

· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.18.028

腹膜透析相关性腹膜炎病原菌特点及耐药性分析

叶晓艺¹, 毛石清¹, 陈宗云², 李 筱¹, 袁忠勇^{1△}

福建医科大学附属闽东医院:1. 肾内科;2. 检验科, 福建宁德 355000

摘要:目的 分析腹膜透析相关性腹膜炎病原菌特点及耐药性。方法 回顾性分析 2014 年 6 月至 2018 年 5 月(开展透析液联合培养)该院腹膜透析中心收治的 83 例次腹膜透析相关性腹膜炎病例病原菌特点及耐药性,同时与 2000 年 6 月至 2014 年 5 月(透析液一般细菌培养)20 例次病例资料进行比较。结果 2014 年 6 月至 2018 年 5 月该院腹膜透析中心收治的 83 例次腹膜透析相关性腹膜炎病例培养阳性 68 例次(81.93%),较 2000 年 6 月至 2014 年 5 月的 9 例次(45.00%)明显上升;革兰阳性(G⁺)球菌感染发生率从 77.78%下降至 61.76%;金黄色葡萄球菌发生率明显下降,但耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌发生率明显增加;大肠埃希菌、真菌感染及多重感染发生率增加。G⁺球菌对红霉素、青霉素耐药率高,对万古霉素、头孢吡酮/舒巴坦、利奈唑胺不耐药;革兰阴性(G⁻)杆菌对头孢他啶、亚胺培南不耐药,对阿米卡星耐药率较低。与 2000 年 6 月至 2014 年 5 月比较,总体治愈率从 75.00%上升至 83.13%。结论 该院腹膜透析中心自开展透析液联合培养以来,腹膜透析相关性腹膜炎细菌培养阳性率明显上升;多重耐药菌株增加,真菌感染及多重感染病例增加;根据药敏试验结果调整用药,治愈率升高;加强培训及实施持续质量改进项目仍是防治腹膜透析相关性腹膜炎的重点。

关键词:腹膜透析相关性腹膜炎; 病原菌; 耐药性; 临床分析

中图分类号:R572.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)20-2680-04

腹膜透析相关性腹膜炎(PDAP)是腹膜透析患者常见且严重的并发症之一,可导致患者腹膜粘连后超滤衰竭、腹膜透析技术失败甚至死亡,因此,对 PDAP 患者进行腹膜透析液病原菌的培养及药敏试验对指导临床治疗及预后有非常重要的意义。本研究分析了 PDAP 患者透析液的病原菌特点及耐药性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院腹膜透析中心 2014 年 6 月至 2018 年 5 月(开展透析液联合培养)收治的 PDAP 患者 43 例(83 例次),其中发生 3 次及以上 PDAP 的患者 10 例;女 21 例次(25.3%),男 62 例次(74.7%);年龄 27~81 岁,平均(52.6±12.3)岁,腹膜透析治疗时间 0.1~67.4 个月,平均(19.6±8.53)个月。原发病:慢性肾小球肾炎 39 例次(46.99%),高血压肾病 16 例次(19.28%),多囊肾 8 例次(9.64%),糖尿病肾病 6 例次(7.23%),痛风性肾病 5 例次(6.03%),狼疮性肾炎 3 例次(3.62%),IgA 肾病 3 例次(3.61%),梗阻性肾病 1 例次(1.20%),过敏性紫癜性肾炎 1 例次(1.20%),肾动脉纤维肌肉发育不良 1 例次(1.20%)。同时收集 2000 年 6 月至 2014 年 5 月(透析液一般细菌培养)本院收治的 PDAP 患者 12 例(20 例次)病例资料,其中女 6 例次(30.0%),男 14 例次(70.0%);年龄 23~76 岁,平均(50.35±13.98)岁;腹膜透析治疗时间 0.1~

44.7 个月,平均(14.92±6.62)个月。

1.2 诊断标准 参照国际腹膜透析协会(ISPD)指南^[1]推荐 PDAP 的诊断标准,患者应至少出现下列 3 项中的 2 项:(1)符合 PDAP 的临床特征,如腹痛和/或透析液混浊;(2)透析液白细胞计数>100/μL 或>0.1×10⁹/L(存腹时间至少 2 h),多形核细胞>50%;(3)透析液细菌培养阳性。

