

## 伊丽莎白杆菌和缺陷短波单胞菌致术后颅内感染1例 并文献复习

韩璐 王均伟 张学斌

300350 天津市环湖医院感染管理科(韩璐), 神经外科(王均伟), 病理科(张学斌)

通信作者: 张学斌, Email: 15902235058@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.12.012

【关键词】 颅内感染; 脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌; 缺陷短波单胞菌; 多重耐药菌

基金项目: 天津市卫生健康科技项目(TJWJ2023QN062); 天津市医院协会医院管理研究项目(2019ZZ09)

### Postoperative intracranial infection caused by *Elizabethkingia meningoseptica* and *brevundimonas diminuta*: one case report and literature review Han Lu, Wang Junwei, Zhang Xuebin

Department of Infection Management, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Han L); Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Wang JW); Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Zhang XB)

Corresponding author: Zhang Xuebin, Email: 15902235058@126.com

【Key words】 Intracranial infection; *Elizabethkingia meningoseptica*; *Brevundimonas diminuta*; Multiple resistant bacteria

【Fund programs】 Tianjin Health Science and Technology Program (TJWJ2023QN062); Tianjin Hospital Association Hospital Management Research Program (2019ZZ09)

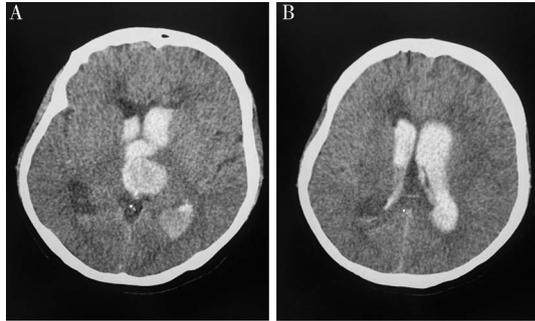
脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌和缺陷短波单胞菌为革兰氏阴性菌, 广泛分布于自然界中(土壤、海洋、净化水等), 其既是条件致病菌, 也是医院感染的潜在感染源, 有可能污染血管内导管、辅助呼吸设备等医疗用品, 进而导致医院感染的发生<sup>[1-3]</sup>。术后颅内感染是神经外科一种较为常见的并发症, 对患者的治疗效果及生命安全均有较大危害, 增加了患者的经济负担。目前国内外报道的脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌和缺陷短波单胞菌导致神经系统感染的文献较少。本文报道一例66岁女性脑出血患者术后合并多耐药的脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌和缺陷短波单胞菌颅内感染的诊疗过程, 并复习相关文献。本病例报告已获得天津市环湖医院医学伦理委员会审核批准(批号: 2023-105)。

**临床资料** 患者女, 66岁, 于入院前12 h无明显诱因突发头晕, 站立不稳, 神志清、言语流畅, 未就诊。入院前7 h无明显诱因突发呕吐, 呕吐物为胃内容物, 并逐渐出现意识不清、呼唤无应答等症状。既往史: 高血压病史5年, 收缩压最高达180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。入院查体: 体温37.2℃, 脉搏86次/min, 呼吸22次/min, 血压167/101 mmHg。双肺呼吸音粗, 可闻及干湿性啰音。

神经系统查体: 昏迷, 刺痛不睁眼, 无言语, 双侧瞳孔左: 右=2.5: 2.5 mm, 对光反射(-), 右侧鼻唇沟变浅, 口角左偏, 伸舌不配合, 颈软无抵抗, 刺痛四肢不动, 右侧巴氏征(+)。感觉共济检查欠合作。外周血常规检查: 白细胞计数 $10.43 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞计数 $6.31 \times 10^9/L$ , 血糖8.21 mmol/L(参考值3.89~6.12 mmol/L), 降钙素原0.078 ng/ml(参考值0~0.046 ng/ml)。入院第1天脑室外引流术前术后患者的头部CT检查结果见图1、2。初步诊断: 左侧丘脑血肿破入脑室; 高血压病3级(极高危); 肺炎。

