

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20205252

· 论 著 ·

中南大学湘雅医院 2013—2017 年细菌耐药性监测

李艳明, 简子娟, 邹明祥, 刘清霞, 晏群, 刘文恩

(中南大学湘雅医院检验科, 湖南长沙 410008)

[摘要] **目的** 了解中南大学湘雅医院 2013—2017 年临床分离细菌的分布以及对常用抗菌药物的敏感性, 为临床合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 收集门诊和住院患者培养标本分离的菌株, 采用标准纸片扩散法或自动化仪器检测法进行药敏试验, 对细菌耐药监测数据进行统计分析。**结果** 共分离 38 075 株细菌, 其中革兰阳性菌 13 184 株, 占 34.6%, 革兰阴性菌 24 891 株, 占 65.4%。居前五位细菌分别是大肠埃希菌(5 158 株, 13.5%)、不动杆菌属(4 740 株, 12.4%)、克雷伯菌属(4 470 株, 11.7%)、凝固酶阴性葡萄球菌(4 008 株, 10.5%)、铜绿假单胞菌(3 577 株, 9.4%)。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)的检出率分别为 31.7%(980/3 096)和 77.7%(3 113/4 008), MRSA 的检出率呈下降趋势($P < 0.01$); 葡萄球菌对绝大多数抗菌药物的耐药率耐甲氧西林株高于甲氧西林敏感株; 未检测出耐万古霉素的葡萄球菌属细菌以及耐利奈唑胺的金黄色葡萄球菌。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、红霉素、呋喃妥因、氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率高于粪肠球菌(均 $P < 0.01$), 粪肠球菌和屎肠球菌对万古霉素和利奈唑胺的耐药率 $< 3.5\%$ 。未检测出耐利奈唑胺和万古霉素的链球菌属细菌。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率分别为 0.6%~3.9%、6.3%~24.9%。铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率分别为 29.5%~34.7%、69.9%~85.7%。大肠埃希菌、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(均 $P < 0.01$)。**结论** 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率较高, 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率迅速上升。应加强抗菌药物的合理使用, 采取有效的医院感染控制措施, 减少耐药菌的产生及传播。

[关键词] 细菌耐药性监测; 病原菌; 抗菌药物; 药物敏感性; 抗药性; 微生物

[中图分类号] R181.3⁺2

Surveillance of antimicrobial resistance in clinical isolates from Xiangya Hospital of Central South University in 2013—2017

LI Yan-ming, JIAN Zi-juan, ZOU Ming-xiang, LIU Qing-xia, YAN Qun, LIU Wen-en (Department of Laboratory Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution and antimicrobial resistance of clinical bacterial strains from Xiangya Hospital of Central South University in 2013—2017, and provide basis for clinical rational use of antimicrobial agents. **Methods** Strains isolated from cultured specimens of outpatients and inpatients were collected, antimicrobial susceptibility testing was performed by Kirby-Bauer method or automated system, bacterial resistance monitoring data were analyzed statistically. **Results** A total of 38 075 bacterial strains were isolated, including 13 184 (34.6%) strains of gram-positive bacteria and 24 891 (65.4%) strains of gram-negative bacteria. The top five isolated bacteria were *Escherichia coli* ($n = 5 158, 13.5\%$), *Acinetobacter spp.* ($n = 4 740, 12.4\%$), *Klebsiella spp.* ($n = 4 470, 11.7\%$), coagulase-negative *Staphylococcus* ($n = 4 008, 10.5\%$), and *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 3 577, 9.4\%$). Isolation rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* (MRCNS) were 31.7% (980/3 096) and 77.7% (3 113/4 008) respectively, isolation rate of MRSA showed a decreasing tendency ($P < 0.01$); resistance rate of methicillin-resistant strains of *Staphylo-*

[收稿日期] 2019-08-04

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81672066)

[作者简介] 李艳明(1979-), 女(汉族), 河南省济源市人, 主管技师, 主要从事细菌耐药性检测及耐药机制的研究。

[通信作者] 刘文恩 E-mail: wenenliu@163.com

coccus was higher than methicillin-sensitive strains; vancomycin-resistant *Staphylococcus* and linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* were not found. Resistance rates of *Enterococcus faecium* to penicillin, ampicillin, high concentration gentamycin, high concentration streptomycin, erythromycin, nitrofurantoin and fluoroquinolones were all much higher than those of *Enterococcus faecalis* (all $P < 0.01$), resistance rate of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* to vancomycin and linezolid was $< 3.5\%$. Linezolid- or vancomycin-resistant *Streptococcus spp.* was not found. Resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to carbapenems were $0.6\% - 3.9\%$ and $6.3\% - 24.9\%$ respectively. Resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* to imipenem were $29.5\% - 34.7\%$ and $69.9\% - 85.7\%$ respectively. Resistance rates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* to carbapenems increased year by year (all $P < 0.01$). **Conclusion** Resistance rate of *Acinetobacter baumannii* to carbapenems is high, resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to carbapenems is rising rapidly. It is necessary to strengthen the rational use of antimicrobial agents, take effective measures to control healthcare-associated infection, and reduce the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacteria.

