

## · 论著 ·

## 胆道闭锁术后反复发作性胆管炎的细菌谱分析及抗生素选择

余梦楠 刘 钢 黄柳明 王 伟 张海龙 章胜灵 段 炼 张 璟 于 飞

【摘要】 目的 探讨先天性胆道闭锁肝门空肠吻合术(Kasai 术)后胆管炎患儿的细菌谱及抗生素选择。方法 收集本院 2002 年至 2009 年 Kasai 术后反复发作胆管炎患儿,选取其中有血或胆汁细菌培养阳性结果者 88 例,分析常见致病菌及其对抗生素的敏感情况。结果 88 例胆管炎患儿致病菌依次为铜绿假单胞菌、大肠杆菌及肠球菌,其中铜绿假单胞菌、大肠杆菌对头孢吡肟的敏感率分别为 62%、81%,对美罗培南的敏感率分别为 100%、96%;肠球菌对万古霉素的敏感率为 81%。结论 美罗培南可作为对头孢菌素耐药胆管炎患儿的经验首选用药。

【关键词】 胆道闭锁;胆管炎;微生物敏感性试验

**Recurrent cholangitis after hepatico-portoenterostomy for biliary atresia: analysis of bacterial spectrum and sensitive antibiotics.** YU Meng-nan, LIU Gang, HUANG Liu-ming, et al. Department of Pediatric Surgery, Bayi Children's Hospital affiliated to the Military General Hospital of Beijing PLA, Beijing, 100700, China.

【Abstract】 **Objective** This study was undertaken to discuss the bacterial spectrum and antibiotic therapy of cholangitis in patients who underwent hepatico-portoenterostomy (the Kasai operation). **Methods** A retrospective review was carried out between 2002 and 2009, 88 cases of postportoenterostomy patients with positive blood or biliary culture were chosen. The bacteria spectrum and antibiotic sensitivity were analysed. **Results** The common responsive organisms included *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Enterococcus*. The sensitivity of Cefepime in *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* was 62% and 81%, while Meropenem was 100% and 96% respectively. The response rate of Vancomycin in *Enterococcus* was 81%. **Conclusion** Meropenem should be a first-line empirical antibiotic for cholangitis resistant to cephalosporin.

【Key words】 Biliary Atresia; Cholangitis; Microbial Sensitivity Tests

肝门空肠吻合术(Kasai 术)是治疗先天性胆道闭锁的常用术式,随着手术技术的不断成熟,术后 5 年生存率可达 50%~60%<sup>[1-2]</sup>,有报道约 15%~20% 的患儿可生存至成年<sup>[3]</sup>。但大部分患儿最终仍需肝移植。胆管炎是 Kasai 术后最常见的并发症,发生率约 40%~93%,多在术后 1 年发作<sup>[4-7]</sup>。反复发作胆管炎是预后不良的因素之一,难以控制的胆管炎是 Kasai 术后死亡的重要原因。抗生素是治疗术后胆管炎的重要手段,但仍有 90% 以上病例发作次数在 1 次以上<sup>[8]</sup>。随着胆管炎发作次数的增多,细菌谱变化和抗生素耐药等问题日益突出,如何选择合适的抗生素成为治疗胆管炎的关键。本研

究总结本院近 10 年来病例资料,对胆管炎患儿细菌培养结果和抗生素治疗情况进行分析。

## 材料与方法

## 一、临床资料

2002~2009 年作者收治先天性胆道闭锁 Kasai 术后反复发作胆管炎(发作次数≥3 次),血或胆汁培养阳性的患儿 88 例,其中男性 58 例,女性 30 例,手术日龄最大 106 d,最小 35 d,平均手术日龄 73 d。胆管炎的诊断标准:迅速出现发热,体温超过 38.5℃,伴进行性黄疸、大便颜色变浅及肝脾肿大,排除其他原因如呼吸道感染、尿路感染所致发热。患儿均行全血细胞分析、血生化及腹部超声检查。

## 二、血及胆汁培养资料

对初期体温超过 39℃ 的患儿进行血培养,随

后给予经验性用药。初发胆管炎患儿使用头孢哌酮+舒巴坦以 40~50 mg/kg, 每 12 h 静脉滴注; 对感染控制不佳、反复发热者改美罗培南以 10~20 mg/kg, 每 8 h 静脉滴注, 根据血培养结果调整抗生素使用方案。对既往曾因反复发作胆管炎使用美罗培南者, 行血培养后直接以美罗培南抗感染治疗。对超声检查发现存在肝内胆管扩张的患儿, 行经皮肝穿刺胆管引流作胆汁培养。收集血及胆汁培养结果, 统计致病菌谱及其对抗生素的敏感情况。抗炎治疗后, 以患儿发热、黄疸症状缓解, 血常规、肝功能指标好转, 血培养阴性为好转指标。

