

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.025

铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用情况的相关性分析*

王超,郭帅,郭佳亮,罗敏[△]

(海南省第三人民医院药学部,海南 三亚 572000)

摘要:目的 探讨铜绿假单胞菌(PA)耐药率与抗菌药物使用强度(AUD)的变化趋势及相关性。方法 收集医院住院部的2017年1月至2018年12月细菌培养及药物敏感性试验结果和常用抗菌药物使用情况,以PA对各常见抗菌药物耐药率为因变量,AUD为自变量,采用多重线性回归分析PA耐药率与AUD的关系。结果 PA对哌拉西林、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南、头孢他啶的耐药率呈上升趋势,对阿米卡星、庆大霉素的耐药率呈下降趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$);PA对头孢他啶的耐药率与头孢吡肟AUD呈正相关($\beta = 0.670, R^2 = 0.720$),PA对庆大霉素的耐药率与环丙沙星和左氧氟沙星AUD呈正相关($\beta = 0.865, 0.724, R^2 = 0.815, 0.723$);PA对阿米卡星的耐药率与哌拉西林他唑巴坦AUD呈负相关,与环丙沙星的AUD呈正相关($\beta = -0.657, 0.815, R^2 = 0.858, 0.907$),系数与回归方程的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PA耐药率与AUD具有线性相关性,监测PA耐药率对临床合理使用抗菌药物具有重要指导意义。

关键词:铜绿假单胞菌;抗菌药物使用强度;多重线性回归分析

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0078-04

Correlation Between Drug Resistance Rate of *Pseudomonas Aeruginosa* and the Use of Antibiotics

WANG Chao, GUO Shuai, GUO Jialiang, LUO Min

(Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya, Hainan, China 572000)

Abstract: Objective To investigate the trend and correlation between drug resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) and antibiotics use density (AUD). **Methods** The results of bacterial culture and drug sensitivity test and the usage of commonly used antibiotics in the inpatient department of the hospital from January 2017 to December 2018 were collected. The correlation between the drug resistance rate of PA and AUD was analyzed by the multiple linear regression with the resistance rate of PA to common antibiotics as the dependent variable and the AUD as the independent variable. **Results** The drug resistance rate of PA to piperacillin, piperacillin-tazobactam, imipenem and ceftazidime increased, while that to amikacin and gentamicin decreased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The drug resistance rate of PA to ceftazidime was positively correlated with the AUD of cefepime ($\beta = 0.670, R^2 = 0.720$). The drug resistance rate of PA to gentamicin was positively correlated with the AUD of ciprofloxacin and levofloxacin ($\beta = 0.865, 0.724, R^2 = 0.815, 0.723$). The drug resistance rate of PA to amikacin was negatively correlated with the AUD of piperacillin-tazobactam and positively correlated with the AUD of ciprofloxacin ($\beta = -0.657, 0.815, R^2 = 0.858, 0.907$), the coefficients and regression equation had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** There is a linear correlation between the drug resistance rate of PA and AUD. Monitoring the drug resistance rate of PA has the important guiding significance for the rational use of antibiotics in the clinic.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; antibiotics use density; multiple linear regression analysis

铜绿假单胞菌(PA)又称绿脓杆菌,在正常人体的皮肤、呼吸道、肠道均有分布,为常见的条件性致病菌,是院内感染检出率高的病原体,尤其常见于肿瘤、严重代谢疾病及重大手术患者^[1-2]。近年来,细菌耐药逐渐成为临床工作中处理感染性疾病的重大问题,表现为广谱抗生素耐药率普遍增高、多重耐药菌株检出率显著增加、同时伴多种病原菌感染的患者人数上升等^[3-4]。PA作为临床常见致病菌,对其进行耐药因素相关性分析,对于感染的诊治具有重要意义。本研究中通过收集我院

