

Mohnarin脑脊液分离菌耐药性的动态分析^Δ

陈丽霞^{1*},明德松^{1,2#},龚国梅³,邱伟智⁴,黄东红⁵,王翠娥⁴,林美³(1.泉州医学高等专科学校基础医学部,福建泉州 362011;2.福建医科大学附属泉州第一医院检验科,福建泉州 362000;3.泉州医学高等专科学校护理系,福建泉州 362011;4.福建医科大学附属第二医院神经外科,福建泉州 362000;5.福建医科大学附属第二医院检验科,福建泉州 362000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0184-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.12

摘要 目的:为临床控制感染与经验治疗提供参考。方法:收集2006—2011年Mohnarin脑脊液分离菌报告文献资料,用SPSS.19.0软件进行统计。结果:我国2006—2011年临床脑脊液分离菌中革兰阳性(G⁺)菌呈上升趋势,革兰阴性(G⁻)菌呈下降趋势,且差异有统计学意义($\chi^2=12.952, P=0.01$)。葡萄球菌耐药率总体出现明显逐年下降的趋势,差异有统计学意义($P<0.001$),尤其是红霉素,对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率略有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);未发现金黄色葡萄球菌耐万古霉素、利奈唑胺菌株。肠球菌对万古霉素的耐药率明显上升,差异有统计学意义($P<0.001$),对左氧氟沙星耐药率差异无统计学意义($P>0.05$),未发现耐利奈唑胺菌株。G⁻菌对常用抗菌药物的耐药性均呈逐年上升趋势,以不动杆菌属多重耐药的情况较为严重,其对常用抗菌药物的耐药性明显逐年升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。结论:我国脑脊液的临床分离菌中表皮葡萄球菌和不动杆菌属逐年增多,脑脊液的临床分离菌G⁺菌耐药性大部分呈下降趋势,G⁻菌均呈现明显增加趋势。

关键词 全国细菌耐药性监测网脑脊液;微生物;抗菌药物;耐药性;动态分析

Dynamic Analysis of Drug Resistance of Mohnarin Cerebrospinal Fluid Isolates

CHEN Lixia¹, MING Desong^{1,2}, GONG Guomei³, QIU Weizhi⁴, HUANG Donghong⁵, WANG Cuie⁴, LIN Mei³(1. Dept. of Basic Medical Science, Quanzhou Medical College, Fujian Quanzhou 362011, China; 2. Dept. of Laboratory, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China; 3. Dept. of Nursing, Quanzhou Medical College, Fujian Quanzhou 362011, China; 4. Dept. of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China; 5. Dept. of Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical infection control and experiential therapy. METHODS: From 2006 to 2011, Mohnarin cerebrospinal fluid (CSF) isolates reports and literatures were collected and analyzed statistically by using SPSS.19.0 software. RESULTS: During 2006-2011, Gram-positive bacteria in CSF isolates were on the rise, and Gram-negative bacteria were decreased, with statistical significance ($\chi^2=12.952, P=0.01$). Resistance rate of *Staphylococcus* showed a significant decrease trend, with statistical significance ($P<0.001$), especially to Erythromycin. Resistance rate of *Staphylococcus* to levofloxacin and ciprofloxacin had declined slightly, but there was no statistical significance ($P>0.05$). That *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin and linezolid had not been found. Resistance rate of *Enterococcus* to vancomycin increased significantly, with statistical significance ($P<0.001$); to levofloxacin, there was no statistical significance ($P>0.05$); linezolid-resistant strains was not found. Resistance rate of Gram-negative bacterial to antibiotics increased gradually year by year, especially multiple drug resistance of *Acinetobacter*; that of *Acinetobacter* to commonly used antibiotics increased significantly, with statistical significance ($P<0.001$). CONCLUSIONS: Among CSF clinical isolates, *Staphylococcus epidermis* and *Acinetobacter* are increasing year by year; drug resistance of Gram-positive bacteria show a downward trend, while Gram-negative bacteria tend to increase significantly.

KEYWORDS Mohnarin cerebrospinal fluid; Microorganism; Antibiotics; Drug resistance; Dynamic analysis

颅内感染疾病是死亡率及致残率极高的疾病^[1],脑脊液的

细菌培养和药敏试验是确诊颅内感染的重要依据,也是治疗颅内细菌感染、合理使用和避免滥用抗菌药物的重要依据^[2]。近年来,脑脊液病原菌流行病学监测在指导临床抗菌药物的应用中发挥越来越重要的作用^[3]。全国细菌耐药性监测网(MOH National Antimicrobial Resistant Investigation Net, Mohnarin)监测全国成员单位的细菌分离及结果,在我国合理应用抗菌药物、细菌耐药研究等方面发挥了积极作用。有多位学者^[4-7]分别对2006—2007、2008、2010、2011年四个时段Mohnarin脑脊液分离菌及其耐药性进行了报道,但关于

