

文章编号: 1001-764X(2012)10-803-10

临床细菌耐药流行病学变化*

孙长贵¹, 杨燕¹, 杨丽君², 成军¹ (1. 解放军第 117 医院检验科南京军区医学检验质量控制中心, 杭州 310013; 2. 江苏大学基础医学与医学技术学院, 江苏镇江 212023)



作者简介:孙长贵, 解放军第 117 医院检验科主任, 南京军区医学检验质量控制中心主任, 主任技师。江苏大学和温州医学院兼职教授, 硕士研究生导师。全军医学检验专业委员会委员, 南京军区医学检验专业委员会副主任委员, 中国微生物学会临床微生物学专业委员会委员, 分析微生物学专业委员会委员, 中华医学会检验分会微生物专业学组成员, 浙江省医学会医学检验分会副主任委员, 浙江省医学会微生物与免疫学分会委员, 浙江省医师协会检验医师分会常委, 杭州市医学会检验医学分会副主任委员。担任国内 5 家杂志编委。获军队科技进步奖 4 项, 发表学术论文 70 余篇, 主(副)编专著各 1 部, 参编专著 7 部。

摘要:抗菌药物耐药是当今一大全球问题。多重耐药(MDR)菌株经由人类活动而分布普遍。在过度使用抗菌药物的压力下, MDR 细菌通过基因水平转移的方法使耐药基因在不同菌种和菌株间播散。产生 β -内酰胺酶是革兰阴性菌常见的耐药机制, 在抗菌药物的选择性压力下, 新型基因的快速传播反映其进化状况。目前许多肠杆菌科细菌都携带有广谱 β -内酰胺酶, 如 CTX-M, 并在不同区域都具有独特的基因型。这些酶的播散已削弱了 β -内酰胺类抗菌药物的临床功效, 随着 *bla*_{KPC} 基因型的播散, 在不久的将来碳青霉烯类抗菌药物的临床功效亦会不断削弱。高水平氟喹诺酮耐药(主要由 *gyrA* 突变引起)也已显示与 CTX-M 和 CMY 型酶、氨基糖苷类钝化酶 *AAC-6'-Ib-cr* 和 *qnr* 基因(引起低水平耐药)共同位于接合质粒上及宿主中菌株 *gyrA* 基因突变易于选择有关。革兰阳性菌的耐药性亦分布广泛且不断增加, 随着社区相关的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(CA-MRSA)的出现, 医院和社区菌株变得难以区别。MDR、广泛耐药(XDR)和泛耐药(PDR)菌株的出现和流行, 给抗感染带来挑战。本文对一些新的耐药机制以及世界范围内的 MDR 细菌的近来趋势作简要综述。

关键词:超广谱 β -内酰胺酶, 碳青霉烯酶, 革兰阳性菌, 革兰阴性菌, 细菌耐药性, 流行病学

中图分类号:R446.5; Q93-3 **文献标志码:**A

细菌对抗菌药物耐药已成世界性难题, 它提高了感染疾病发病率、死亡率以及抗感染的费用。细菌耐药(尤其是广泛传播的多重耐药)的威胁从未如此严峻, 其关键因素在于抗菌药物使用的增加(包括人类和动物的药物)、大量的人口流动和工业化的推进。青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP)的出现和全球传播是人口流动造成多重耐药细菌传播的最好例证^[1]。基因的水平转移为促进抗菌药物耐药基因播散提供最重要的机制。虽然 PRSP 案例中这种耐药是由青霉素耐药的共栖链球菌 DNA 转化而实现, 但是大多数细菌(尤其是革兰阴性菌)耐药都是以质粒为主要载体介导, 其次为染色体介导。40 多年前日本学者渡边等首次描述了在志贺菌属和大肠埃希菌中携带多重耐药(MDR)质粒的重要性。质粒具有在菌株和菌种间自我转移(接合)的能力, 并且具有一个由重组和转座而来的镶嵌结构, 此结构能捕获不同的耐药基因从而更进一步增加 MDR 表型^[2]。研究发现, 1993 年以后遍布全球的耐药性

质粒与之前发现的耐药性质粒存在很大差异。这提示, 尽管抗菌药物选择性可保持耐药基因, 但在编码相同表型不兼容的同类型质粒之间却存在竞争。虽然质粒与宿主细菌间相互作用的研究尚不充分, 但这种研究对了解 MDR 细菌快速出现和传播是至关重要的。目前细菌对抗菌药物的耐药率越来越高, 耐药机制越来越复杂, 给抗感染治疗带来挑战。本文对一些新的耐药机制以及世界范围内的 MDR 细菌的近来趋势作简要综述。

1 革兰阴性(G⁻)杆菌的耐药性

1.1 超广谱 β -内酰胺酶 产生 β -内酰胺酶是 G⁻杆菌对 β -内酰胺类抗生素耐药的最重要机制。超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)一般由细菌获得水平转移的基因产生, 能赋予细菌对氧亚氨基头孢菌素耐药, 某些为质粒介导的 β -内酰胺酶的突变衍生物(如 TEM/SHV), 某些来自环境细菌(如 CTX-M)。新型酶不断被报道不仅反映出发现这些酶的速度快和鉴

* 基金项目: 南京军区医学科技创新重点课题(10Z037)。

别力强,而且还说明这些酶在抗生素使用的选择性压力下快速地出现和发展。上世纪 90 年代,大多数关于 ESBLs 的报道都集中于 TEM/SHV 型。自本世纪初以来,欧洲报道的 ESBLs 的流行病学和基因型都有了巨大的变化,CTX-M 型成为主导基因型,尤其是 CTX-M-15 型^[3]。在一些国家,CTX-M 型的报道尚为零星,然而在亚洲、欧洲大部分和南美洲,该基因型已出现地方性流行^[4]。在美国,2007 年的调查显示占全球主导的 CTX-M-15 和-14 型开始出现。全球性抗菌药物耐药性趋势监测研究 (SMART) 显示,在亚太地区 and 拉丁美洲,腹腔内感染患者分离到的大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌的 ESBLs 阳性率分别为 40% 和 30%^[5]。

