

# 临床药师对1例肝硬化伴自发性腹膜炎患者的抗感染诊疗分析

龙丽辉<sup>1,2\*</sup>, 邹雅敏<sup>1</sup>, 王茂义<sup>1</sup>, 张迪<sup>1</sup>, 姚鸿萍<sup>1</sup>, 尤海生<sup>1</sup>, 董亚琳<sup>1#</sup> (1. 西安交通大学医学院第一附属医院药剂科, 西安 710061; 2. 西安医学院附属医院药剂科, 西安 710077)

中图分类号 R978.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0958-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.34

**摘要** 目的: 探讨肝硬化自发性腹膜炎的诊疗要点, 为肝硬化患者自发性腹膜炎抗菌药物的合理使用提供药学服务和支撑。方法: 临床药师参与1例肝硬化伴自发性腹膜炎患者抗菌药物使用的药学干预。鉴于检出的克雷伯杆菌和大肠埃希菌, 临床药师建议医师将最初的第1代头孢菌素改为第3代头孢菌素, 使用氨曲南腹腔灌注有助于渗出性肝硬化腹水处理, 阐明抗菌药物在肝硬化伴肾功能不全患者中的合理应用。结果: 患者经抗生素腹腔热灌注后腹水未再培养出细菌, 腹水细胞数明显下降, 血培养阴性。结论: 临床药师与临床医务人员的密切配合可以提高肝硬化伴自发性腹膜炎患者用药安全性和有效性。

**关键词** 肝硬化; 自发性腹膜炎; 肾功能减退; 抗菌药物; 药学服务

## Analysis of Anti-infective Diagnosis and Treatment for a Cirrhosis Patient with Spontaneous Bacterial Peritonitis by Clinical Pharmacists

LONG Li-hui<sup>1,2</sup>, ZOU Ya-min<sup>1</sup>, WANG Mao-yi<sup>1</sup>, ZHANG Di<sup>1</sup>, YAO Hong-ping<sup>1</sup>, YOU Hai-sheng<sup>1</sup>, DONG Ya-lin<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the major diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patient with cirrhosis, and to provide pharmaceutical care and support for the rational use of antimicrobial agents. METHODS: Clinical pharmacists participated in pharmaceutical intervention for the use of antimicrobial drugs in a cirrhosis patient with spontaneous bacterial peritonitis. According to detected *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, clinical pharmacist suggested physicians to use third generation cephalosporin instead of first generation cephalosporin; stated intraperitoneal perfusion of aztreonam contributed to ascites due to cirrhosis and rational use of antimicrobial drugs in cirrhotic patients with renal insufficiency. RESULTS: After intraperitoneal hyperthermic perfusion of antimicrobial drugs, bacteria was no longer found, the number of ascites cell decreased significantly and blood culture was negative. CONCLUSIONS: The close cooperation of clinical pharmacists and clinical staff highly improve the safety and effectiveness of drug use of cirrhosis patient with spontaneous bacterial peritonitis.

**KEYWORDS** Cirrhosis; Spontaneous bacterial peritonitis; Renal dysfunction; Antimicrobial agents; Pharmaceutical care

自发性腹膜炎, 也称原发性腹膜炎, 以自发性细菌性腹膜炎(SBP)多见, 它是腹水患者常见的严重的并发症。在肝硬化腹水住院患者中的一次发生SBP的死亡率和1年后的死亡率均较高, 一次发生SBP的死亡率约为20%。即使自发性腹膜炎在医院经使用抗菌药物治愈, 但出院后该病的复发率约为40%~70%, 出院后1~2年的患者死亡率为70%~80%<sup>[1]</sup>。SBP是所有肝硬化腹水住院患者均需经腹腔穿刺筛查的项目之一。SBP使肝脏受损加重, 合并SBP常加速肝损害、肝肾综合征(HRS)和肝性脑病等严重并发症, 应早诊、早治。目前有关SBP治疗的研究取得了很大进展。

