

## · 论著 ·

# 2005—2014年CHINET变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、摩根菌属及普罗威登菌属细菌耐药性监测

李金<sup>1</sup>, 胡志东<sup>1</sup>, 汪复<sup>2</sup>, 朱德妹<sup>2</sup>, 胡付品<sup>2</sup>, 孙自镛<sup>3</sup>, 陈中举<sup>3</sup>, 谢轶<sup>4</sup>, 康梅<sup>4</sup>, 徐英春<sup>5</sup>, 张小江<sup>5</sup>, 张朝霞<sup>6</sup>, 季萍<sup>6</sup>, 王传清<sup>7</sup>, 王爱敏<sup>7</sup>, 倪语星<sup>8</sup>, 孙景勇<sup>8</sup>, 俞云松<sup>9</sup>, 林洁<sup>9</sup>, 褚云卓<sup>10</sup>, 田素飞<sup>10</sup>, 徐元宏<sup>11</sup>, 沈继录<sup>11</sup>, 单斌<sup>12</sup>, 杜艳<sup>12</sup>, 卓超<sup>13</sup>, 苏丹虹<sup>13</sup>, 张泓<sup>14</sup>, 孔菁<sup>14</sup>, 魏莲花<sup>15</sup>, 吴玲<sup>15</sup>, 胡云建<sup>16</sup>, 艾效曼<sup>16</sup>, 韩艳秋<sup>17</sup>, 郭素芳<sup>17</sup>, 杨青<sup>18</sup>, 贾蓓<sup>19</sup>, 黄文祥<sup>19</sup>

**摘要:** 目的 了解国内主要地区临床分离变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、摩根菌属及普罗威登菌属细菌对常用抗菌药物的敏感性和耐药性。方法 对CHINET细菌耐药性监测网临床分离菌,采用纸片扩散法或自动化仪器法按统一方案进行药物敏感性试验。结果 2005—2014年分离出变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、摩根菌属、普罗威登菌属共计21 663株。10年间,变形杆菌属细菌的检出率呈上升趋势:2005年为1.41%,2014年为2.09%;沙雷菌属细菌的检出率呈上升趋势:2005年为0.99%,2014年为1.28%;枸橼酸杆菌属、摩根菌属和普罗威登菌属细菌的检出率基本无变化。变形杆菌属对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢他啶、头孢西丁、阿米卡星、替加环素耐药率低于10%。沙雷菌属对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、阿米卡星、替加环素耐药率低于10%。枸橼酸杆菌属对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、阿米卡星、替加环素耐药率低于20%。摩根菌属对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、阿米卡星、替加环素耐药率低于10%。普罗威登菌属对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、头孢西丁、替加环素耐药率低于20%。结论 10年中细菌耐药性仍呈增长趋势,严格采取有效的感控措施及合理用药是减缓耐药性增长的有效方法。

**关键词:** 变形杆菌属; 沙雷菌属; 枸橼酸杆菌属; 摩根菌属; 普罗威登菌属; 耐药性检测

作者单位: 1.天津医科大学总医院检验科, 天津 300052;  
2.复旦大学附属华山医院;  
3.华中科技大学同济医学院附属同济医院;  
4.四川大学华西医院;  
5.北京协和医院;  
6.新疆医科大学第一附属医院;  
7.复旦大学附属儿科医院;  
8.上海交通大学医学院附属瑞金医院;  
9.浙江大学医学院附属邵逸夫医院;  
10.中国医科大学附属第一医院;  
11.安徽医科大学第一附属医院;  
12.昆明医科大学第一附属医院;  
13.广州医科大学附属第一医院;  
14.上海交通大学附属儿童医院;  
15.甘肃省人民医院;  
16.北京医院;  
17.内蒙古医科大学附属医院;  
18.浙江大学附属第一医院;  
19.重庆医科大学附属第一医院。

作者简介: 李金(1979—)男,硕士,主管技师,主要从事抗菌药物耐药性监测工作。

通信作者: 胡志东, E-mail: huzhidong27@163.com。

中图分类号: R378 文献标识码: A 文章编号:

1009-7708(2016)03-0284-10

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.03.008

## Changing resistance profile of *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* and *Providencia* isolates in hospitals across China: data from CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program 2005-2014

LI Jin, HU Zhidong, WANG Fu, ZHU Demei, HU Fupin, SUN Ziyong, CHEN Zhongju, XIE Yi, KANG Mei, XU Yingchun, ZHANG Xiaojiang, ZHANG Zhaoxia, JI Ping, WANG Chuanqing, WANG Aimin, NI Yuxing, SUN Jingyong, YU Yunsong, LIN Jie, CHU Yunzhuo, TIAN Susei, XU Yuanhong, SHEN Jilu, SHAN Bin, DU Yan, ZHUO Chao, SU Danhong, ZHANG Hong, KONG Jing, WEI Lianhua, WU Ling,

HU Yunjian, AI Xiaoman, HAN Yanqiu, GUO Sufang, YANG Qing, JIA Bei, HUANG Wenxing. (Laboratory of Bacteriology and Clinical Immunology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

**Abstract:** **Objective** To understand the changing resistance profile of *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* and *Providencia* in hospitals across China according to the data from CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program 2005-2014. **Methods** Antimicrobial susceptibility was tested by using Kirby-Bauer method or automatic minimum inhibitory concentration determination according to a unified protocol. **Results** A total of 21 663 clinical isolates were collected from January 2005 to December 2014. The proportion of *Proteus* and *Serratia* isolates increased with time from 1.41% in 2005 to 2.09% in 2014, and from 0.99% in 2005 to 1.28% in 2014 among all the isolates. No change was found for the proportion of *Citrobacter*, *Morganella*, or *Providencia*. Less than 10% of the *Proteus* isolates were resistant to cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefoxitin, amikacin and tigecycline. Less than 10% of the *Serratia* isolates were resistant to cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam, amikacin and tigecycline. Less than 20% of the *Citrobacter* isolates were resistant to cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam, cefepime, amikacin and tigecycline. Less than 10% of the *Morganella* isolates were resistant to cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam, cefepime, amikacin and tigecycline. Less than 20% of the *Providencia* isolates were resistant to cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam, cefepime, cefoxitin and tigecycline. **Conclusions** The antibiotic resistance of *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* and *Providencia* isolates in hospitals across China is growing during the period from 2005 to 2014. Strengthening infection control and rational antibiotic use are effective to slow the growth of drug resistance.

