

· 临床论著 ·

肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的病原学和耐药情况

魏丽荣 刘景院 宋丽红

【摘要】 目的 监测肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的病原学和耐药情况。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院2010年1月至2011年12月诊断为肝硬化自发性腹膜炎的送检腹水标本共452例, 统计分析病原谱的分布和抗菌药物的敏感性。**结果** 收集腹水标本中分离到的94株致病菌, 培养阳性率为20.8% (94/452)。其中革兰阴性杆菌49株 (52%), 革兰阳性球菌42株 (45%), 真菌3株 (3%)。病原菌以肠道来源细菌占优势, 革兰阴性杆菌以肠杆菌科为主, 其中大肠埃希菌19株 (20%)、肺炎克雷伯菌6株 (6%), 革兰阳性球菌中以肠球菌和凝固酶阴性葡萄球菌检出率最高, 其中凝固酶阴性葡萄球菌12株 (13%)、屎肠球菌10株 (11%)和粪肠球菌8株 (9%)。3株真菌均为白念珠菌。革兰阴性杆菌敏感率在80%以上的抗菌药物有阿米卡星 (93%, 40/43)、亚胺培南 (81.4%, 35/43)和美罗培南 (83.7%, 36/43), 敏感率在60%以上的有头孢他啶 (62.8%, 27/43)和哌拉西林/他唑巴坦 (68.2%, 15/22)。对革兰阳性球菌敏感率在80%以上的有万古霉素 (96.9%, 30/31)、替考拉宁 (89.7%, 26/29)、利奈唑胺 (87.9%, 29/33)和奎奴普汀/达福普汀 (100%, 18/18), 敏感率在60%以上的有复方新诺明 (70%, 21/30)和甲氧苄胺 (76.5%, 13/17)。**结论** 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的病原体以肠源性细菌多见, 主要为大肠埃希菌和肠球菌, 分离株对常见抗菌药物明显耐药。

【关键词】 细菌耐药; 肝硬化; 腹膜炎, 自发性, 细菌性

Antimicrobial resistance of bacteria isolated from cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis WEI Li-rong, LIU Jing-yuan, SONG Li-hong. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: LIU Jing-yuan, Email: liujingyuan.bj@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the distribution and antibiotic resistance of bacteria isolated from ascites in liver cirrhosis patients with spontaneous peritonitis. **Methods** Total of 452 cases with cirrhosis and spontaneous peritonitis in our hospital between 2010 and 2011 were collected and the distribution of pathogens spectrum and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from their ascites specimens were analyzed, retrospectively. **Results** Total of 94 strains were isolated among 452 ascites specimens, with the cultivate positive rate as 20.8%. Among which, 49 strains were Gram-negative bacilli (52%, 49/94), 42 strains of Gram-positive cocci (45%, 42/94) and 3 strains of fungi (3%, 3/94). The most common isolates were enterogenous bacteria, and enterobacteriaceae bacteria was the major Gram negative bacilli, including 19 strains of *E. coli* (20%, 19/94) and 6 strains of *Pneumonia crayresearch* (6%, 6/94), the most commonly isolated Gram positive cocci included Coagulase-negative *Staphylococci* (13%, 12/94), *Feces enterococci* (11%, 10/94) and *Enterococcus faecalis* (9%, 8/94), and all 3 isolates of fungi were *Candida albicans*. Antibiotics with the susceptibilities to these Gramnegative bacilli over 80% included amikacin (93%, 41/43), imipenem (81.4%, 35/43) and meropenem (83.7%, 36/43), with ceftazidime (62.8%, 27/43) and piperacillin/tazobactam (68.2%, 15/22) higher than 60%. For Grampositive cocci, the susceptibility higher than 80% included vancomycin (96.9%, 30/31), teicoplanin (89.7%, 26/29), linezolid (87.9%, 29/33) and

quinupristin/dalfopristin (100%, 18/18), with cotrimoxazole (70%, 21/30) and trimethoprim (76.5%, 13/17) higher than 60%. **Conclusions** Enterogenous bacteria is the major cause to spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients, particularly *E. coli* and *Enterococci*, and isolated bacteria are resistant to common antibiotics, which should be paid close attention to.

