

• 论 著 •

脑卒中康复期患者医院感染病原学分布及耐药性分析

李泽松

(湖北随州市中医医院检验科,湖北随州 441300)

**摘要:****目的** 了解中医院脑卒中康复期患者的医院感染发生及病原谱情况,为临床治疗及感染控制提供参考。**方法** 对本院 2013 年 1 月至 2014 年 5 月的住院治疗脑卒中患者共计 827 例进行回顾性调查,病原菌培养及鉴定按照《全国临床检验操作规程》进行,药敏结果按 CLSI2013 版标准进行判读。**结果** 医院感染发生率约 14.39%,感染部位主要见于下呼吸道感染,其次为泌尿系统感染,大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌分离率分别为:23.3%、17.3%、14.3%、11.3%和 10.5%,革兰阴性杆菌对氨基糖苷类抗菌素耐药率相对偏低。**结论** 中医特色的卒中单元康复治疗对于医院感染发生率、细菌耐药率有一定的遏制、延缓效果,但也必须提高医院感染管理的意识。加强对抗菌药物使用的管理,重视病原菌分布和耐药率监测,对于医院感染控制具有重大意义。

**关键词:**中医院; 卒中单元; 医院感染; 病原菌; 耐药性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.014 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)14-1988-03

The study on pathogen's distribution and antimicrobial resistance of nosocomial infections in stroke patients in Chinese medicine hospital during convalescence

Li Zesong

(Suizhou Municipal Hospital department of Clinical Laboratory, Suizhou, Hubei 441300, China)

**Abstract:****Objective** To investigate the incidence and pathogenic spectrum of nosocomial infections in stroke patients in Chinese medicine hospital during convalescence, and to provide references for clinical treatment and infection control. **Methods** The retrospective study was performed on 827 stoke patients in the hospital from January 2013 to May 2015. The cultivation and identification of pathogenic bacteria were carried out according to the clinical laboratory operating procedures. The result of drug susceptibility test were interpreted by CLSI 2013. **Results** The incidence rate of the nosocomial infection was about 14.39%. The most common infection site is lower respiratory tract, followed by urinary tract infection. The bacterial strain separation rate are as follows: Escherichia coli(23.3%), Pseudomonas aeruginosa(17.3%), baumanii(14.3%), Klebsiella pneumoniae(11.3%), Staphylococcus aureus(10.5%). The resistance rate of Gram-Negative bacillus to aminoglycoside antibiotics is relatively low. **Conclusion** Treatment and rehabilitation in a stoke unit with characteristic features in traditional Chinese medical hospital plays an important role in suppressing and delaying the occurrences of nosocomial infection and bacterial resistance. However, we must raise the awareness of hospital infection management. Moreover, strengthening the management of antibiotics use and paying attention to the pathogenic bacteria distribution and drug-resistant bacterial detection, are of great significance for the hospital infection control.

**Key words:** Chinese medicine hospital; stoke unit; nosocomial infections; pathogenic bacteria; drug resistance

在我国,中医药和针灸治疗脑卒中有着悠久的历史 and 确实 的临床疗效,因此本院充分发挥中医特色,在西医卒中单元的基础上加入中医药、针灸等脑卒中防治手段。收治了本地区的部分脑卒中患者进行康复治疗,但随着住院时间的延长,医院感染率也随之增长,为降低和控制本院脑卒中康复期患者医院感染的发生,笔者对 2013 年 1 月至 2014 年 5 月的住院治疗患者进行回顾性调查,分析报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 1 月至 2014 年 5 月的住院治疗脑卒中患者共计 827 例。发生医院感染的 119 例次,医院感染发生率约 14.39%,其中男 76 例,女 43 例,年龄 39~82 岁。脑梗死 83 例,脑出血 36 例。

