

• 论著 •

2010年中国CHINET呼吸道病原菌分布及耐药性分析

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

摘要: 目的 了解2010年中国不同地区14所医院呼吸道病原菌的分布及耐药性。方法 14所教学医院(12所综合性医院,2所儿童医院)按照统一的方案进行细菌耐药性监测,药敏试验采用纸片扩散法(K-B法)及E试验法,按照美国CLSI 2010年版标准判读结果,用WHONET 5.4软件统计分析呼吸道标本分离菌的分布及耐药性。结果 14所医院呼吸道标本共分离出细菌22 436株,其中革兰阴性菌占83.2%,革兰阳性菌占16.8%。下呼吸道常见细菌依次为鲍曼不动杆菌(18.0%)、铜绿假单胞菌(17.0%)、肺炎克雷伯菌(14.2%)、金葡菌(10.9%),上呼吸道标本常见分离菌为化脓性链球菌(20.1%)、金葡菌(14.8%)、肺炎克雷伯菌(13.2%)。肺炎链球菌和流感嗜血杆菌主要分离自门诊及儿童患者。药敏试验结果显示,儿童分离株中肺炎链球菌青霉素不敏感株(PRSP,PISP)检出率分别为13.2%、16.7%,明显高于成人分离株(2.9%、3.3%),化脓性链球菌对青霉素和头孢菌素类抗生素高度敏感,肺炎链球菌和化脓性链球菌对红霉素、克林霉素耐药率>70%,对氟喹诺酮类抗菌药、万古霉素、利奈唑胺仍保持较高敏感性。流感嗜血杆菌儿童株和成人株β内酰胺酶检出率分别为23.1%和34.1%,对阿奇霉素、头孢噻肟、左氧氟沙星敏感率>90%。金葡菌中未检出万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺耐药株,甲氧西林耐药金葡菌(MRSA)检出率为59.7%。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素最敏感(耐药率<6%),其次为阿米卡星、头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦。ICU分离的肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南耐药率为25%。鲍曼不动杆菌对亚胺培南、美罗培南耐药率>50%,铜绿假单胞菌对环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素、头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶耐药率<30%。ICU分离菌耐药性高于非ICU菌株。结论 本次临床分离的呼吸道病原菌以革兰阴性杆菌为主,细菌耐药现象严重,特别是鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药性的增高,应引起各医院的高度重视。

关键词: 病原菌; 呼吸道感染; 耐药性监测

中图分类号:R56 文献标志码:A 文章编号:1009-7708(2012)05-0340-08

Distribution and antimicrobial resistance of common pathogens isolated from respiratory secretions in CHINET 2010 surveillance in China

作者单位: 1. 浙江大学医学院附属第一医院,杭州 310003;
2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院;
3. 中国医学科学院附属北京协和医院;
4. 华中科技大学同济医学院附属同济医院;
5. 复旦大学附属华山医院;
6. 复旦大学附属儿科医院;
7. 广州医学院第一附属医院呼吸疾病研究所;
8. 卫生部北京医院;
9. 重庆医科大学附属第一医院;
10. 新疆医科大学附属第一医院;
11. 上海交通大学附属上海市儿童医院;
12. 甘肃省人民医院;
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: 骆骥才(1982—),女,技师,主要从事细菌性病原体的检测及细菌耐药性监测。

通信作者: 俞云松, E-mail:yvys119@163.com。

LUO Jicai, YANG Qing, YU Yunsong, NI Yuxing, SUN Jingyong, XU Yingchun, ZHANG Xiaojiang, SUN Ziyong, CHEN Zhongju, WANG Fu, ZHU Demei, HU Fupin, JIANG Xiaofei, WANG Chuanqing, Wang Aimin, ZHUO Chao, SU Danhong, HU Yunjian, AI Xiaoman, HUANG Wenxiang, JIA Bei, ZHANG Zhaoxia, JI ping, ZHANG Hong, Kong Jing, WEI Lianhua, WU Ling, XU Yuanhong, SHEN Jilu, SHAN Bin, DU Yan. (State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, College

