

2014—2016年北京潞河医院主要革兰阴性菌耐药率与抗菌药物使用量相关性分析

张晓兰^a, 陈世财^a, 张瑞华^{b*}

(首都医科大学附属北京潞河医院 a. 药剂科; b. 老年科, 北京 101149)

【摘要】目的: 分析2014—2016年北京潞河医院住院患者抗菌药物使用量与同期临床分离主要革兰阴性(G^-)菌的耐药率之间的相关性, 为降低细菌耐药率和合理使用抗菌药物提供参考依据。**方法:** 通过医院信息系统提取2014—2016年首都医科大学附属北京潞河医院住院患者抗菌药物的使用数据。用WHONET 5.6软件处理同期住院患者临床送检标本中分离出的 G^- 菌, 采用Pearson线性相关分析法推断细菌耐药率和抗菌药物用药频度之间的相关性。**结果:** 耐药率排名前4位的 G^- 菌分别为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和鲍曼不动杆菌。抗菌药物用药频度(defined daily dose system, DDDs)从2014年的166 052.2 DDDs下降到2016年的79 712.3 DDDs。哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁的DDDs, 均与肺炎克雷伯菌的耐药率呈负相关($r = -0.99, P < 0.05$; $r = -0.99, P < 0.05$); 氨曲南的DDDs与铜绿假单胞菌的耐药率呈正相关($r = 1.00, P < 0.05$)。**结论:** 抗菌药物使用频度呈逐年下降趋势, 但仍应加强细菌耐药监测和抗菌药物临床应用管理, 根据耐药性监测结果合理使用抗菌药物。

【关键词】 细菌耐药; 革兰阴性菌; 用药频度; 相关性

【中图分类号】 R978.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0061-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.015

Correlation analysis between resistance rate of Gram-negative bacteria and utilization of antibacterial in Beijing Luhe Hospital from 2014—2016

ZHANG Xiao-lan^a, CHEN Shi-cai^a, ZHANG Rui-hua^{b*}

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Geriatric Medicine, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the correlation between utilization of antibacterial and resistance rate of Gram-negative bacteria (G^-) in a hospital during 2014—2016, in order to reduce the bacterial resistance rate and provide the reference for clinical rational use of antibacterial. **Methods:** The data of antibiotics used for patients were extracted from hospital information system (HIS) during 2014—2016. The isolated G^- bacteria were collected by WHONET 5.6 software. Meanwhile, SPSS 22.0 software was used for the correlation analysis between the defined daily dose system (DDD) of antibiotics and bacteria resistance rates. **Results:** The top 4 Gram-negative pathogens were *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, and *Acinetobacter Bauman*. The total expenditure of antibacterial decreased from 166 052.2 DDDs in 2014 to 79 712.3 DDDs in 2016. The DDDs of piperacillin / tazobactam and cefoxitin was negatively correlated with the resistance of *Klebsiella pneumoniae* ($r = -0.99, P < 0.05$; $r = -0.99, P < 0.05$), respectively. The DDDs of amikacin was positively correlated with the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* ($r = 1.00, P < 0.05$). **Conclusion:** The total expenditure of antibacterial showed a declining trend. We still need to strengthen the monitoring of bacterial resistance, as well as the management of clinical antimicrobial agents. It is necessary to control the frequency of the use of antimicrobial medication according to results of drug resistance, and to promote the rational use of antibacterial drugs.

【Key words】 bacterial resistance; gram-negative bacteria; DDDs; correlation

[收稿日期] 2018-01-15

[基金项目] 2018 通州区卫生发展科研专项项目 (TFZXPT-20180112); 2018 通州区科委科研专项项目 (KJ2018CX009-56); 2018 年潞河医院院长基金项目 (lhy2018-14)

[作者简介] 张晓兰, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 15801419215; E-mail: zhangxiaolan29@126.com

[通讯作者] *张瑞华, 女, 主任医师; 研究方向: 老年医学相关研究; Tel: 15910380817; E-mail: 15910380817@163.com

随着抗菌药物的广泛应用,细菌耐药现象越来越严重,规范合理使用抗菌药物在临床抗感染治疗中起着非常重要的作用^[1],本研究通过对2014—2016年首都医科大学附属北京潞河医院(以下简称我院)住院患者主要革兰阴性(G^-)菌耐药率与抗菌药物的使用频度进行相关性分析,为临床合理使用抗菌药物、降低耐药率提供理论依据^[2]。

