

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.02.026

肠球菌耐药率与抗菌药物使用强度相关性研究*

杨涛¹, 陆怡¹, 邓卫平², 陆惠平^{1△}

(1. 上海市浦东医院药剂科, 上海 201399; 2. 上海市浦东医院检验科, 上海 201399)

摘要:目的 探讨医院粪肠球菌(EFA)和屎肠球菌(EFM)与医院常用抗菌药物使用强度(AUD)的相关性。方法 回顾性分析2017年至2019年医院检验科分离出的EFA和EFM耐药性的变迁,以及同期常用抗菌药物AUD的变化情况,采用Spearman秩相关检验分析上述耐药性与抗菌药物AUD的相关性。结果 2017年至2019年,医院EFA和EFM的平均检出率分别为5.17%和4.98%。复方新诺明、莫西沙星和头孢曲松的AUD分别与EFA对高浓度链霉素、四环素和莫西沙星的耐药率不同程度相关;头孢西丁、头孢他啶和头孢哌酮舒巴坦等7种常用抗菌药物的AUD分别与EFM对高浓度庆大霉素、高浓度链霉素、四环素和呋喃妥因的耐药率不同程度相关。结论 EFA和EFM对部分抗菌药物的耐药性差异较大;相比于EFA,EFM的耐药性与常用抗菌药物AUD的关联性更强,临床可尝试通过调整抗菌药物的品种或剂量来控制细菌耐药性的产生或蔓延。

关键词:粪肠球菌;屎肠球菌;抗菌药物使用强度;耐药性;相关性

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)02-0089-05

Correlation Between the Antibiotics Use Density and the Drug Resistance Rate of *Enterococcus*

YANG Tao¹, LU Yi¹, DENG Weiping², LU Huiping¹

(1. Department of Pharmacy, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai, China 201399; 2. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai, China 201399)

Abstract: Objective To investigate the correlation between *Enterococcus faecalis*(EFA) or *Enterococcus faecium*(EFM) and the antibiotics use density(AUD) of commonly used antibiotics. Methods The drug resistance changes of EFA and EFM isolated by the clinical laboratory in our hospital from 2017 to 2019 and the changes of AUD of commonly used antibiotics in the same period were retrospectively analyzed, and the correlation between above two kinds of drug resistance changes and AUD of antibiotics was analyzed by Spearman rank correlation test. Results From 2017 to 2019, the average detection rates of EFA and EFM in our hospital were 5.17% and 4.98%, respectively. The AUD of trimethoprim sulfamethoxazole(TMP-SMZ), moxifloxacin and ceftriaxone were significantly correlated with the drug resistance rate of EFA to high-level streptomycin, tetracycline and moxifloxacin on different levels respectively. The AUD of 7 kinds of commonly used antibiotics such as cefoxitin, ceftazidime and cefoperazone sulbactam were significantly correlated with the drug resistance rate of EFM to high-level streptomycin, high-level streptomycin, tetracycline and macrodantin on different levels respectively. Conclusion EFA and EFM showed significant differences in the resistance to some antibiotics. Compared with the drug resistance rate of EFA, that of EFM had a wide correlation with the AUD of commonly used antibiotics. In clinical practice, we can try to control the emergence or spread of drug resistance by adjusting the variety or dose of antibiotics.

Key words: *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; antibiotics use density; drug resistance; correlation

抗菌药物合理使用常被视为预防与控制多重耐药菌感染的核心措施之一^[1]。但抗菌药物的使用和细菌耐药性之间的关系极复杂^[2]。细菌耐药性的变迁除与细菌及药物自身的特点相关外,还可能与某种药物或某种药物的用量等因素相关^[3-5]。肠球菌属条件致病菌,可引起泌尿系统感染、肺部感染、菌血症、腹腔感染、伤口感染等^[6]。肠球菌中的粪肠球菌(EFA)和屎肠球菌(EFM)是医院分离的革兰阳性球菌主要菌种^[7],其耐药性受到了越来越多的重视^[8]。目前关于EFA和EFM耐药性的研究主要集中在耐药机制、治疗及管理方面^[8-10]。本研究拟从抗菌药物使用强度(AUD)与细菌耐药性相关性的角度,初步探讨医院层面AUD与EFA和EFM耐药性的相关性,为临床合理用药提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 菌株来源及分析方法