**1.2 诊断标准** 脑卒中的诊断符合《中国急性缺血性脑卒中 2010 年诊治指南》<sup>[1]</sup>,患者均经临床症状、体征和头颅 CT 或 MRI 确诊;医院感染病例符合卫生部《医院感染诊断标准》。

**1.3 细菌鉴定及药敏** 严格按照《全国临床检验操作规程》进行操作。采用常规方法将细菌鉴定到种,必要时用法国生物梅

里埃公司的 API 鉴定系统鉴定。药敏试验采用纸片扩散法(K-B 法)进行,常规药敏纸片和 M-H 琼脂系英国 Oxoid 公司的产品。药敏结果按 CLSI2013 版标准进行判读。其中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。

**1.4 统计学处理** 采用 WHONET5.6 软件进行分析。

2 结 果

**2.1 感染部位分布** 脑卒中患者感染部位主要见于下呼吸道感染,其次为泌尿系统感染,结果见表 1。

表 1 感染部位构成比

感染部位	例数	构成比%
下呼吸道	66	55.5
泌尿系统	38	32.0
皮肤软组织	11	9.2
血液	4	3.3
合计	119	100

作者简介:李泽松,男,主管技师,主要从事医院感染研究。

**2.2 病原菌构成比** 发生感染共 119 例次,共分离菌株 133 株,其中下呼吸道感染有 10 例分离出 2 种菌同为优势菌,皮肤软组织感染有 4 例分离出两种菌同为优势菌。病原菌构成比见表 2。

表 2 病原菌构成比					
病原菌	株数	%	病原菌	株数	%
大肠埃希菌	31	23.3	沙雷氏菌属	3	2.3
铜绿假单胞菌	23	17.3	嗜麦芽窄食单胞菌	2	1.4
鲍曼不动杆菌	19	14.3	金黄色葡萄球菌	14	10.5
肺炎克雷伯菌	15	11.3	凝固酶阴性葡萄球菌	7	5.3
变形杆菌属	6	4.5	肠球菌属	4	3.0
肠杆菌属	5	3.8	假丝酵母菌属	4	3.0

**2.3 主要病原菌对抗菌素的耐药率** 选择分离率最高的 5 种致病菌进行耐药率统计,见表 3。

表 3 5 种主要病原菌对常用抗生素的耐药率[n(%)]					
抗 菌 素	大肠埃希氏菌 (n=31)	铜绿假单胞菌 (n=23)	鲍曼不动杆菌 (n=19)	肺炎克雷伯菌 (n=15)	金黄色葡萄球菌 (n=14)
环丙沙星	18(58.1)	3(13)	15(78.9)	3(20)	4(28.6)
头孢替坦	1(3.2)	22(95.7)	19(100)	1(6.67)	*
哌拉西林/他唑巴坦	1(3.2)	4(17.4)	15(78.9)	1(6.67)	*
左氧氟沙星	18(58.1)	3(13)	10(52.6)	3(20)	3(21.4)
妥布霉素	8(25.8)	5(21.7)	15(78.9)	2(13.3)	*
亚胺培南	0(0)	3(13)	15(78.9)	1(6.67)	*
头孢唑啉	23(74.2)	22(95.7)	19(100)	7(46.7)	*
庆大霉素	15(48.4)	5(21.7)	15(78.9)	4(26.7)	3(21.4)
头孢吡肟	21(67.7)	5(21.7)	15(78.9)	6(40)	*
阿米卡星	1(3.2)	5(21.7)	*	2(13.3)	*
氨基糖甙	22(71)	*	16(84.2)	6(40)	*
氨基糖甙	27(87.1)	23(100)	19(100)	15(100)	*
头孢他啶	22(71)	5(21.7)	16(84.2)	6(40)	*
头孢曲松	22(71)	22(95.7)	16(84.2)	6(40)	*
氨基糖甙/舒巴坦	19(61.3)	23(100)	16(84.2)	6(40)	*
复方磺胺甲噁唑	19(61.3)	*	16(84.2)	4(26.7)	1(7.1)
呋喃妥因	1(3.2)	23(100)	19(100)	8(53.3)	2(14.3)
厄他培南	0(0)	*	*	1(6.67)	*
克林霉素	*	*	*	*	9(64.3)
头孢西丁	*	*	*	*	6(42.9)
红霉素	*	*	*	*	9(64.3)
利奈唑胺	*	*	*	*	0(0)
莫西沙星	*	*	*	*	2(14.3)
青霉素	*	*	*	*	14(100)
喹努普汀/达福普汀	*	*	*	*	0(0)
利福平	*	*	*	*	3(21.4)
四环素	*	*	*	*	6(42.9)
替加环素	*	*	*	*	0(0)
万古霉素	*	*	*	*	0(0)