1 材料与方法

1.1 材料

①菌株来源:2014年1月至2016年12月首都医科大学附属北京潞河医院微生物实验室收到的住院患者临床标本分离的病原菌,剔除同一患者相同部位的重复菌株,共收集5 829株,主要分离自痰液、分泌物和血液等临床标本。②质控菌株:大肠埃希菌 ATCC25922 和铜绿假单胞菌 ATCC27853,购自卫生部临床检验中心,由检验科实验室保管。③药品:哌拉西林/他唑巴坦、头孢呋辛、头孢他啶、头孢吡肟、头孢西丁、氨曲南、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明,购自美国贝克曼公司。④仪器:MicroScan WalkAway-96 plus 全自动细菌鉴定仪,购自美国贝克曼公司。

1.2 方法

1.2.1 菌株鉴定和药敏试验 受试菌株均按照《全国临床检验操作规程》^[3]进行菌株鉴定,药敏结果按2016年美国临床实验室标准化协会(CLSI)的标准判断^[4]。

1.2.2 用药频度 从医院信息系统(hospital information system, HIS)服务器中提取2014年1月至2016年12月住院患者抗菌药物消耗量,按类别和品种进行统计和排序,对同一品种不同途径的抗菌药物分别计算消耗量。药品用药频度(defined daily dose system, DDDs)等于某种抗菌药物年消耗量除以该药的限定日剂量(defined daily dose, DDD),DDD越大说明用药频度越高或累计用药时间越长。DDD值采用世界卫生组织(WHO)^[5]或药品说明书的推荐的剂量。

1.2.3 统计学方法 采用Excel 2000统计抗菌药物消耗量,用WHONET 5.6软件对细菌耐药性进行收集分析。所有数据运用SPSS 22.0软件进行统计分析,采用Pearson线性相关分析法,对细菌耐药率与抗菌药物消耗量进行相关性分析, r 为正值代表

正相关, r 为负值代表负相关, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主要 G^- 菌分离情况

2014—2016年共分离主要 G^- 菌5829株,排名前4位的病原菌分别为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌,见表1。

表1 2014—2016年主要 G^- 菌及其构成比 [n (%)]

病原菌	2014年	2015年	2016年	合计
肺炎克雷伯菌	326(16.7)	333(17.3)	378(19.3)	1 037(17.8)
铜绿假单胞菌	360(18.5)	366(19.0)	301(15.4)	1 027(17.6)
大肠埃希菌	263(13.5)	307(16.0)	281(14.4)	851(14.6)
鲍曼不动杆菌	326(16.7)	320(16.7)	263(13.4)	909(15.6)
其他	676(34.6)	596(31.0)	733(37.5)	2 005(34.4)
合计	1 951(100.0)	1 922(100.0)	1 956(100.0)	5 829(100.0)

2.2 抗菌药物按类别用药频度

2014—2016住院患者的DDDs分别为166 052.2、148 794.8、79 712.3,呈逐年下降趋势,其中连续3年DDDs排在前2位的是第二、三代头孢菌素类抗菌药物,见表2。

表2 2014—2016年住院患者各类抗菌药物的用药频度

药物类别	2014年		2015年		2016年	
	DDDs	排序	DDDs	排序	DDDs	排序
第二代头孢菌素类	45 865.5	1	40 030	1	20 804.6	1
第三代头孢菌素类	39 249.9	2	31 172.8	2	14 696.6	2
硝基咪唑类	15 358.3	4	16 625.2	3	6 891.6	4
β -内酰胺类+酶抑制剂	6 743.1	8	12 117	4	6 646.3	5
青霉素类+酶抑制剂	15 534.3	3	11 931	5	8 073.3	3
氟喹诺酮类	10 622.7	6	10 236.6	6	5 359.4	7
碳青霉烯类	8 105.8	7	9 360.3	7	4 554.4	8
第一代头孢菌素类	11 054.0	5	8 733.2	8	5 555.3	6
抗真菌类	3 329.2	10	2 982	9	1 276.2	11
四环素类	1 549.8	12	1 477.5	10	1 290.3	10
糖肽类	1 026.5	14	1 210.9	11	441.0	14
大环内酯类	2 374.5	11	976	12	2 050.0	9
其他类	3 783.3	9	750	13	1 271.5	12
氨基糖苷类	1 201.3	13	742.9	14	581.5	13
林可酰胺类	254.0	15	449.4	15	220.3	15
合计	166 052.2	1	148 794.8	2	79 712.3	3

