

# 慢性肝衰竭并自发性细菌性腹膜炎的腹水培养及病原菌耐药分析<sup>1</sup>

罗开忠<sup>1</sup>, 曹伟<sup>2</sup>, 雷建华<sup>1</sup>, 彭锋<sup>1</sup>, 张旻<sup>1</sup>, 陈军<sup>1</sup>, 龚国忠<sup>1</sup>

1. 中南大学湘雅二医院感染科, 长沙, 湖南 410011 2. 中南大学湘雅二医院检验科, 长沙, 湖南 410011

**摘要:** **目的** 分析慢性肝衰竭并自发性细菌性腹膜炎(SBP) 患者的腹水培养及病原菌耐药状况, 为临床诊断和治疗 SBP 提供依据。**方法** 于 2010 年 1 月-2012 年 12 月在感染科住院出现腹水的慢性肝衰竭患者 628 例, 其中临床诊断 SBP 者 103 例, 对其腹水培养结果及耐药率进行分析。**结果** 共对 563 例患者进行腹腔穿刺检查, 送腹水培养 964 人次, 腹水培养阳性 46 人次 (4.77%)。其中 103 例临床诊断 SBP 者腹水培养阳性率为 33.01% (34)。革兰阴性菌占 71.7%, 主要为大肠埃希菌 (占 50.0%) 及肺炎克雷伯杆菌 (占 10.9%)。革兰氏阳性细菌以葡萄球菌为主。大肠埃希菌对左氧氟沙星、环丙沙星、头孢他啶、头孢吡肟的耐药率分别为 52.2%、60.9%、65.2%及 69.6%, 对哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/棒酸的耐药率为 17.4%及 21.7%, 而对亚胺培南的耐药率仅为 4.3%。葡萄球菌对利奈唑胺、万古霉素的敏感性为 100%, 对莫西沙星的敏感性为 89%, 但对阿莫西林/棒酸及氨苄青霉素/舒巴坦的耐药率较高, 达 57%及 71%。**结论** 对所有腹水患者均应行腹水常规检查, 对临床诊断 SBP 者应及时做腹水细菌培养, 并根据疗效及药敏结果及时调

---

基金项目: 本课题受感染病科国家临床重点专科建设项目资助。

、作者简介: 罗开忠 (1972-), 男, 汉族, 湖南隆回人, 副教授, 博士, 主要从事病毒性肝炎的基础及临床研究。

联系方式: 湖南省长沙市人民中路 139 号中南大学湘雅二医院感染科 410011

电话: 13874870124, 0731-85292105 Email: [luo\\_kz@163.com](mailto:luo_kz@163.com)

整治疗方案。

自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis, SBP）是指在无任何邻近组织炎症的情况下发生的腹膜和（或）腹水的细菌性感染，是肝硬化及重型肝炎等慢性肝衰竭患者的一种常见的严重并发症。住院患者发病率高达 8%-36%，无症状的门诊患者合并 SBP 者约 3.5%或更低。SBP 患者预后差，首次发作者 1 年死亡率可高达 31-93%。SBP 的临床症状多样，诊断困难，容易漏诊、误诊、误治，且随着大量广谱抗菌药物的应用，耐药率不断升高<sup>[1]</sup>。本文对 103 例并发 SBP 的肝硬化及慢性重型肝炎患者临床特征、腹水培养及病原菌耐药情况进行总结分析。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源：**2010 年 1 月-2012 年 12 月在中南大学湘雅二医院感染科住院、B 超证实存在腹水的失代偿期肝硬化及慢性重型肝炎患者 628 例，共对 563 例患者进行腹腔穿刺 964 人次，送腹水检查（腹水 WBC 计数及分类，腹水总蛋白、白蛋白及腹水培养等）。诊断 SBP 者 103 例，其中男 85 例，女 18 例。肝硬化 38 例，其余为慢性重型肝炎 65 例。病因为 HBV 感染者 87 例，HCV 感染者 2 例，HBV 合并 HEV 感染者 3 例，自身免疫性肝炎 3 例，原发性胆汁性肝硬化 2 例，原因不明 6 例。Child-Pugh C 级 107 例，B 级 6 例。病毒性肝炎的诊断标准参照 2000 年中华医学会修订的《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准<sup>[2]</sup>。SBP 诊断标准：①不同程度的发热、腹痛、腹胀；②腹部张力增高，压痛、反跳痛；③腹水量迅速增多，利尿效果差；④腹水检查  $WBC \geq 250 \times 10^6/L$ ，血常规白细胞总数或中性粒细胞分类升高；⑤腹水培养发现致病菌；⑥排除继发性细菌性腹膜炎。以上①-④中符合 2 条或以上即可临床诊断，在此基础上符合⑤、⑥者即为确诊标准。

