

# 感染性心内膜炎患者病原菌分布及耐药性分析

张凌云<sup>1</sup>, 尉希清<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

## 摘要

目的: 分析感染性心内膜炎(Infective Endocarditis, IE)住院患者感染病原菌分布及耐药性, 为临床合理选择抗菌药物提供依据。方法: 选取2020年2月~2023年1月在济宁医学院附属医院确诊的感染性心内膜炎住院患者160例为研究对象, 按照《全国临床检验操作规程》标准分离、鉴定细菌, K-B纸片法进行药敏试验, 收集并统计医院感染情况, 对感染患者病原菌的分布及耐药情况进行回顾性分析。结果: 160例IE患者血标本共分离出172株病原菌, 其中革兰阳性菌116株(占67.44%), 主要为草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌; 革兰阴性菌52株(占30.23%), 主要为肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌, 真菌4株。草绿色链球菌对氯霉素耐药率最高为90.91%, 金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率较高为100.00%, 未见对万古霉素和利奈唑胺耐药株。肺炎克雷伯菌对氨苄西林耐药率最高为78.23%, 嗜麦芽窄食单胞菌对克拉霉素和左氧氟沙星均无耐药菌株, 该菌对头孢曲松耐药率较高为86.67%, 对庆大霉素和环丙沙星相对较敏感, 耐药率仅为6.67%和13.33%。结论: 感染性心内膜炎感染的病原菌以革兰阳性球菌为主, 对常用的抗菌药物耐药率较高, 应根据感染性心内膜炎病原菌的分布和耐药性合理选用抗菌药, 对提高患者生存率具有重大意义。

## 关键词

感染性心内膜炎, 医院获得性感染, 致病菌, 耐药性

# Analysis of Pathogenic Bacteria Distribution and Drug Resistance in Patients with Infective Endocarditis

Lingyun Zhang<sup>1</sup>, Xiqing Wei<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining Shandong

<sup>2</sup>The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

\*通讯作者。

## Abstract

**Objective:** To analyze the distribution and drug resistance of infective pathogens in hospitalized patients with infective endocarditis, and provide basis for rational selection of clinical antibiotics. **Methods:** 160 inpatients with infective endocarditis diagnosed in Affiliated Hospital of Jining Medical College from February 2020 to January 2023 were selected as the research objects. Bacteria were isolated and identified according to the National Clinical Laboratory Operating Procedures, and drug sensitivity tests were carried out by K-B paper method. Hospital infection was collected and counted, and the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in infected patients were retrospectively analyzed. **Results:** A total of 172 strains of pathogenic bacteria were isolated from blood samples of 160 IE patients, of which 116 strains (67.44%) were Gram positive, mainly *Streptococcus viridis*, *Staphylococcus aureus*, and *Staphylococcus epidermidis*. 52 strains of Gram negative bacteria (30.23%), mainly *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and 4 strains of fungi. The highest resistance rate of *Streptococcus viridis* to chloramphenicol was 90.91%, and that of *Staphylococcus aureus* to penicillin was 100.00%. There was no resistance to vancomycin and linezolid. *Klebsiella pneumoniae* has the highest resistance rate to ampicillin at 78.23%, while *Stenotrophomonas maltophilia* has no resistance to clarithromycin or levofloxacin. The bacteria have a high resistance rate to ceftriaxone at 86.67%, and are relatively sensitive to gentamicin and ciprofloxacin, with resistance rates of only 6.67% and 13.33%. **Conclusion:** The pathogen of infective endocarditis infection is mainly Gram positive cocci, and the resistance rate to commonly used antibiotics is high. It is of great significance to select antibiotics reasonably according to the distribution and resistance of infective endocarditis pathogens to improve the survival rate of patients.

