



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.012  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.012  
China Journal of General Surgery, 2023, 32(3):424-433.

· 临床研究 ·

## 急性胰腺炎早期胰液细菌培养的特征及临床意义

赵成思<sup>1,2</sup>, 陈安宁<sup>1,3</sup>, 白慧<sup>2,4</sup>, 杨小娟<sup>2,5</sup>, 杨晓军<sup>2,5</sup>, 黄李雅<sup>2,6</sup>, 姚维杰<sup>1,2</sup>, 王佐正<sup>1,2</sup>

(宁夏医科大学总医院 1. 肝胆外科 2. 重症急性胰腺炎MDT团队 4. 药剂科 5. 重症医学科 6. 消化内科, 宁夏银川 750004; 3. 曼彻斯特大学, 英国 曼彻斯特 M139PL)

### 摘要

**背景与目的:** 急性胰腺炎 (AP) 病程中发生感染是导致重症患者病死率较高的主要因素, 但是严重的感染相关并发症多表现在发病2周之后, 疾病早期的体液细菌培养阳性率较低, 使得早期的抗生素使用缺乏指导依据。盲目预防性用药可能面临真菌及耐药菌感染的风险, 使病情雪上加霜。以往研究发现, 在疾病早期已经存在细菌感染, 肠道菌群通过各种途径迁移至胰腺参与疾病的发生发展。通过胰液细菌培养可能为疾病早期的抗生素使用提供参考依据, 但目前相关的病原学研究鲜有报道。因此, 本研究通过胰液细菌培养, 寻找AP早期存在感染的证据, 为AP抗感染治疗提供参考。

**方法:** 回顾2019年1月1日—2020年6月30日在宁夏医科大学总医院肝胆外科行胰液细菌培养的AP患者, 记录并分析细菌培养的结果及患者的临床资料。

**结果:** 共有156例患者被纳入研究, 64例 (41.03%) 的胰液细菌培养阳性。共培养出94株细菌, 其中革兰阴性菌 (58.51%) 最多, 其次是革兰阳性菌 (38.30%) 和真菌 (3.19%)。胆源性AP、高脂血症性AP和特发性AP的胰液细菌分布及构成比相似。胰液细菌培养阳性患者的并发症发生率、APACHE II评分及炎症指标水平均明显高于胰液细菌培养阴性的患者, 发热持续时间也明显长于胰液细菌培养阴性的患者 (均  $P < 0.05$ )。21例患者后期发生胰腺感染性坏死 (IPN), 其中19例早期胰液培养阳性, 9例IPN患者进行了经皮穿刺引流, 引流液培养与早期胰液培养结果一致率为100% (9/9)。在胰液细菌培养阳性患者中, 非致病组的年龄明显大于致病组, 并且非致病组胆源性AP占比也明显较大 (均  $P < 0.05$ )。在老年胆源性AP患者中, 胰液培养阳性和阴性两组患者的并发症发生率及炎症指标水平无明显差异 (均  $P > 0.05$ )。

**结论:** AP早期胰液中的细菌主要为肠道菌群, 且与患者病情相关, 若能针对性用药可能对病情转归具有积极意义, 但对于老年胆源性AP患者应该综合评估、谨慎对待。

### 关键词

胰腺炎; 感染; 胰液; 集落计数, 微生物

中图分类号: R657.5

**基金项目:** 宁夏回族自治区重点研发计划基金资助项目 (2020BEG02002, 2021BEG03042); 宁夏回族自治区科技惠民计划基金资助项目 (2021CMG03013); 宁夏医科大学总医院 (自治区临床医学研究中心) 开放课题基金资助项目; 宁夏回族自治区高层次科技创新领军人才基金资助项目 (2021GKLRX04); 宁夏回族自治区卫生健康系统科研课题 (2023-NWKYT-021)。

**收稿日期:** 2022-12-25; **修订日期:** 2023-02-25。

**作者简介:** 赵成思, 宁夏医科大学总医院住院医师, 主要从事胰腺炎基础与临床方面的研究。

**通信作者:** 王佐正, Email: wangzuozheng2008@sina.com; 姚维杰, Email: ayaoataq@sina.com

## Characteristics and clinical significance of bacterial culture of pancreatic juice in early stage of acute pancreatitis

ZHAO Chengsi<sup>1,2</sup>, CHEN Anning<sup>1,3</sup>, BAI Hui<sup>2,4</sup>, YANG Xiaojuan<sup>2,5</sup>, YANG Xiaojun<sup>2,5</sup>, HUANG Liya<sup>2,6</sup>, YAO Weijie<sup>1,2</sup>, WANG Zuozheng<sup>1,2</sup>

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. MDT Team of Severe Acute Pancreatitis 4. Department of Pharmacy 5. Department of Critical Care Medicine 6. Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 3. The University of Manchester, Manchester, United Kingdom M139PL)

### Abstract

**Background and Aims:** The occurrence of infection during the course of acute pancreatitis (AP) is a major factor leading to high mortality rates in critically ill patients. However, severe infection-related complications often manifest more than 2 weeks after onset, and the positive rate of fluid bacterial culture in the early stages of the disease is low, making early antibiotic use lacking in guidance. Blind prophylactic use of antibiotics may face the risk of fungal and antibiotic-resistant infections, exacerbating the condition. Previous studies have found that bacterial infections already exist in the early stages of the disease, and intestinal flora migrate to the pancreas through various pathways to participate in the occurrence and development of the disease. Fluid bacterial culture may provide reference basis for early antibiotic use, but currently, there are few reports on relevant pathogenic studies. Therefore, this study was performed to seek evidence of early infection in AP through bacterial culture of pancreatic juice, to provide reference for anti-infective treatment of AP.

