

1997 ~ 2010 年某院神经外科患者 脑脊液分离菌及其耐药性研究

徐明 石广志 唐明忠 马龙 周建新 陈光强 陈律 史中华 陈凯 雷燕妮

【摘要】 目的 监测神经外科患者脑脊液致病菌流行病学分布及耐药情况。**方法** 收集首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 1997 年 8 月至 2010 年 12 月所送检的脑脊液标本。分离致病菌并行药敏鉴定,统计致病菌的分布和抗菌药物的敏感率。**结果** 本研究共分离致病菌 1778 株,其中革兰阳性球菌 1249 株(70%);革兰阴性杆菌 529 株(30%)。位居前 6 位的致病菌分别为:凝固酶阴性葡萄球菌(57%),金黄色葡萄球菌(9%),鲍曼不动杆菌(6%),肠球菌属(5%),洛非不动杆菌(4%)和肠杆菌属(4%)。其中鲍曼不动杆菌,肠球菌属增长迅速,肠杆菌属是惟一分离比例下降的革兰阴性杆菌。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检出率分别为 79% 和 86%,葡萄球菌属中未发现万古霉素耐药株。肠球菌属中有少数万古霉素耐药株(30%)。肠杆菌属细菌对碳青霉烯类药物高度敏感。鲍曼不动杆菌耐药较严重,2006 年 10 月至 2010 年 12 月其药物敏感性均 < 33%,阿米卡星的敏感性为 33%,亚胺培南的敏感性自 100% 下降到 28%。多种药物对洛非不动杆菌的敏感性 > 75%。铜绿假单胞菌的敏感性分别为:阿米卡星(84%),哌拉西林+他唑巴坦(82%),亚胺培南(78%),头孢他啶(76%),依然维持着稳定的敏感性。肠杆菌属耐药也较为严重,2006 年 10 月至 2010 年 12 月,按照其药物敏感性由高到低顺序依次为亚胺培南(91%)、磺胺类药物(76%)、加替沙星(71%)、阿米卡星(67%)和庆大霉素(62%)。**结论** 神经外科患者颅内感染以革兰阳性球菌多见,尤其是凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌;脑脊液分离株对常用抗菌药物耐药明显。

【关键词】 细菌耐药性;抗菌药物;脑脊液;感染,颅内;神经外科

Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from cerebrospinal fluid of neurosurgical patients in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from 1997 to 2010 XU Ming, SHI Guang-zhi, TANG Ming-zhong, MA Long, ZHOU Jian-xin, CHEN Guang-qiang, CHEN Lv, SHI Zhong-hua, CHEN Kai, LEI Yan-ni. Intensive Care Unit, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: SHI Guang-zhi, Email: shigzh@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the distribution and antibiotic resistance of bacteria isolated from cerebral spinal fluid (CSF) of neurosurgical patients. **Methods** The data of bacteria isolated from CSF in our hospital were collected from August 1997 to December 2010. Distribution and antibiotic resistance of bacteria were analyzed, retrospectively. **Results** Among 1778 isolates, Gram positive cocci and Gram negative bacilli accounted for 70% (1249 isolates) and 30% (529 isolates), respectively. The most frequently isolated bacteria was coagulase negative staphylococci (57%), followed by *Staphylococcus aureus* (9%), *Acinetobacter* spp. (6%), *Enterococcus* spp. (5%), *Acinetobacter lwoffii* (4%) and *Enterobacter* spp. (4%). In these years, *Acinetobacter* spp. increased rapidly and *Enterobacter* spp. decreased. No *Staphylococcus aureus* resistant to Vancomycin was found. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin resistant coagulase negative *Staphylococci* (MRCNS) accounted for 79% and 86%, respectively. Thirty percent of *Enterococcus* spp. resistant to Vancomycin. *Acinetobacter* spp. was highly susceptible to Carbapenems. The susceptibility of *Acinetobacter* spp. to amikacin was 33%, and to imipenem dropped from 100% to 28% during 2006 to 2010. Susceptibility of *Acinetobacter lwoffii* to most

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.03.007

基金项目:首都医科大学附属北京天坛医院学科振兴基金(No. ZX2011-02)

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京天坛医院 ICU(徐明、石广志、周建新、陈光强、陈律、史中华、陈凯、雷燕妮),检验科(唐明忠);新疆医科大学第一附属医院(马龙)

通讯作者:石广志,Email:shigzh@yahoo.com.cn

antibiotics were more than 75%. For *Pseudomonas aeruginosa*, the susceptibility to amikacin was 84%, followed by Piperacillin/sulbactam (82%), Imipenem (78%) and Ceftazidime (76%). For *Acinetobacter spp.*, the susceptibility to Imipenem was 91%, followed by Sulfonamides (76%), Gatifloxacin (67%) and Gentamicins (62%). **Conclusions** Gram positive cocc were much more common in neurosurgical patients, especially *Coagulansnegative staphylococci* and *Staphylococcus aureus*. The antibiotic resistance of bacteria should be paid more attention to.

