

# 2014~2018年四川大学华西医院神经外科住院患者术后病原菌分布特点及耐药分析\*

邓 劲, 王远芳, 吴思颖, 刘 雅, 康 梅

(四川大学华西医院实验医学科临床微生物室, 成都 610000)

**摘要:**目的 分析四川大学华西医院神经外科术后感染患者分离病原菌分布及耐药情况, 为临床预防与治疗提供依据。**方法** 回顾临床病历纳入分析数据, 采用 WHONET 2018 软件分析 2014~2018 年神经外科送检微生物标本分离菌株的分布情况和药敏结果。**结果** 4 209 株临床病原菌以革兰阴性菌为主, 占 77.6% (3 266/4 209), 革兰阳性菌占 19.9% (837/4 209), 真菌占 2.5% (106/4 209)。分离量最多的病原菌前五位分别是肺炎克雷伯菌 21.4% (899/4 209)、鲍曼不动杆菌 15.5% (651/4 209)、铜绿假单胞菌 12.2% (515/4 209)、大肠埃希菌 8.6% (361/4 209) 和金黄色葡萄球菌 6.7% (281/4 209); 按标本类型分, 痰液 60.6% (2 551/4 209)、血液 12.0% (505/4 209)、尿液 10.6% (446/4 209)、脑脊液 7.5% (316/4 209)、分泌物 4.4% (187/4 209) 和胸腹腔积液、胆汁、肺泡灌洗液等其他类型标本 4.8% (204/4 209)。多重耐药菌分离情况, 甲氧西林耐药的金色葡萄球菌分离率逐年下降, 但其他的多重耐药菌均有不同程度的上升, 特别是碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌呈明显上升趋势。**结论** 神经外科术后住院患者分离病原菌种类较多, 主要以革兰阴性杆菌为主; 但与其他科室分离种类有差异, 不同种类病原菌耐药性差异较大, 临床医师应根据自身科室病原菌分离特点及药敏分析报告正确合理的使用抗生素; 并高度重视细菌耐药性的变化, 规范操作, 加强耐药菌的关注和用药情况, 控制和减少院内感染的风险。

**关键词:** 术后感染; 病原菌; 耐药分析; 神经外科

中图分类号: R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)04-075-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.04.018

## Distribution Characteristics and Drug Resistance of Postoperative Pathogens in Hospitalized Patients with Neurosurgery in West China Hospital of Sichuan University in 2014~2018

DENG Jin, WANG Yuan-fang, WU Si-ying, LIU Ya, KANG Mei

(Department of Clinical Microbiology of Experimental Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China)

**Abstract: Objective** To analyze the distribution and drug resistance of isolated pathogens in patients with neurological surgery in West China Hospital of Sichuan University, and provide evidence for clinical prevention and treatment. **Methods** Reviewed the clinical records and analyzed the data, and used WHONET 2018 software to analyze the distribution and drug susceptibility results of the isolated strains of the microbes collected by neurosurgery in 2014~2018. **Results** 4 209 strains of clinical, pathogens were Gram-negative bacteria, accounting for 77.6% (3 266/4 209), Gram-positive bacteria accounting for 19.9% (837/4 209), and fungi accounting for 2.5% (106/4 209). The top five pathogens with the highest amount of separation were *Klebsiella pneumoniae* 21.4% (899/4 209), *Acinetobacter baumannii* 15.5% (651/4 209), *Pseudomonas aeruginosa* 12.2% (515/4 209), large intestine *Escherichia coli* 8.6% (361/4 209) and *Staphylococcus aureus* 6.7% (281/4 209). According to the type of specimen, sputum specimen was 60.6% (2 551/4 209), blood specimen 12.0% (505/4 209), urine Liquid specimens 10.6% (446/4 209), cerebrospinal fluid specimens 7.5% (316/4 209), secretion specimens 4.4% (187/4 209) and other types of specimens such as pleural and ascites, bile, alveolar lavage fluid, etc. 4.8% (204/4 209). Separation rate of multi-drug resistant bacteria, MRSA separation rate decreased year by year, but other multi-drug resistant bacteria had increased to varying degrees, especially the carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation rate increased significantly trend. **Conclusion** There were many types of pathogens in hospitalized patients after neurosurgery, mainly Gram-negative bacilli. However, there were differences in the types of isolation from other departments, and the resistance of different kinds of pathogens was quite different. Clinicians should distinguish the characteristics of pathogens in their own departments. Drug susceptibility analysis reports the correct and rational use of antibiotics, and attaches great importance to changes in bacterial resistance, standardize operations, strengthen the attention and medication of drug-resistant bacteria, and control and reduce the risk of nosocomial infections.

