

· 论著 ·

## 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测

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

**摘要:** 目的 了解国内主要地区临床分离菌对常用抗菌药物的耐药性。方法 国内主要地区 14 所教学医院(12 所综合性医院、2 所儿童医院)临床分离菌采用 K-B 法按统一方案进行细菌药敏试验。按 CLSI 2010 年版判断结果。结果 2010 年 1—12 月收集各医院临床分离菌共 47 850 株,其中革兰阳性菌 13 568 株,占 28.4%,革兰阴性菌 34 282 株,占 71.6%。金葡菌和凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)中甲氧西林耐药株平均为 51.7%和 71.6%。葡萄球菌属中甲氧西林耐药株对  $\beta$  内酰胺类抗生素和其他测试药的耐药率显著高于甲氧西林敏感株,MRSA 中分别有 73.9%、63.2% 的菌株对磺胺甲噁唑-甲氧苄啶、磷霉素呈现敏感;MRCNS 中分别有 87.8%、68.7% 的菌株对利福平、磷霉素敏感。未发现万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药株,但首次出现少数凝固酶阴性葡萄球菌对利奈唑胺中介株,主要为溶血葡萄球菌。肠球菌属中粪肠球菌对呋喃妥因、磷霉素、氨苄西林的耐药率低于屎肠球菌,两者中均有少数万古霉素耐药株,根据表型推测多数为 VanA 型耐药。肺炎链球菌非脑膜炎株成人组中 PSSP 较 2009 年略有降低,PRSP 的检出率有所上升。部分大肠埃希菌、克雷伯菌属(肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌)中产 ESBLs 株分别平均为 56.2%和 43.6%。肠杆菌科细菌中产 ESBLs 株对所测试抗菌药物的耐药率均比非产 ESBLs 株高。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素仍高度敏感,总耐药率 < 6%。不动杆菌属(鲍曼不动杆菌占 86.8%)对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 57.1%和 58.3%。与 2009 年相比肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌中的泛耐药株数显著增多。结论 细菌耐药性仍呈增长趋势,对临床构成严重威胁。加强感染控制措施是当务之急。

**关键词:** 细菌耐药性监测; 细菌药敏试验; 多重耐药菌; 泛耐药革兰阴性杆菌; 万古霉素耐药肠球菌; 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌; 超广谱  $\beta$  内酰胺酶

中图分类号:R378;R978 文献标志码:A 文章编号:1009-7708(2011)05-0321-09

## CHINET 2009 surveillance of bacterial resistance in China

ZHU Demei, WANG Fu, HU Fupin, JIANG Xiaofei, NI Yuxing, SUN Jingyong, XU Yingchun, ZHANG Xiaojiang, HU Yunjian, AI Xiaoman, YU Yunsong, YANG Qing, SUN Ziyong, CHEN Zhongju, JIA Bei, HUANG Wenxiang, ZHUO Chao, SU Danhong, WEI Lianhua, WU Ling, ZHANG Zhaoxia, JI Ping, WANG Chuanqing, WANG Aimin, ZHANG Hong, KONG Jing, XU Yuanhong, SHEN Jilu, SHAN Bin, DU Yan. (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,上海 200040;
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协和医院;
4. 卫生部北京医院;
5. 浙江大学医学院附属第一医院;
6. 华中科技大学同济医学院附属同济医院;
7. 重庆医科大学附属第一医院感染科;
8. 广州医学院第一附属医院呼吸疾病研究所;
9. 甘肃省人民医院;
10. 新疆医科大学附属第一医院;
11. 复旦大学附属儿科医院;
12. 上海交通大学附属上海儿童医院;
13. 安徽医科大学第一附属医院;
14. 昆明医学院第一附属医院。

作者简介:朱德妹(1945—),女,教授,主要从事新抗菌药物药理学、细菌耐药性和临床重要病原菌基因诊断的研究。

通信作者:汪复,E-mail:fuwang31@hotmail.com.

**Abstract:** Objective To investigate the resistance of clinical isolates from hospitals in several regions of China. Methods Twelve general hospitals and two children's hospitals were involved in this program. Bacterial susceptibility testing was carried out according to a unified protocol using Kirby-Bauer method. Results were analyzed according to CLSI 2010 breakpoints. Results A total of 47 850 clinical isolates were collected from January to December 2010, of which gram

negative organisms and gram positive cocci accounted for 71.6% and 28.4% respectively. Methicillin-resistant strains accounted for an average of 51.7% in *S. aureus* (MRSA) and 71.6% in coagulase negative *Staphylococcus* (MRCNS). The resistance rates of MR strains to  $\beta$ -lactams and other antimicrobial agents were much higher than those of MS strains. However, 73.9% and 63.2% of MRSA strains were still susceptible to sulfamethoxazole-trimethoprim and fosfomycin, while 87.8% and 68.7% of MRCNS strains were susceptible to rifampin and fosfomycin. No staphylococcal strains were found resistant to vancomycin, teicoplanin or linezolid. But for the first time, a few coagulase-negative staphylococcal strains were found intermediate to linezolid, mainly *Staphylococcus haemolyticus*. The resistance rates of *E. faecalis* strains to most tested drugs including nitrofurantoin, fosfomycin and ampicillin were much lower than those of *E. faecium*. Some strains of both species were resistant to vancomycin. Vancomycin resistant strains of *E. faecalis* and *E. faecium* were mainly Van-A type based on their phenotype. Regarding non-meningitis *S. pneumoniae* strains, the number of PSSP strains isolated from adults were less than those isolated in 2009, but the prevalence of PRSP strains increased. The prevalence of ESBLs producing strains was 56.2% in *E. coli* and 43.6% in *Klebsiella* spp. (*K. pneumoniae* and *K. oxytoca*) isolates on average. ESBLs-producing *Enterobacteriaceae* strains were more resistant than non-ESBLs-producing strains in terms of antibiotic resistance rates. The strains of *Enterobacteriaceae* were still highly susceptible to carbapenems. Overall less than 6% of these strains were resistant to carbapenems. About 57.1% and 58.3% of *Acinetobacter* spp. (*A. baumannii* accounts for 86.8%) strains were resistant to imipenem and meropenem. Compared with the data of year 2009, pan-drug resistant strains in *K. pneumoniae* and *A. baumannii* increased significantly. **Conclusions** The antibiotic resistance of clinical bacterial isolates is growing in 2010. It poses a serious threat to clinical practice and implies the importance of strengthening infection control.