【Key words】 Bacterial resistance; Antibiotic; Cerebral spinal fluid; Infection, intracranial; Neurosurgery

据美国医院获得性感染监测系统(NNIS)调查显示,神经外科手术患者医院获得性感染(hospital acquired infection, HAI)发生率位居所有住院患者的第 3 位^[1]。荟萃分析显示,神经外科患者医院获得性感染平均发生率为 9.2%,手术部位占 13.2%^[2]。医院内细菌性脑膜炎与社区环境中获得性感染病例的微生物谱不同^[3]。故了解神经外科术后患者脑脊液的流行病学资料具有重要的临床意义。本研究对本院 1997~2010 年收治的神经外科手术后患者脑脊液分离菌的分布及耐药性进行回顾性分析,以明确致病菌流行病学特点和耐药情况。

资料与方法

一、病原菌来源

本研究中病原菌为 1997 年 8 月至 2010 年 12 月 31 日分离自本院神经外科 14 个病区的脑脊液标本病原菌。

二、病原菌鉴定

所有标本均按医院常规方法进行细菌分离、培养和鉴定,病原菌鉴定采用常规方法鉴定系统,包括 API, Microscan 系统, PHOENIX 100 或手工方法。去除同一病例中同一次发作所获得的重复菌株。

三、培养基

细菌药物敏感试验采用 Mueller-Hinton (M-H) 培养基,其中肺炎链球菌的敏感试验用 M-H 培养基补充 5% 脱纤维羊血;嗜血杆菌属采用 HTM 培养基和营养补充剂 SRI58,均为英国 Oxoid 公司产品。

四、药物敏感试验

药物敏感试验采用纸片法、MIC 法或 E-test 法检测。所测抗菌药物种类根据细菌的不同种类而组合。

五、质控菌及药物敏感试验判读标准

质控菌分别为金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853 和肺炎链球菌 ATCC49619。参照 1997~2010 年间当年版美国临床实验室标准研究院(CLSI)标准判读药物敏感试验结果。

六、统计学处理

临床分离的病原菌耐药性分析采用患者首次分

离株;使用世界卫生组织细菌耐药性监测中心推荐的 WHONET 5.4 软件进行药物敏感性结果的统计分析。

结 果

一、病原菌构成

1997~2010 年自神经外科送检的脑脊液中共分离出符合研究标准的细菌共计 1778 株,其中革兰阳性菌 1249 株(70%),革兰阴性菌 529 株(30%)。革兰阳性菌以葡萄球菌属为主。以表皮葡萄球菌、人葡萄球菌、耳葡萄球菌和溶血葡萄球菌等为代表的凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)占 57%;金黄色葡萄球菌(SA)占 9%。链球菌属及肺炎链球菌合计 < 2%,其中肺炎链球菌仅发现 1 株。1997~2006 年 9 月共分离细菌 970 株,其中革兰阳性菌 720 株(74%);2006 年 10 月至 2010 年 12 月共分离出细菌 808 株,其中革兰阳性菌 529 株(65%),其比例呈下降趋势。其中肠球菌属增长迅速,由 1997~2006 年的 27 株(3%),增长至 2006 年 10 月至 2010 年 12 月的 66 株(8%)。革兰阴性菌中肠杆菌科的大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌仅占 5%。居前 3 位的分别是鲍曼不动杆菌(113 株,6%)、洛菲不动杆菌(74 株,4%)和肠杆菌属(73 株,4%)。肠杆菌属由 1997~2006 年间的 5%,下降至 2006 年 10 月至 2010 年 12 月的 3%,是唯一分离比例下降的革兰阴性杆菌。铜绿假单胞菌分离率较为稳定,维持在 3%,共计 50 株。革兰阴性菌中增长迅速的是鲍曼不动杆菌,1997~2006 年共分离 32 株(3%);2006 年 10 月至 2010 年 12 月间增长为 81 株(10%),增幅居于首位。不动杆菌属占所分离细菌总数的 10%,占革兰阴性菌的 35%。从脑脊液的细菌分离情况(表 1)可以看出,1998~2000 年间,革兰阳性菌的平均比例 > 80%,高于平均水平(70%)。2007~2010 年的年细菌分离数量稳定在 180 株以上。鲍曼不动杆菌除在 2001 年有 1 次暴发外,2007 年跳跃式的达到历史高峰(34 株,17%),2008~2010 年均呈现较高的分离率。肠球菌属的分离率自 2007 年开始增高。具体病原菌构成情况参见表 1~2。

表1 1998~2010年本院神经外科患者脑脊液的细菌分离分段统计[株数(%)]

