

• 论著 •

CHINET 监测 2010 年碳青霉烯类抗生素耐药肠杆菌科细菌的分布特点和药物敏感性

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

摘要: 目的 了解 2010 年中国 CHINET 细菌耐药监测网 14 所医院临床分离菌中耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌 (CRE) 的分布特点及其耐药性。方法 采用纸片扩散法 (K-B 法) 和自动化仪器方法对上述菌株作药物敏感性试验, 并按 2010 年版 CLSI 文件判断药敏试验结果。结果 共收集临床分离的 CRE 菌株 670 株, 包括克雷伯菌属 (64.2%)、肠杆菌属细菌 (14.5%) 和大肠埃希菌 (13.6%) 等。标本来源和病房分布最多者分别为呼吸道标本 (49.5%) 和重症监护病房 (36.0%)。药敏试验结果显示, CRE 菌株对大多数临床常用抗菌药高度耐药, 除对阿米卡星和米诺环素的平均耐药率分别为 52.6% 和 37.0% 外, 对其他抗菌药的耐药率在 70%~100%, 对厄他培南 100% 耐药。儿童患者分离株对环丙沙星、头孢哌酮-舒巴坦、氨基糖苷类抗生素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率低于成人分离株。结论 CRE 菌株对多数临床常用抗菌药呈高度耐药, 给临床治疗带来严重的挑战。CRE 菌株在某些医院中的某些病区较为集中, 应进行流行病学调查, 并采取有效的感染控制措施以遏制此类耐药菌株引起大范围播散流行。

关键词: 细菌耐药性监测; 药物敏感性试验; 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌; 感染控制

中图分类号: R978.11; R378.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1009-7708(2013)01-0001-07

CHINET surveillance of distribution and susceptibility of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates in 2010

HU Fupin, ZHU Demei, WANG Fu, JIANG Xiaofei, YANG Qing, HUANG Wenxiang, JIA Bei, XU Yuanhong, SHEN Jilu, XU Yingchun, ZHANG Xiaojiang, HU Yunjian, AI Xiaoman, ZHANG Zhaoxia, JI Ping, SHAN Bin, DU Yan, ZHUO Chao, SU Danghong, WANG Chuanqing, WANG Aimin, NI Yuzing, SUN Jingyong, SUN Ziyong, CHEN Zhongju, WEI Lianhua, WU Ling, ZHANG Hong, KONG Jing. (Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

作者单位: (按监测菌株数的多少排序)

1. 复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海 200040; * 检验科;
2. 浙江大学医学院附属第一医院;
3. 重庆医科大学附属第一医院;
4. 安徽医科大学第一附属医院;
5. 中国医学科学院附属协和医院;
6. 卫生部北京医院;
7. 新疆医科大学附属第一医院;
8. 昆明医学院第一附属医院;
9. 广州医学院第一附属医院;
10. 复旦大学附属儿科医院;
11. 上海交通大学医学院附属瑞金医院;
12. 华中科技大学同济医学院附属同济医院;
13. 甘肃省人民医院;
14. 上海交通大学附属上海市儿童医院。

作者简介: 胡付品 (1975—), 男, 助理研究员, 博士, 主要从事抗菌药物药效学、细菌耐药性监测和耐药机制研究。

通信作者: 汪复, E-mail: fuwang31@hotmail.com。

Abstract: **Objective** To investigate the distribution and susceptibility of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) isolates in 2010 from CHINET surveillance. **Methods** Antimicrobial susceptibility testing was carried out according to a unified protocol using Kirby-Bauer method or automated systems. Results were analyzed according to CLSI 2010 breakpoints. **Results** A total of 670 CRE isolates were collected from January to December 2010, of which *Klebsiella* spp., *E. coli* and *Enterobacter* spp. accounted for 64.2%, 14.5% and 13.6%, respectively. Of the 670 isolates, 49.5% and 36% were from respiratory tract and ICU, respectively. The results of antimicrobial suscep-

tibility testing indicated that the resistance rate of CRE isolates to most of antimicrobial agents was 70%-100% except amikacin (52.6%) and minocycline (37.0%). All isolates were resistant to ertapenem. The CRE isolates from adults were more resistant to ciprofloxacin, cefoperazone-sulbactam, aminoglycosides and trimethoprim-sulfamethoxazole than those from children. **Conclusions** The antibiotic resistance of CRE isolates is much higher. The disseminated CRE strains in a special region pose a serious threat to clinical practice and imply the importance of strengthening infection control.