^Δ基金项目:国家骨干院校建设重点资助项目(No.XJ1306, 2014XJ1313);2014年度泉州市社会发展领域科技计划项目(No.2014Z24);2015年度泉州市社会发展领域科研与示范应用项目(No.2015Z93)

*副教授。研究方向:病原检测。电话:0595-22136630。E-mail: Qzygzchenlx@qq.com

#通信作者:主任技师,硕士生导师。研究方向:检验医学。电话:0595-22277407。E-mail:mds6430@126.com

Mohnarin 脑脊液分离菌及其耐药性的动态变化分析未见报道。本研究对5年的报道数据进行分析,探讨我国临床脑脊液分离菌及其耐药性的变化趋势,以期临床感染控制与经验治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究资料取自郝凤兰、王进、魏泽庆等2006—2007、2008、2010、2011年4个时间段 Mohnarin 脑脊液分离菌耐药性分析报告^[4-7],包括2006年6月1日—2007年5月31日、2008、2010、2011年 Mohnarin 成员医院(三级甲等)脑脊液标本培养的细菌。2009年无 Mohnarin 脑脊液病原菌监测数据的报告文献,故未能纳入本研究。

1.2 细菌鉴定

细菌鉴定包括 API、VITEK Microscan 等常规方法鉴定系统或手工方法。

1.3 药敏试验方法

采用纸片法、最低抑菌浓度(MIC)法或E试验(E-test)法。所测抗菌药物种类根据细菌的不同种类而组合,结果按当年美国临床和实验室标准协会(CLSI)的标准判定。

表1 2006—2011年 Mohnarin 脑脊液常见分离菌的株数及构成比

Tab 1 Constituent ratios of common bacteria isolated from Mohnarin cerebrospinal fluid during 2006-2011

病原菌	2006—2007年		2008年		2010年		2011年		合计	
	株数	构成比,%	株数	构成比,%	株数	构成比,%	株数	构成比,%	株数	构成比,%
G ⁺ 菌	328	63.7	679	57.5	467	60.6	483	65.1	1 957	61.0
CNS	196	38.1	372	31.5	325	42.2	329	42.3	1 222	38.1
表皮葡萄球菌	74	14.4	169	14.3	140	18.2	140	18.9 ^a	523	16.3
溶血葡萄球菌	19	3.7	58	4.9	93	12.1	35	4.7	205	6.4
其他葡萄球菌	103	20.0	145	12.3	92	11.9	154	20.8	494	15.4
金黄色葡萄球菌	50	9.7	143	12.1	43	5.6	50	6.7	286	8.9
肠球菌属	47	9.2	91	7.7	60	7.8	47	6.4	245	7.7
粪肠球菌	22	4.3	41	3.5	23	3.0	22	3.0	108	3.4
屎肠球菌	19	3.7	39	3.3	29	3.8	19	2.6	106	3.3
其他肠球菌	6	1.2	11	0.9	8	1.0	6	0.8	31	1.0
链球菌属	25	4.9	51	4.3	22	2.9	40	5.4	138	4.3
其他G ⁺ 菌	10	1.9	22	1.9	17	2.2	17	2.3	66	2.0
G ⁻ 菌	184	35.7	502	42.5	304	39.4	259	34.9	1 249	39.0
不动杆菌属	44	8.5	111	9.4	109	14.1	99	13.3 ^b	363	11.3
大肠埃希菌属	37	7.2	113	9.6	35	4.5	27	3.6	212	6.6
铜绿假单胞菌	20	3.9	43	3.6	23	3.0	30	4.0	116	3.6
克雷伯菌属	14	2.7	85	7.2	46	6.0	30	4.0	175	5.5
阴沟肠杆菌	12	2.3	36	3.0	20	2.6	18	2.4	86	2.7
假单胞菌属	7	1.4	16	1.4	5	0.6	5	0.7	33	1.0
其他G ⁻ 菌	50	9.7	98	8.3	66	8.6	50	6.7	264	8.3
真菌	3	0.6	0	0	0	0	0	0	3	0.1
合计	515	100	1 181	100	771	100	742	100	3 209	100

注:^a $\chi^2=10.375,P=0.016$;^b $\chi^2=14.427\ 375,P=0.001$

Note:^a $\chi^2=10.375,P=0.016$;^b $\chi^2=14.427\ 375,P=0.001$

2.2 常见G⁺菌药敏试验结果

2006—2011年 Mohnarin 监测网葡萄球菌对多种常用抗菌药物的耐药性出现较明显变化。金黄色葡萄球菌对红霉素的耐药率总体出现明显下降的趋势($P<0.001$);对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率略有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)对常用抗菌药物的耐药性总体也呈明显下降趋势($P<0.001$),其中MRSA对左氧氟沙星的耐药率2011年达到80.0%,对红霉素的耐药率2008年为14.6%,2010年跳跃到91.7%,2011年略降为89.5%。CNS对常用抗菌药物的耐药性总体呈明显下降趋势

