

经验性抗生素治疗对急性结石性胆囊炎患者预后的影响

寇伟伟, 惠朝阳, 任广明, 党张峰

中国人民解放军空军第九八六医院普通外科 (西安 710062)

【摘要】目的 探究经验性抗生素治疗 (EAT) 对急性结石性胆囊炎 (ACC) 患者并发症和死亡的影响。**方法** 回顾性收集 2016 年 1 月至 2022 年 1 月中国人民解放军空军第九八六医院普外科就诊的 ACC 患者病历资料。根据抗生素的使用情况, 将 ACC 患者分为充分 EAT (AEAT) 组和不充分 EAT (IEAT) 组。观察并分析两组 ACC 患者并发症发生率和 30 d 住院死亡率。**结果** 研究共纳入 504 例 ACC 患者, 337 例 (66.87%) ACC 患者被纳入 AEAT 组, 167 例 (33.13%) ACC 患者被纳入 IEAT 组。多因素 Logistic 回归分析显示, AEAT 是总并发症 [OR=0.625, 95%CI (0.419, 0.932), $P=0.021$] 和感染并发症 [OR=0.512, 95%CI (0.33, 0.791), $P=0.003$] 的保护因素。多因素 COX 风险比例回归分析显示, AEAT 是 ACC 患者 30 d 死亡风险的保护因素 [HR=0.238, 95%CI (0.070, 0.810), $P=0.022$]。**结论** AEAT 可降低 ACC 患者并发症发生率和死亡率。

【关键词】 胆囊炎; 急性结石性胆囊炎; 经验抗生素治疗; 并发症

The impact of empirical antibiotic treatment on the prognosis of patients with acute calculous cholecystitis

Wei-Wei KOU, Chao-Yang HUI, Guang-Ming REN, Zhang-Feng DANG

Department of General Surgery, The 986th Hospital of Chinese People's Liberation Army Air Force, Xi'an 710062, China

Corresponding author: Zhang-Feng DANG, Email: dzf578119562@163.com

【Abstract】Objective To explore the impact of empirical antibiotic treatment (EAT) on complications and mortality in patients with acute calculous cholecystitis (ACC). **Methods** This study retrospectively collected ACC patients from the department of general surgery of The 986th Hospital of Chinese People's Liberation Army Air Force from January 2016 to January 2022. According to the use of antibiotics, ACC patients were divided into an adequate EAT (AEAT) group and an insufficient EAT (IEAT) group. The incidence of complications and 30-day hospitalization mortality rate in two groups of ACC patients were observed and analyzed. **Results** A total of 504 ACC patients were included in this study. 337 (66.87%) ACC patients were included in the AEAT group, and 167 (33.13%) ACC patients were included in the IEAT group. Multivariate Logistic regression analysis showed that AEAT was a protective factor for total complications [OR=0.625, 95%CI (0.419, 0.932), $P=0.021$] and infection complications [OR=0.512, 95%CI (0.331, 0.791), $P=0.003$].

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202311141

通信作者: 党张峰, 主治医师, Email: dzf578119562@163.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

Multivariate COX risk proportional regression showed that AEAT was a protective factor for the 30-day mortality risk in ACC patients [OR=0.238, 95%CI (0.070, 0.810), $P=0.022$].

Conclusion AEAT can reduce the incidence of complications and mortality in ACC patients.

【Keywords】Cholecystitis; Acute calculous cholecystitis; Experience in antibiotic treatment; Complications

急性胆囊炎 (acute cholecystitis, AC) 是一种常见的外科急腹症, 大多由胆囊结石阻塞胆囊管所致, 是急诊外科就诊常见原因之一。流行病学研究显示, AC 的发病率呈逐年上升的趋势, 且约 80% 的患者为急性结石性胆囊炎 (acute calculous cholecystitis, ACC) [1]。目前, 腹腔镜胆囊切除术是轻度或中度胆囊炎患者的首选治疗方式 [2-3]。然而, 对于重症患者而言, 治疗选择的差异较大, 有胆囊造口术和抗生素治疗。然而, 经验性抗生素治疗 (empiric antibiotic treatment, EAT) 是重症患者治疗选择的核心内容 [4-5]。

