

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.09.030

某院 2015 年至 2017 年细菌耐药率与抗菌药物使用量相关性分析

刘颖,何瑶[△],郑晓媛,陈肖,陈杨

(重庆市第四人民医院药剂科,重庆 400014)

摘要:目的 分析医院 2015 年至 2017 年细菌耐药性和抗菌药物使用情况的相关性,为抗菌药物的合理应用提供参考。方法 统计医院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月抗菌药物使用情况及同期细菌耐药率,计算用药频度(DDDs),采用 Pearson 相关性分析考察两者的相关性。结果 2015 年至 2017 年,细菌检出率排名前 5 位的分别为铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌;抗菌药物的 DDDs 排序居前三位的为头孢菌素类、青霉素类和其他 β -内酰胺类;莫西沙星的 DDDs 与金黄色葡萄球菌的耐药率呈完全线性相关($|r|=1, P<0.05$),头孢唑啉的 DDDs 与大肠埃希菌的耐药率呈完全线性相关($|r|=1, P<0.01$),与肺炎克雷伯菌耐药率呈强正相关($r=0.99, P<0.05$);亚胺培南西司他汀和头孢曲松的 DDDs 与肺炎克雷伯菌的耐药率均呈完全线性相关($|r|=1, P<0.05, P<0.01$);头孢他啶的 DDDs 与铜绿假单胞菌耐药率呈完全线性相关($|r|=1, P<0.01$);鲍曼不动杆菌的耐药率与抗菌药物 DDDs 的相关系数均无统计学意义($P>0.05$)。结论 抗菌药物的 DDDs 与细菌耐药率存在一定相关性,应加强细菌耐药监测和抗菌药物临床应用合理性管理,科学选用抗菌药物,以减少细菌耐药的发生。

关键词:细菌耐药率;抗菌药物;用药频度;相关性

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)09-0096-05

Correlation Between Bacterial Resistance Rate and Usage Amount of Antibiotics in a Hospital from 2015 to 2017

LIU Ying, HE Yao, ZHENG Xiaoyuan, CHEN Xiao, CHEN Yang

(Department of Pharmacy, The Fourth People's Hospital of Chongqing, Chongqing, China 400014)

Abstract: Objective To analyze the correlation between bacterial resistance and the usage amount of antibiotics in a hospital from 2015 to 2017, so as to provide reference for rational use of antibiotics. **Methods** The usage amount of antibiotics and drug resistance rate of bacteria from January 2015 to December 2017 were analyzed, and DDDs were calculated. Pearson correlation analysis was used to investigate correlation between the bacterial resistance rate and the usage amount of antibiotics. **Results** From 2015 to 2017, the top 5 bacterial detection rates were *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus*, and the top 3 DDDs of antibiotics were cephalosporins, penicillins and other β -lactams. The DDDs of moxifloxacin were completely linearly correlated with the resistance rate of *Staphylococcus aureus* ($|r|=1, P<0.05$). The DDDs of cefuroxime were completely linearly correlated with the resistance rate of *Escherichia coli* ($|r|=1, P<0.01$), and positively correlated with the resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* ($r=0.99, P<0.01$). The DDDs of imipenem cilastatin and ceftazidime were completely linearly correlated with the resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* ($|r|=1, P<0.05, P<0.01$). The DDDs of ceftazidime were completely correlated linearly with the drug resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* ($|r|=1, P<0.01$). There was no significant difference in the correlation coefficient between the drug resistance rate of *Acinetobacter baumannii* and DDDs of antibiotics ($P>0.05$). **Conclusion** There is a certain correlation between DDDs of antibiotics and bacterial resistance rate. It is necessary to strengthen the monitoring of bacterial resistance and rational management of clinical application of antibiotics, and select antibiotics scientifically in order to reduce the occurrence of bacterial resistance.

