

· 论 著 ·

乙型肝炎肝硬化失代偿期并发自发性细菌性腹膜炎患者临床分离菌的分布特点及耐药情况分析*

张 旺¹, 王国充², 张 甜¹, 李伯安^{1△}

1. 中国人民解放军总医院第五医学中心检验科, 北京 100039;

2. 河北北方学院医学检验学院, 河北张家口 075132

摘要:目的 探讨腹腔积液培养阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期并发自发性细菌性腹膜炎(SBP)患者临床分离菌的分布特点、感染特点及对常用抗菌药物的耐药情况,为临床预防性用药提供依据。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月中国人民解放军总医院第五医学中心收治的腹腔积液培养阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 患者 187 例,回顾性分析临床分离菌的分布特点和耐药情况。**结果** 共检测出 220 株临床分离菌,主要包括凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)和肠杆菌科细菌,分别占 33.18%和 26.36%。由单一菌引起感染的病例占 85.03%。细菌耐药性方面,90.00%以上的葡萄球菌为产青霉素酶菌株;40.00%的金黄色葡萄球菌和 79.45%的 CoNS 对甲氧西林耐药;CoNS 对红霉素的耐药率很高,达 65.75%,对左氧氟沙星、克林霉素、复方磺胺甲噁唑和环丙沙星的耐药率较高,均大于 30.00%;屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星和红霉素有很高的耐药率,耐药率达 80.00%及以上;主要革兰阳性球菌对万古霉素、喹奴普汀/达福普汀、替加环素和利奈唑胺的敏感性都很高;有 34.48%的肠杆菌科细菌为产超广谱 β -内酰胺酶菌株;大肠埃希菌对氨苄西林的耐药率很高,达 74.19%,对其他青霉素类,第一、二、三代头孢菌素,喹诺酮类和磺胺类药物有较高的耐药率,耐药率均超过 40.00%;肺炎克雷伯菌对哌拉西林表现出很高的耐药率,达 61.54%;阴沟肠杆菌对第一、二代头孢菌素有很高的耐药率,达 75.00%及以上,对哌拉西林,第三、四代头孢菌素和氨曲南有较高的耐药率,均超过 30.00%;主要肠杆菌科细菌对哌拉西林/他唑巴坦复合制剂、碳青霉烯类、氨基糖苷类药物的敏感性均较高;鲍曼不动杆菌均表现出多重耐药性。**结论** 乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 主要由单一致病菌感染引起,CoNS 和肠杆菌科细菌是主要致病菌,临床分离出肠杆菌科细菌对 SBP 的确诊意义更大。临床可根据细菌培养及其药敏试验结果合理选用抗菌药物治疗,同时,应该关注患者由多重耐药菌和真菌引起的腹腔感染。

关键词:乙型肝炎肝硬化; 失代偿期; 自发性细菌性腹膜炎; 细菌学; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.009

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2022)19-2346-06

文献标志码:A

Distribution characteristics and drug resistance analysis of clinically isolated pathogens in patients complicated with decompensated hepatitis B cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis *

ZHANG Wang¹, WANG Guochong², ZHANG Tian¹, LI Boan^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. College of Laboratory Medicine, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075132, China

Abstract: Objective To investigate the distribution characteristics, infection characteristics and resistance to common antimicrobial drugs in peritoneal effusion culture positive patients complicated with decompensated hepatitis B cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis(SBP), so as to provide the basis for clinical preventive medication. **Methods** A total of 187 patients with positive ascites culture and decompensated hepatitis B cirrhosis complicated with SBP admitted to the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2020 to December 2021 were enrolled in the study. The distribution characteristics and drug resistance analysis of clinically isolated pathogens were retrospective analysed. **Results** A total of 220 clinical isolates were detected, mainly including coagulase-negative Staphylococcus(CoNS) and Enterobacteriaceae bacteria, accounting for 33.18% and 26.36% respectively. The infection caused by a single bacterium accounted for 85.03%. Regarding the bacterial drug resistance aspects, more than 90.00% of Staphylococcus were penicillin-