| 病原菌 | 1998年 (n=140) | 1999年 (n=122) | 2000年 (n=86) | 2001年 (n=119) | 2002年 (n=57) | 2003年 (n=59) | 2004年 (n=63) | 2005年 (n=117) | 2006年 (n=91) | 2007年 (n=198) | 2008年 (n=189) | 2009年 (n=209) | 2010年 (n=181) |
|------------------------|---|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 革兰阳性菌 | 111(79) | 96(79) | 74(86) | 79(66) | 43(75) | 40(68) | 45(71) | 89(76) | 63(69) | 128(65) | 105(56) | 149(71) | 126(70) |
| 金黄色葡萄球菌 | 16(11) | 12(10) | 10(12) | 10(8) | 7(12) | 8(14) | 6(10) | 7(6) | 11(12) | 11(6) | 10(5) | 14(7) | 12(7) |
| 凝固酶阴性葡萄球菌 | 95(68) | 82(67) | 61(71) | 64(54) | 34(60) | 29(49) | 36(57) | 73(62) | 46(51) | 101(51) | 83(44) | 121(58) | 93(51) |
| 表皮葡萄球菌 | 42(30) | 39(32) | 27(31) | 29(24) | 12(21) | 11(19) | 13(21) | 25(21) | 20(22) | 39(20) | 35(19) | 53(25) | 45(25) |
| 人葡萄球菌 | 1(1) | 12(10) | 12(14) | 11(9) | 4(7) | 8(14) | 4(6) | 10(9) | 8(9) | 19(10) | 11(6) | 19(9) | 13(7) |
| 耳葡萄球菌 | 4(3) | 3(2) | 2(2) | 6(5) | 3(5) | 5(8) | 3(5) | 13(11) | 3(3) | 8(4) | 4(2) | 10(5) | 12(7) |
| 溶血葡萄球菌 | 7(5) | 5(4) | 4(5) | 5(4) | 0(0) | 1(2) | 2(3) | 3(3) | 4(4) | 9(5) | 10(5) | 3(1) | 0(0) |
| 其他 | 40(36) | 23(19) | 16(19) | 13(11) | 15(26) | 4(7) | 14(22) | 22(19) | 11(12) | 26(13) | 23(12) | 36(17) | 23(13) |
| 链球菌属 | 0(0) | 0(0) | 2(2) | 1(1) | 1(2) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(1) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 肺炎链球菌 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(1) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 肠球菌属 | 0(0) | 2(2) | 1(1) | 4(3) | 1(2) | 3(6) | 3(5) | 8(5) | 5(6) | 16(8) | 12(6) | 14(7) | 21(12) |
| 革兰阴性菌 | 29(21) | 26(21) | 12(14) | 40(34) | 14(25) | 19(32) | 18(29) | 28(24) | 28(31) | 70(35) | 84(44) | 60(29) | 55(30) |
| 大肠埃希菌 | 4(3) | 4(3) | 1(1) | 2(2) | 0(0) | 2(3) | 0(0) | 0(0) | 3(3) | 2(1) | 4(2) | 1(1) | 3(2) |
| 肺炎克雷伯杆菌 | 2(1) | 3(2) | 1(1) | 1(1) | 2(4) | 5(8) | 2(3) | 0(0) | 2(2) | 5(3) | 10(5) | 8(4) | 4(2) |
| 铜绿假单胞菌 | 0(0) | 5(4) | 1(1) | 3(3) | 5(9) | 1(2) | 0(0) | 6(5) | 2(2) | 7(4) | 5(3) | 5(2) | 5(3) |
| 洛非不动杆菌 | 6(4) | 5(4) | 1(1) | 2(2) | 0(0) | 2(3) | 1(2) | 5(4) | 5(6) | 7(4) | 18(10) | 8(4) | 5(3) |
| 鲍曼不动杆菌 | 2(1) | 1(1) | 0(0) | 13(11) | 1(2) | 3(5) | 1(2) | 1(1) | 4(4) | 34(17) | 11(6) | 15(7) | 19(11) |
| 肠杆菌属 | 9(7) | 4(3) | 4(5) | 8(7) | 2(4) | 3(5) | 5(8) | 6(5) | 3(3) | 7(4) | 8(4) | 5(2) | 3(2) |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 0(0) | 0(0) | 1(1) | 3(3) | 0(0) | 0(0) | 1(2) | 0(0) | 1(1) | 1(1) | 0(0) | 1(1) | 0(0) |
| 其他 | 6(4) | 4(3) | 3(3) | 8(7) | 4(7) | 3(5) | 8(13) | 10(9) | 8(9) | 7(4) | 28(15) | 17(8) | 16(9) |
| 同期神经外科患者术后 脑脊液细菌检出率 | 63/4872 117/4918 91/5658 198/6028 189/7094 209/7803 181/8679 (1.3) (2.4) (1.6) (3.2) (2.7) (2.7) (2.1) | | | | | | | | | | | | |
| 神经外科患者术后脑脊 液细菌总检 | 1048/45 232(2.3%) | | | | | | | | | | | | |

表2 1997~2010年本院神经外科患者脑脊液的细菌分离情况 分段统计[株数(%)]

| 时间 | 1997年~2006年9月(n=970) | 2006年10月~2010年(n=808) | 合计(n=1778) |
|-----------|----------------------|-----------------------|------------|
| 革兰阳性菌 | 720(74) | 529(65) | 1249(70) |
| 金黄色葡萄球菌 | 91(9) | 60(7) | 151(9) |
| 凝固酶阴性葡萄球菌 | 596(61) | 413(51) | 1009(57) |
| 表皮葡萄球菌 | 244(25) | 179(22) | 423(24) |
| 人葡萄球菌 | 70(7) | 63(8) | 133(8) |
| 耳葡萄球菌 | 42(4) | 35(4) | 77(4) |
| 溶血葡萄球菌 | 31(3) | 24(3) | 55(3) |
| 其他 | 209(22) | 112(14) | 321(18) |
| 链球菌属 | 5(1) | 0(0) | 5(1) |
| 肺炎链球菌 | 1(1) | 0(0) | 1(1) |
| 肠球菌属 | 27(3) | 66(8) | 93(5) |
| 革兰阴性菌 | 250(26) | 279(35) | 529(30) |
| 大肠埃希菌 | 20(2) | 12(2) | 32(2) |
| 肺炎克雷伯杆菌 | 20(2) | 27(3) | 47(3) |
| 铜绿假单胞菌 | 27(3) | 23(3) | 50(3) |
| 洛非不动杆菌 | 35(4) | 39(5) | 74(4) |
| 鲍曼不动杆菌 | 32(3) | 81(10) | 113(6) |
| 肠杆菌属 | 48(5) | 25(3) | 73(4) |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 5(1) | 3(1) | 8(1) |
| 其他 | 63(7) | 69(9) | 132(7) |

