

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.11.007

· 论 著 ·

肝胆系统疾病患者胆汁病原菌分布与临床特征

王娟, 谢良伊, 张景, 欧阳鹏文, 张艳美

(湖南省人民医院 湖南师范大学附属第一医院, 湖南 长沙 410005)

[摘要] **目的** 了解肝胆系统疾病患者胆汁分离病原菌情况及临床特征。**方法** 采用回顾性研究方法, 收集和
分析某院肝胆疾病患者胆汁标本细菌培养结果及相关临床资料。**结果** 共收集肝胆系统疾病患者胆汁标本
406 份, 培养阳性率为 64.53%, 262 份阳性标本中分离单一病原菌的占 62.21% (163 份), 2 种病原菌的占 32.83%
(86 份), 3 种病原菌的占 4.96% (13 份)。分离病原菌 374 株, 其中革兰阴性菌 242 株 (64.71%), 革兰阳性菌
131 株 (35.02%), 真菌 1 株 (0.27%)。肝硬化、既往有肝胆手术史、患胆道结石者胆汁分离病原菌阳性率均高于对
照组 (均 $P < 0.05$), 胆道系统不同部位结石患者的胆汁病原菌分离阳性率有差异; 而不同年龄、性别、以及是否患
肝胆肿瘤各组比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。胆道系统有无结石、既往有无手术史患者胆汁分离病原
菌种类构成比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 而肝硬化患者与无肝硬化患者胆汁分离病原菌种类构成比较,
差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.058, P = 0.001$)。**结论** 肝胆系统疾病患者胆汁分离菌以肠杆菌科细菌及肠球菌属细
菌单一感染为主, 肝胆系统结石患者、既往肝胆手术患者及肝硬化患者胆汁分离病原菌阳性率较高。

[关键词] 肝胆系统疾病; 胆汁; 病原菌; 临床特征

[中图分类号] R446.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)11-1021-05

Distribution of pathogens from bile and clinical characteristics of patients with hepatobiliary diseases

WANG Juan, XIE Liang-yi, ZHANG Jing, OUYANG Peng-wen, ZHANG Yan-mei (Hunan Provincial People's Hospital, The First-Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China)

[Abstract] **Objective** To investigate isolation of pathogens from bile and clinical characteristics of patients with hepatobiliary diseases. **Methods** Bacterial culture result of bile and related clinical data of patients with hepatobiliary diseases in a hospital were collected and analyzed by retrospective survey. **Results** A total of 406 bile specimens from patients with hepatobiliary diseases were collected, the positive rate of culture was 64.53%. Of 262 positive specimens, 62.21% ($n = 163$), 32.83% ($n = 86$), and 4.96% ($n = 13$) were isolated single pathogen, 2 kinds of pathogens, and 3 kinds of pathogens respectively. 374 pathogenic strains were isolated, 242 (64.71%), 131 (35.02%), and 1 (0.27%) were gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, and fungus respectively. Patients with cirrhosis of liver, history of hepatobiliary surgery, and cholelithiasis had higher isolation rates of pathogens from bile than control group (all $P < 0.05$), isolation rates of pathogens from bile in patients with cholelithiasis of different sites were varied; but there was no significant differences among patients of different age, gender, and whether or not with hepatobiliary tumors (all $P > 0.05$). There were no statistical difference in constitute of pathogenic species from bile between patients with and without gallstones, as well as with and without history of hepatobiliary surgery (both $P > 0.05$); while constitute of pathogenic species from bile between patients with and without cirrhosis of liver was statistically different ($\chi^2 = 14.058, P = 0.001$). **Conclusion** Pathogens from bile in patients

[收稿日期] 2017-09-22

[基金项目] 2016 年度湖南省卫生计生委科研计划项目 (C2016009); 湖南省人民医院仁术基金 (2016)

[作者简介] 王娟 (1994-), 汉族 (女), 湖南省衡阳市人, 在读研究生, 主要从临床微生物的致病机理及耐药机制的研究。

[通信作者] 谢良伊 E-mail: 47830778@qq.com

with hepatobiliary diseases are mainly Enterobacteriaceae and *Enterococcus spp.*, which caused single infection. Positive culture rate of pathogens from bile is higher in patients with cholelithiasis, history of hepatobiliary surgery, and liver cirrhosis.

