推荐性国家标准

项目申报书

项目名称 : 临床重要细菌真菌耐药性/耐药机制检测

技术归口单位
(或技术委员会) : 全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会

提出日期 : 2023年10月30日

一、基本信息

中文名称	临床重要细菌真菌耐药性/耐药机制检测		
英文名称	Detection of Antimicrobial Resistance/mechanisms for Clinical Important Bacteria and fungi		
标准性质	☒ 推荐性国家标准 ☐ 指导性技术文件		
制定/修订	☒ 制定 ☐ 修订	被修订标准号	/
是否采标	☐ 是 ☒ 否	采标类型	/
采标号	/	采标中文名称	/
项目周期	☐ 12个月 ☐ 16个月 ☒ 18个月		
上报单位	全国医用临床检验实验室及体外诊断系统标准化技术委员会 (SAC/TC 136)		
技术归口单位 (或技术委员会)	全国医用临床检验实验室及体外诊断系统标准化技术委员会 (SAC/TC 136)		
主管部门	国家药品监督管理局		

二、论证评估报告

（一）制修订推荐性国家标准的必要性、可行性

【立项必要性包括但不限于：经济社会和产业发展的需求；相关法律法规、政策规划的要求；标准实施后重大经济、社会、生态效益分析。项目可行性包括但不限于：产业发展情况；有关技术的成熟度和经济性分析；如果实施标准对企业生产经营成本影响较大，应进行综合成本分析；已经具备的研究基础和条件等】

一. 立项必要性

1. 经济社会和产业发展的需求

感染性疾病导致的突发公共卫生事件对经济和社会带来巨大影响。世界卫生组织多份报告聚焦微生物耐药问题，在全球范围内，每年有超过 700 万例死亡与细菌、真菌感染相关，在 2019 年，感染性疾病甚至成为世界第二大死因，照此发展，至 2050 年，抗生素耐药每年将会导致 1000 万人死亡，而其中，中国将占据 100 万。细菌/真菌获得新的耐药机制并传播使得常见治疗方式失败。微生物的耐药性对全球公共卫生健康的威胁无法估计，抗微生物药物耐药性社会经济造成巨大负担。长期患病导致住院时间延长，使用更昂贵的药物，使患者承担沉重的经济负担。根据权威部门的估算，到 2050 年，全球因微生物耐药而可能遭受的经济损失将超过 2 万亿美元，使 2800 万人陷入贫困。因此，微生物耐药性问题已成为当前迫在眉睫的全球公共卫生危机。

我国亟需建立更细化的抗菌药物敏感性报告流程，并且建立完善的耐药机制检测标准。为有效应对微生物耐药快速发展现状，我国各级临床实验室需建立具有标准化流程的敏感性检测流程及报告制度，同时各级微生物实验室需完善耐药机制检测，指导临床精准化用药，减少因滥用抗菌药物所致的耐药广泛流行。

微生物耐药机制的检测对临床合理使用抗微生物药物有重要作用。微生物耐药是指微生物对抗微生物药物产生抵抗力，导致耐药的原因较为复杂，滥用和过度使用抗微生物药物是微生物耐药的主要促发因素，如不当的用药处方和

患者对治疗的依从性欠佳与畜牧业滥用抗菌药物均与耐药密切相关。为避免耐药问题更加严峻，我国于2016年发布了《中国抗菌药物临床应用管理和细菌耐药现状》，其中强调了对细菌耐药性及耐药机制的关注将有利于临床合理用药。

微生物耐药机制检测的相关技术产品研发具有巨大的经济潜力。目前针对世卫组织重点病原体目录中处于临床开发阶段的32种抗生素中只有6种可称之为“创新性”药物，目前仍缺乏可遏制多重耐药菌泛滥的新药。《柳叶刀》杂志报道通过AI手段预测新化合物，从而开发新的抗微生物药物。若能通过利用AI预测手段检测微生物耐药机制，预计会对经济、社会产生巨大效益。而在耐药性、耐药机制检测方面，创新的知识产权可以在有限时间内实现市场独占——作为对研发资金、智力资本和大量资源等重大投资的回报——同时也可以作为无形资产，增加不同利益攸关方的市场价值。