2.3 常用抗菌药物的用药频度

除左氧氟沙星、复方新诺明、美罗培南外,其

他常用抗菌药物的 DDDs 整体呈下降趋势, 见表 3。

2.4 主要 G⁻ 菌对常用抗菌药物的耐药性

大肠埃希菌对喹诺酮类耐药率高, 除复方新诺明外, 鲍曼不动杆菌对多数抗菌药物耐药率超过 50%, 见表 4。

2.5 主要 G⁻ 菌耐药率与抗菌药物 DDDs 之间的相关性分析

大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌与常用抗菌药物 DDDs 之间的相关性均无统计学意义 ($P > 0.05$), 哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁的 DDDs, 均与肺炎克雷伯菌的耐药率呈负相关 ($r = -0.99, P < 0.05$; $r = -0.99, P < 0.05$); 氨曲南的 DDDs 与铜绿假单胞菌的耐药率呈正相关 ($r = 1.00, P < 0.05$), 见表 5。

表 3 2014—2016 年住院患者常用抗菌药物的用药频度 (DDDs)

抗菌药物	2014 年	2015 年	2016 年
哌拉西林/他唑巴坦	7 676.8	6 169.4	2 745.4
头孢呋辛	17 158.5	17 075.3	7 275.1
头孢他啶	18 422.3	15 910.1	8 010.0
头孢吡肟	2 000.0	0.0	85.0
头孢西丁	13 159.0	12 490.5	6 763.5
氨曲南	24.8	2.5	0.0
亚胺培南	388.3	334.8	127.0
美罗培南	3 751.5	4 578.0	1 905.4
阿米卡星	158.0	68.0	0.0
环丙沙星	107.0	34.4	8.8
左氧氟沙星	551.4	6 640.2	3 465.6
复方新诺明	1 101.0	2 044.0	970.0

表 4 2014—2016 年常见 G⁻ 菌的耐药率 (%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌			铜绿假单胞菌			大肠埃希菌			鲍曼不动杆菌		
	2014 年	2015 年	2016 年	2014 年	2015 年	2016 年	2014 年	2015 年	2016 年	2014 年	2015 年	2016 年
哌拉西林/他唑巴坦	11.1	14.6	22.2	7.4	9.6	5.0	2.9	2.1	2.8	-	-	-
头孢呋辛	34.8	33.6	47.4	-	-	99.0	58.8	60.2	58.4	-	-	91.6
头孢他啶	19.9	21.0	30.2	12.9	14.5	8.0	23.9	32.0	31.0	73.1	63.9	60.8
头孢吡肟	17.2	22.0	38.1	6.8	11.6	6.3	46.2	55.3	53.0	72.4	67.7	60.1
头孢西丁	17.6	19.7	31.2	-	-	99.7	13.4	9.5	8.2	-	-	97.3
氨曲南	19.6	26.1	33.3	28.0	20.1	19.3	43.3	46.8	44.5	-	68.1	-
亚胺培南	4.4	6.1	21.2	24.3	19.5	14.6	2.1	1.8	2.1	-	-	-
美罗培南	5.1	5.1	21.7	23.6	16.2	12.3	1.7	1.8	2.1	66.4	65.8	61.2
阿米卡星	7.8	6.4	20.1	3.2	6.6	3.0	3.4	1.1	2.1	70.3	55.9	56.7
环丙沙星	20.6	21.7	32.0	8.4	12.2	9.0	50.8	59.5	56.9	71.4	66.9	62.4
左氧氟沙星	16.2	19.7	28.3	21.4	13.5	9.0	47.1	55.6	52.0	71.0	60.8	57.0
复方新诺明	29.1	31.9	26.7	96.1	96.7	-	60.9	54.2	58.7	16.3	38.0	47.1