**Key words:** bacterial resistance surveillance; bacterial susceptibility testing; multi-drug resistant bacterium; pan-resistant gram negative bacillus; vancomycin-resistant *Enterococcus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; extended-spectrum beta-lactamase

由于第三代、第四代头孢菌素、碳青霉烯类抗生素以及氟喹诺酮类等抗菌药物在临床的广泛应用,革兰阳性菌中的 MRSA、VRE,革兰阴性菌中的产 ESBLs、AmpC、KPC 以及 MDR、PDR 菌株等随之出现并逐渐增多,细菌耐药性已经成为抗感染领域中的严峻问题<sup>[1]</sup>。2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测网包括 10 省市 14 所医院按原定方案进行细菌耐药性监测,现将结果报道如下。

## 材料与方 法

### 一、材料

(一) 细菌 收集 2010 年 1 月 1 日—12 月 31 日临床分离株,剔除同一患者相同部位的重复菌株,按统一方案进行抗菌药物敏感试验。

(二) 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。上述试剂均为英国 OXOID 公司产品。

(三) 抗菌药物纸片和 E 试验条 抗菌药物纸片为美国 BBL 公司或英国 OXOID 公司产品。青霉素 E 试验条为法国 BioMérieux 公司产品。

### 二、方法

参照 CLSI 2010 年推荐的方法进行<sup>[2-3]</sup>。

(一) 药敏试验 采用 Kirby-Bauer 纸片扩散法。质控菌为: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。

(二)  $\beta$  内酰胺酶检测 采用头孢硝噻吩试验定性检测流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌中  $\beta$  内酰胺酶。按 CLSI 推荐的纸片筛选和酶抑制剂增强确证试验检测大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌和奇异变形杆菌中产 ESBLs 菌株。

(三) 青霉素不敏感肺炎链球菌的检测 经苯唑西林纸片测定抑菌圈直径  $\leq 19$  mm 的肺炎链球菌菌株,再用青霉素 E 试验条测定其 MIC 值,将脑膜炎分离株和非脑膜炎分离株按 CLSI 2008 年的规定,分别判定为青霉素中介株或耐药株。

(四) 耐万古霉素肠球菌检测 经万古霉素纸片法测定结果为非敏感株,用万古霉素和替考拉宁 E 试验条测定 MIC 值确认。

(五) 卡他莫拉菌药敏试验 采用琼脂稀释法测定其 MIC 值,按 CLSI 2006 年 M45-A 标准判断结果<sup>[4]</sup>。

(六) 统计分析 实验结果采用 WHONET 5.5 软件统计分析。

## 结 果

### 一、细菌及其分布

2010 年共收集临床分离株 47 850 株,其中革兰阳性菌 13 568 株,占 28.4%,革兰阴性菌 34 282 株,占 71.6%。87.8% 菌株自住院患者中分离,12.2% 菌株自门诊患者中分离。46.9% 菌株自痰液等呼吸道标本中分离,其余依次分离自尿液 19.9%、血液 11.9%、伤口脓液 5.2%、无菌体液 4.0%、生殖道分泌物 1.7%、粪便 1.2%、其他标本 8.2%。肠杆菌科细菌中最多见者依次为大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、变形杆菌属;不发酵糖菌中最多见者依次为不动杆菌属、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌。革兰阳性菌中最多见者依次为金葡菌、肠球菌属和凝固酶阴性葡萄球菌(只包括血液、脑脊液等无菌体液中的分离菌)。主要革兰阴性菌和革兰阳性菌菌种分布见表 1、表 2。

表 1 CHINET 耐药监测革兰阴性菌菌种分布

Table 1. Species distribution of gram negative organisms in CHINET 2010 bacterial resistance surveillance

