

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.05.037

梗阻性黄疸患者经内镜逆行胰胆管造影术后胆道感染的病原菌分布、耐药性及影响因素分析*

凌 玲¹ 胡久叶² 杜晓莉¹ 周青敏² 袁梅美²

(1 湘南学院附属医院消化内镜中心 湖南 郴州 423000; 2 湘南学院附属医院消化内科 湖南 郴州 423000)

摘要 目的:探讨梗阻性黄疸患者经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)术后胆道感染病原菌分布、耐药性以及导致术后胆道感染的影响因素。**方法:**选择 2016 年 3 月至 2019 年 10 月我院收治的 310 例行 ERCP 治疗的梗阻性黄疸患者,根据 ERCP 术后是否发生胆道感染将其分为感染组(50 例)和未感染组(260 例)。检测胆道感染患者病原菌种类及其耐药性,多元 Logistic 回归分析影响梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染的影响因素。**结果:**ERCP 术后胆道感染发生率为 16.13%,大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、屎肠球菌是主要致病菌,检出率分别为 40.79%、13.16%、9.21%、6.58%。大肠埃希菌、铜绿假单胞菌对头孢类、氨基糖苷类抗生素耐药率高,粪肠球菌、屎肠球菌对利福平、喹诺酮类抗生素耐药率高,大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、屎肠球菌均对利奈唑胺、亚胺培南敏感。多元 Logistic 回归分析结果显示,恶性病变、ERCP 2 次及以上、胆胰管汇流异常、术后胆管引流不畅是梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染的危险因素($P<0.05$),术后预防性使用抗生素是保护因素($P<0.05$)。**结论:**梗阻性黄疸患者 ERCP 术后存在一定胆道感染风险,革兰氏阴性菌是主要致病菌,临床应注重对高危因素预防,有必要术后选择敏感抗生素预防性治疗。

关键词:梗阻性黄疸;经内镜逆行胰胆管造影;胆道感染;病原菌;耐药性;影响因素

中图分类号:R657.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)05-966-05

Pathogenic Bacteria Distribution, Drug Resistance and Influencing Factors of Biliary Tract Infection in Patients with Obstructive Jaundice after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography*

LING Ling¹, HU Jiu-ye², DU Xiao-li¹, ZHOU Qing-min², YUAN Mei-me²

(1 Digestive Endoscopy Center, Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou, Hunan, 423000, China;

2 Department of Digestive Internal, Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou, Hunan, 423000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the distribution of pathogenic bacteria, drug resistance and influence factors of biliary tract infection in patients with obstructive jaundice after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). **Methods:** From March 2016 to October 2019, 310 patients with obstructive jaundice who received ERCP in our hospital were selected, and they were divided into the infected group (50 cases) and the uninfected group (260 cases) according to whether biliary tract infection occurred after ERCP. Pathogenic bacteria types and drug resistance of biliary tract infection patients were detected, and multiple Logistic regression analysis was performed to analyze the influence factors of biliary tract infection in patients with obstructive jaundice after ERCP. **Results:** The incidence of biliary tract infection after ERCP was 16.13%, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* were the main pathogenic bacteria, and the detection rate were 40.79%, 13.16%, 9.21% and 6.58%, respectively. *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* had high drug resistance to cephalosporins and aminoglycosides, while *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* had high drug resistance to rifampicin and quinolones. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* were all sensitive to linezolid and imipenem. Multiple Logistic regression analysis showed that malignant lesion, two or more time ERCP, abnormal biliary duct confluence and postoperative obstruction of bile duct drainage were risk factors for biliary tract infection in patients with obstructive jaundice after ERCP ($P<0.05$). Postoperative prophylactic use of antibiotics was a protective factor ($P<0.05$). **Conclusion:** Obstructive jaundice patients after ERCP have a certain risk of biliary tract infection, gram negative bacteria are the main pathogens, clinical attention should be paid to the prevention of high-risk factors, it is necessary to choose postoperative sensitive antibiotic preventive treatment.