Key words: bacterial resistance surveillance; antimicrobial susceptibility testing; carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; infection control

中国 CHINET 细菌耐药监测网自 2005 年起对全国多个地区临床分离的菌株进行连续监测, 目前已有 10 个省市 14 所医院加入该监测网。现将 2010 年中国 CHINET 细菌耐药监测网分离的碳青霉烯类抗生素耐药肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)的分布特点和药物敏感性特征总结如下。

材料与方法

一、材料

(一)细菌 收集 2010 年 1—12 月中国 CHINET 细菌耐药监测网 14 所医院临床分离的对碳青霉烯类抗生素耐药的肠杆菌科细菌(对亚胺培南、美罗培南和厄他培南中任一耐药者), 包括克雷伯菌属细菌(434 株)、肠杆菌属细菌(97 株)、大肠埃希菌(91 株)、枸橼酸杆菌属细菌(23 株)、黏质沙雷菌(11 株)、变形杆菌属细菌(6 株)、摩根摩根菌(5 株)、聚团多源菌(2 株)和鲍氏志贺菌(1 株)。剔除同一患者中分离的重复菌株。

(二)培养基和抗菌药纸片 药敏试验培养基用 Mueller-Hinton 琼脂, 抗菌药纸片为 BBL 或 OXOID 公司产品。

二、方法

(一)药敏试验 药敏试验采用 CLSI 推荐的纸片扩散法(11 所医院)或自动化仪器(3 所医院)进行。以大肠埃希菌 ATCC 25922 为质控菌, 按 CLSI 2010 年版文件判断结果^[1]。

(二)数据分析处理 数据的统计分析采用 WHONET 5.6 软件。将对所有抗菌药物都耐药的细菌定义为全耐药(pandrug resistance, PDR)细菌^[2]。

结 果

一、CRE 的分布

2010 年 1—12 月 14 所医院共收集 670 株 CRE 菌株, 包括克雷伯菌属细菌 430 株(64.2%)(肺炎克雷伯菌 415 株、产酸克雷伯菌 14 株和其他克雷伯菌

属细菌 1 株)、肠杆菌属细菌 97 株(14.5%)、大肠埃希菌 91 株(13.6%)、枸橼酸杆菌属细菌 23 株(3.4%)、沙雷菌属细菌 11 株(1.6%)以及其他细菌 18 株(2.7%)。

670 株 CRE 菌株在标本中的分布如下: 痰、气管分泌物等呼吸道标本(49.5%, 332/670), 尿液(20.0%, 134/670), 血液(10.1%, 68/670), 伤口脓液和分泌物(7.3%, 49/670), 其他无菌体液(5.4%, 36/670), 脑脊液(1.6%, 11/670), 阴道分泌物等生殖道标本(0.1%, 1/670), 粪便(0.1, 1/670)和导管引流液等其他标本(5.7%, 38/670)。

分离自门诊急诊患者 33 株(4.9%), 住院患者 637 株(95.1%)。病房分布为重症监护病房(ICU)(36.0%, 241/670)、神经外科病房(10.3%, 69/670)、普内科病房(7.0%, 47/670)、普外科病房(4.9%, 33/670)、高等病房(3.9%, 26/670)、干部病房(3.9%, 26/670)、门诊(3.1%, 21/670)、泌尿外科(2.4%, 16/670)、急诊(1.5%, 10/670)、血液科(1.5%, 10/670)、感染科(1.3%, 9/670)、神经内科(1.3%, 9/670)、骨科(1.3%, 9/670)和呼吸科(1.3%, 9/670)等。分离菌株数最多的 2 所医院, 分别为 206 株(30.7%)和 159 株(23.7%), 见表 1。