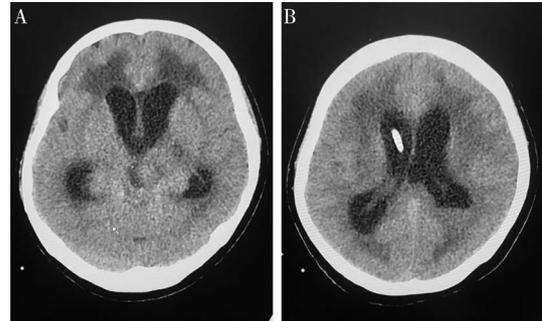
**诊疗经过** 1. 社区肺炎: 患者昏迷呕吐, 存在误吸风险, 结合入院查体、胸部CT结果, 以及痰培养检测出多重耐药的鲍曼不动杆菌, 应用比阿培南(0.3 g, 1次/8h)治疗肺炎。患者肺部炎症控制逐渐平稳后改用头孢哌酮舒巴坦继续稳固治疗, 入院第60天胸部CT提示双肺炎基本吸收。

2. 颅内感染: 患者入院当天、第12天行脑室外引流术。第20天考虑尝试关闭引流管并于3 d后拔出, 于第22天行腰大池引流, 期间患者病情平稳。入院第28天患者出现高热, 体温39.6℃, 呼吸快, 昏迷, 脑室外引流术前术后CT影像见图3、4。留取脑脊液送常规检测及培养, 示脑脊液浑浊, 脑



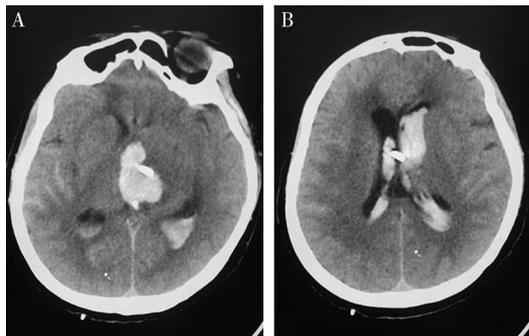
注: A为丘脑CT影像; B为脑室CT影像; CT电子计算机体层扫描

图1 患者入院第1天脑室外引流术前CT影像示左侧丘脑血肿破入脑室



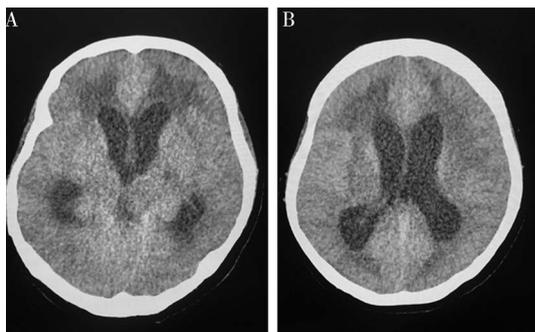
注: A为丘脑CT影像; B为脑室CT影像; CT电子计算机体层扫描

图4 患者入院第28天脑室外引流术后CT影像示左侧血肿吸收期



注: A为丘脑CT影像; B为脑室CT影像; CT电子计算机体层扫描

图2 患者入院第1天脑室外引流术后CT影像示左侧丘脑血肿破入脑室



注: A为丘脑CT影像; B为脑室CT影像; CT电子计算机体层扫描

图3 患者入院第28天脑室外引流术前CT影像示左侧血肿吸收期幕上脑室扩张

表1 患者尿肠球菌药敏结果

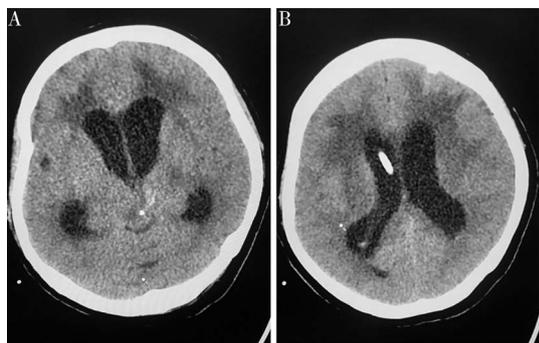
抗菌药物	药敏结果	抗菌药物	药敏结果
苯唑西林	耐药	红霉素	耐药
氨苄西林	耐药	奎奴普汀/达福普汀	耐药
庆大霉素	敏感	利奈唑胺	敏感
链霉素	敏感	万古霉素	敏感
环丙沙星	耐药	四环素	耐药
左氧氟沙星	耐药	替加环素	敏感
呋喃妥因	敏感		

