

新疆地区急诊医疗保健相关性肺炎成年患者病原体分布及耐药特点分析

曹孙航, 王睿智, 李丹丹, 殷富康, 李转运, 吴娜, 彭鹏, 杨建中*

【摘要】 目的 对急诊医疗保健相关性肺炎(HCAP)患者病原体分布及耐药特点进行分析,为地域性抗生素的合理使用提供依据。方法 选取2014年11月—2017年4月就诊于新疆医科大学第一附属医院急诊科的标本培养结果阳性的急诊HCAP成年患者783例,根据年龄将其分为非高龄组(364例)和高龄组(419例)。记录并分析患者一般资料、标本培养及药物敏感试验结果。结果 高龄组高血压、心血管疾病、糖尿病、慢性肺部疾病、肿瘤、 ≥ 2 种基础疾病所占比例、收缩压均高于非高龄组,神经系统疾病、血液病、风湿免疫系统疾病、外周血管疾病所占比例、体温均低于非高龄组($P < 0.05$)。783例患者中,共检出783株病原体,其中痰培养573株(73.2%)、气管支气管吸取物171株(21.8%)、支气管肺泡灌洗液39株(5.0%);包括27种革兰阴性杆菌、9种革兰阳性球菌、1种真菌等。非高龄组与高龄组均以革兰阴性杆菌为主[86.0%(313/364)与85.2%(357/419)],前5位细菌为鲍曼不动杆菌[25.3%(92/394)与29.1%(122/419)]、肺炎克雷伯菌[25.8%(94/364)与21.0%(88/419)]、铜绿假单胞菌[12.1%(44/364)与9.3%(39/419)]、金黄色葡萄球菌[8.5%(31/364)与8.4%(35/419)]、大肠埃希菌[5.8%(21/364)与8.8%(37/419)]。鲍曼不动杆菌的耐药情况最为严重,大部分革兰阴性杆菌对青霉素类、第一代头孢菌素、第二代头孢菌素耐药性高,但对碳青霉烯类、复方新诺明、多黏菌素B敏感性高。肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌对第三代头孢菌素的耐药率分别为26.4%、62.1%,而鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌对碳青霉烯类耐药率分别为71.5%、1.1%、30.1%、1.7%。结论 HCAP成年患者以老年男性居多,年龄对HCAP病原学影响较小。本地区HCAP病原体分布及耐药情况具有地域特点,临床医师应根据具体情况合理使用抗生素。

【关键词】 医疗保健相关性肺炎;急诊处理;病原体;微生物敏感性试验

【中图分类号】 R 563.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.151

曹孙航,王睿智,李丹丹,等.新疆地区急诊医疗保健相关性肺炎成年患者病原体分布及耐药特点分析[J].中国全科医学,2018,21(23):2837-2843.[www.chinagp.net]

CAO S H, WANG R Z, LI D D, et al. Distribution and drug resistance of pathogens in adults with emergency healthcare associated pneumonia in Xinjiang [J]. Chinese General Practice, 2018, 21 (23) : 2837-2843.

Distribution and Drug Resistance of Pathogens in Adults with Emergency Healthcare Associated Pneumonia in Xinjiang

CAO Sun-hang, WANG Rui-zhi, LI Dan-dan, YIN Fu-kang, LI Zhuan-yun, WU Na, PENG Peng, YANG Jian-zhong*
Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

*Corresponding author: YANG Jian-zhong, Chief physician; E-mail: yjz6542@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the results of the pathogens distribution and antibiogram in patients with emergency healthcare-associated pneumonia (HCAP), so as to provide the basis for rational use of antibiotics in the region. **Methods** A total of 783 emergency inpatients with HCAP admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, according to the age distribution, were divided into the younger group (364 cases) and the elderly group (419 cases) from November 2014 to April 2017. The baseline data, specimen culture, pathogens distribution and antibiogram were analyzed. **Results** The elderly group was significantly more likely to have hypertension, cardiovascular disease, diabetes mellitus, chronic lung disease, solid organ malignancy, ≥ 2 basic diseases and high systolic pressure ($P < 0.05$), whereas younger group were significantly more likely to have nervous system disorders, hematologic disease, rheumatologic disease, peripheral vascular disease and lower temperature than the elderly group ($P < 0.05$). Among the 783 patients, 783 strains were detected, of which 573 were from sputum culture (73.2%), 171 from tracheal or bronchial aspirates (21.8%) and 39 from bronchoalveolar lavage fluid (5.0%). There were 27 kinds of Gram-negative bacilli, 9 kinds of Gram-positive cocci and 1 kind of fungus. Gram-negative bacteria were the most common pathogens in both groups [86.0% (313/364) and 85.2% (357/419)]. The order of pathogenic bacteria

830054 新疆乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院急诊科

*通信作者: 杨建中, 主任医师; E-mail: yjz6542@126.com

was *Acinetobacter baumannii* [25.3% (92/394) and 29.1% (122/419)], *Klebsiella pneumoniae* [25.8% (94/364) and 21.0% (88/419)], *Pseudomonas aeruginosa* [12.1% (44/364) and 9.3% (39/419)], *Staphylococcus aureus* [8.5% (31/364) and 8.4% (35/419)] and *Escherichia coli* [5.8% (21/364) and 8.8% (37/419)], with the drug resistance of *Acinetobacter baumannii* the most critical. The most Gram negative bacilli was generally drug-resistant to Penicillins, the first and second generation cephalosporin, and sensitive to carbapenem, sulfamethoxazole and polymyxin B. The drug resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* to the third generation cephalosporin were 26.4%, 62.1%, respectively, and the drug resistance rate of *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* to carbapenem were 71.5%, 1.1%, 30.1%, 1.7%, respectively. **Conclusion** The majority of HCAP patients were elderly men. Age has little influence on the etiology of HCAP. The distribution and drug resistance of HCAP pathogens in this region have regional characteristics, clinicians should rationally use antibiotics according to specific circumstances.