二、药敏试验结果

(一)CRE 菌株对抗菌药的耐药性 CRE 菌株对大多数临床常用抗菌药呈高度耐药, 对厄他培南 100% 耐药, 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 76.4% 和 78.4%。除对阿米卡星和米诺环素的耐药率分别为 52.6% 和 37.0% 外, 对其他抗菌药的耐药率均在 70%~100%。不同肠杆菌科细菌中的 CRE 菌株对多数抗菌药的耐药率基本相仿, 对氨苄西林、哌拉西林、头孢唑林、头孢呋辛和厄他培南的耐药率均为 100%。除大肠埃希菌和肠杆菌属细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 55.6% 和 50.0% 外, 其他细菌对上述 2 药的耐药率为 70.0%~91.3%。除沙雷菌属细菌对头孢哌酮-舒巴坦的耐药率为 55.6% 外, 克雷伯菌属细菌等其他

肠杆菌科细菌的耐药率为 70.6%~100%。沙雷菌属细菌对头孢吡肟、阿米卡星、庆大霉素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率均远低于其他细菌。枸橼酸杆菌属细菌除对米诺环素的耐药率为 44.4%外，对多数抗菌药的耐药率高于其他肠杆菌科细菌。大肠埃希菌和肠杆菌属细菌对阿米卡星的耐药率低于 35%。菌株数在 10 株以上的药敏试验结果见表 2。

表 1 670 株 CRE 菌株在不同医院中的分布
Table 1. Distribution of 670 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates in 14 hospitals

Species	AHH	BJH	CQH	GSH	GZH	HSH	KMH	PED	PUH	RJH	SCH	TJH	XJH	ZJH	Total	%
CRE isolates																
<i>Klebsiella</i> spp.	14	18	14		12	170	8	7	16	7	6	8	15	135	430	64.2
<i>E. coli</i>	9	5	16	3	4	17	5	2	6	5	6	2	6	5	91	13.6
<i>Enterobacter</i> spp.	13	8	11	11	6	6	3	8	11	3	1	4	7	5	97	14.5
<i>Citrobacter</i> spp.	5		1			13	1					1	2		23	3.4
<i>Serratia</i> spp.							1		1					9	11	1.6
Others	2		2		1		7		1					5	18	2.7
Total	43	31	44	14	23	206	25	17	35	15	13	15	30	159	670	100
%	6.4	4.6	6.6	2.1	3.4	30.7	3.7	2.5	5.2	2.2	1.9	2.2	4.5	23.7		100

AHH = The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; BJH = Beijing Hospital of the Ministry of Health; 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 = Huashan Hospital of Fudan University; KMH = The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; PED = Pediatric Hospital of Fudan University; PUH = Peking Union Medical College Hospital; RJH = Ruijin Hospital of Shanghai Jiaotong University; SCH = Shanghai Children's Hospital; TJH = Tongji Hospital of Tongji Medical College of HUST; XJH = The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; ZJH = The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College.

表 2 不同种属 CRE 菌株对临床常用抗菌药的耐药率和敏感率(%)
Table 2. Susceptibility of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* to antimicrobial agents (%)