\*:无数据。

### 3 讨 论

有文献报道,脑血管病患者医院感染率高达 45.24%<sup>[2]</sup>,表明脑卒中是医院感染的高危人群。因此脑卒中中更易发生医院感染,感染率明显高于同期其他病种医院感染率<sup>[3-4]</sup>。但本组调查研究显示,本院的脑卒中患者医院感染发生率约 14.39%,感染率远远低于相关文献的报道,笔者认为其可能存在两种原因:(1)本院属于基层中医院,虽然近年来,各种法律法规的出台使医院感染管理显得越来越重要,但基层中医院由于种种原因,导致感染管理工作相对薄弱,管理体系及制度的不健全,致使院感工作无法有效地指导临床工作,进而导致临床医务人员对院感的法律法规、上报流程等不了解,可能存在一定的少报、漏报情况。(2)作为中医医院,充分发挥祖国传统医学的优势,结合国内众多专家学者的研究成果<sup>[5-8]</sup>,在脑卒中患者生命体征平稳后 24~48 h 内即开始卒中单元,特别是尽早的康复训练,增加患者的被动运动、改善吞咽减少误吸等,对医院感染的发生也有一定的预防作用。

本组调查的感染部位主要以下呼吸道和泌尿系统感染为主。这可能与呼吸机的使用、吸氧、气管插管、气管切开、反复吸痰等呼吸道侵入性操作,损害患者呼吸道屏障,造成呼吸道感染及很多患者需留置导尿管,造成泌尿道感染有关。感染发生部位分布与国内相关报道资料一致<sup>[9-10]</sup>。从病原体种类构成比来看,以革兰阴性杆菌感染较为多见,按照分离率依次是大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等,阳性球菌以金黄色葡萄球菌为主,与国内报道结果差异不大,仅在各种病原体分离率及构成比上有所差异<sup>[11-12]</sup>,可能与地域差异有关。

从主要致病菌的耐药情况来看,本院的氨基糖苷类抗菌素的耐药率普遍偏低,头孢菌素类的抗菌药物耐药率相对偏高,可能与本地区临床抗菌药物使用的习惯有关。目前未发现对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌、对碳青霉烯类药物耐药的大肠埃希菌。肺炎克雷伯菌有 1 株产 KPC 酶的多重耐药株,泛耐药鲍曼不动杆菌共分离出 9 株,笔者查阅了发生这些菌株感染的患者病历,发现此 10 例患者均为本地区某综合性医院抢救治疗稳定后转诊到本院进行康复治疗的患者,而直接收治到本院进行卒中单元康复治疗的患者无一例发生此类“超级细菌”感染的,这可能是因为本院在康复治疗过程中以中医为主、西医为辅,治疗与康复相结合,中西药与针灸、推拿结合,根据实际情况辨证论治,强调个体化原则,尤其是在治疗脑卒中占有重要地位的针灸疗法的尽早介入,以及在发生较轻度感染时,尽量多使用中药汤剂和验方,如本院自制汤剂“咳喘宁”、“咳喘净”在呼吸道感染中的治疗应用,减少抗菌素和激素类药物的使用频率和强度,进而有效地降低了细菌耐药的发生率。

因此,笔者认为虽然中医院在卒中单元康复治疗上有较强的专业优势,中医药疗法能够在一定程度上延缓细菌耐药的发生,但也必须提高对医院感染管理的重视意识,加强对于抗菌素使用的管理,临床中医师应避免一门独专的思想,加强中西医结合的多学科综合学习,强调病原菌监测的重要性,根据医院感染菌群变迁、药敏试验来指导抗菌素使用,避免滥用,有效地遏制医院感染的发生。

### 参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组,急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J].中国临床医生,2011,39(1):67-73.