\* 作者简介: 邓 劲(1991-), 男, 医学学士, 技师, 研究方向: 细菌耐药分析及耐药机制研究, E-mail: 664256097@qq.com。

**Keywords:** postoperative infection; pathogen; drug resistance analysis; neurosurgery

简单的外科手术在远古时代就已存在,但真正意义上的发展是从19世纪开始的,疼痛、出血和感染是阻碍其发展的三大因素。感染是指病原菌打破人体的防御,侵袭机体并在某位置或其他部位生长繁殖。神经外科手术后感染在不同时期和不同研究中有着不同的程度,在早期临床中未使用抗生素的情况下,随着抗生素的使用,术后感染得到了明显的控制;但后来大量使用广谱抗生素和应用激素,加上神经外科患者术后自身免疫力和抵抗力差,耐药菌株不断的出现,术后感染又有明显的上升;并且不同的菌株对抗生素的敏感性差异较大,临床用药也有着极大的挑战。本文通过对2014~2018年入住四川大学华西医院神经外科的患者送检4 209例微生物标本所分离的病原菌和耐药分析进行统计,为临床神经外科手术后感染提供治疗方案的指导建议。

## 1 材料与方

1.1 研究对象 收集2014年1月1日~2018年12月31日四川大学华西医院神经外科住院患者术后送检标本的临床分离株,剔除同一患者分离的重复菌株,剔除单次送检且非深部咳痰(痰涂片结果为WBC<10个/LP,鳞状上皮细胞>25个/LP)的痰液分离株,剔除非无菌部位分离的凝固酶阴性葡萄球菌和草绿色链球菌,按统一方案进行细菌对抗生素的敏感性试验。

### 1.2 培养基与试剂

1.2.1 培养基:药敏试验用Mueller-Hinton琼脂,肺炎链球菌及各组链球菌用含5 ml/dl脱纤维羊血琼脂,流感嗜血杆菌用嗜血杆菌属培养基(HTM)。上述试剂均为安图生物公司商品。

1.2.2 试剂:抗生素纸片和E试验条抗生素纸片为赛默飞公司商品,E-test条为安图生物公司商品。

### 1.3 方法

1.3.1 细菌鉴定:自动化鉴定测定系统(Vitek 2 Compact,生物梅里埃公司)。

1.3.2 药敏试验:采用纸片扩散法(Kirby-bauer, KB)或自动化药敏测定系统。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 25923,大肠埃希菌 ATCC 25922,铜绿假单胞菌 ATCC 27853,肺炎链球菌 ATCC 49619 和流感嗜血杆菌 ATCC 49247 等。

1.3.3 补充药敏试验:常见革兰阴性菌(大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等)采用KB法(头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素)。

1.3.4  $\beta$ -内酰胺酶检测:采用头孢硝噻吩纸片法定性检测流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌中的 $\beta$ -内酰胺酶。

1.3.5 药敏复核:少见耐药表型采用E-test或其它手工方法:①青霉素不敏感金黄色葡萄球菌检测采用头孢硝噻吩纸片,阴性者进一步进行青霉素边缘实验;②青霉素不敏感肺炎链球菌检测1  $\mu$ g/片苯唑西林纸片测定肺炎链球菌的抑菌圈, $\leq 19$  mm者进一步采用青霉素E-test测定MIC值;③耐万古霉素肠球菌的检测:凡万古霉素不敏感的菌株,用万古霉素E-test复核MIC值;④少见耐药模式的革兰阴性菌需复核确认,包括亚胺培南、替加环素等。

