

## 中文摘要

### 不同细菌性肝脓肿的临床特点及影响肝脓肿疗效因素研究

#### 研究目的:

分析不同菌群导致细菌性肝脓肿患者的临床特点,探究细菌性肝脓肿患者的菌群种类分析、耐药性。探讨中老年肝脓肿患者的临床特征以及影响细菌性肝脓肿预后因素。

#### 研究方法:

收集从 2016 年 9 月 1 日到 2022 年 11 月 31 日就诊于我院的细菌性肝脓肿患者,收集患者的一般临床资料、实验室指标以及影像学检查。制定严格的纳入标准,筛查符合条件患者,探究细菌性肝脓肿的菌群分布、耐药性。将按穿刺液培养细菌分成不同组,分析各组之间临床特点,中老年肝脓肿患者按年龄分为三组,对比三组临床特征及预后情况。并用 logistic 回归分析研究细菌性肝脓肿患者影响疗效预后因素。

#### 结果:

1、本研究纳入细菌性肝脓肿患者 747 例,穿刺(或引流)细菌培养阳性 523 例(70.01%),培养未见细菌为 169 例(22.62%),未穿刺培养为 55 例(7.36%)。细菌性肝脓肿的菌群分布:单纯培养出肺炎克雷伯杆菌 432 例(占培养阳性总数约 82.6%)、大肠埃希菌 40 例(7.65%)、肠杆菌 3 例(0.57%)、铜绿假单胞菌 7 例(1.34%)、链球菌属 17 例(3.25%)、金黄色葡萄球菌 1 例(0.19%),培养 2 种及以上细菌 12 例(2.29%)。肺炎克雷伯杆菌是最常见的 PLA 菌群,而链球菌属是革兰阳性球菌最常见的菌群,其中屎肠球菌 3 例(0.57%)和粪肠球菌 6 例(1.15%)。产超广谱  $\beta$  内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌 8 例(1.53%,占肺炎克雷伯杆菌 1.85%)、产超广谱  $\beta$  内酰胺酶大肠杆菌 6 例(1.15%,占大肠埃希菌 15%)。产超广谱  $\beta$  内酰胺酶大肠埃希菌相比肺炎克雷伯杆菌在同菌群中占比更高。

2、耐药性及症状分析:肺炎克雷伯杆菌对替加环素、阿米卡星、亚胺培南、头孢哌酮钠舒巴坦钠、哌拉西林他唑舒巴坦有较好的敏感性,而对氨苄西林、头孢唑林有很强的耐药性,尤其是氨苄西林,耐药高达 86.39%,对哌拉西林、粘

菌素，耐药性较强。大肠埃希菌对亚胺培南、哌拉西林他唑舒巴坦、替加环素、阿米卡星有着较好敏感性，对头孢唑林、氨苄西林、喹诺酮类耐药性较强。两种主要病原菌对于其余抗菌药物均有不同程度的耐药性。747 例细菌性肝脓肿患者中，首发症状以发热和腹痛为主，其中，发热例数 523 例（70.01%）、腹痛 158 例（21.15%）、寒战 6 例（0.8%）、恶心 10 例（1.33%）、腹胀 9 例（1.20%）、胸闷（呼吸困难）7 例（0.94%）、乏力 10 例（1.33%）、神经、心脏症状 16 例（2.14%）、黄染 6 例（0.8%）、包块 1 例（0.13%）和下肢水肿 1 例（0.13%）。

3、穿刺（或引流）培养阳性细菌分为三组，分别为肺炎克雷伯杆菌肝脓肿组、大肠埃希菌肝脓肿组、其他细菌肝脓肿组。三组在年龄、性别、高血压、冠心病、肺炎、胆石症、脂肪肝、肝硬化、乙肝感染差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），三组在糖尿病、胆囊炎、恶性肿瘤、消化系统手术病史总体分布存在着统计学差异（ $P<0.05$ ），大肠埃希菌肝脓肿相较其他两组既往恶性肿瘤病史多，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），其他两组之间差异没有统计学意义（ $P>0.05$ ）。肺炎克雷伯杆菌肝脓肿相较其他两组糖尿病发病率更高、消化系统手术病史少，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），其他两组之间差异没有统计学意义（ $P>0.05$ ）。肺炎克雷伯杆菌肝脓肿和其他细菌肝脓肿在既往胆囊炎病史差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），但两组均与大肠埃希菌肝脓肿差异没有统计学意义（ $P>0.05$ ）。

实验室指标：三组 ALP、GGT、总胆红素、白蛋白、白细胞计数、中性粒细胞比值、血小板计数、MPV（血小板平均容积）、淋巴细胞数量、NLR（中性粒细胞数量/淋巴细胞数量）、INR、肌酐、尿素、CRP（C 反应蛋白）差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。肺炎克雷伯杆菌组空腹血糖、血红蛋白更高，纤维蛋白原时间更长，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。大肠埃希菌组 ALT、AST 较低与肺炎克雷伯杆菌组存在统计学差异（ $P<0.05$ ）。其他细菌组相比其他两组 PCT 更低，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），影像学对比及治疗预后：三组在影像学脓肿位置、大小、数目、以及是否存在产气脓肿、分隔脓肿差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。三组在治疗（抗生素及引流）、预后（合并感染性休克、胸腹水、菌血症、败血症、急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征等、住院时间、治愈）差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