细菌培养标本的相关数据,探讨PA耐药率与多种常用抗菌药物使用情况的相关性,为抗菌药物的合理使用与机会感染的经验治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料收集

收集我院住院患者2017年1月至2018年12月分离出PA菌株的细菌培养结果。排除门诊送检标本、咽拭子等,结果阴性标本,患者于同一时期的相同部位重复检出的同种菌株。最终纳入来源于1080例患者的

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[15A200067]。

第一作者:王超,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yy43069@126.com。

[△]通信作者:罗敏,女,大学本科,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)luominyaoji@163.com。

1 203 份标本。

1.2 药物敏感性试验与耐药率检测

采用 ATB Expression 微生物鉴定与药敏分析仪 (BioMerieux 公司) 进行菌株分离、鉴定与培养, 通过纸片扩散法测定最低抑菌浓度 (MIC), 并采用 ADCC27853:PA 作为质控菌株; 药物敏感性试验 (简称药敏试验) 结果判读根据美国临床和实验室标准协会 (CLSI) M100 指南^[5] 进行。

1.3 抗菌药物使用情况

通过我院病历信息系统收集 2017 年至 2018 年常用抗菌药物消耗量, 纳入药品包括哌拉西林、哌拉西林他唑巴坦、庆大霉素、阿米卡星、左氧氟沙星、环丙沙星、亚胺培南、头孢他啶、头孢吡肟; 采用世界卫生组织 (WHO) 推荐的每日限定剂量法计算用药频度 (DDDs), 根据《新编药理学》^[6] 推荐的 DDD 值计算。抗菌药物使用强度 (AUD) = DDDs × 100 / (同时期住院人数 × 同时期平均住院天数)。

1.4 统计学处理

采用 WHONET 5.6 软件对 PA 耐药率进行监测和分析, 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析, 对 PA 耐药率和 AUD 进行简单线性回归分析, 以分析其变化趋势, 行 *t* 检验, 对回归系数和回归方程进行假设检验; 对

PA 耐药率与 AUD 的相关性进行多重线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 确定系数 (R^2) > 0.7 为有临床意义。

2 结果

2.1 PA 对常用抗菌药物的耐药率

结果见表 1。可见, PA 对哌拉西林他唑巴坦的耐药率最高 (平均达 34.64%), 对阿米卡星的耐药率最低 (平均为 5.32%); PA 对哌拉西林、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南、头孢他啶的耐药率呈上升趋势, 对阿米卡星和庆大霉素的耐药率呈下降趋势 ($P < 0.05$)。

2.2 常见抗菌药物使用情况

2017 年至 2018 年, 我院住院部哌拉西林他唑巴坦、庆大霉素的 AUD 呈上升趋势, 哌拉西林、头孢他啶、左氧氟沙星的 AUD 呈下降趋势 ($P < 0.05$), 而环丙沙星的 AUD 有下降趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其余抗菌药物使用情况无明显变化。详见表 2。

2.3 PA 耐药率与抗菌药物使用情况的相关性分析

以 PA 对各常见抗菌药物耐药率为因变量, 以 AUD 为自变量, 进行多重线性回归分析。结果, PA - 头孢他啶与头孢吡肟 AUD, PA - 庆大霉素与环丙沙星 AUD、左氧氟沙星 AUD, PA - 阿米卡星与哌拉西林他唑巴坦 AUD、环丙沙星 AUD 存在线性相关性, 且 $R^2 > 0.7$ 。详见表 3。

表 1 2017 年至 2018 年 PA 耐药率比较 (%)