Organism	No. of strains	%
<i>E. coli</i>	9 225	26.9
<i>Klebsiella</i> spp.	5 529	16.1
<i>Acinetobacter</i> spp.	5 523	16.1
<i>P. aeruginosa</i>	5 080	14.8
<i>Enterobacter</i> spp.	1 961	5.7
<i>S. maltophilia</i>	1 661	4.9
<i>Proteus</i> spp.	907	2.7
<i>H. influenzae</i>	734	2.1
<i>Serratia</i> spp.	437	1.3
Other <i>Pseudomonas</i> spp.	420	1.2
Other <i>Hemophilus</i> spp.	395	1.2
<i>Salmonella</i> spp.	355	1.0
<i>Citrobacter</i> spp.	350	1.0
<i>Burkholderia</i> spp.	320	0.9
<i>Moraxella</i> spp.	227	0.7
<i>Morganella</i> spp.	195	0.6
<i>Shigella</i> spp.	149	0.4
<i>B. alcaligenes</i>	107	0.3
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	94	0.3
<i>Kingella</i> spp.	92	0.3
<i>Aeromonas</i> spp.	76	0.2
<i>Ralstonia</i> spp.	74	0.2
<i>Pantoea</i> spp.	53	0.2
<i>Providencia</i> spp.	46	0.1
<i>Flavobacterium</i> spp.	16	0.05
<i>Comamonas</i> spp.	14	0.04
<i>Bordetella</i> spp.	13	0.04
<i>Neisseria</i> spp.	11	0.03
Others	218	0.6
Total	34 282	100

表 2 CHINET 耐药监测革兰阳性菌菌种分布

Table 2. Species distribution of gram positive organisms in CHINET 2010 bacterial resistance surveillance

Organism	No. of strains	%
<i>S. aureus</i>	4 452	32.8
<i>Enterococcus</i> spp.	4 046	29.8
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (from blood, CSF and other sterile body fluid)	3 078	22.7
<i>S. pneumoniae</i>	944	7.0
<i>S. hemolyticus</i>	808	6.0
<i>S. viridans</i> (from blood, CSF and other sterile body fluid)	186	1.4
Others	54	0.4
Total	13 568	100

二、革兰阳性球菌对抗菌药物的敏感率和耐药率

(一) 葡萄球菌属 14 所医院金葡菌中甲氧西林耐药株(MRSA)的平均检出率为 51.7%(11.5%~77.6%),其中 2 所儿童医院 MRSA 的检出率较低,分别为 11.5%和 24.5%。凝固酶阴性葡萄球菌甲氧西林耐药株(MRCNS)的检出率平均为 74.8%(62.7%~95.5%)。儿童分离株与成人分离株的检出率无显著差异,见表 3。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显著高于甲氧西林敏感株(MSSA 和 MSCNS),对磺胺甲噁唑-甲氧苄啶的耐药率 MRCNS 显著较高(MRCNS 和 MRSA 各为 60.1%和 20.9%)。MRSA 中分别有约 73.9%、63.2%的菌株对磺胺甲噁唑-甲氧苄啶、磷霉素敏感。MRCNS 中分别有 87.8%、68.7%的菌株对利福平、磷霉素敏感。均未发现万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺耐药的菌株,见表 4。

(二) 肠球菌属 3 769 株肠球菌属细菌中粪肠球菌 1 829 株,屎肠球菌 1 817 株,分别占肠球菌属细菌中的 45.2%和 44.9%;其他肠球菌 400 株,占 9.9%。粪肠球菌对所测试的抗菌药的耐药率均显著低于屎肠球菌,但对氯霉素的耐药率则高于屎肠球菌(分别为 30.5%和 7.3%),粪肠球菌对呋喃妥因、磷霉素和氨苄西林的耐药率较低,分别为 3.2%、5.7%和 11.3%。屎肠球菌除对磷霉素的耐药率为 22%外,对其他多种受试的抗菌药物耐药率高。两者对高浓度庆大霉素的耐药率分别为 44%和 66%。粪肠球菌和屎肠球菌中仍有少数万古霉素、替考拉宁耐药株,首次发现个别利奈唑胺中介株,见表 5。经万古霉素和替考拉宁 E 试条测试,根据其耐药表型推测 10 株万古霉素耐药粪肠球菌中 6 株为 VanA 型,4 株为 VanB 型耐药。64 株耐万古霉素屎肠球菌中 41 株为 VanA 型,23 株为 VanB 型耐药。

表 3 2010 年 CHINET 监测网各医院葡萄球菌甲氧西林耐药菌株检出率  
Table 3. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus* in 2010 CHINET program by hospital

Hospital	<i>S. aureus</i>		Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	
	MR strains/total	%	MR strains/total	%
Shanghai Huashan Hospital	265/409	64.8	99/124	79.8
Shanghai Ruijin Hospital	274/443	61.9	135/160	84.4
Beijing Union Hospital	243/560	43.4	168/268	62.7
Wuhan Tongji Hospital	361/578	62.5	154/186	82.8
First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College	103/209	49.3	478/714	66.9
First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College	66/101	65.3	41/49	83.7
Beijing Hospital	191/246	77.6	39/52	75.0
Shanghai Children's Hospital of Fudan University	42/365	11.5	327/505	64.8
Shanghai Children's Hospital	115/470	24.5	373/411	90.8
First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences	78/125	62.4	21/22	95.5
People's Hospital of Gansu Province	85/142	59.9	30/37	81.1
First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University	207/349	59.3	48/62	77.4
First Affiliated Hospital of Anhui Medical University	169/277	61.0	185/224	82.6
First Affiliated Hospital of Kunming Medical College	103/178	57.9	204/264	77.3
Total	2 302/4 452	51.7	2 302/3 078	74.8

MR: methicillin-resistant.

