

• 论著 •

2010 年中国 CHINET 临床分离自无菌体液的细菌分布和耐药性监测

张小江¹, 徐英春¹, 俞云松², 杨青², 汪复³, 朱德妹³, 倪语星⁴, 孙景勇⁴, 孙自镛⁵, 陈中举⁵, 胡云建⁶, 艾放曼⁶, 张泓⁷, 孔菁⁷, 贾蓓⁸, 黄文祥⁸, 王传清⁹, 王爱敏⁹, 魏莲花¹⁰, 吴玲¹⁰, 卓超¹¹, 苏丹虹¹¹, 张朝霞¹², 季萍¹², 徐元宏¹³, 沈继录¹³, 单斌¹⁴, 杜艳¹⁴

摘要: 目的 了解国内不同地区 14 所教学医院 2010 年从临床分离自脑脊液及其他无菌体液(胸水、腹水、胆汁等)的细菌分布和对抗菌药物的耐药性。方法 共收集 2010 年临床分离的无菌体液 2 409 株非重复的细菌,采用纸片扩散法进行药敏试验,结果按 CLSI 2010 年版标准判读药敏结果,采用 WHONET 5.4 软件进行数据分析。结果 2 409 株非重复的细菌中,革兰阴性菌 1 353 株,占 56.2%,革兰阳性菌 1 056 株,占 43.8%。脑脊液中最常见的细菌分别为:凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、金葡菌和大肠埃希菌。其他无菌体液中最常见的细菌分别为:大肠埃希菌、CNS、屎肠球菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。脑脊液标本中 MRSA 和 MRCNS 的检出率分别为 78.6%和 69.7%。其他无菌体液标本中 MRSA 和 MRCNS 的检出率分别为 60.3%和 67.2%。未发现对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药的葡萄球菌。脑脊液标本中未发现对万古霉素耐药的肠球菌属细菌,在其他无菌体液中发现 17 株对万古霉素耐药的屎肠球菌。脑脊液标本中产 ESBLs 大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌(肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌)的检出率分别为 62.5%和 30.0%,其他无菌体液标本中产 ESBLs 大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌(肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌)的检出率分别为 50.4%和 27.3%。脑脊液标本中泛耐药鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌分别检出 10 株(18.2%)、8 株(27.6%)和 1 株(7.7%)。其他无菌体液标本中泛耐药鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌分别检出 43 株(36.8%)、18 株(11.5%)、3 株(2.1%)和 1 株(0.2%)。结论 脑脊液和其他无菌体液中主要病原菌是大肠埃希菌、CNS、屎肠球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌。应防范泛耐药肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌对临床治疗造成严重威胁。

关键词: 细菌耐药性监测; 无菌体液; 细菌分布; 药敏试验

中图分类号: R378 **文献标志码:** A **文章编号:** 1009-7708(2012)04-0259-09

CHINET 2010 surveillance of bacterial distribution and resistance in sterile body fluids

ZHANG Xiaojiang, XU Yingchun, YU Yunsong, YANG Qing, WANG Fu, ZHU Demei, NI Yuxing,

SUN Jingyong, SUN Ziyong, CHEN Zhongju, HU Yunjian, AI Xiaoman, ZHANG Hong, KONG Jing, JIA Bei, HUANG Wenxiang, WANG Chuanqing, WANG Aimin, WEI Lianhua, WU Ling, ZHUO Chao, SU Danhong, ZHANG Zhaoxia, JI Ping, XU Yuanhong, SHEN Jilu, SHAN Bin, DU Yan. (Clinical Microbiology Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, China Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

作者单位: 1. 中国医学科学院北京协和医院检验科, 100730;

2. 浙江大学医学院附属第一医院;

3. 复旦大学附属华山医院抗生素研究所;

4. 上海交通大学医学院附属瑞金医院;

5. 华中科技大学同济医学院附属同济医院;

6. 卫生部北京医院;

7. 上海交通大学附属儿童医院;

8. 重庆医科大学附属第一医院;

9. 复旦大学附属儿科医院;

10. 甘肃省人民医院;

11. 广州医学院第一附属医院;

12. 新疆医科大学附属第一医院;

13. 安徽医科大学附属第一医院;

14. 昆明医学院附属第一医院。

作者简介: 张小江(1959—),男,主任技师,主要从事临床微生物检验和细菌耐药性监测。

通信作者: 徐英春, E-mail: xycpunch@yahoo.com.cn.

