

颅内感染病原菌的构成及耐药性分析

董 凤 郑智星 陈 鑫 郭大文 赵世光

【摘要】目的 分析颅内感染的致病菌分布及耐药性,为临床治疗提供参考。方法 对 2016 年 1 月至 2018 年 4 月收集的 13 712 例脑脊液样本培养结果进行回顾性分析。结果 共有 877 例颅内感染,感染率为 6.40%。革兰阳性菌占 81.64%,其中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌占 46.86%,甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌占 18.70%,对替加环素、万古霉素及利奈唑胺敏感;革兰阴性菌占 18.36%,其中鲍曼不动杆菌表现出广泛耐药性,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类及酶抑制剂类药物敏感。结论 颅内感染以革兰阳性菌为主,对替加环素、万古霉素及利奈唑胺敏感;革兰阴性菌中鲍曼不动杆菌多数耐药。

【关键词】颅内感染;病原菌;耐药性

【文章编号】1009-153X(2019)06-0333-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1⁺; R 619⁺.3

Composition of pathogenic bacteria of nosocomial intracranial infection and analysis of their resistance to drugs

DONG Feng¹, ZHENG Zhi-xing², CHEN Xin², GUO Da-wen¹, ZHAO Shi-guang². 1. Laboratory of Microbiology, The First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

【Abstract】Objective To analyze the distribution of pathogenic bacteria of nosocomial intracranial infection and their resistance to drugs in order to provide the basis for clinical choice of the appropriate antibiotics. Methods The data of 877 strains of intracranial infection pathogenic bacteria who were positive on the cerebrospinal fluid culture and their resistance to drugs from January, 2016 to April, 2018 were investigated retrospectively. Results Of these 877 strains of the bacteria, 716 (81.46%) including methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (46.86%), methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci (18.70%) and so on, were Gram-positive bacteria and 161 (18.36%) including Acinetobacter Bauman, Klebsiella pneumonia and so on, were Gram-negative. The Gram-positive bacteria were sensitive to tigecycline, vancomycin and linezolid. Acinetobacter Bauman had widespread drug resistance; Klebsiella pneumoniae was sensitive to carbapenem and enzyme inhibitors. Conclusion Understanding of distribution and drug resistance of pathogenic bacteria is very helpful to the clinical rational selection of antibiotics in early stage of intracranial infection, improving the prognosis of patients, and decrease in the production of drug-resistant strains.

【Key words】Intracranial infection; Pathogenic bacteria; Drug resistance

颅内感染是常见的院内感染之一,常见于开颅手术后,病死率及致残率高^[1-2]。分析颅内感染的病原菌分布及其耐药性,对于临床早期应用抗生素具有重要的指导意义,可大幅提高颅内感染的治愈率。根据美国 2017 年颅内感染治疗指南^[2],脑脊液培养为诊断颅内感染的金标准。本文对我院近两年脑脊液培养结果阳性的菌株及耐药性进行回顾性分析,为临床治疗颅内感染提供帮助。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集 2016 年 1 月至 2018 年 4 月脑脊

液培养样本 13 712 例,采用 vitek-compact2 和 phoenix 全自动细菌鉴定系统,剔除同一病人分离的重复菌株,培养阳性 877 例,感染率为 6.40%。

1.2 药敏试验与质控 采用自动化仪器和纸片扩散法进行药敏试验,以大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 为质控菌。

1.3 药敏结果判断 参考美国临床实验室标准化协会 2015 版折点^[3],其中替加环素的判断标准依据国内专家共识的替加环素体外药敏试验操作规程^[4]。

1.4 分析方法 细菌分布及耐药性分析采用 WHO-NET 5.6 软件。

2 结 果

2.1 病原菌分布 877 例中,革兰阳性菌 716 例(81.64%),以耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.06.005
作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院微生物室(董 凤、郭大文),神经外科(郑智星、陈 鑫、赵世光)
通讯作者:赵世光,E-mail:guangsz@hotmail.com

(46.86% ; methicillin resistant coagulase- negative staphylococci, MRCNS)、甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌(18.70%;methicillin sensitive coagulase-negative staphylococci, MSCNS)等机会感染病菌为主;革兰阴性菌 161 例(18.36%),以鲍曼不动杆菌(5.02%)为主。

