

2012 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性

李光辉¹, 朱德妹¹, 汪复¹, 胡志东², 李全², 孙自镛³, 陈中举³, 徐英春⁴, 张小江⁴, 王传清⁵, 王爱敏⁵, 倪语星⁶, 孙景勇⁶, 褚云卓⁷, 俞云松⁸, 林洁⁸, 徐元宏⁹, 沈继录⁹, 苏丹虹¹⁰, 卓越¹⁰, 魏莲花¹¹, 吴玲¹¹, 张朝霞¹², 季萍¹², 张泓¹³, 孔菁¹³, 胡云建¹⁴, 艾效曼¹⁴, 单斌¹⁵, 杜艳¹⁵

摘要: **目的** 了解 2012 年中国 CHINET 血培养分离菌的构成及耐药性。**方法** 对中国 CHINET 细菌耐药监测网 2012 年 1 月至 12 月所有血培养分离菌,按统一方案用 K-B 纸片扩散法进行抗菌药物敏感试验。**结果** 2012 年自血标本中共获分离菌 8 490 株,其中革兰阳性球菌占 56.0%,革兰阴性杆菌占 44.0%。居前 10 位的分离菌依次为凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)(35.5%)、大肠埃希菌(16.4%)、克雷伯菌属(9.8%)(其中 91.1% 为肺炎克雷伯菌)、肠球菌属(7.2%)、金黄色葡萄球菌(金葡菌)(7.2%)、不动杆菌属(5.9%)(其中 93.8% 为鲍曼不动杆菌)、草绿色链球菌(4.3%)、铜绿假单胞菌(3.2%)、肠杆菌属(2.4%)和洋葱伯克霍尔德菌(1.5%),占所有分离菌株的 93.5%。甲氧西林耐药金葡菌(MRSA)、甲氧西林耐药 CNS(MRCNS)分别占金葡菌和 CNS 的 50.8% 和 61.7%。粪肠球菌对高浓度庆大霉素和氨苄西林的耐药率分别为 29.0% 和 10.9%,屎肠球菌对多数测试药物的耐药率显著高于粪肠球菌。草绿色链球菌对青霉素的耐药率为 3.8%。儿童分离株中青霉素耐药肺炎链球菌株为 31.2%,与成人分离株大致相仿(34.1%)。葡萄球菌属、肺炎链球菌、其他链球菌属和粪肠球菌中均未发现万古霉素和利奈唑胺耐药菌株,屎肠球菌对万古霉素的耐药率为 3.5%。大肠埃希菌、肠杆菌属、沙雷菌属、变形菌属和枸橼酸菌属等肠杆菌科细菌对碳青霉烯类的耐药率均在 10.0% 以下,唯克雷伯菌属对碳青霉烯类耐药率为 11.2%~19.8%。不发酵糖革兰阴性杆菌对碳青霉烯类耐药率较高,铜绿假单胞菌对碳青霉烯类的耐药率近 30.0%,对不动杆菌属耐药率达 70.0% 以上。**结论** 2012 年中国 CHINET 监测资料显示,血培养分离菌仍以革兰阳性菌为主,但检出比例有所下降,革兰阴性菌有所上升。血培养分离株对常用抗菌药物耐药性仍严重,尤其革兰阴性菌对碳青霉烯类耐药率呈上升趋势。因此应合理应用抗菌药物,并加强医院感染控制措施抑制耐药菌传播。

关键词: 血培养; 临床分离菌; 敏感性

中图分类号: R378 **文献标志码:** A **文章编号:** 1009-7708(2014)06-0474-08

作者单位: 1. 复旦大学华山医院抗生素研究所,卫生部抗生素临床药理学重点实验室,上海 200040;

2. 天津医科大学总医院;

3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院;

4. 中国医学科学院北京协和医院;

5. 复旦大学附属儿科医院;

6. 上海交通大学医学院附属瑞金医院;

7. 中国医科大学附属第一医院;

8. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院;

9. 安徽医科大学第一附属医院;

10. 广州医科大学附属第一医院;

11. 甘肃省人民医院;

12. 新疆医科大学第一附属医院;

13. 上海交通大学医学院附属上海儿童医院;

14. 北京医院;

15. 昆明医科大学第一附属医院。

作者简介: 李光辉(1962—),男,博士,教授,主要从事感染性疾病诊治、医院感染防治和细菌耐药性研究。

通信作者: 李光辉, E-mail: liguanghui@fudan.edu.cn。

The distribution and antibiotic resistance of clinical isolates from blood culture in 2012 CHINET surveillance program in China