既往研究显示, 充分 EAT (adequate empiric antibiotic treatment, AEAT) 可改善腹部感染患者的临床结局, 促进预后 [5]。Membrilla-Fernández 等 [6] 进一步证实, AEAT 可改善继发性腹膜炎患者的预后, 降低发病率和死亡率。目前国内外研究缺乏 EAT 对 ACC 患者预后影响的数据, 仅有少数研究分析了 ACC 微生物学、EAT 和临床结局之间的关系。Coccolini [7] 和 Suh 等 [8] 描述了 AC 患者的耐药模式, 并证实 EAT 在轻度或中度 AC 中的临床应用价值。然而, 上述研究存在一定的局限性, 并不能明确 EAT 不足和不良临床结局之间的关系。此外, Miguel-Palacio 等 [9] 最新一项研究显示, 培养阳性的 ACC 患者并发症和死亡风险更高, EAT 可改善 ACC 患者的临床预后, 特别是重症患者。另一项研究显示, 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、痴呆、年龄 > 80 岁和术前使用血管活性胺是 ACC 患者死亡的独立危险因素 [10]。

EAT 对 ACC 患者临床结局的关系尚不明确, 现有研究证据缺乏一定的可靠性, 有必要深入探究 EAT 对 ACC 患者临床结局的影响。因此, 本研究基于中国人民解放军空军第九八六医院普通外科就诊的 ACC 患者, 探究 EAT 对 ACC 患者临床预后的影响, 以期对 ACC 的合理治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性收集 2016 年 1 月至 2022 年 1 月中国人民解放军空军第九八六医院普通外科就诊的 ACC 患者病历资料。纳入标准: ①经临床或病理诊断为 ACC 者 [10-11]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③病原学培养结果阳性。排除标准: ①术后胆囊炎、急性胆管炎、急性胰腺炎、无结石性胆囊炎、胆囊癌等患者; ②存在抗生素治疗禁忌症者; ③缺乏细菌培养结果; ④临床资料不完整。本研究经中国人民解放军空军第九八六医院医学伦理委员会批准 (批件号: 2023-012)。

1.2 方法

根据抗生素治疗情况, 将患者分为 AEAT 组和不充分 EAT 组 (insufficient empiric antibiotic treatment, IEAT)。参考 Miguel-Palacio 等 [9] 研究, 对 AEAT 和 IEAT 定义如下: AEAT: ①入院 24 h 内至少给予 1 次静脉注射抗生素药物治疗; ②当 ACC 患者样本中分离的所有细菌对接受的经验性抗生素敏感。IEAT: 当 ACC 患者样本中分离的细菌对接受的经验性抗生素具有中等敏感性或耐药或 ≥ 1 耐药细菌或对抗生素中等敏感。

通过电子病例系统回顾性收集人口学特征 (性别和年龄)、基础病史 (COPD、高血压病和糖尿病)、治疗方式、东京指南分级和临床结局 (是否发生并发症、是否死亡和死亡时间)。

抗生素主要使用头孢噻肟联合甲硝唑或哌拉西林-他唑巴坦。对于有严重感染和不良预后危险因素的患者, 需要碳青霉烯类经验治疗, 联用或不联用利奈唑胺或抗真菌药物。大部分 ACC 患者接受手术治疗, 其手术方式为腹腔镜胆囊切除术或开腹胆囊切除术。少数患者接受非手术治疗, 其治疗方式为超声引导下胆囊造口术或单独抗生素治疗。

培养物主要来源: ①术中培养物取自腹膜内

胆汁和胆囊内胆汁；②血液培养物均来自外周血和（或）中心静脉导管。

1.3 结局指标

研究的主要终点为 ACC 患者 30 d 生存期和死亡率。30 d 生存期定义为从诊断 ACC 开始或入院 30 d 内因任何原因导致的死亡时间。30 d 死亡率定义为从诊断 ACC 开始或入院 30 d 内任何原因引起的死亡人数占总人数的百分比。研究的次要研究结局是住院期间并发症发生情况，包括总并发症（total complications, TC）发生率、感染性并发症（infection complications, IC）发生率、手术部位感染并发症（surgical site infection complications, SSIC）发生率、严重并发症（severe complications, SC）发生率。并发症严重程度采用 Clavien-Dindo 分级标准评估，其中严重并发症被定义为 Clavien-Dindo 分级 > IIIa^[12]。