**Key words:** *Proteus*; *Serratia*; *Citrobacter*; *Morganella*; *Providencia*; bacterial resistance surveillance

CHINET 细菌耐药性监测自 2005 年起对全国多个地区临床分离菌进行连续监测，包括 14 省市 19 所医院，按统一方案进行细菌耐药性监测，现将 10 年来变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、摩根菌属、普罗威登菌属的耐药性监测结果汇报如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 细菌** 2005—2014 年 CHINET 细菌耐药监测网所属的 19 所医院收集的非重复临床分离株。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922 和 ATCC 35218。

**1.1.2 培养基和抗菌药物纸片** 药敏试验用 MH 琼脂、抗菌药物纸片为美国 BBL 或英国 OXOID 公司产品。

### 1.2 方法

**1.2.1 药敏试验** 采用 CLSI 推荐的纸片扩散法 (K-B 法)，部分医院采用自动化仪器进行微量稀释法测定。

**1.2.2 ESBL 确证试验** 奇异变形杆菌的 ESBL 测定采用 CLSI 推荐的酶抑制剂增强试验进行。选用头孢他啶 (30 μg) 和头孢他啶-克拉维酸 (30 μg-10 μg); 头孢噻肟 (30 μg) 和头孢噻肟-克拉维酸 (30 μg-10 μg)。加克拉维酸的复合纸片的抑菌圈直径与不加克拉维酸的单药抑菌环直径相差 ≥5 mm 可判定为产 ESBL<sup>[1]</sup>。

**1.2.3 药敏试验结果的判断和数据分析处理** 按 CLSI 2014 年版标准判断药敏试验结果<sup>[1]</sup>。其中替加环素敏感折点参照 2013 年美国 FDA 标准中肠杆菌科细菌的 MIC 折点 (抑菌圈直径 ≤ 2 mg/L 为敏感，≥ 8 mg/L 为耐药)；K-B 法折点 (抑菌圈直径 ≤ 14 mm 为敏感，≥ 19 mm 为耐药)<sup>[2]</sup>。数据统计分析采用 WHONET 5.6 软件。

## 2 结果

### 2.1 细菌及其分布

2005—2014 年 19 所教学医院分离出变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、摩根菌属、普罗威登菌属共计 21 663 株。10 年间，变形杆菌属细菌的检出率呈上升趋势：2005 年为 1.41%，2014 年为 2.09%；沙雷菌属细菌的检出率呈上升趋势：2005 年为 0.99%，2014 年为 1.28%；枸橼酸杆菌属、摩根菌属和普罗威登菌属细菌的检出率基本无变化，见表 1。其中变形杆菌属 9 746 株，沙雷菌属 5 329 株、枸橼酸杆菌属 4 033 株、摩根菌属 1 925 株，普罗威登菌属 630 株。具体检出细菌见表 2。其中住院/门诊株数，变形杆菌属 7 631 株 / 2 115 株，沙雷菌属 4 901 株 / 428 株，枸橼酸杆菌属 3 527 株 / 506 株，摩根菌属 1 644 株 / 281 株，普罗威登菌属 586 株 / 44 株。各菌种儿童 (17 岁及以下) 菌株占比，变形杆菌属 13.6% (1 327 / 9 746)，沙雷菌属 10.7% (569 / 5 329)，枸橼酸杆菌属 12.0% (485 / 4 033)，摩根菌属 9.5% (183 / 1 925)，普罗威

表 1 变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、摩根菌属及普罗威登菌属细菌在所有临床分离株中的检出率

Table 1 Proportion of *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* and *Providencia* isolates among all the clinical isolates from 2005 to 2014

| Year | Total  | <i>Proteus</i> spp | <i>Serratia</i> spp | <i>Citrobacter</i> spp | <i>Morganella</i> spp | <i>Providencia</i> spp | [n (%) ] |
|------|--------|--------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| 2005 | 22 774 | 320 (1.41)         | 226 (0.99)          | 193 (0.85)             | 80 (0.35)             | 16 (0.07)              |          |
| 2006 | 33 945 | 541 (1.59)         | 224 (0.66)          | 222 (0.65)             | 143 (0.42)            | 35 (0.10)              |          |
| 2007 | 36 001 | 523 (1.45)         | 253 (0.70)          | 277 (0.77)             | 127 (0.35)            | 41 (0.11)              |          |
| 2008 | 36 216 | 642 (1.77)         | 273 (0.75)          | 264 (0.73)             | 138 (0.38)            | 59 (0.16)              |          |
| 2009 | 43 670 | 876 (2.01)         | 389 (0.89)          | 345 (0.79)             | 146 (0.33)            | 68 (0.16)              |          |
| 2010 | 47 850 | 883 (1.85)         | 437 (0.91)          | 350 (0.73)             | 195 (0.41)            | 70 (0.15)              |          |
| 2011 | 59 287 | 1 106 (1.87)       | 535 (0.90)          | 376 (0.63)             | 165 (0.28)            | 65 (0.11)              |          |
| 2012 | 72 397 | 1 424 (1.97)       | 923 (1.27)          | 573 (0.79)             | 280 (0.39)            | 99 (0.14)              |          |
| 2013 | 84 572 | 1 777 (2.10)       | 1 059 (1.25)        | 789 (0.93)             | 298 (0.35)            | 79 (0.09)              |          |
| 2014 | 78 955 | 1 654 (2.09)       | 1 010 (1.28)        | 644 (0.83)             | 353 (0.45)            | 98 (0.12)              |          |

表 2 10 年间 5 种菌属中各菌种的分布

Table 2 Distribution of *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* and *Providencia* isolates during the period from 2005 to 2014

| Species                              | Number       | [n (%) ] |
|--------------------------------------|--------------|----------|
| <i>Proteus</i> spp                   | 9 746        |          |
| <i>Proteus mirabilis</i>             | 8 066 (82.8) |          |
| <i>Proteus vulgaris</i>              | 1 393 (14.3) |          |
| <i>Proteus penneri</i>               | 238 (2.4)    |          |
| Other <i>Proteus</i>                 | 49 (0.5)     |          |
| <i>Serratia</i> spp                  | 5 329        |          |
| <i>Serratia marcescens</i>           | 4 663 (87.5) |          |
| <i>Serratia fonticola</i>            | 284 (5.3)    |          |
| <i>Serratia liquefaciens</i>         | 244 (4.6)    |          |
| <i>Serratia odorifera</i>            | 47 (0.9)     |          |
| <i>Serratia plymuthica</i>           | 39 (0.7)     |          |
| <i>Serratia rubidaea</i>             | 26 (0.5)     |          |
| Other <i>Serratia</i>                | 26 (0.5)     |          |
| <i>Citrobacter</i> spp               | 4 033        |          |
| <i>Citrobacter freundii</i>          | 2 936 (72.8) |          |
| <i>Citrobacter koseri (diversus)</i> | 530 (13.1)   |          |
| <i>Citrobacter braakii</i>           | 300 (7.4)    |          |
| <i>Citrobacter amalonaticus</i>      | 77 (1.9)     |          |
| Other <i>Citrobacter</i>             | 76 (1.9)     |          |
| <i>Citrobacter farmeri</i>           | 51 (1.3)     |          |
| <i>Citrobacter youngae</i>           | 47 (1.2)     |          |
| <i>Citrobacter sedlakii</i>          | 15 (0.4)     |          |
| <i>Citrobacter werkmanii</i>         | 1 (0.02)     |          |
| <i>Morganella</i> spp                | 1 925        |          |
| <i>Morganella morganii</i>           | 1 901 (98.8) |          |
| Other <i>Morganella</i>              | 24 (1.2)     |          |
| <i>Providencia</i> spp               | 630          |          |
| <i>Providencia rettgeri</i>          | 349 (55.4)   |          |
| <i>Providencia stuartii</i>          | 244 (38.7)   |          |
| <i>Providencia alcalifaciens</i>     | 20 (3.2)     |          |
| Other <i>Providencia</i>             | 17 (2.7)     |          |