2.2 主要革兰阳性菌耐药情况 MRCNS、MSCNS、金黄色葡萄球菌等对利奈唑胺、万古霉素及替加环素敏感,对克林霉素的敏感率分别为 28.95%、58.54%、

40.91%,对苯唑西林的敏感率分别为 10.22%、89.02%、86.36%。相对于 MSCNS,金黄色葡萄球菌、MRCNS 耐药性更强。见表 1。

2.3 主要革兰氏阴性菌耐药情况 鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌对氨曲南敏感率为 40.91%、68.75%,对美罗培南敏感率为 15.91%、87.50%,对哌拉西林敏感率为 6.82%、31.25%,对头孢哌酮/舒巴坦敏感率为 22.73%、75.0%。相对于肺炎克雷伯菌,鲍曼不动杆菌表现出更广泛的耐药性。见表 2。

表 1 主要革兰阳性菌对抗菌药的耐药率及敏感率

抗菌药物	MRCNS		MSCNS		金黄色葡萄球菌	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
青霉素 G	100.0%	0.0%	75.0%	25.0%	90.91%	9.09%
苯唑西林	89.78%	10.22%	10.98%	89.02%	13.64%	86.36%
庆大霉素	24.57%	75.43%	5.49%	94.51%	18.18%	81.82%
利福平	10.95%	89.05%	1.83%	98.17%	0.0%	100.0%
左旋氧氟沙星	59.61%	40.39%	17.68%	82.32%	13.64%	86.36%
莫西沙星	60.83%	39.17%	17.07%	82.93%	13.64%	86.36%
复方新诺明	59.85%	40.15%	25.0%	75.0%	36.36%	63.64%
克林霉素	71.05%	28.95%	41.46%	58.54%	59.09%	40.91%
红霉素	88.08%	11.92%	70.12%	29.88%	68.18%	31.82%
利奈唑胺	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
万古霉素	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
四环素	34.55%	65.45%	31.09%	68.91%	13.64%	86.36%
替加环素	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%

注:MRCNS. 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌;MSCNS. 甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌

表 2 主要革兰阴性菌对抗菌药的耐药率及敏感率

抗菌药物	鲍曼不动杆菌		肺炎克雷伯菌	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
阿米卡星	68.18%	31.82%	6.25%	93.75%
氨曲南	59.09%	40.91%	31.25%	68.75%
复方新诺明	45.45%	54.55%	37.50%	62.50%
环丙沙星	77.27%	22.73%	31.25%	68.75%
美罗培南	84.09%	15.91%	12.50%	87.50%
哌拉西林	93.18%	6.82%	68.75%	31.25%
哌拉西林/他唑巴坦	81.82%	18.18%	18.75%	81.25%
庆大霉素	70.45%	29.55%	25.0%	75.0%
头孢吡肟	81.82%	18.18%	18.75%	81.25%
头孢哌酮/舒巴坦	77.27%	22.73%	25.0%	75.0%
头孢曲松	56.82%	43.18%	37.50%	62.50%
头孢他啶	79.55%	20.45%	31.25%	68.75%
妥布霉素	61.36%	38.64%	31.25%	68.75%
亚胺培南	81.82%	18.18%	6.25%	93.75%
左旋氧氟沙星	61.36%	38.64%	25.0%	75.0%
替加环素	9.09%	90.91%	0.0%	100.0%

