

• 临床检验研究论著 •

ICU 脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染的临床特征及耐药性分析

石青峰, 高玲

(桂林医学院附属医院检验科, 广西桂林 541001)

摘要:目的 分析脑膜炎败血黄杆菌所致 ICU 患者医院获得性感染的临床特征及其耐药性。方法 根据是否发生脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染将 ICU 患者分为观察组和对照组, 分析感染的危险因素并进行菌株鉴定和药敏实验。结果 年龄不小于 55 岁、有糖尿病、有恶性肿瘤、使用抗菌药物及接受有创操作是导致疾病发生的危险因素, 病原菌对哌拉西林/他巴唑坦、头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸、复方新诺明、环丙沙星的耐药率分别为 16.85%、19.1%、46.07%、60.67%、38.20%, 对其他抗菌药物的耐药率均高于 95%。结论 脑膜炎败血黄杆菌具对多种抗菌药物具有耐药性, 应选择敏感性较高的哌拉西林/他巴唑坦、头孢哌酮/舒巴坦。

关键词:黄杆菌, 脑膜炎脓毒性; 获得性感染; 抗药性, 细菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.01.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)01-0027-02

Clinical feature of hospital acquired infection caused by *Flavobacterium meningosepticum* in patients of ICU and drug resistance analysis

Shi Qingfeng, Gao Ling

(Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To explore the clinical feature of hospital acquired infection(HAI) caused by *Flavobacterium meningosepticum* in patients of ICU and analyze the drug resistance. **Methods** Patients of ICU were divided into observation group and control group according to with or without HAI caused by *Flavobacterium meningosepticum*. The risk factors for infection were analyzed and strain identification and drug sensitive test were performed. **Results** At least 55 years old, diabetic, malignant tumor, using of antibiotics and invasive operation were risk factors of this infection disease. The drug resistance rates of pathogenic bacteria to piperacillin/methimazole, cefoperazone/sulbactam, ticarcillin/clavulanate, cotrimoxazole and ciprofloxacin were 16.85%, 19.1%, 46.07%, 60.67% and 38.20%, and those to other antibacterials were all above 95%. **Conclusion** *Flavobacterium meningosepticum* might be resistant to multiple antibacterials, and piperacillin/methimazole and cefoperazone/sulbactam should be the first choice for clinical therapy.

Key words: *Flavobacterium meningosepticum*; nosocomial infection; drug resistance, bacterial

脑膜炎败血黄杆菌是院内感染常见条件致病菌, 可导致严重的继发感染, 影响患者病情恢复和疾病预后。为进一步探讨脑膜炎败血黄杆菌所致 ICU 患者医院获得性感染的临床特征及其耐药性, 笔者进行了下列研究, 结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 8 月 31 日至 2011 年 8 月 31 日本院 ICU 收治的患者 320 例, 男 182 例、女 138 例, 年龄(52.81±8.52)岁; 89 例发生脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染(观察组), 男 49 例、女 40 例, 年龄(53.12±8.32)岁; 231 例未发生脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染(对照组), 男 133 例、女 98 例, 年龄(52.52±8.58)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集患者外周血标本, 以无菌操作采集患者下呼吸道分泌物、尿液、脑脊液、胸腹水及创口分泌物标本。

1.2.2 观察指标 (1)脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染危险因素: 观察两组患者年龄分布、性别构成、原发病、有创操作及抗菌药物使用情况。按下列标准进行自变量二分类量化。年龄: <55 岁=0, ≥55 岁=1; 基础疾病: 无糖尿病=0, 有糖尿病=1, 无恶性肿瘤=0, 有恶性肿瘤=1, 无肾脏疾病=0, 有肾脏疾病=1; 抗菌药物使用情况: 无=0, 有=1; 有创操作情况: 无=0, 有=1。以发生脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性

感染作为应变量进行二分类非条件 Logistic 回归分析。(2)菌株鉴定和药敏试验: 标本进行细菌培养后, 采用 ATB 微生物检测系统及药敏板(法国生物梅里埃)进行细菌鉴定及抗菌谱测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据统计学分析; 计量资料单因素分析采用 *t* 检验、计数资料单因素分析采用卡方检验、多因素分析采用非条件 Logistic 回归分析; 显著性检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 脑膜炎败血黄杆菌标本来源分布 观察组 89 例患者均检出脑膜炎败血黄杆菌, 分离自下呼吸道分泌物 77 例(86.52%)、创口分泌物 6 例(6.74%)、血液 3 例(占 3.37%)、尿液 2 例(2.25%)、胸腹水 1 例(1.12%)。

