

碳青霉烯类抗菌药物使用强度与耐药革兰阴性杆菌检出率的相关性

李明真¹, 徐鹏¹, 陈伟², 金亮¹, 邓倩¹

1. 安徽医科大学合肥第三临床学院/合肥市第三人民医院 药学部, 2. 微生物室, 合肥 230022

【摘要】目的 分析合肥市第三人民医院住院患者碳青霉烯类抗菌药物使用强度(AUD)与耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌(CRO)检出率之间的相关性,为临床合理用药和控制细菌耐药提供参考依据。**方法** 统计该院2014年1月至2019年12月碳青霉烯类AUD及CRO检出率,采用SPSS 20.0统计软件对其进行Spearman相关性分析。**结果** AUD总体呈逐年增长趋势。6年间,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)、铜绿假单胞菌(CRPA)、大肠埃希菌(CREC)及肺炎克雷伯菌(CRKP)的平均检出率分别为36.4%、13.4%、1.1%和14.0%。CRPA检出率与美罗培南的使用强度呈高度正相关($r=0.829, P=0.042$);CRKP检出率与美罗培南及其他碳青霉烯类AUD呈高度正相关($r=0.943, P=0.005$; $r=0.829, P=0.042$);CRAB和CREC检出率与碳青霉烯类AUD无相关性。**结论** 碳青霉烯类AUD与CRPA、CRKP检出率具有相关性,应加强碳青霉烯类抗菌药物的使用管理,以延缓细菌耐药。

【关键词】 碳青霉烯类抗菌药物;抗菌药物使用强度;耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌;耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌;耐碳青霉烯类大肠埃希菌;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌

【中图分类号】 R446.5;R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)07-0033-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.008

Correlation between the intensity of carbapenems and the detection rate of Gram-negative bacilli

LI Ming-zhen¹, XU Peng¹, CHEN Wei², JIN Liang¹, DENG Qian¹

1. Department of Pharmacy, 2. Microbiology Laboratory, the Third People's Hospital of Hefei, Hefei Third Clinical College of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】Objective To analyze the relationship between the detection rate of carbapenems resistant Gram-negative bacilli and the intensity of carbapenems antibacterial use in the inpatients of the Third People's Hospital of Hefei, and to provide reference for rational drug use and control of bacterial resistance in clinical practice. **Methods** The use intensity of carbapenem antibiotics and the detection rate of Gram-negative bacilli resistant to carbapenem antibiotics in the hospital were analyzed from January 2014 to December 2019, and SPSS 20.0 statistical software was used to conduct Spearman correlation analysis. **Results** The use intensity of carbapenems was increasing year by year. The average detection rates of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA), carbapenem-resistant *Escherichia coli* (CREC) and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) were 36.4%, 13.4%, 1.1% and 14.0%, respectively, in 6 years. The detection rate of CRPA was highly positively correlated with the use intensity of Meropenem ($r=0.829, P=0.042$). The detection rate of CRKP was highly positively correlated with the use intensity of Meropenem and carbapenems ($r=0.943, P=0.005$; $r=0.829, P=0.042$); the detection rates of CRAB and CREC were not correlated with carbapenems intensity. **Conclusion** The use intensity of carbapenems antibacterial agents is correlated with the detection rate of CRPA and CRKP to a certain extent. The use management of carbapenems antibacterial agents should be strengthened in order to delay bacterial resistance.

[Key words] carbapenems antibiotics; antibiotics use density; carbapenem-resistant; *Acinetobacter baumannii*; carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; carbapenem-resistant *Escherichia coli*; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌(carbapenem-resistant organism, CRO)主要包括肠杆菌科细菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌。近几年,由于抗菌药物的不合理使用、侵袭性诊疗手段的增加、重症感染、免疫缺陷患者感染及医疗机构感染预防与控制措施不当等原因,CRO检出率逐年增加^[1]。抗菌药物使用量与细菌耐药间存在密切相关性^[2-3]。2017年3月,国家卫生计生委办公厅发布了《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》^[4],其中要求医疗机构对碳青霉烯类抗菌药物及替加环素实施专门档案管理。合肥市第三人民医院于2017年9月开始每月监测碳青霉烯类抗菌药物及替加环素使用情况,并每季度抽取使用碳青霉烯类抗菌药物病历进行专项点评。抗菌药物使用强度(antibiotics use density, AUD)是衡量抗菌药物临床应用情况的主要指标^[5],本文旨在调查碳青霉烯类AUD及与CRO检出率之间的相关性,为该院碳青霉烯类抗菌药物的使用管理提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集该院2014年1月至2019年12月各科室送检的住院患者痰、血液、尿液及伤口分泌物等标本中分离检出的CRO,剔除同一患者分离的重复菌株。同时从临床药学管理系统中收集6年间住院患者碳青霉烯类抗菌药物的使用情况。