1.3.6 判断标准:参照美国临床和实验室标准化协会(clinical and laboratory standards institute, CLSI)2018版文件。

1.4 统计学分析 WHONET 2018软件。

## 2 结果

2.1 标本分布及来源 2014~2018年期间神经外科送检微生物培养标本分离4 209株病原菌,其中男性患者2 543例,女性患者1 666例,年龄分布为 $\leq 20$ 岁405例,20~40岁783例,40~60岁1 678例, $\geq 60$ 岁1 343例。标本来自于痰液60.6%(2 551/4 209)、血液12.0%(505/4 209)、尿液10.6%(446/4 209)、脑脊液7.5%(316/4 209)、分泌物4.4%(187/4 209)和胸腹腔积液、胆汁、肺泡灌洗液等其他类型标本4.8%(204/4 209)。

2.2 临床病原菌分布特点 见表1。

表1 不同标本类型分离病原菌分布(前五位)

No	痰液(n=2 551)			血液(n=505)			尿液(n=446)		
	病原菌	株数	百分比(%)	病原菌	株数	百分比(%)	病原菌	株数	百分比(%)
1	肺炎克雷伯菌	745	29.2	表皮葡萄球菌	97	19.2	大肠埃希菌	144	32.3
2	鲍曼不动杆菌	569	22.3	大肠埃希菌	91	18.0	尿肠球菌	45	10.1
3	铜绿假单胞菌	473	18.5	肺炎克雷伯菌	67	13.3	肺炎克雷伯菌	43	9.6
4	金黄色葡萄球菌	170	6.7	人葡萄球菌	43	8.5	热带念珠菌	36	8.1
5	大肠埃希菌	110	4.3	鲍曼不动杆菌	27	5.3	铜绿假单胞菌	36	8.1

4 209株临床病原菌以革兰阴性菌为主,占77.6%(3 266/4 209),革兰阳性菌占19.9%(837/4 209),真菌占2.5%(106/4 209)。分离量最多的病原菌前五分别是肺炎克雷伯菌21.3%(899/4 209)、鲍曼不动杆菌15.5%(651/4 209)、铜绿假单胞菌12.2%(515/4 209)、大肠埃希菌8.6%(361/4 209)和金黄色葡萄球菌6.7%(281/4 209),而不同标本类型分离率前五的病原菌有些差异。

2.3 细菌对常见抗生素的体外药敏情况 2014~2018年主要革兰阴性菌和革兰阳性菌对常见抗生素的体外药敏情况,见表2,表3。其中碳青霉烯类

耐药的大肠埃希菌(carbapenem-resistant *escherichia coli*, CREco)检出率为1.7%,碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae*, CRKpn)检出率为4.2%,碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii*, CRAB)的检出率为73.2%和碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *pseudomonas aeruginosa*, CRPae)的检出率为25.2%,甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA)的检出率为27.7%。

表2 主要革兰阴性菌对常见抗生素的体外药敏情况

抗生素	肺炎克雷伯菌(n=899)		鲍曼不动杆菌(n=651)		铜绿假单胞菌(n=515)		大肠埃希菌(n=361)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
氨苄西林	—	—	—	—	—	—	348	87.4
头孢哌酮/舒巴坦	882	26.8	648	24.7	493	44.6	347	0.9
氨苄西林/舒巴坦	872	28.2	644	61.6	—	—	295	53.6
哌拉西林	868	41.7	614	80.7	498	44.1	321	80
哌拉西林/他唑巴坦	857	7.1	635	74.3	497	25.4	347	3.5
头孢他啶	881	15	636	73.1	488	31.3	292	16.3
头孢曲松	890	24.5	649	77.7	—	—	348	52.6
头孢吡肟	899	10.9	650	76.2	497	19.3	347	11.5
亚胺培南	899	4.2	646	73.2	515	25.2	361	1.7
庆大霉素	899	14.1	649	70	496	11.5	348	39.9
环丙沙星	890	12.4	650	77.5	496	14.7	348	36.7
阿米卡星	890	4.5	585	30.1	496	4.0	348	1.4
左氧氟沙星	859	9.8	640	41.1	497	15.7	348	35.6
复方新诺明	856	15.2	593	34.4	—	—	347	41.7
呋喃妥因	811	27.5	606	99.7	488	98.2	327	4
替加环素	161	0	586	3.5	—	—	104	0