LI Guanghui, ZHU Demei, WANG Fu, HU Zhidong, LI Quan, SUN Ziyong, CHEN Zhongju, XU Yingchun, ZHANG Xiaojiang, WANG Chuanqing, WANG Aimin, NI Yuxing, SUN Jingyong, CHU Yunzhuo, YU Yunsong, LIN Jie, XU Yuanhong, SHEN Jilu, SU Danhong, ZHUO Chao, WEI Lianhua, WU Ling, ZHANG Zhaoxia, JI Ping, ZHANG Hong, KONG Jing, HU Yunjian, AI Xiaoman,

SHAN Bin, DU Yan. (Institute of Antibiotics, Hushan Hospital, Fudan University, Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, National Health and Family Planning Commission, Shanghai 200040, China)

Abstract: **Objective** To investigate the distribution and antibiotic resistance of clinical isolates from blood culture in 15 hospitals across China in 2012. **Methods** The susceptibilities of blood culture isolates to more than 20 antimicrobial agents were determined by Kirby-Bauer method according to a unified protocol. **Results** A total of 8 490 strains were isolated from blood samples in 2012, of which gram positive cocci and gram negative bacilli accounted for 56.0% and 44.0% respectively. The top ten isolates were coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) (35.5%), *E. coli* (16.4%), *Klebsiella* spp. (9.8%), *Enterococcus* spp. (7.2%), *S. aureus* (7.2%), *Acinetobacter* spp. (5.9%), *S. viridans* (4.3%), *P. aeruginosa* (3.2%), *Enterobacter* spp. (2.4%) and *Burkholderia* spp. (1.5%), together accounting for 93.5% of all the blood culture isolates. The prevalence of MRSA among *S. aureus* and MRCNS among CNS was 50.8% and 61.7%, respectively. About 29.0% and 10.9% of the *E. faecalis* isolates were resistant to high level gentamicin and ampicillin respectively, significantly lower than that of *E. faecium*. Penicillin resistance was found in 3.8% of the *S. viridans* strains and 31.2% of the *S. pneumoniae* strains isolated from adults, and 34.1% of the *S. pneumoniae* strains isolated from children. Vancomycin-resistant *Enterococcus* was identified in 3.5% of the *E. faecium* isolates. No strains were found resistant to vancomycin or linezolid in *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *S. pneumoniae* and *E. faecalis*. About 11.2% to 19.8% of the *Klebsiella* strains were resistant to carbapenems. For the other *Enterobacteriaceae* species, less than 10.0% of the isolates were resistant to carbapenems. Nonfermenters were highly resistant to carbapenems, especially *Acinetobacter* spp. (71.6% resistant) and *P. aeruginosa* (nearly 30.0% resistant). **Conclusions** Gram positive cocci still play an important role in blood stream infections in 2012 CHINET program, but the proportion decreases compared to previous years. Resistance to the first line antibiotics is common among the blood isolates, especially the increase of carbapenem resistance in gram negative bacteria. Antimicrobial agents should be used appropriately to reduce the selection pressure. Hospital infection control measures should be strengthened to prevent the spread of resistant organisms.

Key words: blood culture; clinical isolate; antimicrobial susceptibility

血流感染(bloodstream infections)为最常见的医疗保健相关感染之一,常为重症,具有较高的发病率及病死率^[1]。早期恰当的初始抗微生物治疗对降低发病率和病死率至关重要,然而由于细菌耐药性日益严重常可导致治疗失败^[2-3]。临床医师了解血流感染病原微生物的构成及其耐药情况,有助于初始治疗选用恰当的抗菌药物,进行有效抗菌治疗。定期监测细菌耐药性数据,对临床医师和感染控制人员尤为重要。本研究报道 2012 年中国 CHINET 血标本临床分离菌的构成及药物敏感性,提供临床参考。

材料与方 法

一、材料

(一)病原菌 临床分离菌全部来源于中国 CHINET 协作组 15 所医院 2012 年 1 月 1 日至 12 月 31 日送检的血标本,按医院常规方法进行细菌分离、鉴定,去除同一患者同一次发作中所获重复菌株。由于本资料源于细菌耐药监测数据,并无相应

的临床资料,因此不能确定分离菌株属于感染拟或污染。

二、方法

(一)药物敏感试验 15 所医院按统一方案采用 Kirby-Bauer(K-B)纸片扩散法进行细菌药物敏感试验。不同菌种的受试抗菌药物参考 CLSI 2012 年推荐。抗菌药物纸片均系英国 OXOID 公司产品;对万古霉素呈中介或耐药的肠球菌属菌株用万古霉素 E 试验纸条测定其最低抑菌浓度(MIC),对苯唑西林纸片抑菌圈直径<20 mm 的肺炎链球菌用青霉素 E 试验纸条测定其 MIC。E 试验纸条为美国 AB Biodisk 公司产品。

(二)培养基 细菌药物敏感试验采用 Mueller-Hinton(MH)琼脂培养基,其中肺炎链球菌的敏感试验用 MH 琼脂补充 5% 脱纤维羊血,以上均为英国 OXOID 公司产品。