【Key words】 Drug resistance; Liver cirrhosis; Spontaneous bacterial peritonitis

自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 是肝硬化患者常见的严重并发症, 住院患者SBP的发病率为10%~30%^[1]。但目前SBP培养阳性率普遍较低, 约为10%~20%, 抗菌药物的应用主要依靠临床经验。收集本院2010年1月至2011年12月就诊的肝硬化SBP住院患者共452例, 对其病原谱和耐药性进行了回顾性分析, 以期 为抗菌药物的合理选择提供依据, 报道如下。

资料与方法

一、病例收集

收集本院2010年1月至2011年12月肝硬化SBP患者共452例。诊断符合下列标准两项及以上: ①伴有发热、腹痛、腹部压痛和反跳痛等腹膜刺激征; ②腹水中多形核白细胞计数 $\geq 0.25 \times 10^9/L$; ③腹水细菌培养阳性。

二、方法

1. 标本采集: 临床诊断考虑为SBP时在无菌技术下行腹膜腔穿刺, 同时采集2份腹水, 床边接种于需氧和厌氧血培养瓶中。

2. 培养鉴定和药敏试验: 应用BD全自动微生物鉴定药敏分析系统进行鉴定和药敏试验。

3. 结果判断: 细菌的耐药性分析采用首次分离菌株, 使用CLSI2010年版本判读药敏试验结果, 采用WHONET5软件统计并分析数据。

结 果

一、患者的病原谱

本研究452例患者的腹水标本中共培养出94株细菌, 培养阳性率为20.7%。病原菌分布见表1。革兰阴性杆菌仍是SBP的主要病原菌, 占52% (49/94), 革兰阳性球菌感染占45% (42/94)。革兰阴性杆菌以肠杆菌科的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主, 占革兰阴性杆菌的50% (24/49)。革兰阳性球菌中以肠球菌和凝固酶阴性葡萄球菌的检出率高, 分别占20% (18/94) 和13% (12/94)。真菌检出率为3% (3/94), 均为白色念珠菌且均对氟康唑敏感, 见表1。

表1 本研究所分离的94株病原菌的分布

细菌种属	菌株数	构成比 (%)
革兰阴性菌	49	52
大肠埃希菌	19	20
肺炎克雷伯菌	6	6
铜绿单孢菌	4	4
沙门菌	2	2
鲍曼不动杆菌	1	1
嗜麦芽寡单孢菌	1	1
其他革兰阴性菌	16	17
革兰阳性菌	42	45
凝固酶阴性葡萄球菌	12	13
屎肠球菌	10	11
粪肠球菌	8	9
链球菌属	7	7
金黄色葡萄球菌	2	2
肺炎链球菌	1	1
其他革兰阳性菌	2	2
真菌		
白色念珠菌	3	3

二、患者病原菌的耐药性分析

1. 革兰阳性球菌对常见抗菌药物的耐药性分析: 对所有革兰阳性球菌中敏感率在80%以上的抗菌药物有万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺和奎奴普丁/达福普汀, 敏感率在60%以上的有复方新诺明、甲氧苄胺。革兰阳性球菌对甲氧西林 (耐头孢西丁) 耐药率为36% (9/25)。葡萄球菌属对糖肽类100%敏感, 屎肠球菌中有1例对万古霉素耐药 (vancomycin-resistant enterococcus, VRE), 见表2。

2. 革兰阴性杆菌对常见抗菌药物的耐药性分析: 对所有革兰阴性杆菌敏感率在80%以上的抗菌药物包括亚胺培南、美罗培南和阿米卡星, 敏感率在60%以上的抗菌药物有派拉西林/他唑巴坦、头孢他定。大肠埃希菌中超广谱 β -内酰胺酶 (extended spectrum beta-lactamases, ESBLs) 阳性者占36.8% (7/19), 喹诺酮类耐药率为73.7% (14/19)。肺炎克雷伯菌中ESBLs (+) 占6.6% (4/6), 耐药率较低。对铜绿假单孢菌等非发酵菌敏感性最高的是多黏菌素, 见表3。

表2 革兰阳性球菌对常见抗菌药物的耐药性(%,例)