表2 患者脑膜脓毒性伊丽莎白金菌药敏结果

抗菌药物	药敏结果	抗菌药物	药敏结果
替卡西林	耐药	头孢唑啉	耐药
替卡西林/克拉维酸	耐药	头孢他啶	耐药
哌拉西林	耐药	头孢曲松	耐药
头孢噻肟	耐药	头孢吡肟	耐药
头孢唑肟	耐药	亚胺培南	耐药
氨曲南	耐药	阿米卡星	耐药
美罗培南	耐药	庆大霉素	耐药
诺氟沙星	敏感	妥布霉素	耐药
四环素	耐药	环丙沙星	敏感
替加环素	中介	左氧氟沙星	敏感
哌拉西林/他唑巴坦	耐药	复方新诺明	敏感
头孢哌酮舒巴坦	敏感		

脊液白细胞计数  $1\ 768 \times 10^6/L$  (参考值  $2 \sim 8 \times 10^6/L$ ), 葡萄糖  $0.05\ \text{mmol/L}$  (参考值  $2.5 \sim 4.5\ \text{mmol/L}$ ), 乳酸  $16.6\ \text{mmol/L}$  (参考值  $0.6 \sim 2.2\ \text{mmol/L}$ ), 蛋白质  $5.64\ \text{g/L}$  (参考值  $0.15 \sim 0.45\ \text{g/L}$ ), 考虑留置引流管导致颅内感染(脑室炎), 先经验性予以输注万古霉素( $1\ 000\ \text{mg}$ , 1次/12 h)联合美罗培南( $2.0\ \text{g}$ , 1次/8h)治疗颅内感染。细菌培养结果为尿肠球菌与脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌。依据药敏结果(表1、2)及感染组专家意见, 将抗菌药物调整为万古霉素与莫西沙星( $0.4\ \text{g}$ , 1次/d)抗感染治疗。第29、50天患者病情变化, 脑室外引流欠通畅, 头

颅CT提示脑室扩张明显, 再次行脑室外引流术, 留取脑脊液常规、生化及培养。患者入院第46~68天脑脊液常规及生化检查恢复到正常值, 脑脊液培养无细菌生长, 抗感染治疗有效, 炎症趋于平稳, 患者体温恢复正常。入院第70天患者再次发热, 体温  $38.4^\circ\text{C}$ , CT检查结果见图5, 脑脊液白细胞计数  $26 \times 10^6/L$ , 葡萄糖  $4.56\ \text{mmol/L}$ , 乳酸  $6.0\ \text{mmol/L}$ , 蛋白质  $0.44\ \text{g/L}$ , 脑脊液培养结果示缺陷短波单胞菌感染, 药敏实验结果显示仅对替加环素敏感, 经感染组专家会诊将抗菌药物调整为替加环素( $50\ \text{mg}$ , 1次/12 h)治疗颅内感染, 相关指标回归正常值。病情逐渐稳定, 生命体征平稳, 可间断自动睁眼, 患者于入



注: A为丘脑CT影像; B为脑室CT影像, 示存在少量积血; CT电子计算机断层扫描

图5 患者入院第70天CT影像示左侧丘脑区血肿基本吸收

院第83天好转出院。

**讨论** 该患者病情危重, 入院伴随肺炎, 住院期间共发生两次细菌性颅内感染, 第1次培养出的致病菌为屎肠球菌和脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌, 为多重耐药菌; 第2次培养出的致病菌为缺陷短波单胞菌, 药敏实验仅对替加环素敏感。对既往文献的检索发现, 脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌和缺陷短波单胞菌的医院感染多呈现多重耐药性。

脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌是一种革兰氏阴性、非发酵、过氧化氢酶和脲酶检测呈阳性、非运动、需氧的芽孢杆菌, 常见于土壤和水中, 也可在供水系统中生存(水池和水龙头)。在医院物体表面和呼吸机等医疗设备中有分离出该菌的报告<sup>[4]</sup>。脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌属于条件致病菌, 该细菌导致的医院感染是较为少见的, 该细菌主要引起肺炎、脓毒血症和脑膜炎3种类型的感染, 大多数感染患者会出现发热症状, 其引起的发热概率 $> 80\%$ <sup>[5]</sup>, 而本例患者也出现体温突然升高, 与既往报道的症状较为一致。由于脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌较为特殊的耐药模式及机制, 感染者的病死率较高<sup>[6]</sup>。该细菌以固有的A类广谱丝氨酸 $\beta$ 内酰胺酶和B类金属 $\beta$ 内酰胺酶两种不同的方式抵抗 $\beta$ 内酰胺类抗菌药物, 所以对多种抗菌药物呈现耐药性<sup>[7]</sup>。一项针对脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌基因特征及耐药性的研究显示, 伊丽莎白金氏菌对大多数 $\beta$ 内酰胺、多黏菌素和氨基糖苷类抗菌药物有耐药性, 部分分离菌种对哌拉西林他唑巴坦、氟喹诺酮、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑药敏实验呈现敏感性, 该研究推荐采用甲氧苄啶/磺胺甲恶唑和米诺环素在获得抗菌药物敏感性试验结果之前进行经验性治疗<sup>[8]</sup>。在本例患者中培养出的脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌对诺氟沙星、头孢哌酮舒巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明敏感, 对其他抗菌药物耐药。既往文献报道, 不同

伊丽莎白金氏菌株对抗菌药物的耐药性呈现非同质性, 对喹诺酮类和磺胺类药物敏感性较为稳定, 可作为该类感染的经验性治疗用药, 但还需要更多的研究予以验证。目前治疗此类感染还应以抗菌药物敏感性测试结果为指导, 及时诊断并早期长期联合用药以达到较好的治疗效果<sup>[9]</sup>。

缺陷短波单胞菌是需氧、革兰氏阴性、氧化酶和过氧化氢酶阳性、非发酵菌<sup>[10]</sup>, 能生存于土壤、海底沉积物、空间实验室水冷凝中, 暴露于伽马射线后仍能生存<sup>[11]</sup>, 其在使用中的消毒剂中也有检出。因该细菌的细胞排列单一且均匀, 在液体培养中容易达到较高的浓度, 常应用于灭菌级过滤器的挑战试验<sup>[12]</sup>。该菌在痰、胸膜液、尿液、血液、皮肤和软组织感染、肝脓肿、脑膜炎、腹膜炎、角膜炎和心内膜炎等样本中均能分离<sup>[10]</sup>。缺陷短波单胞菌引起的感染主要发生在免疫功能低下的住院患者, 在医疗机构中并不多见, 只有少数严重机会性感染的临床病例报道<sup>[13]</sup>。临床研究和相关报道的缺乏, 缺陷短波单胞菌的系统治疗方案也较为缺乏, 导致临床治疗难度增加。缺陷短波单胞菌对多数抗菌药物呈现耐药性, 而本次检出的缺陷短波单胞菌仅对替加环素敏感, 进一步增加了治疗难度。针对缺陷短波单胞菌感染的治疗, 还需要更多的治疗经验和更准确的抗菌药物敏感性测试结果来改进治疗方案。

