

· 论著 ·

2005—2014 年 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测

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

摘要: 目的 了解 CHINET 细菌耐药性监测网 2005—2014 年肠杆菌属细菌的分布及其耐药性变化趋势。方法 CHINET 细菌耐药性监测网 2005—2014 年临床分离的肠杆菌属细菌 20 558 株, 采用纸片扩散法或自动化仪器法进行抗菌药物敏感性试验, 药敏结果按 CLSI 2014 年标准判读。结果 10 年间, 肠杆菌属细菌的检出率呈上升趋势: 2005 年为 3.5%, 2014 年为 4.3%。20 558 株肠杆菌属细菌中, 以阴沟肠杆菌为主, 占 71.1%(14 617/20 558), 其次为产气肠杆菌, 占 20.1%(4 129/20 558)。菌株主要分离自呼吸道标本, 占 55.2%(11 358/20 558)。药敏数据显示, 肠杆菌属细菌对头孢唑林和头孢西丁的耐药率高(>90%), 对头孢吡肟、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦、阿米卡星、庆大霉素、环丙沙星、亚胺培南、美罗培南和厄他培南的耐药率低(<30%)。不同科室分离株对常用抗菌药物的耐药率存在差异, ICU、内科、外科、门急诊和儿科中, ICU 和外科分离株耐药现象严重。多重耐药菌株 (MDR) 的分离率在下降, 但耐碳青霉烯类的肠杆菌属细菌 (CRE) 分离率在升高。MDR 和 CRE 主要分布在 ICU 和外科, 且耐药现象严重。MDR 仅对亚胺培南、美罗培南和厄他培南的耐药率<30%, CRE 仅对阿米卡星和环丙沙星的耐药率<35%。结论 CHINET 细菌耐药性监测网中肠杆菌属细菌对测试抗菌药物的耐药率自 2011 年起呈下降趋势, 但 CRE 菌株日趋增加, 应采取有效措施遏制此类菌株在医院的传播扩散。

作者单位: 1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 武汉 430030;
2. 北京协和医院;
3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院;
4. 复旦大学附属华山医院;
5. 安徽医科大学第一附属医院;
6. 上海交通大学附属儿童医院;
7. 浙江大学附属第一医院;
8. 甘肃省人民医院;
9. 天津医科大学总医院;
10. 复旦大学附属儿科医院;
11. 广州医科大学附属第一医院;
12. 四川大学华西医院;
13. 昆明医科大学第一附属医院;
14. 新疆医科大学第一附属医院;
15. 北京医院;
16. 中国医科大学附属第一医院;
17. 重庆医科大学附属第一医院;
18. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院;
19. 内蒙古医科大学附属医院。

作者简介: 田磊(1980—), 男, 硕士, 主管技师, 主要从事微生物检测、细菌耐药性监测及流行病学工作。

通信作者: 孙自镛, E-mail: zysun@tjh.tjmu.edu.cn。

关键词: 细菌耐药性监测; 肠杆菌属; 碳青霉烯类耐药肠杆菌属细菌

中图分类号: R378.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-7708(2016)03-0275-09
DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.03.007

Antibiotic resistance profile of Enterobacter in hospitals across China: data from CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program from 2005 through 2014

TIAN Lei, CHEN Zhongju, SUN Ziyong, XU Yingchun, ZHANG Xiaojiang, NI Yuxing, SUN Jingyong, WANG Fu, ZHU Demei, XU Yuanhong, SHEN Jilu, ZHANG Hong, KONG Jing, YANG Qing, WEI Lianhua, WU Ling, HU Zhidong, LI Jin, WANG Chuanqing, WANG Aimin, ZHUO Chao, SU Danhong, XIE Yi, KANG Mei, SHAN Bin, DU Yan, ZHANG Zhaoxia, JI Ping, HU Yunjian, AI Xiaoman, CHU Yunzhuo, TIAN Sufei, JIA Bei, HUANG

