

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.03.003

· 论 著 ·

多重耐药菌感染性胰腺坏死的预后及其相关因素

申鼎成, 黄耿文, 邹文茂, 亢浩, 周书毅

(中南大学湘雅医院 中南大学医院管理研究所, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 目的 探讨多重耐药菌(MDRO)感染性胰腺坏死(IPN)患者预后及其相关因素。方法 回顾性分析 2010 年 10 月—2016 年 3 月某院收治的 53 例有明确病原学依据 IPN 患者的临床资料,按引流液中病原菌耐药情况将 IPN 患者分为 MDRO 感染组和普通细菌感染组,比较两组患者的预后及其相关因素。结果 53 例有明确病原学依据的 IPN 患者中,MDRO 感染组 33 例(62.3%),普通细菌感染组 20 例(37.7%),IPN 患者胰周引流液中最常见的 MDRO 是多重耐药的鲍曼不动杆菌(37.5%,18/48)。IPN 患者的病死率为 30.2%(16/53),MDRO 感染组患者的病死率(39.4%,13/33)高于普通细菌感染组患者(15.0%,3/20)($P < 0.05$);与普通细菌感染组比较,MDRO 感染组急性胰腺炎严重程度分级重、ICU 住院时间长以及住院费用高(均 $P < 0.05$)。IPN 患者病死率与 MDRO 感染、急性胰腺炎严重程度分级密切相关(均 $P < 0.05$)。结论 MDRO 感染的 IPN 患者预后较差,治疗难度较大。MDRO 感染已成为重症胰腺炎治疗的重要挑战之一。

[关键词] 重症胰腺炎; 感染性胰腺坏死; 多重耐药菌; 多重耐药菌感染; 预后

[中图分类号] R657.5⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)03-0203-04

Prognosis and related factors of infectious pancreatic necrosis caused by multidrug-resistant organisms

SHEN Ding-cheng, HUANG Geng-wen, ZOU Wen-mao, KANG Hao, ZHOU Shu-yi (Hospital Management Institute of Central South University, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate prognosis and related factors of infectious pancreatic necrosis(IPN) caused by multidrug-resistant organisms(MDROs). **Methods** Clinical data of 53 IPN patients admitted to a hospital between October 2010 and March 2016 were analyzed retrospectively, patients were divided into MDRO infection group and common bacterial infection group according to antimicrobial resistance of pathogens isolated from peripancreatic drainage fluid, prognosis and related factors of two groups were compared. **Results** Among 53 IPN patients with confirmed evidence for pathogenicity, 33(62.3%)were in MDRO infection group, and 20(37.7%)were in common bacterial infection group, the most common MDROs isolated from peripancreatic drainage was multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRO-AB)(37.5%,18/48). The mortality of IPN patients was 30.2% (16/53), mortality of MDRO infection group was higher than common bacterial infection group(39.4% [13/33] vs 15.0% [3/20], $P < 0.05$); the severity score, length of intensive care unit (ICU) stay, and hospitalization expenses in MDRO infection group were all higher than common bacterial infection group(all $P < 0.05$). The mortality of IPN patients were closely associated with MDRO infection and severity score of acute pancreatitis (all $P < 0.05$). **Conclusion** Prognosis of patients with MDRO infection is poor, treatment is difficult, MDRO infection has become one of the most important challenge to the treatment of severe acute pancreatitis.

[Key words] severe pancreatitis; infectious pancreatic necrosis; multidrug resistance organism; multidrug resistance organism infection; prognosis

[Chin J Infect Control, 2017, 16(3):203-206]

[收稿日期] 2016-05-10

[基金项目] 中南大学湘雅医院医院管理研究基金项目(2016GL12)

[作者简介] 申鼎成(1993-),男(汉族),湖南省长沙市人,硕士研究生,主要从事胰腺、胆道、疝外科方面的研究。

[通信作者] 黄耿文 E-mail:1466471168@qq.com

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是最常见的消化系统疾病之一。最新研究^[1]表明,全世界每 10 万人群中新发病例数约为 4.9~73.4 例,其中约 15%~20% 的 AP 患者进展为坏死性胰腺炎。随着近年来重症监护病房(intensive care unit, ICU)治疗水平的提高,AP 患者早期死于急性反应期(通常在起病 2 周以内)的比例逐渐下降,而后期胰腺坏死积液继发感染正成为威胁患者生命最主要的原因。尽管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,感染性胰腺坏死(infectious pancreatic necrosis, IPN)的病死率有所下降,但对于合并多重耐药菌(multi-drug-resistant organism, MDRO)感染的 IPN,治疗仍极具难度和挑战。本研究回顾性分析 2010 年 10 月—2016 年 3 月我院收治的 53 例有明确病原学依据的 IPN 患者临床资料,分析其中 MDRO IPN 患者治疗效果、预后及相关因素,以探讨针对 MDRO IPN 患者的治疗策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本院 2010 年 10 月—2016 年 3 月收治的有明确病原学依据的 IPN 病例,共计 53 例,按引流液中病原菌耐药情况将 IPN 患者分为 MDRO 感染组和普通细菌感染组。无菌性胰腺坏死、胰腺假性囊肿、胰腺脓肿等排除在外。

