

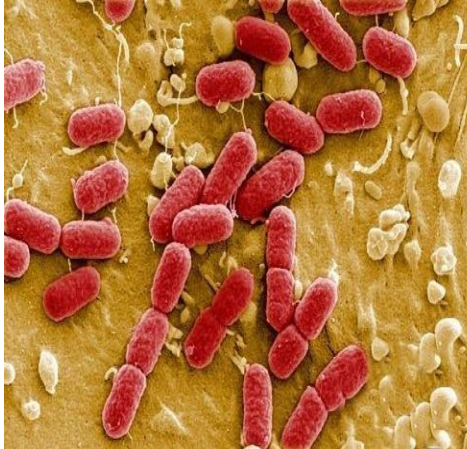
# 中国细菌耐药发展 细菌耐药监测数据的分析和利用

吕媛  
2014. 8



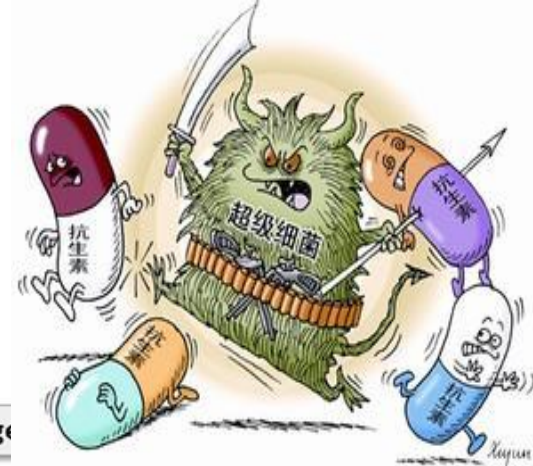
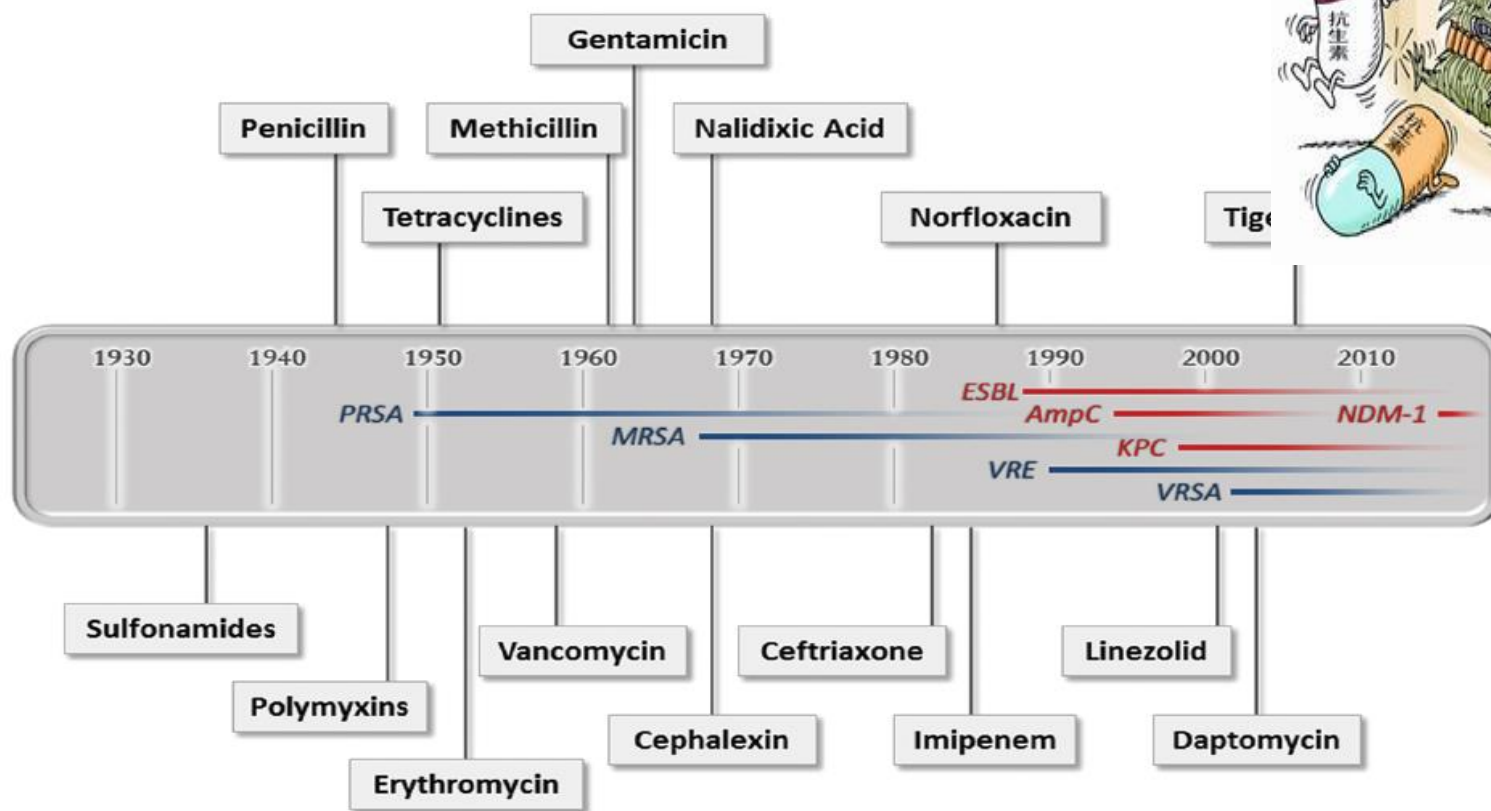
北京大学 临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology



# 中国细菌耐药发展

## 细菌耐药监测数据的分析和利用



# ESKAPE/ESCAPE



*Enterococcus faecium*

*Staphylococcus aureus*

*Klebsiella pneumoniae/Clostridium difficile*

*Acinetobacter baumannii*

*Pseudomonas aeruginosa*

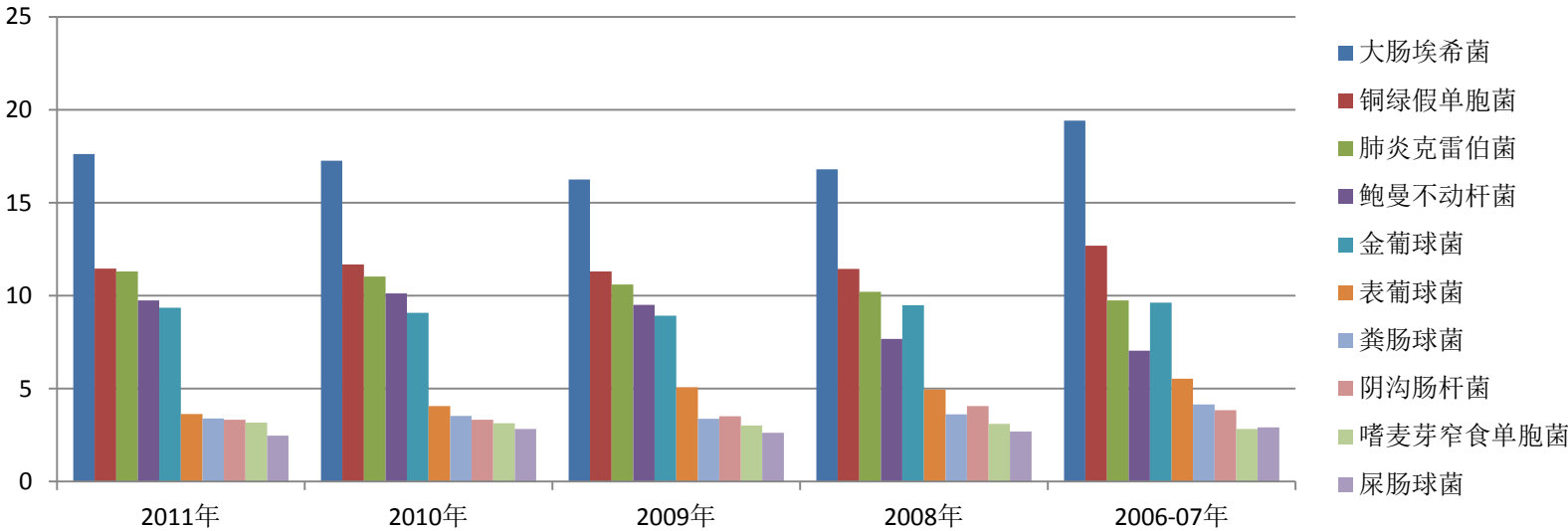
*Enterobacter spp/Enterobacteriaceae*



北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology

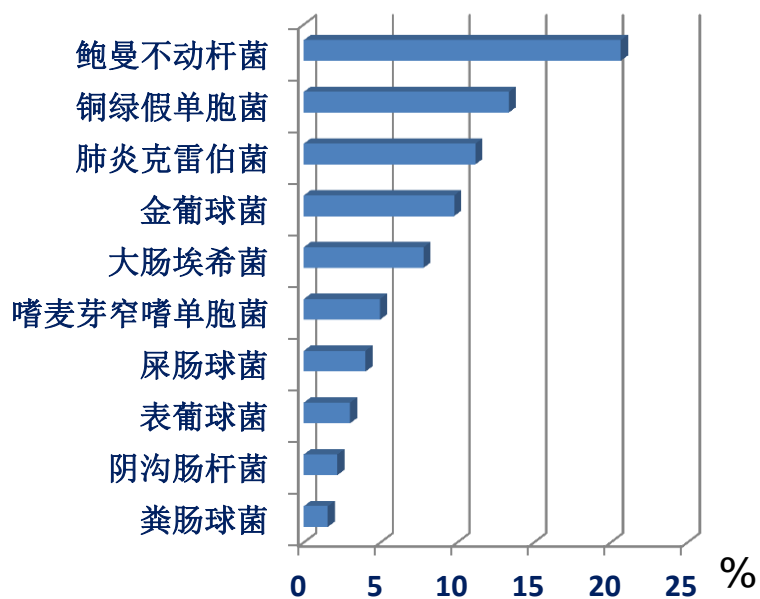
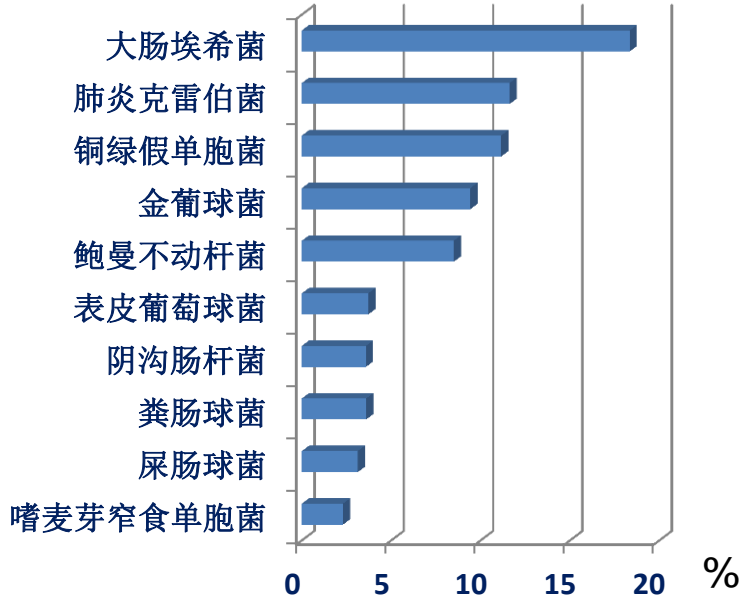
# 2006-2011年细菌分离率



住院

ICU

不同来源细菌构成  
(2011)

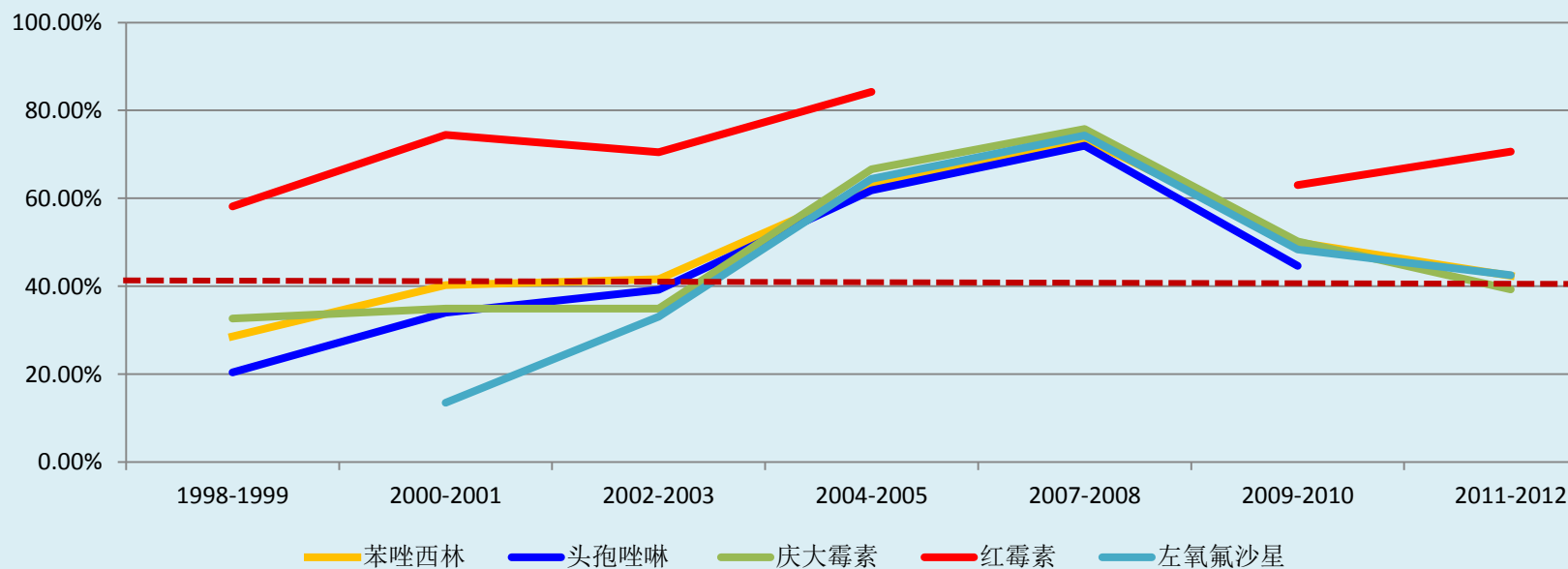
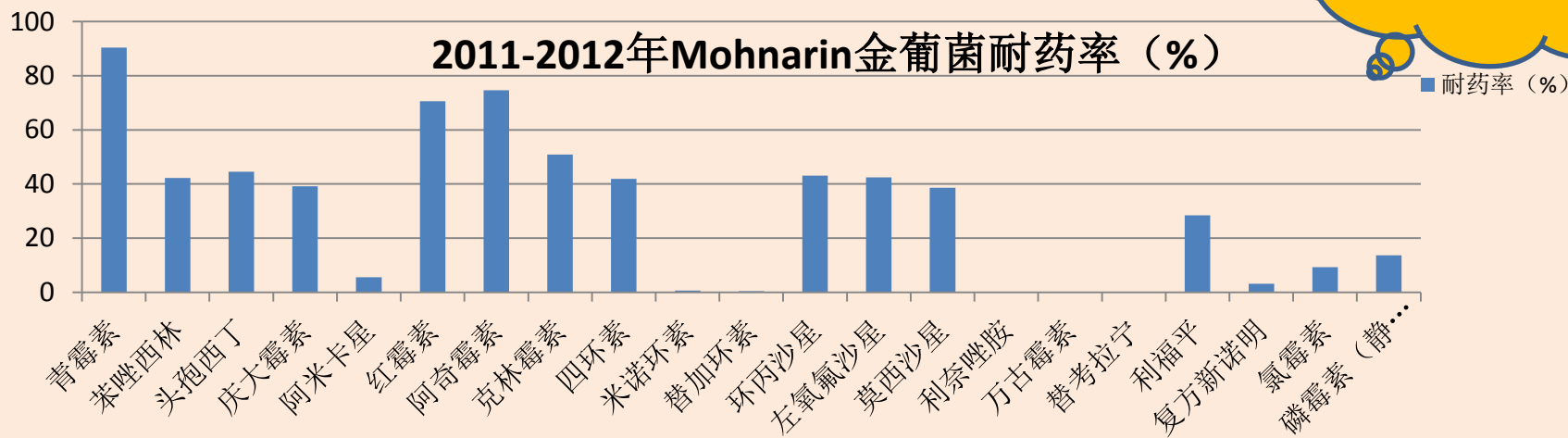