**Methods:** AP patients who underwent bacterial culture of pancreatic juice in the Hepatobiliary Surgery Department of Ningxia Medical University General Hospital from January 1, 2019 to June 30, 2020 were reviewed. The results of bacterial culture and clinical data of patients were recorded and analyzed.

**Results:** A total of 156 patients were included in the study, of which 64 (41.03%) had positive fluid bacterial cultures. A total of 94 bacterial strains were cultured, with gram-negative bacteria (58.51%) being the most common, followed by gram-positive bacteria (38.30%) and fungi (3.19%). The distribution and composition of pancreatic fluid bacteria in biliary AP, hyperlipidemic AP, and idiopathic AP were similar. The incidence of complications, APACHE II score, and levels of inflammatory markers in patients with positive pancreatic fluid bacterial culture were significantly higher than those in patients with negative culture, and the duration of fever was also significantly longer in the positive culture group than in the negative culture group (all  $P < 0.05$ ). Among the 21 patients who developed infected pancreatic necrosis (IPN) in the later stage, 19 cases had early positive fluid cultures, and 9 IPN patients underwent percutaneous drainage, with a 100% (9/9) consistency between the drainage fluid culture and the early pancreatic fluid culture results. In the population of patients with positive pancreatic fluid bacterial cultures, non-infected patients were significantly older than infected patients, and the proportion of non-infected patients with biliary AP was also significantly higher (both  $P < 0.05$ ). In elderly patients with biliary AP, there was no significant difference in the incidence of complications and levels of inflammatory markers between the positive and negative fluid culture groups (all  $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** The bacteria in early pancreatic fluid of AP patients are mainly intestinal flora and are related to the severity of the disease. Targeted use of antibiotics may have a positive impact on the outcome, but it should be evaluated and used with caution in elderly patients with biliary AP.

### Key words

Pancreatitis; Infections; Pancreatic Juice; Colony Count, Microbial

**CLC number:** R657.5

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是胰酶异常激活后引发胰腺急性炎症和腺泡细胞破坏的一种消化系统疾病<sup>[1]</sup>。虽然 80% 的 AP 是轻度的, 一般经保守治疗就可以治愈。但是重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 一旦发生感染则病死率大大提升, 尤其是胰腺感染性坏死 (infectious pancreatic necrosis, IPN)<sup>[2]</sup>。人们以往使用预防性抗生素来减少 IPN, 以降低患者病死率。早在 20 世纪 70 年代, 有学者<sup>[3]</sup>就开始研究预防性抗生素在 AP 治疗中的作用。但是迄今为止, 使用预防性抗生素能否减少 IPN 和降低 AP 患者的病死率仍存在争议。在 AP 患者病程中进行抗生素的预防治疗并不被推荐<sup>[4]</sup>。

指南和专家共识都建议在明确病原菌的前提下针对性使用抗生素。在以往的 AP 病原菌研究中, 标本主要来源于胰周积液、痰液、尿液、血液、胆汁、腹腔积液等, 暂无胰液标本的病原学研究, 且阳性结果通常出现在发病 2 周以后<sup>[5]</sup>。胰腺坏死的细菌感染在疾病早期可能就已经发生<sup>[6]</sup>, 但由于胰腺及胰腺外感染多表现在胰腺炎发病后期, 使得在疾病早期针对性使用抗菌药物缺乏病原学证据<sup>[7]</sup>。若能在早期取得感染证据对于 AP 抗感染治疗具有重要意义。

肠道细菌易位至胰腺引起的促炎反应与胰蛋白酶的异常激活相互协同, 诱发了 SAP 的发生。因此, 肠道细菌引发的胰腺感染是 SAP 发展过程中最具致病性的事件之一<sup>[8]</sup>。研究发现, 易位的革兰氏阴性菌能被胰腺腺泡细胞和免疫细胞表达的 toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 和核苷酸结合寡聚结构域 1 (nucleotide oligomerization domain 1, NOD1) 识别, 并导致 AP 的促炎细胞因子反应。证实了 SAP 存在肠道屏障功能障碍、细菌定植、促炎反应之间的正反馈回路<sup>[9-10]</sup>。因此肠道细菌在胰腺定植与 AP 的病情发展相关。胰液是胰腺感染的“第一现场”, 若早期进行胰液细菌培养明确易位细菌的种类, 对抗感染治疗具有一定意义。

本研究分析早期 AP 患者胰液中细菌分布及临床特点, 以期 AP 抗感染治疗提供一定参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾 2019 年 1 月 1 日—2020 年 6 月 30 日在宁夏

医科大学总医院肝胆外科接受治疗的 156 例 AP 患者。156 例 AP 患者都接受了经内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 且术中留取胰液进行胰液细菌培养。患者均签署治疗知情同意书及 ERCP 手术同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 根据 2012 年修订版亚特兰大分类和定义, 明确诊断为 AP 患者; (2) 至少有 1 次合格的胰液培养, 并有阳性或阴性结果; (3) 关键临床病例资料完整; (4) 以 AP 为主要诊断。排除标准: (1) 入院前合并慢性感染; (2) 合并妊娠; (3) 合并慢性器官功能衰竭; (4) 胰液培养时间距发病时间 > 1 周; (5) 年龄 < 18 岁; (6) 怀疑标本污染。

