2015—2019 年贵州省某三甲医院分离细菌的分布及对常用抗菌药物的耐药率变化*

张露丹[1**], 周丹[1], 刘宝[2], 曹慧军[2], 费樱[1,2***]
(1. 贵州医科大学 医学检验学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院 临床检验中心, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] **目的** 探讨 2015—2019 年贵州省某三甲医院分离细菌的分布情况及对常用抗菌药物的耐药率特点。**方法** 收集 2015—2019 年医院不同标本分离的所有需氧菌(真菌、分枝杆菌除外)32 277 株,采用全自动细菌鉴定和药敏分析仪进行细菌鉴定和药敏试验,根据细菌鉴定和药敏试验结果,分析各年度革兰阳性和阴性菌分布、细菌类别分布、不同标本来源的细菌分布和细菌对常见抗菌药物的耐药率。**结果** 分离细菌中革兰阳性菌和阴性菌分别占 28.1% 和 71.9%,居前 5 位的细菌分别是大肠埃希菌、克雷伯菌属、凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)、不动杆菌属及金黄色葡萄球菌;呼吸道、尿液、伤口脓液及血标本居首位的细菌分别是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和 CNS,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)检出率分别为 29.1% 和 84.1%;大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率分别为 0.3% ~0.9% 和 5.4% ~19.3%,铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌对美罗培南的耐药率分别为 13.4% ~18.9% 和 61.4% ~79.2%;肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率呈逐年上升趋势($P<0.001$)。**结论** 2015—2019 年贵州省某三甲医院分离细菌以肠杆菌科细菌、葡萄球菌属及不动杆菌属为主,鲍曼不动杆菌对美罗培南的耐药率较高,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药率迅速上升。

[关键词] 交叉感染; 细菌耐药性监测; 病原菌; 抗菌药物; 药敏试验; 多重耐药
[中图分类号] R446.5 [文献标识码] A [文章编号] 2096-8388(2021)05-0545-10
DOI:10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.05.009

Distribution of isolated bacteria and changes in their resistance rates to commonly used antibacterial drugs from a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019

ZHANG Ludan[1], ZHOU Dan[1], LIU Bao[2], CAO Huijun[2], FEI Ying[1,2]
(*1. School of Clinical Laboratory Science, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Center for Clinical Laboratory, the Affiliated hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the distribution of bacteria isolated from a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019 and the characteristics of their resistances to commonly used antibacterial drugs. **Methods** All 32 277 aerobic bacteria (except fungi and mycobacteria) isolated from different specimens in hospitals from 2015 to 2019 were collected. Automatic bacterial identification and drug sensitivity analyzer were used for bacterial identification and drug susceptibility tests. Based on bacterial identification and sensitivity test results, the distribution of Gram-positive and negative bacteria, the distribution of bacteria, the distribution of bacteria from each specimen source, and the resistance rates of bacteria to common antibacterial drugs in each year were analyzed. **Results** Gram-positive bacteria and negative bacteria accounted for 28.1% and 71.9% of the isolated

*[基金项目]贵阳市科技计划项目(20151001)
**贵州医科大学 2018 级硕士研究生
***通信作者 E-mail:645903661@qq.com

bacteria. The top 5 bacteria were *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Coagulase-negative staphylococcus* (CNS), *Acinetobacter* and gold *Staphylococcus aureus*. The top bacteria in respiratory tract, urine, blood, and wound pus specimens were *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, CNS, and *Staphylococcus aureus*. The detection rates of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and methicillin-resistant CNS (MRCNS) were 29.1% and 84.1%, respectively. The resistance rates of *E. coli* and *Klebsiella* pneumoniae to carbapenem antibiotics were 0.3% – 0.9% and 5.4% – 19.3%, respectively. The resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* to meropenem were 13.4% – 18.9% and 61.4% – 79.2%, respectively. The resistance rates of *K. pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* to carbapenem antibiotics were gradually increased ($P<0.001$). **Conclusion** From 2015 to 2019, the bacteria isolated from a tertiary hospital in Guizhou province are mainly *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus and Acinetobacter*. *A. baumannii* has a high resistance rate to meropenem. The resistance of *K. pneumoniae* to carbapenem is rising rapidly.

[**Key words**] cross infection; surveillance of bacterial drug resistance; pathogenic bacterium; antimicrobial drugs; drug susceptibility test; multidrug resistance

自 1928 年世界上第 1 种抗生素—青霉素被发现以来,抗菌药物与病原微生物之间的抗争从未停止[1]。虽然针对耐药菌的新药研发取得了较大的进展,但细菌通过产生药物灭活酶、钝化酶、药物作用靶位结构改变等耐药机制产生了各种多重耐药[2-3]。全国耐药监测网收集国内 13 所二级和 36 所三级医院临床分离菌药敏试验结果进行分析,由于不同地区不同医院抗菌药物使用不同,不同医院分离的主要细菌也不尽相同,细菌耐药性也存在很大差异[4-5]。贵州某三甲医院是集医疗、教学、科研及健康管理为一体的大型综合性医院,其细菌耐药形势有其自身的特点,动态监测细菌耐药性的变迁,防止耐药菌株的流行十分必要。因此,本研究选取该院 2015—2019 年细菌耐药监测数据,对检出的细菌分布和药敏结果进行分析,为医院管理部门制定相关控制措施和临床医生合理使用抗菌药物提供参考。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　菌株来源　收集 2015 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日医院不同标本分离的所有需氧菌(真菌、分枝杆菌除外)32 277 株,标本来源包括呼吸道(n = 14 462)、尿液(n = 5 281)、伤口脓液(n = 4 475)、血(n = 3 540)、浆膜腔积液(n = 1 438)、脑脊液(n = 207)、生殖道(n = 848)及其他(包括关节液、胆汁、胃液、活组织及乳汁等,n = 2 026)。见表 1。

1.1.2　主要试剂与仪器　哥伦比亚血琼脂、嗜血杆菌巧克力琼脂、Muller Hinton 琼脂、含血 Muller Hinton 琼脂、头孢硝噻吩纸片(郑州安图生物工程股份有限公司),药敏纸片(英国 OXOID 公司),多黏菌素 B E-test 检测条(温州市康泰生物科技有限公司),MicroScan WalkAway SI 96 plus 全自动细菌鉴定与药敏分析仪、Pos Combo Panel Type 33 和 Neg Urine Combo Panel Type 61 药敏卡(美国 Beckman Coulter 公司)。