4、纳入中老年肝脓肿 659 例，其中中年人（45 岁-59 岁）258 例（39.15%），

年轻老年人（60岁-74岁）301例（45.67%），高龄老年人（75岁-89岁）100例（15.17%）。在性别方面，中年人发病人群男性占比高于高龄老年人（75岁-89岁）差异具有统计学意义( $P<0.05$ )；在高血压、冠心病方面，中年人相比其他两组差异具有统计学意义( $P<0.05$ )；相比既往胃肠手术史，中年人明显低于年轻老年人患者( $P<0.05$ )；中老年肝脓肿患者在空腹血糖、ALT 丙氨酸氨基转移酶、ALP 碱性磷酸酶、GGT 谷氨酰基转移酶、尿素总体分布存在统计学差异( $P<0.05$ )。其中在空腹血糖方面(75-89岁)高龄老年人相比(45-59岁)中年人差异具有统计学意义( $P<0.05$ )；在尿素方面高龄老年人相比中年人差异具有统计学意义( $P<0.05$ )；在ALT、GGT中年人相比其他两组差异具有统计学意义( $P<0.05$ )；在ALP方面高龄老年人相比其他两组差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

5、通过多因素危险因素分析，感染性休克(OR=0.01, 95%CI=0.002-0.0054,  $P<0.05$ )、肌酐升高(OR=0.993, 95%CI=0.988-0.997,  $P<0.05$ )、淋巴细胞数量(OR=33.684, 95%CI=2.039-556.552,  $P<0.05$ )存在统计学意义，是影响治疗效果的独立危险因素。

## 结论:

1、细菌性肝脓肿最常见细菌是肺炎克雷伯杆菌，大肠埃希菌次之，链球菌属是最常见的革兰阳性球菌，产超广谱 $\beta$ 内酰胺酶大肠埃希菌更容易产生。

2、肺炎克雷伯杆菌对氨苄西林、头孢唑林、哌拉西林、粘菌素耐药性较强。大肠埃希菌对头孢唑林、氨苄西林、喹诺酮类耐药性较强。细菌性肝脓肿首发症状以发热、腹痛为主，但有部分人症状不典型，容易漏诊。

3、肺炎克雷伯杆菌肝脓肿既往消化系统疾病手术史少、合并糖尿病多、空腹血糖和血红蛋白高、纤维蛋白原时间长，大肠埃希菌肝脓肿合并恶性肿瘤多、ALT和AST低，其他细菌导致的肝脓肿PCT低。

4、中年人肝脓肿相比老年人患者，既往高血压、冠心病病史少，ALT、GGT偏高。高龄( $\geq 75$ 岁)老年肝脓肿患者相较 $<75$ 岁的中老年人ALP低、尿素高。

5、感染性休克、肌酐、淋巴细胞数量是影响细菌性肝脓肿不良预后的独立危险因素。

## 关键词:

肝脓肿，细菌，中老年，临床特点

# **Abstract**

## **Clinical characteristics of different bacterial liver abscesses and factors influencing the curative effect of liver abscesses**

### **Objective:**

We aim to analyze the clinical characteristics of patients with bacterial liver abscess caused by different flora, and to explore the distribution and drug resistance of bacterial flora in patients with bacterial liver abscess. And to explore the clinical characteristics of middle-aged and elderly patients with liver abscess and the prognostic factors of bacterial liver abscess.

### **Methods:**

The patients with bacterial liver abscess who were treated in China-Japan Friendship Hospital from September 1, 2016 to November 31, 2022 were collected, and their general clinical data, laboratory indicators and imaging examination were collected. We establish strict inclusion criteria, screen eligible patients, and explore the flora distribution and drug resistance of bacterial liver abscess. The bacteria cultured by puncture fluid were divided into different groups, and the clinical characteristics of each group were analyzed. The middle-aged and elderly patients with liver abscess were divided into three groups according to their age, and the clinical characteristics and prognosis of the three groups were compared. Logistic regression analysis was used to study the prognostic factors of patients with bacterial liver abscess.

### **Result:**

1. In this study, 747 patients with bacterial liver abscess were included, 523 cases (70.01%) were positive for puncture (or drainage) bacteria culture, 169 cases (22.62%) had no bacteria in culture, and 55 cases (7.36%) had no stab culture. The flora distribution of bacterial liver abscess: 432 cases of *Klebsiella pneumoniae* (accounting for about 82.6% of the total positive culture), 40 cases of *Escherichia coli* (7.65%), 3

cases of *Enterobacter* (0.57%), 7 cases of *Pseudomonas aeruginosa* (1.34%), 17 cases of *Streptococcus* (3.25%) and 1 case of *Staphylococcus aureus* (0.25%) were isolated. *Klebsiella pneumoniae* is the most common flora of PLA, while *Streptococcus* is the most common flora of Gram-positive cocci, including 3 cases of *Enterococcus faecalis* (0.57%) and 6 cases of *Enterococcus faecalis* (1.15%). There were 8 cases of *Klebsiella pneumoniae* (1.53%, accounting for 1.85% of *Klebsiella pneumoniae*) and 6 cases of *Escherichia coli* (1.15%, accounting for 15% of *Escherichia coli*). Compared with *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases accounts for a higher proportion in the same flora.