表3 主要革兰阳性球菌对常见抗生素的体外药敏情况

抗生素	金黄色葡萄球菌(n=281)		凝固酶阴性葡萄球菌(n=343)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
青霉素G	281	94.8	343	97.2
苯唑西林	281	27.7	343	89.7
庆大霉素	267	22.5	315	27.3
利福平	267	7.9	315	15.9
环丙沙星	267	13.5	315	53.9
复方新诺明	267	14.2	343	56.2
克林霉素	243	44.3	315	55.9
红霉素	266	59.8	315	84
利奈唑胺	281	0	343	2.5
万古霉素	281	0.4	343	1.8
四环素	267	28.8	315	27.5

2.5 多重耐药分离情况 2014~2018年神经外科MRSA的分离率逐年下降,说明我院院感工作

指导良好;而其他的多重耐药菌均有不同程度的上升,特别是CRKpn的分离率上升趋势明显。近五年的常见多重耐药菌趋势图见图1。

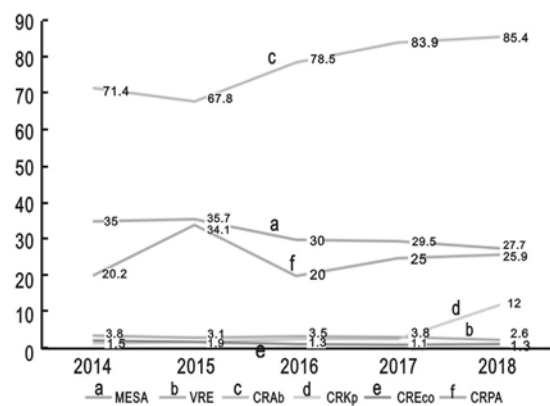


图1 2014~2018年神经外科常见多重耐药菌分离株年度趋势图

3 讨论 神经外科手术患者一般侵入性器械操作较多,过程精细复杂,且比其他科室病情严重且住院时间长<sup>[1]</sup>,感染较难控制,但外科医生更多关注在手术的成功率上,对于术后感染并没有太多的关注,本研究数据统计意在让神经外科医生了解术后病原菌的分离特点和耐药情况,通过数据让临床医生在术后感染用药上有参考作用。

本研究数据显示,2014~2018年神经外科住院患者术后送检标本类型最多的是痰液(60.6%),超出我院痰标本送检的平均水平(37.1%),虽本研究纳入分析的痰标本均为深部咳痰,但仍希望临床多送检临床意义更大的标本类型,如血液和无菌体液等。病原菌分离最多的仍以革兰阴性杆菌为主,占77.6%,其中肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌名列前位,虽与其他研究结果相似<sup>[2-3]</sup>,但与我院分离前五位的病原菌种类(大肠埃希菌,肺炎克雷伯菌,鲍曼不动杆菌,铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌)存在差异,神经外科医生在经验治疗目标致病菌可根据自身科室的病原菌分布进行选择。而病原菌大多数分离自痰液,一方面是由于送检痰标本量远大于其他标本类型,另一方面也可能说明呼吸道感染仍是神经外科住院患者主要的感染源,其原因可能是神经外科手术患者多采用经口插管的麻醉方式,在手术后需要使用呼吸机,而这些操作是造成病人纤毛活动和屏障保护功能受损的主要原因<sup>[4-5]</sup>。也可能是神经外科术后患者因病情较重,住院及卧床时间长,侵入性插管较多,导致患者免疫力降低,并且大多患者意识不清和吞咽困难,呼吸道分泌物增多,而咳嗽的反射能力减低,易造成小支气管的堵塞。由于以上两种原因导致患者多为呼吸道感染,然而痰液标本易受到上呼吸道定植菌群影响,使得痰液分离病原菌比例偏高,实际是否为感染,临床医生需根据患者实际情况考虑。