1.4 统计学方法

研究资料用SPSS.19.0软件统计,率的比较用卡方检验,构成比用%表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株分布

2006—2011年 Mohnarin 监测网从全国26(2006—2007年)、48(2008年)、59(2010年)、49(2011年)所医院的脑脊液标本中分离到病原菌3 209株,其中革兰阳性(G⁺)菌1 957株(61.0%),革兰阴性(G⁻)菌1 249株(39.0%),仅2006—2007年分离到3株真菌(占0.1%)。不同年份的细菌构成比差异有统计学意义($\chi^2=12.952,P=0.005$)。G⁺菌中居前3位的是凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)、金黄色葡萄球菌、肠球菌属,分别占38.1%、8.9%、7.7%;G⁻菌中以不动杆菌属、大肠埃希菌属、克雷伯菌属位居前3位,分别占11.3%、6.6%、5.5%,铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌分别只占3.6%和2.7%。G⁺菌呈上升趋势,主要是以表皮葡萄球菌为代表的CNS比例明显上升($P<0.05$);G⁻菌呈下降趋势,但不动杆菌属增加趋势却呈逐年显著($P<0.01$)。2006—2011年 Mohnarin 脑脊液常见分离菌的株数及构成比见表1。

($P<0.001$),以头孢唑林、头孢呋辛、磺胺甲噁唑甲氧苄啶的下降尤为明显($P<0.001$),分别由2006—2007年的73.2%、74.1%、56.3%下降至2011年的31.8%、27.5%、42.4%,对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率略有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)对头孢唑林、头孢呋辛、磺胺甲噁唑甲氧苄啶和四环素的耐药率也呈逐年递减($P<0.001,0.001,0.05,0.05$)。未发现金黄色葡萄球菌耐万古霉素、利奈唑胺菌株;但出现少量替考拉宁CNS耐药株,其中2010年出现比例为1.6%。屎肠球菌对万古霉素、四环素的耐药率逐年上升的趋势较明显($P<0.001,0.05$),分

别由2006—2007年的0和57.1%上升至100%，对替考拉宁也 上升至5.9%，详见表2~表4。

表2 2006—2011年 Mohnarin 脑脊液葡萄球菌检测株对抗菌药物的耐药率[株(%)]

Tab 2 Resistant rate of Mohnarin cerebrospinal fluid Staphylococcus strains to antibiotics during 2006-2011 [case(%)]

抗菌药物	金黄色葡萄球菌					CNS				
	2006—2007年	2008年	2010年	2011年	合计	2006—2007年	2008年	2010年	2011年	合计
苯唑西林	40(50.0)	31(48.4)	27(74.1)	37(48.6)	135(54.1)	151(78.1)		187(68.5)	243(68.3)	581(47.1)
头孢西丁	36(55.6)	78(70.5)	34(70.6)	31(61.3)	179(65.9)	144(75.7)	214(74.5)	169(64.5)	195(68.7)	722(68.8)
头孢唑林	31(58.1)	65(72.3)	29(62.1)	29(44.8)	154(62.3)	127(73.2)	191(66.5)	133(30.8)	148(31.8) ^b	599(54.6)
头孢呋辛	22(50.0)	24(60.0)	15(66.7)		61(58.0)	85(74.1)	118(64.5)	63(28.6)	91(27.5) ^c	357(44.0)
庆大霉素	35(2.9)	44(61.4)	39(59.0)	36(33.3)	154(50.0)	126(40.5)	183(31.7)	263(31.6)	241(29.0)	813(33.5)
红霉素	44(81.8)	73(75.3)	42(78.6)	46(69.6) ^a	205(76.1)	157(75.2)	223(74.0)	284(78.8)	286(74.1)	950(74.3)
左氧氟沙星	36(44.4)	77(49.4)	32(62.5)	40(45.0)	185(49.7)	124(42.7)	219(35.2)	148(35.8)	249(38.6)	740(39.9)
环丙沙星	11(63.6)	10(70.0)	26(53.9)	28(39.3)	75(52.0)	85(52.9)	52(38.5)	220(43.6)	208(45.2)	565(42.9)
万古霉素	40(0)	85(0)	22(0)	40(0)	187(0)	155(0)	259(0)	216(0)	253(0.4)	883(0)
替考拉宁	19(0)	67(1.5)	38(0)	26(0)	150(0.7)	118(0.8)	203(0.5)	249(1.6)	184(0.5)	754(0.8)
利福平	23(34.8)	61(27.9)	34(35.4)	46(37.0)	155(38.4)	107(13.1)	172(10.5)	218(12.4)	288(10.80)	785(29.9)
克林霉素	38(73.7)	74(60.8)	30(70.0)	30(60.0)	172(65.1)	138(43.5)	206(33.5)	132(39.4)	170(38.8)	646(43.8)
磺胺甲噁唑甲氧苄啶	37(21.6)	69(24.6)	33(27.3)	41(22.0)	180(23.9)	135(56.3)	207(50.3)	262(61.1)	264(42.4) ^d	868(45.9)
四环素		11(63.6)	21(61.9)	33(51.5)	65(56.9)		67(37.3)	210(32.4)	212(25.5)	489(41.4)
利奈唑胺		35(0)	38(0)	33(0)	106(0)		152(0)	234(0)	267(0)	653(0)
合计	412(45.4)	804(43.0)	460(47.2)	497(37.1)	2 163(43.2)	1 652(48.5)	2 466(36.5)	2 988(35.6)	3 299(33.6) ^e	9 824(39.4)