(三)质控菌及药敏试验判读标准 质控菌分别为金黄色葡萄球菌(金葡菌)ATCC 25923、大肠埃希

菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853 和肺炎链球菌 ATCC 49619。按 2012 年 CLSI 标准判读药敏试验结果。

(四) 统计分析 数据采用 WHONET 5.5 软件分析。

结 果

一、分离菌的构成

2012 年自血标本中共获分离菌 8 490 株, 其中革兰阳性球菌占 56.0%, 革兰阴性杆菌占 44.0%。最常见的分离菌分别为凝固酶阴性葡萄球菌(CNS, 35.5%), 大肠埃希菌(16.4%), 克雷伯菌属(9.8%, 其中 91.1% 为肺炎克雷伯菌)、肠球菌属(7.2%), 金葡菌(7.2%), 不动杆菌属(5.9%) (其中 93.8% 为鲍曼不动杆菌)、草绿色链球菌(4.3%), 铜绿假单胞菌属(3.2%), 肠杆菌属(2.4%) 和洋葱伯克霍尔德菌(1.5%), 占所有分离菌株的 93.5%, 见表 1。

表 1 血培养 8 490 株细菌的分布

Table 1 Distribution of 8 490 strains isolated from blood specimen

Organism	Number of isolates	%
<i>Staphylococcus</i> , coagulase negative	3 018	35.5
<i>Escherichia coli</i>	1 396	16.4
<i>Klebsiella</i>	829	9.8
<i>Enterococcus</i> spp	613	7.2
<i>Staphylococcus aureus</i> ss. <i>aureus</i>	610	7.2
<i>Acinetobacter</i> spp	499	5.9
<i>Streptococcus viridans</i>	363	4.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	275	3.2
<i>Enterobacter</i>	206	2.4
<i>Burkholderia</i> spp	131	1.5
<i>Salmonella</i>	85	1.0
<i>Serratia</i>	73	0.9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	73	0.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	60	0.7
Beta-haemolytic <i>Streptococcus</i>	59	0.7
<i>Proteus</i>	43	0.5
<i>Citrobacter</i>	37	0.4
<i>Listeria</i>	20	0.2
<i>Pseudomonas</i> spp	18	0.2
<i>Raoultella</i>	15	0.2
<i>Morganella morganii</i> ss. <i>morganii</i>	14	0.2
<i>Haemophilus</i>	10	0.1
<i>Pantoea</i> spp	9	0.1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	5	0.1
Miscellaneous	29	0.3

二、革兰阳性菌对抗菌药物的耐药性

(一) 葡萄球菌属对抗菌药物的耐药性 本组共检出金葡菌 610 株, 其中甲氧西林耐药金葡菌(MRSA) 占 50.8% (310/610)。甲氧西林敏感金葡菌(MSSA) 对苯唑西林, 氨苄西林-舒巴坦, 第一、二

代头孢菌素等 β 内酰胺类, 氨基糖苷类和利福平高度敏感, 但对红霉素、克林霉素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑敏感性较差。MRSA 对 β 内酰胺类(70.9% ~ 100%) 和其他受试药物的耐药率均显著高于 MSSA 菌株, 对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺均高度敏感, 未发现耐药菌株, MRSA 对利福平和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率分别为 52.5% 和 22.1%, 见表 2。

本组资料中共检出凝固酶阴性葡萄球菌(CNS) 3 018 株, 其中甲氧西林耐药 CNS(MRCNS) 占 61.7% (1 863/3 018)。甲氧西林敏感 CNS(MSCNS) 对抗菌药物的敏感性与 MSSA 相仿, 但对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率显著较高(分别为 38.1% 和 22.4%)。MRCNS 仅对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺和利福平高度敏感, 对其他受试药物耐药率显著高于 MSCNS, 见表 2。

(二) 肠球菌属对抗菌药物的耐药性 肠球菌属中屎肠球菌占 51.9% (318/613), 粪肠球菌占 41.6% (255/613)。粪肠球菌对受试抗菌药物的耐药率低于屎肠球菌, 两者均对利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁高度敏感。粪肠球菌对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺的耐药率均为 0.4%; 屎肠球菌中未检出利奈唑胺耐药菌株, 对万古霉素和替考拉宁的耐药菌株分别为 3.5% 和 0.4%。粪肠球菌对高浓度庆大霉素及氨苄西林的耐药率(分别为 29.0% 和 10.9%) 远较屎肠球菌为低(分别为 51.0% 和 92.3%), 见表 3。

(三) 链球菌属对抗菌药物的耐药性 β 溶血链球菌中未发现青霉素耐药菌株, 草绿色链球菌对青霉素的耐药率 3.8%, 两者对左氧氟沙星耐药率分别为 15.8% 和 8.9%, β 溶血链球菌和草绿色链球菌均对红霉素和克林霉素高度耐药, 耐药率均在 50.0% 以上, 见表 4。链球菌属中未发现利奈唑胺和万古霉素耐药菌株。