[Key words] bacterial resistance monitoring; pathogenic bacteria; antimicrobial agent; antimicrobial susceptibility testing; drug resistance, microbial

随着抗菌药物的大量使用,细菌耐药问题日益严峻,已成为全球广泛关注的公共卫生问题。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不尽相同,细菌耐药性也存在很大差异。中南大学湘雅医院是集医疗、教学、科研、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,防止耐药菌株的暴发流行十分必要。现总结该院 2013—2017 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政策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 细菌来源 收集中南大学湘雅医院 2013 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 31 日分离的所有需氧菌(厌氧菌、真菌、分枝杆菌除外),剔除同一患者分离的重复菌株。

1.1.2 材料 培养基、药敏纸片及 E-test 条,哥伦比亚血琼脂、MAC 琼脂、嗜血杆菌巧克力琼脂、MH 琼脂、含血 MH 琼脂、HTM 琼脂为江门凯林公司产品,药敏纸片为英国 OXOID 产品,青霉素、万古霉素、头孢呋辛、美罗培南、利奈唑胺等 E-test 检测条,头孢噻吩纸片为郑州安图生物工程股份有限公司产品。

1.2 方法

1.2.1 细菌鉴定 采用 VITEK 2 Compact 全自动鉴定药敏系统和布鲁克质谱仪进行细菌鉴定。

1.2.2 药敏试验 参照当年美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的药敏试验方法进行药敏试验。

普通细菌药敏采用梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动鉴定药敏系统,革兰阳性菌采用 GP67 药敏卡,肺炎链球菌采用 GP68 药敏卡,革兰阴性菌采用 GN13 和 GN16 药敏卡;流感嗜血杆菌和溶血链球菌采用湖南天地人药敏系统,遇到特殊耐药表型采用 E-test 法复核。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、流感嗜血杆菌 ATCC 49247、肺炎链球菌 ATCC 49619。药敏结果判断参照 CLSI (2017 版)M100-S27^[1]标准,鲍曼不动杆菌对替加环素的药敏判断标准为敏感 $\leq 2 \mu\text{g/mL}$,耐药 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ^[2]。

1.2.3 统计分析 数据统计分析应用 whonet 5.6 软件,检出率或耐药率的比较及线性变化趋势应用 SPSS 22.0 统计软件进行卡方检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细菌分布 共分离 38 075 株细菌,其中革兰阳性菌 13 184 株(占 34.6%),革兰阴性菌 24 891 株(占 65.4%)。革兰阴性菌居前五位的是大肠埃希菌(5 158 株,13.5%)、不动杆菌属(4 740 株,12.4%)、克雷伯菌属(4 470 株,11.7%)、铜绿假单胞菌(3 577 株,9.4%)、肠杆菌属(1 452 株,3.8%),革兰阳性菌居前五位的是凝固酶阴性葡萄球菌(4 008 株,10.5%)、肠球菌属(3 216 株,8.4%)、金黄色葡萄球菌(3 096 株,8.1%)、草绿色链球菌(1 319 株,3.5%)、肺炎链球菌(398 株,1.0%)。2013—2017 年各年度病原菌分布见表 1。

2.2 标本来源 38 075 株病原菌,主要来自于呼吸

道标本和伤口脓液,分别占 39.3%、15.2%,血、尿来源占比也较高,分别占 11.8%、9.8%。详见表 2。

表 1 2013—2017 年中南大学湘雅医院患者标本分离病原菌

Table 1 Pathogenic bacteria isolated from patients in Xiangya Hospital of Central South University, 2013–2017

细菌	2013 年		2014 年		2015 年		2016 年		2017 年	
	株数	构成比(%)								
革兰阴性菌	4 985	64.5	4 798	65.9	4 890	65.8	5 260	64.3	4 958	66.6
大肠埃希菌	1 044	13.5	1 013	13.9	979	13.2	1 052	12.9	1 070	14.4
不动杆菌属	1 012	13.1	990	13.6	929	12.5	909	11.1	900	12.1
克雷伯菌属	914	11.8	827	11.3	920	12.4	986	12.1	823	11.1
铜绿假单胞菌	690	9.0	714	9.8	731	9.8	766	9.4	676	9.1
肠杆菌属	349	4.5	268	3.7	230	3.1	317	3.9	288	3.9
嗜麦芽窄食单胞菌	210	2.7	223	3.1	236	3.2	309	3.8	284	3.8
洋葱伯克霍尔德菌	106	1.4	121	1.6	178	2.4	175	2.1	158	2.1
流感嗜血杆菌	118	1.5	109	1.5	126	1.7	198	2.4	134	1.8
变形杆菌属	118	1.5	100	1.4	119	1.6	125	1.5	136	1.8
沙雷菌属	83	1.1	92	1.3	80	1.1	84	1.0	118	1.6
柠檬酸杆菌属	46	0.6	44	0.6	49	0.6	51	0.6	53	0.7
摩根摩根菌	33	0.4	29	0.4	31	0.4	40	0.5	35	0.5
气单胞菌属	32	0.4	30	0.4	36	0.5	39	0.5	31	0.4
其他革兰阴性菌	230	3.0	238	3.3	246	3.3	209	2.6	252	3.4
革兰阳性菌	2 744	35.5	2 488	34.1	2 545	34.2	2 923	35.7	2 484	33.4
金黄色葡萄球菌	643	8.3	588	8.1	633	8.5	687	8.4	545	7.3
凝固酶阴性葡萄球菌	875	11.3	768	10.5	769	10.3	835	10.2	761	10.2
肠球菌属	705	9.1	593	8.1	595	8.0	723	8.8	600	8.1
草绿色链球菌	292	3.8	274	3.8	260	3.5	264	3.2	229	3.1
无乳链球菌	63	0.8	57	0.8	50	0.7	75	0.9	84	1.1
肺炎链球菌	53	0.7	75	1.0	97	1.3	90	1.1	83	1.1
其他革兰阳性菌	113	1.5	133	1.8	141	1.9	249	3.0	182	2.4
合计	7 729	100.0	7 286	100.0	7 435	100.0	8 183	100.0	7 442	100.0