**1.2 细菌培养与药敏试验** 无菌抽取腹水至少 8-10ml，床旁接种于血培养瓶，充分摇匀后置于美国 BD 公司 BACTEC 9240 全自动快速血培养仪进行细菌培养。仪器报警阳性后转种

血平板。使用美国德灵公司 MicroScan WalkAway-96 全自动微生物分析仪对分离出的单个菌落进行鉴定。采用英国 OXOID 公司的药敏纸片进行药敏试验。

**1.3 抗菌治疗** 经验性选用哌拉西林钠/他唑巴坦、头孢他啶、拉氧头孢、亚胺培南等静脉滴注，部分患者联合莫西沙星或甲硝唑抗炎治疗。根据疗效及腹水培养药敏结果及时调整抗生素的使用，疗程 7~14d。所有病例均输注人血白蛋白和/或新鲜冰冻血浆，部分患者采取腹腔穿刺放液术及腹腔灌洗术。

**1.4 疗效判断标准** ①治愈：体温正常，症状、体征消失或好转，血、腹水白细胞总数和分类计数正常，腹水消退，细菌培养阴性；②好转：症状、体征好转，腹水减少，血、腹水白细胞总数和分类计数均降低，细菌培养结果转阴或仍为阳性；③无效：症状无明显改善或恶化，腹水量增多，血、腹水中白细胞或分类未下降者。

2 结果

**2.1 103 例 SBP 患者的一般情况** 所有患者均有慢性肝炎或肝硬化的病史，病情较危重，其中 65 例（63.1%）的患者达到了重型肝炎的诊断标准。临床表现多样，以腹胀最为常见，占 61.2%，其次为发热及腹痛者，无症状者达 23.1%。共有 73 例（70.8%）的患者出现不同程度的腹部压痛、反跳痛。腹水 WBC≥250×10<sup>6</sup>/L 者 85 例（82.5%），其它指标见表 1。

表 1 103 例 SBP 患者的一般资料

| 指标                        | 平均值 ( $\bar{x} \pm s$ ) |
|---------------------------|-------------------------|
| 年龄 (岁)                    | 46.30 ± 12.90           |
| 住院天数 (天)                  | 28.28 ± 23.81           |
| 血 WBC ( $\times 10^9/L$ ) | 8.61 ± 5.99             |
| ALB (g/L)                 | 30.31 ± 5.04            |
| GLO (g/L)                 | 35.59 ± 8.84            |
| ALT (IU/L)                | 270.44 ± 312.81         |
| AST (IU/L)                | 243.84 ± 233.69         |
| BUN (mmol/L)              | 5.94 ± 4.19             |

|               |               |
|---------------|---------------|
| Cre (μmol/L)  | 86.19±61.55   |
| TBil (μmol/L) | 315.67±199.02 |
| PT (秒)        | 21.00±9.53    |
| Child-Pugh 评分 | 11.38±1.48    |
| MELD          | 20.35±8.82    |

**2.2 腹水细菌培养及药物敏感性试验** 共对 563 例患者进行腹腔穿刺检查，进行腹水细菌培养 964 次，培养出致病菌 46 人次，阳性率 4.77%。其中诊断 SBP 者 103 例，共有 34 例患者腹水培养阳性，阳性率为 33.01%。腹水细菌培养的结果分布见表 2。主要革兰阴性分离菌的耐药结果见表 3。葡萄球菌对利奈唑胺、万古霉素的敏感性为 100%，对莫西沙星的敏感性为 89%，但对阿莫西林/棒酸及氨苄青霉素/舒巴坦的耐药率较高，达 57%及 71%。

表 2 腹水细菌培养结果分布构成比

| 病原菌               | 菌株数 | 构成比 (%) |
|-------------------|-----|---------|
| G <sup>-</sup> 细菌 | 33  | 71.7    |
| 大肠埃希菌             | 23  | 50      |
| 肺炎克雷伯杆菌           | 5   | 10.9    |
| 鲍曼不动杆菌            | 3   | 6.5     |
| 阴沟肠杆菌             | 1   | 2.2     |
| 洛菲不动杆菌            | 1   | 2.2     |
| G <sup>+</sup> 细菌 | 13  | 28.2    |
| 表皮葡萄球菌            | 4   | 8.7     |
| 凝固酶阴性葡萄球菌         | 3   | 6.5     |
| 粪肠球菌              | 2   | 4.3     |
| 肺炎链球菌             | 2   | 4.3     |
| 母鸡肠球菌             | 1   | 2.2     |
| 甲种溶血性链球菌          | 1   | 2.2     |
| 真菌                | 0   | 0       |