亚太地区监测数据表明,在澳大利亚肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌高水平产 ESBLs,肺炎克雷伯菌的产酶率范围从澳大利亚和日本的 <10% 到新加坡和中国的 >30%,大肠埃希菌产酶率从新加坡的 11% 到中国的 25%。对中国的菌株研究发现 CTX-M-14 型为主要的基因型,该型在远东地区最多,但也在世界范围内传播^[6]。CTX-M-15 型是印度报道的主要基因型,这种基因型亦在世界范围内广泛分布,这可能是由于该基因常被序列型 (ST) 131 大肠埃希菌携带所致。最近一次产 CTX-M-15 型克雷伯菌和大肠埃希菌的爆发流行发生于中国华南地区,而之前在此地区该基因型甚为少见,这表明该基因型有潜在的广泛传播,并将取代优势的 CTX-M-14 和 CTX-M-3 型 ESBLs^[7]。目前已有 133 个 CTX-M 酶型被发现。在我国有 CTX-M-15、CTX-M-14、CTX-M-24、CTX-M-3 及其他少见 CTX-M-13、22、27 和 28 酶型被检出^[6]。

1.2 AmpC 酶 即 AmpC β -内酰胺酶,是重要的头孢菌素酶,在肠杆菌科细菌和假单胞菌中较为常见但不普遍,为种特异的染色体编码的 β -内酰胺酶,可介导对头孢噻吩、头孢唑啉、头孢西丁、大部分青霉素类和 β -内酰胺酶抑制剂/ β -内酰胺复合制剂耐药^[8]。在许多细菌中,AmpC 酶是可诱导的,通过基因突变高水平表达。细菌超表达此酶可对广谱头孢菌素包括头孢噻肟、头孢他啶和头孢曲松产生耐药。临床上由肠杆菌属、柠檬酸杆菌属和沙雷菌属细菌引起的感染,在用三代头孢菌素治疗期间起初敏感的菌株在治疗一段时间后可发展为耐药,其原因主要是产生去阻遏表达的 AmpC 酶。同样 AmpC 酶可由质粒编码在菌株间传递^[8]。因此,AmpC 酶可出现在缺乏或低表达染色体 *bla*_{AmpC} 基因的细菌中,如

大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌。2005 至 2006 年间,中国 5 家儿童医院分离的克雷伯菌和大肠埃希菌中分别有 10% 和 2% 菌株产质粒介导的 AmpC 酶,其中 DHA-1 型 AmpC 酶流行率最高^[9]。世界范围内最常见的基因型为 *CMY-2*^[8]。大部分地区由质粒编码的 AmpC 酶产生的耐药性常低于 ESBLs 产生的耐药性。由于还没有适合于常规检测 AmpC 酶的方法,这种耐药机制可能被低估。目前 AmpC 酶家族主要包括 *CMY*、*DHA*、*FOX*、*ACT*、*MIR*、*MOX* 和 *ACC* 等型,每种酶型中又有许多亚型。

1.3 碳青霉烯酶

1.3.1 B 类碳青霉烯酶 B 类碳青霉烯酶也称为金属 β -内酰胺酶 (MBLs),可水解除氨曲南之外的所有临床在用的 β -内酰胺类抗生素的特性,包括碳青霉烯类抗生素。该类酶活性中心具有金属离子如 Zn^{2+} ,其活性能被 EDTA 抑制,但不被克拉维酸和舒巴坦等抑制。其酶家族包括 *VIM*、*IMP*、*GIM* 和 *SIM* 型等^[10]。MBLs 是最早分离和研究的碳青霉烯酶,主要从环境和条件致病菌蜡样芽胞杆菌、气单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌中检出。由 33 个欧洲国家参加的欧洲抗菌药物耐药性监测系统 (EARSS) 在 2007 年监测报告中报道有 6 个国家铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药率 >25%,耐药率最高的国家是希腊 51%^[11]。希腊分离的肺炎克雷伯菌也具有较高的耐药率,其中对碳青霉烯类、氟喹诺酮类和三代头孢菌素的耐药率分别为 46%、58% 和 63%。Walsh 报道^[12] *VIM-2* 型酶是铜绿假单胞菌中最主要的 MBLs,给临床抗感染治疗造成很大的威胁。来自五大洲 37 个国家都报道了 *VIM-2* 型 MBLs。其他 *VIM* 型 MBLs 以 *VIM-1* 及其相关基因型为代表,肠杆菌科细菌中较常见 (通常是 *VIM-1*),尤见于地中海沿岸国家。另一种可移动的 MBLs 基因型 *bla*_{SPM-1} 在巴西 70% 的铜绿假单胞菌中发现,但是迄今在其他国家中少见报道^[12]。其他一些目前少见的 MBLs 包括:仅报道自德国的一些铜绿假单胞菌的 *GIM-1*,仅限于韩国的鲍曼不动杆菌中发现的 *SIM-1*。

IMP 型 MBLs 于 1991 年在日本首次报道^[12]。其早期出现的分子变异型发现于中国、中国台湾、意大利、葡萄牙、澳大利亚和加拿大等,见表 1。迄今有 38 种 *bla*_{IMP} 基因型被发现。Herbert 等^[13] 报道在澳大利亚一家医院的感染爆发中,发现 8 个不同属产 MBLs 的革兰阴性杆菌均携带了 *bla*_{IMP-4} 基因。尽管产 MBLs 细菌的传播常归因于广谱头孢菌素和碳

青霉素类抗生素的使用,但仅有 30% 的患者获得过重症监护(ICU),在非 ICU 患者中仅有 10% 的患者在检出 MBLs 阳性前 2 周内接受过碳青霉烯类抗生素的治疗。作者假定感染爆发是由一个未检到的环境细菌库或者具有相当数量的定植菌患者引起。

