



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.011
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(3):376-385.

· 临床研究 ·

经 ERCP 途径获取胆汁培养病原菌分布及耐药性分析

张耿, 王军华, 苏树英, 费凛, 王忠辉

(广东省佛山市第一人民医院胆道外科, 广东 佛山 528000)

摘要

背景与目的: 胆道感染是临床常见急腹症, 处理不及时可引发感染性休克, 甚至死亡。因此, 了解胆道感染患者胆汁中细菌的种类及药敏情况对指导临床治疗至关重要。本研究分析胆道疾病患者经内镜逆行胰胆管造影 (ERCP) 途径获取胆汁培养病原菌分布及耐药情况, 以为临床胆道感染患者的抗菌药物合理使用提供依据。

方法: 回顾性分析 2016 年 1 月—2019 年 12 月佛山市第一人民医院胆道外科收治的因胆道疾病行 ERCP 并进行胆汁培养和药敏检测的 1 141 例病例资料, 采用 VITEK2-COMPACT 全自动微生物鉴定药敏系统对患者胆汁中分离的菌株进行鉴定和药敏分析, 并对胆石患者和非胆石患者的结果进行分析比较。

结果: 胆汁培养共分离出 745 株病原菌, 其中革兰氏阴性菌 488 株 (65.5%), 革兰氏阳性菌 195 株 (26.2%), 真菌 62 株 (8.3%)。前 3 位病原菌依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌, 分别占 33.4%, 12.6% 和 8.2%。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌分别对甲氧苄啶、氨苄西林和克林霉素耐药率最高。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌在 2016—2019 年间对不同抗生素耐药情况出现不同程度变化。胆石患者发生胆道细菌感染比例高于非胆石患者 (67.5% vs. 58.8%), 但非胆石患者更容易出现抗生素耐药。

结论: 胆道感染细菌的菌种构成和耐药情况均处在动态变化中, 在临床治疗过程中应以胆汁培养与药敏结果为指导, 合理使用抗生素, 使患者最大程度获益, 同时减少耐药菌株的产生。

关键词

胆道疾病; 胆汁; 细菌; 抗药性; 细菌

中图分类号: R657.4

Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in culture of bile collected by ERCP

ZHANG Geng, WANG Junhua, SU Shuying, FEI Lin, WANG Zhonghui

(Department of Biliary Tract Surgery, Foshan First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract

Background and Aims: Biliary tract infection is a common acute abdominal disease. It can lead to septic shock and even death if not treated on time. So, knowledge of the bacterial species and their antimicrobial sensitivity patterns are critically important for guiding clinical treatment strategies. This study was conducted to analyze the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in bile culture obtained by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with biliary tract

基金项目: 广东省佛山市竞争性扶持人才基金项目资助 (佛组通[2020]35号)。

收稿日期: 2021-04-02; **修订日期:** 2022-02-09。

作者简介: 张耿, 广东省佛山市第一人民医院副主任医师, 主要从事肝胆胰外科疾病诊治方面的研究。

通信作者: 王军华, Email: wjhsms@sohu.com

diseases, so as to provide basis for rational use of antibiotics in patients with biliary tract infection.

Methods: The data of 1 141 patients undergoing ERCP for biliary tract disease with bile culture and drug susceptibility test in Foshan First People's Hospital from January 2016 to December 2019 were retrospectively analyzed. The identification of microbial strains isolated from the bile samples of the patients and drug susceptibility test were determined by VITEK2-COMPACT automatic microbial identification system. Further, the results between patients with gallstones and those without gallstones were analyzed and compared.

Results: A total of 745 strains of pathogens were isolated from bile culture, including 488 types of gram-negative bacteria (65.5%), 195 types of gram-positive bacteria (26.2%) and 62 types of fungi (8.3%). The top three pathogens were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis*, accounting for 33.4%, 12.6% and 8.2%, respectively. The *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis* showed the highest resistance rate to trimethoprim, ampicillin and clindamycin, respectively. The antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis* to different antibiotics varied from 2016 to 2019. The incidence of biliary tract bacterial infection in patients with gallstones was higher than that in patients without gallstones (67.5% vs. 58.8%), but patients without gallstones were more likely to develop antibiotic resistance.

Conclusion: Both the bacterial species composition and their antibiotic resistance pattern of the pathogens of biliary infection are dynamically changed over time. Clinical treatment should be directed by bile culture and sensitivity test results, so as to ensure rational use of antibiotics, maximizing the benefit of patients and reducing the generation of drug-resistant strains.