1.2 IPN 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)^[2],具体依据 CT 和引流液细菌培养结果。

1.3 MDRO 判断标准 参照“多重耐药菌医院感染与控制中国专家共识”、“MDR、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议”^[3-4]。MDRO 主要包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)、产超广谱 β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamases, ESBLs)肠杆菌科细菌(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(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)、多重耐药铜绿假单胞菌(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA)、多重耐药鲍曼不动杆菌(multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB)等。

1.4 治疗方法 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^[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等。对于抗菌药物治疗后脓毒症仍难以控制的患者,积极地进行外科干预,主要的方法包括经皮穿刺置管引流(PCD)、微创入路的腹膜后胰腺坏死组织清除术(MARPN)、开腹胰腺坏死组织清除术等,具体手术方式根据患者的具体情况而定。引流液常规送普通培养、厌氧培养和真菌培养。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料的比较采用成组 *t* 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 53 例有明确病原学依据的 IPN 患者中,MDRO 感染组 33 例(62.3%),普通细菌感染组 20 例(37.7%);男性 35 例,女性 18 例;平均年龄(46.3 ± 11.8)岁;按照 2012 年 Atlanta 修订标准^[5],中重症 23 例,重症 30 例;病因包括胆源性 26 例,高脂血症性 14 例,酒精性 6 例,其他原因 7 例。胰周引流液培养,MDRO 感染组 33 例患者共检出 MDRO 48 株;普通细菌感染组 20 例患者共检出普通细菌 57 株。具体培养结果见表 1。

表 1 53 例 IPN 患者胰周引流液培养细菌学结果
Table 1 Bacteriological results of peripancreatic drainage culture in 53 IPN patients

病原菌	株数	构成比(%)
MDRO 感染组	48	45.71
MDR-AB	18	17.14
多重耐药肺炎克雷伯菌	10	9.52
产 ESBLs 大肠埃希菌	6	5.72
MDR-PA	5	4.76
多重耐药阴沟肠杆菌	3	2.86
多重耐药产酸克雷伯菌	2	1.91
多重耐药溶血葡萄球菌	1	0.95
MRSA	1	0.95
多重耐药香味菌属	1	0.95
多重耐药鸡鸭肠球菌(D 群)	1	0.95
普通细菌感染组	57	54.29
屎肠球菌	14	13.33
大肠埃希菌	10	9.52
阴沟肠杆菌	8	7.62
肺炎克雷伯菌	6	5.72
表皮葡萄球菌	5	4.76
鲍曼不动杆菌	4	3.81
奇异变形杆菌	4	3.81
肺炎链球菌	3	2.86
溶血葡萄球菌	2	1.91
产气肠杆菌	1	0.95
合计	105	100.00

2.2 IPN 患者临床相关因素分析 与普通细菌感染组相比,MDRO 感染组患者急性胰腺炎严重程度分级重、ICU 住院时间长以及住院费用高(均 $P < 0.05$)。MDRO 感染组与普通细菌感染组 IPN 患者临床因素分析见表 2。

表 2 MDRO 感染组与普通细菌感染组 IPN 患者临床因素分析 [例(%)]

Table 2 Clinical factors of IPN patients in MDRO infection group and common bacterial infection group (No. of cases[%])

相关因素	MDRO 感染组 (n=33)	普通细菌感染组 (n=20)	χ^2/t	P
性别(男/女)	25/8	10/10	3.684	0.06
年龄(岁)	47.8 ± 11.5	43.9 ± 12.1	1.192	0.24
病因				
胆源性	14(42.4)	12(60.0)	2.192	0.53
高脂血症性	9(27.2)	5(25.0)		
酒精性	5(15.2)	1(5.0)		
其他	5(15.2)	2(10.0)		
严重程度分级				
中重症	10(30.3)	13(65.0)	-	0.01
重症	23(69.7)	7(35.0)		
外科手术次数				
单次	6(18.2)	7(35.0)	1.903	0.17
多次	27(81.8)	13(65.0)		
住院时间(d)	45.7 ± 22.6	40.3 ± 23.5	1.196	0.28
ICU 中位住院时间(d)	14.0	0.0	-	<0.01
住院费用(元)	233 373.3 ± 110 830.3	142 616.5 ± 79 227.8	3.195	<0.01
住院期死亡	13(39.4)	3(15.0)	3.516	<0.05

