

· 临床研究 ·

## 2008—2017年脑脊液病原菌分布和药物敏感性分析

刘雪<sup>1,2</sup>, 金菲<sup>1</sup>, 夏文颖<sup>1\*</sup>, 陆燕飞<sup>1\*</sup>, 倪芳<sup>1</sup>, 刘根焰<sup>1</sup><sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>徐州医科大学第二附属医院检验科, 江苏 徐州 221006

**[摘要]** 目的: 统计分析2008—2017年南京医科大学第一附属医院临床送检脑脊液培养标本中主要病原菌分布及药物敏感性情况。方法: 细菌鉴定、药物敏感试验和真菌鉴定采用VITEK-2 Compact全自动微生物鉴定及药敏系统, 链球菌药敏为纸片扩散法(K-B法), 真菌药敏试验采用ATB FUNGUS 3方法, WHONET 5.6软件进行统计分析。结果: 2008—2017年南京医科大学第一附属医院脑脊液标本培养阳性率为6.0%, 前5位的病原菌分别是鲍曼不动杆菌(35.8%), 凝固酶阴性葡萄球菌(11.3%), 肺炎克雷伯菌(9.3%), 铜绿假单胞菌(5.8%), 大肠埃希菌(5.1%)和新型隐球菌(5.1%)。鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物敏感性均较低, 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物最敏感(>55.0%), 铜绿假单胞菌对除氨基糖苷类之外的抗菌药物均有较好的敏感性(>46.7%), 革兰阳性球菌对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁敏感性较好, 新型隐球菌对常见抗真菌药物均有较好的敏感性(>90.0%)。结论: 2008—2017年脑脊液标本中, 革兰阴性杆菌在中枢神经系统感染中占重要地位, 应重点防范多重耐药菌的感染, 尤其是鲍曼不动杆菌。统计并分析脑脊液常见病原菌和药物敏感性可为本地区临床医生合理用药提供理论依据。

**[关键词]** 脑脊液培养; 病原菌; 抗菌药物; 药物敏感性

**[中图分类号]** R446.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)07-1012-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190714

中枢神经系统感染发病速度快且病死率高, 严重威胁着人类的生命<sup>[1]</sup>。由于血脑屏障的存在, 中枢神经系统对病原菌感染有较强的抵抗力, 但是一旦受到病原菌的感染则后果非常严重<sup>[2]</sup>。脑脊液培养是临床诊断中枢神经系统感染的重要手段, 通过病原学检测, 能够为临床抗感染治疗提供证据<sup>[3]</sup>。本研究通过对来自临床的脑脊液标本病原菌分布与药物敏感性进行分析, 旨在为临床医生合理使用抗菌药物提供指导。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

南京医科大学第一附属医院微生物室2008年1月—2017年12月期间送检脑脊液培养标本6 341份, 仅统计上述标本分离的首次非重复菌株。VITEK-2 Compact全自动细菌鉴定和药敏分析及配套的鉴定药敏卡片、API 20 C AUX 鉴定和ATB FUNGUS

**[基金项目]** 国家临床检验重点专科建设项目; 江苏省实验诊断学重点实验室基金(ZDXKB2016005); 南京医科大学“十三五”教育研究课题(QN2017138)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: xiawenyong21106891@163.com; 549793546@qq.com

3药敏分析系统、血平板、未加万古霉素的巧克力平板、沙保罗平板(梅里埃公司, 法国); 药敏纸片(OX-OID公司, 英国); CO<sub>2</sub>培养箱(Thermo公司, 美国); 生物安全柜(山东博科公司)。

#### 1.2 方法

无菌采集(排除引流留取)3~5 mL脑脊液注入无菌试管中, 用一次性接种环取40 μL浑浊脑脊液或经离心的沉淀物接种血平板、未加万古霉素的巧克力平板和沙保罗平板, 置于5% CO<sub>2</sub>培养箱培养24~72 h。

获取菌落后, 根据血平板和未加万古霉素的巧克力平板和沙保罗平板菌体生长情况, 用VITEK-2 Compact配套的鉴定及药敏卡片进行细菌鉴定及药敏和真菌鉴定试验; 用ATB FUNGUS 3进行真菌药敏试验; 用纸片扩散法(K-B法)进行链球菌药敏试验。细菌药敏结果按照美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) M100-S17<sup>[4]</sup>规定判读, 质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923。真菌药敏判读标准依据CLSI M27-A2<sup>[5]</sup>及相关文献<sup>[6]</sup>, 质控菌株为白色念珠菌 ATCC90028。