Key words

Biliary Tract Diseases; Bile; Bacteria; Drug Resistance, Bacterial

CLC number: R657.4

胆道感染是胆道外科最常见疾病,是胆系结石、胆管肿瘤及其他胆道疾病中较为常见的并发症,严重时可导致患者多脏器功能损害甚至衰竭,危及生命^[1-5],其中由重症胆道感染引发的菌血症及脓毒血症,病死率达10%左右^[3-5],因此合理使用抗菌药物有效控制胆道感染非常重要。如何获取胆汁细菌进行培养和药敏试验对于临床合理应用抗生素有重要意义。目前临床上获取胆汁途径可经手术,包括开腹及腔镜下、内镜ERCP及经皮胆道穿刺单独或混合等方式进行。随着近年来内镜治疗胆道疾病的广泛应用,ERCP在获取患者胆汁进行病原菌培养及耐药性分析方面具有独特优势及特点。据文献报道,外科手术治疗的胆结石患者,胆汁中细菌的检出率为54.6%~100.0%,ERCP胆汁中细菌的检出率为62.8%,即使无胆管炎表现的胆总管结石,其胆汁中细菌培养阳性率可达57.1%。因此短期内内镜取材培养的结果应能够大致上反映胆道近期的细菌学状况^[6-7]。国内外关于单纯经ERCP途径获取胆汁培养病原菌分布及耐药性分析研究文献较少^[8]。因此,本研究通过回

顾性分析胆道疾病单纯经ERCP获取并进行胆汁培养和药敏检测的病例,对其中资料完整病例进行病原菌分布、耐药情况以及胆石与非胆石情况对比等进行如下报告,以期微创时代胆道感染临床合理选择抗菌药物提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年1月1日—2019年12月31日广东省佛山市第一人民医院胆道外科收治的因胆道疾病行ERCP并进行胆汁培养和药敏检测的1 141例病例资料。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)合并黄疸、上腹痛、发热体征;(2)经实验室检查确诊为胆道梗阻或感染;(3)术前影像学检查显示胆道梗阻扩张或炎症。排除标准:(1)合并严重自身免疫性疾病、凝血功能异常、心肺功能不全等ERCP禁忌证;(2)ERCP术前已连续行抗生素治疗>3 d;(3)ERCP术前患者胆道系统已

行外引流或内支架引流治疗。

1.3 胆汁留取方法

对患者实施非插管镇静全麻后，将ERCP镜送至十二指肠，找到乳头，插管，X线下拍片（或透视）证实进入胆道，先抽胆汁送培养，然后再造影，再做相关诊治。

胆汁保存及送检时间：使用10 mL或20 mL无菌注射器抽取首筒胆汁后装密封塑料袋保存，由专职护士于抽取胆汁后30 min内送至细菌培养室。

1.4 检验仪器与试剂

VITEK2-COMPACT全自动细菌鉴定药敏仪及配套板卡、哥伦比亚血平板、麦康凯平板、药敏专用MH平板购自法国梅里埃公司；药敏纸片购自英国Oxoid公司；质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922、金黄色葡萄球菌ATCC25923以及铜绿假单胞菌ATCC27853，均由卫生部临床检验中心提供。

1.5 病原菌的分离鉴定与药敏分析

胆汁标本采集和送检流程按照美国临床实验室标准化委员会（CLSI）制定的标准^[9]进行。胆汁标本采用哥伦比亚血平板和麦康凯平板分离培养，挑选可疑菌株进行鉴定。菌株鉴定和药敏分析采用法国梅里埃公司的VITEK2-COMPACT全自动细菌鉴定药敏系统，原理为生化反应鉴定和微量肉汤稀释法，部分补充药敏试验采用K-B法，其折点参照2016—2018年CLSI标准进行判定。

1.6 统计学处理

应用WHONET-5.6软件对药敏结果进行统计分析。计数资料以例数（百分比） $[n(%)]$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher检验；计量资料以均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验或方差分析； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

1 141例胆道疾病患者中，男性646例（56.6%），女性495例（43.4%），平均年龄为（61.29 \pm 6.26）岁。患者一般资料见表1。

表1 患者的一般资料

Table 1 General information of patients

项目	例数[n(%)]	χ^2	P
年龄(岁)			
≥60	712(62.4)	8.93	0.046
<60	429(37.6)		
性别			
男	646(56.6)	4.35	0.386
女	495(43.4)		
胆道结石			
有	886(77.5)	5.25	0.017
无	255(22.5)		
降钙素原异常			
有	714(62.5)	9.03	0.041
无	427(37.5)		
直接胆红素升高			
有	878(76.9)	5.02	0.020
无	263(23.1)		
白细胞升高			
有	855(74.9)	1.68	0.145
无	286(25.1)		
既往手术史			
有	310(27.1)	11.03	0.022
无	831(72.9)		
糖尿病史			
有	303(26.6)	5.52	0.263
无	838(73.4)		
发热			
有	135(11.8)	6.87	0.161
无	1 006(88.2)		

2.2 病原菌菌种构成及占比

在1 141例胆道疾病患者中，胆汁培养总共分离出745株细菌，60种细菌，其中革兰氏阴性菌488株（65.5%）；革兰氏阳性菌195株（26.2%）；真菌62株（8.3%）。分离率排名前3位的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及粪肠球菌占总数的55%（表2）。

2.3 革兰氏阴性菌耐药情况

检出的3种主要革兰氏阴性菌分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。其中大肠埃希菌对多种抗生素耐药率最高。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌耐药率最高的抗生素分别为甲氧苄啶（41.2%）、氨苄西林（42.6%）和

呋喃妥因 (45.0%)。革兰氏阴性菌对四环素敏感, 耐药率均为 0% (表 3)。

2.4 革兰氏阳性菌耐药情况

检出革兰氏阳性菌主要为肠球菌, 肠球菌对多种抗生素耐药率高于缓症链球菌。粪肠球菌、屎肠球菌和缓症链球菌耐药率最高的抗生素分别对克林霉素 (42.6%)、青霉素 (52.4%) 和左旋氧氟沙星 (41.0%)。肠球菌和缓症链球菌对万古霉素和头孢呋辛酯的耐药率均为 0%, 敏感度高 (表 4)。

