

· 肝病的诊断与治疗 · 专家论坛 ·

细菌性肝脓肿的流行病学及临床诊治进展

闫巍¹ 李智伟²¹ 中国医科大学附属盛京医院检验科, 沈阳 110004; ² 中国医科大学附属盛京医院感染科, 沈阳 110004

通信作者: 李智伟, Email: lizw@sj-hospital.org

【摘要】 近年来, 细菌性肝脓肿发病呈上升趋势, 亚洲主要由肺炎克雷伯菌感染引起, 临床症状趋于不典型, 需要依据临床表现、影像学 and 病原学等进行诊断, 治疗以抗菌药物联合超声引导脓肿穿刺引流为主, 手术治疗仅在特殊情况下采用。

【关键词】 肝脓肿; 细菌感染; 肺炎克雷伯菌; 诊断

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20221110-00238

Progress in epidemiology and clinical diagnosis and treatment of pyogenic liver abscessYan Wei¹, Li Zhiwei²¹Clinical Laboratory, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; ²Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Li Zhiwei, Email: lizw@sj-hospital.org

【Abstract】 In recent years, the incidence of pyogenic liver abscess (PLA) is on the rise, mainly caused by *Klebsiella pneumoniae* in Asia. Clinical symptoms of PLA tend to be atypical, and the diagnosis is on the basis of clinical manifestations, imaging and etiology. The main treatment is antibiotics combined with ultrasound-guided abscess puncture and drainage, and surgical treatment is only used in special cases.

【Key words】 Liver abscess; Bacterial infections; *Klebsiella pneumoniae*; Diagnosis

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20221110-00238

细菌性肝脓肿 (pyogenic liver abscess, PLA) 是由细菌、真菌感染引起的肝脏感染性疾病, 约占肝脓肿发病率的 80%。PLA 易患因素包括胆道疾病、肝脏疾病和糖尿病等。近年来, 随着人口老龄化及免疫功能低下人群的增加, 影像及介入穿刺技术等诊治方法的进步, PLA 在流行病学、病原体分布、临床特征以及诊疗方法上都发生了很大的变化, 肝脓肿的诊断率和治愈率提高, 外科手术率及死亡率降低, 在全球范围内其死亡率为 1%~31%^[1]。本文结合近年 PLA 的文献及中国医科大学附属盛京医院的临床数据, 分析其流行病学及临床诊治进展。

一、流行病学

PLA 在全球各地均存在, 因不同地区人口平均

寿命、卫生保健状况等因素, PLA 的发病率略有差异。中国大陆地区 PLA 年发病率为 (1.1~3.6)/10 万^[2], 部分亚洲国家年发病率达到 (12~18)/10 万, 欧美国国家为 (1.0~4.1)/10 万, 美国的总发病率为 3.6/10 万^[3]。近年来 PLA 发病率呈逐年上升趋势, 1994—2005 年, 美国 PLA 发病率年均增长率为 4.1%^[3], 中国台湾 PLA 的年发病率也从 2000 年的 10.83/10 万逐渐增加到 2011 年的 15.45/10 万^[4]。

性别分布上, 男性发病率为 3.3/10 万, 高于女性的 1.3/10 万^[5], Serraino 等^[6]报告了 2000—2016 年, 欧洲地区 109 例 PLA 患者, 其中 56.9% (62/109) 为男性, 患者年龄 18~92 岁, 平均年龄 65.4 岁。

年龄分布上, PLA 主要影响中老年人群, 发病

人群多为 50~60 岁。35 岁以上人群随年龄增长发病率逐渐增加,青年及儿童也有发病。Alkomos 等^[7]研究显示,PLA 患者 113 例,其中 60% 为男性,男性和女性的平均年龄分别为 (54±20) 岁和 (58±19) 岁,2012—2013 年和 2016—2017 年的发病率逐年增加。

中国医科大学附属盛京医院在 2012 年 1 月至 2018 年 12 月共收治 404 例 PLA 病例,男性占 59.7% (241/404); 年龄 (59.6±1.8) 岁,范围为 17~89 岁,其中 50~59 岁为高发年龄段,占 29.7% (120/404)。