(四) 肺炎链球菌对抗菌药物的耐药性 成人及儿童分离的肺炎链球菌青霉素敏感率分别为 61.0% 和 34.4%。肺炎链球菌对氟喹诺酮类高度敏感, 对红霉素和克林霉素耐药率高, 尤其是儿童分离菌株对两者的耐药率达 90.0% 以上, 未发现利奈唑胺和万古霉素不敏感菌株。儿童分离株中青霉素耐药比率(31.2%) 与成人(34.1%) 大致相仿, 但中介菌株显著多于成人, 而且对红霉素和克林霉素的耐药率亦高于成人菌株, 见表 5。

表 2 葡萄球菌属对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 2 Susceptibilities of *Staphylococcus* spp. to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	MSSA (n=300)		MRSA (n=310)		MSCNS (n=1 155)		MRCNS (n=1 863)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Penicillin G	87.5	12.5	100	0	83.3	16.7	98.7	1.3
Oxacillin	0	100	100	0	0	100	100	0
Ampicillin-sulbactam	2.2	96.7	70.9	21.4	2.0	96.8	34.9	54.1
Cefazolin	0	100	77.3	18.2	3.9	95.2	47.2	47.7
Cefuroxime	1.0	97.9	77.3	19.6	3.5	94.6	51.0	42.8
Gentamicin	18.5	79.4	73.4	22.5	12.2	83.2	43.2	49.5
Rifampin	2.0	97.6	52.5	46.6	3.5	96.1	11.9	87.5
Ciprofloxacin	10.4	85.0	88.3	11.2	16.7	77.2	62.7	31.5
Levofloxacin	7.9	90.8	82.3	16.8	12.8	81.1	52.1	41.3
Trimethoprim-sulfamethoxazole	22.4	77.6	22.1	76.5	38.1	60.1	64.9	33.0
Clindamycin	30.6	65.6	72.5	26.8	20.9	71.5	49.8	44.4
Erythromycin	53.1	43.1	88.6	8.8	68.8	28.2	91.2	8.0
Linezolid	0	100	0	100	0	100	0	99.5
Vancomycin	0	100	0	100	0	100	0	100
Teicoplanin	0	100	0	100	0	100	0.1	99.8

MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSCNS, methicillin-susceptible coagulase negative *Staphylococcus*; MRCNS, methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococcus*.

表 3 肠球菌属对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 3 Susceptibilities of *Enterococcus* spp. to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>E. faecalis</i> (n=255)		<i>E. faecium</i> (n=318)	
	R	S	R	S
Ampicillin	10.9	89.1	92.3	7.7
Gentamicin-High	29.0	64.3	51.0	44.0
Rifampin	60.3	25.9	84.8	7.6
Ciprofloxacin	23.6	49.8	88.4	5.4
Levofloxacin	24.8	70.8	82.9	10.0
Fosfomycin	4.3	88.0	10.1	76.4
Erythromycin	70.1	9.5	89.1	2.3
Linezolid	0.4	98.4	0	100
Vancomycin	0.4	99.6	3.5	96.5
Teicoplanin	0.4	99.6	0.4	98.9

表 4 链球菌属对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 4 Susceptibilities of *Streptococcus* spp. to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>S. viridan</i> (n=301)		Beta-haemolytic <i>Streptococcus</i> (n=55)	
	R	S	R	S
Penicillin G	3.8	73.2	0	71.1
Ceftriaxone	12.4	77.1	16.7	53.3
Levofloxacin	8.9	89.4	15.8	78.9
Clindamycin	55.7	40.9	52.2	37.0
Erythromycin	56.8	37.5	56.5	23.9
Linezolid	0	100	0	100
Vancomycin	0	100	0	100

表 5 肺炎链球菌属对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 5 Susceptibilities of *S. pneumoniae* to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agents	Strains from adults (n=41)		Strains from children (n=32)	
	R	S	R	S
Penicillin G	34.1	61.0	31.2	34.4
Oxacillin	16.7	83.3	76.0	24.0
Levofloxacin	0	100	0	100
Moxifloxacin	0	100	0	100
Clindamycin	76.9	23.1	96.0	4.0
Erythromycin	77.1	20.0	92.9	3.6
Linezolid	0	100	0	100
Vancomycin	0	100	0	100

三、革兰阴性菌对抗菌药物的耐药性

(一) 肠杆菌科细菌对抗菌药物的耐药性 大肠埃希菌、克雷伯菌属中产 ESBL 菌株的检出率分别为 54.5% 和 30.2%。上述产 ESBL 株对青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率均显著高于非产 ESBL 株。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类仍高度敏感,但克雷伯菌属对碳青霉烯类耐药率达 11.2%~19.8%,其他肠杆菌科细菌的耐药率在 8.3% 以下,变形杆菌属中未发现耐药菌株。阿米卡星对肠杆菌科细菌具有高度抗菌活性,肠杆菌科细菌对其耐药率为 2.4%~