1.2　方法

1.2.1　细菌鉴定及药敏试验　采用全自动细菌鉴定与药敏分析仪进行细菌鉴定及药敏试验,细菌鉴定采用 8 进制计算法将 28 个生化反应转换成 8 位生物数码,计算机系统自动将这些生物数码与编码数据库进行比对获得相似系统鉴定值及菌种鉴定,部分苛养菌采用手工生化管辅助鉴定[6];药敏试验采用最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)法、纸片扩散(kindy-bauer, KB)法和 E-test 法,药敏结果判读参照临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI;2018 版)M100 – S28 标准[7],对替加环素的药敏判断标准≤2 mg/L 为敏感,≥8 mg/L 耐药[8]。

1.2.2　质控菌株　金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、流感嗜血杆菌 ATCC49247、肺炎链球菌 ATCC49619。

1.3　统计学分析

应用 Whonet 5.6 软件对细菌检出率和耐药率数据进行统计,使用 SPSS 26 软件进行统计学分析,定性资料采用频数(%)表示,检出率或耐药率

的比较及年度线性变化趋势采用χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床分离细菌

共分离 32 277 株细菌，其中革兰阳性菌 9 080 株（占 28.1%），革兰阴性菌 23 197 株（占 71.9%）。革兰阴性菌居前 5 位的分别是大肠埃希菌（6 047 株，18.7%）、克雷伯菌属（5 114 株，15.8%）、不动杆菌属（3 410 株，10.6%）、铜绿假单胞菌（2 037 株，6.3%）及肠杆菌属（1 793 株，5.6%），革兰阳性菌居前 5 位的分别是凝固酶阴性葡萄球菌（*Coagulase-negative staphylococcus*，*CNS*，3 558 株，11.0%）、金黄色葡萄球菌（2 425 株，7.5%）、肠球菌属（2 405 株，7.5%）、肺炎链球菌（251 株，0.8%）及无乳链球菌（109 株，0.3%）。见表 1。

表 1　2015—2019 年贵州省某三甲医院临床标本分离细菌［*n*（%）］

Tab. 1　Bacteria isolated from patients in a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019［*n*（%）］

类别	细菌/株				
	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
革兰阴性菌	3 974（71.6）	4 937（70.4）	5 127（70.9）	4 929（74.4）	4 230（72.3）
大肠埃希菌	1 089（19.6）	1 263（18.0）	1 255（17.4）	1 324（20.0）	1 116（19.1）
克雷伯菌属	931（16.8）	1 154（16.5）	1 083（15.0）	1 130（17.0）	816（13.9）
不动杆菌属	598（10.8）	645（9.2）	784（10.8）	724（10.9）	659（11.3）
铜绿假单胞菌	343（6.2）	427（6.1）	420（5.8）	438（6.6）	409（7.0）
肠杆菌属	286（5.2）	452（6.4）	315（4.4）	385（5.8）	355（6.1）
变形杆菌属	139（2.5）	165（2.4）	72（1.0）	179（2.7）	85（1.5）
沙雷菌属	114（2.1）	135（1.9）	150（2.1）	95（1.4）	131（2.2）
嗜麦芽窄食单胞菌	101（1.8）	142（2.0）	208（2.9）	133（2.0）	129（2.2）
洋葱伯克霍尔德菌	56（1.0）	45（0.6）	103（1.4）	52（0.8）	67（1.1）
摩根摩根菌	53（1.0）	45（0.6）	39（0.5）	34（0.5）	27（0.5）
柠檬酸杆菌属	46（0.8）	72（1.0）	70（1.0）	72（1.1）	52（0.9）
流感嗜血杆菌	23（0.4）	38（0.5）	196（2.7）	32（0.5）	70（1.2）
气单胞菌属	14（0.3）	15（0.2）	15（0.2）	13（0.2）	13（0.2）
普罗威登菌属	3（0.1）	10（0.1）	13（0.2）	7（0.1）	19（0.3）
其他革兰阴性菌	178（3.2）	329（4.7）	404（5.6）	311（4.7）	282（4.8）
革兰阳性菌	1 573（28.4）	2 078（29.6）	2 105（29.1）	1 700（25.6）	1 624（27.7）
CNS	752（13.6）	911（13.0）	659（9.1）	689（10.4）	547（9.3）
金黄色葡萄球菌	396（7.1）	505（7.2）	547（7.6）	511（7.7）	466（8.0）
肠球菌属	341（6.1）	559（8.0）	601（8.3）	427（6.4）	477（8.1）
无乳链球菌	19（0.3）	23（0.3）	34（0.5）	23（0.3）	10（0.2）
肺炎链球菌	17（0.3）	41（0.6）	96（1.3）	32（0.5）	65（1.1）
草绿色链球菌	0（0.0）	0（0.0）	48（0.7）	0（0.0）	9（0.2）
β 溶血性链球菌	0（0.0）	0（0.0）	62（0.9）	0（0.0）	10（0.2）
其他革兰阳性菌	48（0.9）	39（0.6）	58（0.8）	18（0.3）	40（0.7）
总计	5 547（100.0）	7 015（100.0）	7 232（100.0）	6 629（100.0）	5 854（100.0）

2.2　分离细菌的标本来源

分离自临床的 32 277 株细菌，主要来源于呼吸道和尿液标本，分别占 44.8%、16.4%，其次伤口脓液和血液标本占比也较高，分别占 13.9%、11%，浆膜腔积液标本占 4.4%，生殖道标本占 2.6%，脑脊液标本占 0.6%，其他标本占 6.3%。

2.3　不同标本来源分离的细菌

呼吸道标本主要分离细菌为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌，泌尿道标本主要分离细菌为大肠埃希菌、屎肠球菌和肺炎克雷伯菌，伤口脓液标本主要分离细菌为金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌，血标本主要分离细菌为 CNS、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌。见表 2。