注：^a $\chi^2=20.220, P=0.000$ ；^b $\chi^2=84.402, P=0.000$ ；^c $\chi^2=50.423, P=0.000$ ；^d $\chi^2=20.613, P=0.000$ ；^e $\chi^2=114.996, P=0.000$

Note：^a $\chi^2=20.220, P=0.000$ ；^b $\chi^2=84.402, P=0.000$ ；^c $\chi^2=50.423, P=0.000$ ；^d $\chi^2=20.613, P=0.000$ ；^e $\chi^2=114.996, P=0.000$

表3 2006—2011年 Mohnarin 脑脊液耐甲氧西林葡萄球菌检测株对抗菌药物的耐药率[株(%)]

Tab 3 Resistant rate of Mohnarin cerebrospinal fluid MRS to antibiotics during 2006-2011[case(%)]

抗菌药物	金黄色葡萄球菌					CNS				
	2006—2007年	2008年	2010年	2011年	合计	2006—2007年	2008年	2010年	2011年	合计
苯唑西林	20(100)	15(100)	16(100)	13(84.6) ^a	64(96.9)	109(100)	74(100)	37(100)	98(89.8)	318(96.9)
头孢西丁	20(100)	15(100)	24(100)	19(100)	118(100)	109(100)	158(100)	102(100)	134(100)	503(100)
头孢唑林	20(100)	15(100)		13(84.6)	48(95.8)	109(100)	72(100)		83(39.8) ^e	264(81.1)
头孢呋辛	20(100)	15(100)			35(100)	109(100)	72(100)		64(39.1) ^f	245(84.1)
庆大霉素	20(73.7)	25(92.0)		13(53.8)	58(77.1)	109(59.0)	110(42.7)		95(45.3)	314(49.1)
红霉素	20(95.0)	48(14.6)	24(91.7)	19(89.5) ^b	111(58.5)	109(87.1)	143(80.4)	100(89.0)	127(78.7)	479(83.3)
左氧氟沙星	20(76.5)	30(66.7)	19(84.2)	15(80.0)	84(75.4)	109(59.1)	58(44.4)	62(50)	118(44.9)	347(50.2)
环丙沙星	20(83.3)		14(78.6)		34(81.4)	109(71.4)		69(58.0)	80(58.8)	258(63.9)
万古霉素	20(0)	54(0)	12(0)	15(0)	101(0)	109(0)	147(0)	74(0)	99(0)	429(0)
替考拉宁	20(0)	50(0)	21(0)	15(0)	106(0)	109(0.3)	140(0.7)	100(1.0)	101(0)	450(0.5)
利福平	20(88.9)	45(37.8)	20(60)	19(57.0) ^c	104(55.6)	109(1.3)	102(15.7)	55(16.4)	124(10.5)	390(10.1)
克林霉素	20(94.7)	52(67.3)	19(84.2)	16(87.5)	107(78.4)	109(56.1)	135(40)	86(51.2)	110(43.6)	440(47.1)
磺胺甲噁唑甲氧苄啶	20(42.9)	50(30)	20(35.0)	15(20)	105(32.0)	109(73.8)	139(61.2)	85(54.1)	111(43.2) ^g	444(58.4)
四环素		10(85.7)	11(90.9)	12(58.3)	33(77.5)		34(64.7)	61(32.8)	80(25.0) ^h	284(21.8)
利奈唑胺		20(0)	24(0)	14(0)	58(0)		40(0)	85(0)	117(0)	351(0)
合计	260(73.5)	484(46.7)	224(59.8)	198(56.6) ^d	1 166(57.0)	1 635(53.9)	1 424(52.1)	916(45.7)	1 541(42.3) ⁱ	5 516(48.8)

注：^a $\chi^2=8.099, P=0.042$ ；^b $\chi^2=74.172, P=0.000$ ；^c $\chi^2=15.585, P=0.001$ ；^d $\chi^2=49.347, P=0.000$ ；^e $\chi^2=131.317, P=0.003$ ；^f $\chi^2=113.105, P=0.000$ ；^g $\chi^2=18.545, P=0.000$ ；^h $\chi^2=16.178, P=0.000$ ；ⁱ $\chi^2=90.138, P=0.000$