of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

Abstract: **Objective** To survey the distribution and antimicrobial resistance of respiratory common pathogens isolated from 14 hospitals in several regions of China during 2010. **Methods** Twelve general hospitals and 2 children hospitals were involved in this program. Antimicrobial susceptibility testing was carried out by means of Kirby-Bauer(KB) and E-test according to the unified protocol. The data were analyzed by WHONET 5.4 software according to CLSI 2010 breakpoints. **Results** A total of 22 436 nonduplicate isolates from respiratory secretions were collected, of which gram negative bacillus accounted for 83.2%, gram-positive cocci 16.8%. The most common isolates from lower respiratory tract were *A. baumannii* (18.0%), *P. aeruginosa* (17.0%), *K. pneumoniae* (14.2%), *S. aureus* (10.9%). The most common isolates from upper respiratory tract were *S. pyogenes* (20.1%), *S. aureus* (14.8%), and *K. pneumoniae* (13.2%). *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were mainly isolated from outpatients and children. The prevalence of penicillin non-susceptible strains (PISP and PRSP) from children was 13.2% and 16.7%, respectively, which were higher than the resistance in the strains from adults (2.9%, 3.3%). *S. pyogenes* strains were highly sensitive to penicillins and cephalosporins. The percentage of erythromycin-or clindamycin-resistant *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* isolates were more than 70%. But these strains were highly sensitive to fluoroquinolones, vancomycin and linezolid. The prevalence of β -lactamase in the *H. influenzae* isolates from children and adults was 23.1% and 34.1%, respectively. More than 90% of the *H. influenzae* isolates were still sensitive to azithromycin, cefotaxime and levofloxacin. Methicillin resistant strains accounted for 59.7% of *S. aureus* (MRSA). No staphylococcal strain was found resistant to vancomycin, teicoplanin or linezolid. Carbapenems were still the most active antibiotic against *Enterobacteriaceae* strains (overall, resistant strains <6%), followed by amikacin, cefoperazone-sulbactam and piperacillin-tazobactam. But 25% of the *K. pneumoniae* strains isolated from ICU were resistant to imipenem or meropenem. Overall, more than 50% of the *A. baumannii* strains were resistant to imipenem or meropenem. The percentage of *P. aeruginosa* isolates resistant to ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, gentamicin, cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam, cefepime or ceftazidime was lower than 30%. The isolates from ICU showed higher resistance than non-ICU strains. **Conclusions** Gram-negative bacilli are still the most common pathogens in respiratory tract infections. The antibiotic resistance is serious in these isolates. Close attention should be paid to the rise of carbapenem-resistant *A. baumannii* and *K. pneumoniae*.

Key words: pathogen; respiratory tract infection; resistance surveillance

细菌性呼吸道感染是临幊上常见的感染性疾病,近年来由于抗菌药物的广泛应用,病原菌耐药性呈上升趋势,给临幊治疗带来许多困难^[1-2]。加强细菌耐药性的监测,及时了解呼吸道病原菌的构成及耐药性变化,对合理使用抗菌药物具有重要意义。本研究就 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测网 14 所医院呼吸道标本分离菌耐药监测结果作一总结,报道如下。

材料与方法

一、材料

(一) 菌株来源 收集 2010 年 1—12 月中国 CHINET 细菌耐药性监测网中 14 所医院呼吸道来源标本分离的细菌,剔除重复菌株。

(二) 抗菌药物纸片和 E 试验条 受试抗菌药物纸片品种参见结果,购自美国 BD 公司或英国 OXOID 公司。青霉素 E 试验条为法国生物梅里埃公司商品。

(三) 培养基 药敏试验用 MH 琼脂、肺炎链球菌及各组链球菌用含 5% 脱纤维羊血 MH 琼脂、流

感嗜血杆菌和卡他莫拉菌用嗜血杆菌属培养基 (HTM) 加 SR158 营养补充剂均为英国 OXOID 公司商品。

二、方法

(一) 药敏试验方法 参照 CLSI 2010 年推荐的方法进行^[3],采用纸片扩散法 (Kirby-Bauer, K-B 法)。以金葡菌 ATCC 25923、大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、肺炎链球菌 ATCC 49619 和流感嗜血杆菌 ATCC 49247 为质控菌。经苯唑西林纸片测定抑菌圈直径≤19 mm 的肺炎链球菌菌株,用青霉素 E 试验条测定其 MIC 值,按非脑膜炎分离株静脉给药标准判断青霉素敏感性。卡他莫拉菌药敏试验采用琼脂稀释法。

(二) β 内酰胺酶检测 采用头孢硝噻吩纸片检测流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌中 β 内酰胺酶。