北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology

# 金黄色葡萄球菌耐药

工作狂

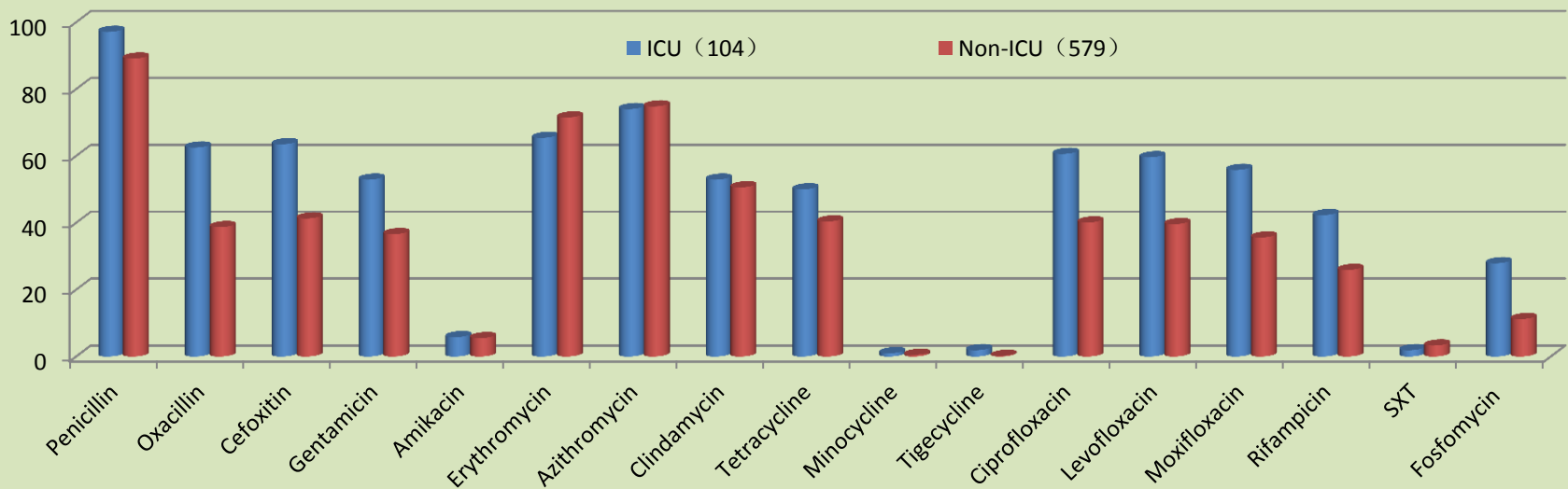
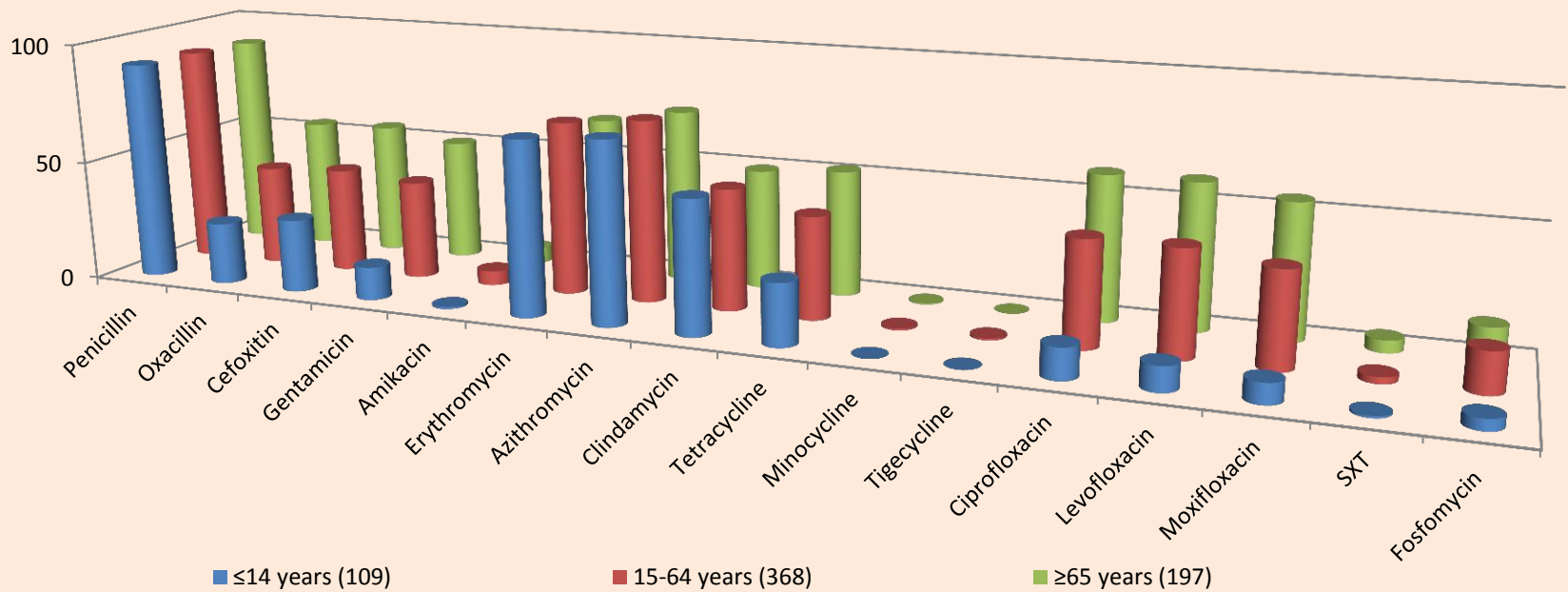


◆数据来源于 Mohnarin (卫生部细菌耐药监测网, 2004年成立) 中心监测网和BRSSG (中国细菌耐药监测研究组, 1998年成立, 北京大学临床药理研究所牵头)。

◆替加环素: 此处指不敏感率; 磷霉素: 采用EUCAST磷霉素静脉折点判定 ( $S: \leq 32 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $R: \geq 64 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )



# 不同来源金葡球菌耐药率 (2011-2012)

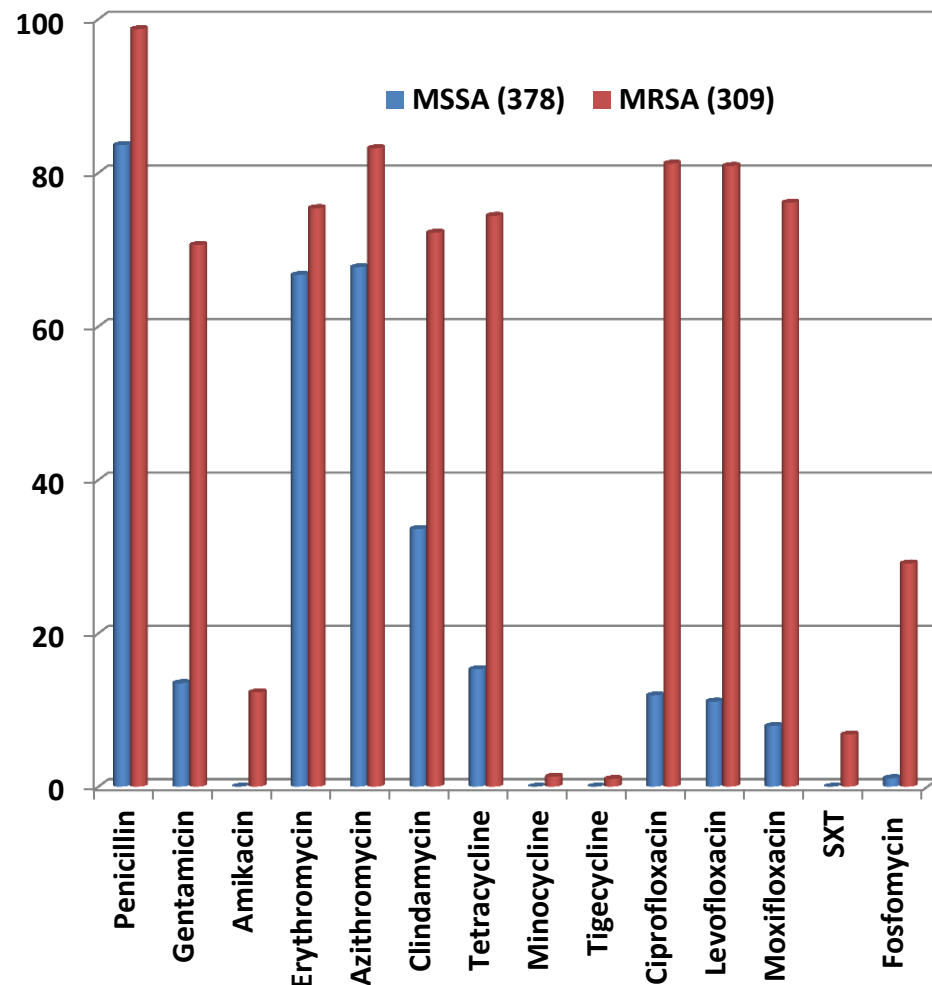
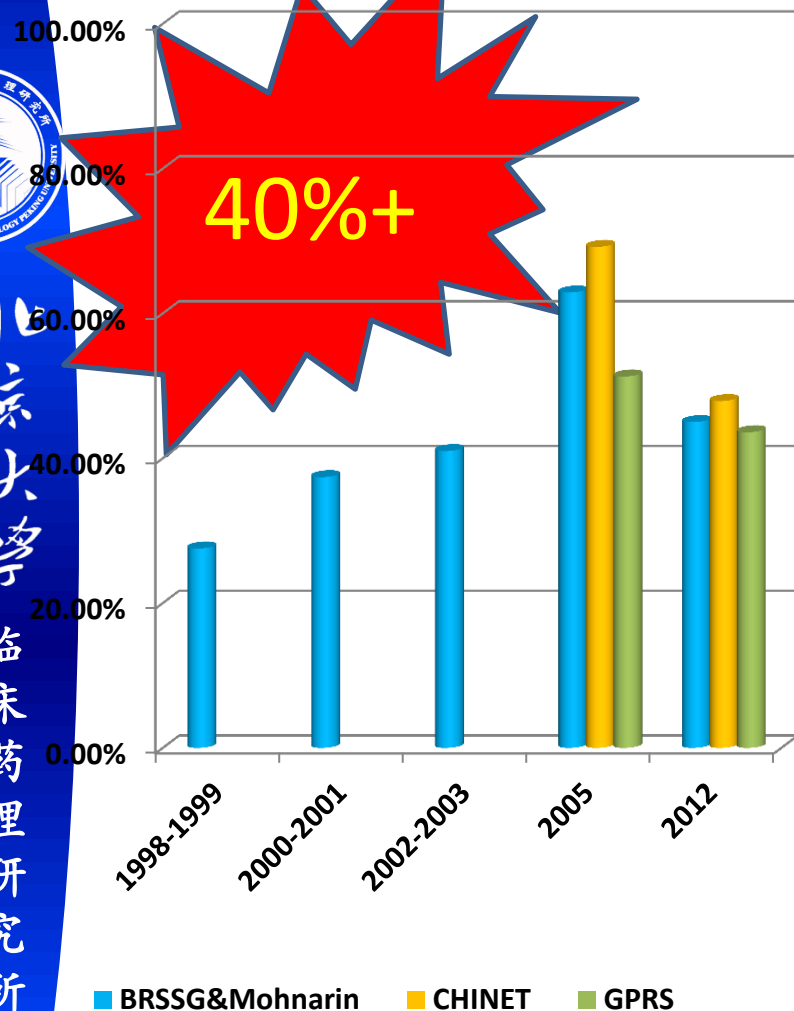


# MRSA菌株流行和MDR特点



Peking University Institute of Clinical Pharmacology

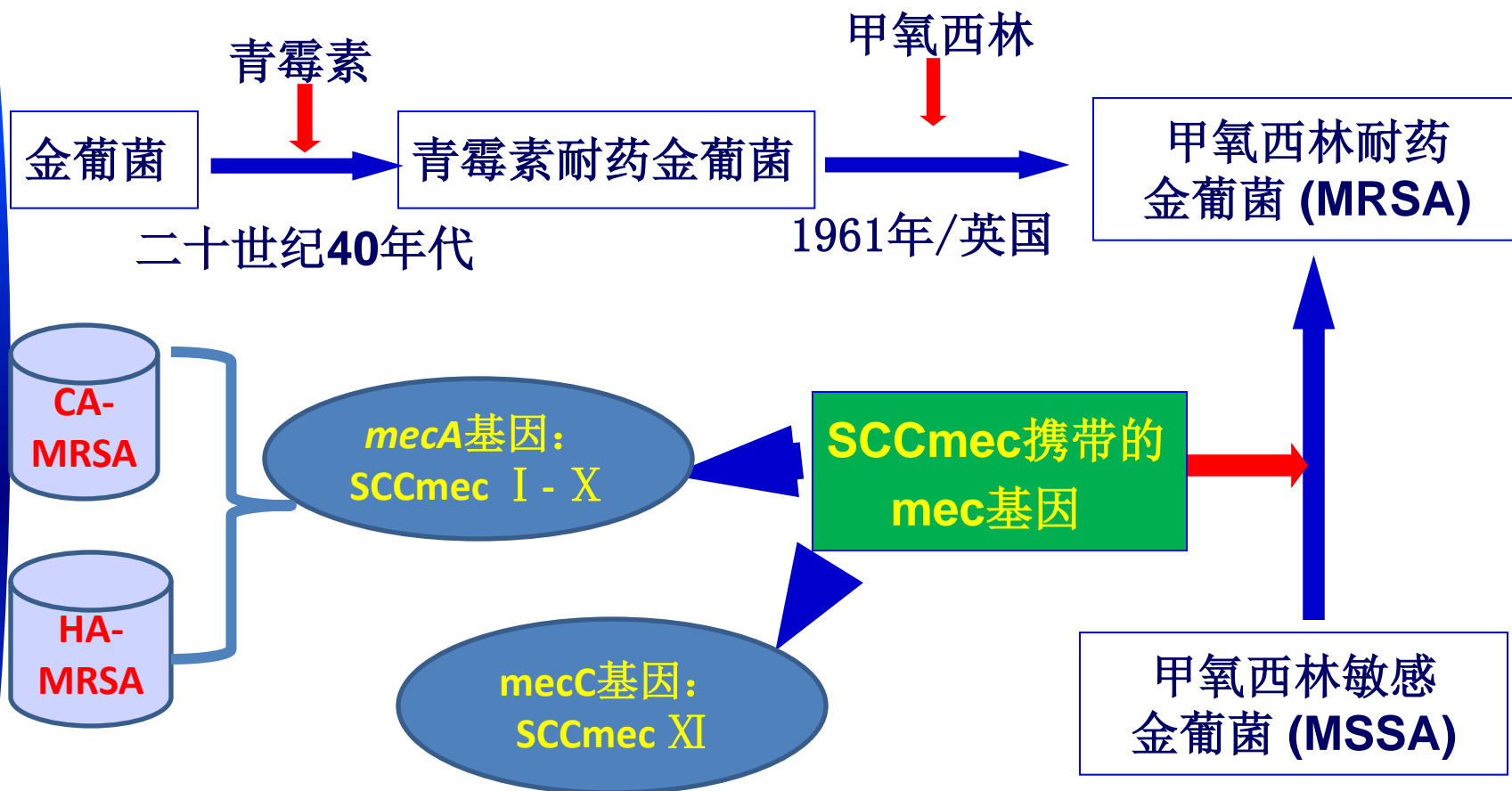
北京大学临床药理研究所



2011-2012

- ◆ CHINET: 2005年成立, 上海华山医院牵头。
- ◆ GPRS(革兰阳性菌耐药监测): 2005年建立, 北京大学人民医院牵头。
- ◆ Mohnarin&BRSSG(卫生部细菌耐药监测网) 中心监测网和 (中国细菌耐药监测研究组, 北京大学临床药理研究所牵头)。

# 甲氧西林耐药金葡菌 (MRSA)



◆ *mecC*: 2011年报道与*mecA*在基因水平有69%同源性，目前只在欧洲国家报道；多在动物源菌株检测到；人源MRSA中*mecC*检出率：0.08%-5.9%

# CA-MRSA 与HA-MRSA特征比较

## CA-MRSA

危险人群

儿童身体密切接触

SCC-Mec IV V

毒素 多种

PVL 常见 (>95%)

相关症状

皮肤软组织感染 感冒后坏死性肺炎

耐药情况

只对 $\beta$ -内酰胺类耐药 对克林磺胺类敏感

## HA-MRSA

危险人群

长期医疗设施 糖尿病 血透ICU  
导管放置患者

SCC-Mec I II III

毒素 少

PVL 罕见 (<5%)

