

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.007

流感嗜血杆菌耐药率与抗菌药物使用强度相关性研究

卢少欢, 蒙光义[△], 彭评志, 钟丽球, 周丽娟, 韦风华

(广西壮族自治区玉林市第一人民医院, 广西 玉林 537000)

摘要:目的 为临床合理使用抗菌药物提供参考。方法 收集医院2012年至2018年流感嗜血杆菌(HI)的标本分布、耐药率及常用抗菌药物使用强度(AUD)数据,分析HI标本来源、检出科室分布,在医院革兰阴性菌中占比、抗菌药物AUD及两者的相关性。结果 HI主要标本来源为痰(94.3%),主要分布在儿科(47.06%);HI在医院检出革兰阴性菌中占比总体呈逐年上升趋势($P < 0.05$);HI对头孢曲松、左氧氟沙星、氨苄西林舒巴坦、氨苄西林、复方新诺明的耐药率最高分别为3.19%,28.57%,38.18%,76.29%,84.50%;HI对氨苄西林的耐药率与美罗培南、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦的AUD呈正相关($P < 0.05$),对复方新诺明的耐药率与美罗培南、哌拉西林他唑巴坦、头孢曲松、莫西沙星、替加环素的AUD呈正相关($P < 0.05$)。结论 HI对某些抗菌药物的耐药率与AUD具有一定相关性,需要根据药物敏感性试验结果进行个体化用药,促进临床合理用药。

关键词:流感嗜血杆菌;抗菌药物;耐药率;使用强度;相关性;合理用药

中图分类号:R95;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0021-04

Correlation Between the Drug Resistance of *Haemophilus Influenzae* and the Use Intensity of Antibiotics

LU Shaohuan, MENG Guangyi, PENG Pingzhi, ZHONG Lili, ZHOU Lijuan, WEI Fenghua

(Yulin First People's Hospital, Yulin, Guangxi, China 537000)

Abstract: Objective To provide references for clinical rational use of antibiotics. **Methods** The data on the distribution, resistance rate and drug use intensity(AUD) of the *Haemophilus influenzae*(HI) in the hospital from 2012 to 2018 were collected, and the source of the HI specimen, the distribution of the detected departments, the gram-negative bacteria proportion in the hospital, and the antibiotics AUD and the correlation between the two were analyzed. **Results** HI mainly originated from sputum(94.3%), and the main clinical department detected were Department of Pediatrics(47.06%). The highest resistance rate of HI to ceftriaxone, levofloxacin, ampicillin sulbactam, ampicillin and SMZ-TMP between 2012-2018 was 3.19%, 28.57%, 38.18%, 76.29% and 84.50%, respectively. The resistance rate of HI to ampicillin was positively correlated with the AUD of meropenem, piperacillin tazobactam, cefoperazone sulbactam ($P < 0.05$); the resistance rate of HI to compound sulfamethoxazole was correlated with the AUD of meropenem, piperacillin, tazobactam, ceftriaxone, moxifloxacin, and tigecycline ($P < 0.05$). **Conclusion** The resistance rate of HI to some antibiotics has a certain correlation with the AUD of antibiotics. It is necessary to implement individualized treatment plan according to the patient's actual conditions to promote the clinical rational use of antibiotics.

Key words: *haemophilus influenzae*; antibiotics; resistance rate; the use intensity; correlation; rational drug use

流感嗜血杆菌(HI)属革兰阴性菌,分为有荚膜的可分型和无荚膜的不定型两大类,其中荚膜类乙类HI(HIb)致病力最强,常危及患儿生命^[1]。HI为社区获得性肺炎的主要病原菌,还可引起中耳炎、鼻窦炎、外阴炎、关节炎,甚至脑膜炎、败血症等^[2-5],易感人群为儿童和老年人等免疫力相对低下者^[6-8]。近年来,由于抗菌药物的广泛使用,该菌的检出率逐年升高^[6],HI耐药日益严重,尤其对氨苄西林及复方新诺明的耐药性显著上升^[9],应引起临床关注。本研究中探讨了HI耐药率与抗菌药物使用强度(AUD)的相关性,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