表 3 主要革兰阴性分离菌的耐药结果

| 药物 | 大肠埃希氏杆菌 (23 株) | 肺炎克雷伯杆菌 | 鲍曼不动杆菌 (3 株) |
|----|----------------|---------|--------------|
|----|----------------|---------|--------------|

|           | (5株) |      |      |     |      |      |
|-----------|------|------|------|-----|------|------|
|           | 耐药株数 | 耐药率  | 耐药株数 | 耐药率 | 耐药株数 | 耐药率  |
|           |      | (%)  |      | (%) |      | (%)  |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 4    | 17.4 | 0    | 0   | 2    | 66.7 |
| 替卡西林/棒酸   | 5    | 21.7 | 0    | 0   | 0    | 0    |
| 阿莫西林/棒酸   | 7    | 30.4 | 0    | 0   | 0    | 0    |
| 氨苄青霉素/舒巴坦 | 22   | 95.7 | 1    | 20  | 1    | 33.3 |
| 头孢噻肟      | 20   | 87.0 | 1    | 20  | 1    | 33.3 |
| 氨曲南       | 16   | 69.6 | 1    | 20  | 2    | 66.7 |
| 头孢他啶      | 15   | 65.2 | 1    | 20  | 1    | 33.3 |
| 头孢吡肟      | 16   | 69.6 | 1    | 20  | 0    | 0    |
| 头孢唑林      | 16   | 69.6 | 1    | 20  | 0    | 0    |
| 头孢呋辛      | 16   | 69.6 | 1    | 20  | 0    | 0    |
| 左旋氧氟沙星    | 12   | 52.2 | 0    | 0   | 1    | 33.3 |
| 环丙沙星      | 14   | 60.9 | 0    | 0   | 0    | 0    |
| 亚胺培南      | 1    | 4.3  | 0    | 0   | 2    | 66.7 |
| 阿米卡星      | 2    | 8.7  | 0    | 0   | 1    | 33.3 |
| 复方新诺明     | 15   | 65.2 | 0    | 0   | 2    | 66.7 |

**2.3 疗效及预后** SBP 患者的预后较差，总体有效率仅为 66.02%（68/103），高达 33.98.0%(40/103)的患者无效、恶化或自动出院。

### 3 讨论

SBP 是慢性肝衰竭患者常见而严重的并发症，其临床症状复杂多变，诊断和治疗困难，病死率高，且随着大量广谱抗菌药物的应用，耐药率不断升高而更加影响其治疗及预后。因此及早诊断并给予合适的抗菌治疗至关重要。国外常以腹水 PMN $\geq 250 \times 10^6/L$  作为 SBP 的诊断标准<sup>[1, 3, 4]</sup>。然而，由于腹水量的个体差异性、标本采集和检测方法的限制以及抗生素的广泛应用等诸多原因，SBP 腹水细胞学诊断标准仍存在较大分歧。目前我国尚无统一的 SBP 诊断标准。张锦前等<sup>[5]</sup>分析，以腹水 WBC 总数 $\geq 500 \times 10^6/L$  或 PMN $\geq 250 \times 10^6/L$  作为临床诊断 SBP 标准，其符合率不足 50%。可能原因为：短期内腹水大量增加而引起炎性细胞稀释；患者感染早期在中性粒细胞阳性应答之前已达可检查出腹

水感染细菌的程度；肝硬化患者合并脾功能亢进伴外周血白细胞及中性粒细胞数量下降而影响了该评估标准的准确性。因此，建议同时结合患者的临床症状和体征进行综合判断。亦有作者认为以腹水 WBC 计数 $\geq 250 \times 10^6/L$  作为 SBP 的诊断标准更为合理<sup>[6, 7]</sup>。

虽然腹水的细菌培养是诊断SBP的金标准，但所需时间长，且培养阳性率也较低。阳性率不高的原因可能与腹水的抽取量及时机有关，对怀疑SBP者在抗生素应用前抽取至少8-10 ml腹水床旁接种于血培养瓶，尽快送检可以提高阳性率，同时进行血培养。另外，绝大部分肠道细菌为厌氧菌，而一般的实验室无法进行厌氧菌培养，也是细菌培养阳性率低的重要原因。近年来湘雅二医院感染科对所有腹水患者尽可能进行腹腔穿刺送腹水常规、腹水生化检查（腹水总蛋白、白蛋白、乳酸脱氢酶等）及细菌培养，细菌培养阳性率仅4.77%，与朱明利等的结果相似<sup>[8]</sup>。但临床诊断SBP的103例患者中，共有34例患者腹水培养阳性，阳性率为33.01%。且腹水培养阳性的患者均为临床诊断SBP者。因此，为了提高腹水培养的阳性率，降低医疗费用，建议只对疑似SBP诊断者进行腹水培养。根据美国肝脏病学会的推荐意见，如果怀疑是肝硬化引起的腹水，无合并症存在，只需做常规的筛查实验，包括腹水细胞计数和分类、白蛋白及总蛋白，如果发现异常则做进一步的检查。如果怀疑腹水感染（如出现发热、腹痛、无法解释的肝性脑病、酸中毒、氮质血症、低血压或低体温等），则需做腹水培养，对培养阳性结果应及时做耐药性分析<sup>[9]</sup>。