### 1.3 胰液的采集和培养方法

所有内镜操作均由操作经验 10 年以上的医师完成, 内镜通过胃腔到达十二指肠降段, 于十二指肠内侧寻找十二指肠大乳头, 在十二指肠乳头括约肌切开前使用生理盐水冲洗十二指肠及切开刀, 然后通过导丝引导法进行胰管插管, 插管成功 X 线确认导丝沿着胰管方向走行, 跟进切开刀抽吸胰液。插管前切开刀管腔保持充满生理盐水, 避免管腔污染。在冲洗十二指肠乳头口, 推出切开刀管腔内的生理盐水后进行插管。抽取胰液放入无菌真空标本采集管, 在 8 h 内将所有标本送检。关于预防胰液污染的措施: (1) 插管前使用生理盐水冲洗十二指肠及切开刀, 插管前整个过程中切开刀管腔内保持充满生理盐水; (2) 不注入造影剂; (3) 非必要不进行十二指肠乳头括约肌切开术对于困难乳头只采取十二指肠乳头切开术; (4) 缩短手术时间。

### 1.4 监测指标

按照预先设计好的数据提取表进行数据提取, 资料提取内容主要包括: 患者的年龄、性别、病因、急性生理学和慢性健康评估 (acute physiology and chronic health assessment, APACHE) II 评分、培养出的细菌种类、细菌培养距入院时间、全身并发症、局部并发症、Balthazar CT 评分、炎症因子、抗菌药使用情况、药敏分析结果、患者合并感染情况。

### 1.5 统计学处理

运用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的

计量资料以中位数(四分位间距)[ $M(IQR)$ ]表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以例数(百分率)[ $n(%)$ ]表示,组间采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 位差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胰液培养结果及分布特点

最终156例符合纳入标准。其中男性83例(53.21%),女性73例(46.79%);平均年龄( $50 \pm 17$ )岁;入院距发病时间中位数为48(24~96)h;入院距胰液培养时间中位数为77(48~157)h。胆源性AP 100例、高脂血症性AP 34例、特发性AP 22例。共送检156份胰液标本,其中64例(41.03%)

培养阳性,64例阳性标本中共分离出菌株94株。其中胆源性AP、高脂血症性AP、特发性AP的胰液培养阳性率分别为41.00%(41/100)、38.24%(13/34)、45.45%(10/22)。所有样本培养出革兰阴性菌55株(58.51%),主要包含大肠埃希菌23株(24.47%)、肺炎克雷伯氏菌12株(12.77%)、阴沟肠杆菌4株(4.26%)、鲍曼不动杆菌4株(4.26%)等;革兰阳性菌36株(38.30%),主要菌群包括肠球菌28株(29.79%)、链球菌5株(5.32%)、葡萄球菌3株(3.19%);真菌3株(3.19%),分别为白色念珠菌2株(2.13%)、热带念珠菌1株(1.06%)。不同类型胰腺炎的胰液细菌分布及构成比相似(表1)。

表1 胰液细菌分布及构成比[ $n(%)$ ]

Table 1 Distribution and composition ratio of pancreatic fluid bacteria [ $n(%)$ ]

细菌种类	高脂血症性	胆源性	特发性	整体
	菌株数及占比	菌株数及占比	菌株数及占比	菌株数及占比
革兰阴性菌	13(56.52)	35(59.32)	7(58.33)	55(58.51)
大肠埃希菌	4(17.39)	15(25.42)	4(33.33)	23(24.47)
肺炎克雷伯氏菌	4(17.39)	6(10.17)	2(16.66)	12(12.77)
鲍曼不动杆菌	1(4.35)	3(5.08)	0(0.00)	4(4.26)
阴沟肠杆菌	1(4.35)	2(3.39)	1(8.33)	4(4.26)
弗氏柠檬酸杆菌	0(0.00)	2(3.39)	0(0.00)	2(2.13)
假单胞菌属	0(0.00)	3(5.08)	0(0.00)	3(3.19)
粘质沙雷菌	1(4.35)	1(1.69)	0(0.00)	2(2.13)
摩氏摩根菌	1(4.35)	1(1.69)	0(0.00)	2(2.13)
产吡啶黄金杆菌	1(4.35)	2(3.39)	0(0.00)	3(3.19)
革兰氏阳性菌	9(39.13)	22(37.29)	5(41.67)	36(38.30)
肠球菌	7(30.43)	17(28.81)	4(33.33)	28(27.79)
葡萄球菌	1(4.35)	2(3.39)	0(0.00)	3(3.19)
链球菌	1(4.35)	3(5.08)	1(8.33)	5(5.32)
真菌	1(4.35)	2(3.39)	0(0.00)	3(3.19)
白色念珠菌	1(4.35)	1(1.69)	0(0.00)	2(2.13)
热带念珠菌	0(0.00)	1(1.69)	0(0.00)	1(1.06)
总计	23(100.00)	59(100.00)	12(100.00)	94(100.00)

### 2.2 培养结果阳性与阴性两组患者临床资料比较

以胰液是否培养出细菌将患者分为胰液培养阳性组和胰液培养阴性组,对比两组的临床资料。两组患者的年龄分布、性别比例、BMI值、发病距入院时间等无明显差异(均 $P>0.05$ ),但是培养阳性组患者的C反应蛋白(CRP)、D-二聚体、

APACHE II评分、Balthazar CT评分、中性粒与淋巴细胞的比值等都高于培养阴性组,培养阳性组患者的并发症发生率,以及IPN与全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的发生率明显高于培养阴性组,发热持续时间也明显长于培养阴性组(均 $P<0.05$ )(表2)。



表 2 培养结果不同的两组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between two groups with different cultivation results.