Key words: Obstructive jaundice; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Biliary tract infection; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Influence factor

Chinese Library Classification(CLC): R657.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)05-966-05

* 基金项目:湖南省临床医疗技术创新引导项目(2018SK52002)

作者简介:凌玲(1980-),女,本科,主治医师,研究方向:消化内镜诊断,E-mail: linling@163.com

(收稿日期:2019-12-01 接受日期:2019-12-26)

前言

梗阻性黄疸是由胆胰系统肿瘤、胆道结石和炎性狭窄等多种原因引起的胆管梗阻性黄疸,可引起胆管炎,延误肿瘤治疗时机、降低生活质量、增加患者死亡率^[1-3]。经内镜逆行胰胆管造影 (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 是治疗梗阻性黄疸的有效手术方法,可显著减轻胆道压力,降低血胆红素水平,改善患者预后,其治疗梗阻性黄疸的成功率达 85%以上^[4]。胆道感染是 ERCP 术后常见并发症之一,感染降低手术治疗效果,继发其它器官感染,增加患者医疗负担^[5-7]。了解 ERCP 术后胆道感染病原菌分布、耐药性以及导致胆道感染的影响因素有助于预防胆道感染的发生,采取针对性的治疗,鉴于此,本研究通过分析我院近年来接受 ERCP 治疗的梗阻性黄疸患者临床资料,探讨胆道感染病原菌分布、耐药性和影响因素,现整理报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:① 典型黄疸临床表现;超声显示肝内胆管扩张,胆管内径 ≥ 4 mm,总胆红素(Total bilirubin, T-Bil) ≥ 230 μ mol/L; ② 行 ERCP 手术治疗,具备手术指征;③ 临床资料完整。排除标准:① 因溶血、肝功能障碍、肝内胆汁淤积等其它因素引起的黄疸; ② 术前明确诊断的急慢性感染; ③ 临床资料缺失。选择 2016 年 3 月至 2019 年 10 月我院收治的 310 例行 ERCP 治疗的梗阻性黄疸患者,根据 ERCP 术后是否发生胆道感染将其分为感染组(50 例)和未感染组(260 例)。胆道感染诊断标准^[8]:术后发热、恶心、呕吐;黄疸加重、血清转氨酶升高、血尿淀粉酶异常;腹膜炎体征;胆汁引流液病原学培养阳性。

1.2 方法

ERCP 术后感染患者均取胆汁引流液 10 mL 于培养瓶,立刻送检进行病原菌培养和药敏试验。采用光学显微镜对

收集的标本进行涂片观察,选取合格标本(鳞状上皮细胞 < 10 个 HP)接种于培养瓶,放入 BACT/ALERT3D 培养仪,室温培养 24~72h,观察有菌落生长,取菌落用生理盐水稀释后采用法国生物 - 梅里埃 ATB 系列微生物检验仪和配套细菌鉴定试条(ID32GN)进行细菌鉴定,操作流程和标准严格遵守美国临床实验室标准化研究所 (Clinical Laboratory Standardization Institute, CLSI) 颁布的标准。药敏试验主要采取 MIC 法或 Kirby-Bauer 法(K-B 法),取纯菌落标本,应用法国梅里埃 ATB 系列自动药敏鉴定分析仪进行药敏试验,结果依据 CLSI 标准进行。质控菌株由中国疾病预防控制中心提供,包括大肠埃希菌株标准菌株 CICC-21530,铜绿假单胞菌株 ATCC27853 (5PK/罐),金黄色葡萄球菌标准菌株 CICC-21600。

1.3 临床资料收集

从数字化病人管理系统中提取患者基线资料,包括年龄、性别、梗阻部位(肝门、肝总管)、病变性质(良性、恶性)、手术时间、术中是否置入胆道支架、ERCP 次数、术后预防性使用抗生素情况、术前胆红素水平、胆胰管汇流异常、术后胆管引流不畅等。

1.4 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析,率、构成比、分类资料等以率(%)表示采用 χ^2 检验。多元 Logistic 回归分析影响梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染的影响因素。所有统计均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病原菌分布