表 1 首次报道和早期传播的 *bla*_{IMP} 碳青霉烯酶情况

报道年份	IMP 型号	菌种	国家
~1991	1	>12 种	日本
2000	2	不动杆菌属	意大利
2000	3	福氏志贺菌	日本
2000	4	杨氏柠檬酸杆菌	中国广州
2001	5	鲍曼不动杆菌	葡萄牙
2000	6	黏质沙雷菌	日本
2001	7	铜绿假单胞菌	加拿大
2001	8	肺炎克雷伯菌	中国台湾
2001	9	铜绿假单胞菌	中国广州
2002	10	铜绿假单胞菌	日本

2010 年 8 月,《The Lancet Infectious Diseases》杂志发表了一篇由印度、英国、瑞典、巴基斯坦和澳大利亚学者的联合研究报告^[14],报道了一种水解碳青霉烯类药物的新 MBLs NDM-1 (New Delhi Metallo-β-lactamase 1, 新德里金属 β-内酰胺酶 1, 简称 NDM-1 酶)及产 NDM-1 酶细菌在印度、英国和巴基斯坦的播散情况,引起国内、外学者和媒体的广泛关注和报道。产 NDM-1 酶细菌,由于其广泛耐药性导致感染治疗十分困难,被媒体报道为“超级细菌(superbug)”。研究结果表明编码 NDM-1 酶基因主要位于质粒上,质粒大小可不同(肺炎克雷伯菌 180 kb, 大肠埃希菌 140 kb),提示 *bla*_{NDM-1} 基因可在菌株间转移和传播;少数分离菌 *bla*_{NDM-1} 基因位于染色体上^[14]。目前,产 NDM-1 酶细菌已在世界上许多国家发现^[15],现有 7 种变异酶(NDM-1 ~ NDM-7)被报道。NDM-1 酶出现和传播可能与近年来碳青霉烯类抗生素的使用率增加及选择性压力有关。

1.3.2 A 类碳青霉烯酶 A 类碳青霉烯酶包括染色体介导的 SME、NMC 和 IMI-1 型,以及质粒介导的 GES、IMI-2 和 KPC 型等^[10,16]。酶活性可被克拉维酸和他唑巴坦抑制。KPC 型 β-内酰胺酶在美国的出现和快速传播是碳青霉烯类耐药流行病学的最新进展。自 2001 年报道 KPC-1 发现于北卡罗莱纳州分离的肺炎克雷伯菌以来,现已发现 12 个变异酶(KPC-1 ~ KPC-12)。2004 年 Bradford 等报道纽约 7 家医院分离的 19 株碳青霉烯类耐药的克雷伯菌产生 KPC-2 型碳青霉烯酶,同年,Woodford 等报道从肺炎克雷伯菌中检出 KPC-3 型酶。随后产 KPC 酶

菌株在美国及其他国家和地区报道不断增多。中国于 2007 年首次报道肺炎克雷伯菌中检出 KPC-2 型酶^[17-18],并存在一定程度流行^[19-20]。KPC 酶现已扩展到大肠埃希菌、产酸克雷伯菌、阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌、肠炎沙门菌和铜绿假单胞菌等细菌,是 A 类碳青霉烯酶流行较广的一种酶型,值得关注。

GES 酶家族编码基因位于质粒的整合子上,其酶家族含有 22 个不同成员,其中 GES-1、-2、-4、-5、-6 等显示碳青霉烯酶活性。GES 酶主要见于铜绿假单胞菌,但在大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌中也有检出,在希腊、法国、葡萄牙、法属圭亚那、南非、巴西、阿根廷、韩国和日本均有产 GES 酶菌株报道。

SME 酶主要由黏质沙雷菌产生,编码酶的基因位于染色体上。迄今,其酶家族包括 3 个变异酶,只发现于英国、美国和法国。IMI-1 酶发现于 1984 年分离的亚胺培南耐药的阴沟肠杆菌。IMI-2 酶是由质粒编码且具有诱导性的碳青霉烯酶,从美国河流分离的肠杆菌中检出,也见于中国临床分离的阴沟肠杆菌。其他少见的酶型有分离于阴沟肠杆菌的 NMC-A、分离于居泉沙雷菌的 SFC-1 和分离于肺炎克雷伯菌的 SHV-38 等^[21]。

1.3.3 D 类碳青霉烯酶 D 类碳青霉烯酶最早发现于鲍曼不动杆菌,是对碳青霉烯类抗生素具有一定水解效能的苯唑西林酶(OXA 酶)。该类酶的底物谱较为狭窄,不能水解广谱头孢菌素和氨曲南。通常,D 类碳青霉烯酶表现出弱碳青霉烯酶活性,产此类酶的分离菌对碳青霉烯类的耐药,可能同时伴有其他耐药机制,如外膜孔蛋白丢失、泵出作用增强、青霉素结合蛋白改变等。依据氨基酸序列的同源性,D 类碳青霉烯酶可分为 9 个亚群^[22]。其代表酶分别为 OXA-23、OXA-24、OXA-51、OXA-58、OXA-55、OXA-48、OXA-50、OXA-60 和 OXA-62。迄今,OXA 型酶有近 250 种,其中至少有 50 种具有碳青霉烯酶活性。D 类碳青霉烯酶主要分布于临床分离的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌,在肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等中也有检出报道。以 OXA-23 最为流行,其次是 OXA-58、OXA-48 和 OXA-40。

不同的 β-内酰胺酶的快速播散已严重影响和限制了抗生素的选择。当地耐药流行病学特征对经验用药至关重要。表 2 概括了产不同 β 内酰胺酶细菌对某些抗菌药物的敏感性。

1.4 氟喹诺酮类耐药 氟喹诺酮类抗菌药物作用靶位是细菌的 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV,这些酶