二、革兰阳性菌对抗菌药物的耐药性

1. 葡萄球菌属: 本研究中共分离葡萄球菌属 1160 株, 其中以凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS) 最多, 包括表皮葡萄球菌 423 株, 人葡萄球菌 133 株, 耳葡萄球菌 77 株, 溶血葡萄球菌 55 株和其他葡萄球菌 321 株, 占 57%, 是金黄色葡萄球菌的 6.3 倍。MRSA 和 MRCNS 的检出率分别为 79% 和 86%。葡萄球菌中未发现万古霉素和利奈唑胺不敏感菌株。金黄色葡萄球菌及肠球菌属对利福平的敏感性较差, 分别为 46%、26% 和 43%、33% (A, B 敏感率)。凝固酶阴性葡萄球菌对利福平的敏感性则较高, 为 84% ~ 100%。氯霉素和达福普丁对革兰阳性菌维持着较好的敏感性, 详见表 3。

2. 肠球菌属: 万古霉素对肠球菌属的敏感性自 100% 下降至 74%。其对利奈唑胺 100% 敏感, 对于氯霉素的敏感率为 78%。

三、革兰阴性菌对抗菌药物的敏感性

1. 大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌: 大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌对第三代头孢菌素的敏感率,

2006 年显著降低。氨曲南、头孢他啶、头孢噻肟对大肠埃希菌的敏感性分别由前期 (A 敏感率) 的 75%、64% 和 50% 降为近期 (B 敏感率) 的 33%、42% 和 17%。氨曲南、头孢他啶和头孢噻肟对肺炎克雷伯杆菌的敏感性分别由前期的 71%、83% 和 50% 降为 52%、52% 和 41%。第四代头孢菌素对大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌的敏感率存在显著性差异, 头孢吡肟对肺炎克雷伯杆菌的敏感性为 75% (B 敏感率), 对大肠埃希菌的敏感性为 33% (B 敏感率)。左氧氟沙星同样对大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌的敏感率存在显著差异: 左氧氟沙星对肺炎克雷伯杆菌的敏感性为 100% (B 敏感率), 对大肠埃希菌的敏感性为 33% (B 敏感率)。头孢西丁的敏感性有所降低, 但依旧保持着对大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌分别为 74%、67% 的敏感性 (B 敏感率)。哌拉西林 + 他唑巴坦对大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌的敏感率分别为 75% 和 82% (B 敏感率); 亚胺培南对大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌的敏感率分别为 92% 和 89% (B 敏感率), 表现出良好的敏感性。

表 3 1997 ~ 2010 年本院神经外科患者脑脊液分离革兰阳性菌对抗菌药物的敏感性 (%)

| 抗菌药物 | 金黄色葡萄球菌 | | 表皮葡萄球菌 | | 肠球菌属 | | 人葡萄球菌 | | 耳葡萄球菌 | | 溶血性葡萄球菌 | |
|-----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|
| | A 敏感率 | B 敏感率 | A 敏感率 | B 敏感率 | A 敏感率 | B 敏感率 | A 敏感率 | B 敏感率 | A 敏感率 | B 敏感率 | A 敏感率 | B 敏感率 |
| | (n = 91) | (n = 50) | (n = 244) | (n = 179) | (n = 27) | (n = 66) | (n = 67) | (n = 63) | (n = 35) | (n = 35) | (n = -) | (n = 24) |
| 氨苄西林 | 0 | 4 | 3 | 3 | 67 | 44 | 3 | 5 | 13 | 6 | - | 4 |
| 阿莫西林 + 棒酸 | 23 | 8 | 17 | 12 | - | - | 9 | 16 | 15 | 19 | - | 4 |
| 头孢唑林 | 23 | - | 17 | 6 | 0 | - | 7 | 15 | 15 | 25 | - | - |
| 头孢噻肟 | 23 | - | 16 | - | 0 | - | 9 | | 15 | | - | - |
| 环丙沙星 | 23 | 16 | 64 | 60 | 29 | 29 | 80 | 59 | 46 | 46 | - | 25 |
| 亚胺培南 | 23 | 8 | 17 | 16 | 100 | - | 9 | 15 | 15 | 25 | - | - |
| 苯唑西林 | 23 | 18 | 17 | 12 | - | - | 9 | 16 | 15 | 19 | - | 4 |
| 青霉素 | 0 | 4 | 37 | 2 | 57 | 38 | 3 | 2 | 13 | 13 | - | 4 |
| 利福平 | 46 | 26 | 84 | 88 | 43 | 33 | 96 | 97 | 100 | 91 | - | 96 |
| 四环素 | 20 | 17 | 60 | 80 | 62 | - | 60 | 85 | 71 | 75 | - | - |
| 磺胺类 | 100 | 100 | 60 | 36 | 0 | - | 64 | 62 | 79 | 82 | - | - |
| 万古霉素 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 74 | 100 | 100 | 100 | 100 | - | 100 |
| 利奈唑胺 | - | 100 | - | 100 | - | 100 | - | 100 | 0 | 100 | - | 100 |
| 氯霉素 | - | 92 | - | 67 | - | 78 | - | 84 | - | 71 | - | 75 |
| 克林霉素 | - | 22 | - | 74 | - | - | - | 83 | - | 31 | - | 38 |
| 红霉素 | - | 12 | - | 33 | - | 6 | - | 16 | - | 17 | - | 4 |
| 左氧氟沙星 | 28 | 8 | - | 62 | 50 | - | 90 | 62 | 50 | 75 | - | - |
| 达福普丁 | - | 92 | - | 96 | - | - | - | 100 | - | 100 | - | - |
| 庆大霉素 | - | 17 | - | 62 | - | - | - | 62 | - | 75 | - | - |