登菌属 3.2% ( 20/630 )。

住院患者分离率以 ICU、泌尿外科、普通外科、普通内科、神经外科为最多，分别占全部 5 个菌属检出细菌数的 9.9%、5.9%、4.6%、4.6%、3.5%。

标本来源以痰液和尿液为最多，其次为分泌物、血、伤口、脓液，分别占总检出细菌株的 33.8% ( 7 326 株)、30.2% ( 6 554 株)、6.6% ( 1 424 株)、3.9% ( 852 株)、2.7% ( 585 株)、2.6% ( 575 株)。各菌属中变形杆菌属以尿液和痰液标本多见，占 40.8% 和 21.3%，沙雷菌属以痰液标本为主，占 63.2%，枸橼酸杆菌属以尿液和痰液标本多见，占 31.9% 和 28.6%，摩根菌属以尿液和痰液标本为主，占 32.5% 和 23.4%，普罗威登菌属以痰液和尿液标本为主，占 44.4% 和 31.4%。

10 年连续监测中发现，每年 7—9 月份细菌检出率最高，平均为 29.2% ( 26.1%~32.8% )。

## 2.2 细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率

**2.2.1 变形杆菌属** 变形杆菌属细菌中主要是奇异变形杆菌 ( 82.8%)，有 3 673 株细菌进行了 ESBL 检测，检出率为 31.4%，10 年间呈锯齿状升高的趋势，从 2005 年的 17.2% 发展为 2014 年的 39.8%，见表 3。变形杆菌属对头孢唑林、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率超过 50% ( 57.4% , 54.6% )，对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢他啶、头孢西丁、阿米卡星、替加环素耐药率低于 10% ( 1.6%~7.4% )，对厄他培南、亚胺培南、美罗培南耐药率分别为 1.5%、9.3%、1.5%，见表 4。

**2.2.2 沙雷菌属** 沙雷菌属以黏质沙雷菌为主 ( 87.5% )，沙雷菌属对氨苄西林-舒巴坦、头孢唑林、

表3 奇异变形杆菌对抗菌药物的耐药率和敏感率  
Table 3 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to antimicrobial agents

| Antimicrobial agent           | <i>P. mirabilis</i> (n=8 066) |      | <i>P. mirabilis</i> ESBL(+) (n=1 163) |      | <i>P. mirabilis</i> ESBL(-) (n=2 510) |      | (%) |
|-------------------------------|-------------------------------|------|---------------------------------------|------|---------------------------------------|------|-----|
|                               | R                             | S    | R                                     | S    | R                                     | S    |     |
| Piperacillin                  | 25.3                          | 66.3 | 68.9                                  | 14.7 | 10.8                                  | 83.5 |     |
| Cefoperazone-sulbactam        | 1.5                           | 95.7 | 3.0                                   | 90.9 | 0.9                                   | 97.8 |     |
| Ampicillin-sulbactam          | 23.2                          | 68.1 | 52.8                                  | 31.5 | 15.7                                  | 76.7 |     |
| Piperacillin-tazobactam       | 1.6                           | 96.6 | 2.1                                   | 94.0 | 0.8                                   | 98.0 |     |
| Cefazolin                     | 50.1                          | 15.1 | 97.0                                  | 1.1  | 38.2                                  | 18.5 |     |
| Cefuroxime                    | 33.1                          | 66.2 | 92.9                                  | 6.2  | 13.2                                  | 85.9 |     |
| Ceftazidime                   | 6.2                           | 91.9 | 17.9                                  | 77.1 | 1.2                                   | 97.9 |     |
| Cefotaxime                    | 28.2                          | 69.0 | 93.1                                  | 5.0  | 7.6                                   | 89.6 |     |
| Cefepime                      | 11.6                          | 73.8 | 38.4                                  | 25.0 | 2.1                                   | 89.2 |     |
| Cefoxitin                     | 4.4                           | 93.0 | 8.2                                   | 86.0 | 2.6                                   | 95.3 |     |
| Ertapenem                     | 1.5                           | 95.5 | 3.3                                   | 94.1 | 0.6                                   | 96.6 |     |
| Imipenem                      | 8.7                           | 79.6 | 10.3                                  | 77.0 | 8.3                                   | 82.6 |     |
| Meropenem                     | 1.5                           | 96.6 | 1.5                                   | 96.8 | 0.6                                   | 98.2 |     |
| Amikacin                      | 7.4                           | 91.3 | 19.4                                  | 78.5 | 3.1                                   | 96.0 |     |
| Gentamicin                    | 30.9                          | 62.9 | 61.1                                  | 27.6 | 19.9                                  | 75.3 |     |
| Ciprofloxacin                 | 38.9                          | 53.1 | 75.5                                  | 15.1 | 30.4                                  | 61.6 |     |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 57.8                          | 40.7 | 91.3                                  | 8.0  | 48.8                                  | 49.8 |     |
| Tigecycline                   | 7.9                           | 62.2 | 15.6                                  | 57.7 | 3.2                                   | 69.2 |     |

表4 10年间变形杆菌属细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率  
Table 4 Susceptibility of *Proteus* isolates to antimicrobial agents during the periods from 2005 to 2014

| Antimicrobial agent           | Total (n=9 746) |      | 2005-2008 (n=2 026) |      | 2009-2011 (n=2 865) |      | 2011-2014 (n=4 855) |      | (%) |
|-------------------------------|-----------------|------|---------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|-----|
|                               | R               | S    | R                   | S    | R                   | S    | R                   | S    |     |
| Piperacillin                  | 23.2            | 69.0 | 22.8                | 71.1 | 24.3                | 69.8 | 22.6                | 66.9 |     |
| Cefoperazone-sulbactam        | 1.6             | 95.7 | 1.5                 | 95.7 | 1.5                 | 96.1 | 1.8                 | 95.4 |     |
| Ampicillin-sulbactam          | 21.8            | 68.9 | 13.9                | 75.6 | 20.2                | 71.9 | 26.9                | 63.4 |     |
| Piperacillin-tazobactam       | 1.6             | 96.7 | 2.1                 | 96.3 | 2.3                 | 95.4 | 0.9                 | 97.6 |     |
| Cefazolin                     | 57.4            | 13.1 | 52.8                | 15.7 | 54.4                | 16.9 | 62.3                | 8.9  |     |
| Cefuroxime                    | 41.2            | 57.8 | 36.9                | 62.0 | 39.4                | 59.6 | 45.8                | 53.2 |     |
| Ceftazidime                   | 6.1             | 92.1 | 6.5                 | 91.5 | 7.0                 | 91.1 | 5.3                 | 93.1 |     |
| Cefotaxime                    | 26.1            | 70.8 | 21.7                | 75.1 | 25.5                | 70.7 | 30.0                | 67.6 |     |
| Cefepime                      | 10.7            | 75.9 | 10.6                | 76.8 | 12.7                | 74.0 | 9.6                 | 76.6 |     |
| Cefoxitin                     | 4.3             | 92.7 | 4.8                 | 92.5 | 4.7                 | 93.0 | 3.5                 | 92.7 |     |
| Ertapenem                     | 1.5             | 95.7 | 3.1                 | 95.3 | 1.3                 | 95.7 | 1.5                 | 95.7 |     |
| Imipenem                      | 9.3             | 78.0 | 5.5                 | 76.0 | 7.9                 | 78.2 | 12.3                | 78.9 |     |
| Meropenem                     | 1.5             | 96.6 | 1.9                 | 95.4 | 1.3                 | 95.6 | 1.4                 | 97.9 |     |
| Amikacin                      | 6.7             | 92.2 | 12.4                | 86.3 | 7.2                 | 91.2 | 3.9                 | 95.2 |     |
| Gentamicin                    | 27.8            | 66.5 | 31.6                | 66.0 | 28.6                | 67.2 | 25.8                | 66.4 |     |
| Ciprofloxacin                 | 34.8            | 57.4 | 29.0                | 62.8 | 33.0                | 59.5 | 38.3                | 53.8 |     |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 54.6            | 43.4 | 53.4                | 44.6 | 56.3                | 40.4 | 54.1                | 44.7 |     |
| Tigecycline                   | 7.4             | 65.1 | NA                  | NA   | 11.1                | 73.0 | 7.3                 | 64.8 |     |