在细菌 DNA 复制和转录时可调节构象变化。氟喹诺酮类耐药是通过编码 DNA 旋转酶亚单位 (*gyrA* 和 *gyrB*) 和拓扑异构酶 IV (*parC* 和 *parE*) 的基因突变致药物作用靶位改变,降低了靶位与氟喹诺酮类的亲和力。这几个基因突变的逐步累积使得 MIC 逐步升高。近十多年来的研究热点集中于质粒介导的喹诺酮类耐药 (plasmid mediated quinolone resistance, PMQR)^[23]。Martínez-Martínez 等^[24]在 1998 年首次报道质粒介导喹诺酮类耐药的基因并将其命名为 *qnr*, 随后发现一系列该基因家族变体 *qnrS*、*qnrB*、*qnrC* 和 *qnrD*。*qnr* 基因可表达 Qnr 蛋白,保护细菌 DNA 旋转酶,从而起到拮抗喹诺酮类的作用。2006 年,Robicsek 等^[25]报道了质粒编码的氨基糖苷类修饰酶 *aac(6′)-Ib-Cr*, 此酶作用机制是修饰喹诺酮 6-氨基己糖环的 6 位,使其乙酰化,从而阻止其发生作用。因此可以使具备此基团的环丙沙星和诺氟沙星失去抗菌作用,但对左氧氟沙星、莫替沙星等喹

啉环上氨基被甲基取代的喹诺酮类则无作用。此外,质粒还可介导喹诺酮类药物外排进而产生耐药,目前已发现质粒 (*OqxAB* 和 *qepA*) 介导的 *OqxAB* 和 *qepA* 2 种外排泵,属多药耐药泵。*qepA* 泵可介导对喹诺酮类、氨基糖苷类和广谱 β-内酰胺类耐药^[23]。

qnr 和 *aac(6′)-Ib-Cr* 基因已在大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、弗劳地柠檬酸杆菌和斯图罗威登菌等细菌中被发现,研究表明在 ESBLs 阳性菌株中 *qnr* 基因有较高流行率,*aac(6′)-Ib-Cr* 基因与 CTX-M-15 酶有较密切关系。*qnrA*、*qnrB*、*qnrS* 和 *aac(6′)-Ib-cr* 基因平均检出率分别为 1.5%、4.6%、2.4% 和 10.8%^[23]。*QepA* 基因已在大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、弗劳地柠檬酸杆菌和黏质沙雷菌等细菌中检出,*OqxAB* 基因从韩国分离的大肠埃希菌中检出。在世界上许多国家都有检出报道^[23]。

表 2 产不同 β-内酰胺酶细菌的常见药敏模式

β-内酰胺酶种类	AMP	TZP	RAD	CXM	CTX	FEP	ATM	IPM
A 类								
TEM1/SHV1	R	S	R	S	S	S	S	S
TEM3/CTX-M	R	S	R	R	R	R	R	S
KPC	R	S	R	R	R	R	R	R
B 类								
VIM/IMP	R	R	R	R	R	R	S	R
C 类								
染色体的 ^a	R	R	R	R	R	S	R	S
CMY/FOX	R	R	R	R	R	S	R	S
D 类								
OXA	R	R	R	R	S	S	S	S
OXA 碳青霉烯酶 ^b	R	R	R	R	S	S	S	R

注:a,去阻遏突变;b,如 OXA-23、OXA-51; AMP,氨苄西林;TZP,哌拉西林/他唑巴坦;RAD,头孢拉啶;CXM,头孢吡辛;CTX,头孢噻肟;FEP,头孢吡肟;ATM,氨基曲南;IPM,亚胺培南;R,耐药;S,敏感。

2 革兰阳性(G⁺) 菌的耐药性

2.1 葡萄球菌 G⁺ 尤其是 G⁺ 球菌(如葡萄球菌和肠球菌)在医院环境中仍然是重要的病原菌。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)及耐万古霉素金黄色葡萄球菌(全葡)是医院感染重点监测的病原菌。1969 年甲氧西林在欧洲上市,治疗由金黄色葡萄球菌引起的感染取得显著疗效。1961 年英国学者 Jevons 首次报道了 MRSA。随后不久在欧洲其他国家、日本和澳大利亚以及美国等国家不断有 MRSA 检出报道。自此,在世界许多国家内 MRSA 检出率逐渐升高,给临床抗感染治疗带来极大困难。1998 年首次报道了社区相关性 MRSA (CA-MRSA)^[26]。CA-MRSA 常见于

无基础危险因素的较年轻患者,主要引起皮肤和软组织感染(SSTIs),通常对环丙沙星、克林霉素、庆大霉素和复方新诺明敏感,具有外毒素基因(如 *pan-ton-valentine leukocidin genes*, 简称 *PVL* 基因),这种基因在医院获得性分离菌株中较少见,与医院分离获得性 MRSA 菌株无关,在某些中心这些菌株是引起 SSTIs 的主要致病菌,北美地区以 USA300 克隆株最常见^[27]。

MRSA 耐药机制是菌株由 *mecA* 基因编码产生新的青霉素结合蛋白 PBP2a(或 PBP2'),导致与 β-内酰胺类药物的亲和力减低。葡萄球菌盒式染色体 *mec* (staphylococcal cassette chromosome *mec*, SCC_{*mec*}) 是一种携带 *mecA* 及特殊的重组酶(*ccr*) 基因

的移动基因元件, SCC_{mec} 整合在染色体中, 并能作为载体在葡萄球菌属中交换基因信息。根据 SCC_{mec} 构成不同 (mec 基因复合体、ccr 复合体和 J 区域等) 将 SCC_{mec} 分成 8 种类型 (I ~ VIII)^[28]。SCC_{mec} 分型是区分医院和社区获得性 MRSA 的一项重要分子标志。I、II 和 III 型 SCC_{mec} 相对较大 (>30 kb), 常存在于医院相关 MRSA (HA-MRSA) 中, 一般可携带多种耐药基因。IV、V 和 VII 型等 SCC_{mec} 相对较小 (约 20 kb), 存在于 CA-MRSA 中, 除了 mecA 基因外一般不携带其他耐药基因, 因此菌株不表现为多重耐药, 常对四环素、复方新诺明、克林霉素和环丙沙星敏感。Valsesia 及其合作者在 HA-MRSA 中检出 SCC_{mec} IV 和 V 型比例达 87%^[29]。表明 CA-MRSA 菌株正在取代传统的 HA-MRSA 菌株在医院中传播^[30-32]。

