

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.026

β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂使用强度与常见革兰阴性菌耐药率关联性分析*

杨涛¹, 邓卫平², 陆怡¹, 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 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂使用强度与常见革兰阴性菌耐药率的关联性, 为临床合理用药提供依据。方法 回顾性分析2017年至2019年医院大肠埃希菌(ECO)、肺炎克雷伯菌(KPN)、铜绿假单胞菌(PAE)耐药性变迁情况, 以及哌拉西林舒巴坦(PIS)、哌拉西林他唑巴坦(TZP)、头孢哌酮舒巴坦(CSL)在全院平均水平的使用强度(AUD), 采用Spearman秩相关检验分析上述药物耐药性与抗菌药物使用强度的关联情况。结果 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的平均检出率分别为20.47%, 18.38%, 5.85%。哌拉西林他唑巴坦的AUD与大肠埃希菌对亚胺培南($R = -0.713$)及美罗培南($R = -0.766$)的耐药率均呈负相关($P < 0.05$); 哌拉西林舒巴坦的AUD与大肠埃希菌对复方新诺明的耐药率呈正相关($R = -0.738$, $P < 0.05$); 头孢哌酮舒巴坦的AUD与大肠埃希菌对阿米卡星($R = 0.680$)及与铜绿假单胞菌对哌拉西林舒巴坦($R = 0.670$)的耐药率均呈正相关($P < 0.05$); 头孢哌酮舒巴坦的AUD与肺炎克雷伯菌对氨苄西林舒巴坦($R = -0.612$)、头孢唑林($R = -0.687$)、头孢他啶($R = -0.615$)、头孢曲松($R = -0.708$)、庆大霉素($R = -0.609$)、环丙沙星($R = -0.666$)的耐药率均呈负相关($P < 0.05$)。结论 哌拉西林舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦的AUD与大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌对某些抗菌药物的耐药性具有显著相关性。

关键词: 哌拉西林舒巴坦; 哌拉西林他唑巴坦; 头孢哌酮舒巴坦; 抗菌药物使用强度; 革兰阴性菌; 耐药; 关联性

中图分类号: R95

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)03-0091-05

Correlation Between the Use Density of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Compound Preparation and the Drug Resistance Rate of Common Gram-Negative Bacteria

YANG Tao¹, DENG Weiping², LU Yi¹, LU Huiping¹

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

*基金项目: 2017年度上海市浦东新区卫生系统医学人才培养计划[浦卫计科教(2017)11号]; 2020年度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, 研究方向为临床药学, (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) lhp310@126.com。

标异常, 应及时停药, 同时给予维生素 K_1 治疗。严重时, 可输注新鲜冰冻血浆补充凝血因子。对于一些高危老龄患者, 可进行日常饮食的宣教; 使用微生态调节剂预防肠道菌群失调和消化道出血; 预防性使用维生素 K_1 , 其具体用量应根据临床监测的凝血指标动态调整, 预防凝血障碍发生。

参考文献

- [1] 魏 戌, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2744-2747.
- [2] 张建辉, 赵保民. 第三代头孢菌素引发消化道出血的机制分析[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(13): 1571-1573.
- [3] WONG RSM, CHENG G, CHAN NPH, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency[J]. Am J Hematol, 2006, 81(1): 76.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.

- [5] SHEARER MJ, FU X, BOOTH SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research[J]. Adv Nutr, 2012, 3(2): 182-195.
- [6] 王 政, 刘 丁, 陈 萍, 等. 重症监护室产 OXA-23 碳青霉烯类酶的鲍曼不动杆菌的分子流行病学研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(9): 1316-1324.
- [7] 蔡惠惠, 朱君荣, 朱余兵. 抗菌药致华法林抗凝作用增强引起出血 1 例[J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1373-1375.
- [8] 孔 薇, 张晋萍, 秦 侃. 1 例肺部感染伴心房颤动患者的药理学监护[J]. 医药导报, 2016, 35(3): 322-324.
- [9] 都丽萍, 刘 水, 李 政, 等. 1 例华法林抗凝患者 INR 异常升高病例分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(2): 75-77.
- [10] 应剑敏. 风湿性心脏病合并肾功能减退 1 例的药理学监护[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(19): 45-46.
- [11] 王 宇, 丁 宁. 单用头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常的临床分析及对策[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(16): 1397-1399.

