

的临床意义。大环内酯类的应用与链球菌对其耐药有直接关系、细菌对喹诺酮类耐药也与该类药物的用量呈正相关;有鉴于此,如果有目的地限制某些耐药突出的抗菌药物,使细菌脱离与其接触,这对减少细菌耐药将起到一定作用。在抗菌药物限制策略基础上,把临床常用抗菌药物分为若干组,轮换使用,定期更换,细菌短期接触抗菌药物,理论上不致产生过多耐药,国外在一些特定病房所做的研究获得了较为满意的效果;但对于参与轮换的抗菌药物的选择、轮换时间长短等尚无明确结论。策略性抗菌药物干预主要基于不同类别抗菌药物对细菌耐药的诱导性差异,临床选择耐药选择性低的药物替代其他一些抗菌药物,既达到抗感染治疗目的,也不诱导细菌耐药产生。

【参考文献】

- [1] WHO, Antimicrobial resistance: Battling the bugs, Geneva, 2003.
- [2] Halloween K. Who contributes to misuse of antimicrobials [J]? WHO Essential Drug Monitor, 2000, 7(8):9-10.
- [3] Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46:155-164.
- [4] Isturiz R. Global resistance trends and the potential impact on empirical therapy [J]. Intl J Antimicrob Agent, 2008, 32(S 4):S201-S206.
- [5] 肖永红、王进、赵彩云,等. Mohnarín 2006-2007 细菌耐药监测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 8:1080-1086.
- [6] Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, et al. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006, 27(11):1226-1232.
- [7] 杨莉, 肖永红, 王进, 等. 抗菌药物耐药对住院费用影响分析 [J]. 中国药物经济, 2009, 1:5-7.
- [8] WHO. WHO's global strategy for the containment of antimicrobial resistance [J], Geneva, 2002.
- [9] WHO. The world health report 2007: A safer future, global public health security in the 21 century [J]. Geneva, 2008.
- [10] 肖永红. 抗生素的合理使用 [J]. 中国处方药, 2003, 7:16-24.
- [11] 肖永红. 抗菌药物的药代动力学/药效学概念及其临床意义 [J]. 中华医学杂志, 2004, 22:70-71.
- [12] 肖永红. 抗菌药物合理应用体系与实践 [J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(Suppl):S109-S113.
- [13] 肖永红. 感染科医师应该成为抗菌药物合理应用的中坚 [J]. 国际流行病学与传染病学杂志, 2009, 36(1):1-3.

文章编号: 1672-3384 (2010) -03-0004-05

临床主要耐药菌流行趋势

【作者】 胡云建

卫生部北京医院检验科 (北京 100730)

【摘要】 根据不同多中心耐药监测结果, 分析临床常见耐药菌如耐青霉素肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、产超广谱酶的肠杆菌科细菌、多重耐药铜绿假单胞菌和不动杆菌等对常见药物的敏感性 & 流行趋势, 为临床合理应用抗菌药物提供参考。

【关键词】 耐药细菌; 耐药性; 监测; 耐青霉素肺炎链球菌; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 耐万古霉素肠球菌

【中图分类号】 R915

【文献标识码】 A

细菌耐药性的迅速发展, 已成为全世界关注的焦点和热点, 其中对耐青霉素肺炎链球菌 (PRSP)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、万古霉素敏

感率下降的金黄色葡萄球菌 (hVISA, VISA 和 VR-SA)^[1]、耐万古霉素肠球菌 (VRE)、产超广谱酶肠杆菌科细菌、多重耐药铜绿假单胞菌和不动杆菌^[2]

等的发生率不断上升,了解这些临床常见耐药菌的流行趋势,对指导临床合理使用抗菌药物具有积极的意义。本文采纳分析了卫生部全国细菌耐药监测(MOHNARIN)、CHINET等多个不同类型的多中心耐药监测数据,对临床常见分离细菌的耐药概况进行总结,为临床控制感染提供参考。