Wenxiang, YU Yunsong, LIN Jie, HAN Yanqiu, GUO Sufang. (Department of Laboratory Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution and antibiotic resistance profile of clinical *Enterobacter* isolates using the data from CHINET during the period from 2005 through 2014. **Methods** A total of 20 558 clinical strains of *Enterobacter* spp. were collected from 2005 to 2014 in CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program. Antimicrobial susceptibility testing was performed with Kirby-Bauer or minimum inhibitory concentration method. The results were analyzed according to CLSI 2014 breakpoints. **Results** *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes* accounted for 71.1% (14 617/20 558) and 20.1% (4 129/20 558) of all the *Enterobacter* isolates, respectively. The proportion of *Enterobacter* spp. increased with time from 3.5% in 2005 to 4.3% in 2014. The main source of the isolates was respiratory tract, accounting for 55.2% (11 358/20 558). More than 90% of the *Enterobacter* isolates were resistant to cefazolin and cefoxitin, but less than 30% of the strains were resistant to ceftazidime, piperacillin-tazobactam, cefoperazone-sulbactam, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, meropenem, imipenem and ertapenem. The *Enterobacter* isolates showed a trend of declining resistance to most antibiotics except ertapenem and meropenem. The resistance profile of *Enterobacter* isolates varied with departments where they were isolated. The strains from ICU and Department of Surgery were relatively more resistant to antibiotics. The prevalence of multi-drug resistant (MDR) strains was decreasing, but the prevalence of carbapenem-resistant *Enterobacter* (CRE, resistant to any of imipenem, meropenem or ertapenem) was increasing. The MDR and CRE strains were primarily isolated from ICU and Department of Surgery. At least 30% of the MDR *Enterobacter* strains were resistant to any of the antimicrobial agents tested except meropenem, imipenem and ertapenem and at least 35% of the CRE strains were resistant to any of the antimicrobial agents tested except amikacin and ciprofloxacin. **Conclusions** The *Enterobacter* isolates in CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program showed decreasing resistance to most of the antimicrobial agents tested since 2011, but the prevalence of CRE strains increased progressively. Effective measures should be carried out to prevent the spread of CRE strains in hospitals.

Key words: bacterial resistance surveillance; *Enterobacter*; carbapenem-resistant *Enterobacter*

肠杆菌属是临幊上常见的条件致病菌，可引起各种肠道外的感染。随着头孢菌素类药物的广泛使用及 Amp C 酶、超广谱 β 内酰胺酶 (ESBL) 的产生，肠杆菌属细菌对多种抗菌药物产生了耐药性，尤其是多重耐药 (MDR) 株及碳青霉烯类耐药肠杆菌 (CRE) 的出现，使临幊治疗面临了严峻挑战。为此，我们回顾分析了 CHINET 细菌耐药性监测网 2005—2014 年肠杆菌属细菌的耐药性变化趋势，为临幊经验性抗感染治疗以及医疗机构制定相关政策提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

2005—2014 年 CHINET 细菌耐药性监测网医院临幊分离的肠杆菌属细菌，剔除同一患者相同部位的重复分离菌株。

1.2 药敏试验及质量控制

按技术方案要求采用纸片扩散法，部分医院采用自动化仪器法。药敏试验质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922 和 ATCC35218。药敏结果判读按照 2014 版 CLSI M100-S24 标准^[1]。

1.3 数据分析

药敏试验数据采用 WHONET 5.6 软件分析。

2 结果

2.1 肠杆菌属细菌的分布

CHINET 细菌耐药性监测网 2005—2014 年共分离肠杆菌属细菌 20 558 株，其中阴沟肠杆菌占 71.1% (14 617 株)，产气肠杆菌占 20.1% (4 129 株)，其他肠杆菌属细菌包括阿氏肠杆菌 145 株，日勾维肠杆菌 110 株，河生肠杆菌 99 株，阪崎肠杆菌 72 株，中间肠杆菌 30 株等。10 年间，肠杆菌属细菌的检出率呈上升趋势：2005 年为 3.5%，2014 年为 4.3%，见表 1。除阴沟肠杆菌和产气肠杆菌以外的少见肠杆菌属细菌，未发现在医院和人群的集中分布。肠杆菌属细菌主要分离自成年患者，占 76.1% (15 651/20 558)；住院患者分离菌株占 95.2% (19 567/20 558)。菌株主要分离自呼吸道标本，其中痰、咽拭子和肺泡灌洗液分离株分别为 10 898 株、363 株和 97 株，细菌的标本种类分布见表 2。

2.2 肠杆菌属细菌对抗菌药物的耐药性

2.2.1 耐药趋势 肠杆菌属细菌对头孢唑林和头孢西丁的耐药率较高，>90%；对头孢吡肟、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、庆大霉素、阿米卡星和环丙

表1 肠杆菌属细菌在所有临床分离株中的检出率
Table 1 Proportion of *Enterobacter* spp. among all clinical isolates from 2005 to 2014

Year	Number of <i>Enterobacter</i> isolate	Total isolates	%
2005	798	22 774	3.5
2006	1 026	33 945	3.0
2007	1 231	36 001	3.4
2008	1 464	36 216	4.0
2009	1 684	43 670	3.8
2010	1 961	47 850	4.1
2011	2 296	59 287	3.9
2012	2 864	72 397	4.0
2013	3 816	84 572	4.5
2014	3 418	78 955	4.3