本病例为1例临床药师参与的肝硬化腹水伴自发性腹膜炎的病例, 通过与医师及患者的交流, 临床药师深入理解了自发性腹膜炎的临床表现、诊断方法以及治疗原则, 通过查阅资料, 了解到国内外的SBP的治疗指南以及研究热点。我们以指南为指导标准, 结合临床实践与患者的个体情况, 制订个性化的治疗方案, 促进患者安全、有效地使用抗菌药物。

### 1 病例摘要

患者, 女性, 54岁, 体质量50 kg。以“间断腹胀4年, 浮肿2年, 腹痛半天”为主诉, 于2011年8月24日入院。既往4年前因“肝硬化并腹水、脾大”, 开始长期口服利尿药, 具体药物不

- [6] 郝丽杰, 冯明. 老年患者抗生素相关性腹泻易感因素分析[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(9): 1 141.  
[7] 李岩. 抗生素相关性腹泻[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(3): 1 012.  
[8] 治疗指南有限公司. 治疗指南: 内分泌分册[M]. 杨兆军, 译. 2版. 北京: 化学工业出版社, 2005: 40-41.  
[9] 杨雪松. 抗生素相关性腹泻治疗现状评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(6): 406.

- [10] 曹艳菊, 张豫生, 许连壮, 等. 微生态制剂对抗生素相关性腹泻预防作用的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(1): 17.  
[11] Fleischmann W. Vakuumversiegelung zur behandlung des weichteilschadens bei offenen frakturen[J]. *Unfallchirurg*, 1993(96): 488.  
[12] 裘华德, 王彦峰. 负压封闭引流技术介绍[J]. 中国实用外科杂志, 1998, 18(4): 233.  
[13] 吴石白, 关小宏, 王良宸, 等. 负压封闭引流技术治疗重度糖尿病足坏疽的临床观察[J]. 中国综合临床, 2011, 27(10): 1 066.

(收稿日期: 2013-03-05 修回日期: 2013-06-03)

\* 主管药师, 讲师, 博士。研究方向: 心血管药理、临床药学。电话: 029-84277599。E-mail: llhbjd@126.com

# 通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 029-85323243。E-mail: dongyalin@medmail.com.cn

详;2年前因“Ig A 肾病”口服金水宝(990 mg, tid, po)等药物。入院后查体:体温36.7℃,脉搏74次/min,呼吸18次/min,血压100/70 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),重度贫血外貌,上腹正中压痛阳性。肝上界位于右锁中线上第5肋间,肝区有叩击痛,移动性浊音阳性。辅助检查:(1)血常规检查(8月25日):红细胞(RBC)2.38×10<sup>12</sup> L<sup>-1</sup>,血红蛋白(Hbg)71 g/L,白细胞(WBC)1.0×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,血小板(PLT)17×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞百分比(N%)85.2%,淋巴细胞百分比11.8%。(2)血培养及鉴定(8月25日):肺炎克雷伯菌亚种。(3)肝功能(8月25日):丙氨酸氨基转移酶(ALT)18 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)41 U/L,碱性磷酸酶(ALP)128 U/L,谷氨酰胺转氨酶(GGT)170 U/L,总胆固醇(CHOL)2.78 mmol/L,白蛋白(ALB)62.67 g/L。(4)肾功能(8月27日):血尿素氮(BUN)15.85 mmol/L,尿酸(UA)459.45 μmol/L,肌酐(Cr)192.65 μmol/L,血清胱抑素 C(CYS-C)2.74 mg/L。(5)血淀粉酶(AMY)258.1 U/L。入院诊断:隐匿性肝硬化(肝功能失代偿期);原发性腹膜炎;IgA 肾病。