【Key words】 Healthcare-associated pneumonia; Emergency treatment; Pathogens; Microbial sensitivity tests

近年来, 世界各地医疗保健相关性肺炎 (healthcare-associated pneumonia, HCAP) 的发病率、病死率逐年上升, 全球肺炎住院患者中 HCAP 占 20.5%~67.4%^[1-2]。不同地区的环境、气候、医疗服务状况等不可抗力因素存在差异, 目前关于 HCAP 发病情况及病原体特点的报道结果并不一致, 因此总结本地区 HCAP 患者病原体分布及耐药特点至关重要。2016 年美国感染性疾病学会 / 美国胸科学会 (IDSA/ATS) 指南^[3] 推荐充分利用药物敏感试验结果, 可在治疗上减少抗生素滥用、耐药菌产生以及对患者的伤害, 尤其可减少针对革兰阴性菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant staphylococcus aureus, MRSA) 的经验性的、不必要的抗生素治疗。2016 年德国传染病学会指南^[4] 推荐应定期监测抗生素消费和当地流行的病原体及耐药情况, 以便更合理地制定个体化抗感染方案。研究表明临床药师参与治疗急诊 HCAP 患者可提高抗菌效果^[5]。目前, 临床医师在治疗急诊 HCAP 方面存在不足, 关于新疆地区急诊 HCAP 病原体的相关研究尚不多见, 新疆医科大学第一附属医院急诊科收治新疆各地的患者, 检验科细菌室的一般细菌培养及鉴定、常规药物敏感试验在 2008 年通过 ISO15189 国际认证, 检验科是全国细菌耐药监测网 (CARSS) 成员单位^[6]。本研究通过对新疆地区急诊 HCAP 病原体分布及耐药特点进行分析, 以期为地域性抗生素的合理使用提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 根据 WUBDERINK 等^[7] 对 HCAP 的定义, 选取 2014 年 11 月—2017 年 4 月就诊于新疆医科大学第一附属医院急诊科的标本培养结果为阳性的急诊 HCAP 成年患者 783 例 (见图 1), 根据年龄将其分为非高龄组 (18~<65 岁) 364 例 (46.5%), 高龄组 (≥ 65 岁) 419 例 (53.5%)。研究对象均知情同意, 本研究经新疆医科大学第一附属医院伦理学委员会批准。

1.2 研究方法



注: CAP= 社区获得性肺炎, HCAP= 医疗保健相关性肺炎

图 1 HCAP 患者的选取流程图

Figure 1 Selection flow chart of HCAP patients

1.2.1 临床资料 根据住院号从病历系统中查找患者信息, 匿名收集其临床资料, 主要包括: 性别、年龄、入院时间、标本采集时间、基础疾病、生命体征、标本培养及药物敏感试验结果等。

1.2.2 标本取样及处理 患者入院后 48 h 内取样标本, 包括: 清洁口腔后深部咳出的痰液、气管支气管吸出物、支气管肺泡灌洗液, 于 2 h 内送检验科检验。合格标本为痰涂片中白细胞 >25 个 / 高倍镜 (HP) 且上皮细胞 <10 个 /HP, 并按《全国临床检验操作规程 (第 4 版)》^[8] 在嗜血杆菌巧克力琼脂培养基、麦康凯琼脂培养基、哥伦比亚血琼脂培养基 [梅里埃 (上海) 生物制品有限公司] 进行分离培养, 质量控制菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC25923、化脓链球菌 ATCC19615、

肺炎链球菌 ATCC6305、大肠埃希菌 ATCC25922、粪肠球菌 ATCC29212、奇异变形杆菌 ATCC49005、流感嗜血杆菌 ATCC10211、和白色念珠菌 ATCC60193 等, 采用 VITEK 2 全自动微生物分析系统进行细菌鉴定。抗生素按照最新版美国临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [9] 相关标准制定选药规则、试验方法、判断标准及质量控制要求。头孢噻肟、头孢哌酮、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素、庆大霉素、多黏菌素 B、磷霉素、氯霉素、替考拉宁采用纸片扩散 (K-B) 法进行药物敏感试验, 氨苄西林、苯唑西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁、头孢呋辛、头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、复方新诺明、环丙沙星、左氧氟沙星、青霉素 G、红霉素、莫西沙星、克林霉素、利福平、四环素、利奈唑胺、万古霉素采用 K-B 法或微量肉汤稀释 (MIC) 法, 其余药物采用 MIC 法。确诊为 HCAP 的急诊成年住院患者中, 将同一患者连续 ≥ 2 次培养为同种病原体的重复菌株认定为同一菌株。