### 1.3 统计学方法

菌株分布及药敏结果以 WHONET5.6 软件进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 病原菌种类和科室分布

2008—2017年脑脊液共分离出257株病原菌,阳性率为6.0%,共包括41种细菌。其中革兰阴性菌186株(72.4%),主要为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌等;革兰阳性菌53株(20.6%),主要为凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌等;真菌17株(6.6%),主要为新型隐球菌;分枝杆菌1株(0.4%),见表1。它们主要分布在神经外科ICU、神经外科、急诊科和感染科等科室,其中神经外科ICU 98株,占38.1%;神经外科80株,占31.1%;急诊科29株,占11.3%;感染科23株,占9.0%;门诊14株,占5.4%。

表1 2008—2017年脑脊液培养主要病原菌

病原菌	菌株数	构成比(%)
革兰阴性菌	186	72.4
鲍曼不动杆菌	92	35.8
肺炎克雷伯菌	24	9.3
铜绿假单胞菌	15	5.8
大肠埃希菌	13	5.1
阴沟肠杆菌	6	2.3
其他	36	14.1
革兰阳性菌	53	20.6
凝固酶阴性葡萄球菌	29	11.3
金黄色葡萄球菌	8	3.1
肠球菌	8	3.1
其他	10	3.1
真菌	17	6.6
新型隐球菌	13	5.1
其他	4	1.5
分枝杆菌属	1	0.4

### 2.2 主要革兰阴性菌药敏结果

2008—2017年脑脊液分离出最多的革兰阴性菌是鲍曼不动杆菌,从表2可见,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物(亚胺培南、美罗培南)敏感率较低(<10.0%),对其他常见抗菌药物敏感率也较低(<23.0%)。肠杆菌科细菌对亚胺培南和美罗培南的敏感率>55.6%,对阿米卡星和复方新诺明的敏感性也较高(>59.6%)。铜绿假单胞菌对除氨曲南外的抗菌药物敏感性均较高(>46.7%)。

表2 2008—2017年脑脊液培养主要革兰阴性菌药敏结果(%)

抗菌药物	鲍曼不动杆菌(n=92)		肠杆菌科细菌(n=43)		铜绿假单胞菌(n=15)	
	R	S	R	S	R	S
哌拉西林	88.5	11.5	83.6	12.5	40.0	46.7
氨苄西林/舒巴坦	83.9	7.1	85.2	11.1	—	—
哌拉西林/他唑巴坦	91.1	4.4	54.2	33.3	40.0	53.3
头孢唑啉	97.5	2.5	93.6	6.4	—	—
头孢呋辛	—	—	95.7	4.3	—	—
头孢曲松	—	—	80.0	20.0	—	—
头孢他啶	95.7	4.3	74.5	14.9	33.3	60.0
头孢吡肟	95.7	2.1	70.2	27.7	40.0	60.0
氨曲南	—	—	80.9	17.0	46.2	30.8
亚胺培南	92.2	7.8	35.6	55.6	32.9	55.7
美罗培南	93.9	6.1	34.1	56.8	46.7	53.3
阿米卡星	71.4	22.4	34.0	59.6	33.3	66.7
庆大霉素	90.7	9.3	67.7	29.0	22.2	77.8
环丙沙星	92.9	7.1	68.8	31.2	40.0	53.3
复方新诺明	91.8	5.9	36.8	63.2	—	—
左旋氧氟沙星	80.8	11.0	57.8	37.8	40.0	53.3

R:耐药;S:敏感;—:未测定;肠杆菌科细菌包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌。

### 2.3 主要革兰阳性菌药敏结果

脑脊液主要革兰阳性菌药敏结果见表3,凝固酶阴性葡萄球菌对利奈唑胺和万古霉素敏感率100.0%,对替考拉宁敏感性也较高(95.2%),对利福平的敏感性是55.6%。金黄色葡萄球菌对利福平、万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺100.0%敏感,对其他抗菌药物的敏感性相对较低(<60.0%)。肠球菌对万古霉素和替考拉宁敏感率100.0%,对利奈唑胺敏感性也较高(87.5%)。