二、感染来源及危险因素

PLA 感染来源主要有 4 个途径,包括:门静脉途径、胆道途径、肝动脉途径和直接肝脏途径,部分患者感染来源不清,称为隐源性感染。开放性肝脏外伤性破裂,或者由邻近器官破溃直接侵入,细菌可直接进入肝脏引起肝脓肿,这类原因占比不高,却容易导致临床误诊^[8]。PLA 病因最初主要由急性阑尾炎、外伤等腹腔内感染引起,目前胆道疾病的并发症引起的 PLA 约占 40%,但隐源性肝脓肿高达 55%^[9-11]。Serraino 等^[6]研究表明,PLA 的 4 种病因中,糖尿病病因占 7.3%,血源性病因占 12%,隐源性肝脓肿病因占 25.7%,胆道疾病病因占 55%。胆道疾病病因构成包括:良性的胆囊炎、胆管炎、胆道结石、疤痕胆道狭窄和肝囊肿,恶性疾病包括胆管癌、胰腺癌、肝细胞癌、肝转移和胆囊癌等。

PLA 的易患因素包括糖尿病、潜在的肝胆或胰腺疾病和胃肠道恶性肿瘤^[6,12]。PLA 可能是高达 15% 隐匿的腹腔内恶性肿瘤的初始表现。中国台湾 Kao 等^[13]在 1996—2008 年随访了无癌症病史的 PLA 患者,发现 47.6% (598/1 257) 的患者患有糖尿病,经随访,186 例被诊断为癌症,包括 56 例肝癌,22 例胆道癌和 40 例结直肠癌,他们认为 PLA 可能是癌症,特别是肝胆癌和结肠癌发病的先兆,在这类患者中,应进行进一步的调查以发现隐匿性癌症。

三、病原体分布

引起 PLA 的病原体包括革兰阴性肠杆菌科细菌(克雷伯菌约 54%,埃希菌属约 29%)、变性杆菌属及假单胞菌属;革兰阳性葡萄球菌属,链球菌及肠球菌属等。大肠埃希菌及链球菌是欧美地区 PLA

的主要致病菌,中国乃至整个亚太地区,PLA 最主要病原菌为克雷伯菌(如肺炎克雷伯菌)。中国 PLA 病原体克雷伯菌占 42%~70%,在糖尿病患者中多见^[14,15]。

美国 Alkomos 等^[7]研究显示,在 96 例 PLA 患者中进行了脓汁培养,其中 27 例为多微生物生长,占 28% (27/96); 大肠埃希菌阳性者占 16% (15/96),肺炎克雷伯菌阳性者占 7% (7/96)。意大利 Serraino 等^[6]发现,在 62 例经皮穿刺肝脓肿患者中,25 例肝脓肿培养阳性(阳性率 40.3%)。最常见的细菌是大肠埃希菌 (26.5%), 其次是链球菌 (13.2%) 和厌氧菌 (13.2%), 其他包括肠球菌 (11.3%) 和葡萄球菌 (7.5%)。印度 Kumar 等^[16]发现,肺炎克雷伯菌是最常见的需氧菌株,其次是阴沟肠杆菌、沙门菌气单胞菌和金黄色葡萄球菌,其他需氧菌株为大肠埃希菌、奇异变形杆菌和厌氧菌等。

中国医科大学附属盛京医院 156 例血或脓液细菌培养阳性的 PLA 患者中,肺炎克雷伯菌感染占 78.2% (122/156), 大肠埃希菌感染占 9.6% (15/156), 屎肠球菌感染占 4.5% (7/156), 鲍曼不动杆菌感染占 3.8% (6/156)。

四、临床表现

PLA 的主要临床表现是发热、寒战和腹痛,但具有典型三联征表现的患者仅占约 30%, 25% 的患者伴有恶心和呕吐、厌食、体重减轻等;腹部体征包括右上腹疼痛、肝区叩痛、肌紧张、甚至有反跳痛等。约半数的肝脓肿患者可出现肝肿大、右上腹压痛或黄疸^[7]。部分 PLA 患者起病时仅表现为发热,因此在因发热首诊的患者中,在进行充分问诊、体格检查及胸部影像学评估后仍不能明确感染病灶时,应考虑肝脓肿的可能性,特别是合并糖尿病的患者。PLA 患者腹部症状及体征常不明显,易造成漏诊、误诊,无典型腹痛的患者不能排除肝脓肿可能。临床表现不典型的原因包括:脓肿早期较小或脓肿位置较深未累及肝包膜、早期应用抗菌药物延缓病情进展、高龄患者应激反应及腹痛等不适感觉减弱、细菌毒力较弱、被腹部其他疾病掩盖等。