2. Analysis of drug resistance and symptoms: *Klebsiella pneumoniae* has good sensitivity to tigecycline, amikacin, imipenem, cefoperazone sodium and sulbactam sodium, piperacillin and tazobactam, but *Klebsiella pneumoniae* has strong resistance to ampicillin and cefazolin, especially ampicillin, with the resistance rate as high as 86.39%. It is resistant to piperacillin and colistin. *Escherichia coli* is sensitive to imipenem, piperacillin, tazobactam, tigecycline and amikacin, but resistant to cefazolin and ampicillin. The two main pathogens have different degrees of resistance to other antimicrobial agents. In 747 patients with bacterial liver abscess, the first symptoms were mainly fever and abdominal pain, including 523 cases of fever (70.01%), 158 cases of abdominal pain (21.15%), 6 cases of chills (0.8%), 10 cases of nausea (1.33%), 9 cases of abdominal distension (1.20%) and chest tightness (dyspnea).

3. The positive bacteria in puncture (or drainage) culture were divided into three groups, namely *Klebsiella pneumoniae* liver abscess group, *Escherichia coli* liver abscess group and other bacterial liver abscess group. There was no statistical difference in age, sex, hypertension, coronary heart disease, pneumonia, cholelithiasis, fatty liver, cirrhosis and hepatitis B infection among the three groups ( $P > 0.05$ ), but there was statistical difference in the overall distribution of diabetes, cholecystitis, malignant tumor and digestive system surgery among the three groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the other two groups, *Escherichia coli* liver abscess had more history of malignant tumor, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ).

Compared with the other two groups, the incidence of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess was higher and the history of digestive system surgery was less, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), but there was no statistical difference between the other two groups ( $P > 0.05$ ). There was significant difference between *Klebsiella pneumoniae* liver abscess and other bacterial liver abscess in the past history of cholecystitis ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the two groups and *Escherichia coli* liver abscess ( $P > 0.05$ ).

Laboratory indicators: There was no significant difference in ALP, GGT, total bilirubin, albumin, white blood cell count, neutrophil ratio, platelet count, MPV (mean platelet volume), lymphocyte number, NLR (neutrophil number/lymphocyte number), INR, creatinine, urea and CRP(C-reactive protein) among the three groups ( $P > 0.05$ ). In *Klebsiella pneumoniae* group, fasting blood glucose and hemoglobin were higher and fibrinogen time was longer, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ALT and AST in *Escherichia coli* group were lower than those in *Klebsiella pneumoniae* group ( $P < 0.05$ ). The PCT of other bacterial groups was lower than that of the other two groups, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Imaging comparison and treatment prognosis: There was no statistically significant difference among the three groups in the location, size, number of imaging abscesses, whether there were aerogenic abscesses and septate abscesses ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in treatment (antibiotics and drainage) and prognosis (complicated with septic shock, hydrothorax and ascites, bacteremia, septicemia, acute kidney injury, acute respiratory distress syndrome, etc., hospital stay and cure) among the three groups ( $P > 0.05$ ).

4. 659 cases of middle-aged and elderly liver abscess were included, including 258 cases (39.15%) of middle-aged people (45 -59 years old), 301 cases (45.67%) of young elderly people (60 -74 years old) and 100 cases (15.17%) of very old people (75 -89 years old). In terms of gender, the proportion of males in the middle-aged population is higher than that in the elderly (75 -89 years old), and the difference is statistically significant ( $P < 0.05$ ). In terms of hypertension and coronary heart disease, the difference between middle-aged people and other two groups was statistically

significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the previous history of gastrointestinal surgery, middle-aged patients were significantly lower than young elderly patients ( $P < 0.05$ ). There were statistical differences in fasting blood glucose, ALT alanine aminotransferase, ALP alkaline phosphatase, GGT glutamyltransferase and urea in middle-aged and elderly patients with liver abscess ( $P < 0.05$ ). Among them, the difference in fasting blood glucose between the elderly (75-89 years old) and the middle-aged (45-59 years old) was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The difference in urea between the elderly and middle-aged people was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was significant difference in ALT and GGT between middle-aged people and other two groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the other two groups, there was significant difference in ALP ( $P < 0.05$ ).

5. Through multivariate risk factor analysis, septic shock (OR=0.01, 95%CI=0.002-0.0054,  $P < 0.05$ ), increased creatinine (OR=0.993, 95%CI=0.988-0.997,  $P < 0.05$ ) and lymphocyte count (OR=33.684, 95%CI=2.039-556.552,  $P < 0.05$ ).

## **Conclusion:**

1. The most common bacteria of bacterial liver abscess is *Klebsiella pneumoniae*, followed by *Escherichia coli*, *Streptococcus* is the most common gram-positive cocci, and *Escherichia coli* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases is easier to produce.

2. *Klebsiella pneumoniae* is resistant to ampicillin, cefazolin, piperacillin and colistin. *Escherichia coli* is resistant to cefazolin and ampicillin. The first symptoms of bacterial liver abscess are mainly fever and abdominal pain, but some people have atypical symptoms and are easy to miss diagnosis.

3. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess has few previous digestive system operations, high incidence of diabetes, high fasting blood glucose and hemoglobin, long fibrinogen time, *Escherichia coli* liver abscess, more malignant tumors, lower ALT and AST, and lower PCT of liver abscess caused by other bacteria.

4. Compared with elderly patients, middle-aged liver abscess has less history of hypertension and coronary heart disease, and higher ALT and GGT. The ALP and carbamide of elderly patients with liver abscess ( $\geq 75$  years old) is lower and higher

than that of middle-aged and elderly people (< 75 years old).

5. Septic shock, creatinine and lymphocyte count are independent risk factors affecting the poor prognosis of bacterial liver abscess.

**Key words:**

Liver abscess, bacteria, middle-aged and elderly people, clinical characteristics



## 中英文缩写对照表

英文缩写	英文全称	中文译名
LA	liver abscess	肝脓肿
PLA	pyogenic liver abscess	细菌性肝脓肿
BLA	Bacterial liver abscess	细菌性肝脓肿
DM	diabetes mellitus	糖尿病
EC	Escherichia coli	大肠埃希菌
ELA	E. coli liver abscess	大肠埃希菌肝脓肿
KP	Klebsiella pneumonia	肺炎克雷伯杆菌
KLA	K. pneumoniae liver abscess	肺炎克雷伯杆菌肝脓肿
SAU	Staphylococcus aureus	金黄色葡萄球菌
KP-PLA	Klebsiella pneumonia liver abscess	肺炎克雷伯菌肝脓肿
Hv-CRKP	Hypervirulent carbapenem-resistant K. pneumonia	高毒碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌
MODS	MODS	多器官功能障碍综合征
E. coli PLA	E. coli pyogenic liver abscess	大肠埃希菌肝脓肿
GFPLA	Gas-forming pyogenic liver abscess	气体性化脓性肝脓肿
GF	Gas-formation	产气形成
CNLA	culture-negative liver abscess	培养阴性肝脓肿
CPLA	positive culture liver abscess	培养阳性肝脓肿
ESBL	extended-spectrum	超广谱 $\beta$ -内酰胺酶
SPE	septic pulmonary embolism	感染性肺栓塞
EMI	extra-pulmonary metastatic infection	肺外转移感染
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate aminotransferase	天门冬氨酸氨基转移酶
ALP	alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
GGT	Glutamyl transpeptidase	谷氨酰基转移酶

(续表)

## 中英文缩写对照表

英文缩写	英文全称	中文译名
MPV	MPV	血小板平均体积
NLR	NLR	中性粒细胞/淋巴细胞比值
INR	INR	国际标准化比值
PCT	Procalcitonin	降钙素原
CRP	C-reactive protein	C 反应蛋白

# 目 录

第 1 章 引言 .....	1
第 2 章 综述 .....	2
2.1 细菌性肝脓肿的菌群分布 .....	2
2.2 不同细菌性肝脓肿(PLA)临床特点 .....	2
2.2.1 肺炎克雷伯杆菌肝脓肿更倾向于中老年男性 .....	2
2.2.2 不同细菌性肝脓肿(PLA)合并基础疾病不同 .....	3
2.2.3 不同细菌性肝脓肿 (PLA) 临床症状和实验室检查 .....	4
2.2.4 不同细菌性肝脓肿 (PLA) 影像学诊断表现及治疗预后 .....	4
2.3 影响细菌性肝脓肿治疗效果的因素 .....	6
第 3 章 材料和方法 .....	7
3.1 研究对象 .....	7
3.2 诊断标准 .....	7
3.3 纳入和排除标准 .....	7
3.3.1 纳入标准 .....	7
3.3.2 排除标准 .....	7
3.4 研究方法 .....	8
3.4.1 一般资料的收集 .....	8
3.4.2 实验室指标的检测 .....	8
3.4.3 影像学检查 .....	8
3.5 统计学方法 .....	9
第 4 章 结果 .....	10
4.1 肝脓肿的临床特征 .....	10

4.1.1 肝脓肿的发病率.....	10
4.1.2 肝脓肿培养细菌耐药性分布.....	11
4.1.3 肝脓肿的首发症状.....	12
4.2 不同菌群导致细菌性肝脓肿临床特征.....	13
4.2.1 不同细菌性肝脓肿一般临床资料差异.....	13
4.2.2 不同细菌性肝脓肿实验室资料.....	14
4.2.3 不同细菌性肝脓肿影像学检查及预后:.....	15
4.3 中老年细菌性肝脓肿患者的临床特征.....	16
4.3.1 中老年肝脓肿一般资料比较.....	16
4.3.2 中老年肝脓肿实验室指标比较.....	17
4.3.3 中老年肝脓肿影像学比较.....	18
4.3.4 中老年肝脓肿治疗预后比较.....	19
4.4 影响肝脓肿预后疗效因素.....	19
第5章 讨论.....	21
第6章 结论.....	25
参考文献.....	26
作者简介及在校期间所取得的科研成果.....	32
致 谢.....	33

