林、氨苄西林/

表2 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药性

Table 2 Drug resistance of *Escherichia coli* to common antibiotics

抗菌药物	敏感数	敏感率/%	中介数	中介率/%	耐药数	耐药率/%
阿米卡星	108	95.6	0	0	5	4.4
阿莫西林/棒酸	32	28.3	42	37.2	39	34.5
氨苄西林	10	8.6	4	3.5	84	87.6
氨苄西林/舒巴坦	15	13.3	51	45.1	47	41.6
呋喃妥因	90	79.6	10	8.6	13	11.5
复方新诺明	21	18.6	0	0	92	81.4
环丙沙星	32	28.3	0	0	81	71.7
美罗培南	110	97.3	3	2.7	0	0
美满霉素	85	75.2	22	19.5	6	5.3
诺氟沙星	28	24.8	8	7.1	77	68.1
哌拉西林	15	13.3	12	10.6	86	76.1
哌拉西林/他唑巴坦	94	83.2	6	5.3	13	11.5
庆大霉素	50	44.2	11	9.7	52	46.0
四环素	32	28.3	12	10.6	69	61.0
头孢吡肟	61	54.0	8	7.1	44	38.9
头孢呋辛	18	15.9	0	0	95	84.1
头孢克洛	33	29.2	18	15.9	62	54.9
头孢哌酮/舒巴坦	81	71.9	21	18.6	11	9.7
头孢曲松	21	18.6	0	0	92	81.4
头孢噻肟	22	19.5	0	0	91	80.5
头孢他啶	51	45.1	0	0	62	54.9
头孢唑林	12	10.6	6	5.3	95	84.1
亚胺培南	113	100.0	0	0	0	0
左氧氟沙星	32	28.3	12	10.6	69	61.1

舒巴坦、庆大霉素、头孢噻肟、头孢他啶耐药率较高，见表3。

2.3 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药性

粪肠球菌对链霉素（高浓度）和左氧氟沙星完全敏感，对阿奇霉素、复方新诺明、头孢吡肟、头孢曲松的耐药率为100.0%，见表4。

3 讨论

3.1 急性结石性胆管炎致病菌的分布

急性胆管炎是常见的外科病症，若不及时有效地进行处理，部分患者有导致急性重症胆管炎的可能，而急性重症胆管炎有较高的致死率^[3]。引起急性胆管炎的常见的病因有胆管结石、胆道蛔虫、胆管肿瘤等，以及医源性如胆肠内引流、胆道穿刺等。对于不同的病因，胆汁细菌培养的阳性率为16%~82%^[4]。

胆管结石是引起急性胆管炎的首要原因。而急性结石性胆管炎患者胆汁细菌培养阳性率较高，阳性率为81.4%，其中10例（4.5%）为两种细菌的混合感染，与以往文献报告相类似^[5]。常见致病菌约20种，培养出细菌的类型以革兰阴性菌占大多数，革兰阴性菌174例，构成比为91.6%；革兰阳性菌16例，构成比为8.4%。这与革兰阴性菌在肠道占优势有关，提示胆道感染以肠源性感染为主^[6]。

3.2 急性结石性胆管炎细菌的耐药性

随着抗生素的广泛应用，革兰阴性菌如大肠埃希菌在选择性压力下出现了细菌敏感谱的改变，对半合成青霉素如哌拉西林、氨苄西林，喹诺酮类抗生素如左氧氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星，硝胺类抗生素如复方新诺明，第1代头孢菌素如头孢唑林，第2代头孢菌素如头孢克洛、头孢呋辛，广谱抑菌

表3 醋酸钙不动杆菌对常用抗菌药物的耐药性

Table 3 Drug resistance of *Acinetobacter calcoaceticus* to common antibiotics

抗菌药物	敏感数	敏感率/%	中介数	中介率/%	耐药数	耐药率/%
阿米卡星	2	25.0	0	0	6	75.0
氨苄西林/舒巴坦	2	25.0	0	0	6	75.0
复方新诺明	2	25.0	0	0	6	75.0
环丙沙星	2	25.0	0	0	6	75.0
美罗培南	2	25.0	3	75.0	0	0
美满霉素	8	100.0	0	0	0	0
诺氟沙星	0	0	0	0	8	100.0
哌拉西林	2	25.0	0	0	6	75.0
哌拉西林/他唑巴坦	2	25.0	2	25.0	4	50.0
庆大霉素	2	25.0	0	0	6	75.0
四环素	4	50.0	4	50.0	0	0
头孢吡肟	2	25.0	6	75.0	0	0
头孢哌酮/舒巴坦	2	25.0	6	75.0	0	0
头孢曲松	0	0	0	0	8	100.0
头孢噻肟	2	25.0	0	0	6	75.0
头孢他啶	2	25.0	0	0	6	75.0
亚胺培南	6	75.0	2	25.0	0	0
左氧氟沙星	2	25.0	0	0	6	75.0
多粘菌素 B	8	100.0	0	0	0	0
米诺环素	8	100.0	0	0	0	0

