

重症监护病房连续 6 年革兰阳性菌感染的调查分析

王敏 孙婧 石薇 马泰 程君 罗晓明 王中新 叶英 李家斌

【摘要】 目的 对本院重症监护病房(ICU)革兰阳性(G⁺)菌感染患者危险因素、临床分离菌株的分布及其耐药性进行回顾性调查,为临床预防及诊治 G⁺ 菌感染提供参考。方法 以回顾性调查方法对 2003 年 1 月至 2008 年 12 月入住 ICU,且有明确 G⁺ 菌感染的 83 例患者临床资料进行统计分析。结果 从 83 例患者的标本中分离出的 125 株 G⁺ 菌,以葡萄球菌为主(63.2%,79/125);疾病转归与手术($\chi^2=9.107, P=0.003$)、插胃管($\chi^2=4.053, P=0.044$)、并发症的出现($\chi^2=5.908, P=0.015$)及免疫抑制剂的应用($\chi^2=5.761, P=0.016$)有关;复数菌感染与手术($\chi^2=8.847, P=0.003$)及气管切开($\chi^2=10.445, P=0.001$)有关。体外药敏结果显示 G⁺ 菌呈多重耐药,但所有 G⁺ 菌均对万古霉素敏感,耐药率均为 0。结论 葡萄球菌是 ICU 内 G⁺ 菌感染中最常见的致病菌;应加强 ICU 细菌耐药性监测,根据药敏结果合理选用抗菌药物;针对 ICU 内 G⁺ 菌的耐药及危险因素,采取相应的措施是预防控制感染、降低病死率的关键。

【关键词】 重症监护病房; 革兰阳性菌; 危险因素; 耐药

An investigation of Gram-positive bacteria infection in an intensive care unit during 6 years WANG Min*, SUN Jing, SHI Wei, MA Tai, CHENG Jun, LUO Xiao-ming, WANG Zhong-xin, YE Ying, LI Jia-bin. * Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

Corresponding author: LI Jia-bin, Email: lijiaabin948@vip.sohu.com

【Abstract】 **Objective** To retrospectively investigate the risk factors, distribution, antibiotic resistance of infection with Gram-positive (G⁺) bacteria in an intensive care unit (ICU), so as to provide the reference for clinical prevention and treatment. **Methods** A retrospective analysis of clinical data of 83 patients with G⁺ bacteria infection in ICU from January 2003 to December 2008 was done. **Results** Of the 125 strains of G⁺ bacteria from 83 patients, *Staphylococcus* was the main organism (63.2%, 79/125). The prognosis of the patient was related with surgical operation ($\chi^2=9.107, P=0.003$), gastric intubation ($\chi^2=4.053, P=0.044$), complication ($\chi^2=5.908, P=0.015$) and the use of immunosuppressant ($\chi^2=5.761, P=0.016$). Multi-bacterial infection was related with surgery ($\chi^2=8.847, P=0.003$) and tracheostomy ($\chi^2=10.445, P=0.001$). The antibiotic susceptibility test in vitro showed that G⁺ bacteria displayed multi-resistance to antibiotics, but all of G⁺ bacteria were sensitive to vancomycin (resistance rate was 0). **Conclusion** *Staphylococcus* was the most common pathogen of G⁺ bacterial infection in ICU. Further surveillance of bacterial resistance is warranted in ICU, and antimicrobial drugs should be used according to the result of susceptibility test. Taking account of the antibiotic resistance and risk factors of G⁺ bacteria infection in ICU, the infection could be controlled and the death rate could be cut down when appropriate measures are taken.