## 结 果

本组患儿胆管炎发作时间为术后 2 周至 9 个

月, 88 例共发作 502 次, 平均 5.7 次/例。血培养共 312 次, 阳性结果 107 例, 阳性率 34.3%。胆汁培养 7 例, 均获阳性细菌培养结果, 阳性率 100%。血及胆汁培养常见阳性菌依次为铜绿假单胞菌 37 次, 大肠杆菌 26 次, 肠球菌 21 次(其中屎肠球菌 2 次, 粪肠球菌 19 次), 鲍曼不动杆菌 12 次, 真菌(白假丝酵母菌)3 次, 其它 15 次(包括肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、嗜麦芽假单胞菌、变形杆菌、表皮葡萄球菌、拟杆菌), 占全部阳性结果比例分别为 32.5%、22.8%、18.4%、10.5%、2.6%、13.2%。8 例死于难以控制的感染, 其中肠球菌 5 例, 鲍曼不动杆菌 2 例, 真菌 1 例。主要致病菌的抗生素敏感情况见表 1(真菌感染未列入)。

通过分析抗菌谱, 发现培养细菌谱与发作次数存在关系: 初发和早期复发胆管炎患儿细菌培养多

表 1 血及胆汁细菌培养主要致病菌及抗生素敏感情况(例, %)

致病菌	n	头孢他定	头孢吡肟	美罗培南	哌拉西林+他唑巴坦钠	万古霉素
铜绿假单胞菌	37	21(57%)	23(62%)	37(100%)	32(86%)	—
大肠杆菌	26	22(85%)	21(81%)	25(96%)	21(81%)	—
肠球菌	21	—	—	—	—	17(81%)
鲍曼不动杆菌	12	5(42%)	9(75%)	8(66%)	9(75%)	—

数为大肠杆菌及铜绿假单胞菌, 反复发作胆管炎( $\geq 5$  次)后肠球菌、鲍曼不动杆菌及真菌才出现。

## 讨 论

胆管炎是 Kasai 手术后常见并发症, 早期为避免反复发作胆管炎, 许多改良术式被提出, 既往曾采用肝支肠管造瘘(Suruga 术), 也有报道延长肝支肠管长度及设计防反流瓣等, 但胆管炎的发生率并未下降<sup>[9-10]</sup>。反复发作胆管炎仍是术后面临的挑战。

Kasai 术后胆管炎的确切发病机制尚不清楚, 胆肠通道逆行性细菌感染学说并不能完全解释 Kasai 术后胆管炎的病因。尽管大多数情况下胆管炎发作时抗生素治疗有效, 但随着发作次数的增多, 细菌耐药性随之增多, 细菌谱也会发生偏倚。大量病原学研究表明, 胆管炎的致病原多来自肠道生物群, 最常见的菌群为革兰氏阴性杆菌, 如铜绿假单胞菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、伤寒沙门菌, 其中以铜绿假单胞菌最常见<sup>[8]</sup>。本组研究结果提示, 铜绿假单胞菌是最常见的胆管炎致病菌。此外, 肠球菌、真菌感染所致胆管炎也有报道。

尽管血培养可检测出胆管炎病原菌, 但阳性检出率低, 文献报道仅 20%~40%<sup>[8]</sup>。本组阳性率为

34.3%, 阳性率偏高, 这与选取了至少 1 次培养阳性的胆管炎病例有关。如果以所有血培养标本来作统计, 实际阳性率不到 20%, 且随着胆管炎发作次数的增多, 血培养阳性率进一步降低。尽管胆汁培养阳性率高, 本组达 100%, 但在没有胆管扩张的病例, 很难获取胆汁标本, 所以胆汁培养不适合于大多数胆管炎病例的病原体确定。

由于革兰氏阴性杆菌为胆管炎主要致病原, 既往常以二代头孢菌素合用氨基糖甙类抗生素作为主要治疗用药; 90 年代后, 以头孢哌酮为代表的三代头孢菌素成为治疗胆管炎的主导<sup>[11]</sup>。三代头孢菌素通过被动分泌途径在胆汁中达到足够的浓度, 过去的药敏试验证明头孢哌酮、头孢曲松作为经验性用药的有效性。然而, Kasai 术后胆管炎常反复发作, 多次使用抗生素使细菌变异和耐药成为影响疗效的主要原因。Wong 等<sup>[12]</sup>报道头孢哌酮治疗 Kasai 术后胆管炎的敏感性已从 88.9% 降至 75%。作者研究发现, 铜绿假单胞菌、大肠杆菌对头孢吡肟的敏感性分别为 62%、81%。这表明三、四代头孢菌素已不能满足胆管炎的防治, 因而提出寻找新的一线抗生素的必要。在 Wong 等<sup>[12]</sup>报道的一组胆管炎病例中, 头孢哌酮治疗失败后改以美罗培南, 胆管炎均获得有效控制, 提出可将美罗培南作为治疗