NA, not available.

头孢呋辛耐药率超过70%（73.9%、97%、87.4%），对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、阿米卡星和替加环素耐药率低于10%（3.1%~9.0%），对厄他培南、亚胺培南、美罗培南耐药率分别为6.3%、5.7%、4.7%。

10年监测发现，对头孢他啶耐药率下降明显，由2005年31.2%降至2014年8.5%。阿米卡星耐药率也由2005年33.6%降至3.2%。头孢哌酮-舒巴坦耐药率增长近一倍（2005年的3.6%增至2014年的6.8%）。厄他培南和美罗培南耐药率增长最快，分别由2005年的1.6%和0.5%增长至2014年的6.8%和7.0%，见表5。

**2.2.3 梭状芽孢杆菌属** 梭状芽孢杆菌属中以弗劳地梭状芽孢杆菌为主（72.8%）。该菌属对头孢唑林、头孢西丁耐药率超过70%（86.6%、73.8%），对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、阿米卡星、替加环素耐药率低于20%（1.8%~19.7%），对厄他培南、亚胺培南、美罗培南耐药率分别为6.7%、7.2%、6.1%。

10年间对哌拉西林-他唑巴坦耐药率下降明显，由2005年20.9%降至2014年9.2%。对阿米卡星耐药率也由2005年的19.3%降至2014年的

5.2%。除对头孢唑林、头孢西丁、厄他培南、美罗培南耐药率有所上升，对其余抗菌药物耐药率均呈下降趋势，见表6。

**2.2.4 摩根菌属** 摩根菌属细菌中主要是摩根摩根菌（98.8%）。摩根菌属对头孢唑林、头孢呋辛耐药率较高（98.2%、77.6%），对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、阿米卡星、替加环素耐药率低于10%（2.5%~5.4%），对厄他培南、亚胺培南、美罗培南耐药率分别为1.8%、21.0%、1.8%。

10年监测数据显示，随着时间推移对阿米卡星、庆大霉素耐药率呈下降趋势，分别由2005年15.2%降到2014年的1.2%和2005年的51.3%降到2014年27.9%。其余变化不大，见表7。

**2.2.5 普罗威登菌属** 普罗威登菌属对氨苄西林-舒巴坦、头孢唑林、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率超过60%（60.9%、84.1%、68.1%），对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、头孢西丁、替加环素耐药率低于20%（7.6%~15.7%），对厄他培南、亚胺培南、美罗培南耐药率分别为5.4%、15.4%、5.3%，见表8。

表5 10年间沙雷菌属细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率

Table 5 Susceptibility of *Serratia* isolates to antimicrobial agents during the periods from 2005 to 2014

| Antimicrobial agent           | Total (n=5 329) |      | 2005-2008 (n=976) |      | 2009-2011 (n=1 361) |      | 2011-2014 (n=2 992) |      | (%) |
|-------------------------------|-----------------|------|-------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|-----|
|                               | R               | S    | R                 | S    | R                   | S    | R                   | S    |     |
| Piperacillin                  | 27.0            | 69.5 | 30.4              | 66.3 | 22.5                | 74.1 | 28.3                | 68.2 |     |
| Cefoperazone-sulbactam        | 6.2             | 85.0 | 2.5               | 87.2 | 5.9                 | 86.5 | 7.8                 | 83.3 |     |
| Ampicillin-sulbactam          | 73.9            | 15.8 | 77.1              | 13.6 | 69.4                | 19.1 | 75.2                | 14.9 |     |
| Piperacillin-tazobactam       | 5.1             | 89.9 | 4.0               | 87.8 | 5.3                 | 88.4 | 5.3                 | 91.3 |     |
| Cefazolin                     | 97.0            | 1.2  | 97.4              | 1.7  | 96.4                | 1.6  | 97.1                | 0.8  |     |
| Cefuroxime                    | 87.4            | 7.2  | 86.3              | 7.5  | 84.7                | 8.8  | 89.9                | 5.8  |     |
| Ceftazidime                   | 12.0            | 83.3 | 20.4              | 74.5 | 12.1                | 82.8 | 8.6                 | 87.0 |     |
| Cefotaxime                    | 31.5            | 59.6 | 34.8              | 56.6 | 25.0                | 64.7 | 34.1                | 57.9 |     |
| Cefepime                      | 12.4            | 74.6 | 12.0              | 69.1 | 13.7                | 74.2 | 11.9                | 76.5 |     |
| Cefoxitin                     | 29.2            | 39.2 | 35.7              | 41.0 | 23.8                | 47.3 | 27.1                | 33.4 |     |
| Ertapenem                     | 6.3             | 91.2 | 1.6               | 96.8 | 3.9                 | 90.6 | 7.6                 | 91.1 |     |
| Imipenem                      | 5.7             | 84.2 | 3.9               | 80.7 | 5.6                 | 84.9 | 6.4                 | 85.1 |     |
| Meropenem                     | 4.7             | 93.7 | 1.9               | 95.5 | 3.7                 | 93.8 | 6.6                 | 92.8 |     |
| Amikacin                      | 9.0             | 90.1 | 23.4              | 75.3 | 9.8                 | 89.6 | 3.9                 | 95.3 |     |
| Gentamicin                    | 19.9            | 79.4 | 26.8              | 72.8 | 17.9                | 81.6 | 18.6                | 80.7 |     |
| Ciprofloxacin                 | 12.9            | 80.2 | 8.1               | 82.4 | 10.9                | 82.1 | 15.3                | 78.6 |     |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 11.1            | 85.3 | 9.7               | 87.7 | 17.1                | 73.1 | 8.9                 | 90.1 |     |
| Tigecycline                   | 3.1             | 90.1 | NA                | NA   | 13.5                | 81.1 | 2.8                 | 90.4 |     |

NA, not available.

