

DOI:10.13350/j.cjpb.241019

• 临床研究 •

# 颅脑损伤术后颅内感染脑脊液标本病原菌分布特点及耐药性分析

李文静<sup>1</sup>, 孙炜<sup>2</sup>, 方和<sup>2</sup>, 邱教学<sup>3</sup>, 姜璐璐<sup>2\*</sup>

(1. 青岛大学附属青岛市海慈医院(青岛市中医院)神经内科, 山东青岛 266000;

2. 青岛大学附属青岛市第三人民医院神经内科; 3. 烟台市烟台山医院神经内科)

**【摘要】** **目的** 探析颅脑损伤术后并发颅内感染患者脑脊液标本病原菌分布特点及耐药性。方法 选取 2021-2023 年 110 例颅脑损伤术后并发颅内感染者为研究对象, 采集患者脑脊液标本经培养后进行药敏试验分析, 对比革兰阳性菌与革兰阴性菌感染患者脑脊液 GLU、ADA、Cl 水平。结果 颅内感染组患者与对照组患者在性别、切口脑脊液漏、机械通气、胃管鼻饲介入等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 在年龄、术前 GCS 评分、手术时间、气管插管等差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。110 例感染者检出病原菌 110 株, 其中革兰阳性菌 72 株, 革兰阴性菌 28 株。革兰阳性菌主要为头状葡萄球菌(24.55%, 27/110), 金黄色葡萄球菌、溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌分别占 13.64%(15/110)、10%(11/110)、8.18%(9/110)。革兰阴性菌主要为鲍曼不动杆菌(10%, 11/110), 肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌占比依次为 6.36%(7/110)、5.45%(6/110)、4.55%(5/110)。头状葡萄球菌耐药率从高到低依次为: 苯唑西林(100%, 27/27)、克林霉素(100%, 27/27)、青霉素(92.59%, 25/27)、红霉素(85.19%, 23/27)、左氧氟沙星(66.67%, 18/27)、复方新诺明(62.96%, 17/27)、头孢呋辛(59.26%, 16/27)、诺氟沙星(55.56%, 15/27)、庆大霉素(51.85%, 14/27), 未检出对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的耐药株。鲍曼不动杆菌耐药率从高到低依次为: 哌拉西林/他唑巴坦(90.91%, 10/11)、左氧氟沙星(81.82%, 9/11)、头孢他啶(72.73%, 8/11)、美罗培南(72.73%, 8/11)、诺氟沙星(72.73%, 8/11)、复方新诺明(72.73%, 8/11)、亚胺培南(63.64%, 7/11)、四环素(63.64%, 7/11)、头孢吡肟(54.55%, 6/11)、庆大霉素(54.55%, 6/11)、阿米卡星(45.45%, 5/11), 未检出对多粘菌素的耐药株。革兰阳性菌所致颅内感染者脑脊液 GLU 水平、Cl 水平均显著低于革兰阴性菌感染者, ADA 水平显著高于革兰阴性菌感染者, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 颅脑损伤术后并发颅内感染患者平均年龄较高、术前 GCS 评分较低、手术时间长、多数需要进行气管插管治疗, 病原菌主要为革兰阳性菌头状葡萄球菌为主。头状葡萄球菌、鲍曼不动杆菌对临床常用不同抗菌药物的耐药程度不一, 临床上应根据药物试验结果进行针对性抗菌药物治疗, 确保临床治疗效果。不同病原菌类型所致颅内感染患者的脑脊液指标水平具有差异性, 革兰阴性菌所致颅内感染患者对 GLU、Cl 水平影响较大。

**【关键词】** 颅脑损伤; 颅内感染; 脑脊液; 病原菌; 耐药性

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)10-1211-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Oct.; 19(10):1211-1214.]

