

# 我院ICU脑干出血患者医院感染病原菌分布及耐药性分析<sup>Δ</sup>

黄伟丽<sup>1\*</sup>,周杰<sup>2</sup>,李奇峰<sup>1</sup>,隋忠国<sup>3</sup>,时萍<sup>3#</sup>(1.青岛大学附属医院医院感染管理部,山东青岛 266062;2.青岛大学附属医院预防保健科,山东青岛 266062;3.青岛大学附属医院药学部,山东青岛 266062)

中图分类号 R378;R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0182-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.10

**摘要** 目的:为临床合理使用抗菌药物提供参考。方法:收集2014年1月—2015年12月我院重症医学科(ICU)283例脑干出血患者的病原学资料,回顾性分析其医院感染病原菌的分布特征及耐药情况。结果:283例患者中,确诊为医院感染的患者共205例,感染率为72.44%;共送检临床标本765份,以痰液(60.00%)、血液(14.38%)和胆汁(9.54%)等标本为主;共检出病原菌765株,包括以肺炎克雷伯菌为主的革兰氏阴性菌496株(64.84%),以金黄色葡萄球菌为主的革兰氏阳性菌238株(31.11%)和以白色假丝酵母菌为主的真菌31株(4.05%);共检出产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌89株、产ESBLs大肠埃希菌23株、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌87株。肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物敏感(耐药率 $<5\%$ );金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和产色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药率均较高,但对万古霉素敏感(耐药率均为0)。结论:我院ICU脑干出血患者医院感染的主要病原菌为革兰氏阴性菌,其耐药情况及产酶情况不容乐观;对主要病原菌敏感性较高的药物包括碳青霉烯类药物和万古霉素等。临床应加强监测病原菌的耐药特征,有针对性地选用抗菌药物。

**关键词** 重症医学科;脑干出血;医院感染;病原菌;耐药性

## Distribution of Nosocomial Infection Pathogens and Analysis of Drug Resistance in ICU Patients with Brainstem Hemorrhage in Our Hospital

HUANG Weili<sup>1</sup>, ZHOU Jie<sup>2</sup>, LI Qifeng<sup>1</sup>, SUI Zhongguo<sup>3</sup>, SHI Ping<sup>3</sup>(1. Dept. of Hospital Infection Management, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266062, China; 2. Dept. of Preventive Health Care, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266062, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266062, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational drug use. METHODS: The etiological data of 283 patients with brainstem hemorrhage were collected from our hospital during Jan. 2014-Dec. 2015. The distribution characteristics and drug resistance of nosocomial infection pathogens were analyzed retrospectively. RESULTS: Of 283 patients, 205 patients were diagnosed as nosocomial infection with infection rate of 72.44%. 765 clinical specimens were tested, mainly including sputum (60.00%), blood (14.38%), bile (9.54%), etc. All of 765 pathogens were isolated, mainly including 496 strains of Gram-negative bacteria (64.84%) composed mainly by *Klebsiella pneumoniae*, 238 strains of Gram-positive bacteria (31.11%) composed mainly by *Staphylococcus aureus*, 31 strains of fungus (4.05%) composed mainly by *Candida albicans*. There were 89 strains of ESBLs-producing *K. pneumoniae*, 23 strains of ESBLs-producing *Escherichia coli* and 87 strains of MRSA. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* were sensitive to carbapenems (resistant rate  $<5\%$ ). *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus chromogenes* showed high resistant rate to commonly used antibiotics, but were sensitive to vancomycin (resistant rate was 0). CONCLUSIONS: Main nosocomial infection pathogens of ICU patients with brainstem hemorrhage in our hospital are Gram-negative bacteria, and the situation of drug resistance and enzyme production are not optimistic. Main pathogens are sensitive to carbapenems and vancomycin, etc. More attention should be paid to drug resistance characteristics of pathogen monitoring, and antibiotics should be selected rationally.