1.2 方法

1.2.1 菌株鉴定及药物过敏试验 细菌培养与鉴定按照《全国临床检验操作规程》对微生物标本进行操作。采用VITEK- II Compact全自动微生物鉴定仪、CRO鉴定卡进行菌种鉴定及药物过敏试验,质量控制菌株为大肠埃希菌ATCC25922、肺炎克雷伯菌ATCC700603和铜绿假单胞菌ATCC28753,药物过敏试验结果判定参照当年度美国临床和实验室标准协会标准。

1.2.2 抗菌药物使用强度计算 $AUD = (\text{抗菌药物累计消耗量} / \text{同期收治患者人天数}) \times 100$,同期收治患

者人天数指在同一抽样时间段内出院患者总数与同期患者平均住院天数的乘积。抗菌药物消耗量即累计用药频度,抗菌药物的用药频度=该抗菌药物使用量/该抗菌药物的限定日剂量(defined daily dose, DDD)。DDD依据世界卫生组织推荐的抗菌药物DDD值确定。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行分析。碳青霉烯类AUD与CRO相关性采用Spearman相关性分析,相关系数用 r 表示, $r > 0$ 表示两者正相关, $r < 0$ 表示两者负相关; $0 < r < 0.3$ 认为两者无直接相关, $0.3 \leq r < 0.5$ 为低度相关, $0.5 \leq r < 0.8$ 为中度相关, $0.8 \leq r < 1.0$ 为高度相关^[6]。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 碳青霉烯类抗菌药物使用强度变化情况

该院在2014—2019年使用碳青霉烯类抗菌药物品种有亚胺培南和美罗培南。由表1可见,碳青霉烯类AUD自2016年开始呈逐年增长趋势,尤其是美罗培南使用强度逐年增长趋势较为明显,其使用量明显高于亚胺培南。

表1 2014—2019年碳青霉烯类抗菌药物的使用强度(DDDs·100人⁻¹·d⁻¹)

抗菌药物	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
亚胺培南	0.49	0.19	0.42	0.56	0.48	0.12
美罗培南	0.16	0.40	0.91	0.93	1.12	1.58
碳青霉烯类	0.66	0.59	1.34	1.50	1.61	1.70

注:DDDs表示抗菌药物的用药频度

2.2 耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌的检出情况

不同年度各耐药革兰阴性杆菌的检出情况见表2。由表2可见,2014—2019年,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)的检出率除2017年有所下降外,总体呈上升趋势,耐碳青霉烯类大肠埃希菌(carbapenem-resistant *Esche-*

richia coli, CREC)的检出率较低,变化幅度不大,而耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的检出率除2016年有所下降外,总体呈大幅上升趋势。6年间,CRAB、CRPA、CREC及CRKP的平均检出率分别为36.4%、13.4%、1.1%和14.0%。

2.3 碳青霉烯类抗菌药物使用强度与耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌检出率的相关性分析

Spearman相关分析结果显示,CRPA的检出率与美罗培南的使用强度呈高度正相关($r=0.829$, $P=0.042$);CRKP检出率与美罗培南及AUD均呈高度正相关,相关系数 r 分别为0.943和0.829,尤其是与美罗培南的使用强度相关性显著($P=0.005$)。见表3。

3 讨论

革兰阴性菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性已成为一个世界性的问题。2017年世界卫生组织发布的全球耐药细菌清单将碳青霉烯类耐药的肠杆菌科、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌列为最高等级^[7]。尽管我国政府部门不断加大投入,各种医学会不断召开有关合理使用抗菌药物的会议、同时还制定相关专家

共识指南,医院也经常开设培训班以提高医师诊疗水平、出台相关文件规范医师行为,但是实际效果却并不理想。CHINET中国细菌耐药监测数据显示,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率呈明显递增趋势,2005年至2020年上半年耐药率由35%左右上升至76%左右;铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率无明显变化规律,15年来维持在30%左右;而肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率变化最大,从2005年的约3.0%升至2020年的约27%^[8]。本文研究结果与这些流行病学结果一致。

目前,关于碳青霉烯类AUD与肠杆菌科及非发酵菌耐药性的相关性研究较少。姚屹瑾等^[9]研究显示,鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率与两者的使用强度呈显著正相关。陈咏伍等^[10]研究指出,碳青霉烯类AUD与CRPA的检出率呈一定相关性。Zhang等^[11]通过对中国三级医院7年的AUD与CRO之间的相关性分析显示,CRKP的检出率与碳青霉烯类AUD呈正相关。Brink^[12]研究显示,暴露于碳青霉烯类抗菌药物的患者对CRAB的风险增加了4倍。

本文研究结果显示,CRKP的检出率与碳青霉烯类及美罗培南的使用强度、CRPA的检出率与美罗培

表2 2014—2019年耐药革兰阴性杆菌的检出情况

时间	AB(<i>n</i>)	CRAB[<i>n</i> (%)]	PA(<i>n</i>)	CRPA[<i>n</i> (%)]	EC(<i>n</i>)	CREC[<i>n</i> (%)]	KP(<i>n</i>)	CRKP[<i>n</i> (%)]
2014年	119	33(27.7)	132	14(10.6)	317	2(0.6)	209	8(3.8)
2015年	156	56(35.9)	143	19(13.3)	294	2(0.7)	274	33(12.0)
2016年	118	51(43.2)	96	13(13.5)	298	9(3.0)	160	17(10.6)
2017年	187	64(34.2)	165	20(12.1)	340	2(0.6)	208	34(16.3)
2018年	128	50(39.0)	138	22(15.9)	285	4(1.4)	235	50(21.3)
2019年	99	40(40.4)	93	15(16.1)	342	1(0.3)	127	28(22.0)
合计	807	294(36.4)	767	103(13.4)	1876	20(1.1)	1213	170(14.0)