Abstract: **Objective** To investigate the distribution and antimicrobial resistance of the bacteria isolated from cerebrospinal fluid and other sterile body fluids from hospitals in several regions of China. **Methods** Twelve general hospitals and two children's hospitals were involved in this program. Disc

diffusion test (Kirby-Bauer method), E-test and MIC determination were employed to study the antimicrobial resistance. The data were analyzed by WHONET 5.4 software according to CLSI 2010 breakpoints. **Results** A total of 2 409 nonduplicate clinical isolates were collected from January to December in 2010, of which gram negative organisms and gram positive cocci accounted for 56.2% (1 353/2 409) and 43.8% (1 056/2 409), respectively. Coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *B. baumannii*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* and *E. coli* were the most common bacterial species in cerebrospinal fluid. *E. coli*, CNS, *E. faecium*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were the most frequently isolated species from other sterile body fluids. About 78.6% and 69.7% of the *S. aureus* and CNS isolates from cerebrospinal fluid were methicillin resistant, respectively, while 60.3% and 67.2% of the *S. aureus* and CNS strains from other sterile body fluids were methicillin resistant, respectively. No staphylococcal strain was found resistant to vancomycin, teicoplanin or linezolid. None of the enterococcal strains from cerebrospinal fluid was resistant to vancomycin. A total of 17 *E. faecium* strains from other sterile body fluid were found resistant to vancomycin. ESBLs-producing strains accounted for 62.5% and 30.0% in the *E. coli* and *Klebsiella* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*) isolates from cerebrospinal fluid, respectively. About 50.4% and 27.3% of the *E. coli* and *Klebsiella* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*) isolated from other sterile body fluid were ESBLs-producing strains. Pan-resistant strains were identified in the *A. baumannii* ($n=10$, 18.2%), *K. pneumoniae* ($n=8$, 27.6%) and *P. aeruginosa* ($n=1$, 7.7%) isolates from cerebrospinal fluid. Pan-resistant strains of *A. baumannii* ($n=43$, 36.8%), *K. pneumoniae* ($n=18$, 11.5%), *P. aeruginosa* ($n=3$, 2.1%) and *E. coli* ($n=1$, 0.2%) were isolated from other sterile body fluids. **Conclusions** The leading pathogenic bacteria isolated from cerebrospinal fluid and other sterile body fluid are *E. coli*, CNS, *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa*. More attention should be paid to the threats caused by the pan-resistant *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii*.

Key words: bacterial resistance surveillance; sterile body fluid; bacterial distribution; antimicrobial susceptibility testing

为了了解我国无菌体液中细菌分布和对抗菌药物的耐药性,我们对由全国 14 所教学医院组成的 CHINET 细菌耐药监测网中 2010 年从临床分离自无菌体液的细菌数据进行分析总结,以便给临床医师合理使用抗菌药物提供参考依据,现将结果报道如下。

材料与方法

一、材料

(一)菌株来源 收集 2010 年 14 所教学医院临床分离脑脊液及其他无菌体液的 2 409 株细菌(剔除同一患者相同部位重复分离株)。

(二)培养基和抗菌药物纸片 药敏试验用 MH 琼脂培养基,抗菌药物纸片均为 OXOID 公司产品。抗菌药物品种见结果部分表格。

二、方法

(一)菌种鉴定和药敏试验 细菌鉴定用法国生物梅里埃公司产品 VITEK-compact 或 API 20 系列。按 CLSI 推荐 Kirby-Bauer 纸片扩散法进行, MIC 法和 E 试验法。质控菌株为金葡萄菌 ATCC 25923、大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853 和大肠埃希菌 ATCC 35218

(二)ESBLs 检测 按 CLSI 推荐的纸片筛选和酶抑制剂增效确证试验检测大肠埃希菌和肺炎克雷伯中产 ESBLs 菌株。

(三)耐万古霉素肠球菌检测 万古霉素纸片法测定为非敏感菌株,用万古霉素和替考拉宁 E 试验条测定 MIC 值确认。

(四)药敏试验结果的判读和数据分析 按 CLSI 2010 年版标准判读药敏试验结果^[1],采用 WHONET 5.4 版本统计分析数据。

结 果

一、细菌及其分布

2010 年共收集非重复临床分离菌 2 409 株,其中革兰阳性菌 1 056 株,占 43.8%,革兰阴性菌 1 353 株,占 56.2%。139 株(5.8%)分离自门诊患者,2 270 株(94.2%)分离自住院患者。20.5% 菌株分离自脑脊液标本,30.2% 菌株分离自胆汁标本,29.6% 菌株分离自腹水标本,9.5% 菌株分离自胸水标本,10.2% 菌株分离自其他无菌体液标本。

脑脊液标本中革兰阳性球菌 325 株(65.7%),革兰阴性杆菌 170 株(34.3%)。革兰阳性球菌主要为凝固酶阴性葡萄球菌、金葡萄菌、粪肠球菌、屎肠球菌和肺炎链球菌。革兰阴性菌中主要为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌。

其他无菌体液标本中革兰阳性球菌 731 株(38.2%),革兰阴性杆菌 1 183 株(61.8%)。革兰阳性球菌主要为屎肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌

(CNS)、粪肠球菌、其他肠球菌和金葡菌。革兰阴性细菌主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和阴沟肠杆菌。脑脊液和其他无菌体液标本分离细菌见表 1、2。

表 1 脑脊液标本中菌种分布

Table 1. Distribution of bacterial species from cerebrospinal fluid

Organism	No. of strains	%
Gram positive organisms	325	65.7
<i>Staphylococcus</i> , coagulase negative	229	46.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	5.7
<i>Enterococcus faecalis</i>	17	3.4
<i>Enterococcus faecium</i>	14	2.8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13	2.6
Other <i>Enterococcus</i> spp.	4	0.8
Other <i>Streptococcus</i> spp.	16	3.2
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	0.4
<i>Corynebacterium</i> spp.	1	0.2
<i>Kocuria varians</i>	1	0.2
Gram negative organisms	170	34.3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	55	11.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	5.9
<i>Escherichia coli</i>	24	4.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	2.6
<i>Enterobacter cloacae</i>	11	2.2
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	6	1.2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6	1.2
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0.8
Others	22	4.5
Total	495	100

表 2 其他无菌体液标本中菌种分布

Table 2. Distribution of bacterial species from the sterile body fluids other than cerebrospinal fluid

Organism	No. of strains	%
Gram positive organisms	731	38.2
<i>Enterococcus faecium</i>	218	11.4
<i>Staphylococcus</i> , coagulase negative	201	10.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	132	6.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	68	3.6
Other <i>Enterococcus</i> spp.	79	4.1
<i>Streptococcus</i> spp.	33	1.7
Gram negative organisms	1 183	61.8
<i>Escherichia coli</i>	450	23.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	157	8.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	142	7.4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	117	6.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	58	3.0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	37	1.9
<i>Proteus mirabilis</i>	34	1.8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	30	1.6
<i>Aeromonas hydrophila</i>	23	1.2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	17	0.9
<i>Citrobacter freundii</i>	15	0.8
Others	103	5.4
Total	1 914	100

各类标本细菌分离率占前 5 位的细菌见表 3。

二、耐药菌的检出率

(一)甲氧西林耐药葡萄球菌 脑脊液标本中甲氧西林耐药金葡菌(MRSA)的平均检出率为 78.6%(22/28),甲氧西林耐药 CNS(MRCNS)的平均检出率为 68.6%(157/229)。其他无菌体液标本中 MRSA 的平均检出率为 55.9%(38/68),MRCNS 的平均检出率为 67.2%(123/183)。

(二)万古霉素耐药肠球菌 脑脊液标本中屎肠球菌和粪肠球菌中均未发现万古霉素耐药株。其他无菌体液标本中,粪肠球菌中未发现万古霉素耐药株。屎肠球菌中发现 17 株万古霉素耐药株,检出率为 7.8%(17/218)。

(三)产 ESBLs 肠杆菌科细菌的检出率 脑脊液标本中产 ESBLs 大肠埃希菌的检出率为 62.5%(15/24),克雷伯菌属细菌的检出率为 30.0%(9/30),4 株奇异变形杆菌中未检出 ESBLs。其他无菌体液标本中产 ESBLs 大肠埃希菌的检出率为 50.4%(227/450),克雷伯菌属细菌的检出率为 27.3%(51/187),奇异变形杆菌的检出率为 11.8%(4/34)。

(四)革兰阴性杆菌中的泛耐药株(仅对米诺环素敏感) 脑脊液标本中鲍曼不动杆菌泛耐药株的检出率为 18.2%(10/55),肺炎克雷伯菌泛耐药株的检出率为 27.6%(8/29),铜绿假单胞菌泛耐药株的检出率为 7.7%(1/13)。其他无菌体液标本中鲍曼不动杆菌泛耐药株的检出率为 36.8%(43/117),肺炎克雷伯菌泛耐药株的检出率为 11.5%(18/157),铜绿假单胞菌泛耐药株的检出率为 2.1%(3/142),大肠埃希菌泛耐药株的检出率为 0.2%(1/450)。

三、革兰阳性球菌对各类抗菌药物的敏感性

(一)葡萄球菌属细菌 无论是脑脊液还是其他无菌体液标本中,MRSA 和 MRCNS 对 β 内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类和喹诺酮类等抗菌药物的耐药率均较高。MRSA 对上述抗菌药物的耐药率均高于 MRCNS,但两类标本中的 MRCNS 对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率显著高于 MRSA(分别为 52.4%,14.3%和 57.1%,15.2%)。MRSA 中分别有 85.7%,68.4%和 84.8%,66.3%的菌株对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑和磷霉素敏感。MRCNS 中分别有 78.5%,62.3%和 81.5%,74.1%的菌株对利福平和磷霉素敏感。金葡菌和 CNS 中均未发现对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药菌株。脑脊液和其他无菌体液标本中葡萄球菌属细菌对抗菌药物的耐药率和敏感性见表 4、5。

