



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.016

http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.016

Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(9):1319-1323.

· 临床研究 ·

## 多重耐药菌感染的包裹性胰腺坏死的外科治疗策略

申鼎成, 周书毅, 黄耿文, 亢浩

(中南大学湘雅医院 胰胆外科, 湖南 长沙 410008)

### 摘要

**目的:** 探讨多重耐药菌(MDRO)感染的包裹性胰腺坏死(WOPN)的外科治疗策略。

**方法:** 回顾性分析2010年10月—2016年6月收治的57例有明确病原学依据的WOPN患者临床资料, 并重点总结其中35例MDRO感染患者的治疗及结果。

**结果:** 全组患者病死率29.8%(17/57), 其中MDRO感染患者为40.0%(14/35), 而普通细菌感染患者为13.6%(3/22), 两者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与普通细菌感染患者比较, MDRO感染患者急性胰腺炎严重程度升高、外科干预次数增多、ICU住院时间延长以及住院费用增加(均 $P < 0.05$ )。50例(87.7%)采用先行经皮穿刺置管引流(PCD), 必要时行微创入路的腹膜后胰腺坏死组织清除术(MARPN)或开腹胰腺坏死组织清除术(OPN)的升阶梯治疗, 总治愈率72.0%, 其中MDRO感染患者治愈率60.6%; 7例(12.3%)采用直接先行OPN, 而后联合PCD与MARPN的降阶梯治疗, 总治愈率71.4%, 其中MDRO感染患者治愈率50.0%。全组共检出MDRO病原菌50株, 排名前5位的依次为多重耐药的鲍曼不动杆菌(36.0%, 18/50)、多重耐药的肺炎克雷伯菌(20.0%, 10/50)、产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌(14.0%, 7/50)、多重耐药的铜绿假单胞菌(10.0%, 5/50)和多重耐药的阴沟肠杆菌(8.0%, 4/50)。

**结论:** WOPN治疗上首选升阶梯策略, MDRO感染的WOPN患者预后较差, 往往需要更积极的外科治疗策略。

### 关键词

胰腺炎, 急性坏死性; 感染; 抗药性, 多药

中图分类号: R657.5

## Surgical treatment strategies for wall-off pancreatic necrosis with multi-drug resistant organism infections

SHEN Dingcheng, ZHOU Shuyi, HUANG Gengwen, KANG Hao

(Department of Biliary and Pancreatic Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the surgical treatment strategies for wall-off pancreatic necrosis (WOPN) with multi-drug resistance organisms (MDRO) infections.

**Methods:** The clinical data of 57 WOPN patients with clear pathogenic evidence treated between October 2010 and June 2016 were retrospectively analyzed, and the treatment and outcomes of 35 cases with MDRO infections among them were independently summarized.

**Results:** The mortality in the entire group of patients was 29.8% (17/57), which in patients with MDRO

收稿日期: 2016-07-04; 修订日期: 2016-08-12。

作者简介: 申鼎成, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事胰腺、胆道、疝外科方面的研究。

通信作者: 黄耿文, Email: 1466471168@qq.com

infections was 40.0% (14/35) and in those with common bacterial infections was 13.6% (3/22), and the difference had statistical significance ( $P < 0.05$ ). In patients with MDRO infections compared with patients with common bacterial infections, the severity of acute pancreatitis was aggravated, number of surgical interventions was increased, length of ICU stay was prolonged and hospitalization cost was increased (all  $P < 0.05$ ). Fifty patients (87.7%) received step-up surgical treatment with initial percutaneous catheter drainage (PCD), followed by minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy (MARPN) or open pancreatic necrosectomy (OPN) if necessary, and the overall cure rate was 72.0% and the cure rate in cases with MDRO infections was 60.6%; 7 patients (12.3%) underwent step-down surgical treatment with initial OPN directly, or combined with PCD and MARPN later, and the overall cure rate was 71.4% and the cure rate in cases with MDRO infections was 50.0%. A total of 50 MDRO pathogens were detected in the whole group of patients and the top five commonest pathogens were MDR-Acinetobacterbaumanni (36.0%, 18/50), MDR-Klebsiella pneumonia (20.0%, 10/50), Escherichia coli with extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (14.0%, 7/50), MDR-Pseudomonas aeruginosa (10.0%, 5/50) and MDR-Enterobacter cloacae (8.0%, 4/50), respectively.

**Conclusion:** Step-up strategy is the first choice for WOPN, and those with MDRO infections may have unfavorable outcomes, for whom, more aggressive surgical treatment strategies are always required.

