

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20245427

· 论 著 ·

湖南省细菌耐药监测网 2012—2021 年脑脊液标本分离细菌耐药性监测报告

刘君¹, 陈丽华², 付陈超^{3,4}, 李晨⁵, 李艳明⁶, 宁兴旺⁷, 石国民⁸, 郭靖敏⁹, 杨怀德¹⁰, 袁红霞¹¹, 郑铭^{3,4}, 任南^{3,4,12,13}, 吴安华^{3,4,12,13}, 黄勋^{3,4,12,13}, 唐曼娟¹

[1. 湘潭市中心医院检验科, 湖南湘潭 411100; 2. 中南大学湘雅三医院检验科, 湖南长沙 410013; 3. 中南大学湘雅医院医院感染控制中心, 湖南长沙 410008; 4. 湖南省细菌耐药监测网办公室, 湖南长沙 410008; 5. 浏阳市中医医院检验科, 湖南浏阳 410300; 6. 中南大学湘雅医院检验科, 湖南长沙 410008; 7. 湖南中医药大学第一附属医院医学检验与病理中心, 湖南长沙 410011; 8. 长沙市中心医院检验科, 湖南长沙 410004; 9. 长沙市第一医院检验科, 湖南长沙 410005; 10. 张家界市人民医院检验科, 湖南张家界 427000; 11. 郴州市第一人民医院检验医学中心, 湖南郴州 423000; 12. 湖南省医院感染管理质量控制中心, 湖南长沙 410008; 13. 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 湖南长沙 410008]

[摘要] 目的 了解湖南省脑脊液标本分离细菌的分布及耐药性变迁, 为临床正确诊断及合理用药提供参考。

方法 收集湖南省细菌耐药监测网 2012—2021 年各成员单位上报数据, 参照全国细菌耐药监测网(CARSS)技术方案执行, 应用 WHONET 5.6 和 SPSS 20.0 软件对脑脊液标本分离细菌及其药敏结果数据进行分析。

结果 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网成员单位脑脊液标本共分离细菌 11 837 株, 前 5 位依次为凝固酶阴性葡萄球菌(6 397 株, 54.0%)、鲍曼不动杆菌(764 株, 6.5%)、金黄色葡萄球菌(606 株, 5.1%)、屎肠球菌(465 株, 3.9%)、大肠埃希菌(447 株, 3.8%); 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检出率为 58.9%~66.3%, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的检出率为 34.4%~62.1%, 未发现对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁耐药的葡萄球菌属细菌; 屎肠球菌检出率高于粪肠球菌, 屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、高浓度链霉素、左氧氟沙星的耐药率高于粪肠球菌(均 $P = 0.001$); 肺炎链球菌对青霉素的耐药率为 85.0%, 处于较高水平; 大肠埃希菌对头孢曲松的耐药率 $>60\%$, 对含酶抑制剂和碳青霉烯类抗生素的耐药率较低; 肺炎克雷伯菌对头孢曲松的耐药率 $>60\%$, 对含酶抑制剂哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率 $>30\%$, 对碳青霉烯类药物(亚胺培南、美罗培南)耐药率在 30% 左右; 鲍曼不动杆菌对大部分测试药物的耐药率 $>60\%$, 对亚胺培南和美罗培南的耐药率为 59.0%~79.4%, 对多黏菌素 B 保持较低水平耐药。**结论** 脑脊液标本分离细菌中, 凝固酶阴性葡萄球菌占比最高, 病原菌整体耐药情况较为严重, 细菌耐药监测对中枢神经系统感染的有效治疗非常重要。

[关键词] 脑脊液; 病原菌; 耐药性; 凝固酶阴性葡萄球菌; 鲍曼不动杆菌; 湖南省细菌耐药监测网

[中图分类号] R181.3⁺2 R378

Antimicrobial resistance of bacteria from cerebrospinal fluid specimens: surveillance report from Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012—2021

LIU Jun¹, CHEN Li-hua², FU Chen-chao^{3,4}, LI Chen⁵, LI Yan-ming⁶, NING Xing-wang⁷, SHI Guo-min⁸, WU Jing-min⁹, YANG Huai-de¹⁰, YUAN Hong-xia¹¹, ZHENG Ming^{3,4}, REN Nan^{3,4,12,13}, WU An-hua^{3,4,12,13}, HUANG Xun^{3,4,12,13}, TANG Man-juan¹ (1. Department of Laboratory Medicine, Xiangtan Central Hospital, Xiangtan 411100, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha

[收稿日期] 2023-12-20

[作者简介] 刘君(1980-), 男(汉族), 湖南省湘潭市人, 主任技师, 主要从事临床微生物耐药机制研究。

[通信作者] 唐曼娟 E-mail: 694622811@qq.com; 黄勋 E-mail: huangxun@mail.csu.edu.cn

410013, China; 3. Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 4. Hunan Provincial Bacterial Antimicrobial Resistance Surveillance System Office, Changsha 410008, China; 5. Department of Laboratory Medicine, Liuyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Liuyang 410300, China; 6. Department of Laboratory Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 7. Medical Laboratory and Pathology Center, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410011, China; 8. Department of Laboratory Medicine, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, China; 9. Department of Laboratory Medicine, The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China; 10. Department of Laboratory Medicine, Zhangjiajie People's Hospital, Zhangjiajie 427000, China; 11. Center for Laboratory Medicine, The First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, China; 12. Hunan Provincial Healthcare-associated Infection Management Quality Control Center, Changsha 410008, China; 13. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders [Xiangya Hospital], Changsha 410008, China)