2.5 分离率前三位细菌药敏变化趋势

在 2016 年 1 月—2019 年 12 月间, 胆道分离大

肠埃希菌对复方新诺明、左旋氧氟沙星、头孢曲松、头孢他啶和头孢呋辛酯的耐药率出现逐年上升趋势, 对甲氧苄啶和头孢唑啉的耐药率逐年下降 (图 1A)。在 2016 年 1 月—2019 年 12 月间, 胆道分离肺炎克雷伯菌对头孢类抗生素耐药率逐年升高, 对氨苄西林、呋喃妥因和甲氧苄啶的耐药率逐年下降 (图 1B)。在 2016 年 1 月—2019 年 12 月间, 胆道分离粪肠球菌对达托霉素、红霉素、克林霉素、奎诺普汀和四环素耐药率逐年升高, 对呋喃妥因的耐药率逐年下降, 对西林类和头孢类依旧保持较高敏感度 (图 1C)。

表 2 胆汁病原菌分布及构成比

Table 2 Distribution and composition of bile pathogenic bacteria

病原菌	株数	构成比 (%)	病原菌	株数	构成比 (%)
革兰氏阴性菌	488	65.5	革兰氏阳性菌	195	26.2
大肠埃希菌	255	33.4	粪肠球菌	61	8.2
肺炎克雷伯菌	94	12.6	屎肠球菌	42	5.6
铜绿假单胞菌	40	5.6	缓症链球菌	22	3.0
阴沟肠杆菌	30	4.3	铅黄肠球菌	9	1.2
鲍曼不动杆菌	15	2.1	热带念珠菌	8	1.0
产气肠杆菌	9	1.3	棉子糖肠球菌	6	0.8
产酸克雷伯菌	7	1.0	咽峡炎链球菌	5	0.8
嗜水气单胞菌	5	0.8	鸪鸡肠球菌	5	0.8
唾液链球菌	5	0.8	金黄色葡萄球菌	5	0.8
黏质沙雷菌	5	0.8	表皮葡萄球菌	4	0.5
海藻希瓦菌	2	0.3	嗜麦芽窄食单胞菌	4	0.5
彭氏变形杆菌	2	0.3	副血链球菌	3	0.4
琼氏不动杆菌	2	0.3	鸟肠球菌	3	0.4
弗劳地枸橼酸杆菌	1	0.3	格式乳球菌	2	0.3
臭鼻克雷伯菌	1	0.1	光滑念珠菌	2	0.3
奥斯陆莫拉氏菌	1	0.1	海氏肠球菌	2	0.3
丙二酸盐阴性枸橼酸杆菌	1	0.1	溶血葡萄球菌	2	0.3
洋葱伯克霍尔德菌	1	0.1	巴氏链球菌	1	0.1
迟钝爱德华菌	1	0.1	肠球菌	1	0.1
创伤弧菌	1	0.1	粪肠球菌	1	0.1
弗劳地柠檬酸杆菌	1	0.1	坚忍肠球菌	1	0.1
霍氏肠杆菌	1	0.1	近平滑念珠菌	1	0.1
假单胞菌	1	0.1	麻疹孪生球菌	1	0.1
居泉沙雷菌	1	0.1	挪威念珠菌	1	0.1
克氏枸橼酸杆菌	1	0.1	施氏葡萄球菌	1	0.1
摩根摩根菌	1	0.1	沃氏葡萄球菌	1	0.1
人苍白杆菌	1	0.1	星座链球菌	1	0.1
温和气单胞菌	1	0.1	真菌	62	8.3
杨氏柠檬酸杆菌	1	0.1	白色念珠菌	59	8.0
荧光假单胞菌	1	0.1	奥默毕赤酵母菌	1	0.1
			近平滑念珠菌	1	0.1
			挪威念珠菌	1	0.1

表3 主要革兰氏阴性菌对常见抗菌药物耐药性分析

Table 3 Analysis of resistance of major gram-negative bacteria to common antimicrobial agents

抗生素	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌		铜绿假单胞菌	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
氨苄西林	49	21.0	40	42.6	3	7.5
氨曲南	10	4.2	0	0.0	1	2.5
呋喃妥因	10	4.2	8	8.5	18	45.0
复方新诺明	14	6.0	2	2.1	2	5.0
甲氧苄啶/磺胺甲恶唑	105	41.2	18	19.1	11	11.7
奎诺普汀/达福普汀	3	1.3	0	0.0	0	0.0
哌拉西林/他唑巴坦	3	1.3	0	0.0	0	0.0
青霉素	1	0.4	0	0.0	0	0.0
替卡西林/克拉维酸	1	0.4	0	0.0	0	0.0
头孢唑啉	61	26.2	7	7.4	6	15.0
左旋氧氟沙星	2	0.9	1	1.1	0	0.0
头孢曲松	49	21.0	7	7.4	4	10.0
头孢替坦	2	0.9	0	0.0	4	10.0
头孢西丁	2	0.9	2	2.1	0	0.0
头孢他啶(复达欣)	7	3.0	1	1.1	1	2.5
头孢呋辛酯	9	3.9	6	6.4	0	0.0
四环素	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表4 主要革兰氏阳性菌对常见抗菌药物耐药性分析