相关症状

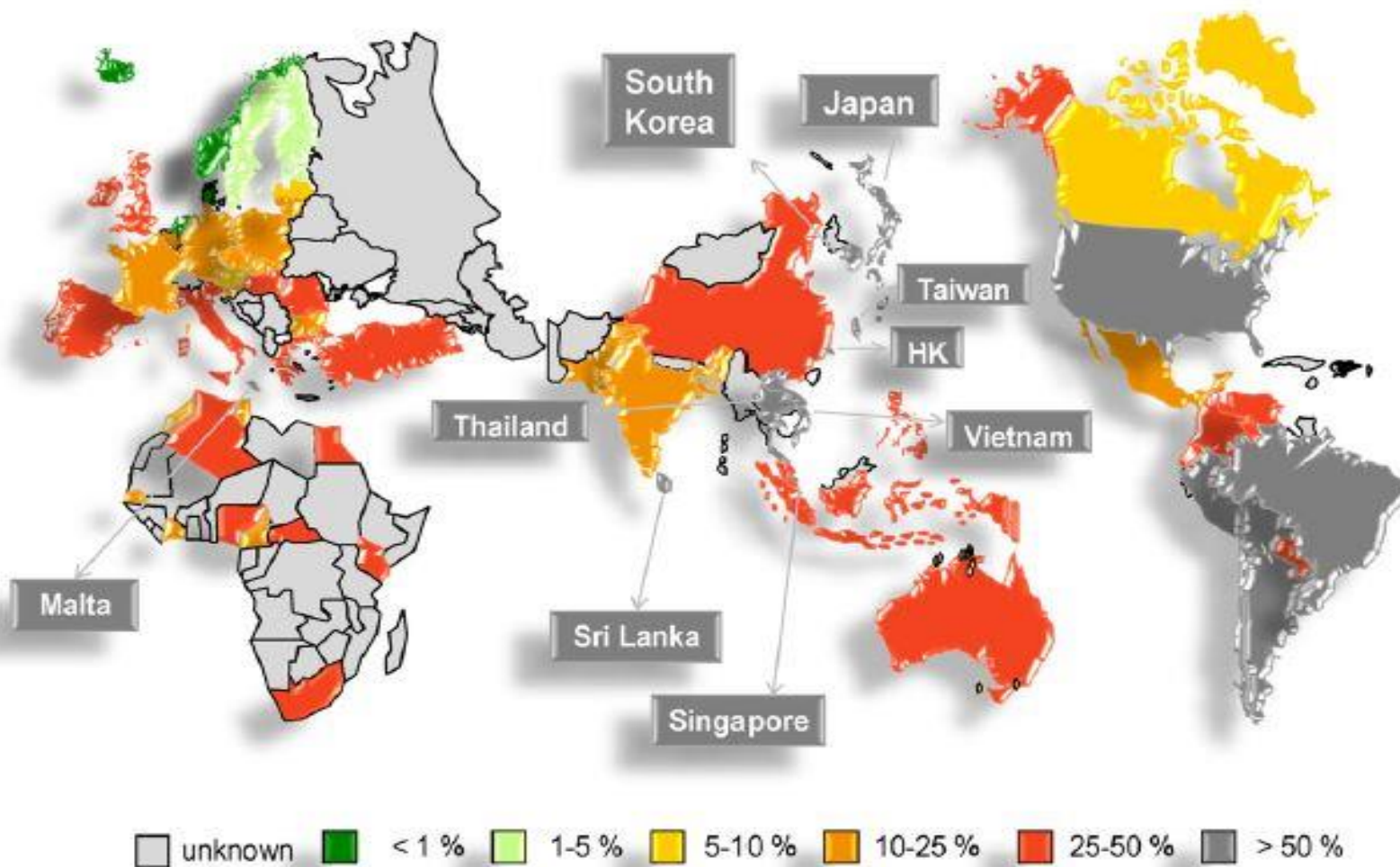
HAP, 导管相关泌尿系感染

耐药情况

对各种药耐药 对糖肽类药敏感

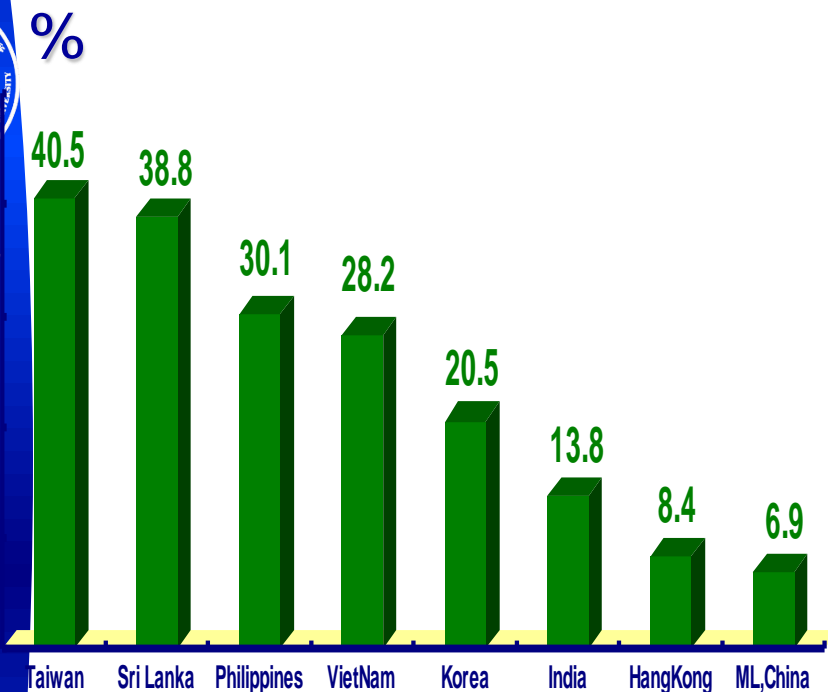


# 全球HA-MRSA流行情况



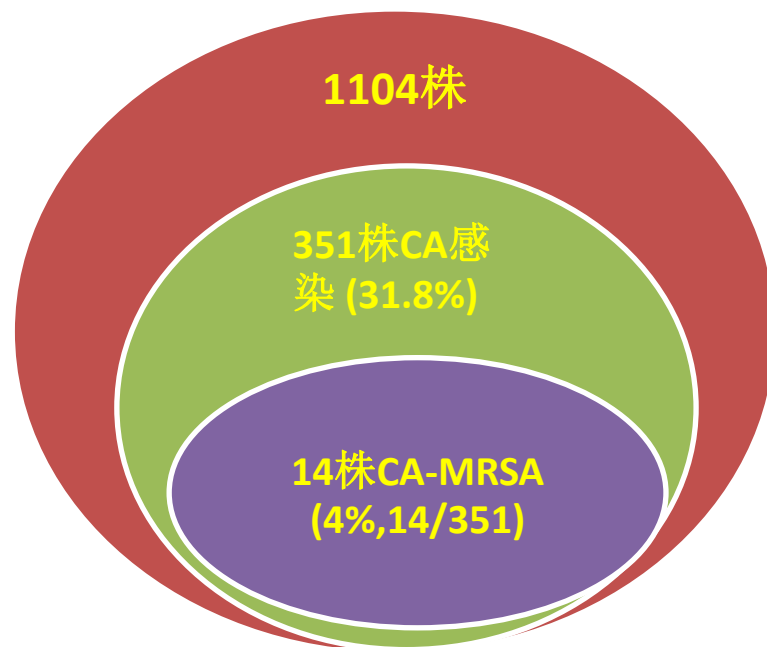
# 亚洲国家CA-MRSA 流行情况

# 中国CA-MRSA 流行情况



## ANSORP Surveillance in Asia-2005-6

◆ Song JH, Hsueh PR et al. ANSORP 2006 data



2008-2009分离自北京儿童医院门诊手术室的SA

◆ 另一项对2005-2006年分离自我国5大儿童医院4254株金葡研究: 1.7%(73株)为MRSA, 可以获得临床信息的菌株有56株, 其中CA-MRSA有29株。



# 美国1998-2007年MRSA的流行情况

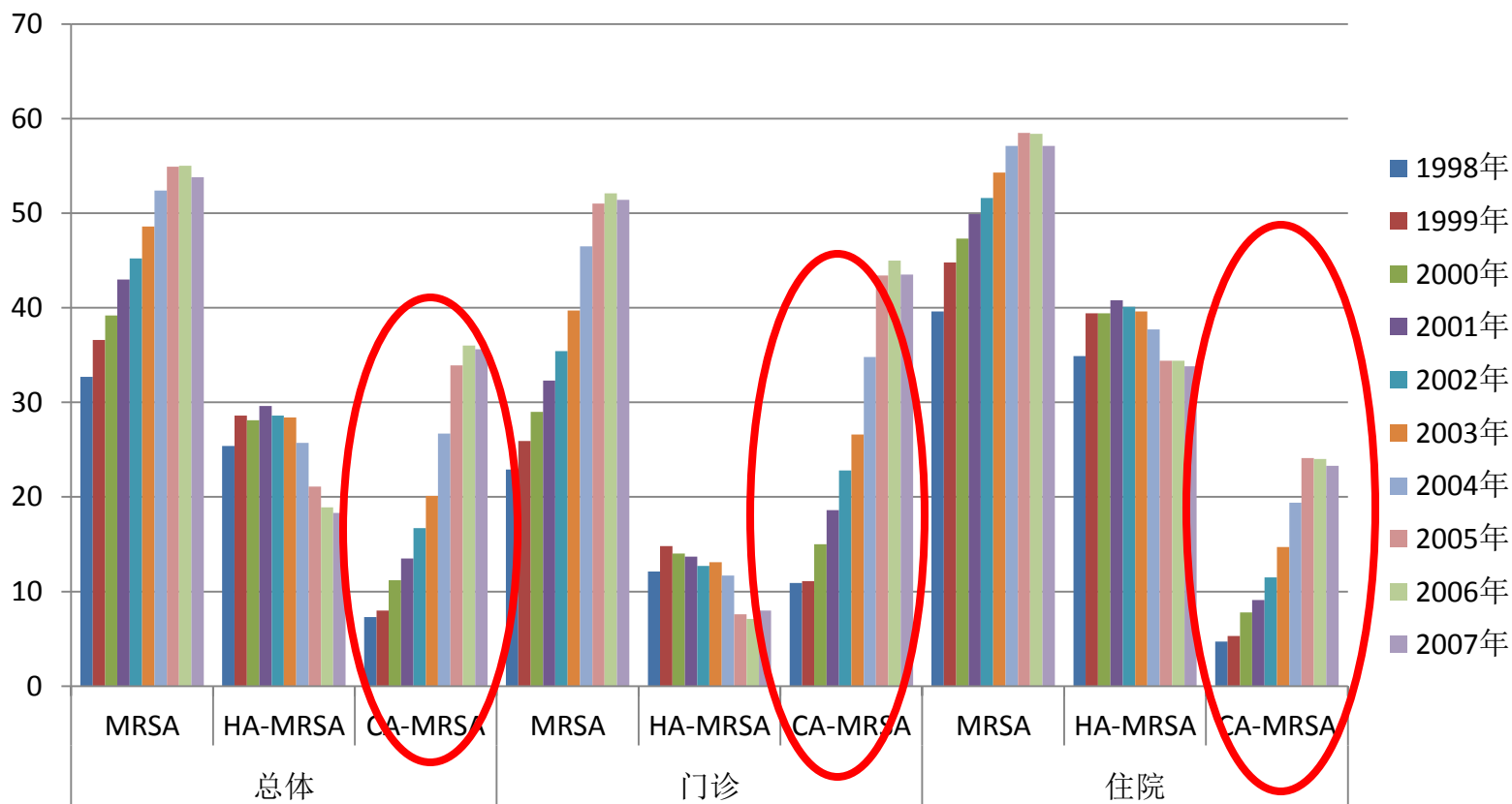


图:1998-2007,美国, 门诊病人和住院病人MRSA、HA-MRSA、CA-MRSA的检出率 (%)

**MRSA流行率整体呈上升趋势, CA-MRSA的检出率逐渐增加!**

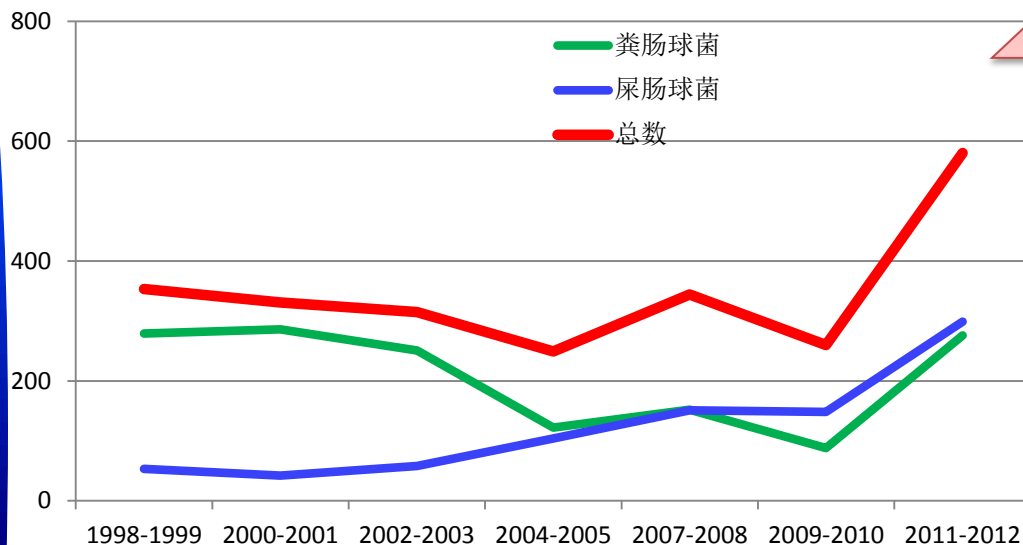
# 肠球菌耐药信息



Peking University Institute of Clinical Pharmacology

北京大学 临床药理研究所

数量



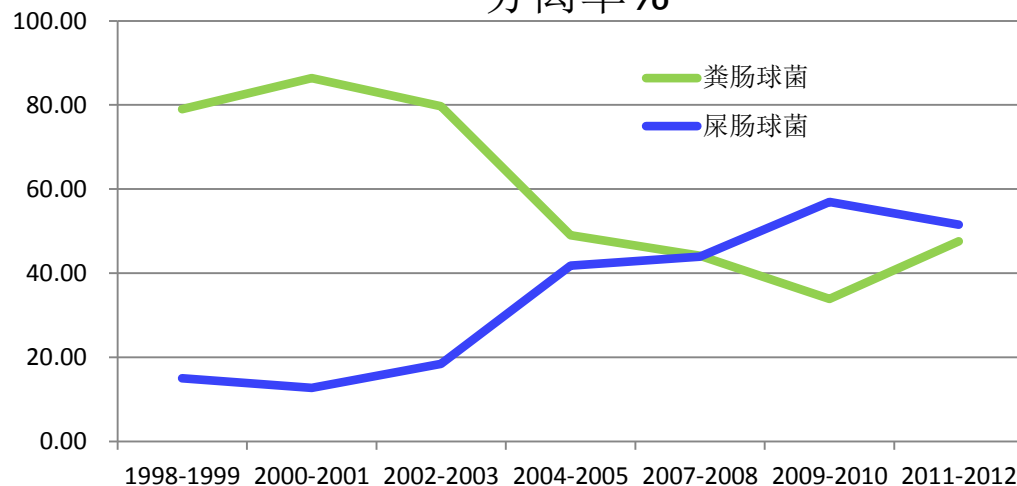
肠球菌分离量增加;

屎肠球菌分离率增加;

ICU屎肠球菌分离率高。

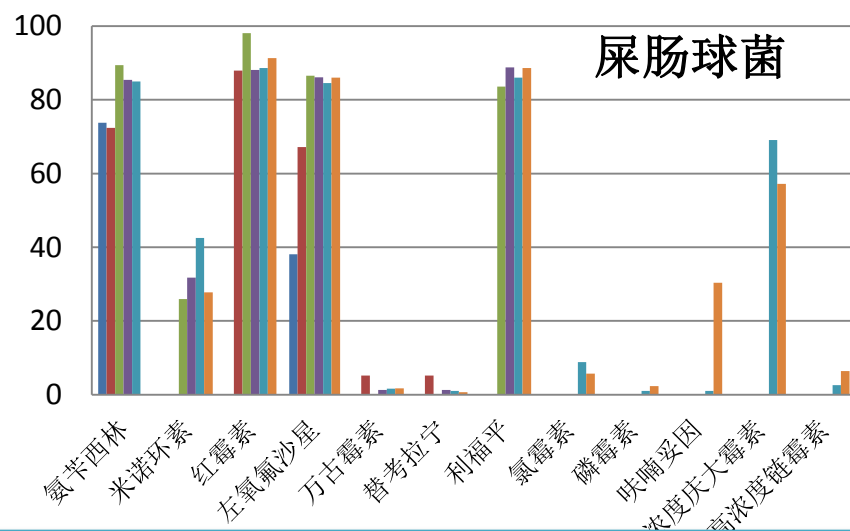
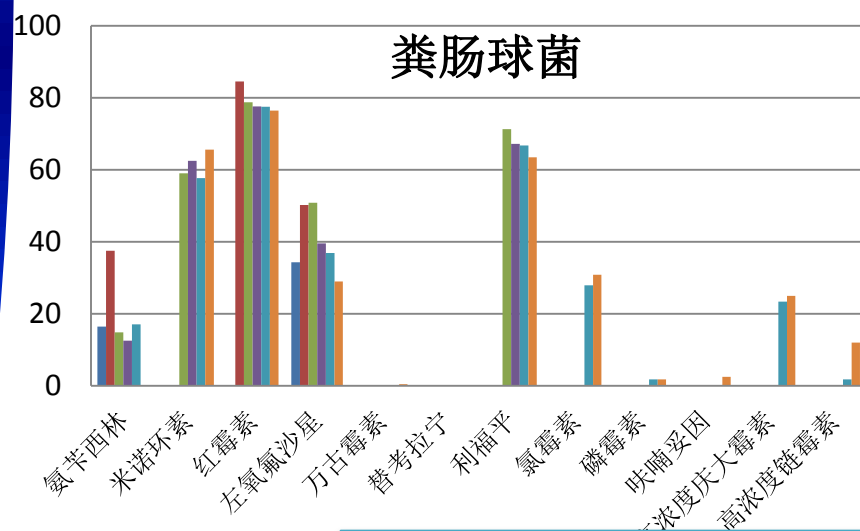
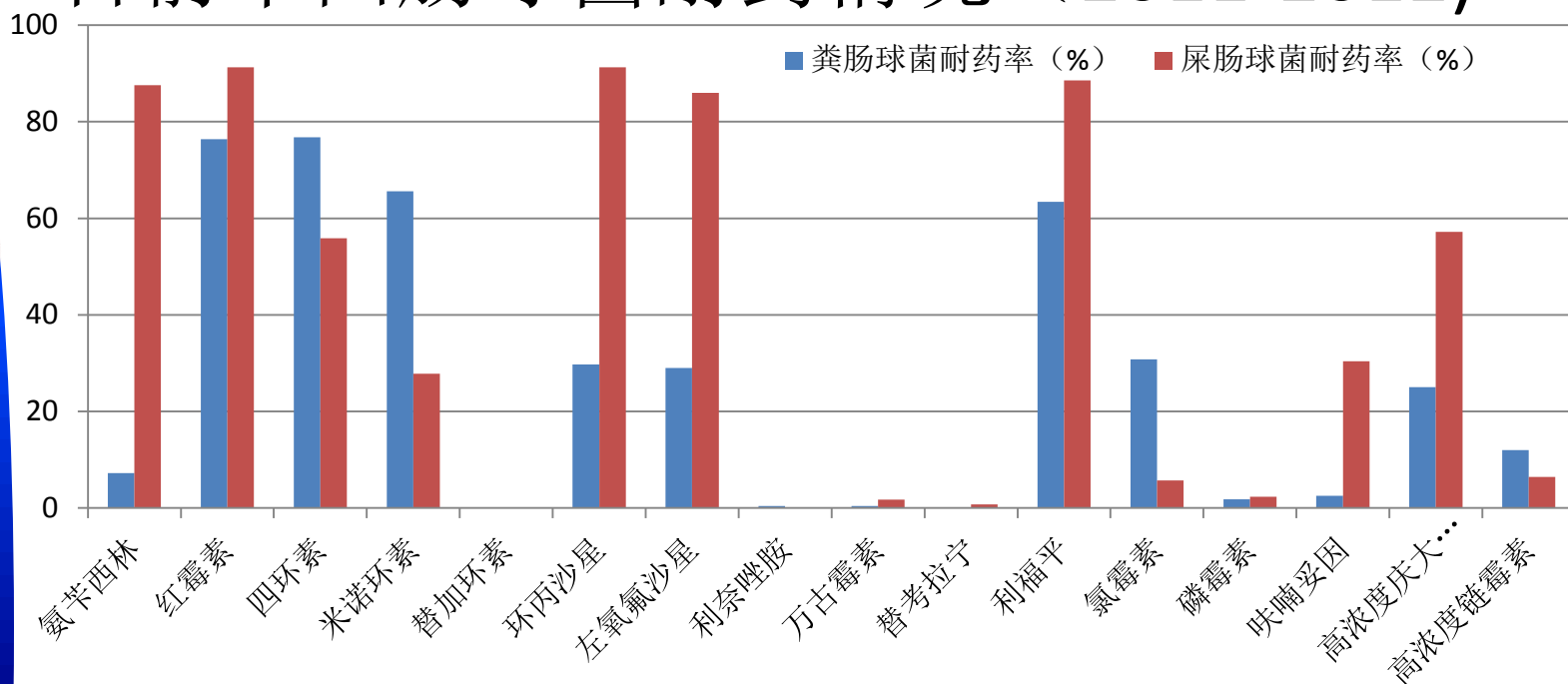
<i>E. Faecium/E. faecalis</i>	
ICU	77/29
Non-ICU	218/243