表6 10年间枸橼酸杆菌属细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率  
Table 6 Susceptibility of *Citrobacter* isolates to antimicrobial agents during the periods from 2005 to 2014

| Antimicrobial agent           | Total (n=4 033) |      | 2005-2008 (n=956) |      | 2009-2011 (n=1 071) |      | 2011-2014 (n=2 006) |      |
|-------------------------------|-----------------|------|-------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|
|                               | R               | S    | R                 | S    | R                   | S    | R                   | S    |
| Piperacillin                  | 52.1            | 40.1 | 61.3              | 32.3 | 55.1                | 38.5 | 43.5                | 46.7 |
| Cefoperazone-sulbactam        | 12.2            | 73.2 | 11.1              | 73.6 | 13.7                | 71.4 | 12.0                | 73.9 |
| Ampicillin-sulbactam          | 52.1            | 40.9 | 57.1              | 35.8 | 54.0                | 39.2 | 46.5                | 46.5 |
| Piperacillin-tazobactam       | 14.0            | 72.7 | 18.6              | 63.3 | 18.0                | 68.4 | 9.6                 | 79.7 |
| Cefazolin                     | 86.6            | 7.2  | 86.7              | 8.8  | 88.5                | 7.1  | 85.5                | 6.1  |
| Cefuroxime                    | 52.2            | 43.3 | 58.0              | 38.4 | 53.1                | 42.4 | 46.9                | 48.0 |
| Ceftazidime                   | 35.9            | 58.3 | 37.7              | 55.3 | 38.8                | 54.7 | 33.2                | 62.1 |
| Cefotaxime                    | 49.8            | 43.5 | 55.8              | 37.6 | 50.3                | 42.8 | 44.5                | 48.9 |
| Cefepime                      | 19.7            | 66.8 | 25.8              | 55.4 | 22.5                | 59.5 | 15.5                | 75.9 |
| Cefoxitin                     | 73.8            | 22.8 | 70.0              | 26.2 | 80.5                | 17.2 | 72.8                | 23.1 |
| Ertapenem                     | 6.7             | 88.9 | 7.1               | 81.8 | 5.7                 | 87.6 | 7.1                 | 90.1 |
| Imipenem                      | 7.2             | 82.3 | 9.4               | 71.8 | 7.4                 | 79.2 | 6.0                 | 88.9 |
| Meropenem                     | 6.1             | 91.5 | 5.6               | 90.6 | 5.7                 | 90.7 | 6.7                 | 92.5 |
| Amikacin                      | 9.2             | 88.6 | 16.7              | 78.6 | 10.4                | 87.1 | 4.8                 | 94.3 |
| Gentamicin                    | 29.7            | 68.9 | 37.5              | 61.1 | 33.7                | 63.9 | 23.9                | 75.1 |
| Ciprofloxacin                 | 26.9            | 65.6 | 34.4              | 57.0 | 30.5                | 61.8 | 21.5                | 71.6 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 37.1            | 60.5 | 47.4              | 51.5 | 41.6                | 51.2 | 29.6                | 70.1 |
| Tigecycline                   | 1.8             | 95.0 | NA                | NA   | 2.7                 | 91.9 | 1.7                 | 95.2 |

NA, not available.

表7 10年间摩根菌属细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率  
Table 7 Susceptibility of *Morganella* isolates to antimicrobial agents during the periods from 2005 to 2014

| Antimicrobial agent           | Total (n=1 925) |      | 2005-2008 (n=488) |      | 2009-2011 (n=506) |      | 2011-2014 (n=931) |      |
|-------------------------------|-----------------|------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
|                               | R               | S    | R                 | S    | R                 | S    | R                 | S    |
| Piperacillin                  | 23.9            | 65.8 | 31.1              | 57.6 | 24.2              | 64.2 | 18.3              | 73.1 |
| Cefoperazone-sulbactam        | 2.5             | 90.7 | 1.9               | 91.0 | 1.6               | 91.8 | 3.4               | 89.8 |
| Ampicillin-sulbactam          | 52.4            | 24.7 | 45.3              | 29.8 | 52.4              | 26.6 | 56.8              | 20.3 |
| Piperacillin-tazobactam       | 4.1             | 92.8 | 3.3               | 92.6 | 4.4               | 92.0 | 4.3               | 93.2 |
| Cefazolin                     | 98.2            | 1.1  | 97.9              | 1.5  | 98.6              | 0.6  | 98.3              | 1.1  |
| Cefuroxime                    | 77.6            | 13.1 | 74.1              | 13.9 | 79.2              | 14.5 | 79.4              | 11.4 |
| Ceftazidime                   | 14.0            | 78.8 | 14.0              | 73.6 | 13.9              | 78.5 | 14.1              | 82.1 |
| Cefotaxime                    | 27.6            | 65.7 | 33.4              | 59.5 | 26.2              | 64.6 | 23.5              | 71.9 |
| Cefepime                      | 4.8             | 86.0 | 5.1               | 83.5 | 4.4               | 85.5 | 4.9               | 87.6 |
| Cefoxitin                     | 20.0            | 44.8 | 24.2              | 41.6 | 20.4              | 50.2 | 14.3              | 44.2 |
| Ertapenem                     | 1.8             | 96.8 | 2.4               | 97.6 | 0.8               | 96.2 | 2.3               | 97.0 |
| Imipenem                      | 21.0            | 41.1 | 21.6              | 30.0 | 18.9              | 40.7 | 22.1              | 49.3 |
| Meropenem                     | 1.8             | 96.2 | 0.9               | 94.8 | 2.4               | 96.3 | 2.0               | 97.1 |
| Amikacin                      | 5.4             | 93.4 | 12.8              | 85.3 | 4.2               | 94.9 | 2.0               | 96.9 |
| Gentamicin                    | 35.0            | 60.7 | 45.3              | 50.9 | 34.3              | 62.6 | 29.9              | 64.8 |
| Ciprofloxacin                 | 24.9            | 57.5 | 32.2              | 44.8 | 24.9              | 56.3 | 21.1              | 64.9 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 54.1            | 43.4 | 63.4              | 35.3 | 59.2              | 35.8 | 46.1              | 52.5 |
| Tigecycline                   | 5.3             | 83.3 | NA                | NA   | 0                 | 83.3 | 5.4               | 83.3 |

NA, not available.