选取医院2017年至2019年住院患者标本中培养、分离的EFA和EFM。采用Vitek compact 2全自动微生物分析系统及配套的药敏卡进行菌种鉴定及临床常用抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC)检测。使用细菌耐药监测软件WHONET 5.6统计耐药率,自动剔除同一患者相同标本检出的相同细菌、门诊患者样品及外院送检样品。质控菌株为ATCC 29212。

1.2 AUD计算

以季度为单位,采用医院信息系统(HIS)统计相关药物的抗菌药物使用频度(DDDs)及住院总天数, $AUD = DDDs / \text{住院总天数} \times 100$ 。

*基金项目:上海市浦东新区卫生系统医学人才培养计划[PWRd2017-11];上海市浦东医院院级科研基金项目[YJ2020-19]。

第一作者:杨涛,男,硕士研究生,药师,研究方向为药物治疗管理,(电子信箱)yangtao12@fudan.edu.cn。

△通信作者:陆惠平,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)lh310@126.com。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析。采用 Spearman 秩相关检验,分析两者的相关性;相关系数(r)为正值表示正相关,负值表示负相关;绝对值 0.8~1.0 为极强相关,0.6~0.8 为强相关,0.4~0.6 为中等程度相关,0.2~0.4 为弱相关,0~0.2 为极弱相关或无相关^[11]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌检出情况

2017 年至 2019 年,我院病原菌(细菌)检出量呈逐年上升趋势;EFA 的 3 年检出率较平稳,平均为 5.16%,样本来源主要为尿液(ur)、血液(bl)、胆汁(bi)和分泌物(se);EFM 3 年平均检出率为 4.98%,样本来源主要为 ur、bl、引流液(dn)和导尿管尿(uc)等。详见表 1。

表 1 粪肠球菌和屎肠球菌检出情况

Tab.1 Detection of EFA and EFM

年份 细菌	单菌样本来源(%)			单菌检出 (株)	总检出 (株)	单菌检出率 (%)
	ur	se	bl			
2017 EFA	76.82	6.62	5.30	151	3 002	5.03
EFM	81.03	6.03	3.45	116		3.86
2018 EFA	82.14	7.14	3.57	168	3 202	5.25
EFM	87.50	4.61	2.63	152		4.75
2019 EFA	78.61	8.02	4.28	187	3 588	5.21
EFM	85.91	6.36	1.36	220		6.13

2.2 我院与上海地区三级医院 EFA 和 EFM 的耐药性变迁对比

2017 年至 2019 年,我院 EFA 与 EFM 对相关药物的耐药率和趋势变迁与上海地区三级医院整体情况^[12-13]基本一致。详见表 2。

2.3 EFA 的耐药性变迁

2017 年至 2019 年,我院均未检测出对利奈唑胺、替加环素和万古霉素耐药的 EFA;EFA 对氨苄西林和

呋喃妥因的耐药率均小于 5%,对青霉素 G 的耐药率均小于 30%;对高浓度庆大霉素的耐药率基本大于 30%,特别是对四环素的耐药率最高(超过 90%)。详见表 3。

2.4 EFM 的耐药性变迁

2017 年至 2019 年,我院均未检测出对利奈唑胺和替加环素耐药的 EFM,但在 2018 年第 4 季度曾检出过少量对万古霉素耐药的 EFM。EFM 对其余受试药物表现出高度的耐药性,并且普遍高于 EFA。详见表 4。

2.5 常用抗菌药物 AUD

2017 年至 2019 年,我院头孢菌素类及喹诺酮类抗菌药物 AUD 相对较高,碳青霉烯类及 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂等被我院列为特殊使用级抗菌药物,AUD 相对较低。详见表 5。

2.6 抗菌药物 AUD 与 EFA 和 EFM 耐药性的相关性

复方新诺明的 AUD 与 EFA 对高浓度链霉素,莫西沙星的 AUD 与 EFA 对四环素,头孢曲松的 AUD 与 EFA 对莫西沙星的耐药率呈不同程度的相关性(见表 6)。头孢西丁、头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦、头孢曲松、复方新诺明、比阿培南和美罗培南的 AUD 分别与 EFM 对不同药物的耐药率相关(见表 7)。