Note：^a $\chi^2=8.099, P=0.042$ ；^b $\chi^2=74.172, P=0.000$ ；^c $\chi^2=15.585, P=0.001$ ；^d $\chi^2=49.347, P=0.000$ ；^e $\chi^2=131.317, P=0.003$ ；^f $\chi^2=113.105, P=0.000$ ；^g $\chi^2=18.545, P=0.000$ ；^h $\chi^2=16.178, P=0.000$ ；ⁱ $\chi^2=90.138, P=0.000$

2.3 常见G⁻菌药敏试验结果

G⁻菌对常用抗菌药物的耐药性均呈逐年上升趋势。铜绿假单胞菌对常用的β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂，第二、三代头孢菌素、单环β-内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类、碳青霉烯类等抗菌药物的耐药率均有小幅上升，由2006—2007年的7.1%~30.8%上升到2011年的19.0%~42.9%。不动杆菌属多重耐药的情况较为严重，其对常用抗菌药物的耐药性总体呈明显上升趋势($P<0.001$)，对亚胺培南、头孢他啶、头孢哌酮钠/舒巴坦钠、阿米卡星耐药性增高趋势显著($P<0.05$)。其中，不动杆菌属对亚胺培南的耐药率由2006—2007年的8.8%增高至2011年的61.0%。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对第一、

二、三代头孢菌素的耐药性持续在较高位状态，而对氨基曲南、环丙沙星等其他抗菌药物的耐药性有所降低，敏感性逐渐升高，详见表5、表6。

3 讨论

2006—2011年 Mohnarin 监测网从全国26~59所医院脑脊液标本中分离到病原菌3 209株，以CNS、金黄色葡萄球菌和肠球菌属等G⁺球菌较为常见，其中以表皮葡萄球菌为代表的CNS居历年G⁺菌首位，且呈明显上升趋势。表2、表3的结果显示，CNS对常用抗菌药物如头孢唑林、头孢呋辛、磺胺甲噁唑甲氧苄啶等的耐药性总体呈下降趋势，但已出现替考拉宁耐药株。虽然CNS的高检出率不排除与采样污染有关^[6]，但其

表4 2006—2011年 Mohnarin 脑脊液粪肠球菌和屎肠球菌检测株对抗菌药物的耐药率[株(%)]

Tab 4 Resistant rate of Mohnarin cerebrospinal fluid *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* to antibiotics during 2006-2011[case(%)]

抗菌药物	粪肠球菌					屎肠球菌				
	2006-2007年	2008年	2010年	2011年	合计	2006-2007年	2008年	2010年	2011年	合计
青霉素G	12(50)	26(34.6)	19(31.6)	21(38.1)	78(37.2)	12(91.7)	21(76.2)	24(95.8)	15(93.3)	72(88.9)
氨苄西林	20(40)	26(38.5)	19(31.6)	18(11.1)	83(31.3)	15(86.7)	20(85.0)	27(96.3)	11(100)	73(91.8)
高浓度庆大霉素	14(85.7)	15(73.3)	15(46.7)	12(41.7)	56(62.5)	14(78.6)	17(94.1)	19(63.1)	13(76.9)	63(77.8)
红霉素	13(84.6)	18(94.4)	20(75.0)	21(66.7)	72(79.2)	12(100)	17(94.1)	23(91.3)	15(100)	67(95.5)
左氧氟沙星	15(46.7)	29(51.7)	16(25.0)	16(31.2)	76(40.8)	10(90)	16(75.0)	20(90)	14(100)	60(88.3)
万古霉素	17(0)	34(0)	20(0)	20(35.0) ^a	91(7.7)	16(0)	23(0)	23(4.3)	10(100) ^c	72(15.3)
替考拉宁	15(0)	20(0)	21(0)	21(0)	77(0)	13(0)	17(5.9)	20(0)	17(5.9)	67(3.0)
利福平	8(25.0)	15(46.7)		14(0)	37(24.3)	10(70)	16(62.5)	11(0)	13(0)	50(34.0)
四环素	6(50)				6(50.0)	7(57.1)	11(45.5)	14(78.6)	11(100) ^d	43(72.1)
环丙沙星			17(35.3)	13(69.2)	30(50.0)			13(92.3)		13(92.3)
利奈唑胺				20(0)	20(0)				18(0)	18(0)
呋喃妥因				11(9.1)	11(9.1)				10(50)	10(50)
合计	120(40.8)	183(37.7)	147(29.9) ^b	187(27.3)	637(33.4)	109(61.5)	158(58.9)	194(63.9)	147(61.9)	608(61.7)