表 4 葡萄球菌属对各种抗菌药的耐药率和敏感率(%)  
Table 4. Resistance and sensitivity rates of *Staphylococcus* spp. to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	MSSA (2 150)		MRSA (2 302)		MSCNS (776)		MRCNS (2 302)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Vancomycin	0	100	0	100	0	100	0	100
Linezolid	0	100	0	100	0	100	0	100
Teicoplanin	0	100	0	100	0	99.5	0	97.6
Oxacillin	0	100	100	0	0	100	100	0
Cefazolin	1.7	98.1	87.2	11.8	1.5	98.3	33.2	62.9
Cefuroxime	2.4	97.3	87.9	10.2	1.4	98.5	36.3	58.4
Ampicillin-sulbactam	1.5	96.8	64.2	16.3	0.9	98.9	23.2	68.3
Fosfomycin	2.3	97.0	29.5	63.2	16.3	80.9	26.2	68.7
Rifampin	3.2	96.3	58.0	40.9	2.6	97.0	11.7	87.8
Sulfamethoxazole-trimethoprim	10.7	86.9	20.9	73.9	29.0	67.5	60.1	34.7
Levofloxacin	6.7	91.7	80.0	17.3	8.4	89.5	40.0	52.5
Ciprofloxacin	12.7	84.6	86.9	11.8	18.7	76.6	61.4	32.1
Gentamicin	11.9	86.7	77.3	21.3	6.3	91.7	38.3	55.1
Clindamycin	25.7	66.6	73.4	24.2	18.5	72.7	45.6	46.7
Erythromycin	50.4	45.8	86.2	11.7	57.1	37.9	86.0	11.8
Penicillin G	92.1	6.6	100	0	79.0	20.2	98.2	1.8

(三) 链球菌属 本组分离得 A、B、C、G 各组 β 溶血性链球菌分别为 253、421、69、28 株, 此外分离自血液或脑脊液等无菌体液标本的草绿色链球菌为 186 株。各组 β 溶血性链球菌对青霉素均高度敏感, 耐药率 < 4%。草绿色链球菌对之耐药率稍高

(13.8%)。链球菌属对红霉素和克林霉素耐药率多在 50% 或以上; 其中 A 组链球菌对该 2 药的耐药率可 ≥ 85.8%。少数菌株对头孢噻肟、头孢曲松耐药。未发现万古霉素、利奈唑胺耐药株, 见表 6。

(四) 肺炎链球菌 944 株肺炎链球菌中, 13 株

脑膜炎分离株(儿童组 8 株,成人组 5 株)和 931 株非脑膜炎分离株(儿童组 666 株,成人组 265 株)。按 CLSI 2008 年判断标准儿童株中 PSSP、PISP 和 PRSP 分别为 70.3%、15.9%和 13.8%,成人株中分

表 5 粪肠球菌和屎肠球菌对所测抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 5. Resistance and sensitivity rates of *Enterococcus* spp. to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>E. faecalis</i> (1 829)		<i>E. faecium</i> (1 817)	
	R	S	R	S
Linezolid	0	98.9	0	99.7
Teicoplanin	0.2	99.6	1.6	97.7
Vancomycin	0.6	99.0	3.6	96.4
Nitrofurantoin	3.2	95.4	41.0	48.2
Fosfomycin	5.7	89.9	22.0	65.8
Ampicillin	11.3	88.7	89.7	10.3
Chloramphenicol	30.5	64.9	7.3	81.3
Ciprofloxacin	32.3	35.4	87.8	5.7
Levofloxacin	28.9	63.5	82.6	12.3
Gentamicin-High	44.0	51.5	66.0	32.1
Rifampin	57.5	22.3	87.9	10.3
Erythromycin	74.8	7.1	92.8	3.3

表 7 成人和儿童医院中肺炎链球菌的分布

Table 7. The distribution of *S. pneumoniae* isolates in children and adults

Strains	Isolates from children				Isolates from adults			
	2009		2010		2009		2010	
	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%
PSSP	489	68.9	474 <sup>a</sup>	70.3	151	95.0	249 <sup>a</sup>	92.2
PISP	124	17.5	107	15.9	6	3.8	9	3.3
PRSP	97	13.7	93 <sup>b</sup>	13.8	2	1.3	12 <sup>b</sup>	4.4
Total	710	100	674	100	159	100	270	100

<sup>a</sup>Including one strain of *S. pneumoniae* (meningitis strain).

<sup>b</sup>Including 7 strains of *S. pneumoniae* (meningitis strain) from children, 4 strains of *S. pneumoniae* (meningitis strain) from adults.

表 8 儿童和成人患者非脑脊液标本肺炎链球菌的耐药率(%)

Table 8. Resistance rates of *S. pneumoniae* (nonmeningitis strain) isolated from children or adults (%)

Antimicrobial agent	Children			Adults		
	PSSP (473)	PISP (107)	PRSP (86)	PSSP (248)	PISP (9 <sup>*</sup> )	PRSP (8 <sup>*</sup> )
Penicillin	0	0	100	0	0	8
Cefprozil	4.9	55.4	77.9			
Vancomycin	0	0	0	0	0	0
Erythromycin	97.4	98.1	80.2	79.0	9	5
Clindamycin	96.6	97.2	79.8	76.6	8	4
Moxifloxacin	0	0	0	3.7	0	0
Levofloxacin	0.9	0	1.2	7.4	0	0

<sup>\*</sup> The figures in table are number of strains.

