

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.10.005

· 论 著 ·

腹膜透析相关性腹膜炎病原菌及其危险因素

王 静¹, 吕 晶², 李文冬¹, 辛小龙¹

(1 宝鸡市人民医院, 陕西 宝鸡 721000; 2 西安交通大学第一附属医院, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 了解腹膜透析(PD)相关性腹膜炎的细菌谱和耐药情况,为合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 回顾性分析某医院 2013 年 1 月—2014 年 12 月收治的 120 例次 PD 相关性腹膜炎患者的临床资料。**结果** 细菌培养阳性 91 例次,阳性率为 75.83%。共培养病原菌 93 株,其中革兰阳性(G⁺)菌 73 株(78.49%),革兰阴性(G⁻)菌 13 株(13.98%),最常见的菌种 G⁺ 菌是表皮葡萄球菌(38 株,40.86%)和 G⁻ 菌为大肠埃希菌(3 株,3.23%)。G⁺ 菌对青霉素(93.65%)、红霉素(69.57%)和苯唑西林(64.41%)有较高的耐药率,对万古霉素(2.90%)和利奈唑胺(1.47%)耐药率较低,对替考拉宁、替加环素和呋喃妥因均敏感。G⁻ 菌对头孢唑林(50.00%)、头孢呋辛(37.50%)和氨苄西林(37.50%)有较高的耐药率,对亚胺培南、妥布霉素、哌拉西林均敏感。G⁺、G⁻ 菌对庆大霉素和左氧氟沙星均具有较低的耐药率。换液操作不规范(56.67%)是引起腹膜炎最常见的原因,主要为 G⁺ 菌感染(79.41%);而腹泻引起的腹膜炎主要为 G⁻ 菌感染(52.63%)。G⁺ 菌、G⁻ 菌和细菌培养阴性腹膜炎的治愈率分别为 92.96%、76.92%和 86.21%,三者治愈率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.39, P = 0.18$)。**结论** PD 相关性腹膜炎的病原菌以 G⁺ 菌为主,多由于换液操作不规范使病原菌经腹透管感染。第一代头孢菌素不能作为对 G⁺ 菌的经验性用药,而万古霉素仍是最佳选择。第三代头孢菌素和氨基糖苷类可作为对 G⁻ 菌的经验性用药。特殊情况下庆大霉素和左氧氟沙星可单独作为经验性用药。

[关键词] 腹膜透析; 腹膜炎; 病原菌; 耐药性; 抗药性; 微生物; 抗菌药物**[中图分类号]** R181.3⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)10-0739-05

Pathogens and risk factors of peritoneal dialysis-related peritonitis

WANG Jing¹, LV Jing², LI Wen-dong¹, XIN Xiao-long¹ (1 Baoji People's Hospital, Baoji 721000, China; 2 First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the bacterial spectrum and antimicrobial resistance of peritoneal dialysis (PD)-related peritonitis, and provide evidence for rational antimicrobial use. **Methods** Clinical data of 120 patients with PD-related peritonitis in a hospital from January 2013 to December 2014 were retrospectively analyzed. **Results** 91 cases (75.83%) showed positive result in bacterial culture, 93 pathogenic strains were cultured, including 73 (78.49%) gram-positive and 13 (13.98%) gram-negative bacterial strains, the most common gram-positive bacteria was *Staphylococcus epidermidis* ($n = 38, 40.86\%$), and the main gram-negative bacteria was *Escherichia coli* ($n = 3, 3.23\%$). Gram-positive strains had high resistance rates to penicillin, erythromycin, and oxacillin (93.65%, 69.57%, and 64.41% respectively), while resistance rates to vancomycin and linezolid were both low (2.90% and 1.47% respectively), and were sensitive to teicoplanin, tigecycline, and nitrofurantoin. Gram-negative bacteria had high resistance rates to cefazolin, cefuroxime, and ampicillin (50.00%, 37.50%, and 37.50% respectively), but were sensitive to imipenem, tobramycin, and piperacillin. Resistance rates of gram-positive and gram-negative bacteria to gentamicin and levofloxacin were both low. Non-standard operation during dialysate exchange was the most common cause of peritonitis (56.67%), most peritonitis were gram-positive bacterial infection

