

文章编号: 1672 - 3384 (2004) - 02 - 0044 - 05

1994 ~ 2002 年耐药监测回顾

【作者】 张秀珍
卫生部北京医院
【中图分类号】 R915

【文献标识码】 A

1993 年由葛兰素威康公司资助、由北京协和医院陈民钧教授主持的耐药监测, 开始了中国小规模耐药监测。由 1994 年开始至今还在继续的由美国默克公司资助的全国 35 家医院的耐药监测, 对中国重症监护病房革兰阴性杆菌的耐药趋势获得了丰富而可靠的数据; 其间 1996 年中国政府(卫生部医政司) 直接介入、由中国生物制品检定所金少鸿教授主持的全国 61 家(累计) 医院的耐药监测, 是中国参加单位最多、覆盖面最广的监测; 此外, 由李家泰教授主持的中国细菌耐药监测研究组对 13 家医院院内感染(HI) 和社区感染(CAI) 的致病菌做了监测; 由汪复教授主持的自 1998 年至今上海细菌耐药监测协作组总结了上海地区 11 家医院的院内感染致病菌的耐药性。

虽然上述各方耐药监测采用的方法、监测的范围、目的不尽相同, 但却对中国感染性疾病常见致病菌的分布和耐药趋势勾画出一幅具中国特色的“耐药图”。本文对我国 1994 ~ 2002 年耐药监测中主要的致病菌, 包括葡萄球菌、肠球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、绿脓假单胞菌、不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌的耐药现状、耐药机制及体外抗菌活性等做一回顾。

1 葡萄球菌

葡萄球菌的主要耐药问题是耐苯唑西林(MRS), 包括金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性的葡萄球菌(MRSA、MRScn)。MRS 在住院病人中分离率可达 55% ~ 92%^[1]。MRS 对临床常用的喹诺酮类、氨基糖苷类、大环内脂类常常不敏感, 对全部β 内酰胺类药物治疗不佳, 可选择治疗的药物甚少, 美国 FDA 只批准万古霉素(稳可信) 可作为 MRS

的经验用药。金黄色葡萄球菌对常用抗生素的耐药性见表 1。

表 1 常用于 MRS 抗生素的敏感性 S (%)

抗生素	MRSA		MSSA	
	S (%)	MIC ₉₀	S (%)	MIC ₉₀
链阳霉素		1		1
万古霉素	100	2	100	2
替考拉宁	94	8	98	2
氨苄西林	0	4	9	4
头孢呋肟	20	256	86	256
红霉素	5	64	34	64
克拉霉素	8	64	39	64
环丙沙星	11	32	70	3
四环素	20	128	43	128

注: S 敏感

MRS 的耐药机制是由于菌体内 MecA 基因编码低亲和力功能的蛋白 PBP2a 取代了固有的青霉素结合蛋白 PBPs, 或者是 PBPs 被修饰而使细菌逃避β 内酰胺类药物对细菌细胞壁的攻击。有少部分的耐药株可因为产生高水平的β 内酰胺酶而导致耐药。MRS 常显示异质耐药的特征, 这种耐药性需在含 4% NaCl 的 M - H 琼脂中显示。用 PCR 扩增 MRSA mecA 基因高变区(HVR) 方法研究 MRSA 的基因型与耐药关系, 发现 MRS 有 4 种基因型: A、B、C 和 D, 耐药率顺序是 B > C > A > D^[2], 在中国流行的主要是 A 型(52.3%) 和 D 型(39.5%), B 型、C 型少见。据成都报道, 研究 86 株 MRSA 的 4 种基因的耐药性以及结果表明, 4 种基因型对万古霉素均是敏感的^[1]。

在中国用于 MRS 治疗的药物除利福平、复方新

诺明外主要用万古霉素和替考拉宁糖肽类药。全国 53 家医院 1999 ~ 2001 年耐药监测结果提示, 在 6 319 株葡萄球菌中未发现耐万古霉素的菌株。在 396 株可获得药敏结果的 MRSCoN 中对替考拉宁有 6.6% 的中介度和 4.5% 的耐药性。在 3 732 株 MRSCoN 中未发现耐万古霉素的菌株。美国疾病控制中心 (CDC) 在 2002 年 7 月正式公布第一株真正耐万古霉素 (MIC > 128mg/L) 的葡萄球菌, 并提示耐药质粒是由 VRE 的 VanA 基因型转移获得, 这是必须引起重视的新问题。