## 2 病例特点

临床药师详细阅读病历后认为,该病例主要有以下几方面需要注意:(1)间断双下肢水肿4年,浮肿2年,腹痛半天;(2)既往有肝硬化、IgA 肾病;(3)辅助检查:该患者血常规检查见三系细胞均低,中性粒细胞百分比增高,提示有严重贫血和感染,同时三系细胞低也是晚期肝硬化的表现;血培养显示感染菌为革兰阴性菌肺炎克雷伯菌亚种;肝功检查见AST/ALT约为2.28>2,可能为酒精性肝硬化,但患者否认饮酒史,ALP和GGT均显著升高,肝炎系列均为阴性,B超提示无血管性疾病,故被初步判断为隐匿性肝硬化;肾功检查结果显示,BUN、UA和Cr水平均显著升高,且根据肌酐值计算患者肌酐清除率(Ccr)为:女性Ccr(ml/min)=[(140-年龄)×体质量×88.4×0.85]/(72×血肌酐)=25.73 ml/min,其中,年龄(周岁)、体质量(kg)、血肌酐(μmol/L)。Ccr正常值:80~120 ml/min,内生肌酐清除率30 ml/min以下,肾单位减少50%~70%,为重度肾损害,提示患者肾病处于慢性肾衰第二阶段氮质血症期。CYS-C比正常值高限高1倍多,提示肾小球滤过滤显著降低。血淀粉酶测定结果显示其为正常者高限的2.58倍,提示可能伴急性胰腺炎。

基于以上病例特点,其初步诊疗计划为:(1)患者因隐匿性肝硬化,宜注意休息、饮食、利尿、保肝、抗纤维化和营养支持治疗;(2)患者有慢性胃病史,且肝硬化病史长久,门脉高压性胃病存在,且正处于季节交替时期,慢性胃病急性发作不排除,给予抑酸、胃黏膜保护治疗;(3)肺炎克雷伯菌培养阳性,给予抗感染治疗;(4)继续完善血常规、凝血六项、输血四项等检查。

## 3 临床诊疗和药学服务过程

### 3.1 临床诊疗和药学服务过程

临床诊疗和药学服务过程见表1。

### 3.2 患者出院教育

出院前临床药师对患者进行了出院教育:(1)休息:失代偿期患者应适当减少活动、避免劳累和保证休息,如果出现严重并发症更应注意卧床休息;(2)饮食教育:应给高热量、适量蛋白质、富含维生素的易消化、无刺激性、含纤维素少的饮食为宜,适当限制动物脂肪。有腹水患者应低钠盐或无钠盐饮食,每日含盐不超过2 g,油脂摄入每日不超过20 g,严重者限制每日的入水量。避免进食粗糙、坚硬食物,应细嚼慢咽,药物应磨成粉状,伴门静脉高压者应避免进硬食和带刺食物。(3)出院后继续目前方案进行利尿治疗、补充蛋白质治疗,并