1.4 统计分析

研究采用 SPSS 23.0 软件行数据处理及统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较行独立样本 *t* 检验；计数资料以 *n*（%）表示，行卡方检验。采用 Logistic 回归探讨 ACC 患者并发症与 EAT 的关系。采用 COX 风险比例回归分析 ACC 患者死亡与 EAT 之间的关系。采用 Kaplan-Meier 曲线分析 EAT 与 ACC 患者住院 30 d 死亡的关系，以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究共纳入 504 例 ACC 患者。AEAT 组 337 例（66.87%），IEAT 组 167 例（33.13%）。AEAT 组和 IEAT 组在年龄（*P*=0.365）、性别（*P*=0.765）、COPD（*P*=0.352）、高血压病（*P*=0.167）等方面差异均无统计学意义，具体见表 1。

2.2 EAT对并发症的影响

AEAT 组 ACC 患者总并发症发生率、感染并发症发生率、手术部位感染并发症发生率和严重并发症发生率显著低于 IEAT 组，差异有统计学意义（*P* < 0.05）。而 AEAT 组和 IEAT 组在使用血管活性药物方面差异无统计学意义（*P* > 0.05）。具体见表 2。

以并发症为因变量，EAT 和其他变量为自变量进行了单因素和多因素 Logistic 回归。多因素 Logistic 回归结果显示，AEAT 是总并发症和感染并发症的保护因素，即 AEAT 可有效降低总并发症发生率和感染并发症发生率。而 AEAT 对手术部位感染并发症和严重并发症方面未见显著影响（*P* > 0.05）。具体见表 3。

2.3 EAT对ACC患者30 d死亡的影响

在 30 d 内，AEAT 组 ACC 患者发生 4 例（1.18%）死亡，而 IEAT 组 ACC 患者发生 8 例（4.79%）死亡。以死亡为因变量，EAT 和其他

表1 AEAT组和IEAT组一般资料比较

Table 1. Comparison of General Information between the AEAT Group and the IEAT Group

特征	AEAT组（ <i>n</i> =337）	IEAT组（ <i>n</i> =167）	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	72.55 ± 7.54	73.18 ± 7.25	0.608	0.365
性别[<i>n</i> （%）]			0.089	0.765
男	189（56.08）	96（57.49）		
女	148（43.92）	71（42.51）		
COPD[<i>n</i> （%）]	46（13.65）	28（16.77）	0.866	0.352
高血压病[<i>n</i> （%）]	94（27.89）	37（22.16）	1.911	0.167
糖尿病[<i>n</i> （%）]	78（23.15）	32（19.16）	1.039	0.308
治疗方式[<i>n</i> （%）]			0.243	0.622
手术治疗	324（96.14）	159（95.21）		
胆囊造口或单独抗生素治疗	13（3.86）	8（4.79）		
东京指南分级[<i>n</i> （%）]			1.320	0.517
TG I	47（13.95）	28（16.77）		
TG II	128（37.98）	67（40.12）		
TG III	162（48.07）	72（43.11）		

表2 AEAT组和IEAT组的并发症发生情况[n (%)]
Table 2. Complications in the AEAT and IEAT groups [n (%)]

项目	AEAT组 (n=337)	IEAT组 (n=167)	χ^2	P
使用血管活性药物	23 (6.82)	11 (6.59)	0.010	0.920
TC	175 (51.93)	111 (66.47)	9.616	0.002
IC	82 (24.33)	72 (43.11)	18.563	<0.001
SIIC	43 (12.76)	44 (26.35)	14.435	<0.001
SC	48 (14.24)	47 (28.14)	14.105	<0.001