[Key words] hepatobiliary disease; bile; pathogen; clinical characteristic

[Chin J Infect Control, 2017, 16(11): 1021 - 1025]

胆道感染是临床常见的感染性疾病,不但易反复发作,影响患者生活质量,还能够引发败血症或中毒性休克,甚至继发多器官功能衰竭而导致患者死亡^[1-4]。及时合理地经验性用药对控制感染,争取最佳手术时机,以及减少术后继发感染都至关重要。目前,临床工作中在标本合格的情况下胆汁培养存在多种病原菌,目前有研究^[5-7]就胆汁培养与临床特征进行报道,但对胆道不同种类病原菌与临床特征研究尚且较少,本研究旨在探讨胆汁中多种病原菌分布和及其临床特征,对预防和治疗胆道感染具有重要的临床意义,有助于为临床微生物工作人员准确快速分离病原菌提供更有参考价值的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集某院 2015 年 6 月—2016 年 6 月无重复肝胆疾病患者无菌操作获取的送检胆汁标本,包括外科手术中获取、经内镜逆行性胰胆管造影术及经皮肝穿刺胆道引流术后无菌送检,以及胆囊穿刺送检标本,依照《全国临床检验操作规程》(第四版)进行微生物细菌真菌培养。若培养阳性,使用法国生物梅里埃公司的 Vitek 2 Compact 全自动微生物分析系统进行鉴定,同时采用标准菌株进行室内质控。收集相关患者临床病历资料。

1.2 仪器与试剂 哥伦比亚血琼脂培养基、中国蓝琼脂培养基以及沙氏培养基(上海梅里埃生物制品有限公司),GH-500BC 隔水式恒温培养箱(北京市永光明医疗仪器有限公司),二氧化碳培养箱(美国赛默飞世尔科技技术有限公司),BMJ-160C 真菌培养箱(上海博讯科技技术有限公司),BSC-1500IIA2-X 生物安全柜(山东鑫贝西生物技术有限公司),Vitek 2 Compact 全自动微生物分析系统(法国生物梅里埃公司)及其配套的鉴定卡。

1.3 标准菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、产酸克雷伯菌 ATCC 700324、阴沟肠杆菌 ATCC 700323、铅黄肠球菌 ATCC 700327、葡萄牙假丝酵母菌 ATCC 34449 等。

1.4 临床分组 1)男性组与女性组;2)老年组(年

龄 ≥ 60 岁)与非老年组(年龄 < 60 岁);3)肝硬化组与无肝硬化组;4)既往肝胆手术史组与无肝胆手术史组;5)胆道结石组与无胆道结石组;6)肝胆肿瘤组与无肝胆肿瘤组。

1.5 数据分析 应用 SPSS 19.0 进行统计学分析,采用 χ^2 及 F 检验, $P \leq 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 标本来源患者基本资料 共收集肝胆系统疾病患者胆汁标本 406 份,包括老年组 185 例,平均年龄为(69.32 \pm 7.46)岁,非老年组 221 例,平均年龄为(48.68 \pm 8.34)岁;男性 207 例,女性 199 例;406 例患者主要原发病包括胆道结石 317 例(分为肝内外胆管结石并胆管炎 134 例,胆囊结石并胆囊炎 128 例,胆总管结石并胆管炎 74 例),肝硬化患者 80 例,肝胆肿瘤 58 例(肝癌患者 18 例,胆囊癌患者 13 例,胆管癌患者 27 例)。部分患者存在合并 2 个部位的结石,部分肝硬化患者合并肝胆肿瘤。

2.2 分离病原菌情况 406 份胆汁标本,262 份培养阳性,阳性率为 64.53%。262 份阳性标本中分离 1 种病原菌的 163 份,占 62.21%;2 种病原菌的 86 份,占 32.83%;3 种病原菌的 13 份,占 4.96%。共分离病原菌 374 株,其中革兰阴性菌 242 株,占 64.71%,以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌为主;革兰阳性菌 131 株,占 35.02%,以粪肠球菌和屎肠球菌为主;真菌 1 株,为白假丝酵母菌。见表 1。