[Abstract] Objective To investigate changes in the distribution and antimicrobial resistance of bacteria isolated from cerebrospinal fluid (CSF) specimens in Hunan Province, and provide reference for correct clinical diagnosis and rational antimicrobial use. **Methods** Data reported by member units of Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System from 2012 to 2021 were collected according to China Antimicrobial Resistance Surveillance System (CARSS) technical scheme. Data of bacteria isolated from CSF specimens and antimicrobial susceptibility testing results were analyzed with WHONET 5.6 and SPSS 20.0 software. **Results** A total of 11 837 bacterial strains were isolated from CSF specimens from member units of Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System from 2012 to 2021. The top 5 strains were coagulase-negative *Staphylococcus* ($n = 6\,397$, 54.0%), *Acinetobacter baumannii* ($n = 764$, 6.5%), *Staphylococcus aureus* ($n = 606$, 5.1%), *Enterococcus faecium* ($n = 465$, 3.9%), and *Escherichia coli* ($n = 447$, 3.8%). The detection rates of methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* (MRCNS) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were 58.9% – 66.3% and 34.4% – 62.1%, respectively. No *Staphylococcus spp.* were found to be resistant to vancomycin, linezolid, and teicoplanin. The detection rate of *Enterococcus faecium* was higher than that of *Enterococcus faecalis*, and the resistance rates of *Enterococcus faecium* to penicillin, ampicillin, high concentration streptomycin and levofloxacin were all higher than those of *Enterococcus faecalis* (all $P = 0.001$). Resistance rate of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin was 85.0%, at a high level. Resistance rate of *Escherichia coli* to ceftriaxone was >60%, while resistance rates to enzyme inhibitors and carbapenem antibiotics were low. Resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to ceftriaxone was >60%, to enzyme inhibitors piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam was >30%, to carbapenem imipenem and meropenem was about 30%. Resistance rates of *Acinetobacter baumannii* to most tested antimicrobial agents were >60%, to imipenem and meropenem were 59.0% – 79.4%, to polymyxin B was low. **Conclusion** Among the bacteria isolated from CSF specimens, coagulase-negative *Staphylococcus* accounts for the largest proportion, and the overall resistance of pathogenic bacteria is relatively serious. Bacterial antimicrobial resistance surveillance is very important for the effective treatment of central nerve system infection.

[Key words] cerebrospinal fluid; pathogen; antimicrobial resistance; coagulase-negative *Staphylococcus*; *Acinetobacter baumannii*; Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance system

中枢神经系统感染是临床上最为严重的感染之一,具有发病急、治疗时间长、难以治愈等诸多特点,需选用敏感且能通过血脑屏障的药物进行早期、联合治疗。

细菌性脑膜炎是临床上最常见和严重的中枢神经系统感染性疾病,早期、正确的抽取脑脊液标本进

行细菌学检查可为临床提供重要的病原学诊断依据和治疗指导^[1],对改善患者预后尤为重要。为掌握湖南省脑脊液标本分离菌的分布及耐药变迁,为制定和评价抗菌药物临床应用管理政策提供有效的科学依据,现将 2012—2021 年湖南省脑脊液标本分离细菌的监测结果汇总报告如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 全部监测数据来自 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网各成员单位。各监测网点医院将细菌监测数据从医院信息系统、药敏测定系统录入 WHONET 5.6 软件,通过湖南省细菌耐药监测网上报,要求上报细菌药敏的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)或抑菌圈直径大小。

1.2 技术方案 细菌鉴定方法、质控菌株选择及测试抗菌药物种类按照全国细菌耐药监测网(CARSS)技术方案执行^[2-6]。药敏试验结果依据美国临床实验室标准化协会(Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐的抗微生物药敏试验执行标准 2022 年版(M100 第 32 版)进行判断^[7],结果分为敏感(S)、中介/剂量依赖型敏感(I/SDD)、耐药(R)三种情况,因受篇幅限制,结果中未将 I/SDD 列出。其中头孢哌酮/舒巴坦无药敏解释折点,参照头孢哌酮

折点判断^[8-9]。替加环素采用美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)推荐的折点^[10]。多黏菌素 B 参考欧盟药敏试验标准委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)推荐折点^[11]。

1.3 统计分析 依据每例患者相同标本统计第一株细菌的原则,剔除重复菌株,采用 WHONET 5.6 软件进行药敏结果分析。应用 SPSS 20.0 软件进行数据统计分析,采用趋势卡方检验推断耐药率的变迁趋势。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 2012—2021 年脑脊液分离菌株构成

2.1.1 菌株构成 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网成员单位脑脊液标本分离细菌以革兰阳性菌为主,占比为 65.03%~77.70%,革兰阴性菌占比为 22.30%~34.97%,见图 1。

