

## 神经重症监护室下呼吸道感染患者痰分离病原菌及其耐药性监测

单亮, 李秀, 刘霞, 何宏, 李静, 李连弟

(青岛大学医学院附属医院, 山东 青岛 266003)

**[摘要]** **目的** 了解某院神经重症监护室(NICU)医院下呼吸道感染病原菌分布及其耐药情况, 为临床抗感染治疗提供依据。**方法** 按照统一标准采集该 NICU 2005 年 10 月—2008 年 12 月间下呼吸道感染患者的痰标本, 进行细菌培养、鉴定及药敏试验。**结果** 共分离病原菌 567 株, 其中革兰阴性( $G^-$ )杆菌 359 株(63.32%), 革兰阳性( $G^+$ )球菌 99 株(17.46%), 真菌 109 株(19.22%)。多重耐药菌多见, 肠杆菌科中的大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶株检出率分别为 73.68%(28/38)、62.30%(38/61); 非发酵菌中多重耐药鲍曼不动杆菌分离率逐年增高, 呈现严重流行态势, 2008 年耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌占 43%。金黄色葡萄球菌中, 耐甲氧西林株达 87.10%(81/93), 均对万古霉素和替考拉宁敏感。**结论** 该 NICU 下呼吸道感染病原菌以  $G^-$  杆菌为主, 细菌耐药现象严重, 需加强细菌流行病学监测, 合理应用抗菌药物, 以减少耐药。

**[关键词]** 神经系统疾病; 重症监护室; 医院感染; 病原菌; 抗药性; 微生物; 下呼吸道感染

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)05-0357-04

## Pathogens from patients with lower respiratory tract infection in neurological intensive care unit and surveillance on antimicrobial resistance

SHAN Liang, LI Xiu, LIU Xia, HE Hong, LI Jing, LI Lian-di (The Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the distribution and antimicrobial resistance of clinical isolates from patients with lower respiratory tract (LRT) infection in neurological intensive care unit (NICU), so as to provide the basis for clinical treatment. **Methods** Sputum samples of patients with LRT infection in NICU from October, 2005 to December, 2008 were collected according to the standard criteria for routine bacterial culture, identification and antimicrobial susceptibility test. **Results** A total of 567 pathogenic strains were isolated from 168 patients, 359 (63.32%) of which were gram-negative bacilli, 99 (17.46%) were gram-positive cocci, and 109 (19.22%) were fungi. Multi-drug resistant (MDR) bacteria were common, 73.68% (28/38) of *Escherichia coli* and 62.30% (38/61) of *Klebsiella pneumoniae* were extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing strains respectively; carbapenem-resistant rate of *Acinetobacter baumannii* was 43% in 2008, 87.10% (81/93) of *Staphylococcus aureus* were methicillin-resistant strain, all were sensitive to teicoplanin and vancomycin. **Conclusion** Gram-negative bacteria are the most common pathogens in patients with LRT infection in this NICU, drug resistance is severe, surveillance on antimicrobial resistance should be enhanced and rational use of antimicrobial agents should be advocated to reduced drug-resistance.

**[Key words]** neurosystem diseases; intensive care unit; nosocomial infection; pathogen; drug resistance, microbial; lower respiratory tract infection

[Chin Infect Control, 2010, 9(5):357-360]

神经重症监护室(NICU)内医院感染发生率高, 针对医院感染的治疗是 NICU 医疗工作的重要组成部分, 监测本地区、本单位或独立医疗单元的细

菌流行情况及耐药变化, 实现细菌谱的本地化, 对指导临床合理应用抗菌药物, 提高经验性抗菌药物治疗的准确性, 提高危重症患者感染治疗的成功率具

[收稿日期] 2009-12-22

[作者简介] 单亮(1974-), 男(汉族), 山东省高密市人, 主治医师, 主要从事危重病学研究。

[通讯作者] 单亮 E-mail: sysson@163.com

有重要意义<sup>[1]</sup>。笔者收集本院 NICU 2005 年 10 月—2008 年 12 月间医院下呼吸道感染患者痰标本分离菌株,总结细菌培养结果及其对常用抗菌药物的敏感情况,为临床治疗提供依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 NICU 医院下呼吸道感染患者 168 例,男性 126 例,女性 42 例;年龄 15~83 岁,平均 53 岁。其中,重症颅脑损伤 67 例,高血压脑出血 35 例,动脉瘤蛛网膜下腔出血 14 例,神经肌肉疾病 11 例,多发复合伤 12 例,脑梗死 9 例,颅内肿瘤术后 6 例,颅内感染 5 例,其他颅脑疾病 9 例。