[收稿日期] 2016-01-28

[作者简介] 王静(1983-),女(汉族),四川省绵阳市人,主治医师,主要从事慢性肾脏病的诊疗研究。

[通信作者] 吕晶 E-mail: drlvjing@163.com

(79.41%); while gram-negative bacteria were the main pathogens of diarrhea-induced peritonitis (52.63%). The cure rates of gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, and negative-cultured peritonitis were 92.96%, 76.92%, and 86.21% respectively, difference was not statistically significant ($\chi^2 = 3.39, P = 0.18$). **Conclusion** Gram-positive bacteria are major pathogens in PD-related peritonitis, and are usually caused by the bacteria through dialysis catheter due to non-standard operation during dialysate exchange. First-generation cephalosporins are not recommended as empirical therapy against gram-positive bacteria, while vancomycin is still the best choice. Third-generation cephalosporins and aminoglycosides are recommended as empirical therapy against gram-negative bacteria. Gentamicin and levofloxacin can be used alone as empirical therapy in special circumstances.

[Key words] peritoneal dialysis; peritonitis; pathogen; drug resistance; drug resistance, microbial; antimicrobial agent

[Chin J Infect Control, 2016, 15(10): 739-743]

腹膜炎是腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)最常见的并发症之一, 尽管 PD 连接管路的改进已经使腹膜炎的发生率显著下降, 但腹膜炎依然是导致 PD 失败和退出 PD 治疗的主要原因, 也是导致 PD 患者死亡的主要危险因素, 目前缺少指导预防 PD 相关感染策略的研究证据^[1]。因此, PD 相关性腹膜炎的预防、诊断和治疗一直是受到关注的重要问题。近年来随着抗菌药物在临床上的广泛使用, PD 相关性腹膜炎的病原菌和耐药性也发生了一定的变化。国际腹膜透析学会(International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD)2010 版指南^[2]推荐 PD 相关性腹膜炎的治疗应个体化, 各 PD 中心应检验各自的细菌谱和药敏结果, 使抗菌药物治疗适合本中心的具体情况^[2]。因此, 本研究对西安交通大学第一附属医院 PD 相关性腹膜炎患者的临床资料进行横断面调查, 分析细菌谱和抗菌药物的使用情况, 为更好地控制 PD 相关性腹膜炎及合理使用抗菌药物提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 调查对象 西安交通大学第一附属医院 PD 中心 2013 年 1 月—2014 年 12 月收治的 120 例次 PD 相关性腹膜炎患者。男性 70 例次(58.33%), 女性 50 例次(41.67%), 年龄 13~84 岁, 平均(51.6 ± 15.1)岁; PD 治疗时间 0~101 个月, 平均(27.2 ± 25.1)个月。腹膜炎的平均发生率为 1/74 例患者月。肾脏基础疾病分别为: 慢性肾小球肾炎 65 例次(54.17%), 糖尿病肾病、原发性高血压肾损害各 20 例次(共计 33.33%), 原发性小血管炎肾损害 7 例次(5.83%), 慢性间质性肾炎、多囊肾各 3 例次(共计 5.00%), 狼疮性肾炎、梗阻性肾病各 1 例次(共计 1.67%)。

1.2 诊断标准 PD 患者腹膜炎的诊断标准按文献^[3]: (1)患者出现腹痛和透出液浑浊, 伴或不伴发热; (2)透出液白细胞计数 $> 100 \times 10^6/L$, 且多核细胞 $> 50\%$; (3)透出液细菌涂片或细菌培养找到病原菌。以上 3 条标准满足 2 条即可诊断。