**KEYWORDS** ICU; Brainstem hemorrhage; Nosocomial infection; Pathogens; Drug resistance

脑干出血是神经系统急重症,以脑桥出血较为多见,是脑出血中最为严重的一种类型。该症预后效果差,常导致医院感染,且以肺部感染最为常见,是导致患者死亡最主要的感染性疾病之一<sup>[1]</sup>。随着抗菌药物的广

泛应用,病原菌对其耐药性日益增强。为了解我院重症医学科(ICU)脑干出血患者医院感染病原菌的分布特征及耐药情况,本文对2014年1月—2015年12月我院此类患者的病原学资料进行了回顾性分析,以期有效预防和控制病原菌感染、合理使用抗菌药物提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择2014年1月—2015年12月于我院ICU住院治

<sup>Δ</sup> 基金项目:山东省医学领军人才培养基金资助项目(No.ts20110814)  
\* 主管药师。研究方向:医院感染管理。电话:0532-82913205。  
E-mail:13608980518@163.com  
# 通信作者:主管药师。研究方向:临床药学研究。电话:0532-82911635。E-mail:986554368@qq.com

疗的脑干出血患者。纳入标准:(1)参照第四届全国脑血管病会议制订的诊断标准<sup>[2]</sup>,并经头颅CT或磁共振成像(MRI)诊断为脑干出血;(2)临床信息完整;(3)年龄 $\geq 18$ 岁。排除外伤性脑干出血、临床资料不完整和自动出院的患者。本研究共纳入ICU脑干出血患者283例,其中男性164例(57.95%),女性119例(42.05%);年龄45~75岁,平均年龄(58.5 $\pm$ 4.2)岁。

### 1.2 菌株来源

来源于我院ICU 283例脑干出血患者送检的765份临床标本。

### 1.3 细菌鉴定与药敏试验

采用法国生物梅里埃公司的Vitek-32型全自动微生物分析仪进行菌株鉴定;产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)菌株的检测采用双纸片确认法,耐甲氧西林菌株的检测采用头孢西丁纸片扩散法;药敏试验采用纸片扩散(K-B)法(药敏试验纸片和M-H琼脂均购自英国Oxoid公司),结果判定参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)2010年的标准<sup>[3]</sup>。质控菌株肺炎克雷伯菌ATCC 700603、大肠埃希菌ATCC 25922、铜绿假单胞菌ATCC 27853、金黄色葡萄球菌ATCC 25923均由国家卫生计生委临床检验中心提供。

### 1.4 数据处理

采用WHONET 5.6软件对药敏试验数据进行处理。

## 2 结果

### 2.1 医院感染率

参照原卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[4]</sup>,结合患者感染发生的部位、病原菌检测结果及其临床症状进行分析,确定发生医院感染的患者共205例,感染率为72.44%(205/283);未发生感染的患者78例,控制率为27.56%(78/283)。

### 2.2 标本来源与分布

283例患者共送检765份临床标本。从标本构成来看,以痰液、血液、胆汁和引流液标本为主,分别占60.00%、14.38%、9.54%和6.27%;其他标本还包括肺泡灌洗液、分泌物及脓液、导管尖端、穿刺液等,详见表1。

表1 标本来源与分布

Tab 1 Source and distribution of clinical specimens

标本	例数	构成比, %
痰液	459	60.00
血液	110	14.38
胆汁	73	9.54
引流液	48	6.27
肺泡灌洗液	21	2.75
分泌物及脓液	13	1.70
导管尖端	14	1.83
穿刺液	12	1.57
其他	15	1.96
合计	765	100

### 2.3 主要病原菌分布

765份送检标本中,共检出病原菌765株。其中,革兰氏阴性菌为主要病原菌,共496株,占64.84%;革兰氏阳性菌238株,占31.11%;真菌31株,占4.05%,详见表2。

表2 主要病原菌分布

Tab 2 Distribution of main pathogens

病原菌	株数	构成比, %
革兰氏阴性菌	496	64.84
肺炎克雷伯菌	326	42.61
大肠埃希菌	87	11.37
铜绿假单胞菌	39	5.10
鲍氏不动杆菌	21	2.75
奇异变形杆菌	12	1.57
阴沟肠杆菌	11	1.44
革兰氏阳性菌	238	31.11
金黄色葡萄球菌	120	15.69
表皮葡萄球菌	71	9.28
产色葡萄球菌	34	4.44
溶血葡萄球菌	13	1.70
真菌	31	4.05
白色假丝酵母菌	14	1.83
热带假丝酵母菌	9	1.18
白色念珠菌	8	1.05