## Keywords

Infective Endocarditis, Hospital-Acquired Infection, Pathogenic Bacteria, Drug Resistance

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

感染性心内膜炎(Infective Endocarditis, IE)是由致病微生物引起的涉及心脏瓣膜或心内膜的一种危及生命的疾病,可表现为心内膜(瓣膜和壁膜)以及瓣膜本身的急性和慢性感染[1]。在过去的十年中,IE患者逐渐增加,人工瓣膜心内膜炎(PVE)和心脏装置相关性心内膜炎增加,葡萄球菌已成为最主要的病原体,IE仍然是21世纪医学中最严重的疾病之一[2]。IE可为先天性或退行性疾病导致心脏瓣膜异常,从而导致内皮的机械改变,或由于炎症相关的内皮功能障碍,内皮细胞被激活导致内皮损伤,可并发心力衰竭和脑栓塞等重症[3]。近年来,随着预防策略的改善、抗生素治疗的进展、影像学技术的发展和手术等临床干预,发病率有所降低,但在发达国家,年发病率为3~9例/100,000例,死亡率仍高达15%~30% [4]。临床抗生素的广谱使用已较大降低了该病的死亡率。然而,IE的死亡率仍然较高,在治疗期间或之后的半年内仍有2.68%的患者意外猝死[5]。

老年患者的 IE 发病率更高(每 100,000 人/年达到 14.5 例)以及特定亚组人群(如吸毒者), 这些患者的临床特征也不同于一般人群[6]。目前, 随着 2 型糖尿病高发、侵入性操作增多、血液透析和可植入的心脏设备导致常见的感染性病原菌改变, 增加了葡萄球菌感染的发生率。IE 的临床诊断困难, 一般基于活动性瓣膜炎(如心脏杂音)、栓塞表现和免疫血管现象以及血培养阳性等, 大多需要使用 Duke 标准进行指导[7]。本研究通过分析 2020 年 2 月~2023 年 1 月济宁医学院附属医院血培养阳性 IE 患者的病原菌和耐药性, 以期为临床预防及临床合理选择抗菌药物治疗 IE 提供依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

本研究回顾了 2020 年 2 月~2023 年 1 月济宁医学院附属医院确诊为感染性细菌性心内膜炎的 160 例住院患者。患者年龄 36~72 岁, 平均年龄( $46.45 \pm 3.56$ )岁。其中男性 108 例, 女性 52 例, 男女比例为 2.08:1。身体质量指数为 18~26, 平均体质量指数为  $23.45 \pm 2.35$ 。患者的诊断依据 2023 版 Duke-ISCIVD(国际感染性心血管感染协会, International Society for Cardiovascular Infectious Diseases)感染性心内膜炎诊断标准[7], 160 例感染性心内膜炎患者有 126 例(78.75%)有基础心脏疾病, 其中先天性心脏病 58 例(36.25%), 心脏手术后 12 例(7.50%), 介入治疗术后 4 例(2.50%), 非风湿性心脏病 38 例(23.75%), 风湿性心脏病患者仅 5 例(3.13%); 无基础心脏病 31 例(19.38%), 其中 15 例确诊为人工瓣膜感染性心内膜炎。

纳入标准: 1) 间隔 12 h 以上, 2 次独立血培养细菌检测呈阳性, 且有典型病原体; 2) 出现心脏杂音, 心脏超声显示有赘生物、囊肿等; 3) 体温  $> 38^{\circ}\text{C}$ , 有 Osler 结节、Roth 斑, 有栓塞性或颅内出血等体征; 4) 病例资料完整, 全程配合研究。

排除标准: 1) 非知情同意患者; 2) 细菌为多重细菌感染; 3) 有其他严重疾病。

本研究获得济宁医学院附属医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

### 2.2. 方法

对于未使用过抗生素的患者无菌采集患者静脉血 5 mL, 对一直使用抗生素的患者停用抗生素 2 周后采集不同部位的患者静脉血 10 mL/瓶  $\times 4$  瓶 (2 瓶需氧菌, 2 瓶厌氧菌)送检。血标本接种在培养平板上,  $37^{\circ}\text{C}$  培养箱内培养 72 h, 采集单菌落使用全自动微生物鉴定, 进行革兰氏染色, 显微镜下观察结果。不同类型的琼脂培养基被用来培养和计数细菌、真菌菌落, 并评估细菌对抗生素的敏感性, 使用微生物药敏试纸扩散法(K-B 法)评估了抗菌素耐药性。药敏结果根据美国临床和实验室标准协会发布的相关标准进行判断。