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集 依据卫生部 2001 年颁布的《医院感染诊断标准(试行)》确定医院下呼吸道感染的诊断,收集患者痰标本(均采自人工气道)。住院时间超长患者痰培养视病情而定,同一患者同一部位分离到的相同细菌认定为同一菌株,未进入统计范围。痰标本采集 1 次/d,连续 3 d。

1.2.2 细菌培养与鉴定 按《全国临床检验操作规程》(第 3 版)接种标本,进行细菌分离;细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司 ATB expression 自动细菌鉴定仪,部分细菌采用 API 系统鉴定。

1.2.3 药敏试验 采用 ATB 药物敏感系统及琼脂扩散法(K-B 法)。药敏纸片系法国生物梅里埃公司产品,分别为哌拉西林/他唑巴坦、头孢噻吩、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、环丙沙星、阿米卡星、复方磺胺甲噁唑 12 种。判断标准按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)2000 年标准进行。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 及铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

## 2 结果

2.1 病原菌分布 168 例医院下呼吸道感染患者痰标本共分离病原菌 567 株,其构成见表 1。革兰阴性(G<sup>-</sup>)杆菌 359 株(63.32%),其中非发酵菌 200 株(55.71%),肠杆菌科细菌 159 株(44.29%);革兰阳性(G<sup>+</sup>)球菌 99 株(17.46%),其中金黄色葡萄球菌 93 株(93.94%),凝固酶阴性葡萄球菌 5 株(5.05%),粪肠球菌 1 株(1.01%);真菌 109 株(19.22%),其中以白假丝酵母菌为主,44 株(40.37%),其次是热带假

丝酵母菌 29 株(26.61%),光滑假丝酵母菌 25 株(22.94%),未培养出霉菌。

表 1 医院下呼吸道感染病原菌构成

Table 1 Constitutional ratios of pathogens from lower respiratory tract

病原菌	株数	构成比(%)
<b>G<sup>-</sup> 杆菌</b>	<b>359</b>	<b>63.32</b>
铜绿假单胞菌	113	19.93
克雷伯菌属	71	12.52
不动杆菌属	51	9.00
埃希菌属	38	6.70
变形杆菌属	16	2.82
沙雷菌属	16	2.82
嗜麦芽窄食单胞菌	16	2.82
肠杆菌属	12	2.12
其他 G <sup>-</sup> 杆菌	26	4.59
<b>G<sup>+</sup> 球菌</b>	<b>99</b>	<b>17.46</b>
金黄色葡萄球菌	93	16.40
凝固酶阴性葡萄球菌	5	0.88
粪肠球菌	1	0.18
<b>真菌</b>	<b>109</b>	<b>19.22</b>
白假丝酵母菌	44	7.76
热带假丝酵母菌	29	5.12
光滑假丝酵母菌	25	4.41
近平滑假丝酵母菌	7	1.23
克柔假丝酵母菌	2	0.35
清酒假丝酵母菌	2	0.35
<b>合计</b>	<b>567</b>	<b>100.00</b>

### 2.2 药敏试验结果

#### 2.2.1 非发酵 G<sup>-</sup> 杆菌对常用抗菌药物的耐药率

见表 2。铜绿假单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦的敏感率较高,分别为 83.83%和 73.21%;对美罗培南和亚胺培南的耐药率高达 55.36%和 60.71%,在各种常用抗菌药物中,其敏感率排至第 5 及 8 位。不动杆菌属细菌敏感率最高的 3 种抗菌药物为亚胺培南(80.00%)、美罗培南(78.00%)和头孢哌酮/舒巴坦(72.97%);不动杆菌属细菌对其他抗菌药物如头孢吡肟、头孢他啶、环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦等均高度耐药,耐药率达 68.00%~78.00%。分析统计年份之间不动杆菌属细菌对碳青霉烯类药物耐药率的变化,2006 及 2007 年无耐药菌株,2008 年耐药株高达 43%。

#### 2.2.2 肠杆菌科细菌对常用抗菌药物的耐药率

见表 3。亚胺培南和美罗培南对所有的肠杆菌科细菌保持 100%的敏感率;加酶抑制剂的复方制剂也保持较高的敏感率(58.33%~100.00%);其他抗菌药物以阿米卡星敏感率较高,接近 60%。肠杆菌科中的大肠埃希菌产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)菌株

检出率为 73.68%(28/38),肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株的检出率为 62.30%(38/61)。