国外学者根据腹水培养结果及PMN计数，可将腹水分为以下四类：①SBP：腹水PMN $\geq 250 \times 10^6/L$ 和腹水培养为单个细菌，应给予抗生素治疗；②培养阴性的中性粒细胞性腹水（culture-negative neutrocytic ascites）：腹水PMN $\geq 250 \times 10^6/L$ ，但腹水培养阴性。临床过程与SBP相似，治疗同上。③细菌性腹水（Bacterascites）：腹水培养为单个细菌，但PMN $< 250 \times 10^6/L$ 。常继发于腹腔外感染的细菌定植，这类患者常有感染的全身症状和体征；少部分患者为腹水的自发性定植，患者常无症状，无腹痛及发热。其中一部分患者可短时

间内自发转阴；而另一部分患者可能处于SBP发生的第一步，因此建议重复穿刺。如果患者有症状、持续细菌培养阳性或有腹膜外感染的依据则开始治疗。④ 腹水培养为多种细菌/继发性细菌性腹膜炎（secondary peritonitis），给予抗生素治疗，同时进行其他检查（包括腹水Glu、LDH、Pro及影像学检查<sup>[10, 11]</sup>）。

由于腹水中病原菌的数量较少，因此常规革兰氏染色的阳性率很低，仅7-10%。但如果怀疑腹腔感染时，仍推荐进行腹水涂片检查，因为在腹膜穿孔等继发原因引起的腹腔感染时，细菌数量较多。腹水涂片找分枝杆菌的敏感性几乎为零，只有在高度怀疑结核性腹膜炎时才在首次检查时做抗酸染色。腹腔镜活检和活检组织的分枝杆菌培养是诊断结核性腹膜炎最快速、准确的方法。

在培养的 46 株细菌中，革兰阴性菌 33 株（占 71.7%），其中大肠埃希菌 23 株（占 50.0%），肺炎克雷伯杆菌 5 株（占 10.9%）；革兰氏阳性菌 13 株（28.2%），与国内外的报道基本一致<sup>[1, 5, 6]</sup>。肺炎克雷伯杆菌的耐药率相对较低，但大肠埃希菌对常用的喹诺酮类药物及三代头孢类药物的耐药率均超过了 50%，因此，不建议作为一线用药。这与国外的情况有很大的区别，且每个医院的情况也不尽一致，建议根据医院自身的药敏结果选择合适的抗菌药物<sup>[3, 4]</sup>。大肠埃希菌对碳青霉烯类抗生素的敏感性接近 100%，对复合青霉素制剂也有较好的敏感性，可以作为经验用药。尽管阿米卡星的耐药率也较低，但考虑到慢性肝衰竭患者易出现肾功能损害，不建议首选作为静脉使用，但可以作为腹腔内局部注射。

总之，对所有出现腹水的慢性肝衰竭患者均应行腹腔穿刺，以了解有无 SBP。对临床诊断 SBP 者在抗菌治疗前应床旁使用血培养瓶抽取至少 8-10ml 腹水进行细菌培养（需氧菌+厌氧菌），同时做血培养。根据医院腹水培养的细菌构成及耐药率合理选择经验性抗菌药物，再根据治疗效果及药敏结果酌情更改抗炎方案，提高诊治水平。

## 参考文献

- [1] Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond[J]. Gut, 2012,61(2):297-310.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志, 2000,8(06):324-329.
- [3] Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update[J]. Hepatology, 2009,49(6):2087-107.
- [4] Gines P, Angeli P, Lenz K, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010,53(3):397-417.
- [5] 张锦前, 杨玉英, 吴亮, 等. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎临床诊断标准及其病原菌分析[J]. 中国医师进修杂志, 2006,(10):47-49.
- [6] 朱研, 张辉艳, 张长江, 等. 慢性肝衰竭并发自发性细菌性腹膜炎诊断标准探讨[J]. 第三军医大学学报, 2011,(21):2227-2229.
- [7] 闫涛, 王慧芬, 李克, 等. 肝衰竭合并自发性细菌性腹膜炎诊断标准比较[J]. 传染病信息, 2009,(05):291-293+297.
- [8] 朱明利, 李超丹, 厉小玉, 等. 肝硬化患者腹水培养的病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010,20(8):1180-1182.
- [9] Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update[J]. Hepatology, 2009,49(6):2087-107.
- [10] McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, et al. An evidence-based manual for abdominal paracentesis[J]. Dig Dis Sci, 2007,52(12):3307-15.



- [11] Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club[J]. J Hepatol, 2000,32(1):142-53.