注：^a $\chi^2=31.57, P=0.000$ ；^b $\chi^2=8.490, P=0.037$ ；^c $\chi^2=31.715, P=0.000$ ；^d $\chi^2=14.529, P=0.002$

Note: ^a $\chi^2=31.57, P=0.000$ ；^b $\chi^2=8.490, P=0.037$ ；^c $\chi^2=31.715, P=0.000$ ；^d $\chi^2=14.529, P=0.002$

表5 2006—2011年 Mohnarin 脑脊液铜绿假单胞菌和不动杆菌属检测株对抗菌药物的耐药率[株(%)]

Tab 5 Resistant rate of Mohnarin cerebrospinal fluid *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp* to antibiotics during 2006-2011[case(%)]

抗菌药物	铜绿假单胞菌					不动杆菌属				
	2006-2007年	2008年	2010年	2011年	合计	2006-2007年	2008年	2010年	2011年	合计
哌拉西林	13(30.8)	14(28.6)	17(29.4)	23(30.4)	67(29.8)	34(70.6)	58(65.5)	93(62.4)	74(77.0)	259(64.6)
哌拉西林钠他唑巴坦钠	12(25.0)	17(29.4)	20(30.0)	28(42.9)	77(33.8)	28(53.6)	67(53.8)	82(75.6)	82(64.6)	259(62.9)
头孢哌酮舒巴坦钠	11(18.2)	20(20.0)	23(21.7)	21(33.3)	75(24.0)	29(13.8)	75(12.0)	68(23.5)	62(29.0) ^a	234(31.9)
头孢他啶	15(20.0)	20(25.0)	21(28.6)	27(40.7)	83(30.1)	36(69.4)	66(65.1)	90(75.5)	90(74.4) ^b	282(68.2)
头孢吡肟	15(20.0)	20(35.0)	21(28.6)	28(28.6)	84(28.6)	36(63.9)	67(59.7)	94(73.4)	86(73.3)	283(66.4)
氨基曲南	11(9.1)	16(37.5)	14(14.3)	23(30.4)	64(25.0)	22(72.7)	46(77.1)	65(80.0)	62(79.0)	195(71.5)
亚胺培南	15(13.3)	18(22.2)	21(33.3)	22(31.8)	76(26.3)	34(8.8)	67(26.9)	90(48.9)	77(61.0) ^c	268(47.3)
美罗培南			21(19.0)	19(31.6)	40(25.0)			73(53.4)	62(56.5)	135(54.8)
庆大霉素	9(11.1)	14(35.7)	21(19.0)	21(30.0)	65(25.1)	25(64.0)	55(70.9)	82(69.5)	77(73.9)	231(59.9)
阿米卡星	14(7.1)	20(35.0)	14(42.9)	20(19.0)	68(26.2)	26(38.5)	70(55.7)	79(54.5)	69(55.8) ^d	252(51.7)
环丙沙星	10(20.0)		17(23.5)	25(36.0)	52(28.8)	26(57.7)	52(63.5)	77(70.1)	85(75.3)	240(66.0)
左氧氟沙星	12(16.7)	17(41.2)	17(23.5)	25(36.0)	71(31.0)	29(37.9)	49(57.1)	80(57.6)	71(66.2)	229(55.9)
磺胺甲噁唑甲氧苄啶	9(100)	13(84.6)	14(92.9)		36(91.7)	27(63.0)	60(66.7)	84(82.1)	83(79.5)	254(71.4)
合计	133(21.8)	189(34.4)	241(29.9)	282(33.0)	845(30.7)	352(59.9)	732(54.4)	1 057(64.1)	980(67.3) ^e	3 121(61.3)

注：^a $\chi^2=34.847, P=0.000$ ；^b $\chi^2=12.377, P=0.006$ ；^c $\chi^2=10.004, P=0.019$ ；^d $\chi^2=11.016, P=0.012$ ；^e $\chi^2=47.082, P=0.000$

Note: ^a $\chi^2=34.847, P=0.000$ ；^b $\chi^2=12.377, P=0.006$ ；^c $\chi^2=10.004, P=0.019$ ；^d $\chi^2=11.016, P=0.012$ ；^e $\chi^2=47.082, P=0.000$

作为医院感染重要的条件致病菌,需引起医务人员的高度重视。

动态分析结果发现,金黄色葡萄球菌对苯唑西林的耐药率持续在高水平状态,2006—2007年为50.0%,2011年为48.6%,与国家卫生和计划生育委员会推荐的细菌性脑膜炎用药指南存在差异^[9]。此外,MRSA对红霉素的耐药率由2008年的14.6%,跃升至2010年的91.7%,2011年也高达89.5%,对左氧氟沙星的耐药率维持在66.7%~84.2%范围内。因此,使用上述药物时应参考药敏试验结果,慎重选择。动态分析结果也显示,金黄色葡萄球菌和CNS均尚未出现利奈唑胺、万古霉素耐药株,出现少量替考拉宁耐药株,提示临床经验用药仍可选择此三类抗菌药物。国内、外已相继报道了对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(VRSA)^[10-11],而VRSA的出现将给临床带来极大的困难^[12]。因此,为降低发生VRSA的可能性,减少所有抗菌药物特别是万古霉素的过度使用和不合理使用显得尤其重要。