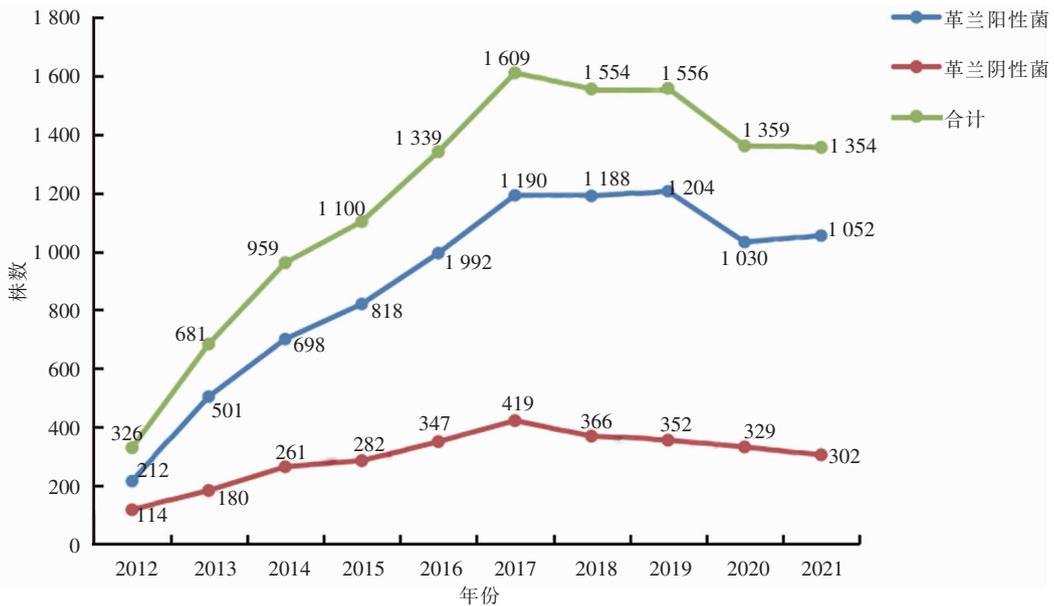


图 1 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本分离细菌构成情况

Figure 1 Constituent of bacteria isolated from CSF specimens, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

2.1.2 菌株分布 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网成员单位脑脊液标本共分离细菌 11 837 株,占比为 0.4%~0.7%,前 5 位依次为凝固酶阴性葡萄球菌(CNS, 54.0%)、鲍曼不动杆菌(6.5%)、金黄色葡萄球菌(5.1%)、屎肠球菌(3.9%)及大肠埃希菌(3.8%),菌种分布见表 1。

2.2 2012—2021 年脑脊液标本分离菌对抗菌药物的耐药性变迁

2.2.1 葡萄球菌属 在分离的 CNS 中,前 5 位细菌为表皮葡萄球菌(38.9%)、溶血葡萄球菌(19.7%)、人葡萄球菌(12.9%)、头状葡萄球菌(9.6%)、沃氏葡萄球菌(4.6%)。耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球

表 1 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本分离细菌的菌种分布

Table 1 Distribution of bacterial species isolated from CSF specimens, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

细菌	2012—2013 年		2014—2015 年		2016—2017 年		2018—2019 年		2020—2021 年		合计	
	株数	构成比 (%)	株数	构成比 (%)								
CNS	441	43.8	1 042	50.6	1 549	52.5	1 778	57.2	1 587	58.5	6 397	54.0
鲍曼不动杆菌	78	7.7	161	7.8	212	7.2	179	5.7	134	4.9	764	6.5
金黄色葡萄球菌	91	9.0	135	6.6	147	5.0	123	3.9	110	4.0	606	5.1
屎肠球菌	27	2.7	83	4.0	117	4.0	127	4.1	111	4.1	465	3.9
大肠埃希菌	52	5.1	99	4.8	121	4.1	105	3.4	70	2.6	447	3.8
肺炎克雷伯菌	33	3.3	56	2.7	89	3.0	100	3.2	91	3.4	369	3.1
肺炎链球菌	36	3.6	45	2.2	57	1.9	62	2.0	49	1.8	249	2.1
粪肠球菌	29	2.9	55	2.7	65	2.2	52	1.7	34	1.3	235	2.0
铜绿假单胞菌	13	1.3	44	2.1	47	1.6	37	1.2	37	1.4	178	1.5
阴沟肠杆菌	12	1.2	22	1.1	28	0.9	16	0.5	22	0.8	100	0.9
其他细菌	195	19.4	317	15.4	516	17.6	531	17.1	468	17.2	2 027	17.1
合计	1 007	100	2 059	100	2 948	100	3 110	100	2 713	100	11 837	100

菌(MRCNS)的检出率为 58.9%~66.3%，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的检出率为 34.4%~62.1%，未发现对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁耐药的葡萄球菌属细菌。CNS 对庆大霉素、克林霉素、复方磺胺甲噁唑、利福平耐药率变化有逐年降低的趋势($r < 0, P < 0.05$)。对比金黄色葡萄球菌和

CNS 的药敏情况发现,金黄色葡萄球菌对克林霉素耐药率高于 CNS($P < 0.05$),但对苯唑西林、左氧氟沙星和复方磺胺甲噁唑的耐药率低于 CNS(均 $P < 0.05$)。2012—2021 年 CNS 和金黄色葡萄球菌对测试抗菌药物的耐药情况见表 2、3。