表 3 各类标本细菌分离率占前 5 位的细菌

Table 3. The top five microorganisms isolated from various sterile body fluids

Specimen	Total strains	Organism (%)				
Cerebrospinal fluid	495	CNS(46.9)	ABA(11.1)	ENT(7.3)	KPN(5.9)	SAU(5.6)
Bile	728	ENT(31.5)	ECO(23.6)	KPN(10.2)	PAE(7.7)	ABA(4.8)
Pleural fluid	229	CNS (21.0)	ECO (15.3)	ENT (11.4)	SAU (10.0)	ABA (7.0)
Abdominal fluid	712	ECO (28.7)	ENT (18.1)	CNS (15.7)	KPN (7.0)	PAE (6.7)
Other body fluid	245	ENT (17.6)	ECO (15.9)	ABA (15.1)	PAE (9.8)	KPN (8.2)

CNS = coagulase-negative *Staphylococcus*; ABA = *A. baumannii*; ENT = *Enterococcus* spp; KPN = *K. pneumoniae*; SAU = *S. aureus*; ECO = *E. coli*; PAE = *P. aeruginosa*.

表 4 脑脊液标本中葡萄球菌属细菌对各种抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 4. Resistance and susceptibility rates of the *Staphylococcus* strains from cerebrospinal fluid to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	MRSA (22)		MSCNS (72)		MRCNS (157)	
	R	S	R	S	R	S
Penicillin	100	0	75.0	25.0	100	0
Oxacillin	100	0	0	100	100	0
Ampicillin-sulbactam	100	0	4.8	95.2	100	0
Cefoxitin	100	0	0	100	100	0
Cefuroxime	100	0	8.9	91.1	100	0
Cefazolin	100	0	4.7	95.3	100	0
Gentamicin	90.5	9.5	4.6	92.3	45.6	51.0
Ciprofloxacin	66.7	33.3	9.7	90.3	60.6	33.8
Levofloxacin	94.7	5.3	11.4	84.1	53.9	38.2
Erythromycin	90.5	4.8	62.5	34.4	83.9	15.4
Vancomycin	0	10.0	0	100	0	100
Linezolid	0	100	0	100	0	100
Teicoplanin	0	100	0	100	0	100
Trimethoprim-sulfamethoxazole	14.3	85.7	24.2	60.6	52.4	30.8
Clindamycin	80.0	15.0	13.8	76.9	49.7	48.3
Rifampin	71.4	28.6	3.2	95.2	21.5	78.5
Fosfomycin	26.3	68.4	32.6	62.8	35.1	62.3

表 5 其他无菌体液标本中葡萄球菌属细菌对各种抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 5. Resistance and susceptibility rates of the *Staphylococcus* isolates from sterile body fluids other than cerebrospinal fluid to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	MSSA (30)		MRSA (38)		MSCNS (60)		MRCNS (123)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Penicillin	82.1	17.9	100	0	70.7	29.3	100	0
Oxacillin	0	100	100	0	0	100	100	0
Ampicillin-sulbactam	0	94.7	100	0	17.6	82.4	100	0
Cefoxitin	0	100	100	0	0	100	100	0
Cefuroxime	11.8	88.2	100	0	17.2	82.8	100	0
Cefazolin	15.0	85.0	100	0	14.0	86.0	100	0
Gentamicin	19.2	80.8	82.4	11.8	3.4	93.1	42.9	49.6
Ciprofloxacin	10.0	90.0	100	0	19.2	76.9	57.4	36.1
Levofloxacin	13.6	86.4	86.7	10.0	8.7	87.0	52.3	41.9
Erythromycin	34.8	61.5	82.4	14.7	48.2	50.0	84.9	12.6
Vancomycin	0	100	0	100	0	100	0	100
Linezolid	0	100	0	100	0	100	0	100
Teicoplanin	0	100	0	100	0	100	1.1	0.9
Trimethoprim-sulfamethoxazole	11.5	88.5	15.2	84.8	22.8	71.9	57.1	40.3
Clindamycin	23.1	69.2	76.5	23.5	12.3	80.7	45.0	46.7
Rifampin	3.8	96.2	60.6	33.3	1.8	98.2	18.5	81.5
Fosfomycin	0	100	33.3	66.3	30.2	69.8	19.8	74.1

(二)肠球菌属细菌 其他无菌体液标本中,粪肠球菌对所测试的大多数抗菌药物的耐药率均显著低于屎肠球菌,但对氯霉素的耐药率高于屎肠球菌(分别为 18.3%和 1.0%)。粪肠球菌对氨苄西林、磷霉素和呋喃妥因的敏感率较高(分别为 83.6%, 88.1%和 91.0%)。屎肠球菌中有对万古霉素和替考拉宁耐药株(分别为 5.1%和 2.6%),而粪肠球菌中未发现对万古霉素和替考拉宁耐药菌株。未发现利奈唑胺耐药株。其他无菌体液标本中粪肠球菌和屎肠球菌对抗菌药物的耐药率和敏感率见表 6。