别为 92.2%、3.3%和 4.4%,见表 7。PRSP 中儿童组和成人组分别有 7 株和 4 株脑膜炎分离株。药敏结果显示儿童株和成人株对红霉素和克林霉素耐药率均甚高。儿童组中已出现少数左氧氟沙星耐药株,但较成人组的耐药率为低。未发现万古霉素和利奈唑胺耐药株,见表 8。

表 6 链球菌属对所测抗菌药物的耐药率(%)

Table 6. Resistance rates in *Streptococcus* spp. to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	A	B	C	G	<i>S. viridans</i> <sup>*</sup>
	(253)	(421)	(69)	(28)	(186)
Penicillin	1.2	2.0	3.4	3.7	13.8
Erythromycin	85.8	62.1	54.4	50.0	61.0
Clindamycin	88.5	54.2	46.3	57.7	51.8
Cefuroxime	0.5	2.5	0	3.5	1.0
Cefotaxime	6.1	10.2	7.9	0	15.3
Ceftriaxone	8.9	7.9	10.8	0	19.0
Vancomycin	0	0	0	0	0
Linezolid	0	0	0	0	0
Levofloxacin	0	30.6	14.7	4.0	10.9

<sup>\*</sup> Isolated from blood, CSF or other sterile body fluids.

## 三、革兰阴性杆菌对抗菌药物的敏感率和耐药率

(一) 肠杆菌科细菌 对部分大肠埃希菌(5 386株)、肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌(3 036株)和奇异变形杆菌(417株)进行 ESBLs 的检测。检出率分别为 56.2%、43.6%和 5.5%。上述产 ESBLs 株对青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类抗菌药物、磺胺甲噁唑-甲氧苄啶的耐药率均显著高于非产 ESBLs 株。采用 CLSI 2010 年(以下称新折点)和 CLSI 2009 年(以下称老折点)相关第三代头孢菌素对上述 3 种细菌的耐药率分析,结果显示新老 2 种折点获得的头孢他啶的耐药率差异具有统计学意义,见表 9。大肠埃希菌对喹诺酮类药物、庆大霉素、哌拉西林的耐药率均高于 50%。肠杆

菌科细菌对 3 种碳青霉烯类抗生素的耐药率仍然较低。不同菌种的耐药率大多在 10%以下,见表 10。伤寒和副伤寒沙门菌对氨苄西林、磺胺甲噁唑-甲氧苄啶和氯霉素的耐药率分别为 31.5%、24.6%和 29.4%,略低于其他沙门菌属细菌;但两者对头孢曲松、环丙沙星以及磷霉素均较敏感,见表 11。志贺菌属 149 株,其中福氏志贺菌 56 株、宋氏志贺菌 86 株。宋氏志贺菌对氨苄西林-舒巴坦、环丙沙星、氯霉素耐药率显著较福氏志贺菌为低,但两者对磷霉素均较敏感,耐药率 $\leq$ 2.6%。肠杆菌科细菌对 9 种常用抗菌药的耐药率和敏感率见表 12。其中细菌对 3 种碳青霉烯类抗生素的耐药率最低,其次为 2 种酶抑制剂复方制剂和阿米卡星。

表 9 CLSI 折点改变对肠杆菌科细菌的耐药率和敏感率的影响(%)

Table 9. Effects of CLSI breakpoints modification on the sensitivity and resistance rates of *Enterobacteriaceae* (%)

Organisms (No. of strains)	Antimicrobial agent	% of ESBLs( + ) (No. )	2010 CLSI breakpoints			2009 CLSI breakpoints			P value
			R	I	S	R*	I	S	
<i>E. coli</i> (5 386)	Cefotaxime	56.2 (3 029)	64.4	1.6	34.0	64.8	1.7	33.5	>0.05
	Ceftazidime		31.2	7.7	61.0	61.4	0.9	37.2	<0.01
<i>K. pneumoniae</i> + <i>K. oxytoca</i> (3 036)	Cefotaxime	43.6 (1 325)	49.8	2.9	47.2	51.9	1.8	46.4	>0.05
	Ceftazidime		36.6	5.7	57.7	49.1	0.8	48.9	<0.01
<i>P. mirabilis</i> (417)	Cefotaxime	5.5 (23)	15.6	3.0	81.5	12.8	3.2	84.0	>0.05
	Ceftazidime		3.1	0.7	96.1	7.3	0.5	92.3	>0.05

\* R = [ESBL (+) strains + ESBL (-) resistant strains]/tested strains  $\times$  100%.