* 基金项目:“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项(2020ZX10001002)。

作者简介:张旺,男,技师,主要从事细菌致病与耐药方面的研究。△ 通信作者, E-mail:lba@263.net。

producing strains; 40.00% *Staphylococcus aureus* and 79.45% CoNS were resistant to methicillin; CoNS showed a high rate of resistance to erythromycin, up to 65.75%, and the drug resistance rates to levofloxacin, clindamycin, cotrimoxazole, and ciprofloxacin were high (more than 30.00%); *Enterococcus faecium* had high drug resistance rates to penicillin, ampicillin, ciprofloxacin, levofloxacin, and erythromycin, which were 80.00% and above; the major Gram positive were highly sensitive to vancomycin, quinupretin/dapoputin, tigecycline and linezolid; 34.48% of Enterobacteriaceae produced extended Spectyrum β lactamase; the resistance rates of *Escherichia coli* to ampicillin was high (74.19%), and the resistance rates of *Escherichia coli* to other penicillin, first, second and third generation cephalosporins, quinolones and sulfonamides were high (more than 40.00%). *Klebsiella pneumoniae* showed high resistance rate to piperacillin (61.54%). *Enterobacter cloacae* had high resistance rates to the first and second generation cephalosporins (75.00% and above), and high resistance rates to piperacillin, the third and fourth generation cephalosporins and aztreonam (more than 30.00%). The major Enterobacteriaceae bacteria was more sensitive to piperacillin/tazobactam compound, carbapenems and aminoglycosides. *Acinetobacter baumannii* showed multiple drug resistance.

Conclusion SBP in decompensated stage of hepatitis B cirrhosis is mainly caused by single pathogen infection, CoNS and Enterobacteriaceae are the main pathogenic bacteria. Clinical isolation of Enterobacteriaceae bacteria is of greater significance for the diagnosis of SBP. Clinical use of antimicrobial drugs can be rationally selected according to the results of bacterial culture and drug susceptibility experiments. At the same time, attention should be paid to the peritonitis caused by multi-drug-resistant bacteria and fungi.

Key words: hepatitis B cirrhosis; decompensated period; spontaneous bacterial peritonitis; bacteriology; drug resistance

世界卫生组织数据显示,截至 2015 年,全球约有 2.57 亿人感染乙型肝炎病毒 (HBV)^[1],目前我国慢性乙型肝炎 (CHB) 患者有 20 000 000~30 000 000 例^[2]。自发性细菌性腹膜炎 (SBP) 为乙型肝炎肝硬化失代偿期常见的严重并发症^[3-4],能导致患者发生脓毒症休克、肝性脑病、肝肾综合征等。若患者未得到有效治疗,病死率达 20%~30%^[5],广谱抗菌药物对乙型肝炎肝硬化失代偿期腹腔感染有一定的效果,但由于近年来抗菌药物的滥用,细菌耐药性明显增强,抗菌效果不理想。因此,了解乙型肝炎肝硬化失代偿期腹腔感染患者病原菌的分布情况并及时使用针对性抗菌药物十分关键。本研究分析了乙型肝炎肝硬化失代偿期腹腔感染患者腹水培养临床分离菌的流行病学特点,并进行药敏分析,进一步阐述细菌的耐药性特点,为临床合理使用抗菌药物提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月中国人民解放军总医院第五医学中心收治的腹腔积液培养阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 患者 187 例为研究对象,其中男 150 例,女 37 例;年龄 31~87 岁,平均 (56.35±11.39) 岁。纳入标准:(1) 乙型肝炎肝硬化失代偿期患者诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[6] 中的相关诊断标准;(2) SBP 患者诊断均符合《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[7] 中的相关诊断标准。排除肿瘤性腹腔积液或者继发性腹膜炎患者。

1.2 仪器与试剂 法国梅里埃 BacT/ALERT 3D120 全自动血培养仪,德国布鲁克 MALDI-TOF-

MS 基质辅助激光解析飞行时间质谱仪,法国梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定和药敏分析系统,英国 Oxoid Limited 药敏试验纸片,赛默飞世尔生物公司生产的玫红酸中国蓝乳糖琼脂平板、哥伦比亚血平板、念珠菌显色平板、Mueller-Hinton (MH) 平板等。

