

· 标准与规范 ·

中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染 应对策略专家共识

周华 李光辉 陈佰义 卓超 曹彬 杨毅 张菁 王辉 何礼贤 胡必杰
黄晓军 吕晓菊 邵宗鸿 孙自敏 刘又宁 倪语星 邱海波 施毅
王明贵 谢灿茂 周建英 周志慧 刘正印 俞云松

肠杆菌科细菌是临床细菌感染性疾病中最重要的致病菌,肠杆菌科细菌最重要的耐药机制是产生超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs)。ESBLs 是由质粒介导的能水解青霉素类、氧亚氨基头孢菌素(包括第三、四代头孢菌素)及单环酰胺类氨基曲南,且能被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制的一类 β -内酰胺酶。产 ESBLs 肠杆菌科细菌引起感染的诊断及早期恰当治疗已成为临床急需解决的重要问题,因此制定共识、为临床医生提供可以借鉴并具有一定操作性的指导意见,对规范和提高我国产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染诊治和防控水平具有重要的现实意义。

一、产 ESBLs 肠杆菌科细菌流行概况

产 ESBLs 肠杆菌科细菌以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌最为常见;其他常见细菌有变形杆菌、产酸克雷伯菌等^[1]。各个国家和地区产 ESBLs 肠杆菌科细菌的流行情况有很大的差异。日本、荷兰等国家产 ESBLs 肠杆菌科细菌的发生率很低,而印度、俄罗斯等国家高达 50% 以上的克雷伯菌属细菌产

ESBLs^[2-3]。我国大陆地区大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 ESBLs 的检出率很高并呈逐年增长趋势。我国 CHINET 细菌耐药性监测显示,2005 至 2010 年住院患者中 ESBLs 检出率大肠埃希菌从 38.9% 上升至 56.2%;克雷伯菌从 39.1% 上升至 43.6%;而奇异变形杆菌也从 6% 升至 16%^[4-9]。2012 年产 ESBLs 大肠埃希菌和克雷伯菌属检出率分别为 55.3% 和 33.9%^[10]。2008 至 2010 年流行病学调查发现,我国医院获得性肺炎(HAP)病原学中肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的比例分别为 9.67% 和 3.68%,占革兰阴性菌的第三位和第四位,肠杆菌科细菌对头孢噻肟耐药率为 66.7%、对头孢他啶耐药率为 35.4%^[11]。肠杆菌科细菌还是慢性阻塞性肺气肿(COPD)急性加重、支气管扩张急性加重、脓胸、纵隔炎的主要病原体之一。2010 年 CHINET 监测显示血培养细菌中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率为 15% 和 6.0%,占革兰阴性菌的第一位和第二位^[9],其中产 ESBLs 比例分别为 50.7% 和 38.5%^[12]。尿路感染中大肠埃希菌分离率最高,为 65.0%,肺炎克雷伯菌占 5.3%,奇异变形杆菌占 4.7%^[13],其中产 ESBLs 比例分别为 52.3% ~ 68.8%、43.8% ~ 49.1%、14.3%^[13-14]。肠杆菌科细菌也是引起腹腔感染最常见的病原菌,特别是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌,在腹腔感染患者的胆汁、腹腔积液等部位分离率高。肠杆菌科细菌导致的颅内感染占有细菌性颅内感染的 5.2% 左右,大多发生于外伤及术后,其中肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌分别占肠杆菌科细菌的 32.6% 和 23.9%,是最为常见的肠杆菌科细菌^[15]。目前,关于产 ESBLs 的肠杆菌科细菌引起的颅内感染病例报道并不多见,其中约 10.9% 的肠杆菌科细菌产 ESBLs,且大部分(60% 左右)为 CTX-M 型 ESBLs^[16]。

社区获得性感染中肠杆菌科细菌产 ESBLs 比例增高是 ESBLs 流行病学的新特点。美国近期的

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.24.003

基金项目:卫生部公益性行业科研专项基金(201002021)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院呼吸科(周华、周建英);复旦大学附属华山医院抗生素研究所(李光辉、张菁、王明贵);中国医科大学附属第一医院感染病科(陈佰义);广州医学院附属第一医院呼吸疾病研究所(卓超);首都医科大学附属北京朝阳医院感染科(曹彬);东南大学附属中大医院重症医学科(杨毅、邱海波);北京大学人民医院检验科(王辉);复旦大学附属中山医院呼吸科(何礼贤、胡必杰);北京大学人民医院 北京大学血液病研究所(黄晓军);四川大学华西医院感染性疾病中心(吕晓菊);天津医科大学总医院血液科(邵宗鸿);安徽省立医院血液科(孙自敏);解放军总医院呼吸科(刘又宁);上海交通大学医学院附属瑞金医院临床微生物科(倪语星);南京军区南京总医院呼吸科(施毅);中山大学附属第一医院呼吸科(谢灿茂);浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科(周志慧、俞云松);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染科(刘正印)

通信作者:俞云松,310016 杭州,Email: yvys119@163.com

调查显示,社区来源的大肠埃希菌产 ESBLs 比例为 10.9%,并且已成为社区发生的血行感染和尿路感染的主要致病菌^[17]。产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌引起的社区发作血流感染 (community onset blood stream infection, COBSI) 在全球范围均有报道^[18-19],但发生率低于院内获得性血流感染。2010 年西班牙报道产 ESBLs 大肠埃希菌引起 COBSI 发生率为 7.3%^[20],2011 年韩国报道肺炎克雷伯菌引起的 COBSI 中,仅 7.6% 为产 ESBLs 菌株^[21]。我国有关 COBSI 流行病学资料较少。2002 年中国 7 城市调查显示,成人社区获得性感染大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 比率分别为 16% 和 17%^[22]。2007 年复杂性腹腔感染 (SMART 研究) 显示社区获得的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌产 ESBLs 检出率分别为 36% 和 15.2%^[23]。另外二项研究显示成人社区获得呼吸道感染中肺炎克雷伯菌产 ESBLs 发生率为 38.8%^[24],社区获得性尿路感染中产 ESBLs 大肠埃希菌检出率为 13.5%^[25]。需正确应对社区获得的产 ESBLs 菌株的感染。

近年来,ESBLs 基因型发生了较大变化。CTX-M 型取代 TEM、SHV 型成为主要 ESBLs 基因型。近 10 年中国 CTX-M 型占 ESBLs 所有基因型的 70% 以上^[24-25]。美国一项 2010 至 2011 年调查显示,CTX-M 型在产 ESBLs 大肠埃希菌基因型中占 85.4%,CTX-M-15 型 ESBLs 占 CTX-M 型的 75.4%^[17]。CTX-M-15 型 ESBLs 比例明显上升^[17, 26-29],由于 CTX-M-15 型 ESBLs 对头孢他啶等亚氨基 β-内酰胺类抗生素的水解能力更强,使得产 ESBLs 菌株仅对碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等保持较高的敏感性^[28-29]。

二、产 ESBLs 肠杆菌科细菌的实验室检测

基于 ESBLs 的特点,现有多种 ESBLs 表型检测方法,如美国临床和实验室标准委员会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 推荐的 ESBLs 初筛和表型确证试验、双纸片协同试验、E 试验法、三维试验等。对于所有确证的产 ESBLs 菌株,既往 CLSI 建议临床微生物实验室应报告对所有青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷类耐药^[30],而欧洲抗菌药物敏感试验委员会 (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) 建议敏感修饰成中介,中介修饰成耐药^[31]。