分离率%





# 目前中国肠球菌耐药情况 (2011-2012)

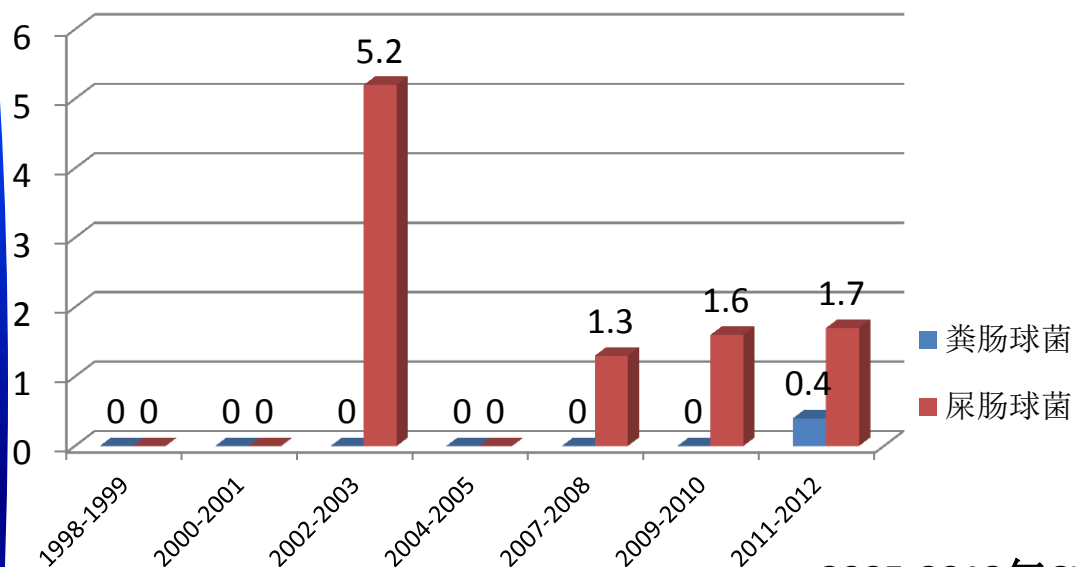


自左向右: 2000-01, 2002-03, 2004-05, 2007-08, 2009-10, 2011-12年BRSSG & MOHNARIN

◆ 替加环素: FDA折点 ( $S: \leq 0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ): 2000-2012N年BRSSG & MOHNARIN (从左向右)

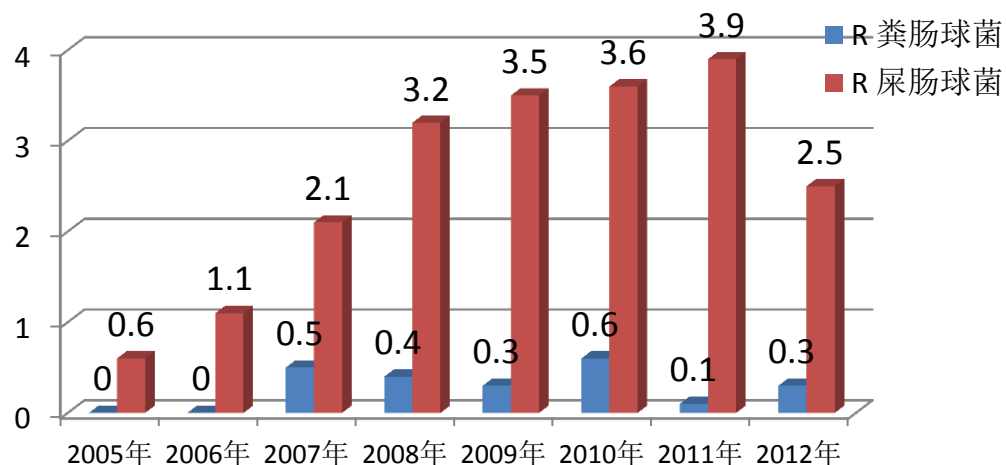
# 中国VRE分离率

1998-2012年 BRSSG & Mohnarin VRE分离率



◆ 中国VRE检出率整体较低, 5%以下

2005-2013年CHINET监测VRE分离率



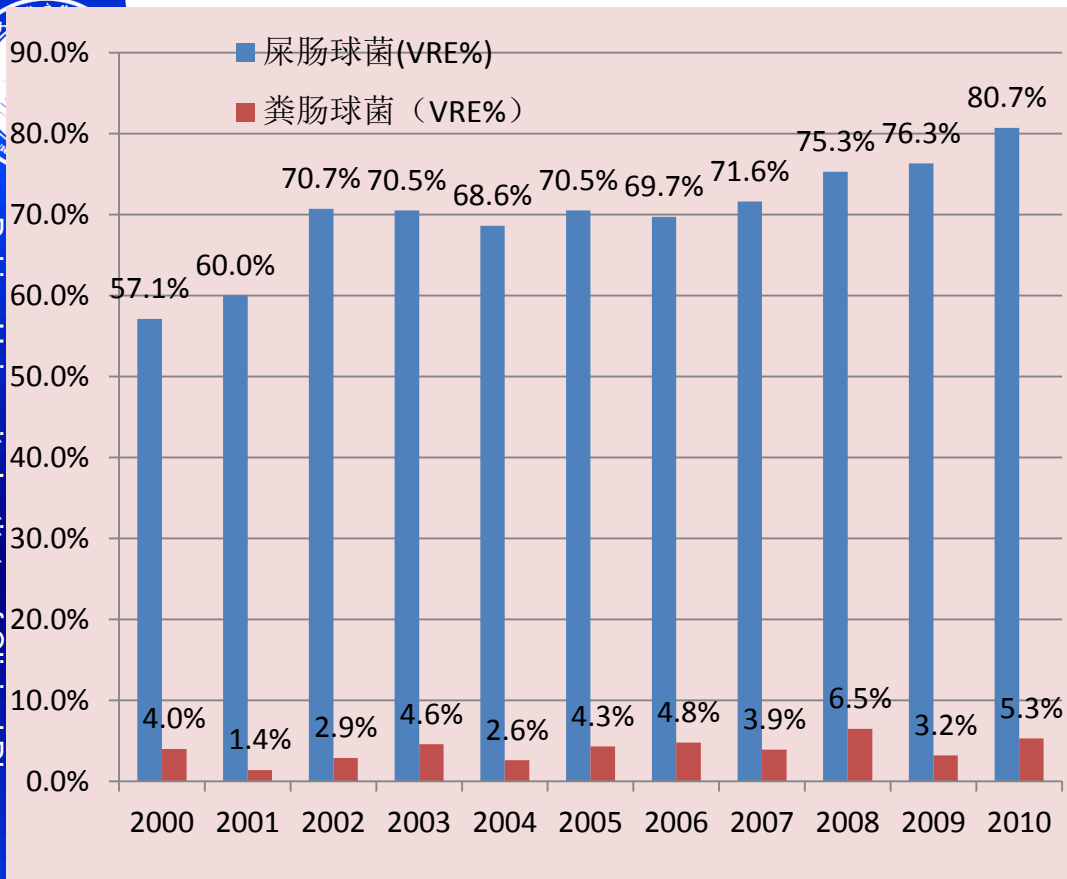
Vancomycin-resistant enterococci (VRE)



北京大学  
临床药理学研究所

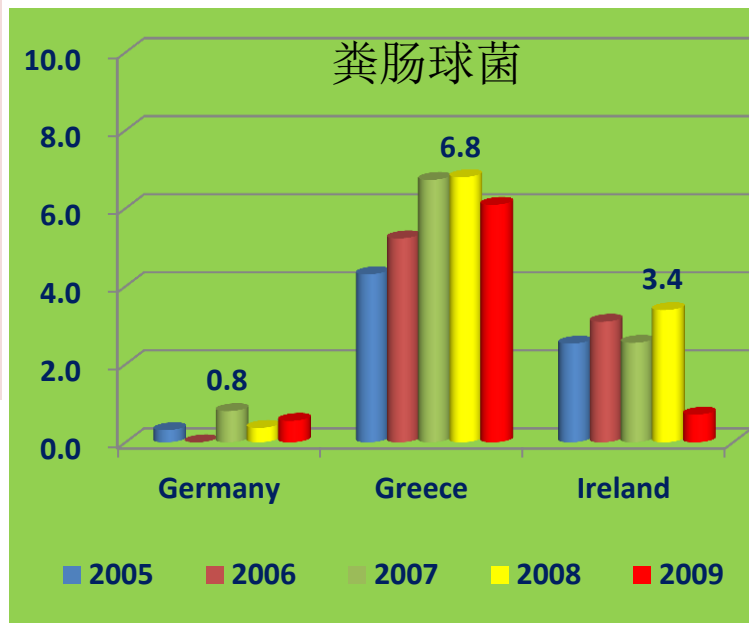
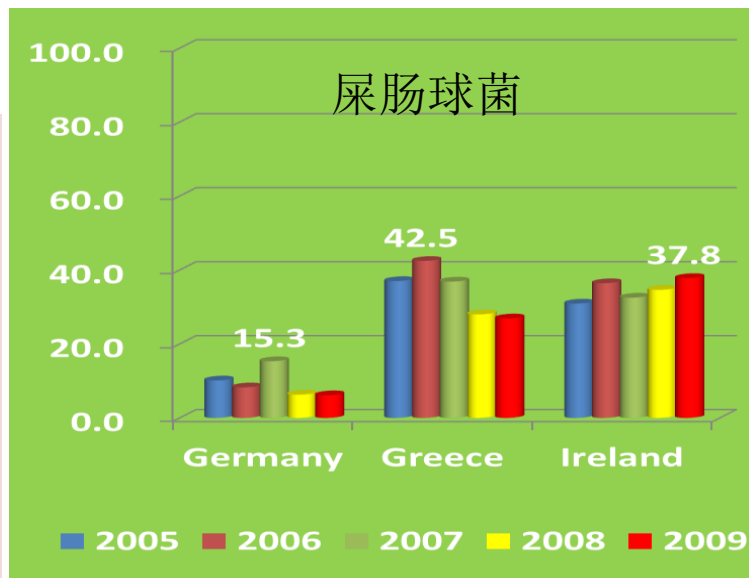
Peking University Institute of Clinical Pharmacology

# 美国2000-2010年间血流来源的VRE检出率



- 屎肠球菌VRE检出率由2000年的57.1%至2010年的80.7%
- 粪肠球菌10年间在4%左右

## 欧洲VRE分离率

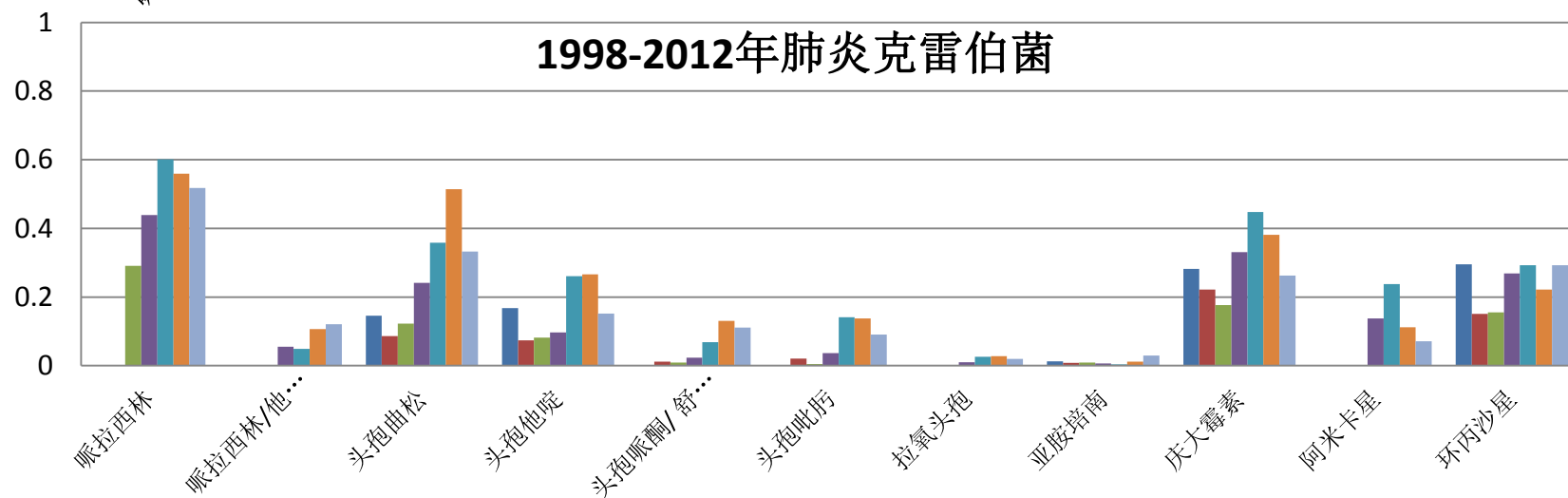
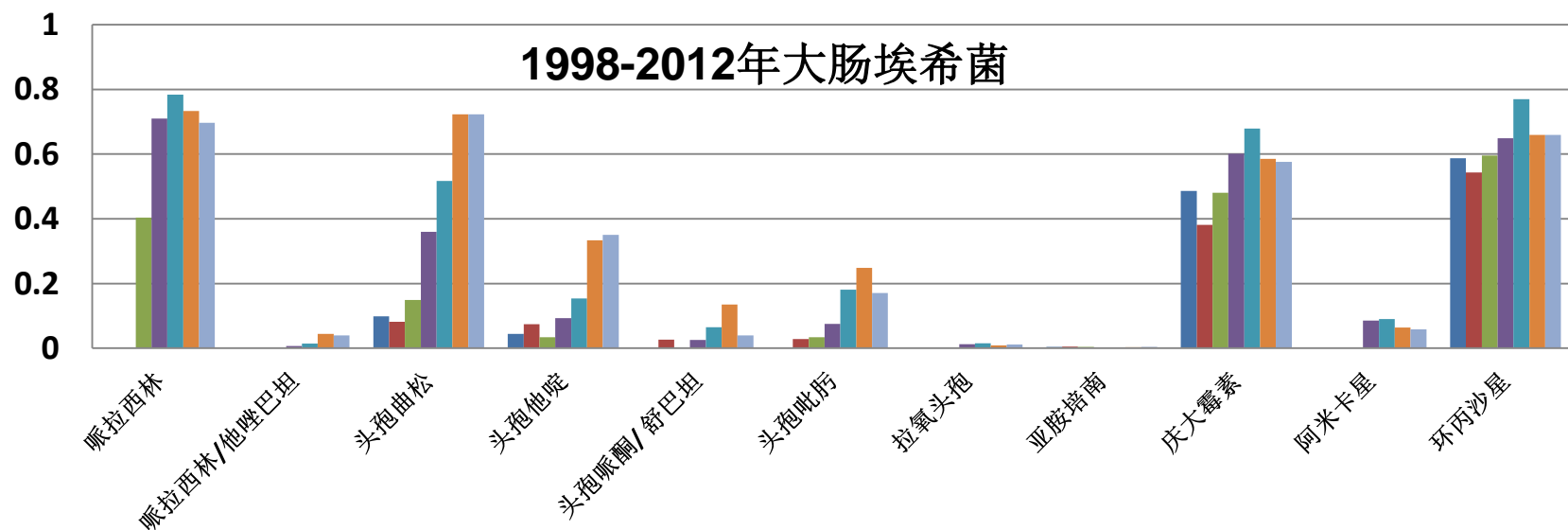