表 2 2013—2017 年中南大学湘雅医院患者分离细菌标本来源分布

Table 2 Distribution of specimen sources of bacteria isolated from patients in Xiangya Hospital of Central South University, 2013–2017

标本类型	2013 年		2014 年		2015 年		2016 年		2017 年		合计	
	株数	构成比(%)										
呼吸道标本	3 060	39.6	2 952	40.5	2 903	39.0	3 184	38.9	2 863	38.5	14 962	39.3
伤口脓液	1 593	20.6	1 143	15.7	1 167	15.7	985	12.0	896	12.0	5 784	15.2
血	751	9.7	874	12.0	932	12.5	996	12.2	938	12.6	4 491	11.8
尿	795	10.3	655	9.0	654	8.8	779	9.5	834	11.2	3 717	9.8
脑脊液	236	3.1	322	4.4	324	4.4	435	5.3	462	6.2	1 779	4.7
其他无菌体液	470	6.1	535	7.3	541	7.3	525	6.4	303	4.1	2 374	6.2
生殖道标本	220	2.8	176	2.4	282	3.8	274	3.3	216	2.9	1 168	3.0
其他	604	7.8	629	8.7	632	8.5	1 005	12.4	930	12.5	3 800	10.0
合计	7 729	100.0	7 286	100.0	7 435	100.0	8 183	100.0	7 442	100.0	38 075	100.0

注:其他无菌体液包括胸腔积液、腹腔积液、关节腔积液、心包积液、羊水等。

2.3 不同标本主要细菌分布 呼吸道标本主要分离细菌为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌,伤口脓液主要分离细菌为金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌,血标本主要分离细菌为凝

固酶阴性葡萄球菌(CNS)、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌,尿标本主要分离细菌为大肠埃希菌、屎肠球菌、肺炎克雷伯菌。见表 3。

表 3 2013—2017 年中南大学湘雅医院不同标本分离居前 5 位的菌种分布

Table 3 Distribution of the top 5 bacterial species isolated from different specimens in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017

顺序	呼吸道标本(n = 14 962)		伤口脓液(n = 5 784)		血标本(n = 4 491)		尿标本(n = 3 717)	
	菌名	株数(%)	菌名	株数(%)	菌名	株数(%)	菌名	株数(%)
1	鲍曼不动杆菌	3 330(22.3)	金黄色葡萄球菌	1 290(22.3)	CNS	1 542(34.3)	大肠埃希菌	1 595(42.9)
2	铜绿假单胞菌	2 559(17.1)	大肠埃希菌	705(12.2)	大肠埃希菌	723(16.1)	屎肠球菌	443(11.9)
3	肺炎克雷伯菌	2 483(16.6)	铜绿假单胞菌	416(7.2)	肺炎克雷伯菌	410(9.1)	肺炎克雷伯菌	328(8.8)
4	嗜麦芽窄食单胞菌	1 036(6.9)	粪肠球菌	407(7.0)	金黄色葡萄球菌	272(6.1)	粪肠球菌	301(8.1)
5	金黄色葡萄球菌	997(6.7)	肺炎克雷伯菌	350(6.1)	草绿色链球菌	261(5.8)	铜绿假单胞菌	108(2.9)

顺序	脑脊液(n = 1 779)		其他无菌体液(n = 2 374)		生殖道标本(n = 1 168)	
	菌名	株数(%)	菌名	株数(%)	菌名	株数(%)
1	CNS	1 112(62.5)	大肠埃希菌	405(17.1)	大肠埃希菌	366(31.3)
2	鲍曼不动杆菌	110(6.2)	CNS	336(14.2)	粪肠球菌	197(16.9)
3	草绿色链球菌	55(3.1)	草绿色链球菌	279(11.8)	无乳链球菌	161(13.8)
4	屎肠球菌	52(2.9)	肺炎克雷伯菌	239(10.1)	肺炎克雷伯菌	79(6.8)
5	肺炎克雷伯菌	35(2.0)	屎肠球菌	214(9.0)	金黄色葡萄球菌	69(5.9)