2 肠球菌

自 1984 年自成肠球菌属, 有 18 个种, 与人类疾病有关的是粪肠球菌和屎肠球菌, 粪肠球菌约占 80%, 屎肠球菌占 20%。主要可引起人类泌尿系感染、败血症、心内膜炎、化脓性腹膜炎和外伤感染。

肠球菌的主要耐药问题是耐万古霉素的肠球菌 (VRE) 和高耐氨基糖苷类的高耐株 (HLAR)。收集全国 26 家医院耐药监测结果表明, VRE 约占全部肠球菌的 0 ~ 8%, HLAR 占耐庆大霉素菌株的 60% ~ 80%, 肠球菌对糖肽类及氨基糖苷类耐药率及粪肠球菌与屎肠球菌耐药性比较见表 2、表 3。

表 2 568 株粪肠球菌耐糖肽类和高耐菌株^[3]

抗生素	R (%)	I (%)	S (%)
万古霉素	2.95	0.59	96.55
替考拉宁	0.83	0	99.17
庆大霉素 (120μg/片)	20	0	80
链霉素 (300μg/片)	61.3	7.4	31.3

注: R: 耐药 I: 中介 S: 敏感

表 3 粪肠球菌与屎肠球菌耐药性比较 R (%)^[3]

抗生素	粪肠球菌	屎肠球菌
万古霉素	2.95	0 ~ 5
替考拉宁	0.83	1 ~ 3
青霉素	48.85	100
氨苄西林	29.73	87.5
红霉素	80.42	93.75
左氧氟沙星	51.67	75
庆大霉素 (120μg/片)	20	80
链霉素 (300μg/片)	68.7	20

美国国家实验室标准化委员会 (NCCLS) 推荐意见: 对 HLAR, 青霉素或氨苄青霉素与氨基糖苷类联合用药无协同作用。

自 1986 年伦敦 Dulwich 医院首次分离出 VRE 菌株, 1987 年在美国、1990 年在法国、西班牙、德国和南斯拉夫都有报道, 且美国 VRE 的感染率急剧增加。VRE 分为 VanA、VanB、VanC₁、VanC₂、VanD 基因型, VanA 耐药机制研究较为深入。VanA 与细菌的连接酶具相似功能, 而且底物更广泛。VanA 可快速催化形成 D-丙氨酸-D-乳酸, 替代 D-丙氨酸-D-丙氨酸, 使细菌与万古霉素作用的目标之间结合氢键丢失。VanA 质粒在转座子或质粒上可传递给其他肠球菌、金黄色葡萄球菌和链球菌。肠球菌可产生低亲和力的 PBP, 使对青霉素类低水平耐药, 对头孢菌素天然耐药, 所以在临床细菌室不必做头孢菌素药敏试验, 氨基糖苷类只用于筛选 HLAR 的庆大霉素 120μg/片 和链霉素 300μg/片 即可。HLAR 感染时如对糖肽类抗菌药敏感可用糖肽类药物, 如系 VRE 菌株, 但并非 HLAR, 可采用 β 内酰胺类与氨基糖苷类联合的方法治疗。如既是 HLAR 又为 VRE 菌株, 应目标用药, 根据药敏试验结果选择用药。现已开发出新的用于革兰阳性耐药株的药物, 如力奈唑烷 (Linezolid)、链阳霉素 (Streptogramins)、达托霉素 (Deptomycin) 等, 但应目标用药。

3 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是易产超广谱 β 内酰胺酶 (ESBLs) 的主要菌株, 在我国各地区和单位由于环境及压力不同, 所以产酶率有差异。由美国默克公司建立的 NPRS 监测工程 (Nosocomial Pathogen Resistance Surveillance), 1994 年 ESBLs 分别为 10% 和 12%, 2000 年分别为 25% 和 30%, 2001 年分别为 35.3% 和 32.7%。由于产 ESBLs 菌常对青霉素类、头孢菌素类和单酰胺类药物不敏感, 使病死率升高。在 8 年 2 269 株大肠埃希菌中, 对亚胺培南敏感率始终在 96% ~ 99.2% 之间, 居首