# 中国大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌耐药趋势



Peking University Institute of Clinical Pharmacology

北京大学  
临床药理研究所



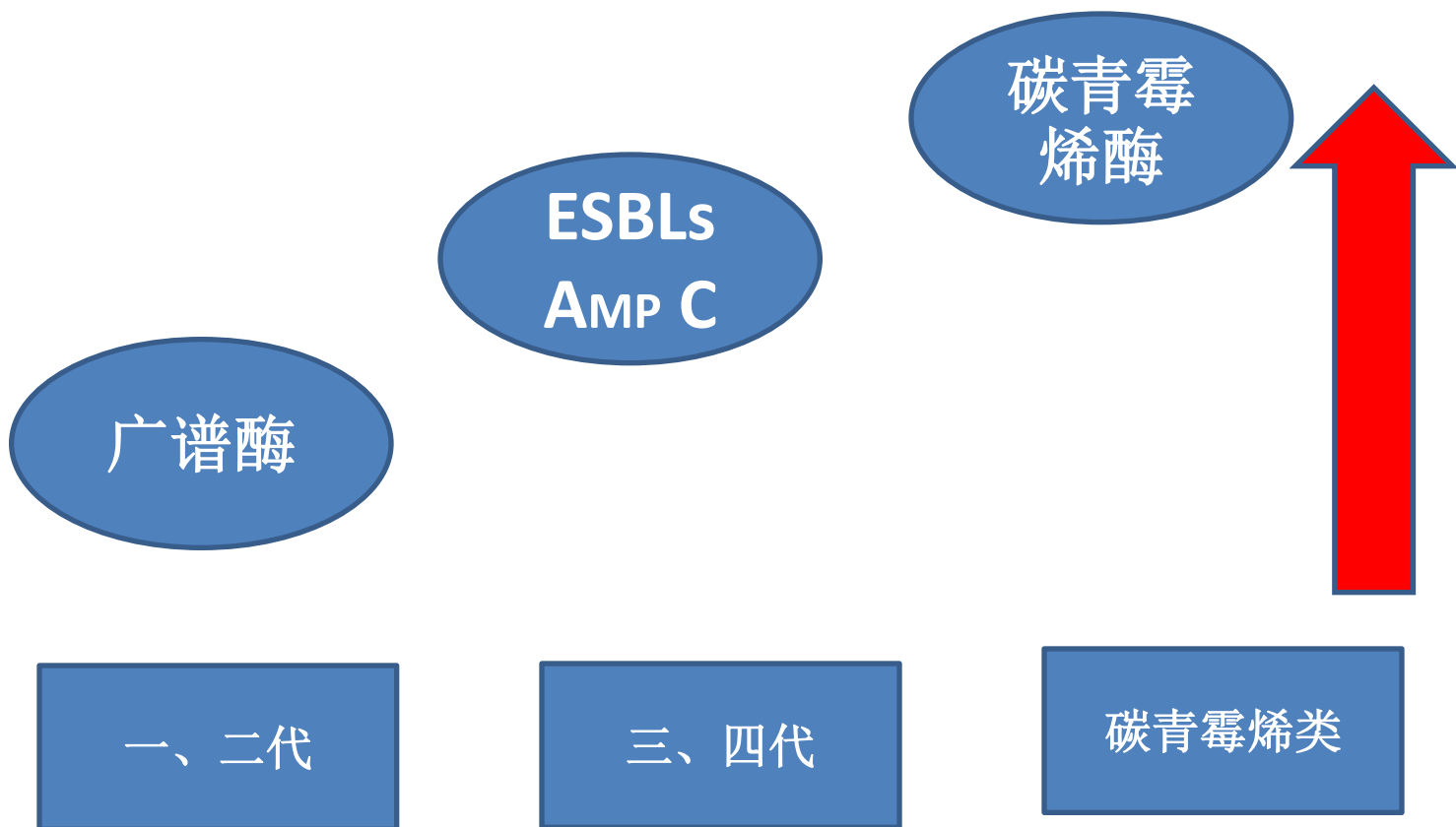
自左向右: 1998-1999, 2000-2001, 2002-2003, 2004-2005, 2007-2008, 2009-2010, 2011-2012年

◆数据来源于BRSSG & Mohnarin监测

◆头孢哌酮/舒巴坦和头孢哌酮/他唑巴坦采用头孢哌酮折点; 替加环素: FDA折点; 磷霉素1和2分别为CLSI (S:  $\leq 64$  mg  $\text{L}^{-1}$ ; R:  $\geq 256$  mg  $\text{L}^{-1}$ ) 和EUCAST折点 (S:  $\leq 32$  mg  $\text{L}^{-1}$ ; R:  $\geq 64$  mg  $\text{L}^{-1}$ )

## 研究细菌耐药机制变迁

### 肠杆菌科细菌对 $\beta$ -内酰胺类耐药-- $\beta$ -内酰胺酶



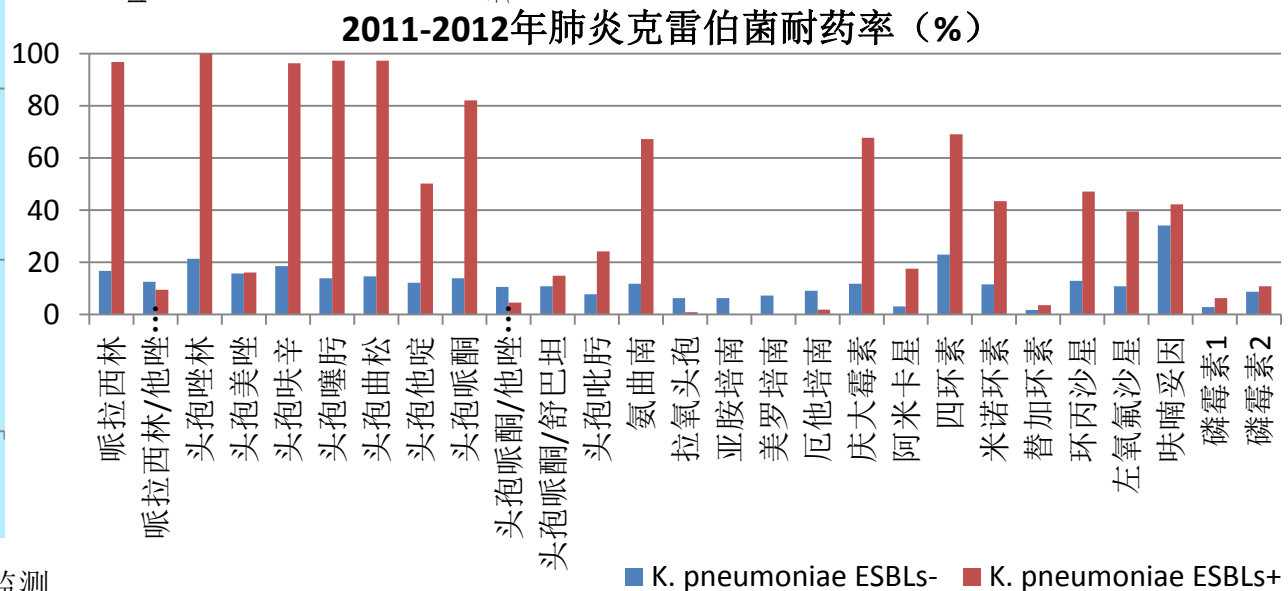
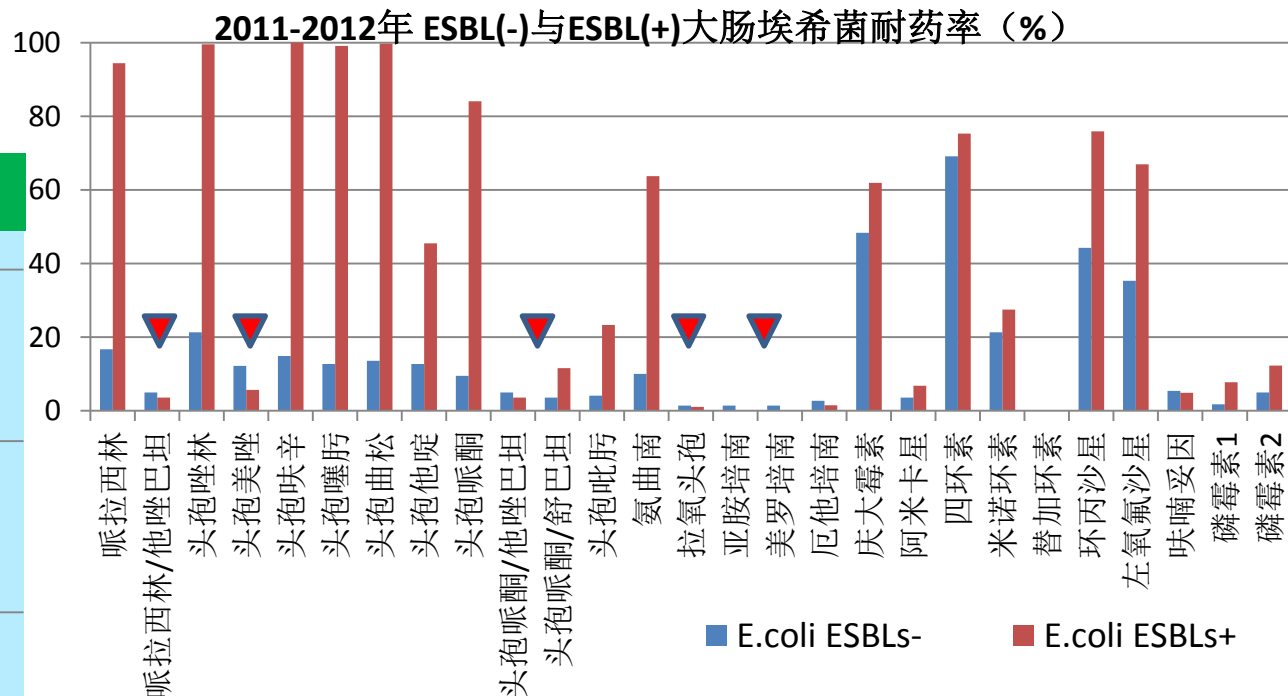
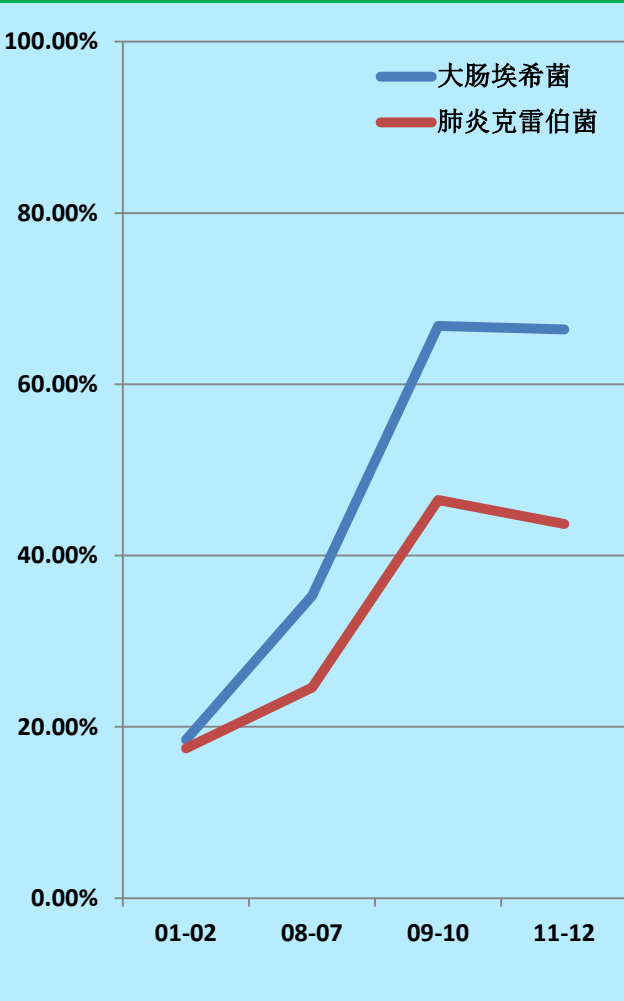
北京大学 临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology

# 产ESBL大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌逐渐增加

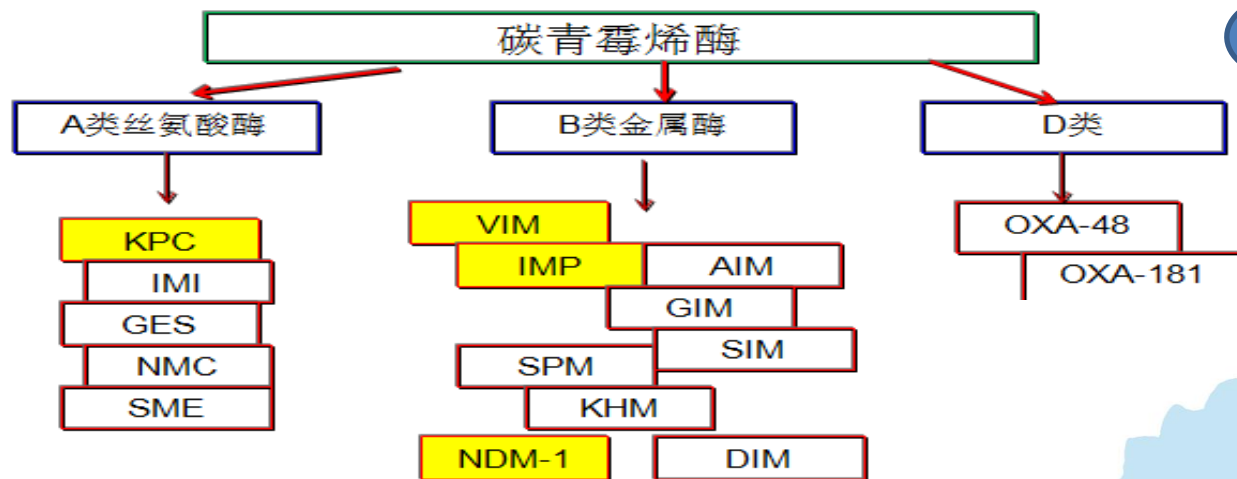


## 2001-2012年ESBL检出率



◆数据来源于BRSSG & Mohnarin监测

# 细菌产生的碳青霉烯酶



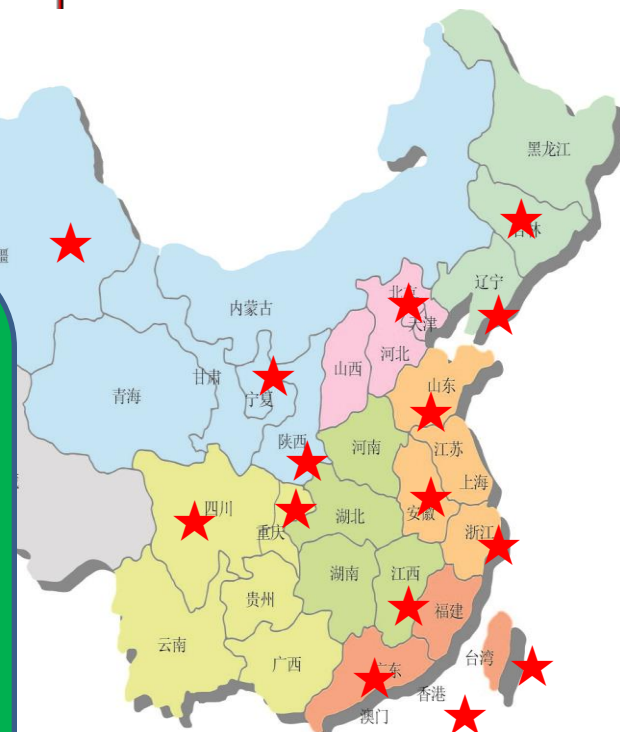
AIM、GIM、SIM、SPM、KHM、DIM等金属酶在肠杆菌中还未有报道

## KPC

2001年美国北卡罗莱纳州首次报道；2005年法国报道；目前世界多国和地区均有报道。已有17个分型。以KPC2,3为主。2007年，亚太地区首次报道产KPC酶的肺炎克雷伯菌（中国浙江）。现中国多省市有报道，分离自多种肠杆菌科细菌，以KPC-2为主

## NDM-1

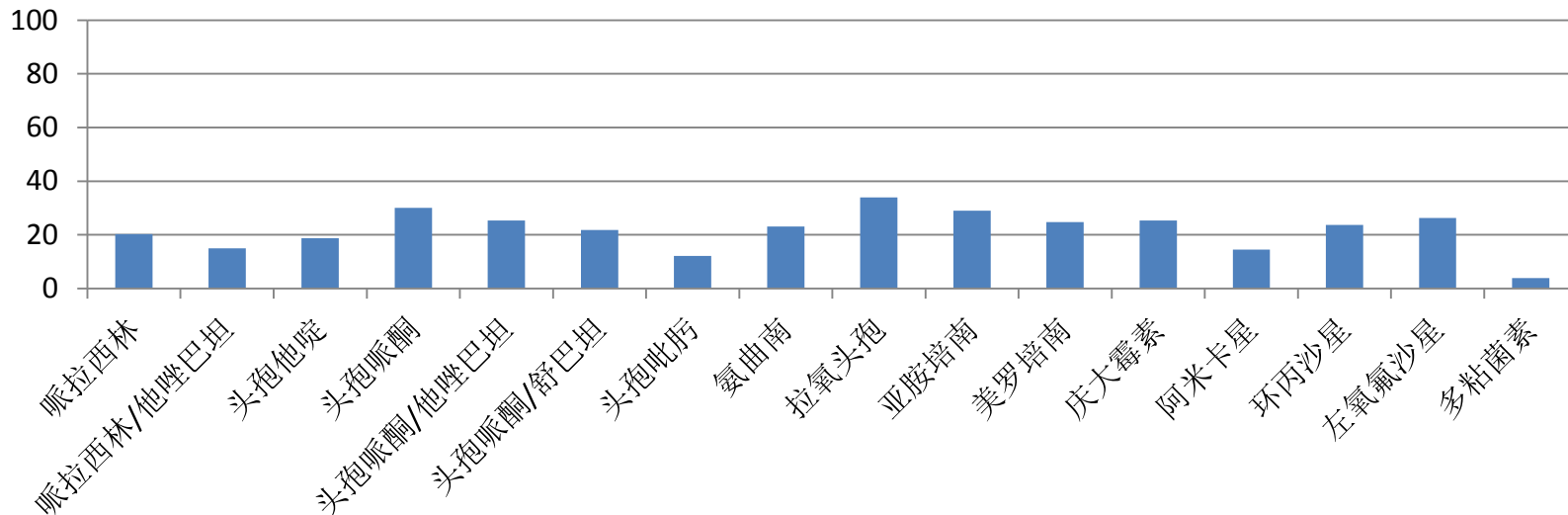
2008年，在瑞典分离自一名曾在印度新德里住院患者的肺炎克雷伯菌。NDM基因，除了NDM-1外，还有NDM 2-10等变体；除了肠杆菌科细菌，NDM-1在鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等菌中均有报道