注：TC：总并发症；IC：感染并发症；SIIC：手术部位感染并发症；SC：严重并发症

表3 EAT对ACC患者并发症的影响
Table 3. Effect of EAT on complications in ACC patients

项目	单因素 Logistic 回归		多因素因素 Logistic 回归	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
TC	0.545 (0.371, 0.802)	0.002	0.625 (0.419, 0.932)	0.021
IC	0.424 (0.286, 0.630)	< 0.001	0.512 (0.331, 0.791)	0.003
SIIC	0.409 (0.256, 0.654)	< 0.001	0.581 (0.326, 1.038)	0.066
SC	0.424 (0.269, 0.668)	< 0.001	0.587 (0.339, 1.017)	0.058

注：TC：总并发症；IC：感染并发症；SIIC：手术部位感染并发症；SC：严重并发症

变量为自变量进行 COX 风险比例回归。单因素 COX 风险比例回归结果表明，AEAT 与 ACC 患者 30 d 死亡密切相关 (P=0.021)。多因素 COX 风险比例回归显示，AEAT 是 ACC 患者 30 d 死亡风险的保护因素 [HR=0.238, 95%CI (0.070, 0.810) , P=0.022], 即 AEAT 可降低 ACC 患者 30 d 死亡率。Kaplan–Meier 曲线分析显示，AEAT 组 ACC 患者的 30 d 总体生存率明显高于 IEAT 组总体生存率，差异具有统计学意义 (P=0.012)。具体见图 1。

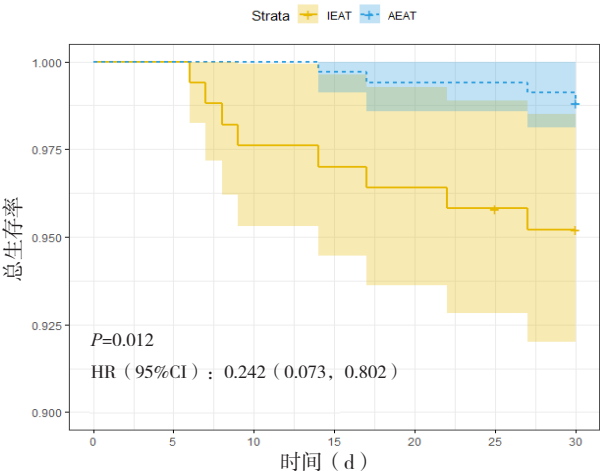


图1 AEAT组和IEAT组总生存率的比较
Figure 1. Comparison of overall survival rates between the AEAT group and the IEAT group

3 讨论

细菌感染是 ACC 的致病因素之一，EAT 对 AC 患者治疗至关重要。然而，关于 EAT 对 ACC 患者预后的影响存在一定争议，目前，国内探讨 EAT 对 ACC 患者预后的影响相关研究较少，有必要进一步研究以明确 EAT 对 ACC 患者的预后影响。本研究共纳入 504 例 ACC 患者，约 33.13% (167 例) 的 ACC 患者未接受 AEAT，该数据与既往的研究一致 [7-9,13-14]。

van Braak 等 [15] 研究显示，术前无抗生素组 AC 患者比接受 EAT 患者的临床结局更差，即较高的并发症发生率，特别是感染并发症。然而，Miguel–Palacio 等 [9] 研究表明，AEAT 并未降低 ACC 患者并发症发生率 (包括总并发症、感染并发症、手术部位感染并发症和严重并发症)。其可能原因是 Miguel–Palacio 等 [9] 研究的样本量 (283 例) 较少，降低了统计分析过程中的检验效能。Suh 等 [8] 发现 AEAT 可降低 ACC 患者的死亡率，然而其研究存在明显的局限性。首先，研究人群仅包括轻度或中度 AC，排除了严重 AC (TG III) 患者；此外，研究人群还包括无结石性胆囊炎患者，进一步增加了研究结论的异质性。因此，AEAT 与 AC 患者之间的临床结局关系有待进一步明确。Miguel–Palacio 等 [9] 研究改进了研究方案，其研究表明 AEAT 可降低 ACC 患者的死亡率，