本例患者存在的医院感染高危因素: (1) 病情危重。该患者病情危重, 入院时无自主意识。重症患者营养及免疫功能较为低下, 通常会接受有创性操作, 是医院感染的高危人群。(2) 入院合并肺部感染。患者入院前7 h出现昏迷、呕吐, 存在误吸风险高, 进而逐步出现肺炎表现, 神经外科重症患者肺炎发生率 $> 30\%$ <sup>[14]</sup>, 入院时潜在的感染增加了医院感染的发生风险, 抗菌药物的应用也易造成后期发生医院感染时出现多重耐药情况。(3) 多次侵入性操作。由于病情变化, 患者在院期间多次行脑室外引流及腰大池引流等侵入性操作, 增加了医院感染的防控难度。(4) 高血糖。患者既往无糖尿病史, 入院监测空腹血糖高于正常值, 高血糖环境有利于细菌生长, 同时对免疫系统有抑制作用, 既往文献表明高血糖患者术后医院感染率高于非高血糖患者<sup>[15]</sup>。(5) 住院时间长。住院时间长会增加医院感染风险<sup>[15-16]</sup>, 本例患者病情较为危重, 疾病的救治导致住院时间的延长, 同时医院感染的发生也进一步导致住院时间增加。

神经外科住院患者发生颅内感染会增加救治难度, 早期应用高级别、广谱抗菌药物以期及早控制住感染病灶, 反而可能促使细菌耐药的情况发生。特别是脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌和缺陷短波单胞菌

均呈现天然多耐药的特性,且相关报道较少,救治经验不足。同时,细菌培养及药敏检测需要3 d左右的时间,等待药敏结果期间,经验性用药数据支持不足,延迟了救治时机。目前,新型抗微生物药物研发周期长,研发项目有限,因此为避免多重耐药菌在医疗机构中的传播,需加强合理使用现有抗菌药物和落实严格的医院感染控制措施<sup>[17]</sup>。

脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌和缺陷短波单胞菌均有可能寄生在医疗机构的水环境中,有研究发现医疗机构的水环境受耐药基因污染严重,水可能成为医院多重耐药菌储存源<sup>[18]</sup>,但是否有必要对医疗机构的水进行监测和消毒管理还需进一步的研究予以支持。本例患者所在病区近1个月未发现其他患者感染相同菌株,未发生多重耐药菌的传播,多重耐药患者各项隔离措施(床旁隔离、加强环境物表消毒、手卫生等)均落实到位。

对本例患者救治后分析,印证了脑膜脓毒性伊丽莎白杆菌和缺陷短波单胞菌具有广泛的耐药性,早期联合用药对于患者感染的救治成功有积极作用,提示了对于重症患者医疗机构内水环境可能是潜在的细菌感染来源,未来还需更多的研究及数据支持来探索医院感染防控方案的优化与完善。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 数据整理、文献收集与整理、论文撰写为韩璐,提供案例、论文修订为王均伟,张学斌审核