Antibiotic	All strains (n = 670)		<i>Klebsiella</i> spp. (n = 430)		<i>E. coli</i> (n = 91)		<i>Enterobacter</i> spp. (n = 97)		<i>Serratia</i> spp. (n = 11)		<i>Citrobacter</i> spp. (n = 23)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Ampicillin	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Piperacillin	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Cefoperazone-sulbactam	84.7	3.5	90.0	2.8	72.2	8.3	70.6	3.5	55.6	0	100	0
Ampicillin-sulbactam	96.6	0.7	97.9	0.4	93.1	1.4	98.9	1.1	90.9	0	88.9	0
Piperacillin-tazobactam	91.8	2.5	94.5	0.9	86.9	1.2	93.5	2.2	90.9	9.1	82.6	4.3
Cefazolin	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Cefuroxime	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Ceftazidime	94.1	3.5	96.7	1.7	100	0	97.9	2.1	50.0	40.0	100	0
Cefotaxime	100	0	100	0	87.8	5.6	100	0	100	0	100	0
Cefepime	83.2	9.5	88.0	5.5	87.8	4.9	63.7	24.2	10.0	90.0	90.9	4.5
Cefoxitin	91.1	2.1	88.3	3.3	94.1	0	100	0	90.0	0	100	0
Ertapenem	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Imipenem	76.4	14.6	85.3	8.9	55.6	33.3	50.0	29.2	90.9	0	91.3	0
Meropenem	78.4	14.5	88.6	7.5	55.6	32.1	50.0	34.8	70.0	10.0	88.9	0
Amikacin	52.6	44.8	62.6	35.8	28.1	68.5	33.3	60.2	9.1	90.9	81.8	18.2
Gentamicin	76.7	19.4	79.8	17.2	77.0	16.1	62.1	31.6	12.5	87.5	95.7	4.3
Ciprofloxacin	79.4	13.3	83.5	9.8	88.6	5.7	57.3	28.1	0	100	100	0
Trimethoprim-sulfamethoxazole	72.1	24.3	70.0	26.8	91.9	8.1	67.9	24.7	0	90.9	95.5	0
Minocycline	37.0	42.9	31.9	47.2	36.4	45.5	48.0	32.0			44.4	33.3

(二)成人株和儿童株对临床常用抗菌药的敏感性 儿童分离株对头孢哌酮-舒巴坦、氨基糖苷类抗生素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率低于成人分离株,但儿童分离株对头孢哌酮-舒巴坦的中介率较高(30.0%)。儿童株对环丙沙星的耐药率(32.7%)远低于成人株(83.5%),差异有统计学意义($P <$

0.01),见表 3。

(三)各医院分离的菌株 各医院分离的 CRE 菌株数中最多的细菌除 1 所医院为阴沟肠杆菌和 2 所医院均为大肠埃希菌外,其他医院均为肺炎克雷伯菌,见表 4。

表 3 成人与儿童患者分离 CRE 菌株对临床常用抗菌药的敏感性(%)

Table 3. Susceptibility of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates to antimicrobial agents from adults and children(%)

Antibiotic	Isolates from adults (n = 616)			Isolates from children (n = 54)		
	Resistant	Intermediate	Susceptible	Resistant	Intermediate	Susceptible
Ampicillin	100	0	0	100	0	0
Piperacillin	100	0	0	100	0	0
Cefoperazone-sulbactam	86.4	10.1	3.5	66.0	30.0	4.0
Ampicillin-sulbactam	97.0	2.5	0.5	93.6	4.3	2.1
Piperacillin-tazobactam	92.8	4.7	2.5	80.4	17.6	2
Cefazolin	100	0	0	100	0	0
Cefuroxime	100	0	0	100	0	0
Ceftazidime	100	0	0	100	0	0
Cefotaxime	93.6	2.6	3.8	100	0	0
Cefepime	83.2	7.0	9.8	82.4	11.7	5.9
Cefoxitin	91.0	7.1	1.9	92.3	0	7.7
Ertapenem	100	0	0	100	0	0
Imipenem	77.3	8.8	13.9	66.7	11.1	22.2
Meropenem	80.0	6.4	13.6	60.8	13.7	25.5
Amikacin	54.5	2.5	43.0	30.2	3.8	66.0
Gentamicin	78.2	4.0	17.8	59.3	3.7	37.0
Ciprofloxacin	83.5	6.9	9.6	32.7	11.5	55.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole	73.5	3.4	23.1	57.7	5.8	36.5
Minocycline	36.8	20.5	42.7			

表 4 各医院分离的 CRE 菌株对抗菌药的耐药率(%)

Table 4. Resistance rates of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates in the 14 hospitals (%)