从医院信息系统收集2012年至2018年曾进入医院抗菌药物消耗量前10位药品的相关信息,根据世界卫生组织推荐的限定日剂量(DDD值)计算抗菌药物的

使用频度(DDDs)及使用强度(AUD)。DDDs=某药年销售总量/DDD值;AUD=某药DDDs/同期住院患者人天数 $\times 100$ 。采用WHONET 5.5软件分析HI耐药情况,SPSS 22.0统计学软件分析数据。计数资料行 χ^2 检验,HI耐药率与AUD的相关性行Pearson相关分析。 $r > 0.8$ 为高度相关; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表7。

3 讨论

HI的检出人群以儿童为主,以儿科分离率高,标本类型主要为痰标本^[6,10-12]。我院情况相似。可见,HI主要定植在呼吸道,主要感染呼吸道,儿童、老人易感。

氨苄西林原为治疗HI的首选药物^[13]。近年来,由于抗生素的广泛使用,氨苄西林和复方新诺明的耐药率总体呈上升趋势(2018年起下降)。本研究结果显示,

第一作者:卢少欢,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0775-2673137(电子信箱)ylsylvshaochuan@126.com。

[△]通信作者:蒙光义,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学和临床药理学,(电子信箱)gxmu-mgy@163.com。

表1 2012年至2018年医院HI标本来源

年份	痰	气管抽出液	血液	脓液	气管分泌物	合计
2012年(例)	23	2	0	1	1	27
2013年(例)	56	1	3	0	1	61
2014年(例)	34	4	1	2	0	41
2015年(例)	78	2	1	1	0	82
2016年(例)	94	1	1	0	1	97
2017年(例)	48	0	0	0	0	48
2018年(例)	267	9	3	1	0	280
合计(例)	600	19	9	5	3	636
占比(%)	94.34	2.99	1.42	0.79	0.47	100.00

表2 2012年至2018年HI临床检出科室分布

科室	2012年 (例)	2013年 (例)	2014年 (例)	2015年 (例)	2016年 (例)	2017年 (例)	2018年 (例)	合计 (例)	构成比 (%)
儿科	38	29	50	34	45	28	104	328	47.06
呼吸内科	5	3	8	4	7	2	41	70	10.04
重症医学科	6	3	8	3	7	3	36	66	9.47
神经内科	4	1	8	2	9	3	21	48	6.89
神经外科	1	6	2	1	1	3	11	25	3.59
新生儿科	2	3	4	1	6	2	9	27	3.87
胸外科	2	1	0	0	2	0	8	13	1.87
中医科	0	0	5	1	0	0	8	14	2.01
老年病科	1	0	1	0	2	2	8	14	2.01
内分泌科	2	1	0	0	3	0	5	11	1.58
肿瘤科	0	1	0	2	3	0	4	10	1.43
肾脏内科	0	2	1	0	1	0	3	7	1.00
介入血液外科	1	0	0	2	0	0	3	6	0.86
其他科	5	7	3	11	8	5	19	58	8.32
合计	67	57	90	61	94	48	280	697	100.00

表3 2012年至2018年HI在医院住院部送检标本中检出革兰阴性菌的分布

项目	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	合计
阴性菌(例)	2 583	2 369	4 278	4 872	4 598	7 133	7 217	33 050
HI(例)	25	38	78	65	97	178	280	761
占比(%)	0.97	1.60	1.82	1.33	2.11	2.50	3.88	2.30

注: $\chi^2 = 102.700, P < 0.05$ 。

表4 HI在医院住院部儿童及新生儿送检标本中检出革兰阴性菌的分布

项目	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	合计
阴性菌(例)	110	151	190	193	230	490	523	1 887
HI(例)	10	17	29	30	43	89	113	331
占比(%)	9.09	11.26	15.26	15.54	18.70	18.16	21.61	17.54

