

梗阻性化脓性胆管炎导致吉格维亚肠杆菌败血症一例

董菁 司丽娟 许奇萍 陈建民 任建林

病例摘要:患者,男性,84岁,因“反复腹胀、呕吐伴黄疸1周”入院。患者1周前无诱因出现中上腹闷胀不适,伴恶心、呕吐,非喷射样,呕吐物酸臭味,含隔夜宿食及少量咖啡渣样胃内容物;近1周来出现黄疸,无皮肤瘙痒及白陶土样大便,无黑便、便血,无畏寒、寒战、腰背酸痛、发热,无肛门停止排气排便,无纳差、肝区疼痛,未行特殊治疗,就诊本院门诊,收住院。既往“胆囊炎”病史,否认其他病史。查体:体温:36.6℃,血压:120/60 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),神志清楚,发育正常,全身皮肤、黏膜深度黄染,未见皮疹、出血点、瘀点、瘀斑,无肝掌及蜘蛛痣。浅表淋巴结未触及肿大。巩膜中度黄染,双肺叩诊呈清音,呼吸音清,双肺未闻及干湿性啰音,心脏各瓣膜区未闻及明显病理性杂音;腹软,未见腹壁静脉曲张及胃肠型、蠕动波,未触及包块,中上腹轻压痛,无反跳痛,余腹无压痛、反跳痛,墨氏征阴性,肝脾肋下未触及,振水音阴性,腹部叩诊呈鼓音,肝肾区无叩击痛,移动性浊音阴性,肠鸣音正常,5次/min。实验室检查:入院当日血常规:白细胞总数 $11.6 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $10.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例87.3%,血红蛋白122 g/L,血小板计数 $322 \times 10^9/L$;肝功能:白蛋白34.6 g/L,球蛋白23.5 g/L,丙氨酸氨基转移酶201 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶80 U/L,总胆红素345.4 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素279.3 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素66.1 $\mu\text{mol/L}$,谷氨酰氨基转移酶733.0 U/L,碱性磷酸酶484 U/L;血脂:胆固醇正常,甘油三酯2.19 mmol/L;血糖正常;肾功能正常;电解质:钙1.99 mmol/L,钾2.82 mmol/L,磷0.67 mmol/L;癌胚抗原、甲胎蛋白、肿瘤抗原(CA)125、CA724正常,CA 199 5313.00 U/L。影像学检查:腹部CT:胆囊增大,壁不规则增厚、毛糙,内未见异常密度影,胆总管下段见一高密度灶,直径约为0.88 cm,边界清,CT值约为272 Hu,肝内、外胆管、胆总管扩张,胆总管内径约为1.12 cm。胰腺大小、形态正常范围,胰管未见扩张;靶区腹膜后未见肿大淋巴结影,腹腔未见积液。诊断:(1)胆总管下段结石并阻塞性肝内外胆管扩张(图1、图2);(2)胰腺、脾脏平扫未见异常。

患者入院后经血液化验、急诊CT检查,提示:肝功明显异常,胆红素升高,直接胆红素占总胆红素的80.9%,梗阻酶升高,低钾血症,CA 199明显升高;血常规白细胞、中性粒细胞均升高,为感染血象;影像学:胆总管结石。当时诊断:胆总管

作者单位:361004 厦门市,厦门大学附属中山医院消化内科(董菁、司丽娟、陈建民、任建林);厦门大学附属中山医院检验中心(许奇萍)

通讯作者:董菁,Email: dj@xmzsh.com

结石并胆道感染。入院当日即予以经验性头孢呋辛抗感染治疗,入院后第三天上午 10:00 患者在输注头孢呋辛时改用出现畏冷、寒战,送血液细菌培养,停用头孢呋辛,美罗培南(倍能)联合替硝唑抗感染治疗;当日 14 时出现神志淡漠,血压下降,修正诊断:急性梗阻性化脓性胆管炎(AOSC),急诊行内镜下鼻胆管引流(ENBD)术,术中引流出脓性胆汁 120 ml(图 3),并送胆汁细菌培养。术后第三天化验:总胆红素 248.70 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 190.30 $\mu\text{mol/L}$,CA 199 3360.00 U/ml,较前均明显下降;血常规:白细胞计数 $15.8 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞计数 $12.4 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞比值 78.7%。之后验白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞比值均逐步下降。术后第 5 天血培养:吉格维亚肠杆菌;胆汁培养:吉格维亚肠杆菌。ENBD 术后第 11 天行经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)联合十二指肠乳头括约肌切开胆总管取石术,手术顺利取出胆总管结石(图 4)。出院前白细胞计数 $5.56 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞计数 $2.07 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞比值 37.3%;丙氨酸氨基转移酶 126 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 58 U/L,总胆红素 54.9 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 36.5 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 18.4 $\mu\text{mol/L}$,谷氨酰氨基转移酶 413.0 U/L,碱性磷酸酶 275 U/L,CA 199 260.0 U/ml。