1.2.3 质量控制 采用 Excel 软件录入刚入院疑似社区获得性肺炎 (CAP) 的急诊成年患者资料, 经过后期筛选、删除不符合标准的病例, 检出确诊为 HCAP 且标本培养结果为阳性的 783 例急诊成年住院患者资料。患者入院时所完善的肺部影像学结果 (胸部 X 线或肺部 CT) 均由 1 位副主任医师及以上级别的放射学医师复核。检验科技师定期校正 VITEK 2 全自动微生物分析系统仪器。研究期间由两位固定负责人每月对收集的资料进行检查, 复核痰标本结果, 分析患者临床资料, 及时排除不符合标准的病例。耐药率的计算方式参照《医学微生物学 (第 7 版)》[10]。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料的分析采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 783 例患者中, 男 532 例 (67.9%), 女 251 例 (32.1%), 男女比例为 2.12:1; 年龄 18~98 岁, 平均年龄 (62.0 ± 17.5) 岁; 基础疾病: 高血压 367 例 (46.9%), 脑血管疾病 290 例 (37.0%), 心血管疾病 283 例 (36.1%); 合并 ≥ 2 种基础疾病的患者 756 例 (96.6%)。两组性别、脑血管疾病、泌尿系统疾病、肝脏疾病、阿尔茨海默病、中毒、精神疾病、心率、呼吸频率、氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 高龄组高血压、心血管疾病、糖尿病、慢性肺部疾病、肿瘤、 ≥ 2 种基础疾病所占比例、收缩压均高于非高龄组, 神经系统疾病、血液病、风湿免疫系统疾病、外周血管疾病所占比例、体温均低于非高龄组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 病原体分布 4 138 例急诊 HCAP 成年患者, 共检出 783 株病原体, 检出率为 18.9%。其中, 痰培养 573 株 (73.2%)、气管支气管吸取物 171 株 (21.8%)、支气管肺泡灌洗液 39 株 (5.0%), 包括 27 种革兰阴性杆菌、9 种革兰阳性球菌、1 种真菌等, 未检出混合病原体感染。非高龄组与高龄组均以革兰阴性菌为主 [86.0% (313/364) 与 85.2% (357/419)], 前 5 位细菌为鲍曼不动杆菌 (25.3% 与 29.1%)、肺炎克雷伯菌 (25.8% 与 21.0%)、铜绿假单胞菌 (12.1% 与 9.3%)、金黄色葡萄球菌 [8.5% (31/364) 与 8.4% (35/419)]、大肠埃希菌 (5.8% 与 8.8%)。非高龄组甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA) 所占比例高于高龄组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组其他病原体所占比例比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.3 药物敏感试验结果 鲍曼不动杆菌的耐药情况最为严重, 铜绿假单胞菌、MRSA 耐药情况较为严重。大部分革兰阴性杆菌对青霉素类 (氨苄西林、哌拉西林、青霉素 G、苯唑西林)、第一代头孢菌素 (头孢唑林)、

表 1 高龄组与非高龄组患者基础疾病及生命体征比较

Table 1 Comparison of underlying diseases and vital signs between the younger group and the elderly group

| 组别 | 例数 | 男性 [n (%)] | 高血压 [n (%)] | 脑血管疾病 [n (%)] | 心血管疾病 [n (%)] | 糖尿病 [n (%)] | 慢性肺部疾病 [n (%)] | 泌尿系统疾病 [n (%)] | 肝脏疾病 [n (%)] | 神经系统疾病 ^a [n (%)] | 肿瘤 ^b [n (%)] | 血液病 [n (%)] |
|----------------|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------|--|----------------|
| 非高龄组 | 364 | 256 (70.3) | 116 (31.9) | 126 (34.6) | 64 (17.6) | 51 (14.0) | 49 (13.5) | 69 (19.0) | 66 (18.1) | 75 (20.6) | 20 (5.5) | 43 (11.8) |
| 高龄组 | 419 | 276 (65.9) | 251 (59.9) | 164 (39.1) | 219 (52.3) | 106 (25.3) | 101 (24.1) | 101 (24.1) | 58 (13.8) | 55 (13.1) | 44 (10.5) | 29 (6.9) |
| $\chi^2 (t)$ 值 | | 1.778 | 61.484 | 1.711 | 101.532 | 15.481 | 14.248 | 3.038 | 2.689 | 7.866 | 6.505 | 5.583 |
| P 值 | | 0.182 | <0.001 | 0.191 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.081 | 0.101 | 0.005 | 0.011 | 0.018 |
| 组别 | 风湿免疫系统疾病 [n (%)] | 外周血管疾病 [n (%)] | 阿尔茨海默病 [n (%)] | 中毒 [n (%)] | 精神疾病 [n (%)] | ≥ 2 种基础疾病 [n (%)] | 体温 ($^{\circ}\text{C}$) | 收缩压 (mm Hg) | 心率 (次/min) | 呼吸频率 (次/min) | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mm Hg) | |
| 非高龄组 | 28 (7.7) | 21 (5.8) | 1 (0.3) | 9 (2.5) | 2 (0.5) | 345 (94.8) | 37.2 ± 0.9 | 129 ± 27 | 95 ± 20 | 21.9 ± 5.4 | 452 ± 171 | |
| 高龄组 | 15 (3.6) | 10 (2.4) | 6 (1.4) | 5 (1.2) | 4 (1.0) | 411 (98.1) | 37.0 ± 0.8 | 131 ± 23 | 92 ± 21 | 21.7 ± 5.6 | 445 ± 156 | |
| $\chi^2 (t)$ 值 | 6.347 | 5.861 | 1.783 | 1.815 | 0.056 | 6.412 | -3.230 ^c | -2.286 ^c | 1.875 ^c | 0.495 ^c | 0.476 ^c | |
| P 值 | 0.012 | 0.015 | 0.182 | 0.178 | 0.812 | 0.011 | 0.001 | 0.022 | 0.061 | 0.621 | 0.634 | |

注: ^a 除外脑血管疾病; ^b 除外血液病; ^c 为 t 值; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = 氧合指数