1.3 临床指标 收集所有患者的年龄、性别、基础疾病、PD 时间、血液生化检查指标、透出液常规和生化检查指标、细菌培养及药敏试验结果、抗菌治疗方案、疗效及转归。

1.4 腹膜炎原因和预后分析 通过询问病史调查引起腹膜炎可能的原因, 主要分为以下五种: (1)操作不规范, 包括未消毒房间、未关闭门窗、未洗手、未戴口罩、碘伏帽复用、透析袋复用、复用注射器加药; (2)腹泻, 发生腹膜炎前有明确的腹泻病史; (3)隧道感染, 由于隧道感染蔓延引起的腹膜炎, 两者的致病菌相同; (4)因腹透管移位或堵塞发生腹膜炎; (5)原因不明。腹膜炎的预后用退出率判定, 即因各种原因导致腹透失败而改为血液透析的患者所占的比率。

1.5 病原菌的培养和鉴定 所有患者就诊时先留取透出液标本(一般留取首袋出现浑浊的透出液。若无法留取首袋浑浊透出液, 则透析液至少存腹 2 h 以上再留取标本)。取 10 mL 分别接种于血培养需氧瓶和厌氧瓶, 及时送医院检验科。用法国 Bact/Alert 3D 全自动血培养仪进行培养, 培养阳性者转种至血平板, 直至分离出单个纯菌落, 再用 Vitek-2 全自动微生物鉴定与药敏仪进行病原菌种类鉴定及药敏试验。药敏结果判定依照美国临床实验室标准协会(CLSI)2012 年的规定。

1.6 统计学分析 所有数据应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 计数资料用构成比或率表示, 各组间构成比或率的比较采用卡方检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布 120 例次 PD 相关性腹膜炎患者中透出液细菌培养阳性 91 例次,培养阳性率为 75.83%。其中有 2 例患者为混合感染,1 例为表皮葡萄球菌合并缓慢葡萄球菌,1 例为科氏葡萄球菌科氏亚种合并藤黄里拉微球菌;共培养病原菌 93 株,其中革兰阳性(G⁺)菌 73 株(78.49%),革兰阴性(G⁻)菌 13 株(13.98%),真菌 7 株(7.53%);G⁺ 菌中最常见的为表皮葡萄球菌(38 株,40.86%),G⁻ 菌中最常见的为大肠埃希菌(3 株,3.22%)。见表 1。

表 1 PD 相关性腹膜炎病原菌分布

Table 1 Distribution of pathogens causing PD-related peritonitis

病原体	株数	构成比(%)
G⁺ 菌	73	78.49
表皮葡萄球菌	38	40.86
头状葡萄球菌	10	10.75
溶血葡萄球菌	6	6.45
沃氏葡萄球菌	4	4.30
草绿色链球菌	3	3.22
金色葡萄球菌	1	1.08
其他凝固酶阴性葡萄球菌	6	6.45
肠球菌属	3	3.22
其他链球菌	2	2.15
G⁻ 菌	13	13.98
大肠埃希菌	3	3.22
鲍曼不动杆菌	2	2.15
肺炎克雷伯菌	1	1.08
弗劳地柠檬酸杆菌	1	1.08
木糖氧化无色杆菌	1	1.08
嗜麦芽窄食单胞菌	1	1.08
摩根摩根菌	1	1.08
其他 G ⁻ 菌	3	3.22
真菌	7	7.53
假丝酵母菌属	3	3.22
曲霉菌	2	2.15
其他真菌	2	2.15
合计	93	100.00

2.2 病原菌耐药情况 73 株 G⁺ 菌的药敏试验中,耐药率最高的 3 种抗菌药物分别为青霉素、红霉素和苯唑西林,耐药率分别为 93.65%(59/63)、69.57%(48/69)和 64.41%(38/59);复方磺胺甲噁唑、克林霉素和环丙沙星也有较高的耐药率,分别为 57.38%(35/61)、50.00%(34/68)、40.00%(24/60);对万古霉素耐药(2.90%,2/69),1 株草绿色链