注:AB表示鲍曼不动杆菌;CRAB表示耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌;PA表示铜绿假单胞菌;CRPA表示耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌;EC表示大肠埃希菌;CREC表示耐碳青霉烯类大肠埃希菌;KP表示肺炎克雷伯菌;CRKP表示耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌

表3 碳青霉烯类抗菌药物使用强度与碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌检出率的相关性分析

抗菌药物	CRAB		CRPA		CREC		CRKP	
	<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
亚胺培南	-0.657	0.156	-0.714	0.111	0.058	0.913	-0.371	0.468
美罗培南	0.543	0.266	0.829	0.042	-0.232	0.658	0.943	0.005
碳青霉烯类	0.429	0.397	0.714	0.111	-0.319	0.538	0.829	0.042

注:CRAB表示耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌;CRPA表示耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌;CREC表示耐碳青霉烯类大肠埃希菌;CRKP表示耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌

南的使用强度均呈高度正相关($P<0.05$),暴露于美罗培南的患者对CRKP及CRPA的风险性较高。美罗培南与亚胺培南相比,通过结构改变增强了对需氧革兰阴性菌的活性并减轻了肾毒性和中枢神经系统毒性^[13]。重症医学科、神经外科及呼吸内科为该院的重点科室,这几个科室患者的病原学特点以阴性菌为主。该院自2015年开始,医师更倾向于选择美罗培南。当然也不能排除医师个人和科室用药习惯问题。本文研究结果也显示,CRAB、CREC的检出率与碳青霉烯类AUD之间并无相关性。

综上所述,碳青霉烯类AUD与革兰阴性杆菌检出率之间有明确的相关性,提示可通过降低抗菌药物使用强度来延缓细菌耐药。但是细菌耐药性产生的原因复杂,除碳青霉烯类以外的药物,如头孢菌素类、喹诺酮类等的的应用,也能导致细菌对碳青霉烯类药物耐药^[14],仅通过控制碳青霉烯类抗菌药物使用强度并不能彻底解决耐药问题^[15]。医院需转变抗菌药物合理使用理念,从行政管理的被动要求向主动管理转变,提高医务人员合理用药意识。也可分析并向全院反馈通报抗菌药物使用强度与细菌耐药性之间的关系,以起到警示临床、遏制细菌耐药的作用。

【参考文献】

- [1] 中华预防医学会医院感染控制分会,中华医学会感染病学分会,中国医院协会医院感染管理专业委员会,等.中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J].中华医院感染学杂志,2019,29(13):1921-1926.
- [2] Bell B G, Schellevis F, Stobberingh E, et al. A systematic review and Meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14:13.
- [3] Zaman S B, Hussain M A, Nye R, et al. A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing[J]. Cureus, 2017, 9(6): e1403.
- [4] 国家卫生计生委办公厅.关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知[EB/OL].(2017-03-03)[2020-10-08].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201703/d2f580480cef4ab1b976542b550f36cf.shtml>.
- [5] 胡素佩,陈琳,许小敏,等. ICU常见革兰阴性菌的耐药性与抗菌药物使用强度相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(11):2453-2455.
- [6] 葛苗苗,罗立,杜帅先,等.某医院8年间鲍曼不动杆菌耐药与抗菌药物用量的相关性分析[J].安徽医药,2020,24(3):623-626.
- [7] Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7):S521-S528.
- [8] CHINET中国细菌耐药监测网. CHINET2020年细菌耐药监测结果(上半年)[EB/OL]. (2020-09-01)[2020-10-15]. <https://www.chinets.com/Document>.
- [9] 姚屹瑾,方洁,孙景勇,等. 碳青霉烯类抗菌药物使用强度与4种常见革兰阴性病原菌耐药性的相关性[J]. 医药导报,2018,37(3):315-318.
- [10] 陈咏伍,张圣雨,鲁怀伟,等. 碳青霉烯类抗菌药物专档管理对碳青霉烯类抗菌药物使用强度影响及CRO检出率相关分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(16):1678-1681.
- [11] Zhang D, Hu S, Sun J, et al. Antibiotic consumption versus the prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria at a tertiary hospital in China from 2011 to 2017[J]. J Infect Public Health, 2019,12(2):195-199.
- [12] Brink A J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally[J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32(6): 609-616.
- [13] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2017:281-283.
- [14] 刘又宁.碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染的治疗策略与困惑[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(3):161-163.
- [15] 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.

收稿日期:2020-10-12 本文编辑:任洁