变量	培养阳性组(n=64)	培养阴性组(n=92)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	52.84±17.70	48.43±16.83	1.575	0.117
性别[n(%)]				
男	33(51.57)	50(54.35)	0.118	0.747
女	31(48.43)	42(45.65)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.58±4.27	24.71±3.97	-0.188	0.851
入院距发病时间[h, M(IQR)]	48(24~90)	48(24~96)	-0.532	0.594
血清淀粉酶[U/L, M(IQR)]	320(115~1 035)	372(168~861)	-0.288	0.773
白细胞计数[10 <sup>9</sup> /L, M(IQR)]	12.42(7.66~16.35)	11.05(7.86~14.57)	-0.996	0.319
APACHE II评分[M(IQR)]	6(4~9)	5(2~7)	-2.918	0.004
Balthazar CT评分[M(IQR)]	5.32±2.27	3.77±1.57	4.812	0.001
D-二聚体[μg/L, M(IQR)]	2.7(1.1~5.4)	1.5(0.7~2.6)	-2.747	0.006
CRP [mg/L, M(IQR)]	122(87~195)	89(18~123)	-3.543	0.001
中性粒细胞/淋巴细胞[M(IQR)]	11.92(6.81~19.79)	8.56(4.37~12.36)	-3.064	0.002
并发症[n(%)]				
全身	38(59.37)	24(26.08)	14.539	0.001
局部	29(45.31)	21(22.82)	8.763	0.005
局部	22(34.37)	8(8.69)	16.945	0.001
发热持续时间[d, M(IQR)]	2(1~7)	1(0.25~2)	-3.664	0.001
住院时间[d, M(IQR)]	8(4~16)	6(5~8)	-1.975	0.052
IPN [n(%)]	19(29.69)	2(2.17)	24.526	0.001
SIRS [n(%)]	16(25.00)	8(8.70)	7.708	0.005

### 2.3 后期 IPN 患者胰液培养结果的特点

21 例患者后期发生 IPN, 其中 19 例早期胰液培养阳性, 共培养出菌株 24 株: 大肠埃希菌 5 株, 肺炎克雷伯菌 3 株, 肠球菌 10 株, 阴沟肠杆菌 1 株, 鲍曼不动杆菌 2 株, 粘质沙雷菌 2 株, 白色念珠菌 1 株。21 例 IPN 患者中 9 例进行了经皮穿刺引流, 并留取引流液进行细菌培养, 后期引流液培养与早期胰液培养结果一致率为 100% (9/9)。

### 2.4 亚组分析

**2.4.1 致病组与非致病组的比较** 为了进一步探究胰液培养出的细菌是否为致病菌及阳性结果的患者特点, 将 64 例胰液培养阳性患者中未发生感染且未及时根据药敏结果调整抗生素的患者定义为非致病组 ( $n=22$ ), 其余患者为致病组 ( $n=42$ )。对比两组的临床资料发现, 非致病患者的年龄明显大于致病组 ( $P<0.001$ ), 并且非致病组胆源性

AP 占比也明显较大 ( $P<0.05$ ) (表 3)。

**2.4.2 胰液培养阳性对不同年龄胆源性胰腺炎患者的病情影响** 根据表 3 的结果, 非致病阳性结果主要为老年胆源性 AP 患者, 为了进一步验证这一猜想, 将胆源性 AP 患者分为老年组 (年龄  $>60$  岁) 和非老年组。然后再次分别比较胰液培养阳性和阴性的临床资料。结果显示, 非老年组患者中, 培养阳性患者的 CRP、D-二聚体、Balthazar CT 评分、中性粒细胞与淋巴细胞的比值等都高于培养阴性组, 包括 IPN 及 SIRS 在内的并发症发生率明显高于培养阴性组, 发热持续时间也明显大于培养阴性组 (均  $P<0.05$ )。但是在老年组中, 培养结果阳性和培养阴性两组除了 Balthazar CT 评分外 ( $P<0.05$ ), 其他临床资料未见明显差异 (均  $P>0.05$ ) (表 4)。

表 3 致病组与非致病组临床资料比较

Table 3 Comparison of clinical data between disease group and non-disease group

变量	致病组(n=42)	非致病组(n=22)	t/Z/ $\chi^2$	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	47.24±17.27	63.55±13.22	-3.869	<0.001
性别[n(%)]				
男	21(50.00)	12(54.55)	0.119	0.730
女	21(50.00)	10(45.45)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.93±4.53	23.94±3.77	0.854	0.397
血清淀粉酶[U/L, M(IQR)]	289.60(76.25~949.17)	604.75(164.47~1054.75)	-1.201	0.230
白细胞计数[10 <sup>9</sup> /L, M(IQR)]	12.11(7.86~17.80)	12.54(7.21~15.83)	-0.650	0.516
胆源性[n(%)]	23(54.76)	18(81.82)	4.591	0.032
高脂血症性[n(%)]	11(26.19)	2(9.10)	2.608	0.106
特发性[n(%)]	8(19.05)	2(9.10)	1.170	0.279
合并糖尿病[n(%)]	10(23.81)	5(22.73)	0.009	0.923
合并高血压[n(%)]	8(19.05)	7(31.82)	2.206	0.137
ERCP史[n(%)]	16(38.10)	11(50.00)	0.839	0.360
胆囊切除史[n(%)]	7(16.67)	2(9.10)	0.594	0.441
嗜酒[n(%)]	6(14.29)	1(4.55)	1.627	0.202
入院合并低氧血症[n(%)]	21(50.00)	12(54.55)	0.386	0.534
入院合并低钾血症[n(%)]	11(26.19)	3(13.64)	1.506	0.212
入院合并低钠血症[n(%)]	12(28.57)	6(27.27)	0.012	0.913