沙星的耐药率较低，<30%，见表3。

肠杆菌属细菌对头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林-他唑巴坦、庆大霉素、阿米卡星、环丙沙星、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率呈下降趋势，但是对美罗培南和厄他培南的耐药率呈上升趋势，见表4。

表2 2005—2014年肠杆菌属细菌的标本种类分布
Table 2 Specimen distribution of *Enterobacter* isolates from 2005 to 2014

Specimen source	<i>E. cloacae</i>	<i>E. aerogenes</i>	[n (%)] Total
	14 617 (71.1)	4 129 (20.1)	20 558 (100)
Respiratory tract	8 564 (58.6)	2 475 (59.9)	11 358 (55.2)
Urine	1 792 (12.2)	648 (15.7)	2 502 (12.2)
Wound	206 (1.4)	29 (0.7)	242 (1.2)
Blood	1 097 (7.5)	265 (6.4)	1 385 (6.7)
Sterile body fluids	566 (3.9)	172 (4.2)	762 (3.7)
Cerebrospinal fluid	89 (0.6)	21 (0.5)	116 (0.6)
Others	2 303 (15.8)	519 (12.6)	4 193 (20.4)

2.2.2 不同科室分离株对抗菌药物的耐药率 不同科室肠杆菌属分离株对大多数抗菌药物的耐药率以ICU和外科最高，其次为内科和门诊，儿科耐药率最低，见表5。

2.2.3 不同年龄人群分离株对抗菌药物的耐药率

18岁以下人群对大多数抗菌药物的耐药率低于18~40岁、41~59岁和60岁以上人群，而后三

表3 2005—2014年肠杆菌属细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率
Table 3 Susceptibility of *Enterobacter* strains to antimicrobial agents from 2005 to 2014

Antimicrobial agent	<i>Enterobacter</i> spp (n=20 558)		<i>E. cloacae</i> (n=14 617)		<i>E. aerogenes</i> (n=4 129)		(%)
	R	S	R	S	R	S	
Piperacillin	44.1	49.7	45.5	49.3	40.3	49.7	
Cefazolin	95.6	1.7	97.2	1.3	90.9	2.5	
Cefuroxime	54.8	38.0	54.7	37.4	55.7	39.8	
Cefotaxime	49.8	42.4	50.8	41.4	47.3	44.6	
Ceftazidime	36.1	58.7	36.9	58.4	34.4	58.6	
Cefepime	18.9	66.9	19.4	64.9	17.4	73.2	
Cefoxitin	92.2	6.1	94.7	4.4	84.7	10.3	
Piperacillin-tazobactam	14.6	72.8	14.9	73.8	14.0	67.8	
Cefoperazone-sulbactam	10.8	74.5	11.3	73.9	9.3	76.0	
Imipenem	4.9	82.7	4.4	83.9	6.5	78.4	
Meropenem	4.0	93.3	3.7	93.4	4.7	93.1	
Ertapenem	8.7	83.1	9.0	82.2	7.8	86.0	
Gentamicin	20.3	76.7	22.4	73.9	13.0	85.9	
Amikacin	8.5	87.6	9.5	86.1	5.2	92.5	
Ciprofloxacin	16.3	77.7	17.7	76.7	11.7	80.8	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	30.5	67.0	32.9	64.7	22.2	74.6	

表4 2005—2008年、2009—2011年、2011—2014年肠杆菌属细菌对常用抗菌药物的耐药率比较

Table 4 Susceptibility of *Enterobacter* strains to antimicrobial agents during the periods 2005-2008, 2009-2011 and 2011-2014 (%)

Antimicrobial agent	2005-2008 (n=4 472)		2009-2011 (n=5 915)		2012-2014 (n=10 171)	
	R	S	R	S	R	S
Piperacillin	49.9	44.1	46.2	48.4	38.4	54.7
Cefazolin	96.0	2.1	96.1	1.9	95.0	1.4
Cefoxitin	55.6	38.3	55.5	38.2	53.5	37.6
Cefotaxime	53.8	38.2	51.2	40.7	45.3	47.4
Ceftazidime	39.9	53.4	37.8	56.2	32.8	63.2
Cefepime	23.4	58.1	23.0	58.6	14.5	75.4
Cefoxitin	92.2	6.3	93.0	5.5	91.6	6.4
Piperacillin-tazobactam	20.7	66.1	17.1	71.0	10.4	76.9
Cefoperazone-sulbactam	11.2	73.0	12.3	72.6	9.6	76.7
Imipenem	6.8	69.7	4.7	80.8	4.1	89.8
Meropenem	2.8	93.8	4.2	91.7	4.5	94.3
Ertapenem	5.5	79.3	8.7	78.2	8.9	86.3
Gentamicin	28.8	68.3	23.8	72.3	14.5	82.9
Amikacin	15.0	78.6	10.4	84.6	4.4	93.4
Ciprofloxacin	23.3	69.5	18.6	74.9	11.9	82.9
Trimethoprim-sulfamethoxazole	37.4	60.7	36.9	57.0	23.6	75.7

