



· 诊治分析 ·

2009—2018年鄂东医疗集团黄石市中心医院感染性心内膜炎患者病原菌分布及其耐药性分析

王丽媛¹, 章卫平¹, 李飞容¹, 胡芳²

【摘要】 目的 分析2009—2018年鄂东医疗集团黄石市中心医院感染性心内膜炎(IE)患者病原菌分布及耐药性。方法 选取2009—2018年鄂东医疗集团黄石市中心医院收治的IE患者225例,回顾性分析其病原菌分布情况及耐药性。结果 (1)共分离出病原菌323株,其中革兰阳性菌212株(占65.64%),分离率位居前三位的病原菌分别为草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌和粪肠球菌;革兰阴性菌94株(占29.10%),分离率位居前三位的病原菌分别为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌;真菌17株(占5.26%),主要为白色假丝酵母菌。(2)药敏试验结果显示,链球菌属对克林霉素、红霉素和四环素的耐药率均>70%,对万古霉素和利奈唑胺的耐药率均<10%;葡萄球菌属对青霉素G、克林霉素、红霉素和四环素的耐药率均>70%,对万古霉素、利奈唑胺的耐药率均为0;肠杆菌属对阿莫西林克拉维酸钾、头孢呋辛、头孢他啶和左氧氟沙星的耐药率较高,均>50%,对头孢哌酮舒巴坦、美罗培南、亚胺培南和阿米卡星的耐药率均<30%。结论 革兰阳性菌尤其是链球菌属是2009—2018年鄂东医疗集团黄石市中心医院IE患者的主要病原菌,其对万古霉素、利奈唑胺耐药率较低,而对于疑似混合感染的IE患者,可考虑联用头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星或碳青霉烯类药物以扩大抗菌谱。

【关键词】 心内膜炎, 细菌性; 血培养; 病原菌; 耐药性

【中图分类号】 R 542.42 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.020

王丽媛, 章卫平, 李飞容, 等. 2009—2018年鄂东医疗集团黄石市中心医院感染性心内膜炎患者病原菌分布及其耐药性分析 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (8) : 100-102, 107. [www.syxnf.net]

WANG L Y, ZHANG W P, LI F R, et al. Distribution and drug resistance of pathogens in patients with infective endocarditis in Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group from 2009 to 2018 [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (8) : 100-102, 107.

Distribution and Drug Resistance of Pathogens in Patients with Infective Endocarditis in Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group from 2009 to 2018 WANG Liyuan¹, ZHANG Weiping¹, LI Feirong¹, HU Fang²

1. Department of Cardiovascular Medicine, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

2. Department of Medical Laboratory, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

Corresponding author: ZHANG Weiping, E-mail: 422652294@qq.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the distribution and drug resistance of pathogens in patients with infective endocarditis (IE) in Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group from 2009 to 2018. **Methods** A total of 225 patients with IE were selected in Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group from 2009 to 2018, the distribution and drug resistance of pathogens were retrospectively analyzed. **Results** (1) A total of 323 strains of bacteria were isolated, including 212 strains (accounting for 65.64%) of Gram-positive bacteria, with *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* as the top three; 98 strains (accounting for 30.34%) of Gram-negative bacteria, with *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* as the top three; 17 strains of fungi (accounting for 5.26%), in which mainly were *Candida albicans*. (2) Drug susceptibility test results showed that, resistance rates of *Streptococcus* to clindamycin, erythromycin and tetracycline were over 70%, that of *Streptococcus* to vancomycin and linezolid were both less than 10%; resistance rates of *Staphylococcus* to penicillin G, clindamycin, erythromycin and tetracycline were all over 70%, that of *Staphylococcus* to vancomycin and linezolid were 0; resistance rates of *Enterobacter* to amoxicillin clavulanate potassium, cefuroxime, ceftazidime and levofloxacin were all over 50%, that of *Enterobacter* to cefoperazone and sulbactam, meropenem, imipenem and amikacin were all less than 30%. **Conclusion** Gram-positive bacteria especially *Streptococcus* is the major pathogen in patients with IE in Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group from 2009 to 2018, and its

1.435000 湖北省黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院心血管内科 2.435000 湖北省黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院检验科

通信作者: 章卫平, E-mail: 422652294@qq.com

resistance rates to vancomycin and linezolid are relatively low, while suspected IE patients with mixed infection may consider the combination of cefoperazone and sulbactam, amikacin or carbapenems to expand the antimicrobial spectrum.