注:其他无菌体液包括胸腔积液、腹腔积液、关节腔积液、心包积液、羊水等。

2.4 病原菌药敏结果

2.4.1 革兰阳性菌药敏结果 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)和甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌(MSCNS)对四环素、红霉素、克林霉素、复方磺胺甲噁唑、庆大霉素、利福平、氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率分别低于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)(均 $P < 0.01$),具体见表 4、5。2013—2017 年 MRSA 对庆大霉素、四环素、利福平、氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率呈下降趋势(均 $P < 0.01$)。2013—2017 年 MRCNS 对庆大霉素、四环素、利福平的耐药率呈下降趋势(均 $P < 0.01$)。未检测出耐万古霉素的葡萄球菌属细菌以及耐利奈唑

胺的金黄色葡萄球菌。粪肠球菌和屎肠球菌对万古霉素和利奈唑胺的耐药率 $< 3.5\%$ 。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、红霉素、呋喃妥因、氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率高于粪肠球菌(均 $P < 0.01$),见表 6。草绿色链球菌对青霉素、氨苄西林、头孢曲松、美罗培南的耐药率较低($< 20\%$),对红霉素、克林霉素、四环素的耐药率较高($> 45\%$)。β 溶血链球菌对青霉素、氨苄西林、头孢曲松、美罗培南、万古霉素、利奈唑胺保持高度敏感,耐药率为 0。肺炎链球菌主要分离自非脑脊液标本,对红霉素、四环素的耐药率 $> 83\%$,对 β-内酰胺类、氟喹诺酮类药物相对敏感。未检测出耐利奈唑胺和万古霉素的链球菌属细菌。见表 7、8。

表 4 2013—2017 年中南大学湘雅医院金黄色葡萄球菌对常见抗菌药物的耐药率(%)

Table 4 Resistance rates of *Staphylococcus aureus* to common antimicrobial agents in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017 (%)

抗菌药物	MSSA					MRSA					χ^2	P
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年		
青霉素	95.1	92.5	91.2	93.5	90.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	89.226	<0.001
苯唑西林	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	3 945.000	<0.001
庆大霉素	3.2	6.4	4.1	3.7	2.8	68.8	61.3	41.8	37.2	27.7	1 083.979	<0.001
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	/	/
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	2.625	0.276
四环素	21.0	23.9	22.2	19.4	21.4	82.9	73.1	73.0	61.9	58.8	861.485	<0.001
红霉素	41.5	39.3	38.0	39.5	38.3	83.0	82.0	86.3	85.7	83.1	695.237	<0.001
克林霉素	18.1	21.4	24.9	29.2	36.3	70.5	65.5	75.3	80.3	83.8	816.650	<0.001
环丙沙星	8.6	11.1	8.8	8.0	7.8	74.1	62.5	46.6	40.4	34.5	893.699	<0.001
左氧氟沙星	7.8	10.8	9.1	8.0	7.8	73.9	63.2	45.7	40.4	34.5	910.553	<0.001
莫西沙星	6.8	9.7	8.4	5.9	6.5	68.8	55.7	42.9	34.1	33.1	831.699	<0.001
复方磺胺甲噁唑	8.3	8.9	8.6	7.6	5.6	10.3	9.8	9.5	10.8	2.8	6.683	0.010
利福平	1.2	1.3	0.7	1.5	0.8	56.7	47.4	32.3	20.2	17.6	956.098	<0.001

表 5 2013—2017 年中南大学湘雅医院凝固酶阴性葡萄球菌对常见抗菌药物的耐药率(%)

Table 5 Resistance rates of coagulase-negative *staphylococcus* to common antimicrobial agents in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017 (%)

抗菌药物	MSCNS					MRCNS					χ^2	P
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年		
青霉素	71.3	69.5	65.2	67.0	73.7	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	1 012.440	<0.001
苯唑西林	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	3 945.000	<0.001
庆大霉素	3.8	0.0	2.5	2.1	0.6	29.8	27.6	27.5	25.8	21.5	274.928	<0.001
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	/	/
利奈唑胺	0.0	0.0	0.6	0.5	0.0	0.3	0.5	0.5	0.3	0.3	0.358	0.748
四环素	23.9	17.2	16.4	19.9	13.1	36.6	33.6	29.7	31.3	25.2	58.822	<0.001
红霉素	60.8	49.7	47.2	53.5	52.6	87.4	83.2	84.9	80.8	79.0	355.810	<0.001
克林霉素	13.3	11.9	21.4	25.0	28.6	40.9	45.2	53.8	50.7	51.7	213.008	<0.001
环丙沙星	12.7	8.7	4.3	8.6	5.7	58.0	58.7	60.6	60.5	57.1	732.881	<0.001
左氧氟沙星	13.5	9.7	6.5	9.7	7.7	64.2	63.0	63.1	63.8	59.1	739.420	<0.001
莫西沙星	5.1	2.6	1.9	3.9	1.1	34.6	33.7	36.7	37.5	33.7	498.250	<0.001
复方磺胺甲噁唑	20.9	15.9	14.9	17.2	15.0	50.9	51.3	55.0	50.2	45.0	303.201	<0.001
利福平	5.1	1.3	0.0	2.2	1.1	15.9	16.4	12.8	12.0	10.1	89.093	<0.001

表 6 2013—2017 年中南大学湘雅医院粪肠球菌和屎肠球菌对常见抗菌药物的耐药率(%)

Table 6 Resistance rates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* to common antimicrobial agents in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017 (%)