1.3 方法 对疑似感染患者在使用抗菌药物之前,透析液悬挂静置 30 min,采用无菌操作方法留取下层沉渣 50 mL,分别注入血培养瓶进行联合培养:一般细菌+厌氧菌+需氧菌培养。透析液摇匀后用 EDTA 抗凝管留取 5 mL,送检进行检查。

1.4 药敏试验 采用法国梅里埃 Vitek 2 鉴定药敏系统对分离出的病原菌进行鉴定及药敏试验。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC29213、大肠埃希菌 ATCC2592、肺炎克雷伯菌 ATCC70060、铜绿假单胞菌 ATCC2853、粪肠球菌 ATCC29212。结果判读根据美国临床实验室标准委员会(NCCLS)2001 年标准报告结果。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件包进行数据分析处理。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细菌培养结果分析 2014 年 6 月至 2018 年 5

△ 通信作者, E-mail: yuanzhongyong@126.com。

月本院腹膜透析中心收治的患者 43 例(83 例次) PDAP 患者中,培养阳性 68 例次(81.93%),培养阴性 15 例次(18.07%);2000 年 6 月至 2014 年 5 月 20 例次 PDAP 患者中,培养阳性 9 例次(45.00%),培养阴性 11 例次(55.00%)。2014 年 6 月至 2018 年 5 月与 2000 年 6 月至 2014 年 5 月细菌培养结果比较,差异有统计学意义($\chi^2=11.646, P=0.001$)。一般细菌培养阳性率为 62.69%(42/67),需氧菌培养阳性率为 92.06%(58/63),厌氧菌培养阳性率为 90.63%(58/64),一般细菌培养与需氧菌培养阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=15.785, P<0.05$);一般细菌培养与厌氧菌培养阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=14.144, P<0.05$);需氧菌培养与厌氧菌培养阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.083, P=0.776$)。

2.2 不同病原菌感染结果比较 2000 年 6 月至 2014 年 5 月与 2014 年 6 月至 2018 年 5 月比较,革兰阳性(G⁺)球菌感染发生率从 77.78% 下降至 61.76%;金黄色葡萄球菌发生率明显下降,但耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌发生率明显增加;大肠埃希菌、真菌感染及多重感染发生率增加。83 例次患者培养出 72 株菌株,其中 3 例患者为多重感染,多重耐药菌株占 25.00%。见表 1。

2.3 G⁺球菌和革兰阴性(G⁻)杆菌耐药性分析 G⁺球菌对红霉素、青霉素耐药率高,对万古霉素、头孢哌

酮/舒巴坦、利奈唑胺不耐药;G⁻杆菌对头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南不耐药,阿米卡星的耐药率也较低。见表 2、3。

表 1 不同病原菌感染结果比较[n(%)]

病原菌	2000 年 6 月至 2014 年 5 月	2014 年 6 月至 2018 年 5 月
G ⁺ 球菌	7(77.78)	42(61.76)
金黄色葡萄球菌	4(44.44)	16(23.53)
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	0(0.00)	8(11.76)
凝固酶阴性葡萄球菌	0(0.00)	14(20.59)
草绿色链球菌	1(11.11)	5(7.35)
粪肠球菌	2(22.22)	3(4.41)
溶血葡萄球菌	0(0.00)	2(2.94)
优美颗粒链球菌	0(0.00)	1(1.47)
缓症链球菌	0(0.00)	1(1.47)
G ⁻ 杆菌	1(11.11)	16(23.53)
大肠埃希菌	0(0.00)	11(16.18)
肺炎克雷伯菌	1(11.11)	1(1.47)
鲍曼不动杆菌	0(0.00)	2(2.94)
少动鞘氨醇杆菌	0(0.00)	1(1.47)
弗氏柠檬酸杆菌	0(0.00)	1(1.47)
其他 G ⁺ 杆菌	1(11.11)	4(5.88)
真菌	0(0.00)	3(4.41)
近平滑假丝酵母菌	0(0.00)	1(1.54)
白色假丝酵母菌	0(0.00)	2(2.94)
多重感染	0(0.00)	3(4.41)

表 2 G⁺球菌耐药性分析[%(n/n)]