表4 粪肠球菌对常用抗菌药物的耐药性

Table 4 Drug resistance of *Enterococcus faecalis* to common antibiotics

抗菌药物	敏感数	敏感率/%	中介数	中介率/%	耐药数	耐药率/%
氨苄西林	9	75.0	0	0	3	25.0
呋喃妥因	6	50.0	6	50.0	0	0
红霉素	0	0	3	25.0	9	75.0
环丙沙星	6	50.0	0	0	6	50.0
链霉素(高浓度)	12	100.0	0	0	0	0
四环素	3	25.0	0	0	9	75.0
替考拉宁	9	75.0	0	0	3	25.0
万古霉素	12	100.0	0	0	0	0
左氧氟沙星	9	75.0	0	0	3	25.0
阿奇霉素	0	0	0	0	12	100.0
复方新诺明	0	0	0	0	12	100.0
头孢吡肟	0	0	0	0	12	100.0
头孢曲松	0	0	0	0	12	100.0

剂,如四环素等普遍耐药,并且对第 3 代头孢菌素,如头孢他啶、头孢噻肟等也有较高的耐药率,这一点与传统治疗胆道感染的抗菌药物常规方案有差异^[7]。如临床上常用的喹诺酮类药物左氧氟沙星,大肠埃希菌对它的敏感比率仅为 28.3%,耐药率则高达 61.1%;第 3 代头孢类药物头孢他啶,大肠埃希菌对它的敏感比率仅为 45.1%,耐比率则高达 54.9%。大肠埃希菌对氨基糖苷类抗生素,如阿米卡星较为敏感,但对庆大霉素敏感性差。大肠埃希菌对添加 β -内酰胺酶抑制剂的半合成青霉素如哌拉西林/他唑巴坦较为敏感,对碳青霉烯类抗生素如美罗培南、亚胺培南敏感率较高。

对于醋酸钙不动杆菌,其对抗菌药物的敏感性与大肠埃希菌类似,但也有差异,如它对美罗培南、亚胺培南较为敏感,但是对哌拉西林/他唑巴坦敏感性较差。

革兰阳性菌中以粪肠球菌为主,占革兰阳性菌的 75%,其次为中间葡萄球菌、酪黄肠球菌。对于粪肠球菌感染,头孢类抗生素、喹诺酮类抗生素效果差,半合成青霉素如氨苄西林等,以及青霉素、氯霉素、高浓度的链霉素有一定的敏感率,万古霉素以及与万古霉素类似的新糖肽类抗生素如替考拉宁,敏感性高。

另外,虽然厌氧菌的感染在胆道感染中比率较低,有报道约 1.9%胆道感染合并厌氧菌的感染^[8]。由于培养技术、鉴定分离方法等方面的原因,本组病例未行厌氧菌培养。

3.3 急性结石性胆管炎临床药物应用原则

由于急性结石性胆管炎是临床急症,对于抗菌药物的初始治疗应迅速、有效,可静脉应用哌拉西林/他唑巴坦,必要时加用抗厌氧菌感染药物,对于合并脏器功能衰竭或危及生命的感染,可降阶梯治疗,初始即选用碳青霉烯类药物,如美罗培南、亚胺培南,并根据临床情况争取取得病原学资料及药敏实验。另外,对于药敏结果的判断,虽然体外敏感,体内不一定都敏感,但体外耐药的细菌体内耐药的可能性很大。所以,应根据药敏结果和临床疗效,综合考虑抗菌药物的使用。对所用抗菌药物敏感,临床显示疗效,则继续原治疗方案。若临床无效,则应从给药方案(药物种类、剂量、时间分配、

途径、耐药)、病灶情况(胆道引流情况)、一般情况(血糖控制、免疫情况)等方面寻找原因,进行相应处理。对所用抗菌药物不敏感,临床无效,则应及时调整其方案。

因为急性结石性胆管炎患者病情较急,而血细菌培养需一定时间,并且血细菌培养阳性率较胆汁细菌培养低^[9],故临床常常经验性用药。在不同的地域,以及不同的时间,急性结石性胆管炎患者胆汁致病菌谱会有所改变。这种改变很大程度给外科感染的治疗增加难度。因此在治疗胆道结石引起的急性胆管炎时需根据不同的地域,以及不同的时间,选用相应的抗生素,同时等待血液或胆汁细菌培养结果,及时做出调整,以提高抗生素应用的有效性,避免滥用抗生素,减少耐药率。

参考文献

- [1] 杨春明. 现代急症外科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 758.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Twenty-sixth Informational Supplement* [S]. 2016: M100-S26.
- [3] 刘思义, 朱革非. 急性重症胆管炎致死因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(14): 93-96.
- [4] Rerknimitr R, Fogel E L, Kalayci C, et al. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(6): 885-889.
- [5] 陈霞, 王素云, 叶丽萍. 急性梗阻性化脓性胆管炎胆汁中细菌培养与药敏分析 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(4): 672-673.
- [6] 薛海玲, 孙兰菊, 房杰, 等. 2013—2016 年胆道感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(5): 463-467.
- [7] 祝建军, 汤雅琴, 宋秀兰, 等. 胆道感染病原微生物学的研究及耐药性分析 [J]. 中华外科杂志, 2000, 38(5): 369-371.
- [8] 陈圣开, 郑明友, 张涛, 等. 151 例术中胆汁标本厌氧菌培养分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(14): 2014-2016.
- [9] 邹雪飞, 吴广利, 王伟, 等. 胆石症合并急性胆管炎患者胆汁及血液病原菌培养及药敏结果 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(1): 91-95.