1.3 方法 对入组研究对象行腹腔穿刺,分别抽取 10 mL 腹腔积液置于需氧和厌氧血培养瓶中,所有入组患者均采集双瓶送检,患者采集腹腔积液前均未使用任何抗菌药物。所有操作严格按照《全国临床检验操作规程》进行。本研究采取回顾性分析方法,不存在为试验目的对入组患者行任何侵入性操作,已通过伦理审批,获得受试者知情同意。

1.4 细菌培养及药敏试验 腹腔积液采用梅里埃 BacT/ALERT 3D120 全自动血培养仪进行增菌培养,阳性培养液选用玫红酸中国蓝乳糖琼脂平板、哥伦比亚血平板或念珠菌显色平板转种获取纯菌落,使用布鲁克 MALDI-TOF-MS 基质辅助激光解析飞行时间质谱仪进行菌种分析鉴定^[8]。使用梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定和药敏分析系统对培养所得的阳性菌株进行药敏试验,结合纸片扩散法和 E-test 最小抑菌浓度 (MIC) 法进行补充药敏试验,药敏培养基选择 MH 平板,配套使用相关药敏试验纸片,药敏执行标准参照美国临床和实验室标准协会 (CLSI) M100 ED30^[9]。质控菌株:阴沟肠杆菌 ATCC700323、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、粪肠球菌 ATCC29212。

1.5 观察指标 (1)分析腹腔积液培养阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 患者临床分离菌分布情况;(2)分析主要临床分离菌对抗菌药物的耐药性。

2 结 果

2.1 菌株分布特点 187 例腹腔积液培养阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 患者送检的腹腔积液标本共检测出 220 株临床分离菌,其中分离出单一菌患者 159 例,分离出两种菌患者 23 例,分离出 3 种菌

患者 5 例。革兰阳性需氧及兼性厌氧球菌 120 株(占 54.54%),革兰阳性需氧及兼性厌氧杆菌 21 株(占 9.54%),革兰阴性需氧及兼性厌氧杆菌 72 株(占 32.73%),厌氧菌 1 株(占 0.46%),真菌 6 株(占 2.73%)。主要临床分离菌包括凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)73 株,肠杆菌科细菌 58 株,分别占 33.18%和 26.36%。220 株临床分离菌菌种分布及在阳性瓶中的检出情况见表 1。

表 1 220 株临床分离菌菌种分布及在阳性瓶中的检出情况

临床分离菌	株数 (n)	构成比(%)	双瓶同时检出株数(n)		单瓶检出株数(n)	
			报阳时间<48 h	报阳时间>48 h	报阳时间<48 h	报阳时间>48 h
革兰阳性需氧及兼性厌氧球菌	120	54.54	54	12	36	18
葡萄球菌属	78	35.45	35	8	25	10
表皮葡萄球菌	31	14.09	18	2	9	2
人葡萄球菌	16	7.27	7	1	5	3
溶血葡萄球菌	11	5.00	6	1	2	2
头状葡萄球菌	5	2.27	0	2	3	0
金黄色葡萄球菌	5	2.27	2	1	2	0
其他	10	4.55	2	1	4	3
链球菌属	18	8.18	12	0	6	0
肺炎链球菌	2	0.91	0	0	2	0
其他链球菌	16	7.27	12	0	4	0
肠球菌属	16	7.27	7	2	4	3
屎肠球菌	15	6.82	6	2	4	3
粪肠球菌	1	0.45	1	0	0	0
微球菌属	8	3.64	0	2	1	5
革兰阳性需氧及兼性厌氧杆菌	21	9.54	1	5	2	13
棒杆菌属	11	5.00	0	3	0	8
芽孢杆菌属	5	2.27	0	2	0	3
其他革兰阳性杆菌属	5	2.27	1	0	2	2
革兰阴性需氧及兼性厌氧杆菌	72	32.73	51	2	18	1
肠杆菌科	58	26.37	43	1	14	0
大肠埃希菌	31	14.09	24	1	6	0
肺炎克雷伯菌	13	5.91	8	0	5	0
阴沟肠杆菌	8	3.64	5	0	3	0
其他	6	2.73	6	0	0	0
非发酵菌	11	5.00	7	1	3	0
鲍曼不动杆菌	4	1.82	2	0	2	0
其他	7	3.18	5	1	1	0
其他革兰阴性杆菌属	3	1.36	1	0	1	1
厌氧菌	1	0.46	0	0	1	0
第三梭菌	1	0.46	0	0	1	0
真菌	6	2.73	4	2	0	0
白色念珠菌	3	1.36	3	0	0	0
其他念珠菌	2	0.91	1	1	0	0
新型隐球菌	1	0.46	0	1	0	0