表 2 非发酵菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

Table 2 Resistant rates of nonfermentative bacteria to common antimicrobial agents (%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌	不动杆菌属	嗜麦芽窄食单胞菌	洋葱伯克霍尔德菌	黄杆菌
哌拉西林/他唑巴坦	26.79(30/112)	68.00(34/50)	93.75(15/16)	12.50(1/8)	-
头孢噻吩	100.00(112/112)	100.00(48/48)	100.00(16/16)	-	-
头孢呋辛	100.00(112/112)	96.00(48/50)	100.00(16/16)	-	-
头孢噻肟	100.00(112/112)	80.00(40/50)	100.00(16/16)	-	-
头孢哌酮/舒巴坦	16.07(18/112)	27.03(10/37)	12.50(2/16)	100.00(8/8)	-
头孢吡肟	59.82(67/112)	78.00(39/50)	87.50(14/16)	75.00(6/8)	40.00(2/5)
头孢他啶	44.14(49/111)	76.00(38/50)	87.50(14/16)	25.00(2/8)	40.00(2/5)
亚胺培南	60.71(68/112)	20.00(10/50)	93.75(15/16)	100.00(8/8)	100.00(5/5)
美罗培南	55.36(62/112)	22.00(11/50)	93.75(15/16)	37.50(3/8)	100.00(5/5)
环丙沙星	58.88(63/107)	77.55(38/49)	75.00(12/16)	62.50(5/8)	20.00(1/5)
阿米卡星	42.00(42/100)	65.22(30/46)	92.86(13/14)	100.00(8/8)	-
复方磺胺甲噁唑	99.11(111/112)	78.00(39/50)	25.00(4/16)	12.50(1/8)	0.00(0/5)

中介株计为耐药

表 3 肠杆菌科细菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

Table 3 Resistant rates of Enterobacteriaceae bacilli to common antimicrobial agents (%)

抗菌药物	肠杆菌属	埃希菌属	克雷伯菌属	变形菌属	沙雷菌属
哌拉西林/他唑巴坦	33.33(4/12)	7.89(3/38)	24.29(17/70)	0.00(0/16)	6.25(1/16)
头孢噻吩	100.00(12/12)	91.43(32/35)	82.09(55/67)	73.33(11/15)	100.00(16/16)
头孢呋辛	91.67(11/12)	83.78(31/37)	79.71(55/69)	62.50(10/16)	100.00(16/16)
头孢噻肟	58.33(7/12)	78.95(30/38)	71.83(51/71)	43.75(7/16)	12.50(2/16)
头孢哌酮/舒巴坦	41.67(5/12)	3.57(1/28)	19.23(10/52)	12.50(2/16)	18.75(3/16)
头孢吡肟	33.33(4/12)	63.16(24/38)	57.75(41/71)	25.00(4/16)	62.50(12/16)
头孢他啶	58.33(7/12)	73.68(28/38)	63.38(45/71)	37.5(6/16)	50.00(8/16)
亚胺培南	0.00(0/12)	0.00(0/38)	0.00(0/71)	0.00(0/16)	0.00(0/16)
美罗培南	0.00(0/12)	0.00(0/38)	0.00(0/71)	0.00(0/16)	0.00(0/16)
环丙沙星	45.45(5/11)	89.19(33/37)	63.24(43/68)	50.00(8/16)	75.00(12/16)
阿米卡星	41.67(5/12)	30.00(9/30)	37.70(23/61)	37.50(6/16)	81.25(13/16)
复方磺胺甲噁唑	50.00(6/12)	81.08(30/37)	64.79(46/71)	62.50(10/16)	87.50(14/16)

中介株计为耐药

2.2.3 G<sup>+</sup> 球菌对常用抗菌药物的耐药率 见表 4。金黄色葡萄球菌中有 87.10%(81/93)为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),MRSA 对万古霉素、替考拉宁的敏感率为 100.00%;耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)占凝固酶阴性葡萄球菌的 40%(2/5),对万古霉素和利奈唑胺未发现耐药株。对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA)对常用头孢菌素和氟喹诺酮类药物均保持较高敏感率。

2.2.4 真菌药敏结果 真菌体外药敏试验中,白假丝酵母菌、热带假丝酵母菌和近平滑假丝酵母菌对氟康唑和伊曲康唑均敏感(敏感率 91.67%~100.00%),20.83%的光滑假丝酵母菌对氟康唑耐药,克柔假丝酵母菌对氟康唑 100%耐药。

表 4 G<sup>+</sup> 球菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

Table 4 Resistant rates of gram-positive cocci to common antimicrobial agents (%)

抗菌药物	MRSA	MSSA	MRCNS	MSCNS
利福平	44.44(36/81)	0.00(0/12)	50.00(1/2)	0.00(0/3)
万古霉素	0.00(0/81)	0.00(0/12)	0.00(0/2)	0.00(0/3)
替考拉宁	0.00(0/81)	0.00(0/12)	50.00(1/2)	0.00(0/3)
利奈唑胺	58.33(7/12)	0.00(0/12)	0.00(0/2)	0.00(0/3)
复方磺胺甲噁唑	45.68(37/81)	41.67(5/12)	100.00(2/2)	33.33(1/3)
苯唑西林	100.00(81/81)	0.00(0/12)	100.00(2/2)	0.00(0/3)
夫西地酸	8.64(7/81)	0.00(0/12)	50.00(1/2)	0.00(0/3)
哌拉西林/他唑巴坦	100.00(81/81)	0.00(0/12)	100.00(2/2)	0.00(0/3)