Table 4 Analysis of resistance of major Gram-positive bacteria to common antibiotics

抗生素	粪肠球菌		屎肠球菌		缓症链球菌	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
氨苄西林	0	0.0	14	33.3	2	9.0
达托霉素	3	4.9	0	0.0	0	0.0
呋喃妥因	2	3.2	10	23.8	0	0.0
杆菌肽	0	0.0	0	0.0	6	27.3
红霉素	12	19.7	14	33.3	6	27.3
克林霉素	26	42.6	8	19.0	5	22.7
奎诺普汀/达福普汀	16	26.0	0	0.0	0	0.0
青霉素	1	1.6	22	52.4	2	9.0
四环素	17	27.9	5	12.0	1	4.5
左旋氧氟沙星	1	1.6	1	2.4	9	41.0
头孢曲松	0	0.0	0	0.0	1	4.5
万古霉素	0	0.0	0	0.0	0	0.0
头孢呋辛酯	0	0.0	0	0.0	0	0.0

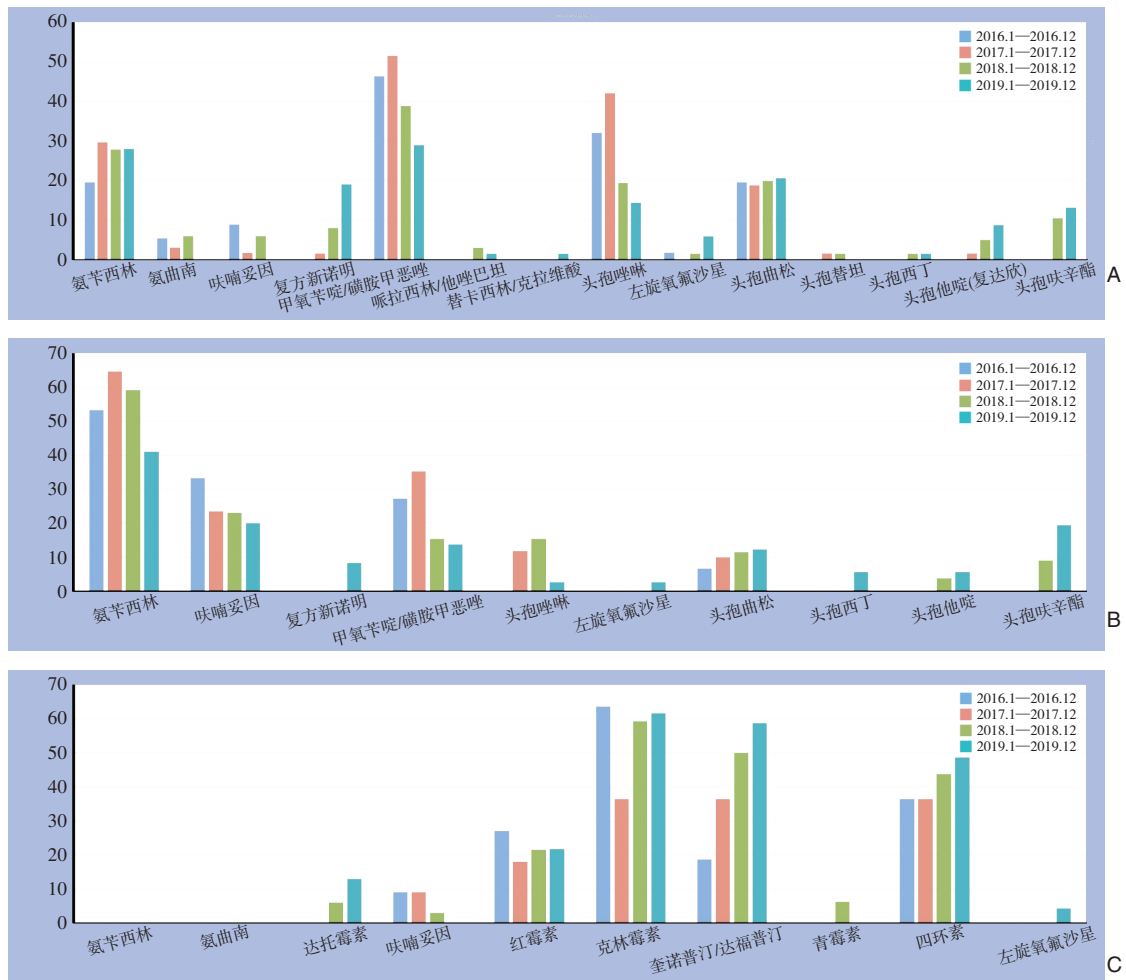


图1 2016—2019年药敏变化趋势 A: 大肠埃希菌药敏试验结果变化趋势; B: 肺炎克雷伯菌药敏试验结果变化趋势; C: 粪肠球菌药敏试验结果变化趋势
Figure 1 Trends of drug susceptibility test results from 2016 to 2019 A: Trends of drug susceptibility test results of *Escherichia coli*; B: Trends of drug sensitivity test results of *Klebsiella pneumoniae*; C: Trends of drug susceptibility test results of *Enterococcus faecalis*