## 第1章 引言

肝脓肿 (liver abscess, LA) 是临床上常见的消化系统感染性疾病之一。LA 常见的病原微生物包括细菌、真菌、阿米巴等, 其中细菌性肝脓肿 (pyogenic liver abscess, PLA) 最常见[1], 占肝脓肿发病率的 80%[2-4], PLA 在各国/地区发病率有所差异, 总体呈上升趋势[5][6][8]。可能的原因与菌群分布、地区医疗条件、经济发展状况[9]、合并基础疾病及并发症[10]、年龄结构[11, 12]等有关[13, 14]。随着抗生素滥用、合并基础疾病增多等, 细菌性肝脓肿菌群分布发生着变化, 一方面, KP-PLA(肺炎克雷伯杆菌肝脓肿)占比日益增加。来自浙江大学附属邵逸夫医院 Qian Y 等研究, 通过对比 1994-2015 年就诊人数, 发现后 10 年较前 10 年 KP-PLA 占比增加(58.3%升到 64.6%)[15], KP-PLA 比非 KP-PLA 增加更快 (0.266%升到 0.448%); 另一方面是各种其他菌群的产生[16-20]。Park. J. W 等研究产生 ESBL 的肠杆菌越来越常见, 诸如多重耐药型肺炎克雷伯杆菌、高毒力型肺炎克雷伯杆菌[11]等不同既往经典型肺炎克雷伯杆菌菌群占比日益增加[9]。KP-PLA 占比增加、耐药、高毒性菌群产生促使患者的病情变化, 复发率增加, 延长住院时间, 为临床工作带来新的问题。

本研究通过收集 2016 年-2022 年期间 700 多例 PLA 患者信息, 采用回顾性的病例对照研究, 调整相关混杂因素对实验结果的影响后, 进行 logistic 回归分析, 本研究创新点在于将研究方向落实细菌, 利用统计学方法对肝脓肿患者统计分析, 总结不同细菌导致的肝脓肿临床特征。同时着眼于中老年人高发群体, 分析肝脓肿特点, 为中老年治疗及预后提供帮助。

## 第 2 章 综述

### 不同细菌性肝脓肿的临床特点及影响疗效的因素研究进展

细菌性肝脓肿是常见的感染性疾病，中国大陆的年发病率为 5.7 例/10 万人，台湾的年发病率为 17.6 例/10 万人，同时具有较高复发率和死亡率（约 13%），KP-PLA 占比增加、高毒力肺炎克雷伯杆菌等不断产生，PLA 细菌结构发生变化，更容易出现多系统转移感染、病死率升高，后遗症增多。现在越来越多研究表明肺炎克雷伯杆菌肝脓肿和其他细菌肝脓肿（NKP-PLA）存在差异，逐渐收到广大学者重视，本文就肺炎克雷伯杆菌肝脓肿和其他细菌肝脓肿研究进展阐述，并分析影响 PLA 治疗效果因素。

#### 2.1 细菌性肝脓肿的菌群分布

PLA 在不同国家/地区菌群分布不同<sup>[7, 20]</sup>，亚洲地区以肺炎克雷伯杆菌为主要致病菌，总体呈上升趋势。Luo.M 等的荟萃分析<sup>[21]</sup>分析国内菌群分布，研究纳入国内 31 个省份 6347 名 PLA 患者，其中克雷伯杆菌占 54%（其中肺炎克雷伯杆菌占克雷伯杆菌的 93%），大肠埃希菌占 29%，肠杆菌占 9%，变形杆菌 6%和假绿单胞杆菌 5%，革兰阳性球菌以葡萄球菌（13%）、链球菌（8%）和肠球菌（7%），肺炎克雷伯杆菌是国内最常见的菌群，葡萄球菌是国内最常见的革兰阳性球菌。

#### 2.2 不同细菌性肝脓肿(PLA)临床特点

随着在穿刺或引流下细菌培养的不同，不同细菌性肝脓肿在人口统计学、首发症状、实验室检查、影像学诊断以及预后情况存在不同，主要表现在以下方面。

##### 2.2.1 肺炎克雷伯杆菌肝脓肿更倾向于中老年男性

肺炎克雷伯杆菌肝脓肿相比其他菌群年龄偏小，好发生于中老年男性。Chan 等荟萃分析，研究共纳入 5127 名患者，其中 KP-PLA3305 例，N-KPPLA1822 例，年龄肺炎克雷伯杆菌肝脓肿比其他细菌导致的肝脓肿年龄偏小 2.04 岁。Wang.J

研究发现 KP-PLA 的男性患者 (76.24%) 明显高于其他 PLA (20%) [22], 西班牙 Ruiz 等人纳入 188 例 PLA 患者, 其中大肠埃希菌 57 例 (29.5%), 克雷伯杆菌 28 例 (14.5%), 大肠埃希菌肝脓肿平均年龄 69.4 ( $\pm 13.3$ ), 非大肠埃希菌肝脓肿平均年龄 65.9 ( $\pm 13.6$ ), 大肠埃希菌肝脓肿年龄偏大, 但是两组患者的平均年龄差异无统计学意义 ( $P=0.1$ )。Shelat 等人研究 288 名 PLA 患者, 其中 KPPLA 264 例、ECPLA 24 例, 大肠埃希菌肝脓肿平均年龄相比肺炎克雷伯杆菌肝脓肿偏大 (68 vs 62 岁,  $p = 0.049$ ) [23]。大肠埃希菌肝脓肿在性别之间无统计学差异。