表5 不同科室的肠杆菌属细菌对常用抗菌药物的耐药率和敏感率

Table 5 Susceptibility of *Enterobacter* strains to antimicrobial agents in different departments

Antimicrobial agent	Outpatient (n=991)		ICU (n=2 072)		Medicine (n=7 128)		Surgery (n=5 671)		Pediatrics (n=1 287)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Piperacillin	37.7	56.2	52.7	40.4	38.2	55.5	51.4	42.8	37.2	58.3
Cefazolin	92.6	3.2	96.9	1.1	94.8	2.2	97.0	1.0	94.9	2.2
Cefoxitin	51.3	43.1	65.3	28.1	48.1	44.1	63.1	30.1	47.8	43.2
Cefotaxime	42.7	50.7	59.5	34.6	44.0	47.4	58.2	34.5	40.2	53.1
Ceftazidime	30.8	63.7	46.7	47.8	30.6	64.0	42.0	52.9	29.2	66.8
Cefepime	16.2	70.2	24.9	60.8	15.7	70.0	23.0	61.5	14.1	74.8
Cefoxitin	90.2	8.1	94.3	4.0	91.1	6.9	93.0	5.3	89.4	8.0
Piperacillin-tazobactam	13.9	73.0	19.6	64.8	11.7	77.1	18.0	68.8	11.4	77.7
Cefoperazone-sulbactam	9.0	75.9	18.0	62.4	7.9	79.7	13.5	70.1	7.4	80.0
Imipenem	4.5	84.5	7.5	80.6	4.2	82.9	5.0	83.1	4.1	83.3
Meropenem	3.3	94.4	7.2	89.5	2.8	94.6	4.3	92.7	2.9	96.0
Ertapenem	7.6	84.3	12.6	77.7	7.1	85.3	9.2	81.0	5.6	89.2
Gentamicin	15.7	82.3	26.9	69.3	16.1	80.7	26.8	70.3	14.2	83.9
Amikacin	7.4	89.6	11.9	84.1	6.3	89.6	12.1	83.7	3.5	93.1
Ciprofloxacin	15.4	77.1	21.6	73.8	14.7	79.3	20.8	73.3	3.4	93.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole	28.9	68.9	34.4	63.5	28.4	69.2	34.6	63.4	21.9	77.3

组人群间耐药率差异不显著, 见表6。

2.2.4 MDR菌株 本次分析以对头孢吡肟、环丙沙星和庆大霉素3种抗菌药物同时耐药的菌株

作为MDR菌株。2005—2014年数据分析显示, MDR菌株的分布比例基本呈下降趋势, 见表7。

2.2.5 CRE CRE定义为对厄他培南、亚胺培南

表6 不同年龄人群分离的肠杆菌属细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率

Table 6 Susceptibility of *Enterobacter* strains to antimicrobial agents in patients of different age groups

(%)

Antimicrobial agent	Pediatric patients				Adults			
	<18 years (n=4 907)		18-40 years (n=2 514)		41-59 years (n=4 589)		≥60 years (n=8 548)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Piperacillin	39.0	55.2	45.7	47.4	48.9	45.7	44.7	48.7
Cefazolin	95.0	2.1	96.0	1.7	96.5	1.3	95.5	1.8
Cefoxitin	47.3	44.5	58.4	34.2	59.6	33.6	56.7	36.7
Cefotaxime	44.1	47.0	51.7	41.0	54.1	38.8	51.2	41.4
Ceftazidime	31.1	63.8	36.9	57.8	39.9	55.1	36.9	57.6
Cefepime	17.0	67.8	21.3	65.1	22.1	64.3	17.5	68.3
Cefoxitin	91.5	6.9	93.1	5.1	93.0	5.2	91.8	6.4
Piperacillin-tazobactam	12.2	76.6	15.7	70.5	16.3	69.9	14.8	72.7
Cefoperazone-sulbactam	7.9	77.9	11.5	73.3	13.7	70.9	11.0	74.7
Imipenem	4.7	81.1	4.2	83.6	5.5	82.6	4.9	83.5
Meropenem	3.3	93.8	3.3	93.7	5.0	92.2	4.1	93.5
Ertapenem	8.2	84.1	7.4	85.5	9.1	81.8	9.0	82.6
Gentamicin	16.3	81.2	25.0	71.9	24.7	72.5	18.8	77.7
Amikacin	5.5	90.5	11.2	83.7	11.4	84.9	7.8	88.5
Ciprofloxacin	8.0	87.6	20.3	73.3	20.4	73.2	17.7	75.7
Trimethoprim-sulfamethoxazole	25.0	73.4	35.3	61.5	34.0	64.1	30.2	66.7