### 2.4 产酶菌株与耐药菌株的检出情况

2014和2015年,我院分别检出产ESBLs肺炎克雷伯菌32和57株(共89株),检出率分别为25.60%和28.36%;分别检出产ESBLs大肠埃希菌9和14株(共23株),检出率分别为25.71%和26.92%;分别检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)32和55株(共87株),检出率分别为65.31%和77.46%,详见表3。

表3 产酶菌株与耐药菌株的检出情况

Tab 3 Detection of enzyme production strains and drug-resistant strains

年份	肺炎克雷伯菌			大肠埃希菌			金黄色葡萄球菌		
	总株数	产ESBLs菌株数	检出率, %	总株数	产ESBLs菌株数	检出率, %	总株数	MRSA菌株数	检出率, %
2014年	125	32	25.60	35	9	25.71	49	32	65.31
2015年	201	57	28.36	52	14	26.92	71	55	77.46
合计	326	89	27.30	87	23	26.44	120	87	72.50

### 2.5 主要革兰氏阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况

药敏试验结果显示,4种主要革兰氏阴性菌对碳青霉烯类药物较敏感,耐药率 $< 5\%$ 。此外,肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌对阿卡米星、头孢他啶和左氧氟沙星等药物的耐药率较低;铜绿假单胞菌对阿米卡星、庆大霉素、喹诺酮类药物的耐药率较低;鲍曼不动杆菌对阿米卡星、头孢他啶、庆大霉素和喹诺酮类药物的耐药率较高,详见表4。

### 2.6 主要革兰氏阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况

药敏试验结果显示,金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和产色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药率均较高

(>50%),但对万古霉素敏感(耐药率均为0),详见表5。

表4 主要革兰氏阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况 [株(%)]

Tab 4 Drug resistance of main Gram-negative bacteria to commonly used antibiotics [strain (%) ]

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=326)	大肠埃希菌 (n=87)	铜绿假单胞菌 (n=39)	鲍曼不动杆菌 (n=21)
氨苄西林	-	75(86.21)	-	-
哌拉西林	272(83.44)	62(71.26)	15(38.46)	8(38.10)
阿米卡星	45(13.80)	29(33.33)	2(5.13)	3(14.29)
头孢噻肟钠	221(67.79)	45(51.72)	-	10(47.62)
头孢他啶	71(21.78)	22(25.29)	14(35.90)	6(28.57)
庆大霉素	83(25.46)	45(51.72)	3(7.69)	6(28.57)
氨基糖苷	168(51.53)	37(42.53)	27(69.23)	-
左氧氟沙星	71(21.78)	31(35.63)	6(15.38)	6(28.57)
环丙沙星	221(67.79)	62(71.26)	3(7.69)	1(4.76)
亚胺培南	7(2.15)	1(1.15)	0(0)	0(0)
美罗培南	7(2.15)	0(0)	0(0)	0(0)

注:“-”为天然耐药

Note:“-”means natural drug-resistance

表5 主要革兰氏阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况 [株(%)]

Tab 5 Drug resistance of main Gram-positive bacteria to commonly used antibiotics [strain (%) ]

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=120)	表皮葡萄球菌(n=71)	产色葡萄球菌(n=34)
青霉素	118(98.33)	67(94.37)	32(94.12)
红霉素	101(84.17)	63(88.73)	30(88.24)
庆大霉素	78(65.00)	46(64.79)	19(55.88)
克林霉素	89(74.17)	63(88.73)	30(88.24)
阿奇霉素	86(71.67)	63(88.73)	32(94.12)
头孢唑林	86(71.67)	50(70.42)	32(94.12)
环丙沙星	89(74.17)	63(91.55)	30(88.24)
利福平	86(71.67)	39(54.93)	26(76.47)
万古霉素	0(0)	0(0)	0(0)