## Distribution characteristics and drug resistance analysis of pathogenic bacteria in cerebrospinal fluid specimens of patients with postoperative intracranial infection after traumatic brain injury

LI Wenjing<sup>1</sup>, SUN Wei<sup>2</sup>, FANG He<sup>2</sup>, QIU Jiaoxue<sup>3</sup>, JIANG Lulu<sup>2</sup> (1. Department of Neurology, Qingdao Haici Hospital (Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine) Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China; 2. Department of Neurology, Qingdao Third People's Hospital Affiliated to Qingdao University; 3. Department of Neurology, Yantaishan Hospital) \*

**【Abstract】** **Objective** The distribution characteristics and drug resistance of pathogenic bacteria in cerebrospinal fluid specimens of patients with postoperative intracranial infection after traumatic brain injury were explored. **Methods** 110 patients with postoperative intracranial infection after craniocerebral injury 2021 to 2023 were selected as the study subjects. The cerebrospinal fluid samples were collected from patients for pathogen culture and drug sensitivity analysis. The levels of GLU, ADA and Cl in cerebrospinal fluid of patients infected with Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria were compared. **Results** There was no significant difference ( $P > 0.05$ ) between the intracranial infection group and the control group in terms of gender, incision cerebrospinal fluid leakage, mechanical ventilation, and gastric and nasal feeding intervention. However, there was a significant difference ( $P < 0.05$ ) in terms of age, preoperative GCS

\* **【通讯作者】** 姜璐璐, E-mail: elep841120@sina.com

**【作者简介】** 李文静(1984-)女, 山东德州人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事脑血管病的诊治工作。E-mail: 18765996896@163.com

score, surgical time, and tracheal intubation status. A total of 110 strains of were detected from pathogenic bacteria, including 72 strains of Gram positive bacteria and 28 strains of Gram negative bacteria. Among Gram positive bacteria, the main ones were *Staphylococcus capitis* (24.55%, 27/110), while *S. aureus*, *S. hemolysis*, and *S. epidermidis* account for 13.64% (15/110), 10% (11/110), and 8.18% (9/110), respectively. Among Gram negative bacteria, the main ones were *Acinetobacter baumannii* (10%, 11/110), *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*, accounting for 6.36% (7/110), 5.45% (6/110), and 4.55% (5/110), respectively. The resistance rates of *S. capitis* to different antibiotics, from high to low, were as follows: oxacillin (100%, 27/27), clindamycin (100%, 27/27), penicillin (92.59%, 25/27), erythromycin (85.19%, 23/27), levofloxacin (66.67%, 18/27), compound sulfamethoxazole (62.96%, 17/27), cefuroxime (59.26%, 16/27), norfloxacin (55.56%, 15/27), and gentamicin (51.85%, 14/27). No resistance to vancomycin, linezolid, or teicoplanin was observed. The resistance rates of *A. baumannii* to different antibiotics in descending order were piperacillin/tazobactam (90.91%, 10/11), levofloxacin (81.82%, 9/11), ceftazidime (72.73%, 8/11), meropenem (72.73%, 8/11), norfloxacin (72.73%, 8/11), compound sulfamethoxazole (72.73%, 8/11), imipenem (63.64%, 7/11), tetracycline (63.64%, 7/11), cefepime (54.55%, 6/11), gentamicin (54.55%, 7/11), and amikacin (45.45%, 5/11) did not develop resistance to polymyxin. The levels of GLU and Cl in the cerebrospinal fluid of patients with intracranial infections caused by Gram positive bacteria were significantly lower than those caused by Gram negative bacteria, while the levels of ADA were significantly higher than those caused by Gram negative bacteria. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The average age was higher, the preoperative GCS score was lower, the surgical time was longer in patients with postoperative intracranial infection after traumatic brain injury, and most require tracheal intubation treatment. The main pathogen was Gram positive bacteria, mainly *S. capitis*. *S. capitis* and *A. baumannii* had varying degrees of resistance to different commonly used antibiotics in clinical practice. Therefore, targeted antimicrobial treatment should be carried out based on the results of drug trials to ensure clinical efficacy. The levels of cerebrospinal fluid indicators in patients with intracranial infections caused by different types of pathogens varied, and patients with intracranial infections caused by gram-negative bacteria had a significant impact on GLU and Cl levels.