表2 高龄组与非高龄组病原体分布比较 [n (%)]
Table 2 Comparison of pathogen distribution between the younger group and the elderly group

| 组别 | 例数 | 革兰阴性杆菌 | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|-----------------------|
| | | 鲍曼不动杆菌 | 肺炎克雷伯菌 | 铜绿假单胞菌 | 大肠埃希菌 | 阴沟肠杆菌 | 嗜麦芽窄食单胞菌 | 伯克霍尔德菌 | 产酸克雷伯菌 | 奇异变形杆菌 | 粘质沙雷菌 | 产气肠杆菌 | 其他革兰阴性杆菌 ^a |
| 非高龄组 | 364 | 92 (25.3) | 94 (25.8) | 44 (12.1) | 21 (5.8) | 10 (2.7) | 12 (3.3) | 9 (2.5) | 7 (1.9) | 4 (1.1) | 4 (1.1) | 5 (1.4) | 11 (3.0) |
| 高龄组 | 419 | 122 (29.1) | 88 (21.0) | 39 (9.3) | 37 (8.8) | 14 (3.3) | 10 (2.4) | 11 (2.6) | 7 (1.7) | 8 (1.9) | 4 (1.0) | 3 (0.7) | 14 (3.3) |
| χ^2 值 | | 1.448 | 2.538 | 1.589 | 2.662 | 0.231 | 0.591 | 0.018 | 0.071 | 0.848 | <0.001 | 0.310 | 0.064 |
| P 值 | | 0.229 | 0.111 | 0.208 | 0.103 | 0.631 | 0.442 | 0.892 | 0.790 | 0.357 | 1.000 | 0.578 | 0.800 |

| 组别 | 产 ESBL 菌 | | | | 革兰阳性球菌 | 金黄色葡萄球菌 | | 其他葡萄球菌 ^b | 肺炎链球菌 | 尿肠球菌 | 粪肠球菌 | β -溶血链球菌 A 群 | 白色念珠菌 |
|------------|----------|----------|---------|---------|-----------|----------|----------|---------------------|---------|---------|---------|--------------------|---------|
| | 肺炎克雷伯菌 | 大肠埃希菌 | 奇异变形杆菌 | 产酸克雷伯菌 | | MSSA | MRSA | | | | | | |
| 非高龄组 | 23 (6.3) | 13 (3.6) | 2 (0.5) | 0 | 51 (14.0) | 18 (4.9) | 13 (3.6) | 7 (1.9) | 8 (2.2) | 2 (0.5) | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 高龄组 | 30 (7.2) | 21 (5.0) | 2 (0.5) | 2 (0.5) | 61 (14.6) | 9 (2.1) | 26 (6.2) | 9 (2.1) | 8 (1.9) | 7 (1.7) | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| χ^2 值 | 0.218 | 0.973 | <0.001 | - | 0.048 | 4.577 | 2.855 | 0.049 | 0.081 | 1.281 | <0.001 | - | - |
| P 值 | 0.640 | 0.324 | 1.000 | 0.502 | 0.827 | 0.032 | 0.091 | 0.824 | 0.766 | 0.258 | 1.000 | 0.465 | 1.000 |

注: ESBL=超广谱 β 内酰胺酶, MSSA=甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌, MRSA=耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; ^a非高龄组和高龄组分别包括摩根菌(0例和3例)、少动鞘氨醇单胞菌(0例和3例)、法默柠檬酸杆菌(2例和0例)、弗劳地柠檬酸杆菌(1例和1例)、解鸟氨酸拉乌尔菌(1例和1例)、深红沙雷菌(2例和0例)、鲁氏不动杆菌(0例和2例)、荧光假单胞菌(1例和0例)、产明味金黄杆菌(1例和0例)、浅黄假单胞菌(1例和0例)、普通变形杆菌(1例和0例)、阿氏肠杆菌(1例和0例)、脑膜败血伊丽莎白金菌(0例和1例)、流感嗜血杆菌(0例和1例)、产碱普罗威登斯菌(0例和1例)、琼氏不动杆菌(0例和1例); ^b非高龄组和高龄组分别包括表皮葡萄球菌(7例和3例)、溶血葡萄球菌(0例和4例)、人葡萄球菌人亚种(0例和1例)、缓慢葡萄球菌(0例和1例); -为Fisher's确切概率法

表4 金黄色葡萄球菌耐药情况 [n (%)]
Table 4 The antibiogram data of Staphylococcus aureus in patients

| 抗菌药物 | MSSA | | | | MRSA | | | |
|-----------|------|-----------|-----------|------------|------|------------|-----------|-----------|
| | 株数 | R | I | S | 株数 | R | I | S |
| 青霉素 G | 27 | 25 (92.6) | 1 (3.7) | 1 (3.7) | 39 | 39 (100.0) | 0 | 0 |
| 苯唑西林 | 27 | 0 | 14 (51.9) | 13 (48.1) | 39 | 39 (100.0) | 0 | 0 |
| 头孢西丁 | 14 | 5/14 | 0 | 9/14 | 25 | 25 (100.0) | 0 | 0 |
| 庆大霉素 | 27 | 3 (11.1) | 1 (3.7) | 23 (85.2) | 39 | 33 (84.6) | 0 | 6 (15.4) |
| 红霉素 | 27 | 16 (59.3) | 0 | 11 (40.7) | 39 | 28 (71.8) | 7 (17.9) | 4 (10.3) |
| 复方新诺明 | 27 | 0 | 3 (11.1) | 24 (88.9) | 39 | 4 (10.3) | 0 | 35 (89.7) |
| 环丙沙星 | 27 | 2 (7.4) | 1 (3.7) | 24 (88.9) | 39 | 35 (89.7) | 1 (2.6) | 3 (7.7) |
| 左氧氟沙星 | 27 | 1 (3.7) | 9 (33.3) | 17 (63.0) | 39 | 35 (89.7) | 1 (2.6) | 3 (7.7) |
| 莫西沙星 | 27 | 0 | 2 (7.4) | 25 (92.6) | 39 | 21 (53.8) | 14 (35.9) | 4 (10.3) |
| 克林霉素 | 27 | 7 (25.9) | 0 | 20 (74.1) | 39 | 28 (71.8) | 1 (2.6) | 10 (25.6) |
| 奎奴普汀/达福普汀 | 15 | 0 | 0 | 15/15 | 27 | 0 | 20 (74.1) | 7 (25.9) |
| 利福平 | 27 | 0 | 0 | 27 (100.0) | 39 | 32 (82.1) | 0 | 7 (17.9) |
| 四环素 | 27 | 2 (7.4) | 0 | 25 (92.6) | 39 | 36 (92.3) | 0 | 3 (7.7) |
| 利奈唑胺 | 27 | 0 | 16 (59.3) | 11 (40.7) | 39 | 31 (79.5) | 0 | 8 (20.5) |
| 万古霉素 | 27 | 0 | 10 (37.0) | 17 (63.0) | 39 | 0 | 28 (71.8) | 11 (28.2) |

