

重症急性胰腺炎合并腹腔感染的病原菌特点与治疗分析

王锐¹ 韩秋菊¹ 敬慧丹¹

[摘要] **目的:**分析重症急性胰腺炎(SAP)患者合并腹腔感染的病原菌特点及治疗模式,为临床救治提供参考。**方法:**收集 2018 年 1 月—2020 年 12 月我院收治的 127 例 SAP 患者资料,其中感染组病例 40 例。分析患者合并腹腔感染病原菌种类、耐药性、经验性抗生素使用等资料。**结果:**SAP 伴发腹腔感染以两种及其以上细菌、真菌混合感染为主,其中多重耐药甚至全耐药的革兰阴性杆菌以及侵袭性真菌所占比例日趋增多,在感染性坏死组织清除的基础上结合动态病原学培养结果,抗生素调整方面碳青霉烯、万古霉素以及抗真菌药物选择增多;针对超级细菌,头孢他啶-阿维巴坦的使用率也日趋增加。**结论:**SAP 合并腹腔感染患者的病原菌复杂、耐药率高,治疗前需确认主要病原菌的分布情况及药敏结果,同时及时动态送检患者的病原学标本,根据鉴定和药敏结果确保临床用药的有效性和安全性。

[关键词] 重症急性胰腺炎;重症监护室;腹腔感染;抗生素;临床特征

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.01.012

[中图分类号] R576 **[文献标志码]** A

Pathogenic characteristics and treatment of severe acute pancreatitis complicated with abdominal infection

WANG Rui HAN Qiuju JING Huidan

(Department of Critical Care Medicine, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China)

Corresponding author: JING Huidan, E-mail: jing83626@163.com

Abstract Objective: To analyze the characteristics and treatment of abdominal infection in patients with severe acute pancreatitis(SAP), and to provide reference for clinical treatment. **Methods:** Data of 127 SAP patients admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were collected, including 40 cases in the infection group. The types of pathogenic bacteria, drug resistance and empirical antibiotic use of patients with abdominal infection were analyzed. **Results:** The peritoneal infection of severe acute pancreatitis was mainly caused by the mixed infection of two or more bacteria and fungi, in which the proportion of multiple or even full drug resistant Gram-negative bacilli and invasive fungi was increasing. Based on the clearance of infected necrotic tissue and the results of dynamic pathogen culture, the selection of carbapenems, vancomycin and antifungal drugs increased. Ceftazidime-avibatam was also increasingly used against superbugs. **Conclusion:** SAP patients with abdominal infection have complex pathogens and high drug resistance rate. The distribution of main pathogens and drug sensitivity results both are very important. Dynamic samples of patients should be sent to ensure the effectiveness and safety of clinical medication.

Key words severe acute pancreatitis; intensive care unit; abdominal infection; antibiotics; clinical features

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为常见危急症,具有起病急、病情重、并发症多等临床特点,病死率更是高达 10%~30%^[1-2]。临床研究发现,SAP 患者的临床并发症中以腹腔感染最为常见,目前尚无高效治疗方法,应考虑早期预防控制^[3]。SAP 继发腹腔感染是导致脓毒症的主要原因^[4-5]。SAP 并发腹腔感染可引起腹腔高压、加重多器官功能障碍,直接导致患者病死率增加至 47%~69%^[6]。因此,本研究通过对 SAP 患者合并腹腔感染的病原学分析,增加对 SAP 并发腹腔感染的病原菌特点的了解,提高早期诊断及规范化治疗方案,为临床控制和治疗 SAP 提供依据,

来达到提高 SAP 临床治疗效果的目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月—2020 年 12 月期间我院重症医学科收治的 127 例 SAP 患者作为研究对象,其中 40 例 SAP 患者并发腹腔感染。本研究经医院医学伦理委员会批准,符合临床医学研究伦理学标准,资料获取得到患者或家属的知情同意。