Kasai 术后胆管炎的一线抗生素。本组病例也显示,铜绿假单胞菌、大肠杆菌对美罗培南的敏感率分别为 100%、96%。美罗培南是一种广谱  $\beta$ -内酰胺类抗生素,其抑制细菌细胞壁合成的能力强,能对抗细菌产生的  $\beta$ -内酰胺酶的降解作用,对革兰氏阴性及阳性细菌均有作用。美罗培南耐药性低,对反复发作的胆管炎仍有效,本研究结果显示,部分对头孢吡肟耐药的致病菌对美罗培南仍然敏感。但在鲍曼不动杆菌感染病例,美罗培南的耐药性较高,对其耐药病例,哌拉西林+他唑巴坦多数有效。

胆管炎初期发作时常以革兰氏阴性杆菌为主要致病菌,但随着抗生素的反复使用,作者发现,肠球菌在反复发作胆管炎患儿中也较常见,尤其是初期感染革兰氏阴性杆菌的患儿,经长期反复使用抗生素后,培养出肠球菌的比例增高。肠球菌是肠道正常菌群的一部分,既往认为肠球菌是对人类无害的共栖菌,但近年来研究已证实肠球菌的致病力,且由于它的固有耐药和获得性耐药,使肠球菌感染难以控制,严重耐药的肠球菌感染是胆管炎死亡的重要原因,本组死于感染的患儿中以肠球菌最常见。肠球菌多数对万古霉素敏感,本组敏感率为 81%。对于对万古霉素耐药或发生药物不良反应的患儿,可改以口服利奈唑胺,利奈唑胺对万古霉素耐药的阳性球菌仍有效。对耐万古霉素、耐利奈唑胺的患儿,则可以氨苄青霉素、舒巴坦及替考拉宁进行治疗。

相对于细菌来说,胆道真菌感染较少见,致病菌多为白假丝酵母菌<sup>[13]</sup>。当患儿应用广谱抗生素后仍存在高热,而血培养阴性,应警惕存在真菌感染,酌情调整抗生素及抗真菌药物。真菌性胆管炎可引起严重并发症,甚至死亡,对真菌感染的高危患儿应提高重视。

抗生素是胆管炎的主要治疗手段,对抗生素的选择,特别是反复发作的胆管炎,常常有赖于细菌培养结果,但由于较低的阳性培养率,很多时候抗生素的选择需要经验用药。胆道闭锁术后反复胆管炎时,对三、四代头孢菌素耐药增多;美罗培南可作为经验用药的首选抗生素,长期使用细菌诱导效应并不明显;对美罗培南耐药者多为鲍曼不动杆菌和嗜麦芽假单胞菌,哌拉西林+他唑巴坦仍部分有效。肠球菌也见于胆管炎患儿中,多数用万古霉素有效。

- 1 Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five-and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry[J]. *Pediatr Surg*, 2003, 38(7):997-1000.
- 2 cKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland[J]. *Lancet*, 2000, 355(9197):25-29.
- 3 adzie N, Davenport M, Tizzard S, et al. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? [J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(4):430-433.
- 4 Ernest van Heurn LW, Saing H, Tam PK. Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of risk factors[J]. *J Pediatr*, 2003, 142(5):566-571.
- 5 Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, et al. Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974-1995) [J]. *J Pediatr Surg*, 1997, 32(3):479-485.
- 6 Nio M, Ohi R. Biliary atresia[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2000, 9(4):177-186.
- 7 Rothenberg SS, Schroter GP, Karrer FM, et al. Cholangitis after the Kasai operation for biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 1989, 24(8):729-732.
- 8 Wu ET, Chen HL, Ni YH, et al. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome[J]. *Pediatr Surg Int*, 2001, 17(5-6):390-395.
- 9 Komuro H, Makino S, Momoya T, et al. Cholangitis associated with cystic dilation of the intrahepatic bile ducts after antireflux valve construction in biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2001, 17(2-3):108-110.
- 10 Chuang JH, Lee SY, Shieh CS, et al. Reappraisal of the role of the bilioenteric conduit in the pathogenesis of post-operative cholangitis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2000, 16(1-2):29-34.
- 11 罗义,郑珊. 胆道闭锁术后胆管炎诊治的现代概念[J]. *临床小儿外科杂志*, 2006, 5(2):113-116.
- 12 Wong KK, Fan AH, Lan LC, et al. Effective antibiotic regime for postoperative acute cholangitis in biliary atresia-an evolving scene[J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(12):1800-1802.
- 13 Erdman SH, Barber BJ, Barton LL. Aspergillus cholangitis: A late complication after Kasai portoenterostomy[J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(6):923-925.