抗菌药物	金黄色葡萄球菌	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	凝固酶阴性葡萄球菌	总 G ⁺ 球菌
青霉素	100.00(16/16)	100.00(8/8)	100.00(14/14)	73.81(31/42)
阿莫西林/棒酸	100.00(6/6)	0.00(0/0)	0.00(0/4)	0.00(0/19)
苯唑西林	50.00(8/16)	100.00(8/8)	60.00(9/15)	54.55(18/33)
头孢曲松	50.00(8/16)	100.00(8/8)	60.00(9/15)	54.55(18/33)
头孢噻肟	50.00(8/16)	100.00(8/8)	60.00(9/15)	47.40(18/38)
头孢哌酮/舒巴坦	0.00(0/7)	0.00(0/0)	0.00(0/5)	0.00(0/17)
庆大霉素	37.50(6/16)	75.00(6/8)	30.77(4/13)	32.30(10/31)
利福平	0.00(0/16)	0.00(0/16)	6.67(1/15)	3.03(1/33)
左氧氟沙星	93.33(14/15)	6.67(1/15)	28.57(4/14)	13.95(6/43)
环丙沙星	12.50(2/16)	12.50(1/8)	41.67(5/12)	20.00(7/35)
莫西沙星	2.25(1/16)	0.00(0/8)	6.67(1/15)	8.33(3/36)
复方磺胺甲噁唑	18.75(3/16)	37.50(3/8)	26.67(4/15)	30.77(12/39)
克林霉素	37.50(6/16)	75.00(6/8)	60.00(9/15)	53.49(23/43)
红霉素	43.75(7/16)	87.50(7/8)	86.67(13/15)	65.11(28/43)
呋喃妥因	0.00(0/16)	0.00(0/8)	0.00(0/15)	0.00(0/36)
利奈唑胺	0.00(0/16)	0.00(0/8)	0.00(0/15)	0.00(0/38)
万古霉素	0.00(0/16)	0.00(0/8)	0.00(0/15)	0.00(0/45)
替加环素	0.00(0/16)	0.00(0/8)	0.00(0/15)	0.00(0/36)
四环素	37.50(6/16)	37.50(3/8)	13.33(2/15)	40.00(18/45)

2.4 预后 83 例次中治愈 69 例次, 5 例次因疗程不足复发, 死亡 1 例次(放弃治疗 2 周内死亡), 治疗失败(拔管+血液透析)8 例次; 44 例患者中发生 3 次及以上腹膜炎患者 10 例, 其中 5 例改为永久血液透析, 与 2000 年 6 月至 2014 年 5 月比较, 拔管率从 25.00% 下降至 9.64%, 总体治愈率从 75.00% 上升至 83.13%, 但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 G⁻ 杆菌耐药性分析 [% (n/n)]

抗菌药物	大肠埃希菌	总 G ⁻ 杆菌
氨苄西林	50.00(6/12)	66.67(12/18)
哌拉西林/他唑巴坦	25.00(3/12)	33.33(6/18)
头孢唑啉	25.00(3/12)	38.89(7/18)
头孢曲松	25.00(3/12)	16.67(3/18)
头孢他啶	0.00(0/12)	0.00(0/18)
头孢哌酮/舒巴坦	0.00(0/11)	0.00(0/18)
环丙沙星	25.00(3/12)	16.67(3/18)
左氧氟沙星	25.00(3/12)	16.67(3/18)
庆大霉素	16.67(2/12)	11.11(2/18)
阿米卡星	8.33(1/12)	5.56(1/18)
亚胺培南	0.00(0/12)	0.00(0/18)

3 讨 论

近 5 年来, 本院腹膜透析中心 PDAP 患者的透析液培养阴性率为 18.07%, 接近 2016 年 ISPD 指南建议的培养阴性率应小于 15.00%, 但低于其他研究的培养阴性率^[2-4], 分析与以下原因相关: (1) 本院腹膜透析中心作为闽东地区规模最大的腹膜透析中心, 自开展腹膜透析治疗以来, 收治所有 PDAP 患者治疗前腹腔内均未给药。(2) 近 5 年来本院透析液培养技术改进, 将透析液静置离心后接种至血培养瓶进行透析并进行一般细菌+厌氧菌+需氧菌联合培养, 培养阳性率明显升高。依据 2016 年 ISPD 指南, 本院腹膜透析中心目前改进培养技术, 使用含有活性炭和抗菌药物的培养瓶, 但具体临床效果还有待进一步观察及持续改进。