MSCNS:对甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌

### 3 讨论

NICU 住院患者感染分布中以呼吸道感染为最常见<sup>[2]</sup>。呼吸道感染居于首位与以下因素有关:(1)神经科危重患者发病时和发病后多有意识障碍,呕吐、误吸常见;(2)咳嗽反射减弱;(3)气管插管或气管切开操作常见且导管留置时间长,肺与外界相通;(4)长期使用呼吸机等。菌群分布中,仍然以  $G^-$  杆菌为主, $G^+$  球菌次之。前 5 位细菌分别为:铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌。

在培养出的非发酵  $G^-$  杆菌中,铜绿假单胞菌是最常见的菌种,其耐药性监测结果逐年变化。2006 年表现为碳青霉烯类对铜绿假单胞菌的抗菌活性极低,甚至低于环丙沙星,在常用抗菌药物中仅位于第 7、8 位,低于国内报道的平均水平<sup>[3]</sup>。碳青霉烯类药物应为治疗铜绿假单胞菌感染的理想药物,但近年来国内外文献报道铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药逐渐增多,可能的耐药机制有:(1)外膜孔蛋白 OprD2 的缺失导致外膜通透性下降(美罗培南除外);(2) $\beta$ -内酰胺酶(碳青霉烯酶、AmpC 酶和 ESBLs)的水解作用;(3)主动外排机制;(4)药物作用靶位改变,如青霉素结合蛋白改变<sup>[4]</sup>。亚胺培南的耐药曲线和消耗曲线吻合,说明其耐药率和使用率有相关性。加酶抑制剂的抗菌药物头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦保持较高抗菌活性。随着环丙沙星应用的增多,其敏感率也在下降,但总体仍略高于亚胺培南<sup>[5]</sup>。

鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物的敏感性发生了很大变化,在观察统计的第 3 年发现 10 株耐碳青霉烯类药物的鲍曼不动杆菌(CRA)在短短数月时间内呈现集中暴发流行,占同年所分离鲍曼不动杆菌的 43%,接近于国内其他医院 CRA 暴发流行时的耐药率水平<sup>[6]</sup>。其菌株的分子流行病学特征及同源性分析值得进一步研究,以确定不同来源细菌是否同源,是否为相同菌株交叉感染所致。头孢哌酮/舒巴坦的敏感性明显高于哌拉西林/他唑巴坦,与舒巴坦同时具有抗不动杆菌活性有关。对头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星等抗菌药物高度耐药,耐药率超过 70%。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 株检出率分别为 73.68% 和 62.30%。这一比率高于国内其他医院的监测水平<sup>[2-4,7-8]</sup>。 $G^+$  球菌中 MRSA 和 MRCNS 所占比例较大。

为降低 ICU 患者因为感染而导致的高病死率,临床多采用“降阶梯治疗策略”,带来广谱抗菌药物应用广泛且使用时间长,费用高,同时对耐药菌的选择压力增大等问题<sup>[9]</sup>。以上资料显示,NICU 感染患者耐药形势严峻。其感染中最常见的仍然为多重耐药菌和产 ESBLs 细菌,已经出现泛耐药菌的暴发流行,应引起临床医生及医院感染管理部门的高度重视。积极探讨多重耐药菌及泛耐药菌形成的机制,采取多项有效控制措施;更加合理地应用抗菌药物,严格掌握预防用药指征,降低预防用药的级别;严格执行重点科室的消毒隔离措施,尽可能降低交叉传播的发生。

### [参考文献]

- [1] American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4):388-416.
- [2] 王宁, 陈文劲, 白书媛. 神经外科重症监护病房感染患者病原菌分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6(1):40-43.
- [3] 陈民钧, 王辉. 中国重症监护病房革兰阴性菌耐药性连续 7 年监测研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5):375-381.
- [4] 刘永芳, 吕晓菊. 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性[J]. 中国抗生素杂志, 2005, 30(11):699-704.
- [5] 李家泰, 李耘, 王进, 等. 我国医院和社区获得性感染革兰阴性杆菌耐药性监测研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(12):1035-1045.
- [6] 王辉, 孙宏莉, 宁永忠, 等. 不动杆菌属多重耐药及泛耐药的分子机制研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(1):17-22.
- [7] 陈晓辉, 魏衍超, 温得良. 危重病监护病房的细菌耐药性监测及分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(8):946-949.
- [8] Sadikot R T, Blackwell T S, Christman J W, et al. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(11):1209-1223.
- [9] Hoffken G, Niederman M S. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU[J]. Chest, 2002, 122(6):2183-2196.