2.2 主要临床分离菌对抗菌药物的耐药性

2.2.1 革兰阳性需氧及兼性厌氧球菌

2.2.1.1 葡萄球菌属细菌 187 例腹腔积液培养阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 患者检测出葡

萄球菌属细菌共 78 株,包括 5 株凝固酶阳性葡萄球菌(均为金黄色葡萄球菌)和 73 株 CoNS,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)2 株,耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCoNS)58 株。葡萄球菌属对青

霉素的耐药率超过 90.00%，CoNS 对红霉素的耐药率为 65.75%，对左氧氟沙星、克林霉素、复方磺胺甲噁唑和环丙沙星的耐药率均大于 30.00%。未检测出对喹奴普汀/达福普汀、替加环素、利奈唑胺和万古霉素耐药菌株。主要葡萄球菌属细菌对临床常用抗菌药物的耐药性分布见表 2。

表 2 主要葡萄球菌属细菌对临床常用抗菌药物的耐药性分布

抗菌药物	CoNS(n=73 株)		金黄色葡萄球菌(n=5 株)	
	株数(n)	耐药率(%)	株数(n)	耐药率(%)
青霉素	66	90.41	5	100.00
庆大霉素	4	5.48	1	20.00
环丙沙星	24	32.88	0	0.00
左氧氟沙星	25	34.25	0	0.00
莫西沙星	19	26.03	0	0.00
红霉素	48	65.75	1	20.00
克林霉素	25	34.25	1	20.00
四环素	15	20.55	0	0.00
利福平	9	12.33	0	0.00
复方磺胺甲噁唑	24	32.88	1	20.00

2.2.1.2 肠球菌属细菌 187 例腹腔积液培养阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 患者检测出肠球菌属细菌共 16 株,包括 15 株屎肠球菌和 1 株粪肠球菌。15 株屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星和红霉素有很高的耐药率,耐药率达 80.00%及以上,对高水平庆大霉素协同、高水平链霉素协同、四环素有较高的耐药率,耐药率均在 50.00%左右。仅检出 1 株对万古霉素耐药屎肠球菌和 1 株对喹奴普汀/达福普汀耐药屎肠球菌,未检出对替加环素和利奈唑胺耐药菌株。主要肠球菌属细菌对临床常用抗菌药物的耐药性分布见表 3。

2.2.2 革兰阴性需氧及兼性厌氧杆菌

2.2.2.1 肠杆菌科细菌 187 例腹腔积液培养阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 患者检测出肠杆菌科细菌共 58 株,包括 31 株大肠埃希菌,13 株肺炎克雷伯菌,8 株阴沟肠杆菌和 6 株其他肠杆菌科细菌,其中产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌共 20 株,占分离肠杆菌的 34.48%。31 株大肠埃希菌对氨苄西林的耐药率很高,达 74.19%,对其他青霉素类,第一、二、三代头孢菌素,喹诺酮类,磺胺类和氨基糖苷类药物有较高的耐药率,耐药率均超过 30.00%,而对哌拉西林/他唑巴坦复合制剂,第四代及半合成广谱第二、三代头孢菌素(如头孢替坦和头孢他啶),碳青霉烯类,氨基糖苷类药物的耐药率较低,耐药率均低于 20.00%。13 株肺炎克雷伯菌对哌拉西林表现出较高的耐药率,达 61.54%,对其他常用抗菌药物的耐药率都较低。8 株阴沟肠杆菌对第一、二代头孢菌素有很高的耐药率,达 75.00%及以上,对哌拉西林,第三、四代头孢菌素和氨基糖苷类有较高的耐药率,均超过 30.00%。主要肠杆菌科细菌对临床常用抗菌药物的耐药性分布见表 4。