(三) 数据分析 所有数据采用 WHONET 5.4 软件统计分析。

结 果

一、菌种分布

14所医院呼吸道标本共分离出22 436株细菌,革兰阴性菌18 659株(83.2%),革兰阳性菌3 777株(16.8%)。按标本来源分,21 451株分离自痰液、肺泡灌洗液等下呼吸道标本,常见细菌依次为鲍曼不动杆菌18.0%(3 869/21 451)、铜绿假单胞菌17.0%(3 642/21 451)、肺炎克雷伯菌14.2%(3 040/21 451)、金葡菌10.9%(2 330/21 451)、大肠埃希菌7.7%(1 657/21 451)、嗜麦芽窄食单胞菌6.4%(1 374/21 451)、阴沟肠杆菌4.1%(876/21 451)、肺炎链球菌3.9%(828/21 451)、流感嗜血杆菌2.9%(614/21 451)、黏质沙雷菌1.2%(258/21 451);985株分离自咽拭子等上呼吸道标本,常见分离菌依次为化脓性链球菌20.1%(198/985)、金葡菌14.8%(146/985)、肺炎克雷伯菌13.2%(130/985)、大肠埃希菌9.4%(93/985)和鲍曼不动杆菌6.3%(62/985)。ICU前5位分离菌依次为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金葡菌和嗜麦芽窄食单胞菌,门诊成人患者以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、鲍曼不动杆菌和金葡菌较为常见,儿科患者以金葡菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和流感嗜血杆菌检出率较高。

二、各医院主要耐药菌检出情况

2所儿童专科医院MRSA检出率较低(10.3%)

和25.3%),而综合性医院MRSA检出率较高(52.8%~88.0%)。9所医院分离的鲍曼不动杆菌对亚胺培南耐药率>50%,其中北京协和医院、昆明医学院附属一院、浙江大学医学院附属一院已超过70%,甘肃省人民医院最低,为7.1%。昆明医学院附属一院、卫生部北京医院分离的铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药率较高分别为77.0%、55.1%,而亚胺培南耐药肺炎克雷伯菌主要集中在上海华山医院和浙江大学医学院附属一院,耐药率分别为26.7%和23.9%,见表1。

三、呼吸道主要分离菌的耐药性

(一) 萎养菌的耐药性 14所医院共分离到肺炎链球菌851株,其中成人(>14岁)分离株239株,儿童(<14岁)分离株612株。成人株中PRSP、PISP、PSSP分别占2.9%、3.3%和93.7%,儿童株中PRSP、PISP、PSSP分别占13.2%、16.7%和70.1%。成人株对左氧氟沙星、莫西沙星耐药率分别为7.2%、3.3%,而儿童株耐药率<1%,两者对红霉素和克林霉素均高度耐药(>70%),未发现有万古霉素、利奈唑胺耐药株。化脓链球菌对红霉素和克林霉素高度耐药(>80%),对青霉素、头孢菌素、氟喹诺酮类抗菌药物均高度敏感(耐药率<5%),未发现万古霉素、利奈唑胺耐药株,见表2。

表1 各医院重要耐药菌检出情况(%)

Table 1. The prevalence of multidrug resistant strains in different hospitals(%)

Hospital	MRSA	Imipenem-R		
		<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>
AHH	80.4(78/97)	57.8(163/282)	21.1(48/228)	9.2(14/153)
BJH	88.0(161/183)	68.4(119/174)	55.1(152/276)	9.3(8/86)
CQH	75.0(45/60)	65.7(203/309)	35.7(66/185)	11.2(18/160)
GSH	52.8(19/36)	7.1(7/98)	7.4(5/68)	0(0/149)
GZH	79.1(53/67)	34.7(34/98)	19.8(25/126)	6.1(7/114)
HSH	81.7(196/240)	65.5(245/374)	46.2(246/532)	26.7(94/352)
KMH	80.6(75/93)	73.2(145/198)	77.0(174/226)	1.7(4/241)
PED	10.3(23/224)	44.0(48/109)	29.4(15/51)	3.0(4/135)
PUH	57.5(185/322)	73.2(420/574)	21.0(103/490)	2.5(7/279)
RJH	70.0(105/150)	42.6(140/329)	19.2(43/224)	0.3(1/316)
SCH	25.3(99/392)	50.6(45/89)	5.6(4/72)	6.7(18/269)
TJH	73.1(274/375)	63.8(236/370)	21.1(79/375)	1.4(4/277)
XJH	71.5(103/144)	35.3(77/218)	21.0(52/248)	6.6(18/271)
ZJH	67.4(62/92)	78.5(475/605)	42.9(196/457)	23.9(69/289)

AHH: The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; BJH: Beijing Hospital; CQH: The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; GSH: The People's Hospital of Gansu Province; GZH: The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College; HSH: Shanghai Huashan Hospital; KMH: The First Affiliated Hospital of Kunming Medical College; PED: Pediatrics Hospital of Fudan University; PUH: Peking Union Hospital; RJH: Shanghai Ruijin Hospital; SCH: Shanghai Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University; TJH: Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; XJH: The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; ZJH: The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University.