### 2.4 真菌药敏结果

脑脊液中分离出新型隐球菌13株,其对两性霉素B、5-氟胞嘧啶、伊曲康唑、伏立康唑100.0%敏感,对氟康唑的敏感性也较高(90.0%),见表4。

### 2.5 多重耐药菌统计

2008—2017年脑脊液阳性标本中,共检测出21株耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌,3株耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌,1株耐碳青霉烯大肠埃希菌,6株耐碳青霉烯铜绿假单胞菌,此外检测出4株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,未发现耐万古霉素肠球菌。

## 3 讨论

2008—2017年脑脊液培养送检标本中,共分离出257株病原菌,阳性率为6.0%。分离前5位的革

表3 2008—2017年脑脊液培养主要革兰阳性菌药敏结果 (%)

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌 (n=29)		金黄色葡萄球菌 (n=8)		肠球菌 (n=8)	
	R	S	R	S	R	S
	青霉素	92.6	7.4	87.5	12.5	20.0
苯唑西林	77.8	22.2	57.1	42.9	—	—
庆大霉素	60.0	36.0	42.9	57.1	—	—
利福平	44.4	55.6	0.0	100.0	66.7	33.3
复方新诺明	57.1	42.9	25.0	75.0	—	—
万古霉素	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
替考拉宁	0.0	95.2	0.0	100.0	0.0	100.0
红霉素	70.4	29.6	85.7	14.3	100.0	0.0
克林霉素	51.7	41.4	50.0	50.0	100.0	0.0
利奈唑胺	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	87.5
环丙沙星	83.3	16.7	40.0	60.0	—	—
左旋氧氟沙星	48.1	40.7	57.1	42.9	50.0	37.5
氨苄西林	—	—	—	—	25.0	75.0
高水平庆大霉素	—	—	—	—	33.3	66.7
米诺环素	—	—	—	—	100.0	0.0

R:耐药;S:敏感;—:未测定。

表4 2008—2017年脑脊液培养主要真菌药敏结果 (%)

抗菌药物	新型隐球菌 (n=13)	
	R	S
两性霉素B	0.0	100.0
5-氟胞嘧啶	0.0	100.0
氟康唑	10.0	90.0
伊曲康唑	0.0	100.0
伏立康唑	0.0	100.0

R:耐药;S:敏感。

兰阴性菌分别为鲍曼不动杆菌(35.8%)、肺炎克雷伯菌(9.3%)、铜绿假单胞菌(5.8%)、大肠埃希菌(5.1%)和阴沟肠杆菌(2.3%);分离较多的革兰阳性菌分别为凝固酶阴性葡萄球菌(11.3%)、金黄色葡萄球菌(3.1%)、肠球菌(2.8%);分离较多的真菌为新型隐球菌(5.1%);分离1株分枝杆菌属,与结核性脑膜炎有关。这与答嵘等<sup>[2]</sup>的研究结果一致。然而其他研究结果中不同病原菌检出率不尽相同,革兰阳性菌与革兰阴性菌的比例亦不一致<sup>[7]</sup>。近年来,鲍曼不动杆菌分离率上升趋势明显,这预示着病原菌以医院获得性感染为主,需要引起临床科室和感染管理科的重视,加强抗菌药物使用的管理,减少院内感染的发生。在本研究中,脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌分离阳性率低,但并不说明其

感染率低,可能与其体外培养条件要求严苛有关<sup>[8]</sup>。脑脊液阳性标本主要分布在神经外科ICU、神经外科等,这可能与此科室患者手术操作较多,更容易感染病原菌有关<sup>[9]</sup>。

由2008—2017年脑脊液主要革兰阴性菌药敏结果可知,鲍曼不动杆菌几乎对所有的抗菌药物高度耐药,对阿米卡星的敏感率为22.4%,低于其他同级医院的敏感性<sup>[10]</sup>。其中检测出21株耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌,有研究表明替加环素与亚胺培南、美罗培南、阿莫西林/克拉维酸和头孢他啶联合用药对治疗耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌有较好的效果<sup>[11]</sup>。肠杆菌科细菌主要包含肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌,对碳青霉烯抗菌药物即亚胺培南、美罗培南的敏感性均在55%左右,对阿米卡星和复方新诺明的敏感性均>59.0%,除复方新诺明外低于同级医院的研究结果<sup>[2]</sup>,建议临床医生首选以上药物进行经验治疗。本院检测出4株耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌,即CRE,其耐药机制主要以产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)为主,也有少量产金属β-内酰胺酶(MBLs)的CRE株被检出<sup>[12]</sup>。铜绿假单胞菌对除氨基糖苷类的抗菌药敏感性都相对较高(>46.7%),检测出6株耐碳青霉烯铜绿假单胞菌。