【Key words】 Endocarditis, bacterial; Blood culture; Pathogens; Drug resistance

感染性心内膜炎(IE)是由细菌、真菌等病原微生物感染导致心瓣膜或心室壁内膜发生炎性反应的一种心血管疾病,因病原菌主要深藏于心内膜,因此易引发栓塞等多种严重并发症,增加了临床治疗难度,因此患者预后较差,病死率较高。据流行病学调查显示,IE患者病死率达20%~30%,部分地区甚至高达48.5%^[1-2]。近年来,随着我国抗菌药物的广泛应用,IE感染致病菌菌种也发生了明显变化。马玲波等^[3]研究结果显示,我国IE主要病原菌从以链球菌为主逐渐转变为以侵袭性病原菌为主,如葡萄球菌、耐药性肠球菌等,因此了解IE感染病原菌的分布及耐药趋势是临床抗感染治疗的关键。目前,国内关于IE感染病原菌分布和耐药性特点的研究多为单中心研究,尚缺乏多地区、大样本的数据支持,且病原菌分布及耐药性特点存在地域性和时效性^[4]。鄂东医疗集团黄石市中心医院是一所地处鄂东南地区的综合性三级甲等医院,其心血管内科为省级重点学科,收治了本区域多数IE患者,具有一定的地区代表性。本研究旨在分析2009—2018年鄂东医疗集团黄石市中心医院IE患者病原菌分布及其耐药性,以了解本地区IE病原菌分布及耐药特点,为临床合理选用抗菌药物提供理论依据,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2009—2018年鄂东医疗集团黄石市中心医院心内科收治的IE患者252例,均符合Duke诊断标准^[5]:血细菌培养阳性并存在不同程度的发热、白细胞计数升高等临床表现;排除伴有其他部位急慢性感染、血液恶性肿瘤、自身免疫性疾病等者。所有患者中男142例,女110例;年龄≥65岁者90例,<65岁者162例;合并疾病:先天性心脏病94例,非风湿性瓣膜性心脏病67例,风湿性心脏病24例,其他41例;既往史:心脏手术及介入治疗者36例。

1.2 细菌分离、培养 患者入院后采集动脉血5 ml送至实验室进行细菌学检验,将标本接种于血平板、M-H平板上,而后置于恒温(35℃)培养箱中培养18~24 h,细菌分离、培养均严格按照第3版《全国临床检验操作规程》^[6]进行,其中菌株鉴定采用法国生物梅里埃自动细菌鉴定/药敏分析仪进行;药敏试验采用K-B纸片扩散法进行,药敏纸片由杭州天和微生物试剂有限公司生产,按照2009年CLSI标准^[7]判读结果。需要注意的是:同一患者多次分离到的同一菌株不重复计人,耐药性分析根据首次药敏试验结果计人。质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922、金黄色葡萄球菌ATCC25923、铜绿假单胞菌ATCC2785,均购自国家卫生健康委临床检验中心。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计数资料以相对数表示,采用描述性分析。

2 结果

2.1 病原菌分布 252例IE患者共分离出病原菌323株,其中革兰阳性菌212株(占65.64%),分离率位居前三位的病原菌分别为草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌和粪肠球菌;革

兰阴性菌94株(占29.10%),分离率位居前三位的病原菌分别为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌;真菌17株(占5.26%),主要为白色假丝酵母菌,详见表1。

表1 252例IE患者病原菌分布情况(n=323)