球菌对利奈唑胺耐药(1.47%,1/68);3 株对利福平耐药(4.92%,3/61);无对替考拉宁、替加环素、呋喃妥因耐药的菌株。13 株 G⁻ 菌的药敏试验中,耐药率最高的 3 种抗菌药物分别为头孢唑林、头孢呋辛和氨苄西林/舒巴坦,耐药率分别为 50.00%(4/8)、37.50%(3/8)和 37.50%(3/8);对呋喃妥因、环丙沙星、氨曲南和头孢哌酮的耐药率分别为 33.33%(2/6)、25.00%(2/8)、11.11%(1/9)和 10.00%(1/10);无对亚胺培南、妥布霉素、哌拉西林/他唑巴坦耐药的菌株。庆大霉素和左氧氟沙星对 G⁺ 菌的耐药率分别为 20.00%(12/60)和 14.71%(10/68),对 G⁻ 菌的耐药率分别为 28.57%(2/7)和 20.00%(2/10)。7 株真菌的药敏试验中,1 株高里假丝酵母菌对伊曲康唑和 5-氟尿嘧啶耐药;1 株克柔假丝酵母菌对氟康唑耐药;无对伏立康唑和两性霉素 B 耐药的菌株。

2.3 腹膜炎原因与病原菌 120 例次患者发生腹膜炎的原因为:操作不规范 68 例次(56.67%),腹泻 19 例次(15.83%),隧道感染 3 例次(2.50%),腹透管移位或堵塞 5 例次(4.17%),原因不明 25 例次(20.83%)。操作不规范引起的腹膜炎中 G⁺ 菌的感染率(54 例次,79.41%)高于其他原因引起的腹膜炎(14 例次,20.59%)($\chi^2 = 146.51, P < 0.01$);G⁻ 菌腹膜炎中主要因腹泻引起(10 例次,76.92%),高于其他原因引起的腹膜炎(3 例次,23.08%)($\chi^2 = 14.25, P < 0.05$);而隧道感染引起的腹膜炎病原菌均为 G⁺ 菌(3 例次,100.00%)。见表 2。操作不规范的主要为未戴口罩(23 例,33.82%)、未洗手(19 例,27.94%),其次是未消毒房间(10 例,14.71%)、未关闭门窗(6 例,8.82%)、透析袋复用(4 例,5.88%)、复用注射器加药(4 例,5.88%)和碘伏帽复用(2 例,2.94%)。

表 2 120 例次 PD 患者发生腹膜炎的原因及其透出液病原菌培养结果(例次)

Table 2 Causes and pathogens of 120 cases of PD-related peritonitis (No. of cases)

腹膜炎原因	例次	G ⁺ 菌	G ⁻ 菌	真菌	培养阴性
操作不规范	68	54	2	2	10
腹泻	19	2	10	1	6
隧道感染	3	3	0	0	0
腹透管移位或堵塞	5	2	0	1	2
原因不明	25	10	1	3	11

2.4 腹膜炎患者预后 120 例次患者中无死亡患者,失访 6 例次,经抗菌药物治疗后治愈 101 例次

(治愈率 84.17%)。13 例次患者退出 PD 改血液透析(退出率 10.83%)，其中 7 例次为真菌感染，3 例次为 G⁺ 菌感染(表皮葡萄球菌、沃氏葡萄球菌和科氏葡萄球菌科氏亚种合并藤黄里拉微球菌各 1 例次)，1 例次为 G⁻ 菌(肺炎克雷伯菌)，2 例次细菌培养阴性。真菌性腹膜炎的拔管率为 100.00%。G⁺ 菌、G⁻ 菌和细菌培养阴性腹膜炎的治愈率分别为 92.96%、76.92% 和 86.21%，三者的治愈率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.39, P = 0.18$)。见表 3。

表 3 感染不同病原菌 PD 腹膜炎患者的预后情况

Table 3 Prognosis of patients with PD-related peritonitis caused by different pathogens