表 10 肠杆菌科细菌对所测抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 10. Sensitivity and resistance rates of *Enterobacteriaceae* to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>E. coli</i> (9 225)		<i>Klebsiella</i> spp (5 529)		<i>Proteus</i> spp(907)		<i>Enterobacter</i> spp(1 961)		<i>Citrobacter</i> spp(350)		<i>Morganella</i> spp(195)		<i>Serratia</i> spp (437)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Amikacin	7.4	89.1	14.4	83.8	8.0	90.9	11.1	83.1	11.7	86.2	5.2	94.8	7.1	92.6
Gentamicin	52.2	46.3	34.0	64.0	29.0	67.3	23.9	72.1	32.6	64.4	32.1	64.8	12.4	86.9
Piperacillin	75.3	18.0	57.5	31.7	24.1	69.4	47.7	47.9	60.4	32.9	23.9	66.0	19.3	77.1
Piperacillin-tazobactam	5.9	85.9	16.6	68.3	4.3	92.6	18.1	70.1	20.6	65.6	4.3	90.9	4.9	89.7
Cefazolin	69.2	28.1	56.8	38.9	41.0	55.7	93.0	5.4	86.0	10.1	88.7	6.1	91.6	3.8
Cefuroxime	64.1	33.7	50.3	46.6	37.0	62.2	56.8	38.1	57.5	37.6	74.6	18.2	83.6	10.9
Cefotaxime	63.2	34.4	49.9	45.8	23.3	73.6	52.1	40.6	53.9	41.3	24.7	66.3	22.7	66.0
Ceftazidime	30.7	60.5	35.4	57.8	5.7	92.3	38.6	54.5	42.0	52.1	12.5	82.3	10.0	87.1
Cefepime	25.7	63.2	23.8	69.4	4.3	92.2	15.7	78.8	17.2	76.9	1.7	97.2	4.9	93.0
Cefoperazone-sulbactam	6.5	75.4	14.8	69.4	1.9	95.7	12.3	73.7	16.7	70.5	1.2	90.6	4.3	88.9
Cefoxitin	13.5	79.8	21.7	75.1	5.6	91.5	93.1	5.3	82.5	16.2	13.3	57.1	26.0	47.0
Imipenem	1.6	94.2	8.8	83.7	5.2	79.3	5.2	78.8	8.7	75.2	12.4	43.5	6.1	81.3
Meropenem	1.4	95.4	8.9	85.9	1.6	93.5	4.8	89.9	7.0	86.1	3.8	94.5	4.5	92.0
Ertapenem	2.4	88.8	10.6	78.8	1.2	94.2	12.2	68.1	9.0	76.7	1.9	95.3	3.1	88.7
Ciprofloxacin	59.5	36.9	30.1	60.6	32.6	62.0	18.2	75.1	36.6	55.9	24.2	61.3	8.4	85.4
Sulfamethoxazole-trimethoprim	66.8	31.0	44.3	50.4	52.5	44.4	36.2	60.0	46.1	48.9	57.1	40.2	15.1	79.5

表 11 沙门菌属和志贺菌属细菌对所测抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 11. Sensitivity and resistance rates of *Salmonella* spp. and *Shigella* spp. to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>S. typhi</i> and <i>S. paratyphi</i> A, B, C (62)		<i>S. flexneri</i> (54)		<i>S. sonnei</i> (86)	
	R	S	R	S	R	S
	Ampicillin	31.5	63.0	100	0	92.6
Ampicillin-sulbactam	30.3	57.6	60.4	10.4	9.6	67.5
Ceftriaxone	17.4	78.3	60.0	40.0	53.8	46.2
Ciprofloxacin	5.2	79.3	48.2	37.5	2.3	89.5
Sulfamethoxazole-trimethoprim	24.6	70.2	65.5	30.9	90.5	8.3
Fosfomycin	9.1	90.9	2.6	97.4	1.6	98.4
Chloramphenicol	29.4	70.2	68.2	25.0	3.2	95.2

表 12 19 289 株肠杆菌科细菌耐药率和敏感率(%)

Table 12. Sensitivity and resistance rates of 19 289 strains of *Enterobacteriaceae* to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	No. of strains	Resistant Susceptible	
Imipenem	18 509	4.6	87.6
Meropenem	17 339	4.2	91.8
Ertapenem	10 295	5.9	83.9
Cefoperazone-sulbactam	16 826	9.1	75.3
Amikacin	18 255	10.0	87.0
Piperacillin-tazobactam	17 487	10.4	79.3
Cefepime	17 190	22.0	69.6
Ceftazidime	18 504	31.0	61.6
Gentamicin	18 356	41.1	56.9

(二) 不发酵糖革兰阴性杆菌 5 080 株铜绿假单胞菌对测试药物的敏感率和耐药率与 2009 年基本相仿,对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 30.8%和 25.8%。5 523 株不动杆菌属中 89.6%为鲍曼不动杆菌,该菌除对头孢哌酮-舒巴坦的耐药率为 30.7%外,对其他所测试药物的耐药率均在 50%以上。嗜麦芽窄食单胞菌对磺胺甲噁唑-甲氧苄啶、米诺环素、左氧氟沙星敏感率均在 80%以上。伯克霍尔德菌对头孢他啶、美罗培南、磺胺甲噁唑-甲氧苄啶和米诺环素的耐药率,与 2009 年资料相比均有所增高,见表 13。不发酵糖菌对 8 种常用抗菌药的耐药率与 2009 年的结果相比,均见增高,见表 14。

表 13 不发酵糖革兰阴性菌对所测抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 13. Sensitivity and resistance rates of non-fermentative gram-negative bacilli to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>P. aeruginosa</i> (5 080)		<i>Acinetobacter</i> spp( 5 523)		<i>S. maltophilia</i> (1 661)		<i>Burkholderia</i> spp(320)	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Amikacin	15.3	79.9	51.7	46.0				
Cefoperazone-sulbactam	17.9	61.8	30.7	44.0	13.8	65.2		
Cefepime	19.3	73.9	64.1	32.2				
Ceftazidime	21.6	74.0	64.2	32.3			21.8	72.8
Ciprofloxacin	22.4	69.4	68.3	29.7				
Piperacillin-tazobactam	23.9	76.0	64.6	29.8			22.1	70.4
Meropenem	25.8	70.8	58.3	40.9			19.7	70.3
Gentamicin	25.9	69.0	64.0	34.3				
Cefoperazone	29.5	55.4						
Piperacillin	30.3	69.7	69.4	20.2				
Imipenem	30.8	65.1	57.1	41.4				
Aztreonam	32.4	48.9	84.7	4.7				
Ticarcillin-clavulanic acid	41.2	58.8						
Sulfamethoxazole-trimethoprim					11.2	86.7	27.6	64.0
Minocycline					3.4	82.1	17.6	68.1
Levofloxacin					10.7	86.1		