本研究致力于标准化细菌真菌耐药性及耐药机制检测流程，整合各医疗卫生机构耐药机制检测方法，从而提供规范化、标准化的文件，为各级微生物实验室科学合理监测耐药情况提供依据，为临床合理用药提供基础。

2. 相关法律法规、政策规划的要求

世卫组织在2015年启动了全球抗微生物耐药性和使用监测系统以应对日益严重的耐药感染现状，耐药问题是一个复杂问题，需要采取一种统一的多部门方法。“同一健康”方针将参与人类、陆地和水生动植物健康、食品和饲料生产以及环境的多个部门和利益攸关方聚集在一起，在设计和实施规划、政策、立法和研究方面进行沟通与合作，以取得更好的公共卫生成果。

全国13个部委（包括国家药监局、国家卫健委、科技部等）也根据中国国情，在2016年和2022年联合发布了两次《遏制微生物耐药国家行动计划》，以遏制耐药，维护人民群众健康，促进经济社会协调发展。最新《行动计划》总体要求：坚持预防为主、防治结合、综合施策的原则，聚焦微生物耐药存在的突出问题，创新体制机制和工作模式，有效控制人类和动物源主要病原微生物耐药形势。到2025年，应对微生物耐药的国家治理体系基本完善，公众微生

物耐药防控相关健康素养大幅提升，医疗卫生和动物卫生专业人员微生物耐药防控能力显著提高，人类和动物抗微生物药物应用和耐药监测评价体系更加健全，抗微生物药物合理应用水平进一步提升，微生物耐药防控的科学技术研究进一步加快、国际交流与合作深入推进。

3. 标准实施后重大经济、社会、生态效益分析

在经济效益方面，本标准的施行有助于减轻医疗负担。通过精准检验耐药性及耐药机制，精确指导临床进行抗感染治疗，避免对患者的过度支出，减少医疗负担，减少医保基金和患者的医疗支出。

耐药机制规范化检测可以指导相关诊断产品及创新抗菌药物研发，具有巨大的社会经济效益。

【二】项目可行性

1. 产业发展情况

耐药机制检测产业正处于快速发展的阶段，受到全球微生物耐药性日益严重威胁的推动。全球范围内的生物技术公司和医疗设备制造商竞相投入耐药机制检测领域，推动了产业商业化的步伐。但将新技术迅速应用于临床实践面临着标准化和认证的挑战，同时医疗从业者对新型检测技术的认知和接受度，以及技术与传统方法的融合，是产业实际应用中需要克服的障碍。因此，为确保检测结果的准确性和可信度，亟需建立更细化的抗菌药物敏感性报告流程，并且建立完善的耐药机制检测标准。

2. 有关技术的成熟度和经济性分析

耐药机制检测目前可通过应用较为广泛的表型检测、基因扩增、或者质谱检测等方法进行检测和预测，但传统方法耗时耗力，新型方法快速但价格略高。传统细菌耐药性检测方法能提供细菌耐药的表型信息，但需要长时间的培养和鉴定，且无法检测耐药基因。以物理、化学和分子生物学方法为基础的新技术，

其细菌耐药性检测周期短、灵敏度高，但是无法检测未知耐药基因及突变基因。而基于高通量测序的检测技术对经典方法的表型检测进行补充，可以准确鉴定细菌的耐药基因，发现新的耐药基因及突变位点。在未来细菌耐药性的表型和基因型的综合检测，对于控制耐药细菌感染及流行至关重要，也为相关感染性疾病的预防和监测提供新的技术支持。