2.6 结石和非结石患者主要细菌分布及耐药情况

在 886 例胆道结石患者中 288 例 (32.5%) 患者胆汁显示无菌。胆石患者胆汁培养总共分离出 592 株病原菌, 其中革兰氏阴性菌 383 株 (64.7%), 革兰氏阳性菌 158 株 (26.7%), 真菌 51 株 (8.6%)。255 例非胆结石患者中 105 例 (41.2%) 患者胆汁显示无菌。非胆石患者胆汁培养总共分离出 133 株病原菌, 其中革兰氏阴性菌 91 株 (68.4%), 革兰氏阳性菌 31 株 (23.3%), 真菌 11 株 (8.3%)。胆石患者和非胆石患者的前 3 位病原菌都依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌 (表 5)。胆道结石患者的主要革兰氏阴性菌对常见抗菌药的耐药率低于非胆道结石患者, 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药率最高的抗生素分别为甲氧苄啶 (41.7% vs. 46.1%) 和氨苄西林 (38.7% vs. 60.0%) (表 6)。胆

道结石患者粪肠球菌对克林霉素的耐药率低于非胆道结石患者, 分别为 37.2% 和 70.0%。胆道结石患者屎肠球菌对青霉素的耐药率高于非胆道结石患者, 分别为 57.6% 和 0.0% (表 7)。

表5 胆石和非胆石患者胆汁病原菌分布及构成比
Table 5 Distribution and composition of bile pathogenic bacteria in patients with and without gallstones

病原菌	胆道结石患者		非胆道结石患者	
	株数	构成比 (%)	株数	构成比 (%)
革兰氏阴性菌	383	64.7	91	68.4
大肠埃希菌	206	34.8	49	36.8
肺炎克雷伯菌	74	12.5	20	15.0
铜绿假单胞菌	30	5.0	7	5.3
革兰氏阳性菌	158	26.7	31	23.3
粪肠球菌	51	8.6	10	7.5
屎肠球菌	33	5.6	9	6.8
真菌	51	8.6	11	8.3

表6 结石和非结石患者主要革兰氏阴性菌对常见抗菌药耐药性分析 (%)

Table 6 Analysis of resistance of gram-negative bacteria to common antibiotics in patients with and without calculi (%)

抗生素	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌		铜绿假单胞菌	
	结石	非结石	结石	非结石	结石	非结石
氨苄西林	18.90	25.64	38.67	60.00	9.38	0.00
氨曲南	4.85	0.00	1.33	0.00	0.00	14.29
呋喃妥因	4.38	2.56	17.33	5.00	46.86	42.86
复方新诺明	5.34	7.69	4.00	0.00	3.13	14.29
甲氧苄啶/磺胺甲恶唑	41.75	46.15	17.33	25.00	28.13	28.57
奎诺普汀/达福普汀	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
哌拉西林/他唑巴坦	4.85	7.69	4.00	15.00	6.25	0.00
青霉素	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
替卡西林/克拉维酸	1.94	2.56	1.33	0.00	9.38	14.29
头孢唑啉	23.79	30.77	9.33	0.00	12.50	28.57
左旋氧氟沙星	0.00	5.13	1.33	0.00	0.00	0.00
头孢曲松	0.00	33.30	9.33	0.00	6.25	28.57
头孢替坦	0.97	0.00	0.00	0.00	9.38	14.29
头孢西丁	0.97	0.00	1.33	5.00	0.00	0.00
头孢他啶(复达欣)	3.89	0.00	4.00	0.00	0.00	14.29
头孢呋辛酯	4.38	0.00	5.33	15.00	0.00	0.00

表7 结石和非结石患者主要革兰氏阳性菌对常见抗菌药耐药性分析 (%)

Table 7 Analysis of resistance of gram-positive bacteria to common antibiotics in patients with and without calculi (%)

抗生素	粪肠球菌		屎肠球菌	
	结石	非结石	结石	非结石
氨苄西林	0.00	0.00	33.33	14.28
达托霉素	5.88	0.00	0.00	0.00
呋喃妥因	3.92	0.00	21.21	0.00
杆菌肽	0.00	0.00	0.00	28.57
红霉素	21.57	10.00	30.30	14.28
克林霉素	37.25	70.00	15.15	28.57
奎诺普汀/达福普汀	25.49	30.00	0.00	0.00
青霉素	0.00	10.00	57.58	0.00
四环素	27.45	30.00	15.15	0.00
头孢唑啉(先锋V号)	0.00	0.00	0.00	0.00
左旋氧氟沙星	0.00	10.00	3.03	28.57
头孢曲松	0.00	0.00	0.00	0.00

3 讨论

健康状态下,人体的胆汁是无菌的^[9]。当患有胆系结石、胆管肿瘤及其他胆道疾病时,胆汁的排泄受到阻碍,肠内细菌会逆行进入胆道和胆囊导致感染^[10-11]。一般认为引起胆道感染的病原菌主要来自肠道,不同地区人群感染的菌种会存在

