

文章编号: 1672-3384 (2009) -05-0001-06

优化抗生素治疗: 耐药时代抗菌治疗的必然选择

【作者】 何礼贤

复旦大学附属中山医院呼吸内科 (上海 200032)

【摘要】 本文详述了优化抗生素治疗的概念及其发展, 优化抗生素治疗策略如降阶梯治疗、循环用药和处方多样化策略、抗菌药物干预策略以及短程治疗等。

【关键词】 优化抗生素; 耐药性; 降阶梯治疗

【中图分类号】 R978

【文献标识码】 A

优化抗生素治疗的概念及其发展

优化抗生素治疗一语最早见于 20 世纪 60 年代世界卫生组织 (WHO) 公报关于霍乱应用抗生素治疗的研究^[1]。20 世纪 60-80 年代国际上抗生素研发达到鼎盛时期, 许多新药上市, 为临床同一感染的治疗提供了多种有效选择, 相应地亦带来医疗费用的增加, 由此促进了药物经济学的发展。这一时期优化抗生素治疗大多是关于优化经济学的研究^[2]。近二三十年来抗生素耐药迅速发展, 不仅成为临床治疗上一大棘手问题, 而且成为微生物生态学和公共卫生的重大威胁。针对耐药问题, WHO 行动计划虽然包括有开发新药, 但事实上近年来新药开发速度显著减缓, 难度日渐加大。科学界和药企界试图开发不是作用于活菌的、非抗生素的抗感染治疗药物如抗内毒素制剂 (抗体和拮抗剂), 曾经投入过巨资, 结果于 20 世纪 90 年代末都宣告失败。迄今抗感染治疗仍然依赖抗生素。因此, 耐药时代如何将现有抗生素应用得更好几乎成为一个历史的使命。抗生素药动学 (pharmokinetic, PK)、整合药效学 (pharmacodynamic, PD) 即 PK/PD 的研究在很大程度上承担了这一使命, 并取得重要进展。当前讨论优化抗生素治疗大多是从 PK/PD 角度探讨药物选择、剂量、给药途径和给药间隔时间等, 以期在临床治疗中尽可能高效和最低耐药^[3]。2005 年 Owens RC 等主编和出版了《抗生素优化: 临

床实践的概念和策略》^[4], 同年 4 月《新英格兰医学杂志》发表书评, 予以推荐, 标志着抗生素优化治疗理论和实践的阶段性成果并得到公认。

优化抗生素治疗尚无完整、准确的定义, 通常的表述是“达到最佳疗效而选择性耐药压力最小的抗生素治疗”^[5]。有人认为, 长期以来一直强调的合理使用抗生素是立足于抗生素对于细菌的最低抑菌浓度 (minimal inhibition concentration, MIC), 目标在于抑制或杀灭病原菌, 消除和治愈感染; 优化抗生素治疗则是立足于 PK/PD, 力求最佳的治疗效果和最低的耐药。为改善抗生素疗效和防止耐药, 1990 年一些学者陆续提出了抗生素使用的若干策略或主张, 与优化抗生素治疗目标完全一致, 也不同程度地涉及 PK/PD, 同样属于优化治疗的范畴。也有人将优化抗生素治疗与抗生素管理 (antimicrobial stewardship) 等同或混用。所以优化抗生素治疗可以从 3 个不同角度或层面来认识: ①基于 PK/PD 的优化抗生素治疗方案。主要是对感染患者个体的药物选择和给药方案的制定与实施。②优化抗生素治疗策略。是为应对耐药不断增长的形势变化, 就抗生素治疗一般性原则在具体运用上的调整与举荐, 是针对群体而言的。③抗生素管理。按照 Gerding D 所下定义是指“为治疗或预防感染, 优选抗生素品种、剂量和疗程, 以取得最好的临床结果、最低的毒性和最少的后续耐药影响”^[6]。为达到这一目标需要制定相应的计划或程序, 这就是抗生素管理规