Table 1 Distribution of pathogens in the 252 patients with IE

病原菌	株数	构成比(%)	病原菌	株数	构成比(%)		
革兰阳性菌(n=212)					革兰阴性菌(n=94)		
草绿色链球菌 ^a	45	13.93	大肠埃希菌 ^d	20	6.19		
溶血性链球菌 ^a	16	4.95	奇异变形杆菌 ^d	11	3.41		
副血链球菌 ^a	13	4.02	肺炎克雷伯菌 ^d	8	2.48		
酿脓链球菌 ^a	9	2.79	阴沟肠杆菌 ^d	3	0.93		
肺炎链球菌 ^a	4	1.24	产气肠杆菌 ^d	2	0.62		
缓症链球菌 ^a	3	0.93	铜绿假单胞菌 ^c	18	5.57		
金黄色葡萄球菌 ^b	36	11.15	嗜麦芽窄食单胞菌 ^c	6	1.86		
表皮葡萄球菌 ^b	18	5.57	鲍曼不动杆菌 ^f	15	4.64		
凝固酶阴性葡萄球菌 ^b	12	3.72	琼氏不动杆菌 ^f	6	1.86		
溶血葡萄球菌 ^b	6	1.86	醋酸钙不动杆菌 ^f	1	0.31		
中间葡萄球菌 ^b	2	0.62	其他	5	1.55		
粪肠球菌 ^c	24	7.43	真菌(n=17)				
屎肠球菌 ^c	15	4.64	白色假丝酵母菌	13	4.02		
其他	9	2.79	其他	4	1.24		

注: ^a为链球菌属, ^b为葡萄球菌属, ^c为肠球菌属, ^d为肠杆菌属, ^e为假单胞菌属, ^f为不动杆菌属

2.2 病原菌对常见抗菌药物的耐药性分析

2.2.1 链球菌属 链球菌属对克林霉素、红霉素和四环素的耐药率均>70%,对万古霉素和利奈唑胺的耐药率均<10%,见表2。

表2 链球菌属细菌耐药率(n=90)

Table 2 Resistance rates of Streptococcus

抗菌药物	耐药株数(株)	耐药率(%)
青霉素G	21	23.33
阿莫西林克拉维酸钾	17	18.89
哌拉西林他唑巴坦	16	17.78
头孢唑林	39	43.33
头孢噻肟	28	31.11
头孢曲松	21	23.33
克林霉素	71	78.89
红霉素	66	73.33
左氧氟沙星	19	21.11
四环素	75	83.33
万古霉素	2	2.22
利奈唑胺	0	0

2.2.2 葡萄球菌属 葡萄球菌属对青霉素 G、克林霉素、红霉素和四环素的耐药率均 $>70\%$ ，对万古霉素、利奈唑胺的耐药率均为 0，见表 3。

2.2.3 肠杆菌属 肠杆菌属对阿莫西林克拉维酸钾、头孢呋辛、头孢他啶和左氧氟沙星的耐药率均 $>50\%$ ，对头孢哌酮舒巴坦、美罗培南、亚胺培南和阿米卡星的耐药率均 $<30\%$ ，见表 4。

表 3 葡萄球菌属细菌耐药率 (n=74)

Table 3 Resistance rates of Staphylococcus

抗菌药物	耐药株数 (株)	耐药率 (%)
青霉素 G	62	83.78
阿莫西林克拉维酸钾	36	48.65
头孢唑林	50	67.57
头孢噻肟	38	51.35
头孢曲松	29	39.19
克林霉素	59	79.73
红霉素	60	81.08
左氧氟沙星	30	40.54
利福平	26	35.14
四环素	58	78.38
万古霉素	0	0
利奈唑胺	0	0

表 4 肠杆菌属细菌耐药率 (n=44)

Table 4 Resistance rates of Enterobacter

抗菌药物	耐药株数 (株)	耐药率 (%)
阿莫西林克拉维酸钾	23	52.27
哌拉西林他唑巴坦	18	40.91
头孢呋辛	26	59.09
头孢他啶	24	54.55
头孢曲松	19	43.18
头孢哌酮舒巴坦	13	29.55
美罗培南	6	13.64
亚胺培南	9	20.45
环丙沙星	20	45.45
左氧氟沙星	24	54.55
阿米卡星	12	27.27
复方新诺明	15	34.09