用于检测革兰阳性菌耐药性的抗生素有头孢吡肟、万古霉素、青霉素、复方磺胺、头孢曲松、头孢噻肟、阿莫西林、氯霉素、左氧氟沙星、庆大霉素、红霉素、四环素、克林霉素、利奈唑胺、利福平和亚胺培南。对于革兰阴性菌, 用于检测的抗生素包括亚胺培南、美罗培南、头孢菌素类(头孢吡肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦)、氟喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)、克拉霉素、阿莫西林、庆大霉素、氨苄西林和氨曲南。

### 2.3. 观察指标

分析 IE 患者血液标本中病原菌的革兰染色及菌群分布情况; 药敏试验抑制区直径大小; 送检标本中检出的主要病原菌耐药情况。

### 2.4. 质控菌株

质控菌株分别为革兰阳性菌株 AST-GP6 金黄色葡萄球菌 ATCC25923、AST-GP68 肺炎链球菌

ATCC49619、AST-GN13 大肠埃希菌 ATCC25922、AST-GN09 铜绿假单胞菌 ATCC27853 及粪肠球菌 ATCC29212。细菌敏感性数据根据结果判读参照美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 的标准[8]评估确定。

## 2.5. 统计学分析

使用 SPSS 22 软件程序进行统计分析, Excel 软件对药敏结果进行统计分析, 所得数据以例数或株数(n)、百分率(%)表示,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般情况统计

160 例 IE 患者血标本均进行血培养, 共分离出 172 株病原菌, 链球菌仍然是 IE 的主要病原体。其中革兰阳性菌 116 株(占 67.44%), 主要为草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌, 其中金黄色葡萄球菌 27 例, 凝固酶阴性葡萄球菌 12 例。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)分别占金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌的 55.56%和 58.33%。革兰阴性菌 52 株(占 30.23%), 主要为肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌, 真菌 4 株(占 2.33%)(见表 1)。

**Table 1.** Distribution of pathogens in the blood samples of IE patients (n/plant, %)

**表 1.** IE 患者血液标本中病原菌的分布情况(n/株, %)

病原菌	菌株数(n)	构成比(%)
革兰氏阳性菌	116	67.44
草绿色链球菌	33	28.45
金黄色葡萄球菌	27	23.28
表皮葡萄球菌	18	15.52
肠球菌属	16	13.79
凝固酶阴性葡萄球菌	12	10.34
肠球菌属	7	6.03
其他	3	2.59
革兰氏阴性菌	52	30.23
肺炎克雷伯菌	23	14.38
嗜麦芽窄食单胞菌	15	9.38
大肠埃希菌	5	3.13
铜绿假单胞菌	4	2.50
乙型溶血性链球菌	3	1.88
奇异变形菌	1	0.63
其他	1	0.63
真菌		
念珠菌	3	1.88
近平滑念珠菌	1	0.63
合计	160	100.00

### 3.2. IE 患者血液标本中分离的主要革兰阳性菌对抗菌药物耐药性

IE 患者血液标本分离的主要革兰阳性菌中草绿色链球菌对氯霉素耐药率最高为 90.91%，其次为青霉素(耐药率 84.85%)和庆大霉素(耐药率 81.82%)；金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率较高为 100.00%，其次为红霉素和左氧氟沙星，耐药率分别为 92.29%和 88.89%；未见对万古霉素和利奈唑胺耐药株对草绿色链球菌和金黄色葡萄球菌耐药株，敏感率均为 100.00%，草绿色链球菌对左氧氟沙星和亚胺培南较敏感，耐药率分别为 9.10%和 12.12%，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA) 8 株占 29.63%，耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS) 12 株占 44.44% (见表 2)。