位，对头孢他啶的敏感率居第二，为 88% ~ 82.4%（但 2002 年敏感率仅为 56%），哌拉西林/他唑巴坦的敏感性比单哌拉西林明显增加，敏感率由 30% 升至 83%。大肠埃希菌对环丙沙星及其他喹诺酮敏感率从 54% 降至 25%。喹诺酮药物不能作为院内大肠

埃希菌感染的经验用药。在 1 812 株肺炎克雷伯菌对除环丙沙星以外的抗生素敏感性基本与大肠埃希菌一致^[5]。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对 11 种抗生素的敏感性见表 4。

表 4-1 1994 ~ 1998 年大肠埃希菌（E）和肺炎克雷伯菌（K）对 11 种抗生素的敏感性 S（%）^[5]

抗生素	1994		1995		1996		1998	
	E	K	E	K	E	K	E	K
亚胺培南	96	91	98.7	97.6	98.7	94.7	99.4	98.9
头孢他啶	88	97	84	72.6	88.3	78.7	82.4	85.9
头孢噻肟	73	76.1	82.7	69.9	78.3	75.2	70.1	69.2
头孢曲松	70	76.1	81.9	67.7	76.3	71.3	67.6	68.4
哌拉西林/三唑巴坦	85	91	71.3	63.4	75.7	74.7	86.8	84.8
头孢吡肟	-	-	-	-				
头孢哌酮/舒巴坦	-	-	-	-	89.6	90.6	84.3	89
替卡西林/克拉维酸	55.6	74.6	42.2	59.1	37.1	62.4	40.7	62
庆大霉素	36	76.5	47.7	64	41.7	76.7	42.1	74.8
阿米卡星	-	-	-	-	88	84	81.8	87.1
环丙沙星	46	86.9	53.8	83.5	42.5	81.3	37.6	79.8

表 4-2 1999 ~ 2002 年大肠埃希菌（E）和肺炎克雷伯菌（K）对 11 种抗生素的敏感性 S（%）^[5]

抗生素	1999		2000		2001		2002	
	E	K	E	K	E	K	E	K
亚胺培南	98.8	98.7	98.9	98.8	99.2	100	100	99
头孢他啶	86.5	73.8	85.5	77.5	85.8	85.5	56	58
头孢噻肟	69.1	61	64.9	65	57.5	66.4	50	59
头孢曲松	67.7	60.5	64.9	61.2	56.9	67.2	52	61
哌拉西林/三唑巴坦	85.8	79	82	75.9	83.1	83.6	84	78
头孢吡肟							71	79
头孢哌酮/舒巴坦	85.6	76.8	85.6	73.1	73.1	77	64	71
替卡西林/克拉维酸	57.9	44.8	44.8	57.5	38.2	63.3	29	55
庆大霉素	65.9	49.9	49.9	67.1	37.5	73.8	37	71
阿米卡星	89.6	77.6	86.3	78.4	85.8	81.6	88	84
环丙沙星	38.1	70.3	30.5	67.2	25	75.4	25	63

中国学者俞云松等报道 CTX - M - ESBLs 是中国最主要的基因型。在杭州地区以 CTX - M - 9 为主，占 ESBLs 菌的 60.78%，在北京地区以 CTX - M - 3 基因型为主^[6]。这与头孢噻肟在中国不加控制

应用有关。
三代头孢菌素广泛应用后，产 ESBLs 菌株检出率逐年增高，由于 ESBLs 是质粒介导的，可通过转化、转导、接合转移等方式传递而造成耐药菌流

行^[7], 因此, 控制三代头孢菌素的使用可有效抑制 ESBLs 产生。

4 阴沟肠杆菌

高产头孢菌素酶是阴沟肠杆菌产生多重耐药的主要原因, 但在 90 年代已报道, 阴沟肠杆菌也可产生质粒介导 ESBLs, 因此使阴沟肠杆菌的耐药性更高了。8 年耐药监测结果表明, 对阴沟肠杆菌敏感性最高的是亚胺培南, 敏感率分别波动在 98% ~ 96% 之间。敏感性占第二位的是头孢吡肟, 为 76% ~ 70%。其他抗生素头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松的耐药率已高达 40% ~ 60%。2002 年头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦的敏感性分别为 63% 和 59%^[5]。