Serraino 等^[6]研究显示,PLA 患者最常见的临床表现为发热,占 73%, 随后分别为右侧上腹部疼痛

(63.3%), 呕吐恶心(28.4%), 乏力(26.6%), 体重减轻(17.4%)和黄疸(12.8%)。

中国医科大学附属盛京医院的 404 例 PLA 患者的临床表现主要为发热(97.5%, 394/404)、畏寒寒战(80.9%, 327/404)、乏力(63.4%, 256/404)、食欲不振(50.2%, 203/404)、肝区叩痛(48.0%, 194/404)、恶心呕吐(34.4%, 139/404)和黄疸(7.7%, 31/404)。

五、诊断

PLA 的诊断主要依据症状、体征, 血常规、CRP、降钙素原(procalcitonin, PCT)等炎症指标, 血液及脓汁细菌培养, 影像学检查综合判断。影像检查是确定肝脓肿的主要手段, 血常规、CRP 和 PCT 等炎症指标有助于指向细菌感染及反映炎症反应的严重程度, 细菌培养有助于确定病原菌种类及指导抗菌药物选择^[7]。

超声、CT 或 MRI 检查是 PLA 发现和诊断的主要手段, 超声因方便易得、经济、可重复性强, 引导穿刺引流等常作为一线检测手段, CT 及 MRI 可更早诊断肝脓肿。典型 PLA 超声特点为囊壁厚、内缘多不光滑、可呈虫蛀样内壁、边界不清, 其脓腔内可见浮动的点状回声; CT 通常表现为圆形、卵圆形界限清楚、密度不均的低密度区, 增强可出现典型的“日晕征”或“环月征”。MRI 在 T1 加权像上呈现低信号, T2 加权像上呈现高信号^[7]。

PLA 患者在抗菌药物使用前送检血液或脓汁细菌培养可提高阳性率, 有利于病原学诊断及指导抗菌药物治疗, 高通量测序可协助精确诊断病原微生物。Chemaly 等^[18]报告 38 例细菌性肝脓肿患者中 47.4%(18/38) 有近期腹部手术(包括移植手术), 47.4%(18/38) 有胆道或肝脏疾病, 31.6%(12/38) 有腹腔肿瘤(包括胆管癌、胰脏癌、大肠腺癌、胃腺癌、腹内纤维瘤), 其 50.0%(19/38) 的 PLA 患者血培养阳性。然而, 上海仁济医院报道了 105 例肝脓肿患者, 从症状出现到诊断的平均时间为(12.9±10.5) d, 血培养阳性率仅为 1.9%, 脓液培养阳性率为 37.9%^[9]。上述研究结果表明, 不同疾病来源、不同诊断时间的 PLA 人群, 血细菌培养阳性率差异较大, 脓汁培养可在一定程度上增加细菌学诊断证据

的可靠性。

宏基因组测序(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)技术可以快速、精确地检出致病微生物^[20]。对于血或脓液培养阴性的 PLA 患者, 临床医生可利用 mNGS 技术对 PLA 进行早期诊断, 并准确实施抗感染治疗。

PLA 还可出现白细胞计数、CRP、PCT 及其他炎症因子等炎症指标的升高及血清胆红素、转氨酶、碱性磷酸酶升高, 严重者可出现肌钙蛋白升高、凝血指标异常、血肌酐升高、低白蛋白血症、贫血(正细胞正色素性贫血)及血小板下降等指标异常。Du 等^[21]研究显示, 脓肿大小与白细胞增加、白蛋白减少、体温恢复正常时间相关。因此白细胞计数、生化指标、炎症指标检查有助于感染的诊断及严重性的评判。