**Table 2.** Drug susceptibility results of major gram-positive pathogens isolated from blood samples of IE patients (%)  
**表 2.** IE 患者血液标本中分离的主要革兰阳性病原菌药敏结果(%)

抗菌药物	草绿色链球菌(n = 33)				金黄色葡萄球菌(n = 27)			
	敏感株	中介株	耐药株	耐药率%	敏感株	中介株	耐药株	耐药率%
氯霉素	2	1	30	90.91	4	1	22	81.48
青霉素	2	3	28	84.85	0	0	27	100.00
左氧氟沙星	2	28	3	9.10	2	1	24	88.89
头孢噻肟	9	6	18	54.55	8	7	12	44.44
亚胺培南	11	18	4	12.12	12	7	8	29.63
四环素	4	6	23	69.70	3	3	21	77.78
复方磺胺	6	22	5	15.15	6	6	15	55.56
克林霉素	6	5	22	66.67	8	3	16	59.26
头孢曲松	13	14	6	18.18	1	3	23	85.19
庆大霉素	4	2	27	81.82	13	8	6	22.22
万古霉素	33	0	0	0.00	27	0	0	0.00
头孢吡肟	10	6	17	51.52	8	5	14	51.85
红霉素	3	6	24	72.73	1	1	25	92.29
利奈唑胺	33	0	0	0.00	27	0	0	0.00
利福平	10	11	12	36.36	8	14	5	18.52
阿莫西林	11	7	15	45.45	5	2	20	74.07

### 3.3. IE 患者血液标本分离的主要革兰阴性菌对抗菌药物耐药性试验

IE 患者血液标本分离到的主要革兰阴性菌中肺炎克雷伯菌对氨苄西林耐药率最高，为 78.23%，其次为头孢曲松 73.91%和左氧氟沙星 69.57%。对亚胺培南和克拉霉素较敏感，耐药率低于 20.00%。嗜麦芽寡养单胞菌对克拉霉素和左氧氟沙星均无耐药菌株，该菌对头孢曲松耐药率较高为 86.67%，其次是头孢他啶 80.00%。而对庆大霉素和环丙沙星相对较敏感，耐药率仅为 6.67%和 13.33% (见表 3)。

## 4. 讨论

IE 由感染真菌、病毒、立克次体、衣原体、螺旋体等引起的心瓣膜心室壁或邻近大动脉内膜的炎症，其临床表现为发热、心脏杂音、心力衰竭等体征，这些症状可以单独出现也可以伴随其他疾病，在临床



**Table 3.** Drug susceptibility results of major Gram-negative pathogens isolated from blood samples of IE patients (%)  
**表 3.** IE 患者血液标本中分离的主要革兰阴性病原菌药敏结果(%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌(n = 23)				嗜麦芽窄食单胞菌(n = 15)			
	敏感株	中介株	耐药株	耐药率%	敏感株	中介株	耐药株	耐药率%
头孢他啶	6	5	12	52.17	4	2	9	73.33
环丙沙星	8	8	7	30.43	4	9	2	13.33
左氧氟沙星	3	4	16	69.57	15	0	0	0.00
氨曲南	10	8	5	21.74	3	8	4	26.67
头孢吡肟	8	6	9	39.13	2	4	9	60.00
亚胺培南	9	12	2	8.70	6	3	6	40.00
阿莫西林	4	4	15	65.22	1	2	12	80.00
美罗培南	11	8	4	17.39	3	5	7	46.67
头孢哌酮舒巴坦	10	5	8	34.78	2	2	11	73.33
头孢曲松	2	4	17	73.91	1	1	13	86.67
庆大霉素	9	8	6	26.09	3	11	1	6.67
克拉霉素	12	8	3	13.04	15	0	0	0.00
氨苄西林	2	3	18	78.26	3	2	10	66.67