Key words: bacterial resistance rate; antibiotics; DDDs; correlation

随着抗菌药物的广泛使用,细菌耐药成为当前抗感染领域中不容忽视的问题,也是全球医院感染控制的难题。国内外均有抗菌药物不合理使用问题^[1],我国住院患者使用抗菌药物的频率为 80.0%,远高于国际平均水平的 30%^[2-4]。正确使用抗菌药物不仅可保证抗感染治疗的效果,而且能减少其不良反应,延缓细菌耐药性的产生。为了解我院抗菌药物使用情况与细菌耐药特点,本研究对我院 2015 年至 2017 年的细菌耐药率进行了统计与分析,并探讨其与抗菌药物使用量的相关

性,以便及时调整临床抗菌药物的应用策略,减缓耐药菌株的产生,为临床抗感染治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院检验科微生物室 2015 年 1 月至 2017 年 12 月监测的住院患者细菌耐药数据,并进行统计与分析。菌株来源于我院临床送检的痰液、血液、尿液、脑脊液及创口分泌物等标本,剔除同一标本的重复菌株。从我院药品管理系统中提取同期抗菌药物实际使用情况

第一作者:刘颖,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学和医院药学,(电子信箱)297301966@qq.com。

[△]通信作者:何瑶,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学和医院药事管理、药剂学,(电子信箱)27382552@qq.com。

(滴眼剂、软膏剂等外用制剂和抗结核药物未列入),统计药品名称、剂型、规格和使用数量等。

1.2 方法

参照世界卫生组织(WHO)2006年提供的限定日剂量(DDD)分析法和卫生部抗菌药物临床应用监测网抗菌药物的DDD值规定^[5],结合第17版《新编药理学》及药品说明书推荐的成人平均日剂量确定该药DDD值,应用Excel软件对医院各类抗菌药物的用药频度(DDDs=药品的消耗量/DDD)进行统计与排序。DDDs值越大,说明此类药物的使用频率越高。药物敏感性试验(简称药敏试验)结果的判定参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准^[6]。

1.3 统计学处理

采用Excel 2010和SPSS 13.0统计软件对细菌耐药率与抗菌药物的DDDs进行Pearson相关性分析。相关性采用一元线性回归分析,相关系数用 r 表示, $r>0$ 时,表示两变量呈正相关, $r<0$ 时,两变量呈负相关。当 $|r|=1$ 时,表示两变量呈完全线性相关;当 $r=0$ 时,表示两变量间无线性相关关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株来源

我院2015年至2017年的菌株主要来源于痰液(包括支气管灌洗液)、血液和尿液,分别占40.62%,21.08%和15.13%。

2.2 临床常见细菌分布

我院2015年至2017年的菌株共分离出11545株,以革兰阴性杆菌居多,共7292株,占63.16%;其次为革兰阳性球菌,共3101株,占26.86%。常见细菌检出率排名前5位的分别为铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌,分离菌种与2017年CHINET中国细菌耐药性监测情况大致相同,但我院排首位的为铜绿假单胞菌。多重耐药肺炎克雷伯菌的比例呈逐年下降趋势,而多重耐药铜绿假单胞

菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌的比例2016年较2015年下降后,2017年又呈增长趋势。结果见表1。

表1 我院2015年至2017年检出率排序前5位的细菌及其多重耐药菌的检出率(%)

细菌	细菌检出率			多重耐药菌检出率		
	2015年	2016年	2017年	2015年	2016年	2017年
铜绿假单胞菌	18.98	17.57	13.03	7.76	3.88	6.98
大肠埃希菌	14.58	13.34	11.89	47.05	42.15	51.42
肺炎克雷伯菌	12.63	10.94	6.92	19.02	14.84	13.15
鲍曼不动杆菌	9.16	7.03	7.09	54.23	41.47	45.97
金黄色葡萄球菌	7.91	6.07	5.56	33.99	12.40	27.00

2.3 抗菌药物使用情况

我院2015年至2017年的住院抗菌药物使用率依次为54.17%,53.21%,51.04%。每年DDDs排序前3位的均为头孢菌素类、青霉素类和其他 β -内酰胺类(包括头孢美唑和拉氧头孢),其中注射用头孢唑肟、哌拉西林酶抑制剂(拉西林他唑巴坦、哌拉西林舒巴坦)、注射用头孢美唑连续3年均居前5位,与DDDs排序种类前3位数据一致。结果见表2和表3。