2.2 单因素分析 观察组患者年龄不小于 55 岁者、糖尿病患者、恶性肿瘤患者、使用抗菌药物者、接受有创操作者的例数均高于对照组($P<0.05$); 有肾脏疾病者的例数与对照组无统计学差异($P>0.05$), 见表 1。

2.3 Logistic 分析 Logistic 分析显示, 年龄不小于 55 岁、有糖尿病、有恶性肿瘤、使用抗菌药物、接受有创操作是脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染的危险因素($P<0.05$), 见表 2。

2.4 药敏试验结果 脑膜炎败血黄杆菌对哌拉西林/他巴唑

坦、头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸、复方新诺明、环丙沙星的耐药率分别为 16.85%、19.1%、46.07%、60.67%、38.20%，对其他抗菌药物的耐药率均高于 95%，见表 3。

表 1 脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染单因素分析 (n)

组别	年龄 (≥55 岁)	有糖尿病	有恶性肿瘤	有肾脏疾病	使用抗菌药物	进行有创操作
观察组 (n=89)	64	58	74	27	86	82
对照组 (n=231)	104	42	132	82	98	152
χ^2	7.382	8.482	6.782	1.582	18.842	15.372
P 值	0.0236	0.0218	0.0312	0.0782	0.0076	0.0109

表 2 脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染 Logistic 分析

项目	回归系数	标准误	OR 值	OR95%CI	P 值
年龄 (≥55 岁)	0.418	0.127	0.572	0.234~0.793	0.014
有糖尿病	0.322	0.152	0.552	0.232~0.832	0.022
有恶性肿瘤	0.374	0.136	0.584	0.192~0.761	0.018
使用抗菌药物	0.932	0.295	1.678	1.239~2.491	0.005
接受有创操作	1.282	0.471	2.124	1.342~2.394	0.002

表 3 脑膜炎败血黄杆菌对主要抗菌药物的耐药率 [n(%)]

抗菌药物	耐药率
哌拉西林/他巴唑坦	15(16.85)
头孢哌酮/舒巴坦	17(19.10)
氨曲南	85(95.51)
妥布霉素	86(96.63)
亚胺培南	89(100.00)
头孢他啶	89(100.00)
庆大霉素	84(94.38)
头孢哌酮	88(98.88)
替卡西林/克拉维酸	41(46.07)
复方新诺明	54(60.67)
环丙沙星	34(38.20)
卡那霉素	89(100.00)
头孢吡肟	89(100.00)
头孢噻肟	89(100.00)
米诺环素	87(97.75)
左氧氟沙星	88(98.88)
庆大霉素	88(98.88)

3 讨 论

脑膜炎败血黄杆菌广泛存在于自然环境，尤其在水和土壤中较为多见，在医院内主要分布在吸氧瓶、加湿器、吸引管、鼻导管、水槽及水龙头中。该菌属革兰阴性杆菌，在机体免疫力低下、多种抗菌药物联合使用且发生耐药、合并严重原发病、长期接受有创操作时，易引起继发性院内感染，导致脑膜炎、支气

管肺炎、心内膜炎及泌尿系统炎症，对于患者病情恢复和疾病预后都极为不利^[1-4]。

近年来，脑膜炎败血黄杆菌临床分离率日趋升高^[5]。相关报道显示，ICU、呼吸内科、儿科、神经内科患者均有可能发生脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染，尤以 ICU 患者较为常见，占总病例数的 75%~90%^[6]。多数脑膜炎败血黄杆菌感染患者均在感染发生前接受有创操作，包括深静脉置管、留置导尿管、气管插管、气管切开及纤维支气管镜检查，导致条件致病菌通过创口进入机体并诱发感染^[7]。另有研究也发现，85%~95%的脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染患者在发病前 1 周内接受了多种抗菌药物联合治疗^[8]，而大量使用抗菌药物可致体内菌群失调，导致条件致病菌所致医院获得性感染。

目前，脑膜炎败血黄杆菌所致 ICU 患者医院获得性感染受到了越来越多的重视。ICU 患者病情通常较为危重、全身合并疾病较多、身体机能较差，因此机体抗感染和免疫功能严重受损，发生获得性感染的可能性也大大增加^[9]。ICU 患者通常需接受多种有创操作，因此条件致病菌侵入体内的机会和途径也增加^[10]。此外，ICU 患者多存在不同程度的原发性感染或继发性感染，均需联合使用多种抗菌药物，极易诱发体内二重感染的发生^[11]。本研究中的单因素分析和 Logistic 分析结果显示，年龄不小于 55 岁、有糖尿病、有恶性肿瘤、使用抗菌药物、接受有创操作均是与诱发脑膜炎败血黄杆菌所致医院获得性感染的危险因素。