### 2.2.2 不同细菌性肝脓肿(PLA)合并基础疾病不同

KP-PLA 表现跟糖尿病有明确相关性<sup>[4, 22, 24]</sup>, 发生胆道疾病和恶性肿瘤几率较其他细菌肝脓肿低。相反大肠埃希菌肝脓肿既往胆道疾病、恶性肿瘤病史较多, 更容易产生耐药菌群分型。

Chan 荟萃分析肺炎克雷伯杆菌肝脓肿有更高的几率合并糖尿病<sup>[25]</sup>。丁蕊<sup>[26]</sup>等分析 89 例 PLA (KPPLA 48 例), 总结出 KP-PLA 合并 DM 可能性较高 (56.3% VS 19.5%), 但是与 Chan 不同的是 KP-PLA 的高血压 (39.6% VS 19.5%)、脂肪性肝病 (29.2% VS 7.3%) 相比非 KP-PLA 多见。来自复旦大学研究 92 例 KPPLA 和 41 例 NKPLA, KP-PLA 更多发生于糖尿病 (45.65% VS 24.39%,  $P=0.02$ )。血糖控制不佳可以削弱 K1/K2 肺炎克雷伯杆菌肝脓肿的中性粒细胞吞噬作用, 但不会削弱非 K1/K2 肺炎克雷伯杆菌肝脓肿的中性粒细胞吞噬作用, 血糖控制不佳是易患血清型 K1/K2 肺炎克雷伯菌肝脓肿的危险因素<sup>[27]</sup>。

新加坡 Shelat 研究总结 EC-PLA 更多地合并缺血性心脏病 (29% VS 14%,  $p=0.048$ ) [23], 可能与患者年龄影响有关, 因为住院患者, 患有缺血性心脏病老年患者更容易住院。ECPLA 多合并胆源性疾病<sup>[28]</sup>、恶性肿瘤<sup>[29]</sup>, CHIN 等分析 202 例 PLA (包括 KP-PLA 55 例、ECPLA 147 例), ECPLA 患者合并恶性肿瘤 (76% VS 32%)、胆道疾病 (33% VS 10%) 多, 胆道梗阻、胆汁淤积、结石刺激均有助于细菌感染, 而大肠埃希菌感染是最常见的<sup>[18]</sup>。恶性肿瘤的发生可能与患者的年龄、胆源性疾病有关, 年龄越大, 发生恶性肿瘤风险越大, 同时胆源性疾病更有助于消化系统肿瘤发生, 比如胆管结石长期慢性刺激、血吸虫的存在都有助于胆管癌的发生。虽然腹部手术提高了大肠埃希菌发病率, 多数研究证实腹部手术

病史在不同 PLA 差异性无统计学意义, Zhang.J 等人研究虽然有腹部手术史患者更容易产生微生物, 大肠埃希菌培养率高于肺炎克雷伯杆菌, 差异不具备统计学意义<sup>[30]</sup>。

### 2.2.3 不同细菌性肝脓肿 (PLA) 临床症状和实验室检查

PLA 患者以发热、腹痛为主要症状, 但是有研究指出不同细菌导致的 PLA 症状有所差别。主要表现在以下 2 个方面: 1、E. coli PLA 的黄疸症状明显 (17% VS 8%)<sup>[23]</sup>, 可能与其合并胆源性疾病有关, 胆道狭窄或梗阻有助于胆汁的淤积, 进而导致黄疸。2、还有的患者症状不典型, 甚至无明显不适<sup>[31, 32]</sup>, 且这类患者大多为 KP-PLA, 合并糖尿病, 原因可能在于老年患者对疼痛的感觉阈值偏高, 敏感性下降, 长期糖尿病患者累及到神经, 糖尿病影响细胞因子/趋化因子的产生和外周单核细胞内杀伤<sup>[27]</sup>, 对疼痛表现不明显。

KP-PLA 和 ECPLA 在实验室检查存在差异, 主要集中在空腹血糖、糖化血红蛋白、GGT、ALP、胆红素, 大多数文章指出, KP-PLA 空腹血糖、糖化血红蛋白偏高, 这点与 KP-PLA 大多合并糖尿病有关, 而 ECPLA 谷氨酰转肽酶 (GGT)、胆红素更高, GGT 和胆红素的升高往往预示着胆汁淤积, 而胆汁淤积的病因往往来自胆道的梗阻或者狭窄, ECPLA 的升高可能与自身合并胆源性疾病有关。台湾一项研究证实<sup>[33]</sup>, KPPLA 相比 ECPLA 血小板更低, 可能存在的原因是 KPPLA 并发症多, 更容易导致菌血症、败血症, 甚至是感染性休克, 严重感染抑制骨髓增生, 进而导致血小板偏低。