划 (antimicrobial stewardship programs, ASPs)。抗生素管理是实现优化抗生素治疗的实施办法。

2 基于 PK/PD 的优化抗生素治疗

MIC 表示抗生素的体外抗菌活性, 实测值最为有用, 而其衍生指标“敏感”、“中介”和“耐药”虽然具有便于比较与给临床更为直观的作用, 却带来某些混乱和误解。首先, 划定敏感与中介或耐药的折点 (breakpoint) 或临界点 (cut off) 很大程度上是人为的, 欧洲与美国标准不一, 欧洲主要国家间也不尽相同; 其次, 敏感容易给人以错觉, 以为敏感就预示治疗有效, 对于微生物和抗生素知识比较荒疏的部分临床医师尤其如此。现行的 MIC 折点是用于区分野生株与获得或选择耐药株的临界值, 是微生物学上的折点。临床上需要的折点是某种细菌感染时抗生素不同方案 (药物及其剂量、给药时间与间隔等) 治疗成功与失败的临界水平, 伦理学上不可能进行这样的临床试验, 因此临床折点只是一种假定。抗生素 MIC 是体外测得的抗菌活性, 在体内或临床能否达到相应疗效必须看该药在体内的过程, 即所达到的浓度和持续时间, 也就是说必须将 PK 和 PD 加以整合, 借助动物模型的实验结果, 应用数学和统计学方法推论到人类。目前认为 PK/PD 折点最接近临床折点, 成为优化抗生素治疗的理论基石^[3,7-8]。

据抗生素受 PK/PD 参数血药浓度高于 MIC 时间占给药间隔时间的百分比 ($T > MIC\%$)、血药峰浓度/MIC (C_{max}/MIC)、24h 曲线下面积/MIC (AUC_{0-24}/MIC , AUC_{0-24}) 影响的不同, 抗生素可以分为时间依赖性杀菌和浓度依赖性杀菌两类, 前者主要是 β -内酰胺类 (包括碳青霉烯类等不典型 β -内酰胺类)、大环内酯类 (除外阿奇霉素)、克林霉素、噁唑烷酮类; 这些药物大多半衰期较短, 需要多次给药或延长静脉滴注时间, 以使 $T > MIC\%$ 延长, 如 β -内酰胺类要求 $T > MIC\%$ 达到 50%, 重症患者达到 70%, 碳青霉烯类应达到 40%。后者有氨基糖苷类、喹诺酮类、阿奇霉素、

四环素类、糖肽类、甲硝唑、两性霉素 B、唑类抗真菌药等。此类药物应在安全范围内提高剂量, 如氨基糖苷类要求 $C_{max}/MIC > 8 \sim 10$, 喹诺酮类 $C_{max}/MIC > 10 \sim 12h$ 或 $AUC_{0-24} > 100 \sim 125$, 万古霉素 $AUC_{0-24} > 400$ 。许多实验研究证明, 能够满足 PK/PD 参数的抗生素治疗方案不仅疗效改善, 而且耐药发生率降低。上述参数都与 MIC 呈反比, 故药物选择应当选用 MIC 低即活性高的药物。反之, 如果缺少敏感药物, 对于低水平耐药菌感染仍可通过调整方案以期达到 PK/PD 参数的要求, 如在美罗培南药敏接近中介 ($MIC = 8 \text{ mg} \cdot L^{-1}$) 的洋葱伯克霍尔德菌感染治疗, 将美罗培南剂量提高至 $2.0g \text{ q8h}$, 并使每次静脉滴注时间延长至 3h, 临床证明有效 PD 测定和计算 AUC_{0-24} 达到 52%, 推算中介耐药 ($MIC = 16 \text{ mg} \cdot L^{-1}$) 时 AUC_{0-24} 也能够达到目标值所要求的 40%, 可以有效^[9]。由于不同个体和不同状态 (健康和疾病) 血药浓度存在差异, 临床上不可能对每个病人都进行 PK 测定, 而细菌的 MIC 则因菌株和敏感性不同可以有更多的变化, 且不呈正态分布, 因此 PK/PD 的研究如何应用于临床具体病人存在颇多困难。近年来在 PK/PD 理论基础发展起来的 Monte Carlo 模拟为解决这些困惑提供了可能。根据抗菌药物血药浓度变化和对细菌的 MIC 分布的变化及其总的积集数据, 应用计算机对 1000 ~ 10 000 例血药浓度和 MIC 变化进行模拟, 并将其进行各种组合, 计算出获得抗生素有效性的条件, 例如获得 $T > MIC\%$ 达到某种设定和希望值的概率, 为该药物及其给药方法的有效性进行预估^[8,10]。

目前临床应用 PK/PD 指导用药还不普遍。有的不仅选择药物不恰当, 而且给药方案极不规范, 如时间依赖性抗生素青霉素, 半衰期仅 0.5h, 且无抗生素后效应, 为使其 $T > MIC\%$ 达到 50% (至少 40%), 必须 $q4 \sim 6h$ 给药 1 次。而现在不少医院急诊、门诊、甚至住院患者应用青霉素治疗, 剂量常常 $\geq 1000 \text{ 万 U}$, 但为方便, 仅 qd 给