表 2　2015—2019 年贵州省某三甲医院不同来源标本居前 5 位的细菌种类

Tab. 2　Distribution of the top 5 bacterial species isolated from different specimens in a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019

标本来源	第 1 位		第 2 位		第 3 位		第 4 位		第 5 位	
	菌种	[n(%)]	菌种	[n(%)]	菌种	[n(%)]	菌种	[n(%)]	菌种	[n(%)]
呼吸道标本 (n=14 462)	肺炎克雷伯菌	2 874(19.9)	鲍曼不动杆菌	2 523(17.4)	大肠埃希菌	1 513(10.5)	铜绿假单胞菌	1 428(9.9)	金黄色葡萄球菌	824(5.7)
尿液标本 (n=5 281)	大肠埃希菌	2 074(39.3)	屎肠球菌	801(15.2)	肺炎克雷伯菌	373(7.1)	粪肠球菌	318(6.0)	铜绿假单胞菌	155(2.9)
伤口脓液标本 (n=4 475)	金黄色葡萄球菌	1 019(22.8)	大肠埃希菌	756(16.9)	肺炎克雷伯菌	315(7.0)	铜绿假单胞菌	273(6.1)	阴沟肠杆菌	226(5.1)
血标本 (n=3 540)	CNS	1 305(36.9)	大肠埃希菌	713(20.1)	肺炎克雷伯菌	301(8.5)	金黄色葡萄球菌	256(7.2)	鲍曼不动杆菌	103(2.9)
浆膜腔积液标本(n=1 438)	CNS	341(23.7)	大肠埃希菌	227(15.8)	屎肠球菌	186(12.9)	肺炎克雷伯菌	93(6.5)	鲍曼不动杆菌	87(6.1)
脑脊液标本 (n=207)	CNS	53(25.6)	鲍曼不动杆菌	33(15.9)	肺炎克雷伯菌	17(8.2)	大肠埃希菌	14(6.8)	阴沟肠杆菌	12(5.8)
生殖道标本 (n=848)	大肠埃希菌	353(41.6)	CNS	172(20.3)	粪肠球菌	84(9.9)	肺炎克雷伯菌	31(3.7)	无乳链球菌	27(3.2)

2.4　革兰阳性菌药敏结果

2.4.1　葡萄球菌属　2015—2019 年 5 年间金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林 CNS(methicillin-resistant CNS,MRCNS)对利福平耐药率均呈下降趋势(P<0.032),甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive *S. aureus*,MSSA)对克林霉素耐药率也有下降趋势(P<0.001);未检出对万古霉素耐药金黄色球菌,极少数 MSSA 对利奈唑胺耐药;未检出对万古霉素和利奈唑胺耐药的 MRCNS,极少数 MRCNS 对万古霉素和利奈唑胺耐药,葡萄球菌属对奎奴普丁或达福普汀耐药率<2.7%;甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(meticillin-resistant *S. aureus*,MRSA)和 MRCNS 对青霉素 G、庆大霉素、利福平、氟喹诺酮类抗生素、复方新诺明、克林霉素、红霉素、奎奴普丁或达福普汀及四环素的耐药率明显>MSSA 和 MSCNS(P<0.002)。见表 3 和表 4。

表 3　2015—2019 年贵州省某三甲医院金黄色葡萄球菌对常见抗菌药物的耐药率

Tab. 3　Resistance rates of *S. aureus* to common antimicrobial drugs in a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019

抗菌药物	MSSA 耐药率/%					χ^2	P	MRSA 耐药率/%					χ^2	P
	2015	2016	2017	2018	2019			2015	2016	2017	2018	2019		
青霉素 G	92.3	91.9	92.5	92.9	94.3	1.373	0.241	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	—	—
苯唑西林	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	—	—
庆大霉素	14.8	10.7	12.6	12.5	12.8	0.065	0.799	26.6	24.7	15.3	22.1	25.1	0.059	0.809
利福平	4.0	2.8	2.4	3.0	0.0	9.293	0.002	24.8	16.7	9.0	18.6	12.3	4.580	0.032
环丙沙星	10.8	9.8	11.8	8.9	9.6	0.397	0.528	32.1	29.0	22.9	25.7	22.9	3.214	0.073
左旋氧氟沙星	10.1	9.3	10.2	8.3	8.7	0.510	0.475	31.2	27.2	19.4	24.3	21.8	3.125	0.077
莫西沙星	9.1	8.4	10.4	7.7	9.3	0.002	0.969	30.3	22.2	16.7	22.9	21.2	1.644	0.200
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	4.1	3.9	4.0	3.9	4.2	6.313	0.012	5.5	13.0	4.9	5.7	5.2	0.157	0.692
克林霉素	38.1	25.4	22.7	21.7	22.4	13.958	<0.001	55.4	69.7	61.8	72.1	67.6	2.302	0.129
红霉素	53.2	44.9	41.4	45.2	42.9	4.857	0.028	81.7	79.0	79.9	86.4	80.4	0.226	0.634
呋喃妥因	0.0	0.6	1.1	0.6	0.3	0.111	0.739	1.8	0.6	0.0	2.1	0.0	0.754	0.385
利奈唑胺	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	1.184	0.277	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
奎奴普丁/达福普汀	0.3	1.7	1.3	0.3	1.1	0.001	0.978	3.7	3.1	4.2	1.4	1.7	1.772	0.183
四环素	29.0	24.2	32.4	27.4	24.9	0.408	0.523	43.1	51.9	46.5	45.0	44.7	0.270	0.603

注:—为未获取数据。

表 4　2015—2019 年贵州省某三甲医院 CNS 对常见抗菌药物的耐药性

Tab. 4　Resistance rates of coagulase-negative *Staphylococcus* to common antimicrobial drugs in a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019