### 2.2.4 不同细菌性肝脓肿 (PLA) 影像学诊断表现及治疗预后

KP-PLA 和 ECPLA, 以及其他细菌导致的 PLA 在影像学差异主要集中在脓肿直径大小以及产气脓肿分布。Jing.W 等人将 131 例 PLA 分为 KP-PLA 和非 KP-PLA 对比, 含 Gas 脓肿例数 35VS4, 产气脓肿更多发生于 KP-PLA<sup>[22, 34, 35]</sup>, 可能的原因在于高糖环境<sup>[34]</sup>不光有利于肺炎克雷伯杆菌的增殖, 同时给产气菌群提供良好的培养基, 更有利于产气脓肿的产生。Zhang.J 等提出另外一种看法, 研究纳入 177 例患者, 既往腹部手术史 GFPLA 41 例 (62.1%) 对比 N-GFPLA 136 例 (41.7%) PLA 的产气形成可能与胆肠等腹部手术有关 ( $P=0.002$ )<sup>[36]</sup>。KP-PLA



更容易产生孤立大脓肿<sup>[22, 37]</sup>，直径比 ECPLA 大<sup>[23]</sup>，且对 PLA 的不良预后有关，>5cm 单发脓肿若不及时抗生素及引流治疗，增加死亡的风险。

PLA 在治疗方面无论是 KPPLA 还是 ECPLA 原则相似，建议抗生素及穿刺（引流）治疗<sup>[5, 38, 39]</sup>，及时引流治疗带来效益远远比单纯使用抗生素要高<sup>[2, 40]</sup>。对于抗生素使用效果欠佳，脓肿>3cm 也是建议引流，对于较为难处理的多发 PLA 同样建议引流。

不同细菌导致的 PLA 在预后方面争议比较大，主要集中表现在以下方面：并发症、死亡风险、住院时间。PLA 常见的并发症是菌血症（或败血症）、感染性休克、胸腔积液、腹水、转移性感染、急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征、MODS（多器官功能障碍综合征）等<sup>[4]</sup>。大部分研究认为 KPPLA 的出现菌血症（或败血症）、转移性感染、甚至感染性休克可能性更高，可能存在的原因：（1）负责机体抵御的中性粒细胞趋化与血糖波动水平有关，控制不佳的血糖容易导致中性粒细胞趋化受阻<sup>[4]</sup>。（2）高血糖是细菌生存的良好培养基，有利于细菌繁殖。（3）长期高血糖容易增加肝脏负担，影响胆汁合成以及代谢。（4）转移性感染的增加可能与肺炎克雷伯杆菌更容易发生菌血症和栓塞有关，而糖尿病是发生栓塞的重要危险因素。（5）KP 侵袭性和转移性感染能力加强耐药性，影响其治疗效果<sup>[22]</sup>。（6）hv-KP 的高黏性、生物膜的生成有助于侵袭<sup>[41]</sup>。但是另一部分认为，ECPLA 继发于胆源性疾病，且患者年龄大，自身体质较差，且有不少患者存在恶性肿瘤患者，更容易出现感染加重，若合并厌氧菌，进而发展为菌血症（或败血症）、感染性休克。且大肠埃希菌更容易产生多重耐药细菌，抗生素对其作用有限，不利于控制感染<sup>[42]</sup>。

住院时间是不同细菌导致 PLA 的不同预后第二争议点，大部分研究证实 KP-PLA 需要更长的住院时间，一方面的肺炎克雷伯杆菌有着更高的抗菌敏感性，且容易转移性感染，累及其他器官多，因此住院时间偏长，但是从另一角度讲大肠埃希菌中多重耐药细菌占比较高，抗生素效果有限，住院时间延长，需要进一步研究。关于死亡率，大部分研究证实不同细菌肝脓肿死亡率相近，但是仍有不少文章认为 KPPLA 和 ECPLA 差异性，两者的发生并发症不同，基础疾病不同，死亡率应该有所差异，这类研究提示大肠埃希菌肝脓肿死亡率高于 KP-PLA<sup>[23, 28]</sup>。但是随着影像学检查技术精进，人群对疾病认知的增加，治疗方案、技术不

断革新，抗生素不断升级、治疗过程愈加规范，及时控制病情进展，治愈率得到提升，其结果是治愈率提升，死亡率下降，这点倒是公认的事实。

### 2.3 影响细菌性肝脓肿治疗效果的因素

细菌性肝脓肿病死率在 5%-10%<sup>[7]</sup>，随着治疗方案的不断改进，死亡率一直呈下降趋势，但是 PLA 作为一种常见病，探讨影响治疗因素还是有重要意义的。年龄偏大<sup>[13, 43]</sup>、糖尿病<sup>[38]</sup>是比较认可的影响 PLA 治疗效果的指标。不少研究证实感染性休克、急性肾损伤、合并恶性肿瘤<sup>[12, 44, 45]</sup>、MODS、耐药菌产生、门静脉血栓、胆道感染、血清胆红素 $>5 \text{ mg/dL}$  对细菌性肝脓肿治疗效果有重要影响，更容易出现病情变化。无论肌酐<sup>[12, 31]</sup>、还是尿素氮升高<sup>[46]</sup>，都是说明肾脏受到损伤，肾脏的滤过作用、重吸收作用等功能下降，体内毒性物质排泄不出，体内液体量增加，心脏负担加重，影响预后。菌血症（败血症）、转移性感染、感染性休克，都在说明机体处于严重感染状态，氧耗加重，血流灌注不足，影响器官功能，累及生命。合并恶性肿瘤，肿瘤的产生是机体处于虚弱状态，消耗增加，使器官功能下降，不利于机体的恢复，若出现转移，更不利于患者的康复，影响心肺系统，进而导致死亡。还有一部分研究证实大肠埃希菌的耐药菌产生不利于患者的康复，可能耐药菌的产生不光会加重感染，同样降低抗生素使用效果。Dalong 等总结 1572 例 PLA，GF-PLA（产气肝脓肿）是死亡率、感染性休克和转移性感染的危险因素<sup>[31, 47]</sup>，合并 MODS 患者也不利于 PLA 康复<sup>[13]</sup>，肺部感染或许也是预后不良因素。Geoffrey 等纳入 302 例患者，其中死亡原因是耐药菌产生的 45 例（14.9%， $P < 0.05$ ），死亡原因是门静脉血栓 56 例（18.5%， $P < 0.05$ ）<sup>[7]</sup>。Matias E 等总结死亡患者中血清胆红素 $>5 \text{ mg/dL}$  占 36.36%， $P < 0.001$ ，胆道感染占 81.81%， $P < 0.001$ <sup>[48]</sup>。