抗菌药物	2017 年 ($n=562$)				2018 年 ($n=641$)				β 值	P 值
	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度		
哌拉西林	28.12	29.14	31.70	32.01	35.20	34.91	37.82	36.48	1.963	0.012
哌拉西林他唑巴坦	25.23	34.02	35.41	27.83	38.22	37.14	40.12	39.17	2.013	0.045
庆大霉素	27.28	26.87	25.13	25.32	22.23	21.31	19.82	17.46	-2.204	0.031
阿米卡星	7.02	8.12	5.42	5.61	4.87	4.39	4.48	2.71	-1.894	0.003
左氧氟沙星	7.70	9.31	8.48	4.00	6.91	8.22	7.52	8.41	0.093	0.307
环丙沙星	16.21	15.38	17.10	23.11	21.51	17.76	16.89	21.10	0.115	0.178
亚胺培南	15.72	16.41	16.32	17.87	18.79	19.21	18.72	24.49	2.340	0.005
头孢他啶	14.70	15.11	17.28	16.88	19.37	21.01	22.81	23.52	2.537	0.001
头孢吡肟	21.10	22.51	19.72	25.78	19.29	18.58	26.31	26.52	1.988	0.607

表 2 常见抗菌药物的 AUD 比较

抗菌药物	2017 年 ($n=562$)				2018 年 ($n=641$)				β 值	P 值
	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度		
哌拉西林	0.198	0.185	0.174	0.182	0.151	0.140	0.079	0.097	-1.125	0.035
哌拉西林他唑巴坦	9.019	11.742	11.805	12.010	14.213	13.985	14.503	15.122	1.248	0.003
庆大霉素	0.098	0.158	0.184	0.231	0.240	0.248	0.286	0.312	1.533	0.001
阿米卡星	0.297	0.312	0.334	0.278	0.319	0.325	0.341	0.286	0.074	0.125
左氧氟沙星	11.254	11.12	10.787	10.534	9.891	10.237	8.647	9.301	-1.102	0.033
环丙沙星	0.058	0.084	0.061	0.072	0.075	0.082	0.062	0.059	-0.871	0.056
亚胺培南	0.562	0.463	0.557	0.532	0.594	0.412	0.520	0.573	0.093	0.170
头孢他啶	1.543	0.860	0.774	0.760	0.782	0.632	0.511	0.536	-1.524	0.002
头孢吡肟	0.454	0.526	0.535	0.462	0.538	0.477	0.468	0.489	1.956	0.062

表3 PA与AUD耐药率的线性回归分析

因变量	自变量	β_0	β	t 值	P 值	R^2
PA-头孢他啶耐药率	头孢吡肟 AUD	16.343	0.670	4.912	0.015	0.720
PA-头孢吡肟耐药率	头孢吡肟 AUD	17.532	0.714	4.308	0.021	0.563
PA-亚胺培南耐药率	哌拉西林他唑巴坦 AUD	15.612	0.556	2.745	0.025	0.697
PA-庆大霉素耐药率	环丙沙星 AUD	161.039	0.865	3.741	0.009	0.815
	左氧氟沙星 AUD	77.061	0.724	2.677	0.031	0.723
PA-阿米卡星耐药率	哌拉西林他唑巴坦 AUD	-1.132	-0.657	-5.587	0.011	0.858
	环丙沙星 AUD	96.425	0.815	11.034	0.002	0.907

注: β_0 为非标准化回归系数, β 为标准化回归系数。

3 讨论

2017年,中国细菌耐药监测网(CHINET)数据显示,PA占全部分离菌株的8.7%^[7],在不发酵糖革兰阴性杆菌中仅次于鲍曼不动杆菌,尤其在重症监护室、呼吸内科等单元送检标本中检出率较高,是导致院内感染的主要革兰阴性菌,PA对主要的碳青霉烯类抗菌药物的耐药率为20.9%~23.6%^[7-9],且有上升趋势。