表7 2005—2014年MDR肠杆菌属菌株分布

Table 7 Prevalence of multi-drug resistant *Enterobacter* strains from 2005 to 2014

Year	Total <i>Enterobacter</i> strains			<i>E.cloacae</i>			<i>E.aerogenes</i>		
	MDR strains	Total	%	MDR strains	Total	%	MDR strains	Total	%
2005	109	787	13.9	94	550	17.1	15	110	13.6
2006	111	1 011	11.0	102	794	12.8	8	187	4.3
2007	150	1 317	11.4	138	944	14.6	11	217	5.1
2008	153	1 357	11.3	138	1 077	12.8	12	245	4.9
2009	177	1 676	10.6	131	1 301	10.1	16	281	5.7
2010	158	1 956	8.1	111	1 474	7.5	14	376	3.7
2011	145	2 283	6.4	121	1 648	7.3	20	502	4.0
2012	91	2 956	3.1	73	2 006	3.6	12	675	1.8
2013	76	3 808	2.0	61	2 700	2.3	13	881	1.5
2014	76	3 407	2.2	57	2 123	2.7	17	655	2.6
Total	1 246	20 558	6.1	1 026	14 617	7.0	138	4 129	3.3

MDR, multi-drug resistant.

和美罗培南任一药物耐药^[2]。2005—2014年CRE菌株数量基本呈上升趋势,见表8。特殊耐药菌株MDR和CRE的科室分布主要在ICU和外科,见表9。

药敏结果显示MDR株对亚胺培南、美罗培南

和厄他培南的耐药率较低,均<30%,对其他抗菌药物耐药率均较高。CRE对阿米卡星和环丙沙星的耐药率较低,均<35%,但对其他抗菌药物耐药率均较高,见表10。

表8 2005—2014年碳青霉烯类耐药肠杆菌属菌株分布
Table 8 Prevalence of carbapenem-resistant *Enterobacter* strains from 2005 to 2014

Year	Total <i>Enterobacter</i> strains			<i>E.cloacae</i>			<i>E.aerogenes</i>		
	Total	CRE strain	%	Total	CRE strain	%	Total	CRE strain	%
2005	787	0	0	550	0	0	110	0	0
2006	1 011	0	0	794	0	0	187	0	0
2007	1 317	1	0	944	1	0.1	217	0	0
2008	1 357	0	0	1 077	0	0	245	0	0
2009	1 676	6	0.4	1 301	4	0.3	281	2	0.7
2010	1 956	12	0.6	1 474	12	0.8	376	0	0
2011	2 283	15	0.7	1 648	12	0.7	502	3	0.6
2012	2 956	103	3.5	2 006	80	4.0	675	17	2.5
2013	3 808	180	4.7	2 700	121	4.5	881	53	6.0
2014	3 407	133	3.9	2 123	83	3.9	655	33	5.0
Total	20 558	450	2.2	14 617	313	2.1	4 129	108	2.6

CRE, carbapenem-resistant *Enterobacter*.

表9 MDR和CRE菌株的科室分布
Table 9 Prevalence of MDR *Enterobacter* and CRE strains in different departments

Department	Total	MDR		CRE	
		n	%	n	%
Outpatient and Emergency	991	41	4.1	35	3.5
ICU	2 072	192	9.3	154	7.4
Medicine	7 128	331	4.6	53	0.7
Surgery	5 671	528	9.3	158	2.8
Pediatrics	1 287	17	1.3	31	2.4
Other departments	3 409	137	4.0	19	0.6
Total	20 558	1 246	6.1	450	2.2

MDR, multi-drug resistant; CRE, carbapenem-resistant *Enterobacter*.