表 4 胆源性 AP 老年组与非老年组胰液培养阳性对疾病的影响比较

Table 4 Comparison of the impact of positive pancreatic fluid culture on disease between elderly and non-elderly groups among patients with biliary AP

变量	老年组(n=44)		非老年组(n=56)	
	培养阳性组(n=21)	培养阴性组(n=23)	培养阳性组(n=20)	培养阴性组(n=36)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	69.86±8.27	70.65±7.25	44.45±11.50	43.47±11.35
性别[n(%)]				
男	9(42.86)	8(34.78)	10(50.00)	18(50.00)
女	12(57.14)	15(65.22)	10(50.00)	18(50.00)
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.28±3.66	23.51±3.45	24.34±4.15	24.44±3.88
入院距发病时间[h, M(IQR)]	21(24~72)	24(24~72)	48(24~78)	48(24~72)
血清淀粉酶[U/L, M(IQR)]	733.00(16060~106640)	577.00(14010~107550)	659.40(8117~103920)	328.50(17070~88525)
白细胞计数[10 <sup>9</sup> /L, M(IQR)]	11.09(7.27~14.52)	9.37(6.61~11.56)	12.97(8.11~16.50)	9.81(7.09~14.60)
APACHE II评分[M(IQR)]	8(7~11)	8(6~9)	6(3~7)	3(2~7)
Balthazar CT评分	5.05±1.95	3.75±1.33 <sup>1)</sup>	5.35±2.73	3.33±1.45 <sup>2)</sup>
D-二聚体[μg/L, M(IQR)]	1.96(0.99~4.30)	2.20(1.78~3.13)	4.07(2.32~7.50)	1.26(0.79~2.44) <sup>2)</sup>
CRP [mg/L, M(IQR)]	90.00(74.45~193.50)	60.00(15.90~119.00)	137.00(90.00~191.00)	85.00(9.20~114.25) <sup>1)</sup>
中性粒细胞/淋巴细胞[M(IQR)]	10.15(6.82~20.61)	9.18(6.81~17.34)	17.19(7.41~24.12)	7.61(3.55~14.09) <sup>1)</sup>
并发症[n(%)]				
全身	7(33.33)	7(30.43)	11(55.00)	7(19.44) <sup>1)</sup>
局部	3(14.29)	1(4.35)	7(35.00)	1(2.78) <sup>2)</sup>
发热持续时间[d, M(IQR)]	1(0.5~3)	1(0~2)	3(2~10)	1(0~1) <sup>2)</sup>
住院时间[d, M(IQR)]	5(4~11)	5(4~11)	8(4~17)	6(5~6.7)
SIRS [n(%)]	2(9.52)	2(8.70)	8(40.00)	2(5.56) <sup>2)</sup>
IPN [n(%)]	2(9.52)	1(4.35)	6(30.00)	0(0.00) <sup>2)</sup>

注: 1) 与培养阳性组比较, P<0.05; 2) 与培养阳性组比较, P<0.05

Notes: 1) P<0.05 vs. positive culture group; 2) P<0.05 vs. positive culture group

### 3 讨论

AP的总病死率约为5%，其中50%是由IPN引起的<sup>[11]</sup>。在AP继发感染方面已经进行了数十年的基础和临床研究，但仍然不能有效地预防和控制感染的发生<sup>[12-14]</sup>。预防性抗生素曾经被认为可以降低IPN的发生率<sup>[15]</sup>。然而，由于临床试验中入组患者的异质性和抗菌药物选择差异，治疗的效果仍存在争议。滥用抗生素会导致肠道菌群失调、增强细菌的耐药性也增加了医疗费用，因此明确致病菌是抗感染治疗重要环节。细菌培养是诊断感染的金标准，但是血液培养缺乏敏感性，即使存在IPN，也往往不能产生阳性结果<sup>[16]</sup>。其他体液培养的阳性结果通常出现在发病2周之后<sup>[17]</sup>。所以目前早期的抗感染治疗处于进退两难的尴尬境地。但是有研究<sup>[18]</sup>在AP发病4 d内就从68.8%的患者外周血中检测出了肠道细菌DNA。若能在早期确定致病菌进行有效干预，对于AP预防感染、降低病死率有重要意义。胰液是胰腺分泌的消化液，若胰腺发生感染胰液是感染的“第一现场”，因此胰液细菌培养对胰腺感染的早期诊断及治疗具有重要价值。