药。又如浓度依赖性的喹诺酮类药物左氧氟沙星已经广泛推荐 500 mg 或 750 mg, qd 给药, 但药典和药品说明书中仍是 200 mg, bid 给药, 一些临床医生颇有无所适从之感。所以基于 PK/PD 的优化抗生素治疗的推进, 除了对医护人员进行再教育外, 还有许多社会心理、行为和法规上的障碍需要克服。

3 优化抗生素治疗策略

3.1 降阶梯治疗

发达国家抗菌药物使用控制非常严格, 过去主张等到病原学诊断明确后才开始选择敏感或针对性抗菌药物治疗。从 20 世纪 90 年代以来众多研究表明延迟抗菌治疗会显著影响预后。以社区获得性肺炎为例, 从患者到医院就诊至第 1 剂抗菌药物使用时间超过 8h 组病死率显著高于抗菌药物使用时间短于 8h 组。后来的研究进一步表明, 开始抗菌治疗时间应小于 4h。严重脓毒症和脓毒症休克则应在临床诊断后 1h 内开始经验性抗菌治疗。除了尽早开始经验性治疗外还要求广谱, 至少覆盖前 3~4 位主要病原菌。在抗菌治疗开始前必须留取病原学诊断标本, 并及时输送和接种。经验性治疗的针对性或特异性不强, 需要在 48~72h 病原学诊断报告后, 结合临床治疗反应重新进行一次病情评价。倘若病原学诊断结果具有较高特异性或者能确认诊断时, 则可将最初的广谱治疗方案改为针对性的窄谱抗菌药物, 谓之降阶梯治疗 (de-escalation therapy), 也称流线型治疗 (streamline therapy)。此策略尤其或者主要适用于重症感染, 是为改善预后采用广谱联合治疗与为避免耐药而尽可能缩短广谱抗生素使用时间二者之间目前所找到的一个平衡点或妥协方案; 也是基于目前病原学诊断时间滞后而采取的抗感染化疗两阶段 (经验治疗和靶向治疗) 设计^[10]。据美国 22 家 ICU 398 例呼吸机相关肺炎 (VAP) 的前瞻性队列研究, 降阶梯组病死率为 17.0%, 无升降组病死率 23.7%, 升阶梯组病死率 42.6% ($P=0.001$), 足见降阶梯治疗对改善患者预后的

意义^[13]。

当前降阶梯治疗实践中存在的问题是: ①错误地将降阶梯治疗策略与抗生素政策对立, 不敢使用。在理论与实践上这一策略已被普遍承认和接受, 抗生素政策的一时滞后或僵化可能是存在的, 但用长远的眼光来看它们不是对立的。重要的是用科学的力量和卓有成效的工作 (包括更深入的研究) 去影响和启发政策的制定者。②初始经验性治疗广谱或足够覆盖如何恰当把握? 广谱或足够覆盖不等于全面覆盖, 在重症感染初始经验性治疗中目前存在一种错误的理解和做法就是使用“大万能”, 即氟康唑 (大扶康) + 万古霉素 + 亚胺培南/西司他唑 (泰能)。必须强调, 某种感染的病原谱及其分布是基本参考因素, 但这种流行病学资料应用于临床具体病人时必须结合相关危险因素的评估, 这应当是临床流程的一个重要环节, 也是临床医师基本功的体现。Leone 等对 115 例 VAP 根据危险因素评估制定经验性抗菌治疗, 其中 75 例近 3 周末住过医院、近 10d 未用过抗生素者采用不含抗假单胞菌抗生素的“有限广谱抗菌治疗”, 另 30 例应用“广谱抗菌治疗”。其后按所分离到的病原菌及其药敏资料区分恰当与不恰当治疗组。结果广谱治疗者中有 15 例归入不恰当治疗组, 肺炎相关病死率为 27% ($4/15$)^[12], 100 例恰当治疗组肺炎相关病死率 10% ($10/100$), 两组比较统计学差别具有显著性 ($P=0.02$)。这说明通过危险因素评估可以提高经验性抗菌治疗的针对性, 避免抗生素使用过度。③在未获得可靠病原学诊断时如何降阶梯? 现在认为如果病原学检测真阴性应当停用抗生素。有研究提示倘若临床症状体征改善, 炎症标志物降钙素原显著下降, 是停用抗生素非常有用的参考指标。