**Key words** Pancreatitis, Acute Necrotizing; Infection; Drug Resistance, Multiple

**CLC number:** R657.5

包裹性胰腺坏死 (wall-off pancreatic necrosis, WOPN) 继发感染是急性胰腺炎患者的主要死因之一。随着近年来治疗策略和观念的改变, 各种微创和内镜引流方法的引入, WOPN 继发感染的病死率有所下降, 但对于合并多重耐药菌 (multi-drug resistant organisms, MDRO) 感染的 WOPN, 治疗仍极具难度和挑战。本文回顾性分析 2010 年 10 月—2016 年 6 月我院收治的 57 例有明确病原学依据的 WOPN 患者的临床资料, 重点分析其中 35 例 MDRO 感染的 WOPN 的外科治疗策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

研究对象为我院 2010 年 10 月—2016 年 6 月收治的有明确病原学依据的 WOPN 病例, 共计 57 例, 其中 MDRO 感染的 WOPN 35 例, 普通细菌感染的 WOPN 22 例。无菌性胰腺坏死、胰腺假性囊肿、胰腺脓肿等排除在外。WOPN 的诊断标准参考中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的急性胰腺炎诊治指南 (2014) [1-2]。MDRO 的诊断标准参照多重耐药菌医院感染与控制中国专家共识 [3]。MDRO 主要包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐万古霉素肠球菌 (VRE)、产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (ESBL) 肠杆菌科 (如大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌)、耐碳青霉烯类肠杆菌科细

菌、多重耐药铜绿假单胞菌 (MDR-PA)、多重耐药鲍曼不动杆菌 (MDR-AB) 等。

57 例 WOPN 患者中, 男 38 例, 女 19 例; 平均年龄 ( $47.6 \pm 11.5$ ) 岁; 按照 2012 年 Atlanta 修订标准 [4], 中度重症 26 例, 重症 31 例; 病因包括胆源性 30 例, 高脂血症性 14 例, 酒精性 6 例, 其他原因 7 例。

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 基本治疗原则** 所有患者均按照中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的急性胰腺炎诊治指南 (2014) 进行规范化诊治 [1-2], 主要治疗措施包括早期积极的液体复苏、以肠内营养为主的营养支持方案和器官功能支持、根据引流液培养结果合理选用抗生素等。

**1.2.2 外科治疗策略** 对于抗生素治疗后脓毒症仍难以控制的患者, 积极地进行外科干预, 干预的策略首选升阶梯模式 (step-up approach)。对于需要引流的患者首先采用 B 超或 CT 引导下的经皮穿刺置管引流 (PCD) [5-6], 必要时升阶梯采用微创入路的腹膜后胰腺坏死组织清除术 (MARPN) [7-8] 或开腹胰腺坏死组织清除术等 (OPN)。引流液常规送普通培养、厌氧培养和真菌培养。本组 57 例 WOPN 中 50 例 (87.7%) 采用这一策略, 包括 19 例单纯 PCD, 15 例 PCD 加 MARPN, 16 例 PCD 加 OPN。而 35 例 MDRO 感染的 WOPN 中 33 例 (94.3%) 采用这一策略 (图 1), 包括 14 例

单纯 PCD, 9 例 PCD 加 MARPN, 10 例 PCD 加 OPN。对于无法通过 PCD 引流、合并严重并发症如肠痿、大出血等或者外院已行开放性胰腺坏死清除引流的患者, 采用降阶梯策略 (step-down approach)。本组 57 例 WOPN 中 7 例 (12.3%)

采用这一策略, 其中 5 例单纯 OPN, 2 例 OPN 加 PCD、MARPN, 治愈率 71.4%。而 35 例 MDRO 感染的 WOPN 中 2 例 (5.8%) 采取降阶梯策略 (图 2), 包括 1 例单纯 OPN 和 1 例 OPN 加 PCD、MARPN。

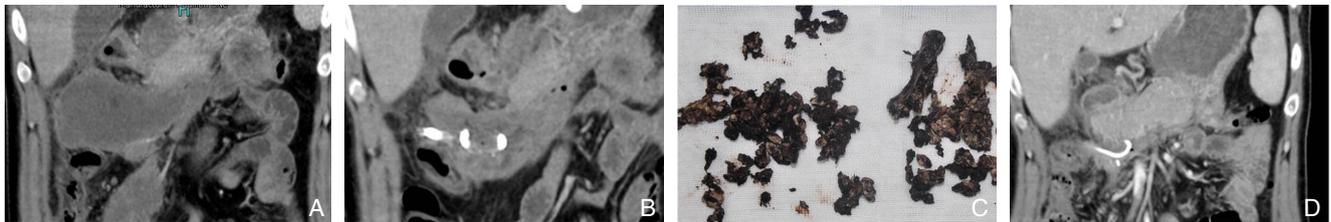


图 1 升阶梯策略治疗 MDRO 感染 WOPN 病例 A: PCD 治疗前 CT; B: PCD 治疗后、MARPN 手术前 CT; C: MARPN 清除的胰腺坏死组织; D: MARPN 手术后复查 CT