最近,CLSI 和 EUCAST 均对部分头孢菌素对肠杆菌科细菌的折点进行了修订。同时建议临床微生物实验室不必再进行出于患者治疗目的 ESBLs 检

测,仅在流行病学调查时才需要检测 ESBLs^[32-33]。主要是由于目前的 ESBLs 表型检测方法的测定结果不能全面反映肠杆菌科细菌对头孢类菌素的耐药性,且其他耐药机制如产 AmpC 酶、碳青霉烯酶、外膜孔蛋白丢失等均会干扰 ESBLs 的检测结果。动物感染模型、药代动力学以及部分临床病例研究资料也表明,与临床疗效相关的是细菌最低抑菌浓度 (MICs),而不是耐药机制^[34-36]。

但需要注意的是 CLSI 头孢菌素的新折点与 EUCAST 存在明显的差异,许多头孢菌素的新折点还不能确定,国内许多临床微生物实验室由于设备的原因,还不能使用新折点。而且目前也缺乏足够的临床数据证明新折点能较好的预测临床疗效^[37]。因此建议国内临床微生物实验室仍需常规检测和报告 ESBLs。

三、产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的治疗

(一) 产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的治疗药物

根据抗菌药物体外药敏情况、药物作用特点,可用于产 ESBLs 菌株感染治疗的主要抗菌药物包括以下。

1. 碳青霉烯类抗生素:对产 ESBLs 菌株具有高度抗菌活性,是目前治疗产 ESBLs 肠杆菌科细菌所致各种感染的最为有效和可靠的抗菌药物。对产 ESBLs 菌株引起的重症脓毒症或脓毒性休克患者,可直接选用碳青霉烯类抗生素。目前临床应用的品种有:厄他培南、亚胺培南、美罗培南、帕尼培南及比阿培南。厄他培南常用剂量为 1.0 g 1 次/d,亚胺培南、美罗培南和帕尼培南的常用剂量为 0.5 g 1 次/8 h 或 0.5 g 1 次/6 h,静脉滴注。比阿培南的剂量为 0.3~0.6 g 1 次/8 h。中枢神经系统感染治疗时,美罗培南剂量可增至 1.0~2.0 g 1 次/8 h。

2. β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂合剂:体外药物敏感试验显示,产 ESBLs 菌株对不同的复合制剂敏感性存在较大差异,对头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦敏感率达 80% 以上,对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦和替卡西林/克拉维酸的敏感率低。因此,目前对产 ESBLs 菌株感染治疗有较好临床疗效的 β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂合剂是头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦,但主要用于轻中度感染患者的治疗,且需适当增加给药剂量和次数。头孢哌酮/舒巴坦现有 2:1 和 1:1 规格,常用剂量为 3.0 g 1 次/8 h (2:1 规格) 或 2.0 g 1 次/6 h (1:1 规格);哌拉西林/他唑巴坦常用剂量 4.5 g 1 次/6 h。对于敏感菌株所致下尿路感染,部

分患者可口服阿莫西林/克拉维酸。

3. 头霉素类:头霉素类对 ESBLs 稳定,对产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌有较好的抗菌活性,但其耐药率明显高于碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦,可能与细菌合并存在其他耐药机制如外膜孔蛋白缺失等有关。因此,头霉素类可用于产 ESBLs 敏感菌株所致的轻中度感染患者的治疗,主要用于产 ESBLs 菌株感染的降阶梯治疗。临床应用的品种有:头孢美唑、头孢西丁和头孢米诺。常用剂量为 2.0 g 1 次/12 h。

4. 氧头孢烯类:氧头孢烯类抗生素对 ESBLs 稳定,体外试验表明其对产 ESBLs 的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌高度敏感,但体内抗菌活性不如碳青霉烯类及 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂(头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦),临床用于治疗产 ESBLs 细菌所致感染的报道并不多。目前推荐用于产 ESBLs 菌株导致的轻度感染或降阶梯治疗。临床品种主要为拉氧头孢和氟氧头孢,常用剂量 1~2 g 1 次/12 h。

5. 氟喹诺酮类:产 ESBLs 菌株通常对氟喹诺酮类耐药,CHINET 资料显示,产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对环丙沙星的耐药率分别达 70% 和 30% 以上。因此氟喹诺酮类抗菌药物不适用于产 ESBLs 菌株的经验治疗。如体外药物敏感试验显示敏感,可用于产 ESBLs 菌株尿路感染的治疗,亦可作为产 ESBLs 菌株重症感染的联合用药。

6. 氨基糖苷类:尽管产 ESBLs 菌株通常携带氨基糖苷类耐药基因,但对该类药物的耐药率总体不高(约 10%),尤其是阿米卡星和异帕米星。但该类药物具有耳、肾毒性,而且体内分布并不理想。临床上氨基糖苷类药物仅作为产 ESBLs 重症感染患者治疗的联合用药。

7. 黏菌素和多黏菌素 B:产 ESBLs 菌株通常对碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦敏感,少数产 ESBLs 菌株同时存在外膜孔蛋白的丢失时,可表现为碳青霉烯类抗生素耐药,可使用该类药物治疗。由于该类药物具有肾毒性和神经毒性,同时存在明显的异质性耐药,一般用于碳青霉烯类抗生素耐药菌株所致感染的治疗。尽管对产 ESBLs 菌株有很高的敏感性,不常规使用于产 ESBLs 菌株感染的治疗。

8. 甘氨酸环素类:本类药物上市品种目前仅有替加环素,产 ESBLs 菌株包括碳青霉烯类抗生素耐药菌株对其敏感性高,目前批准的临床适应证有腹

腔感染、皮肤软组织感染和社区获得性肺炎(CAP)。有推荐该药用于产 ESBLs 菌株感染的治疗,但临床经验有限,有待更多的临床试验证实。本品在尿液中浓度较低,不用于治疗尿路感染;常规剂量给药时血药浓度低,不适合用于血流感染的治疗。

9. 磷霉素:体外药敏显示其对产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌具有良好抗菌活性,磷霉素尿液浓度高,国际上主要推荐该药作为非复杂性尿路感染的治疗药物,二项开放研究结果显示治疗下尿路感染有效率达 90% 以上,对于下尿路感染除使用静脉制剂外可使用口服制剂磷霉素氨丁三醇。磷霉素对于其他系统产 ESBLs 菌株引起的感染也有一定疗效,但不作为首选。

10. 呋喃妥因:产 ESBLs 大肠埃希菌对其敏感性高,该药仅在尿液中可达有效浓度,故仅用于轻症尿路感染的治疗,或用于尿路感染的序贯治疗或维持治疗,也用于反复发作性尿路感染的预防用药,但耐受性并不理想。