### 3 讨论

ICU是集中危重症患者的科室,是医院感染的高发区域,一旦发生医院感染,将延长患者住院时间,导致医疗总费用的增加,并增加死亡风险<sup>[1]</sup>。本调查结果显示,283例脑干出血患者发生医院感染的有205例,感染率为72.44%。脑干是心脏、呼吸中枢所在,该部分损伤易引起医院感染特别是肺部感染。有研究显示,肺部感染发生率与患者病情的严重程度密切相关,如严重的意识障碍或合并糖尿病的患者,其肺部感染率明显增高<sup>[5]</sup>;其次,颅脑病变继发肺部感染的患者中,意识障碍患者较清醒患者感染发生率高,再加之住院时间较长,其肺部感染率呈不断增高趋势<sup>[6]</sup>;最后,ICU脑干出血患者需长期卧床,且中心静脉置管、导尿管插管等有创操作较多,更加剧了医院感染的风险。

本研究结果显示,送检标本中,以痰液、血液、胆汁和引流液标本为主。检出病原菌中,革兰氏阴性菌最多,共496株(64.84%),此外还有革兰氏阳性菌238株(31.11%)和真菌31株(4.05%);从菌种看,以肺炎克雷

伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌最多,提示这些菌株可能是引起医院感染特别是肺部感染的主要致病菌。

药敏试验结果显示,肺炎克雷伯菌对哌拉西林的耐药率高达83.44%,与王晓君等<sup>[6]</sup>的报道一致。肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率均为2.15%,与已有文献<sup>[7-10]</sup>结果相近。2014—2015年,我院共检出产ESBLs肺炎克雷伯菌89株,检出率为27.30%(89/326)。相关文献研究显示,产ESBLs肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率均高于非产酶菌株,并呈多重耐药:除对 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物耐药外,对氨基糖苷类的耐药性也较强。因此,临床治疗产ESBLs菌致严重感染时一般首选碳青霉烯类抗菌药物<sup>[8-10]</sup>。另外,由于近年来产ESBLs和头孢菌素酶(AmpC)菌株增多,使得碳青霉烯类抗菌药物的临床应用也随之增多,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的检出率有升高趋势,给临床治疗带来很大困难<sup>[11]</sup>,这应引起临床工作者的足够重视,并应加强其耐药性监测。

大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林、头孢噻肟钠、庆大霉素和环丙沙星的耐药率均>50%,对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为1.15%和0,与已有文献<sup>[12-14]</sup>结果相近。相关研究显示,产ESBLs大肠埃希菌对青霉素类、头孢菌素类、单环 $\beta$ -内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类药物的耐药率均明显高于非产ESBLs菌株,表明产ESBLs是导致细菌多重耐药的重要原因<sup>[15-16]</sup>。本研究共检出产ESBLs大肠埃希菌23株,检出率较高,为26.44%(23/87)。随着抗菌药物在临床上的广泛应用,使大肠埃希菌的产酶情况日益严重,这也给临床治疗带来了严峻挑战。

金黄色葡萄球菌对青霉素、红霉素的耐药率分别为98.33%和84.17%,略高于文献<sup>[17]</sup>。本研究共检出MRSA 87株(72.50%,87/120),与相关文献<sup>[18]</sup>一致。文献研究显示,MRSA的耐药包括由质粒介导的获得性耐药和由耐药基因介导的固有耐药<sup>[19]</sup>;MRSA可产生一种特殊的青霉素结合蛋白(PBPs),即PBP2a,对大多数 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的亲和力低,且可替代高亲和力的正常PBPs催化肽聚糖交联,使细菌表现出耐药<sup>[19]</sup>。PBP2a由mecA基因编码,若菌株含有该基因,将会对青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类及 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂产生耐药性<sup>[20]</sup>。表皮葡萄球菌对青霉素、红霉素、克林霉素、阿奇霉素、环丙沙星的耐药率均>85%;产色葡萄球菌对青霉素、红霉素、克林霉素、阿奇霉素、头孢唑林、环丙沙星、利福平的耐药率均>75%;金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、产色葡萄球菌对万古霉素均敏感,未发现耐药菌株。因此,目前国内外认为治疗MRSA最好的抗菌药物为万古霉素,但临床选用仍需慎重,不能滥用,以防