表 2 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本分离 CNS 对常见抗菌药物的药敏试验结果

Table 2 Antimicrobial susceptibility testing results of coagulase-negative *Staphylococcus* isolated from CSF specimens, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

抗菌药物	2012—2013 年			2014—2015 年			2016—2017 年			2018—2019 年			2020—2021 年			r	P
	检测株数	R (%)	S (%)														
青霉素	406	87.2	12.8	1 005	83.8	16.2	1 503	87.3	12.7	1 688	87.8	12.2	1 510	89.0	11.0	0.007	0.423
苯唑西林	409	63.3	36.7	1 007	59.4	40.6	1 523	61.5	38.5	1 697	62.2	37.8	1 537	64.8	35.2	0.010	0.315
庆大霉素	403	21.6	68.7	1 025	21.2	68.5	1 542	20.7	71.5	1 762	18.0	75.5	1 578	16.5	76.2	-0.036	0.002
万古霉素	415	0	100	1 009	0	100	1 535	0	100	1 756	0	100	1 568	0	100	/	/
替考拉宁	88	0	100	222	0	100	281	0	100	501	0	100	605	0	100	/	/
利奈唑胺	353	0	100	900	0	100	1 498	0	100	1 724	0	100	1 554	0	100	/	/
红霉素	417	67.6	24.9	997	69.9	23.7	1 465	69.5	28.2	1 646	70.4	27.8	1 495	65.6	32.6	-0.007	0.506
克林霉素	409	32.8	63.6	989	34.6	60.3	1 461	27.3	69.9	1 621	24.2	73.4	1 472	22.0	74.9	-0.064	0.001
左氧氟沙星	339	34.5	54.9	845	41.2	53.8	1 352	39.9	57.5	1 521	36.5	61.2	1 460	39.9	57.7	0.001	0.926
复方磺胺甲噁唑	358	40.5	58.9	927	40.1	59.8	1 487	36.7	63.3	1 721	29.5	70.5	1 499	25.8	74.2	-0.071	0.001
利福平	392	13.3	82.7	1 007	10.4	86.7	1 541	10.9	88.3	1 757	9.4	89.7	1 546	9.0	90.8	-0.028	0.019

注:/表示无统计分析;仅对耐药率进行趋势检验。

表 3 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本分离金黄色葡萄球菌和 CNS 对常见抗菌药物的药敏试验结果

Table 3 Antimicrobial susceptibility testing results of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* isolated from CSF specimens, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

抗菌药物	金黄色葡萄球菌			CNS			χ^2	P
	检测株数	R(%)	S(%)	检测株数	R(%)	S(%)		
青霉素	587	92.8	7.2	6 101	87.3	12.7	0.976	0.323
苯唑西林	588	45.6	54.4	6 162	62.3	37.7	16.795	0.001
庆大霉素	602	20.1	75.7	6 299	18.9	73.3	0.342	0.559
万古霉素	596	0	100	6 272	0	100	/	/
替考拉宁	210	0	100	1 696	0	100	/	/
利奈唑胺	575	0	100	6 018	0	100	/	/
红霉素	549	64.1	31.0	6 009	68.7	28.2	0.939	0.332
克林霉素	570	32.5	63.5	5 492	26.7	70.1	4.774	0.029
左氧氟沙星	504	27.2	69.0	5 507	38.8	57.9	12.873	0.001
复方磺胺甲噁唑	568	18.7	81.3	5 981	32.6	67.4	26.817	0.001
利福平	601	11.0	85.9	6 232	10.0	88.8	0.476	0.490

注：上表为 2012—2021 年葡萄球菌数据合并分析，/表示未进行卡方检验；仅对耐药率进行分析。

2.2.2 肠球菌属 屎肠球菌检出率高于粪肠球菌，屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、高浓度链霉素、左氧氟沙星的耐药率高于粪肠球菌(均 $P = 0.001$)，而两者对高浓度庆大霉素、万古霉素、替考拉宁、利奈唑

胺、利福平的耐药率没有明显差异。屎肠球菌检出 4 株对万古霉素耐药的菌株，粪肠球菌未检出对万古霉素、替考拉宁的耐药株。见表 4。

表 4 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本分离肠球菌属对常见抗菌药物的药敏试验结果

Table 4 Antimicrobial susceptibility testing results of *Enterococcus spp.* isolated from CSF specimens, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

抗菌药物	屎肠球菌			粪肠球菌			χ^2	P
	检测株数	R(%)	S(%)	检测株数	R(%)	S(%)		
青霉素	438	88.1	11.9	209	8.1	91.9	113.896	0.001
氨苄西林	427	88.3	11.7	212	6.1	93.9	126.253	0.001
高浓度庆大霉素	250	36.8	63.2	134	23.9	75.4	3.520	0.061
高浓度链霉素	187	49.2	50.8	79	17.7	82.3	10.994	0.001
万古霉素	459	0.9	98.7	222	0	99.1	1.929	0.165
替考拉宁	114	0.9	99.1	59	0	100	0.516	0.473
利奈唑胺	432	0.5	98.8	214	1.4	95.8	1.612	0.204
左氧氟沙星	402	75.6	15.2	192	20.8	75.0	50.119	0.001
利福平	77	77.9	10.4	44	65.9	22.7	0.323	0.570