表4中关于肠球菌对万古霉素、替考拉宁的耐药性,由于报告的细菌数量太少,结果可能存在误差。

表1、表5的结果显示,Mohnarin脑脊液分离菌中不动杆菌属位居历年G⁻菌首位,呈逐年上升趋势,对临床治疗仍存在严重威胁,应引起各医院高度重视。药敏试验动态分析结果显示,不动杆菌属的耐药性日趋严重,对常用的青霉素类、β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂、第二/三代头孢菌素、单环β-内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类、碳青霉烯类等抗菌药物呈多重耐药且耐药性持续增高,对亚胺培南、头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦钠、阿米卡星的耐药率上升最明显,如对亚胺培南的耐药率已从8.8%上升到61.0%,对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率上升幅度虽较小,也已分别达到了66.2%和75.3%。铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药率上升幅度虽小于不动杆菌属,但耐药率已从13.3%上升到31.8%。因此,各医院应加强监测、评估与干预,防止耐药率进一步升高。

表6的结果显示,肺炎克雷伯菌的耐药率持续高于大肠埃希菌。肺炎克雷伯菌对氨苄西林、氨苄西林钠舒巴坦钠、哌拉西林、第二/三/四代头孢菌素、氨基曲南、庆大霉素、磺胺甲噁唑甲氧苄啶的耐药率在2011年均超过55.0%；大肠埃希菌对左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率持续55.0%以上,对氨苄西林、哌

表6 2006—2011年 Mohnarin 脑脊液大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检测株对抗菌药物的耐药率(株(%))

Tab 6 Resistant rate of Mohnarin cerebrospinal fluid *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to antibiotics during 2006-2011 [case(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌					肺炎克雷伯菌				
	2006—2007年	2008年	2010年	2011年	合计	2006—2007年	2008年	2010年	2011年	合计
氨苄西林		27(81.5)	24(91.7)	18(72.2)	69(82.6)	—	28(100)	31(96.8)	22(86.1)	81(95.0)
氨苄西林钠舒巴坦钠	13(61.5)	16(62.4)	18(44.4)	17(47.1)	64(53.1)	6(83.3)	22(72.7)	22(63.6)	20(75.0)	70(71.4)
哌拉西林	14(78.6)	12(100)	22(77.3)		48(58.4)	9(77.8)	18(72.2)	29(75.9)	15(73.3)	71(72.4)
哌拉西林钠他唑巴坦钠	14(0)	30(3.3)	29(6.9)	23(4.3)	96(8.5)	6(33.3)	34(20.6)	36(27.8)	23(21.7)	99(19.6)
阿莫西林钠克拉维酸钠	17(23.5)	23(30.4)	11(9.1)		51(23.5)	6(33.3)	21(57.1)	16(37.6)		43(52.3)
替卡西林钠克拉维酸钠	5(20.0)				5(20.0)	3(33.3)				3(33.3)
头孢哌酮钠舒巴坦钠	18(0)	26(3.8)	24(4.2)	16(6.2)	84(3.6)	7(14.3)	39(15.4)	32(23.7)	17(17.6)	95(18.5)
头孢唑林				16(75.0)	16(75.0)				15(93.3)	15(93.3)
头孢呋辛	19(63.2)	28(75.0)	18(77.7)	12(41.7)	77(51.9)	8(62.5)	29(72.5)	27(77.8)	18(72.2)	82(73.2)
头孢西丁			18(11.1)	10(10.0)	28(10.7)			27(40.7)	14(14.3)	41(31.7)
头孢噻肟	19(63.2)	30(73.3)	15(73.3)	15(46.7)	79(50.6)	10(70.0)	33(72.8)	25(72.0)	15(86.7)	83(74.7)
头孢曲松			15(60.0)	12(58.3)	27(59.2)			23(65.3)	12(66.7)	35(65.8)
头孢他啶	21(33.3)	31(74.2)	25(28.0)	24(29.2)	101(36.6)	10(60.0)		35(60.0)	24(58.3)	69(59.4)
头孢吡肟	24(50.0)	33(69.7)	28(28.6)	24(16.7)	109(32.1)	10(40.0)	34(73.5)	36(36.1)	25(40.0)	105(49.5)
氨基糖苷	15(60.0)	26(69.2)	26(34.6)	21(19.0) ^a	88(35.2)	8(75.0)	20(70.0)	27(55.6)	20(55.0)	75(61.3)
亚胺培南	24(0)	33(0)	25(0)	20(15.0)	102(2.9)	10(10.0)	33(0)	34(8.8)	23(13.0)	100(7.0)
美罗培南			19(0)	14(0)	33(0)			27(7.4)	17(11.8)	44(9.1)
庆大霉素	16(62.5)	28(67.9)	26(46.2)	20(45.0)	90(44.5)	5(60.0)	23(69.6)	30(63.3)	19(57.9)	77(63.6)
阿米卡星	20(15.0)	34(20.6)	21(0)	22(0)	97(7.2)	10(40.0)	35(31.4)	29(37.9)	20(15.0)	94(30.8)
环丙沙星	13(76.9)	11(81.8)	25(56.0)	22(59.1)	71(50.7)	4(50.0)	13(61.5)	27(55.6)	19(47.4)	63(54.0)
左氧氟沙星	19(57.9)	31(58.1)	25(60.0)	20(55.0)	95(46.3)	9(33.3)	35(54.2)	31(51.6)	19(42.1)	94(48.9)
磺胺甲噁唑甲氧苄啶			23(78.3)	21(52.4)	44(65.9)			29(62.1)	20(65.0)	49(63.3)
合计	271(40.6)	419(48.0)	437(38.9)	347(33.7)	1474(40.6)	121(51.4)	417(52.8)	573(50.2)	377(45.9)	1488(50.9)