第二代头孢菌素(头孢西丁、头孢呋辛)耐药性高,但对碳青霉烯类(厄他培南、亚胺培南、美罗培南)、复方新诺明、多黏菌素 B 敏感性好,未发现对万古霉素、奎奴普汀/达福普汀耐药的细菌。肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌对第三代头孢菌素(头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢替坦、头孢哌酮)的耐药率分别为 26.4%、62.1%,而鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌对碳青霉烯类耐药率分别为 71.5%、1.1%、30.1%、1.7%(见表 3、4)。

3 讨论

研究显示,HCAP 耐药菌检出率高于 CAP,低于医院获得性肺炎(HAP),HCAP 病原体分布及耐药情况与其他类型肺炎有明显的差异^[1-2]。各地区 HCAP 病原

体菌谱的差异导致不同患者流行病学和病原体耐药性的特定风险^[4]。

本研究基于新疆地区三级甲等医院中 783 例标本培养结果为阳性的急诊 HCAP 成年患者的资料,对其性别、年龄、基础疾病、生命体征、标本培养及药物敏感试验结果等临床数据进行分析。本研究选取的 HCAP 成年患者中以高龄男性居多,与 JEON 等^[11]研究结果相一致。本研究表明,HCAP 成年患者中 ≥ 2 种基础疾病所占比例极高,与既往研究^[12]结果相同。高龄组患者患高血压、心血管疾病、脑血管疾病、糖尿病、慢性肺部疾病、泌尿系统疾病等所占比例较大,非高龄组患者患脑血管疾病人群所占比例最大。韩国关于 231 例 HCAP 患者的调查显示,实质脏器恶性肿瘤患者占 57.6%、心

表3 主要革兰阴性杆菌耐药情况 [n (%)]
Table 3 The antibiogram data of predominant Gram-negative pathogens in patients

| 抗菌药物 | 鲍曼不动杆菌 | | | | 肺炎克雷白杆菌 | | | |
|-------------|--------|-------------|-----------|------------|---------|------------|-----------|------------|
| | 株数 | R | I | S | 株数 | R | I | S |
| 氨苄西林 | 214 | 175 (81.8) | 39 (18.2) | 0 | 182 | 151 (83.0) | 29 (15.9) | 2 (1.1) |
| 氨苄西林 / 舒巴坦 | 111 | 77 (69.4) | 6 (5.4) | 28 (25.2) | 118 | 45 (38.1) | 69 (58.5) | 4 (3.4) |
| 哌拉西林 | 108 | 79 (73.2) | 20 (18.5) | 9 (8.3) | 118 | 45 (38.1) | 69 (58.5) | 4 (3.4) |
| 哌拉西林 / 他唑巴坦 | 191 | 130 (68.1) | 13 (6.8) | 48 (25.1) | - | - | - | - |
| 阿莫西林 / 克拉维酸 | 103 | 79 (76.7) | 23 (22.3) | 1 (1.0) | 63 | 4 (6.4) | 20 (31.7) | 39 (61.9) |
| 头孢唑林 | 214 | 214 (100.0) | 0 | 0 | 182 | 64 (35.2) | 3 (1.6) | 115 (63.2) |
| 头孢西丁 | 102 | 99 (97.0) | 2 (2.0) | 1 (1.0) | 63 | 3 (4.8) | 4 (6.3) | 56 (88.9) |
| 头孢呋辛 | 111 | 90 (81.1) | 21 (18.9) | 0 | 163 | 56 (34.4) | 76 (46.6) | 31 (19.0) |
| 头孢噻肟 | - | - | - | - | 53 | 17 (32.1) | 0 | 36 (67.9) |
| 头孢曲松 | 214 | 150 (70.1) | 64 (29.9) | 0 | 182 | 45 (24.7) | 14 (7.7) | 123 (67.6) |
| 头孢他啶 | 112 | 73 (65.2) | 38 (33.9) | 1 (0.9) | 172 | 20 (11.6) | 24 (14.0) | 128 (74.4) |
| 头孢替坦 | 112 | 111 (99.1) | 0 | 1 (0.9) | 118 | 2 (1.7) | 3 (2.5) | 113 (95.8) |
| 头孢哌酮 | - | - | - | - | 159 | 8 (5.0) | 27 (17.0) | 124 (78.0) |
| 头孢哌酮 / 舒巴坦 | 192 | 69 (29.7) | 66 (34.4) | 57 (35.9) | - | - | - | - |
| 头孢吡肟 | 214 | 152 (71.0) | 51 (23.8) | 11 (5.2) | 182 | 16 (8.8) | 31 (17.0) | 135 (74.2) |
| 氨基糖苷 | 214 | 151 (70.6) | 57 (26.6) | 6 (2.8) | 182 | 26 (14.3) | 26 (14.3) | 130 (71.4) |
| 米诺环素 | 148 | 86 (58.1) | 17 (11.5) | 45 (30.4) | - | - | - | - |
| 厄他培南 | - | - | - | - | 53 | 1 (1.9) | 0 | 52 (98.1) |
| 亚胺培南 | 214 | 153 (71.5) | 4 (1.9) | 57 (26.6) | 182 | 1 (0.6) | 7 (3.8) | 174 (95.6) |
| 美罗培南 | - | - | - | - | 118 | 1 (0.9) | 1 (0.8) | 116 (98.3) |
| 阿米卡星 | - | - | - | - | 182 | 5 (2.8) | 7 (3.8) | 170 (93.4) |
| 庆大霉素 | 214 | 129 (60.3) | 15 (7.0) | 70 (32.7) | 182 | 1 (0.6) | 7 (3.8) | 174 (95.6) |
| 妥布霉素 | 214 | 105 (49.1) | 15 (7.0) | 94 (43.9) | 182 | 16 (8.8) | 28 (15.4) | 138 (75.8) |
| 复方新诺明 | 214 | 50 (23.3) | 4 (1.9) | 160 (74.8) | 182 | 37 (20.3) | 3 (1.7) | 142 (78.0) |
| 环丙沙星 | 214 | 158 (73.8) | 4 (1.9) | 52 (24.3) | 182 | 28 (15.4) | 34 (18.7) | 120 (65.9) |
| 左氧氟沙星 | 214 | 108 (50.5) | 52 (24.3) | 54 (25.2) | 182 | 17 (9.3) | 58 (31.9) | 107 (58.8) |
| 多黏菌素 B | 148 | 1 (0.7) | 0 | 147 (99.3) | - | - | - | - |