1.2 SAP 合并腹腔感染诊断标准

①腹部症状:腹痛、压痛及反跳痛、腹肌紧张、肠鸣音减弱或消失;②CT 诊断:胰腺或胰周区域出现“气泡征”;③病原菌培养:首次穿刺腹腔引流液或胰腺坏死组织病原菌培养阳性;④全身炎性反应综合征诊断标准(符合以下 4 项中 2 项及以上):心

¹陆军特色医学中心重症医学科(重庆,400042)
通信作者:敬慧丹,E-mail:jing83626@163.com

率>90 次/min;体温>38℃或<36℃;外周血白细胞计数(WBC)>12×10⁹/L 或<10⁹/L,或幼稚粒细胞>10%;呼吸频率>2 次/min 或过度通气,PaCO₂<32 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。

1.3 研究方法

病原菌来源:首次抽取的腹腔引流液或穿刺液以及后期动态送检的腹腔引流液,利用 Phoenix100 全自动微生物鉴定药敏系统进行细菌培养鉴定。观察指标:分析 SAP 患者合并腹腔感染病原菌的种类以及相关病原菌对不同种类抗菌药物的耐药性分析。抗生素调整:结合首次药敏结果,在感染性坏死组织清除的基础上使用敏感抗生素,并动态培养加药敏及时进行新的抗生素调整。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件处理分析所得数据,耐药性分析采用 WHO 耐药性监测网所提供的 Whonet 5.4 版统计学软件分析,所得数据以株数(n)和百分率(%)以及 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间数据分析差异采用 χ^2 检验,计量资料结果采用 t 检验,所有统计分析结果均以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

SAP 患者总数 127 例,其中并发腹腔感染 40 例,共检出病原菌 55 株,其中革兰阴性菌 25 株占 45.45%,革兰阳性菌 20 株占 36.36%,真菌 10 株占 18.18%;感染的革兰阴性杆菌中又以肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌为主。腹水细菌与血液细菌一致的有 9 例,其中肺炎克雷伯菌 4 例,葡萄球菌 2 例,白色念珠菌 2 例,大肠埃希菌 1 例。其致病菌的分布见表 1。

在药敏结果方面:检出的肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌对亚胺培南及美罗培南的敏感率均较高(肺炎克雷伯菌为 55.56%,大肠埃希菌为 83.33%);而检出的肺炎克雷伯菌对其余抗生素的敏感率均低于 50%。大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦、庆

大霉素、厄他培南的敏感率均达到了 83.33%;对米诺环素的敏感率达到 66.67%,对其余抗生素的敏感率低于 50%。检出的 3 株鲍曼不动杆菌对所有抗生素的敏感率均低于 50%。在检出的革兰阳性菌方面,屎肠球菌、粪肠球菌、葡萄球菌对万古霉素和替加环素的敏感率均为 100%,3 株粪肠球菌中存在 1 株对利奈唑胺耐药,检出的屎肠球菌与粪肠球菌对红霉素和克林霉素均完全耐药。各类细菌对不同抗菌药物的耐药性见表 2。

在腹腔感染抗生素选择方面,初期经验性治疗常以 3 代头孢菌素、亚胺培南为主。药敏结果出来后亚胺培南、美罗培南、万古霉素等成为主要选择,随着多重耐药甚至泛耐药的革兰阴性杆菌增多,超级抗生素头孢他啶-阿维巴坦的使用开始增多。针对真菌感染方面,卡泊芬净及氟康唑的治疗效果较为理想。药敏结果前后抗生素的选择见表 3。

表 1 SAP 患者合并腹腔感染病原菌的分布与构成比

菌株	菌株/株	构成比/%
革兰阴性杆菌	25	45.45
肺炎克雷伯菌	11	20.00
大肠埃希菌	6	10.91
鲍曼不动杆菌	5	9.09
产气肠杆菌	2	3.64
其他	1	1.82
革兰阳性球菌	20	36.36
屎肠球菌	9	16.36
葡萄球菌属	8	14.55
粪肠球菌	3	5.45
真菌	10	18.18
白色念珠菌	5	9.09
光滑念珠菌	3	5.45
热带念珠菌	1	1.82
黄曲霉菌	1	1.82
合计	55	100