Figure 1 Step-up surgical treatment for WOPN case with MDRO infections A: CT image before PCD; B: CT image after PCD and before MARPN; C: Removal of necrotic pancreatic tissue by MARPN; D: CT image after MARPN

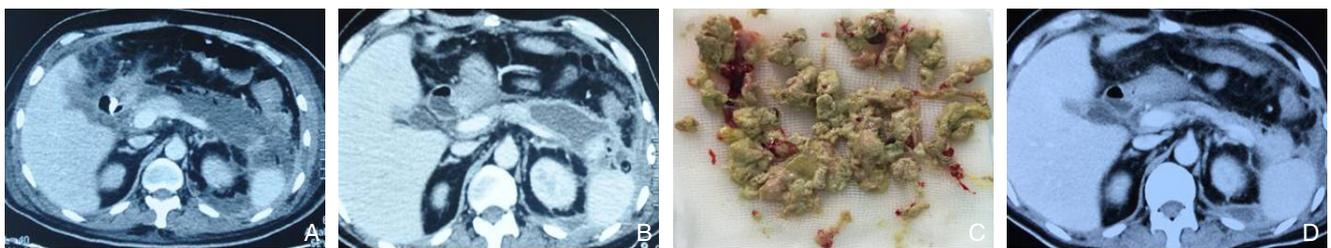


图 2 降阶梯策略治疗 MDRO 感染 WOPN 病例 A: 传统开放手术前 CT; B: 传统开放手术后、MARPN 手术前 CT; C: MARPN 清除的胰腺坏死组织; D: MARPN 手术后复查 CT

Figure 2 Step-down surgical treatment for WOPN case with MDRO infections A: CT image before open surgery; B: CT image after open surgery and before MARPN; C: Necrotic pancreatic tissue removed through MARPN; D: CT image after MARPN

### 1.3 统计学处理

计量资料的比较采用成组 *t* 检验, 非参数资料的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。数据采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或例数 (百分数) [ $n$  (%)] 表示, 全部统计均采用 SPSS 20.0 分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 WOPN 患者的总体治疗情况与 MDRO 感染的影响

全组 WOPN 患者病死率 29.8% (17/57), 其中 MDRO 感染组患者病死率为 40.0% (14/35), 而普通细菌感染组患者为 13.6% (3/22), 两者差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与普通细菌感染组患者比较, MDRO 感染组患者急性胰腺炎严重程度分级增高、外科干预次数增多、ICU 住院时间延长

以及住院费用增加 (均  $P < 0.05$ ) (表 1)。

表 1 MDRO 与 WOPN 临床因素的关系

参数	MDRO 感染组 ( <i>n</i> =35)	普通细菌感染组 ( <i>n</i> =22)	<i>P</i>
严重程度分级 (2012 年) [ <i>n</i> (%)]			
中度重症	11 (31.4)	15 (68.2)	0.007
重症	24 (68.6)	7 (31.8)	
外科干预次数 [ <i>n</i> (%)]			
单次	5 (14.3)	9 (40.9)	0.023
多次	30 (85.7)	13 (59.1)	
住院时间 ( <i>d</i> , $\bar{x} \pm s$ )	45.1 $\pm$ 22.2	37.6 $\pm$ 22.4	0.14
ICU 中位住院 时间 ( <i>d</i> )	13.8	0.0	0.002
住院费用 (元, $\bar{x} \pm s$ )	227 459.1 $\pm$ 110 252.8	137 432.0 $\pm$ 77 206.3	0.001
住院期死亡 [ <i>n</i> (%)]	14 (40.0)	3 (13.6)	0.034

## 2.2 WOPN 患者的外科干预情况与结果

全组57例WOPN患者外科干预总次数为128次, 平均2.2次/例; 35例MDRO感染的WOPN患者外科干预总次数为82次, 平均2.3次/例。35例MDRO组病例具体外科干预情况见表2。50例采用升阶梯治疗的患者的总治愈率72.0%, 其中MDRO感染患者治愈率60.6%; 7例采用降阶梯治疗的患者总治愈率71.4%, 其中MDRO感染患者治愈率50.0%。

表 2 35 例 MDRO 组病例外科干预及结果 [n (%)]