【Key words】 Intensive care unit; Gram-positive bacteria; Risk factor; Antibiotic resistance

近年来研究发现,重症监护病房(ICU)发生感染的现象日趋严重,其中由革兰阳性(G⁺)菌引起感染的报道逐年增多^[1-2],且已受到临床医师的重视。为了解本院 ICU G⁺ 菌感染的相关情况,对 6 年间 ICU G⁺ 菌感染患者相关情况进行调查、分析,以期为 ICU 医师预防及诊治 G⁺ 菌感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 对象:选择 2003 年 1 月至 2008 年 12 月入住

本院 ICU 的危重患者,根据临床症状、体征、实验室检查以及细菌学检查确诊为 G⁺ 菌感染者,以统一的设计和标准进行回顾性调查。

1.2 调查内容:①一般项目:性别、年龄以及入住 ICU 的时间。②入住 ICU 患者的基础疾病。③危险因素:记录患者发生 G⁺ 菌院内感染前接受的各项治疗及有创检查,包括:有无手术、导尿、使用呼吸机、气管插管、气管切开、插胃管(胃肠减压)、静脉置管、胸腹侵入性操作、免疫抑制剂的应用。④是否发生复数菌感染(又称混合性感染、多种菌感染,是多种致病菌或条件致病菌引起的混合感染);疾病转归(将死亡和病情危重而自动出院统计为死亡,病情好转和治愈统计为未死亡)、细菌培养和经验用药情

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.08.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30772286)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院感染科(王敏、孙婧、石薇、马泰、程君、叶英、李家斌),ICU(罗晓明),检验科(王中新)

通信作者:李家斌,Email: lijiaabin948@vip.sohu.com

况。⑤分离菌株的药敏情况。

1.3 细菌分离鉴定及药敏试验:采用全自动微生物鉴定仪及配套的药敏复合板进行菌种鉴定与药敏试验。按照美国临床实验室标准化委员会(CLSI)推荐的标准^[3]判定药敏结果。

1.4 统计学分析:用 SPSS 13.0 软件进行数据处理和分析,采用 χ^2 检验和 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:G⁺菌感染者共 83 例,男 56 例,女 27 例;年龄 11~90 岁,平均 59.85 岁;入住 ICU 时间为 2~126 d,平均 27.67 d;有基础疾病者 70 例(占 84.3%),有复数菌感染者 56 例(占 67.5%)。

2.2 病原菌分布及构成:剔除同一部位同种细菌,83 例患者共检出 125 株 G⁺菌。标本分布:痰液 31 份(占 24.8%),血液 21 份(占 16.8%),胆汁 18 份(占 14.4%),引流液 14 份(占 11.2%),胸腹水 13 份(占 10.4%),脓液 8 份(占 6.4%),分泌物、尿液、腹腔积液、穿刺液、静脉导管等其他标本共计 20 份(占 16.0%)。病原菌构成:金黄色葡萄球菌 20 株(占 16.0%),凝固酶阴性葡萄球菌(CNS,包括表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、耳葡萄球菌等)59 株(占 47.2%),粪肠球菌 11 株(占 8.8%),尿肠球菌 24 株(占 19.2%),其他球菌 11 株(占 8.8%)。

2.3 相关因素分析:记录可能诱发感染的各种因素,其中 64 例(77.1%)为手术患者,83 例患者(100.0%)均有过导尿,64 例(77.1%)使用呼吸机,57 例(68.7%)行气管插管,39 例(47.0%)行气管切开,39 例(47.0%)行静脉置管,69 例(83.1%)行插胃管胃肠减压,61 例(73.5%)行胸腹侵入性操作。83 例均有侵入性操作记录,3 项操作以上者占 87.9%。另外,有 82 例(98.8%)患者住院期间在细菌培养和药敏试验结果出来前用过抗菌药物,同时使用 2 种以上者 65 例(78.3%),使用最多的依次为:头孢菌素类、 β -内酰胺类复合制剂、喹诺酮类、氨

基糖苷类。把危险因素与疾病转归及复数菌感染进行多因素 Logistic 回归分析,表 1 显示,疾病转归与气管插管、气管切开、静脉置管、基础疾病、复数菌感染、胸腹侵入性操作等危险因素无相关性,而与手术、插胃管、并发症及免疫抑制剂的应用有相关性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);表 2 显示,复数菌感染与插胃管、气管插管、静脉置管、基础疾病、使用呼吸机、胸腹侵入性操作、免疫抑制剂的应用等危险因素无相关性,仅与手术及气管切开有相关性(均 $P < 0.01$)。