表2 我院2015年至2017年各类抗菌药物的DDDs及其排序

排序	药品种类	2015年		2016年		2017年	
		DDDs($\times 10^3$)	比例(%)	DDDs($\times 10^3$)	比例(%)	DDDs($\times 10^3$)	比例(%)
1	头孢菌素	34.44	37.51	40.16	38.34	49.65	43.19
2	青霉素类	23.08	25.14	24.32	23.22	29.70	25.83
3	其他 β -内酰胺类	12.04	13.11	14.17	13.53	10.42	9.06
4	喹诺酮类	8.36	9.11	10.67	10.19	9.67	8.41
5	硝咪唑类	6.13	6.68	6.53	6.24	5.54	4.82
6	氨基糖苷类	4.90	5.33	5.42	5.17	5.00	4.35
7	碳青霉烯类	1.29	1.40	2.01	1.92	2.75	2.39
8	糖肽类	1.10	1.20	1.07	1.02	1.01	0.88
9	林可胺类	0.31	0.34	0.25	0.24	1.00	0.87
10	大环内酯类	0.16	0.17	0.13	0.13	0.23	0.20
合计		91.82	100.00	104.75	100.00	114.96	100.00

表3 2015年至2017年住院用抗菌药物DDDs排名前10位药品统计

排序	2015年		2016年		2017年	
	抗菌药物	DDDs($\times 10^3$)	抗菌药物	DDDs($\times 10^3$)	抗菌药物	DDDs($\times 10^3$)
1	注射用头孢唑肟	20.91	注射用头孢唑肟	18.07	注射用头孢唑肟	29.24
2	注射用哌拉西林舒巴坦	10.07	注射用哌拉西林舒巴坦	9.39	注射用哌拉西林他唑巴坦	11.95
3	注射用头孢替安	6.01	注射用头孢替安	7.46	盐酸左氧氟沙星注射液	6.08
4	注射用拉氧头孢	5.27	注射用哌拉西林他唑巴坦	7.29	注射用美洛西林舒巴坦(3.75g)	6.00
5	注射用头孢美唑	5.23	注射用头孢美唑	6.36	注射用头孢美唑	5.93
6	乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液	5.16	奥硝唑氯化钠注射液	5.86	注射用美洛西林舒巴坦(1.25g)	5.28
7	注射用哌拉西林他唑巴坦	4.72	乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液	5.79	奥硝唑氯化钠注射液	4.92
8	奥硝唑氯化钠注射液	3.91	注射用拉氧头孢	5.40	注射用头孢替安	4.91
9	注射用氟氯西林	2.84	注射用头孢唑肟	4.08	注射用头孢哌酮舒巴坦	4.56
10	盐酸左氧氟沙星注射液	2.43	盐酸左氧氟沙星注射液	3.97	注射用哌拉西林舒巴坦	3.71

2.4 抗菌药物 DDDs 与革兰阳性菌耐药率的相关性

我院 2015 年至 2017 年分离的革兰阳性菌主要为金黄色葡萄球菌。药敏试验结果显示,金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率较高,该菌对青霉素的耐药率均超过 90%,但其对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺和替加环素的敏感性较好。莫西沙星的 DDDs 与金黄色葡萄球菌的耐药率为完全线性相关,且有统计学意义($|r|=1, P<0.05$)。克林霉素、红霉素、克拉霉素、左氧氟沙星、青霉素 G 及复方新诺明的 DDDs 均与金黄色葡萄球菌耐药率的相关性较小($P>0.05$)。结果见表 4。

表 4 我院 2015 年至 2017 年抗菌药物的 DDDs 与金黄色葡萄球菌耐药率的相关性分析

抗菌药物	抗菌药物的 DDDs			金黄色葡萄球菌耐药率(%)			r	P 值
	2015 年	2016 年	2017 年	2015 年	2016 年	2017 年		
阿奇霉素	-	-	-	58.60	53.70	-	NA	NA
克林霉素	314.66	249.67	600.00	45.00	39.00	44.30	0.56	0.62
克拉霉素	118.05	90.00	84.00	58.10	52.80	55.67	0.74	0.47
红霉素	3.00	4.00	3.50	59.00	53.10	48.90	-0.58	0.60
庆大霉素	-	-	-	35.50	15.00	18.20	NA	NA
左氧氟沙星	7606.00	9797.20	7841.80	34.50	15.90	14.70	-0.54	0.64
利奈唑胺	221.50	306.50	577.50	0	0	0	0.03	0.98
莫西沙星	717.00	1588.00	1783.00	6.50	11.40	30.00	1.00	0.02
青霉素 G	175.07	827.20	734.67	95.10	96.70	94.30	0.32	0.80
复方新诺明	154.50	32.25	31.75	56.70	29.70	7.80	0.90	0.29
四环素	-	-	-	39.90	25.20	22.10	NA	NA
万古霉素	956.75	973.50	858.75	0	0	0	0.39	0.75
替考拉宁	135.50	100.00	151.50	0	0.80	0	-0.95	0.20
替加环素	72.00	34.00	15.00	0	0	0	0.44	0.71
苯唑西林	-	-	-	29.10	13.10	22.10	NA	NA
头孢西丁	-	-	-	33.50	15.00	-	NA	NA