注：上表为 2012—2021 年肠球菌数据合并分析；仅对耐药率进行分析。

2.2.3 肺炎链球菌 在脑脊液标本中肺炎链球菌分离率低，大部分年份分离株数都小于 30，10 年数据合并作药敏分析，肺炎链球菌对青霉素的耐药率为 85.0%，处于较高水平，对于头孢曲松、美罗培南的耐药率分别为 16.8%、15.6%，对万古霉素、左氧氟

沙星保持低水平耐药，耐药率分别为 0.9%、4.6%。见表 5。

2.2.4 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌 2012—2021 年脑脊液标本分离的大肠埃希菌对氨苄西林耐药率均 $>70\%$ ，对第三代头孢类抗生素头孢曲松耐药率

表 5 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本分离肺炎链球菌对常见抗菌药物药敏试验结果

Table 5 Antimicrobial susceptibility testing results of *Streptococcus pneumoniae* isolated from CSF specimens, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

抗菌药物	检测株数	R(%)	S(%)
青霉素	214	85.0	15.0
阿莫西林/克拉维酸	47	6.4	78.7
头孢呋辛	50	68.0	30.0
头孢曲松	208	16.8	60.1
头孢噻肟	79	26.6	40.5
美罗培南	199	15.6	60.3
万古霉素	235	0.9	99.1
左氧氟沙星	217	4.6	93.5

注:上表为 2012—2021 年肺炎链球菌数据合并分析。

>60%,对喹诺酮类的左氧氟沙星、环丙沙星耐药率均>50%,对阿米卡星保持较低耐药率(1.2%),对含酶抑制剂哌拉西林/他唑巴坦的耐药率为 7.9%。肺炎克雷伯菌对氨苄西林天然耐药,对头孢曲松耐药率>60%,对含酶抑制剂哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率分别为 36.9%、36.3%,对碳青霉烯类抗生素,如亚胺培南、美罗培南,其耐药率在 30%左右。对比两种菌的耐药情况,肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、妥布霉素的耐药率均高于大肠埃希菌(均 $P < 0.05$)。而对环丙沙星、复方磺胺甲噁唑,大肠埃希菌的耐药率均高于肺炎克雷伯菌(均 $P < 0.05$)。对于氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松、氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星,两者耐药率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 6。

表 6 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本分离大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对常见抗菌药物的药敏试验结果

Table 6 Antimicrobial susceptibility testing results of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from CSF specimens, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

抗菌药物	大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌			χ^2	P
	检测株数	R(%)	S(%)	检测株数	R(%)	S(%)		
氨苄西林	325	82.5	15.4	-	-	-	/	/
氨苄西林/舒巴坦	258	43.8	31.4	222	58.6	34.2	3.392	0.066
哌拉西林/他唑巴坦	406	7.9	70.0	355	36.9	49.0	61.218	0.001
头孢唑林	294	68.0	12.2	265	70.6	14.0	0.077	0.782
头孢呋辛	203	54.2	36.0	188	65.4	30.9	1.294	0.255
头孢他啶	387	32.3	60.7	311	50.2	45.7	9.647	0.002
头孢曲松	361	60.9	38.5	306	63.7	36.3	0.127	0.722
头孢噻肟	38	28.9	63.2	#	#	#	/	/
头孢吡肟	426	31.5	53.1	359	48.2	45.4	9.961	0.002
头孢哌酮/舒巴坦	192	8.9	85.4	179	36.3	57.0	26.004	0.001
头孢西丁	230	15.2	80.0	190	42.6	55.8	21.986	0.001
氨曲南	334	42.8	51.8	298	52.3	43.3	2.049	0.152
亚胺培南	361	8.9	88.9	288	28.5	68.8	29.474	0.001
美罗培南	209	14.8	84.2	191	31.9	66.5	10.306	0.001
阿米卡星	429	1.2	98.6	360	20.8	77.8	67.283	0.001
庆大霉素	383	36.6	58.2	316	37.7	61.1	0.042	0.838
妥布霉素	265	14.3	56.2	229	26.6	59.0	7.686	0.006
左氧氟沙星	396	55.3	21.2	340	42.9	38.5	3.799	0.051
环丙沙星	328	63.4	27.1	265	35.5	54.3	15.321	0.001
复方磺胺甲噁唑	411	56.2	43.8	354	39.5	60.5	7.412	0.006

注:上表为 2012—2021 年大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌数据合并分析;-表示天然耐药;#表示分析菌株数小于 30;/表示未进行卡方检验;仅对耐药率进行分析。

2.2.5 鲍曼不动杆菌 2012—2021 年脑脊液标本分离的鲍曼不动杆菌对大部分测试药物的耐药率 >60%；对米诺环素较敏感，耐药率 <30%；对多黏菌素 B 保持较低水平耐药(耐药率为 0~2.8%)；对亚胺培南和美罗培南的耐药率为 59.0%~79.4%。采用 Cochrane-Armitage 线性趋势检验，仅对头孢哌酮/舒巴坦耐药率的变化有统计学意义($P < 0.05$)，有逐年增高的趋势($r = 0.136$)，对其他药物的耐药率

变化均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 7。

2.3 重要耐药菌变迁情况 2012—2021 年 MRCNS 检出率在 58.9%~66.3%间波动，未见明显趋势，除 2015 年外均高于 MRSA；耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)检出率 >60%，相对稳定；其它重要耐药菌由于每年检测株数较少，未做分析。2012—2021 年脑脊液标本分离的重要耐药菌检出率变化趋势见图 2。