注: $\chi^2 = 15.902, P < 0.05$ 。

2018年,我院氨苄西林和复方新诺明的耐药率稍高于中国细菌耐药监测网(CHINET)2018年数据及其他文献报道^[6-7, 14-16]。该2种药物对HI的耐药率均超过

表5 2012年至2018年HI耐药情况变化[例(%)]

药品	2012年 (n=48)	2013年 (n=55)	2014年 (n=28)	2015年 (n=94)	2016年 (n=97)	2017年 (n=129)	2018年 (n=298)	χ^2 值	P值
氨苄西林	18(37.50)	29(52.73)	16(57.14)	60(63.83)	74(76.29)	89(68.99)	197(66.11)	8.289	0.004
头孢曲松	1(2.08)	0(0)	0(0)	3(3.19)	0(0)	1(0.78)	3(1.01)	0.098	0.755
氨苄西林舒巴坦	6(12.50)	21(38.18)	2(7.14)	9(9.57)	35(36.08)	13(10.08)	33(11.07)	8.484	0.004
左氧氟沙星	6(12.50)	0(0)	8(28.57)	8(8.51)	0(0)	8(6.20)	6(2.01)	11.852	0.001
复方新诺明	26(54.17)	34(61.82)	18(64.29)	61(64.89)	65(67.01)	109(84.50)	213(71.48)	10.907	0.001

表6 医院2012年至2018年常用抗菌药物AUD

药品	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	β 值	P值
美罗培南	0.113	0.239	0.429	0.776	1.215	1.602	1.356	0.259	0.001
亚胺培南西司他丁钠	0.344	0.315	0.583	0.749	0.832	0.445	0.346	0.018	0.683
哌拉西林钠他唑巴坦钠	5.022	4.450	5.906	7.304	9.129	11.053	10.529	1.177	0.001
阿莫西林克拉维酸钾	0.397	0.232	0.397	0.462	0.749	0.583	0.736	0.074	0.019
头孢哌酮舒巴坦钠	1.944	3.171	4.003	4.927	6.454	3.009	3.421	0.241	0.433
头孢西丁	2.595	2.782	3.311	3.240	3.470	1.313	0.456	-0.328	0.136
头孢呋辛	5.843	7.125	6.524	6.475	7.086	6.391	6.684	0.058	0.537
头孢曲松	0.311	0.322	0.639	0.949	1.632	3.000	2.744	0.487	0.002
头孢地嗪	0.586	0.384	0.643	1.354	3.197	0.000	0.002	0.001	0.996
头孢噻肟	0.985	1.283	1.774	0.664	0.001	1.736	0.276	-0.107	0.462
头孢他啶	2.372	2.709	2.092	2.097	0.588	0.880	0.973	-0.334	0.013
莫西沙星	0.496	0.393	0.445	0.432	0.619	1.616	1.434	0.194	0.028
左氧氟沙星	7.145	7.026	7.218	7.798	10.603	7.212	3.785	-0.226	0.595
环丙沙星	0.098	0.081	0.056	0.034	0.029	0.020	0.058	-0.010	0.063
替加环素	0.000	0.000	0.009	0.018	0.038	0.068	0.066	0.013	0.001
阿奇霉素	1.693	2.036	4.244	4.319	0.924	0.680	3.066	-0.112	0.749
庆大霉素	0.066	0.067	0.096	0.059	0.059	0.502	0.047	0.009	0.748
阿米卡星	0.369	0.295	0.227	0.311	0.318	0.318	0.219	-0.011	0.309

50%,不再适合用于HI感染的经验用药。产 β -内酰胺酶菌株对氨苄西林100%耐药^[12],非产 β -内酰胺酶菌株部分对氨苄西林耐药,耐药机制分别为产 β -内酰胺酶^[6],以及青霉素结合蛋白(PBPs)改变和外膜蛋白(OMP)通透性下降^[12, 16-17]。大部分情况下,直接进行 β -内酰胺酶试验可快速检测对氨苄西林和阿莫西林是否耐药^[7]。 β -内酰胺酶分为TEM型和ROB型,国内以TEM型为主^[7, 17-18]。根据相关报道,HI对复方新诺明的耐药率约为80%,与本研究结果基本一致^[11, 19],其耐药机制主要与二氢叶酸还原酶的产生有关。