注: 1: A 敏感率, 为 1997 年 8 月至 2006 年 9 月的数统计; B 敏感率, 为 2006 年 10 月至 2010 年 12 月的数统计。"- " 表示未做统计;

2: MRSA 为甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌; MRCNS 为甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌;

3: MRSA/总菌株数 = 79%, 即 MRSA 占金黄色葡萄球菌总数百分比; MRCNS/总菌株数 = 86%, 即 MRCNS 占凝固酶阴性葡萄球菌总数百分比; MRSA_A = 77%, 为 1997 年 8 月至 2006 年 9 月 MRSA 占金黄色葡萄球菌总数百分比; MRCN_A = 83%, 为 1997 年 8 月至 2006 年 9 月 MRCNS 占凝固酶阴性葡萄球菌总数百分比; MRSA_B = 82%, 为 2006 年 10 月至 2010 年 12 月 MRSA 占金黄色葡萄球菌总数百分比; MRCN_B = 87%, 为 2006 年 10 月至 2010 年 12 月 MRCNS 占凝固酶阴性葡萄球菌总数百分比

表4 1997~2010年本院神经外科患者脑脊液分离革兰阴性菌对抗菌药物的敏感性(%)

| 抗菌药物 | 大肠埃希菌 | | 肺炎克雷伯杆菌 | | 铜绿假单胞菌 | | 鲍曼不动杆菌 | | 洛菲不动杆菌 | | 肠杆菌属 | | 嗜麦芽窄食单胞菌 | |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | A 敏感率 (n=20) | B 敏感率 (n=12) | A 敏感率 (n=20) | B 敏感率 (n=27) | A 敏感率 (n=27) | B 敏感率 (n=23) | A 敏感率 (n=32) | B 敏感率 (n=81) | A 敏感率 (n=35) | B 敏感率 (n=39) | A 敏感率 (n=48) | B 敏感率 (n=25) | A 敏感率 (n=5) | B 敏感率 (n=3) |
| 氨苄+舒巴坦 | 27 | 8 | 44 | 41 | - | - | 36 | 14 | 81 | 94 | 18 | 19 | - | - |
| 阿米卡星 | 86 | 83 | 72 | 78 | 82 | 87 | 40 | 33 | 96 | 97 | 78 | 67 | 20 | 0 |
| 氨苄西林 | 7 | 8 | 0 | 15 | - | - | - | - | - | - | - | 0 | - | - |
| 阿莫西林+棒酸 | - | 70 | - | 69 | - | - | - | - | - | - | - | 0 | - | - |
| 氨曲南 | 75 | 33 | 71 | 52 | 72 | - | 8 | 9 | 55 | 42 | 29 | 38 | 0 | 0 |
| 头孢三嗪 | 50 | 17 | 50 | 41 | 9 | 0 | 36 | 12 | 88 | 97 | 32 | 43 | 0 | 0 |
| 头孢他啶 | 64 | 42 | 83 | 52 | 68 | 87 | 40 | 19 | 54 | 53 | 39 | 43 | 80 | 0 |
| 头孢噻肟 | 50 | 17 | 50 | 41 | 9 | 0 | 36 | 6 | 79 | 86 | 32 | 43 | 0 | 0 |
| 头孢西丁 | 75 | 67 | 100 | 74 | 0 | - | 0 | - | 75 | - | 15 | 10 | - | - |
| 头孢唑林 | 29 | 17 | 44 | 41 | 0 | - | 0 | - | 75 | - | 9 | 10 | - | - |
| 环丙沙星 | - | 42 | - | 59 | - | 78 | - | 17 | - | 86 | - | 57 | - | 33 |
| 头孢吡肟 | 46 | 33 | 59 | 75 | 77 | 40 | 32 | - | 84 | 100 | 54 | - | 0 | 0 |
| 加替沙星 | - | 70 | - | 58 | - | - | - | - | - | - | - | 71 | - | - |
| 庆大霉素 | 0 | 17 | - | 52 | - | 70 | - | 14 | - | 97 | - | 62 | - | 0 |
| 亚胺培南 | 93 | 92 | 10 | 89 | 77 | 78 | 100 | 28 | 96 | 94 | 94 | 91 | 0 | 0 |
| 左氧氟沙星 | 0 | 33 | 0 | 100 | 50 | 60 | 100 | - | 75 | 100 | 0 | - | 0 | 50 |
| 哌拉西林+他唑巴坦 | 85 | 75 | 88 | 82 | 82 | 83 | - | - | - | - | 76 | 57 | 0 | - |
| 哌拉西林 | 14 | 8 | 33 | 35 | 64 | 70 | 40 | 11 | 79 | 86 | 29 | 43 | 0 | - |
| 磺胺类 | 43 | 25 | 50 | 52 | 0 | - | 48 | 14 | 71 | 86 | 55 | 76 | 80 | 100 |