本研究结果显示,PA对哌拉西林、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南、头孢他啶的耐药率呈上升趋势,提示其对半合成青霉素类、第3代头孢类及碳青霉烯类、 β -内酰胺类抗菌药物的耐药性总体增强,且他唑巴坦对 β -内酰胺酶的抑制作用逐渐减弱。SAEED等^[10]报道,目前VIM-2型PA菌株可产生金属 β -内酰胺酶(MBL),且可通过整合子,使其DNA分子在不同菌株间高效传播,上述结果印证了这一论述。这可能是近年PA对 β -内酰胺类抗菌药物产生耐药的主要机制。本研究结果显示,PA对阿米卡星和庆大霉素的耐药率呈现下降趋势,其中PA-阿米卡星最低,平均耐药率为5.32%,与张健等^[11]的报道类似。结合CHINET 2012年数据,PA对阿米卡星的耐药率为13.5%^[12],提示PA对氨基糖苷类耐药率有显著下降趋势,可作为未来2~3年临床工作的用药指导依据。

本研究发现,PA对头孢他啶的耐药率与头孢吡肟AUD呈显著正相关,可能的原因是目前临床第3、4代头孢类抗菌药物使用相对泛滥,PA作为人体主要条件致病菌,在非必要使用增加的情况下对药物的耐受能力上升,提示临床工作者应严格把握头孢类抗菌药物的应用范围,适当调整用量;哌拉西林他唑巴坦AUD的增加使PA-亚胺培南的耐药率上升,提示半合成青霉素类及 β -内酰胺酶抑制剂的大量使用会导致对具有相同抗菌机制的碳青霉烯类药物的耐药性上升,可能的原因包括与同类药物的过多接触刺激菌株间整合子的传播、细菌外膜蛋白表达减少、PA的MexAB-OprM等外排泵系统表达上调,在药物尚未发生作用前即将药物排出等^[13-14];PA对庆大霉素的耐药率与环丙沙星AUD、左

氧氟沙星AUD呈正相关,且对阿米卡星的耐药率与哌拉西林他唑巴坦AUD呈负相关,与环丙沙星AUD呈正相关,结合本研究结果,哌拉西林他唑巴坦AUD有明显上升趋势,而环丙沙星AUD、左氧氟沙星AUD则下降;提示 β -内酰胺类的使用强度增加和喹诺酮类的使用强度减少会导致PA对氨基糖苷类的耐受能力相应降低,与文献[15-16]结论相同。ROBICSEK等报道^[17],在PA中发现有一种新型氨基糖苷类修饰酶,该酶在有能力灭活氨基糖苷类药物的同时,对于进入胞内的喹诺酮类药物也具有作用,使其在作用于拓扑酶前便被修饰变构,失去杀菌能力,故可能导致喹诺酮类药物与氨基糖苷类的交叉耐药,值得引起临床重视。

综上所述,PA耐药率与AUD具有线性相关性。应对PA的耐药性数据实行长期、系统、大范围地监测,据此不断调整临床抗菌药物的使用策略,以延缓细菌耐药的发生,提高感染性疾病的治疗效果。

参考文献:

- [1] 郑海雅,李金美,吕雷立.铜绿假单胞菌医院感染及耐药性研究[J].中国卫生标准管理,2018,9(9):140-141.
- [2] 蔡国雄,肖光文.铜绿假单胞菌院内感染的分布与耐药性研究[J].中国实用医药,2018,13(19):185-187.
- [3] 毕文姿,周铁丽.细菌致病性、耐药现状及耐药机制的研究进展[J].浙江医学,2018,40(20):2203-2206.
- [4] 何雁鸿,沈丽莉.医院2013年至2016年临床分离菌耐药性分析[J].中国药业,2017,26(24):64-67.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fifth informational supplement. CLSI document M100-S25[EB/OL]. (2018-04-01)[2018-12-25]. <http://guide.medlive.cn/guideline/17251>.
- [6] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].第17版.北京:人民卫生出版社,2011:164-170.
- [7] 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.
- [8] PFALLER MA, FLAMM RK, DUNCAN LR, et al. Antimicrobial activity of tigecycline and cefoperazone/sulbactam tested against 18,386 Gram-negative organisms from Europe and the Asia -