一定的差别^[12]。本研究纳入的1 141例佛山地区胆道疾病患者的胆汁培养数据显示,该地区胆道感染细菌主要以革兰氏阴性菌为主,占比65.5%。分离率排名前3位的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌均是肠道的主要菌群,其分离率排序与肠道菌群的构成情况相符^[13-15],间接证明胆道细菌来自肠道。本研究胆汁培养共分离出745株细菌,其中革兰氏阴性菌488株,革兰氏阳性菌195株,真菌62株,提示胆道感染病原菌谱的动态变化。

既往研究表明,年龄>60岁和既往有ERCP手术史是患者发生胆道感染的独立危险因素^[16-19]。本研究中患者平均年龄为(61.29±6.26)岁,以高龄患者为主,与既往研究结果一致。老年人可能由于胆总管生理性狭窄、机体抵抗力减弱和胃肠蠕动减慢等原因,加大了肠道菌群异位导致胆道感染的风险。从既往病史来看,310例(27.2%)有手术史,提示存在部分患者为复发或者多次手术者。这与文献报道的多次胆道手术史,包括内镜胆道支架置入,是抗生素耐药的危险因素,增加胆道感染发生率及胆汁耐药菌发生率结论相符^[20-21]。从患者检查指标来看,发生胆道感染的患者,大部分会出现降钙素原、直接胆红素和白细胞异常^[22-23]。发热患者占比11.8%,提示不少患者由于感染导致胆管炎而发热等需行急诊ERCP。

本研究结果显示,胆汁培养分离出的前三位革兰氏阴性菌对四环素敏感。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌耐药率最高的抗生素分别为甲氧苄啶(41.2%)、氨苄西林(42.6%)和呋喃妥因(45.0%)。2016年1月—2019年12月,大肠埃希菌对复方新诺明、左旋氧氟沙星、头孢曲松、头孢他啶和头孢唑啉的耐药率呈逐年上升趋势,对甲氧苄啶和头孢唑啉的耐药率逐年下降。肺炎克雷伯菌对头孢类抗生素耐药率逐年升高,对氨苄西林、呋喃妥因和甲氧苄啶的耐药率逐年下降。胆汁培养分离出的前三位革兰氏阳性菌对万古霉素和头孢唑啉敏感度高。粪肠球菌、屎肠球菌和缓症链球菌耐药率最高的抗生素分别为克林霉素(42.6%)、青霉素(52.4%)和左旋氧氟沙星(41.0%)。在2016年1月—2019年12月间,胆道分离粪肠球菌对达托霉素、红霉素、克林霉素、奎诺普汀和四环素耐药率逐年升高,对呋喃妥因的耐药率逐年下降。部分病原菌对以往较敏感的抗生素产生了耐药,耐药菌株不断增多。分析可能原因主要有:(1)在未获取胆汁培养药敏试验前,大多已单用或联用广谱抗生素进行治疗。一般认为细菌耐药菌株的产生主要与使用抗生素等因素有关^[21, 24-27]。Sung等^[21]研究提出抗生素是细菌耐药性变迁的独立危险因素之一。抗生素的滥用和过度使用引起多重耐药细菌产生,甚至泛耐药和广泛耐药的超级细菌产生,致使产超广谱 β -内酰胺酶(Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBLs)菌株大量产生。(2)指南推荐严重胆道感染常需应用抗生素至感染控制后4~7 d^[24],但部分研究提示长时间(≥ 7 d)使用抗生素是胆道细菌耐药的危险因素^[20, 25-27]。陈圣开等^[20]的研究显示,胆道感染后使用抗生素1~3 d时的多重耐药菌株比例与使用抗生素4~6 d时的多重耐药菌株比例差异无统计学意义,但使用抗生素1~6 d时的胆道感染多重耐药菌株比例与使用抗生素7 d以上的胆道感染多重耐药菌株相比比例明显上升,后者是前者的2倍以上。致病菌在治疗过程中不断变化,使耐药率进一步提高,提示临床用药应该及时根据药敏结果选择抗菌药,并且规范治疗疗程。

本次研究比较了胆道结石患者和非胆道结石患者胆汁细菌分布和耐药情况,发现在纳入研究的1 141例胆道疾病患者中,886例(77.5%)患者有胆道结石,可能与该地区生活方式及喜食

鱼生史等饮食习惯相关,增加胆管炎及胆道感染的风险^[16, 28]。也提示胆道结石可能是大部分患者引起胆道感染的主要原因。研究还发现胆道结石患者大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌对常见抗菌药的耐药率显著低于非胆道结石患者,可能与本研究纳入的非胆结石患者主要为肿瘤、胆道狭窄和炎症患者等,该类患者可能常合并其他基础性疾病,需要长期使用广谱抗生素治疗,导致该类患者耐药率增高^[29-31]。

由于本研究是一项回顾性研究,在设定纳入排除标准(如抗生素使用疗程)上存在固有的选择偏倚,对于未行胆汁培养的潜在胆道感染患者,部分可能被排除出该项研究,这在一定程度上可能影响致病菌分布情况研究的全面性。