11. 头孢菌素类:第三代、第四代头孢菌素对产 ESBLs 菌株的抗菌活性存在明显的接种效应,因此 CLSI 曾规定凡产 ESBLs 菌株均视为对所有头孢菌素耐药,即使体外敏感也不推荐用于临床治疗。近年研究结果显示产 ESBLs 菌株应用头孢菌素类治疗的临床疗效与细菌 MIC 值的相关性更为密切,而非是否产 ESBLs。2010 年 CLSI 更改了肠杆菌科细菌对头孢菌素类药物敏感试验的判断标准,降低敏感折点的 MIC 值。对于是否可用头孢菌素治疗体外药敏试验显示为敏感的产 ESBLs 细菌感染,目前临床证据很少。为保证临床疗效,建议获得确切的药敏资料,显示高度敏感($MIC \leq 2 \mu g/ml$)的情况下才使用相应头孢菌素。至少不应使用头孢菌素类治疗产 ESBLs 细菌引起的严重感染。

(二) 肠杆菌科细菌产 ESBLs 危险因素评估

肠杆菌科细菌感染抗菌治疗需根据细菌耐药性选择不同的抗菌治疗方案,其中产 ESBLs 是肠杆菌科细菌最常见和最重要的耐药机制,因此在肠杆菌科细菌感染经验用药时需认真评估细菌产 ESBLs 的危险因素结合病情严重程度选择合适抗菌治疗药物。

产 ESBLs 细菌感染的主要危险因素包括反复使用抗菌药物、留置导道(包括中心静脉或动脉置管、经皮胃或空肠造瘘管、导尿管等)、存在结石或梗阻(如胆道、泌尿道)、既往曾有产 ESBLs 细菌感染、反复住院(包括护理中心)、曾入住重症监护病

房(ICU)、老年人、基础疾病(糖尿病、免疫功能低下等)、呼吸机辅助通气等^[20, 38-40]。如果患者不存在上述危险因素,由肠杆菌科细菌引起的常见感染往往不需要覆盖 ESBLs。

(三)感染患者病情严重程度评估

感染患者的严重程度是选用抗菌药物的重要参考依据之一,因此,每位感染患者在决定抗菌治疗方案时,在评估病原体和耐药性的同时需评估患者感染的严重程度。重症感染是指由感染引起的重症脓毒症和脓毒性休克的患者。

目前感染病情严重程度的评估主要参照 2012 年国际脓毒症指南进行评估^[41]。2012 年国际脓毒症指南将感染按患者的病情轻重分为脓毒症(sepsis)、重症脓毒症(severe sepsis)和脓毒性休克(sepsis shock)。

1. 脓毒症:明确或可疑感染基础上,加上以下几点:(1)全身情况:发热($>38.3^{\circ}\text{C}$)或低体温($<36^{\circ}\text{C}$);心率增快(>90 次/min)或 $>$ 年龄正常值之上 2 个标准差;呼吸增快;意识改变;明显水肿或液体正平衡 >20 ml/kg,持续时间超过 24 h;高血糖症(血糖 >140 mg/dl 或 >7.7 mmol/L)而无糖尿病病史。(2)炎症指标:白细胞增多($>12\times 10^9/\text{L}$)或白细胞减少($<4\times 10^9/\text{L}$)或白细胞正常但不成熟细胞 $>10\%$;血浆 C 反应蛋白 $>$ 正常值 2 个标准差;血浆前降钙素原 $>$ 正常值 2 个标准差。(3)血流动力学指标:低血压(收缩压 <90 mmHg,平均动脉压 <70 mmHg 或成人收缩压下降 >40 mmHg,或低于年龄正常值之下 2 个标准差)(1 mmHg=0.133 kPa)。(4)器官功能障碍指标:氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 ;急性少尿(尽管足量的液体复苏,尿量 <0.5 ml $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 持续至少 2 h);血肌酐增加 >0.5 mg/dl 或 44.2 $\mu\text{mol/L}$;凝血功能异常(国际标准化比值 >1.5 或活化部分凝血活酶时间 >60 s);肠麻痹:肠鸣音消失;血小板减少症(血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$);高胆红素血症(血浆总胆红素 >4 mg/dl 或 70 $\mu\text{mol/L}$)。(5)组织灌注指标:高乳酸血症(>1 mmol/L);毛细血管再充盈时间延长或皮肤出现花斑。

2. 重症脓毒症:脓毒血症引起组织灌注不足或器官功能障碍:脓毒血症引起低血压;血乳酸值 $>$ 正常上限;尽管足够的液体复苏,尿量 <0.5 ml $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 持续超过 2 h;由肺部感染引起的急性肺损伤, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<200$;肺部感染以外引起的急性肺损伤, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<250$;血肌酐 >2.0 mg/dl 或 176.8 $\mu\text{mol/L}$;胆红素 >2 mg/dl 或 34.2 $\mu\text{mol/L}$;血小板计数 $<100\times$

$10^9/\text{L}$;凝血功能障碍(国际标准化比值 >1.5)。

3. 脓毒性休克:重症脓毒症液体复苏不能改善的持续低血压。

(四)产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的抗菌治疗原则

应综合考虑感染的肠杆菌科细菌的耐药性、感染部位及严重程度、患者病理生理状况和抗菌药物的作用特点。主要原则有:(1)早期进行规范的细菌培养及药敏试验,确定患者是否存在产 ESBLs 细菌感染。(2)及时进行经验治疗:在细菌培养结果报告前,抗菌药物经验治疗需要综合考虑当地 ESBLs 发生率、感染来源(医院或社区获得)及 ESBLs 危险因素等,评估感染的肠杆菌科细菌 ESBLs 发生的可能性大小,结合感染严重程度决定选用的抗菌药物。(3)根据感染的严重程度选用抗菌药物:对于重症感染如产 ESBLs 细菌所致血流感染或腹腔、泌尿道等感染继发重症脓毒症或脓毒性休克的患者宜选用碳青霉烯类抗生素^[42-43];产 ESBLs 细菌所致轻中度感染(包括尿路感染、肝脓肿、胆道感染、腹膜炎、HAP 等局部感染)可结合当地药敏情况或药敏结果选用头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头霉素类等,疗效不佳时可改为碳青霉烯类抗生素。(4)根据患者的病理生理状况及抗菌药物药动学/药效学(PK/PD)特点,确定抗菌药物的最佳给药方案,包括给药剂量、间期和恰当的疗程,头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦需适当增加给药剂量和给药次数。(5)必要时进行联合用药:极大多数产 ESBLs 细菌感染的治疗仅需单药治疗,仅少数严重感染患者尤其是存在合并非发酵菌感染危险因素的患者可联合用药如碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦联合喹诺酮类或氨基糖苷类。产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染临床决策流程图见图 1。

(五)主要感染类型产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的治疗

1. 血流感染:血流感染包括医院获得血流感染和社区获得的血流感染,若处置不及时,病死率将明显升高。治疗上应明确感染的来源。继发性血流感染要积极处理原发病灶。如血管内导管相关血流感染,应拔除导管,同时给予有效的抗菌药物治疗。若出现迁徙性感染,必要时进行外科手术干预。至于如何选择抗菌药物需结合当地流行病学资料、患者之前用药情况、细菌药敏结果以及患者病情严重程度等综合考虑。