2008—2017年脑脊液主要革兰阳性菌药敏结果显示,凝固酶阴性葡萄球菌对利奈唑胺和万古霉素100.0%敏感,对替考拉宁敏感性也较高(95.2%)。未发现对利福平、万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药的金黄色葡萄球菌。因此万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺是治疗葡萄球菌属感染的首选抗菌药物<sup>[13]</sup>。肠球菌对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺敏感率也都较高(>87.5%)。检测出对利奈唑胺中介的肠球菌(12.5%),其耐药机制尚不清楚,还需要进一步探索。

新型隐球菌感染中枢神经系统引起新型隐球菌脑膜炎,患者多以头痛、恶心、呕吐发病,其中2例患者伴随肺部感染,11例患者有原发病史。其对常见抗真菌药物均有较好的敏感性。目前,检测此种真菌的方法有涂片、荚膜抗原检测和培养,其中荚膜抗原检测更快速、阳性率更高,推荐临床多使用此种检测方法。

对于中枢神经系统感染,通过对脑脊液主要病原菌分布及药物敏感性情况进行统计分析,可以指导临床用药,还可以为疾病治疗提供充分的参考依据<sup>[14]</sup>。严格执行无菌操作,避免颅脑手术和各种侵袭性操作导致的院内感染,合理使用抗菌药物,及

时掌握细菌耐药性的变迁,可从根本上保障患者的医疗安全。

[参考文献]

[1] Chang J, Wu H, Wang H, et al. Prevalence and antibiotic resistance of bacteria isolated from the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients at Peking Union Medical College Hospital [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7(1):1-6

[2] 答嵘,王伟,雷金娥,等. 239株脑脊液标本非重复分离株病原学分布与药物敏感试验结果分析[J]. *中国微生物学杂志*, 2015, 27(8):924-927

[3] 拜年,贾樱樱,高玉娟. 我院2011—2014年化脓性脑膜炎患者脑脊液病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(17):2345-2347

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI document M100-S17[S]. Seventeenth Informational Supplement, Wayne: CLSI, 2007

[5] CLSI. Principle and procedures for antifungal susceptibility of yeasts; CLSI document M27-A2 [S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002

[6] 徐英春,李若瑜,倪语星,等. 如何正确理解抗真菌药物体外敏感试验结果对临床用药的指导价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2008, 31(2):128-132

[7] 朱任媛,张小江,徐英春,等. 2005—2014年CHINET脑

脊液分离菌分布和耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(4):449-454

[8] 张丽娜,王术艺,么建立,等. 155例脑脊液分离细菌的构成和耐药性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(9):992-997

[9] 魏峰. 脑脊液培养常见细菌及耐药状况回顾性调查研究[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(16):180-181

[10] Jiang H, Su M, Kui L, et al. Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012-2015[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0180161

[11] 金晶,吴伟平,林德. 替加环素联合9种抗菌药物对碳青霉烯耐药细菌的抗菌作用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(11):1281-1284

[12] 夏文颖,许雨乔,金菲,等. 2013—2015年血培养主要病原菌分布及药物敏感性分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(10):1349-1352

[13] Zhao C, Li Z, Zhang F, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):1-12

[14] 崔妍莉,王会军,赵智江. 中枢神经系统感染脑脊液标本培养与病原菌耐药性分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(25):64-65

[收稿日期] 2018-10-09

(上接第1002页)

[7] Markeljevic J, Sarac H, Božina N, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: Relation with platelet serotonin level in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 282(4):104-109

[8] Tseng CL, Seghatchian J, Burnouf T. Animal models to assess the therapeutic efficacy of human serum and serum-converted platelet lysates for dry eye syndrome: Seeing is believing[J]. *Transfus Apher Sci*, 2015, 53(1):95-98

[9] Sun XF, Li JY, Lu H. Treatment with Decitabine followed by prednisone for myelodysplastic syndrome concomitant with Sjögren's syndrome[J]. *Blood*, 2018, 132(suppl1):5530

[10] Sun XF, Lu H. Treatment with plasma exchange followed by plasma infusion for thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Sjögren's syndrome [J]. *Blood*, 2016, 128(22):4943

[收稿日期] 2018-11-15