表1 临床诊疗和用药服务过程

Table 1 The processes of the diagnosis and treatment of anti-microbial agents

入院天数	体征	辅助检查	抗感染用药及治疗
第2天 (8月25日)	体温38.8℃	血培养提示:克雷伯杆菌亚种	头孢唑林钠2.0 g, bid, ivgt
第3天 (8月26日)	腹痛,体温38℃		临床药师提醒医师头孢唑林钠是第一代头孢菌素,主要针对革兰阳性(G <sup>+</sup> )菌,且其肾毒性较大,不适宜对该肾功能不良、革兰阴性(G <sup>-</sup> )菌感染的患者作为抗感染使用
第4天 (8月27日)	腹痛,体温37~39.3℃	腹水常规回报:李凡它反应(+),细胞总数6.280×10 <sup>6</sup> L <sup>-1</sup> ,白细胞数3.200×10 <sup>6</sup> L <sup>-1</sup> ,多形核细胞95×10 <sup>6</sup> L <sup>-1</sup> ;腹水生化:总蛋白24.57 g/L,乳酸脱氢酶(LDH)423 U/L, CL 109.56 mmol/L;腹水胆红素12.85 μmol/L	医师采纳了临床药师的意见,停用了头孢唑林钠,更换为第三代头孢菌素,即头孢甲肟2 g, bid, ivgt治疗。临床药师提示头孢甲肟用于肾功能减退患者,如果使用,则应减量。医师于8月29日将该药用法变为1 g, bid, ivgt
第5天 (8月28日)	腹痛,体温38℃左右	腹水征(+)	继续抗炎治疗。今天开始腹腔引流
第6天 (8月29日)	腹痛,发热,咳嗽	Murphy征(+),上腹CT提示胆囊炎、胆囊结石	继续给予头孢甲肟患者Murphy征(+),结合上腹CT提示胆囊炎,治疗上联合厌氧菌抗感染治疗;今日加用奥硝唑氯化钠0.5 g, bid, ivgt治疗胆囊炎
第7天 (8月30日)	腹痛,体温38.5℃	B超提示胆囊继发改变,胆囊积液、胆汁淤积,结合患者全腹压痛阳性,反跳痛弱阳性,无腹肌紧张,考虑继发性腹膜炎	继续头孢甲肟+奥硝唑联合治疗
第8天 (8月31日)	腹痛减轻,体温恢复正常	腹水常规及生化提示总细胞数较前未减少,白细胞数有上升趋势,考虑患者原发性腹膜炎	继续头孢甲肟+奥硝唑联合治疗,同时给予氨曲南 bid 腹腔灌注
第9天 (9月1日)	腹痛,体温正常	腹部CT检查:胆囊炎、胆囊结石;急查腹部立卧位提示:低位不全肠梗阻;腹水常规生化提示:渗出液示原发性腹膜炎	继续腹腔引流、抗感染、支持治疗
第12天 (9月4日)	腹痛减轻,体温正常	腹水需氧菌培养示检出大肠埃希菌,对庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素、亚胺培南、美罗培南、复方磺胺甲噁唑、头孢替坦、哌拉西林/他唑巴坦敏感;腹水厌氧菌培养出屎肠球菌,对庆大霉素、链霉素、替加环素、万古霉素、利奈唑胺敏感,结合腹水培养情况支持原发性腹膜炎诊断	腹水培养检出大肠埃希菌及屎肠球菌,为肠道移位菌群,属G <sup>-</sup> 及G <sup>+</sup> 菌,已使用第三代头孢菌素和抗厌氧菌药物治疗,继续抗生素腹腔灌注。临床药师提示由于屎肠球菌对第三代头孢菌素存在耐药性,此时宜根据药敏结果更换抗厌氧药,但此时体温正常已第3天,表明抗菌有效,可继续使用并观察
第15天 (9月7日)	无腹痛,无发热	腹水化验细胞数明显下降	继续抗感染治疗
第17天 (9月9日)	无腹痛,无发热	血常规提示:RBC 2.39×10 <sup>12</sup> L <sup>-1</sup> , Hbg 69 g/L, WBC 2.7×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> , PLT 59×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> , N% 80.51%,淋巴细胞百分比12.72%,三系细胞下降考虑脾功能亢进引起	继续抗感染治疗
第18天 (9月10日)	无腹痛,无发热	腹水培养无菌生长,腹水生化及腹水常规均提示漏出液,细胞数及白细胞数明显下降,腹水清亮且引流液减少,符合肝硬化一般腹水表现,较前明显好转	继续全身抗感染治疗,拔除腹腔引流管,停用腹腔灌注抗生素
第21天 (9月13日)	无腹痛,无发热	患者经抗生素腹腔灌注后腹水未再培养出细菌,腹水细胞数明显下降,血培养阴性;现及时拔除腹腔引流管后3 d患者无腹痛、发热等不适	今日停用静脉用抗菌药头孢甲肟和奥硝唑注射液
第22天 (9月14日)	无腹痛,无发热	今日出院	