3.2 循环用药和处方多样化策略

早在 20 世纪 70 年代因为庆大霉素耐药率上升, 就开始了阿米卡星与庆大霉素循环 (轮换) 使用的研究, 结果不甚一致。自 80 年代以来有不少关于 ICU 实施循环用药策略的研究。2003 年法

国报道, Pellegrin 大学医院自 1996 年起 7 年内在 VAP 治疗中实施循环用药, 早发性 VAP ($<7d$) 按阿莫西林/克拉维酸、头孢噻肟、头孢曲松、头孢匹罗的顺序每个月轮换, 晚发性 VAP ($>7d$) 则按头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、替卡西林/克拉维酸、头孢他啶的顺序每个月轮换, 结果表明 VAP 发生率从 23% 降至 16.3% ($P=0.002$), 晚发性 VAP 患者 G^- 杆菌对抗生素特别是对哌拉西林/他唑巴坦和头孢吡肟的敏感性改善。美国 Virginia 大学医学中心 ICU 对轮换用药前后各 1 年 1456 例连续的病例 (540 例感染) 进行研究, 其中肺炎按环丙沙星 \pm 克林霉素、哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯、头孢吡肟 \pm 克林霉素的顺序每 3 个月轮换, 结果感染总体粗病死率从轮换前的 38.1% 降至 15.5% ($P<0.001$), 归因病死率从 54.4% 降至 34.8% ($P=0.035$), VAP 粗病死率从 33% 降至 18.6% ($P=0.04$), G^+ 球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MRSE) 和耐庆大霉素肠球菌 (GRE), G^- 杆菌中铜绿假单胞菌、不动杆菌和洋葱伯克霍尔德菌耐药率均降低。认为 ICU 经验性抗生素循环使用是减少病死率和抗生素耐药的有用方法, 并且是改善预后的一项独立影响因素。关于循环用药能否降低耐药率也有阴性结果的不少研究报道, 因而存在争议。在实践上循环用药的周期、药物轮换的选择与顺序、耐药机制相同的不同品种如何安排等许多疑问目前尚不能解答^[15]。近来对于循环用药大多倾向于持否定态度, 但是美国胸科学会和感染病学会 2005 年共同制定的医院获得性肺炎指南认为它符合处方多样化 (heterogeneity), 可以分散抗生素选择性压力。处方多样化与循环用药是否属于同一概念并不明确^[16]。

3.3 抗菌药物干预策略

在第三代头孢菌素特别头孢他啶对肠杆菌科细菌耐药率不断增高、且常引起医院内爆发流行的情况下, 应用头孢吡肟或哌拉西林/他唑巴坦取

代头孢他啶等能够抵抗 AmpC 酶或超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 的药物治疗临床感染, 并限制头孢他啶的使用, 以减少头孢他啶的耐药率, 称为干预策略, 也称策略性换药。已有不少研究证明干预策略可以降低产 ESBLs 的肺炎克雷伯菌等肠杆菌科对头孢他啶的耐药率, 恢复其敏感性。由于作为产 ESBLs 危险因素的头孢菌素的限制使用, 减少了多耐药菌的出现, 除头孢他啶外的其他药物如阿米卡星、环丙沙星、也包括哌拉西林/他唑巴坦本身的敏感性亦提高。部分研究还表明, 应用哌拉西林/他唑巴坦干预还伴随有耐万古霉素肠球菌 (VRE) 和 MRSA 的分离率降低。碳青霉烯类药物亚胺培南用作干预策略虽然可以减少产 ESBLs 菌株的出现, 但会导致铜绿假单胞菌对该类药物耐药率的显著上升, 故不推荐作为干预用药^[17]。近年关于碳青霉烯类药物厄他培南与哌拉西林/他唑巴坦对肠道定植菌生态影响的研究显示前者正向生态学效应, 优于后者^[18]。现在认为干预策略是有效的, 但大多限于耐药菌医院内暴发流行时, 在通常状况下的作用尚未得到进一步证实。