表 6 其他无菌体液标本中粪肠球菌和屎肠球菌对各种抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 6. Resistance and susceptibility rates of *E. faecalis* and *E. faecium* isolates from sterile body fluids other than cerebrospinal fluid to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>E. faecalis</i> (132)		<i>E. faecium</i> (218)	
	R	S	R	S
Ampicillin	16.4	83.6	75.9	24.1
Gentamicin-high	38.7	57.7	62.3	36.2
Ciprofloxacin	27.8	37.8	80.8	11.0
Erythromycin	64.1	10.9	87.8	3.4
Vancomycin	0	100	5.1	94.9
Linezolid	0	100	0	100
Teicoplanin	0	100	2.6	96.3
Chloramphenicol	18.3	78.3	1.0	81.7
Rifampin	50.8	24.6	82.9	14.3
Nitrofurantoin	5.0	91.0	46.4	46.4

表 7 脑脊液中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对各种抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 7. Resistance and susceptibility rates of the *E. coli* and *K. pneumoniae* strains isolated from cerebrospinal fluid to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>E. coli</i> (24)		<i>K. pneumoniae</i> (29)	
	R	S	R	S
Ampicillin-sulbactam	38.9	16.7	45.5	45.5
Piperacillin	95.0	5.0	78.3	4.3
Piperacillin-tazobactam	4.3	82.6	31.0	51.7
Cefoperazone-sulbactam	4.8	81.0	45.8	45.8
Imipenem	0	95.0	34.8	60.9
Meropenem	5.0	95.0	33.3	66.7
Aztreonam	72.7	27.3	54.5	45.5
Ceftazidime	40.9	31.8	69.0	27.6
Cefotaxime	75.0	20.0	78.3	21.7
Cefepime	45.0	45.0	75.0	25.0
Gentamicin	39.1	56.5	69.0	27.6
Amikacin	0	95.7	51.7	44.8
Ciprofloxacin	47.8	43.5	60.7	35.7
Trimethoprim-sulfamethoxazole	78.3	17.4	57.1	39.3

四、革兰阴性杆菌对各类抗菌药物的敏感性

(一)肠杆菌科细菌 脑脊液标本中,大肠埃希菌对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南和阿米卡星的敏感率较高(81.0%~95.7%)。肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率高达 34.8%和 33.3%,对其他测试的抗菌药物的耐药率也均较高(31.0%~78.3%)。其他无菌体液标本中产 ESBLs 的大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌对青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷类(除外碳青霉烯类)等抗生素的耐药率均显著高于非产 ESBLs 菌株。上述产 ESBLs 菌株对哌拉西林、头孢呋辛、头孢噻肟和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、头孢他啶、头孢吡肟和氨曲南的耐药率均>90%,产 ESBLs 菌株对哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦和碳青霉烯类抗生素的耐药率均较低,但产 ESBLs 的克雷伯菌属细菌对上述抗菌药物的耐药率均略高于大肠埃希菌。产 ESBLs 大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 1.9%、2.3%和 19.1%、23.9%。其他肠杆菌科细菌的不同种对碳青霉烯类抗生素的耐药率均较低(0~7%)。脑脊液中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,其他无菌体液中产 ESBLs 大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌,阴沟肠杆菌和奇异变形杆菌对抗菌药物耐药率和敏感率见表 7、8、9。

表 8 其他无菌体液中大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌的耐药率(%)

Table 8. Resistance rates of ESBLs(+) and ESBLs(-) strains of *E. coli* and *Klebsiella* spp. isolated from sterile body fluids other than cerebrospinal fluid to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella</i> spp.	
	ESBLs(+) 227	ESBLs(-) 223	ESBLs(+) 51	ESBLs(-) 136
Piperacillin	98.6	61.9	97.9	39.8
Ampicillin-sulbactam	64.2	35.3	82.6	27.3
Piperacillin-tazobactam	9.9	8.2	40.4	15.3
Cefoperazone-sulbactam	14.4	5.9	37.8	12.4
Cefuroxime	98.6	43.8	94.9	39.1
Imipenem	1.9	1.0	19.1	9.3
Meropenem	2.3	1.0	23.9	11.1
Ceftazidime	95.6	38.2	93.8	29.5
Cefotaxime	98.1	39.0	95.5	29.9
Cefepime	98.6	40.1	93.6	30.7
Aztreonam	99.3	7.4	90.6	6.5
Gentamicin	62.6	42.1	63.3	26.7
Amikacin	6.7	6.9	26.0	12.8
Ciprofloxacin	71.2	51.2	61.2	29.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole	77.3	60.5	69.6	33.6