综上,本地区经ERCP途径获取胆汁培养的病原菌前3位病原菌依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌,其分别对甲氧苄啶、氨苄西林和克林霉素耐药率最高。胆石患者发生胆道细菌感染比例高于非胆石患者,但非胆石患者更容易出现抗生素耐药,胆道感染细菌的菌种构成和耐药情况均处在动态变化中。随着内镜器械进步及技术不断推广,以及精准医疗理念的普及,经ERCP途径获取患者胆汁进行病原菌培养及耐药性分析将越来越备受推崇,本研究结果提示临床医师在治疗胆道感染过程中应了解病原菌构成及耐药情况,区分有否合并胆石症,及时根据药敏结果选择抗菌药,规范治疗疗程,让患者最大程度获益,同时减少耐药菌株的产生。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Ong TZ, Khor JL, Selamat DS, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiography in the post-MRCP era: a tertiary center experience[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(33):5209-5212. doi: 10.3748/wjg.v11.i33.5209.
- [2] Miura F, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1):31-40. doi: 10.1002/jhbp.509.
- [3] Al-Mansour MR, Fung EC, Jones EL, et al. Surgeon-performed endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Outcomes of 2392 procedures at two tertiary care centers[J]. *Surg Endosc*, 2018,

- 32(6):2871-2876. doi: [10.1007/s00464-017-5995-x](https://doi.org/10.1007/s00464-017-5995-x).
- [4] Sugimachi K, Iguchi T, Mano Y, et al. Significance of bile culture surveillance for postoperative management of pancreatoduodenectomy[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 232. doi: [10.1186/s12957-019-1773-7](https://doi.org/10.1186/s12957-019-1773-7).
- [5] 孟红英, 赵向前. 内镜与手术中获取急性胆管炎胆汁细菌培养的对比研究[J]. *中国综合临床*, 2008, 24(z1):92-94. doi: [10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2008.z1.049](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2008.z1.049).
Meng HY, Zhao XQ. A comparative study of bile bacteria culture obtained during endoscopy and surgery for acute cholangitis[J]. *Clinical Medicine of China*, 2008, 24(z1):92-94. doi: [10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2008.z1.049](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2008.z1.049).
- [6] Reiter FP, Obermeier W, Jung J, et al. Prevalence, resistance rates, and risk factors of pathogens in routine bile cultures obtained during endoscopic retrograde cholangiography[J]. *Dig Dis*, 2021, 39(1):42-51. doi: [10.1159/000509289](https://doi.org/10.1159/000509289).
- [7] Chandra S, Klair JS, Soota K, et al. Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography-obtained bile culture can guide antibiotic therapy in acute cholangitis[J]. *Dig Dis*, 2019, 37(2):155-160. doi: [10.1159/000493579](https://doi.org/10.1159/000493579).
- [8] Gu XX, Zhang MP, Zhao YF, et al. Clinical and microbiological characteristics of patients with biliary disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(14): 1638-1646. doi: [10.3748/wjg.v26.i14.1638](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i14.1638).
- [9] Csendes A, Fernandez M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects[J]. *Am J Surg*, 1975, 129(6):629-631. doi: [10.1016/0002-9610\(75\)90334-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(75)90334-7).
- [10] 陈东科, 孙长贵. 实用临床微生物学检验与图谱[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:159.
Chen DK, Sun CG. Practical clinical microbiology test and atlas[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011:159.
- [11] 刘卉芳, 张诚华. 不同程度急性胆管炎患者的胆汁细菌培养及药敏分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(11): 1153-1156. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2014.11.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2014.11.015).
Liu HF, Zhang CH. Analysis of bile bacteria culture and their antibiotic sensitivity in patients with varying degrees of acute cholangitis[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2014, 30(11): 1153-1156. doi: [10.3969/j.issn.1001-5256.2014.11.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2014.11.015).
- [12] 刘青华, 王成英, 宋宇, 等. 735株胆汁培养细菌菌株构成及耐药性分析[J]. *国外医药: 抗生素分册*, 2019, 40(4):355-358. doi: [10.13461/j.cnki.wna.005240](https://doi.org/10.13461/j.cnki.wna.005240).
Liu QH, Wang CY, Song Y, et al. Analysis of the composition and drug resistance of 735 strains of bile cultured bacteria[J]. *World Notes Antibiot*, 2019, 40(4): 355-358. doi: [10.13461/j.cnki.wna.005240](https://doi.org/10.13461/j.cnki.wna.005240).
- [13] Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007, 14(1): 91-97. doi: [10.1007/s00534-006-1161-x](https://doi.org/10.1007/s00534-006-1161-x).
- [14] Rice CP, Vaishnavi KB, Chao CL, et al. Operative complications and economic outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(48): 6916-6927. doi: [10.3748/wjg.v25.i48.6916](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i48.6916).
- [15] Janssen ERI, Hendriks T, Natroshvili T, et al. Retrospective analysis of non-surgical treatment of acute cholecystitis[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2020, 21(5):428-432. doi: [10.1089/sur.2019.261](https://doi.org/10.1089/sur.2019.261).
- [16] Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, et al. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease[J]. *J Am Coll Nutr*, 2004, 23(3): 187-196. doi: [10.1080/07315724.2004.10719360](https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719360).
- [17] 季科, 覃月秋, 潘静, 等. 胆总管结石患者ERCP取石术后胆道感染的危险因素分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(3):213-218. doi: [10.3969/j.issn.1001-5817.2018.03.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5817.2018.03.002).
Ji K, Qin YQ, Pan J, et al. Analysis of risk factors of biliary tract infection after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography stone removal for patients with choledocholithiasis[J]. *Journal of Youjiang Medical University for Nationalities*, 2018, 40(3): 213-218. doi: [10.3969/j.issn.1001-5817.2018.03.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5817.2018.03.002).
- [18] Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography-related adverse events: general overview[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2015, 25(1):97-106. doi: [10.1016/j.giec.2014.09.005](https://doi.org/10.1016/j.giec.2014.09.005).
- [19] Al Manasra ARA, Jadallah K, Aleshawi A, et al. Intractable biliary candidiasis in patients with obstructive jaundice and regional malignancy: a retrospective case series[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2021, 14: 83-89. doi: [10.2147/CEG.S301340](https://doi.org/10.2147/CEG.S301340).
- [20] 陈圣开, 黄书明, 李剑波. 社区获得性胆道感染细菌多重耐药及危险因素分析[J]. *广东医学*, 2017, 38(17): 2634-2637. doi: [10.3969/j.issn.1001-9448.2017.17.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9448.2017.17.014).
Chen SK, Huang SM, Li JB. Analysis of multiple drug resistance and risk factors of community-acquired biliary tract infection[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2017, 38(17): 2634-2637. doi: [10.3969/j.issn.1001-9448.2017.17.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9448.2017.17.014).
- [21] Sung YK, Lee JK, Lee KH, et al. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(3):473-483. doi: [10.1038/ajg.2011.387](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.387).
- [22] Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2, 715 cases performed by a single endoscopist[J]. *Ann Gastroenterol*, 2014, 27(1):65-72.
- [23] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会, 中华外科杂志编辑部. 胆道外科抗菌药