表 3 主要肠球菌属细菌对临床常用抗菌药物的耐药性分布

抗菌药物	屎肠球菌(n=15 株)	
	株数(n)	耐药率(%)
青霉素	14	93.33
氨苄西林	13	86.67
高水平庆大霉素协同	8	53.33
高水平链霉素协同	8	53.33
环丙沙星	12	80.00
左氧氟沙星	12	80.00
红霉素	12	80.00
四环素	7	46.67
万古霉素	1	6.67
喹奴普汀/达福普汀	1	6.67

表 4 主要肠杆菌科细菌对临床常用抗菌药物的耐药性分布

抗菌药物	大肠埃希菌(n=31 株)		肺炎克雷伯菌(n=13 株)		阴沟肠杆菌(n=8 株)	
	株数(n)	耐药率(%)	株数(n)	耐药率(%)	株数(n)	耐药率(%)
氨苄西林	23	74.19	13	100.00	—	—
氨苄西林/舒巴坦	13	41.94	3	23.08	—	—
哌拉西林	16	51.61	8	61.54	4	50.00
哌拉西林/他唑巴坦	3	9.68	1	7.69	2	25.00
头孢唑啉	15	48.39	2	15.38	7	87.50
头孢呋辛	14	45.16	2	15.38	6	75.00
头孢替坦	1	3.23	1	7.69	7	87.50
头孢他啶	3	9.68	1	7.69	4	50.00
头孢曲松	15	48.39	2	15.38	3	37.50

续表 4 主要肠杆菌科细菌对临床常用抗菌药物的耐药性分布

抗菌药物	大肠埃希菌(<i>n</i> =31 株)		肺炎克雷伯菌(<i>n</i> =13 株)		阴沟肠杆菌(<i>n</i> =8 株)	
	株数(<i>n</i>)	耐药率(%)	株数(<i>n</i>)	耐药率(%)	株数(<i>n</i>)	耐药率(%)
头孢吡肟	6	19.35	1	7.69	3	37.50
氨曲南	10	32.26	1	7.69	4	50.00
亚胺培南	1	3.23	1	7.69	2	25.00
美罗培南	0	0.00	1	7.69	2	25.00
阿米卡星	1	3.23	1	7.69	0	0.00
庆大霉素	8	25.81	1	7.69	0	0.00
妥布霉素	2	6.45	1	7.69	1	12.50
环丙沙星	20	64.52	3	23.08	1	12.50
左氧氟沙星	13	41.94	1	7.69	1	12.50
复方磺胺甲噁唑	14	45.16	3	23.08	2	25.00

注：—表示该项无数据。

2.2.2.2 非发酵菌 187 例腹腔积液培养阳性乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 患者检测出非发酵菌共 11 株,包括 4 株鲍曼不动杆菌和 7 株其他非发酵菌。4 株鲍曼不动杆菌均表现出多重耐药性,除 2 株对复方磺胺甲噁唑敏感,1 株对妥布霉素敏感外,其余对临床常用抗菌药物均耐药。主要非发酵菌(鲍曼不动杆菌)对临床常用抗菌药物的耐药性见表 5。

表 5 主要非发酵菌(鲍曼不动杆菌)对临床常用抗菌药物的耐药性

抗菌药物	鲍曼不动杆菌	
	株数(<i>n</i>)	耐药率(%)
氨苄西林/舒巴坦	4	100.00
头孢唑啉	4	100.00
头孢他啶	4	100.00
头孢曲松	4	100.00
头孢吡肟	4	100.00
亚胺培南	4	100.00
庆大霉素	4	100.00
妥布霉素	3	75.00
环丙沙星	4	100.00
左氧氟沙星	4	100.00
复方磺胺甲噁唑	2	50.00