**2.2.6 多重耐药(MDR)和碳青霉烯类耐药肠杆菌(CRE)5种菌属中菌株的检出率统计发现,MDR菌株以普罗威登菌属检出率最高(11.0%),逐年以锯齿状变化;枸橼酸杆菌属次之(9.6%),但其随年**

份呈下降趋势;摩根菌属检出率最低(2.0%);变形杆菌属和沙雷菌属在5%左右。CRE菌株以摩根菌属检出率最高(18.9%),沙雷菌属最低(6.8%)。见表9、表10。

表8 10年间普罗威登菌属细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率  
Table 8 Susceptibility of *Providencia* isolates to antimicrobial agents during the periods from 2005 to 2014

| Antimicrobial agent           | Total (n=630) |      | 2005-2008 (n=151) |      | 2009-2011 (n=203) |      | 2011-2014 (n=276) |      | (%) |
|-------------------------------|---------------|------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|-----|
|                               | R             | S    | R                 | S    | R                 | S    | R                 | S    |     |
| Piperacillin                  | 36.9          | 47.6 | 53.0              | 30.9 | 34.6              | 48.9 | 26.6              | 59.4 |     |
| Cefoperazone-sulbactam        | 10.9          | 82.9 | 10.8              | 87.2 | 10.5              | 81.1 | 11.4              | 81.5 |     |
| Ampicillin-sulbactam          | 60.9          | 27.1 | 74.8              | 19.6 | 62.1              | 25.3 | 50.3              | 33.5 |     |
| Piperacillin-tazobactam       | 7.6           | 86.3 | 8.0               | 87.3 | 9.6               | 82.2 | 6.0               | 88.8 |     |
| Cefazolin                     | 84.1          | 7.1  | 84.8              | 7.6  | 77.0              | 11.1 | 87.7              | 4.6  |     |
| Cefuroxime                    | 37.7          | 58.0 | 49.0              | 47.6 | 25.7              | 71.5 | 41.3              | 51.7 |     |
| Ceftazidime                   | 21.9          | 76.1 | 22.7              | 74.0 | 16.9              | 82.6 | 25.5              | 72.1 |     |
| Cefotaxime                    | 29.1          | 64.6 | 37.4              | 53.1 | 20.1              | 73.6 | 31.6              | 65.4 |     |
| Cefepime                      | 15.7          | 73.5 | 17.4              | 63.1 | 15.1              | 81.4 | 15.3              | 73.5 |     |
| Cefoxitin                     | 14.6          | 83.8 | 17.0              | 83.0 | 21.4              | 78.6 | 8.2               | 87.8 |     |
| Ertapenem                     | 5.4           | 92.3 | 0                 | 100  | 2.6               | 96.1 | 8.8               | 87.7 |     |
| Imipenem                      | 15.4          | 67.8 | 7.3               | 72.0 | 10.4              | 74.6 | 26.2              | 57.9 |     |
| Meropenem                     | 5.3           | 93.6 | 1.4               | 98.6 | 2.2               | 96.8 | 10.3              | 88.0 |     |
| Amikacin                      | 36.3          | 61.0 | 56.7              | 39.3 | 51.1              | 47.3 | 14.3              | 83.0 |     |
| Gentamicin                    | 46.8          | 47.9 | 65.3              | 31.3 | 56.9              | 40.1 | 29.3              | 62.6 |     |
| Ciprofloxacin                 | 53.5          | 34.8 | 71.3              | 20.7 | 57.7              | 29.6 | 40.6              | 46.5 |     |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 68.1          | 28.6 | 79.3              | 18.6 | 73.7              | 21.2 | 56.2              | 41.2 |     |
| Tigecycline                   | 13.6          | 54.5 | NA                | NA   | 20.0              | 40.0 | 13.3              | 55.4 |     |

NA, not available.

表9 5种菌属中MDR菌株的检出率  
Table 9 Prevalence of multi-drug resistant strains among five bacterial species from 2005 to 2014

| Year  | <i>Proteus</i> spp |     | <i>Serratia</i> spp |     | <i>Citrobacter</i> spp |      | <i>Morganella</i> spp |     | <i>Providencia</i> spp |      |
|-------|--------------------|-----|---------------------|-----|------------------------|------|-----------------------|-----|------------------------|------|
|       | MDR strain/total   | %   | MDR strain/total    | %   | MDR strain/total       | %    | MDR strain/total      | %   | MDR strain/total       | %    |
| 2005  | 16/320             | 5.0 | 7/226               | 3.1 | 35/193                 | 18.1 | 6/80                  | 7.5 | 2/16                   | 12.5 |
| 2006  | 19/541             | 3.5 | 6/224               | 2.7 | 31/222                 | 14.0 | 4/143                 | 2.8 | 2/35                   | 5.7  |
| 2007  | 30/523             | 5.7 | 11/253              | 4.3 | 39/277                 | 14.1 | 3/127                 | 2.4 | 4/41                   | 9.8  |
| 2008  | 45/642             | 7.0 | 10/273              | 3.7 | 37/264                 | 14.0 | 2/138                 | 1.4 | 12/59                  | 20.3 |
| 2009  | 55/876             | 6.3 | 25/389              | 6.4 | 43/345                 | 12.5 | 4/146                 | 2.7 | 13/68                  | 19.1 |
| 2010  | 49/883             | 5.5 | 8/437               | 1.8 | 43/350                 | 12.3 | 1/195                 | 0.5 | 6/70                   | 8.6  |
| 2011  | 84/1 106           | 7.6 | 30/535              | 5.6 | 38/376                 | 10.1 | 3/165                 | 1.8 | 4/65                   | 6.2  |
| 2012  | 89/1 424           | 6.2 | 37/923              | 4.0 | 40/573                 | 7.0  | 6/280                 | 2.1 | 16/99                  | 16.2 |
| 2013  | 85/1 777           | 4.8 | 46/1 059            | 4.3 | 42/789                 | 5.3  | 5/298                 | 1.7 | 7/79                   | 8.9  |
| 2014  | 88/1 654           | 5.3 | 55/1 010            | 5.4 | 41/644                 | 6.4  | 4/353                 | 1.1 | 3/98                   | 3.1  |
| Total | 560/9 746          | 5.7 | 235/5 329           | 4.4 | 389/4 033              | 9.6  | 38/1 925              | 2.0 | 69/630                 | 11.0 |

MDR, multi-drug resistant.

表 10 5 种菌属中 CRE 菌株的检出率

Table 10 Prevalence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* strains among five bacterial species from 2005 to 2014