11.6%；氟喹诺酮类对肠杆菌科细菌均有良好抗菌活性，但大肠埃希菌和变形杆菌属对环丙沙星的耐药率分别高达61.7%和47.6%。头孢哌酮-舒巴坦和哌拉西林-他唑巴坦对不同菌属的抗菌活性有一定差异，大肠埃希菌、沙雷菌属和变形菌属对其耐药率在10.7%以下；克雷伯菌属、枸橼酸菌属和肠杆菌属对其耐药率为13.3%~22.3%。受试菌株对

头孢吡肟的耐药率低于第一、二代和多数第三代头孢菌素，见表6。伤寒及副伤寒沙门菌对氟喹诺酮类和头孢曲松高度敏感；对氨苄西林、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑和氯霉素仍相当敏感，耐药率分别为11.8%、15.0%和4.2%，见表7。肠杆菌科细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率最低，分别为4.0%和3.9%，见表8。

表6 肠杆菌科细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 6 Susceptibilities of *Enterobacteriaceae* to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>Citrobacter</i>		<i>Enterobacter</i>		<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella</i>		<i>Proteus</i>		<i>Serratia</i>	
	spp(n=37)		spp(n=206)		(n=1 396)		spp(n=829)		spp(n=43)		(n=73)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Piperacillin	58.6	34.5	46.0	49.3	77.4	16.9	54.2	37.1	35.7	50.0	23.1	66.2
Amoxicillin-clavulanic acid	84.6	7.7	86.4	8.0	16.7	53.4	12.6	70.6	27.8	44.4	88.0	8.0
Cefoperazone-sulbactam	16.1	61.3	14.8	64.1	8.0	73.5	22.3	66.7	6.2	87.5	10.7	83.9
Ampicillin-sulbactam	55.2	41.4	59.5	31.0	51.0	29.7	45.4	44.0	20.0	63.3	66.7	26.3
Ticarcillin-clavulanic acid	50.0	33.3	22.2	70.4	17.4	50.0	29.2	56.2	0	75.0	27.3	63.6
Piperacillin-tazobactam	16.1	61.3	13.3	74.9	6.2	88.8	18.8	72.1	0	97.5	1.5	97.1
Cefazolin	83.3	12.5	97.0	2.4	69.9	28.7	52.6	45.1	69.7	30.3	93.1	6.9
Cefuroxime	68.4	26.3	55.4	34.8	67.9	29.9	52.4	45.1	54.2	41.7	80.0	8.0
Ceftazidime	36.1	58.3	35.8	63.1	20.5	65.5	28.1	62.6	5.3	92.1	7.2	89.9
Ceftriaxone	75.0	25.0	31.4	60.0	57.9	34.2	31.3	64.6	20.0	80.0	41.7	50.0
Cefotaxime	66.7	33.3	42.2	49.2	62.3	31.7	41.3	51.2	31.0	55.2	16.3	58.1
Cefepime	16.2	81.1	16.6	77.1	28.9	62.8	26.2	68.9	14.6	82.9	6.0	86.6
Cefmetazole	85.7	14.3	94.4	5.6	5.9	92.1	30.5	68.4	0	100	0	100
Aztreonam	34.8	60.9	29.8	61.6	34.2	46.4	29.2	61.0	6.9	89.7	7.5	83.0
Ertapenem	7.1	85.7	7.5	82.7	0.6	99.0	19.8	79.1	0	100	8.3	87.5
Imipenem	0	97.0	2.4	96.1	0.4	99.4	11.6	87.6	0	100	0	98.6
Meropenem	3.0	97.0	1.8	98.2	0.4	99.5	11.2	88.5	0	100	1.5	98.5
Amikacin	11.4	85.7	8.6	86.8	5.5	92.1	13.6	85.3	2.4	95.1	3.7	94.4
Gentamicin	38.9	61.1	26.1	73.4	52.1	46.7	29.6	70.2	28.6	64.3	16.9	83.1
Ciprofloxacin	21.6	73.0	14.6	81.0	61.7	35.8	27.8	64.3	47.6	45.2	2.9	91.4
Levofloxacin	25.0	75.0	17.6	81.0	60.7	37.1	22.5	72.8	17.2	58.6	1.8	98.2
Trimethoprim-sulfamethoxazole	25.0	75.0	27.0	73.0	61.8	37.6	31.0	67.3	67.6	32.4	3.8	96.2

表7 伤寒和副伤寒沙门菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 7 Susceptibilities of 41 strains of *S. typhi* and *S. paratyphi* to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	R	S
Ampicillin	11.8	82.4
Ceftriaxone	0	100
Ciprofloxacin	0	90.2
Levofloxacin	0	93.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole	15.0	85.0
Chloramphenicol	4.2	83.3