3 讨论

近年来，由于各种侵入操作及血液透析、人工瓣膜置换术等诊疗技术的普及，导致 IE 发生率呈逐年升高趋势^[8]。血细菌培养阳性是确诊 IE 的重要依据，但血细菌培养存在阳性率较低、检验周期较长等不足。此外，随着抗菌药物的不合理使用、环境改变及病原菌变异，导致血细菌培养诊断灵敏度和准确率下降^[9]，而了解 IE 感染病原菌的分布有助于提高临床抗感染治疗效果。本研究结果显示，本院 252 例 IE 患者中分离出 323 株病原菌，其中革兰阳性菌 212 株 (占 65.63%)，分离率前三位的病原菌分别为草绿色链球菌、金

黄色葡萄球菌和粪肠球菌；革兰阴性菌 94 株 (占 29.10%)，分离率前三位的病原菌分别为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌，与姚冬婷等^[10]、赵娟等^[11]报道基本相似。据报道，近年来我国链球菌属分离率呈下降趋势，但仍是导致 IE 发生的主要病原菌，因此可首先选取抗链球菌感染药物进行经验性治疗，争取治疗时间^[3]。

单个病原菌株分离数较少，考虑相同菌属间的药敏试验结果接近，因此本研究体外药敏试验以菌属为单位，探讨常见抗菌药物对不同菌属病原菌的耐药性。本研究结果显示，链球菌属对青霉素 G 的耐药率为 23.33%，但葡萄球菌属对青霉素 G 的耐药率为 83.78%，提示青霉素 G 已不适用于本院 IE 患者的经验性用药，与欧洲心脏病协会 (ESC) 2009 年公布的《感染性心内膜炎预防、诊断与治疗指南》^[12] 及邱梅红等^[13]报道的“青霉素仍是治疗 IE 的有效药物之一”不一致，考虑与抗菌药物耐药性的地域性和时间性有关。本研究结果显示，链球菌属对阿莫西林克拉维酸钾、哌拉西林舒巴坦、头孢曲松、左氧氟沙星的耐药率均在 10%~30% 之间，而葡萄球菌属对阿莫西林克拉维酸钾、头孢曲松、左氧氟沙星的耐药率均 $>39\%$ ，提示临床可根据药敏试验结果合理选择抗菌药物；其次，链球菌属对万古霉素的耐药率 $<10\%$ ，葡萄球菌属对万古霉素的耐药率为 0，而该两种菌属对利奈唑胺的耐药率均为 0，提示万古霉素、利奈唑胺是经验性治疗 IE 的理想性抗菌药物。本研究结果还显示，肠杆菌属对头孢哌酮舒巴坦、美罗培南、亚胺培南和阿米卡星的耐药率均 $<30\%$ ，提示对于疑似混合感染的 IE 患者，可考虑联用头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星或碳青霉烯类药物治疗，以扩大抗菌谱。《成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识》^[12] 指出，对于合并严重脓毒症并多重耐药肠杆菌属细菌、铜绿假单胞菌感染危险因素的 IE 患者，可采用万古霉素联用美罗培南经验性抗感染的治疗措施^[14]。

综上所述，革兰阳性菌尤其是链球菌属是 2009—2018 年鄂东医疗集团黄石市中心医院 IE 患者的主要病原菌，其对万古霉素、利奈唑胺耐药率较低，而对于疑似混合感染的 IE 患者，可考虑联用头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星或碳青霉烯类药物以扩大抗菌谱。本研究时间跨度长达十年，对该地区 IE 患者的经验性治疗具有一定指导意义，但样本量较小且为单中心研究，今后需联合鄂东地区其他医疗机构以扩大样本量并对 IE 患者病原菌进行动态监测，从而更好地指导 IE 患者的经验性治疗。

参考文献

- [1] 张亚平, 侯激流, 张军, 等. 感染性心内膜炎患者病原菌分布及心功能指标与感染相关指标表达研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (6): 1251-1254. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-163356.
- [2] BIN A A, BADDOUR L M, ERWIN P J, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990—2010: a systematic review of the literature [J]. Glob Heart, 2014, 9 (1): 131-143. DOI: 10.1016/j.ghart.2014.01.002.