- 物规范化应用专家共识(2019版)[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(7): 481-487. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.07.001.
- Study Group of Biliary Tract Surgery in Chinese Society of Surgery of Chinese Medical Association, Enhanced Recovery After Surgery Committee of Chinese Research Hospital Association, Editorial Board of Chinese Journal of Surgery. A consensus statement on the standardized application of antibacterial agents in biliary tract surgery(2019) [J]. Chinese Journal of Surgery, 2019, 57(7): 481-487. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.07.001.
- [24] 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2021版)[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(6):422-429. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20210421-00180.
- Study Group of Biliary Tract Surgery in Chinese Society of Surgery of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute biliary tract infections(2021)[J]. Chinese Journal of Surgery, 2021, 59(6): 422-429. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20210421-00180.
- [25] 陈圣开, 李剑波, 张涛, 等. 胆道产 ESBLs 细菌感染的现状及危险因素分析[J]. 广东医学, 2019, 40(18):2650-2653. doi:10.13820/j.cnki.gdyx.20191023.
- Chen SK, Li JB, Zhang T, et al. Analysis of the current situation and the risk factors for biliary tract infection caused by ESBLs-producing bacteria [J]. Guangdong Medical Journal, 2019, 40(18): 2650-2653. doi:10.13820/j.cnki.gdyx.20191023.
- [26] Kim HJ, Park JH, Park DI, et al. Clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in patients with biliary tract infection[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(3): 841-849. doi: 10.1007/s10620-012-2398-7.
- [27] 张雨雨, 刘坤. ERCP 术后胆管炎的相关因素分析[J]. 中国医疗器械信息, 2016, 22(7):14-16. doi: 10.15971/j.cnki.cmdi.2016.04.004.
- Zhang YY, Liu K. Analysis of the relative factors for post-ERCP cholangitis[J]. China Medical Device Information, 2016, 22(7):14-16. doi: 10.15971/j.cnki.cmdi.2016.04.004.
- [28] Gipson KS, Nickerson KP, Drenkard E, et al. The great ESKAPE: exploring the crossroads of bile and antibiotic resistance in bacterial pathogens[J]. Infect Immun, 2020, 88(10):e00865-00819. doi: 10.1128/IAI.00865-19.
- [29] Tsui K, Wong SS, Lin LC, et al. Laboratory identification, risk factors, and clinical outcomes of patients with bacteremia due to Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum and AmpC type β -lactamases[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2012, 45(3):193-199. doi: 10.1016/j.jmii.2011.11.003.
- [30] 李松财, 汤武亨, 金海, 等. 胆道疾病患者胆道感染的病原学特征及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(21):3321-3325. doi:10.11816/cn.ni.2020-200008.
- Li SC, Tang WH, Jin H, et al. Etiological characteristics and risk factors for biliary tract infection in patients with biliary diseases[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(21):3321-3325. doi: 10.11816/cn.ni.2020-200008.
- [31] Yu HP, Guo Z, Xing WG, et al. Bile culture and susceptibility testing of malignant biliary obstruction via PTBD[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(5): 1136-1144. doi: 10.1007/s00270-011-0263-2.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:张耿, 王军华, 苏树英, 等. 经 ERCP 途径获取胆汁培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(3): 376-385. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.011

Cite this article as: Zhang G, Wang JH, Su SY, et al. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in culture of bile collected by ERCP[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(3): 376-385. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.011