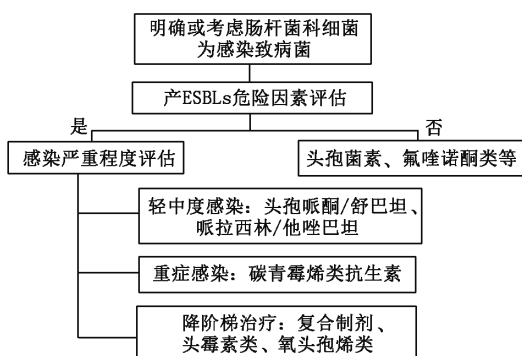


图1 产超广谱 β-内酰胺酶 (ESBLs) 肠杆菌科细菌感染临床决策流程图

近期发表的 Vardakas 等^[44] 关于碳青霉烯类抗生素和其他药物比较治疗产 ESBLs 菌血症的荟萃分析认为碳青霉烯类抗生素相对非 β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂合剂, 不管目标性还是经验性治疗, 病死率都明显降低。碳青霉烯类抗生素相对 β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂合剂, 二者治疗结果上无明显差异, 分析结果提示碳青霉烯类抗生素是经验性治疗的首选, 在耐药率低的区域, β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂也可作为选择。

2. 颅内感染: 当怀疑急性细菌性颅内感染时, 应尽快采集血培养及进行脑脊液常规、生化及培养, 有时需结合颅脑 CT 检查。此外, 应及时应用经验性抗感染治疗。针对产 ESBLs 大肠埃希菌等肠杆菌科细菌相关的颅内感染, 应用三代头孢菌素将会造成治疗失败。文献报道, 目前过半的病例采用易透过血脑屏障的碳青霉烯类抗生素治疗且疗效较好^[45]。此外, 针对难治性的产 ESBLs 细菌相关的颅内感染, 也有应用替加环素成功的病例^[46]。

3. 呼吸系统及胸腔纵隔感染: 肠杆菌科细菌可引起呼吸道感染, 包括肺实质感染和气道感染, 以及发生在胸腔的感染包括脓胸和纵隔炎。肠杆菌科细菌是下呼吸道标本中分离的主要病原体, 痰液标本易被口咽部细菌污染, 须区分污染、定植和感染 3 种情况。无论是 CAP 还是 HAP, 单就临床特征并不能判断肠杆菌科细菌的感染。通常情况下需要住院但不需要入 ICU 的有基础心肺疾病的老年 CAP、需要住院但不需要入 ICU 的 COPD 急性加重、早发的 HAP, 国内外指南推荐起始经验性治疗覆盖肠杆菌科细菌, 但一般并不需要覆盖产 ESBLs 肠杆菌科细菌; 在重症 CAP 和晚发 HAP 需要覆盖非发酵菌如铜绿假单胞菌时, 由于推荐碳青霉烯类或选择 β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂合剂如头孢哌酮/舒巴

坦、哌拉西林/他唑巴坦, 事实上同时覆盖了产 ESBLs 的肠杆菌科细菌。目前国内外的下呼吸道感染指南, 并没有单就覆盖产 ESBLs 肠杆菌科细菌作出分层, 因此在考虑有肠杆菌科细菌感染可能时, 需要评估产 ESBLs 的风险。肠杆菌科细菌很容易在下呼吸道分离到, 持续培养阴性, 肠杆菌科细菌作为病原的可能性很少, 应调整治疗方案。

4. 腹腔感染: 腹腔感染按发病场所可分为社区获得性腹腔感染、医院获得性腹腔感染; 按感染部位可分为腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、阑尾炎、肝或(和)脾脓肿等。对于产 ESBLs 肠杆菌科细菌所致的轻至中度腹腔感染, 可选用头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦或头霉素。腹腔感染继发重症脓毒症或脓毒性休克的患者选用碳青霉烯类抗生素。感染病灶的清除和引流极为重要, 需要对感染病灶进行外科干预的患者, 应及时进行外科干预。

5. 尿路感染: 尿路感染又称泌尿系感染, 包括单纯性尿路感染和复杂性尿路感染, 其中复杂性尿路感染往往有泌尿系的潜在基础疾病(解剖结构异常或功能障碍)。产 ESBLs 肠杆菌科细菌引起的急性单纯性下尿路感染可选用呋喃妥因或磷霉素氨丁三醇口服治疗^[47]; 存在产 ESBLs 细菌耐药危险因素的复杂性尿路感染, 可选择 β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂、头霉素类、呋喃妥因或磷霉素, 继发重症脓毒症或脓毒性休克的患者可直接选用碳青霉烯类抗生素。

6. 中性粒细胞缺乏伴发热: 中性粒细胞缺乏指绝对中性粒细胞计数 (ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$, 或预期 48 h 后 ANC 减少至 $< 0.5 \times 10^9/L$; 严重中性粒细胞缺乏指 ANC $< 0.1 \times 10^9/L$ 。中性粒细胞缺乏伴发热是指中性粒细胞缺乏患者单次口温测定 $\geq 38.3^\circ C$, 或 $\geq 38.0^\circ C$ 持续超过 1 h。但是对于一般情况不佳的患者, 尤其是老年患者应重视感染时可能无发热或者低体温的可能。10% ~ 50% 的实体瘤患者和 > 80% 的造血系统恶性肿瘤患者在 ≥ 1 个疗程化疗后会与中性粒细胞缺乏有关的发热。在国内的医疗条件下, 当出现中性粒细胞缺乏时, 感染发生率可能达到 95.3% ~ 98.1%; 而血液肿瘤患者出现中性粒细胞缺乏伴感染中, 大肠埃希菌和克雷伯菌 ESBLs 阳性率分别达到 50% ~ 60% 和 40% ~ 50%, 病死率高达 11.0%^[48]。

在抗菌药物选择时, 应按照《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》将中性粒细胞缺乏伴发热患者进行危险度分层治疗^[48]。高

危患者:符合以下任一项标准均被认为是高危患者,应首选住院经验性应用静脉抗菌治疗。(1)严重中性粒细胞缺乏($ANC < 0.1 \times 10^9/L$)或预期中性粒细胞缺乏持续 > 7 d。(2)有下列任何一种医学合并症,包括但不限于:①血液动力学不稳定;②口腔或胃肠道黏膜炎,吞咽困难或引起严重的腹泻;③胃肠道症状,包括腹痛、恶心和呕吐或腹泻;④新发的神经系统改变或精神状态;⑤血管内导管感染,尤其是导管隧道感染;⑥新出现的肺部浸润或低氧血症,或有潜在的慢性肺部疾病。(3)肝功能不全(定义为转氨酶水平 > 5 倍正常值)或肾功能不全(定义为肌酐清除率 < 30 ml/min)。低危患者:是指中性粒细胞缺乏预期在 7 d 内消失,无活动性合并症,同时肝肾功能稳定。不符合严格低危标准的任何患者均应按照高危患者指南进行治疗。