| 抗菌药物 | 铜绿假单胞菌 | | | | 大肠埃希菌 | | | |
|-------------|--------|------------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|------------|
| | 株数 | R | I | S | 株数 | R | I | S |
| 氨苄西林 | 83 | 82 (98.8) | 0 | 1 (1.2) | 58 | 55 (94.8) | 2 (3.5) | 1 (1.7) |
| 氨苄西林 / 舒巴坦 | 83 | 80 (96.4) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 30 | 20 (66.7) | 8 (26.7) | 2 (6.6) |
| 哌拉西林 | 83 | 20 (24.1) | 34 (41.0) | 29 (34.9) | 30 | 26 (86.7) | 2 (6.7) | 2 (6.6) |
| 哌拉西林 / 他唑巴坦 | 83 | 15 (18.1) | 31 (37.3) | 37 (44.6) | 58 | 1 (1.7) | 6 (10.4) | 51 (87.9) |
| 阿莫西林 / 克拉维酸 | - | - | - | - | 28 | 5 (17.8) | 22 (78.6) | 1 (3.6) |
| 头孢唑林 | 83 | 80 (96.4) | 3 (3.6) | 0 | 58 | 43 (74.1) | 2 (3.5) | 13 (22.4) |
| 头孢西丁 | - | - | - | - | 28 | 4 (14.3) | 4 (14.3) | 20 (71.4) |
| 头孢呋辛 | 83 | 83 (100.0) | 0 | 0 | 48 | 38 (79.2) | 8 (16.7) | 2 (4.1) |
| 头孢噻肟 | - | - | - | - | 25 | 18 (72.0) | 0 | 7 (28.0) |
| 头孢曲松 | 83 | 46 (55.4) | 36 (43.4) | 1 (1.2) | 58 | 33 (56.9) | 10 (17.2) | 15 (25.9) |
| 头孢他啶 | 83 | 14 (16.9) | 63 (75.9) | 6 (7.2) | 58 | 8 (13.8) | 19 (32.8) | 31 (53.4) |
| 头孢替坦 | 83 | 78 (94.0) | 3 (3.6) | 2 (2.4) | 30 | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 28 (93.4) |
| 头孢哌酮 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 头孢哌酮 / 舒巴坦 | 73 | 12 (16.4) | 21 (28.8) | 40 (54.8) | 58 | 3 (5.2) | 20 (34.5) | 35 (60.3) |
| 头孢吡肟 | 83 | 8 (9.6) | 60 (72.3) | 15 (18.1) | 58 | 8 (13.8) | 32 (55.2) | 18 (31.0) |
| 氨基糖苷 | - | - | - | - | 58 | 13 (22.4) | 29 (50.0) | 16 (27.6) |
| 米诺环素 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 厄他培南 | - | - | - | - | 24 | 0 | 0 | 24 (100.0) |
| 亚胺培南 | 83 | 21 (25.3) | 37 (44.6) | 25 (30.1) | 58 | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 56 (96.6) |
| 美罗培南 | 83 | 21 (25.3) | 34 (41.0) | 28 (33.7) | 30 | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 28 (93.4) |
| 阿米卡星 | 83 | 4 (4.8) | 19 (22.9) | 60 (72.3) | 58 | 1 (1.7) | 11 (19.0) | 46 (79.3) |
| 庆大霉素 | 83 | 12 (14.4) | 15 (18.1) | 56 (67.5) | 58 | 33 (56.9) | 1 (1.7) | 24 (41.4) |
| 妥布霉素 | 83 | 11 (13.3) | 4 (4.8) | 68 (81.9) | 58 | 12 (20.6) | 23 (39.7) | 23 (39.7) |
| 复方新诺明 | 83 | 25 (30.1) | 42 (50.6) | 16 (19.3) | 58 | 31 (53.4) | 0 | 27 (46.6) |
| 环丙沙星 | 83 | 13 (15.7) | 23 (27.7) | 47 (56.6) | 58 | 40 (69.0) | 4 (6.9) | 14 (24.1) |
| 左氧氟沙星 | 83 | 11 (13.3) | 64 (77.1) | 8 (9.6) | 58 | 39 (67.2) | 15 (25.9) | 4 (6.9) |
| 多黏菌素 B | - | - | - | - | - | - | - | - |