表8 2 711 株肠杆菌科细菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 8 Susceptibilities of 2 711 strains of *Enterobacteriaceae* to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	R	S
Cefoperazone-sulbactam	12.7	71.7
Piperacillin-tazobactam	10.5	82.8
Ceftazidime	23.1	66.2
Cefepime	25.2	68.1
Ertapenem	7.4	91.0
Imipenem	4.0	95.4
Meropenem	3.9	95.9
Amikacin	8.2	89.6
Gentamicin	40.3	58.8
Ciprofloxacin	42.9	52.3
Levofloxacin	40.8	56.0

(二) 不发酵糖革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药

性 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类的耐药率为21.7%~

29.1%,对β内酰胺类-β内酰胺酶抑制剂合剂的耐药率为 19.6%~41.4%,对头孢他啶和头孢吡肟的耐药率均在 20.0%以上,对氟喹诺酮类的耐药率在 20.0%左右,对氨基糖苷类的耐药率在 20.0%以下。不动杆菌属除对头孢哌酮-舒巴坦、阿米卡星和米诺环素的耐药率为 39.4%~43.6%,对其他受试药物的耐药率为 55.0%~88.0%,其中对碳青霉烯

类的耐药率为 59.9%~71.6%。伯克霍尔德菌属对受试药物均高度敏感,耐药率均在 7.0%以下,见表 9。嗜麦芽窄食单胞菌对替卡西林-克拉维酸、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、左氧氟沙星和米诺环素均高度敏感,耐药率小于 10.0%,对头孢哌酮-舒巴坦的耐药率不足 20.0%。不发酵糖革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的敏感率和耐药率见表 9、10。

表 9 不发酵糖革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 9 Susceptibilities of nonfermenters to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>Pseudomonas</i> spp (n=293)		<i>Acinetobacter</i> spp (n=499)		<i>Burkholderia</i> spp (n=131)		<i>Stenotrophomonas</i> spp (n=60)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Piperacillin	25.7	74.3	72.8	17.8				
Cefoperazone-sulbactam	24.5	62.3	40.2	38.7			17.1	51.4
Ampicillin-sulbactam			69.3	24.9				
Ticarcillin-clavulanic acid	41.4	56.9	80.3	19.7			0	100
Piperacillin-tazobactam	19.6	80.1	73.1	22.7	2.9	91.2		
Cefoperazone	30.3	58.2						
Ceftazidime	21.3	73.9	71.8	24.0	6.5	90.2		
Cefepime	23.3	70.8	73.8	23.1				
Aztreonam	30.0	48.7	88.4	2.2				
Imipenem	29.1	69.6	71.6	26.9				
Meropenem	21.7	74.9	59.9	39.0	2.5	91.7		
Amikacin	14.9	83.7	43.6	54.5				
Gentamicin	19.2	73.9	68.6	28.1				
Ciprofloxacin	19.4	75.8	73.1	25.7				
Levofloxacin	22.0	71.7	54.9	26.1			6.5	84.8
Trimethoprim-sulfamethoxazole			65.1	32.4	4.5	94.4	0	100
Minocycline			39.4	38.4	6.7	73.3	3.3	93.3

表 10 994 株不发酵糖革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 10 Susceptibilities of 994 strains of nonfermenters to selected antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	R	S
Cefoperazone-sulbactam	32.3	48.4
Piperacillin-tazobactam	48.5	48.3
Ceftazidime	46.2	49.7
Cefepime	52.2	43.0
Imipenem	55.3	42.2
Meropenem	37.7	59.8
Amikacin	32.8	64.6
Gentamicin	51.6	43.9
Ciprofloxacin	50.5	45.0
Levofloxacin	36.2	48.4

讨 论

全球范围内细菌耐药性的增加,使抗菌药物治疗感染性疾病的有效性受到极大挑战,尤其是经验用药。多重耐药(MDR)菌株通常对常用的抗菌药物耐药,有报道由其所致感染每例患者额外增加费用 6 000~30 000 美元^[4]。在遏制细菌耐药性的策略中,循环使用、降阶梯使用及联合用药具有一定的作用。然而,重症患者初始经验治疗必须覆盖可能的病原体^[5]。血流感染患者的预后取决于感染的严重程度、基础疾病、年龄及初始抗菌药物治疗是否恰当。