3.4 短程治疗

减少抗生素暴露时间可以降低耐药率。既往关于抗菌疗程的规定均系专家建议, 并无循证医学证据的支持。抗结核和抗疟短程治疗的成功激发起人们对抗菌治疗短程疗法的探索, 目前已在呼吸道感染、泌尿道感染、肠道感染、伤寒、复杂性腹腔感染、心内膜炎和导管相关性血流感染进行了广泛的研究, 大多获得正面结果。慢性阻塞性肺疾病急性加重疗程缩短至 3d、社区获得性肺炎疗程缩短至 5d 已为相当多的研究证明与传统的 7~14d 疗程一样有效。医院获得性肺炎特别是呼吸机相关的向来被认为治疗难度很大, 抗菌疗程一般不少于 2 周。最近欧洲一项多中心随机对照 401 例呼吸机相关肺炎的研究表明, 除铜绿假单胞菌等非发酵菌外, 8d 与 15d 两个疗程组病死率分别为 18.8% 与 17.2%, 复发率分别为 28.8% 和 26.0%, 均无显著性差异; 而短程治疗组无抗菌药物

天数显著多于长程组 (13.1d 对 8.7d, $P < 0.001$); 在复发病例中分离到的多耐药革兰阴性杆菌的比率短程组显著低于长程组 (41.2% 对 62.0%, $P = 0.04$)。另一项 27 例呼吸机相关肺炎在足够和确当的初始经验性治疗下所有临床参数均在 6d 之内显著改善, 如果继续抗菌治疗则第 2 周即出现新的耐药菌定植, 并成为复发的病原体。美国胸科学会 2005 年医院获得性肺炎新指南明确指出, 初始经验性治疗应努力将疗程从传统的 14 ~ 21d 缩短至 7d, 只要证明病原菌不是铜绿假单胞菌, 而且对初始治疗有良好反应。短程治疗适用于无多耐药危险因素、免疫健全宿主胞外菌的早期急性感染, 宜选用组织穿透力强的杀菌剂, 并适当提高剂量^[19]。

■ 抗生素管理

ASPs 作为实现优化治疗的必要手段和措施, 舍此优化抗生素治疗就成了空中楼阁。医院是抗生素应用密度最高的地方, 是抗生素管理重点所在, 而改变医生的抗生素处方行为是优化抗生素治疗最基本和最基础性的工作。其措施包括教育、制定医院处方集和共识指南、资料反馈、信息系统提醒、奖惩处理等。除改变处方行为外, 还需要处方管理, 如分级处方制度、限制处方规定、建立医院处方委员会。开展耐药监测并服务与指导临床、建立重要感染抗生素治疗会诊制度、设立 ASP 指导委员会 (由医院高层管理、感染病、医院感染控制、临床微生物、临床药学和医疗信息等方面专业人员组成) 并有效开展工作等, 均已证明是推进 ASP 的有用措施^[4]。

与抗生素管理密切相关的就是抗生素政策。所谓政策是政党或政府为实现某种路线和任务而采取的行为准则。抗生素管理上升为政府行为就是抗生素政策, 它为抗生素管理增加了权威性和力度, 带有强制性和法规性, 对加强管理在某种意义上是有益的, 但必须强调的是优化或合理应用抗生素主要是教育与学术问题, 不宜过多或不加区分地采用行政手段来处理, 这方面已有的教

训应当是深刻的^[20]。

【参考文献】

- [1] Wallace CK, Anderson PN, Brown TC, et al. Optimal antibiotic therapy. Bull World Health Org, 1968, 39: 239-245
- [2] Fraser GL, Stoqsdill P, Dickens JD Jr, et al. Antibiotic optimization. An evaluation of safety and economic outcomes. Arch Intern Med, 1997, 157: 1689-1694
- [3] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters; rational for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis, 1998, 26: 1-12
- [4] Owens RC, Ammbrose PG, Nightingale CH, et al. ed. Antibiotic Optimization: concepts and strategies in clinical practice. New York: Marcel Dekker, 2005
- [5] Levin BR, Anita R, Berliner E, et al. Resistance to antimicrobial chemotherapy: A prescription for research and action. Am J Med Sci, 1998, 315: 87-94
- [6] Department of Health NHS Executive. UK antimicrobial resistance strategy and action plan. Crown Publishing, National Academy Press, June 2000
- [7] 何礼贤. 避免抗生素耐药: 药动学/药效学的考虑. 中国医院感染控制杂志, 2003, 2: 1-2
- [8] Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. Clin Microbiol Rev, 2007; 20: 391-408
- [9] Kuti JL, Moss KM, Nicolau DP. Empiric treatment of multidrug-resistant Burkholderia Cepacia lung exacerbation in a patient with cystic fibrosis: Application of pharmacodynamic concepts to meropenem therapy. Pharmacotherapy, 2004, 24: 1641-1645
- [10] Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22: 982-992
- [11] Kuti JL, Nicolau DP. Making the most of surveillance studies: summary of the OPTAMA Program. Diagn Microbiol Infect Dis, 2005, 53: 281-287
- [12] 何礼贤. 抗感染经验性治疗与靶向治疗的统一及其实践. 中华内科杂志, 2006, 45: 147-149
- [13] Kollef MH, Morroo LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. Chest, 2006, 129: 1210-1218
- [14] Leone M, Garcin F, Bouvenot J, et al. Ventilator-associated pneumonia: Breaking the vicious circle of antibiotic overuse.