注: R= 耐药, I= 中介, S= 敏感; - 为未检测

血管疾病患者占 8.2%^[13]。本研究结果显示, 肿瘤(不包括血液病)患者占 8.2% (64/783), 心血管疾病患者占 36.1%, 与已有研究^[13]结果不一致, 考虑与地域文化差异引起的疾病谱构成不同有关。高龄患者合并高血压、心血管疾病、糖尿病、慢性肺部疾病、肿瘤以及 ≥ 2 种基础疾病所占比例均高于非高龄组, 神经系统疾病、血液病、风湿免疫系统疾病、外周血管疾病所占比例均低于非高龄组, 高龄组与非高龄组在基础疾病患病情况上存在差异, 考虑与患者在不同年龄段易感疾病种类相关。HCAP 成年患者合并高血压所占比例最大, 其次为脑血管疾病、心血管疾病, 与既往研究^[11]相符。ITO 等^[14]研究显示, CAP 合并慢性心脏病所占比例最大, 具体原因不明确, 有待进一步研究。

本研究中 HCAP 成年患者中病原体检出率为 18.9%, 与 JAIN 等^[15]进行的一项美国多中心大样本研究报道的 15% 相似, 低于 JUNG 等^[13]报道的 34.2%, 考虑与标本多取自经口排痰、传统病原体培养方法的局限性^[16]、由非感染因素导致的 HCAP (如误吸等)^[17]有关。检出病原体以革兰阴性菌为主 [85.6% (670/783)], 与既往研究^[11, 13]结果相符。构成比最高的前 5 种病原体依次为鲍曼不动杆菌 [27.3% (214/783)]、肺炎克雷伯菌 [23.2% (182/783)]、铜绿假单胞菌 [10.6% (83/783)]、金黄色葡萄球菌 [8.4% (66/783)]、大肠埃希菌 [7.4% (58/783)], 与近年的研究^[2, 12]结果不一致。不同研究报道的菌谱排位顺序均不同。MADARASKELLY 等^[18]研究显示肺炎链球菌所占比例约为 50%, 流感嗜血杆菌所占比例约为 15%, 且肺炎克雷伯菌所占比例高于 SEONG 等^[19]报道的 2%, 鲍曼不动杆菌 (27.3%) 所占比例高于其他研究^[12, 20]结果。本研究结果显示, 金黄色葡萄球菌占 8.4%, 与 BJARNASON 等^[21]报道的 6% 相近, 高于 FUKUYAMA 等^[22]报道的 2.6%, 但低于 QUARTIN 等^[23]在一项大规模研究中得出的 60.4%。本研究结果显示, 肺炎链球菌占 2.0% (16/783), 与已有研究^[11, 20]结果类似, 但低于已有研究^[2, 21]。本研究仅培养出 1 例真菌, 与既往研究^[15]结果相符合。

本研究结果显示, 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药率为 71.5%, 高于既往研究^[24]结果, 考虑与不同地区优势菌株生长差异有关。本研究的产 ESBL 菌所占比例较低 [11.9% (93/783)], 显著低于 CARSS 公布的全国平均水平^[16, 25]与已有研究^[13]的 39.1%; 本研究结果显示, 两组产 ESBL 菌分布情况比较无差异, 尚未见类似报道。本研究结果显示, MRSA 占 5.0% (39/783), 与 JWA 等^[26]提出的 4.5% 相近, 与 2014—2015 年 CARSS 报道新疆地区 MRSA 检出率为 22.1%~22.4%^[16, 25]不同, 可能是因为 MRSA 在 HAP

中检出率较高^[24]。除 MSSA 外, 两组其他病原体分布情况比较均无统计学差异, 尚未见类似报道。目前支持 HCAP 采用广谱抗生素治疗的研究较少。《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版)》^[27]认为年龄 ≥ 65 岁或合并基础疾病的 CAP 住院患者肠杆菌科细菌感染的可能性大, 推荐其应评估产 ESBL 菌感染风险。

综上所述, 高龄组与非高龄组 HAP 成年患者在基础疾病患病情况上存在差异, 病原体以革兰阴性杆菌为主, 本地区 HCAP 病原体分布及耐药情况具有地域特点, 临床医师应根据具体情况合理使用抗生素。

作者贡献: 曹孙航进行文章的构思与设计, 撰写论文; 曹孙航、王睿智进行研究的实施与可行性分析, 统计学处理; 曹孙航、王睿智、李丹丹、殷富康进行数据收集; 曹孙航、王睿智、李转运、吴娜进行数据整理; 曹孙航、杨建中进行结果的分析与解释, 论文的修订; 彭鹏、杨建中负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MICEK S T, KOLLEF K E, REICHELLEY R M, et al. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (10): 3568-3573. DOI: 10.1128/AAC.00851-07.
- [2] CHALMERS J D, TAYLOR J K, SINGANAYAGAM A, et al. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53 (2): 107-113. DOI: 10.1093/cid/cir274.
- [3] KALIL A C, METERSKY M L, KLOMPAS M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (5): e61-111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.
- [4] DE WITH K, ALLERBERGER F, AMANN S, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases [J]. *Infection*, 2016, 44 (3): 395-439. DOI: 10.1007/s15010-016-0885-z.
- [5] FAINE B A, MOHR N, DIETRICH J, et al. Antimicrobial therapy for pneumonia in the emergency department: the impact of clinical pharmacists on appropriateness [J]. *West J Emerg Med*, 2017, 18 (5): 856-863. DOI: 10.5811/westjem.2017.5.33901.
- [6] 吴志琴, 韩黎, 赵玲. ISO15189 实验室认证在采血室血液标本质量管理中的应用 [J]. *新疆医学*, 2011, 41 (9): 153-154. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5183.2011.09.070.
- WU Z Q, HAN L, ZHAO L. Application of ISO15189 in laboratory certification of quality management in blood specimen in blood collection room [J]. *Xinjiang Medical Journal*, 2011, 41 (9): 153-154. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5183.2011.09.070.
- [7] WUBDERINK R G, WATERER G W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (6): 543-