抗菌药物	MSCNS 耐药率/%					χ^2	P	MRCNS 耐药率/%					χ^2	P
	2015	2016	2017	2018	2019			2015	2016	2017	2018	2019		
青霉素 G	60.5	58.4	58.0	63.3	68.5	1.755	0.185	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	—	—
苯唑西林	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	—	—
庆大霉素	13.7	17.4	14.0	17.7	13.0	0.018	0.894	63.5	60.8	62.3	64.8	60.9	0.039	0.843
利福平	2.4	1.3	2.0	1.3	3.3	0.139	0.709	19.7	19.1	24.2	15.6	15.2	4.879	0.027
环丙沙星	16.9	13.4	13.0	12.7	8.7	2.738	0.098	71.3	70.5	71.6	66.5	70.3	0.866	0.352
左旋氧氟沙星	16.9	14.1	13.0	13.9	8.7	2.533	0.111	70.2	70.0	70.4	65.0	69.8	0.829	0.363
莫西沙星	11.3	10.7	8.0	10.1	4.3	2.778	0.096	56.1	53.1	57.0	55.2	57.1	0.532	0.466
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	17.2	16.8	15.2	20.5	15.6	13.056	<0.001	63.0	54.2	56.5	51.9	59.2	2.212	0.137
克林霉素	11.4	9.4	15.0	13.9	9.8	0.025	0.875	47.7	44.4	43.7	52.0	44.7	0.058	0.810
红霉素	54.0	54.4	51.0	57.0	58.7	0.495	0.482	86.6	84.5	89.3	87.0	87.4	1.124	0.289
呋喃妥因	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	1.3	1.0	1.7	0.6	0.4	2.383	0.123
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	0.3	0.4	0.0	0.2	1.7	7.165	0.007
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.014	0.907
奎奴普丁/达福普汀	0.0	0.7	0.0	0.0	1.1	0.573	0.449	2.0	3.0	2.4	2.1	1.3	1.551	0.213
四环素	27.4	24.2	30.0	30.4	18.5	0.623	0.430	39.1	38.8	41.8	36.9	35.6	1.621	0.203

注:—为未获取数据。

2.4.2　肠球菌属　2015—2019 年粪肠球菌对所监测抗菌药物的耐药率无明显变化,粪肠球菌对利奈唑胺、万古霉素耐药率分别 <2.1% 和 0.7%;屎肠球菌对高浓度庆大霉素、高浓度链霉素、利福平、环丙沙星、呋喃妥因的耐药率有下降趋势(P < 0.03);未检出对利奈唑胺耐药的屎肠球菌,对万古霉素耐药率小于 0.4%,屎肠球菌对奎奴普丁/达福普汀耐药率为 10.8%。屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、高浓度庆大霉素、高浓度链霉素、利福平、氟喹诺酮类抗菌药物、红霉素、呋喃妥因的耐药率 > 粪肠球菌(P < 0.001),粪肠球菌对四环素的耐药率高于屎肠球菌(P < 0.001)。见表 5。

表 5　2015—2019 年贵州省某三甲医院粪肠球菌和屎肠球菌对常见抗菌药物的耐药率

Tab. 5　Resistance rates of *E. faecalis* and *E. faecium* to common antimicrobial drugs in a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019

抗菌药物	粪肠球菌耐药率/%					χ^2	P	屎肠球菌耐药率/%					χ^2	P
	2015	2016	2017	2018	2019			2015	2016	2017	2018	2019		
青霉素 G	0.0	2.2	2.4	2.1	1.3	0.346	0.556	96.3	94.5	94.7	95.1	93.4	1.162	0.281
氨苄西林	0.8	2.2	0.8	2.1	2.0	0.354	0.552	95.1	92.8	93.5	95.1	92.9	0.108	0.742
高浓度庆大霉素	41.9	38.5	42.7	35.0	39.9	0.262	0.609	67.5	58.2	43.9	54.8	51.4	8.335	0.004
高浓度链霉素	21.7	24.4	24.2	18.2	21.6	0.453	0.501	38.7	41.1	31.3	29.4	34.3	4.730	0.030
利福平	35.7	39.6	40.3	40.6	24.8	3.294	0.070	71.8	74.0	75.2	79.5	52.9	22.266	<0.001
环丙沙星	18.5	20.3	24.2	27.3	23.5	2.330	0.127	93.9	94.5	93.9	93.3	89.1	6.043	0.014
左旋氧氟沙星	16.2	18.1	23.4	25.2	21.6	2.719	0.099	90.2	89.7	90.5	89.8	85.4	3.158	0.076
红霉素	69.8	64.8	73.4	65.0	68.0	0.030	0.862	93.9	92.1	92.0	93.6	91.4	0.312	0.577
呋喃妥因	1.6	0.5	0.8	0.0	0.7	0.948	0.330	17.2	16.1	11.8	14.5	4.1	22.617	<0.001
利奈唑胺	0.0	1.1	0.0	2.1	2.0	3.025	0.082	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.491	0.484	0.0	0.3	0.4	0.4	0.0	0.117	0.733
奎奴普丁/达福普汀	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	—	—	8.6	10.6	12.7	—	—	1.678	0.195
四环素	83.8	81.9	84.7	79.0	84.3	0.015	0.902	63.8	61.3	64.9	65.4	64.3	0.369	0.544

注:(1)为天然耐药,—为未获取数据。

2.4.3 链球菌属　β溶血性链球菌对青霉素耐药率较低（<2%），对头孢曲松、头孢噻肟、利奈唑胺、万古霉素保持高度敏感耐药率均为0%，对红霉素、克林霉素的耐药率较高（>60%）。肺炎链球菌主要分离自非脑脊液标本，对红霉素、克林霉素耐药率>90%，对阿莫西林、左氧氟沙星相对敏感，耐药率<6.4%，未检测出耐利奈唑胺和万古霉素的链球菌属细菌。

2.5 革兰阴性菌药敏结果

2.5.1 肠杆菌科细菌　2015—2019年大肠埃希菌对青霉素类、头孢菌素类（除头孢他啶）、甲氧苄啶－磺胺甲噁唑、四环素耐药率均>60%，对氨曲南、氟喹诺酮类药物耐药率在50%左右，对氨基糖苷类抗生素耐药率也在40%左右，均高于肺炎克雷伯菌（$P<0.001$），但对头孢菌素类、氨曲南、氨基糖苷类、四环素有下降趋势（$P<0.04$）；对β-内酰胺类－酶抑制剂合剂（除氨苄西林/舒巴坦）耐药率<10%，低于肺炎克雷伯菌（$P<0.001$），对碳青霉烯类、阿米卡星的耐药率较低（<2.4%），未检出对替加环素耐药的大肠埃希菌；2015—2019年肺炎克雷伯菌对头孢菌素类（除头孢他啶）、甲氧苄啶－磺胺甲噁唑耐药率大于40%，对β-内酰胺类－酶抑制剂合剂（除氨苄西林/舒巴坦）、氟喹诺酮类抗生素耐药率为20%左右，5年间有增长趋势（$P<0.005$）；对碳青霉烯类、阿米卡星的耐药率在10%左右，>大肠埃希菌（$P<0.001$），且5年间有增长趋势（$P<0.001$）；对替加环素耐药率为0.3%，5年间有下降趋势。见表6。