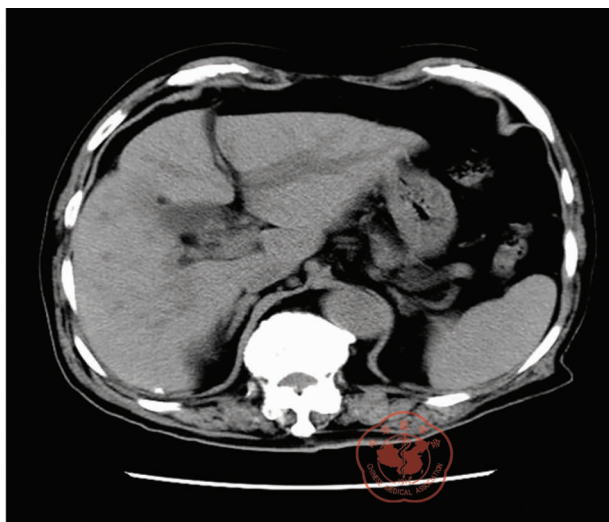


图 1 肝脏 CT 见明显肝内胆管扩张



图 2 腹部 CT 提示胆总管结石

讨论 该患者特点:(1)高龄,一般情况可,急性起病;(2)临床表现为梗阻性黄疸,既往有“胆囊炎”病史;(3)临床查体见皮肤、巩膜深度黄染,腹部无明确阳性体征;(4)化验提示感染性血象,肝功能化验提示为梗阻性黄疸,直接胆红素/总胆红素大于 80%;CA 199 显著增高,梗阻酶明显增高;(5)影像学提示孤立性胆总管结石,直径 0.88 cm,胆总管扩张至 1.12 cm;(6)胆汁、血液培养为吉格维亚肠杆菌。急性梗阻性化脓性胆管炎(AOSC),是胆道疾病中最凶险的疾病,绝大多数由胆管结石引起,部分由乳头括约肌狭窄及功能异常、良恶性胆管狭窄、壶腹部肿瘤等引起。该患者为高龄男性,以黄疸、乏力、食欲不振为突出症状,症状不典型是老年患者 ACST 的特点之一。高龄 ACST 患者往往病情危重,发展迅

速,手术风险大,病死率高;而 ENBD 操作简便,引流快速有效,是目前 ACST 内镜治疗最常用的方法。术中引流出化脓性胆汁,并送细菌培养,安置鼻导管后迅速撤出十二指肠镜。术后第 2 天,患者病情迅速好转。