Table 2 Surgical interventions of the 35 cases with MDRO infections [n (%)]

治疗方法	n	治愈
升阶梯治疗	33	20 (60.6)
单纯 PCD	14	9 (64.3)
PCD 加 MARPN	9	6 (66.7)
PCD 加 OPN	10	5 (50.0)
降阶梯治疗	2	1 (50.0)
单纯 OPN	1	0 (0.0)
OPN 加 PCD、MARPN	1	1 (100.0)

## 2.3 MDRO 的分布及种类

35例(61.4%)胰周引流液培养结果为MDRO感染, 共检出MDRO 50株, 排名前5位的MDRO病原菌依次是: MDR-AB (36.0%, 18/50)、多重耐药的肺炎克雷伯菌(20.0%, 10/50)、ESBL的大肠埃希菌(14.0%, 7/50)、多重耐药的铜绿假单胞菌(10.0%, 5/50)和多重耐药的阴沟肠杆菌(6.0%, 4/50)(图3)。

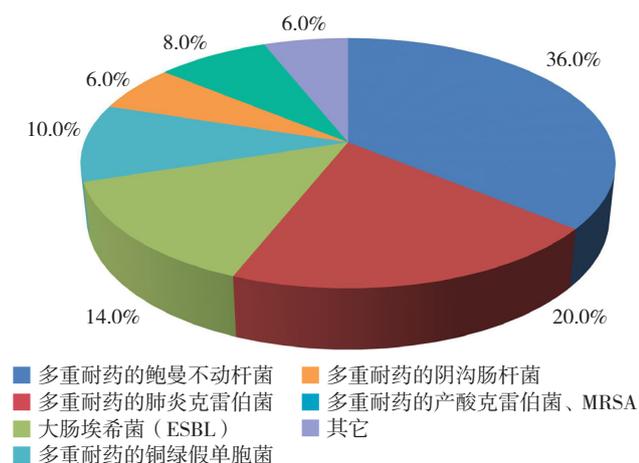


图 3 35 例 MDRO 感染 WOPN 病例的病原学结果

Figure 3 Pathogenic results of 35 WOPN cases with MDRO infections

## 3 讨 论

随着ICU治疗水平的提高, 重症胰腺炎

(SAP)患者早期死于MODS的比例逐渐下降, 后期形成WOPN继发感染成为SAP患者的主要死因。然而, 由于广谱抗生素的广泛使用、ICU住院时间的延长、耐药菌的院内传播, 继发于MDRO感染的病例呈逐渐上升的趋势, 这给治疗带来极大困难<sup>[9-10]</sup>。本组资料显示, MDRO感染不仅明显增加患者病死率, 而且急性胰腺炎严重程度分级、外科干预次数增多、ICU住院时间延长以及住院费用增加( $P<0.05$ )。由于普通抗生素对于治疗MDRO感染的效果不佳, 因此, 针对合并MDRO感染的WOPN患者, 外科干预应更为积极<sup>[5, 11-12]</sup>。一旦手术时机成熟(通常在起病3~4周以后, WOPN边界清楚, 纤维壁增厚, 通常可根据增强CT评估), 应尽早地、有效地、积极地进行外科干预。干预的方法包括PCD、MARPN、OPN等<sup>[13]</sup>。此外, 应高度重视术后引流管的管理, 及时根据影像学评估结果调整引流管位置, 积极地冲洗引流管, 适当地更换更大型号的引流管等, 以此来保持引流管通畅, 最大限度地引流胰腺或胰周坏死组织。

目前, 升阶梯治疗策略已成为治疗感染性胰腺坏死的主流策略<sup>[14-16]</sup>。本组资料显示, 全组57例WOPN患者中, 50例(87.7%)采用升阶梯的外科治疗策略, 治愈率72%(36/50); 35例MDRO感染的WOPN患者中, 33例(94.4%)采取这一治疗策略, 治愈率60.6%(20/33)。既往, 针对合并严重感染的WOPN, 外科医生往往通过开腹大切口来清除胰腺或胰周坏死组织, 但由于手术本身创伤极大, 术后极易再次出现多器官功能不全、出血、肠痿等严重并发症, 病死率可高达70%。有鉴于此, 以PCD、MARPN等为代表的微创入路的引流或清创手术越来越受到广泛重视。一项多中心随机对照试验表明, 对于感染性胰腺坏死患者, 微创入路的升阶梯治疗策略较传统开放清创手术能显著降低主要并发症和死亡<sup>[16-21]</sup>。