**【Keywords】** craniocerebral injury; intracranial infection; cerebrospinal fluid; pathogenic bacteria; drug resistance

颅脑损伤多指外部物理因素造成的颅脑病理性创伤,是我国常见的致死、致残原因之一,尤其是重度颅脑损伤,死亡率高达30%~40%<sup>[1]</sup>。目前,临床上针对颅脑损伤患者主要以外科手术治疗为主,由于患者病情严重、手术复杂、术后需要放置各类引流管等,颅内感染是术后主要并发症之一,常发生于术后3~7 d<sup>[2]</sup>。Hussein等<sup>[3]</sup>研究显示,术后颅内感染发生率为0.3%~8.6%,颅内感染会对患者预后造成严重影响,具有较高的凶险性,发展严重时可导致死亡,威胁着患者的生命健康安全<sup>[4]</sup>。目前临床对于术后颅内感染的诊断主要通过临床特征、血常规检查及脑脊液微生物培养分析,脑脊液培养结果耗时较长,对患者早期诊断造成了一定的影响<sup>[5]</sup>。因此,分析颅内感染患者病原菌分布特点,及时给予患者合理的抗感染治疗,对提升患者治疗效果具有重要意义。

本次研究通过分析110例颅脑损伤术后并发颅内感染者的临床资料,探析颅脑损伤术后并发颅内感染病原菌分布特点及耐药性,结果报告如下。

## 材料与方 法

### 1 研究对象

选取2021-2023年于青岛大学附属青岛市海慈医院治疗的110例颅脑损伤术后并发颅内感染患者为本

次研究对象。其中男性65例,女性45例,年龄20~65(40.42±6.85)岁。纳入标准:①患者经头颅MRI及CT检查确诊为颅脑损伤;②符合手术指征者,首次进行手术治疗;③符合术后并发颅内感染相关诊断标准<sup>[6]</sup>;④符合腰椎穿刺指征;⑤脑脊液病原学检查结果为阳性;⑥生命体征稳定者。排除标准:①术前已合并感染者;②合并严重器质性功能障碍者;③合并自身免疫功能障碍者;④合并病毒性脑炎者;⑤合并真菌感染者;⑥合并精神类疾病者;⑦术后生存期<7 d。同时选取100例术后未并发颅内感染者为对照组。

本研究获本院伦理委员会审核批准。

### 2 资料收集

通过院内电子病历系统,收集患者临床资料,包括性别、年龄、术前格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)、术后是否出现切口脑脊液漏、是否进行机械通气、手术时间、术后气管插管情况、术后胃管鼻饲介入情况等。

### 3 病原菌鉴定及药敏试验

按照“腰椎穿刺术操作规程”相关要求,于严格无菌条件下,使用一次性腰部穿刺包,采集患者脑脊液3~5 mL,立即送检。将采集标本注入培养瓶内,采用全自动血培养仪,于35℃条件下进行培养。培养后提示阳性的标本,进行涂片及革兰染色,将镜检合格标本

接种于多种培养基中,于5% CO<sub>2</sub>、35℃环境内再次培养24 h。挑选饱满菌落,使用全自动细菌鉴定仪(MicroscanWalk Away-40型,德国西门子)进行菌种鉴定。对检出的主要病原菌,采用药敏试纸贴片法进行药敏试验,将药敏试纸按标准贴好后,室温静置15 min后倒置于35℃恒温培养箱内,放置16~18 h后观察结果。药敏试验结果依照美国临床实验室标准化委员会2023版(CLSI-2023)进行判读。质控菌株:头状葡萄球菌(ATCC 35661)、金黄色葡萄球菌(ATCC 29213)、鲍曼不动杆菌(ATCC 19606)、肺炎克雷伯菌(ATCC 00603)。