2.3 IPN 患者治疗效果 全组 IPN 患者的病死率为 30.2%(16/53),MDRO 感染组 IPN 患者的病死率为 39.4%,高于普通细菌组的 15.0% ($\chi^2 = 3.516, P < 0.05$);死亡原因主要包括继发大出血、肠瘘和多器官功能衰竭(MODS)。IPN 患者病死率与 MDRO 感染、急性胰腺炎严重程度分级密切相关(均 $P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

由于 ICU 治疗水平的提高,重症胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)患者早期死于 MODS 的比例逐渐下降,后期胰腺坏死积液继发感染成为 SAP 患者的主要死因。因此,IPN 的治疗成为当前 SAP 治疗的热点和难点。然而,由 MDRO 导致的 IPN 给临床治疗带来了极大困难。MDRO 是指对通常敏感的常用三类或三类以上抗菌药同时呈现耐药的

表 3 IPN 患者死亡相关因素分析[例(%)]

Table 3 Factors associated with death in IPN patients (No. of cases[%])

相关因素	死亡组 (n=16)	存活组 (n=37)	χ^2/t	P
性别(男/女)	12/4	23/14	0.821	0.37
年龄(岁)	49.3 ± 11.2	45.1 ± 12.0	1.194	0.24
病因				
胆源性	8(50.0)	18(48.7)	1.979	0.58
高脂血症	4(25.0)	10(27.0)		
酒精性	3(18.8)	3(8.1)		
其他	1(6.2)	6(16.2)		
严重程度分级				
中重症	0(0.0)	23(62.2)	-	<0.01
重症	16(100.0)	14(37.8)		
细菌耐药情况				
MDRO 感染组	13(81.3)	20(54.1)	3.516	<0.05
普通细菌感染组	3(18.7)	17(45.9)		

细菌,主要包括 MRSA、VRE、ESBLs 肠杆菌科细菌、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌、MDR-PA、MDR-AB 等^[3-4]。本组资料显示,胰周坏死积液感染病原菌中 MDRO 占 62.3%(33/53),说明 IPN 病例中细菌的多重耐药现象已成为一个普遍而突出的问题^[6-8]。众所周知,抗菌药物的选择性压力是细菌产生耐药的重要原因之一。而临床上针对 AP 患者广泛预防性使用抗菌药物可能是本组病例中 MDRO 占较大比例的重要原因。最新指南提出,对于 AP 患者不应常规预防性使用抗菌药物,其不能降低胰腺及胰外感染的发生率,也不能降低患者的病死率^[9-10]。

研究^[8]表明,MDRO 感染与疾病的治疗结局及预后密切相关。SAP 中 MDRO 感染与患者预后的关系目前仍知之甚少,本组资料显示,MDRO 感染组患者的病情较重、ICU 住院时间延长、住院费用和病死率均明显增高(均 $P < 0.05$),说明 IPN 患者胰周引流液中 MDRO 感染往往给治疗带来更大的困难。因此,针对合并 MDRO 感染的 IPN 患者,采取合适的治疗策略至关重要。由于 MDRO 对大多数抗菌药物往往不敏感,因此积极的外科引流和清创至关重要。一旦手术时机成熟(通常在起病 3~4 周以后),应尽早地、有效地、积极地进行外科干预,包括 PCD、MARPN、开腹胰腺坏死组织清除术等^[11-13]。一旦感染病灶得到有效引流,应尽早停用所有抗菌药物以避免或减轻长期应用广谱抗菌药物的不良反应和副作用。一味依赖抗菌药物治疗 MDRO 所致的 IPN 只会贻误手术时机。

[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.
- [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.
- [4] 李春辉, 吴安华. MDR、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议[J]. *中国感染控制杂志*, 2014, 13(1): 62 - 64.
- [5] Windsor JA, Johnson CD, Petrov MS, et al. Classifying the severity of acute pancreatitis: towards a way forward[J]. *Pancreatology*, 2015, 15(2): 101 - 104.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(5): 439 - 443.
- [9] Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(7): 532 - 543.
- [10] 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.
- [11] 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, 99.
- [12] da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(1): e65 - e79.
- [13] 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.

(本文编辑:文细毛)