注:“-”表示该年未使用此药;“NA”表示无数据。表 8 同。

2.5 抗菌药物 DDDs 与革兰阴性菌耐药率的相关性

我院 2015 年至 2017 年分离的革兰阴性肠杆菌主要有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌,革兰阴性非发酵菌有铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌。由表 5 可见,大肠埃希菌对碳青霉烯类抗菌药物敏感性较高(耐药率低于 3.50%),2017 年的耐药率较 2015 年还有所下降。大肠埃希菌对氨苄西林、头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明的耐药率均较高,耐药率均大于或接近 50%;头孢吡肟耐药率由 2015 年的 28.60% 上升至 2017 年的 49.50%。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率逐年增加,且 2017 年较 2016 年耐药率上升了近 10.00%;头孢类耐药率亦有逐年升高趋势。由表 6 可见,铜绿假单胞菌对常见抗菌药物的敏感性普遍较高(耐药率为 1.60%~28.30%);鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物的耐药率普遍较高,仅对头

孢哌酮舒巴坦的耐药率在 30% 以下,对米诺环素的敏感性很高(耐药率低于 1.00%)。

表 5 我院 2015 年至 2017 年常见革兰阴性肠杆菌的耐药率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌		
	2015 年	2016 年	2017 年	2015 年	2016 年	2017 年
阿米卡星	1.60	2.40	2.90	1.50	2.40	15.50
氨苄西林	80.50	85.20	84.50	100.00	100.00	100.00
氨苄西林舒巴坦	33.70	34.10	33.30	26.20	33.30	34.40
头孢他啶	28.90	28.80	37.90	19.80	20.20	31.30
头孢西丁	12.00	11.60	9.90	16.70	20.90	27.80
头孢唑林	61.00	62.70	64.10	34.30	36.70	41.90
环丙沙星	57.00	59.80	52.20	10.20	17.90	29.10
头孢哌酮舒巴坦	8.00	10.50	6.30	12.70	12.10	13.60
头孢曲松	57.90	58.40	59.00	28.70	30.50	35.40
头孢呋辛	57.80	59.40	61.10	31.30	35.50	38.90
头孢吡肟	28.60	27.20	49.50	8.30	15.00	28.40
庆大霉素	42.20	46.60	43.90	23.50	23.10	26.30
亚胺培南	3.50	1.80	1.50	2.20	5.20	15.80
左氧氟沙星	51.60	48.90	49.10	8.60	15.90	25.60
米诺环素	6.40	9.70	0	9.60	9.70	9.80
美罗培南	3.50	2.20	1.70	3.10	6.40	16.50
哌拉西林他唑巴坦	7.00	9.90	5.80	9.30	11.40	20.80
复方新诺明	70.10	63.70	60.70	38.00	33.30	36.40
替卡西林克拉维酸	22.70	19.90	12.40	21.60	23.10	29.70

表 6 我院 2015 年至 2017 年革兰阴性非发酵菌的耐药率(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌			鲍曼不动杆菌		
	2015 年	2016 年	2017 年	2015 年	2016 年	2017 年
阿米卡星	2.10	2.60	1.60	59.60	62.60	64.60
氨苄西林舒巴坦	-	-	-	69.80	54.70	58.20
头孢他啶	14.40	17.90	20.60	79.10	71.60	79.90
环丙沙星	8.00	4.60	7.60	78.70	72.10	78.00
头孢哌酮舒巴坦	7.00	4.90	3.20	26.00	10.70	25.50
头孢吡肟	4.50	3.50	13.10	76.60	52.70	54.80
庆大霉素	3.30	4.10	4.60	64.30	65.40	68.50
亚胺培南	10.10	5.00	7.10	40.40	26.70	45.90
左氧氟沙星	9.70	7.60	10.10	51.10	41.20	54.80
米诺环素	-	-	-	0.40	0.80	0.30
美罗培南	9.00	4.40	5.50	69.40	51.10	66.80
哌拉西林他唑巴坦	8.40	14.40	16.50	74.00	68.70	76.40
复方新诺明	-	-	-	56.70	51.00	57.70
替卡西林克拉维酸	18.50	22.30	28.30	79.10	74.50	78.90
妥布霉素	3.70	3.90	3.40	-	-	-
氯曲南	10.70	7.20	24.30	-	-	-