2.3 不同临床特征患者胆汁分离病原菌阳性率 肝硬化、既往有肝胆手术史、患胆道结石者胆汁分离病原菌阳性率均高于对照组(均 $P < 0.05$),而不同年龄、性别、以及是否患肝胆肿瘤各组比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。胆道系统不同部位结石排除 2 个部位结石患者外,其中肝胆管结石患者胆汁分离病原菌阳性率为 82.35%(98/119),胆囊结石患者 54.31%(63/116),胆总管结石患者 50.79%(32/63),胆道系统不同部位结石患者

胆汁分离菌阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 27.08, P < 0.001$),肝胆管结石组分离菌阳性率最高,肝胆管结石较胆总管结石组和胆囊结石组的病原菌阳性率高(均 $P < 0.001$),胆总管结石组和胆囊结石组分离病原菌阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.633, P = 0.426$)。肝癌患者胆汁分离病原菌阳性率为 61.11%(11/18),胆囊癌患者 69.23%(9/13),胆管癌患者 74.07%(20/27),不同肝胆肿瘤患者胆汁分离菌阳性率无统计学差异($\chi^2 = 0.848, P = 0.654$)。

表 1 肝胆系统疾病患者胆汁分离病原菌及构成比

Table 1 Isolation and constituent ratios of pathogens from bile in patients with hepatobiliary diseases

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阴性菌	242	64.71
大肠埃希菌	101	27.01
肺炎克雷伯菌	45	12.03
铜绿假单胞菌	29	7.75
鲍曼不动杆菌	9	2.41
产酸克雷伯菌	9	2.41
阴沟肠杆菌	8	2.14
产气肠杆菌	8	2.14
变形杆菌属	6	1.60
嗜水/豚鼠气单胞菌	5	1.34
弗氏柠檬酸杆菌	5	1.34
其他革兰阴性菌	17	4.54
革兰阳性菌	131	35.02
屎肠球菌	52	13.90
粪肠球菌	43	11.50
葡萄球菌属	10	2.67
鹌鸡肠球菌	4	1.07
鸟肠球菌	3	0.80
铅黄肠球菌	2	0.54
其他革兰阳性球菌	17	4.54
真菌	1	0.27
白假丝酵母菌	1	0.27
合计	374	100.00

2.4 不同患者胆汁分离病原菌种类 肝硬化患者与无肝硬化患者胆汁分离病原菌数量构成比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.058, P = 0.001$);胆道系统有无结石、既往有无手术史患者胆汁分离病原菌数量构成比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

表 2 不同临床特征患者胆汁分离病原菌阳性率比较

Table 2 Comparison of positive rates of pathogens isolated from bile in patients with different clinical characteristics

组别	例数	阳性例数	阳性率(%)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)					
≥60	185	127	68.65	2.516	0.113
<60	221	135	61.09		
性别					
男性	207	138	66.07	0.841	0.359
女性	199	124	62.31		
肝硬化					
有	80	60	75.00	4.770	0.029
无	326	202	61.96		
既往肝胆手术史					
有	112	88	78.57	13.319	<0.001
无	294	174	59.18		
肝胆结石					
有	317	215	67.82	6.844	0.009
无	89	47	52.81		
肝胆肿瘤					
有	58	40	68.97	0.581	0.446
无	348	222	63.79		

表 3 不同临床特征患者胆汁分离病原菌数量构成比较

Table 3 Comparison of number constituent of pathogens from bile in patients with different clinical characteristics

组别	阳性例数	分离病原菌数量(例)			χ^2	<i>P</i>
		1种菌	2种菌	3种菌		
肝硬化						
有	60	25	30	5	14.058	0.001
无	202	138	56	8		
肝胆结石						
有	215	130	72	13	3.592	0.166
无	47	33	14	0		
既往肝胆手术史						
有	88	50	30	8	5.238	0.073
无	174	113	56	5		

2.5 住院时间与培养阳性调整用药比例 培养出 3 种菌的患者住院时间增加,76.92%(10/13)住院时间>30 d,且均是经过多种抗菌药物治疗,多根据培养结果调整了抗菌用药。住院时间及培养阳性调整用药比率均以培养分离出 3 种菌患者更高。见表 4。