与本研究结果大致相符。本研究结果显示, AEAT 组和 IEAT 组在总并发症发生率、感染并发症发生率、手术部分感染并发症和严重并发症发生率之间存在显著差异。多因素分析进一步表明, AEAT 可降低 ACC 患者总并发症和感染并发症发生率, 该结论与既往研究大致相符^[15]。

综上所述, AEAT 可降低 ACC 患者的并发症发生率和死亡率。然而, 本研究也存在一定的局限性。第一, 本研究是一个回顾性的研究, 在样本人群的选择上可能存在一定的选择偏倚。第二, 并未探讨 EAT 对病原学阴性的 ACC 患者的预后影响。第三, 未探讨抗生素使用时间(术前或术后)对患者预后的影响。上述局限性可能限制了本研究结论的推广使用。因此, 仍需大样本、多中心的前瞻性研究进一步证实 EAT 对 ACC 患者的预后影响。

参考文献

- 1 Morales-Maza J, Rodríguez-Quintero JH, Santes O, et al. Percutaneous cholecystostomy as treatment for acute cholecystitis: what has happened over the last five years? a literature review[J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2019, 84(4): 482-491. DOI: 10.1016/j.rgm.2019.06.004.
- 2 Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis(with videos)[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1): 41-542. DOI: 10.1002/jhbp.515.
- 3 Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: fowchart for the management of acute cholecystitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 25(1): 55-72. DOI: 10.1002/jhbp.516.
- 4 Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1): 3-16. DOI: 10.1002/jhbp.518.
- 5 Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis[J]. *Ann Surg*, 1991, 214(5): 543-549. DOI: 10.1097/00000658-199111000-00001.
- 6 Membrilla-Fernández E, Sancho-Insenser JJ, Girvent-Montllor M, et al. Effect of initial empiric antibiotic therapy combined with control of the infection focus on the prognosis of patients with secondary peritonitis[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2014, 15(6): 806-814. DOI: 10.1089/sur.2013.240.
- 7 Cocolini F, Sartelli M, Catena F, et al. Antibiotic resistance pattern and clinical outcomes in acute cholecystitis: 567 consecutive worldwide patients in a prospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2015, 21: 32-377. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.07.013.
- 8 Suh SW, Choi YS, Choi SH, et al. Antibiotic selection based on microbiology and resistance profiles of bile from gallbladder of patients with acute cholecystitis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2969. DOI: 10.1038/s41598-021-82603-8.
- 9 Miguel-Palacio MD, González-Castillo AM, Membrilla-Fernández E, et al. Impact of empiric antibiotic therapy on the clinical outcome of acute calculous cholecystitis[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2023, 408(1): 345. DOI: 10.1007/s00423-023-03063-4.
- 10 González-Castillo AM, Sancho-Insenser J, Miguel-Palacio MD, et al. Mortality risk estimation in acute calculous cholecystitis: beyond the Tokyo Guidelines[J]. *World J Emerg Surg*, 2021, 16(1): 24. DOI: 10.1186/s13017-021-00368-x.
- 11 Hirota M, Takada T, Kawarada Y, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007, 14(1): 78-82. DOI: 10.1007/s00534-006-1159-4.
- 12 中国医师协会胸外科医师分会, 胸外科专业术语标准化委员会. 胸外科疾病标准化诊疗术语 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 81-106.
- 13 Fortuño MG, Villach LG, Vidal SS, et al. Biliary microbiota in cholecystectomized patients: review of empirical antibiotherapy[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2019, 32(5): 426-3120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31531672/>.
- 14 Nitzan O, Brodsky Y, Edelstein H, et al. Microbiologic data in acute cholecystitis: ten years' experience from bile cultures obtained during percutaneous cholecystostomy[J]. *Surg Infect(Larchmt)*, 2017, 18(3): 345-349. DOI: 10.1089/sur.2016.232.
- 15 van Braak WC, Ponten JEH, Loozen CS, et al. Antibiotic prophylaxis for acute cholecystectomy: PEANUTS II multicentre randomized non-inferiority clinical trial[J]. *Br J Surg*, 2022, 109(3): 267-273. DOI: 10.1093/bjs/znac441.

收稿日期: 2023 年 11 月 01 日 修回日期: 2023 年 11 月 22 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