对于MDRO感染的WOPN, 抗生素的应用策略同样尤为重要。本组资料显示, 胰周坏死积液感染病原菌中MDRO的比例高达61.4%(35/57), 而MDRO感染的病例处理起来往往更加复杂。对于抗生素的应用, 建议首先要根据药敏结果合理选用敏感抗生素, 而在未获得药敏结果之前, 碳青霉烯类抗生素可作为一线的经验性药物<sup>[11-12]</sup>。一旦局部引流通畅且血培养阴性, 即使患者仍有发热等脓毒症表现, 亦可考虑停用所有抗生素, 尤其是在多次更换抗生素后脓毒症仍难以控制者, 这时仍寄希望于抗生素往往是徒劳的。盲目长期

使用抗生素或更换更高一级的抗生素,往往不仅无效,反而增加抗生素的副作用和不良反应。此时,积极的外科干预至关重要。笔者的经验表明,适时、果断地停用抗生素和积极的外科干预是治愈MDRO感染的WOPN最重要的策略。

### 参考文献

- [1] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9):1400-1415.
- [2] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(1):4-7.  
Pancreatic Surgery Group, Branch of Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis (2014)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2015, 35(1):4-7.
- [3] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(1):1-9.  
Huang X, Deng ZD, Ni YX, et al. Chinese experts' consensus on prevention and control of multidrug resistance organism healthcare-associated infection[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2015, 14(1):1-9.
- [4] Windsor JA, Johnson CD, Petrov MS, et al. Classifying the severity of acute pancreatitis: towards a way forward[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(2):101-104.
- [5] Sugimoto M, Sonntag DP, Flint GS, et al. A percutaneous drainage protocol for severe and moderately severe acute pancreatitis[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(11):3282-3291.
- [6] 杨耀成, 黄耿文, 李宜雄, 等. 经皮穿刺置管引流治疗急性胰腺炎合并坏死感染的预后分析[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2015, 27(2):94-96.  
Yang YC, Huang GW, Li YX, et al. Prognostic analysis on percutaneous catheter drainage in the treatment of acute pancreatitis combined with infected necrosis[J]. *Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery*, 2015, 27(2):94-96.
- [7] Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(5):787-793.
- [8] Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(5):992-1001.
- [9] SU MS, Lin MH, Zhao QH, et al. Clinical study of distribution and drug resistance of pathogens in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(10):1772-1776.
- [10] 杨慧明, 杨双汇, 黄耿文. 急性坏死性胰腺炎合并感染的病原菌及耐药性分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(9):1285-1288.  
Yang HM, Yang SH, Huang GW. Acute necrotizing pancreatitis and associated infection: pathogens and antimicrobial resistance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(9):1285-1288.
- [11] Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Pezzilli R, Zerbi A, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(7):532-543.
- [12] 黄耿文, 申鼎成. 意大利重症急性胰腺炎共识指南(2015)解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3):313-317.  
Huang GW, Shen DC. Interpretation of consensus guidelines for severe acute pancreatitis (2015) in Italy[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(3):313-317.
- [13] van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, et al. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(1):49-56.
- [14] Babu RY, Gupta R, Kang M, et al. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(4):737-750.
- [15] van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(16):1491-1502.
- [16] da Costa DW, Boerma D, van Santvoort H C, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(1):e65-79.
- [17] Li A, Cao F, Li J, et al. Step-up mini-invasive surgery for infected pancreatic necrosis: Results from prospective cohort study[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(4):508-514.
- [18] Kulkarni S, Bogart A, Buxbaum J, et al. Surgical transgastric debridement of walled off pancreatic necrosis: an option for patients with necrotizing pancreatitis[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(3):575-582.
- [19] 蔡守旺, 刘志伟, 黄志强, 等. 腹膜后入路经皮肾镜下感染性胰腺坏死的治疗[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2010, 16(8):597-599.  
Cai SW, Liu ZW, Huang ZQ, et al. Application of retroperitoneal pancreatic necrosectomy using percutaneous nephroscope[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2010, 16(8):597-599.
- [20] Yokoi Y, Kikuyama M, Kurokami T, et al. Early dual drainage combining transpapillary endotherapy and percutaneous catheter drainage in patients with pancreatic fistula associated with severe acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(4):497-507.
- [21] Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(10):1053-1061.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 申鼎成, 周书毅, 黄耿文, 等. 多重耐药菌感染的包裹性胰腺坏死的外科治疗策略[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(9):1319-1323. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.016  
Cite this article as: Shen DC, Zhou SY, Huang GW, et al. Surgical treatment strategies for wall-off pancreatic necrosis with multi-drug resistant organism infections[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(9):1319-1323. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.016