抗菌药物	株数	R(耐药率)	I(中介)	S(敏感率)
青霉素G	12	58.3(7/12)	0.0(0/12)	41.7(5/12)
氨苄西林	25	64.0(16/25)	0.0(0/25)	24.0(9/25)
苯唑西林	28	82.1(23/28)	0.0(0/28)	17.9(5/28)
阿莫西林/克拉维酸	14	64.3(9/14)	0.0(0/14)	35.7(5/14)
头孢西丁	25	36.0(9/25)	0.0(0/0)	64.0(16/25)
阿米卡星	28	46.4(13/28)	3.6(1/28)	50.0(14/28)
妥布霉素	28	64.3(18/28)	7.1(2/28)	28.6(10/28)
利福平	28	39.3(11/28)	7.1(2/28)	53.6(15/28)
环丙沙星	17	52.9(9/17)	0.0(0/17)	47.1(8/17)
复方新诺明	30	23.3(7/30)	0.0(0/30)	76.7(23/30)
甲氧苄啶	17	0.0(0/17)	23.5(4/17)	76.5(13/17)
克林霉素	22	72.7(16/22)	4.6(1/22)	22.7(5/22)
红霉素	20	70.0(14/20)	15.0(3/20)	15.0(3/20)
呋喃妥因	27	29.6(8/27)	11.1(3/27)	59.3(16/27)
利奈唑胺	33	6.1(2/33)	6.1(2/33)	87.8(29/33)
万古霉素	32	3.1(1/31)	0.0(0/31)	96.9(30/31)
替考拉宁	29	6.9(2/29)	3.4(1/29)	89.7(26/29)
奎奴普丁/达福普汀	18	0.0(0/18)	0.0(0/18)	100.0(18/18)
四环素	33	42.4(14/33)	3.0(1/33)	54.6(18/33)

表3 革兰阴性杆菌对常见抗菌药物的耐药性(%,例)

抗菌药物	株数	R(耐药率)	I(中介)	S(敏感率)
氨苄西林	34	91.2(31/34)	2.9(1/34)	5.9(2/34)
哌拉西林	40	55.0(22/40)	10.0(4/40)	35.0(14/40)
阿莫西林/克拉维酸	43	41.9(18/43)	18.6(8/43)	39.5(17/43)
氨苄西林/舒巴坦	42	42.9(18/42)	19.0(8/42)	38.1(16/42)
哌拉西林/他唑巴坦	22	22.7(5/22)	9.1(2/22)	68.2(15/22)
头孢他啶	43	37.2(16/43)	0.0(0/43)	62.8(27/43)
头孢噻肟	34	55.9(19/34)	0.0(0/34)	44.1(15/34)
头孢吡肟	29	37.9(11/29)	3.5(1/29)	58.6(17/29)
氨基糖	40	37.5(15/40)	5.0(2/40)	57.5(23/40)
亚胺培南	43	18.6(8/43)	0.0(0/43)	81.4(35/43)
美洛培南	43	16.3(7/43)	0.0(0/43)	83.7(36/43)
阿米卡星	43	7.0(3/43)	0.0(0/43)	93.0(40/43)
环丙沙星	34	44.1(15/34)	2.9(1/34)	52.9(18/34)
左旋氧氟沙星	43	41.9(18/43)	4.6(2/43)	53.5(23/43)
复方新诺明	43	65.1(28/43)	0.0(0/43)	34.9(15/43)
多粘菌素B	17	0.0(0/17)	0.0(0/17)	100.0(17/17)
四环素	42	64.3(27/42)	2.4(1/42)	33.3(14/42)

讨 论

SBP是肝硬化患者常见的严重并发症,是肝硬化患者死亡的常见原因^[2-3],如不能得到及时诊治,将导致感染性休克、肝肾功能衰竭,以往病死率曾经

高达90%,目前仍高达30%左右,治疗的关键是及时和合理地使用抗菌药物^[4]。肝硬化腹水并发SBP的临床表现常无典型的腹膜炎症状和体征,需要结合腹腔穿刺细胞学分析和腹水培养^[5]。腹水培养对于诊断SBP和指导抗菌药物使用具有重要意义,但