在本研究中，胰液细菌培养阳性率为41.03%。不同类型胰腺炎的胰液培养结果没有明显差异，革兰氏阴性菌为主要菌群，其次是革兰阳性菌和真菌，常见细菌为大肠埃希菌和肠球菌。与以往研究<sup>[19]</sup>结果一致，病原菌主要来源于肠道菌群。早期胰液中出现的细菌可能与肠道菌群易位相关，AP早期机体释放的大量炎症因子以及胰周渗出刺激肠道血管收缩引起的肠道上皮细胞缺血缺氧，共同导致肠道黏膜屏障功能障碍<sup>[20]</sup>；此时革兰阴性菌数量增加并释放大量内毒素，进一步导致黏膜水肿、肠绒毛坏死及肠通透性增加<sup>[21]</sup>。这些共同促成了肠道菌群易位侵入胰腺组织。在本研究中，早期胰液培养出的细菌主要为革兰阴性菌，这可能与肠黏膜受损后肠道微生物群的多样性和特定细菌类群的相对丰度发生变化相关，这种变化的特点是双歧杆菌减少、肠杆菌和肠球菌增加<sup>[22]</sup>。因此，在AP早期维持胃肠道正常功能，阻止或减少“肠道菌群易位”是控制感染源头的重要方式。

本研究中真菌及鲍曼不动杆菌等耐药菌的比例与以往研究相比远远小得多。这可能因为笔者

团队在疾病早期进行了胰液细菌培养，并根据培养结果及药敏分析及时调整抗生素用药，避免了长期盲目使用抗生素引发的细菌谱改变，其改变趋势就是革兰阴性菌向革兰阳性菌和真菌转变<sup>[23-24]</sup>。在AP早期胰液中真菌比例较低，如果盲目使用抗生素会使真菌感染的几率增大，而且真菌感染意味着更高的死亡风险<sup>[25]</sup>。进一步说明盲目地预防性使用抗生素可能无法降低患者的感染和死亡风险<sup>[26]</sup>。应尽早完善细菌培养来指导用药，但以往研究采用血液、穿刺液等细菌培养的阳性结果通常出现在2周之后，早期无法针对性用药。本研究中，胰液培养距入院时间中位数为77（48~157）h，因此通过胰液细菌培养可以尽早取得感染证据，避免了抗生素滥用引发的真菌及耐药菌感染。

为了探讨胰液中存在细菌是否对患者疾病的进展及预后产生影响，本研究对比了培养阳性和阴性两组患者的临床资料。在反映疾病严重程度的指标<sup>[27]</sup>：APACHE II评分、Balthazar CT评分、并发症发生率等，阳性患者较阴性患者更高。提示阳性患者的病情更重且后期局部并发症的发生率也更高，但胰液中细菌对病情及局部并发症形成的相关具体机制有待进一步研究。在一些能够反映炎症水平及预测后期胰腺感染的指标<sup>[28-29]</sup>：D-二聚体、中性粒细胞/淋巴细胞、CRP等，胰液培养阳性患者也明显较高。胰液中存在细菌可能与患者各项炎症因子指标增高相关，而这些指标对后期感染性并发症的发生具有一定预测作用，预示着阳性患者后期发生胰腺感染的风险也更高。全身并发症是评估病情、预测预后的另一重要指标，本研究中的全身并发症主要以SIRS为主。在SAP的早期阶段，严重的促炎反应可引起SIRS，SIRS之后出现代偿性抗炎反应综合征，这可能会增加AP患者对感染的易感性，有助于IPN的发展<sup>[30]</sup>。同时SIRS导致机体分解代谢和能量消耗急剧增加，机体储备快速流失、酸碱调节失衡，进而肠道等器官的结构和功能受损，最终促使肠道菌群易位<sup>[31]</sup>。因此发生SIRS等并发症患者的胰液细菌培养阳性率较高，可能是由于这些并发症直接引发或促进了肠道菌群易位导致的。本研究中，21例患者发生IPN，其中19例胰液培养阳性，胰液培养出的细菌与后期穿刺细菌培养结果的一致率为100%（9/9），也进一步验证了早期胰液中的细菌

与患者后期发生INP具有一定相关性。因此早期评估病情,识别并处理并发症也可以有效减低肠道菌群易位及感染并发症的发生。

尽管胰液中的细菌与患者的病情及后期感染相关,但并非胰液中所有细菌都致病。为了进一步确定致病人群,我们将胰液培养阳性但未发生感染且抗生素使用种类也不符合药敏结果的患者定义为非致病组。我们发现,非致病组主要为老年胆源性AP患者。为了进一步验证这一结论,本研究又将胆源性AP患者分为老年组和非老年组,再分别对比胰液培养阳性与阴性患者的临床资料。结果发现,非老年组胆源性AP患者若胰液中存在细菌,则病情更重,且IPN发生率也更高,提示胰液培养阳性与病情相关;但老年胆源性AP患者病情严重程度与胰液中是否存在细菌无明显相关性。这可能与胆石症的形成因素相关,有研究<sup>[32]</sup>从胆色素结石的核心发现了细菌,说明细菌在结石的发生发展过程中起到始动因子的作用。细菌在胆石内形成生物膜不仅保护其内的细菌而且使细菌不断地繁殖并入胆道成为胆道感染的潜在诱因<sup>[33]</sup>。研究<sup>[34-35]</sup>表明,胆管内的细菌可直接或间接来源于肠道,细菌可直接通过Oddi括约肌反流入胆管,或经过肠黏膜屏障进入门脉系统再入胆管。肠道微生态失衡时细菌也会进入胆道系统,因为糖尿病、心血管疾病等代谢性疾病会导致微生态失衡,因此老年人更容易发生与细菌感染相关的胆石症<sup>[36]</sup>。并且动物实验也发现,胆道感染产生的分泌物通过胆汁或细菌毒素迅速破坏胆管屏障,引起胰腺炎症,并且胆道感染的细菌种类是决定胰腺炎症严重程度的重要因素<sup>[37-38]</sup>。结合以往研究笔者认为,胆石症患者胆道存在肠道菌群尤其是老年患者,由于胆胰管独特的解剖结构,细菌可能会进入胰管,伴随年龄的增加细菌迁移至胰管的可能性就越大。因此老年胆源性AP患者在患病之前胆胰管内已经存在细菌,而这些细菌可能不会影响AP的进程。具体机制需要进一步进行研究,目前尚不明确。那么对于老年胆源性AP患者的胰液培养结果应该谨慎对待,若单纯根据培养结果使用抗生素可能导致抗生素的滥用,反而增加感染风险,综合评估病情后对感染高危人群进行对应的抗生素治疗,此时的胰液培养意义在于提高预防性用药的针对性。