#### 4 脑脊液相关生化指标测定

从患者的脑脊液标本中,抽取2 mL,置入分离胶促凝管内,进行生化指标测定。脑脊液标本,3 500 r/min(离心半径10 cm)离心5 min,取上清液进行测定。使用终点法测定葡萄糖(glucose, GLU)水平,采用过氧化物酶法测定腺苷脱氨酶(Adenosine deaminase, ADA)水平,采用电势检测法测定氯离子(Chloridion, Cl)水平。

#### 5 统计分析

采用SPSS 26.0对本次研究数据进行分析处理,对比颅内感染组与对照组患者临床资料,对比革兰阳性菌颅内感染患者与革兰阴性菌颅内感染患者脑脊液GLU、ADA、Cl水平, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 1 两组患者临床资料对比

颅内感染组患者与对照组患者,在性别、切口脑脊液漏、机械通气、胃管鼻饲介入等差异无统计学意义( $P>0.05$ ),在年龄、术前GCS评分、手术时间、气管插管等差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

#### 2 病原菌分布特点

110例感染者脑脊液标本检出病原菌110株,其中革兰阳性菌72株(65.45%,72/110),革兰阴性菌28株(34.55%,28/110)。革兰阳性菌主要为头状葡萄球菌(24.55%,27/110),金黄色葡萄球菌、溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、肺炎链球菌占比分别为13.64%(15/110)、10%(11/110)、8.18%(9/110)、4.55%(5/110)、2.73%(3/110)、1.82%(2/110)。革兰阴性菌主要为鲍曼不动杆菌(10%,11/110),肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、粘质沙雷菌、阴沟肠杆菌、嗜麦芽寡养单胞菌、少动鞘氨醇单胞菌、脑膜脓毒金黄色杆菌,分别占6.36%(7/110)、5.45%(6/110)、4.55%(5/110)、2.73%(3/110)、1.82%(2/110)、1.82%(2/110)、0.91%(1/110)和0.91%(1/110)。

表1 两组患者临床资料对比  
Table 1 Comparison of clinical data between two groups of patients

临床资料 Clinical data		感染组 (n=110) Infection group	对照组 (n=100) Control group	$\chi^2$	P
年龄(岁)	<60	52	74	15.591	0.000
	≥60	58	26		
性别	男	65	59	0.000	0.989
	女	45	41		
术前GCS评分(分)	<8	67	36	13.005	0.000
	≥8	43	64		
切口脑脊液漏	无	98	91	0.212	0.645
	有	12	9		
机械通气	无	70	68	0.443	0.506
	有	40	32		
手术时间(h)	<4	38	56	9.751	0.002
	≥4	72	44		
气管插管情况	无	20	35	7.664	0.006
	有	90	65		
胃管鼻饲介入	无	15	13	0.018	0.892
	有	95	87		

#### 3 耐药性分析

**3.1 头状葡萄球菌耐药性** 头状葡萄球菌对不同抗菌药物的耐药率具有一定差异性,从高到低依次为:苯唑西林(100%,27/27)、克林霉素(100%,27/27)、青霉素(92.59%,25/27)、红霉素(85.19%,23/27)、左氧氟沙星(66.67%,18/27)、复方新诺明(62.96%,17/27)、头孢呋辛(59.26%,16/27)、诺氟沙星(55.56%,15/27)、庆大霉素(51.85%,14/27),未检出对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的耐药株。

