

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.009

大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物 使用强度相关性分析*

赵明琴¹, 栗珊¹, 汪明群², 陈乾¹, 张婷婷¹

(1. 四川省宜宾市第一人民医院, 四川 宜宾 644000; 2. 四川省宜宾市长宁县中医医院, 四川 宜宾 644300)

摘要:目的 探讨大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性,为临床合理使用抗菌药物提供参考。方法 回顾性调查宜宾市第一人民医院2014年至2019年临床分离的大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率,以及同期抗菌药物使用强度(AUD),探讨两者的相关性。结果 该院大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌分离率呈上升趋势,对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率也有类似的增长趋势;大肠埃希菌耐药率与头孢曲松、头孢他啶、环丙沙星、左氧氟沙星、亚胺培南等的AUD呈正相关($P < 0.05$);肺炎克雷伯菌耐药率与头孢曲松、头孢他啶、亚胺培南等的AUD呈正相关($P < 0.05$)。结论 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物AUD存在宏观量化关系,应加强抗菌药物监管,提高合理使用水平,减少细菌耐药。

关键词:大肠埃希菌;肺炎克雷伯菌;抗菌药物使用强度;耐药率;相关性;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0029-04

Correlation Between the Drug Resistance Rate of *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae* and the Antibiotics Use Density

ZHAO Mingqin¹, SU Shan¹, WANG Mingqun², CHEN Qian¹, ZHANG Tingting¹

(1. The First People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan, China 644000; 2. Changning Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yibin, Sichuan, China 644300)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the drug resistance rate of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and the antibiotics use density(AUD), and to provide a basis for the rational use of antibiotics in the clinical practice. **Methods** The AUD and drug resistance rate of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in The First People's Hospital of Yibin from 2014 to 2019, as well as their correlation were retrospectively investigated. **Results** The isolation rate of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the hospital showed an upward trend, and their resistance rate to carbapenem antibacterial drugs also showed a similar growth trend. The drug resistance rate of *Escherichia coli* was positively correlated with the AUD of ceftriaxone, ceftazidime, ciprofloxacin, levofloxacin and imipenem ($P < 0.05$). The drug resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* was positively correlated with the AUD of ceftriaxone, ceftazidime and imipenem ($P < 0.05$). **Conclusion** There is a macro-quantitative relationship between the drug resistance rate of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and the AUD. The supervision of antimicrobial drugs should be strengthened to improve the level of rational use of antimicrobial drugs and reduce the occurrence of bacterial resistance.

Key words: *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; antibiotics use density; drug resistance rate; correlation; rational drug use

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为医院感染常见病原菌,常见感染部位为肺部、尿路、腹腔、血液、皮肤软组织等^[1]。感染率在宜宾市第一人民医院临床分离菌中始终

位居前二,其临床分离率及耐药率呈逐年上升趋势。2005年至2019年,中国细菌耐药监测网(CHINET)的监测结果显示,临床分离率大肠埃希菌(17.3%~20.9%)

*基金项目:四川省宜宾市卫生和计划生育委员会卫生计生科研项目[宜卫发〔2017〕734号]。

第一作者:赵明琴,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0831-8219041(电子信箱)1046422539@qq.com。

- Stroke, 2011, 42(12):3619-3620.
- [11] 杨安宇,陈阳美,王兴. 对缺血性脑卒中患者二级预防、卒中风险及日常生活能力的门诊随访调查研究[J]. 激光杂志, 2013, 34(6):126-128.
- [12] 李焰生. 有效预防缺血性卒中复发[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(4):253-255.
- [13] 汪柳霞,董漪,方堃,等. 缺血性卒中二级预防药物依从性研究[J]. 中华脑血管病杂志:电子版, 2010, 4(1):11-17.
- [14] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):258-273.
- [15] 刘春洁,张苗. 缺血性脑卒中二级预防治疗的依从性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(9):692-694.
- [16] 李文健,潘旭东,王静,等. 缺血性脑卒中后二级预防药物依从性现状及对预后的影响[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(3):178-183.
- [17] 郝冬琳,吴波娜,王利惠,等. 常州地区缺血性脑卒中复发高危患者二级预防药物应用现状调查[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(10):1060-1063.
- [18] 张瑛,苗玲,李红伟,等. 缺血性脑卒中患者抗栓治疗调查[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2007, 27(8):1008-1010.
- [19] 林岩,李焰生,徐群,等. 卒中专科门诊贯彻卒中二级预防指南的研究[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(9):736-739.