3 讨 论

乙型肝炎病毒相关慢性肝病患者普遍存在能量代谢异常,SBP 发生风险较高^[10],SBP 是乙型肝炎肝硬化失代偿期患者死亡的重要原因^[11-12]。腹腔积液培养为 SBP 患者的明确诊断和合理治疗提供了金标准,而准确甄别腹腔积液培养阳性结果中的临床致病菌和可疑污染菌也是临床工作的关键和难点。腹腔穿刺过程中由皮肤定植菌引起的污染是造成腹腔积液培养假阳性的主要因素之一^[13]。本研究中,共分离出 11 株棒杆菌属细菌和 5 株芽孢杆菌属细菌,阳性报警时间均 >48h,68.75%(11/16)为单瓶报阳,初

步推断,以芽孢杆菌属和棒杆菌属为主的革兰阳性需氧及兼性厌氧杆菌,很可能是造成乙型肝炎肝硬化失代偿期患者腹腔积液培养假阳性的主要菌群;CoNS 方面,54.79%(40/73)为双瓶报阳,76.71%(56/73)阳性报警时间 <48 h,当培养出该类细菌时,应结合患者降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、腹水多核细胞数量、腹水蛋白等检验指标进行综合分析,或许能一定程度避免污染菌对临床诊断的干扰;肠杆菌科方面,75.86%(44/58)为双瓶报阳,98.28%(57/58)阳性报警时间 <48 h,或可推断分离到以肠杆菌科为主的革兰阴性需氧及兼性厌氧杆菌对 SBP 患者的病原学确诊意义更大。本研究入组的 187 例研究对象中,分离出单一菌的病例占 85.03%(159/187),说明乙型肝炎肝硬化失代偿期合并 SBP 主要由单一致病菌感染引起,CoNS(占 33.18%)和肠杆菌科细菌(占 26.36%)是主要致病菌。

临床可根据细菌培养及其药敏试验结果合理选用抗菌药物治疗,以提高其临床疗效。本研究结果显示,主要革兰阳性菌为 CoNS,其中又以表皮葡萄球菌占比最大,90.00%以上的葡萄球菌属和肠球菌属细菌对青霉素耐药;CoNS 对甲氧西林和红霉素耐药率很高,分别为 79.45%和 65.75%;主要革兰阳性菌对万古霉素、喹奴普汀/达福普汀、替加环素和利奈唑胺的敏感性都很高。由此可知,对于革兰阳性菌引起的感染,可采用万古霉素、喹奴普汀/达福普汀、替加环素和利奈唑胺等治疗,应避免使用 β-内酰胺类(除外抗 MRSA 的头孢菌素)、红霉素类等抗菌药物。主要革兰阴性菌为肠杆菌科细菌,其中又以大肠埃希菌占比最大,有 34.48%的肠杆菌科细菌为产 ESBLs 菌株;大肠埃希菌对氨苄西林的耐药率很高,达 74.19%;主要肠杆菌科细菌对哌拉西林/他唑巴坦复合制剂、碳青霉烯类、氨基糖苷类药物的敏感性均较高。由此可知,对于由肠杆菌科细菌引起的感染,可