Antibiotic	AHH (43)	BJH (31)	CQH (44)	GSH (14)	GZH (23)	HSH (206)	KMH (25)	PED (17)	PUH (35)	RJH (15)	SCH (13)	TJH (15)	XJH (30)	ZJH (159)
Amikacin	58.1	9.7	40.9	35.7	38.9	81.1	24.0	5.9	25.7	20.0	53.8	26.7	60.9	48.4
Gentamicin	76.7	54.8	86.4	92.9	68.4	89.8	50.0	52.9	77.1	73.3	61.5	80.0	60.0	71.1
Ampicillin	100	100	100	100	100	100	100	100		100	100	100	100	100
Ampicillin-sulbactam	95.3	96.8	97.7	100	94.4		94.1	88.2	100	93.3	100	92.9	93.1	98.0
Piperacillin	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Piperacillin-tazobactam	90.5	96.8	100	100	100	100	16.0	94.1	100	85.7	100	73.3	60.0	94.9
Cefazolin	100		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Cefuroxime	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Cefotaxime	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Ceftazidime	95.3	96.8	97.7	92.9	100	96.6	80.0	100	94.3	86.7	100	100	80.0	92.3
Cefepime	76.7	67.7	100	42.9	77.8	94.1	60.0	88.2	76.5	86.7	92.3	86.7	63.3	78.5
Cefoperazone-sulbactam	51.3	77.4	100	35.7	61.9	96.6	100	58.8	85.7	80.0	76.9	73.3	57.9	92.4
Cefoxitin	85.7		100	100	94.4		100		97.1			93.3		86.3
Imipenem	67.4	61.3	50.0	0	65.0	86.4	100	58.8	57.1	26.7	46.2	60.0	83.3	94.3
Meropenem	56.8	61.3	45.5	0	95.7	87.3	100	52.9	54.3	93.3	38.5	93.3	73.3	97.4
Ertapenem	100	100	100	100		100		100	100	100	100		100	
Ciprofloxacin	88.1	67.7	100	64.3	73.7	92.7	52.0	29.4	77.1	80.0	46.2	46.7	52.2	79.6
Trimethoprim-sulfamethoxazole	83.7	67.7		64.3	83.3	91.7	88.0	64.7	79.4	86.7	53.8	53.3	100	37.8
Minocycline	52.2					23.1			42.9					

AHH = The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; BJH = Beijing Hospital of the Ministry of Health; 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 = Huashan Hospital of Fudan University; KMH = The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; PED = Pediatric Hospital of Fudan University; PUH = Peking Union Medical College Hospital; RJH = Ruijin Hospital of Shanghai Jiaotong University; SCH = Shanghai Children's Hospital; TJH = Tongji Hospital of Tongji Medical College of HUST; XJH = The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; ZJH = The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College.

(四)不同病房和门急诊分离的菌株 ICU、神经外科病房、干部病房和高等病房分离的 CRE 菌株中,肺炎克雷伯菌所占的比率均 $\geq 69\%$,在其他病房中均低于 50%。除普外科和门急诊分离的 CRE 菌株中阴沟肠杆菌菌株数占第 2 位外,其他病房分离的菌株占第 2 位者均为大肠埃希菌,见表 5。

(五)PDR 菌株的分布 119 株 PDR 菌株中,肺炎克雷伯菌、弗劳地枸橼酸杆菌和大肠埃希菌所占比率分别为 83.2%(99/119)、9.2%(11/119)和 5.9%(7/119)。分别有 50.4%(60/119)、19.3%

(23/119)和 11.8%(14/119)的菌株分离自 ICU、神经外科病房和普外科病房。92.4%(110/119)的 PDR 菌株分离自同一所医院,其中 86.4%(95/110)的菌株为肺炎克雷伯菌。分析该医院 95 株肺炎克雷伯菌 PDR 菌株的来源结果发现,病房分布主要来自 ICU (37/95, 38.9%)、神经外科 (29/95, 30.5%)和普外科病房 (13/95, 13.7%);标本来源主要来自痰液 (50/95, 52.6%)、尿液 (18/95, 18.9%)和血液标本 (11/95, 11.6%)。各医院分离的 PDR 菌株数见表 6。