1997 年日本报道了万古霉素中介金葡萄菌 (VISA), 该菌株 MIC 值为 8 μg/mL, 其敏感性降低原因可能为细菌细胞壁增厚所致。随后美国也报道了 VISA^[33]。2002 年 7 月美国首次报道了万古霉素耐药金葡萄菌 (VRSA, MIC = 1 024 μg/mL), 此 VRSA 菌株含有 vanA 耐药基因, 推测该基因可能来自相同标本中分离的含 vanA 耐药基因的粪肠球菌^[34-35]。虽然 VRSA 在世界范围内发现的例数不多, 但在美

国和中国香港已有死亡病例出现, 引起医疗机构和学者们高度关注。

2.2 肠球菌 上世纪 80 年代后期在欧洲首先发现 VRE, 随后在美国及其他国家被相继检出。美国 1989 年检出首例 VRE 随后 10 年间 VRE 检出率上升较快, 到 1999 年 ICU 检出的肠球菌近 30% 对万古霉素耐药^[36]。屎肠球菌对万古霉素耐药率高于粪肠球菌, 1995、1996 和 1997 年屎肠球菌对万古霉素耐药率分别为 26.2%、39.8% 和 48.8%, 而同期粪肠球菌耐药率分别为 1.9%、1.3% 和 1.4%。而 2004 年监测报告表明, 屎肠球菌对万古霉素耐药率接近 70%^[36]。2008 年欧洲监测报告显示 VRE 流行率在 <1% 到 >40% 之间^[37]。在中国 VRE 流行率较低, 2010 年中国 CHINET 细菌耐药监测结果表明, 粪肠球菌对万古霉素和替考拉宁耐药率分别为 0.6% 和 0.2%, 屎肠球菌对万古霉素和替考拉宁耐药率分别为 3.6% 和 1.6%^[38]。肠球菌对糖肽类耐药可分为获得性及固有耐药, 固有耐药由 vanC 基因介导, 获得性耐药可由 vanA、vanB、vanD、vanE、vanG 或 vanL 基因介导。vanA 和 vanB 耐药表型最常见。万古霉素耐药肠球菌特征见表 3。

表 3 万古霉素耐药肠球菌特征^[37]

参数/表型	获得性耐药						固有耐药
	VanA	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanC
连接酶基因	VanA	VanB ²	VanD ²	VanE	VanG ²	VanL	VanC
万古霉素 MIC (mg/L)	16 ~ 1 000	4 ~ 32 (~ 1 000)	64 ~ 128	8 ~ 32	16	8	2 ~ 32
替考拉宁 MIC (mg/L)	(4 ~) 16 ~ 512	0.5 ~ 1	4 ~ 64	0.5	0.5	S	0.5 ~ 1
表达方式	可诱导	可诱导	构成的	可诱导	可诱导	可诱导	构成的/可诱导
基因定位	质粒/染色体	质粒/染色体	染色体	染色体	染色体	染色体	染色体
通过接合转移	+/-	+/-	-	-	+	-	-
肠球菌中分布	屎肠球菌 粪肠球菌 耐久肠球菌 小肠肠球菌 鸢鸡肠球菌 ¹ 铅黄肠球菌 ¹ 棉子糖肠球菌 鸟肠球菌 蒙特肠球菌	屎肠球菌 粪肠球菌 耐久肠球菌 鸢鸡肠球菌 ¹	屎肠球菌 粪肠球菌 棉子糖肠球菌	粪肠球菌	粪肠球菌	粪肠球菌	鸢鸡肠球菌: VanC1 铅黄肠球菌: VanC2/3

注: 1, 获得性 vanA 和 vanB 簇, 除外 vanC1 或 vanC2/3 基因; 2, 存在亚型 (vanB1-3, vanD1-5, vanG1-2); S, 对替考拉宁敏感。

3 MDR、XDR 和 PDR

近 10 多年来, 随着广谱抗菌药物、激素、免疫抑制剂的广泛应用, 以及侵袭性诊疗手段等的使用, 免疫功能低下人群不断增多, 细菌耐药性越来越严重, 尤其是多重耐药 (multidrug resistant, MDR)、广泛耐

药 (extensively drug resistant, XDR) 或泛耐药 (pan-drug resistant, PDR) 菌株的增加, 使抗感染治疗越来越棘手, 极大地威胁着患者的健康和生命安全, 成为全球关注的重要公共卫生问题之一。由于没有统一的标准定义, 许多医学文献中对 MDR、XDR 和 PDR 的使用较混乱。为便于不同国家医疗机构的流行病

学监测数据收集和比较,需要统一描述和区分细菌对多种抗菌药物耐药的定义。这对流行病学监控、评估对公共健康的影响非常重要。2012 年《Clin Microbiol Infect》杂志发表了瑞典、美国、以色列、希腊、瑞士和澳大利亚等国的专家共同撰写的一篇文章,提出了关于 MDR、XDR 和 PDR 术语国际专家提议的暂行标准定义^[39]。文中对不同的菌种给了不完全相同的定义,主要描述了金葡菌、肠球菌、肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌和不动杆菌 MDR、XDR 和 PDR 的定义,见表 4、表 5A~E。在国内,卫生部颁布的《多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)》中,MDR 主要是指对临床使用的 3 类或 3 类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌,常见的 MDR 包括 MRSA、VRE、产 ESBLs 细菌、耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌科细菌(CRE)[如产 NDM-1 或产碳青霉烯酶(KPC)的肠杆菌科细菌]、耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌(CR-AB)、多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌(MDR/PDR-PA)和多重耐药结核分枝杆菌等。