抗菌药物	粪肠球菌					屎肠球菌					χ^2	P
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年		
青霉素	7.4	13.0	13.0	2.9	3.5	79.3	76.7	77.3	87.5	90.2	1 640.714	<0.001
氨苄西林	5.6	6.8	12.5	2.3	3.1	89.1	73.4	75.6	84.4	89.1	1 731.520	<0.001
高浓度庆大霉素	41.4	23.0	34.8	23.8	32.0	48.2	19.8	47.2	36.7	42.9	18.106	<0.001
高浓度链霉素	27.3	20.0	22.6	17.9	16.2	46.2	62.3	48.4	37.8	53.1	136.502	<0.001
万古霉素	0.7	1.9	0.0	0.0	0.0	0.7	1.0	0.8	0.3	0.0	1.570	0.210
利奈唑胺	0.6	1.8	2.9	3.5	0.7	0.4	0.4	0.7	1.0	0.0	11.193	<0.001
四环素	77.4	76.5	73.8	75.7	75.1	52.3	56.6	56.0	56.1	57.9	130.199	<0.001
红霉素	67.6	65.4	69.4	57.6	60.2	77.9	80.6	90.5	87.3	88.7	26.973	<0.001
环丙沙星	18.3	21.3	28.2	16.5	11.8	76.8	72.8	76.1	85.4	85.3	1 115.336	<0.001
左氧氟沙星	15.8	15.5	21.5	13.5	11.4	74.0	69.4	71.7	80.9	83.8	1 163.507	<0.001
莫西沙星	14.1	8.8	13.9	14.0	11.8	91.0	87.0	90.2	87.6	91.4	965.999	<0.001
呋喃妥因	0.5	0.0	0.0	1.6	4.1	35.0	44.4	37.2	48.3	67.4	590.085	<0.001

表 7 2013—2017 年中南大学湘雅医院草绿色链球菌和 β 溶血链球菌对常见抗菌药物的耐药率(%)

Table 7 Resistance rates of *Viridans streptococcus* and β-hemolytic *streptococcus* to common antimicrobial agents in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017 (%)

抗菌药物	草绿色链球菌					β 溶血链球菌				
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
青霉素	11.9	17.2	7.4	5.7	3.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
氨苄西林	4.9	5.5	5.4	3.5	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
头孢曲松	13.8	10.6	7.0	5.4	3.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
美罗培南	/	8.1	5.1	4.8	4.0	/	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
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
四环素	61.1	66.1	55.8	55.2	46.3	86.3	86.2	74.2	79.5	74.3
红霉素	70.9	68.1	75.0	74.6	69.0	75.0	84.7	75.4	80.7	70.3
克林霉素	65.3	63.1	61.4	63.8	53.3	50.7	64.6	62.1	53.4	44.4
环丙沙星	28.4	31.4	35.8	27.3	22.6	45.2	49.2	31.8	34.5	44.0
左氧氟沙星	18.2	25.4	25.8	20.3	17.0	43.8	49.1	28.8	29.5	43.6

注:/为无数据。

表 8 2013—2017 年中南大学湘雅医院非脑膜炎肺炎链球菌对常见抗菌药物的耐药率(%)

Table 8 Resistance rates of Nonmeningitis *Streptococcus pneumoniae* to common antimicrobial agents in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017 (%)

抗菌药物	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	抗菌药物	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
青霉素	2.0	1.6	0.0	1.2	0.0	氯霉素	15.1	5.6	6.8	9.1	8.0
厄他培南	0.0	0.0	1.7	1.3	0.0	红霉素	92.5	94.4	96.7	97.5	93.8
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	左氧氟沙星	1.9	2.9	0.0	1.2	1.2
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	莫西沙星	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
四环素	88.7	83.1	93.5	93.0	90.2	复方磺胺甲噁唑	60.7	68.3	75.0	64.0	61.7

2.4.2 革兰阴性菌药敏结果 2013—2017 年大肠埃希菌产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)菌株的检出率为 67.9% (691/1 017)、62.7% (626/998)、61.5% (581/944)、57.4% (597/1 040)、62.1% (635/1 023),肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株的检出率为 42.0% (361/859)、33.3% (244/732)、33.7% (224/665)、38.5% (249/646)、36.8% (215/584)。大肠埃希菌对氨苄西林、头孢唑林、头孢曲松的耐药率 > 60%,对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢替坦、厄他培南、亚胺培南、阿米卡星的耐药率较低(<6%)。肺炎克雷伯菌对氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢曲松的耐药率较高(>49%),对厄他培南、亚胺培南、阿米卡星的耐药率逐年上升,分别由

10.8%升至 24.9%,6.3%升至 23.8%,4.6%升至 18.5%;肺炎克雷伯菌对左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率低于大肠埃希菌(均 $P < 0.01$)。除天然耐药的抗菌药物外,铜绿假单胞菌对其他抗菌药物的耐药率相对较低,对亚胺培南的耐药率维持在 30%左右。鲍曼不动杆菌除对替加环素的耐药率 < 6%以外,对其他抗菌药物的耐药性均较高,对亚胺培南的耐药率逐年升高,从 69.9%升至 85.7%。流感嗜血杆菌对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、复方磺胺甲噁唑的耐药率相对较高(29.7%~73.6%),对头孢曲松、美罗培南、环丙沙星、左氧氟沙星、阿奇霉素出现非敏感菌株,尤其是阿奇霉素,非敏感率 > 15%。见表 9~11。