注:“-”为未做药敏试验或对抗菌药物天然耐药。

由表 7 可见,头孢呋辛的 DDDs 与大肠埃希菌的耐药率呈完全线性相关($|r|=1, P<0.01$),与肺炎克雷伯菌的耐药率呈强正相关($r=0.99, P<0.05$);亚胺培

表7 我院2015年至2017年抗菌药物DDD_s与常见革兰阴性肠杆菌属细菌耐药率的相关性

抗菌药物	DDD _s			大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌	
	2015年	2016年	2017年	r	P值	r	P值
阿米卡星	225.80	242.20	156.40	0.67	0.53	0.97	0.15
头孢他啶	1 007.00	1 487.75	1 849.00	0.82	0.39	0.84	0.37
头孢唑林	223.67	288.83	512.33	0.93	0.23	0.99	0.06
环丙沙星	32.00	56.00	78.00	-0.60	0.59	0.99	0.08
头孢哌酮舒巴坦	2 215.50	3 785.50	4 561.50	-0.22	0.86	0.43	0.72
头孢曲松	837.50	986.50	1 372.50	0.98	0.13	1.00	0.007
头孢唑肟	437.50	1 184.50	1 952.50	1.00	0.006	0.99	0.04
头孢吡肟	12.25	46.50	89.00	0.87	0.33	0.99	0.08
亚胺培南	535.25	863.50	1 791.25	-0.79	0.42	1.00	0.03
左氧氟沙星	7 606.00	9 797.20	7 841.80	-0.63	0.56	0.02	0.99
米诺环素	51.50	29.50	132.50	-0.99	0.09	0.75	0.46
美罗培南	751.00	1 148.75	955.00	-0.71	0.49	0.25	0.84
哌拉西林他唑巴坦	5 129.14	7 655.22	12 121.79	-0.43	0.71	0.98	0.12
复方新诺明	154.50	32.25	31.75	0.95	0.20	0.76	0.45

南西司他汀的DDD_s与肺炎克雷伯菌的耐药率呈完全线性相关($|r|=1, P<0.05$);头孢曲松的DDD_s与肺炎克雷伯菌的耐药率呈完全线性相关($|r|=1, P<0.01$),统计学差异极显著。由表8可见,头孢他啶的DDD_s与铜绿假单胞菌的耐药率呈完全线性相关($|r|=1, P<0.01$),统计学差异极显著;鲍曼不动杆菌的耐药率与抗菌药物的DDD_s相关性不强,差异无统计学意义。

表8 我院2015年至2017年抗菌药物DDD_s与革兰阴性非发酵菌耐药率的相关性

抗菌药物	DDD _s			铜绿假单胞菌		鲍曼不动杆菌	
	2015年	2016年	2017年	r	P值	r	P值
阿米卡星	225.80	242.20	156.40	0.94	0.22	0.68	0.52
头孢他啶	1 007.00	1 487.75	1 849.00	1.00	0.005	0.01	1.00
环丙沙星	32.00	56.00	78.00	-0.13	0.91	-0.12	0.92
头孢哌酮舒巴坦	2 215.50	3 785.50	4 561.50	-0.99	0.08	-0.22	0.86
头孢吡肟	12.25	46.50	89.00	0.85	0.35	-0.79	0.42
亚胺培南	535.25	863.50	1 791.25	-0.35	0.77	0.52	0.65
左氧氟沙星	7 606.00	9 797.20	7 841.80	-0.97	0.16	-0.93	0.23
米诺环素	51.50	29.50	132.50	NA	NA	-0.79	0.41
美罗培南	751.00	1 148.75	955.00	-0.96	0.18	-0.92	0.26
哌拉西林他唑巴坦	5 129.14	7 655.22	12 121.79	0.91	0.27	0.45	0.70
复方新诺明	154.50	32.25	31.75	NA	NA	0.37	0.76
妥布霉素	13.55	21.00	21.33	-0.15	0.90	NA	NA
氯曲南	-	33.25	-	NA	NA	NA	NA