| Year  | <i>Proteus</i> spp |      | <i>Serratia</i> spp |     | <i>Citrobacter</i> spp |      | <i>Morganella</i> spp |      | <i>Providencia</i> spp |      |
|-------|--------------------|------|---------------------|-----|------------------------|------|-----------------------|------|------------------------|------|
|       | CRE strain/total   | %    | CRE strain/total    | %   | CRE strain/total       | %    | CRE strain/total      | %    | CRE strain/total       | %    |
| 2005  | 19/320             | 5.9  | 12/226              | 5.3 | 19/193                 | 9.8  | 19/80                 | 23.8 | 3/16                   | 18.8 |
| 2006  | 30/541             | 5.5  | 13/224              | 5.8 | 26/222                 | 11.7 | 36/143                | 25.2 | 4/35                   | 11.4 |
| 2007  | 35/523             | 6.7  | 12/253              | 4.7 | 20/277                 | 7.2  | 17/127                | 13.4 | 1/41                   | 2.4  |
| 2008  | 45/642             | 7.0  | 8/273               | 2.9 | 35/264                 | 13.3 | 34/138                | 24.6 | 3/59                   | 5.0  |
| 2009  | 66/876             | 7.5  | 22/389              | 5.6 | 27/345                 | 7.8  | 23/146                | 15.8 | 1/68                   | 1.5  |
| 2010  | 52/883             | 5.9  | 36/437              | 8.2 | 35/350                 | 10.0 | 28/195                | 14.4 | 7/70                   | 10.0 |
| 2011  | 118/1 106          | 10.7 | 33/535              | 6.2 | 24/376                 | 6.4  | 46/165                | 27.9 | 19/65                  | 29.2 |
| 2012  | 218/1 424          | 15.3 | 66/923              | 7.2 | 35/573                 | 6.1  | 67/280                | 23.9 | 26/99                  | 26.3 |
| 2013  | 159/1 777          | 8.9  | 84/1 059            | 7.9 | 56/789                 | 7.1  | 38/298                | 12.8 | 21/79                  | 26.6 |
| 2014  | 148/1 654          | 8.9  | 76/1 010            | 7.5 | 67/644                 | 10.4 | 55/353                | 15.6 | 19/98                  | 19.4 |
| Total | 890/9 746          | 9.1  | 362/5 329           | 6.8 | 344/4 033              | 8.5  | 363/1 925             | 18.8 | 104/630                | 16.5 |

CRE, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.

**2.2.7 不同人群和科室 5 种菌属耐药率比较** 对各菌属门诊与住院患者耐药率比较发现, 变形杆菌属住院患者抗菌药物耐药率均较门诊患者高, 耐药率数值平均增加 6.78 个百分点, 其 ESBL 检出率同样住院患者较门诊患者略高 (32.0 % 对 28.2 %)。普罗威登菌属除头孢唑林住院患者耐药率略低于门诊患者外, 其余抗菌药物耐药率均高于门诊患者, 构橼酸杆菌属除了替加环素外亦是如此。摩根菌属和沙雷菌属住院患者耐药率较高。

除普罗威登菌属儿童患者检出数量极少 (20 株) 无法与成年患者进行耐药率比较, 其余变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属、摩根菌属均显示出成年患者细菌耐药率要高于儿童患者, 耐药率数值平均高 6.39 个百分点, 其中变形杆菌属中亚胺培南耐药率成年患者高出儿童患者一倍 (10.4 % 与 4.9 %)。ESBL 检出率成年患者较儿童患者要高 (儿童检出率 21.0 %, 成人 31.5 %)。第三代头孢菌素中只有头孢噻肟对变形杆菌属、摩根菌属、沙雷菌属成年患者较儿童患者耐药率数值增加, 而头孢他啶增加并不明显。

ICU 与其他住院患者分离菌对抗菌药物耐药率比较平均增加 7.13 个百分点 (0.8~31.2)。变形杆菌属中 ICU 患者头孢噻肟耐药率为 43.3 %, 其他住院患者耐药率仅为 27.8 %; ESBL 检出率其他住院患者为 30.1 %, 而 ICU 患者则为 42.9 %。沙雷菌属对碳青霉烯类耐药率变化较大, ICU 与非 ICU

住院患者分别为厄他培南 (17.4 % 对 4.6 %)、亚胺培南 (13.0 % 对 4.5 %)、美罗培南 (11.5 % 对 3.4 %)。

**2.2.8 不同检测方法的耐药率比较** 变形杆菌属中亚胺培南纸片法耐药率为 3.3 %, 而微量内汤稀释法耐药率高达 35.9 %, 此现象同样出现在摩根菌属、普罗威登菌属对亚胺培南耐药率统计中 (纸片扩散法 15.9 % 和 5.5 %, 微量内汤稀释法 44.1 % 和 51.3 %), 但沙雷菌属和枸橼酸杆菌属并无此现象。

### 3 讨论

变形杆菌属为泌尿系统感染最常见的病原菌之一。其产 ESBL、头孢菌素酶 (AmpC 酶) 及金属  $\beta$  内酰胺酶 (MBL) 等是对  $\beta$  内酰胺类抗生素耐药的主要原因。产 ESBL 奇异变形杆菌常对氟喹诺酮类等非  $\beta$  内酰胺类耐药, 极大限制了抗菌药物的临床使用, 对抗感染治疗构成了严重威胁<sup>[3]</sup>。10 年连续监测发现, 奇异变形杆菌 ESBL 检出率由 2005 年的 17.2 % 增长至 2014 年的 39.8%, 说明产 ESBL 菌株有扩散的趋势, 提示慎重使用第三代头孢菌素, 其中以头孢噻肟耐药率变化最大。变形杆菌属对头孢唑林、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率超过 50%。检测提示头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢他啶、头孢西丁、阿米卡星、替加环素、厄他培南、亚胺培南、美罗培南细菌耐药率低于 10 %, 可作为一线用药。变形杆菌属的亚

胺培南纸片扩散法耐药率为3.3%，而微量肉汤稀释法耐药率高达35.9%，此现象同样出现在摩根菌属、普罗威登菌属对亚胺培南耐药率统计中。参加监测的教学医院中近一半实验室采用VITEK 2-Compact全自动微生物鉴定及药敏仪进行抗生素药敏试验，而其药敏卡的说明书中指出，在检测特定菌株对亚胺培南的敏感性时要采用其他方法进行检测，其检测本身存在方法局限性，这也是为什么我们的耐药性分析结果出现亚胺培南高耐药率的原因。建议在检测变形杆菌属、摩根菌属、普罗威登菌属的亚胺培南药敏试验时采用纸片扩散法更加准确。

沙雷菌属在自然界广泛分布，当类固醇类激素、免疫抑制剂造成机体免疫力降低时、容易引起感染，以肺部感染为主。10年间沙雷菌属检出以痰液标本为主占比超过60%。沙雷菌属的耐药机制复杂，主要包括：①固有对多种抗菌药物的耐药性，如黏质沙雷菌对多黏菌素和头孢噻吩的耐药特性。②青霉素结合蛋白(PBP)的数量改变。③产生特异性 $\beta$ 内酰胺酶，大多数产此类酶的菌株对第三代头孢菌素、头霉素类、单环类 $\beta$ 内酰胺酶类抗菌药物都会产生不同程度的耐药。④外膜通透性的改变。沙雷菌属耐药性变化显示对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、阿米卡星、厄他培南、亚胺培南、美罗培南耐药率低于10%，可作为首选用药。然而厄他培南和美罗培南耐药率增长最快，分别由2005年的1.6%和0.5%增长至2014年的6.8%和7.0%，提示碳青霉烯类药物使用的增加带来细菌对其耐药率的增加，其耐药主要是产生可水解碳青霉烯类的 $\beta$ 内酰胺酶，包括A类碳青霉烯酶SME-1、SME-2和KPC及B类金属酶IPM-1、IPM-6和VIM-2。2007年在中国杭州首次发现产KPC-2酶黏质沙雷菌，该菌对碳青霉烯类耐药与青霉素结合蛋白、膜孔蛋白及外排泵的改变有关<sup>[4]</sup>。产AmpC酶黏质沙雷菌导致的严重感染，临床可以首选碳青霉烯类、第四代头孢菌素联合氟喹诺酮类，并根据药敏结果调整抗菌药物，降低对抗菌药物的耐药性。监测发现沙雷菌属对碳青霉烯类的耐药率在不同科室之间差别较大，ICU菌株耐药率均超过10%，非ICU均低于10%。分析可能与下列因素有关：①ICU患者多数伴有基础疾病，如恶性肿瘤、脑外伤、车祸伤、慢性肝病、手术创伤、糖尿病、放化疗等；②入院之前不合理使用广谱抗菌药物和免疫抑制