定期在医院进行肝肾功能检查,同时防止和治疗并发症。

## 4 讨论

### 4.1 肝硬化患者腹水性质及SBP的判断

SBP患者常有发热、腹痛、腹水聚增、呕吐和意识不清等体征。诊断以腹水中性粒细胞计数>0.25×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>(没有外科腹

内感染灶),腹水为渗出液及进行腹水细菌培养结果判断<sup>[2]</sup>。腹水渗出液和漏出液的鉴别见表2。

表2 腹水渗出液与漏出液的鉴别

Tab 2 The identification of exudant and transudate of ascites

项目	渗出液	漏出液
病因	炎症性、恶性肿瘤	门脉高压、心源性
外观	混浊	澄清
凝固性	常自行凝固	一般不凝固
李氏试验	+	-
蛋白质定量	≥25 g/L	<25 g/L
细菌	感染者可找到细菌	无致病菌存在
细胞数,mm <sup>-3</sup>	>500	<100

当临床肝硬化诊断不清时,通过血清-腹水白蛋白梯度(SAAG)[血清腹水白蛋白梯度(g/dl)=血清白蛋白(g/dl)-腹水白蛋白(g/dl)]进行计算,可以将门脉高压性腹水与其他原因所致的腹水区别开来。如果SAAG≥1.1g/dl,腹水可归因于门静脉高压,其准确性大约为97%。Kasztelan-Szczerbinska B等<sup>[9]</sup>研究表明,SBP腹水培养阳性率仅为16.2%,而SBP患者C-反应蛋白(CRP)的检测阳性率为80.4%。所以SBP的诊断指标有待不断更新,以指导临床及时准确地治疗。

#### 4.2 腹膜炎合并胆囊炎的抗感染治疗评价

2011年全国高等学校教材《内科学》第7版<sup>[1]</sup>,对于腹膜炎的治疗指出:(1)抗生素治疗,应选择对G<sup>-</sup>菌有效、腹水浓度高、肾毒性小的抗生素,以头孢噻肟等第3代头孢菌素为首选,可联合青霉素与β-内酰胺酶的复合制剂或联用喹诺酮类药物,静脉给药;(2)静脉输注白蛋白,可以降低HRS的发生率,提高生存率。另外,国际腹膜透析协会(International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD)在《2010年腹膜炎的治疗指南》中指出:腹膜炎的经验性初始治疗,应尽快开始腹腔内注射抗生素治疗(至少保留6h),覆盖G<sup>-</sup>菌的可用第1代头孢菌素或万古霉素,覆盖G<sup>-</sup>菌的可用第3代头孢菌素或氨基糖苷类药物<sup>[5]</sup>。Angeloni S等<sup>[6]</sup>通过对SBP患者以腹水中性粒细胞计数>0.25×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>(没有外科腹内感染灶)为唯一指标进行了筛选,其中SBP腹水培养为阳性的仅占24%,在给予头孢噻肟的经验抗感染治疗后,研究结果表明,有效率达59%。

本例患者住院后,8月25-26日使用头孢唑林钠2.0 g、bid、ivgtt进行抗肺炎克雷伯菌感染,效果不佳;8月27日-9月13日使用头孢甲肟2 g、bid、ivgtt(8月29日开始用法为1 g、bid、ivgtt)防治自发性腹膜炎症状;8月29日-9月13日联用奥硝唑氯化钠0.5 g、bid、ivgtt进行预防和治疗原发性腹膜炎和胆囊炎,效果良好;8月31日-9月10日使用氨基曲南1.0 g和100 ml 0.9%生理盐水进行腹腔灌注治疗,效果良好。