本组 ERCP 术后共发生 50 例胆道感染,发生率为 16.13%,共培养 76 株菌株,其中革兰氏阴性菌 62 株,占 81.58%,革兰氏阳性菌 14 株,占 18.42%,革兰氏阴性菌以大肠埃希菌检出率最高,占 40.79%,革兰氏阳性菌以粪肠球菌检出率最高,占 9.21%,见表 1。

表 1 ERCP 术后胆道感染患者病原菌分布

Table 1 Distribution of pathogenic bacteria in patients with biliary tract infection after ERCP

Pathogenic bacteria	Plant number (plant)	Composition ratio (%)
Gram-negative bacteria	62	81.58
<i>Escherichia coli</i>	31	40.79
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	13.16
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	7.89
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	6.58
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	5.26
<i>Gas bacillus</i>	2	2.63
<i>Oligotrophomonas maltophilia</i>	2	2.63
other	2	2.63
Gram-positive bacteria	14	18.42
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	9.21
<i>Enterococcus faecium</i>	5	6.58
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1.32
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1.32

2.2 ERCP 术后胆道感染病原菌耐药性分析

大肠埃希菌对头孢类、庆大霉素、利福平耐药率高,对万古霉素、利奈唑胺、氨苄西林、阿莫西林克拉维酸钾、亚胺培南敏感。铜绿假单胞菌对庆大霉素高度耐药,对头孢类抗生素有较

高耐药率,对利奈唑胺、亚胺培南敏感。粪肠球菌、屎肠球菌均对利福平、左氧氟沙星、莫西沙星、环丙沙星以及头孢类抗生素耐药率高,对利奈唑胺、亚胺培南敏感。见表2。

表2 菌株药物耐药情况 例(%)
Table 2 drug resistance cases of bacterial n (%)

Antibiotics	<i>Escherichia coli</i> (n=31)	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=7)	<i>Enterococcus faecium</i> (n=5)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=10)
Rifampicin	20(64.52)	6(85.71)	5(100.00)	1(10.00)
Vancomycin	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(20.00)
Tetracycline	12(38.71)	2(28.57)	3(60.00)	1(10.00)
Macrodantin	6(19.35)	2(28.57)	2(40.00)	3(30.00)
Gentamicin	26(83.87)	4(57.14)	3(60.00)	10(100.00)
Linezolid	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Ciprofloxacin	21(67.74)	5(71.43)	4(80.00)	3(30.00)
Levofloxacin	20(64.52)	4(57.14)	5(100.00)	5(50.00)
Moxifloxacin	10(32.26)	4(57.14)	4(80.00)	1(10.00)
Cefotaxime	23(74.19)	5(71.43)	5(100.00)	9(90.00)
Cefoxitin	31(100.00)	4(57.14)	3(60.00)	8(80.00)
Ceftriaxone	30(96.77)	3(42.86)	4(80.00)	7(70.00)
Ampicillin	0(0.00)	1(14.29)	1(20.00)	3(30.00)
Potassium amoxicillin clavulinate	0(0.00)	0(0.00)	1(20.00)	2(20.00)
Imipenem	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

2.3 影响梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染的单因素分析

梗阻部位、病变性质、手术时间、ERCP 次数、术后预防性使用抗生素、术前胆红素水平、胆胰管汇流异常、术后胆管引流不畅与梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染有关 ($P<0.05$),年龄、性别、术中置入胆管支架与梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染无关($P>0.05$),见表3。

2.4 影响梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染的多因素分析

纳入单因素分析中具有统计学差异项目(梗阻部位、病变性质、手术时间、ERCP 次数、术后预防性使用抗生素、术前胆红素水平、胆胰管汇流异常、术后胆管引流不畅)为自变量,以 ERCP 术后胆道感染为因变量,建立多元 Logistic 回归,逐步法排除无关项目,校正年龄、性别混杂因素,最终多元 Logistic 回归分析结果显示,恶性病变、ERCP 2 次及以上、胆胰管汇流异常、术后胆管引流不畅是梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染的危险因素 ($P<0.05$),术后预防性使用抗生素是保护因素 ($P<0.05$),见表4。