综上所述,AP早期胰液中存在细菌且以肠道

菌群为主,可能与肠道菌群易位有关,具体机制需要进一步研究。除老年胆源性AP患者外,胰液中的细菌与患者预后相关,尤其是后期IPN的发生,如果能够早期识别并针对性用药,可以减少真菌感染和IPN的发生。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:王佐正、姚维杰、赵成思负责手术操作、论文撰写;赵成思、陈安宁、姚维杰负责数据整理、统计学分析;王佐正、姚维杰负责研究指导、论文修改、经费支持;王佐正、杨小娟、杨晓军、白慧、黄李雅负责研究设计、研究指导、经费支持。

### 参考文献

- [1] 中华医学会急诊分会,京津冀急诊急救联盟,北京医学会急诊分会,等.急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识[J].临床肝胆病杂志,2021,37(5):1034-1041. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.05.012.
- [2] 申鼎成,黄耿文.危重型急性胰腺炎的研究进展[J].中国普通外科杂志,2022,31(9):1129-1134. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.001.
- [3] Shen DC, Huang GW. Research progress of critical acute pancreatitis[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(9): 1129-1134. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.001.
- [4] Cameron JL, Howes R, Zuidema GD. Antibiotic therapy in acute pancreatitis[J]. Surg Clin N Am, 1975, 55(6): 1319-1324. doi: 10.1016/s0039-6109(16)40787-5.
- [5] Besselink MG, van Santvoort HC, Witteman BJ, et al. Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing[J]. Curr Opin Crit Care, 2007, 13(2):200-206. doi: 10.1097/mcc.0b013e328015b8af.
- [6] 田浩,李富兴,宋少伟.重症急性胰腺炎继发感染的特点及防治进展[J].临床肝胆病杂志,2019,35(2):451-456. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.048.
- [7] Tian H, Li FX, Song SW. Features of infection secondary to severe acute pancreatitis and related control strategies[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019, 35(2): 451-456. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.048.
- [8] Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of



- pancreatic necrosis. A prospective clinical study[J]. *Gastroenterology*, 1986, 91(2): 433-438. doi: [10.1016/0016-5085\(86\)90579-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90579-2).
- [7] 申鼎成, 黄耿文. 感染性胰腺坏死的诊治进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(9): 1006-1011. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.002](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.002).
- Shen DC, Huang GW. Advances in diagnosis and treatment of infected pancreatic necrosis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2021, 30 (9): 1006-1011. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.002](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.002).
- [8] Otsuka Y, Kamata K, Minaga K, et al. Pancreatic colonization of fungi in the development of severe acute pancreatitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 940532. doi: [10.3389/fcimb.2022.940532](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.940532).
- [9] Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, et al. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis[J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 326-338. doi: [10.1016/j.immuni.2012.05.024](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.05.024).
- [10] Sharif R, Dawra R, Wasiluk K, et al. Impact of toll-like receptor 4 on the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in mice[J]. *Gut*, 2009, 58(6): 813-819. doi: [10.1136/gut.2008.170423](https://doi.org/10.1136/gut.2008.170423).
- [11] Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3): 813-820. doi: [10.1053/j.gastro.2010.06.010](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.010).
- [12] Pintado MC, Trascasa M, Arenillas C, et al. New Atlanta Classification of acute pancreatitis in intensive care unit: Complications and prognosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 30:82-87. doi: [10.1016/j.ejim.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.01.007).
- [13] De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, et al. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: data from the EPIC II study[J]. *Surg Infect*, 2014, 15(4):394-398. doi: [10.1089/sur.2012.228](https://doi.org/10.1089/sur.2012.228).
- [14] Cacopardo B, Pinzone M, Berretta S, et al. Localized and systemic bacterial infections in necrotizing pancreatitis submitted to surgical necrosectomy or percutaneous drainage of necrotic secretions[J]. *BMC Surg*, 2013, 13(Suppl 2):S50. doi: [10.1186/1471-2482-13-S2-S50](https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-S2-S50).
- [15] Koutroumpakis E, Slivka A, Furlan A, et al. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: a US tertiary-center experience[J]. *Pancreatology*, 2017, 17(1): 32-40. doi: [10.1016/j.pan.2016.10.011](https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.011).
- [16] Ammori BJ, Fitzgerald P, Hawkey P, et al. The early increase in intestinal permeability and systemic endotoxin exposure in patients with severe acute pancreatitis is not associated with systemic bacterial translocation: molecular investigation of microbial DNA in the blood[J]. *Pancreas*, 2003, 26(1): 18-22. doi: [10.1097/00006676-200301000-00004](https://doi.org/10.1097/00006676-200301000-00004).
- [17] Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (1):67-75. doi: [10.1053/j.gastro.2019.07.064](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064).
- [18] Li QR, Wang CY, Tang C, et al. Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(8): 1938-1950. doi: [10.1097/CCM.0b013e31828a3dba](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a3dba).
- [19] Zhu C, Zhang S, Zhong H, et al. Intra-abdominal infection in acute pancreatitis in Eastern China: microbiological features and a prediction model[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(6): 477. doi: [10.21037/atm-21-399](https://doi.org/10.21037/atm-21-399).
- [20] Wirtz TH, Puengel T, Buendgens L, et al. Diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis in critical care[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145(12):850-862. doi: [10.1055/a-0949-0878](https://doi.org/10.1055/a-0949-0878).
- [21] Wang YH. Current progress of research on intestinal bacterial translocation[J]. *Microb Pathog*, 2021, 152:104652. doi: [10.1016/j.micpath.2020.104652](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104652).
- [22] Zhu Y, Mei QX, Fu Y, et al. Alteration of gut microbiota in acute pancreatitis and associated therapeutic strategies[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 141: 111850. doi: [10.1016/j.biopha.2021.111850](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111850).
- [23] Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis[J]. *J Am Coll Surg*, 2002, 195(6): 759-767. doi: [10.1016/s1072-7515\(02\)01494-1](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01494-1).
- [24] Isenmann R, Schwarz M, Rau B, et al. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis[J]. *World J Surg*, 2002, 26(3): 372-376. doi: [10.1007/s00268-001-0146-9](https://doi.org/10.1007/s00268-001-0146-9).
- [25] Hoerauf A, Hammer S, Müller-Myhsok B, et al. Intra-abdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality[J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(12): 2010-2015. doi: [10.1097/00003246-199812000-00031](https://doi.org/10.1097/00003246-199812000-00031).
- [26] Bai Y, Gao J, Zou DW, et al. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(1):104-110. doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01575.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01575.x).
- [27] Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis[J]. *Am J*