剂使得体内菌群失调；③患者有侵袭性的检查与治疗如中央静脉插管、气管插管、机械通气等；④入住ICU时间较长，使得与条件致病菌接触的机会显著增加。同时也说明在ICU加强护理，防止交叉感染的重要性。

枸橼酸杆菌在自然界分布较广，是人和动物肠道正常寄居菌，也是条件致病菌。当机体抵抗力下降时，可引起腹泻、尿路感染、胆囊炎、脑膜炎、呼吸道感染、创面感染及血流感染等。10年连续监测发现枸橼酸杆菌属对头孢唑林、头孢西丁耐药率超过70%，对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、阿米卡星、替加环素耐药率低于20%，可作为首选用药。枸橼酸杆菌属对哌拉西林-他唑巴坦耐药率下降明显，由2005年20.9%降至2014年9.2%，对阿米卡星耐药率也由2005年的19.3%降至5.2%，可能与其使用减少有关。除对头孢唑林、头孢西丁、厄他培南、美罗培南耐药率有所上升，对其余抗菌药物耐药率均呈下降趋势。枸橼酸杆菌属对3种碳青霉烯类抗生素耐药率在2011—2012年到达最低点后开始逐年上升，其对碳青霉烯类抗生素产生耐药的机制包括作用靶位改变、产碳青霉烯酶(包括金属酶和非金属酶)、ESBL、AmpC酶，孔道蛋白改变或突变引起细菌外膜通透性下降及主动外排泵等。近年来，质粒介导的喹诺酮耐药机制补充了传统细菌对喹诺酮的耐药途径，使其对喹诺酮耐药形式多样化。

摩根菌主要引起医院感染，过往以引起泌尿道及伤口感染为主，很少引起危重感染或死亡。摩根摩根菌天然耐药性严重，对青霉素类抗生素耐药严重，对第三代头孢菌素和酶抑制剂的复合制剂(头孢哌酮-舒巴坦)和第四代头孢菌素(头孢吡肟)耐药率较低，但对亚胺培南耐药率已高达21%，高于厄他培南和美罗培南的1.8%。研究显示，通常认为其对亚胺培南的主要耐药机制与膜通透性降低有关，然而耐氟喹诺酮类的机制与膜通透性降低和外排系统活性增强相关。MDR摩根摩根菌，可同时产ESBL、AmpC酶和MBL3种 $\beta$ 内酰胺酶。最近研究发现产KPC酶的摩根摩根菌，给临床用药带来更多困难<sup>[5]</sup>。对于亚胺培南耐药率高于厄他培南和美罗培南进一步提示，纸片扩散法检测亚胺培南耐药性更为准确。监测发现MDR菌株检出率，5种菌属中摩根菌属最低，但CRE菌株检出率则以摩根菌属最多，提示其对

碳青霉烯类抗生素耐药的独特性。研究发现哌拉西林-他唑巴坦、第三代头孢菌素和头孢西丁等虽然体外抗菌活性较强，但其临床意义尚不明确，故不宜作为临床治疗摩根摩根菌感染的一线药物。宜以阿米卡星、替加环素、头孢哌酮-舒巴坦和头孢吡肟作为一线选择药物，亚胺培南作为可选药物，重症感染可考虑阿米卡星或妥布霉素联合头孢吡肟或亚胺培南。

普罗威登菌属为肠杆菌科细菌，是肠道寄居的正常菌群。临幊上可见于尿液、痰液、血液、粪便、伤口分泌物和胸水等样本中，其毒力较弱，属于条件致病菌。该菌虽然不属于尿路感染的常见病原菌谱，但其可能通过 MR/K 菌毛（mannoseresistant klebsiella-like hemagglutinins）黏附于膀胱及尿道上皮<sup>[6]</sup>，引起尿路感染，且多见于老年尿道插管患者。10 年监测尿标本占总检测率的 31.4%。该菌容易引起呼吸道感染可能与呼吸机相关肺炎有关，当患者进行气管内插管或气管切开、机械通气时，呼吸道感染已成为最常见的并发症<sup>[7]</sup>。机械通气患者气管导管内的气体和液体流动吸痰时吸痰管机械碰撞可导致细菌生物被膜移动、堆积或脱落，易使细菌从生物被膜碎片内释放，成为一个向气管或支气管内接种高浓度细菌的来源。有研究发现高龄、曾经住院、肿瘤基础疾病和先前接受过抗菌药物治疗是感染产 ESBL 普罗威登斯菌的独立危险因素<sup>[8]</sup>。10 年连续监测发现普罗威登菌属中 MDR 和 CRE 菌株检出率均超过 10%，提示其耐药问题值得进一步关注。对头孢哌酮-舒

巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、头孢西丁、替加环素耐药率低于 20%，除对亚胺培南耐药率为 15.4% 外，对厄他培南、美罗培南耐药率均低于 10%，说明对于普罗威登菌属，碳青霉烯类抗生素还是有效的。但同样提示在检测普罗威登菌属时需要用其他方法验证微量肉汤稀释法结果。

#### 参考文献：

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute . Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Sixteenth Informational Supplement, 2014, M100-S24.
- [2] Tygacil(tigecycline)iv injection label-US FDA[S/OL]. 2013, Reference ID: 3379756.[2015-03-31]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021821s026s031lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021821s026s031lbl.pdf).
- [3] 吴伟元, 陆坚, 卢月梅, 等. 深圳市人民医院产超广谱 β- 内酰胺酶和 / 或 AmpC 酶奇异变形杆菌的流行及其分子特征 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014, 34 (6) : 423-430.
- [4] 孙瑶, 张环, 刘俊, 等. 黏质沙雷菌碳青霉烯类耐药机制研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014, 34 (10) : 774-779.
- [5] 杨玮, 蔡加昌, 胡燕燕, 等. 摩根摩根菌中质粒介导 KPC-2 型碳青霉烯酶的检测 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2011, 31 (11) : 971-975.
- [6] 黄益澄, 潘红英. 产超广谱 β- 内酰胺酶雷极普罗威登斯菌致尿路感染一例 [J]. 检验医学, 2015, 30 (1) : 95-96.
- [7] 王珂. CSICU 呼吸机相关性肺炎临床与病原学分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22 (23) : 5227-5229.
- [8] TUMBARELLO M, CITTON R, SPANU T, et al. ESBL-producing multidrug-resistant *Providencia stuartii* infections in a university hospital[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 53 (2): 277-282.

收稿日期：2015-04-01 修回日期：2015-11-07