产 ESBLs 细菌感染的高危患者,推荐使用碳青霉烯类联合氨基糖苷类抗生素(包括阿米卡星、妥布霉素等)。对于危险度分层为低危的患者,可以选择 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂(如头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦等),或者选择头霉素类抗菌药物(头孢美唑、头孢西丁或头孢米诺)联合氨基糖苷类抗生素进行治疗。根据上述治疗原则选择的抗感染治疗方案,应持续用于至少整个中性粒细胞减少期间(直至 $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$),有下列情况的患者:如伴有重症肺部感染、导管相关血流感染或之前曾出现过血流动力学不稳定的患者等,用药时间可再延长(具体根据患者病情决定)。对于同时有临床或微生物学感染证据的患者,疗程取决于特定的微生物和感染部位。有持续性发热但无明确来源、血流动力学不稳定的中性粒细胞缺乏患者,如果针对产 ESBLs 肠杆菌科细菌抗感染治疗效果不佳,应将抗感染方案扩展至确保能足够覆盖可能产生其他耐药机制的革兰阴性菌和革兰阳性球菌以及厌氧菌和真菌等。

四、产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的管理

(一) 抗生素临床管理和控制,减少产 ESBLs 肠杆菌科细菌的产生

抗生素临床管理(antibiotic stewardship)是指医疗机构持续努力地优化抗生素的临床应用以改善疾病预后、确保疾病治疗符合成本效益原则的同时,减少其不良事件包括细菌耐药的发生。研究证明有效的抗生素管理在控制细菌耐药中发挥重要作用。应对产 ESBLs 肠杆菌科细菌流行的主要抗生素管理策略如下。

1. 加强抗菌药物合理应用的教育:持续不断开展抗菌药物合理应用的教育和继续教育,从总体上减少抗生素使用,提高抗生素合理使用水平。

2. 正确的诊断是正确治疗的前提:感染病的临床多样性和复杂性使其正确诊断并非易事,应不断提高诊断水平。

3. 努力实现经验性治疗和目标治疗的统一:感染性疾病,经验性治疗占有重要地位,但是临床医生必须为从经验性治疗向目标治疗过渡创造条件。必须在经验治疗前为微生物科提供高质量的标本。

4. 努力做到耐药背景下经验性抗感染治疗的个体化:临床医生应该努力培养“评估病原体”和“评估耐药性”的能力。“估计病原体”需要在了解和掌握感染部位病原学流行病学的基础上、结合患者的特殊修正因子对病原学作出个体化评估,并在此基础上努力培养从病原学角度认识感染性疾病的能力,尽力避免动辄覆盖“所有病原体”的尴尬。“评估耐药性”需要了解当地细菌耐药性监测的流行病学结果,并在此基础上对发生耐药菌感染危险因素进行分层诊断。

5. 肠杆菌科细菌高 ESBLs 发生率的背景下引导头孢菌素、特别是三代头孢菌素临床合理应用:(1)选择性使用三代头孢菌素治疗非 ESBLs 介导的多重耐药菌感染。无论是社区获得性还是医院获得性感染,具有比较明确的多重耐药菌(MDRO)感染的高危因素,根据高危因素的评估选择抗菌药物覆盖 MDRO。值得注意的是,这些预测 MDRO 感染危险因素的阳性预计值不高,而其阴性预计值较高。因此,用好其阴性预计值对于引导三代头孢菌素用于治疗非 MDRO 感染的治疗十分有益。(2)限制三代头孢菌素在围手术期预防用药的使用。研究表明对污染手术头孢曲松优于其他头孢菌素,对其他手术,则无显著差异^[49]。因此应该限定包括头孢曲松在内的三代头孢菌素只用于污染手术的预防用药。(3)努力实现产 ESBLs 细菌感染治疗的多样性。碳青霉烯类抗生素在 ESBLs 介导的多重耐药肠杆菌科细菌所致重症感染中具有最重要的地位。但多项研究表明, β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂也发挥一定的作用^[43, 50-51]。为疑诊或确定 ESBLs 阳性细菌感染经验性或确定 ESBLs 阳性细菌感染目标性治疗提供了选择的多样性。国外相关研究多集中于哌拉西林/他唑巴坦,国内头孢哌酮/舒巴坦对肠杆菌科体外抗菌活性与哌拉西林/他唑巴坦相近,是否能发挥相似临床疗效值得关注。

6. 针对 ESBLs 的暴发流行的治疗性替换 (therapeutic substitution): 治疗性替换是指针对一定范围内出现的耐药菌暴发流行, 以治疗耐药菌感染、控制耐药菌流行为目的, 策略性替换原来的抗感染方案。针对暴发流行的三代头孢菌素耐药的革兰阴性杆菌, 进行了许多抗生素替换研究, 表明作为治疗性替换的药物中, β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂可能是比较理想的^[52-55]。虽然这种替换策略不可能彻底解决耐药问题, 但是, 在我国 ESBLs 高发生率的背景下替换策略值得思考。

(二) 严格遵守无菌操作和感染控制规范

医务人员应当在进行任何有创操作时严格遵守无菌技术操作规程, 避免污染, 减少感染的危险因素。对于留置的医疗器械要严格实施感染控制指南提出的有循证医学证据的“一揽子”策略。

(三) 阻断产 ESBLs 菌株的传播途径

1. 强化手卫生: 医护人员、病房工作人员均应严格遵守国家卫生部 2009 年 4 月颁布的《医疗机构医务人员手卫生规范》。严格执行手卫生对于减少感染的传播和发生至关重要, 包括提供合适的手卫生设施、推广速干型酒精擦手液和提高手卫生依从性。

2. 实施接触隔离: 应严格遵守国家卫生部 2009 年 4 月颁布的《医院隔离技术规范》对产 ESBLs 细菌分离阳性的患者进行明确标识并采取规范的接触隔离措施。

3. 加强环境清洁与消毒: 根据国家卫生部 2012 年 4 月发布的《医疗机构消毒技术规范》进行有效的环境与设备清洁、消毒有助于减少多重耐药菌的传播风险。

共同发起人: 陈伯义(中国医科大学附属第一医院), 曹彬(首都医科大学附属北京朝阳医院), 陈新石(《中华医学杂志》编辑部), 胡必杰(复旦大学附属中山医院), 黄建安(苏州大学附属第一医院), 何礼贤(复旦大学附属中山医院), 黄茂(江苏省人民医院), 黄晓军(北京大学人民医院), 李光辉(复旦大学附属华山医院), 吕晓菊(四川大学附属华西医院), 刘又宁(解放军总医院), 刘正印(北京协和医院), 倪语星(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 邱海波(东南大学附属中大医院), 施毅(南京军区南京总医院), 邵宗鸿(天津医科大学总医院), 孙自敏(安徽省立医院), 吴德沛(苏州大学附属第一医院), 王明贵(复旦大学附属华山医院), 王辉(北京大学人民医院), 谢灿茂(中山大学附属第一医院), 徐英春(北京协和医院), 俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院), 杨毅(东南大学附属中大医院), 卓超(广州医学院附属第一医院), 张菁(复旦大学附属华山医院), 周建英(浙江大学医学院附属第一医院), 周华(浙江大学医学院附属第一医院), 周新(上海市第一人民医院), 周志慧(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