641株流感嗜血杆菌中分离自成人296株,儿童345株,两组 β 内酰胺酶检出率分别为23.1%、34.1%,对阿奇霉素、头孢噻肟、左氧氟沙星敏感率>90%,对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率>50%,儿童株对头孢丙烯耐药率为40.6%。共检出 β 内酰胺酶阴性氨苄西林耐药菌株(β -lactamase negative and ampicillin resistance, BLNAR)36株,其中儿童21株(6.1%),成人15株(5.1%),对氨苄西林-舒巴坦、头孢呋辛、头孢丙烯高度耐药,但对阿奇霉素、头孢噻肟、左氧氟沙星敏感率>80%。137株卡他莫拉菌中 β 内酰胺酶检出率为97.3%,对氨苄西林-

舒巴坦、阿莫西林-克拉维酸、环丙沙星和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑高度敏感,对阿奇霉素耐药率为42.3%,见表3。

(二) 金葡菌的耐药性 14所医院分离的金葡菌未发现万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺不敏感株,MRSA平均检出率为59.7%(1478/2476),MRSA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高度耐药,对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、磷霉素敏感率分别为75.2%、59.5%。MSSA对青霉素也呈高度耐药,对红霉素、克林霉素耐药率分别为48.1%、22.1%,对其余抗菌药物均高度敏感,见表4。

表2 肺炎链球菌和化脓链球菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)
Table 2. Antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* (%)

Antibiotic	<i>S. pneumoniae</i> from children(n=612)		<i>S. pneumoniae</i> from adults(n=239)		<i>S. pyogenes</i> (n=209)	
	R	S	R	S	R	S
Penicillin G	13.2	70.1	2.9	93.7	1.5	98.5
Levofloxacin	0.7	98.3	7.2	90.6	0	99.5
Moxifloxacin	0	99.8	3.3	95.6	0	100
Trimethoprim-sulfamethoxazole	78.5	17.0	59.0	34.0	-	-
Clindamycin	94.7	5.3	76.8	20.5	89.8	9.8
Erythromycin	95.9	3.1	81.1	14.1	85.9	8.3
Linezolid	0	100	0	100	0	100
Vancomycin	0	100	0	100	0	100
Cefuroxime	-	-	-	-	0	100
Ceftriaxone	-	-	-	-	3.5	96.5
Cefotaxime	-	-	-	-	0	100
Cefprozil	-	-	-	-	0.5	98.9

表3 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)
Table 3. Antimicrobial susceptibility of *H. influenzae* and *M. catarrhalis* (%)

Antibiotic	<i>H. influenzae</i> from children(n=345)		<i>H. influenzae</i> from adults(n=296)		<i>M. catarrhalis</i> (n=137)	
	R	S	R	S	R	S
Ampicillin	38.5	50.1	27.2	68.5	-	-
Ampicillin-sulbactam	29.3	70.7	16.4	83.6	0.7	99.3
Amoxicillin-clavulanic acid	-	-	-	-	0.7	99.3
Cefuroxime	23.0	72.9	10.5	86.9	-	-
Cefprozil	40.6	51.4	-	-	-	-
Cefotaxime	9.5	90.5	8.8	91.2	-	-
Ciprofloxacin	-	-	-	-	0	97.1
Levofloxacin	1.8	98.2	6.4	93.6	-	-
Trimethoprim-sulfamethoxazole	76.9	22.5	53.6	43.2	11.7	87.6
Azithromycin	2.1	97.9	8.2	91.8	42.3	54.7
Chloramphenicol	15.0	76.5	12.1	81.2	-	-

表 4 金葡菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)
Table 4. Antimicrobial susceptibility of *S. aureus* (%)