注: A 敏感率: 为 1997 年 8 月至 2006 年 9 月的数据统计; B 敏感率: 为 2006 年 10 月至 2010 年 12 月统计数据。“-”表示未做统计

2. 铜绿假单胞菌: 对常见抗菌药物的敏感性为阿米卡星(82%, 87%), 头孢他啶(68%, 87%), 亚胺培南(77%, 78%), 哌拉西林+他唑巴坦(82%, 83%) 依然维持稳定的敏感性(A, B 敏感率)。

3. 鲍曼不动杆菌: 耐药严重。其对亚胺培南的敏感性已从早年的 100% 下降到 28%。最好的敏感性药物为阿米卡星的 33%。

4. 洛菲不动杆菌: 广谱半合成青霉素中的氨苄西林+舒巴坦、哌拉西林+他唑巴坦; 第三代头孢、第四代头孢和亚胺培南; 氟喹诺酮类药物中的左氧氟沙星; 氨基糖苷类药物中的阿米卡星对其均有效, 敏感性为 75%~100%。

5. 肠杆菌属及嗜麦芽窄食单胞菌: 肠杆菌属耐药较为严重, 按照药物敏感性由高到低顺序排列(B 敏感率) 依次为亚胺培南(91%)、磺胺类药物(76%)、加替沙星(71%)、阿米卡星(67%)、庆大霉素(62%)。对于嗜麦芽窄食单胞菌(B 敏感率), 磺胺的敏感性为 100%, 左氧氟沙星敏感性为 50%, 其他药物多无效, 见表 4。

讨 论

我国颅脑手术后颅内感染发生率为 2.6%, 病死

率高达 21%; 与国外数据略有差异, 北美研究报道术后感染发生率为 2.2%, 而在欧洲则高达 5.7%^[4]。本研究中资料来源均为神经外科术后患者, 其中分离革兰阳性菌 1249 株, 占 70%; 革兰阴性菌 529 株, 占 30%。与 CHINET 及 Mohnarlin 脑脊液监测结果相似^[5-7], 但阳性菌比例更高, 不同于全国性细菌耐药监测^[8]。本研究显示, 1998~2000 年, 所分离的革兰阳性菌的平均比例均 > 80%。1997~2006 年 9 月革兰阳性菌占 74%; 2006 年 10 月至 2010 年 12 月间革兰阳性菌占 65%, 呈下降趋势。本研究中, 脑脊液分离菌按照分离比例从高到低排列, 凝固酶阴性葡萄球菌位居首位, 其余依次为金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、肠球菌属、洛菲不动杆菌、肠杆菌属、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌。鲍曼不动杆菌与洛菲不动杆菌合计株数则排名第二。鲍曼不动杆菌已经成为革兰阴性菌中最主要的致病菌, 且耐药严重。肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌的分离率显著低于全国细菌耐药监测的水平^[7]。

革兰阳性菌为主要致病菌, 其中主要是葡萄球菌属, 共计 1160 株, 占 66%。凝固酶阴性葡萄球菌分离率为 57%, 主要是表皮葡萄球菌, 分离率为

24%,金黄色葡萄球菌分离率为 9%,支持神经外科手术后感染常见的细菌病原体为金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌(尤其是表皮葡萄球菌)的结论^[3,8-9]。葡萄球菌属中未发现万古霉素和利奈唑胺耐药菌株。MRSA 和 MRCNS 的阳性检出率分别为 79% 和 86%。1997 年 8 月至 2006 年 9 月与 2006 年 10 月至 2010 年 12 月对比,MRSA 及 MRCNS 无显著变化,阳性检出率分别为 MRSA_A 为 77%,MRSA_B 为 82%;MRCNS_A 为 83%,MRCNS_B 为 87%。总体上讲,脑脊液中 MRSA 和 MRCNS 的阳性检出率与文献报道相似^[5-6],但高于 2010 年全国性细菌耐药监测的 MRSA 51.7% 和 MRCNS 71.6%^[7]。可能与中枢神经系统感染存在各种危险因素,如侵袭性诊疗操作、应用广谱抗菌药物和糖皮质激素有关^[5]。监测结果显示,利奈唑胺对葡萄球菌属及肠球菌属的敏感性均为 100%。利奈唑胺的脑脊液穿透率为 67%^[10],可用于神经外科术后的颅内感染^[10]。利福平对凝固酶阴性葡萄球菌的敏感性则较高(84%~100%),可作为治疗中的联合用药^[11],但其对金黄色葡萄球菌较敏感性差,与 IDSA 脑膜炎指南的推荐存在差异^[10]。本研究显示达福普汀对葡萄球菌属的敏感率为 92%~100%。达福普汀为链阳菌素类抗菌药物,动物实验表明该药物可广泛分布于各组织中,其组织浓度常超过血浆浓度,但很少进入脊髓及中枢神经系统^[11]。故能否成功用于治疗神经外科术后的颅内感染,有待进一步的临床研究。