3 讨论

3.1 细菌检出率变化分析

据细菌耐药监测网及文献[4,7-11]报道,多重耐药革兰阴性杆菌检出率上升明显,特别是产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌株,呈逐年增加趋势。本研究结果

显示,多重耐药的克雷伯菌属检出率均有逐年下降趋势;而多重耐药的大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌在2016年的检出率有所下降,但在2017年有所上升,与文献报道不完全一致。其原因可能与抗菌药物临床应用专项整治、医生医疗习惯及收治患者病情严重程度有关。2015年国家发布最新《抗菌药物临床应用指导原则》^[10](简称《指导原则》)后,我院对抗菌药物的使用进行了培训和规范,医生送检意识进一步提高,送检率有所提高,治疗原则按照《指导原则》合理用药。因此,2016年耐药菌株检出率有所下降。2017年,我院抗菌药物DDD_s较前2年明显增加,这可能与患者结构发生变化有关。我院是以急救医疗为特色的三甲综合医院,收治患者属于转院或病情较重的比例增加,也可能是导致部分细菌耐药株检出率上升的原因。因此,耐药菌检出率的高低变化应结合本医疗机构、本病区疾病谱及细菌标本送检习惯和用药情况进行综合分析,在某一特定时期具有指导意义。

3.2 细菌耐药率变化情况分析

我院2015年至2017年分离的革兰阳性菌主要为金黄色葡萄球菌,该菌对大环内酯类抗菌药物的耐药率均在50%左右,对青霉素的平均耐药率高达95.37%。近年来,广谱抗菌药物的广泛应用,可能是造成上述几种药物细菌耐药率高的主要原因。大环内酯类抗菌药物对衣原体、肺炎支原体具有良好的抗菌活性,而我国社区获得性肺炎常见病原菌为肺炎支原体^[11],因此,该类药物常被用于治疗社区获得性肺炎。大环内酯类药物的频繁使用可能会引起细菌交叉耐药^[8-9],这也可能是金黄色葡萄球菌对其产生较高耐药率的原因之一。由表4可见,金黄色葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺和替加环素均有很好的敏感性。几种药物的使用均按照特殊使用级抗菌药物进行管理,故其DDD_s均不高,说明抗菌药物的规范管理和合理应用对于延缓和避免细菌耐药的发生至关重要。

大肠埃希菌与克雷伯菌属为临床常见的革兰阴性肠杆菌,也是产生ESBLs的代表菌。本研究结果显示,大肠埃希菌对头孢类抗菌药物的耐药率为28.8%~64.1%,头孢吡肟的耐药率从28.60%上升至49.50%。肺炎克雷伯菌对头孢类抗菌药物的耐药率亦呈逐年升高趋势。但这2种菌对阿米卡星仍有较好的敏感性,提示随着头孢菌素类抗菌药物的广泛应用,致使产ESBLs菌株日渐增多,造成细菌耐药率过快增长,也会给临床经验性抗感染用药带来困难。大肠埃希菌对环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率均超过48%,应严格遵循《指导原则》,严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围术期的预防用药,仅在经验性治疗肠道感染、社区获得性呼吸道感

染和社区获得性泌尿系统感染时选用该药,其他感染均应参照药敏试验结果选用^[11]。

本研究结果显示,革兰阴性非发酵菌分离菌株中占首位的是铜绿假单胞菌。铜绿假单胞菌引起的很多感染发生在免疫受损或免疫缺陷的住院患者,是重症监护室感染和呼吸机相关性肺炎的常见病原菌^[9]。由表6可见,铜绿假单胞菌对各种抗菌药物耐药率为1.6%~28.3%,敏感性普遍较高,其对阿米卡星敏感性最高,分析其原因,一方面是因其在肾毒性和耳毒性而限制了在临床的使用,另一方面是其能对细菌产生的多种修饰钝化酶稳定。铜绿假单胞菌耐药率呈升高趋势,可能原因是产生灭活或修饰酶、改变作用靶位、外排泵等的多种耐药机制参与所致,结合指南建议使用具有抗铜绿假单胞菌的青霉素/酶抑制剂或联合氨基苷类抗菌药物加强抗菌疗效^[12-13]。鲍曼不动杆菌易定植、变异,极易对各种消毒剂和抗菌药物产生耐药。本研究中,鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物的耐药率普遍较高,仅对头孢哌酮舒巴坦耐药率低于30%,对米诺环素的耐药率低于1.00%。广谱类抗菌药物的使用是鲍曼不动杆菌医院感染产生的独立危险因素^[14-15],恰当联合不同作用机制的抗菌药物可能有益于控制细菌的耐药发展,给临床的难治感染提供一种治疗策略。