Antibiotic	MSSA (n = 998)		MRSA (n = 1478)	
	R	S	R	S
Penicillin G	90.4	9.6	100	0
Ampicillin-sulbactam	1.7	96.6	71.1	10.7
Cefazolin	1.5	98.1	91.6	7.6
Cefuroxime	2.4	97.3	92.1	6.3
Cefoxitin	1.3	98.7	99.6	0.4
Gentamicin	11.8	87.4	81.1	17.9
Rifampin	2.7	96.8	63.0	36.1
Levofloxacin	7.0	92.6	86.0	12.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole	8.2	90.2	18.4	75.2
Fosfomycin	2.2	97.2	31.4	59.5
Clindamycin	22.1	69.1	74.7	23.5
Erythromycin	48.1	47.4	87.3	10.5
Linezolid	0	100	0	100
Vancomycin	0	100	0	100
Teicoplanin	0	100	0	100

(三) 主要革兰阴性杆菌的耐药性

1. 肠杆菌科细菌: 大肠埃希菌对碳青霉烯类抗生素仍保持较高的敏感性, 耐药率<10%, 对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、阿米卡星、头孢西丁耐药率<20%, 对头孢他啶、头孢吡肟耐药率30%~40%, 对环丙沙星、头孢噻肟、氨曲南耐药率>50%, ICU 分离的菌株耐药性略高于非 ICU 分离的菌株。分离自非 ICU 的肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、阿米卡星、

头孢西丁耐药率<20%, 对头孢他啶、环丙沙星、头孢吡肟耐药率20%~31.9%, ICU 分离的菌株耐药率明显高于非 ICU 菌株, 对碳青霉烯类抗生素耐药率高达25%。阴沟肠杆菌对碳青霉烯类耐药率<10%, 对头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、阿米卡星、头孢吡肟、环丙沙星耐药率也<20%。黏质沙雷菌除对氨苄西林、头孢唑林、头孢呋辛、氨苄西林-舒巴坦、阿莫西林-克拉维酸耐药率>70%外, 对其余抗菌药物耐药率2.5%~23.9%。见表5。

表 5 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌和黏质沙雷菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 5. Antimicrobial susceptibility of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *S. marcescens* (%)

Antibiotic	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>				<i>E. cloacae</i> (n = 894)		<i>S. marcescens</i> (n = 267)	
	non-ICU (n = 1 581)		ICU (n = 165)		non-ICU (n = 2 651)		ICU (n = 499)		R	S	R	S
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Ampicillin	92.5	5.8	93.7	5.6	95.9	1.9	98.9	0.7	93.0	2.6	91.5	3.3
Piperacillin	82.0	13.6	86.6	8.5	52.5	36.0	77.7	15.2	43.8	52.9	17.5	81.0
Amoxicillin-clavulanic acid	19.0	44.0	26.3	36.8	22.9	55.1	47.6	40.6	91.7	5.3	92.7	2.8
Cefoperazone-sulbactam	7.2	69.7	13.0	63.0	9.9	75.4	33.2	44.2	9.6	78.9	4.0	89.7
Ampicillin-sulbactam	51.9	27.0	50.0	31.2	38.0	52.1	61.9	29.8	64.0	25.5	72.6	13.5
Piperacillin-tazobactam	6.0	84.9	14.3	78.3	11.6	72.7	33.8	46.7	12.0	78.0	6.0	89.5
Cefazolin	79.9	19.0	79.3	20.7	49.7	48.9	69.1	29.7	94.9	3.6	93.8	1.4
Cefuroxime	75.9	21.8	87.4	10.1	44.8	51.8	72.1	26.0	53.1	39.9	88.2	6.5
Ceftazidime	37.5	51.3	43.0	46.1	31.9	60.7	57.5	36.3	36.1	57.8	10.3	88.2
Cefotaxime	76.1	22.3	85.8	12.8	45.8	49.9	72.0	24.8	47.1	46.8	20.9	70.6
Cefepime	30.2	55.9	37.0	49.1	20.0	73.4	43.1	49.5	13.0	81.8	3.8	94.4
Cefoxitin	14.4	79.0	18.6	72.1	17.5	80.6	35.2	55.9	95.1	4.6	23.9	45.9
Aztreonam	53.2	37.8	68.8	20.8	33.4	62.8	53.5	43.6	40.1	58.2	20.5	78.7
Ertapenem	3.9	88.8	14.5	77.8	5.9	82.9	30.9	59.3	8.9	74.4	2.5	91.2
Imipenem	2.0	93.7	7.3	87.3	5.4	87.0	25.6	67.3	3.3	80.9	7.3	82.4
Meropenem	1.3	95.3	5.1	89.1	4.9	90.0	25.9	67.7	2.7	92.4	4.5	91.5
Amikacin	8.0	89.0	8.2	86.7	11.5	86.7	31.7	65.1	9.7	82.3	6.8	93.2
Gentamicin	51.6	46.7	48.8	46.2	29.9	68.3	52.0	44.7	23.0	71.0	8.6	90.6
Ciprofloxacin	58.7	38.0	56.8	37.7	25.2	65.3	44.5	44.7	15.2	78.8	3.3	90.6
Trimethoprim-sulfamethoxazole	66.9	30.3	66.2	33.1	40.0	53.5	60.1	36.5	38.0	58.4	9.6	83.9