该方案存在问题:8月25日该患者经查为肺炎克雷伯菌引起的感染,该菌为G<sup>-</sup>菌,常存在于人体上呼吸道和肠道,首选氨基糖苷类抗生素,如庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素、阿米卡星,可肌肉注射、静脉滴注或管腔内用药。重症宜加用头孢菌素如头孢孟多、头孢西丁和头孢噻肟等。如果哌拉西林、美洛西林与氨基糖苷类联用,以及氧氟沙星疗效亦佳。部分病例使用氯霉素、四环素及SMZ-TMP亦有效。故选用头孢菌素类药物治疗。该患者检测到克雷伯菌和大肠埃希菌,同Sirinthornpunya S等<sup>[7]</sup>报道,是SBP最常见的感染菌,若使用头孢

曲松、喹诺酮类、哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦的敏感率分别为50%、53.3%、70%和93.3%,即第3代头孢菌素可选,且对头孢哌酮/舒巴坦最敏感。与本例中使用第3代头孢菌素的处理基本一致。由于该患者肾功能不良,所以宜用肾损害较小的第3代头孢菌素,如头孢他啶、头孢曲松和头孢甲肟等;第1代头孢菌素由于其对G<sup>+</sup>菌作用较强,而且对肾损害较大,不建议使用。该患者的抗菌药物首选了第1代药物头孢唑林钠,1.0 g、bid、ivgtt,由于该药的肾功能损害,所以选药种类不适合。

Ccr正常值范围是80~120 ml/min,内生肌酐清除率30 ml/min以下,肾单位减少50%~70%,为重度肾损害。由于该患者肌酐清除率Ccr为25.73 ml/min,提示患者肾病处于慢性肾衰第二阶段氮质血症期,使用抗菌药物,仍然应注意剂量问题。头孢甲肟成人一般日剂量为1~2 g,分两次给予;中、重度感染,可增加至日剂量为4 g,分2~4次给予。但是对肾功能不全的患者,大量用药时,有时可引起痉挛等。临床药师建议医生应将头孢甲肟2 g、bid、ivgtt的用法更改为1 g、bid、ivgtt。医师于用药2 d后接受了临床药师的建议,效果良好,促进了患者的安全用药。

腹水需氧菌培养回示检出大肠埃希菌,对环丙沙星、庆大霉素、亚胺培南、美罗培南、复方磺胺甲噁唑、妥布霉素、哌拉西林/他巴唑敏感;腹水厌氧菌培养出屎肠球菌,对庆大霉素、替加环素、莫西沙星、利奈唑胺敏感,结合腹水培养情况支持原发性腹膜炎诊断。腹水培养检出大肠埃希菌及屎肠球菌,为肠道移位菌群,属G<sup>-</sup>菌及厌氧菌,给予第3代头孢菌素静脉抗感染,使用氨基曲南1.0 g和100 ml 0.9%生理盐水进行腹腔灌注治疗,又给予奥硝唑氯化钠以进行厌氧菌的联合治疗,效果良好。

#### 参考文献

- [1] Alaniz C, Regal RE. Spontaneous bacterial peritonitis: a review of treatment options[J]. *PT*, 2009, 34(4):204.
- [2] Dou XG. Diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients[J]. *Chin J Liver Dis*, 2008, 16(6):408.
- [3] Kasztelan-Szczerbinska B, Slomka M, Celinski K, et al. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic inpatients with decompensated liver cirrhosis: a pilot study[J]. *Adv Med Sci*, 2011, 56(1):13.
- [4] 陆再英,钟南山,谢毅,等.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2011:455-456.
- [5] Anonymity. Abstracts of the ISPD 15th international conference on pre- enatal diagnosis and therapy[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(Suppl):1.
- [6] Angeloni S, Leboffe C, Parente A, et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(17):2757.
- [7] Sirinthornpunya S, Luangvichcharoen K. Effect of 4% gelofusine plus antibiotics on renal impairment and mortality in high-risk cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(Suppl 3):77.

(收稿日期:2013-06-11 修回日期:2013-10-08)