5 非发酵革兰阴性杆菌在中国的耐药现状

近年来非发酵革兰阴性杆菌在院内感染中呈上升趋势, 由 41.2% 升至 47.9%, 绿脓假单胞菌居医院感染致病菌的第一位, 也是非发酵革兰阴性杆菌感染的第一位, 分别占全部革兰阴性菌的 25.1% 和非发酵革兰阴性杆菌的 46.9%; 不动杆菌占 31.0%; 嗜麦芽窄食单胞菌占 9.2%^[8]。

5.1 绿脓假单胞菌对 11 种抗生素的敏感性均在下降, 自 1994 年至 2002 年对亚胺培南和头孢他啶的敏感性分别由 96% 和 92% 降至 2002 年的 62% 和 75%。2002 NPRS 监测结果显示, 对绿脓假单胞菌敏感的药物顺序依次为阿米卡星 (81%)、哌拉西林/他唑巴坦 (81%)、头孢他啶 (75%)、头孢吡肟 (72%)、头孢哌酮/舒巴坦 (67%)、亚胺培南 (62%)。

5.2 不动杆菌

不动杆菌对常用抗生素的耐药率居高不下, 8 年中对其敏感性高于 70% 的抗生素只有亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦。对其他监测的 9 种抗生素包括头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢哌酮的敏感性均在 5% ~ 55% 不等。对亚胺培南敏感性始终保持在 85% 以上, 而且 1994 ~ 2002 的 8 年中敏感性还略有升高, 敏感率分别为 85%、89%、94%、97%、94%、97%、96% 和 94%。头孢哌酮/

舒巴坦的敏感率有较大幅度波动, 1996 年为 88%, 2001 年降至 69%, 到 2002 年又达 80%。

5.3 嗜麦芽窄食单胞菌

嗜麦芽窄食单胞菌由于多种耐药机制使其对大部分常用抗生素耐药率极高, 由于产生 L_1 金属 β 内酰胺酶, 故对亚胺培南天然耐药。监测结果提示, 对嗜麦芽窄食单胞菌敏感性最高的药是替卡西林/棒酸、头孢哌酮/舒巴坦和头孢他啶, 敏感率分别为 100%、87% 和 85.7%。对环丙沙星、庆大霉素、阿米卡星、头孢曲松和头孢噻肟的敏感性分别为 35.7%、14.3%、21.4%、48.2% 和 42.8%。

6 要重视亚流行菌株的耐药问题

在耐药监测中不仅要重视引起院内感染的主要致病菌和可引起暴发流行的危险菌, 采取措施降低或控制其耐药性的增长, 而且对一些亚流行菌株和潜在的耐药问题更应重视, 把潜在的流行消灭在暴发之前。目前, 应引起注意的一些危险菌株如耐万古霉素的葡萄球菌 (VRSA), 虽然在中国还未曾报道, 但应积极采取有效的预防措施, 严格控制有诱导糖肽类耐药抗生素的应用, 杜绝 VRSA 在中国出现的机会。洋葱伯克霍尔德菌、黄杆菌、产碱杆菌广泛存在于大自然和医院环境, 极易引起免疫力低下患者的感染, 这些细菌大多存在多种耐药机制, 因此临床治疗难度大, 死亡率高。近年耐药监测结果表明, 对洋葱伯克霍尔德菌敏感性最高的抗生素是头孢他啶和头孢哌酮/舒巴坦。哌拉西林、环丙沙星和复方磺胺的敏感性分别为 54%、66% 和 66%。对黄杆菌敏感性较高的抗生素为头孢哌酮/舒巴坦 (85%), 另外, 环丙沙星、哌拉西林、亚胺培南、复方磺胺和头孢他啶敏感性分别为 66%、62%、42%、51% 和 28%。对产碱杆菌的敏感性较高的抗生素是亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和头孢他啶, 敏感性分别为 93%、92%、82% 和 80%。对复方磺胺和环丙沙星的敏感性分别为 52% 和 34%。