本研究结果显示,HI对头孢曲松的耐药率最低,其次为左氧氟沙星和氨苄西林舒巴坦,CHINET 2018年数据显示,HI对美罗培南、左氧氟沙星、头孢曲松、氯霉素的耐药率低于10%,对阿莫西林克拉维酸钾的耐药率低于20%,对阿奇霉素、氨苄西林舒巴坦的耐药率低于30%,对头孢呋辛的耐药率低于40%。我院HI对左氧氟沙星的敏感率低于全国数据,而对头孢曲松的敏感率与全国数据相当。《热病:桑德福抗微生物治疗指南》(新

表7 HI 耐药率与 AUD 的相关性

药品	相关性	氨苄西林	头孢曲松	氨苄西林舒巴坦钠	左氧氟沙星	复方新诺明
美罗培南	r 值	0.852	-0.105	-0.127	-0.407	0.891
	P 值	0.015	0.822	0.786	0.365	0.007
亚胺培南西司他丁	r 值	0.597	0.101	0.099	0.075	0.048
	P 值	0.157	0.830	0.833	0.873	0.918
哌拉西林他唑巴坦	r 值	0.784	-0.044	-0.227	-0.357	0.856
	P 值	0.037	0.925	0.624	0.431	0.014
阿莫西林克拉维酸钾	r 值	0.733	-0.065	-0.077	-0.349	0.520
	P 值	0.061	0.889	0.870	0.443	0.232
头孢哌酮舒巴坦	r 值	0.760	-0.154	0.360	-0.185	0.124
	P 值	0.047	0.742	0.427	0.691	0.791
头孢西丁	r 值	-0.126	-0.010	0.341	0.318	-0.567
	P 值	0.787	0.982	0.454	0.487	0.184
头孢呋辛	r 值	0.584	-0.617	0.755	-0.498	0.167
	P 值	0.168	0.140	0.050	0.256	0.720
头孢曲松	r 值	0.695	-0.109	-0.239	-0.367	0.895
	P 值	0.083	0.817	0.605	0.418	0.006
头孢地嗪	r 值	0.437	-0.083	0.504	-0.202	-0.212
	P 值	0.327	0.859	0.249	0.665	0.648
头孢噻肟	r 值	-0.367	-0.188	-0.341	0.588	0.179
	P 值	0.418	0.686	0.454	0.165	0.702
头孢他啶	r 值	-0.815	0.241	0.006	0.355	-0.707
	P 值	0.025	0.603	0.990	0.435	0.076
莫西沙星	r 值	0.450	-0.094	-0.331	-0.299	0.850
	P 值	0.311	0.840	0.469	0.515	0.015
左氧氟沙星	r 值	0.261	-0.137	0.484	-0.042	-0.133
	P 值	0.573	0.770	0.271	0.929	0.777
环丙沙星	r 值	-0.903	0.034	0.104	0.145	-0.776
	P 值	0.005	0.942	0.824	0.756	0.040
替加环素	r 值	0.718	-0.110	-0.220	-0.382	0.875
	P 值	0.069	0.814	0.635	0.398	0.010
阿奇霉素	r 值	-0.165	0.327	-0.407	0.518	-0.394
	P 值	0.724	0.474	0.365	0.234	0.382
庆大霉素	r 值	-0.074	-0.406	0.398	-0.271	0.301
	P 值	0.875	0.366	0.377	0.557	0.511
阿米卡星	r 值	-0.316	0.398	0.224	-0.255	-0.245
	P 值	0.490	0.377	0.630	0.581	0.597