表 2 各种主要病原菌对不同抗菌药物的耐药性比较

抗菌药物	屎肠球菌(n=9)		粪肠球菌(n=3)		葡萄球菌(n=8)	
	菌株/株	敏感率/%	菌株/株	敏感率/%	菌株/株	敏感率/%
青霉素	1	11.11	2	66.67	2	25.0
红霉素	0	0	0	0	5	62.50
庆大霉素	2	22.22	1	33.33	6	75.0
氨苄西林	1	11.11	3	100.0	6	75.0
环丙沙星	1	11.11	3	100.0	6	75.0
克林霉素	0	0	0	0	7	87.50
万古霉素	9	100.0	3	100.0	8	100.0
利奈唑胺	9	100.0	2	66.67	8	100.0
替加环素	9	100.0	3	100.0	8	100.0

续表 2

抗菌药物	肺炎克雷伯(<i>n</i> =9)		大肠埃希菌(<i>n</i> =6)		鲍曼不动杆菌(<i>n</i> =3)	
	菌株/株	敏感率/%	菌株/株	敏感率/%	菌株/株	敏感率/%
氨苄西林	1	11.11	0	0	0	0
氨苄西林/舒巴坦	2	22.22	1	16.67	0	0
哌拉西林/他唑巴坦	4	44.44	5	83.33	0	0
头孢他啶	3	33.33	3	50.00	0	0
头孢曲松	4	44.44	2	33.33	1	33.33
氨曲南	2	22.22	1	16.67	0	0
亚胺培南	5	55.56	5	83.33	0	0
美罗培南	5	55.56	5	83.33	0	0
庆大霉素	4	44.44	5	83.33	1	33.33
环丙沙星	3	33.33	2	33.33	0	0
左氧氟沙星	4	44.44	2	33.33	0	0
米诺环素	2	22.22	4	66.67	1	33.33
厄他培南	4	44.44	5	83.33	0	0

注:因患者自动出院等原因导致检出的肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌各 2 株无法获取相应病原菌鉴定的药敏结果。

表 3 药敏结果前后抗生素的选择

初始经验性抗生素种类选择		药敏结果后抗生素种类选择	
抗菌药物	病例数	抗菌药物	病例数
头孢哌酮/舒巴坦	12	亚胺培南	14
亚胺培南	9	美罗培南	9
哌拉西林/他唑巴坦	5	万古霉素	5
莫西沙星	3	哌拉西林/他唑巴坦	2
头孢他啶	3	莫西沙星	1
头孢噻利	3	替加环素	2
替考拉宁	2	替考拉宁	2
美罗培南	2	氟康唑	3
替加环素	2	卡泊芬净	2
头孢美唑	1	头孢他啶-阿维巴坦	3

3 讨论

SAP 有两个死亡高峰期:急性反应期及感染期。目前患者在急性反应期的病死率已显著改善,感染期则成为 SAP 患者死亡的第二个高峰期^[7]。感染期常发生在病程的 4 周左右^[8]。SAP 患者一旦进入感染期,病死率便会显著升高。早期合理使用抗生素显得尤为重要^[9]。进入感染期后往往需要行腹腔穿刺引流,在充分清除感染性坏死组织的基础上使用敏感抗生素,同时动态送检病原学标本结合药敏结果及时调整抗生素,这是降低 SAP 感染期患者病死率的关键^[10-11]。因此本文主要针对我院近三年来 SAP 感染期患者的病原菌种类及药敏结果进行总结性的回顾分析,对后续 SAP 患者感染早期,药敏结果出来前的经验性抗生素治疗提供参考依据。