在细菌耐药性不断增加的同时,血流感染病原学的流行病学一直在发生变化。全美 49 所医院的研究结果显示,革兰阳性菌为血流感染的主要病原

菌^[6]。然而最近研究显示,革兰阴性菌呈上升趋势^[7]。本研究中血培养分离菌的细菌构成和耐药率与 2011 年相比有如下不同:①革兰阳性菌分离率有所下降(由 61.9% 降至 56.0%),其中 CNS 的比率由 43.6% 降至 35.5%,但金葡菌比率由 6.3% 升至 7.2%,草绿色链球菌由 3.0% 升至 4.3%;革兰阴性菌由 38.1% 上升至 44.0%,其中克雷伯菌属由 7.5% 升至 9.8%,不动杆菌属由 3.7% 升至 5.9%,伯克霍尔德菌属由 0.9% 升至 1.5%。②MRSA 所占比率由 42.5% 升至 50.8%,但 MRCNS 由 68.0% 降至 61.7%;草绿色链球菌对青霉素耐药率由 8.4% 降至 3.8%;屎肠球菌中万古霉素耐药菌株由 4.6% 降至 3.5%;肺炎链球菌成人分离株中青霉素耐药菌株由 22.2% 升至 34.1%,但儿童分离株则由 57.9% 降至 31.2%。③肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药率呈上升趋势,由 0~9.5% 升至 0~19.8%,克雷伯菌属对碳青霉烯类耐药率为 11.2%~19.8%,对其他菌属的耐药率均低于 10.0%。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药率由 16.2%~17.8% 升至 21.7%~29.1%;不动杆菌属对碳青霉烯类耐药率由 63.0%~64.0% 升至 69.6%~74.9%。

2012 年参加中国 CHINET 的医院由 14 所增加到 15 所,血培养共获临床分离菌 8 490 株,较 2011 年^[8]的 5 646 株增加了 21.4%,临床分离菌的构成与 2011 年大致相仿,仍以革兰阳性菌为主,但所占比率由 61.9% 降至 56.0%,与同期中国 CHINET 资料全部分离菌中革兰阴性菌占 71.9% 显著不同^[9]。前 10 位的分离菌与 2011 年大致相仿^[8],依次为 CNS、大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠球菌属、金葡菌、不动杆菌属、草绿色链球菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌属和伯克霍尔德菌属;克雷伯菌属由第 4 位升至第 3 位,伯克霍尔德菌属由第 12 位升至第 10 位,肠球菌属由第 3 位降至第 4 位,沙门菌属和窄食单胞菌属退出前 10 位。CNS 虽居血培养分离菌的首位,且占分离菌株的 1/3 以上,但有文献报道 CNS 血培养阳性者仅 12%~26% 为血流感染,血培养分离出 CNS 是感染或污染需要具体分析,可根据患者是否具有血管内移植、血管内导管和其他人工装置等危险因素,患者是否有血流感染的典型临床症状;血培养阳性 ≥ 2 次、血培养报警时间在 24~48 h 以内、分离菌的耐药谱及基因型相同等综合判断^[10]。

血培养分离的葡萄球菌甲氧西林耐药菌株均在

半数以上,MRSA 检出率较同期中国 CHINET 检出率略高(50.8% 对 47.9%),MRCNS 检出率较同期中国 CHINET 数据(61.7% 对 77.1%)为低^[9];血标本中 MRSA 检出率较 2011 年有所上升(50.8% 对 42.5%),但 MRCNS 检出率相仿(67.1% 对 68.0%)^[8]。本研究中未发现万古霉素、利奈唑胺不敏感的葡萄球菌,两者对 MRSA 和 MRCNS 仍保持高度抗菌活性,与 2011 年数据有所不同的是 MRCNS 中替考拉宁耐药菌株由 1.2% 下降至 0.1%^[8]。万古霉素为治疗 MRSA 严重感染的基石,但随着万古霉素的应用不断增多,已出现万古霉素敏感性降低和耐药的 MRSA, MIC 值增高可导致血流感染时间延长、复发增多、住院时间延长和病死率增高。有报道万古霉素敏感菌株的 MIC 漂移亦与治疗失败有关,通常需要更高的血药谷浓度,如 MIC 值达 2 mg/L 则通常需要其他替换药物^[11],如达托霉素。CNS 虽为血培养最常见的分离菌,亦多为污染菌。由于目前缺乏公认的金标准,因此区分污染与感染十分困难,需要综合判断。

血培养分离菌中肠球菌属居第 4 位,屎肠球菌对抗菌药物耐药程度显著高于粪肠球菌。肠球菌属对万古霉素耐药率(粪肠球菌 0.4%,屎肠球菌 3.5%)与同期中国 CHINET 数据(0.3% 和 2.5%)相仿^[9],与 2011 年数据(0 和 4.6%)亦相仿^[8]。万古霉素耐药肠球菌(VRE)的出现给临床医师和感染控制带来了极大的挑战。VRE 血流感染治疗通常选用达托霉素或利奈唑胺,如为 *VanB* 型耐药亦可选用替考拉宁。