3.3 细菌耐药率与抗菌药物用量相关性分析

抗菌药物DDD的变化是影响细菌耐药性变异的重要因素。通过对抗菌药物的DDD与细菌耐药率的相关性分析,可更好地考察抗菌药物使用量与耐药率之间的变化规律^[8]。对主要抗菌药物的使用量的统计显示,除其他 β -内酰胺类、硝咪唑类的DDD呈下降趋势,糖肽类DDD大致持平外,其他类抗菌药物DDD均呈上升趋势。本研究结果显示,我院3年来的DDD排名最高的是头孢菌素类抗菌药物,其对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药率影响较大。而第3代头孢菌素中,头孢他啶的DDD与铜绿假单胞菌耐药率呈完全线性相关。喹诺酮类抗菌药物的DDD上升,金黄色葡萄球菌的耐药率也随之升高。亚胺培南西司他汀DDD的上升也是升高耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌检出率的重要影响因素。抗菌药物的用量与细菌耐药水平之间存在一种宏观的量化关系,且关系相当复杂^[9]。本研究结果显示,某些抗菌药物使用量和细菌耐药有一定相关性。分析其原因,细菌耐药是进化的自然规律,细菌为了维持自身的生长和代谢,免受其他细菌侵袭,耐药性是其自然的选择,也是细菌与抗菌药物间永恒的矛盾。因此,随着抗菌药物使用量的增加或减少,细菌耐药率也随之上升或下降。

综上所述,某些抗菌药物的DDD可能与细菌的耐

药率相关。医疗机构要进一步加强对抗菌药物的管理与细菌耐药率监测,科学控制广谱抗菌药物(特别是第3代头孢菌素、喹诺酮类药物、碳青霉烯类等)的使用量。临床医师应结合医疗机构的疾病谱和掌握抗菌药物的应用指征及作用特点,根据药敏试验结果科学、合理地选择抗菌药物,以减少细菌耐药的发生,从而保障患者用药有效、安全、经济。

参考文献:

- [1] LIM TP, CAI Y, HONG Y, et al. In vitro pharmacodynamics of various antibiotics in combination against extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(5):2515-2524.
- [2] LÔME V, BRUNEL JM, PAGÈS JM, et al. Multiparametric Profiling for Identification of Chemosensitizers against Gram - Negative Bacteria [J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9:204.
- [3] 何晓静, 李晓冰, 管凌燕. 头孢他啶用药频度与6种主要革兰阴性细菌耐药相关性的分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(11):1074-1077.
- [4] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3):241-251.
- [5] 卫生部. 卫生部抗菌药物临床应用监测网药品字典及DDD值 [EB/OL]. (2011-04-03) [2018-6-2]. <http://www.doc88.com/p-9621834413853.html>.
- [6] CLSL M100-S2, Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [S].
- [7] 黄健, 李珂佳, 曾海萍, 等. 某院近10年革兰阴性杆菌耐药率与抗菌药物使用相关性分析 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(1):112-117.
- [8] 韩凤昭, 李振知. 我院2012-2015年抗菌药物使用与细菌耐药率的相关性分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(23):3200-3204.
- [9] 赵艳春, 胡必杰, 吴安华, 等. 全国多中心ICU抗菌药物使用与多耐药菌监测分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(21):4867-4869.
- [10] 国家卫生计生委. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:6-9.
- [11] 马珍, 周月琴, 马渝, 等. 专项整治活动对我院抗菌药物合理应用和减缓细菌耐药性效果评价 [J]. 中国药房, 2015, 26(20):2780-2783.
- [12] 张波, 胡扬, 赵静, 等. 3年抗菌药物专项整治活动前后我院抗菌药物使用和细菌耐药性变化趋势 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(23):2136-2140.
- [13] 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 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):1-27.
- [14] 骆松梅, 廖彩霞, 叶鸿斌, 等. 鲍氏不动杆菌耐药与抗菌药物使用强度的相关性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(13):3222-3224.
- [15] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2):76-85.

(收稿日期:2018-10-29)