志谢 本共识在完稿过程中以下 265 位专家参与了部分编写工作、提供了宝贵修改意见, 在此谨致以诚挚的感谢 (按姓氏字母顺序排列): 艾美琪(复旦大学附属华山医院), 白静慧(辽宁省肿瘤医院), 包海荣(兰州大学第一医院), 包勇(成都市第三人民医院), 蔡绍曦(广州南方医院), 常晓悦(包头市中心医院), 陈雪华(复旦大学附属中山医院), 陈飞鹏(广州医学院第二附属医院), 陈复辉(哈尔滨医科大学附属第二医院), 陈姣(四川省人民医院), 陈丽展(第四军医大学西京医院), 陈琳(宁波市第二医院), 陈荣昌(广州医学院第一附属医院), 陈嵩(重庆西南医院), 陈晓菊(广西肿瘤医院), 陈雪华(复旦大学附属中山医院), 陈延斌(苏州大学附属第一医院), 陈一强(广西医科大学第一附属医院), 陈正贤(中山大学附属第六医院), 陈忠东(郑州市第七人民医院), 程碧环(苏州大学附属第一医院), 戴丽娜(青岛市阜外医院), 邓启文(深圳市南山人民医院), 邓一芸(四川大学华西医院), 丁百炼(晋江市医院), 董京生(内蒙古医科大学附属医院), 窦玉华(淄博市矿务局中心医院), 杜娟(贵阳医学院附属医院), 范红(四川大学华西医院), 方正旭(南昌大学第四附属医院), 冯旰珠(南京医科大学第二附属医院), 高静珍(天津市第四中心医院), 高俊珍(内蒙医学院附属医院), 高心晶(天津市第三中心医院), 高兴林(广东省人民医院), 高永丽(临沂市人民医院), 郜杨(哈尔滨医科大学附属第二医院), 葛勤敏(上海交通大学医学院附属新华医院), 葛正行(贵阳医学院附属医院), 耿立霞(包头医学院第一附属医院), 弓清梅(山西省人民医院), 谷伟(南京市第一医院), 郭垵(上海市第六人民医院), 韩新鹏(第四军医大学西京医院), 郝洪岭(河北省人民医院), 何忠明(克拉玛依市中心医院), 洪秀云(福建医科大学附属第一医院), 候嘉(宁夏医科大学总医院), 胡成功(四川大学华西医院), 胡成平(中南大学湘雅医院), 胡东明(青岛市第三人民医院), 黄斌(汕头市中心医院), 黄慧斌(福建医科大学附属第一医院), 黄蔚(广西江滨医院), 黄文杰(广州军区广州总医院), 黄晓诞(解放军第三〇三医院), 黄效模(贵州省人民医院), 黄奕江(海南省人民医院), 黄映晖(南平市第一医院), 黄玉蓉(新疆生产建设兵团总医院), 贾明(北京安贞医院), 江兴堂(厦门大学附属中山医院), 解郑良(四川省人民医院), 景建军(石河子市人民医院), 康梅(四川大学华西医院), 孔晖(云南省第一人民医院), 李琛(山东大学齐鲁医院), 李东霖(本溪市中心医院), 李桂伟(天津中医药大学第一附属医院), 李洪荣(平煤神马集团总医院), 李克(解放军第三〇二医院), 李珉(本溪市中西医结合医院), 李青(廊坊市中医医院), 李榕(第四军医大学西京医院), 李霞(上海肺科医院), 李晓玲(内蒙古自治区医院), 李新(新疆医科大学第二附属医院), 李国华(内蒙古医科大学附属医院), 李秀(合肥市第一人民医院), 李艳(广西肿瘤医院), 李艳红(安阳地区医院), 李艳平(包头市第四医院), 李毅(天津市环湖医院), 李玉明(天津市第一中心医院), 李智(青岛市市立医院), 李忠东(空军总医院), 梁标(广东医学院附属医院), 廖晚珍(南昌大学第一附属医院), 林倍州(广州医学院第一附属医院), 林殿杰(山东省立医院), 林海(瑞安人民医院), 林建东(福建医科大学附属第一医院), 林琳(广东省中医院), 林胜阳(龙岩市第一医院), 刘安(西安市中心医院), 刘朝晖(广州市第一人民医院), 刘东芳(唐山人民医院), 刘方(北京大学人民医院), 刘辉(成都市第三人民医院), 刘剑波(郑州大学第二附属医院), 刘军(昆明医科大学第二附属医院), 刘立根(上海市第五人民医院), 刘青(福建医科大学附属协和医院), 刘少滨(福建省老年医院), 刘升明(暨南大学附属第一医院), 刘新颖(长春市第二医院), 刘艳茹(内蒙古自治区人民医院), 刘业成

(北京协和医院), 刘勇谋(解放军第三〇五医院), 刘雪燕(深圳市人民医院), 龙怀聪(四川省人民医院), 龙胜泽(广西壮族自治区人民医院), 鲁杰(沈阳第一人民医院), 鹿英英(北京丰台医院), 罗高兴(重庆西南医院), 罗洪强(绍兴市人民医院), 罗显荣(解放军第四五八医院), 吕寒静(上海同济医院), 吕跃(中山大学肿瘤医院), 马梁明(山西大医院), 米君(达拉特旗医院), 苗青(陕西省人民医院), 莫剑(广西北流人民医院), 南文莉(伊利市新华医院), 牛挺(四川大学华西医院), 欧阳波(酒刚医院), 庞刚(广西壮族自治区人民医院), 庞立峰(华东医院), 裴复阳(大连大学中山医院), 彭代智(重庆西南医院), 彭玲(四川省第二人民医院), 彭守春(天津市武警医院), 彭毅强(长沙市中心医院), 齐军元(中国科学院血液病研究所), 祁源(沈阳市第四人民医院), 钱何布(吴江第一人民医院), 邱陆阵(漳州市医院), 邱星(三明市第一医院), 屈燕丽(内蒙古国际蒙医医院), 曲仪庆(山东大学齐鲁医院), 冉丕鑫(广州呼吸疾病研究所), 沈林峰(余杭区第一人民医院), 施敏骅(苏州大学附属第二医院), 石广志(首都医科大学附属北京天坛医院), 石月芬(霍城县第一人民医院), 史皆然(第四军医大学西京医院), 史文举(解放军第二五四医院), 寿松涛(天津医科大学总医院), 受傲(嘉兴市第一医院), 双庆翠(邵阳市第一人民医院), 斯小水(义乌市中心医院), 宋立强(第四军医大学西京医院), 苏新明(中国医科大学附属第一医院), 孙丽丹(大连友谊医院), 孙丽华(南京市第一医院), 谭戡浩(广东省武警总队医院), 谭守勇(广州市胸科医院), 汤淦玲(长沙市第一医院), 唐坎凯(湖州第一人民医院), 唐可京(中山大学附属第一医院), 田春梅(焦作市人民医院), 田风(昆明医科大学第一附属医院), 田立强(临沂市人民医院), 田陆云(昆明医科大学第一附属医院), 田应选(陕西省人民医院), 万献尧(大连医科大学附属第一医院), 王昌柱(兰州军区乌鲁木齐总医院), 王春艳(贵阳医学院第一附属医院), 王福祥(哈尔滨医科大学附属第四医院), 王国恩(西安交通大学第二附属医院), 王海燕(哈密地区中心医院), 王红(北京友谊医院), 王立平(宁河县医院), 王丽峰(西安高新医院), 王世富(淄博市中心医院), 王首红(广东省人民医院), 王彤(北京东方医院), 王雪(西安交通大学第一附属医院), 翁恒(福州市肺科医院), 吴斌(温州医学院附属第一医院), 吴建浓(浙江省中医院), 吴洁文(汕头大学医学院附属第一医院), 吴莉(新疆维吾尔自治区肿瘤医院), 吴秋成(长春中医药大学附属医院), 吴晓玲(安徽省立医院), 吴正琮(福鼎市医院), 兀威(西安医学院附属医院), 伍蕊(北京大学第三医院), 奚峰(上海浦东新区人民医院), 夏国际(解放军第九四医院), 夏淑(广州医学院第一附属医院), 邢西迁(昆明市延安医院), 熊冠泽(四川省第二人民医院), 徐航(新疆医科大学第一附属医院), 徐洪山(新疆维吾尔自治区中医医院), 徐毛冶(内蒙古自治区医院), 徐勇(大庆人民总院), 徐玉秀(驻马店市中心医院), 徐小红(哈尔滨第五医院), 许先荣(浙江省立同德医院), 颜春松(南昌大学第二附属医院), 晏东(广西玉林第三人民医院), 杨健(新疆医科大学第五附属医院), 杨明施(中南大学湘雅三医院), 杨青(浙江大学附属第一医院), 杨荣利(大连中心医院), 杨玮(杭州市红十字会医院), 杨文杰(天津市第一中心医院), 杨宇(中南大学湘雅二医院), 叶珺(安徽医科大学第二附属医院), 叶丽萍(解放军总参谋部总医院), 叶贤伟(贵州省人民医院), 叶小玲(漳州市医院), 弋香萍(中航工业西安医院), 尹海燕(广州市红十字会医院), 尹海燕(广州市红十字会医院), 雍小兰(成都军区总医院), 于海建(花都区人民医院), 于化鹏(南方医科大学珠江医院), 于健(大连医科大学附属