1 革兰阳性球菌

1.1 肺炎链球菌

肺炎链球菌是呼吸道感染最常见病原体,近年来耐药率迅速增加。对青霉素不敏感和高耐大环内酯类药物是肺炎链球菌的主要耐药问题。在全球范围,耐青霉素的肺炎链球菌检出率呈显著的地域性差异,2005年度EARSS研究报告显示欧洲大部分国家肺炎链球菌对青霉素的不敏感率 $<10\%$;Lexander^[3]研究,表明其发生率在非洲、美洲 $>30\%$,亚洲地区病原监测网(ANSORP)的研究报道显示^[4],韩国为 85% 、台湾为 91.3% 、香港为 59% 、日本为 65% 、越南为 61% 、泰国为 58% 。2005-2006年社区呼吸道感染耐药监测结果提示^[5],对青霉素不敏感的肺炎链球菌占 49.5% ,其中高耐青霉素肺炎链球菌为 18.1% ,对青霉素低度敏感的肺炎链球菌(PISP)为 31.4% 。2008年CHINET提示^[6],儿童肺炎链球菌分离株中对青霉素的不敏感率为 90.4% ,远远高出成人不敏感率(21.2%);ANSORP的监测数据也显示亚洲地区对青霉素不敏感的肺炎链球菌菌株高分离率普遍存在。由于临床上分离的肺炎链球菌绝大多数来源于非脑脊液标本,按照2008年版CLSI的判断标准(非脑脊液标本分离的肺炎链球菌对注射用青霉素最小抑菌浓度判断标准),非脑膜炎患者分离株中最小抑菌浓度(MIC) $\leq 2\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为敏感, $2\sim 4\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为中介, $\geq 8\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为耐药。因此,2008年CHINET监测结果显示PRSP检出率儿童为 11.2% ,成人为 3.4% 。2007年中国10所教学医院分离的152株肺炎链球菌中,PRSP和PISP分别占 2.6% (4/152)和 25.0% (38/152)^[7]。

肺炎链球菌对阿奇霉素的耐药率较高,一般 $>85\%$,可达 94.3% ;肺炎链球菌对头孢克洛和头孢丙烯敏感率分别为 70% 和 74.3% ^[5]。氟喹诺酮类抗菌药物对肺炎链球菌具有较好的抗菌活性,对莫西沙星耐药的肺炎链球菌少见^[6]。此外,万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺对肺炎链球菌都具有很好的抗菌活性,未见耐药菌株。

1.2 金黄色葡萄球菌

金黄色葡萄球菌的主要耐药问题是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),因为MRSA对 β -内酰胺类药物交叉耐药,对氨基糖苷类、大环内酯类和喹诺酮类常协同耐药。2006-2007年Mohnarin监测结果显示^[8],MRSA的检出率为 61.6% ,2008年CHINET^[6]的MRSA平均检出率为 55.9% ($14.8\%\sim 77.5\%$),不同医院检出率有较大的差异,如其中1所儿童医院的检出率为 14.8% 。药敏试验结果显示MRSA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)。

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葡萄球菌(VRSA),而且美国等已有多例VRSA的报道^[1]。尽管我国目前未发现对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药的葡萄球菌,但葡萄球菌对万古霉素的MIC分布呈升高趋势,造成对糖肽类抗生素、对异质性万古霉素中介的金黄色葡萄球菌(hVISA)MIC也增加^[7]。我院从分离的120株MRSA中检测出hVISA接近 20% 。但由于hVISA生长缓慢,形态亦不典型,纸片法不能准确检测出来,需要用MIC方法才能检测出hVISA、VRSA。

1.3 肠球菌

对肠球菌引起的严重感染临床常用的治疗方案是氨基糖苷类药物与青霉素或氨苄西林联合用药,监测结果显示屎肠球菌的耐药率远远高于粪肠球菌。2006-2007年Mohnarin研究显示^[8],粪肠球菌对氨苄西林的敏感率为 77.1% ,屎肠球菌仅

为 14.9% ;2008 年 CHINET 结果表明^[6] 粪肠球菌的敏感率为 83.0% ,屎肠球菌仅为 11.2% ;如果是高耐氨基糖苷类的菌株(HLARE),联合用药无效。2006-2007 年 Mohnarin 研究显示粪肠球菌对氨基糖苷类与青霉素或氨苄西林联合用药的敏感率为 45.1% ,屎肠球菌仅为 24.6% ;2008 年 CHINET 结果表明粪肠球菌的敏感率 47.8% ,屎肠球菌仅为 27.6% ;两个大型监测结果基本类似。

VRE 1986 年首次在英国伦敦被分离出,此后 1987 年在美国、1990 年在法国、西班牙、德国和南斯拉夫陆续都有分离报道。近年美国 VRE 感染急剧增加。2006-2007 年 Mohnarin 报道耐万古霉素的粪肠球菌、屎肠球菌耐药率分别为 1.3%、3.4% ,对替考拉宁耐药率分别为 1.2%、3.2% 。2008 年 CHINET 报道耐万古霉素的粪肠球菌、屎肠球菌耐药率分别为 0.4%、3.2% ,VRE 中屎肠球菌多于粪肠球菌,以 VanA 型为主。