关于 MDR 菌株流行情况,不同国家和地区存在差异。Gudiol 等^[40]报道了西班牙引起菌血症的 372 株 G⁻杆菌中有 13.7% 是 MDR 株。2006 年 EARSS 监测数据表明 MDR 铜绿假单胞菌占 18%,2007 年

监测数据表明碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌检出率较高国家有希腊(50.5%)、捷克(36.0%)、意大利(32.1%)、德国(31.5%)、克罗地亚(28.1%)等;碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌检出率较高国家分别为希腊(45.9%)和以色列(21.9%)。2004~2008 年法国、德国、英国、意大利和希腊 CR-AB 检出率分别为 1.7%、2.3%、16.7%、26.3% 和 85%^[41]。2005 年日本报道大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 ESBLs 检出率分别为 6.5% 和 11.0%。在亚洲主要国家和地区均不同程度存在 ESBLs 菌株流行^[42]。2010 年我国 CHINET 监测数据表明金葡菌和凝固酶阴性葡萄球菌中甲氧西林耐药株为 51.7% 和 71.6%;大肠埃希菌和克雷伯菌中产 ESBLs 株分别平均为 56.2% 和 43.6%;不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 57.1% 和 58.3%^[38]。早在上世纪 90 年代初期美国纽约市某医院就发生了 MDR 鲍曼不动杆菌引起的爆发流行,随后在其他一些医院也相继发生由 MDR 或 PDR 鲍曼不动杆菌引起的感染流行,引起学者们广泛关注^[43]。许多国家政府相关部门、国际和国内有关耐药监测网都加强了对 MDR、XDR 和 PDR 菌株感染的监控。

表 4 MDR、XDR 和 PDR 细菌的定义^[39]

细菌	MDR	XDR	PDR
金黄色葡萄球菌	分离菌对表 5A 中所列 17 类抗菌药 3 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感	分离菌对表 5A 中所列 17 类抗菌药物中物中 15 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感	对表 5A 中所列的所有抗菌药物均不敏感
肠球菌 ^b	分离菌对表 5B 中所列 11 类抗菌药物中 3 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感	分离菌对表 5B 中所列 11 类抗菌药物中 9 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感	对表 5B 中所列的所有抗菌药物均不敏感
肠杆菌科细菌 ^c	分离菌对表 5C 中所列 17 类抗菌药物中 3 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感	分离菌对表 5C 中所列 17 类抗菌药物中 15 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感	对表 5C 中所列的所有抗菌药物均不敏感
铜绿假单胞菌	分离菌对表 5D 中所列 8 类抗菌药物中 3 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感	分离菌对表 5D 中所列 8 类抗菌药物中 6 类或以上(每类中 1 种或以上)不敏感	对表 5D 中所列的所有抗菌药物均不敏感
不动杆菌	分离菌对表 5E 中所列 9 类抗菌药物中 3 类或以上(每类 1 种或以上)不敏感	分离菌对表 5E 中所列 9 类抗菌药物中 7 类或以上(每类 1 种或以上)不敏感	对表 5E 中所列的所有抗菌药物均不敏感

注:a,所有 MRSA 菌株均被定义为 MDR,因为 MRSA 对除抗 MRSA 头孢菌素以外的所有 β -内酰胺类药物耐药(如青霉素类、头孢菌素、 β -内酰胺酶抑制剂类以及碳青霉烯类等);b,当 1 个菌株对某一类抗菌药物天然耐药时,在应用定义的标准前应将这类药物从表中去除,当计算分离菌株对不敏感药物的种类时,不应计数这类药物;c,当 1 个菌株对某一种抗菌药物或某一类药物天然耐药时,在应用定义的标准前应将这种或这类药物从表中去除,当计算分离菌株对敏感药物的数量或种类时,不应计数这类药物。

表 5A 抗葡萄球菌药物种类^[39]

抗菌药物种类	抗菌药物
氨基糖苷类	庆大霉素
安莎霉素类	利福平
抗-MRSA 头孢菌素	头孢洛林
抗葡萄球菌 β-内酰胺类(或头霉素类)	苯唑西林(或头孢西丁) ^a
氟喹诺酮类	环丙沙星 莫西沙星
叶酸代谢途径抑制剂	复方新诺明
Fucidanes	夫西地酸
糖肽类	万古霉素 替考拉宁 泰拉万星
甘氨酸类	替加环素
林可酰胺类	克林霉素
脂肽类	达托霉素
大环内酯类	红霉素
恶唑烷酮类	利奈唑胺
苯丙醇类	氯霉素
磷酸酸类	磷霉素
链阳霉素类	喹奴普汀-达福普汀
四环素类	四环素 多西环素 米诺环素

表 5B 抗肠球菌药物种类^[39]

抗菌药物种类	抗菌药物	天然耐药 ^a
氨基糖苷类(链霉素除外)	庆大霉素(高水平)	
链霉素	链霉素(高水平)	
碳青霉烯类	亚胺培南 美罗培南 多利培南	屎肠球菌
氟喹诺酮类	环丙沙星 左氧氟沙星 莫西沙星	
糖肽类	万古霉素 替考拉宁 替加环素	
甘氨酸类	替加环素	
脂肽类	达托霉素	
恶唑烷酮类	利奈唑胺	
青霉素类	氨苄西林	
链阳霉素类	喹奴普汀-达福普汀	粪肠球菌
四环素类	多西环素	
米诺环素		

注:a, 当 1 个菌株对某一类抗菌药物天然耐药时, 在应用定义的标准前应将这类药物从表中去除, 当计算分离菌株对不敏感药物的种类时, 不应计数这类药物。

表 5C 抗肠杆菌科细菌药物种类^[39]