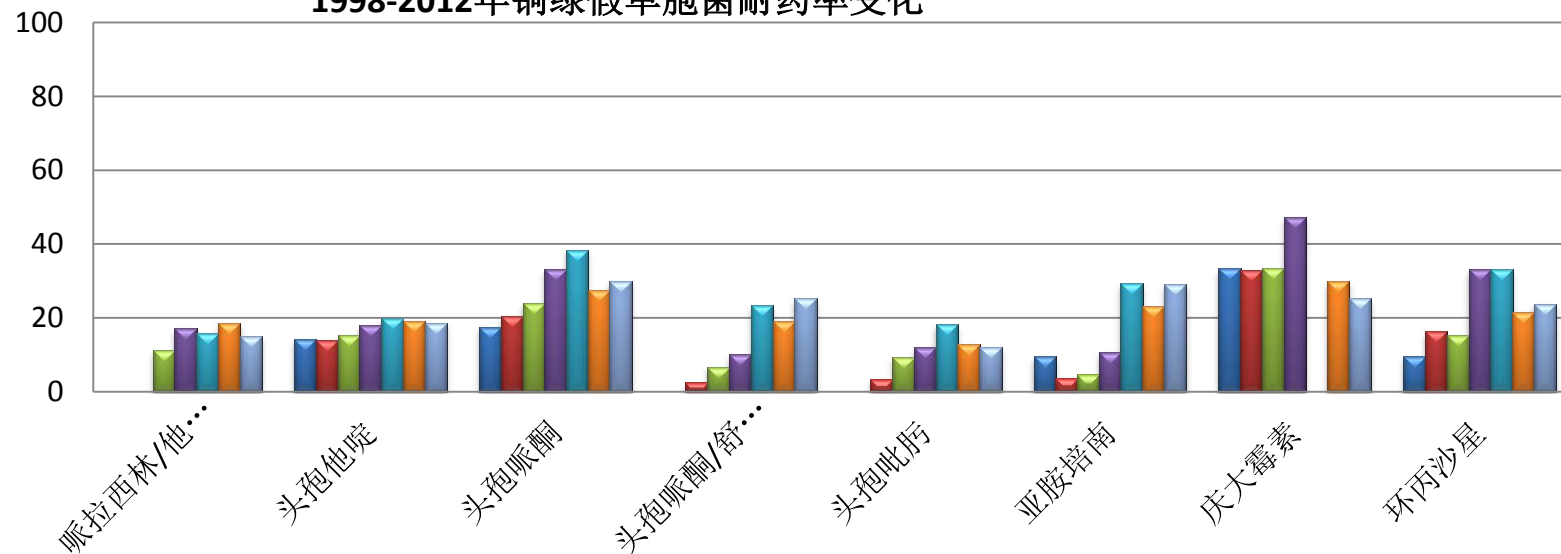
中国：NDM-1菌种分布多样，以不动杆菌属居多；近年肠杆菌科检出率增加趋势

# 目前中国铜绿假单胞菌耐药情况

## 2011-2012年监测铜绿假单胞菌耐药率（%）



## 1998-2012年铜绿假单胞菌耐药率变化



◆数据来源于 Mohnarin中心网监测和BRSSG  
◆头孢哌酮/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦采用肠杆菌科头孢哌酮折点

自左向右：1998-1999,2000-2001,2002-2003,2004-2005,2007-2008,2009-2010,2011-2012年



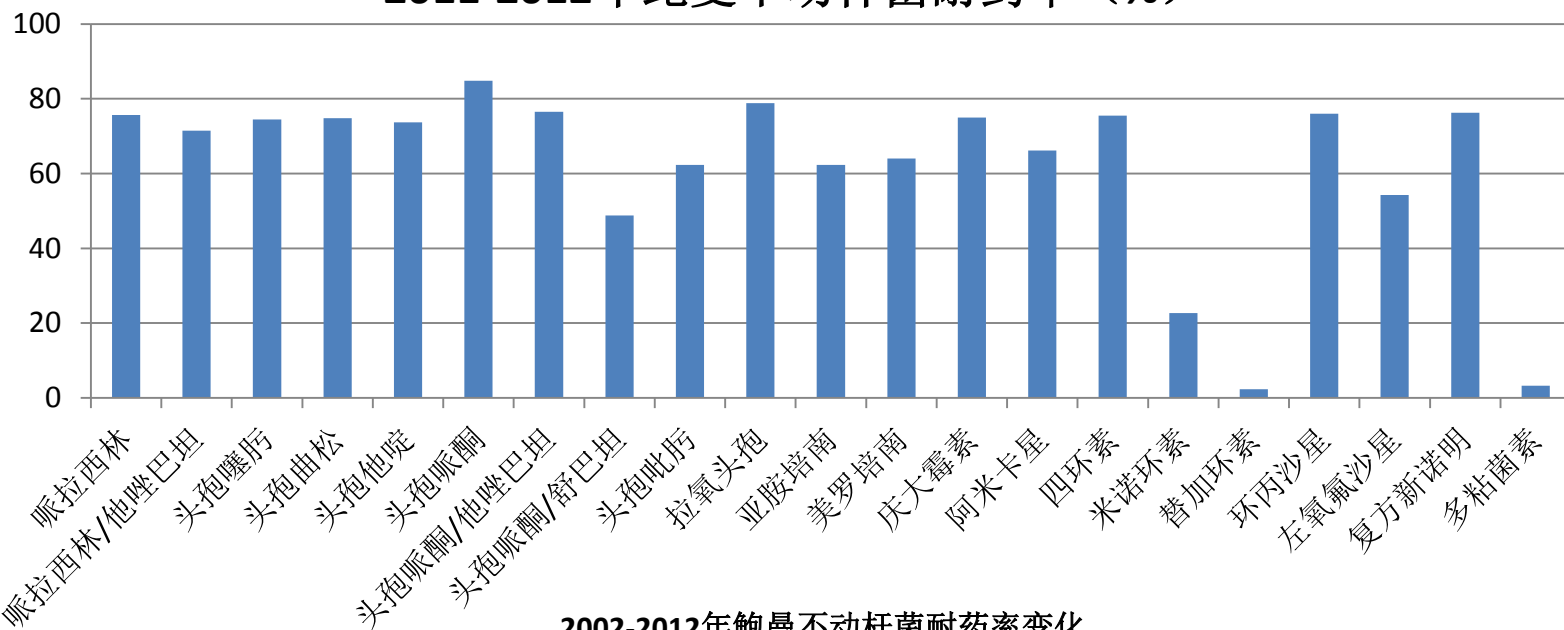
北京大学 临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology

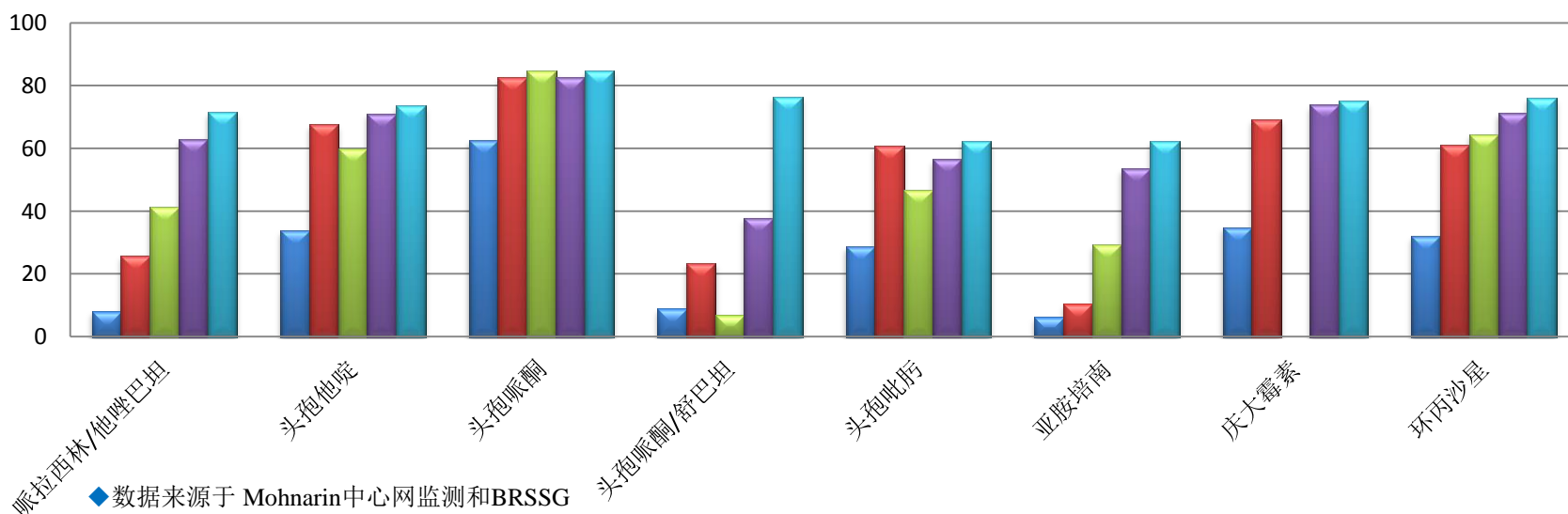


# 目前中国鲍曼不动杆菌耐药情况

## 2011-2012年鲍曼不动杆菌耐药率 (%)



## 2002-2012年鲍曼不动杆菌耐药率变化



◆数据来源于 Mohnarín 中心网监测和 BRSSG

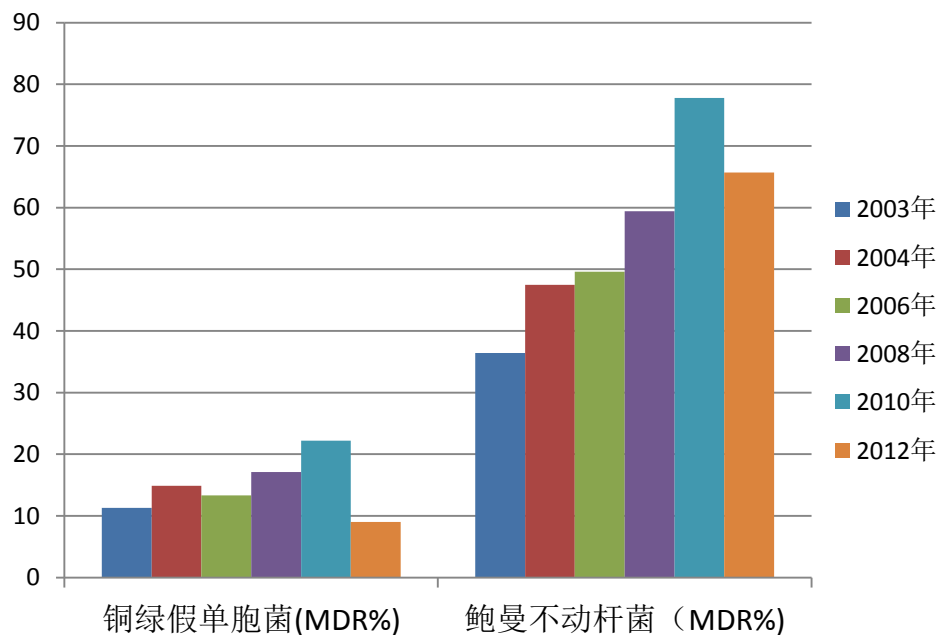
◆头孢哌酮、头孢哌酮/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦采用肠杆菌科头孢哌酮折点 (S:  $\leq 4$  mg/L; R:  $\geq 16$  mg/L); 替加环素: FDA 折点 (S:  $\leq 2$  mg/L; R:  $\geq 8$  mg/L)

# 中国多重耐药非发酵菌检出情况

## Mohnarin监测中国多重耐药非发酵菌检出情况

菌种 耐药类型	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	
	2011-2012	2009-2010	2011-2012
MDR	39%	76.70%	80.30%
XDR	11.10%	67.90%	72.50%
PDR	0.60%	0.10%	1.70%

## 2003-2012年CMSS监测



◆ CMSS (Chinese Meropenem Surveillance Study, 中国美罗培南耐药监测网) 监测, 2003年开始, 监测我国革兰阴性菌对美罗培南的耐药情况

# 美国2002-2008年分离的Carb XR鲍曼不动杆菌 分离率变化

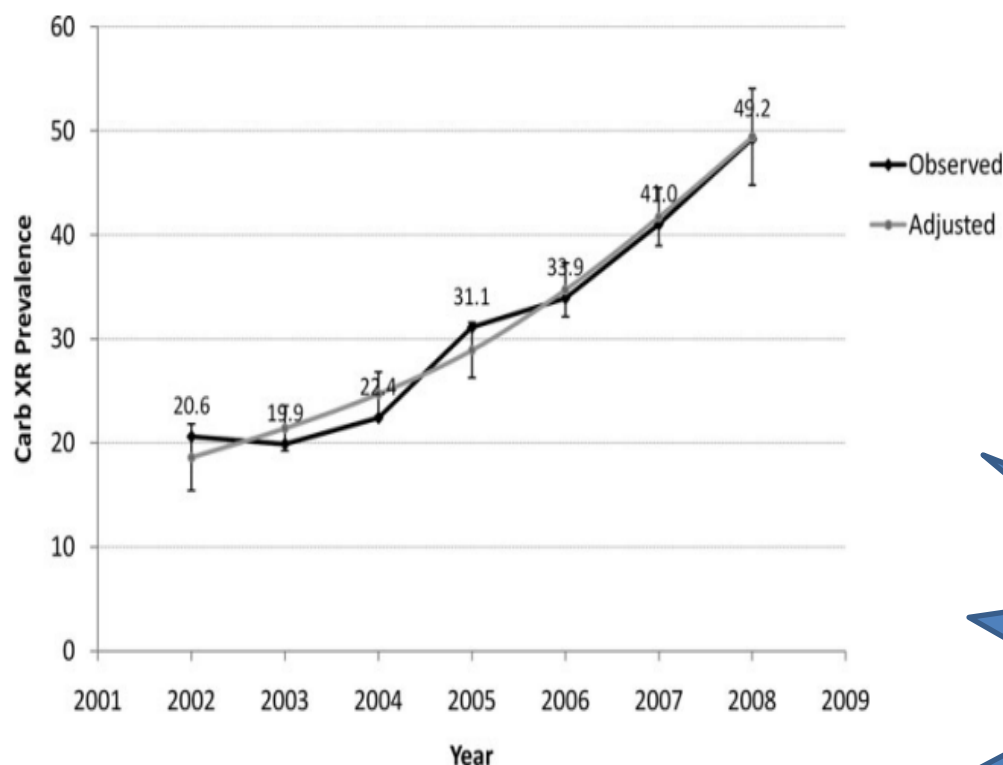
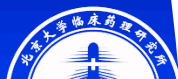


FIG. 2. Carbapenem-associated multiclass resistance (Carb XR) by year, and unadjusted and adjusted rates.

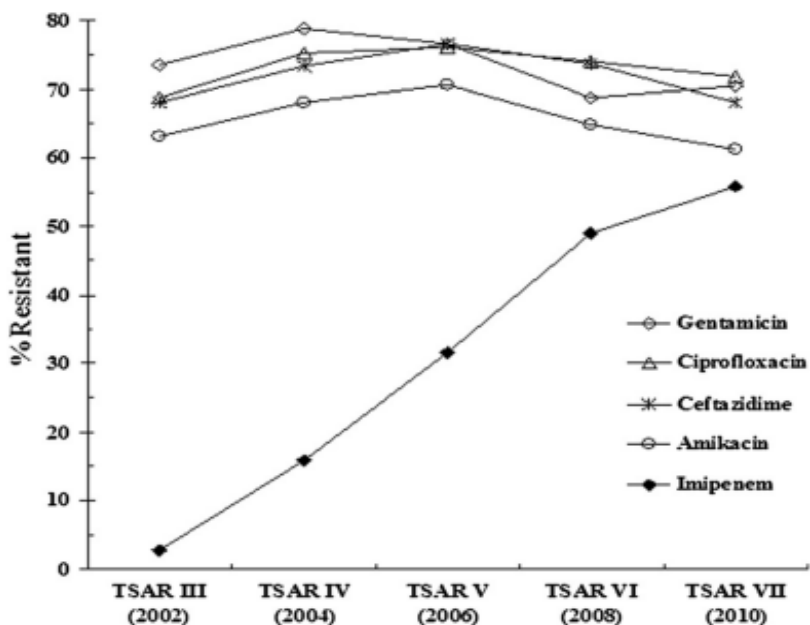
**本研究中Carb XR:** 对碳青霉烯类（亚胺培南或美罗培南）以及以下四类药物中至少有两种耐药的：抗绿脓杆菌头孢菌素类（头孢他啶或头孢吡肟）、 $\beta$ -内酰胺和 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂（哌拉西林/他唑巴坦或替卡西林/克拉维酸）、氟喹诺酮类（环丙沙星或左氧氟沙星）、氨基糖苷类（庆大霉素、妥布霉素或阿米卡星）

该研究发现**91.2%**的碳青霉烯耐药的鲍曼不动杆菌对另外至少两种抗菌药物耐药！

- ◆ Carb XR : Carbapenem-associated multidrug resistance, 碳青霉烯相关的多耐药
- ◆ Robertino M. Mera, et al. Microbial Drug Resistance, 2010, 16:209-2215.