本文研究结果显示:127 例患者中有 40 例 SAP 合并腹腔感染,40 例感染患者中共计检出病原菌 55 株,首次细菌培养以革兰阴性菌感染为主,

其次是革兰阳性菌,极少部分病例同时合并细菌、真菌感染;这与目前相关报道^[12]的文献统计结果基本一致。检出的革兰阴性杆菌中又以多重耐药甚至全耐药的肺炎克雷伯菌这类超级细菌为主。研究中发现真菌感染率呈逐年上升的趋势,Horibe 等^[13-14]研究显示侵袭性念珠菌占比为 1.9%,此次收集病例研究显示真菌感染占比约 18.18%,主要为白色念珠菌(占比 9.09%)及光滑念珠菌(占比 5.45%);合并侵袭性真菌感染的患者往往机体免疫力较差同时伴较多基础疾病。对于 SAP 伴发腹腔感染的致病菌来源目前较多研究显示与腹腔内高压、腹腔内间室综合征等导致的肠道屏障功能障碍、肠道菌群移位密切相关^[15-16],肠杆菌科细菌的感染为主要来源,这也使得保护胃肠道功能屏障,促进胃肠道动力恢复的治疗在相关病例中显得尤为重要^[17-18]。

针对此次研究病例,在药敏试验结果明确之前,经验性抗生素选择方面主要以三代头孢、哌拉西林/他唑巴坦及碳青霉烯类抗生素为主。因细菌耐药、感染控制不佳,多数病例会在培养结果及药敏试验出来后升级抗生素,甚至采用两种、三种抗生素联合使用,其中碳青霉烯类抗生素使用占比明显提升,三代头孢几乎停用。随着真菌感染率的逐年升高,氟康唑与卡泊芬净的使用率也随之增加。结合 SAP 自身发病特点,诱导超级细菌产生的原因与经验性抗感染治疗阶段多存在抗感染疗程不足或疗程过长等现象密切相关。长期碳青霉烯类抗生素暴露更易诱导碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)产生,因此我们发现收治病例中超级细菌所占比例逐年增加,以多重耐药鲍曼不动杆菌及 CRKP 多见。CRKP 毒力强,致死率高,需要 CRKP 菌株鉴定分型及使用更强力抗生素如头孢

他啉-阿维巴坦、多黏菌素 B、多黏菌素 E 抗感染治疗方可有效杀灭^[19],然而目前堪忧的是 CRKP 也已对头孢他啉-阿维巴坦产生耐药。

近年来,较多文献报道 SAP 继发感染抗菌药物选用以抗革兰阴性菌和厌氧菌为主,首选第 2、3 代头孢菌素、碳青霉烯类、喹诺酮类等^[20]。但本研究的药敏试验结果发现,在 SAP 感染中多同时存在革兰阴性杆菌及革兰阳性球菌混合感染,同时合并侵袭性真菌感染的比例在逐年增加。针对上述混合感染的病例往往需要碳青霉烯联合利奈唑胺或万古霉素以及抗真菌药等联合抗感染治疗。随着超级细菌的感染不断增多,头孢他啉-阿维巴坦、多黏菌素类抗生素的使用率随之增加。因此,为避免抗生素的不合理使用所导致的超级细菌泛滥,细菌的药敏试验结果及相关耐药性成了临床关注的重中之重,是指导抗生素规范合理使用的关键手段。因此,针对本文研究发现,在 SAP 患者出现脓毒症,甚至脓毒性休克时,及时留取相关标本送检的同时,经验性抗感染治疗应倾向于选择碳青霉烯类抗生素、哌拉西林-他唑巴坦等,同时联合使用抗阳性球菌药物;在具体碳青霉烯类抗生素的选择方面优先考虑不易诱导 CRKP 产生的厄他培南;同时须警惕合并侵袭性真菌感染。经验性抗感染治疗期间须密切追踪患者药敏结果,在清除感染性坏死组织的基础上使用敏感抗生素,并注意动态培养、药敏试验并及时进行敏感抗生素的调整,才能确保患者抗感染治疗的有效性和安全性。