抗菌药物种类	抗菌药物	天然耐药 ^a
氨基糖苷类	庆大霉素 妥布霉素 阿米卡星 奈替米星	雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌 雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌 雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌
抗-MRSA 头孢菌素	头孢洛林(被批准仅用于大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及产酸克雷伯菌)	
抗假单胞菌青霉素类 + β-内酰胺酶抑制剂	替卡西林-克拉维酸	霍尔曼埃希菌
碳青霉烯类	哌拉西林-他唑巴坦	霍尔曼埃希菌
非超广谱头孢菌素类; 一、二代头孢菌素	厄他培南 亚胺培南 美罗培南 多利培南 头孢唑啉	弗劳地柠檬酸杆菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、蜂房哈夫尼亚菌、摩根摩根菌、潘尼变形菌、普通变形菌、雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌、黏质沙雷菌
超广谱头孢菌素; 三、四代头孢菌素	头孢吡辛 头孢噻肟或头孢曲松 头孢他啶 头孢吡肟	摩根摩根菌、潘尼变形菌、普通变形菌、黏质沙雷菌
头霉素类	头孢西丁 头孢替坦	弗劳地柠檬酸杆菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、蜂房哈夫尼亚菌 弗劳地柠檬酸杆菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、蜂房哈夫尼亚菌
氟喹诺酮类	环丙沙星	
叶酸代谢途径抑制剂	复方新诺明	
甘氨酸类	替加环素	摩根摩根菌、奇异变形菌、潘尼变形菌、普通变形菌、雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌
单环 β-内酰胺类	氨曲南	

续表 5C

抗菌药物种类	抗菌药物	天然耐药 ^a
青霉素类	氨苄西林	柯氏柠檬酸杆菌、弗劳地柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、霍尔曼埃希菌、蜂房哈夫尼亚菌、克雷伯菌属、摩根摩根菌、潘尼变形菌、普通变形菌、雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌、黏质沙雷菌
青霉素类 + β-内酰胺酶抑制剂	阿莫西林-克拉维酸	弗劳地枸橼酸杆菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、蜂房哈夫尼亚菌、摩根摩根菌、雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌、黏质沙雷菌
	氨苄西林-舒巴坦	柯氏柠檬酸杆菌、弗劳地柠檬酸杆菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、哈夫尼亚菌、雷极普罗威登菌、黏质沙雷菌
苯丙醇类	氯霉素	
磷霉素类	磷霉素	
多黏菌素类	黏菌素	摩根摩根菌、奇异变形菌、潘尼变形菌、普通变形菌、雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌、黏质沙雷菌
四环素类	四环素	摩根摩根菌、奇异变形菌、潘尼变形菌、普通变形菌、雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌
	多西环素	摩根摩根菌、潘尼变形菌、普通变形菌、雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌
	米诺环素	摩根摩根菌、潘尼变形菌、普通变形菌、雷极普罗威登菌、斯图普罗威登菌

注:a, 当 1 个菌株对某一种抗菌药物或某一类药物天然耐药时, 在应用定义的标准前应将这种或这类药物从列表中去除, 当计算分离菌株对敏感药物的数量或种类时, 则不应计数这类药物。

表 5D 抗假单胞菌药物种类^[39]

抗菌药物种类	抗菌药物
氨基糖苷类	庆大霉素、妥布霉素、奈替米星、奈替米星
抗假单胞菌碳青霉烯类	亚胺培南、美罗培南、多利培南
抗假单胞菌头孢菌素类	头孢他啶、头孢吡肟
抗假单胞菌氟喹诺酮类	环丙沙星、左氧氟沙星
抗假单胞菌青霉素类 + β-内酰胺酶抑制剂	替卡西林-克拉维酸、哌拉西林-他唑巴坦
单环 β-内酰胺类	氨曲南
磷霉素类	磷霉素
多黏菌素类	黏菌素、多黏菌素 B

表 5E 抗不动杆菌药物种类^[39]

抗菌药物种类	抗菌药物
氨基糖苷类	庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、奈替米星
抗假单胞菌碳青霉烯类	亚胺培南、美罗培南、多利培南
抗假单胞菌氟喹诺酮类	环丙沙星、左氧氟沙星
抗假单胞菌青霉素类 + β-内酰胺酶抑制剂	哌拉西林-他唑巴坦、替卡西林-克拉维酸
超广谱头孢菌素类	头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟
叶酸代谢途径抑制剂	复方新诺明
青霉素类 + β-内酰胺酶抑制剂	氨苄西林-舒巴坦
多黏菌素类	黏菌素、多黏菌素 B
四环素类	四环素、多西环素、米诺环素

菌药物, 不需多长时间, 即有耐药菌株出现, 如利奈唑胺^[44], 因此细菌耐药是不可避免的。如何控制或减缓耐药性的发展? 多年来, 许多不同解决方案被有关专家和 WHO、CDC 等所推荐。方案涉及严格控制对抗菌药物的使用、正确地开处方(对治疗感冒和其他病毒感染不使用抗生素)、无医师处方严禁出售抗菌药物(减少不必要使用抗菌药物) 以及控制在畜牧业和农业中抗菌药物的应用等。这些措施的实施在某些发达国家取得了一定效果, 如在荷兰和斯堪的纳维亚半岛已成功降低细菌耐药水平, 但还有许多工作需要坚持和努力^[45]。尽管某些抗菌药物耐药还较少见(如 MRSA 中的万古霉素耐药以及利奈唑胺耐药), 但当前有限的监测数据显示抗菌药物耐药性在某些特定的基因型具有升高趋势(如编码 CTX-M ESBLs 的基因), 并且达到世界流行的程度。临床和商业的压力、对人和动物的抗菌药物使用以及全球人口和食品的流动致使 MDR 菌株在世界范围内传播, 耐药基因将持续成为问题。增加对老的抗菌药物的使用也不太可能见效, 因为在希腊已经出现了对黏菌素耐药的克雷伯菌^[46]。许多鼓励谨慎使用抗菌药物措施已被推荐, 随着这些措施开展的同时, 应提高人们对耐药性、地理环境、治疗以及传播方式间相互作用的认识。耐药性发展仍将比抗感染新药开发快速, 只能希望控制或减缓耐药性发展速度。对抗多重耐药菌株感染, 疫苗的研制和利用是今后努力的方向之一。