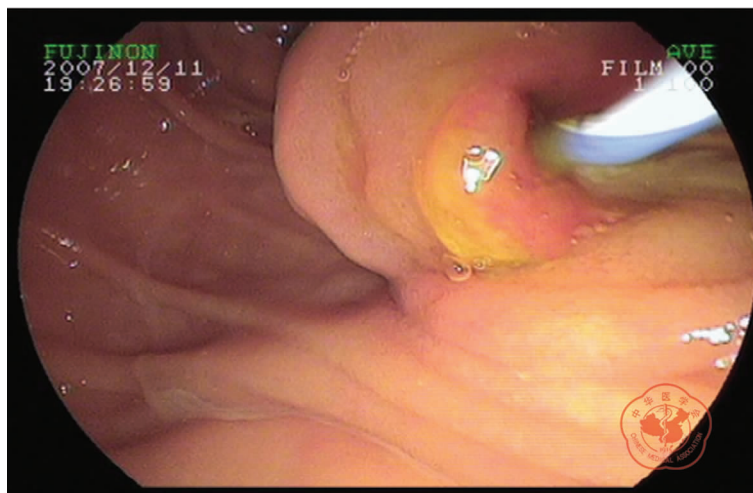


图3 急诊 ENBD 时引出的脓性胆汁

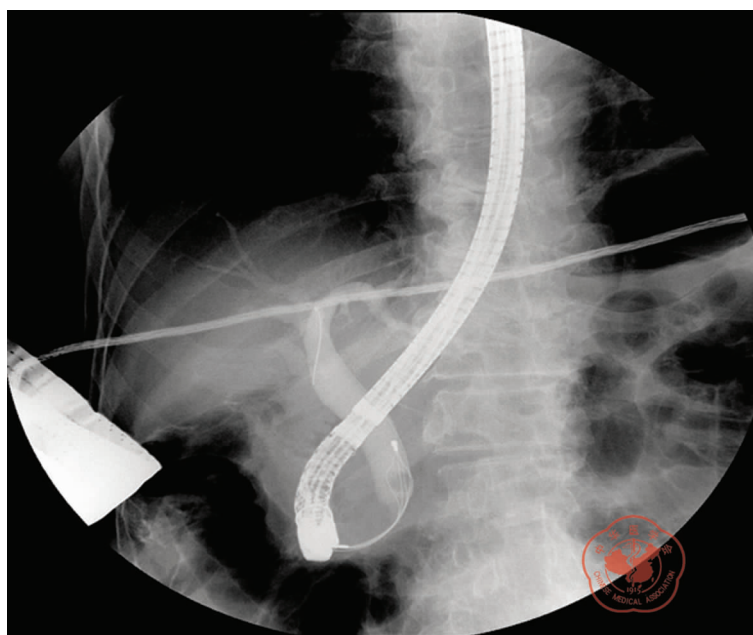


图4 ERCP 以篮网取出胆总管结石

本病例入院后第 3 天出现“药物反应”,该患者已应用头孢呋辛 2 d,第 3 天在输注时出现寒战,当时临床医师考虑为“药物反应”,立即予以更换抗生素。发生寒战时送检血液以及下午引出的脓性胆汁的细菌培养结果均为吉格维亚肠杆菌,结合患者病情,实际上“药物反应”为胆道细菌释放到血液中所致。综合临床各项指标,梗阻性化脓性胆管炎合并败血症的诊断成立,败血症病理过程是:胆道梗阻导致门静脉带来或胆汁逆流胆道内的肠道细菌繁殖;当胆道内压力增高大于 1.96 kPa 时,可发生胆血反流,当压力超过 2.45 kPa 时,血培养阳性率明显增高。

由于该患者胆道完全梗阻,压力较高,故在临床中造成胆汁、血液细菌培养出一致结果。

血液及胆汁培养出的细菌为 *E. gergoviae*, 国内译为吉格维亚肠杆菌,也有译为格高菲肠杆菌、日勾维肠杆菌,属于肠杆菌属。可从环境中检出,在体内主要寄居于肠道,是条件致病菌。本患者临床报送的胆汁、血液标本由美国 Bact/Alert 120 血培养仪及专用需氧培养瓶培养阳性,经法国梅里埃 VITEK-32 微生物分析仪及 GNI+ 鉴定卡检测,诊断为吉格维亚肠杆菌,正确率为 99%。生物化学鉴别结果:该菌发酵葡萄糖产酸产气,赖氨酸脱羧酶(+)、精氨酸脱羧酶(-)、鸟氨酸脱羧酶(+);*E. gergoviae* 与产气肠杆菌很相似,可用尿素酶和山梨醇区别,该菌尿素酶(+),山梨醇(-)。该菌检出率极低,本院 2006 年仅培养出 3 例,均来自痰标本。在药敏试验上,本次结果提示该分离菌株产 AmpC 酶,对头霉素及一、二代头孢菌素耐药,对第三、四代头孢菌素敏感。

吉格维亚肠杆菌属于肠杆菌属,该属共有 11 个种,常见有 5 个菌种:阴沟肠杆菌、坂崎肠杆菌、聚团肠杆菌、产气肠杆菌、吉格维亚杆菌,其中的阴沟肠杆菌、坂崎肠杆菌在临床机会性感染中比较常见。该菌属往往造成下呼吸道、皮肤、软组织、尿路、腹腔等部位的感染,也可以造成心内膜炎、骨髓炎、关节炎以及眼科感染,是院内感染的重要病原体,但关于该菌在胆道的感染极为罕见。

肠杆菌属感染以院内感染多见,机会感染来自两方面:患者的内源性感染或医疗操作的外源性感染。该菌属在患者的皮肤、胃肠道、尿路定植,在一定条件下可以造成内源性感染;外源性感染是指医护人员的手、听诊器、内镜、静脉内置管可造成细菌的异常侵入和繁殖。该患者入院即化验血常规,白细胞升高,本科室最初未采用内镜检查、静脉内置管等医疗措施,因此该病例并非院内感染。