六、治疗

PLA 患者治疗主要包括以抗菌药物应用为基础的内科综合治疗、经皮肝脓肿穿刺引流和手术治疗 3 种方法。在进行病灶局部治疗前需完善全身状况的评估并给予支持治疗。病情评估包括生命体征监测、营养风险评估、脏器功能评估等。对于伴脓毒症或脓毒症休克等并发多脏器功能衰竭的患者, 应予以积极保护脏器功能, 如机械通气辅助呼吸、床旁连续性肾脏替代治疗、人工肝治疗, 心功能衰竭的患者在明确诱因后酌情对症支持治疗; 对于正在行免疫抑制治疗的患者, 应及时评估调整原治疗方案, 减量或停用免疫抑制药物等; 伴休克患者应充分补液扩容, 必要时使用血管活性药物, 维持水、电解质及酸碱平衡。

1. 内科治疗

PLA 的抗菌药物治疗为基础的内科治疗, 既可用于 3 cm 以下的小脓肿或早期肝脓肿尚未完全液化的患者单独治疗, 也可作为肝脓肿穿刺引流和手术治疗的辅助治疗。除一般的全身营养支持和输注血浆或蛋白外, 经验性抗菌药物治疗首选三代头孢+甲硝唑, 或 β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂联合甲硝唑。单纯抗菌药物治疗建议 4~6 周。对初始引流充分的患者建议 2~4 周静脉应用抗菌药物, 而引

流不完全的患者建议 4~6 周静脉应用^[22]。抗菌药物治疗程为 7~10 d, 初始应用联合抗菌药物治疗后临床症状得以改善或感染好转, 推荐降阶梯治疗^[23]。伴脓毒症休克/MODS 的 PLA 患者初始经验性抗菌治疗方案可选择碳青霉烯类或广谱青霉素/ β -内酰胺酶抑制剂组合或三代或四代头孢菌素联合甲硝唑方案。

2. 穿刺引流

超声或 CT 引导下经皮肝脓肿穿刺置管引流是 PLA 治疗的重要方法, 优势在于方便、安全有效、创伤小、患者接受度高, 其适应证包括: 液化成熟的肝脓肿, 药物保守治疗效果不明显, 持续高热的肝脓肿。直径 >3 cm 的脓肿首选置管引流, 有研究表明, 脓肿直径 >5 cm 的患者中, 置管引流治疗成功率为 100%, 而采用细针抽吸治疗成功率为 50%^[24]。He 等^[5]对 2014 年 1 月至 2019 年 3 月期间在上海两家医疗中心治疗的直径在 3~6 cm 的 PLA 患者进行了回顾性研究, 发现 44.7% (42/94) 的患者接受超声引导穿刺引流联合抗生素治疗, 无超声引导穿刺引流相关并发症, 其中血培养阴性的 21 例患者有 13 例 (31.7%) 脓汁培养阳性, 证实超声引导穿刺引流联合抗生素治疗脓肿直径为 3~6 cm 的 PLA 不仅是一种安全、有效和有前途的治疗方法, 还能进一步提高病原学诊断率。

3. 手术治疗

目前需要外科手术治疗的 PLA 较少, 主要在脓肿有高度破溃风险, 或已经破溃形成腹膜炎、胸膜炎, 合并其他胆道疾病时才需手术治疗。另外经规范的药物及经皮穿刺引流 7 d 病情无明显改善者, 脓肿内容物黏稠致引流不畅, 多房性及多发性 PLA 时考虑手术治疗。