- Gastroenterol, 2010, 105(2):435-441. doi: 10.1038/ajg.2009.622.
- [28] Ke L, Ni HB, Tong ZH, et al. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2012, 19(3):259-265. doi: 10.1007/s00534-011-0414-5.
- [29] Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008, 22(1):75-90. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.013.
- [30] Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? [J]. JOP, 2005, 6(5): 438-444.
- [31] Bilotta AJ, Cong YZ. Gut microbiota metabolite regulation of host defenses at mucosal surfaces: implication in precision medicine[J]. Prec Clin Med, 2019, 2(2):110-119. doi: 10.1093/pcmedi/pbz008.
- [32] 杨玉龙, 谭文翔, 付维利, 等. 胆系感染的菌群结构分析及临床意义 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2004, 16(1): 26-28. doi: 10.3969/j.issn.1007-1954.2004.01.010.
- Yang YL, Tan WX, Fu WL, et al. Structural analysis and clinical significance of the bacterial group in infection of the biliary system[J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2004, 16(1): 26-28. doi: 10.3969/j.issn.1007-1954.2004.01.010.
- [33] Maki T. Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone: role of E. coli, beta-glucuronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation[J]. Ann Surg, 1966, 164(1):90-100. doi: 10.1097/0000658-196607000-00010.
- [34] 王瓯越, 韩金岩, 吴硕东. 肠胆反流与胆色素结石形成的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(8): 1057-1064. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.015.
- Wang OY, Han JY, Wu SD. Relationship between duodeno-biliary reflux and pigment gallstone formation[J]. China Journal of General Surgery, 2017, 26(8):1057-1064. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.015.
- [35] 苏洋, 吴硕东, 金俊哲, 等. 肠屏障功能对豚鼠胆囊胆色素结石形成的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(24):2853-2857. doi: 10.3969/j.issn.1009-3079.2005.24.009.
- Su Y, Wu SD, Jin JZ, et al. Influence of intestinal barrier function on pigment gallstone formation in Guinea pig model[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2005, 13(24): 2853-2857. doi: 10.3969/j.issn.1009-3079.2005.24.009.
- [36] 徐雷, 王兢. 肠道菌群生态状况与胆石症病因的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(6):1064-1066. doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.06.047.
- Xu L, Wang J. Research progress on the ecological status of intestinal flora and the etiology of cholelithiasis[J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine, 2019, 25(6):1064-1066. doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.06.047.
- [37] Arendt T, Nizze H, Stüber E, et al. Infected bile-induced acute pancreatitis in rabbits. The role of bacteria[J]. Int J Pancreatol, 1998, 24(2):111-116. doi: 10.1007/BF02788568.
- [38] 程檬, 牛志强, 陈宗坤, 等. 肠道菌群与胆石症病因的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(8):1113-1120. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.014.
- Cheng M, Niu ZQ, Chen ZK, et al. Research progress of intestinal flora in etiology of cholelithiasis[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(8): 1113-1120. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.014.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 赵成思, 陈安宁, 白慧, 等. 急性胰腺炎早期胰液细菌培养的特征及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(3):424-433. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.012

Cite this article as: Zhao CS, Chen AN, Bai H, et al. Characteristics and clinical significance of bacterial culture of pancreatic juice in early stage of acute pancreatitis[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(3):424-433. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.012