肠球菌属增长迅速,其分离率 5 年间由 3% 增长至 8%,应引起关注。万古霉素对肠球菌属的敏感性从 100% 下降至 74%,与文献中的流行病学调查报道不同^[5-6,12]。2009 年 CHINET 肠球菌属监测提示总体上肠球菌属对万古霉素仍保持较高的敏感性(耐药率 < 4%)^[12]。本文利奈唑胺敏感率为 100%,氯霉素的敏感率为 78%。美国 FDA 批准利奈唑胺可用于治疗耐万古霉素屎肠球菌感染,Meta 分析显示利奈唑胺的疗效比糖肽类/ β -内酰胺类抗菌药物更好^[13]。有报道称利奈唑胺治疗耐万古霉素屎肠球菌致颅内感染较为有效^[14],但需进一步研究。

近年不动杆菌属的分离率逐年提高,鲍曼不动杆菌约占 89.6%^[8]。本研究中,2006 年 10 月至 2010 年 12 月与 1997 年 8 月至 2006 年 9 月两个时间段相比,不动杆菌属增长 1 倍之余,达 120 株;其中鲍曼不动杆菌增长 3 倍之余,达 81 株。总体上看,不动杆菌属占总数的 10%,占革兰阴性菌的 35%,仅次于凝固酶阴性葡萄球菌。不动杆菌不同菌种对抗菌药物的敏感性有显著差异,以鲍曼不动杆菌的耐药性为最强^[15]。本研究中,鲍曼不动杆菌的耐药

性显著高于洛菲不动杆菌。1997 年 8 月至 2006 年 9 月间,除亚胺培南和左氧氟沙星的敏感性为 100% 外,其余的药物敏感性均低于 50%。而亚胺培南的敏感性也已从之前的 100% 下降至 28%。究其原因,克隆传播在亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌在中国的暴发流行中扮演重要角色^[16]。美国多家医学中心的耐药监测数据分析显示,MDRAB (multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*) 占临床分离鲍曼不动杆菌的 29.3%^[17]。我国 2009 年 PDRAB (pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*) 和 MDRAB 鲍曼不动杆菌总检出率分别为 17.0% 和 44.4%^[18]。本研究显示,神经外科术后脑脊液的 MDRAB 检出率显著高于上述两者。2006 年 10 月至 2010 年 12 月对鲍曼不动杆菌敏感性最高的为阿米卡星(33%),其余药物敏感性均低于 20%。耐药性明显高于 2009 年 CHINET 鲍曼不动杆菌细菌耐药性监测结果^[12]。PDRAB 和 MDRAB 鲍曼不动杆菌的出现为临床带来了新的挑战。目前可供临床医师选择用于治疗 MDRAB 的抗菌药物包括多黏菌素、含舒巴坦制剂和替加环素^[17]。本研究中含舒巴坦制剂是氨苄西林+舒巴坦,但其对鲍曼不动杆菌的敏感性很差,临床熟知的舒普深并未列入监测研究,同时有文献认为头孢哌酮+舒巴坦对炎症脑膜穿透性差,脑脊液中不能达有效的治疗浓度^[5]。洛菲不动杆菌的耐药性,在 2006 年 10 月至 2010 年 12 月与 1997 年 8 月至 2006 年 9 月两个时间段相比,无明显改变。含舒巴坦的广谱半合成青霉素复合制剂、第三代头孢、第四代头孢、亚胺培南、氟喹诺酮类药物及氨基糖苷类药物的敏感性均大于 75%。

铜绿假单胞菌分离率维持在 3%,总体上耐药性无显著变化。阿米卡星(84%)、哌拉西林+他唑巴坦(82%)、亚胺培南(78%)、头孢他啶(76%),依然维持着稳定的敏感性,与 2009 年 CHINET 铜绿假单胞菌监测所示铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率维持稳定的结果相仿^[20]。铜绿假单胞菌对阿米卡星的耐药率最低,与文献报道一致^[19]。环丙沙星的敏感率为 78%,氟喹诺酮类药物的致癫痫特性在很大程度上限制了其在中枢神经系统感染中的应用。头孢吡肟的敏感性则从 77% 下降至 40%,不同于 CHINET 监测^[19],值得关注。

肠杆菌属分离率由 1997~2006 年的 5%,下降为 2006 年 10 月至 2010 年间的 3%,是惟一分离比例下降的革兰阴性杆菌。肠杆菌属耐药较为严重,2006 年 10 月至 2010 年,按照药物敏感性(B 敏感率)由高到低顺序排列依次为亚胺培南(91%)、磺胺类药物(76%)、加替沙星(71%)、阿米卡星(67%)、庆大霉素