止耐药菌株的产生。近年来,国外已有关于万古霉素中介和耐药金黄色葡萄球菌检出的报道<sup>[21]</sup>,应引起临床医务工作者的高度警惕。

综上所述,我院ICU脑干出血患者医院感染的主要病原菌为革兰氏阴性菌;以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌为主;其耐药情况及产酶情况不容乐观。对主要病原菌敏感性较高的药物包括碳青霉烯类和万古霉素等。临床科室应加强对感染标本的高频次检测及药敏试验,明确掌握病原菌的耐药机制及耐药性变化,根据药敏试验结果合理使用抗菌药物,控制产酶、耐药菌株的产生,提高对重症感染患者的治疗水平。但本研究并未对交叉感染情况进行分析,有待在后续试验中进一步完善。

### 参考文献

[1] 徐将荣.急性脑出血术后合并医院获得性肺炎危险因素及预后分析[J].中华医院感染学杂志,2011,24(21):5183-5185.

[2] 中华神经学会.脑血管疾病分类诊断、临床疗效评定标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6):376-381.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: fifteenth information supplement*[S]. 2010-01-30.

[4] 卫生部.医院感染诊断标准:试行[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.

[5] Kohlenberg A, Schwab F, Ruden H. Wide dissemination of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in acute care and rehabilitation hospitals[J]. *Epidemiol Infect*, 2012, 140(3):528-534.

[6] 王晓君,应斌松.医院感染肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析[J].海峡药学,2013,25(3):183-184.

[7] Sharma M, Pathak S, Srivastava P. Prevalence and antibiogram of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing Gram negative bacilli and further molecular characterization of ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(10):2173-2177.

[8] Bao L, Peng R, Ren X, et al. Analysis of some common pathogens and their drug resistance to antibiotics[J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(1):135-139.

[9] Lalzampua H, Dutta TK, Warjri I, et al. PCR-based detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (bla CTX-M-1 and bla TEM) in *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. and *Klebsiella pneumoniae* isolated from pigs in North Eastern India (Mizoram) [J]. *Indian J Microbiol*, 2013, 53(3):291-296.

[10] 胡志军,潘晓龙,周东升,等.肺炎克雷伯菌感染的临床分布及耐药性监测[J].中华医院感染学杂志,2014,24(12):2865-2866.

[11] 赵书平,李厚景,张开刚.医院感染肺炎克雷伯菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(13):3135-3136.

[12] 张鹏亮,徐修礼,白露.医院感染大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌的产酶率与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(3):508-510.

[13] 吕亮,王昭俐.222株大肠埃希菌的临床分布和耐药性分析[J].检验医学与临床,2012,9(10):1240-1241.

[14] Han JH, Bilker WB, Nachamkin I, et al. The effect of a hospital-wide urine culture screening intervention on the incidence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(11):1160-1166.

[15] 张寿峰,王爱民,孙增先,等.产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌所致医院感染的危险因素分析[J].中国药房,2011,22(46):4375-4376.

[16] Kang CI, Chung DR, Ko KS, et al. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in patients with hematologic malignancy [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(1):115-121.

[17] 王文凯,李节,孙常秀,等.2012年某医院金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性分析[J].药物与人,2014,27(5):251-252.

[18] 王亚霞,刘亚霞,高惠惠,等.2000-2011年金黄色葡萄球菌耐药性调查分析[J].医药导报,2013,32(1):26-28.

[19] Olarte NM, Valderrama IA, Reyes KR, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a Colombian hospital ICU: phenotypic and molecular characterization[J]. *Biomedica*, 2010, 30(3):353-361.

[20] Yamada K, Yanagihara K, Hara Y, et al. Clinical features of bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary hospital[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 224(1):61-67.

[21] den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, et al. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S. aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5):409-415.

(收稿日期:2016-07-14 修回日期:2016-11-14)

(编辑:张元媛)