3 讨论

肠杆菌属是肠杆菌科中常见的细菌,属于肠道正常菌群。随着广谱抗菌药物的大量使用,以及侵袭性诊疗手段的应用,肠杆菌属已成为临床重要的病原菌。2005—2014年CHINET肠杆菌属的菌种分布主要为阴沟肠杆菌和产气肠杆菌,分别占71.1%和20.1%,此外阿氏肠杆菌、日勾维肠杆菌、阪崎肠杆菌、河生肠杆菌、中间肠杆菌

等少见肠杆菌均有检出。血液和脑脊液标本的菌种分布均以阴沟肠杆菌和产气肠杆菌为主,日勾维肠杆菌、阪崎肠杆菌、河生肠杆菌等均有分离。除阴沟肠杆菌和产气肠杆菌以外的少见肠杆菌未发现医院和人群的集中分布。CHINET肠杆菌属菌种的分布及在血液标本中菌种的分布与国外报道一致,均以阴沟肠杆菌和产气肠杆菌为主。CHINET肠杆菌属细菌主要分离自呼吸道标本,占55.2%,而欧美的数据显示在ICU和非ICU分离

表 10 MDR 和 CRE 菌株对抗菌药物的耐药率和敏感率
Table 10 Susceptibility of MDR and CRE strains to antimicrobial agents

Antimicrobial agent	MDR (n=1 246)		CRE (n=450)		(%)
	R	S	R	S	
Piperacillin	98.5	1.2	82.4	12.2	
Cefazolin	99.8	0.1	99.5	0	
Cefoxitin	99.3	0.6	93.1	5.0	
Cefotaxime	99.8	0.2	95.2	3.3	
Ceftazidime	86.3	5.5	77.2	15.8	
Cefepime	100	0	59.1	20.4	
Cefoxitin	94.2	4.0	98.7	1.3	
Piperacillin-tazobactam	62.8	16.8	54.7	29.1	
Cefoperazone-sulbactam	56.5	14.4	51.8	26.5	
Imipenem	13.9	66.1	50.9	37.2	
Meropenem	14.4	78.2	44.8	47.7	
Ertapenem	25.9	55.2	93.9	5.5	
Gentamicin	100	0	42.6	51.1	
Amikacin	62.5	29.5	20.1	73.8	
Ciprofloxacin	100	0	32.3	55.3	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	83.3	13.3	48.8	46.5	

MDR, multi-drug resistant; CRE, carbapenem-resistant *Enterobacter*.

自呼吸道标本的比例分别为 46.4% 和 17.6%^[3]。本次分析发现，呼吸道标本是细菌最主要的标本来源，其中又以痰标本最多，痰标本质量对结果的影响至关重要。

药敏数据显示，肠杆菌属细菌对头孢唑林和头孢西丁耐药率均>90%，对亚胺培南、美罗培南和阿米卡星的敏感率>80%，对哌拉西林-他唑巴坦和头孢哌酮-舒巴坦的敏感率>70%。中国美罗培南耐药性监测项目 (the Chinese Meropenem Surveillance, CMSS) 2003—2008 年数据显示，肠杆菌属对亚胺培南和美罗培南的敏感率高 (>99.0%)，对阿米卡星、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦的敏感率分别为 83.9%、76.6% 和 71.6%，对头孢西丁的耐药率高，达 93.0%^[4]。美国和欧洲 2009—2011 年监测数据显示，肠杆菌属对亚胺培南、美罗培南和阿米卡星的敏感率均>90%，美国 ICU 和非 ICU 分离株对哌拉西林-他唑巴坦的敏感率分别为 76.0% 和 85.2%，而欧洲为 59.7% 和 74.6%^[3]。本研究结果与 CMSS 报道的数据一致。回顾 CHINET 2005—2014 年肠杆菌属细菌对常用抗菌药物的耐药率变化，发现除美罗培南和厄他

培南外，其他常用抗菌药物的耐药率在 2011 年后均显著降低，而且来自痰标本的菌株分离率明显下降，血液标本的菌株分离率明显上升，开展抗菌药物合理使用效果明显。

来自不同科室的菌株耐药性之间是否存在差异，我们比较主要科室 ICU、内科、外科、门急诊和儿科之间的耐药率。结果显示 ICU 分离株对头孢菌素类药物 (头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟)、含酶抑制剂 (头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦)、氨曲南及碳青霉烯类药物 (厄他培南、亚胺培南和美罗培南) 的耐药率显著高于其他科室分离株，而儿科分离株对氨基西林-舒巴坦、头孢曲松、头孢噻肟、厄他培南、阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星、替加环素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率显著低于其他科室分离株。ICU 和外科的耐药现象较内科和门急诊严重，儿科分离株耐药率最低。SADER 等^[3]2009—2011 年数据显示，美国 ICU 分离株对氨曲南、头孢他啶、头孢曲松和哌拉西林-他唑巴坦的敏感率显著低于非 ICU 科室。不同科室分离菌株的耐药率差异可能与药物使用的选择性压力及不同的人群有关。