# 台湾地区10年间（2002-2010年）IRABC变迁

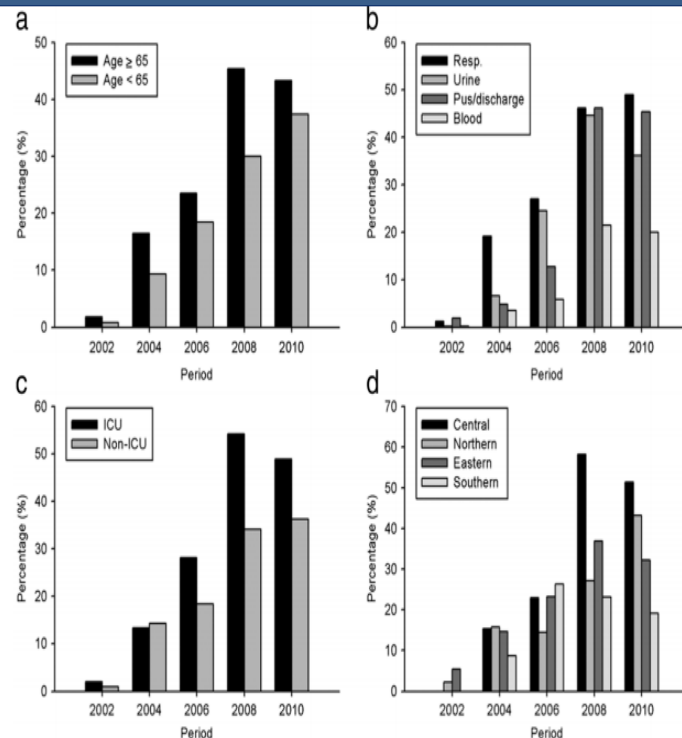
◆台湾地区IPM-R-AB从2002年的3.4%上升至2010年的58.7%！



**Figure 1 Rapid increase of imipenem-resistance in *Acinetobacter baumannii* complex (OR 2.277; 95% CI, 2.054-2.523;  $P < 0.001$ ) in Taiwan based on the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) data. The secular trends of resistance to 4 other agents are shown for comparison.**

# 台湾地区10年间（2002-2010年）XDRABC变迁

◆2002-2010年台湾地区，XDRABC检出率由1.3%上升至41%



**Figure 3 Secular trend of extensively drug-resistance rate in *Acinetobacter baumannii* complex recovered from 2002 to 2010 in Taiwan. Differences in resistance rates were stratified by (a) patient age (b) sample origins (c) healthcare settings (d) geographic regions based on the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) data.**

◆Kuo Shu-Chen, et al. BMC Infectious Diseases 2012,12:200

◆IRABC: imipenem-resistant *A. baumannii* complex,亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌





## 中国细菌耐药不断加剧，合理开发与应用抗菌药物，延缓细菌耐药性产生与发展。

MRSA:	40%
ESBL+ E.coli:	68%
ESBL+K.pnew:	40%
MDR-PA:	40%
MDR-AB :	80%
PDA-AB :	1.7%

**BAD BUG,  
NO DRUG,  
NO **ESKAPE****

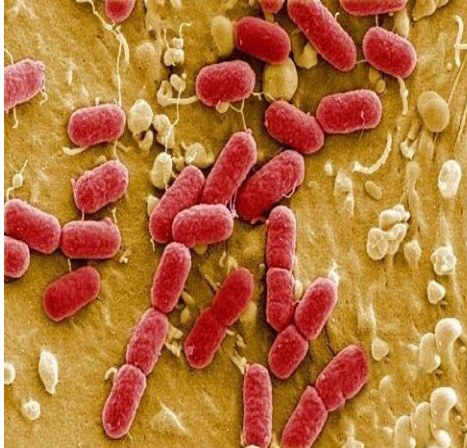
Enterococcus  
Staphylococcus  
Klebsiella  
Acinetobacter  
Pseudomonas  
Enterobacter

**BAD BUGS, NO DRUGS**  
As Antibiotic Discovery Stagnates ...  
A Public Health Crisis Brews



**IDSA**  
Infectious Diseases Society of America

July 2004



# 中国细菌耐药发展 细菌耐药监测数据的分析和利用

# 内容

- 为什么进行细菌耐药监测
- 如何利用细菌耐药监测数据



北京大学  
临床药理研究所

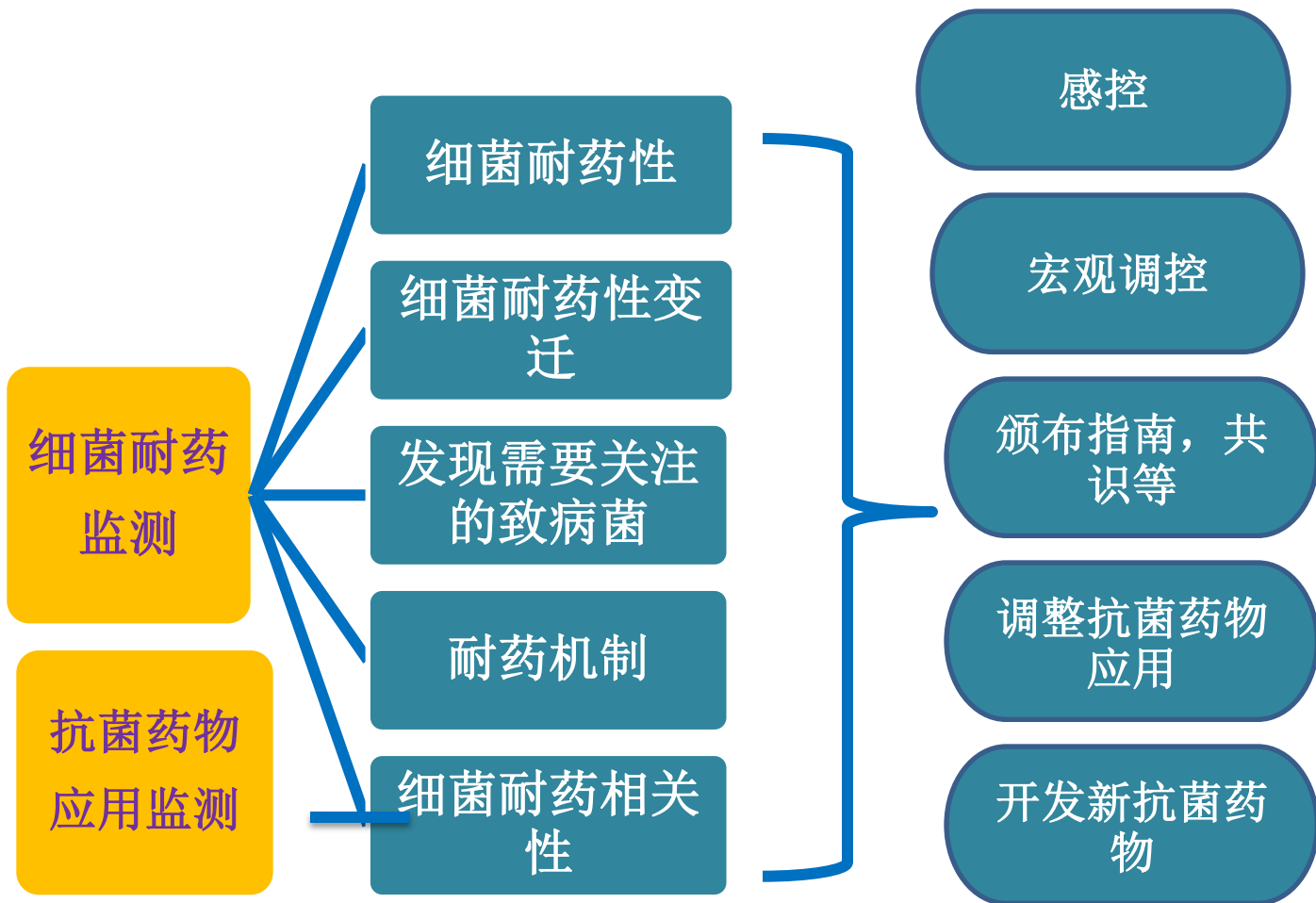
Peking University Institute of Clinical Pharmacology

# 为什么进行细菌耐药监测？



北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology



# 为什么进行细菌耐药监测？



北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology



发现需要关注的  
致病菌

# ESKAPE/ESCAPE



*Enterococcus faecium*

*Staphylococcus aureus*

*Klebsiella pneumoniae/Clostridium difficile*

*Acinetobacter baumannii*

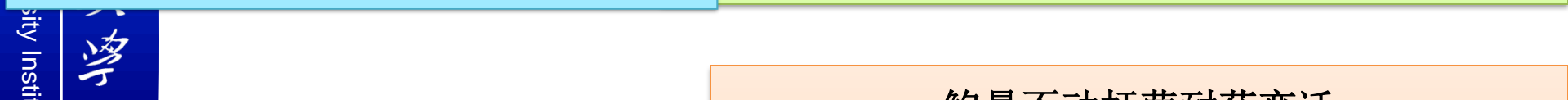
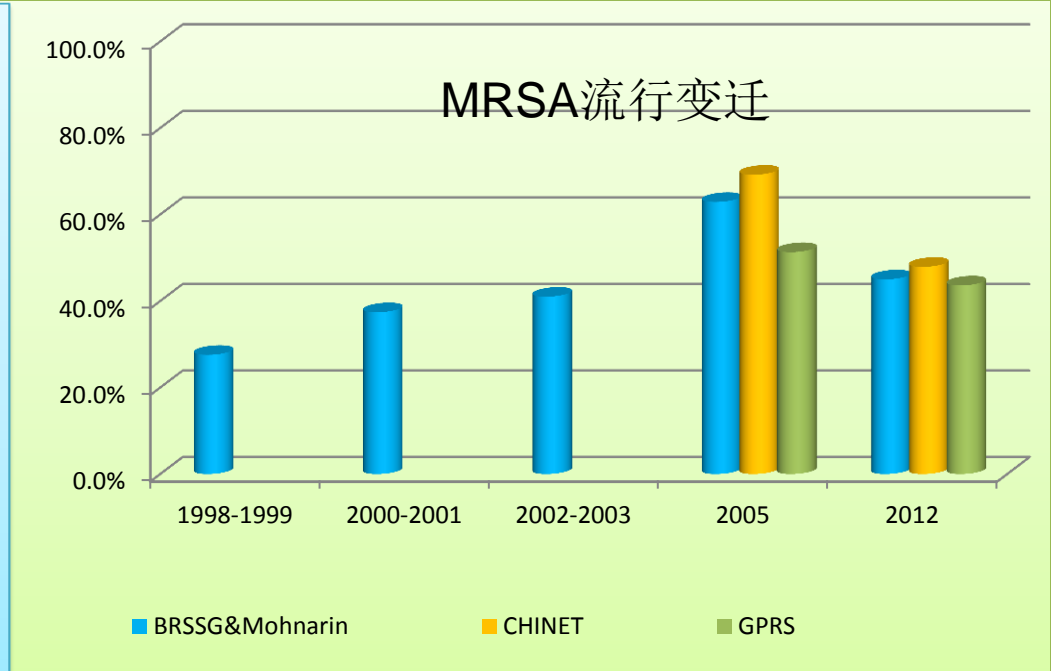
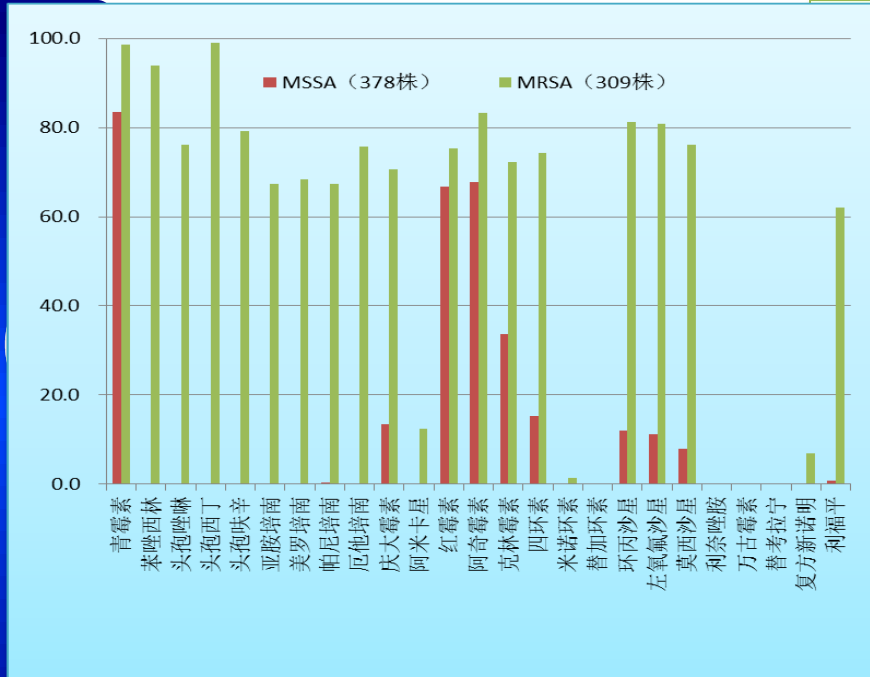
*Pseudomonas aeruginosa*

*Enterobacter spp/Enterobacteriaceae*

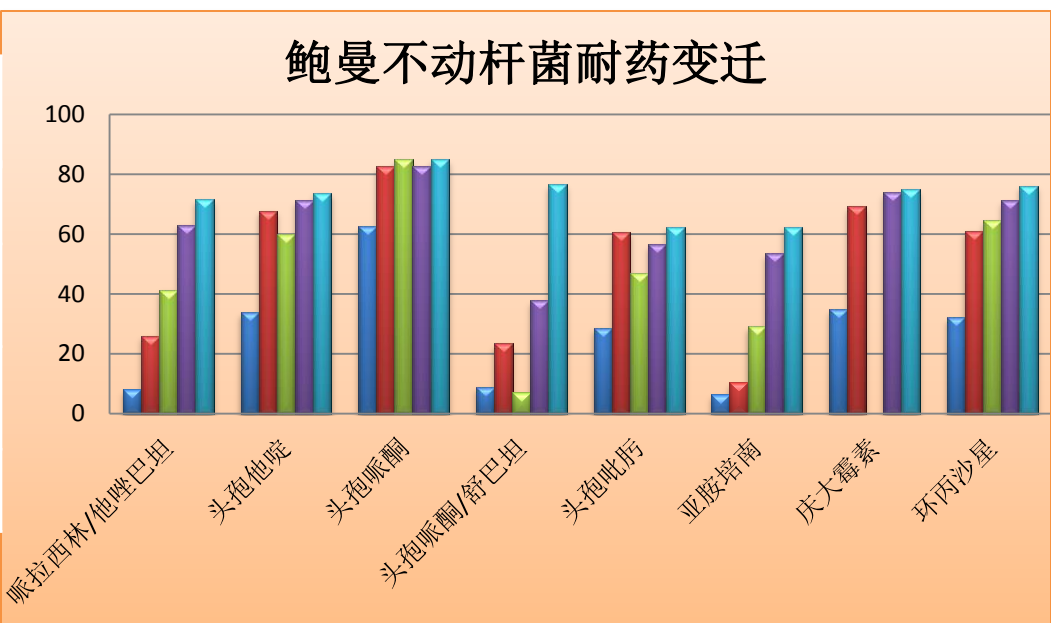


北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology



	鲍曼不动杆菌	
	2009-2010	2011-2012
MDR	76.70%	80.30%
XDR	67.90%	72.50%
PDR	0.10%	1.70%



# 研究细菌耐药机制，选择用药和开发新药

## 肠杆菌科细菌对 $\beta$ -内酰胺类耐药-- $\beta$ -内酰胺酶

1. 碳青霉烯类；2. 酶抑制剂复方制剂；3. 头霉素和氧头孢烯类；4. 其他：喹诺酮类；氨基糖苷类；磷霉素：等等

1. 三代头孢；2. 其他类别

ESBLs  
AMP C

碳青霉  
烯酶

➤ 碳青霉烯类抗生素  
➤ 多粘菌素  
替加环素  
磷霉素

Sulbactam 等对C类酶无效

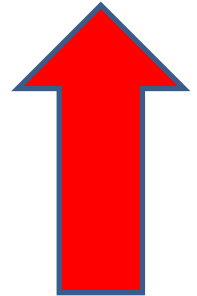
AVIBACTAM: A,C,D类酶

广谱酶

一、二代

三、四代

碳青霉烯类



北京大学 临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology



# 万古霉素的应用增多导致金葡菌对其敏感性下降

判定	Susceptible	Intermediate	Resistant
MIC折点	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$	4-8 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 16 \mu\text{g/ml}$

VSSA

VISA

VRSA

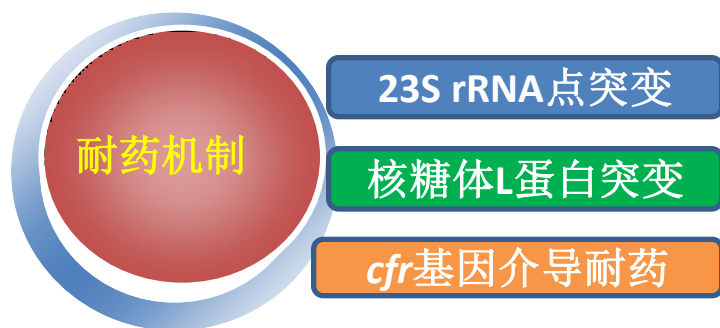
**hVISA(heteroresistant VISA):** 指金黄色葡萄球菌母代细菌对万古霉素的敏感性在敏感范围以内(MIC多为1~2  $\mu\text{g/ml}$ ), 而子代却含有少量能够在 $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ 的万古霉素培养基中生长的耐药亚群

	hVISA/VISA	VRSA
敏感性下降机制	与细胞壁增厚、肽聚糖交联减少、细胞壁自溶活性减少等有关	vanA基因
首次报道	1997年, 日本	2002年, 美国
流行	各地区流行率有差异 中国hVISA检出率: 9.5%, 13.1% (2005-2007)	到2012年9月, 全球33株 (13株来自美国, 16株来自印度, 3株来自伊朗, 1株来自巴基斯坦)

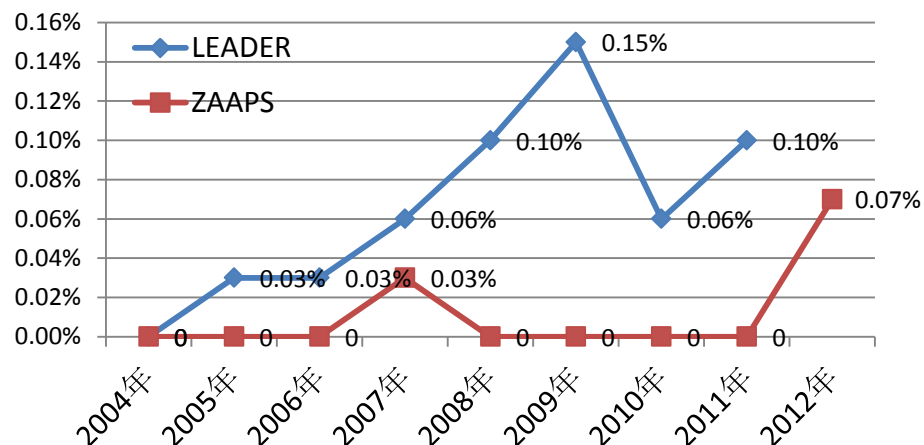
# 警惕一些耐药菌的出现



	hVISA/VISA	VRSA
敏感性下降机制	与细胞壁增厚、肽聚糖交联减少、细胞壁自溶活性减少等有关	vanA基因
首次报道	1997年，日本	2002年，美国
流行	各地区流行率有差异 中国hVISA检出率：9.5%， 13.1%（2005-2007）	到2012年9月，全球33株（13株来自美国，16株来自印度，3株来自伊朗，1株来自巴基斯坦）