(收稿日期:2020-05-26)

始终居首位,肺炎克雷伯菌呈增长趋势;对亚胺培南和美罗培南的耐药率,大肠埃希菌从2005年的1.1%和1.4%升至2019年的1.9%和2.3%,肺炎克雷伯菌从2005年的3.0%和2.9%升至2019年的25.3%和26.8%,对多数临床常用抗菌药物也呈高度耐药^[2-3]。细菌耐药性与抗菌药物的使用有一定关系,且可能存在地区差异性。本研究中回顾性调查该院近6年住院患者抗菌药物的使用情况,监测同期临床分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性变迁,并分析两者的关联性,为临床合理用药、有效延缓细菌耐药提供科学依据。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集宜宾市第一人民医院2014年至2019年住院患者的分离菌株,排除同一患者相同标本反复分离到的相同细菌,共得大肠埃希菌8366株,肺炎克雷伯菌6116株。

1.2 细菌鉴定及药物敏感性试验

送检标本均按《全国临床检验操作规程》进行分离、培养,采用全自动微生物分析系统及药物敏感性分析仪的配套鉴定板和试剂进行菌种鉴定与药物敏感性试验。细菌药物敏感性试验折点判断标准参照美国临床和实验室标准协会2016年标准(CLSI-M100S)。质控菌株大肠埃希菌(ATCC 25922, ATCC 35218)和肺炎克雷伯菌(ATCC 700603)均购自温州市康泰生物科技有限公司。

1.3 抗菌药物使用强度

通过医院信息系统(HIS)提取医院2014年至2019年住院患者抗菌药物使用情况,根据世界卫生组织推荐的限定日剂量(DDD值),计算抗菌药物用药频度(DDDs)和使用强度(AUD), $DDDs = \text{药品总用量} / \text{该药 DDD 值}$, $AUD = DDDs \times 100 / (\text{同期出院患者人数} \times \text{同期患者平均住院天数})$ 。

1.4 统计学处理

采用Excel 2007软件录入数据,采用SPSS 22.0统计学软件分析。细菌耐药率与同期抗菌药物AUD采用Spearman相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。 $r > 0$ 表示两变量呈正相关, $r < 0$ 表示呈负相关; $0 \leq |r| < 0.3$ 表明基本不相关或相关程度弱; $0.5 \leq |r| \leq 0.8$ 表明两变量中度相关; $|r| > 0.8$ 表明两变量高度相关。

2 结果

菌株分离情况见表1。主要抗菌药物的AUD见表2。近6年该院常用抗菌药物以青霉素类及头孢菌素类为主,碳青霉烯类抗菌药物的AUD逐年增长。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物AUD的相关性分析结果见表3至表6(注:因该院无氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、头孢吡肟、头孢替坦、呋喃妥因,故未统计)。

表1 2014年至2019年住院患者菌株分离情况

年度	菌株(株)	大肠埃希菌[株(%)]	肺炎克雷伯菌[株(%)]
2014年	6 861	1 040(15.16)	968(14.11)
2015年	6 878	1 136(16.52)	1 055(15.34)
2016年	6 692	1 372(20.50)	1 030(15.39)
2017年	6 697	1 482(22.13)	976(14.57)
2018年	6 861	1 574(22.94)	1 005(14.65)
2019年	8 106	1 762(21.74)	1 082(13.35)
合计	42 095	8 366(19.87)	6 116(14.53)

表2 2014年至2019年医院各类抗菌药物AUD

类别	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
青霉素类	8.38	9.25	10.25	12.47	12.82	11.86
头孢菌素类	18.10	14.92	12.95	15.13	14.14	15.89
大环内酯类	1.28	1.12	0.79	0.91	0.75	0.73
喹诺酮类	2.02	1.83	2.01	2.65	2.74	3.82
氨基糖苷类	1.38	1.12	0.40	0.43	0.39	0.41
糖肽类	0.24	0.17	0.24	0.31	0.29	0.23
碳青霉烯类	0.54	0.73	0.76	1.18	1.47	1.49
其他类	2.89	2.78	2.93	3.36	3.94	4.42
合计	34.83	31.92	30.33	36.44	36.54	38.85