表 5 不同病房分离的 CRE 菌株对临床常用抗菌药的耐药率和敏感率(%)
Table 5. Susceptibility of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates to antimicrobial agents based on where the patients are treated(%)

Antibiotic	ICU (n = 241)		Neurosurgery ward(n = 69)		General surgery(n = 55)		Medicine ward(n = 47)		Out-patient and emergency (n = 31)		Cadre ward (n = 26)		Geriatrics (n = 26)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Ampicillin	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Piperacillin	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Cefoperazone-sulbactam	90.7	1.8	89.6	0	80.0	4.4	72.2	8.3	75.9	3.4	100	0	92.0	0
Ampicillin-sulbactam	95.7	0.7	95.8	0	97.2	0	97.7	0	100	0	100	0	100	0
Piperacillin-tazobactam	96.6	0.8	98.6	1.4	100	0	92.5	2.5	96.7	0	92.3	3.8	92.3	0
Cefazolin	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Cefuroxime	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Cefotaxime	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Ceftazidime	92.9	4.2	94.1	4.4	96.3	0	95.6	4.4	96.7	3.3	96.0	4.0	96.2	0
Cefepime	82.8	9.7	92.6	4.4	84.9	5.7	71.8	20.5	80.6	12.9	84.6	11.5	88.0	4.0
Cefoxitin	83.2	4.0	100	0	96.3	0	95.5	4.5	100	0	100	0	92.9	0
Ertapenem	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Imipenem	90.0	5.4	87.0	10.1	54.5	27.3	57.8	26.7	45.2	29.0	92.3	3.8	80.0	16.0
Meropenem	91.4	4.3	84.1	13.0	61.8	29.1	55.6	31.1	41.4	37.9	95.7	0	84.0	12.0
Amikacin	60.9	37.0	72.5	26.1	53.7	44.4	29.5	68.2	36.7	60.0	62.5	33.3	42.3	57.7
Gentamicin	79.1	16.6	81.2	13.0	83.6	9.1	57.8	35.6	76.7	23.3	80.8	19.2	57.7	34.6
Ciprofloxacin	81.9	13.1	85.5	5.8	88.2	3.9	71.4	23.8	66.7	10.0	95.8	0	92.3	0
Trimethoprim-sulfamethoxazole	71.4	26.5	73.9	24.6	86.8	10.5	60.7	32.1	76.7	16.7	75.0	25.0	61.5	34.6
Minocycline	27.9	62.8	40.0	40.0	33.3	41.7	33.3	33.3	88.9	0				

表 6 119 株 PDR 菌株在不同医院中的分布
Table 6. Distribution of the 119 pan-drug resistant isolates in 14 hospitals

Species	AHH	BJH	CQH	GSH	GZH	HSH	KMH	PED	PUH	RJH	SCH	TJH	XJH	ZJH	Total	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1				95									99	83.2
<i>E. coli</i>						4					3				7	5.9
<i>Enterobacter cloacae</i>	1														1	0.8
<i>Citrobacter freundii</i>	1					10									11	9.2
<i>Citrobacter diverse</i>						1									1	0.8
Total	5	1				110					3				119	100
%	4.2	0.8				92.4					2.5				100	

AHH = The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; BJH = Beijing Hospital of the Ministry of Health; 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 = Huashan Hospital of Fudan University; KMH = The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; PED = Pediatric Hospital of Fudan University; PUH = Peking Union Medical College Hospital; RJH = Ruijin Hospital of Shanghai Jiaotong University; SCH = Shanghai Children's Hospital; TJH = Tongji Hospital of Tongji Medical College of HUST; XJH = The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; ZJH = The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College.