2004-2012年利奈唑胺耐药金葡萄菌检出



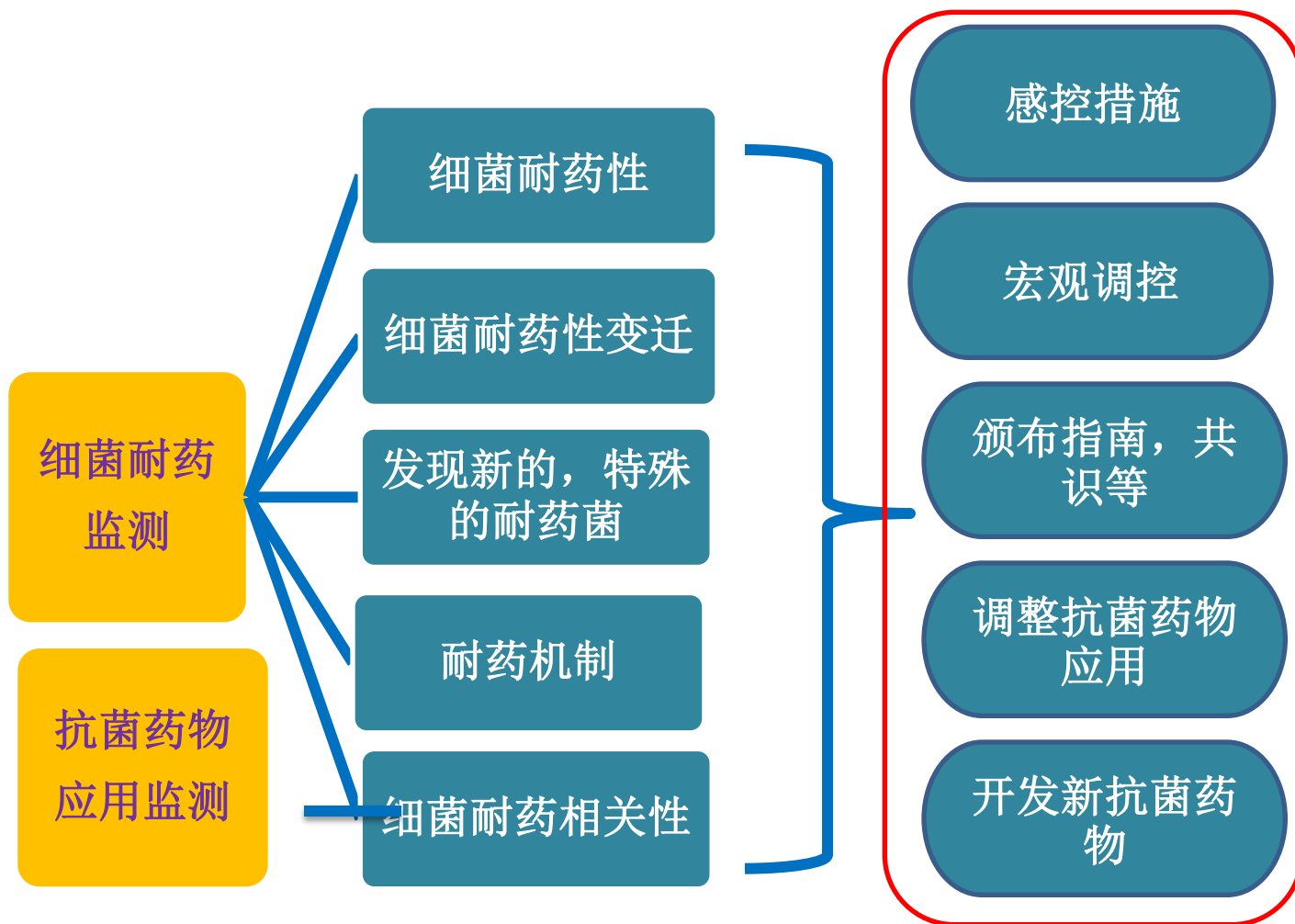
◆数据来源：LEADER(监测美国利奈唑胺耐药情况)和ZAAPS(监测除美国外的其余国家的利奈唑胺耐药情况)项目

# 为什么进行细菌耐药监测？



Peking University Institute of Clinical Pharmacology

北京大学  
临床药理研究所



# 国家宏观调控

- 抗菌药物临床应用指导原则
- 抗菌药物临床应用专项整治活动
- 卫生部48号令， 38号令  
等等



北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology

# 指南、共识

- 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识
- 甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌肺炎诊治与预防专家共识
- 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识
- 广泛耐药革兰阴性菌感染诊治专家共识
- 美国感染病学会耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗指南
- 美国ATS, IDSA联合发布的HAP, VAP, HCAP治疗指南
- .....



# 美国感染病学会耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗指南



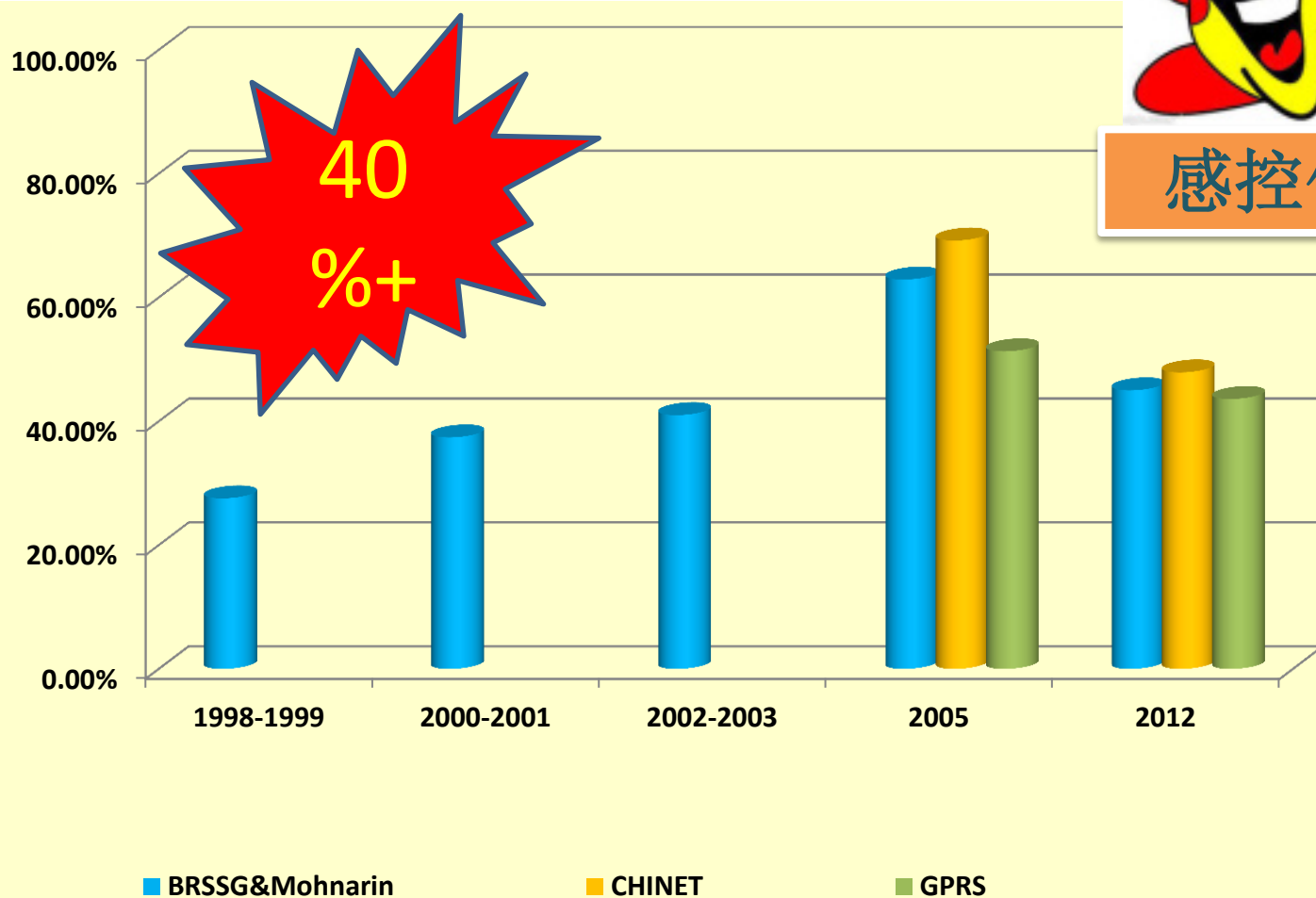
北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology

- ✓ **CA-MRSA SSTI**: 可经验选择: 克林霉素、复方磺胺甲噁唑、四环素类 (多西环素或米诺环素)、利奈唑胺;
- ✓  **$\beta$ -溶血性链球菌SSTI**: 主要选择  $\beta$ -内酰胺抗菌药物; 考虑  $\beta$ -溶血性链球菌和CA-MRSA感染均有可能时, 可单用克林霉素、复方磺胺甲噁唑或四环素类联用  $\beta$ -内酰胺类 (阿莫西林), 也可单用利奈唑胺。不推荐利福平用于SSTI治疗。
- ✓ **MRSA肺炎** (无论HA-MRSA还是CA-MRSA肺炎): 推荐万古霉素、利奈唑胺或克林霉素治疗, 疗程7~21天。
- ✓ **成人败血症与感染性心内膜炎**: 推荐选用万古霉素或达托霉素。



感控作用



- ◆ CHINET: 2005年成立, 上海华山医院牵头。
- ◆ GPRS(革兰阳性菌耐药监测): 2005年建立, 北京大学人民医院牵头。
- ◆ Mohnarin&BRSSG(卫生部细菌耐药监测网) 中心监测网和 (中国细菌耐药监测研究组, 北京大学临床药理研究所牵头)。



# 内容

- 为什么进行细菌耐药监测
- 如何利用细菌耐药数据

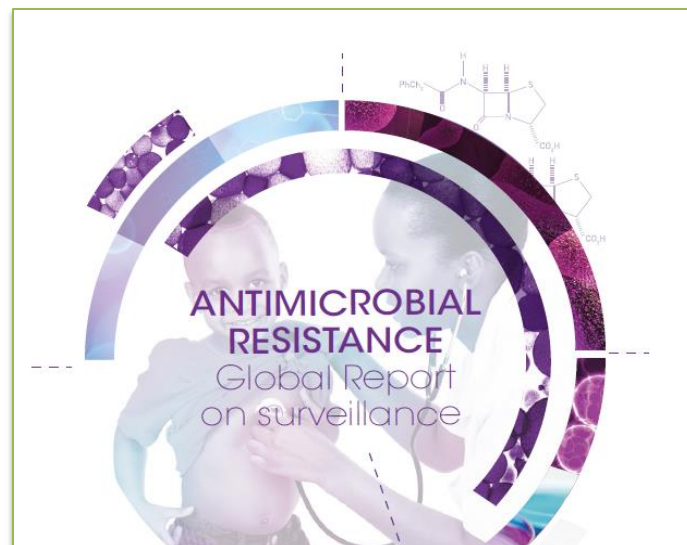


北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology

# 阅读监测报告，了解

- 监测目的
- 监测范围
- 监测对象
- 标本来源



**监测形式多种多样，**不同监测项目依监测目的不同，设计不同，提供信息不同。



## 监测形式

- 范围：国际、国家、地区、医院.....;
- 行为：政府、企业、学会、研究机构.....;
- 监测对象：人群、致病菌、抗菌药物;

# 监测网特点/提供信息



国家	Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in ICUs (SARI) (2000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 40个德国ICUs</li> <li>➤ 信息：院内感染抗菌药物的使用；院内感染致病菌耐药率；以及抗菌药物使用与细菌耐药关系</li> </ul>
国际	SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 国际性，30个以上国家</li> <li>➤ 院内和社区感染（如：血流, LRTIs, UTIs, SSTI, GTIs）</li> <li>➤ 主要致病菌的药物敏感性，探索耐药机制</li> <li>➤ 信息：院内和社区感染常见致病菌耐药趋势</li> </ul>
欧洲	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network(EARS-Net, ) [ERASS, 1998]	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 30国家</li> <li>➤ 8种菌：肺球，金葡，大肠，粪肠，屎肠，肺克，铜绿，和鲍曼</li> </ul>
药物	LEADER项目(LEADER Program, 2004年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 美国医学中心监测利奈唑胺耐药性发生项目。每年报道利奈唑胺耐药性监测结果。</li> </ul>
药物	Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program* (1997年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 国际性</li> <li>▪ 多个特定病房的特定类型致病菌</li> <li>▪ 特点：监测抗菌药物使用量和细菌耐药趋势</li> <li>▪ 信息：院内感染常见细菌对美洛培南和对照药耐药趋势；抗菌药物使用信息</li> </ul>

# 中国

全国细菌耐药监测网  
(CARSS)

省，市监测网

医院内部监测

非官方的全国性，地区  
监测

- 北京大学临床药理研究所
- 上海华山医院
- 北京协和医院

.....



北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology



## 全国细菌耐药监测网 (CARSS)

唯一由政府建立，覆盖全国二、三级医疗机构的大型细菌耐药性监测网络。

通过本监测网络，可获取有科学价值的、分层的细菌耐药性及变迁资料，掌握全国细菌耐药性流行趋势及新威胁，为政府、卫生行政部门制定相关政策，以及评估干预措施的有效性提供科学依据。

包括主动监测和被动监测两种形式，常规开展被动监测，定期或不定期开展主动监测。

### 目标细菌

临床标本中分离的有临床意义的普通细菌，至少包括以下标本及细菌种类：

- (一) 无菌部位标本（血液、脑脊液、骨髓、胸水、清洁尿、腹水等）来源的所有非污染细菌；
- (二) 开放部位合格标本（痰液、脓液、引流物、组织等）来源的下列种属细菌：.....
- (三) 咽拭子来源的化脓性链球菌。
- (四) 粪便来源的沙门菌属、志贺菌属、气单胞菌属、邻单胞菌属等。

### 目标药物

# 中国



Peking University Institute of Clinical Pharmacology

北京大学  
临床药理研究所

非官方的全国性，地区  
监测

- 三级医院为主，部分二级医院
- 住院患者为主，特别是ICU重症、老年、经验治疗不佳患者
- 提供的是全国或省市总体耐药情况
- 更多反映的是医院获得性感染分离菌的耐药性

医院内部监测

- 了解医院总体，不同科室分离菌耐药状况；
- 由于用药习惯不同，不同抗菌药物耐药性不同，对于指导临床具体用药更有价值

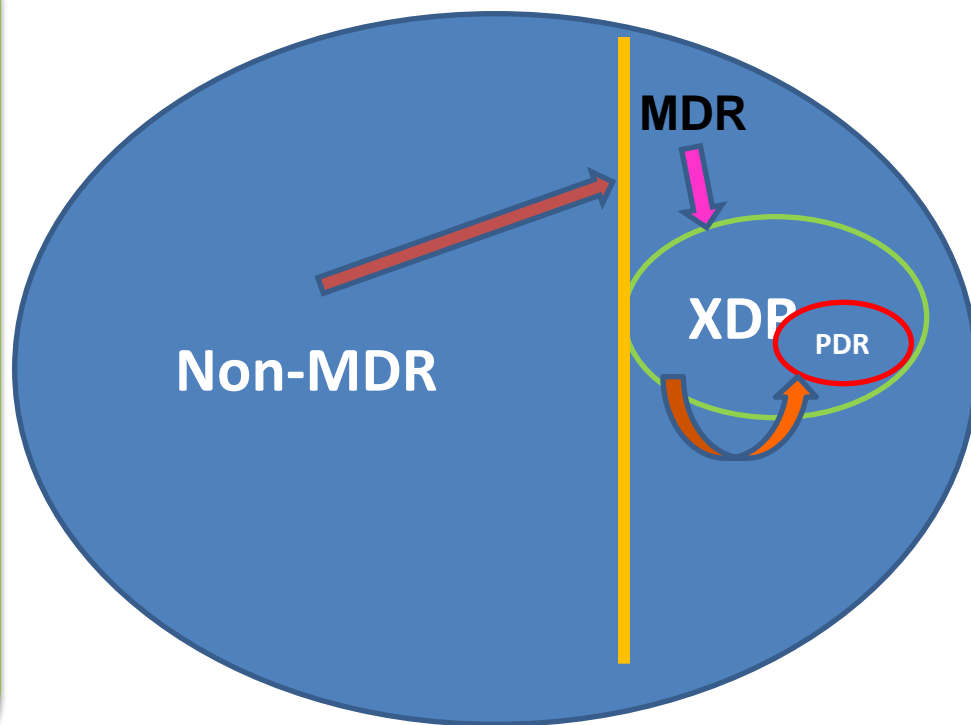
# 全球关注耐药菌特点



北京大学  
临床药理研究所

Peking University Institute of Clinical Pharmacology

- 检出率不高，耐药性高，
- 多见于HAI，或HAI社区发作
- 体弱，免疫力低下者易患病
- **死亡率高**





1. 细菌耐药严重，主要是指医院获得感染常见致病菌。
2. 绝大多数社区获得感染的致病菌对常规药物治疗还是有效的
3. 熟悉社区和医院感染常见致病菌
4. 注意鉴别社区发作的医院感染，医院发作的社区感染
5. 反复感染



- 了解监测背景，利用好监测数据
- 避免错误的理解和运用监测数据

谢谢