肠球菌的主要耐药问题是临床上同时出现耐万古霉素和高耐氨基糖苷类的菌株。一些新的用于治疗革兰阳性球菌多重耐药株的药物,如利奈唑烷对 HLAR 及 VRE 菌株在体外显示良好的抗菌活性,目前未发现耐药株。

2 革兰阴性杆菌

2.1 肠杆菌科细菌

2.1.1 产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的细菌 由于青霉素类、头孢菌素类和单酰胺类药物常对产 ESBLs 细菌治疗不佳,使得病死率升高,这是大家关注的问题。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌是易产 ESBLs 的主要菌株,2008 年 CHINET 结果表明大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌产 ESBLs 分别为 56.2%、43.6% 和 16.9% ,与 2007 监测数据相似。2006-2007 年 Mohnarin^[9] 报道大肠埃希菌中超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)发生率(64.7%)高于克雷伯菌属(47%)和奇异变形菌(15.7%)。细菌中产 ESBLs 株对 β -内酰胺类(碳青霉烯类除外)及其他测试的抗菌药的耐药率显著

高于非产 ESBLs 菌株。由于 2010 年版 CLSI 的判断标准有变化,这类细菌对头孢菌素类药物耐药的数据会发生一些变化。

1998 年美国首次发现产 KPC-2 型碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌,2006-2007 年 Mohnarin 研究结果显示大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌这 3 种细菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率 <1.0% 。2008 年中国 CHINET 细菌耐药性监结果显示大肠埃希菌对亚胺培南和美罗培南的敏感率 >99.7% ,对肺炎克雷伯菌最敏感率 >98.5% ,提示已出现耐碳青霉烯类抗菌药物的菌株,其中克雷伯菌属对碳青霉烯类抗生素的耐药率有所上升。

2.1.2 高产头孢菌素酶的细菌 肠杆菌属是高产头孢菌素酶的代表细菌,主要包括阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、坂崎肠杆菌等,2006-2007 年 Mohnarin 报告肠杆菌科细菌的敏感率 >60% 的药物依次为美罗培南、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、阿米卡星、哌拉西林/三唑巴坦、环丙沙星(表 1)。

表 1 肠杆菌属细菌对抗菌药物的敏感性

抗菌药物	2006-2007 年 Mohnarin			2008 年 CHINET		
	菌数	耐药率 (%)	敏感率 (%)	菌数	耐药率 (%)	敏感率 (%)
哌拉西林	2019	56.9	37.7	1464	47.5	46.3
哌拉西林/三唑巴坦	2063	20.5	66.4	1464	18.6	67.6
头孢派酮/舒巴坦	2679	12.7	71.6	1464	9.0	75.9
头孢唑林	2378	89.6	8.3	1464	91.7	6.0
头孢呋辛	2538	66.4	27.7	1464	55.1	38.6
头孢噻肟	2336	44.6	39.7	1464	37.4	48.0
头孢他啶	2341	38.7	56.1	1464	33.5	62.5
头孢吡肟	2855	22.1	70.4	1464	13.2	81.3
亚胺培南	2716	1.0	98.8	1464	1.0	98.6
美罗培南	1835	0.8	98.9	1464	1.5	98.4
阿米卡星	2301	23.0	69.5	1464	12.8	81.8
庆大霉素	1934	38.0	58.4	1464	26.9	70.9
环丙沙星	1844	31.5	62.3	1464	20.3	71.7
头孢西丁	1630	88.3	9.1	1464	91.6	6.3
氨苄西林/舒巴坦	1979	73.4	18.6	1464	64.3	25.4
复方磺胺甲噁唑	1711	49.7	48.9	1464	34.3	63.6

2008 年 CHINET 显示肠杆菌科细菌的敏感率 >60% 的药物依次为亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、庆大霉素、哌拉西林/三唑巴坦、头孢他啶(见表 1)。肠杆菌属对第一、第二、第三代、第四代头孢菌素的耐药率依次下降,头孢吡肟对肠杆菌属细菌显示出良好的抗菌活性;对碳青霉烯类抗生素的耐药率 <2%。

由于 KPC 酶可存在于多种肠杆菌科细菌中,可导致细菌对所有 β -内酰胺类药物包括碳青霉烯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等药物的耐药,也可对多粘菌素耐药,如在医院内暴发流行,后果不堪设想。