总之，熟悉不同菌群的分布特征及对抗生素耐药性，结合不同菌群导致的 PLA 临床特征，有助于在细菌培养结果出之前判断可能存在的细菌感染，指导抗生素用药，并有助于判断病情的变化及预后，为治疗方案的调整提供参考，而中老年患者作为高危人群，把握其临床特点，有助于筛查疾病，对影响 PLA 治疗效果的探究，有利于指导用药，监测病情变化，及时调整治疗方案。

## 第3章 材料和方法

### 3.1 研究对象

2016年9月1日到2022年11月31日就诊于我院确诊为细菌性肝脓肿(PLA)的患者。

### 3.2 诊断标准[40]

临床表现：起病较急，主要症状是寒战高热、肝区疼痛和肝肿大，还会有消化道症状（恶心、呕吐），溃破症状（向上形成右侧脓胸，向下腹膜刺激征，向左破溃入心包，向隔下可成脓肿，肝内溃破可累及血管导致出血）

X线：右叶脓肿可使右侧膈肌升高、反应性胸膜炎或胸水

B超：首选是B超，阳性率96%，可行B超引导下脓肿诊断性穿刺和治疗

CT：阳性率90%

根据病史、临床表现、X线、B超（或CT）等影像学，即可诊断本病。

### 3.3 纳入和排除标准

#### 3.3.1 纳入标准

纳入标准：

- (1)有发热、腹痛、肝区叩痛等临床表现和体征
- (2)影像学检查诊断肝脓肿病灶
- (3)进行血培养或肝穿刺脓液培养

#### 3.3.2 排除标准

- (1)排除阿米巴性肝脓肿、结核性肝脓肿以及其他原因所致的肝脓肿
- (2)临床资料缺失。
- (3)妊娠期或者哺乳患者

- (4)伴有严重心肺功能不全或肝肾功能衰竭者
- (5)无法确诊肝脓肿患者

## 3.4 研究方法

### 3.4.1 一般资料的收集

- (1) 病史资料：性别、年龄、糖尿病、高血压、冠心病、肺炎、胆囊炎、胆石症、恶性肿瘤、手术病史、乙肝、丙肝、肝硬化。
- (2) 预后指标：住院时间、治愈和死亡、并发症等不良事件
- (3) 其他：入院时首发症状、既往类似发病病史。

### 3.4.2 实验室指标的检测

收集患者入院时 24 小时内所化验的相关指标。患者禁食水 8 小时以上，于第二天清晨采取静脉血，立即送至检验科化验。具体包括空腹血糖（Fasting blood-glucose, FBG）、丙氨酸氨基转移酶（Alanine aminotransferase, ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（Aspartate aminotransferase, AST）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶（ $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT）、直接胆红素（direct bilirubin, DBIL）、间接胆红素（indirect bilirubin, IDBIL）、白蛋白（albumin, ALB）、白细胞计数（WBC）、中性粒细胞#(NEU#)、淋巴细胞#(LYM#)、中性粒细胞占比（NEUT%）、平均血小板体积（MPV）、血红蛋白（Hemoglobin,HGB）、肌酐（Scr）、尿素（BUN）、国际标准化比值（INR）、C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、降钙素原（PCT）、C 反应蛋白（CRP）、血沉、糖化血红蛋白、血培养、穿刺液培养。

### 3.4.3 影像学检查

腹部彩超（肝胆胰脾彩超）、腹部 CT、增强腹部 CT、腹部 MRI、增强腹部 MRI

### 3.5 统计学方法

连续变量符合正态分布表示为均数±标准差 ( $\bar{X}\pm S$ ), 满足正态分布的两组间比较选用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的连续变量表示为中位数和四分位间距, 两组间差异性分析选用 Wilcoxon 秩和检验, 多组对比选用非参数检验。分类变量表示为频数和比例, 组间比较选用  $\chi^2$  检验, 对病例数 < 40 例, 预期计数 < 5 的资料采用 Fisher 确切概率法。多因素分析采用 logistic 回归分析。采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。检验水准为  $\alpha=0.05$ , 即  $p<0.05$  差异有统计学意义。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/33534413003011112>