3 讨论

2017 年至 2019 年,我院 EFA 和 EFM 的样本来源、检出率及耐药特点和 2019 年中国细菌耐药监测网(CHINET)相关报告基本一致^[7],与世界范围内 EFA 和 EFM 的特征趋势类似^[14-15]。EFA 和 EFM 对利奈唑胺、替加环素和万古霉素均高度敏感,上述药物均可作为两种细菌所致感染的治疗药物。另外,EFA 对呋喃妥因和青霉素 G 也表现出较高的敏感性,可酌情根据药敏试验结果或经验使用。

EFA 和 EFM 耐药率的变迁和我院常用抗菌药物 AUD 的变化存在关联。莫西沙星的 AUD 分别与 EFA 对四环素的耐药率呈显著正相关,即莫西沙星的大量使用

表 2 我院与上海地区粪肠球菌和屎肠球菌的耐药率变迁对比(%)

Tab.2 Comparison of drug resistance rate of EFA and EFM between our hospital and Shanghai(%)

药物	EFA						EFM					
	2017 年		2018 年		2019 年		2017 年		2018 年		2019 年	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
万古霉素	0	0.1	0	0	0	0	0	1.0	0.6	1.0	0	0
替考拉宁	0	0.6	0	0.5	0	0	0	1.4	0	2.1	0	0
利奈唑胺	0	0.5	0	1.5	0	0	0	0.1	0	0.2	0	0
呋喃妥因	1.6	2.1	1.3	1.8	1.3	1.3	40.5	32.8	37.7	35.7	38.0	38.0
氨苄西林	1.3	4.5	1.2	4.0	1.1	1.1	89.7	90.9	88.2	90.9	93.2	93.2
高浓度庆大霉素	31.8	31.8	31.6	32.6	31.0	31.0	49.6	37.5	27.6	37.0	31.8	31.8
左氧氟沙星	33.8	33.8	29.7	33.7	34.2	34.2	91.4	87.5	90.1	86.5	94.1	94.1

注:A 为我院情况,B 为上海地区三级医院整体情况。

Note:A represents the situation of our hospital,B represents the overall situation of tertiary hospitals in Shanghai.

表 3 粪肠球菌的耐药率变迁 (%)
Tab. 3 The drug resistance changes of EFA (%)

药物	2017 年				2018 年				2019 年			
	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度
利奈唑胺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
替加环素	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
万古霉素	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
氯苄西林	2.6	0	2.4	0	2.8	0	3.0	0	0	0	3.8	0
呋喃妥因	0	4.2	3.2	0	3.3	0	3.3	0	0	2.1	2.4	0
青霉素 G	26.3	7.1	7.3	22.7	13.9	6.5	6.1	13.2	17.9	13.3	9.6	2.4
高浓度庆大霉素	31.6	25.0	31.7	36.4	41.7	34.8	27.3	24.5	23.5	31.7	32.7	34.1
高浓度链霉素	36.8	25.0	22.0	36.4	33.3	20.0	21.2	18.9	17.6	31.7	22.4	29.3
四环素	92.1	85.7	65.9	75.0	91.7	82.6	78.8	81.1	88.2	88.3	78.8	78.0
莫西沙星	47.4	25.0	22.0	38.6	30.6	17.4	30.3	39.6	53.6			
环丙沙星	50.0	25.0	22.0	38.6	33.3	15.2	30.3	43.4	52.9	25.0	26.9	43.9
左氧氟沙星	47.4	25.0	22.0	38.6	33.3	13.0	30.3	41.5	52.9	23.3	26.9	43.9
红霉素	78.9	57.1	51.2	72.7	72.2	56.5	66.7	52.8	79.4	66.7	57.7	70.7

表 4 屎肠球菌的耐药率变迁 (%)
Tab. 4 The drug resistance changes of EFM (%)