当然目前针对如何提高重症胰腺炎患者感染期的治愈率,降低感染率、耐药率和病死率,并没有公认的研究结果。因此,早期合理使用抗生素,加强动态细菌学及药敏监测,加强医院感染防控措施,可能才是防止重症胰腺炎患者发生感染、防止耐药菌产生、防止医源性继发性感染、降低患者病死率的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 殷跃文. 急性胰腺炎感染者免疫状况、病原学分布及相关危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(8): 948-951.
- [2] 钟浩亮, 孙备. 急性胰腺炎的多学科治疗[J]. 2021, 22(3): 163-167.
- [3] Zhang YM, Ren HY, Zhao XL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Da-Cheng-Qi decoction in the liver of rats with severe acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(8): 1367-1374.
- [4] Wolbrink D, Grundsell JR, Wittman B, et al. Are omega-3 fatty acids safe and effective in acute pancreatitis or sepsis? A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Nutr, 2020, 39(9): 2686-2694.
- [5] Liu WH, Ren LN, Chen T, et al. Abdominal paracentesis drainage ahead of percutaneous catheter drainage benefits patients attacked by acute pancreatitis with fluid collections: a retrospective clinical cohort study [J]. Crit Care Med, 2015, 43(1): 109-119.
- [6] Kurdia KC, Irrinki S, Chala AV, et al. Early intra-abdominal hypertension: A reliable bedside prognostic marker for severe acute pancreatitis [J]. JGH Open, 2020, 4(6): 1091-1095.
- [7] Horibe M, Sanui M, Sasaki M, et al. Impact of Antimicrobial Prophylaxis for Severe Acute Pancreatitis on the Development of Invasive Candidiasis: A Large Retrospective Multicenter Cohort Study [J]. Pancreas, 2019, 48(4): 537-543.
- [8] 侯斐, 于晓政, 阴宏. 重症急性胰腺炎的诊断 [J]. 中国医刊, 2016, 51(6): 11-12.
- [9] Iseemann R, Wittau M. Use of Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis [M]. John Wiley & Sons, Ltd, 2018.
- [10] 周菁. 腹腔穿刺引流对重症急性胰腺炎相关肺损伤的保护作用及机制研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2017.
- [11] HE WF, Zeng YB, Chen Q. Analysis of Antibiotics Use in Patients with Severe Acute Pancreatitis in Our Hospital from 2005 to 2011 [J]. China Pharmacy, 2013.
- [12] Fan N, Hu Y, Shen H, et al. Compositional and drug-resistance profiling of pathogens in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective study [J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 405.
- [13] 吴思远, 胡玉霆, 巢佳灯, 等. 156 例重症急性胰腺炎患者继发感染的病原菌检出情况及感染高危因素分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(11): 1336-1339.
- [14] Horibe M, Sanui M, Sasaki M, et al. Impact of Antimicrobial Prophylaxis for Severe Acute Pancreatitis on the Development of Invasive Candidiasis: A Large Retrospective Multicenter Cohort Study [J]. Pancreas, 2019, 48(4): 537-543.
- [15] 李虎年, 何婷. 重组人生长激素对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障、肠道菌群及炎症因子的影响 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(3): 331-334.
- [16] 刘芳. 重症急性胰腺炎患者鲍曼不动杆菌感染的危险因素和耐药性分析 [J]. 安徽医药, 2017, 21(10): 1810-1813.
- [17] 陈晓华, 李代彪, 徐茂雨. 重症急性胰腺炎并发腹腔感染患者预后的影响因素分析 [J]. 成都医学院学报, 2019, 14(1): 48-51.
- [18] 敬慧丹, 李洪超, 蒋东坡, 等. 重症急性胰腺炎胃排空障碍特征分析及救治模式探讨 [J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(5): 72-76.
- [19] 张婷, 田硕涵, 周颖, 等. 重症坏死性胰腺炎患者使用头孢他啉/阿维巴坦的案例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(11): 171-173.
- [20] Stephen D, Cagle AC. Antibiotic Prophylaxis for Severe Acute Pancreatitis [J]. Am Family Physician, 2019, 99(1): 49.

(收稿日期: 2021-09-23)