表 4 胆汁分离不同种类病原菌患者住院时间及调整用药情况

Table 4 Hospitalization time and adjustment of medication of patients who were isolated different species of pathogens from bile

患者分离病原菌情况	平均住院时间 (d)	培养阳性调整用药比率 (%)
1 种菌 (n = 163)	23.8 ± 13.3	53.37(87/163)
2 种菌 (n = 86)	28.6 ± 11.2	73.26(63/86)
3 种菌 (n = 13)	31.2 ± 9.4	92.31(12/13)
F/ χ^2	5.47	14.81
P	0.005	0.001

3 讨论

胆道感染是胆道系统急、慢性炎症的总称,主要包括急性胆囊炎、慢性胆囊炎、慢性结石性胆囊炎、急性胆管炎、慢性胆管炎、急性梗阻性化脓胆管炎等多种类型。本组 406 份胆汁标本,病原菌培养阳性率为 64.53%,较蔡轶伦等^[8]的阳性率 75.3%稍低。本组分离的 374 株病原菌,64.71%为革兰阴性杆菌,其中以大肠埃希菌最多,其次为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌;35.02%为革兰阳性感染菌,以屎肠球菌和粪肠球菌为主,与国内外^[8-12]的研究结果一致。胆汁中的病原菌与肠道菌群大致相同,主要是因为肠道的细菌通过十二指肠乳头逆行侵入人体胆道系统,因而胆汁中分离所得致病菌谱与肠道内正常菌谱大致吻合。

本组结果显示,肝硬化、既往有肝胆手术史、患胆道结石者胆汁分离病原菌阳性率均高于对照组(均 $P < 0.05$),且肝硬化患者较无肝硬化患者更易培养出多种病原菌。胆道结石的患者胆道易感性更高,一是由于胆道结石和胆泥以及黏多糖复合物为致病菌的黏附提供了良好的条件,促进了细菌生长;另一方面胆道的完全或不完全梗阻引起胆道阻塞,影响胆汁正常排出,肠道细菌可逆行侵入或经淋巴系统或血行进入胆道,导致感染阳性率增高^[13]。肝胆手术史的患者因为胆道正常的生理功能和解剖位置被破坏,神经及体液调节出现改变,胆道平滑肌收缩和括约肌舒张之间的平衡被打断,胆道功能易出现紊乱,导致胆肠反流,使得细菌更容易在胆道系统内生长和繁殖^[7,14],与国内外研究^[6-7,13-15]一致。此次研究还得出肝硬化患者更容易发生胆道感染,肝硬化患者由于胆汁酸减少,肝脏清除细菌能力降低,肠道细菌尤其是大肠埃希菌移位更易导致胆道细菌感

染;且肝硬化时肝脏对雌激素的灭活功能降低,增多的雌激素与缩胆囊素对抗,造成胆囊收缩无力,排空障碍,多种因素使得肝硬化者容易发生胆道感染^[16-17]。研究^[18]显示,结石部位越靠近肝门,胆道感染的可能性越大。本组肝胆管结石患者胆汁病原菌阳性率高于胆囊结石和胆总管结石者,支持此结论。与周建春等^[19]研究结果吻合,取自胆管的胆汁较取自胆囊的胆汁病原菌培养阳性率高,可能发生于肝胆管的结石更易使胆道压力产生变化,同时引起肝功能不全,易引起结石形成,更有利于病原菌的生长和繁殖。此外,本组结果显示,不同年龄、性别,以及有无肝胆肿瘤患者胆汁病原菌培养阳性率比较,差异无统计学意义。但有研究^[7]显示,老年组患者与非老年组病原菌培养阳性率有差异。本次研究可能系老年患者已经验性预防应用抗菌药物进行治疗,使得老年患者病原菌培养阳性率与非老年患者无明显差异。