[2] 田维涛,彭颖,赵德军.医院感染管理存在的问(下转第 1991 页)

**1.2.4 单克隆抗体的制备** 福尔马林灭活病毒纯化产物并免疫 BALB/c 小鼠,取鼠脾脏与 Sp2/0 细胞混合。用 ELISA 方法筛选分泌单抗的杂交瘤细胞系,建立单抗细胞株,并制备单抗腹水。

**1.2.5 单克隆抗体反应特性鉴定** 抗体亚类鉴定:按照 Southern biotech 公司单抗亚型鉴定试剂盒说明书进行。抗体效价测定:倍比稀释单抗腹水,进行 ELISA 检测,同时用 Sp2/0 细胞腹水作阴性对照。单抗特异性鉴定:分别将 CA16 培上清液、EV71 上清、胎牛血清、RD 细胞碎片等不同抗原包被 ELISA 板,并进行 ELISA 检测。

**1.2.6 中和试验** 微量中和试验参照卫生部《手足口病预防控制指南(2009 版)》。

## 2 结 果

**2.1 氯化铯密度梯度纯化病毒** 病毒纯化后,CA16 病毒带处于轻、重氯化铯梯度液之间,同时,结晶紫将病毒颗粒染成蓝色,在离心管中呈现蓝色病毒层。

**2.2 透射电镜观察** CA16 病毒透射电镜显示,病毒颗粒呈 20 面体立体对称球形结构,直径大约 20~30 nm 之间,另外还有空心病毒颗粒。

**2.3 单克隆抗体制备** 建立了 2 株分泌抗 CA16 单抗的杂交瘤细胞系,分别命名为 Anti/CA16/05、Anti/CA16/10。

**2.4 单抗特性分析** Anti/CA16/5 与 Ant/CA16/10 效价分别为  $10^3$  和  $10^4$ 。两株单抗均为 IgG2a 亚型。两株单抗与 EV71、ECHO11 病毒均不产生交叉反应。微量中和试验表明,两株单抗的中和效价分别为 1:256、1:1 024。

## 3 讨 论

CA16 属于小核糖核酸病毒科,是引起手足口病的主要病原体,临床表现为手、足、口部疱疹等症状。大多研究认为 CA16 主要引起轻症感染,但是也有报道 CA16 患者中可出现严重的神经系统损伤<sup>[2]</sup>。

目前对 EV71 中和线性表位报道较多<sup>[3-4]</sup>,部分抗 EV71 的单抗也被验证可用于临床检测和实验室分析等<sup>[5]</sup>,而 CA16 的抗原表位报道较少。此次研究在于纯化 CA16 病毒并制备单抗。氯化铯密度梯度离心后,在密度为 1.19 g/mL 与 1.45 g/mL 间出现病毒带,收获病毒带电镜观察显示,病毒颗粒呈 20 面体球形结构,与以往报道的 EV71 病毒颗粒形态相似<sup>[6]</sup>。关于此次建立的纯化方法,在配制轻密度液时加入结晶紫,目的在于离心过程中病毒颗粒由最上层病毒浓缩液穿过轻密度梯度液时会被染成蓝色,离心结束后会在轻、重氯化铯密度液之间形成蓝色带,这样便于回收病毒层。氯化铯密度梯度

纯化方法不能有效分离空心 and 实心病毒颗粒,而 Pele 等<sup>[7]</sup>利用蔗糖密度梯度纯化可以分离这两种病毒颗粒,但用蔗糖作为离心介质时,由于蔗糖粘度系数高,因此离心力和离心时间较长。可根据不同的抗原需求选择离心介质。

Jingping 等<sup>[8]</sup>通过合成 CA16 的 VP1 多肽发现 VP1 上存在 6 个中和线性表位。而此次研究利用 CA16 纯化产物免疫小鼠,并成功制备了 2 株效价较高并具中和活性的单抗。