2.2 非发酵革兰阴性杆菌

2.2.1 铜绿假单胞菌 铜绿假单胞菌是非发酵革兰阴性杆菌中最常见的细菌,居阴性杆菌的第 2 位。2006 - 2007 年 Mohnarin^[10]、2008 年 CHINET 两个监测结果非常类似(表 2),铜绿假单胞菌对各抗菌药物的敏感性:头孢哌酮/舒巴坦的耐药率最低,其次为阿米卡星,耐药率最高者为哌拉西林,其次为庆大霉素,对 11 种抗菌药物的耐药率均在 14.8% ~ 40.1%,铜绿假单胞菌对上述药物的敏感率均 <80%,提示铜绿假单胞菌对抗菌药物的敏感性在下降。NPRS 监测结果显示 1994 - 2003 年铜绿假单胞菌对亚胺培南和头孢他啶的敏感性分别由 96% 和 92% 降至 75% 和 79%^[11]。尤其是对碳青霉烯类抗菌药物美罗培南和亚胺培南的敏感率分别为 71.7% 和 66.9% ~ 67.2% (表 2)。此外,许多医院出现泛耐药菌株,值得引起临床关注。2007 年 CHINET 报道 3988 株铜绿假单胞菌中,泛耐药菌株 129 株,占 3.2%,其中检出率最高的是上海华山医院,为 8.9% (64/716),而上海儿科医院、甘肃省人民医院和新疆医科大学附一医院在所分离的铜绿假单胞菌中均未检出泛耐药菌株^[12]。2008 年 CHINET 报告为 2.1%,2006 - 2007 年 Mohnarin 报告铜绿假单胞菌泛耐药菌株为 1.8%。多重耐药是需要大家共同面对的问题。

表 2 铜绿假单胞菌对抗菌药物的敏感性

抗菌药物	2006 - 2007 年 Mohnarin			2008 年 CHINET		
	菌数	耐药率 (%)	敏感率 (%)	菌数	耐药率 (%)	敏感率 (%)
哌拉西林	7636	40.1	59.9	4130	32.6	67.4
哌拉西林/三唑巴坦	6971	30.0	70	4130	25.9	74.1
头孢哌酮/舒巴坦	7319	18.9	61.3	4130	14.8	64.5
头孢他啶	7915	26.6	67.8	4130	21.0	74.2
头孢吡肟	7966	23.5	66.5	4130	17.6	74.0
亚胺培南	7753	30.4	67.2	4130	30.5	66.9
美罗培南	5798	25.0	71.7	4130	24.5	71.7
氨基曲南	7119	29.9	47.7	4130	26.3	50.4
阿米卡星	8427	20.6	73.8	4130	15.5	79.6
庆大霉素	6488	39.3	54.8	4130	27.7	67.3
环丙沙星	5995	27.0	64.3	4130	25.2	66.6

2.2.2 不动杆菌 近年来不动杆菌属的细菌是引起医院内感染比例增长较快的菌种,在非发酵革兰阴性杆菌中占第 2 位。由于其耐药机制复杂,容易导致对多种抗菌药物耐药,是重症监护病房(ICU)感染的重要致病菌^[2]。不动杆菌中以鲍曼不动杆菌最常见,尽管 1994 - 2003 年 7 年 NPRS 监测中敏感性基本无变化,但不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率居高不下,敏感性最高的是亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦,亚胺培南敏感性始终保持 >85%,但近年来有所变化。2008 年 CHINET 结果除头孢哌酮/舒巴坦耐药性相差不大外,其他抗菌药物的耐药性都高于 2006 - 2007 年 Mohnarin 监测结果,表明不动杆菌感染的临床特征和耐药谱有明显变化,对碳青霉烯类耐药的菌株不断增加。值得注意的是,2008 年 CHINET 结果显示头孢哌酮/舒巴坦对不动杆菌的敏感性为 61.4%,已超过亚胺培南(51.1%)和美罗培南(49.4%),见表 3;此外,泛耐药菌株有明显地增加。2006 - 2007 年 Mohnarin 报告鲍曼不动杆菌泛耐药菌株为 2.7%;2007 年 CHINET 报道为 2.8%,2008 年 CHINET 报道为 10.9%,其中有的医院达到 32.0%。应注意该类细菌易引起医院感染暴发流行。