脑膜炎败血黄杆菌导致机体发生二重感染后，能够产生 β -内酰胺酶，水解 β -内酰胺类药物。因此，该类细菌对 β -内酰胺类、氨基糖苷类及喹诺酮类抗菌药物均有极强的耐药性^[12]。本研究结果显示，脑膜炎败血黄杆菌对哌拉西林/他巴唑坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低，分别为 16.85%、19.1%，对替卡西林/克拉维酸、复方新诺明、环丙沙星的耐药率相对较低，分别为 46.07%、60.67%、38.20%，对其他抗菌药物的耐药率则在均高于 95%。哌拉西林和头孢哌酮是常用的广谱抗菌药物，他巴唑和舒巴坦则是 β -内酰胺酶抑制剂，哌拉西林/他巴唑坦、头孢哌酮/舒巴坦联合应用能够起到协同作用，对脑膜炎败血黄杆菌的杀菌作用更强，具有积极的临床意义。

参 考 文 献

- [1] 董琼,黄琴美. 50 株脑膜炎败血黄杆菌的分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(20): 1727-1728.
- [2] Chen GX, Zhang R, Zhou HW. Heterogeneity of metallo-beta-lactamases in clinical isolates of *Chryseobacterium meningosepticum* from Hangzhou, China[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(4): 750-752.
- [3] 吴庆, 陆红, 刘媚娜, 等. 脑膜炎败血黄杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(10): 1815-1816.
- [4] 高恒强. 产 β -内酰胺酶脑膜炎败血黄杆菌筛选及耐药性临床价值[J]. 济宁医学院学报, 2007, 30(3): 210-211.
- [5] 赵松, 王小文, 陈惠德. 外科 ICU 黄杆菌科致呼吸机相关性肺炎的危险因素及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(4): 391-393.
- [6] 张嵘, 周宏伟, 陈功祥. 脑膜炎败血黄杆菌产金属内酰胺酶的检测及基因型研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006, 26(8): 734-738.
- [7] 张立. 神经外科 ICU 脑膜炎败血黄杆菌的抗生素耐药分析[J]. 中国医学检验杂志, 2008, 9(5): 261-262.

3 讨 论

干细胞与造血微环境间交互作用紊乱可引起干细胞无效分化,导致骨髓结构和细胞形态异常,其中骨髓细胞形态异常是 MDS 的重要诊断依据。法、美、英(FAB)协作组于 1982 年及 WHO 于 2001、2008 年先后颁布了 MDS 诊断标准。其中 WHO 2008 年诊断标准主要依据粒细胞、红细胞、巨核细胞三系中各系病态表现程度及原始细胞多少,并着重强调了病态造血的种类与量对 MDS 的诊断价值^[3]。笔者严格按照新诊断标准对 150 例临床患者进行了回顾性诊断,并将应用情况及出现的问题总结如下。

首先,WHO 2008 年诊断标准将 RA 归入 RCUD,并增加了 RN、RT 两种亚型,使部分以前无法归类的单系细胞发育异常患者可归入 RCUD 相应亚型中^[4]。RA、RN 和 RT 三种亚型的病态造血分别发生在红系、粒系及巨核系,相应的病态造血数量均超过 10%,而其他系无病态造血或病态造血数量不足 10%。如同时出现两系及两系以上病态造血且数量超过 10%,应将其归入 RCMD。相对于 RA 而言,RN 及 RT 的诊断较为困难。比如由于感染导致白细胞减少时,粒系亦可出现巨样变、双核、环形核等病态造血现象,除非出现典型的 Pelger 样核畸形,否则很难鉴别 RN 与感染;虽然碱性磷酸酶染色有一定的鉴别作用,但易受诸如药物等因素影响而出现假阴性结果。因此在诊断 RN 时必须结合临床资料,在排除其他因素所致白细胞减少的前提下慎重诊断,RT 亦如此。