综上所述,此次研究,建立了 CA16 病毒纯化方法,同时制备出中和活性单抗,这为治疗、病毒抗原诊断试剂开发提供原材料。本研究也存在不足,透射电镜观察显示,CA16 纯化产物中还存在高密度的杂质成分,可能是细胞成分,随后将进一步优化条件以提高病毒纯度。

## 参考文献

- [1] 杨朝辉,尹少甫,张宗久,等.柯萨奇病毒 A 组 16 型[J].中国疫苗和免疫,2009,15(1):72-77.
- [2] Wei Xu, Chun-feng Liu, Li Yan, et al. Distribution of enteroviruses in hospitalized children with hand, foot and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system complications [J]. Virology Journal, 2012, 9(1): 1-9.
- [3] Damian Guang Wei Foo, Sylvie Alonso, Meng Chee Phoon, et al. Identification of neutralizing linear epitopes from the VP1 capsid protein of Enterovirus 71 using synthetic peptides[J]. Virus Research, 2007, 125(1): 61-68.
- [4] Xiao Fang Lim, Qiang Jia, Wei Xin Khong, et al. Antibody against Linear Neutralizing Epitope Effective for Prophylaxis of Enterovirus 71 Infection[J]. PLoS ONE, 2012, 7(1): e2975.
- [5] Li Xu, Kao-Jean Huang, Tzong-Shiann Ho, et al. Monoclonal Antibodies for Diagnosis of Enterovirus 71[J]. Monoclonal antibodies in immunodiagnosis and immunotherapy, 2013, 32(6): 386-394.
- [6] Xiangxi Wang, Wei Peng, Jingshan Ren, et al. A sensor-adaptor mechanism for enterovirus uncoating from structures of EV71 [J]. Nature structural and molecular biology, 2012, 19(4): 424-429.
- [7] Pele Chong, Meng-Shin Guo, Fion Hsiao-Yu Lin, et al. Immunological and Biochemical Characterization of Coxsackievirus A16 Viral Particles[J]. PLoS ONE, 2012, 7(11): e49973.
- [8] Jingping Shi, Xulin Huang, Qing wei Liu, et al. Identification of conserved neutralizing linear epitopes with the VP1 protein of coxsackievirus A16[J]. Vaccine, 2013, 31(17): 2130-2136.

(收稿日期:2015-02-18)

(上接第 1989 页)

- 题分析及控制对策[J].实用心脑血管病杂志,2011,19(2):329-330.
- [3] 张贤莉,吴小瑜,林群力,等.老年脑卒中患者医院感染目标性监测的分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(12):1704-1705.
  - [4] 覃兰斌.256 例脑卒中患者医院感染分析及对策[J].中华医院感染学杂志,2010,20(24):3902-3904.
  - [5] 石学敏.脑血管病与中风单元[J].天津中医药,2005,22(1):1-3.
  - [6] 王麟鹏,刘慧琳.中医卒中单元的建立及初步观察结果[J].中西医结合心脑血管病杂志,2004,11(2):634-635.
  - [7] 江浩清,江文婷,杨晓蓓.卒中单元配合针刺对脑卒中治疗的成本效果研究[J].中国康复理论与实践,2010,16(7):645-647.

- [8] 王法德,聂俊英,张爱梅,等.创建中国特色的卒中单元[J].中国中医急症,2005,14(9):880-881.
- [9] 吴静.脑卒中患者医院感染临床现状及病原菌特点分析[J].中华医院感染学杂志,2013,9(23):2054-2056.
- [10] 岳伟,张雅静,李效兰.脑卒中患者医院感染的病原学分析[J].中华医院感染学杂志,2011,14(21):3059-3060.
- [11] 章泽豹.脑卒中住院患者医院感染部位分布与病原菌监测[J].中华医院感染学杂志,2010,20(7):945.
- [12] 吴小明,张美珍,姜新华.脑卒中患者医院感染病原学及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(5):1104-1106.

(收稿日期:2015-02-20)