(收稿日期: 2020-02-27; 修回日期: 2020-08-10)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the use intensity of β -lactam/ β -lactamase inhibitor compound preparation and the drug resistance rate of common Gram-negative bacteria, so as to provide a basis for clinical rational drug use. **Methods** The resistance changes of *Escherichia coli*(ECO), *Klebsiella pneumonia*(KPN) and *Pseudomonas aeruginosa*(PAE) isolated from 2017 to 2019 by clinical laboratory and the antibiotics use density(AUD) of piperacillin sulbactam(PIS), the mean use density of piperacillin tazobactam(TZP) and cefoperazone sulbactam(CSL) at hospital level were retrospectively analyzed, and the correlation between the above two kinds of changes were analyzed by Spearman rank. **Results** The average detection rates of ECO, KPN and PAE were 20.47%, 18.38% and 5.85%, respectively. The AUD of TZP was negatively correlated with the drug resistance rate of ECO to imipenem($R = -0.713$, $P < 0.05$) and meropenem($R = -0.766$, $P < 0.05$), the AUD of PIS was positively correlated with the drug resistance rate of ECO to cotrimoxazole($R = -0.738$, $P < 0.05$), the AUD of CSL was negatively correlated with the drug resistance rate of ECO to amikacin($R = 0.680$, $P < 0.05$) and PAE to TZP($R = 0.670$, $P < 0.05$). However, the AUD of CSL was negatively correlated with the drug resistance rate of KPN to ampicillin($R = -0.612$, $P < 0.05$), ceftazolin($R = -0.687$, $P < 0.05$), ceftazidime($R = -0.615$, $P < 0.05$), ceftriaxone($R = -0.708$, $P < 0.05$), gendamycin($R = -0.609$, $P < 0.05$) and ciprofloxacin($R = -0.666$, $P < 0.05$). **Conclusion** The AUD of PIS, TZP and CSL were significantly correlated with the drug resistance of ECO, KPN and PAE to some antibacterial drugs.

Key words: piperacillin sulbactam; piperacillin tazobactam; cefoperazone sulbactam; antibiotics use density; Gram-negative bacteria; drug resistance; correlation

抗菌药物的用量和细菌的耐药水平存在宏观的量化关系,除了细菌耐药性的变迁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^[1-3],但关系相当复杂,世界各国在这方面也在不断地探索^[4]。2019年,国家卫生健康委员会《关于进一步加强医疗机构感染预防与控制工作的通知》(国卫办医函[2019]480号)要求认真落实《医疗机构感染预防与控制基本制度(试行)》^[5],将抗菌药物的合理使用列为多重耐药菌感染预防与控制的核心措施。《2019年CHINET三级医院细菌耐药监测》^[6]显示,肠杆菌科细菌占有分离菌株的43.1%,其中最多见的为大肠埃希菌(ECO,44.2%)和肺炎克雷伯菌(KPN,33.4%);另外,铜绿假单胞菌(PAE)的检出率占有非发酵糖革兰阴性杆菌的36.5%,为最主要的非发酵菌之一。革兰阴性菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的最重要机制是产生各种 β -内酰胺酶。因此, β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(以下简称 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂)是临床治疗 β -内酰胺酶细菌感染的重要选择^[7]。基于此,分析常见的 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用,对上述常见目标治疗菌耐药性的影响具有重要意义。哌拉西林钠舒巴坦(PIS)是国产的复方制剂,其疗效与安全性同哌拉西林钠他唑巴坦(TZP)相当^[8],但鲜有报道其使用情况对细菌耐药的影响。本研究中探讨了哌拉西林钠舒巴坦、哌拉西林钠他唑巴坦及头孢哌酮舒巴坦(CSL)3种 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用强度与其主要的目标治疗菌(大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌)耐药性的关系,为临床合理用药及抗菌药物的管控提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源及分析

收集我院2017年至2019年住院患者各类标本中

培养、分离的大肠埃希菌(ECO)、肺炎克雷伯菌(KPN)及铜绿假单胞菌(PAE)。采用VITEK 2 Compact全自动微生物分析系统及配套的药敏卡鉴定菌种及检测临床常用抗菌药物对菌株的最低抑菌浓度(MIC)。使用WHONET 5.6软件统计耐药率,软件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。质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922、肠杆菌科ATCC38218、铜绿假单胞菌ATCC27853。

1.2 抗菌药物使用强度

以季度为单位,采用我院的医院信息系统统计相关药物的抗菌药物使用频度(DDDs)及住院总天数,抗菌药物使用强度(AUD) = DDDs/住院总天数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理

细菌的耐药性及同时期的抗菌药物使用强度均以季度为单位(每1个季度为1个点,共12个点),采用SPSS 25.0统计学软件分析,以Spearman秩相关检验分析两者的相关性。绝对值(R)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^[9]。 $P < 0.05$ 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)检出数分别为3 002株、3 202株和3 588株,检出量呈逐年上升趋势。大肠埃希菌平均检出率为20.47%,样本来源主要为尿液、血液和痰;肺炎克雷伯菌平均检出率为18.38%,样本来源主要为痰、咽拭子、尿液和血液等;铜绿假单胞菌平均检出率为5.85%,样本量主要来源为痰液、尿液、血液及分泌物。产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的3年平均检出率分别为51.54%和16.82%。详见表1。