关于老年梗阻性化脓性胆管炎病原学的文献很少,有限的研究提示肠杆菌属并非主要的感染病原体。1981 年 Shimada 等^[1]报道了对 23 例老年 AOSC 患者病原体的观察,19 例为胆管结石梗阻,4 例为肿瘤性梗阻。胆汁培养发现 20 例为多重细菌感染,共培养出 58 株需氧菌和 21 株厌氧菌,按病原体比例高低的排列顺序为:大肠埃希菌、克雷伯杆菌、肠球菌、脆弱拟杆菌和产气荚膜梭状芽胞杆菌。近期的一些研究认为变形杆菌和假单胞菌也是重要的病原体,胆道化脓性感染中,单一菌感染仅占 40%,大部分为多重细菌感染。就该患者而言,自胆汁和血液中分离的吉格维亚肠杆菌产生 ESBL,具体的说是产生 AmpC 酶。本院检验中心采用的是双纸片协同实验,证明分离出的吉格维亚肠杆菌对第一代、二代头孢菌素如头孢呋辛、头孢唑啉耐药,但对于三代以上头孢菌素敏感,如头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶等;该菌株对哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/克拉维酸敏感,对氨苄青霉素、氨苄西林/舒巴坦耐药。对于其他抗生素,如头孢西丁、氨曲南、亚胺培南、环丙沙星、左旋氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素、复方新诺明、多黏菌素 B 均敏感。在早期经验性治疗中出现未能很好控制感染的情况,通过联合治疗后才达到治疗效果。目前,关于产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)细菌的研究日

益成为重点。2005年, Ho等^[2]总结了香港2家医院肠杆菌属ESBL的产生情况, 研究人员自2000年~2002年连续收集了139例患者的血液培养出的肠杆菌属单一菌株, 除外多重细菌感染产生的误差, 这之中有4株吉格维亚肠杆菌, 均不产生ESBL。西班牙学者Machado等^[3]连续观察了15年(1988~2003年)的一份报告发现: 201株产ESBL的肠道细菌中, 仅有1株为吉格维亚肠杆菌。

肿瘤抗原(cancer antigen 199, CA 199)是一种单涎酸神经节苷酯, 是一种糖基化高分子量黏蛋白。CA 199可存在于胎儿胃上皮细胞、肠道和胰腺细胞中, 成人胰腺、肝、肺细胞中也可见。CA 199是许多黏细胞的成分, 在胰腺癌患者血清中可见明显升高, 胃肠癌、胆道癌、肺癌等也可见升高, 其不具有器官特异性, 在多种腺癌中都见升高。该患者检测出CA 199超常升高, 术前达到5313 U/L, 术后为3360 U/ml, CT未见胰腺占位性病变, ERCP不支持胆道癌诊断, 解除梗阻后CA 199急剧下降, 这种现象较为少见。

国内仅有1例吉格维亚肠杆菌败血症的报告, 姚远等^[4]自1例前列腺增生合并精囊脓肿患者的血液中分离出吉格维亚肠杆菌, 其来源为泌尿系感染所致。而本例患者是胆道完全梗阻患者, 此次发生的胆道感染是其内源性肠杆菌属异位定植的结果, 是一种社区获得性感染。笔者没有搜索到胆道感染引起败血症的病原体为产AmpC酶的吉格维亚肠杆菌的报道, 且此菌株为获得性感染, 提示我们应当注意肠杆菌属ESBL菌株胆道感染的临床意义。

参 考 文 献

- 1 Shimada K, Noro T, Inamatsu T, et al. Bacteriology of acute obstructive suppurative cholangitis of the aged. *J Clin Microbiol*, 1981, 14:522-526.
- 2 Ho PL, Shek RH, Chow KH, et al. Detection and characterization of extended-spectrum beta-lactamases among bloodstream isolates of *Enterobacter* spp. in Hong Kong, 2000-2002. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55:326-332.
- 3 Machado E, Ferreira J, Novais A, et al. Preservation of integron types among Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases in a Spanish hospital over a 15-year period (1988 to 2003). *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51:2201-2204.
- 4 姚远, 张国富, 刘玉瑛. 吉格维亚肠杆菌引起败血症1例. *实用医技杂志*, 2001, 8:232.

(收稿日期:2009-02-25)

(本文编辑:王丹静)

董菁, 司丽娟, 许奇萍, 等. 梗阻性化脓性胆管炎导致吉格维亚肠杆菌败血症一例[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2010, 4(1): 60-64.