表 7 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本分离鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物药敏试验结果

Table 7 Antimicrobial susceptibility testing results of *Acinetobacter baumannii* isolated from CSF specimens, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

抗菌药物	2012—2013 年			2014—2015 年			2016—2017 年			2018—2019 年			2020—2021 年			r	P
	检测株数	R (%)	S (%)														
氨苄西林/舒巴坦	43	62.8	32.6	110	68.2	26.4	99	72.7	26.3	92	69.6	25.0	72	61.1	33.3	-0.006	0.879
哌拉西林/他唑巴坦	64	64.1	28.1	151	63.6	25.8	157	61.1	34.4	128	70.3	26.6	116	65.5	29.3	0.011	0.723
头孢他啶	61	77.0	16.4	117	67.5	26.5	161	67.1	29.2	138	76.1	23.2	119	68.9	30.2	-0.001	0.982
头孢吡肟	58	72.4	22.4	159	73.6	26.4	211	65.4	34.1	178	71.3	23.6	132	62.9	31.1	-0.018	0.517
头孢哌酮/舒巴坦	#	#	#	65	15.4	56.9	73	30.1	53.4	116	44.8	31.0	111	45.9	41.4	0.136	0.002
亚胺培南	56	71.4	25.0	149	71.1	26.8	174	63.8	34.5	147	76.9	22.4	110	67.3	31.8	0.001	0.976
美罗培南	#	#	#	53	73.6	15.1	100	59.0	40.0	102	79.4	20.6	97	67.0	31.9	0.007	0.866
阿米卡星	35	42.9	42.9	82	53.7	45.1	135	52.6	46.7	93	50.5	46.2	82	40.2	56.1	-0.024	0.547
庆大霉素	61	62.3	27.9	160	68.8	27.5	206	66.0	31.1	150	68.0	28.7	92	52.2	42.4	-0.021	0.483
妥布霉素	50	56.0	36.0	121	55.4	38.0	147	69.4	29.3	118	61.0	34.7	100	56.0	42.0	0.003	0.938
米诺环素	#	#	#	#	#	#	44	6.8	77.3	57	22.8	57.9	81	17.3	64.2	0.072	0.294
左氧氟沙星	57	47.4	31.6	147	52.4	36.1	190	47.9	36.3	154	55.2	28.6	118	50.8	37.3	0.009	0.767
环丙沙星	60	66.7	23.3	156	67.3	31.4	175	69.7	29.7	139	71.9	27.3	105	67.6	31.4	0.006	0.841
多黏菌素 B	#	#	#	#	#	#	36	2.8	94.4	37	0	100	40	0	100	-0.118	0.213

注：#表示分析菌株数小于30；仅对耐药率进行趋势检验。

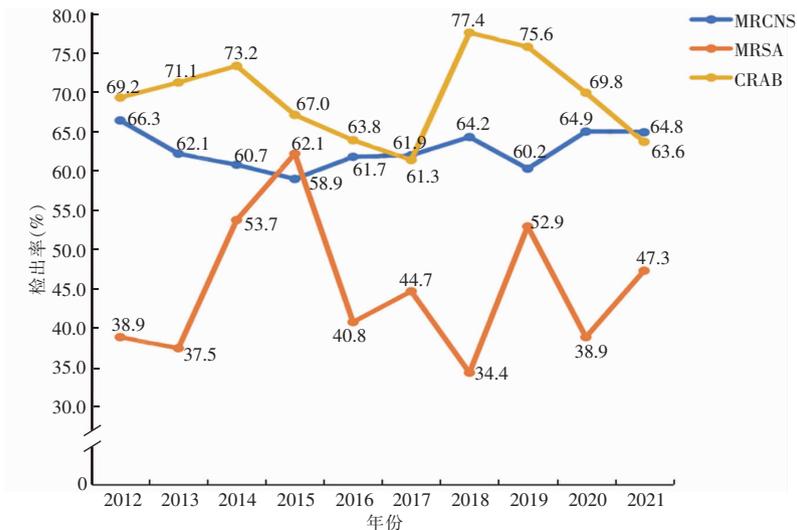


图 2 2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本分离的重要耐药菌检出率变化趋势

Figure 2 Changing trend of detection rates of major antimicrobial-resistant bacteria isolated from CSF specimens, Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021

3 讨论

2012—2021 年湖南省细菌耐药监测网脑脊液标本共分离细菌 11 837 株, 占比为 0.4%~0.7%, 与 CARSS 2014—2019 年脑脊液标本细菌耐药监测报告^[12]数据相近(0.5%~0.8%)。