3 讨论

胆道是 ERCP 术后感染好发部位之一,ERCP 手术对胆道产生一定损伤,降低胆道抵御外界病原菌入侵能力,导致病原菌定植、扩散和感染^[10,11]。本研究梗阻性黄疸 ERCP 术后胆道感染发生率 16.13%,此外,革兰氏阴性菌是导致梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染的主要致病菌, 占有菌株的 81.58%,其

中以大肠埃希菌检出率最高,占 40.79%,其次是革兰氏阴性菌的肠球菌(粪肠球菌和屎肠球菌)共占有菌株的 15.79%,说明肠道细菌入侵是导致 ERCP 术后胆道感染的主要因素,分析原因与肠道病原菌逆行感染有关。相关报道显示大肠杆菌是胆道疾病患者胆汁中检出率最高的菌种,大肠埃希菌在胆道定植是导致抗生素耐药的主要原因^[12-14]。肠球菌是广泛分布于人和动物消化道内的导致院内感染的重要致病菌,可引起尿路、腹腔感染和危及生命的败血症^[15]。铜绿假单胞菌在胆汁和胆道中有广泛的分布,是 ERCP 术后胆道感染的主要致病菌之一,本研究铜绿假单胞菌检出率 13.16%,仅次于大肠埃希菌,说明铜绿假单胞菌是引起 ERCP 术后胆道感染的常见致病菌之一。

积极了解病原菌耐药性有助于临床合理用药,控制感染,改善预后^[16,17]。本研究显示铜绿假单胞菌对氨基糖苷类、头孢类抗生素有较高耐药率,对利奈唑胺、亚胺培南敏感,大肠埃希菌对头孢类、氨基糖苷类、利福平均有较高耐药率高,对万古霉素、利奈唑胺、氨苄西林、阿莫西林克拉维酸钾、亚胺培南敏感,提示临床对于大肠埃希菌感染可选择青霉素、碳青霉烯类、利奈唑胺等敏感抗生素治疗。肠球菌均对利福平、喹诺酮类药物以及头孢类抗生素耐药率高,对万古霉素、利奈唑胺、亚胺培南敏感,其中屎肠球菌比粪肠球菌耐药性更强,提示 ERCP 术后胆道感染致病菌耐药现象普遍,临床对于 ERCP 术后胆道感染患者应合理抗感染治疗,根据药敏试验选择敏感抗生素^[18,19]。

恶性梗阻性黄疸是由胰头癌、胆管癌及多种转移癌导致的

表 3 梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染的单因素分析结果 例(%)

Table 3 Single factor analysis of biliary tract infection after ERCP in patients with obstructive jaundice n (%)

Groups	Infection group (n=50)	Uninfected group(n=260)	χ^2	P
Age				
≥ 60 years old	23(46.00)	140(53.85)	1.106	0.291
<60 years old	27(54.00)	120(46.15)		
Gender				
Male	36(72.00)	178(68.46)	0.255	0.612
Female	14(28.00)	82(31.54)		
Site of obstruction				
Porta	33(66.00)	116(44.62)	8.343	0.003
Common bile duct	17(34.00)	144(55.38)		
Lesions nature				
Benign	15(30.00)	147(56.54)	13.186	0.000
Malignant	35(70.00)	113(43.46)		
Operation time				
≥ 60 min	29(58.00)	87(33.46)	12.451	0.000
<60 min	21(42.00)	173(66.54)		
Preoperative prophylactic use of antibiotics				
Yes	30(60.00)	150(57.69)	0.104	0.748
No	20(40.00)	110(42.31)		
ERCP frequency				
First time	11(22.00)	154(59.23)	26.375	0.000
Two or more time	39(78.00)	106(40.77)		
Postoperative prophylactic use of antibiotics				
Yes	15(30.00)	138(53.08)	10.079	0.001
No	35(70.00)	122(46.92)		
Preoperative bilirubin level				
≥ 80 μmol/L	31(62.00)	103(39.62)	10.708	0.001
<80 μmol/L	19(38.00)	157(60.38)		
Abnormal bile duct confluence				
Yes	26(52.00)	62(23.85)	21.330	0.000
No	24(48.00)	198(76.15)		
Postoperative obstruction of bile duct drainage				
Yes	28(56.00)	74(28.46)	16.697	0.000
No	22(44.00)	186(71.54)		