耐药监测可以弥补细菌报告不能及时获得的缺陷, 在大量、长期耐药监测数据中 (下转第 18 页)

3 致病真菌的检测、鉴定与诊断水平不断提高

医学真菌工作者在报告中指出,由于真菌感染在数量和种类上的不断增加,临床各科医师对真菌病的认识增强与倍加重视,使真菌病原体的检出率也随之提高,包括国内过去少有报道的真菌感染诊断率也在增加,还有不少国内乃至世界首例感染报告。由于致病真菌的变异性与复杂性,真菌病的诊断除采用常规的真菌学镜检和培养方法外,目前国内还研究、应用了新方法,包括组织病理学检查法,血清学检查法、分子生物学技术(如PCR技术)等。新技术的成功应用大大提高了深部真菌病的诊断水平,缩短了诊断时间,从而挽救了更多患者的生命。

4 抗真菌药的不良反应

由于真菌与人类细胞同为真核细胞,因而抗真菌药物选择性很差,大多数抗真菌药作用于真菌细胞的同时也对宿主细胞产生毒性作用。其不良反应多和毒性大,是令医药工作者备感棘手的问题。会议报告

了抗真菌药发生的不良反应情况。不良反应发生的部位遍及机体的各个系统,最常见的有泌尿系统、消化系统、血液系统、神经系统、循环系统、内分泌与生殖系统等,其他如对皮肤、妊娠胚胎等也有一定毒副作用。

5 建议与其他

与会的一些专家和代表还对抗真菌药物研究及真菌感染临床诊治提出了很好的建议,如:①随着抗真菌药物的广泛应用,耐药菌株逐渐增多,建议临床细菌室常规开展体外药敏试验,并连续作耐药监测,为临床选择合适的治疗药物提供依据。②由于真菌感染病情进展快,死亡率高,因此,有可疑深部霉菌感染时,尤其对高危患者,应及时作细菌培养且进行早期经验性抗真菌感染治疗。③继续呼吁要防止滥用广谱抗生素、糖皮质激素,加强空气净化和消毒,尽可能减少真菌感染的诱发因素。

(上接第47页)

总结出本地区、本单位主要致病菌的耐药规律,制定出合理的治疗方案,这对降低细菌耐药率、有效控制医院感染具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 李家泰,汪复主编. 中国细菌耐药与抗感染化疗研究进展. 革兰阳性细菌耐药及抗菌新药的研究进展. 中华音像出版社,北京. P13~16
- [2] 任冰,徐英春,谢秀丽. Quinupristin/dalfipristin 等十种抗生素对革兰阳性球菌的体外抑菌活性. 中华医学杂志,1997,77(9): 10~12
- [3] 李家泰,汪复主编. 中国细菌耐药与抗感染化疗研究进展. 张政,王贺,许淑珍. 553株肠球菌药敏结果分析. 中华医学音像

出版社. 北京. P56~57

- [4] LOWD, Keller N, Barth A, and JanesR. Clinical prevalence antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci; results from the sentry antimicrobial surveillance program, 1997-1999 clinical infect. Dis. 2001. 32 (suppl. 2): S133~145
- [5] 陈民钧,王辉. 1994~2001中国重症监护病房革兰阴性菌的耐药变迁. 中华医学杂志. 2003;83:375~381
- [6] 胡丽华,周建英,吴佳丽,俞云松. 超广谱 β -内酰胺酶分子流行病学研究. 中华检验医学杂志. 2002. 25(5):281~283
- [7] Sirt D. Extended-spectrum plasmid-mediated β -lactamases. J Antimicrob chemotherapy. 1995, 36(SA):19~34
- [8] 王辉,陈民钧. 1994~2001年中国重症监护病房非发酵糖细菌的耐药变迁. 中华医院杂志. 2003待发表