表 14 13 751 株不发酵糖革兰阴性杆菌  
对各种抗菌药物的耐药率和敏感率(%)

Table 14. Sensitivity and resistance rates of 13 751 strains  
of non-fermentative gram-negative bacilli to  
antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	No. of strains	Resistant	Susceptible
Cefoperazone-sulbactam	11 190	23.5	54.4
Amikacin	12 009	38.1	58.4
Cefepime	11 108	41.6	52.5
Ceftazidime	12 177	42.6	52.6
Piperacillin-tazobactam	11 524	42.9	52.8
Ciprofloxacin	11 745	43.4	50.5
Meropenem	11 596	45.6	51.7
Imipenem	12 223	48.7	48.4

表 15 泛耐药革兰阴性杆菌的检出率

Table 15. Prevalence of pan-drug resistant\* gram-negative bacilli

Year	<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>C. freundii</i>	
	PDR/total	%	PDR/total	%	PDR/total	%	PDR/total	%
2008	85/4 130	2.1	340/3 120	10.9	10/3 078	0.3	13/222	5.9
2009	85/4 912	1.7	709/4 163	17.0	81/4 556	1.8	7/276	2.7
2010	86/5 080	1.7	1 058/4 949	21.4	189/5 032	3.8	14/271	5.2

\* Resistant to all the antimicrobial agents tested, including third and fourth generation cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides and fluoroquinolones; PDR, pan-drug resistant.

表 16 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 16. Resistance and susceptibility rates of *H. influenzae*  
and *M. catarrhalis* to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	<i>H. influenzae</i> (213)		<i>M. catarrhalis</i> (126)	
	R	S	R	S
Meropenem	0	100		
Ceftriaxone	0	100	0	100
Cefuroxime	1.9	96.7	0	97.8
Cefaclor	7.0	77.5	0	96.7
Cefprozil	14.1	73.2		
Ampicillin-sulbactam	4.2	95.8		
Ampicillin	24.9	73.2		
Amoxicillin-clavulanic acid			0	100
Azithromycin	1.9	98.1	45.1	52.7
Chloramphenicol	4.7	90.1		
Levofloxacin	0	100	0	100
Sulfamethoxazole-trimethoprim	66.2	30.5		

## 讨 论

本次细菌耐药性监测结果有以下特点:①肺炎链球菌成人分离株中的 PSSP 较 2009 年略有降低(各为 92.0%和 95.0%),而 PRSP 则有所增多(各为 4.4%

(三)泛耐药革兰阴性杆菌 革兰阴性杆菌中对全部测试的抗菌药(除多黏菌素和黏菌素外)均耐药的泛耐药株仍存在。肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌中泛耐药株显著增多,见表 15。此外还出现了 11 株阴沟肠杆菌和 6 株大肠埃希菌的泛耐药株。

## 四、其他革兰阴性杆菌

(一)流感嗜血杆菌 734 株流感嗜血杆菌中,儿童分离株 432 株,成人分离株 302 株。其中儿童株的产酶率为 26.4%,成人株产酶率为 20.5%。该菌对抗菌药物的敏感率和耐药率见表 16。

(二)卡他莫拉菌 126 株卡他莫拉菌产酶率 100%,该菌对所测试的药物除阿奇霉素(耐药率为 47.6%)外仍很敏感,见表 16。

和 1.3%)<sup>[5]</sup>。②凝固酶阴性葡萄球菌中出现了 52 株对替考拉宁中介株,主要为溶血葡萄球菌(80.8%, 42/52),均来自同一所医院。③肠球菌属中(粪肠球菌和屎肠球菌)首次出现少数利奈唑胺中介株,包括 19 株粪肠球菌和 4 株屎肠球菌。④革兰阴性杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率继续有所上升,其中不动杆菌属对 2 种碳青霉烯类抗生素的耐药率较 2009 年<sup>[5]</sup>有所增加(分别为 57.1%和 58.3%;50.0%和 52.4%);肠杆菌科细菌中的不同菌属对该类抗生素的耐药率也有增高,尤其肠杆菌属、柠檬酸杆菌属、摩根菌属和沙雷菌属对 3 种碳青霉烯类抗生素(尚包括厄他培南)的耐药率较 2009 年有较显著增高。⑤伤寒沙门菌和副伤寒沙门菌对头孢曲松、磺胺甲噁唑-甲氧苄啶和氯霉素的耐药率有所上升。

CLSI 2010 年修改了第三代头孢菌素以及碳青霉烯类等抗生素对肠杆菌科细菌的判断折点,并建议采用新折点后无须检测 ESBLs 和 KPC 碳青霉烯酶<sup>[2-3]</sup>。本次 14 所医院中仍有 8 所医院进行了全年的 ESBLs 的检测。结果显示大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌中的 ESBLs 的检出率基本与 2009 年相仿(各为 56.2%、43.6%和 56.5%、41.4%)。