本研究分离单一菌种占 62.21%,2 种及 3 种病原菌分别占 32.83%、4.96%,发现胆道感染主要由单一致病菌引起,且以大肠埃希菌感染为主,其次为肺炎克雷伯菌。混合感染发生率虽然较低,但其感染程度较单一感染严重,患者住院时间较长,更多患者根据病原菌培养结果调整抗感染方案。本次研究发现,部分患者胆汁培养阴性,但临床感染症状明显,可能跟其使用抗菌药物、标本送检时间、培养技术,以及感染病原菌种类有一定的关系。临床微生物实验室应进一步加强培养类型及培养技术,对于有症状但培养阴性的患者标本,应多做一些非常规培养,如厌氧培养,增菌之后再培养(可将标本打入血培养瓶中上血培养仪)。部分患者胆汁标本培养出细菌,但临床未见明显感染症状,有文献^[20]提出胆汁可能并非完全无菌。

临床医生可综合考虑患者具体情况进行治疗,考虑感染时及时采集相关标本(包括胆汁进行血培养)及时送检,对患者进行早期经验治疗。有病原菌检查结果时,及时调整抗感染方案,同时不能忽视引流等综合措施的重要作用。

[参 考 文 献]

[1] 孙斌,郭源,李坤胆.总胆管结石伴胆道感染患者胆汁病原菌分布与药敏性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(14):3529-3531.
 [2] 马晨,答嵘,张凯歌,等.417 株临床胆汁分离细菌培养与药物敏感试验结果分析[J].中国微生态学杂志,2013,25(7):813-

818.

- [3] 陈建设, 罗浩明. 手术方式采集的 197 份胆汁标本需氧菌培养及药敏分析[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(3): 215 - 218.
- [4] Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(Suppl 1): 65 - 69.
- [5] 马辉, 杨连招, 莫新少, 等. 胆石症合并胆道感染患者胆汁病原菌分布特征研究[J]. 广西医学, 2013, 35(9): 1145 - 1148.
- [6] 许海英, 金丽君, 王金钗, 等. 胆总管结石伴胆道感染的相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 2056 - 2058.
- [7] 兰飞, 胡闪明, 雷晓明. 胆石症合并胆道感染患者病原菌分布与临床特征的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(8): 2001 - 2003.
- [8] 蔡铁伦, 刘玉国, 张磊, 等. 胆道感染患者病原菌分布与临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(8): 1801 - 1803.
- [9] 方美玉, 董晓勤, 王敏敏, 等. 625 份胆汁标本的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(7): 1512 - 1514.
- [10] Lübbert C, Wendt K, Feisthammel J, et al. Epidemiology and resistance patterns of bacterial and fungal colonization of biliary plastic stents: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155479.
- [11] Sheen-Chen S, Chen W, Eng H, et al. Bacteriology and antimicrobial choice in hepatolithiasis[J]. *Am J Infect Control*, 2000, 28(4): 298 - 301.
- [12] Neve R, Biswas S, Dhir V, et al. Bile culture and sensitivity patterns in malignant obstructive jaundice[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2003, 22(1): 16 - 18.
- [13] Stewart L, Oesterle AL, Erdan I, et al. The pathogenesis of pigment gallstones in Western societies: the central role of bacteria[J]. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6(6): 891 - 903.
- [14] Bistriz L, Bain VG. Sphincter of Oddi dysfunction: management the patient with chronic biliary pain[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(24): 3793 - 3802.
- [15] ElGeidie A, Atif E, Naeem Y, et al. Laparoscopic bile duct clearance without choledochoscopy[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2015, 25(5): e152 - e155.
- [16] 樊和斌, 李智, 李健, 等. 肝硬化患者并发感染相关性胆汁淤积症 54 例临床特点及转归[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(3): 208 - 210.
- [17] Acalovschi M, Dumitrascu DL, Nicoara CD. Gallbladder contractility in liver cirrhosis: comparative study in patients with and without gallbladder stones[J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(1): 17 - 24.
- [18] Inal M, Akgül E, Aksungur E, et al. Percutaneous placement of biliary metallic stents in patients with malignant hilar obstruction: unilobar versus bilobar drainage[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14(11): 1409 - 1416.
- [19] 周建春, 赵孝杰, 彭启平, 等. 胆道手术患者胆汁培养及抗菌药物耐药性分析的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(7): 1464 - 1467.
- [20] 李奇为, 季福. 胆道手术患者胆汁培养和药物敏感分析的临床研究[J]. 中华外科杂志, 2009, 47(7): 527 - 529.

(本文编辑:左双燕)