本研究中肠杆菌科细菌中以大肠埃希菌和克雷伯菌属最为常见,分别位列最常见细菌的第 2 和第 3 位,两者占有所有分离菌株的比率较 2011 年增多(26.2% 对 22.7%)^[8]。大肠埃希菌、克雷伯菌属中产 ESBL 菌株的检出率分别为 54.5% 和 30.2%,与同期中国 CHINET 资料相仿^[9]。碳青霉烯类为治疗 ESBL 菌株所致血流感染的首选药物,但由于不合理用药、过度应用乃至滥用,对碳青霉烯类耐药菌株呈持续增多趋势,克雷伯菌属虽对碳青霉烯类仍高度敏感,但耐药率较 2011 年显著上升(11.2%~19.8% 对 6.2%~7.7%)^[8],其他肠杆菌属细菌对碳青霉烯类的耐药率(1.8%~7.5%)较 2011 年(6.2%~9.5%)有所下降^[8]。碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)通常系产碳青霉烯酶,尤其是 KPC

酶所致,多见于肺炎克雷伯菌,危险因素包括实体器官移植或造血干细胞移植、机械通气、长期住院、入住 ICU、暴露于广谱抗菌药物,尤其是碳青霉烯类、第三代头孢菌素或氟喹诺酮类,所致感染通常难以治疗,病死率约近 50%,治疗选择有限,因此应加强感染控制,防止播散。体外通常对多黏菌素 B、黏菌素、替加环素或磷霉素敏感^[12]。替加环素虽体外具有良好抗菌活性,但血药浓度明显偏低。磷霉素虽体外有效,但临床资料有限。

不发酵糖革兰阴性杆菌中主要为不动杆菌属和铜绿假单胞菌,占全部分离菌株的 9.1%。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类的耐药率(21.7%~29.1%)显著高于 2011 年数据(16.2%~17.8%)^[8],但与同期中国 CHINET 数据相仿^[9]。治疗铜绿假单胞菌血流感染通常采用联合用药。治疗碳青霉烯类耐药菌株感染可根据药敏结果选用氨基糖苷类或氟喹诺酮类,如菌株对氨曲南、头孢他啶或抗假单胞菌青霉素类敏感可考虑上述药物联合氨基糖苷类,亦可选用黏菌素联合碳青霉烯类、氟喹诺酮类联合氨基糖苷类、碳青霉烯类联合氨基糖苷类或利福平等^[13]。不动杆菌属对碳青霉烯类的耐药率高达 59.9%~71.6%,高于 2011 年的数据(63%~64%)^[8],和同期中国 CHINET 数据(56.8%~61.4%)^[9]。碳青霉烯类耐药菌株体外可对含舒巴坦制剂、多黏菌素 B、黏菌素或替加环素敏感^[14]。治疗碳青霉烯类耐药菌株感染常采用联合给药,方案有:①以含舒巴坦制剂为基础联合替加环素、黏菌素、多黏菌素 B 和氨基糖苷类或碳青霉烯类等;②以黏菌素、多黏菌素 B 为基础联合含舒巴坦制剂、碳青霉烯类或替加环素;③以替加环素为基础联合含舒巴坦制剂、碳青霉烯类、黏菌素、多黏菌素 B、喹诺酮类和氨基糖苷类。替加环素虽体外具有良好抗菌活性,但血药浓度偏低不足以治疗血流感染。

参考文献:

[1] Becker JU, Theodosios C, Jacob ST, et al. Surviving sepsis in low-income and middle-income countries: new directions for care and research[J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(9): 577-

582.

- [2] Rodríguez-Baño J, de Cueto M, Retamar P, et al. Current management of bloodstream infections[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012,8(7):815-829.
- [3] Jean SS, Hsueh PR. High burden of antimicrobial resistance in Asia[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011,37(4): 291-295.
- [4] Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs[J]. Clin Infect Dis, 2006,42(Suppl 2):s82-89.
- [5] Prowle JR, Heenen S, Singer M. Infection in the critically ill-questions we should be asking [J]. J Antimicrob Chemother, 2011,66(Suppl 2):ii3-10.
- [6] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study [J]. Clin Infect Dis, 2004,39(3):309-317.
- [7] Munoz P, Cruz AF, Rodríguez-Creixems M, et al. Gram-negative bloodstream infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(Suppl 1): s10-14.
- [8] 李光辉,朱德妹,汪复.等.2011 年中国 CHINET 血流感染的病原菌分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(4): 241-247.
- [9] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013,13(5): 321-330.
- [10] Kim SD, McDonald LC, Jarvis WR, et al. Determining the significance of coagulase-negative *Staphylococci* isolated from blood cultures at a community hospital: a role for species and strain identification [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000, 21(3): 213-217.
- [11] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-55.
- [12] van Duin DV, Kaye RS, Neuner EA, et al. Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*: a review of treatment and outcomes[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013,75(2):115-120.
- [13] Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(Suppl 4): 17-32.
- [14] Fishbain J, Peleg AY. Treatment of acinetobacter infections [J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(1): 79-84.

收稿日期:2014-07-04