诊断中带来困难[9]。据 WHO 统计, IE 的年发病率估计在 15~80 人/每百万人, 植入瓣膜(>4/1000)或既往感染 IE (>1/10)的患者, 心内膜炎的发病率显著增加, 血小板、微生物和患病的瓣膜内皮之间的相互作用是赘生物、瓣膜或瓣膜组织破坏的主要原因之一[10]。IE 最初是由 William Osler 在 1885 年描述的, 其分析了 209 例患者的数据, 在那时该病尚无有效治疗方法, 死亡率接近 100% [11]。IE 可导致心脏瓣膜破坏、功能不全和急性心力衰竭。目前虽然 IE 的诊断方法取得了进步, 抗生素的应用以及采取急性感染期间瓣膜手术的水平也有了提高, 但 IE 的预后仍不理想, 死亡率并没有随着时间的推移而降低。即使在 IE 的急性期过去之后, 死亡率仍然较高, 并影响患者生活质量。

IE 诊断需要典型菌血症和疑似 IE 的影像学检查, 血培养仍然是感染性心内膜炎的主要标准。IE 的潜在病因与近期血管造影、血液透析或心脏术后的获得性人工瓣膜心内膜炎有关。葡萄球菌 IE 的增加主要是由于静脉注射吸毒成瘾者、血液透析患者和老年合并症患者的发病率较高, 本研究中的大多数患者是社区源性 IE, 链球菌 IE 是社区源性 IE 的主要患者。绿色链球菌 IE 已被证明与其他病原体相比具有良好的预后, 并且年龄较小。

综上, 随着生活水平的改变和医疗水平的提高, 风湿性心脏病感染者发病率进一步降低, 出现了新的 IE 危险人群, 细菌、病毒、真菌等病原菌呈现多样化, 病原菌分布也相应随着改变。近年来, 随着大量抗菌药物不合理地使用, 耐药菌株增多, 加大了临床对感染性心内膜炎治疗的难度。通过对本院 2020 年 2 月~2023 年 1 月 IE 的数据分析研究, 分离鉴定病原菌, 分析分布情况和耐药性变化趋势, 根据药敏试验结果合理使用抗菌药物, 可使 IE 的治疗更及时和针对性, 从而对改善患者预后具有较大意义。

## 参考文献

- [1] Ma, L., Ge, Y., Ma, H., et al. (2020) Infective Endocarditis at a Tertiary-Care Hospital in China. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 15, 135. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01183-2>

- 
- [2] Xu, H., Cai, S. and Dai, H. (2016) Characteristics of Infective Endocarditis in a Tertiary Hospital in East China. *PLOS ONE*, **11**, e0166764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166764>
- [3] 王佳, 高辉, 徐益, 等. 感染性心内膜炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(8): 958-962.
- [4] 王晓贺, 崔燕, 曾桂馨. 某院 124 例感染性心内膜炎患者血液标本中病原菌的分布与耐药性分析[J]. 抗感染药学, 2022, 19(9): 1317-1320.
- [5] 孟凡兵. 感染性心内膜炎患者血培养病原菌分布特点和耐药性分析[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(8): 34-35.
- [6] Cresti, A., Chiavarelli, M., Scalese, M., *et al.* (2017) Epidemiological and Mortality Trends in Infective Endocarditis, a 17-Year Population-Based Prospective Study. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **7**, 27-35. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.08.09>
- [7] Fowler, V.G., Durack, D.T., Selton-Suty, C., *et al.* (2023) The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clinical Infectious Diseases*, ciad271.
- [8] 宣云岗, 朱凌波, 倪市毛. 196 例感染性心内膜炎患者的病原菌分布及药敏分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(3): 353-355.
- [9] 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]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(8): 100-102, 107.
- [10] Sendi, P., Hasse, B., Frank, M., *et al.* (2021) Infective Endocarditis: Prevention and Antibiotic Prophylaxis. *Swiss Medical Weekly*, **151**, w20473. <https://doi.org/10.4414/smw.2021.20473>
- [11] 秦祥玉, 崔岸, 陈明泉. 205 例感染性心内膜炎患者病原菌分布和预后影响因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(3): 293-298.