病原菌	例次	预后(例次)				治愈率 (%)	退出率 (%)
		治愈	拔管	死亡	失访		
G ⁺ 菌	71*	66	3	0	2	92.96	4.23
G ⁻ 菌	13	10	1	0	2	76.92	7.69
真菌	7	0	7	0	0	0.00	100.00
培养阴性	29	25	2	0	2	86.21	6.90
合计	120	101	13	0	6	84.17	10.83

* : 2 例次为混合感染, 每例次各培养出 2 种 G⁺ 菌

3 讨论

腹膜炎是 PD 患者最常见且重要的并发症, 据统计 PD 患者因腹膜炎感染住院的比例远高于血液透析患者^[4]。PD 患者容易发生腹膜炎的重要原因是腹透管的植入使腹腔与外界相通, 增加了感染的机会, 此外还与终末期肾病患者免疫功能降低、消化道黏膜屏障功能受损等因素有关^[5]。ISPD 关于 PD 相关性腹膜炎的治疗指南认为一个 PD 中心的腹膜炎发生率应小于 1/18 例患者月^[2]。本中心的腹膜炎发生率为 1/74 例患者月, 符合 ISPD 所要求的标准, 但与上海市 2009 年 PD 相关性腹膜炎发生率的统计结果(1/90 个患者月)尚有差距^[6]。

治疗 PD 相关性腹膜炎的关键是尽可能早期使用有效的抗菌药物抗感染。如果早期抗感染效果不佳, 则药敏结果对指导选择抗菌药物显得至关重要。因此, ISPD 关于 PD 相关性腹膜炎的治疗指南要求腹膜炎细菌培养的阴性率不得高于 20%^[2]。本报道 PD 相关性腹膜炎细菌培养的阴性率为 24.17%, 稍高于 ISPD 指南要求的标准, 但低于国内其他 PD 中心的报道^[7]。影响本中心腹膜炎细菌培养阳性率的原因主要有两点: 一是留取透出液标本前患者已使用抗菌药物; 二是部分患者不能留取

首袋出现浑浊的透出液。因此应当加强对 PD 患者的教育和培训, 使其掌握出现腹膜炎时早期正确的处理方法, 即一旦发生腹膜炎及时就诊, 保留使用抗菌药物前的透出液标本, 最好是首袋出现浑浊的透出液。此外, 本中心的检查方法为留取 10 mL 透出液标本至培养瓶送检, 如果参考 ISPD 指南建议的方法留取 50 mL 透出液经过离心后取沉淀物培养^[2], 可能会提高细菌培养的阳性率。

本中心 PD 相关性腹膜炎最主要病原菌为 G⁺ 菌, 占 78.49%, 以表皮葡萄球菌、头状葡萄球菌和溶血葡萄球菌多见, 与国内外的相关文献报道^[8-9]一致。其感染途径为经腹透管进入腹腔, 本调查结果显示由于操作不规范引起腹膜炎的患者主要病原菌为 G⁺ 球菌, 也映证了葡萄球菌属细菌的感染多发生于更换腹透液时, 提示严格的无菌观念和规范的换液操作对于预防腹膜炎尤为重要。本中心 G⁻ 菌感染占总数的 13.98%, 以大肠埃希菌为主, 由于腹泻引起腹膜炎的患者主要病原菌为 G⁻ 菌, 提示腹泻时肠道菌群移位进入腹腔是引起腹膜炎的原因。本调查中真菌感染 7 例次, 回顾病史患者入院前均有长期使用抗菌药物史, 因此对长期使用抗菌药物以及免疫力低下的 PD 患者, 应警惕发生真菌性腹膜炎。