表 9 2013—2017 年中南大学湘雅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(%)

Table 9 Resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to common antimicrobial agents in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017 (%)

抗菌药物	大肠埃希菌					肺炎克雷伯菌				
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
氨苄西林	91.2	89.4	86.9	86.6	87.4	-	-	-	-	-
氨苄西林/舒巴坦	64.6	61.4	62.3	57.7	61.4	52.7	51.5	58.7	51.3	55.9
哌拉西林/他唑巴坦	2.0	2.9	2.4	3.6	3.6	5.9	11.8	23.3	22.7	26.5
头孢唑林	75.9	73.8	68.0	65.5	65.5	58.5	53.9	57.6	57.8	53.6
头孢他啶	33.9	32.7	29.3	29.2	28.4	31.4	28.2	37.8	35.6	36.9
头孢曲松	71.7	68.6	66.9	63.1	64.2	50.7	49.3	55.1	55.2	51.3
头孢吡肟	27.7	25.7	23.1	23.4	20.5	25.2	22.5	31.4	31.8	32.1
头孢哌酮/舒巴坦	0.9	4.9	1.9	4.2	5.3	12.3	13.7	21.2	23.2	26.4
头孢替坦	2.3	2.8	2.3	4.8	2.8	8.6	8.5	21.0	22.1	21.9
氨曲南	50.3	44.4	42.4	42.1	41.3	40.6	35.2	41.5	43.0	42.6
厄他培南	1.1	0.8	2.2	3.9	2.3	10.8	4.8	22.6	24.9	24.4
亚胺培南	0.7	0.6	1.8	2.6	1.8	6.3	10.1	20.7	22.1	23.8
阿米卡星	2.0	3.0	2.2	2.6	2.2	4.6	7.6	17.8	18.5	17.8
庆大霉素	50.9	44.6	42.5	42.9	41.4	32.0	26.9	37.2	32.7	32.3
妥布霉素	17.1	16.5	15.5	15.3	14.8	11.3	13.5	24.2	23.3	23.0
环丙沙星	61.2	60.8	56.3	56.0	53.6	21.4	23.9	32.3	35.3	36.3
左氧氟沙星	58.8	57.6	53.6	52.9	52.2	16.5	17.9	26.3	30.2	30.6
复方磺胺甲噁唑	60.8	58.3	55.5	53.6	51.4	37.9	37.0	34.1	31.2	34.1
呋喃妥因	3.6	4.0	4.1	2.1	2.2	33.8	34.9	38.9	35.5	37.8

注: - 为天然耐药。

表 10 2013—2017 年中南大学湘雅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(%)

Table 10 Resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* to common antimicrobial agents in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017 (%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌					鲍曼不动杆菌				
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
氨苄西林/舒巴坦	-	-	-	-	-	67.8	67.5	70.9	80.5	82.5
哌拉西林/他唑巴坦	18.0	16.5	12.8	18.9	15.9	63.4	73.3	73.4	79.4	84.9
头孢他啶	30.3	22.3	19.1	23.1	17.4	70.3	71.4	73.7	83.2	86.8
头孢曲松	-	-	-	-	-	73.6	78.2	79.8	83.0	86.2
头孢吡肟	26.2	20.9	15.3	19.3	16.3	72.5	77.2	79.2	82.9	86.4
头孢哌酮/舒巴坦	19.4	15.0	10.1	16.6	13.8	3.9	9.3	2.6	5.4	50.9
氨曲南	42.4	25.5	30.3	36.4	30.0	-	-	-	-	-
亚胺培南	30.6	34.7	30.5	31.5	29.5	69.9	75.8	77.2	81.5	85.7
阿米卡星	18.5	12.9	8.1	12.3	7.7	5.7	10.0	9.9	65.7	76.9
庆大霉素	27.5	20.4	13.4	18.0	11.2	61.5	68.3	73.3	75.7	81.0
妥布霉素	27.2	21.6	13.8	18.2	10.1	54.8	57.5	67.3	66.5	77.4
环丙沙星	21.7	16.7	17.1	20.1	17.8	71.4	76.3	77.9	81.7	86.0
左氧氟沙星	17.3	14.8	14.9	20.4	16.4	43.4	48.0	57.1	53.5	57.1
复方磺胺甲噁唑	-	-	-	-	-	58.9	54.7	47.7	47.2	60.2
替加环素	-	-	-	-	-	0.4	0.6	5.3	3.8	4.9

注：- 为天然耐药。

表 11 2013—2017 年中南大学湘雅医院流感嗜血杆菌对常见抗菌药物的耐药率(%)

Table 11 Resistance rates of *Haemophilus influenzae* to common antimicrobial agents in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017 (%)