(62%),其对碳青霉烯类抗菌药物最为敏感。

肠杆菌科的大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌与铜绿假单胞菌同样表现出稳定的分离率,为2%~3%。大肠埃希菌的耐药性较肺炎克雷伯杆菌严重,大肠埃希菌对头孢吡肟,左氧氟沙星耐药严重,敏感性仅为33%。头孢吡肟对肺炎克雷伯杆菌的敏感性为75%。大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌对第三代头孢菌素的敏感率自2006年开始显著降低,以大肠埃希菌更为突出。其中氨曲南,头孢他啶,头孢噻肟对大肠埃希菌的敏感率(B敏感率)为17%~42%;对肺炎克雷伯杆菌的敏感性率(B敏感率)为41%~52%。头霉素中的头孢西丁保持着较好的敏感性。对上述两种菌,亚胺培南,阿米卡星,哌拉西林+他唑巴坦,头孢西丁,阿莫西林+棒酸的敏感性(B敏感率)为69%~89%。ESBLs菌株检出率是肠杆菌科的大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌的检测重点,本研究未进行监测。

细菌性脑膜炎是开颅术的严重并发症,美国医院获得性感染监测系统(NNIS)收集了1992~2004年神经外科手术共43 135例次,手术部位感染发生率为3.00例/100台手术^[1]。脑脊液培养的结果是诊断医院内细菌性脑膜炎的重要依据。本研究统计分析显示,开颅手术后颅内感染的发病率平均为2.3%,但有研究报道称实际开颅手术后颅内感染发病率高达7.71%^[1]。

美国感染性疾病协会(IDSA)2004年制订细菌性脑膜炎治疗指南,推荐神经外科术后脑膜炎的治疗方案:万古霉素联合头孢吡肟;或头孢他啶;或美洛培南^[10]。《热病》第41版推荐神经外科术后脑膜炎的治疗方案:首选方案为万古霉素15mg/kg,3次/d,静脉输注(谷浓度达到15~20 μg/ml)+(头孢吡肟或头孢他啶2g/次,3次/d,静脉滴注);备选方案为万古霉素15 mg/kg,3次/d,静脉滴注(谷浓度达到15~20 μg/ml)+(美罗培南2g,3次/d,静脉滴注)^[8]。本研究资料提示,万古霉素(或利奈唑胺)联合碳青霉烯类抗菌药物是术后脑膜炎经验性治疗的首选。利福平对凝固酶阴性葡萄球菌具有良好的敏感性,必要时可考虑联合治疗。阿米卡星对除鲍曼不动杆菌,嗜麦芽窄食单胞菌外的其他革兰阴性菌具有良好的敏感性,可作为联合用药。利奈唑胺为替代万古霉素治疗革兰阳性菌提供了良好的选择。碳青霉烯类抗菌药物、万古霉素和利奈唑胺的耐药变迁,以及VRE(vancomycin-resistant enterococcus)和鲍曼不动杆菌将是今后本研究的监测重点。

徐明,石广志,唐明忠,等. 1997~2010年某院神经外科患者脑脊液分离菌及其耐药性研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(3):202-208.

参 考 文 献

- 1 National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control, 2004, 32(8):470-485.
- 2 郑一, 徐明, 王谦, 等. 神经外科患者医院获得性感染的发病与构成分析. 北京医学, 2008, 30(5):267-269.
- 3 van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. N Engl J Med, 2010, 362(2):146-154.
- 4 李光辉, 张婴元, 胡付品, 等. 2005年至2007年中国CHINET脑脊液的分离菌及其耐药性. 中华传染病杂志, 2009, 27(10):627-632.
- 5 郝凤兰, 王进肖, 永红. 2006-2007年Mohnarin脑脊液分离菌耐药性分析. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(9):1243-1247.
- 6 肖永红, 王进, 朱燕, 等. Mohnarin 2008年度全国细菌耐药监测. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16):2377-2383.
- 7 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(5):321-329.
- 8 桑福德主编. (译者:范洪伟, 吕伟, 吴东, 等). 热病. 41版. 北京:中国协和医科大学出版社. 2011:6-9.
- 9 崔向丽, 赵志刚. 新型(噁)唑烷酮类抗生素利奈唑胺. 中国新药杂志, 2008, 17(6):530-533.
- 10 Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guideline for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):1267-1284.
- 11 苗丽, 邓万俊. 喹奴普汀-达福普汀治疗多重耐药革兰阳性细菌感染的研究进展. 国外医药(抗生素分册), 2008, 29(3):118-124.
- 12 杨青, 俞云松, 倪语星. 2009年中国CHINET肠球菌属细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6):421-425.
- 13 Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or β-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet Infect Dis, 2008, 8(1):53-66.
- 14 黄鹏, 黄赛, 秦文波, 等. 利奈唑胺治疗耐万古霉素屎肠球菌致颅内感染1例报告. 山东医药, 2011, 51(29):45.
- 15 张樱, 陈亚岗, 杨青. 不动杆菌感染及耐药机制的研究进展. 国外医药(流行病学传染病学分册), 2005, 32(2):109-112.
- 16 俞云松. 多药耐药鲍曼不动杆菌——21世纪革兰阴性菌的“MRSA”. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(2):65-68.
- 17 Zhou H, Yang Q, Yu YS, et al. Clonal spread of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* among different cities of China. J Clin Microbiol, 2007, 45(12):4054-4057.
- 18 Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and Enterobacteriaceae collected as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. J Infect, 2007, 55(1):49-57.
- 19 张小江, 徐英春, 俞云松, 等. 2009年中国CHINET鲍曼不动杆菌细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6):441-446.

(收稿日期:2012-02-12)

(本文编辑:孙荣华)