本研究结果显示, 引起 PDAP 的主要致病菌仍为 G⁺ 球菌, 最常见为金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌; G⁻ 杆菌中, 主要为大肠埃希菌(16.18%) 感染, 与文献^[2-4]报道一致, 分析原因主要与操作不规范等接触污染密切相关^[5]。相关研究表明, 持续质量改进项目可减少腹膜炎的发生率^[6-8], 如果发生了感染, 相应科室需要调查并制订干预措施, 如再培训、更换设备、应用新的护理方案管理污染等。

本研究耐药性分析结果显示, G⁻ 杆菌中, 未发现对头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南耐药的菌

株, 阿米卡星的耐药率也较低。头孢他啶仍是治疗 G⁻ 杆菌感染的一线经验用药。郭群英等^[2] 及 ISPD 指南^[1] 指出, 短期应用氨基糖苷类抗菌药物安全有效, 且不会加速残余肾功能的丢失^[2,9-10]。然而, 反复或长期(超过 3 周)应用氨基糖苷类抗菌药物治疗与前庭毒性或耳毒性的高发生率有关, 应该避免^[11]。

G⁺ 球菌对红霉素、青霉素耐药率高, 未发现对万古霉素、头孢哌酮/舒巴坦、利奈唑胺、呋喃妥因、替加环素耐药的菌株, 但本研究没有开展头孢唑啉的耐药分析; 本研究中多重耐药菌株比例较高(25.00%), 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及凝固酶阴性葡萄球菌占 30.56%(22/72), 考虑与检验方法改进、反复腹膜炎发生、低蛋白血症营养不良及抗菌药物的应用有关。ZELENITSKY 等^[12] 指出, 对于部分耐甲氧西林金黄色葡萄球菌比例较高的机构, 万古霉素可能是经验性治疗 G⁺ 球菌的首选药物。本院腹膜透析中心经验性应用头孢唑林钠+头孢他啶腹腔内给药, 待培养及结果报告或经验性给药 3~5 d, 观察透析液白细胞情况, 更换抗菌药物抗感染至足疗程, 治疗效果良好; 但疗程不足 5 例次患者均出现复发。由于不同时期所做药敏试验选用的抗菌药物有所不同, 部分抗菌药物耐药率无法进行比较。

本研究中真菌感染发生率较前明显增加, 培养细菌主要为念珠菌, 所有真菌药敏试验结果提示对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B 均敏感; 根据 ISPD 指南, 患者应尽早拔管, 治疗效果良好。1 例真菌 PDAP 患者拔管后继续抗真菌治疗足疗程后行腹腔镜下腹膜透析管植入, 术中未见腹腔粘连等改变。

综上所述, 抗菌药物耐药性可能随着广谱头孢菌素或氟喹诺酮类药物的广泛应用而发展, 致病菌构成谱也在不断变化。临床上应提高透析液培养的阳性率以指导临床用药, 提高 PDAP 治愈率。每个透析中心应该定期监测耐药病原体的发生率, 根据需要选择不同的抗菌药物。同时, 仍需加强患者腹膜透析操作、施行持续质量改进项目等措施, 以减少及避免 PDAP 发生。

参考文献

[1] LI P K, SZETO C C, PIRAINO B, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment[J]. *Petit Dial Int*, 2016, 36(5): 481-508.

[2] 郭群英, 陈林, 阳晓, 等. 腹膜透析相关感染性腹膜炎致病菌及菌谱变化——单个腹膜透析中心 15 年回顾分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(12): 719-724.

[3] 杨丽, 龚妮容, 刘宏发, 等. 腹膜透析相关性腹膜炎的细菌谱及耐药性分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(6): 513-517.

[4] 李璐, 王铁云, 赖学莉, 等. 222 例次腹膜透析相关性腹膜

炎的转归与预后分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(3): 244-246.

[5] PIRAINO B. Insight on peritoneal dialysis-related infection[J]. Contrib Nephrol, 2009, 163(3): 161-168.

[6] QAMAR M, SHETH H, BENDER F H, et al. Clinical outcomes in peritoneal dialysis: impact of continuous quality improvement initiatives[J]. Adv Perit Dial, 2009, 25(1): 76-79.

[7] WANG J, ZHANG H, LIU J, et al. Implementation of a continuous quality improvement program reduces the occurrence of peritonitis in PD[J]. Ren Fail, 2014, 36(7): 1029-1032.