Crit Care Med, 2007, 35: 379-385

- [15] 何礼贤. 控制和避免细菌耐药: 抗菌药物临床应用策略的研究与实践. 中华医学杂志, 2006, 86: 2-3
- [16] Am Thorac Soci/Infect Dis Soci. Am. Guidelines for the management of adults with hospital - acquired, ventilator - associated, and healthcare - associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171: 388
- [17] 何礼贤. 重症监护室内医院感染的细菌耐药和抗菌治疗的策略性换药. 世界医学杂志, 2002, 6: 23-25

- [18] DiNubile MJ, Friedland I, Chan CY, et al. Bowel colonization with resistant gram - negative bacilli after antimicrobial therapy of intra - abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of carbapenem therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24: 443-449
- [19] 何礼贤. 值得研究和借鉴的短程抗菌 1 策略. 中国感染与化疗杂志, 2005, 5: 318-319
- [20] 何礼贤. 勾画抗菌药物合理应用学术、教育和管理路线图的设想. 中华内科杂志, 2009, 48: 353-355

文章编号: 1672-3384 (2009) -05-0006-03

外科感染研究的某些进展

【作者】 黎沾良

解放军总医院第一附属医院外科 (北京 100037)

【摘要】 本文介绍了外科感染中革兰阳性菌、重症胰腺炎预防继发性感染以及手术抗生素相关性肠炎的研究进展, 对术后抗生素相关性肠炎提出了详细的治疗方案。

【关键词】 外科感染; 抗生素; 进展

【中图分类号】 R619.3

【文献标识码】 A

1 关于革兰阳性球菌感染

20 世纪 90 年代以来, 革兰阳性 (G^+) 球菌感染卷土重来的趋势引人注目, 尤其是在感染高发病区 (烧伤病房、ICU)。据国家细菌耐药性监测中心统计 (40 379 株细菌), 早在 2002 年葡萄球菌在整个分离细菌中所占的份额 (占 20%) 就已高于过去最常见的大肠埃希菌 (14.2%) 和铜绿假单胞菌 (10.3%)。发达国家一些 ICU 中, G^+ 球菌 (金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄菌、肠球菌) 可达 50% 以上。 G^+ 球菌感染重新增多的可能原因是广谱抗生素 (尤其是第三代头孢菌素) 和喹诺酮类药物的广泛使用。在葡萄球菌中, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 所占比例逐渐增多, 有时甚至引起局部暴发流行。卫生部 2006-2007 年全国细菌监测结果, MRSA 在金黄色葡萄球菌中占了 56.1%。据 1997-2000 年报告, 北京、上海、武汉、天津、重庆等地烧伤病

房 MRSA 的检出率分别为 67%、82%、84.6%、87% 和 91%。有调查发现从医务人员手上培养出来的金黄色葡萄球菌中, MRSA 占了 69%。金黄色葡萄球菌 (含 MRSA) 定植于非感染病人的情况也引起关注, 金黄色葡萄球菌鼻腔定植可增加手术后切口感染和疝病复发的机会; 新生儿鼻腔定植可引起新生儿监护室金黄色葡萄球菌感染暴发流行; 导管 (静脉导管、腹腔透析导管) 出口处定植可诱发血流或腹腔内感染。为了及时发现定植的金黄色葡萄球菌特别是 MRSA, 目前已开发出一种快速检测 MRSA 的 Baclite 系统, 利用 AK 等技术, 只需用拭子取鼻孔或腹股沟标本, 5h 便可查出 MRSA 定植。清除金黄色葡萄球菌的方法很简单: 用 2% 莫匹罗星软膏涂抹鼻腔内或导管出口处, bid, 3~5d 便可奏效。近年来, 社区获得性 MRSA (CA-MRSA) 感染引起很大关注, 被媒体热炒为“超级细菌” (superbug), 甚至有人耸人听闻地预言, 不出几年, CA-MRSA 将横行