表 1 83 例院内革兰阳性菌感染患者疾病转归相关的多因素分析

相关因素	回归系数	标准差	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
手术	-1.976	0.655	9.107	0.003	0.139	0.038~0.500
插胃管	-2.041	1.014	4.053	0.044	0.130	0.018~0.947
并发症	-1.474	0.606	5.908	0.015	0.229	0.070~0.752
气管插管	0.186	0.732	0.065	0.799	1.204	0.287~5.060
气管切开	1.738	0.915	3.608	0.058	5.687	0.946~34.177
静脉置管	0.172	0.639	0.073	0.788	1.188	0.339~4.159
基础疾病	1.088	0.809	1.808	1.179	2.967	0.618~14.482
复数菌感染	-0.836	0.808	1.073	0.300	0.433	0.089~2.110
胸腹侵入性操作	-0.549	0.654	0.706	0.401	0.577	0.160~2.080
免疫抑制剂的应用	1.554	0.647	5.761	0.016	4.730	1.330~16.825

注:OR:相对危险度,95%CI:95%可信区间

表 2 83 例院内革兰阳性菌感染患者复数菌感染相关的多因素分析

相关因素	回归系数	标准差	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
手术	1.798	0.604	8.847	0.003	6.037	1.846~19.740
插胃管	-0.155	0.659	0.056	0.814	0.856	0.235~3.116
气管插管	-0.524	0.599	0.766	0.382	0.592	0.183~1.916
气管切开	2.285	0.707	10.445	0.001	9.826	2.458~39.281
静脉置管	-0.024	0.582	0.002	0.967	0.976	0.312~3.052
基础疾病	-0.217	0.699	0.096	0.756	0.805	0.205~3.168
使用呼吸机	0.087	0.639	0.019	0.892	1.091	0.312~3.816
胸腹侵入性操作	0.439	0.601	0.534	0.465	1.552	0.478~5.039
免疫抑制剂的应用	0.174	0.542	0.103	0.749	1.190	0.411~3.442

注:OR:相对危险度,95%CI:95%可信区间

2.4 药敏试验结果(表 3):把 125 株细菌按葡萄球菌和肠球菌分类,分别对 13 种和 8 种抗菌药物耐药

表 3 83 例院内主要革兰阳性菌感染患者不同菌株药敏试验的耐药率结果

细菌	菌株数	耐药率(%)												
		红霉素	青霉素	利福平	亚胺培南	氨基西林	苯唑西林	头孢唑林	环丙沙星	庆大霉素	万古霉素	氯林可霉素	复方新诺明	阿莫西林/克拉维酸
金黄色葡萄球菌	20	71.4	100.0	29.4	84.2	100.0	93.3	94.4	88.2	64.3	0	66.7	21.1	88.2
凝固酶阴性葡萄球菌	59	83.9	100.0	11.3	95.3	100.0	88.9	98.1	92.5	76.5	0	68.4	56.9*	96.2
粪肠球菌	11	72.7	0	20.0		0			45.5	50.3	0			60.0
尿肠球菌	24	85.0	87.5	36.4		76.2			87.0	87.6	0			54.5

注:与金黄色葡萄球菌比较,* $P < 0.05$;空白代表无此项

情况进行统计,结果显示,葡萄球菌均对青霉素、氨苄西林全部耐药,对亚胺培南、苯唑西林、头孢唑林、环丙沙星、阿莫西林/克拉维酸的耐药率都高于 80%,对利福平的耐药率较低,复方新诺明在金黄色葡萄球菌和 CNS 间差异有统计学意义($P < 0.05$)。屎肠球菌对抗菌药物的耐药率高于粪肠球菌(四环素除外),但差异无统计学意义。这些细菌中均未发现耐万古霉素的菌株。