4 展望

细菌耐药性发展越来越快, 即便是新上市的抗

5 参考文献

- [1] Klugman KP. The successful clone; the vector of dissemination of resistance in *Streptococcus pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 50 (Suppl S2): 1-5.
- [2] Leplae R, Lima-Mendez G, Toussaint A. A first global analysis of plasmid encoded proteins in the ACLAME database [J]. FEMS Microbiol Rev, 2006, 30 (6): 980-994.
- [3] Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59 (2): 165-174.
- [4] Cantón R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic [J]. Curr Opin Microbiol, 2006, 9 (5): 466-475.
- [5] Guembe M, Cercenado E, Alcalá L, et al. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007 [J]. Rev Esp Quimioter, 2008, 21 (3): 166-173.
- [6] Hawkey PM. Prevalence and clonality of extended-spectrum β -lactamases in Asia [J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14 (Suppl 1): 159-165.
- [7] Liu W, Chen L, Li H, et al. Novel CTX-M β -lactamase genotype distribution and spread into multiple species of Enterobacteriaceae in Changsha, Southern China [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63 (5): 895-900.
- [8] Jacoby GA. AmpC β -lactamases [J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22 (1): 161-182.
- [9] Ding H, Yang Y, Lu Q, et al. The prevalence of plasmid-mediated AmpC β -lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from five children's hospitals in China [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27 (10): 915-921.
- [10] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases [J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20 (3): 440-458.
- [11] Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively druG⁻ resistant and pandruG⁻ resistant Gram-negative bacilli in Europe [J]. Euro Surveill, 2008, 13 (47): pii:19045.
- [12] Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update [J]. Curr Opin Infect Dis, 2008, 21 (4): 367-271.
- [13] Herbert S, Halvorsen DS, Leong T, et al. Large outbreak of infection and colonization with gram-negative pathogens carrying the metallo- β -lactamase gene bla_{IMP-4} at a 320-bed tertiary hospital in Australia [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007, 28 (1): 98-101.
- [14] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study [J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10 (9): 597-602.
- [15] 孙长贵. 产 NDM-1 酶细菌研究进展 [J]. 实验与检验医学, 2011, 29 (2): 99-101.
- [16] Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54 (3): 969-976.
- [17] Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51 (2): 763-765.
- [18] Nordmann P, Naas Y, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. Emerging Infectious Diseases, 2011, 17 (10): 1791-1798.
- [19] 姚慧琳, 范德胜, 陆士海, 等. 产 KPC-2 型碳青霉烯酶肠杆菌整合子分布研究 [J]. 临床检验杂志, 2012, 30 (4): 281-283.
- [20] 严育忠, 华静, 范惠清, 等. 1 株泛耐药肺炎克雷伯菌耐药机制的研究 [J]. 临床检验杂志, 2012, 30 (4): 426-429.
- [21] Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60 (3): 470-482.
- [22] Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57 (3): 373-383.
- [23] Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance: A multifaceted threat [J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22 (4): 664-689.
- [24] Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid [J]. Lancet, 1998, 351 (9105): 797-799.
- [25] Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase [J]. Nat Med, 2006, 12 (1): 83-88.
- [26] Collignon P, Gosbell I, Vickery A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia. Australian Group on Antimicrobial Resistance [J]. Lancet, 1998, 352 (9122): 145-146.
- [27] King MD, Humphrey BJ, Wang YF, et al. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections [J]. Ann Intern Med, 2006, 144 (5): 309-317.
- [28] International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements. Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCC_{mec}): guidelines for reporting novel SCC_{mec} elements [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53 (12): 4961-4967.
- [29] Valsesia G, Rossi M, Bertschy S, et al. Emergence of SCC_{mec} type IV and SCC_{mec} type V methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the panton-valentine leukocidin genes in a large academic teaching hospital in central Switzerland: external invaders or persisting circulators? [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48 (3): 720-727.
- [30] Saiman LM, O'Keefe M, Graham III PL, et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women [J]. Clin Infect Dis, 2003, 37 (10): 1313-1319.
- [31] Strandén AR, Adler FH, Flückiger U, et al. Emergence of SCC_{mec} type IV as the most common type of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital [J]. Infection, 2009, 37 (1): 44-48.
- [32] Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat [J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5 (5): 275-286.
- [33] Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria [J]. Am J Infect Control, 2006, 34 (5 Suppl 1): S3-S10.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus*

- aureus resistant to vancomycin-United States, 2002 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002, 51(26):565-567.
- [35] Chang S, Sievert DM, Hageman JC, *et al.* Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene[J]. N Engl J Med, 2003, 348(14):1342-1347.
- [36] Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria[J]. Am J Med, 2006, 119(6A):S11-S19.
- [37] Werner G, Coque TM, Hammerum AM. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe [J]. Eurosurveillance, 2008, 13(47):8-18.
- [38] 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(5):321-329.
- [39] Magiorakos AS, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug⁻ resistant, extensively druG⁻ resistant and pandrug⁻ resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(3):268-281.
- [40] Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, *et al.* Bacteraemia due to multidrug⁻ resistant gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(3):657-663.
- [41] Souli M, Galani I, Giamarellou H, *et al.* Emergence of extensively druG⁻ resistant and pandrug⁻ resistant gram-negative bacilli in Europe[J]. Eurosurveillance, 2008, 13(47):30-40.
- [42] Hawkey PM. Prevalence and clonality of extended-spectrum β -lactamases in Asia[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(Suppl 1):159-165.
- [43] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen [J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3):538-582.
- [44] Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, *et al.* Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 45(7):2154-2156.
- [45] Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2010, 74(3):417-433.
- [46] Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, *et al.* Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(4):786-790.

(收稿日期:2012-08-31)

(本文编辑:刘群,陈维忠)



读者安秀杨先生祝贺本刊创刊 30 周年书法作品