**3.2 鲍曼不动杆菌耐药性** 鲍曼不动杆菌对不同抗菌药物的耐药率具有一定差异性,从高到低依次为:哌拉西林/他唑巴坦(90.91%,10/11)、左氧氟沙星(81.82%,9/11)、头孢他啶(72.73%,8/11)、美罗培南(72.73%,8/11)、诺氟沙星(72.73%,8/11)、复方新诺明(72.73%,8/11)、亚胺培南(63.64%,7/11)、四环素(63.64%,7/11)、头孢吡肟(54.55%,6/11)、庆大霉素(54.55%,6/11)、阿米卡星(45.45%,5/11),未检出对多粘菌素的耐药株。

#### 4 不同类型病原菌颅内感染患者脑脊液指标对比

革兰阳性菌所致颅内感染患者脑脊液GLU水平为(1.61±0.59)mmol/L,ADA水平为(3.90±2.64)U/L,Cl水平为(106.19±11.79)mmol/L。革兰阴性菌所致颅内感染患者脑脊液GLU水平为(2.09±0.44)mmol/L,ADA水平为(2.79±1.49)U/L,Cl水平为(112.19±9.75)mmol/L。两组患者,脑脊液GLU、ADA、Cl水平差异有统计学意义( $t=-4.363$ 、 $2.804$ 、 $-2.852$ ,均 $P<0.05$ )。

## 讨 论

颅脑损伤患者根据患者大脑解剖位置可分为头皮病变、颅骨病变、大脑病变,在进行手术治疗时,容易对患者血脑屏障、头皮、头骨和脑膜造成损伤,术后并发颅内感染的风险较高<sup>[7]</sup>。颅脑损伤术后并发颅内感染,会加重患者病情,延长患者治疗时间,增加患者的致残率和病死率<sup>[8]</sup>。本次研究对比颅内感染与对照组患者临床资料,两组患者在性别、切口脑脊液漏、机械通气、胃管鼻饲介入无显著性,颅内感染患者与对照组患者相比,年龄较高、术前GCS评分较低、手术时间较长、气管插管患者占比较多。

颅脑损伤患者在进行手术治疗时,气管插管/切开操作是针对意识不清患者改善其呼吸功能的主要措施,但是气管插管操作及脑室外引流,均对患者造成创伤,病原菌容易入侵而引发颅内感染<sup>[9]</sup>。本研究中,110例颅脑损伤术后并发颅内感染患者检出病原菌110株,65.45%为革兰阳性菌,34.55%为革兰阴性菌。革兰阳性菌主要为头状葡萄球菌,其次为金黄色葡萄球菌与溶血葡萄球菌,革兰阴性菌主要为鲍曼不动杆菌,其次为肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌。与张金玲等<sup>[10]</sup>研究结果相近。头状葡萄球菌属于凝固酶阴性葡萄球菌属,显微镜下状态为球杆状,可引发人体发生严重感染,随着广谱抗菌药物的广泛使用,头状葡萄球菌的临床分离率及耐药率呈逐年升高趋势<sup>[11]</sup>。

本次研究中,对检出的头状葡萄球菌与鲍曼不动杆菌进行药敏试验,两种病原菌对临床常见抗菌药物呈现不同的耐药情况。头状葡萄球菌对抗菌药物的耐药率从高到低依次为苯唑西林、克林霉素、青霉素、红霉素、左氧氟沙星、复方新诺明、头孢呋辛、诺氟沙星、庆大霉素,未产生对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的耐药株。鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药率从高到低依次为哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、头孢他啶、美罗培南、诺氟沙星、复方新诺明、亚胺培南、四环素、头孢吡肟、庆大霉素、阿米卡星,未产生对多粘菌素的耐药株。对患者检出的病原菌进行药敏试验,是明确病原菌耐药性的主要方法,有助于临床上合理选择抗菌药物,提升治疗效果<sup>[12]</sup>。

目前,临床上针对颅内感染诊断标准仍然以脑脊液细菌培养结果为金标准,但脑脊液病原菌培养时间一般为3~5d,因此可以参考临床症状、脑脊液生化指标等,找到更加简便明确的诊断指标,对控制病情发展及改善患者预后效果具有重要意义<sup>[13]</sup>。本次研究中,革兰阳性菌所致颅内感染患者脑脊液GLU水平、Cl水平均显著低于革兰阴性菌所致颅内感染患者,ADA水平显著高于革兰阴性菌所致颅内感染患者,两组患