注:- 表示无相关数据

表 5 主要 G⁻ 菌耐药率与抗菌药物 DDDs 之间的相关性

抗菌药物	肺炎克雷伯菌		铜绿假单胞菌		大肠埃希菌		鲍曼不动杆菌	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
哌拉西林/他唑巴坦	-0.99	0.01	0.69	0.51	-0.10	0.93	-	-
头孢呋辛	-0.99	0.05	-	-	0.66	0.53	-	-
头孢他啶	-0.99	0.08	0.89	0.30	-0.59	0.59	0.84	0.36
头孢吡肟	-0.64	0.54	-0.45	0.69	-0.97	0.13	0.76	0.44
头孢西丁	-0.99	0.03	-	-	0.75	0.45	-	-
氨曲南	-0.89	0.29	1.00	0.01	-0.70	0.50	-	-
亚胺培南	-0.99	0.06	0.94	0.20	-0.32	0.79	-	-
美罗培南	-0.95	0.19	0.53	0.64	-0.85	0.34	0.96	0.26
阿米卡星	-0.76	0.44	-0.03	0.98	0.62	0.56	0.88	0.33
环丙沙星	-0.76	0.44	-0.40	0.73	-0.85	0.34	0.96	0.76
左氧氟沙星	0.25	0.83	-0.60	0.58	0.99	0.07	-0.68	0.58
复方新诺明	0.93	0.23	-	-	-0.90	0.28	0.96	0.92

注:- 表示无相关数据

3 讨论

3.1 病原菌的分布

本研究结果显示, 2014—2016年主要G⁻菌检出比例相对稳定, 这与临床上近年重视正确采集标本有关。除天然耐药菌外(铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对头孢呋辛、头孢西丁天然耐药), 鲍曼不动杆菌耐药状况不容乐观, 对复方新诺明耐药率<50%, 对其他常见抗菌药物的耐药率均>55%, 这与宁长秀等^[6]报道相似。可以通过耐药突变预防浓度(mutation preventive concentration, MPC)/最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)比值调整给药剂量, 降低耐药菌株的总体数量和感染负荷, 抑制耐药菌突变体的选择性富集扩增^[7]。

3.2 抗菌药物的应用

2014—2016年抗菌药物使用总量逐年下降, 抗菌药物用药频度从2014年166 052 DDDs到2016年79 712.3 DDDs, 下降了52.0%。与我院相继开展了一系列抗菌药物专项整治活动有关, 但从总体来看, 抗菌药物用药频度仍达不到国家卫计委标准(抗菌药物用药频度力争控制在每百人天40 DDDs以下), 我院住院患者抗菌药物DDD_s连续3年排名前2位的为二、三代头孢菌素类, 这与我二、三代头孢菌素类种类较多、规格较多有关, 同时由于头孢菌素有广谱、高效、低毒、耐酶等优势, 其在临床上的使用率要高于其他种类抗菌药物^[8]。β-内酰胺类、青霉素类联合含酶抑制剂在临床上应用也较为广泛, 充分发挥了单一抗菌药物的抗菌活性, 提高了治疗效果。第一代头孢菌素类对革兰阳性(G⁺)菌抗菌作用强, 常用于治疗和预防G⁺菌感染, 我院一代头孢菌素仅有头孢唑林的DDD_s连续3年均排在第8位, 说明临床医生预防使用抗菌药物日趋合理。硝基咪唑类抗菌药物对厌氧菌和原虫有独特的杀灭作用, 常与其他抗菌药物联合使用。

3.3 主要G⁻菌耐药率与抗菌药物DDD_s之间的相关性

本研究结果显示, 哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁的DDD_s与肺炎克雷伯菌的耐药率呈负相关($P < 0.05$), 建议临床治疗肺炎克雷伯菌感染时可以选用哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁。氨曲南的DDD_s与铜绿假单胞菌的耐药率呈正相关($r = -0.99$, $P < 0.05$), 与杨忠慧等^[9]报道相同, 提示临床治疗铜绿假单胞菌感染时应控制氨曲南的使

用。虽然其他抗菌药物DDD_s与主要G⁻菌耐药率的相关性无统计学意义, 但耐药率的改变趋势同DDD_s的变化趋势存在一定的关联^[10]。大多数抗菌药物或者同类抗菌药物总用药频度升高时, 细菌的耐药率也随之上升^[11], 我院2015年美罗培南、左氧氟沙星、复方新诺明DDD_s较2014年、2016年用量有显著增加, 随之, 2015年复方新诺明对肺炎克雷伯菌的耐药率较2014年、2016年升高, 2015年左氧氟沙星对大肠埃希菌的耐药率高于2014年、2016年耐药率水平。而有些抗菌药物用药频度开始降低时, 多数细菌的耐药率并不随之下降, 而是继续上升, 大约延后2~3年; 若抗菌药物的用药频度仍保持下降, 此时细菌的耐药率开始下降^[12]。石峰等^[13]研究显示, 合理规范使用抗菌药物, 并有效控制抗菌药物DDD_s, 能够有效降低细菌耐药率。