表3 2014年至2019年大肠埃希菌耐药率(%)

抗菌药物	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
头孢唑林	60.19	51.09	95.07	80.96	42.93	54.80
复方新诺明	45.78	53.72	56.65	39.73	48.59	51.97
庆大霉素	38.00	38.67	40.79	36.98	35.17	35.27
头孢曲松	51.30	52.37	55.61	57.08	50.83	47.43
环丙沙星	49.50	43.28	37.34	40.23	39.45	40.11
左氧氟沙星	35.73	38.09	38.02	40.98	44.82	47.33
氯曲南	21.81	30.83	31.60	25.78	16.89	23.30
头孢他啶	17.11	16.68	16.01	16.05	16.53	17.01
哌拉西林他唑巴坦	3.73	1.77	0.88	2.25	2.50	2.51
阿米卡星	2.19	2.21	1.53	2.43	1.28	1.57
亚胺培南	0.09	0.09	0.66	0.81	0.89	1.01

表4 2014年至2019年肺炎克雷伯菌耐药率(%)

抗菌药物	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
头孢唑林	29.61	44.64	85.43	49.46	24.88	27.13
复方新诺明	16.40	28.21	20.70	35.01	21.69	21.23
庆大霉素	15.78	15.40	9.01	8.35	11.53	11.60
头孢曲松	18.61	20.52	21.31	24.58	15.63	17.67
环丙沙星	5.45	10.51	9.20	18.51	9.15	11.93
左氧氟沙星	2.36	4.83	7.28	10.35	6.87	7.07
氯曲南	18.60	13.40	12.69	23.08	8.28	10.33
头孢他啶	8.87	8.79	6.67	7.42	7.12	8.49
哌拉西林他唑巴坦	3.19	2.34	1.70	1.81	2.89	1.80
阿米卡星	1.79	1.44	1.71	1.01	2.62	2.65
亚胺培南	0.71	0.89	0.91	1.03	1.31	1.29

表5 2014年至2019年抗菌药物 AUD

抗菌药物	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
头孢唑林	0.63	0.71	0.81	0.52	0.57	0.56
复方新诺明	0.07	0.14	0.11	0.27	0.26	0.32
庆大霉素	0.50	0.25	0.09	0.11	0.10	0.08
头孢曲松	0.42	0.43	0.44	0.44	0.19	0.13
环丙沙星	0.22	0.12	0.06	0.11	0.03	0.08
左氧氟沙星	2.03	2.01	1.99	2.50	2.68	3.45
氯曲南	0.31	0.11	0.09	0.03	0.10	0.01
头孢他啶	1.77	1.59	1.33	1.33	1.38	1.58
哌拉西林他唑巴坦	2.78	3.54	3.15	3.66	3.32	2.56
阿米卡星	0.21	0.22	0.19	0.39	0.36	0.41
亚胺培南	0.39	0.40	0.41	0.50	0.53	0.59

表6 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物 AUD 相关性

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌	
	r 值	P 值	r 值	P 值
头孢唑林	-0.486	0.329	0.371	0.468
复方新诺明	-0.200	0.704	0.600	0.208
庆大霉素	-0.657	0.156	0.486	0.329
头孢曲松	0.986	0.000	0.928	0.008
环丙沙星	0.943	0.005	0.232	0.658
左氧氟沙星	0.928	0.042	0.086	0.872
氯曲南	-0.200	0.704	0.200	0.704
头孢他啶	0.928	0.008	0.899	0.015
哌拉西林他唑巴坦	-0.543	0.266	0.086	0.872
阿米卡星	0.200	0.704	0.257	0.623
亚胺培南	0.986	0.000	0.886	0.019