MDR 的检出率由 2005 年的 13.9% 下降到 2014 年的 2.2%，可能与卫生管理部门对抗菌药物合理使用专项整治活动有关。CHINET 2005—2008 年 CRE 检出率为 0，2009—2011 年 <1%，2012—2014 年为 3%~5%，CRE 检出率呈明显增高趋势。CHINET 2012 年 CRE 主要为肺炎克雷伯菌，较 2010 年增长 2.2 倍^[2]，英国伦敦的监测数据显示耐碳青霉烯类的肠杆菌科细菌由 2009—2010 年分离率 2.2% 上升到 2011—2012 年的 11.5%，分离率显著性升高 ($P < 0.001$)^[5]，CRE 菌株的迅速蔓延是国内外共同面临的严峻挑战。分析 MDR 和 CRE 菌株的科室分布，发现 MDR 主要分布在 ICU (9.3%) 和外科 (9.3%)。CRE 菌株也主要分布在 ICU (7.4%)，可能与 ICU 患者的免疫状态、住院时间及长期使用广谱抗菌药物有关。美国 CDC 关于 CRE 的防控指南指出，CRE 一般不在健康人群中传播，主要在住院患者中扩散，尤其是使用呼吸机、导尿管及静脉插管的高危人群^[6]。但是本次分析显示，门急诊均分离出 CRE 菌株，值得关注。有研究表明，患者病房和床位的频繁更换、广谱抗菌药物的使用、侵袭性诊疗操作及患者本身严重的基础疾病是 CRE 传播或感染定植的危险因素^[7]。肠杆菌科对碳青霉烯类药物耐药的主要机制为产碳青霉烯酶，尤其是 KPC 型碳青霉烯酶^[2]。碳青霉烯酶往往由质粒介导，容易造成耐药质粒在不同菌株之间传播扩散。对 CRE 高发的医院和科室，需对分离的菌株进行同源性分析，加强感控措施，遏制其传播。美国 CDC 推荐的感控措施主要有：①医护人员做好手卫生；②对 CRE 感染患者进行隔离，使用专门的医疗设备；③对患者减少侵袭性诊疗操作；④加强对碳青霉烯类药物的监管；⑤实验室主动筛选 CRE 菌株^[6]。据文献报道，CRE 经脉冲场凝胶电泳分析，同一型别的耐药菌株在医院内存在克隆株传播^[8]。

特殊耐药菌株的药敏试验结果显示，MDR 和 CRE 菌株对常用抗菌药物耐药现象严重，MDR 株仅对亚胺培南、美罗培南和厄他培南的耐药率 <30%，CRE 仅对阿米卡星和环丙沙星的耐药率 <35%。肠杆菌属细菌出现多重耐药现象，主要是与其产生 ESBL 和 AmpC 酶有关。肠杆菌属产 ESBL 主要由质粒介导，少数由染色体介导，能够灭活第三代头孢菌素、氨曲南和青霉素类抗菌药物。肠杆菌属产 AmpC 酶主要由染色体介导，少数由质粒介导，是其对头孢西丁耐药的主要原

因。AmpC 酶的高水平表达同时合并外膜孔蛋白缺失可导致对多种抗菌药物同时耐药^[8]。中国台湾 2010—2012 年的一项 CRE 分析显示，1 135 株 CRE 菌株中，518 株 (45.6%) 表达 ESBL，704 株 (62.0%) 表达 AmpC，383 株 (33.7%) 同时表达 ESBL 和 AmpC^[9]。对碳青霉烯类耐药主要原因因为菌株产生碳青霉烯酶，57 株 CRE 菌株中 37 株表达 IPM-8，17 株表达 KPC-2，2 株表达 VIM-1 和 1 株 NDM-1^[9]。本次分析未进行 CRE 菌株耐药机制的研究，期待在日后的工作中加强监测。

回顾 CHINET 细菌耐药性监测网 2005—2014 年的肠杆菌属细菌监测数据，发现其特点主要有：①菌株主要分离自成年患者，占 85.5%；②住院患者中分离菌株占 95.2%；③标本分布主要为呼吸道标本，占 55.2%，2011 年后痰标本的菌株分离率明显下降而血液标本的菌株分离率明显上升；④对常用抗菌药物的耐药率与国内外报道一致；⑤2005—2014 年耐药率变化虽有轻微波动但整体呈下降趋势，尤其 2011 年开展抗菌药物合理使用专项整治活动后，大多数抗菌药物的耐药率明显下降；⑥来自不同科室的分离株对常用抗菌药物的耐药率有差异，ICU 耐药现象严重；⑦ MDR 菌株分离率呈下降趋势，但 CRE 菌株分离率呈上升趋势。CHINET 2005—2014 年 10 年间肠杆菌属的耐药率呈下降趋势，可能是一种假象：或缘于本次研究的局限性，菌株主要分离自呼吸道标本，尤其是痰标本，痰标本的质量直接影响到结果的准确性；10 年间 CHINET 网点医院有更换，影响整体数据的纵向比较。