表 9 阴沟肠杆菌和奇异变形杆菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 9. Resistance and susceptibility rates of *E. cloacae* and *P. mirabilis* strains to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>E. cloacae</i> (58)		<i>P. mirabilis</i> (34)	
	R	S	R	S
Piperacillin	63.2	31.6	36.4	60.6
Ampicillin-sulbactam	80.4	15.2	21.4	57.1
Ticarcillin-clavulanic acid	30.0	60.0	0	87.5
Amoxicillin-clavulanic acid	90.9	9.1	20.8	66.7
Piperacillin-tazobactam	18.9	66.0	3.2	90.3
Cefoperazone-sulbactam	8.0	66.0	0	93.8
Cefoxitin	95.7	4.3	12.0	88.0
Cefuroxime	70.9	27.3	33.3	66.7
Imipenem	7.0	71.9	0	88.2
Meropenem	5.5	87.3	0	97.1
Ertapenem	4.9	65.9	0	100
Ceftazidime	51.7	39.7	5.9	94.1
Cefotaxime	68.4	21.1	21.2	72.7
Cefepime	9.6	78.8	3.2	96.8
Aztreonam	52.4	47.6	9.1	90.9
Gentamicin	27.6	67.2	29.4	67.6
Amikacin	19.0	77.6	5.9	91.2
Ciprofloxacin	19.2	78.8	45.2	54.8
Levofloxacin	30.8	69.2	30.8	69.2
Trimethoprim-sulfamethoxazole	41.2	54.9	54.8	45.2

(二) 不发酵糖革兰阴性杆菌 脑脊液和其他无菌体液标本中鲍曼不动杆菌对米诺环素和头孢哌酮-舒巴坦的耐药率最低(9.5%, 26.7%和35.1%, 44.9%), 对其他测试抗菌药物的耐药率均在50%以上。其他无菌体液标本中铜绿假单胞菌对阿米卡星、头孢吡肟和头孢哌酮-舒巴坦的耐药率最低(7.1%,

12.9%和13.0%), 除氨曲南外, 对其他测试抗菌药物的敏感率均>70%。嗜麦芽窄食单胞菌对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、左氧氟沙星和米诺环素的敏感率均在84.8%以上。脑脊液和其他无菌体液标本中鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌对各种抗菌药物的耐药率和敏感率见表10、11。

表 10 脑脊液中鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对各种抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 10. Resistance and susceptibility rates of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* strains isolated from cerebrospinal fluid to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>A. baumannii</i> (55)		<i>P. aeruginosa</i> (13)	
	R	S	R	S
Ampicillin-sulbactam	61.3	22.6	/	/
Piperacillin	82.2	13.3	30.8	69.2
Piperacillin-tazobactam	75.0	19.2	25.0	75.0
Cefoperazone-sulbactam	26.7	31.1	16.7	75.0
Imipenem	50.0	46.8	38.5	61.5
Meropenem	54.7	36.8	16.7	83.3
Aztreonam	/	/	16.7	75.0
Ceftazidime	70.4	24.1	15.4	84.6
Cefotaxime	71.4	4.8	/	/
Cefepime	68.1	29.8	8.3	91.7
Gentamicin	83.6	14.5	23.1	76.9
Amikacin	59.3	38.9	23.1	76.9
Ciprofloxacin	75.5	20.8	16.7	83.3
Levofloxacin	70.0	20.0	11.1	88.9
Trimethoprim-sulfamethoxazole	80.4	17.6	/	/
Minocycline	9.5	71.4	/	/

/: not available in CLSI breakpoints.

表 11 其他无菌体液标本中鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌对各种抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 11. Resistance and susceptibility rates of *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *S. maltophilia* strains from sterile body fluids other than cerebrospinal fluid to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>A. baumannii</i> (117)		<i>P. aeruginosa</i> (142)		<i>S. maltophilia</i> (37)	
	R	S	R	S	R	S
Ampicillin-sulbactam	64.2	25.9	/	/	/	/
Piperacillin	80.5	15.9	25.2	74.8	/	/
Piperacillin-tazobactam	77.0	20.4	19.1	80.9	/	/
Cefoperazone-sulbactam	44.9	31.8	13.0	71.8	/	/
Imipenem	74.3	23.9	27.9	70.7	/	/
Meropenem	76.3	23.7	14.4	82.0	/	/
Aztreonam	/	/	20.3	61.6	/	/
Ceftazidime	78.1	20.2	15.6	81.6	/	/
Cefotaxime	78.4	4.9	/	/	/	/
Cefepime	77.5	22.5	12.9	81.8	/	/
Gentamicin	75.2	20.5	15.6	76.6	/	/
Amikacin	66.7	32.5	7.1	86.4	/	/
Ciprofloxacin	77.9	22.1	14.5	76.3	/	/
Levofloxacin	85.0	5.0	18.3	73.1	9.1	84.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole	76.4	22.7	/	/	2.8	88.9
Minocycline	35.1	29.7	/	/	3.3	93.3

/: not available in CLSI breakpoints.