### 参 考 文 献

- [1] Yung CF, Maimwald M, Loo LH, et al. Elizabethkingia anophelis and association with tap water and handwashing, Singapore[J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(9): 1730-1733. DOI: 10.3201/eid2409.171843.
- [2] Ali A, Li M, Su JF, et al. Brevundimonas diminuta isolated from mines polluted soil immobilized cadmium (Cd<sup>2+</sup>) and zinc (Zn<sup>2+</sup>) through calcium carbonate precipitation: microscopic and spectroscopic investigations[J]. Sci Total Environ, 2021, 813(20): 152668. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152668.
- [3] Hayek SS, Abd TT, Cribbs SK, et al. Rare elizabethkingia meningosepticum meningitis case in an immunocompetent adult[J]. Emerg Microbes Infect, 2013, 2(4): e17. DOI: 10.1038/emi.2013.16.
- [4] Burnard D, Gore L, Henderson A, et al. Comparative genomics and antimicrobial resistance profiling of Elizabethkingia isolates reveal nosocomial transmission and in vitro susceptibility to fluoroquinolones, tetracyclines, and trimethoprim-sulfamethoxazole[J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(9): e00730-00720. DOI: 10.1128/JCM.00730-20.
- [5] Li Y, Liu T, Shi C, Wang B, et al. Epidemiological, clinical, and laboratory features of patients infected with elizabethkingia meningoseptica at a tertiary hospital in Hefei City, China[J]. Frontiers in Public Health, 2022, 10(1): 964046. DOI: 10.3389/fpubh.2022.964046.
- [6] Girdhar N, Kumari N, Krishnamachari A. Computational characterization and analysis of molecular sequence data of Elizabethkingia meningoseptica[J]. BMC Res Notes, 2022, 15(1): 133. DOI: 10.1186/s13104-022-06011-5.
- [7] Tak V, Mathur P, Varghese P, et al. Elizabethkingia meningoseptica: an emerging pathogen causing meningitis in a hospitalized adult trauma patient[J]. Indian J Med Microbiol, 2013, 31(3): 293-295. DOI: 10.4103/0255-0857.115653.
- [8] Comba IY, Schuetz AN, Misra A, et al. Antimicrobial susceptibility of elizabethkingia species: report from a reference laboratory[J]. J Clin Microbiol, 2022, 60(6): e0254121. DOI: 10.1128/jcm.02541-21.
- [9] Almatari K, Alhabsi R, Al-Rashdi M, et al. Elizabethkingia meningoseptica infection in neonates: two case reports from the eastern region of Oman[J]. Oman Med J, 2022, 37(5): e416. DOI: 10.5001/omj.2022.21.
- [10] Lupande-Mwenebitu D, Tshiyongo RK, Lunguya-Metila O, et al. First isolation and clinical case of brevundimonas diminuta in a newborn with low birth weight, in democratic republic of congo: a case report[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 7(11): 1-5. DOI: 10.3390/medicina7111227.
- [11] Burch J, Tatineni S, Enofe I, et al. Brevundimonas diminuta coinfection as source of pyogenic liver abscess[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(5): e236235. DOI: 10.1136/bcr-2020-236235.
- [12] Liang Q, Yu W, Shi Y, et al. Complete genome sequence of brevundimonas diminuta ATCC(B)19146 [J]. Microbiol Resour Announc, 2019, 8(13): e00083-00019. DOI: 10.1128/MRA.00083-19.
- [13] Chandra A, Das A, Sen M, et al. Brevundimonas diminuta infection in a case of nephrotic syndrome[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2017, 60(2): 279-281. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM\_679\_15.
- [14] 苏春艳, 钱锦钰, 郑蜀芳, 等. 6例危重症患者脑膜脓毒性伊丽莎白菌聚集性感染案例调查[J]. 中国消毒学杂志, 2022, 39(6): 442-445. DOI: 10.11726/j.issn.1001-7658.2022.06.012. Su CY, Qian JY, Zhen SF, et al. Investigation of meningeal septic Elizabeth cluster infection in 6 critically ill patients[J]. Chinese Journal of Disinfection, 2022, 39(6): 442-445.
- [15] 王益丽, 洪春霞, 章学媛, 等. 神经外科患者术后医院感染的临床特点与影响因素及对策分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(9): 1384-1387. DOI: 10.11816/en.ni.2018-171703. Wang YL, Hong CX, Zhang XY, et al. Clinical characteristics, risk factors and countermeasures for postoperative nosocomial infections in neurosurgery department patients[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2018, 28(9): 1384-1387.
- [16] 张洪鹏, 杜继臣, 李锦姬. 神经内科住院病例医院感染影响因素及对医疗费用的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(14): 2228-2231. DOI: 10.11816/en.ni.2021-210784. Zhang HP, Du JC, Li JJ. Influencing factors of nosocomial infection in inpatient neurology cases and its impact on medical costs[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2021, 31(14): 2228-2231.
- [17] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014 [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 Suppl 1: S9-S14. DOI: 10.1016/j.emi.2016.01.001.
- [18] 史庆丰, 王志翔, 鲍容, 等. 医院水环境中碳青霉烯类耐药细菌多样性及耐药基因[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(4): 605-609. DOI: 10.11816/en.ni.2022-211056. Shi QF, Wang ZX, Bao R, et al. Diversity of carbapenem-resistant bacteria and resistance genes in hospital water environment[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2022, 32(4): 605-609.

(收稿日期: 2023-07-25)

(本文编辑: 郑圣洁)