551. DOI: 10.1056/NEJMc1214869.
- [8] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程(第4版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 578-625.
SHANG H, WANG Y S, SHEN Z Y. National operating instructions for clinical laboratory (4th edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 578-625.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement. M100-S25 [EB/OL]. (2015-01-01) [2017-05-01]. <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>.
- [10] 李凡. 医学微生物学(第7版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
LI F. Medical microbiology (7th edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008.
- [11] JEON E J, CHO S G, SHIN J W, et al. The difference in clinical presentations between healthcare-associated and community-acquired pneumonia in university-affiliated hospital in Korea [J]. Yonsei Med J, 2011, 52 (2): 282-287. DOI: 10.3349/yjm.2011.52.2.282.
- [12] NOGUCHI S, MUKAE H, KAWANAMI T, et al. Bacteriological assessment of healthcare-associated pneumonia using a clone library analysis [J]. PLoS One, 2015, 10 (4): e0124697. DOI: 10.1371/journal.pone.0124697.
- [13] JUNG J Y, PAKR M S, KIM Y S, et al. Healthcare-associated pneumonia among hospitalized patients in a Korean tertiary hospital [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11 (1): 61. DOI: 10.1186/1471-2334-11-61.
- [14] ITO A, ISHIDA T, TOKUMASU H, et al. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17 (1): 78. DOI: 10.1186/s12890-017-0424-4.
- [15] JAIN S, SELF W H, WUNDERINK R G, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (5): 415-427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.
- [16] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2014年全国细菌耐药监测报告 [J]. 中国执业药师, 2016, 13 (2): 3-8. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5433.2016.02.001.
Committee of Experts on Rational Drug Use National Health and Family Planning Commission of the P.R. China, China Antimicrobial Resistance Surveillance System. China antimicrobial resistance surveillance system report 2014 [J]. China Licensed Pharmacist, 2016, 13 (2): 3-8. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5433.2016.02.001.
- [17] LANSPAM J, PEYRANI P, WIEMKEN T, et al. Characteristics associated with clinician diagnosis of aspiration pneumonia: a descriptive study of afflicted patients and their outcomes [J]. J Hosp Med, 2015, 10 (2): 90-96. DOI: 10.1002/jhm.2280.
- [18] MADARASKELLY K, JONES M, REMINGTON R, et al. Antimicrobial de-escalation of treatment for healthcare-associated pneumonia within the Veterans Healthcare Administration [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 71 (2): 539-546. DOI: 10.1093/jac/dkv338.
- [19] SEONG G M, KIM M, LEE J, et al. Healthcare-associated pneumonia among hospitalized patients: is it different from community acquired pneumonia? [J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2014, 76 (2): 66-74. DOI: 10.4046/trd.2014.76.2.66.
- [20] LIM C W, CHOI Y, AN C H, et al. Facility characteristics as independent prognostic factors of nursing home-acquired pneumonia [J]. Korean J Intern Med, 2016, 31 (2): 296-304. DOI: 10.3904/kjim.2014.256.
- [21] BJARNASON A, ASGEIRSSON H, BALDURSSON O, et al. Mortality in healthcare-associated pneumonia in a low resistance setting: a prospective observational study [J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47 (3): 130-136. DOI: 10.3109/00365548.2014.980842.
- [22] FUKUYAMA H, YAMASHIRO S, KINJO K, et al. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14 (1): 534. DOI: 10.1186/1471-2334-14-534.
- [23] QUARTIN A A, SCERPELLA E G, PUTTAGUNTA S, et al. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13 (1): 561. DOI: 10.1186/1471-2334-13-561.
- [24] LEE H, PARK J Y, LEE T, et al. Intermediate risk of multidrug-resistant organisms in patients who admitted intensive care unit with healthcare-associated pneumonia [J]. Korean J Intern Med, 2016, 31 (3): 525-534. DOI: 10.3904/kjim.2015.103.
- [25] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2015年全国细菌耐药监测报告 [J]. 中国执业药师, 2016, 13 (3): 3-8. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5433.2016.03.001.
Committee of Experts on Rational Drug Use National Health and Family Planning Commission of the P.R. China, China Antimicrobial Resistance Surveillance System. China antimicrobial resistance surveillance system report 2015 [J]. China Licensed Pharmacist, 2016, 13 (3): 3-8. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5433.2016.03.001.
- [26] JWA H, BEOM J W, LEE J H. Predictive factors of methicillin-resistant staphylococcus aureus infection in elderly patients with community-onset pneumonia [J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2017, 80 (2): 201-209. DOI: 10.4046/trd.2017.80.2.201.
- [27] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 64 (4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
Respiratory Society, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of adult community-acquired pneumonia in China (2016 edition) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2016, 64 (4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.

(收稿日期: 2017-10-12; 修回日期: 2018-07-10)

(本文编辑: 张晓晓)