国内培养阳性率普遍较低, 约为10%~20%^[6-7]。使用需氧和厌氧血培养瓶在床边接种可以提高培养阳性率, 本研究改用此法后培养阳性率显著提高。

大多数肝硬化SBP患者需要尽早根据临床特征进行经验性抗菌药物治疗, 但不同地区、不同时间的病原谱和耐药性会有所变化。欧美国家资料显示^[4], 肝硬化合并SBP的病原菌70%为革兰阴性杆菌, 其中大肠埃希菌占47%, 肺炎克雷伯菌占11%, 头孢噻肟对80%以上的革兰阴性杆菌敏感, 30%革兰阴性杆菌对喹诺酮耐药。国内10年前报道^[8], 肝硬化合并SBP中革兰阴性杆菌占80.7%, 大肠埃希菌产ESBLs(+)占7.5%, 革兰阳性球菌的比例很低且耐药率较低。近年来的部分研究提示, 肝硬化SBP患者腹水中分离到的大肠埃希菌耐药问题严重^[9]。本资料显示, SBP的病原菌仍以革兰阴性杆菌感染为主(占52%), 但革兰阳性球菌有所增加(占45%), 白色念珠菌占3%; 革兰阴性杆菌中产ESBLs大肠埃希菌(+)占36.8%、喹诺酮类耐药率占73.7%, 耐药率高于国外和国内以往报道, 且发现革兰阳性球菌的比例显著高于既往, 非发酵菌的比例有所增加, 应给予重视。对所有革兰阴性杆菌敏感率在60%以上的抗菌药物有派拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、亚胺培南、美罗培南和阿米卡星, 对所有革兰阳性球菌敏感率在60%以上的抗菌药物有复方新诺明、万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁。这一现象与我国细菌耐药的总体趋势一致^[10-11], 使经验性抗菌药物的选择更加困难, 提示肝硬化SBP的经验性抗菌药物方案也需相应调整。

美国和欧洲推荐的经验性抗菌药物治疗可能不适合我国。EASL和AASLD均推荐三代头孢作为一线治疗, 尤其是头孢噻肟, 备选方案包括阿莫西林/克拉维酸和喹诺酮^[2,4,12]。而本资料显示上述药物的敏感率均在50%以下, 不宜作为经验性用药。结合近年来我国细菌耐药监测结果^[10,13-14], 可考虑选择头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦进行经验性治疗, 对伴有严重脓毒症的患者可选择碳氢霉烯类^[15]。如果使用上述药物治疗72 h仍无效, 可考虑革兰阳性球菌感染, 尤其应重视凝固酶阴性的葡萄球菌和肠球菌。但由于各地

的病原谱和耐药性可能有较大差异, 应参照当地细菌监测结果来指导经验性抗菌治疗方案。

参 考 文 献

- 1 Cheong HS, Kang CI, Lee JA, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(9): 1230-1236.
- 2 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*, 2009, 49(16): 2087-2107.
- 3 Gunjaca I, Francetic I. Prevalence and clinical outcome of spontaneous bacterial peritonitis in hospitalized patients with liver cirrhosis: a prospective observational study in central part of Croatia. *Acta Clin Croat*, 2010, 49(1): 11-18.
- 4 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 2010, 53(3): 397-417.
- 5 刘志娟, 蔡皓东, 张艳华. 血清降钙素原在肝硬化自发性腹膜炎患者诊治中的变化. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2012, 6(3): 56-59.
- 6 钟崇芳, 李俊红, 黄春, 等. 163例肝硬化合并腹腔感染的病原菌分析. *传染病信息*, 2001, 14(1): 40-42.
- 7 赵敏, 黄上媛. 肝硬化患者腹腔感染的病原及耐药分析. *中华传染病杂志*, 1999, 17(4): 58-59.
- 8 郑临, 孔海深, 吴炜. 肝硬化患者自发性腹膜炎细菌学及耐药性的变迁. *中华传染病杂志*, 2001, 19(3): 52-53.
- 9 沈华江, 郭亚光, 王志伟, 等. 老年肝硬化并发自发性腹膜炎临床特点及病原学分析. *中国微生态学杂志*, 2010, 22(4): 333-336.
- 10 胡巧娟, 胡志东, 李金, 等. Mohnarlin 2008年度报告: 腹腔感染病原菌分布及耐药监测. *中国抗生素杂志*, 2010, 35(8): 620-624, 632.
- 11 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2009年中国CHINET细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10(5): 325-334.
- 12 Kim SU, Chon YE, Lee CK, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: community-acquired versus nosocomial. *Yonsei Med J*, 2012, 53(2): 328-336.
- 13 杨青, 俞云松, 倪语星, 等. 2009年中国CHINET肠球菌属细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10(6): 421-425.
- 14 卓超, 苏丹虹, 倪语星, 等. 2009年中国CHINET大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10(6): 430-435.
- 15 孙文锦. 亚胺培南与头孢哌酮舒巴坦治疗肝硬化自发性腹膜炎的疗效比较. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(3): 240-241.

(收稿日期: 2012-10-19)

(本文编辑: 孙荣华)