脑脊液标本分离细菌中, CNS 居首位, 检出率从 2012—2013 年的 43.8% 上升至 2020—2021 年的 58.5%, 呈现逐年上升趋势, 远高于第二位分离细菌。在分离的 CNS 中, 以表皮葡萄球菌(38.9%)、溶血葡萄球菌(19.7%)最多, 与国外文献^[13]一致。我国临床脑脊液感染患者以神经外科手术后感为主, 神经科 CNS 检出率明显高于非神经科室^[14]。CNS 是皮肤和黏膜的定植菌, 易黏附于导管/假体的表面并形成生物膜, 是导管/假体相关感染的主要致病因素^[12]。当患者存在免疫力低下、颅脑手术等危险因素时极易引发感染, CNS 通过产生黏液和表达黏液相关抗原而产生毒力, 并可产生致病性的厚生物膜^[15]。当脑脊液中分离到 CNS, 首先要排除标本污染的可能性, 综合其它检查结果, 如脑脊液常规、生化等检查, 并结合患者的临床症状来判断是否有感染的可能, 找出真正的病原体, 提高病原学诊断水平。

鲍曼不动杆菌占比居脑脊液标本分离菌中第二位(6.5%), 2012—2021 年检出率为 4.9%~7.8%; 对大部分测试药物的耐药率 >60%, 对米诺环素较敏感(耐药率 <30%), 对多黏菌素 B 保持较低水平耐药(耐药率为 0~2.8%); 仅对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率有逐年增高趋势, 变化有统计学意义($r = 0.136, P < 0.05$)。鲍曼不动杆菌能形成生物膜, 其多重耐药性加上血脑屏障对抗菌药物的作用, 限制了抗菌药物在临床的治疗范围^[14]。专家共识推荐根据药敏情况选择 2 种药物联合(头孢哌酮/舒巴坦或氨苄西林/舒巴坦 + 替加环素或多西环素; 舒巴坦 + 碳青霉烯类; 替加环素 + 头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦、碳青霉烯类、多黏菌素; 多黏菌素 + 碳青霉烯类或替加环素)或 3 种药物联合(头孢哌酮/舒巴坦 + 替加环素 + 碳青霉烯类; 头孢哌酮/舒巴坦 + 多西环素 + 碳青霉烯类; 亚胺培南 + 利福平 + 多黏菌素或妥布霉素)^[16], 以达到更好的治疗效果。

金黄色葡萄球菌占比居脑脊液标本分离菌第三位(5.1%), 2012—2021 年 MRSA 检出率为 34.4%~62.1%, 与 CARSS 2014—2019 年脑脊液标本细菌

耐药监测报告^[12]结果相当。未发现对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁耐药的葡萄球菌属细菌。比较金黄色葡萄球菌和 CNS 的药敏情况, 金黄色葡萄球菌对克林霉素的耐药率高于 CNS($P < 0.05$), 但对苯唑西林、左氧氟沙星和复方磺胺甲噁唑的耐药率明显低于 CNS(均 $P < 0.05$)。

屎肠球菌占比居脑脊液标本分离菌第四位(3.9%), 其检出率高于粪肠球菌, 对青霉素、氨苄西林、高浓度链霉素、左氧氟沙星的耐药率高于粪肠球菌(均 $P = 0.001$)。对于高度耐药的阳性菌脑脊液感染重症患者, 容易透过血脑屏障的万古霉素和利奈唑胺应为治疗首选, 而替考拉宁无法透过血脑屏障^[17], 因此, 在治疗阳性菌引起的中枢神经系统感染时应充分、综合考虑药物敏感性、血脑屏障穿透性和患者身体情况等因素^[14]。

肠杆菌目分离菌中, 大肠埃希菌占比居脑脊液标本分离菌第五位(3.8%), 肺炎克雷伯菌为第六位(3.1%), 阴沟肠杆菌为第十位(0.9%)。大肠埃希菌对第三代头孢菌素耐药率较高, 对含酶抑制剂类和碳青霉烯类抗生素耐药性低。值得注意的是, 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物如亚胺培南、美罗培南耐药率在 30% 左右。治疗产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌时, 若对碳青霉烯类抗生素敏感则推荐使用美罗培南而非亚胺培南, 美罗培南在非炎性或轻度炎性、严重脑膜炎患者的脑脊液透过率分别为 4.7%~25%、39%^[18], 而亚胺培南可降低癫痫发作的阈值, 应避免使用^[19-20]。碳青霉烯类耐药菌多为泛耐药菌, 同时对多种抗菌药物耐药。因此, 对碳青霉烯类耐药菌进行筛查和防控对于控制医院感染尤为重要^[12]。

2012—2021 年脑脊液标本分离的肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌株数较少, 其中肺炎链球菌对青霉素的耐药率为 85.0%, 对万古霉素、左氧氟沙星保持低水平耐药, 耐药率分别为 0.9%、4.6%, 铜绿假单胞菌对大多数常用抗菌药物耐药率均 <30%, 阴沟肠杆菌对氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢西丁天然耐药, 临床用药时应注意。

中枢神经系统感染是临床上最为严重的感染之一, 取脑脊液标本进行细菌学检验可为临床提供重要的疾病诊断依据和精准的抗感染治疗, 显著改善患者预后, 正确采集并及时处理脑脊液标本十分重要。脑脊液培养应尽可能排除因污染菌存在而导致的假阳性, 并及时有效地与临床沟通。抗感染治疗