药物	2017 年				2018 年				2019 年			
	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度
利奈唑胺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
万古霉素	0	0	0	0	0	0	0	2.4	0	0	0	0
替加环素	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高浓度庆大霉素	42.3	54.8	62.5	34.8	24.4	34.5	18.9	34.1	27.8	34.4	13.3	47.4
高浓度链霉素	53.8	40.5	58.3	47.8	40.9	53.6	29.7	39.0	29.6	21.9	23.3	28.1
四环素	38.5	47.6	29.2	41.7	51.1	37.9	37.8	31.7	40.7	31.7	31.1	17.5
呋喃妥因	50.0	38.9	50.0	52.4	47.4	44.4	37.1	23.7	34.0	37.5	36.4	43.4
莫西沙星	88.5	97.6	87.5	91.7	93.3	93.1	94.6	90.2	95.5			
氯苄西林	84.6	95.2	83.8	91.7	86.7	89.7	91.9	85.4	96.3	89.1	93.3	94.7
环丙沙星	88.5	100.0	87.5	91.7	88.9	93.1	100.0	90.2	96.3	93.8	93.3	98.2
左氧氟沙星	84.6	97.6	87.5	91.7	86.7	89.7	94.6	90.2	94.4	90.6	93.3	98.2
青霉素 G	84.6	95.2	83.3	91.7	88.9	93.1	91.9	90.2	98.1	90.6	95.6	98.2
红霉素	88.5	92.9	83.3	91.7	91.1	93.1	91.9	80.5	94.3	92.2	91.1	86.0

可能导致对相关抗菌药物产生耐药;相反,加大复方新诺明的用量可能降低 EFA 对高浓度链霉素的耐药。对于 EFM,头孢西丁和头孢哌酮舒巴坦的大量使用可能导致 EFM 对相关抗菌药物的耐药;而增加头孢他啶、头孢曲松、复方新诺明、比阿培南和美罗培南的用量,可能降低 EFM 对相关抗菌药物的耐药率。

EFA 和 EFM 的耐药特点在一些方面存在显著差异,但其耐药机制都可归为 3 种,即天然耐药、获得性耐药和细菌耐受^[16-17]。天然耐药和细菌种群共同表达的产物有关;获得性耐药常与可动遗传因子在细菌间的平行交换有关;而细菌耐受可理解为细菌的 MIC 不变的情况下,能在有效杀菌药物浓度下存活,但不能增殖^[18]。AUD 对 EFM 的相关耐药率存在负相关的抗菌药物基

本为 β -内酰胺类的杀菌剂,增加这类抗菌药物的用量,能降低 EFM 对相关药物的耐药性,这可能与较高浓度的抗菌药物可防止抗性突变体的扩增并破坏耐受性/耐药性循环有关^[19]。

本研究从宏观角度考察了抗菌药物 AUD 和细菌耐药率的相关性,其背后的机制还有待进一步探讨。另外,本研究是单中心研究,未纳入同地区其他医院的相关数据,不足之处有待在进一步研究弥补。在临床实践中,需要结合病原菌的耐药情况、其他抗菌药物使用情况等,综合考虑抗菌药物使用对细菌耐药的影响,可尝试通过适当调整剂量或品种^[4]来控制耐药菌的产生和蔓延。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会. 医疗机构感染预防与控制基本制度