本组资料显示采用新折点后大肠埃希菌、克雷伯菌和奇异变形杆菌分别有 34%、47.2% 和 81.5% 的菌株对头孢噻肟敏感, 61%、57.7% 和 96.1% 的菌株对头孢他啶敏感(表 10)。根据新折点修订的原则, 无须对这些敏感菌株进行 ESBLs 初筛和确证试验来修正结果以指导治疗。按以往 CLSI 推荐的意见, 凡 ESBLs 阳性的菌株应报告为该菌对所有青霉素、头孢菌素类和氨基糖苷类耐药, 但由于细菌产生的 ESBLs 种类繁多(至少有 200 种以上), 不同种类的 ESBLs 对不同的  $\beta$  内酰胺类抗生素的水解程度并不相同。目前国内大多研究报告我国临床分离菌种主要产 CTX-M 型 ESBLs, 是一种对头孢噻肟水解能力强的 ESBLs。上海华山医院曾采用稀释法对 158 株产各种 CTX-M 型的大肠埃希菌进行了头孢噻肟的敏感性试验, 采用新折点的结果显示 100% 的菌株对头孢噻肟耐药。同样是上述 158 株大肠埃希菌显示对头孢他啶的耐药率、中介率和敏感率分别为 41.1%、13.3% 和 45.6%<sup>[6]</sup>。由于以往 CLSI 头孢菌素类敏感的折点(MIC $\leq$ 8 mg/L)相对于新折点(头孢噻肟 MIC $\leq$ 1 mg/L、头孢他啶 $\leq$ 4 mg/L)偏高。凡第三代头孢菌素对肠杆菌科细菌的 MIC $\leq$ 8 mg/L 者均属敏感。随着临床上产 ESBLs 菌株的出现和增多, 第三代头孢菌素 MIC $\leq$ 8 mg/L 者中覆盖了产 ESBLs 和非产 ESBLs 的 2 种菌株。本组资料显示 8 所医院的 5 386 株大肠埃希菌和 3 036 株克雷伯菌中分别有 3 029 株和 1 325 株产 ESBLs, 按老折点要求全部应报告给临床为头孢噻肟和头孢他啶耐药株。这使得一部分本该对头孢他啶敏感的菌株被报告为耐药(表 9)。但是执行新折点后, 因产 ESBLs 而 MIC 值增高的菌株被剔除, 同时也不需要修改其中的敏感株。表 9 中 2 种折点结果示上述 2 种细菌对头孢他啶的耐药率差异具统计学意义。因此新折点获得的药敏试验结果更符合临床实际, 更有利于临床合理选用抗生素。

近年国内外均出现了耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌科细菌和不发酵糖苷阴性杆菌增多的报道。此种耐药菌往往呈多重耐药或泛耐药, 其耐药机制极为复杂, 所致感染在全球范围内均有发生, 并可造成局部暴发流行<sup>[7-10]</sup>。本组资料显示泛耐药鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌较 2009 年显著增多; 还出现了泛耐药的大肠埃希菌和阴沟肠杆菌。上海华山医院近期曾对 68 株碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌进行研究。结果示其中的 33 株为医院感染株, 分布在医院的急诊 ICU、中心 ICU 和神经外科 ICU;

33 株产 KPC-2 型碳青霉烯酶, 其中 26 株同时有膜孔蛋白 OMP35 和 36 的缺失或表达降低; PFGE 分型主要为 N、J、R 3 型; MLST 分型均为 ST-11 型。另一项对 34 株耐碳青霉烯类抗生素鲍曼不动杆菌的研究结果显示 30 株产 OXA 型碳青霉烯酶(88.2%), 其中 OXA23 型 27 株(79.4%), OXA24 型 13 株(38.2%), OXA66 型 23 株(67.6%)。并且 22 株(64.7%)细菌同时产生一种以上 OXA 型碳青霉烯酶; PFGE 分型 41.2% 为 A 型, 主要集中于神经外科和 ICU<sup>[11]</sup>。上述 2 项研究提示该 2 类泛耐药菌株已成为该院的常驻菌。分析 14 所医院 ICU, 上述泛耐药菌株发现在某几所医院有相对集中的趋势, 提示这些医院中可能存在克隆流行。

#### 参考文献:

- [1] Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge[J]. N Engl J Med, 2009, 360(5): 439-443.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing[S]. Fifteenth Informational Supplement, 2010, M100-S20 Vol 30 No. 1.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing[S]. Fifteenth Informational Supplement, 2010, M100-S20-U Vol 30 No. 15.
- [4] Clinical Laboratory Standard Institute. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria[S]. Approved Guideline M45-A, Vol. 26 No. 19, 2006.
- [5] 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): 321-329.
- [6] Wang P, Hu FP, Xiong ZZ, et al. Susceptibility of ESBL-Producing Enterobacteriaceae with the New CLSI Breakpoints[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(6): 3127-3131.
- [7] Yang Q, Wang H, Sun H, et al. Phenotypic and genotypic characterization of Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems; results from large hospital-based surveillance studies in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1): 573-577.
- [8] Wang H, Guo P, Sun HL, et al. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp from Chinese hospitals[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(11): 4022-4028.
- [9] 杨青, 徐小微, 俞云松, 等. 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌流行病学及碳青霉烯酶类型的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(6): 342-345.
- [10] 冯雅君, 沈萍, 杜小幸, 等. 产碳青霉烯酶 KPC-2 肺炎克雷伯菌局部流行[J]. 浙江医学, 2008, 30(9): 923-930.
- [11] 沈继录, 朱德妹, 吴卫红, 等. 革兰阴性杆菌碳青霉烯酶产生与细菌耐药性关系的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(4): 408-414.

收稿日期: 2011-06-22