者脑脊液GLU、ADA、Cl水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与胡丽华等<sup>[14]</sup>研究结果相近。相关研究显示,革兰阴性菌引发的颅脑感染患者脑脊液多项指标较感染革兰阳性菌患者具有较为明显的差异,可能与革兰阴性菌致病能力较强有关<sup>[15]</sup>。

综上所述,颅脑损伤术后并发颅内感染患者病原菌主要为头状葡萄球菌与鲍曼不动杆菌,对临床常见抗菌药物的耐药率具有差异性,临床上应根据药敏试验结果进行针对性抗感染治疗。不同病原菌类型所致颅内感染患者的脑脊液指标水平有差异性,革兰阴性菌所致颅内感染者对GLU水平、Cl水平影响较大。

### 【参考文献】

- [1] Khellaf A, Khan DZ, Helmy A. Recent advances in traumatic brain injury[J]. J Neurol, 2019, 266(11): 2878-2889.
- [2] Kourbeti IS, Vakis AF, Ziakas P, et al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis[J]. J Neurosurg, 2021, 122(5): 1113-1119.
- [3] Hussein K, Bitterman R, Shofty B, et al. Management of post neurosurgical meningitis: narrative review[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(9): 621-628.
- [4] Martin A, Winn A, Sanchez A, et al. MRI of emergent intracranial infections and their complications[J]. Top Magn Reson Imaging, 2020, 29(6): 275-289.
- [5] Zhai T, Fu ZL, Qiu YB, et al. Application of combined cerebrospinal fluid physicochemical parameters to detect intracranial infection in neurosurgery patients[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 213.
- [6] Allegra S, Cardellino CS, Fatiguso G, et al. Effect of ABCG2 and ABCG2 gene polymorphisms and CSF-to-serum albumin ratio on ceftriaxone plasma and cerebrospinal fluid concentrations[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(12): 1550-1556.
- [7] Zhang W, Qin Z, Xian K, et al. Assessment of plasma homocysteine levels in patients with craniocerebral injury and prognosis[J]. J Int Med Res, 2020, 48(3): 1-10.
- [8] Lindblad C, Nelson DW, Zeiler FA, et al. Influence of blood brain barrier integrity on brain protein biomarker clearance in severe traumatic brain injury: A longitudinal prospective study[J]. J Neurotrauma, 2020, 37(12): 1381-1391.
- [9] 吴丽娟, 陈雄虎, 付绍武. 重型颅脑损伤患者术后医院感染的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(1): 39-42.
- [10] 张金玲. 143例重度颅脑损伤术后颅内感染患者脑脊液标本菌种鉴定及对抗菌药物耐药性[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(15): 105-106, 148.
- [11] Tchana-Sato V, Defraigne JO. *Staphylococcus capitis* causing infective endocarditis: not so uncommon[J]. Infection, 2020, 48(6): 975-977.
- [12] 原高明, 孟晓峰, 王璐璐, 等. 重型颅脑损伤患者开颅术后颅内感染的影响因素以及耐药性研究[J]. 四川解剖学杂志, 2019, 27(1): 11-13.
- [13] 王红艳, 高宇光, 刘亚楠, 等. 脑脊液培养报阳时间对外科术后凝固酶阴性葡萄球菌感染的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 681-684, 689.
- [14] 胡丽华, 殷一萍, 余诗芬, 等. 颅脑损伤患者脑脊液培养菌和感染指标及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 1980-1984, 1992.
- [15] 史从宁, 郑光辉, 赵运转, 等. 脑脊液常规在颅内感染中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(12): 1330-1333.

【收稿日期】 2024-05-17 【修回日期】 2024-07-30