表6　2015—2019年贵州省某三甲医院大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对常见抗菌药物的耐药率

Tab.6　Resistance rates of *E. coli* and *K. pneumoniae* common antimicrobial drugs in a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019

抗菌药物	大肠埃希菌耐药率/%					χ^2	P	肺炎克雷伯菌耐药率/%					χ^2	P
	2015	2016	2017	2018	2019			2015	2016	2017	2018	2019		
氨苄西林	91.7	90.8	90.4	89.2	89.6	4.465	0.031	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	—	—
阿莫西林/克拉维酸	8.2	12.7	7.9	—	—	0.057	0.811	16.8	20.4	22.6	—	—	7.843	0.005
头孢哌酮/舒巴坦	—	—	8.5	4.4	6.6	0.026	0.872	—	—	7.5	13.6	27.6	55.740	<0.001
氨苄西林/舒巴坦	64.4	63.2	51.2	54.0	52.1	17.687	<0.001	78.3	57.4	51.0	46.2	46.5	12.959	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	3.7	9.1	5.6	5.1	5.2	0.546	0.460	13.5	15.9	19.1	19.7	28.3	61.270	<0.001
头孢唑啉	74.0	72.2	70.1	70.2	68.9	8.379	0.004	50.1	45.9	46.0	48.5	48.8	0.006	0.940
头孢呋辛	71.4	69.5	67.6	67.6	66.1	8.448	0.004	50.4	45.8	45.9	49.2	48.6	0.007	0.932
头孢他啶	28.4	29.6	22.5	28.3	26.6	1.448	0.229	32.0	25.1	26.3	28.0	31.9	0.787	0.375
头孢曲松	70.5	68.0	65.7	65.6	64.7	10.152	0.001	47.5	41.9	42.3	44.9	45.6	0.001	0.974
头孢噻肟	70.7	67.5	65.6	65.4	64.2	11.615	0.001	47.5	41.3	42.0	44.9	45.2	0.000	0.991
头孢吡肟	67.5	64.4	61.2	62.9	61.4	8.943	0.003	43.8	37.6	37.1	40.5	42.1	0.014	0.907
头孢西丁	7.9	10.3	7.0	8.4	7.6	1.244	0.265	13.9	18.2	17.9	15.8	24.7	21.467	<0.001
氨曲南	59.5	51.1	47.1	53.3	51.6	7.338	0.007	39.3	32.3	32.0	36.7	39.1	1.079	0.299
厄他培南	0.6	0.8	0.8	0.8	0.9	0.331	0.565	6.1	9.1	10.5	7.1	19.3	57.595	<0.001
亚胺培南	0.4	0.6	0.6	0.6	0.6	0.530	0.467	5.4	8.4	10.0	6.6	18.6	61.372	<0.001
美洛培南	0.3	0.5	0.5	0.6	0.6	1.704	0.192	5.8	8.5	10.1	7.1	18.7	59.089	<0.001
阿米卡星	3.4	1.8	2.2	2.1	2.8	0.259	0.611	7.2	8.0	11.1	7.8	18.6	49.695	<0.001
庆大霉素	44.9	48.0	39.7	41.4	43.5	4.223	0.040	38.1	32.2	30.5	34.8	34.6	0.453	0.501
妥布霉素	34.8	34.2	30.4	31.6	30.6	6.447	0.011	24.0	22.9	20.6	18.7	26.4	0.183	0.669
环丙沙星	52.2	55.6	48.2	54.7	56.7	3.230	0.072	23.5	23.1	23.7	23.3	31.3	12.929	<0.001
左旋氧氟沙星	48.4	53.2	44.6	50.8	50.9	0.254	0.614	15.0	15.9	18.0	16.3	26.1	31.586	<0.001
甲氧苄啶－磺胺甲噁唑	64.2	61.8	56.6	59.1	62.3	3.231	0.072	45.8	41.2	39.9	43.4	40.3	1.973	0.160
呋喃妥因	3.6	4.1	3.7	2.6	2.8	2.146	0.143	41.3	39.7	32.4	26.4	34.8	0.017	0.896
四环素	71.6	72.0	64.8	—	—	9.950	0.002	39.3	36.3	38.2	—	—	0.137	0.711
替加环素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	2.4	1.5	0.0	0.3	0.2	4.682	0.030

注：(1)为天然耐药，—为未获取数据。

2.5.2　非发酵革兰阴性菌　2015—2019 年铜绿假单胞菌对头孢菌素类(除头孢他啶)、哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类、氨曲南、庆大霉素、妥布霉素、氟喹诺酮类耐药率在 10% ~25% 之间,且对后 4 种抗生素 5 年间耐药率有下降趋势($P<0.03$),对头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星耐药率较低,分别为 10% 和 5% 左右,但五年间对头孢哌酮/舒巴坦耐药率有升高趋势($P=0.048$)。2015—2019 年鲍曼不动杆菌对头孢菌素类、氨曲南、碳青霉烯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、四环素及甲氧苄啶 - 磺胺甲噁唑耐药率菌均 >65%, > 铜绿假单胞菌($P<0.001$),且 5 年间有增长趋势,差异有统计学意义($P<0.014$),未检出对替加环素耐药的鲍曼不动杆菌。见表 7。

表 7　2015—2019 年贵州省某三甲医院铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物的耐药率

Tab. 7　Resistance rates of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* to common antimicrobial drugs in a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019