3 讨论

ICU 内集中了全院各科室的危重患者,多伴有严重的基础疾病,需要各种侵入性操作治疗及抗菌药物、免疫抑制剂的应用等,这就增加了患者感染的风险。此次调查的 83 例 G⁺菌感染患者均有侵入性操作,与文献报道“有插入就等于有感染”的结论^[4]相符,其中 3 项操作以上者占 87.9%,与国内报道^[5]相符。侵入性操作损害了呼吸道、泌尿道、皮肤等的正常防御功能,再加上患者基础疾病严重,免疫功能低下,消毒措施及各种护理不当,很容易导致患者发生感染。特别是长期机械通气所造成的平均住院日延长,及病死率和医疗费用居高不下,已经成为目前越来越严重的公共卫生问题^[6]。另外,本院 ICU 广谱抗生素的应用也很严重,同时使用 2 种以上者占 78.3%,这就可能引起真菌的二重感染^[7];同时,广谱抗生素的大量使用,抗菌药物在杀灭病原微生物的同时也抑制了益生菌的生长^[8],使人体正常菌群被杀灭或抑制,微生态环境失衡,体内机会致病菌得以繁殖,是 G⁺菌高发及复数菌感染的重要原因。此外,ICU 患者高龄、器官功能衰竭、手术和外伤等因素,不仅使患者感染发生率增高,也增加了患者死亡的危险性。在对各项危险因素和疾病转归、复数菌感染的分析中发现,疾病转归与出现并发症、插胃管、手术操作、免疫抑制剂的应用相关;复数菌感染与手术操作和气管切开相关。因此,在临床工作中应尽量减少这些操作,以降低感染和死亡的风险。

本院 ICU 检出的 125 株 G⁺菌中,葡萄球菌 79 株(占 63.2%),肠球菌 35 株(占 28.0%),这两类细菌共 114 株(占 91.2%),与文献报道葡萄球菌和肠球菌是 G⁺菌中检出最多的两类细菌^[9]相符,并与多次大规模 G⁺菌感染调查结果相似,其中葡萄球菌所占比例最高。

20 世纪 90 年代以后,G⁺球菌已经成为 ICU 中最重要的致病菌之一,这些球菌显示出对常用抗生素(包括头孢菌素)的高度耐药性^[10]。本院 ICU 中 G⁺菌耐药情况也很严重。125 株 G⁺菌除万古霉素

外,金黄色葡萄球菌除对利福平和复方新诺明耐药率较低($< 30\%$)外,其他耐药率都高达 60%以上,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)高达 93.3%。CNS 除对利福平的耐药率较低外,对其他药物的耐药率也较高,其中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)高达 88.9%,MRSA 和 MRCNS 在葡萄球菌中占有较高比例。MRSA 和 MRCNS 都表现为多重耐药,主要是因为耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)多了一个青霉素结合蛋白 2 α (PBP2 α),它是由位于染色体上的 *mecA* 基因突变所致。这种 MRS 所特有的 PBP2 α 不但与 β -内酰胺类抗生素的亲合力极低,而且具有其他高亲合力青霉素结合蛋白(PBPs)的功能,当其他 PBPs 被 β -内酰胺类抗生素抑制而不能发挥作用时,PBP2 α 可替代它们完成细菌细胞壁的合成,从而使细菌得以生存,呈耐药性表现^[11]。在金黄色葡萄球菌和 CNS 耐药率的 χ^2 检验中发现,CNS 对复方新诺明的耐药率较金黄色葡萄球菌高,可能是本院 CNS 分离率较高,而复方新诺明价格便宜,疗效明显,致使用率较高,故 CNS 对复方新诺明的耐药率高。在肠球菌的耐药情况中,除四环素外,屎肠球菌对抗生素耐药率均高于粪肠球菌,这可能与屎肠球菌能产生 6-乙酰转移酶有关^[12]。另外,本院 ICU 抗生素的大量应用,也是产生这些高度耐药的重要原因。