采用哌拉西林/他唑巴坦复合制剂、碳青霉烯类、氨基糖苷类抗菌药物治疗,应避免使用青霉素类抗菌药物。

欧洲肝病学会和美国肝病学会指南^[5,14]推荐一线抗菌药物治疗首选第三代头孢菌素,替代方案包括阿莫西林/克拉维酸和环丙沙星或左氧氟沙星等喹诺酮类药物。而在本研究中,大肠埃希菌对第三代头孢菌素头孢曲松的耐药率达到了 48.39%,CoNS、屎肠球菌和大肠埃希菌对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率均超过了 30.00%,这无疑挑战了喹诺酮类药物在 SBP 抗感染经验性治疗中的突出作用。大量使用喹诺酮类药物进行预防、侵入性操作及广谱抗菌药物的使用及重症监护病房住院标准的拓宽等因素,是引起 SBP 细菌学变化的重要原因^[15]。有研究指出,针对院内发生 SBP 的患者,给予碳青霉烯类抗菌药物或替加环素是最有效的选择,这与本研究结果较为一致^[16]。一项来自于欧洲的研究表明,在肝硬化失代偿期,由多重耐药(MDR)细菌引起的感染发病率逐渐升高^[17]。在本研究中,分离出了包括葡萄球菌属、肠球菌属、肠杆菌科及非发酵菌等在内的多株 MDR 细菌,临床医生应该引起高度重视。

乙型肝炎肝硬化失代偿期患者存在严重的免疫功能障碍,表现为明显的免疫抑制和持续的促炎状态,因此,该类患者的真菌感染风险增加^[18-20]。本研究中也分离到了 6 株真菌,并且均为双瓶检出,真菌在该类患者中的感染风险应该引起临床的高度重视。当常规使用抗菌药物治疗 SBP 患者而临床症状没有明显改善时,应在抗菌药物方案中加入抗真菌药物进行治疗。因此,充分认识临床分离株的流行病学特点和其耐药性分布,是指导乙型肝炎肝硬化失代偿期并发 SBP 患者经验性抗菌药物治疗的关键,建议及早进行经验性广谱抗菌药物治疗,直至培养结果能够指导抗菌药物的靶向使用。

参考文献

[1] WHO. Hepatitis B fact sheets[EB/OL]. [2022-01-01]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

[2] CUI F, SHEN L, LI L, et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(5):765-772.

[3] SCHUPPAN D, AFDHAL N H. Liver cirrhosis[J]. *The Lancet*, 2008, 371(9615):835-851.

[4] 中华医学会外科学分会,中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会,中华外科杂志编辑部. 外科常见腹腔感染多学科诊治专家共识[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(3):161-178.

[5] European Association for the Study of the Liver. Corrigendum to "EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis"[J]. *J*

Hepatol, 2018, 69(5):406-460.

[6] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *中华传染病杂志* 2019, 37(12):711-736.

[7] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(10):1847-1863.

[8] 唐克文,李从荣,汪倩钰,等. 基于 MALDI-TOF MS 质谱峰分析细菌耐药性的研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(3):242-248.

[9] 赵兰芳. 86 例肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者腹水标本的细菌培养及其药敏试验结果分析[J]. *抗感染药学*, 2021, 18(6):828-830.

[10] 林升龙,林明华,王香梅,等. 乙型肝炎病毒相关慢性肝病患者的能量代谢特点与继发细菌感染的风险[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(6):558-564.

[11] MATTOS A A, WILTGEN D, JOTZ R F, et al. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(5):451-457.

[12] D'AMICO G, MORABITO A, D'AMICO M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(3):563-576.

[13] 李春香,李忠原,李显彬,等. 2015—2017 年某三甲医院住院患者血培养病原菌分布及耐药性[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(10):860-865.

[14] MCEVOY S H, MCCARTHY C J, LAVELLE L P, et al. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Radiographics*, 2013, 33(6):1653-1668.

[15] FERNÁNDEZ J, BERT F, NICOLAS-CHANOINE M H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5):1043-1054.

[16] PLEGUEZUELO M, BENITEZ J M, JURADO J, et al. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(1):16-25.

[17] FERNÁNDEZ J, PRADO V, TREBICKA J, et al. Multi-drug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3):398-411.

[18] FIORE M, LEONE S. Spontaneous fungal peritonitis: epidemiology, current evidence and future prospective[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34):7742-7747.

[19] MARIKA, HADERER, PHILIP, et al. Novel pathomechanism for spontaneous bacterial peritonitis: disruption of cell junctions by cellular and bacterial proteases[J]. *Gut*, 2022, 71(3):580-592.

[20] 陈勇,陈宇,张娜,等. 失代偿期肝硬化患者并发社区获得性自发性细菌性腹膜炎的流行病学特征[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(3):188-192.