抗菌药物	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
氨苄西林	38.1	37.6	51.6	57.6	44.0
氨苄西林/舒巴坦	29.7	30.3	37.6	55.0	36.1
头孢呋辛	7.6	16.5	16.8	26.3	28.1
头孢曲松*	3.4	3.7	5.6	4.1	0.0
美罗培南*	/	2.6	4.8	2.0	0.0
阿奇霉素*	22.9	18.3	15.2	18.7	17.9
四环素	10.2	8.3	13.5	9.6	3.7
环丙沙星*	20.3	25.7	21.4	4.6	0.0
左氧氟沙星*	5.1	20.0	12.7	3.6	0.0
复方磺胺甲噁唑	55.9	47.5	69.0	73.6	64.2

注：* 为非敏感，/ 为无数据。

2.5 多重耐药菌检出情况 2013—2017 年 MR-SA、耐万古霉素肠球菌(VRE)的检出率逐步下降($P < 0.01$),耐碳青霉烯大肠埃希菌(CRECO)、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(CRAB)的检出率逐年明显上升(均 $P < 0.01$),耐碳青霉烯铜绿假单胞菌(CRPA)的检出率基本稳定在 30%左右。见表 12。

3 讨论

2013—2017 年共分离细菌 38 075 株,其中革兰阳性菌占 34.6%,革兰阴性菌占 65.4%,与全国 CHINET 监测网^[3]、武汉同济医院^[4]监测数据基本一致。通常认为引起社区感染的细菌是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等,既可引起医院感染又可引起社区感染的是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌,主要引起医院感染的是铜绿假单胞菌、鲍曼

表 12 2013—2017 年中南大学湘雅医院多重耐药菌的检出率[% (株)]

Table 12 Isolation rate of multidrug-resistant organisms in Xiangya Hospital of Central South University, 2013 - 2017 (%[No. of isolates])

多重耐药菌	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	χ^2	P
MRSA	35.0(225/643)	33.0(194/588)	30.0(190/633)	32.5(223/687)	27.2(148/545)	6.821	0.009
MRCNS	78.3(685/875)	77.3(594/768)	77.6(597/769)	77.8(650/835)	77.1(587/761)	0.158	0.691
VRE	0.7(5/705)	1.5(9/593)	0.3(2/595)	0.1(1/723)	0.0(0/600)	8.990	0.003
CRECO	1.2(12/1 025)	1.2(12/1 008)	2.4(23/973)	4.0(42/1 052)	2.2(24/1 070)	11.584	0.001
CRKP	12.0(104/865)	10.3(79/765)	22.6(188/832)	25.1(233/930)	24.7(196/792)	86.842	<0.001
CRPA	29.4(202/687)	33.3(238/714)	28.9(211/731)	31.5(241/766)	31.2(211/676)	0.093	0.760
CRAB	69.8(669/958)	75.8(720/950)	77.2(691/895)	82.4(689/836)	86.0(650/756)	75.222	<0.001

不动杆菌^[5]。本院分离菌居前五位的是大肠埃希菌、不动杆菌属、克雷伯菌属、凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌,可能与本院住院患者病情重、住院时间长有关。

MRSA 是医院感染重点监测细菌。2013—2017 年本院 MRSA 分离率为 31.7%,略低于 CHINET 监测网^[3]、陕西省耐药监测网^[6]的监测数据。与文献^[7]报道 MRSA 分离率仍在上升相比不同,五年中本院 MRSA 分离率呈下降趋势($P < 0.01$),可能与对分离出 MRSA 患者采取早期接触隔离措施,以及医护人员手卫生意识、行为提高有关。MRSA 对庆大霉素、四环素、利福平、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星的耐药率逐年下降(均 $P < 0.01$)。MRSA 对利福平和氟喹诺酮类抗菌药物的敏感性增加可能是因为金黄色葡萄球菌的遗传结构改变, Li 等^[8]研究发现,2013 年 MRSA 的主要基因型是 ST239-t030-MRSA,2016 年则为 ST59-t437-MRSA,ST239-t030-MRSA 对利福平、四环素和氟喹诺酮类抗菌药物的耐药性更强。本院 MRSA 对氨基糖苷类和氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率逐年下降的原因有待进一步研究。

本研究中 CRKP 检出率由 2013 年的 12.0% 上升至 2016 年的 25.1% 和 2017 年的 24.7%,增长趋势与国内相关报道^[9-10]一致。本院 CRKP 主要来源于中心 ICU(9.5%)、神内 ICU(6.6%)、神外 ICU(5.2%)。文献^[11]报道,入住 ICU,碳青霉烯类、喹诺酮类、糖肽类、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复合剂等抗菌药物暴露,免疫抑制、手术、机械通气等是 CRKP 感染的危险因素。王娜等^[9]发现,CRKP 的分离率与同期广谱头孢菌素类、碳青霉烯类和青霉素酶抑制剂复方制剂的用量有明显的相关性,但未发现 CRKP 分离率与氨基糖苷类和氟喹诺酮类

之间的相关性。因此,为遏制或减缓 CRKP 的发生,有必要合理使用上述抗菌药物。需从手卫生管理,有效的隔离预防措施,落实环境和设备清洁消毒以及暴发医院感染的控制等方面着手,有效预防与控制多重耐药菌的医院感染^[12]。

鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率 2013—2016 年为 2.6%~9.3%,2017 年突然升至 50.9%,分析原因是 2017 年之前使用头孢哌酮/舒巴坦的药敏纸片含量为 75 mg/75 mg,2017 年改为 75 mg/30 mg。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 类不动杆菌属细菌来源的头孢菌素酶和 D 类苯唑西林酶,以及质粒介导的 A 类 β -内酰胺酶^[13]。舒巴坦是一种常见的 β -内酰胺酶抑制剂,头孢哌酮与舒巴坦联合治疗可增强其对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性,且头孢哌酮/舒巴坦的抑菌活性随着舒巴坦比例的增加而增加^[14-15],由此可以解释 2017 年鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率突然升高的现象。因此,当某种细菌对某种抗菌药物的耐药率剧升/降时,首先应确定是否因检测方法不一致所致。鲍曼不动杆菌对阿米卡星的耐药率在 2016 年后出现明显上升,是由于 2013—2015 年阿米卡星结果是自动化仪器 MIC 法,2016 年后采用 MIC 法加 K-B 纸片法复核。仪器说明书提及鲍曼不动杆菌对阿米卡星的药敏结果不可靠,因此需进行必要的药敏复核检测。

2013—2015 年流感嗜血杆菌对喹诺酮类的不敏感率较高,其药敏检测采用自动化仪器 MIC 法,未进行其他药敏方法复核。2016 年使用新的药敏板条系统,其耐药率明显下降,提示可能存在仪器的系统误差。在以后的工作中需及时总结和药敏复核检测,争取及时发现实验误差。Kuo 等^[16]报道台湾地区流感嗜血杆菌对左氧氟沙星的不敏感率由

2002 年的 2.0% 逐渐上升至 2010 年的 21.3%，其原因主要是不同地区老年人群中克隆传播所致。文献^[17]报道广州某医院流感嗜血杆菌对环丙沙星的不敏感率仅为 1.7%，不敏感菌株 *gyrA* 和 *parC* 基因存在氨基酸替代。流感嗜血杆菌的 AcrB 中存在氨基酸取代 Arg327Ser 时，可引起阿奇霉素 MIC 增加，从而导致流感嗜血杆菌对阿奇霉素不敏感^[18]，本研究中流感嗜血杆菌对阿奇霉素的不敏感率也较高，与 2017 年 CHINET^[3] 监测数据一致，但本院流感嗜血杆菌对阿奇霉素不敏感的具体机制有待进一步研究。

本院细菌耐药形势依然十分严峻。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^[19]。细菌耐药监测工作必须持之以恒，并加强数据分析和总结，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。

[参 考 文 献]

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Twenty-seventh informational supplement, 2017, M100S, 27th Ed.

[2] Liu JW, Ko WC, Huang CH, 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.

[3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.

[4] 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.

[5] 吴安华. 医院感染控制当前面临的严峻挑战及对策[J]. 华西医学, 2019, 34(3): 227-232.

[6] 归巧娣, 范芸, 任健康, 等. 陕西省细菌耐药监测网 2014—2016 年革兰阳性菌耐药性监测[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(9): 823-826.

[7] 张静, 张琪, 耿静. 2012—2017 年住院患者 MRSA 流行病学变化趋势分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(19): 3033-3036.

[8] Li S, Sun S, Yang C, et al. The changing pattern of population structure of *Staphylococcus aureus* from bacteremia in China from 2013 to 2016: ST239-030-MRSA replaced by ST59-t437[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 332.

[9] 王娜, 阎彦, 杨文明, 等. 2012—2017 年某院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌变迁及耐药性[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4): 467-470.

[10] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl 1): S9-S14.

[11] Li J, Li Y, Song N, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2019, 21: 306-313.

[12] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.

[13] Barnes MD, Kumar V, Bethel CR, et al. Targeting multi-drug-resistant *Acinetobacter spp.*: Sulbactam and the diazabicyclooctenone β -lactamase inhibitor ETX2514 as a novel therapeutic agent[J]. mBio, 2019, 10(2): e00159-19.

[14] Lai CC, Chen CC, Lu YC, et al. Appropriate composites of cefoperazone-sulbactam against multidrug-resistant organisms[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1441-1445.

[15] Lai CC, Chen CC, Lu YC, et al. In vitro activity of cefoperazone and cefoperazone-sulbactam against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Infect Drug Resist, 2018, 12: 25-29.

[16] Kuo SC, Chen PC, Shiau YR, et al. Levofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae*, Taiwan, 2004-2010[J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20(8): 1386-1390.

[17] Chen D, Wen S, Feng D, et al. Microbial virulence, molecular epidemiology and pathogenic factors of fluoroquinolone-resistant *Haemophilus influenzae* infections in Guangzhou, China[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2018, 17(1): 41.

[18] Seyama S, Wajima T, Nakaminami H, et al. Amino acid substitution in the major multidrug efflux transporter protein AcrB contributes to low susceptibility to azithromycin in *Haemophilus influenzae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(11): e01337-17.

[19] 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.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式: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. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20205252.

Cite this article as: LI Yan-ming, JIAN Zi-juan, ZOU Ming-xiang, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in clinical isolates from Xiangya Hospital of Central South University in 2013-2017[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(7): 620-629. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205252.