注:^a $\chi^2=11.015, P=0.012$ Note:^a $\chi^2=11.015, P=0.012$

拉西林耐药率持续在 72.2% 以上, 在经验治疗选择抗菌药物时应慎重。

动态分析结果还发现, 亚胺培南、美罗培南对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌仍保持优秀的抗菌活性, 但已开始出现少量的耐药菌株, 尤其是肺炎克雷伯菌对该类药物的耐药性逐年上升。G⁻ 肠杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药的主要机制一是产碳青霉烯酶, 二是产 ESBLs 或 AmpC 酶合并外膜蛋白缺失, 某些菌株两类机制并存^[13]。虽然此类菌株不多, 但是一旦出现, 治疗非常棘手, 患者病死率高, 临床应采取相应的隔离措施, 以防止耐药性蔓延。

综上所述, 我国不同年份临床脑脊液的分离菌构成比发生变化, CNS 和不动杆菌属逐年上升, 需引起医务人员的高度重视。革兰阴性菌多重耐药的情况仍然严重, 对常用抗菌药物的耐药性持续增高, 各医院应加强监测, 密切注意分离菌及其耐药性的变化趋势, 发展特点及速度, 制定抗菌药物用药指南和干预措施, 合理使用抗菌药物, 以防止耐药菌的扩散及其耐药率的进一步升高。

参考文献

- [1] 王德玺, 吴谦, 谭鑫, 等. 颅脑手术后颅内感染流行病学调查的 Meta 分析[J]. 华西医学, 2013, 28(10): 1530.
- [2] 杨永菊, 刘玉君, 李飞, 等. 神经外科住院患者脑脊液中的致病菌分布及耐药情况分析[J]. 山东医药, 2014, 54(5): 36.
- [3] 罗孝全, 赵贯建, 程远, 等. 神经外科术后颅内感染脑脊液病原菌及其药敏变迁分析[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(4): 478.
- [4] 郝凤兰, 王进, 肖永红. 2006—2007 年 Mohnarin 脑脊液分离菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(9): 1243.

- [5] 王进, 肖永红. 2008 年 Mohnarin 脑脊液分离菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2405.
- [6] 魏泽庆, 沈萍, 陈云波, 等. Mohnarin 2010 年报告: 脑脊液分离细菌的构成及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(3): 471.
- [7] 魏泽庆, 沈萍, 陈云波, 等. Mohnarin 2011 年度报告: 脑脊液分离细菌的构成及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(24): 5493.
- [8] 周明明, 沈月芳, 周建明, 等. 儿科血液和脑脊液来源表皮葡萄球菌的抗生素敏感性和 *mecA/icaA/icaD* 基因研究[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(10): 769.
- [9] 国家卫生和计划生育委员会, 国家中医药管理局, 解放军总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2015-07-24.
- [10] Saha B, Singh AK, Ghosh A, et al. Identification and characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Kolkata (South Asia)[J]. *J Med Microbiol*, 2008, 57(1): 72.
- [11] 熊建辉, 涂春兰, 吴杨冰. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对常用抗生素的耐药性分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(9): 1348.
- [12] 钱鑫, 谢娟. 耐万古霉素金黄色葡萄球菌的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(15): 1314.
- [13] 王辉, 陈民钧, 孙宏莉, 等. 革兰阴性杆菌耐药状况研究: 2008 中国美罗培南敏感性监测 (CMSS) 报告[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(1): 44.

(收稿日期: 2015-02-27 修回日期: 2015-09-29)

(编辑: 晏妮)