译第46版)^[20]指出,治疗HI所致脑膜炎、会咽炎及其他危及生命的疾病首选头孢噻肟、头孢曲松,非危及生命的疾病首选阿莫西林克拉维酸钾及口服第2、第3代头孢菌素类,如敏感且 β -内酰胺酶阴性可次选氨苄西林、氟喹诺酮类。针对儿童HI感染,可参考《儿童流感嗜血杆菌感染诊断及治疗专家建议》^[13],轻症首选口服第3代头孢菌素类药物,症状较重者静脉给予第3代头孢菌素类药物,败血症、脑膜炎等重症可选用碳青霉烯类抗菌药物,如美罗培南。

相关性研究结果显示,HI对氨苄西林的耐药率与

美罗培南、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦的AUD呈正相关($P < 0.05$),对复方新诺明的耐药率与美罗培南、哌拉西林他唑巴坦、头孢曲松、莫西沙星、替加环素的AUD呈正相关($P < 0.05$),可见,HI对某一药物产生耐药可能与该药或其他药物的AUD有关,因此,监测HI的耐药率及抗菌药物AUD相关性可为临床合理用药提供参考,同时能降低抗菌药物的耐药率。

HI的耐药性与抗菌药物的选择性压力有一定相关性,本研究为HI的防治和抗菌药物的规范化应用提供了一定参考。加强抗菌药物的监控,促进其合理应用,是减缓细菌耐药的重要措施。但细菌耐药受多种因素的影响,收治患者自身因素也会导致生态学偏倚而影响统计结果,后续研究应充分考虑并尽量排除上述干扰。

参考文献:

- [1] 朱妍艳,华春珍,俞惠民. 流感嗜血杆菌的耐药性及其耐药机制[J]. 儿科药学杂志,2007,13(2):57-60.
- [2] 刘宇智,金宁,张潭军. 重症社区获得性肺炎病原微生物调查和预后因素分析[J]. 临床肺科杂志,2017,22(9):1574-1576.
- [3] 中华医学会儿科学分会感染学组,中国儿童感染性疾病病原学及细菌耐药监测协作组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童流感嗜血杆菌感染诊断及治疗专家建议[J]. 中华儿科杂志,2019,57(9):663-668.
- [4] 任晓艳,卯建. 2012至2015年昆明医科大学第一附属医院流感嗜血杆菌耐药性监测[J]. 昆明医科大学学报,2017,38(10):45-49.
- [5] 田磊,陈中举,孙自镛. 生物I型血清b型流感嗜血杆菌致化脓性关节炎1例[J]. 中国实验诊断学,2019,23(5):900-902.
- [6] 熊冰,吴小娟,黄文红. 146株流感嗜血杆菌的分离培养与耐药分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(6):792-794.
- [7] 田磊,张真,陈中举,等. 某院流感嗜血杆菌耐药性及其对氨苄西林耐药机制[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(2):73-76.
- [8] 付盼,王传清,俞慧,等. 中国儿童细菌耐药监测组2017年儿童细菌感染及耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志,2018,13(6):406-411.
- [9] 宋真,王鑫,郝莹莹,等. 2012~2016年临床分离流感嗜血杆菌耐药性分析[J]. 新医学,2018,49(3):169-172.
- [10] 杨小兰,刘伟阳,孙增辉. 临床197株流感嗜血杆菌的分布及耐药性分析[J]. 中国实验诊断学,2018,22(5):774-776.
- [11] 甄杨,宋文琪,董方,等. 儿童患者中分离350株流感嗜血杆菌的分布和耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(6):658-662.
- [12] 陈琴琴,张金飞. 呼吸道感染流感嗜血杆菌的流行病学特征与耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(2):186-189.
- [13] 钱利强,程薇,华春珍. 流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药性及耐药机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2009,34(2):69-73.
- [14] 魏莲花,张俭,苏怡凡,等. 204例呼吸道感染患儿流感嗜血杆菌的分离、鉴定及耐药性分析[J]. 上海医学检验杂志,