时选择抗菌药物除考虑病原菌敏感的抗菌药物外,也应考虑易透过血脑屏障的抗菌药物,如头孢曲松、头孢噻肟、美罗培南及万古霉素等,进入脑脊液可以维持有效的药物浓度,以便获得更好的临床疗效。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 刘运德, 楼永良, 王辉, 等. 临床微生物学检验技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 383.
Liu YD, Lou YL, Wang H, et al. Clinical microbiology laboratory technology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 383.
- [2] 全国细菌耐药监测网. 《全国细菌耐药监测网技术方案(2022年版)》修订说明[EB/OL]. (2022-04-06)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/823>.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Revision explanation of *The technical plan for the China Antimicrobial Resistance Surveillance System (2022 Edition)* [EB/OL]. (2022-04-06)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/823>.
- [3] 全国细菌耐药监测网. 关于印发《全国细菌耐药监测网技术方案(2014版)》的通知: 卫合药委[2014]19号[EB/OL]. (2014-08-25)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/199>.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Notice on issuing *The technical plan for the China Antimicrobial Resistance Surveillance System (2014 Edition)*: Health and Drug Commission [2014] No. 19[EB/OL]. (2014-08-25)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/199>.
- [4] 全国细菌耐药监测网. 关于印发《全国细菌耐药监测网技术方案(2016版)》的通知: 国卫合药委[2016]2号[EB/OL]. (2016-08-09)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/332>.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Notice on issuing *The technical plan for the China Antimicrobial Resistance Surveillance System (2016 Edition)*: National Health and Drug Commission [2016] No. 2[EB/OL]. (2016-08-09)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/332>.
- [5] 全国细菌耐药监测网. 关于印发《全国细菌耐药监测网技术方案(2018版)》的通知: 国卫合药委[2018]1号[EB/OL]. (2018-03-21)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/416>.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Notice on issuing *The technical plan for the China Antimicrobial Resistance Surveillance System (2018 Edition)*: National Health and Drug Commission [2018] No. 1[EB/OL]. (2018-03-21)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/416>.
- [6] 全国细菌耐药监测网. 关于印发《全国细菌耐药监测网技术方案(2020年版)》和《全国细菌耐药监测网定点医院微生物实验室质量和能力要求(2020年版)》的通知: 国卫合药委[2020]1号[EB/OL]. (2020-01-03)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/654>.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Notice on issuing *The Technical Plan for the China Antimicrobial Resistance Surveillance System (2020 Edition)* and *The quality and capability requirements for microbial laboratories in hospitals of the China Antimicrobial Resistance Surveillance System (2020 Edition)*: National Health and Drug Commission [2020] No. 1[EB/OL]. (2020-01-03)[2022-11-15]. <https://www.carss.cn/Notice/Details/654>.
- [7] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100, 32nd edition[S]. Malvern, PA, USA: CLSI, 2022.
- [8] Barry AL, Jones RN. Criteria for disk susceptibility tests and quality control guidelines for the cefoperazone-sulbactam combination[J]. J Clin Microbiol, 1988, 26(1): 13-17.
- [9] Jones RN, Barry AL, Packer RR, et al. *In vitro* antimicrobial spectrum, occurrence of synergy, and recommendations for dilution susceptibility testing concentrations of the cefoperazone-sulbactam combination[J]. J Clin Microbiol, 1987, 25(9): 1725-1729.
- [10] U. S. Food & Drug Administration. Tigecycline - injection products[EB/OL]. (2023-01-26)[2023-08-04]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/tigecycline-injection-products>.
- [11] Satlin MJ, Lewis JS, Weinstein MP, et al. Clinical and laboratory standards institute and European committee on antimicrobial susceptibility testing position statements on polymyxin B and colistin clinical breakpoints[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(9): e523-e529.
- [12] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年脑脊液标本细菌耐药监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 43-51.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria from cerebrospinal fluid specimens: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014-2019[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(1): 43-51.
- [13] Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative *Staphylococci*[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(4): 870-926.
- [14] 张树永, 王晓明, 刘家云, 等. 2018—2020 年多中心脑脊液分离菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(11): 994-1001.
Zhang SY, Wang XM, Liu JY, et al. Distribution and drug resistance of multicenter cerebrospinal fluid isolates from 2018 to 2020[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2021, 46(11): 994-1001.
- [15] Chang CJ, Ye JJ, Yang CC, et al. Influence of third-genera-

tion cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(4): 301-309.

- [16] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 82-93.

Wang MG. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2017, 17(1): 82-93.

- [17] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(1): 2-15.

Neurology Intensive Care Expert Committee of the Neurosurgery Branch of the Chinese Medical Association, Neurosurgery Critical Care Group of Neurosurgery Branch of Beijing Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of neurosurgical central nervous system infections (2021 Edition)[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2021, 37(1): 2-15.

- [18] Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(4): 858-883.

- [19] van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis[J]. Lancet, 2012, 380

(9854): 1693-1702.

- [20] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会, 中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(6): 410-444.

Infectious Disease Professional Committee of China Medical Education Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, Clinical Evaluation and Research Committee of Chinese Pharmaceutical Association. Expert consensus on the excessive use of antimicrobial agents beyond the instruction[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2015, 38(6): 410-444.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:刘君,陈丽华,付陈超,等. 湖南省细菌耐药监测网 2012—2021 年脑脊液标本分离细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(8): 932-941. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245427.

Cite this article as: LIU Jun, CHEN Li-hua, FU Chen-chao, et al. Antimicrobial resistance of bacteria from cerebrospinal fluid specimens: surveillance report from Hunan Province Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2012 - 2021 [J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(8): 932-941. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245427.