此次分离的 G⁺菌中尚未出现对万古霉素耐药的菌株,目前万古霉素仍是临床上治疗 G⁺菌最有效的药物。但近年来,不断有报道 MRSA 对万古霉素的敏感性降低,Garrett 等^[13]与 Del'Alamo 等^[14]也先后报道表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌对万古霉素的敏感性下降,同时也出现耐万古霉素的肠球菌^[15]。因此,防止和减缓耐万古霉素的 G⁺菌出现已经非常迫切。早期根据 ICU 病原谱、药敏结果的规律性、经验性选择抗生素显得非常重要,可能影响到患者的预后、住院时间和医疗费用^[16]。

因此,合理应用抗生素,加强支持治疗,提高机体免疫功能,减少侵入性操作及免疫抑制剂的应用,加强环境消毒,洗手,防止交叉感染,是控制 ICU 感染的关键,同时也是降低患者病死率的关键。

参考文献

- [1] 郑瑞强,杨毅,邱海波.综合性 ICU 获得性感染的调查分析.中华医院感染学杂志,2000,10:1-3.
- [2] 梁国庆,张杰,王辰,等.呼吸重症监护病房中 G⁺球菌分离率及耐药调查.中华医院感染学杂志,2001,11:166-168.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S18 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing;

eighteenth informational supplement. Wayne; Clinical and Laboratory Standard Institute, 2008.

[4] 岳素琴, 张延霞, 袁康. 医院内尿路感染危险因素分析及预防措施. 中华医院感染学杂志, 2000, 10: 358.

[5] 苏维奇, 李莉, 陈华波, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶阳性率及药物敏感试验. 中华医院感染学杂志, 2003, 13: 681-683.

[6] 王盛标, 蔡业平, 陈益藩, 等. 影响长期机械通气患者预后的危险因素分析. 中国危重病急救医学, 2007, 19: 98-100.

[7] 杨烨建, 张劲丰, 陆锦波, 等. ICU 感染患者革兰阳性菌的耐药性五年监测分析. 医学临床研究, 2005, 22: 317-320.

[8] 侯杰, 邓冲, 郭应军, 等. 大黄对重症监护病房危重患者抗生素相关性肠炎预防作用的前瞻性随机对照研究. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16: 272-274.

[9] 李家泰, 李耘, 王进. 中国医院和社区获得性感染革兰阳性球菌耐药性监测研究. 中华医学杂志, 2003, 83: 365-374.

[10] 杜斌, 陈德昌, 刘大为. 万古霉素治疗 84 例革兰阳性球菌感染的效果与肾毒性评价. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 32-34.

[11] 底建辉, 沈叙庄, 王咏红, 等. 甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌抗生素耐药性及耐药基因的研究. 中国实用儿科杂志, 2003, 18: 481-483.

[12] 张群智, 周惠平. 311 株肠球菌所致医院感染与耐药性分析. 中华医院感染学杂志, 2000, 10: 257-259.

[13] Garrett DO, Jochimsen E, Murfitt K, et al. The emergence of decreased susceptibility to vancomycin in Staphylococcus epidermidis. Infect Control Hosp Epidemiol, 1999, 20: 167-170.

[14] Del'Alamo L, Cereda RF, Tosin I, et al. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci and characterization of isolates with reduced susceptibility to glycopeptides. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 34: 185-191.

[15] Karam GH, Heffner JE. Emerging issues in antibiotic resistance in blood-borne infections. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162: 1610-1616.

[16] 闫素英, 田虹. 综合重症监护病房医院感染病原菌的调查分析. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 58-59.