ISPD 关于 PD 相关性腹膜炎的治疗指南建议选用覆盖 G⁺ 和 G⁻ 菌的药物^[2], 推荐用第一代头孢菌素或万古霉素覆盖 G⁺ 菌, 用第三代头孢菌素或氨基糖苷类覆盖 G⁻ 菌。从本中心的药敏结果看, G⁺ 菌对青霉素、红霉素和苯唑西林的耐药率分别为 93.65%、69.57% 和 64.41%。因此就本中心而言, 不宜将青霉素、红霉素及苯唑西林作为对 G⁺ 菌的经验性用药。但对万古霉素和利奈唑胺的耐药率非常低, 因此万古霉素仍可作为本中心对 G⁺ 菌的经验性用药。但本院实验室未进行 G⁺ 菌对第一代头孢菌素的药敏试验, 然而在临床工作中我们发现使用第一代头孢菌素往往不能有效地控制 PD 相关性腹膜炎, 其他 PD 中心的调查结果也显示 G⁺ 菌对头孢唑林的耐药率高达 46.7%^[10]。因此不建议将第一代头孢菌素作为 G⁺ 菌的经验性用药。从本中心的药敏结果看, G⁻ 菌耐药率最高的抗生素分别为头孢唑林、头孢呋辛和氨苄西林/舒巴坦, 因此不宜将其作为对 G⁻ 菌的经验性用药。G⁻ 菌对头孢他啶和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率分别为 9.09(1/11)% 和 10.00%(1/10), 对庆大霉素和阿米卡星的耐药率分别为 28.57%(2/7)、18.18%(2/11), 未发现对

妥布霉素耐药的菌株。因此第三代头孢菌素和氨基糖苷类仍可作为本中心对 G⁻ 菌的经验性用药。此外,本调查结果还显示庆大霉素和左氧氟沙星对 G⁺ 菌和 G⁻ 菌均具有较低的耐药率,因此庆大霉素和左氧氟沙星在本中心可单独作为经验性用药。本调查中真菌性腹膜炎患者的拔管率为 100%,说明 PD 患者一旦发生真菌性腹膜炎,单纯抗真菌感染治疗难以达到有效治疗。

综上所述,G⁺ 菌仍是 PD 相关性腹膜炎的主要病原菌,多由于换液操作不规范使病原菌经腹透管感染。第一代头孢菌素已经不能作为对 G⁺ 菌的经验性用药,而万古霉素仍是最佳选择;第三代头孢菌素和氨基糖苷类仍可作为对 G⁻ 菌的经验性用药,特殊情况下庆大霉素和左氧氟沙星可单独作为经验性用药。

[参 考 文 献]

- [1] 陈玉华. 抗菌蜂蜜预防腹膜透析相关感染:一项随机对照试验[J]. 中国感染控制杂志,2014,13(2):70.
- [2] Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations; 2010 update [J]. Perit Dial Int, 2010, 30(4): 393 - 423.
- [3] 《维持性腹膜透析》专家协作组. 维持性腹膜透析专家共识[J].

中华肾脏病杂志,2006,8(22):513 - 516.

- [4] Lafrance JP, Rahme E, Iqbal S, et al. Association of dialysis modality with risk for infection-related hospitalization: a propensity score-matched cohort analysis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1598 - 1605.
- [5] Cho Y, Johnson DW. Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64(2): 278 - 289.
- [6] 杨丽,梅长林. 解读 2010 年国际腹膜透析学会腹膜透析相关感染指南[J]. 中华肾脏病杂志,2011,27(3):151 - 152.
- [7] 吴晶晶,刘佳,张莉,等. 腹膜透析相关性腹膜炎致病菌及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(16):3521 - 3523.
- [8] Shigidi MM, Fituri OM, Chandy SK, et al. Microbial spectrum and outcome of peritoneal dialysis related peritonitis in Qatar [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21(1): 168 - 173.
- [9] Govindarajulu S, Hawley CM, McDonald SP, et al. *Staphylococcus aureus* peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients: predictors, treatment, and outcomes in 503 cases [J]. Perit Dial Int, 2010, 30(3): 311 - 319.
- [10] 方小敏,方舒,胡玉生,等. 腹膜透析相关性腹膜炎患者易感病原菌及耐药性分析[J]. 临床合理用药杂志,2015,9(8):25 - 26.

(本文编辑:文细毛)