表 5 常用抗菌药物使用强度
Tab. 5 AUD of commonly used antibiotics

药物	2017 年				2018 年				2019 年			
	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度
比阿培南	1.13	0.86	0.48	0.50	0.71	0.96	1.19	1.41	2.02	1.61	1.32	1.54
美罗培南	0.45	0.23	0.62	0.73	1.61	1.48	1.68	1.92	2.60	1.49	1.44	1.47
亚胺培南西司他丁	0.27	0.40	0.42	0.25	0.36	0.37	0.43	0.25	0.42	0.33	0.48	0.39
氨曲南	2.92	2.82	2.58	1.98	0.71	1.49	1.27	0.98	1.98	1.61	1.70	1.48
头孢唑林	4.01	4.62	4.74	1.75	2.98	3.04	3.23	3.39	3.32	3.26	3.79	4.54
头孢西丁	4.84	4.60	5.27	5.50	5.94	4.89	4.61	4.45	5.07	4.21	3.63	3.66
头孢呋辛	3.56	1.96	2.36	3.92	2.82	2.89	2.94	2.66	2.16	2.05	2.38	1.94
头孢他啶	1.67	1.15	1.73	1.25	1.85	1.34	1.73	2.07	2.71	2.18	2.88	2.87
头孢吡肟	4.06	5.19	2.48	1.97	2.15	2.04	2.86	3.78	2.01	3.87	3.64	4.29
头孢曲松	0.99	0.55	0.57	0.68	0.67	0.83	0.95	1.03	1.44	1.21	1.53	1.72
头孢哌酮舒巴坦	0.82	0.72	0.30	0.53	0.56	0.33	0.32	0.30	0.41	0.16	0.30	0.30
哌拉西林舒巴坦	1.06	1.09	0.96	1.26	3.26	2.58	2.58	1.88	2.88	1.88	1.44	2.60
哌拉西林他唑巴坦	1.46	0.98	0.99	0.86	0.96	0.99	0.71	0.81	1.27	1.38	0.81	1.06
左氧氟沙星	3.58	1.56	1.68	1.28	2.72	2.11	1.65	1.67	2.54	0.67	2.10	2.58
莫西沙星	6.90	7.23	5.27	6.00	8.79	7.58	8.20	7.87	11.46	8.79	6.84	7.51
磺胺甲噁唑	0.01	0.03	0.12	0.13	0.07	0.14	0.20	0.22	0.16	0.14	0.16	0.14

表 6 抗菌药物使用强度与粪肠球菌耐药率的相关性

Tab. 6 Correlation between AUD of antibiotics and resistance rate of EFA

药物	高浓度链霉素		四环素		莫西沙星	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
复方新诺明	-0.716	0.009				
莫西沙星			0.586	0.045		
头孢曲松					0.717	0.03

表 7 抗菌药物使用强度与屎肠球菌耐药率的相关性(r 值/P 值)

Tab. 7 Correlation between AUD of antibiotics and resistance rate of EFM(r/P)

药物	高浓度庆大霉素	高浓度链霉素	四环素	呋喃妥因
头孢西丁		0.706/0.010	0.613/0.034	0.585/0.046
头孢他啶		-0.732/0.007		-0.577/0.049
头孢哌酮舒巴坦			0.843/0.001	
头孢曲松		-0.727/0.007		
复方新诺明	-0.624/0.03	-0.586/0.044		-0.792/0.002
比阿培南		-0.804/0.002		-0.760/0.004
美罗培南	-0.685/0.014			-0.641/0.025

(试行)[EB/OL]. (2019-05-23)[2020-08-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201905/d831719a5ebf450f991ce47baf944829.shtml>.

- [2] 郑晓林. 抗菌药物用量变化与细菌耐药性的相关性研究进展[J]. 中国药师, 2008, 11(4): 464-465.
- [3] ROGUES AM, DUMARTIN C, AMADEO B, et al. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals[J]. Infect

Control Hosp Epidemiol, 2007, 28(12): 1389-1395.

- [4] HSUEH PR, CHEN WH, LUH KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan[J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 26(6): 463-472.
- [5] 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.
- [6] GOH HMS, YONG MHA, CHONG KKL, et al. Model systems for the study of Enterococcal colonization and infection[J]. Virulence, 2017, 8(8): 1525-1562.
- [7] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233-243.
- [8] BENDER JK, CATTOIR V, HEGSTAD K, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature[J]. Drug Resist Updat, 2018, 40: 25-39.
- [9] REINSETH IS, OVCHINNIKOV KV, TØNNESEN HH, et al. The Increasing Issue of Vancomycin-Resistant *Enterococci* and the Bacteriocin Solution[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2020, 12(3): 1203-1217.
- [10] MILLER WR, MURRAY BE, RICE LB, et al. Resistance in Vancomycin-Resistant *Enterococci*[J]. Infect Dis Clin North Am, 2020, 34(4): 751-771.
- [11] 刘英, 姚志红, 肖晶, 等. 2012—2016 年益阳市中心医院大肠埃希菌耐药性变迁及其与抗菌药物用药频度、使用强度的相关性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017,