抗菌药物	铜绿假单胞菌/%					χ^2	P	鲍曼不动杆菌/%					χ^2	P
	2015	2016	2017	2018	2019			2015	2016	2017	2018	2019		
头孢哌酮/舒巴坦	—	—	8.1	6.1	11.8	3.903	0.048	—	—	60.4	54.6	57.7	0.002	0.962
氨苄西林/舒巴坦	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	—	—	50.0	66.7	87.9	80.2	80.1	0.212	0.645
哌拉西林/他唑巴坦	19.8	25.1	16.4	15.9	19.1	3.183	0.074	—	—	—	—	—	—	—
头孢他啶	21.6	26.0	16.9	14.4	18.6	8.081	0.004	64.3	70.1	73.6	81.0	80.6	60.061	<0.001
头孢曲松	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	—	—	64.9	69.9	72.8	81.0	79.9	53.622	<0.001
头孢噻肟	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	—	—	64.3	70.3	73.3	80.0	79.6	51.195	<0.001
头孢吡肟	14.0	19.2	12.1	11.5	16.2	0.441	0.507	64.5	70.4	72.5	80.0	80.3	54.089	<0.001
氨曲南	25.1	30.2	21.5	18.8	22.9	5.796	0.016	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	—	—
亚胺培南	17.5	21.5	17.6	23.2	20.0	0.939	0.333	—	—	—	81.6	80.1	0.122	0.727
美洛培南	13.4	18.7	14.2	18.8	18.9	2.992	0.084	61.4	67.8	71.2	79.2	79.2	67.089	<0.001
阿米卡星	2.9	4.7	4.3	2.7	5.7	1.183	0.277	59.3	52.7	68.7	73.8	70.4	49.474	<0.001
庆大霉素	12.0	18.3	11.9	9.3	11.2	4.719	0.030	66.1	66.6	71.6	79.5	73.9	23.158	<0.001
妥布霉素	11.1	17.8	11.0	8.8	9.8	6.157	0.013	61.6	55.3	69.2	74.6	70.5	36.693	<0.001
环丙沙星	14.3	22.5	13.9	11.7	12.9	6.821	0.009	63.6	70.3	73.0	80.5	80.2	59.291	<0.001
左旋氧氟沙星	13.1	22.7	13.7	11.5	12.9	5.493	0.019	60.0	68.0	68.9	71.5	69.5	13.058	<0.001
甲氧苄啶 - 磺胺甲噁唑	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	—	—	27.9	53.4	60.5	68.8	67.2	196.376	<0.001
四环素	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	—	—	65.9	70.2	72.7	—	—	6.095	0.014
替加环素	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	—	—	—	—	0.0	0.0	0.0	—	—

注:(1)为天然耐药,—为未获取数据。

2.5.3　其他革兰阴性杆菌　流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率 >55%,对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林 - 他唑巴坦高度敏感,但 3 种抗生素均已经出现非敏感菌株,不敏感率 2.7% ~4.8%;环丙沙星、左氧氟沙星、阿奇霉素、头孢曲松、头孢他啶、头孢噻肟及氨曲南均出现较高的不敏感率,不敏感率 15.6% ~34%。

2.6　多重耐药菌检出情况

多重耐药菌检出结果显示,2015—2019 年 MRSA、MRCNS、耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)、耐碳青霉烯大肠埃希菌(carbapenem-resistant *E. coli*, CRECO)和耐碳青霉烯铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)的检出率无明显的增减趋势,其 5 年平均检出率分别为 29.1%、84.1%、0.2%、1.0% 及 28.0%;而 5 年间耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae*, CRKP)和耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)的检出率逐年明显上升($P<0.001$,表 8)。重症监护病房(intensive care unit, ICU)居监测七种多重耐药菌检出科室的首位,神经内科和神经外科为 CRKP、CRPA 及 CRAB 检出科室的第 2 位或第 3 位。见表 9。

表 8　2015—2019 年贵州省某三甲医院多重耐药菌检出率

Tab. 8　Detection rates of multidrug-resistant bacteria in a tertiary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019

年度	多重耐药率/%						
	MRSA	MRCNS	VRE	CRECO	CRKP	CRPA	CRAB
2015	26.0	83.8	0.0	0.9	7.4	28.0	64.3
2016	30.9	84.0	0.2	1.3	10.8	29.3	70.6
2017	27.4	85.6	0.2	1.0	12.8	24.9	74.4
2018	29.0	85.6	0.6	0.9	8.5	33.3	80.8
2019	31.6	81.7	0.0	0.9	20.3	24.7	81.9
χ^2	2.364	1.824	0.178	0.144	46.055	0.086	65.67
P	0.214	0.177	0.674	0.705	<0.001	0.769	<0.001

3　讨论

本研究中 5 年间临床分离细菌的菌株总数、革兰阳性或阴性菌比例和分离居前 5 位细菌与 2019 年中国细菌耐药监测网(China antimicrobial surveillance network, CHINET)三级医院细菌耐药监测和中南大学附属医院细菌耐药监测数据基本一致[4,9]。临床分离菌株标本来源第 1 位为呼吸道标本(44.8%)高于中南大学附属医院(39.3%)和武汉同济医院(34.6%),而血液标本位于尿液、伤口脓液标本之后居第 4 位[9-10]。虽然临床微生物实验室通过向临床科室宣教鼓励送检更有意义的血液等无菌体液标本,但送检率仍处于较低水平。血液标本分离株中 CNS 占 36.9%,略高于全国平均水平[11]。有报道指出 CNS 血培养阳性仅 12%~26% 被诊断为血流感染[12],CNS 作为条件致病菌,由于免疫抑制剂、化疗药物的应用以及侵袭性的诊疗操作,使其在医院感染病原菌中所占比例越来越高。采血过程中未严格无菌操作也会引起污染,因此需多次送检血培养,同时结合病史、其它实验室检查(白细胞计数、C-反应蛋白、降钙素等)、血培养阳性套数及血培养报阳时间等因素综合分析。

表 9　贵州省 2015—2019 年某三甲医院不同多重耐药菌居前 5 位的科室

Tab. 9　Distribution of the top 5 departments in different multidrug-resistant bacteria in a teritary hospital in Guizhou province from 2015 to 2019