讨 论

本次脑脊液和其他无菌体液标本细菌分布表明,胆汁标本中分离的细菌排在首位(30.2%),其次是腹水(29.6%)、脑脊液(20.6%)、胸水(9.5%)。全部菌株中,革兰阴性菌(56.2%)比率高于革兰阳性菌(43.8%),全部标本中大肠埃希菌居首位,其次是 CNS、尿肠球菌、克雷伯菌属细菌、不动杆菌属细菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌和金葡菌。无论是脑脊液还是其他无菌体液的标本,在各科室的来源中外科均居首位,其次为内科和 ICU。

本次监测的 14 所教学医院中,分离菌株数量最多的医院有浙江大学医学院第一附属医院(397 株)、北京协和医院(360 株)、上海华山医院(348 株)和武汉同济医院(335 株)。分离株较少的医院有上海交通大学附属儿童医院(15 株)、新疆医科大学附属第一医院(27 株)、甘肃省人民医院(40 株)、北京医院(59 株)、广州医学院第一附属医院(78 株)和重庆医科大学附属第一医院(84 株)。可能与各医院收治患者的病种不同有关。

脑脊液标本中,革兰阳性菌(65.7%)的比率高于革兰阴性菌(34.3%),分离细菌中 CNS 居于首位,其次是鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌。MRSA 和 MRNS 的检出率(78.6%和 69.7%)与 2009 年 CHINET 监测结果(83.9%,68.4%)基本一致。外科和内科标本分离细菌前 3 位的是 CNS、鲍曼不动杆菌和金葡菌。而在 ICU 标本分离细菌前 3 位的是鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和 CNS。在 18 岁以下年龄段分离的细菌主要是 CNS、鲍曼不动杆菌和肺炎链球菌。在 >18 岁年龄段分离的细菌主要是 CNS、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌。门诊患者分离的细菌主要是 CNS、肺炎链球菌和大肠埃希菌。住院患者分离的主要细菌是 CNS、鲍曼不动杆菌和金葡菌。我国临床脑脊液标本中分离细菌种类和数量与国外报道有明显差别,国外主要是肺炎链球菌、B 群链球菌、脑膜炎奈瑟球菌、流感嗜血杆菌和单核细胞增生李斯特菌^[2]。本次耐药监测显示,产 ESBLs 大肠埃希菌和克雷伯菌属的检出率 62.5%和 30.0%低于国内 Mohnarin 2010 年的监测结果(87.5%和 74.1%),也低于 2009 年 CHINET 监测结果(80.0%和 61.5%)。质粒介导的 ESBLs 中常见的是 TEM、SHV 和 CTX 型,在我国以 CTX-M 型最流行。上海华山医院 7 株和浙江大学医学院附属第一医院 1 株肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培

南均耐药,造成肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南耐药率较高(34.8%和 33.3%),泛耐药株的检出率为 27.6%。对碳青霉烯类抗生素耐药是由于获得了耐药基因编码的金属 β 内酰胺酶(MBLs)和非金属碳青霉烯酶(KPC, GES 或 OXA 型),但也与 AmpC 酶、头孢菌素酶或 ESBLs 等有关。碳青霉烯类抗生素耐药的 KPC 酶(*K. pneumoniae* carbapenemase)产生的肠杆菌科细菌,特别是肺炎克雷伯菌逐年增多并在全球传播^[3]。KPC 产生的菌株通常对青霉素类、超广谱头孢菌素类抗生素和氨基糖甙类耐药。在我国主要为 KPC-2 型。

其他无菌体液标本中,革兰阴性菌(61.8%)的分离率高于革兰阳性菌(38.2%),分离细菌中大肠埃希菌居首位,其次是尿肠球菌和 CNS。耐万古霉素的尿肠球菌从 2009 年的 8 株增加到 2010 年的 17 株。胸水标本分离的主要细菌是大肠埃希菌和金葡菌,各年龄段分离细菌主要是大肠埃希菌、CNS 和金葡菌。腹水和胆汁中分离的细菌主要是大肠埃希菌和尿肠球菌,腹水标本在 <18 岁以下年龄段分离的细菌主要是大肠埃希菌和铜绿假单胞菌,>18 岁年龄段分离的细菌主要是大肠埃希菌,尿肠球菌和肺炎克雷伯菌。胆汁标本在 <18 岁以下年龄段分离的细菌主要是产酸克雷伯菌和鲍曼不动杆菌,>18 岁年龄段分离的细菌主要是大肠埃希菌、尿肠球菌、肺炎克雷伯菌和粪肠球菌。门诊患者分离的细菌主要是 CNS、大肠埃希菌、粪肠球菌、金葡菌和肺炎克雷伯菌。住院患者分离的细菌主要是大肠埃希菌、尿肠球菌、肺炎克雷伯菌、CNS 和铜绿假单胞菌。产 ESBLs 大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌的检出率分别为 50.4%和 27.3%,比 2009 年 CHINET 监测结果略有下降(54.2 和 35.7%)。胆汁中产 ESBLs 大肠埃希菌的检出率为 39.5%,而腹水中产 ESBLs 大肠埃希菌的检出率高达 60.8%。21 株肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药(菌株来自上海华山医院 8 株,浙江大学医学院附属第一医院 10 株,北京协和医院,北京医院和广州医学院第一附属医院各 1 株),造成肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率较高(20.0%和 20.5%),泛耐药株的检出率为 11.5%。