七、结语

综上所述, 目前 PLA 发病人数呈上升趋势, 不同地区的病原菌种类存在一定差异, 抗菌药物治疗应根据细菌流行情况及药敏结果选择药物, 抗菌药物及脓肿穿刺引流已成为主要治疗方法, 外科手术仅在部分特殊病例使用, 及早诊断及正确治疗可以降低 PLA 的病死率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Pais-Costa SR, Araujo S, Figueiredo VN. Hepatectomy for pyogenic liver abscess treatment: exception approach?[J]. Arq Bras Cir Dig, 2018, 31(3): e1394. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1394.
- [2] Tian LT, Yao K, Zhang XY, et al. Liver abscesses in adult patients with and without diabetes mellitus: an analysis of the clinical characteristics, features of the causative pathogens, outcomes and predictors of fatality: a report based on a large population, retrospective study in China[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(9): E314-330. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03912.x.
- [3] Meddings L, Myers RP, Hubbard J, et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: incidence, mortality, and temporal trends[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(1): 117-124. DOI: 10.1038/ajg.2009.614.
- [4] Chen YC, Lin CH, Chang SN, et al. Epidemiology and clinical outcome of pyogenic liver abscess: an analysis from the National Health Insurance Research Database of Taiwan (China), 2000-2011[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2016, 49(5): 646-653. DOI: 10.1016/j.jmii.2014.08.028.
- [5] He S, Yu J, Wang H, et al. Percutaneous fine-needle aspiration for pyogenic liver abscess(3-6 cm): a two-center retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 516. DOI: 10.1186/s12879-020-05239-5.
- [6] Serraino C, Elia C, Bracco C, et al. Characteristics and management of pyogenic liver abscess: a European experience [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(19): e0628. DOI: 10.1097/MD.00000000000010628.
- [7] Alkomos MF, Estifan E, Melki G, et al. Epidemiological, clinical, microbiological, and risk factors of pyogenic liver abscess: an 18-years retrospective single-center analysis[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2021, 11(1): 42-45. DOI: 10.1080/20009666.2020.1831745.
- [8] Longworth S, Han J. Pyogenic liver abscess[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2015, 6(2): 51-54. DOI: 10.1002/cld.487.
- [9] Malik AA, Bari SU, Rouf KA, et al. Pyogenic liver abscess: changing patterns in approach[J]. World J Gastrointest Surg, 2010, 2(12): 395-401. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i12.395.
- [10] Kuo SH, Lee YT, Li CR, et al. Mortality in emergency department sepsis score as a prognostic indicator in patients with pyogenic liver abscess[J]. Am J Emerg Med, 2013, 31(6): 916-921. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.02.045.
- [11] Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, et al. Pyogenic hepatic abscess. changing trends over 42 years[J]. Ann Surg, 1996, 223(5): 600-607; discussion 607-609. DOI: 10.1097/00000658-199605000-00016.
- [12] Heneghan HM, Healy NA, Martin ST, et al. Modern management of pyogenic hepatic abscess: a case series and review of the literature[J]. BMC Res Notes, 2011, 4: 80. DOI: 10.1186/1756-0500-4-80.
- [13] Kao WY, Hwang CY, Chang YT, et al. Cancer risk in patients

- with pyogenic liver abscess: a nationwide cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(5): 467-476. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05212.x.
- [14] Luo M, Yang XX, Tan B, et al. Distribution of common pathogens in patients with pyogenic liver abscess in China: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(10): 1557-1565. DOI: 10.1007/s10096-016-2712-y.
- [15] Liu Y, Wang JY, Jiang W. An increasing prominent disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: etiology, diagnosis, and treatment[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 258514. DOI: 10.1155/2013/258514.
- [16] Kumar SK, Perween N, Omar BJ, et al. Pyogenic liver abscess: clinical features and microbiological profiles in tertiary care center [J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(8): 4337-4342. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_927_20.
- [17] Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(11): 1032-1038. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00459-8.
- [18] Chemaly RF, Hall GS, Keys TF, et al. Microbiology of liver abscesses and the predictive value of abscess gram stain and associated blood cultures[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2003, 46(4): 245-248. DOI: 10.1016/s0732-8893(03)00088-9.
- [19] Liu L, Chen W, Lu X, et al. Pyogenic liver abscess: a retrospective study of 105 cases in an emergency department from East China[J]. *J Emerg Med*, 2017, 52(4): 409-416. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.09.026.
- [20] 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组. 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(2): 151-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.005.
- [21] Du ZQ, Zhang LN, Lu Q, et al. Clinical characteristics and outcome of pyogenic liver abscess with different size: 15-year experience from a single center[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35890. DOI: 10.1038/srep35890.
- [22] 中华医学会急诊医学分会. 细菌性肝脓肿诊治急诊专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(3) : 273-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.03.003.
- [23] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9): 567-588. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001.
- [24] Zerem E, Hadzic A. Sonographically guided percutaneous catheter drainage versus needle aspiration in the management of pyogenic liver abscess[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(3): W138-W142. DOI: 10.2214/AJR.07.2173.

(收稿日期:2022-11-10)

欢迎订阅

2023 年《国际流行病学传染病学杂志》