耐药菌	第 1 位		第 2 位		第 3 位		第 4 位		第 5 位	
	科室	n(%)	科室	n(%)	科室	n(%)	科室	n(%)	科室	n(%)
MRSA (n=707)	ICU(1)	109(14.9)	皮肤性病科	101(13.8)	儿科(2)	98(13.4)	神经外科	49(6.7)	急诊科	42(5.7)
MRCNS (n=2 992)	ICU(1)	755(25.2)	新生儿科	210(7.0)	急诊科	203(6.8)	感染科	177(5.9)	门诊科	151(5.0)
VRE (n=5)	ICU(1)	2(40.0)	外科	2(40.0)	妇产科	1(20.0)	—	—	—	—
CRECO (n=62)	ICU(1)	16(25.8)	儿科(2)	11(17.7)	妇产科	3(4.8)	急诊科	3(4.8)	泌尿外科	3(4.8)
CRKP (n=508)	ICU(1)	260(51.6)	神经外科	61(12.1)	神经内科	37(7.3)	急诊科	22(4.4)	呼吸与危重症医学科	14(2.8)
CRPA (n=570)	ICU(1)	233(42.3)	神经外科	87(15.8)	神经内科	45(8.2)	急诊科	28(5.1)	呼吸与危重症医学科	25(4.5)
CRAB (n=2 331)	ICU(1)	1 365(59.2)	神经内科	223(9.7)	神经外科	210(9.1)	急诊科	131(5.7)	呼吸与危重症医学科	58(2.5)

注:(1)包括内科 ICU、急诊 ICU、综合 ICU、神经内科 ICU 及呼吸 ICU;(2)包括儿科急诊、儿科综合、儿科血液及小儿外科;—为未获取数据。

2015—2019 年 5 年间金黄色葡萄球菌对利福平耐药率逐年下降,利福平耐药与 *rpoB* 基因突变密切相关,而且在 *rpoB* 基因突变的过程中利福平是主要的选择性压力[13],故本研究中利福平耐药率逐年下降可能与环境中的利福平暴露减少相关。VRE 在不同国家地区的检出率不同,与其他国家和地区相比,国内 VRE 检出率仍较低[14-15]。VRE 通常都以万古霉素耐药屎肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, VREfm)为主,本研究中 VREfm 维持在较低水平且无明显变化趋势,与 2008—2017 年 CHINET 肠球菌属耐药性监测报告

VREfm 检出率 1.2% 大致相同[16]。肠球菌球菌中最常检出的耐万古霉素基因是 *vanA* 和 *vanB*[17]，国内外分子流行病学研究发现大多数引起人类感染的 VRE 是 CC17 克隆群屎肠球菌，除对万古霉素耐药外，还对氨苄西林、高浓度氨基糖苷类和喹诺酮类抗菌药物耐药，而且这些菌株通常携带有 *esp* 毒力基因[18]。

本研究中大肠埃希菌对青霉素类、头孢菌素类（除头孢他啶）、氨曲南的耐药率 >50%，且均 > 其他肠杆菌科细菌，提示其产 ESBLs 或 AmpC 的比例高于其他肠杆菌科细菌[10]。欧洲的耐药菌感染所致死亡率调查研究结果发现，第 3 代头孢菌素耐药大肠埃希菌是引起感染死亡最多的病原菌[19]，故微生物实验室中对于产 ESBLs 或 AmpC 大肠埃希菌的及时检出对于指导临床针对性用药，从而降低病死率十分重要。碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌（carbapenem-resistant *enterobacteriaceae*，CRE）的流行播散造成了医疗保障体系沉重的负担。由于碳青霉烯类耐药菌株往往对其他临床常用抗菌药物也耐药，使临床的抗感染治疗面临无药可用的困境，进而导致其所致感染的高病死率[20]。根据全国耐药监测数据 CRE 中 CRKP 占到 72.4%[4]，本院 5 年间 CRKP 检出率明显增加，增长趋势与国内相关报道[21]一致，主要来于 ICU、神经外科、神经内科，这些病区的病人大多为免疫力低下的老年人或处于无意识状态，而且使用侵入性医疗设备[22]。据文献报道，神经外科 11 例 CRKP 感染患者中 7 例证实为医院感染，患者环境物体表面和部分医务人员手、咽拭子检出 CRKP[23]。因此，CRKP 存在医院染暴发可能，通过 CRKP 感染患者的病原体污染环境和医务人员的手导致感染的传播。文献报道，住院患者抗菌药物的使用，尤其是广谱头孢菌素的使用与肺炎克雷伯菌的耐药存在相关性，ICU 病房中 CRKP 的检出碳青霉烯类抗生素的使用是独立的危险因素[24]。

鲍曼不动杆菌是引起医院感染的常见致病菌[6]，近年来鲍曼不动杆菌呈上升趋势已成为非发酵菌的感染中第一位的细菌[9-10]。本院鲍曼不动杆菌对 3、4 代头孢菌素类、亚胺培南耐药率逐年上升，多重耐药不动杆菌常存在染色体编码的 β-内酰胺酶，包括 C 类头孢菌素酶、D 类苯唑西林酶及质粒介导的 A 类 β-内酰胺酶[25]。2015—2019 年 5 年间鲍曼不动杆菌氨基糖苷类抗生素的耐药率也逐年上升，16SrRNA 甲基化酶是介导高水平氨基糖苷类抗生素耐药的机制，*armA* 和 *rmtB* 是主要基因[26]，奚俊等[27]报道 *armA* 在鲍曼不动杆菌广泛存在。铜绿假单胞菌除了天然耐药外，对其他类抗菌药物的耐药率均在 30% 左右及以下，需要对铜绿假单胞菌的耐药性持续关注。

在应对多重耐药菌的威胁时，只有坚持以预防感染为中心，抗菌药物管理和医院感染管理两手抓两手硬[28]。细菌耐药监测工作必要坚持不懈，并加提高数据分析的能力，以及时反映医院和地区的耐药菌流行情况和变化趋势，为医院管理者制定感染控制政策提供参考，为医生经验性使用抗菌药物提供依据。

4　参考文献

[1] ZHANEL G G, GOLDEN A R, ZELENITSKY S, et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-negative bacilli[J]. Drugs, 2019,79(3): 271-289.