表 4 梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染的多元 Logistic 回归分析结果

Table 4 Results of multiple logistic regression analysis of biliary tract infection in patients with obstructive jaundice after ERCP

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Malignant lesion	0.825	0.212	15.144	2.281(1.635~13.143)	0.000
Two or more time ERCP	0.525	0.174	9.104	1.690(1.145~8.928)	0.009
Postoperative prophylactic use of antibiotics	-0.603	0.160	14.203	0.547(0.243~0.965)	0.000
Postoperative obstruction of bile duct drainage	0.537	0.175	9.416	1.711(1.124~9.351)	0.005
Abnormal biliary duct confluence	0.475	0.152	9.766	1.608(1.031~7.661)	0.001

胆道梗阻,患者因原发肿瘤因素的存在免疫力低下和严重营养不良,难以抵御细菌入侵。胆管癌患者由于肿瘤压迫导致胆管狭窄,术中往往需要放置金属支架,如果术后引流不畅可增加肠道菌群感染机率^[20,21]。ERCP 可有效缓解胆管高压和梗阻症状,改善高胆红素血症,但是多次行 ERCP 生理干扰大,严重改变胆道解剖位置,增加插管难度,导致手术失败以及逆行感染的发生^[22-24]。本研究显示恶性病变患者、ERCP 手术 2 次及以上患者术后胆道感染率明显高于未感染组,病变性质、ERCP 操作次数分别增加术后胆道感染 2.281、1.690 倍风险。预防性使用抗生素是否能减少术后感染并发症风险一直存有争议,徐平等人^[25]认为合理的术后预防性使用抗生素可降低 ERCP 术后胆道感染的机率(4.44% VS 8.02%);蒲珂等人^[26]认为预防性使用抗生素可降低胆管-腹腔分流术后细菌培养阳性率,但不能降低术后感染机率。本研究术后胆道感染患者 30.00%预防性使用抗生素,明显低于未感染组患者,术后预防性使用抗生素最终进入回归方程,证实其与 ERCP 术后胆道感染的关系。我们认为对于明确胆管狭窄、阻塞患者可在术后可预防性使用抗生素,以降低术后胆道感染风险。术后胆管引流是解除胆管梗阻的关键,通畅的胆管引流有助于降低 ERCP 术后主要并发症风险^[27],如果引流不畅可导致胆汁淤积,肠道病原菌滋生蔓延,引起胆道感染^[28]。胆胰管汇流异常指胰管、胆管在十二指肠壁外汇合,可引起 Oddi 括约肌功能紊乱,现有研究显示胆胰管汇流异常可引起胆道和胰腺感染^[29,30]。本研究也显示胆胰管汇流异常明显增加梗阻性黄疸患者 ERCP 术后胆道感染机率。ERCP 术后胆道感染的预防主要有:胆管癌、胆胰管汇流异常患者应积极做好感染预防;ERCP 失败可考虑经内镜鼻胆管引流术;术后可合理给予敏感抗生素预防,并保持术后胆管引流通畅。

综上,梗阻性黄疸患者 ERCP 术后存在较大胆道感染风险,大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、屎肠球菌是主要致病菌,致病菌对头孢、喹诺酮类、氨基糖苷类等存在较高耐药率,可选用利奈唑胺、亚胺培南等敏感抗生素治疗。恶性病变、2 次及以上 ERCP、术后胆管引流不畅、胆胰管汇流异常患者是 ERCP 术后胆道感染的危险因素,临床应重视对高危因素的防控,对于高危患者可预防性使用抗生素治疗。

参考文献(References)