讨 论

通常多重耐药(multidrug resistance, MDR)菌是指对 3 类或 3 类以上化学结构不同的抗菌药物耐药的细菌,广泛耐药(extreme drug resistance, XDR)是指细菌对除 1~2 种抗菌药以外的其他抗菌药均耐药者,PDR 则是指细菌对所有抗菌药物都耐药^[2]。本组细菌中 17.8%(119/670)菌株对全部测试药物均耐药,为 PDR 株。目前临床分离的肠杆菌科细菌中 CRE 菌株主要是克雷伯菌属细菌,尤其是肺炎克雷伯菌(415 株,61.9%)。中国 CHINET 细菌耐药监测网历年分离的克雷伯菌属细菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率分析结果显示,2005 年对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 2.9%和 2.8%,2011 年分别为 9.3%和 9.4%。上海地区某医院临床分离的碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌的检出率 2005 年为 0.91%(5/549),2009 年上升至 12.9%(82/637)^[3]。2010 年 CHINET 监测分离的 670 株 CRE 菌株中,64.2%菌株为克雷伯菌属细菌,其中 96.5%为肺炎克雷伯菌,13 所医院分离的肺炎克雷伯菌对 15 种抗菌药物(阿米卡星、庆大霉素、哌拉西林、头孢唑林、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦、环丙沙星和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑)的药敏试验结果显示,40.2%(167/415)的菌株具有相同的耐药谱。进一步分析发现,CRE 菌株近半数(310/670, 46.3%)集中于 ICU 和神经外科病房,提示 CRE 菌株可能在上述病房存在克隆传播,将给患者的治疗和预后带来严重威胁^[4-5]。

碳青霉烯类抗生素耐药菌往往对临床常用的抗菌药呈现耐药。本组资料显示,CRE 菌株除对阿米卡星和米诺环素的耐药率分别为 52.6%和 37.0%外,对其他抗生素的耐药率均在 70%~100%。有报道在治疗由 CRE 菌株引起的感染时,可选用氨基糖苷类抗菌药联合黏菌素或替加环素的治疗方案^[6]。Hu 等^[3]曾对 2002—2009 年分离的 77 株 CRE 菌株进行药敏试验,CRE 菌株对黏菌素和替加环素的耐药率均仅为 3.9%。本组资料结果显示,除米诺环素外,670 株 CRE 菌株对阿米卡星的耐药率最低(52.6%)。

国内报道临床分离的碳青霉烯类抗生素耐药的

肠杆菌科细菌其主要耐药机制是产生 KPC-2 型碳青霉烯酶,少数菌株为超广谱 β 内酰胺酶和(或) AmpC 酶合并外膜孔蛋白缺失等。Chen 等^[7]对 2005 年 1 月—2010 年 3 月分离的非重复的 109 株碳青霉烯类抗生素耐药的肺炎克雷伯菌的耐药机制研究结果发现,70.6%(77/109)的菌株产 KPC-2 型碳青霉烯酶,部分菌株产超广谱 β 内酰胺酶和(或) AmpC 酶合并外膜孔蛋白缺失。Zhang 等^[8]报道了 40 株产 KPC-2 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌引起的克隆菌株流行。Qi 等^[9]对分离自国内 5 省 9 城市 13 所医院的 95 株碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌的研究结果显示,所有细菌均产生 KPC-2 型碳青霉烯酶。

抗生素的不合理应用、医疗旅行所引起的耐药菌株在不同地区间的播散以及有效医院感染控制措施的缺乏,均易导致耐药菌株的播散。研究表明,患者免疫状态、入住 ICU、长期住院以及广谱抗菌药物的应用是导致医院内碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌感染或定植的危险因素^[10-11]。Chen 等^[7]曾对 2005—2008 年分离的碳青霉烯类抗生素耐药弗劳地枸橼酸杆菌的流行病学调查,结果发现患者病室和床位的频繁更换、广谱抗菌药物的应用、侵袭性操作以及严重的基础疾病是导致此类耐药菌株感染传播或定植的危险因素^[12]。本细菌耐药性监测网参加单位尤其是 CRE 分离株较多的单位应进行流行病学调查,查明 CRE 耐药菌的来源、传播途径和导致感染的危险因素等,从而采取有效的医院感染干预和控制措施,遏制耐药菌株引起的进一步的播散,降低目前居高不下的细菌耐药率已成为当务之急。

参考文献:

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20th informational supplement, M100-S20[S]. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2010.
- [2] Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46 (7): 1121-1122.
- [3] Hu FP, Chen SD, Xu XG, et al. Emergence of carbapenem-resistant clinical *Enterobacteriaceae* isolates from a teaching hospital in Shanghai, China[J]. J Med Microbiol, 2012, 61

(Pt 1): 132-136.