[8] 李天慧, 毛永辉, 赵班, 等. 单中心 3 年腹膜透析相关性腹膜炎变化趋势分析[J]. 中国血液净化, 2015, 14(2): 75-78.

[9] SZETO C C, KWAN B C, CHOW K M, et al. Predictors of residual renal function decline in patients undergoing

continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. Perit Dial Int, 2015, 35(2): 180-188.

[10] BADVE S V, HAWLEY C M, MCDONALD S P, et al. Use of aminoglycosides for peritoneal dialysis-associated peritonitis does not affect residual renal function[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(1): 381-387.

[11] TOKGOZ B, SOMDAS M A, UCAR C, et al. Correlation between hearing loss and peritonitis frequency and administration of ototoxic intraperitoneal antibiotics in patients with CAPD[J]. Ren Fail, 2010, 32(2): 179-184.

[12] ZELENITSKY S, BARNS L, FINDLAY I, et al. Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 36(5): 1009-1013.

(收稿日期: 2019-03-16 修回日期: 2019-06-19)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 18. 029

CLIA 在乙型肝炎患者病毒血清学标志物检验中的应用价值

贾自晓

通许县人民医院检验科, 河南开封 475400

摘要:目的 分析化学发光免疫分析法(CLIA)在乙型肝炎患者病毒血清学标志物检验中的应用价值。方法 选取 2015 年 11 月至 2018 年 9 月该院疑似乙型肝炎患者 112 例为研究对象, 以实时荧光定量 PCR 检验结果为“金标准”, 对乙型肝炎病毒血清学标志物[表面抗原(HBsAg)、e 抗原(HBeAg)、e 抗体(HBeAb)、核心抗原(HBcAg)及表面抗体(HBsAb)]均行 CLIA 与酶联免疫吸附试验(ELISA)检测, 对比两种检验方法对乙型肝炎的诊断效能、血清学标志物检出率。结果 CLIA 检测准确度(93.75%)、灵敏度(97.10%)、阴性预测值(95.00%)高于 ELISA(83.93%、78.26%、72.73%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); CLIA 的特异度、阳性预测值与 ELISA 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); CLIA 对血清学标志物的检出率(92.75%)高于 ELISA(66.67%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 应用 CLIA 检测乙型肝炎患者病毒血清学标志物, 准确性较高, 可有效提高检出率, 为临床选择治疗方案、判断治疗效果、评估预后提供科学依据。

关键词:化学发光免疫分析法; 酶联免疫吸附试验; 乙型肝炎; 实时荧光定量 PCR

中图分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)18-2683-03

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染所致的病毒性肝炎, 具有较强传染性与较高发病率, 数据显示, 我国携带 HBV 感染人数高达 0.93 亿。其病程呈进展性加重, 严重者可发展为肝硬化、重型肝炎、肝癌等, 危害患者生命安全^[1-2]。目前临床治疗乙型肝炎多以预防为主。相关研究发现, 人体免疫系统对 HBV 产生特异性免疫反应, 故乙型肝炎诊断与评估预后的重要参考依据为检测 HBV DNA 与 HBV 血清学标志物^[3]。酶联免疫吸附试验(ELISA)为临床常用的检测 HBV 血清学标志物方法, 但该方法无法动态观察病情、评估疗效。因此, 本研究选取 112 例疑似乙型肝炎患者, 探讨化学发光免疫分析法(CLIA)在 HBV 血清学标志物检测中的应用效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 11 月至 2018 年 9 月本院疑似乙型肝炎患者 112 例为研究对象, 其中男 59 例, 女 53 例; 年龄 23~47 岁, 平均(35.79±5.04)岁。本研究经本院伦理委员会审核通过。纳入标准: 知情并签署同意书; 伴有恶心呕吐、食欲不振、全身乏力、肝区疼痛、下肢水肿等临床症状。排除标准: 妊娠期或哺乳期女性; 合并心、脑、肺等重要器官功能衰竭者; 凝血机制失衡者; 既往有精神病史者。

1.2 仪器与试剂 郑州安图生物工程股份有限公司提供的 Addcare ELISA400 全自动化学发光酶免一体机, 仪器自带酶标仪; 安图生物工程股份有限公司提供的 Quantitative CLIA 检测试剂盒; 广州健仑生物科技有限公司提供的呋喃它酮(AMAZ)ELISA 检测