3 讨论

3.1 住院患者菌株分离率与抗菌药物使用情况

该院2014年至2019住院患者总分分离菌株呈增长趋势,说明临床医师送检意识及送检标本的合格率逐步提高。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌平均分离率与2019年CHINET中国细菌耐药性监测结果相近。医院住院患者抗菌药物AUD始终控制在40以下,但从2017年起呈逐年上升趋势,这说明临床抗菌药物选择逐渐面临巨大压力,急需从多方面有效控制细菌耐药,进一步提高临床合理使用抗菌药物水平。

3.2 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药率的变迁

根据《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部令第84号),针对主要目标细菌耐药率超过40%的抗菌药物,经验性用药应慎重;主要目标细菌耐药率超过50%的抗菌药物,应参照药物敏感性试验结果选用。该院大肠埃希菌对头孢唑林、头孢曲松、左氧氟沙星、环丙沙星、复方新诺明等的耐药率超过40%,不建议首选用于严重感染的经验性治疗;肺炎克雷伯菌对阿米卡星、哌拉西林钠他唑巴坦、亚胺培南、左氧氟沙星、头孢他啶的耐药率均低于10%,可首选用于经验性治疗。2014年至

2019年该院肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率低于全国平均耐药水平,除可能与存在地区差异有关外,可能还与医院此次调查的肺炎克雷伯菌绝大多数来源于痰标本而存在一部分定植菌有关。肺炎克雷伯菌为定植于人体呼吸道及肠道的条件致病菌,当机体抵抗力降低,或进行破坏正常菌群的操作,如各种侵入性操作治疗,长期暴露于抗菌药物等,易诱发感染。提示合理使用抗菌药物,规范侵入操作、控制院内感染等有利于控制细菌耐药。

3.3 细菌耐药率与抗菌药物 AUD 的相关性

本调查结果发现,大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药率均与头孢曲松、头孢他啶、亚胺培南等抗菌药物的AUD呈正相关。第3代头孢菌素类因其种类多,肾毒性小,常用于肠杆菌科细菌感染的首选治疗,但随其大量使用,发现产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌株也逐渐增多。肠杆菌科细菌对第3代头孢菌素类抗菌药物耐药的主要机制就是产生ESBLs酶,细菌产生的ESBLs是其质粒介导的蛋白衍生物,包含VEB,TEM,CTX-M等系列耐药基因,通过产生钝化酶或水解酶使青霉素及头孢菌素类药物敏感性降低而产生耐药^[3]。本调查中还发现,该院肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率明显上升。在抗菌药物的选择性压力下,细菌最主要的耐药机制是产碳青霉烯酶,以产KPC-2型和产NDM型碳青霉烯酶为主,关键是碳青霉烯酶耐药基因多位于可接合的质粒上,可通过耐药质粒的转移在不同菌株和不同菌种间传递,而这种碳青霉烯酶耐药基因的水平转移是细菌耐药性迅速产生及扩散的主要原因之一^[4]。

值得注意的是,喹诺酮类抗菌药物AUD与大肠埃希菌的耐药率变迁呈正相关,但与肺炎克雷伯菌的耐药率不相关。喹诺酮类抗菌药物对大肠埃希菌的耐药率高,与相关文献报道一致^[5-6]。大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药机制较复杂,质粒介导喹诺酮类耐药机制主要为通过质粒携带的qnr(qnrA、qnrB、qnrS)基因编码qnr蛋白和aac(6,)-Ib-cr编码1个氨基苷乙酰转移酶变异体,qnr基因的单独存在可降低菌株对喹诺酮类药物的敏感性,但可能并未达到具有临床意义的喹诺酮类耐药水平或仅导致低水平的喹诺酮类药物耐药。但含qnr基因的菌株在喹诺酮类药物的选择压力下易发生染色体突变,或者含染色体突变的菌株在适宜的条件下可捕获qnr基因,在这两种情况下,菌株同时具有了质粒和染色体介导的喹诺酮类药物耐药机制,引起高水平喹诺酮类药物耐药^[7]。而喹诺酮类抗菌药物对肺炎克雷伯菌的耐药率低,这可能与该院临床医师的用药习惯有关,胃肠道及泌尿系统感染经验性治疗均首选喹诺酮类,从而导致对大肠埃希菌耐药率相对较高。

细菌耐药性变迁与不同类别抗菌药物的AUD相关