[2] AVERY L M, NICOLAU D P. Investigational drugs for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram negative bacteria[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018,4(27): 325-338.

[3] KOULENTI D, XU E, MOK I, et al. Novel antibiotics for multidrug-resistant Gram-positive microorganisms[J]. Microorganisms, 2019,7(8): 1-24.

[4] 胡付品，郭燕，朱德妹，等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2020,20(3): 233-243.

[5] 郑永贵，胡付品，朱德妹，等. 2019 年 CHINET 细菌耐药监测网二级医院监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志，2020,20(6): 585-593.

[6] 徐莉. 临床微生物学检验技术[M]. 天津:天津科学技术出版社，2018.

[7] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing,28th ed[S]. Twenty-eighth informational supplement, 2018.

[8] LIU J W, KO W C, HUANG C H, et al. Agreement assessment of tigecycline susceptibilities determined by the disk diffusion and broth microdilution methods among commonly encountered resistant bacterial isolates: results from the tigecycline in *Vitro* surveillance in Taiwan(TIST) study, 2008 to 2010[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012,56(3): 1414-1417.

[9] 李艳明，简子娟，邹明祥，等. 中南大学湘雅医院 2013—2017 年细菌耐药性监测[J]. 中国感染控制杂志，2020,19(7): 620-629.

[10] 陈中举，田磊，朱旭慧，等. 2017 年武汉同济医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2018,18

(5): 527 – 533.
[11]全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年血标本病原菌耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2021,20(2): 124 – 133.
[12]李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013,13(4): 241 – 247.
[13]WANG C, FANG R, ZHOU B, et al. Evolution of resistance mechanisms and biological characteristics of rifampicin-resistant Staphylococcus aureus strains selected in vitro[J]. BMC Microbiology, 2019,19(1): 220.
[14]WADA Y, HARUN A B, YEAN C Y, et al. Vancomycin-resistant *enterococci* (VRE) in nigeria: the first systematic review and meta-analysis[J]. Antibiotics, 2020, 9(9): 565.
[15]MOGHIMBEIGI A, MOGHIMBEYGI M, DOUSTI M, et al. Prevalence of vancomycin resistance among isolates of *Enterococci* in Iran: a systematic review and meta-analysis [J]. Adolescent health, medicine and therapeutics, 2018, 9: 177 – 188.
[16]谭枝微, 顾兵. 2008—2017 年中国 CHINET 肠球菌属细菌耐药性监测[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021,41(1): 65 – 68.
[17]WERNER G, NEUMANN B, WEBER R E, et al. Thirty years of VRE in Germany- "expect the unexpected": the view from the national reference centre for staphylococci and enterococci[J]. Drug Resistance Updates,2020,53: 1 – 12.
[18]KANG M, XIE Y, HE C, et al. Molecular characteristics of vancomycin-resistant enterococcus faecium from a tertiary care hospital in chengdu, China: molecular characteristics of VRE in China[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014,33(6): 933 – 939.
[19]CASSINI A, HOGBERG L D, PLACHOURAS D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic area in 2015: a population-level modelling analysis[J]. Lancet infectious diseases,2019,19(1): 56 – 66.
[20]SUAYGARCÍA B, PÉREZGRACIA M T. Present and future of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) infections[J]. Antibiotics, 2019,8(3): 122.
[21]HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from chinet surveillance of bacterial resistance, 2005 – 2014[J]. Clinical Mirobiology and Infection, 2016,22: 9 – 14.
[22]LIAO W, LIU Y, ZHANG W. Virulence evolution, molecular mechanisms of resistance and prevalence of ST11 carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae in China: a review over the last 10 years[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020,23: 174 – 180.
[23]章明明, 宋微微, 柯有韬, 等. 神经外科耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染暴发调查与控制[J]. 中国感染控制杂志, 2019,18(4): 353 – 357.
[24]胡阳敏. 住院患者抗菌药物使用与肺炎克雷伯菌耐药的相关性以及 ICU 患者 CRKP 感染的高危因素分析[D]. 杭州: 浙江大学,2015.
[25]BARNES M D, KUMAR V, BETHEL C R, et al. Targeting multidrug-resistant acinetobacter spp.: sulbactam and the diazabicyclooctenone beta-Lactamase inhibitor ETX2514 as a novel therapeutic agent[J]. mBio, 2019, 10(2): 1 – 15.
[26]施清喻, 胡付品. 肠杆菌科细菌质粒介导氨基糖苷类耐药基因研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6): 691 – 696.
[27]奚俊, 应春妹. 耐氨基糖苷类抗生素鲍曼不动杆菌中 armA 和 rmtB 甲基化酶基因的检测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010,10(3): 209 – 212.
[28]孟秀娟, 吴安华. 如何应对多重耐药菌医院感染的严峻挑战[J]. 中国感染控制杂志, 2019,18(3): 185 – 192.

(2021-03-05 收稿,2021-05-07 修回)
中文编辑: 严 征; 英文编辑: 张启芳

(上接第 544 页)

[16]刘星星. 白芨止血作用、作用机制及止血效价测定研究[D]. 贵阳:贵州医科大学,2015.
[17]鄢艳. 白芨止血药效物质基础及多指标质量控制研究[D]. 贵阳:贵州医科大学,2013.
[18]赵菲菲, 李靖, 徐国波, 等. 白芨非多糖组分止血活性成分研究 [J], 天然产物研究与开发 2020.
[19]国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社,2015.
[20]赵佳妤, 陈志鹏, 李伟东, 等. 双黄胶囊制剂工艺及其含量测定[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 1878 – 1880.
[21]徐英辉, 申茹, 郭玉岩. 忍冬藤胶囊的制备及其质量标准[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1790 – 1794.
[22]朱庆丰. 玉参降糖胶囊制备工艺及质量研究[J]. 中医药信息, 2014, 31(4): 54 – 57.
[23]吴久健, 孟岳良, 邹俪华, 等. 白及不同提取部位对小鼠止血活性实验[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(3): 206 – 207,234.

(2021-02-08 收稿,2021-04-26 修回)
中文编辑: 文箐颖; 英文编辑: 丁廷森