3. 已经具备的研究基础和条件

(1) 研究基础

北京协和医院致力于构建国际领先、国内一流的遏制细菌耐药临床实验室综合应对体系，具有坚实的组织基础和强大的专家团队，可保障本项目顺利完成。

项目申请人杨启文研究员开展了多项临床重要病原菌耐药机制及致病机制研究：在耐药及致病机制方面，主要研究了 β -内酰胺酶、靶位点修饰、孔蛋白丢失、外排过表达等耐药机制。这些基础研究为阐明 AMR 的发生、发展和传播规律提供了依据，并指出了控制多重耐药病原菌的途径。在国内首次对碳青霉烯类耐药肠杆菌科菌进行了全国多中心耐药机制研究。课题组在国内首次报告了多粘菌素耐药基因 mcr 在腹腔感染病原体中的分子流行病学特征。研究开发新的抗菌药物耐药（AMR）检测方法和病原体快速筛选鉴定方法并授权 32 项发明专利：近 5 年研发了临床实用且成本低廉的检测肠杆菌科菌碳青霉烯酶新方法、国内首次报道了 MALDI-TOF 质谱技术和分子生物学测序技术联合诊断草绿色链球菌的新方法，国内首个完成了 Genexpert Carba-R 技术在快速鉴定产碳青霉烯酶菌株的临床验证，报道了低血量条件下血培养耐药病原体快速检测的方法和临床样本中 MDR 病原体快速筛查的方法。国内首次研发成功肺炎克雷伯菌毒力基因多重 PCR 方法并授权发明专利。

(2) 组织基础

标准编制组具有细菌真菌耐药性及耐药机制相关标准的组织、撰写、评价和发布经验。标准编制组所在的华人抗菌药物敏感性试验委员会（ChiCAST）是

欧洲临床微生物和感染病学会（ESCMID）抗菌药物敏感性试验委员会（EUCAST）设在中国的药敏委员会，该委员会于 2017 年 3 月成立，委员来自中国、欧洲、美国，专家领域涵盖临床微生物学、临床感染病学、临床药理学、畜牧兽医学、抗菌药物制药企业及感染诊断企业。委员会下设临床细菌学组、临床真菌学组、临床药理学组、临床感染学组及畜牧兽医学组等亚专业组。目前已完成关于真菌及细菌的实验室诊断、药敏报告临床解读及耐药机制临床报告规范的专家共识共 7 篇，分别为：《中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识》、《碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识》、《临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识》、《多黏菌素药物敏感性检测及临床解读专家共识》、《碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识》、《肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识》（第一版）及(第二版)。

综上所述，本文件旨在完善临床常见细菌真菌的对抗微生物药物产生抗性的机制（耐药机制）检测及临床解读，完善抗微生物药物医院监督管理系统，指导临床医生精准治疗由于耐药菌导致的感染，并指导公共卫生机构监测和控制由于耐药引起的医院内感染。在《遏制微生物耐药国家行动计划（2022-2025 年）》文件的思想指导下，本文件将标准化临床微生物实验室对耐药菌的耐药机制检测方法，推进国内这一领域体外诊断产品的研发和临床评价；同时，改文件也为制订耐药防控策略与研究开发新药物新技术提供科学数据。

（二）主要技术要求

【包括范围和主要技术内容等，修订项目应说明拟修订的内容，与原标准相比的主要变化。】

范围：

本标准确定了临床常见重要细菌真菌耐药性/耐药机制检测方法及临床和实验室解读标准。内容包括耐药性/耐药机制定义，耐药机制简述，实验室检测方法，结果解读。本标准将规范临床重要耐药细菌/真菌的检测方法和报告原则，

优化抗菌药物的合理使用。

本文件适用于临床医生和实验室人员能够深入了解耐药机制检测的临床意义并了解耐药机制相关背景及检测方法。

主要技术内容：

耐药性/耐药机制定义，耐药机制简述，实验室检测方法，结果解读。相关菌株及耐药机制包括：

1) 产超广谱 β -内酰胺酶（ESBL）的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌、奇异变形杆菌