二医院), 于咏梅(准东石油医院), 俞万钧(宁波鄞州人民医院), 玉素甫江·牙库甫(新疆医科大学第一附属医院), 喻昌利(河北联合大学附属医院), 喻华(四川省人民医院), 曾春晖(南昌大学第一附属医院), 张舸(杭州邵逸夫医院), 张广森(中南大学湘雅二医院), 张国强(北京中日友好医院), 张海宏(哈尔滨医科大学附属第一医院), 张华平(福建医科大学附属第二医院), 张锦(宁夏医科大学总院), 张菊英(天津医科大学第二医院), 张丽皎(山西肿瘤医院), 张敏(深圳市第二人民医院), 张明生(内蒙古自治区医院), 张平(东莞市人民医院), 张卿(内蒙古医科大学附属医院), 张绍刚(解放军第二五四医院), 张天托(中山大学附属第一医院), 张为民(东阳市人民医院), 张伟(广州中医药大学第一附属医院), 张西京(第四军医大学西京医院), 张湘华(石家庄市第一医院), 张欣(中国医科大学附属第一医院), 张秀伟(南京医科大学附属江宁医院), 张延林(喀什地区第一人民医院), 张彦萍(河北医科大学第二医院), 张召才(浙江大学附属第二医院), 张中和(大连医科大学附属第一医院), 张中伟(四川大学华西医院), 赵荣娟(浙江萧山医院), 赵子文(广州市第一人民医院), 郑闻林(龙海市第一医院), 钟殿胜(天津医科大学总医院), 周波(珠海市第二人民医院), 周红梅(甘肃省人民第二医院), 周黎强(成都市第二人民医院), 周贤梅(江苏省中医院), 周燕斌(中山大学附属第一医院), 周颖(温州医学院附属第一医院), 朱浩(武义县第一人民医院), 朱智文(中山大学附属第一医院), 卓惠长(福州市第二医院), 邹明祥(中南大学湘雅医院), 邹湘(郑州大学第一附属医院)

参 考 文 献

- [1] 俞云松. 超广谱 β -内酰胺酶研究进展[J]. 中华医学杂志, 2006, 86: 641-644.
- [2] Goossens H, MYSTIC Study Group (Europe). MYSTIC program: summary of European data from 1997 to 2000 [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2001, 41: 183-189.
- [3] Yamaguchi K, Ishii Y, Iwata M, et al. Nationwide surveillance of parenteral antibiotics containing meropenem activities against clinically isolated strains in 2009[J]. Jpn J Antibiot, 2011, 64: 53-95.
- [4] 汪复. 2005 年中国 CHINET 细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6: 289-295.
- [5] 汪复. 2006 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8: 1-9.
- [6] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2007 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8: 325-333.
- [7] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2008 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9: 321-329.
- [8] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10: 325-334.
- [9] 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: 321-329.
- [10] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13: 321-330.
- [11] 刘又宁, 曹彬, 王辉, 等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35: 739-746.
- [12] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12: 321-329.
- [13] 杨春霞, 陈山, 杨勇, 等. 北京地区社区获得性单纯性泌尿系感染病原菌对常用抗菌药物的体外活性分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2012, 33: 132-137.
- [14] 吴多荣, 陈垂婉. 845 例尿路感染患者菌群分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33: 1974-1975, 1977.
- [15] Andrade LN, Minarini LA, Pitondo-Silva A, et al. Determinants