综上所述, 主要G⁻菌的耐药性与抗菌药物的用药频率之间具有非常复杂的相关性^[14], 我院应进一步加强细菌耐药性监测与抗菌药物临床应用监测工作, 为临床经验性抗感染治疗提供信息支持。本研究的不足之处在于主要提取的是单一医院3年的用药数据和细菌监测信息, 样本覆盖面较小、观察时间较短, 在以后的工作中, 还需要扩大样本来源, 增强样本代表性, 为抗菌药物的使用做进一步的技术支撑。

【参考文献】

- [1] 桑军侠, 刘艳, 谷华伟, 等. 2011—2014年安阳市肿瘤医院抗菌药物应用与细菌耐药相关性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(2):206-209.
- [2] 陈宁, 李锦, 甄健存. 本院鲍曼不动杆菌的耐药率与常用抗菌药物用量的相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(13):1312-1314.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [M]. Wayne: CLSI. 2016: M100S-S26E.
- [4] 孙景熙, 王福斌, 王广芬, 等. 2013—2016年医院金黄色葡萄球菌分布特点及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(12):2682.
- [5] WHO. Collaborating center for drug statistics methodology. ATC/DDD index 2008 [EB/OL]. (2014-11-20) [2018-01-01]. <http://www.whocc.no/atcddd/>.
- [6] 宁长秀, 邱锡荣, 胡利民. 本院2014年临床分离菌耐药性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(11):1044-1048.
- [7] 李建华, 王玉明, 戴路明, 等. 碳青霉烯类抗菌药物对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌的防突变

- 浓度研究[J].中国医院药学杂志, 2016, 36(2):130-135.
- [8] 邓蓉蓉, 陈攀, 曹媛, 等. 2012—2014 年住院患者抗菌药物应用及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(19):4455-4458.
- [9] 杨忠慧, 陈国梅, 胡旻昊, 等. 某院 2011—2014 年两种非发酵菌耐药率与抗菌药物使用的相关性分析[J].中国医院药学杂志, 2016, 36(13):1106-1110.
- [10] 楼晓清, 赵铜, 徐月萍, 等. 细菌耐药率及抗菌药物用药频度相关性分析[J].解放军药学学报, 2016, 32(4):357-359.
- [11] 彭燕. 某军队医院抗菌药物应用与细菌耐药性分析[J].人民军医, 2015, 58(6):704-706.
- [12] 杨凤娉, 王平, 王业菊, 等. 某院细菌耐药率与抗菌药物用药频度相关性分析[J].宜春学院学报, 2014, 36(6):59-62.
- [13] 石峰, 朱圣煌, 吴丽萍. 抗菌药物使用量与细菌耐药率的相关性分析及其临床应用对策[J].临床合理用药杂志, 2018(3):98-99.
- [14] 旷南岳, 李璇, 李文军. 鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性分析[J].临床药物治疗杂志, 2017, 15(5):27-29.

(上接第 60 页)

致^[6]; 并发症 (糖尿病)、不同医师治疗组对于化疗剂量的影响可能需要更大样本量研究的支持。根据患者个体情况选择高效、安全的化疗剂量在肿瘤规范化治疗中尤为重要, 本研究结果为临床医师选择个体化化疗剂量以及为药师复核化疗剂量提供一定的参考依据。

【参考文献】

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J].CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Cheng R, Zeng H, Zhang S, et al. National estimates of cancer prevalence in China, 2011[J].Cancer Lett, 2016, 37(1):33-38.
- [3] National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 9, 2017.
- [4] 吴一龙, 程颖, 周清, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南. 第 1 版. 2017.
- [5] Hanna N, Shepherd F A, Fossella F V, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol, 2004, 22(9):1589-1597.
- [6] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study[J].Lancet, 2009, 374(9699):1432-1440.
- [7] Denduluri N, Patt D A, Wang Y, et al. Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients With Cancer Who Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices[J].J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(11):1383-1393.
- [8] 丁丁, 孔为民. 卡铂联合紫杉醇方案中不同药物剂量对骨髓抑制的影响[J].中华妇产科杂志, 2011, 46(3):188-192.
- [9] 殷铁军, 刘菁菁, 杨剑霞, 等. 卡铂联合化疗治疗老年非小细胞肺癌剂量探讨[J].肿瘤防治研究, 2004, 31(11):706-708.
- [10] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group[J].Clin Oncol, 2008, 26(21):3552-3559.
- [11] Howington J A, Blum M G, Chang A C, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J].Chest, 2013, 143 (Suppl.5):S278-S313.