- [1] Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2015, 18(4): 197-200
- [2] Xie Y, Guo C, Liu Y, et al. Dexmedetomidine activates the PI3K/Akt pathway to inhibit hepatocyte apoptosis in rats with obstructive jaundice[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(6): 4461-4466
- [3] Wu YL, Li ZL, Zhang XB, et al. Yinchenhao decoction attenuates obstructive jaundice-induced liver injury and hepatocyte apoptosis by suppressing protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase-induced pathway [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25 (41): 6205-6221
- [4] 中华医学会消化内镜分会 ERCP 学组. ERCP 诊治指南 (2010 版) (一)[J]. 中华消化内镜杂志, 2010, 27(3): 113-118
- [5] 沈建伟, 邵志江, 珊巴嘎, 等. 头孢哌酮联合利福平预防内镜逆行胰胆管造影术后胆道感染的分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28 (3): 428-431
- [6] Kochar R, Banerjee S. Infections of the biliary tract [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2013, 23(2): 199-218
- [7] 张秀军, 陆建春, 薛源, 等. 以胆道感染为主要临床表现的小胆管型原发性硬化性胆管炎 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(11): 2188-2189
- [8] 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10(1): 9-13
- [9] 胡钢, 钱小星, 杨仁保. ERCP 术后发生胆道感染的危险因素 [J]. 肝胆外科杂志, 2015, 23(1): 29-31
- [10] Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, et al. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with perianapillary cancer[J]. Br J Surg, 2017, 104(2): e182-e188
- [11] Zhao J, Wang Q, Zhang J. Changes in Microbial Profiles and Antibiotic Resistance Patterns in Patients with Biliary Tract Infection over a Six-Year Period[J]. Surg Infect (Larchmt), 2019, 20(6): 480-485
- [12] Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. Pathogen infections and primary biliary cholangitis[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 195(1): 25-34
- [13] Hsu D Dr, Melzer M. Strategy to reduce E. coli bacteraemia based on cohort data from a London teaching hospital [J]. Postgrad Med J, 2018, 94(1110): 212-215
- [14] 赵顺金, 符一骐, 祝茂仙, 等. 大肠埃希菌血流感染患者耐药性及预后影响因素分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(32): 2496-2500
- [15] 官旭, 毛丽芬, 任建敏. 胆道肠球菌感染的相关危险因素与耐药性比较分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(1): 53-55, 67
- [16] Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, et al. Antimicrobial susceptibility of common pathogens isolated from postoperative intra-abdominal infections in Japan[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(5): 330-340
- [17] 王学智, 刘正才, 张小晶, 等. 低位胆道恶性梗阻性黄疸术前胆红素异常的处理策略探讨 (附 134 例报告)[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4656-4660, 4676
- [18] Xia J, Gao J, Tang W, et al. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance [J]. Biosci Trends, 2016, 10(1): 14-21
- [19] Farooq L, Memon Z, Ismail MO, et al. Frequency and antibiogram of multi-drug resistant pseudomonas aeruginosa in a Tertiary Care Hospital of Pakistan[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(6): 1622-1626
- [20] Sohn WM, Jung BK, Hong SJ, et al. Low-Grade Endemicity of Opisthorchiasis, Yangon, Myanmar[J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(7): 1435-1437
- [21] 李杭, 潘志坚, 王军, 等. 胆管引流联合抗菌药物对胆管癌术后胆瘘合并腹腔感染患者的临床疗效 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(21): 3274-3277
- [22] Adler DG. ERCP biliary cannulation difficulty as a function of papillary subtypes: a tale of shapes and Shar-Pei dogs[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 90(6): 964-965
- [23] Hashimoto R, Chehade NEH, Samarasekera JB. Bilateral metal stent placement: ERCP through EUS-guided gastroenterostomy[J]. Video GIE, 2019, 4(11): 514-516
- [24] 黄平, 张筱凤, 吕文, 等. 内镜超声下胆道引流在经内镜逆行胰胆管造影失败的恶性梗阻性黄疸中的价值 [J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(4): 246-249