2. 不发酵糖革兰阴性杆菌: 分离自非 ICU 的铜绿假单胞菌对替卡西林-克拉维酸、亚胺培南、氨曲南耐药率分别为 41.6%、31.0%、32.6%, 对其余抗菌药物耐药率 16.5%~30.6%, 而 ICU 分离的菌株耐药率<30% 的抗菌药物有环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素、头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟和头孢他啶。鲍曼不动杆菌非 ICU 菌株仅对米诺环素、头孢哌酮-舒巴坦耐药率较低(<30%), 对亚胺培南、美罗培南耐药率>

50%, ICU 菌株耐药率更高, 对米诺环素、头孢哌酮-舒巴坦耐药率分别为 27.9%、46.0%, 对亚胺培南、美罗培南耐药率>80%。嗜麦芽窄食单胞菌对左氧氟沙星、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、米诺环素敏感率均在 80% 以上, 洋葱伯克霍尔德菌对美罗培南、头孢他啶、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、米诺环素耐药率亦<30%, 见表 6。

7 090 株肠杆菌科细菌和 10 428 株不发酵糖革兰阴性杆菌对 8 种常用抗菌药物的敏感性见表 7。

表 6 铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 6. Antimicrobial susceptibility of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* and *B. cepacia* (%)

Antibiotic	<i>P. aeruginosa</i>				<i>A. baumannii</i>				<i>S. maltophilia</i>		<i>B. cepacia</i>	
	non-ICU (n = 2 883)		ICU (n = 810)		non-ICU (n = 2 522)		ICU (n = 1 407)		(n = 1 412)		(n = 231)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Piperacillin	30.6	69.4	36.7	63.3	64.2	22.3	88.9	7.6				
Cefoperazone-sulbactam	18.1	61.8	22.4	49.2	25.9	49.9	46.0	23.3				
Ampicillin-sulbactam					48.8	42.9	70.9	17.2				
Ticarcillin-clavulanic acid	41.6	58.4	48.7	51.3	70.9	27.2	86.4	11.4				
Piperacillin-tazobactam	24.0	75.8	29.1	70.7	59.3	34.0	86.2	10.9				
Ceftazidime	20.6	74.0	29.1	65.8	57.3	37.9	82.7	13.6			19.9	72.7
Cefepime	19.3	73.9	24.8	66.8	57.3	38.7	85.7	11.6				
Aztreonam	32.6	48.2	39.7	42.3	79.4	3.6	92.4	0.9				
Imipenem	31.0	66.2	43.6	52.3	50.6	48.2	80.5	18.0				
Meropenem	26.2	70.4	36.9	58.5	52.2	47.0	82.0	16.9			22.0	69.1
Amikacin	16.5	78.3	17.4	78.7	46.1	51.7	70.1	27.9				
Gentamicin	27.1	67.6	28.8	66.7	58.8	40.2	79.8	17.3				
Ciprofloxacin	23.3	67.4	27.8	63.1	63.3	35.1	88.6	10.8				
Levofloxacin	27.6	62.7	27.6	63.2	53.6	38.7	77.0	12.7	10.7	86.2		
Trimethoprim-sulfamethoxazole					63.3	34.4	88.3	10.7	10.9	87.1	28.0	64.3
Minocycline					18.6	68.3	27.9	50.9	3.7	93.3	16.1	73.5

表 7 肠杆菌科细菌和不发酵糖革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 7. Antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriaceae* species and non-fermentative gram negative bacteria (%)

Antibiotic	<i>Enterobacteriaceae</i> (n = 7 090)				Non-fermentative bacterium (n = 10 428)			
	R	S	R	S	R	S		
Cefoperazone-sulbactam	10.4	73.6	23.6	53.7				
Piperacillin-tazobactam	11.7	76.2	43.8	51.8				
Ceftazidime	33.1	59.3	39.7	49.9				
Cefepime	21.7	70.3	42.5	51.5				
Imipenem	6.0	85.3	49.0	48.6				
Meropenem	5.3	90.1	46.5	51.2				
Amikacin	11.5	85.6	39.3	57.2				
Ciprofloxacin	32.6	60.1	43.9	49.9				