(下转第 107 页)

- 解放军医学杂志, 2013, 38 (6) : 519-523.
- [8] ROCHESTER C L, FAIRBURN C, CROUCH R H. Pulmonary rehabilitation for respiratory disorders other than chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35 (2) : 369-389. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.02.016.
- [9] PILECKI B, SCHLOSSER A, WULF-JOHANSSON H, et al. Microfibrillar-associated protein 4 modulates airway smooth muscle cell phenotype in experimental asthma [J]. *Thorax*, 2015, 70 (9) : 862-872. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206609.
- [10] SCHLOSSER A, PILECKI B, HEMSTRA L E, et al. MFAP4 promotes vascular smooth muscle migration, proliferation and accelerates neointima formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (1) : 122-133. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306672.
- [11] LAUSEN M, LYNCH N, SCHLOSSER A, et al. Microfibrillar-associated protein 4 is present in lung washings and binds to the collagen region of lung surfactant protein D [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (45) : 32234-32240. DOI: 10.1074/jbc.274.45.32234.
- [12] WULF-JOHANSSON H, LOCK JOHANSSON S, SCHLOSSER A, et al. Localization of microfibrillar-associated protein 4 (MFAP4) in human tissues: clinical evaluation of serum MFAP4 and its association with various cardiovascular conditions [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (12) : e82243. DOI: 10.1371/journal.pone.0082243.
- [13] SÆKMOSE S G, MÖSSNER B, CHRISTENSEN P B, et al. Microfibrillar-associated protein 4: A potential biomarker for screening for liver fibrosis in a mixed patient cohort [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10) : e0140418. DOI: 10.1371/journal.pone.0140418.
- [14] ABDUL-SALAM V B, WHARTON J, CUPITT J, et al. Proteomic analysis of lung tissues from patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2010, 122 (20) : 2058-2067. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972745.
- [15] KASAMATSU S, HACHIYA A, FUJIMURA T, et al. Essential role of microfibrillar-associated protein 4 in human cutaneous homeostasis and in its photoprotection [J]. *Sci Rep*, 2011, 1: 164. DOI: 10.1038/srep00164.
- [16] 朱茂治. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者近期预后的影响因素研究 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26 (6) : 42-44. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.06.011.
- [17] JOHANSSON S L, ROBERTS N B, SCHLOSSER A, et al. Microfibrillar-associated protein 4: A potential biomarker of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2014, 108 (9) : 1336-1344. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.06.003.

(收稿日期: 2019-04-16; 修稿日期: 2019-08-15)

(本文编辑: 谢武英)

(上接第 102 页)

- [3] 马玲波, 胡振东, 吕勇, 等. 医院近 10 年来感染性心内膜炎患者病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (6) : 1247-1250. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-163140.
- [4] 熊祝嘉, 岳志刚, 李小瑛. 20 例感染性心内膜炎病原菌及耐药性分析 [J]. 中华全科医学, 2013, 11 (3) : 467-468. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2013.03.032.
- [5] LI J S, SEXTON D J, MICK N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 (4) : 633-638. DOI: 10.1086/313753.
- [6] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006.
- [7] Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [S]. 2009.
- [8] SUN L C, LAI C C, WANG C Y, et al. Risk factors for infective endocarditis in children with congenital heart diseases—A nationwide population-based case control study [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248: 126-130. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.009.
- [9] 吴梓芳, 鲍翠玉, 高萍萍, 等. 感染性心内膜炎常见病原菌分布与耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25 (17) : 3872-3874. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-150734.
- [10] 姚冬婷, 应春妹, 张纪伟, 等. 感染性心内膜炎患者致病菌及其耐药性变迁 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2013, 33 (8) : 1108-1111.

- [11] 赵娟, 李艳明, 刘宁, 等. 感染性心内膜炎患者心脏赘生物培养病原菌分布及耐药性 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17 (6) : 485-489. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.06.005.
- [12] HABIB G, HOEN B, TORNOS P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). endorsed by the European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) and the international society of chemotherap (ISC) for infection and cancer [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (19) : 2369-2413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285.
- [13] 邱梅红, 陈冬梅, 刘朝曦, 等. 感染性心内膜炎患者血培养阳性病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (5) : 1215-1217. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.05.027.
- [14] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (10) : 806-816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.10.004.

(收稿日期: 2019-05-10; 修回日期: 2019-08-10)

(本文编辑: 李越娜)