- [4] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(9): 597-602.
- [5] Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemic? [J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(12): 1699-1701.
- [6] Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(6): 1119-1125.
- [7] Chen SD, Hu FP, Xu XG, et al. High prevalence of KPC-2 type carbapenemase coupled with CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a teaching hospital in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(5): 2493-2494.
- [8] Zhang R, Wang XD, Cai JC, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* with high qnr prevalence in a Chinese hospital[J]. J Med Microbiol, 2011, 60(Pt 7): 977-982.
- [9] Qi Y, Wei ZQ, Ji SJ, et al. ST11, the dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(2): 307-312.
- [10] Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(3): 1028-1033.
- [11] Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(12): 1099-1106.
- [12] Chen SD, Hu FP, Liu Y, et al. Detection and spread of carbapenem-resistant *Citrobacter freundii* in a teaching hospital in China[J]. Am J Infect Control, 2011, 39(9): e55-60.

收稿日期:2012-10-17

· 信息交流 ·

根据碳青霉烯类抗生素的最低抑菌浓度评估革兰阴性菌血流感染患者的转归

Evaluation of clinical outcomes in patients with bloodstream infections due to Gram-negative bacteria according to carbapenem MIC stratification

美国临床和实验室标准化研究所(CLSI)按判断标准将细菌对抗菌药物的敏感性定义为敏感(Susceptible, S)、中度敏感(Intermediate, I)和耐药(Resistant, R)3类。但预测模型研究结果显示,在预估临床疗效时,碳青霉烯类抗生素的最低抑菌浓度(MIC)值往往比传统的 MIC 的 RIS 划分更具有价值。研究结果显示,过去 CLSI 制定的碳青霉烯类抗生素判断标准过高,事实上碳青霉烯类抗生素对某些细菌的 MIC $\leq$ 1 mg/L 时疗效较高。2010 年后 CLSI 根据临床资料、MIC 分布、PK/PD 等因素将肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素标准进行下调,亚胺培南的敏感标准从 $\leq$ 4 mg/L 降为 $\leq$ 1 mg/L。

此次回顾性队列研究所纳入的患者满足以下几个条件:(1)年龄 $\geq$ 18岁;(2)血培养分离得到铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌或产超广谱 β 内酰胺酶的革兰阴性杆菌;(3)亚胺培南或美罗培南治疗时间超过48h。研究收集患者的临床资料,自动化仪器 VITEK 2 系统检测亚胺培南的 MIC。本研究的主要目的是确定风险校正后的总住院病死率的碳青霉烯类抗生素折点 MIC 折点,以及 MIC 值与间接转归的相关

性,如病死患者的存活时间和感染后存活患者的住院时间。

本研究共纳入 71 例患者,其中 52 例患者存活,19 例患者死亡。经分类回归树 CART 分析发现 MIC 值为 2 mg/L 和 4 mg/L 的病死率有差异(病死率分别为 16.1%与 76.9%, $P<0.01$)。经 Logistic 回归分析发现亚胺培南的 MIC 值每升高一个稀释度,死亡概率增加为 2 倍(aOR 为 2.0, 95%可信区间为 1.3~3.2)。本研究结果显示,开始应用碳青霉烯类抗生素治疗革兰阴性菌感染前应该考虑其 MIC 值,与 MIC $\leq$ 2 mg/L 者相比, MIC $\geq$ 4 mg/L 时患者预后较差。

Esterly JS, Wagner J, McLaughlin MM, et al. Evaluation of clinical outcomes in patients with bloodstream infections due to Gram-negative bacteria according to carbapenem MIC stratification. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9): 4885-4890.

杨 洋摘译 胡付品审校

收稿日期:2012-12-06