- of beta-lactam resistance in meningitis-causing Enterobacteriaceae in Brazil[J]. Can J Microbiol, 2010, 56: 399-407.
- [16] Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update [J]. Drugs, 2009, 69: 2577-2596.
- [17] Hayakawa K, Gattu S, Marchaim D, et al. Epidemiology and risk factors for isolation of Escherichia coli producing CTX-M type extended-spectrum β -lactamase in a large U. S. Medical Center [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57: 4010-4018.
- [18] Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49: 682-690.
- [19] Kang CI, Cheong HS, Chung DR, et al. Clinical features and outcome of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27: 85-88.
- [20] Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli; risk factors and prognosis [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50: 40-48.
- [21] Lee JA, Kang CI, Joo EJ, et al. Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae [J]. Microb Drug Resist, 2011, 17: 267-273.
- [22] Ling TK, Xiong J, Yu Y, et al. Multicenter antimicrobial susceptibility survey of gram-negative bacteria isolated from patients with community-acquired infections in the People's Republic of China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50: 374-378.
- [23] Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al. Emergence of high levels of extended-spectrum-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the Asia-Pacific region: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program, 2007 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53: 3280-3284.
- [24] 王辉, 刘亚丽, 陈民钧, 等. 2009—2010 年中国六城市成人社区获得性呼吸道感染病原菌耐药性监测 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35: 113-119.
- [25] 赵德军, 付维婵, 张碧霞, 等. 社区获得性尿路感染大肠埃希菌产超广谱 β -内酰胺酶的检测及耐药监测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18: 1627-1628, 1231.
- [26] 季淑娟, 顾怡明, 谭文涛, 等. 中国部分地区大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌超广谱 β -内酰胺酶基因型研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27: 590-593.
- [27] Yu Y, Ji S, Chen Y, et al. Resistance of strains producing extended-spectrum beta-lactamases and genotype distribution in China [J]. J Infect, 2007, 54: 53-57.
- [28] 卓超, 苏丹虹, 李洪玉, 等. 广州地区 CTX-M 型超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32: 1114-1119.
- [29] Zhuo C, Li XQ, Zong ZY, et al. Epidemic Plasmid carrying bla (CTX-M-15) in Klebsiella pneumoniae in China [J]. PLoS One, 2013, 8: e52222.
- [30] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S19 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement [S]. Wayne, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
- [31] Leclercq R, Cantón R, Giske CG, et al. Expert rules in antimicrobial susceptibility testing [S/OL]. [2013-12-20]. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/3Publications/EUCAST_Documents/Other_Documents/EUCAST_Expert_rules_final_April_20080407.Pdf.
- [32] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S20 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement [S]. Wayne, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
- [33] Leclercq R, Cantón R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing [J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19: 141-160.
- [34] Andes D, Craig WA. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations [J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11 Suppl 6: 10-17.
- [35] Maglio D, Ong C, Banevicius MA, et al. Determination of the in vivo pharmacodynamic profile of cefepime against extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli at various inocula [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48: 1941-1947.
- [36] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory [J]. J Clin Microbiol, 2001, 39: 2206-2212.
- [37] Ho PL, Chan WM, Tsang KW, et al. Bacteremia caused by Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes [J]. Scand J Infect Dis, 2002, 34: 567-573.
- [38] Park YS, Adams-Haduch JM, Shutt KA, et al. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant Escherichia coli at three centers in the United States [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56: 1870-1876.
- [39] Kang CI, Wi YM, Lee MY, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli strains [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50: 312-317.
- [40] Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, et al. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and infection after liver transplant, France [J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18: 908-916.
- [41] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39: 165-228.
- [42] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia; implications of production of extended-spectrum beta-lactamases [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39: 31-37.
- [43] Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50: 498-504.
- [44] Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67: 2793-2803.
- [45] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39: 1267-1284.
- [46] Wadi JA, Selawi F. Extended-spectrum beta-lactamase Klebsiella pneumoniae meningitis treated with tigecycline [J]. Ann Saudi Med, 2009, 29: 239-240.
- [47] 高燕渝, 俞汝佳, 吕晓菊, 等. 磷霉素氨丁三醇对尿源性产 ESBLs 革兰阴性菌的体外抗菌活性 [J]. 华西药理学杂志, 2012, 27: 521-522.
- [48] 中华医学会血液病分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33: 693-696.
- [49] Dietrich ES, Bieser U, Frank U, et al. Ceftriaxone versus other

- cephalosporins for perioperative antibiotic prophylaxis; a meta-analysis of 43 randomized controlled trials [J]. *Chemotherapy*, 2002, 48:49-56.
- [50] Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 2244-2247.
- [51] Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era; a new clinical challenge [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43: 1407-1414.
- [52] Rice LB. Successful interventions for gram-negative resistance to extended-spectrum beta-lactam antibiotics [J]. *Pharmacotherapy*, 1999, 19(8 Pt 2):120S-128S; discussion 133S-137S.
- [53] Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000, 21:455-458.
- [54] Peña C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:53-58.
- [55] Bantar C, Vesco E, Heft C, et al. Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam; impact on sustained high rates of bacterial resistance [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48:392-395.
- (收稿日期:2014-04-13)
(本文编辑:赵景辉)

· 消息 ·

中华医学会百年华诞纪念活动方案

2015 年 2 月将迎来中华医学会 100 周年诞辰。为展示学会百年来在实现中华民族伟大复兴进程中发挥的作用,进一步展示学会的历史传承,进一步展现学会精神风貌,进一步增强学会的凝聚力、向心力,学会将举办系列纪念活动。

一、活动主题:“百年魂 中国梦”

纪念活动以党的十八大、十八届三中全会精神为指导,通过系列纪念活动,引领广大会员共同回顾学会百年历史,学习和宣传学会优良传统,大力弘扬学会核心价值观,以饱满的热情和坚持不懈的努力,为推动我国医学科学技术进步和卫生事业发展,提高人民健康水平,实现“中国梦”而奋斗。

二、活动形式

采取集中与分散相结合的方式开展纪念活动,充分体现纪念活动的社会性、群众性、公益性。

1. 各专科分会、各地方医学会按照《中华医学会百年华诞纪念活动方案》安排,发挥各自优势,分散开展纪念活动。

2. 以 2015 年 4 月全国会员代表大会作为标志性活动,开展集中纪念活动。

三、活动内容

1. 凝练学会核心价值观:拟请各位常务理事结合对学会百年历史的回顾,撰写短文,阐发对学会“魂”内涵的理解;开展征文比赛等活动,动员广大会员积极参与,通过广泛讨论,形成能够承载学会厚重历史、彰显学会独特文化、体现学会奋斗精神的核心价值观念精练表述。

2. 办好一个纪念大会(与 2015 年会员代表大会同时进行):(1)邀请党和国家领导人题词题字;邀请党和国家领导人出席会员代表大会。(2)学会会长发表学会成立百年纪念讲话。(3)邀请专科分会、地方分会、会员代表发言。

3. 制作一部纪念宣传短片:简明扼要介绍学会百年历史、领导关怀、重大历史事件、重要历史人物,学会在学科建设和桥梁纽带功能上发挥的重要作用,以及为推进我国医疗

卫生事业发展、提高人民健康水平和实现“中国梦”历史进程中所做出的重大贡献。

4. 出版一本纪念文集:各专科分会、各地方医学会均要结合本专科分会的发展,撰写纪念文章,突出介绍本分会历史沿革、重要活动、重大成就、对学科发展的重要贡献。广泛征集珍贵历史史料、图片和实物。动员学会领导、著名专家、广大会员以及社会各届熟悉了解学会历史的人士,积极撰写反映学会历史、重大事件、重要人物,彰显“百年魂”的纪念性文章。经审阅合格的文章可全部上网,或推荐在健康报、信息导报及其他新闻媒体上发表,并精选集中体现“百年魂”、充分反映“中国梦”的文章编纂出版纪念文集。

5. 组织一系列体现纪念活动内容的学术会议。学会拟在 2014 年底以中法医学日为基础,举办一次高水平的国际学术会议;自 2014 年开始,学会各专科分会的学术年会,均要营造学会百年华诞的浓厚氛围,组织纪念学会百年诞辰主题报告,宣传学会百年历史及优良传统。

6. 举办一系列医学科普宣传及义诊活动。学会拟举办高水平的健康大讲堂。利用网络平台,组织专家与网友直接对话,宣传学会历史,回答网友关心的医疗卫生难点、热点问题;各专科分会可结合本专科实际,组织形式多样面向社会的科普宣传活动;动员各地分会开展大型义诊活动。

7. 组织一系列专题报告会。联合相关单位举办专题报告会。(1)纪念中国现代医学先驱、中华医学会奠基人之一伍连德博士。(2)纪念颜福庆、傅连璋、吴阶平等在学会创建时期、建国初期、改革开放后等历史阶段具有代表性的学会领导,宣传他们对学会发展做出的突出贡献。

四、筹备工作时间安排

2014 年 6 月底前完成学会“魂”的凝练、总结工作;2014 年 12 月底前完成“五个一”主要任务;2015 年 2 月底前全部准备工作就绪;2015 年 4 月底前组织召开中华医学会 100 周年纪念大会及相关专题报告会等系列活动。