其次,RCMD-RS 与 RCMD 在 2008 年诊断标准中一并归入 RCMD,但笔者认为单独设立 RCDM-RS 可能更为实用。因为就铁染色而言,RCMD-RS 患者环形铁粒幼细胞所占比例很高,其特征性表现不应被忽视,而且在治疗用药上似乎也与 RCMD 有所不同。RCMD 由于原始细胞不增多,较原始细胞增多的 RAEB-I、II 诊断更为困难。病态造血量的改变对诊断 RCMD 极为重要。因此,只有当两系或两系以上出现明显病态造血且数量超过 10%时,才能明确诊断。有西方学者指出,亚洲国家 RCMD 较 RAEB 发病率高于欧美国家^[5]。本研究中,RCMD 患者在总例数中所占比例小于 RAEB-I、II,可能与纳入患者例数有关,也可能与部分 RCMD 患者不能明确诊断有关。

再次,RAEB-I、II 诊断标准无明显变化,是 MDS 各亚型中较易诊断的两个亚型,且病态造血(包括原始细胞)均超过 10%。需特别提出的是,如果粒系细胞中出现 Auer 小体,无论原始细胞是否符合 RAEB-II 诊断标准都应归入其中。

最后,2001 年 WHO 诊断标准中规定 MDS-U 仅限于粒系或巨核系细胞减少及出现病态造血,因此不能归入 MDS 的任何一种亚型。2008 年 WHO 诊断标准将粒系或巨核系细胞减少归入 RCUD,而将一系或多系发育异常,但病态造血数量小

于 10%,且不能明确诊断的 MDS 归入 MDS-U。本研究中 MDS-U 患者粒系病态造血数量为 8.75%、巨核系病态造血为 9.25%、红系病态造血为 3.5%,按 2001 年诊断标准可确诊 MDS-U 17 例,而按 2008 年诊断标准可确诊例数则为 12 例,有 5 例分别归入 RN 和 RT。

除此之外,骨髓细胞分子生物学检查对 MDS 的诊断具有重要意义^[6]。骨髓病理中造血组织过度增生,不成熟粒细胞增多及未成熟前体细胞异常定位(ALIP)都是 MDS 的确诊依据。

综上所述,MDS 形态学诊断虽然越来越规范化,但在诊断过程中仍然存在一些问题有待解决,比如某些特定形态学改变细胞的识别标准尚未统一等。MDS 临床表现多样化和诊断技术缺乏特异性给实验室诊断带来了巨大压力。虽然分子生物学技术的发展使 MDS 细胞免疫标志研究日趋深入,但将其应用于临床尚需时日^[7-8]。因此,加强临床检验工作者对 MDS 细胞形态学的认知,统一细胞形态学判断标准,对提高 MDS 形态学诊断技术十分重要。

参考文献

- [1] 代荣琴,张金彪,李吉勇.骨髓增生异常综合征的实验室诊断[J].临床血液学杂志:输血与检验版,2009,22(10):567-569.
- [2] Dayyani F,Conley AP,Strom SS,et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome[J]. Cancer,2010,116(9):2174-2179.
- [3] Verburgh E,Achten R,Louwv J,et al. A new disease categorization of low grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification[J]. Leukemia,2007,21(5):668-677.
- [4] Garcia-Manero G,Shan J,Faderl S,et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia,2008,22(4):538-543.
- [5] Matsuda A,Germing U,Jinnai I,et al. Different in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes[J]. Blood,2005,106(21):2633-2640.
- [6] 何广胜,王秀丽,吴德沛.骨髓增生异常综合征的诊断[J].实用医技杂志,2009,16(7):669-673.
- [7] Komrokji RS,Zhang L,Bennett JM,et al. Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2010,24(2):443-457.
- [8] Pons A,Nomdedeu B,Navarro A,et al. Hematopoiesis-related micro RNA expression in myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Lymphoma,2009,50(11):1854-1859.

(收稿日期:2012-07-03)

(上接第 28 页)

- [8] 杨佰侠,林祥宏,李涛.脑膜炎败血黄杆菌体外抗药活性及金属 β 内酰胺酶基因型研究[J].临床输血与检验,2008,10(2):114-118.
- [9] 徐卫,石娜,薛利霞,等.脑膜炎败血黄杆菌医院感染的分布及耐药性分析[J].中国微生态学杂志,2006,18(5):386-387.
- [10] 张金锋.脑膜炎败血黄杆菌感染的危险因素及耐药性分析[J].中国卫生检验杂志,2010,20(9):2218-2219.

- [11] 沈翠芬,张晓祥,陈颖.临床标本中黄杆菌的分布及耐药性分析[J].浙江预防医学,2007,19(4):21-22.

- [12] 杨海蔚,杨锦红,余玲玲.脑膜炎败血黄杆菌医院感染的分布及耐药性监测[J].实用医学杂志,2008,24(22):3960-3961.

(收稿日期:2012-07-01)