讨 论

呼吸道标本是我国临床微生物实验室接收到的最常见的标本。此类标本,特别是痰液的采集和送检存在诸多不规范之处,导致培养检出率低,阳性结果与临床符合率差,影响肺部感染病原学的诊断,造成抗菌药物的不合理使用。本次监测结果表明,呼吸道分离菌仍以鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金葡菌等为主,而肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌等革兰菌检出率较低。因此微生物实验室应加强分析前标本的质量控制,重视涂片显微镜检查,提高检出率和阳性的正确率。

肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌是引起社区获得性肺炎(CAP)的主要病原菌^[4],在儿童患者中检出率较高。本次监测数据发现,肺炎链球菌成人株中 PRSP、PISP、PSSP 各占 2.9%、3.3% 和 93.7%,提示青霉素对肺炎链球菌引起的成人 CAP 依然有效,而儿童中由于口服青霉素和头孢菌素广泛应用,其 PRSP、PISP 检出率明显高于成人,与 2009 年 CHINET 监测资料相比^[5],两组青霉素不敏感肺炎链球菌(PNSP)检出率略有增加,与国外监测资料比较^[6-7],我国 PNSP 检出率较高。流感嗜血杆菌成人分离株和儿童分离株中 β 内酰胺酶检出率分别为 23.1% 和 34.1%,比 2009 年监测数据有所增加^[2],BLNAR 菌株检出率 5.6%,远低于日本 26.7%^[7]。A 群化脓性链球菌是上呼吸道感染常见的病原菌,其对青霉素、头孢菌素类抗生素高度敏感。大环内酯类抗生素对肺炎链球菌、A 群化脓链球菌均高度耐药,但阿奇霉素对流感嗜血杆菌仍保持较好的抗菌活性(流感嗜血杆菌对其敏感率 $> 90\%$),氟喹诺酮类抗菌药对上述社区呼吸道感染常见菌株均保持较高的抗菌活性,是经验性治疗成人 CAP 的主要抗菌药物,但也应警惕部分耐药株的出现。

金葡菌是引起医院和社区获得的呼吸道感染的重要病原菌,本次研究发现 MRSA 检出率平均为 59.7%,与 2009 年资料(52.7%)相比略有增加,综合性医院 MRSA 检出率(52.8%~88.0%)明显高于 2 所儿童医院的检出率(10.3%~25.3%),金葡菌中尚未发现对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺耐药株,MRSA 对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、磷霉素敏感率分别为 75.2%、59.5%,对其他抗菌药物高度耐药,而 MSSA 除对青霉素高度耐药,对红霉素、克林霉素耐药率较高外,对其他抗菌药物高度敏感。

CLSI 2010 年重新修订了头孢菌素、碳青霉烯类抗生素对肠杆菌科细菌的折点。按照新的折点,大肠埃希菌、克雷伯菌属细菌不再要求检测 ESBLs。监测网中部分单位未报告产 ESBLs 情况,故未能统计上述菌株中 ESBLs 发生率,但从流行病学监测以及临床治疗需要,建议仍报告菌株是否产 ESBLs,而对产酶株根据新折点判读不再修饰头孢菌素类抗生素药敏试验结果。总体上,碳青霉烯类抗生素对肠杆菌科细菌仍保持最强的抗菌活性,但上海华山医院和浙江大学医学院附属一院分离的肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药率分别高达 26.7% 和 23.9%,ICU 患者中分离株对碳青霉烯类抗生素敏感率已不足 70%。肺炎克雷伯菌是引起医院获得性肺炎(HAP)和 CAP 的重要病原菌,其耐药性的快速增长已成为严重的公共卫生问题。产 KPC 酶是导致肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药的主要机制^[8],其往往同时携带多种耐药基因,表现为多重耐药甚至泛耐药。体外药敏试验结果显示,替加环素、多黏菌素类对产 KPC 酶肠杆菌科细菌保持较强的抗菌活性^[9],头孢吡肟联合阿莫西林-克拉维酸对产 KPC-2 酶肺炎克雷伯菌体外有较好的协同作用^[10]。

铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等不发酵糖革兰阴性杆菌是引起 HAP 的主要条件致病菌,且耐药性较为突出,但很多情况下临床难以排除细菌定植或污染。本次监测资料显示,铜绿假单胞对环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素、头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶耐药率较低,对亚胺培南耐药率各所医院数据差异较大,昆明医学院附属一院、卫生部北京医院耐药率较高,分别为 77.0%、55.1%,而甘肃省人民医院、上海市儿童医院则均 $< 10\%$ 。鲍曼不动杆菌耐药性日趋严重,仅对头孢哌酮-舒巴坦、米诺环素耐药率相对较低,与 2009 年监测结果相比,ICU 分离株对头孢哌酮-舒巴坦耐药率从 37.5% 上升至 46.0%,对亚胺培南、美罗培南耐药率 $> 80\%$,多重耐药(MDR)和泛耐药(PDR)鲍曼不动杆菌已成为 ICU 面临的挑战^[11]。有研究表明 MDR 鲍曼不动杆菌对替加环素的敏感率为 97.3%,MIC₉₀ 值为 2 mg/L^[12],但该药在常用剂量下血药浓度极低($< 1 \text{ mg/L}$),目前临床应用资料较少,其疗效尚需临床资料证实。

呼吸道分离菌对抗菌药物的耐药性呈增长趋势,特别是革兰阴性杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药性的增加应引起各医院的高度重视,并采取及时有效的防控措施以遏制耐药株的增长。

参考文献:

- [1] 王辉,孙宏莉,陈民钧,等.2005—2006 年我国九家教学医院分离的常见呼吸道病原菌的耐药监测研究[J].中华检验医学杂志,2007,30(11):1242-1247.
- [2] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(5):325-334.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth Information Supplement[S]. 2010, M100-S20.
- [4] 刘又宁,陈民钧,赵铁梅,等.中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(1):3-8.
- [5] 王传清,王爱敏,张泓,等.2009 年中国 CHINET 链球菌属细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(6):426-429.
- [6] Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens antibacterial susceptibility[J]. J Infect Chemother, 2011,17(4):510-523.
- [7] Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54 (7): 2953-2959.
- [8] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria[J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(4): 228-236.
- [9] Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, et al. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(2): 570-573.
- [10] 杨青,邹燕萍,单志明,等.联合使用抗菌药物对产 KPC-2 酶肺炎克雷伯菌的影响[J].中华检验医学杂志,2011,34(11):984-987.
- [11] 张小江,徐英春,俞云松,等.2009 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(6):441-446.
- [12] 张小江,徐英春,原英,等.替加环素等 14 种抗菌药物对多重耐药菌的体外抗菌活性研究[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(5):365-368.

收稿日期:2011-12-19

• 信息交流 •

万古霉素持续输注和间歇输注治疗革兰阳性菌感染的比较:系统评价和荟萃分析

Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis

万古霉素的最佳给药方式一直备受争议。本研究的主要目的是通过荟萃分析总结万古霉素持续输注(Continuous Infusion, CoI)与间歇输注(Intermittent Infusion, InI)治疗革兰阳性菌感染的成年患者的疗效差异。

通过对 MEDLINE、EMBASE 和 Cochrane 数据库进行检索,收集了万古霉素持续输注和间歇输注的随机化临床试验(RCTs)和观察性研究文献,比较评估两种给药方式的病死率、临床治愈率、不良反应和血中药物暴露量[间歇输注时的谷浓度(C_{min}),持续输注时稳态浓度(C_{ss})以及两者的 24 h 曲线下的面积(AUC_{24})]。该荟萃分析结合评价相对风险比(Relative Risk, RR)、合并效应量 RR 值及其 95% 的可信限,采用标准化均数差值法计算连续数值变量,使用 I^2 检验评估异质性。

纳入本项分析的数据包括 1 项随机对照临床试验和 5 项观察性研究。共有 443 例接受万古霉素治疗,其中 267 例

接受万古霉素持续输注,176 例接受万古霉素间歇输注。结果显示万古霉素持续输注和间歇输注的总体病死率无显著差异(RR 为 1.03, 95% CI 为 0.7~1.6, $I^2 = 0$)。万古霉素持续输注给药治疗革兰阳性菌感染能显著降低肾毒性的风险(RR 为 0.6, 95% CI 为 0.4~0.9, $P = 0.02$, $I^2 = 0$)。由于研究资料质量的差异和数据的缺乏,不能对该两种输注方式的血清药物暴露量、治疗失败率以及不良反应发生率进行分析。尚需进行随机对照试验以确定两种输注方式对病死率和 AUC/MIC 药效学活性的影响和成本效益分析。

Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(1): 17-24.

胡佳丽 摘译 张菁 审校

收稿日期:2012-06-29