参考文献：

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 24th informational supplement, 2014, M100-S24.
- [2] 胡付晶, 朱德妹, 汪复, 等. 2012 年中国 CHINET 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的分布特点和耐药性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14 (5): 382-286.
- [3] SADER HS, FARRELL DJ, FLAMM RK, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals(2009–2011)[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 78(4):443-448.
- [4] WANG H, CHEN M, NI Y, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates from the Chinese Meropenem Surveillance Study (CMSS), 2003–2008[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(3):227-234.

- [5] FREEMAN R, MOORE LS, CHARLETT A, et al. Exploring the epidemiology of Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in west London and the utility of routinely collected hospital microbiology data[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(4): 1212-1218.
- [6] CDC. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE), CRE Toolkit [EB/OL]. (2015-11) [2015-3-12]. <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>, 2015-11.
- [7] QIN X, YANG Y, HU F, et al. Hospital clonal dissemination of *Enterobacter aerogenes* producing carbapenemase KPC-2 in a Chinese teaching hospital[J]. J Med Microbiol, 2014, 63 (Pt 2):222-228.
- [8] 陈中举, 孙自镛, 徐英春, 等. 2010 年中国 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12 (3): 167-173.
- [9] WANG JT, WU UI, LAUDERDALE TL, et al. Carbapenem-nonsusceptible enterobacteriaceae in Taiwan[J]. PLoS ONE, 2015, 10(3):e0121668.

收稿日期 : 2015-04-07 修回日期 : 2016-02-05

· 信息交流 ·

美国 2015 年人鼠疫流行病学分析

Human plague—United States, 2015

自 2015 年 4 月 1 日起, 美国 6 个州居民中发生 11 例人鼠疫, 分别是亚利桑那州 (2 例), 加利福尼亚州 (1 例), 科罗拉多州 (4 例), 乔治亚州 (1 例), 新墨西哥州 (2 例), 俄勒冈州 (1 例)。11 例病例中男性 9 例。发病中位年龄为 52 岁 (14~79 岁)。3 例死亡患者的年龄分别是 16 岁、52 岁和 79 岁。

鼠疫是由鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*, 以下简称鼠疫杆菌) 引起的烈性传染病。2001—2012 年美国每年人鼠疫的病例数在 1~17 例。该菌在美国西部乡村和半乡村地区的啮齿类动物和跳蚤中循环流行, 并通过带菌跳蚤叮咬或接触感染者的组织体液, 或吸入带菌人或动物的飞沫传播到人类。潜伏期通常为 2~6 d。

人鼠疫患者的临床表现是突然出现发热和不适, 可伴有腹痛、恶心和呕吐。依据不同的感染途径, 临幊上主要分 3 型, 分别是腺型、败血症型和肺型鼠疫。腺型鼠疫由带菌跳蚤叮咬所致, 约占所有病例的 80%~85%, 患者在发病初期可

出现一个或数个淋巴结肿痛。败血症型鼠疫 (黑死病) 约占 10%, 鼠疫杆菌通过带菌跳蚤叮咬或接触带菌体液进入人体经血流传播而没有局灶症状。原发性肺型鼠疫约占 3%, 因吸入感染性气溶胶致病, 表现为暴发性肺炎。继发性肺型鼠疫发生在未经治疗的腺型或败血症型鼠疫患者中, 因鼠疫杆菌播散至肺部引起。

鼠疫患者在未治疗的情况下病死率为 66%~93%。经抗生素治疗后, 病死率下降为 16%。及时使用抗菌药物治疗, 如氨基糖苷类, 氟喹诺酮类或多西环素能明显改善愈后。

对鼠疫疑似患者应立即采取以下措施: ①取患者的血液、淋巴结穿刺液或痰标本检测鼠疫杆菌; ②对肺部感染患者采取隔离措施以防飞沫传播; ③立即采取抗菌治疗 (实验室确诊之前); ④向公共卫生部门报告。

News. Human plague—United States, 2015. Clin Infect Dis, 2015, 61 (1 November).

周芬芬摘译 黄海辉审校

收稿日期 : 2016-01-18