- [5] Zhang J, Wang H. Morroniside protects against chronic atrophic gastritis in rat via inhibiting inflammation and apoptosis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 6016-6023
- [6] 邱新萍, 王洪, 邹济源, 等. 清利化浊方联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌相关慢性非萎缩性胃炎脾胃湿热证 40 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(5): 405-408
- [7] 贾梦真, 高峰, 孙玥, 等. 香连片治疗反流性食管炎大鼠食管黏膜菌群构成变化研究[J]. *中国医药*, 2019, 14(12): 1842-1846
- [8] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海) [J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(11): 721-738
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011·天津)[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2012, 17(3): 172-177
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 266-268
- [11] Meli Ł LE, Mărginean MO, Mocan S, et al. The usefulness of inflammatory biomarkers in diagnosing child and adolescent's gastritis: STROBE compliant article[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(26): e16188
- [12] Lin CQ, Wang LH, Yang L, et al. Abnormalities in acute salivary biochemical characteristic responses to gustatory stimulation with citric acid in chronic non-atrophic gastritis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(9): 1563-1570
- [13] 郑坤玉. 采用黄连汤加味对脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎的临床治疗分析[J]. *当代临床医刊*, 2015, 28(4): 1550-1550, 1551
- [14] 张然. 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与环氧合酶-2、细胞凋亡关系的研究进展[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(35): 142-144
- [15] 刘守亮, 苏锐, 张莉, 等. 参芪饮对脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎伴肠化生的病理及 Caspase-3 表达的干预研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2011, 19(3): 167-169
- [16] 刘贤, 何帮顺, 林康, 等. 幽门螺杆菌基因分型与胃病关系研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(7): 1390-1393
- [17] 龚敏珠, 王玉刚. 香连片治疗慢性非萎缩性胃炎 60 例临床观察[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(28): 109-110
- [18] 陈先华, 宋洁, 刘引, 等. 香连片联合培菲康治疗非感染性腹泻临床观察[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(8): 1328-1329
- [19] 邹立军, 彭嵘, 吴银达, 等. 参苓白术颗粒联合香连片治疗代谢综合征 30 例临床观察[J]. *上海中医药大学学报*, 2015, 29(5): 37-40
- [20] Yuan Zi-min, Chen Yue, Gao Hui, et al. Comparative Pharmacokinetic Profiles of Three Protoberberine-type Alkaloids From Raw and Bile-processed *Rhizoma coptidis* in Heat Syndrome Rats[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(49): 51-57
- [21] Wei X, Feng XP, Wang LY, et al. Improved method for inducing chronic atrophic gastritis in mice [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(12): 1115-1125
- [22] Lv YP, Cheng P, Zhang JY, et al. *Helicobacter pylori*-induced matrix metalloproteinase-10 promotes gastric bacterial colonization and gastritis[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(4): eaau6547
- [23] Zhang J, Wang H. Morroniside protects against chronic atrophic gastritis in rat via inhibiting inflammation and apoptosis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 6016-6023
- [24] 代金玉, 苏卫仙, 史增辉, 等. 幽门螺旋杆菌感染与慢性胃炎患者 IL-8、IL-10、CRP 水平以及血脂指标的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(12): 2396-2400
- [25] Ishikura N, Usui Y, Ito H, et al. *Helicobacter pylori* (HP) infection alone, but not HP-induced atrophic gastritis, increases the risk of gastric lymphoma: a case-control study in Japan [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(8): 1981-1987

(上接第 970 页)

- [25] 徐平平, 曾春艳, 龙顺华, 等. 经内镜逆行胰胆管造影术后预防性使用抗菌药物的价值[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(12): 828-832
- [26] 蒲珂, 李庆国, 李国栋, 等. 预防性应用抗生素对脑室-腹腔分流术后感染的影响[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(3): 298-301
- [27] Kishi Y, Shimada K, Nara S, et al. The type of preoperative biliary drainage predicts short-term outcome after major hepatectomy [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2016, 401(4): 503-511
- [28] 杨涌, 王旭浩, 杨兴建, 等. 胆胰恶性肿瘤 ERCP 支架植入术后胆道感染的防治策略[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(7): 922-926
- [29] Gürsoy Çoruh A, Gülpınar B, Baş H, et al. Frequency of bile duct confluence variations in subjects with pancreas divisum: an analysis of MRCP findings[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24(2): 72-76
- [30] 张诚, 杨玉龙, 林美举, 等. 内镜下胆胰管乳头括约肌切开引流预防急性胆源性胰腺炎复发 [J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(6): 516-517