表3 不动杆菌对抗菌药物的敏感性

抗菌药物	2006 - 2007 年 Mohnarin				2008 年 CHINET			
	菌数	耐药率 (%)	中介 (%)	敏感率 (%)	菌数	耐药率 (%)	中介 (%)	敏感率 (%)
哌拉西林	5094	57.4		27.6	3625	70.7		17.2
哌拉西林/三唑巴坦	4602	43.4		46.7	3625	62.4		30.2
头孢派酮/舒巴坦	4866	12.1		69.9	3625	14.6		61.4
头孢他定	5276	47.8		44.6	3625	58.7		33.6
头孢吡肟	5417	45.9		47.4	3625	61.6		33.6
亚胺培南	5230	21.6		77.3	3625	48.1		51.1
美罗培南	3900	22.7		75.6	3625	49.3		49.4
阿米卡星	5329	42.4		53.9	3625	57.1		41.6
庆大霉素	4107	57.0		41.1	3625	64.8		33.8
环丙沙星	3659	53.6		43.0	3625	66.9		31.2
米诺环素	1232	18.4		69.4	3625	25.3		60.0
氟苯西林/舒巴坦	2483	38.8		53.6	3625	48.6		37.6
复方磺胺甲噁唑	3456	56.2		42.4	3625	67.8		31.0

2.2.3 嗜麦芽窄食单胞菌 嗜麦芽窄食单胞菌居非发酵革兰阴性细菌第3位,由于嗜麦芽寡氧单胞菌产生的金属酶可水解碳青霉烯类抗菌药物,对亚胺培南和美洛培南天然耐药,同时其外膜通透性低,还产生多种 β -内酰胺酶;因此对于抗菌药物显示多重耐药性。目前抗菌药物敏感性试验执行标准中,嗜麦芽窄食单胞菌只有3种抗菌药物纸片扩散法判断标准。2006-2007年 Mohnarin 嗜麦芽窄食单胞菌药物敏感性结果与2008年 CHINET 监测结果报道类似,敏感性较高的药物依次为米诺环素、左氧氟沙星和复方磺胺,敏感性分别为96.3%~96.8%、82.8%~86.6%和82.2%~85.0%。

耐药监测数据对于了解细菌耐药现状是十分重要的,因此全球各国都建立有自己相应的细菌耐药监测网络,如美国 NNIS、欧洲 EARSS 等政府部门建立的大型细菌耐药监测网,SENTRY、ALEXANDER 等以研究机构为主的细菌耐药监测网,MYSTIC、ANSORP 等以目标细菌为主的耐药监测网,通过耐药监测,了解不同地区或不同病种细菌对抗菌药物的敏感性,为临床治疗提供科学依据。

但是,地域不同,抗菌药物压力不同;儿童与成人患者、社区感染与医院获得性感染以及 ICU 和普通病房分离的病原菌和耐药性也不同。临床医生在治疗感染的时候,除参考耐药监测数据外,还应重视本院的细菌检验,合理使用抗菌药物,实施有效的感染控制措施,避免细菌耐药产生与流行。

【参考文献】

- [1] Sievert DM, Rudrik J T, Patel JB, et al. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46 (5): 668-674.
- [2] Paterson DL. Serious Infections in the Intensive Care Unit: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* [J]. Clin Infect Dis. 2006, 43, (Suppl 2): S41.
- [3] Jacobs M R, Felmingham D, Appelbaum P C, et al. The Alexander project 1998-2000: susceptibility of pathogens is related from community acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52 (2): 229-246.
- [4] Lee N Y, Song J H, Kim S, et al. Carriage of antibiotic resistant *Pneumococci* among Asian children: a multinational surveillance by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32 (10): 1463-1469.
- [5] 张秀珍, 胡云建, 陶凤蓉, 等. 2005-2006年中国社区呼吸道感染细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7 (3): 164-168.
- [6] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2008年 CHINET [J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9 (05): 321-329.
- [7] 孙宏莉, 王辉, 陈民钧, 等. 2007年中国10所教学医院革兰阳性球菌耐药性研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9 (02): 106-112.
- [8] 王进, 肖永红. Mohnarin 2006-2007 年度报告: 革兰阳性菌耐药监测结果[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33 (10): 592-596.
- [9] 赵颖, 徐英春, 张小江. Mohnarin 2006-2007 年度报告: 肠杆菌科细菌耐药监测结果[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33 (10): 602-608.
- [10] 胡云建. Mohnarin 2006-2007 年度报告: 非发酵革兰阴性杆菌耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33 (10): 597-601.
- [11] 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[J]. 中华医学杂志, 2003, 83 (5): 381-384.
- [12] 孙景勇, 倪语星, 汪复, 等. 2007年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9 (3): 192-195.