2) 产获得性 AmpC 酶的肠杆菌目细菌

3) 产碳青霉烯酶的肠杆菌目细菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌

4) 粘菌素耐药的肠杆菌目细菌和铜绿假单胞菌

5) 产青霉素酶的流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、淋病/脑膜炎奈瑟菌

6) 产青霉素酶的葡萄球菌

7) 甲氧西林耐药葡萄球菌

8) 万古霉素不敏感金黄色葡萄球菌

9) 大环内酯类-林可酰胺类-链阳菌素类(MLSB)耐药（包括诱导型克林霉素耐药）的葡萄球菌和链球菌

10) 高水平莫匹罗星耐药金黄色葡萄球菌

11) 万古霉素耐药肠球菌

12) 高水平氨基糖苷耐药肠球菌

13) 青霉素不敏感的肺炎链球菌

14) 唑类耐药念珠菌

15) 棘白菌素耐药念珠菌

16) 唑类耐药曲霉菌

17) 棘白菌素耐药曲霉菌

本文件适用于临床医生和实验室人员能够深入了解耐药机制检测的临床意义并了解耐药机制相关背景及检测方法，填补了我国临床重要病原细菌/真菌耐

药性/耐药机制检测和解读标准的空缺。

（三）国内外标准情况、与国际标准一致性程度情况

【包括国内相关标准情况，与拟制定标准的关系，范围包含但不限于相关国家标准、行业标准、地方标准、团体标准和企业标准；有关国际标准化组织、有关国家或地区的相关标准情况、主要内容；拟制定标准拟采用或参照哪些国际国外标准，并对一致性进行描述。】

目前国内外相关内容中绝大多数都是针对各别耐药机制的流行病学及耐药机理的描述以及针对不同的耐药机制推荐的临床的治疗方案推荐，针对临床微生物发表的专家共识较为局限，较多集中关注的焦点于产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌耐药机制的检测及诊疗，国内已发表的如《临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识》是分析当前临床重要耐药菌的流行病学、耐药机制及实验室检测现状，并提出耐药菌感染传播防控的专家推荐意见，旨在提高防控意识，规范临床重要耐药菌感染传播防控策略，明确防控流程。《临床重要细菌耐药表型分子机制、检测方法及其结果解读》内容仅涉及细菌而且没有推荐的报告注释相关内容。

本文件编制内容基于国外最新的标准包括：

CLSI: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing—M100、Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi,

EUCAST: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Susceptibility Testing、guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.01。

本文件将参考国内相关已发表的共识如《肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识（第二版）》等。相比专家共识，本文件将对

临床常见的 17 中病原细菌/真菌耐药性/耐药机制检测及解读，扩大范围，目前已发表的专家共识均未具体描述操作细节，在实施层面具有一定难度，本文件将标准化临床微生物实验室对耐药性及耐药机制的检测操作，规范临床报告，提供报告解读标准，指导临床医生精准治疗感染。

（四）与相关强制性标准、法律法规配套情况

【包括国内有关强制性标准、法律法规情况，与拟制定标准的关系。】

无

（五）标准所涉及的产品、过程或者服务目录

【应尽可能详细列出所规范的产品、过程或服务的名称或清单。大类产品可通过举例方式进行细化说明。比如家用和类似用途电器包括什么？】

可能涉及的产品为：药敏培养基、抗菌药物纸片、自动化药敏卡、自动化药敏仪、Etest 药敏条

本文件的过程主要是：

- 1.确定临床重要的耐药细菌/真菌；
- 2.从耐药性/耐药机制定义，耐药机制简述，实验室检测方法，结果解读四个层面标准化阐述检测方法和临床解读的要点流程。

（六）可能涉及的相关知识产权情况

【应尽可能列出可能涉及的知识产权情况，包括采用其他标准涉及的版权情况，标准涉及专利情况等。】

本文件不涉及专利，本文件涉及参考国际标准文件的内容将引用原文件。

（七）征求国务院有关部门或关联 TC 意见的情况

【标准化对象如涉及国务院有关部门或关联 TC，应征求并提供相关部门

(TC)的意见。】

无。

(八) 经费预算

【应包括制定标准所需经费总额、国拨补助经费、自筹经费的情况。】

总额：15万元 2、资金来源情况：国家补贴7万元+标委会秘书处挂靠单位自筹8万； 3、成本构成：专家咨询费、会议费、起草费、资料费、验证费、审查费、差旅费、宣传培训费等。

(九) 项目进度安排

【标准进度一般按照标准制修订程序的各个阶段进行，应制定详细的工作计划，根据制修订周期细化组织起草、征求意见、技术审查等各阶段具体时间安排。】

标准计划18个月完成，详细工作计划如下：

标准起草 8个月

标准验证 2个月

征求意见 2个月

意见处理 1个月 技术审查 1个月

材料完善、上报 2个月 主管部门审核 2个月

(十) 需要申报的其他事项

【需要废止或修订其他标准的建议，以及其他需要说明的事项】

无