3 讨论

颅内感染是神经外科病人常见的并发症之一，严重影响病人预后。文献报道颅内感染发生率在 2.60%~30.0%^[5]。本文颅内感染发生率为 6.39%。

本文结果显示主要致病菌为 MRCNS、MSCNS 等条件致病菌，说明颅内感染常见于院内感染，与有创操作、颅脑手术时间长^[5,6]、负氮平衡致免疫机能下降^[7]等有关。另外，22 例金黄色葡萄球菌中，合并糖尿病 12 例，说明糖尿病病人仍为医院感染的重要易感人群^[8]。本文 MRCNS、MSCNS、金黄色葡萄球菌等主要革兰阳性致病菌对利奈唑胺、替加环素、万古霉素敏感，而对庆大霉素、利福平的耐药率在 0.0%~24.57%，具有良好的敏感性。MSCNS、金黄色葡萄球菌对苯唑西林、左旋氧氟沙星、莫西沙星耐药率在 6.71%~17.68%，而 MRCNS 对以上药物的耐药率分别为 89.78%、59.61%、60.83%，考虑到 MRCNS 为颅内感染的主要致病菌，不建议临床上经验用药时选用上述药物。MRCNS、MSCNS、金黄色葡萄球菌均对青霉素 G、克林霉素、红霉素等，具有较高的耐药率，除非有具体耐药检测支持，否则不建议临床使用。考虑到血脑屏障对大分子抗菌药物的阻拦效果，在针对由革兰阳性菌引起的颅内感染时，建议选用万古霉素、利奈唑胺、庆大霉素等能够穿透血脑屏障的药物，鞘内注射视具体情况而定。

另外，本文致病菌中 18.36% 为革兰阴性菌，其中 27.33% 为鲍曼不动杆菌，9.94% 为肺炎克雷伯菌株；而且，鲍曼不动杆菌对青霉素/酶抑制剂、头孢类药物、碳青霉烯类、喹诺酮类药物广泛耐药，只有替加环素对其有效，但是因为其血药浓度低，实际效果需进一步观察^[9]。也有研究报道，鲍曼不动杆菌的多重耐药主要与药物灭活酶的形成、药物作用靶位的改变、外排泵高表达以降低菌内药物浓度^[10]及细菌生物膜形成有关^[11]。虽然，肺炎克雷伯菌对庆大霉素、头孢类、喹诺酮类、青霉素/酶抑制剂、碳青霉烯类药物的敏感率在 62.50%~93.75%，但有 9 例产超光谱β-内酰胺酶菌株被检出，比例为 56.25%；所以针对由肺炎克雷伯菌所致的颅内感染，应首选不被产超光谱β-内酰胺酶水解的药物，如碳青霉烯类及酶抑制剂类药物等^[12]。

总之，颅内感染是临床常见的难治性感染之一，治疗原则为早期、联合、足程应用抗生素；在明确培养结果之前应用抗生素，能有效缩短治疗时程。本

文涉及的致病菌株数量多，分布广，耐药性差异较大，对临床早期规范治疗颅内感染，合理选用抗生素具有重要指导意义。

【参考文献】

[1] 姚国杰,徐国政,龚 杰,等.开颅术后颅内感染的危险因素及防治措施[J].中国临床神经外科杂志,2009,14(9):532-534.

[2] Tunkel AR, Rodrigo H, Adarsh B, *et al*. 2017 infectious diseases society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(6): 34-65.

[3] 孙长贵,成 军,杨 燕.2015 年 CLSI M100-S25 文件主要内容更新解读[J].临床检验杂志,2015, 33(4): 241-245.

[4] 王 辉,俞云松,王明贵,等.替加环素体外药敏试验操作规程专家共识[J].中华检验医学杂志, 2013,36(7):584-587.

[5] 刘荣华,段奎甲.颅脑术后颅内感染相关危险因素分析[J].中国临床神经外科杂志, 2017,22(6):407-409.

[6] 练晓文,侯春艳,游恒星,等.开颅术后颅内感染的相关因素探讨及对策[J].中国临床神经外科杂志, 2013,18(4): 197-200.

[7] Badjatia N, Monahan A, Carpenter A, *et al*. Inflammation, negative nitrogen balance, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurology, 2015, 84(7): 680-687.

[8] Korbel L, Spencer JD. Diabetes mellitus and infection: an evaluation of hospital and management costs in the United States [J]. J Diabet Complicat, 2015, 29(2): 192-195.

[9] Cai Y, Wang R. Tigecycline: benefits and risks [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(11): 804-805.

[10] Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant acinetobacter baumannii: mechanisms of virulence and resistance [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(3): 219-226.

[11] Djeribi R, Bouchloukh W, Jouenne T, *et al*. Characterization of bacterial biofilms formed on urinary catheters [J]. Am J Infect Control, 2012, 40(9): 854-859.

[12] 孙国全,王 倩,褚云卓,等.28179 例血培养病原菌分布及耐药性分析[J].微生物学杂志,2013,33(5):102-105.

(2018-11-04 收稿,2019-03-12 修回)