本次耐药监测显示,脑脊液标本中鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌泛耐药株的检出率分别为 18.2%和 7.7%(2009 年 CHINET 监测结果为 17.1%和 18.2%),而肺炎克雷伯菌泛耐药株的检出率高达 27.6%(2009 年 CHINET 监测结果为 7.7%)。鲍

曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 50.0% 和 54.7%。其他无菌体液标本中鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌泛耐药株的检出率分别为 36.8% 和 2.1% (2009 年 CHINET 监测结果为 24.0% 和 7.3%)。鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 74.3% 和 76.3%。铜绿假单胞菌对所测试抗菌药物的敏感率均显著高于鲍曼不动杆菌。鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药的机制包括产金属 β 内酰胺酶 (MBLs) 和水解碳青霉烯类抗生素的苯唑西林酶 (OXA), 与外排泵和外膜蛋白表达低下或缺失有关, 但通常为数种耐药机制同时存在。对碳青霉烯类抗生素耐药的鲍曼不动杆菌主要是由于 OXA-51、OXA-23、OXA-24 和 OXA-58 β 内酰胺酶。已从碳青霉烯类抗生素耐药的鲍曼不动杆菌中发现不常见的 OXA-107 及 OXA-143 β 内酰胺酶和 ESBLs GES-11^[4-5]。

综上所述, 脑脊液和其他无菌体液中主要病原菌是大肠埃希菌、CNS、屎肠球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌和金葡菌。泛耐药肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌已造成对临床的严重威胁, 应引起各医院的高度重

视, 对这些部位的多重耐药菌和泛耐药菌定期进行耐药监测, 为临床医师正确合理使用抗菌药物提供依据。

参考文献:

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. M100-S20, 2010.
- [2] Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007 [J]. N Engl J Med, 2011, 364(21): 2016-2025.
- [3] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria [J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(4): 228-236.
- [4] Higgins PG, Poirel L, Lehman M, et al. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase in *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(12): 5035-5038.
- [5] Bogaerts P, Naas T, Garch FEI, et al. GES extended-spectrum β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* isolates in Belgium [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(11): 4872-4878.

收稿日期: 2012-01-21

· 信息交流 ·

采用群体药动学-药效学分析和蒙特卡洛模拟优化环丙沙星治疗重症监护患者的给药方案

Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations

环丙沙星对铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌有很好的抗菌活性, 并且可以经肝、肾等多种途径清除, 因此常用于重症监护室 (ICU) 中多脏器损伤等重症患者的治疗。但随着其应用的增多, 细菌耐药性随之出现。本文主要从临床疗效和对之产生耐药性考虑, 优化环丙沙星在 ICU 患者治疗中的给药方案。用 102 例 ICU 患者的环丙沙星血清浓度建立群体药动学模型, 采用药动学-药效学蒙特卡洛模拟的方法进行环丙沙星不同给药方案的筛选。以 $fAUC_{24}/MIC \geq 90$ h 作为临床效果的靶值, $T_{MSW} \leq 20\%$ [T_{MSW} 是 0~24 h 药物浓度保持在突变选择窗范围 (MSW) 的时间] 作为选择耐药的靶值。结果显示对铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌, 环丙沙星 400 mg 每日 2 次或 3 次的常规给药方案达不到 T_{MSW} 预期的

达靶概率, 而 $fAUC_{24}/MIC$ 的达靶概率亦不理想。当病原菌的 MIC 值为 0.5 mg/L 和 1 mg/L 时, 也只有 $\leq 18\%$ 的患者达到了 $T_{MSW} \leq 20\%$ 的靶值。以上结果提示环丙沙星在治疗 ICU 中铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌感染患者中使用的给药方案可能导致耐药菌的产生, 因而需要重新考虑, 例如需要联合用药或改用氨基糖苷类等其他抗菌药。

Khachman D, Conil JM, Georges B, et al. Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(8): 1798-1809.

曹钰然摘译 张菁审核

收稿日期: 2012-02-22