2014~2018年4209例患者中年龄 $\geq 40$ 岁的占71.8%(3021/4209),反映年龄因素亦是神经外科医院内感染的高危因素之一,这种状况出现的主要原因可能是随着年龄的增长,机体器官出现了退行性的改变,加上患者本身的免疫功能下降,抵抗力不好,为病原菌提供了可乘之机<sup>[6]</sup>。因此,对于年龄在40岁以上的患者,需要加强术前教育,多加锻炼,增强患者机体免疫力。

本次回顾分析发现分离来自痰液标本中的革兰阴性菌以肺炎克雷伯菌为主,占革兰阴性菌总数的27.5%(899/3266),与2017年相比,2018年肺炎克雷伯菌在痰标本的分离率超过鲍曼不动杆菌,与我院或全国的情况一致,可能的原因与2017年

~2018年全国肺炎克雷伯菌暴发存在一定的联系。当患者免疫力低时,肺炎克雷伯菌常借由呼吸道入肺,引起肺部感染,成为院内感染主要致病菌之一。从肺炎克雷伯菌药敏试验发现,虽除哌拉西林之外的抗生素的耐药率均低于30%,但对亚胺培南的耐药率有上升趋势,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)分离率增加,因此临床在选用抗生素治疗时要注意CRKP的存在,并及时根据微生物实验室回报的最终药敏结果进行抗生素的调整。其次为鲍曼不动杆菌(19.9%,651/3266),其耐药情况较为严重,仅对替加环素(3.5%)、头孢哌酮/舒巴坦(24.7%)的耐药率低于30%,临床若怀疑为鲍曼不动杆菌感染,应两药甚至三药联合使用<sup>[7]</sup>。血流感染情况较为复杂<sup>[8]</sup>,凝固酶阴性的表皮葡萄球菌和人葡萄球菌分离率居前五位,可能污染的概率较大,临床护士老师在采集血培养标本时应严格按照血培养的操作流程进行,做好消毒程序以尽量降低污染率。革兰阴性杆菌分离中以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌为主,临床医生应尽快规范送检血培养,并可根据临床表现,初步判断感染菌类别,同时按照本研究数据的药敏分析选择酶抑制剂复合制剂或碳青霉烯类药物对疑似革兰阴性杆菌血症进行经验治疗,并且及时关注最终报告病原菌的具体属种及其药敏分析情况调整抗生素,预防抗生素不恰当使用<sup>[8]</sup>,减少耐药菌株的发生。

多重耐药菌的检出中,CRKP的分离率在2018年有明显增高,200株肺炎克雷伯菌中亚胺培南的耐药率高达12%,高于我院平均水平(10.2%)并有向2017年CHINET数据(20.0%)发展的趋势<sup>[9]</sup>。因此神经外科应与感染管理科联合加强控制,防止院内感染的暴发或流行。另外,医务人员应加强手卫生,在接触病人及病人周围环境前都应洗手,对多重耐药菌感染患者进行护理操作时应穿戴隔离衣和手套,结束操作后应及时脱掉。对多重耐药菌感染患者和其他患者隔离,不能将多重耐药感染患者与其他机械通气或留置导管的患者安排在同一房间<sup>[10]</sup>。

综上所述,为保障临床治疗和防止抗生素使用过量,四川大学华西医院神经外科临床医师除关注手术成功率的同时,还需了解术后感染病原菌的分布特点和耐药情况,正确的经验性和预防用药,并正确采集临床标本加强微生物高临床意义的标本送检,及时根据病原菌药敏分析报告,合理调整使用抗生素,并坚持细菌耐药性的监测。虽然神经外科患者的置管等有创治疗是必需的,但需严格无菌操作,允许的情况下应缩短置管 (下转82页)