(收稿日期: 2010-04-04)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

应用 TAK-242 不能从细胞因子水平降低严重脓毒症患者的病死率

为了评估应用 Toll 样受体 4 介导的信号途径抑制剂 TAK-242 对严重脓毒症患者的疗效, 最近美国和日本等国家的研究人员进行了有关研究。他们将全球 93 个重症监护病房 (ICU) 的 274 例严重脓毒症、脓毒性休克或呼吸衰竭患者作为研究对象, 并根据随机、双盲原则分为研究组和安慰剂对照组; 其中研究组患者分别接受剂量为 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (低剂量组) 或 $2.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (高剂量组) 的 TAK-242 注射。血清白细胞介素-6 (IL-6) 水平被认为是药物对严重脓毒症疗效的重要考察指标, 结果显示, TAK-242 并没有抑制血清 IL-6 的水平。安慰剂组的 28 d 病死率为 24%, 低剂量 TAK-242 组 28 d 病死率为 22%, 高剂量 TAK-242 组 28 d 病死率为 17%; 应用不同剂量 TAK-242 组与安慰剂对照组脓毒性休克和呼吸衰竭患者的病死率无显著减少, 在应用 TAK-242 组共有 30.1% 的患者有短暂的高铁血红蛋白水平提高。研究人员认为, TAK-242 并不能从细胞因子水平抑制脓毒症的发生, 不能显著降低休克或呼吸衰竭患者的病死率。

韩晓春, 编译自《Crit Care Med》, 2010-06-18 (电子版); 胡森, 审校

调节性 T 细胞在严重脓毒症引起免疫功能障碍中发挥重要作用

以往研究已经证明脓毒症可导致明显免疫抑制, 然而发生脓毒症后免疫功能异常的机制尚未完全明了, 最近巴西学者对此机制进行了初步研究。研究者对野生型小鼠行盲肠结扎穿孔术 (CLP) 制作脓毒症动物模型, 术后 3 d 内行抗生素治疗。于 CLP 后 1、7、15 d 对小鼠体内调节性 T 细胞的频数、CD4 T 细胞的增殖情况及细菌数进行评估。术后 15 d 仍存活的小鼠鼻内接种非致死量的嗜肺性军团杆菌造成次级肺部感染, 部分小鼠在被诱发二次感染前体内注射抗糖皮质激素诱导肿瘤坏死因子 (GITR) 家族相关基因抗体 (DTA-1)。研究者发现, 行 CLP 后仍存活的小鼠胸腺和脾脏中的调节性 T 细胞频数显著增加, 而 CD4 细胞增殖则减少。术后 15 d, 存活的脓毒症小鼠全部被嗜肺性军团杆菌感染, 而接受 DTA-1 处理的小鼠脾脏中调节性 T 细胞频数减少, CD4 细胞增殖恢复, 细菌数量减少, 并且被嗜肺性军团杆菌感染的小鼠生存率显著提高。研究者得出结论: 调节性 T 细胞在脓毒症引发的免疫功能异常过程中发挥重要作用。

方涛, 编译自《Crit Care Med》, 2010-06-10 (电子版); 胡森, 审校

胸部钝器伤可引发介质依赖型单核细胞向肺部迁移

近日德国学者对胸部钝器伤能否诱发单核细胞向肺部聚集以及此过程所涉及的介质进行了研究。研究人员利用冲击波致伤大鼠制作胸外伤动物模型, 并将其分为胸外伤组及对照组, 评估分布于支气管肺泡灌洗液 (BALF) 和肺泡巨噬细胞表面的趋化因子数量, 趋化因子及趋化因子受体 2 (CCR2) mRNA 在单核细胞、肺间质巨噬细胞及肺泡巨噬细胞中的表达情况。在胸外伤之前用荧光标记物的 PKH26 (一种红色荧光染料) 对肺泡巨噬细胞进行染色从而观察单核细胞的迁移。研究发现, 胸外伤后分布于 BALF 和肺泡巨噬细胞表面的趋化因子水平以及向肺组织迁移的单核细胞百分比均有所增加; 肺挫伤后单核细胞及肺间质巨噬细胞中 CCR2 及肺泡巨噬细胞中单核细胞趋化蛋白-1 的 mRNA 表达增强。与对照组相比, 在胸部外伤后, CCR2 向细胞因子诱导中性粒细胞趋化因子 (CNIC-1) 或单核细胞趋化蛋白-1 迁移的能力减弱。研究人员得出结论: 胸部钝器伤后肺泡巨噬细胞可能使肺内趋化因子增加, 肺泡巨噬细胞释放的各种介质是单核细胞迁移的有力刺激物, 单核细胞可向肺部聚集并改变其 CCR 的表达。

方涛, 编译自《Crit Care Med》, 2010-06-10 (电子版); 胡森, 审校