表1 2017年至2019年3种病原菌检出情况

Tab.1 Detection of three pathogenic bacteria from 2017 to 2019

时间	单菌样本来源占比(%)						检出情况[株(%)]	
	细菌	尿液	血液	痰	咽拭子	血液及分泌物	单菌	ESBLs
2017 (n=3 002)	ECO	59.30	13.61	12.70			575(19.15)	334(58.09)
	KPN	8.98		65.32	13.20		568(18.92)	107(18.84)
	PAE	21.56	4.79	60.48			167(5.56)	
2018 (n=3 202)	ECO	61.72	17.07	12.92			627(19.58)	345(55.02)
	KPN	10.96		68.94	6.64		602(18.80)	122(20.27)
	PAE	19.61	6.37	62.25			204(6.37)	
2019 (n=3 588)	ECO	63.64	14.37	9.46			814(22.69)	430(52.83)
	KPN	12.00	6.72	69.44			625(17.42)	181(28.96)
	PAE	20.79		59.41		3.47	202(5.63)	

2.2 细菌耐药变迁

大肠埃希菌:结果见表2。可见,治疗大肠埃希菌感染,可供选择的药物主要有碳青霉烯类抗菌药物、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、头孢替坦、阿米卡星、呋喃妥因等,而对氟喹诺酮类、其他头孢菌素及庆大霉素等有较高的耐药率,不应作为常规使用。

肺炎克雷伯菌:结果见表3。可见,近3年,我院检出的肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率呈逐年上升趋势,对哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星及头孢替坦的整体耐药率较低,而对其他头孢类、庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、复方新诺明及氨苄西林舒巴坦等的总体耐药率较高。

铜绿假单胞菌:结果见表4。可见,近3年,我院检出的铜绿假单胞菌对美罗培南、亚胺培南、环丙沙星和左氧氟沙星总体上有较高的耐药率,而对庆大霉素、阿米卡星总体上较敏感,而对头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦及头孢吡肟的耐药率有下降趋势。

2.3 抗菌药物使用强度与细菌耐药率的关联性

按1.2项下方法,计算3种 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的抗菌药物使用强度,结果见表5。可见,使用强度排序为哌拉西林舒巴坦>哌拉西林他唑巴坦>头孢哌酮舒巴坦。按1.3项下方法,计算抗菌药物使用强度与同时期细菌耐药间的关联(每个季度为1个点,共12个点)。结果见表6。可见,哌拉西林舒巴坦的使用强度与大肠埃希菌对复方新诺明的耐药率呈强负相关($P<0.05$);哌拉西林他唑巴坦的使用强度与大肠埃希菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率均呈负相关($P<0.05$);头孢哌酮舒巴坦的使用强度与肺炎克雷伯菌对头孢唑林、头孢他啶和头孢曲松等的耐药率均呈负相关($P<0.05$),而与大肠埃希菌对阿米卡星的耐药率及铜绿假单胞菌对哌拉西林他唑巴坦的耐药率呈强正相关($P<0.05$)。

3 讨论

我院上述3种革兰阴性菌的样本来源、检出率及耐药性和2019年CHINET相关报告结果^[6]基本一致,同时其耐药性变迁和上述3种 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用强度存在一定程度的关联。头孢哌酮舒巴坦

表2 2017年至2019年大肠埃希菌耐药率变化(%)

Tab.2 Change of drug resistance rate of ECO from 2017 to 2019(%)

药品名称	2017年				2018年				2019年			
	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	第1季度	第2季度	第3季度	第4季度
亚胺培南	0	0	0.60	2.40	1.60	0	1.70	1.10	0	0	0.40	0.50
美罗培南	0	0.80	0.70	2.50	1.50	0	1.80	1.10	0	0	0.40	0.50
氨苄西林	87.90	86.90	84.10	81.30	87.60	92.10	88.60	88.50	90.60	85.40	91.50	89.70
头孢哌酮舒巴坦	10.10	11.50	11.60	7.30	14.60	25.50	27.10	5.50	7.50	3.30	6.10	3.60
氨苄西林舒巴坦	64.60	52.90	61.10	40.40	46.50	53.20	53.70	45.90	49.40	34.00	57.50	60.50
哌拉西林他唑巴坦	5.10	5.20	3.80	6.60	4.60	4.30	2.30	2.70	3.80	2.80	3.20	5.60
头孢唑林	70.70	69.30	67.50	52.40	61.50	58.30	62.90	53.00	58.80	49.10	61.80	62.60
头孢他啶	26.30	24.20	27.40	25.90	24.60	23.70	24.60	16.40	20.00	21.20	24.30	27.70
头孢曲松	63.60	59.50	63.10	48.80	59.20	54.70	59.40	48.10	53.10	45.80	54.30	58.50
头孢吡肟	27.30	19.60	21.70	19.90	16.90	17.30	17.10	11.50	13.80	9.40	12.10	24.10
头孢替坦	1.00	0.70	1.30	1.80	3.10	1.40	2.30	0.50	0.60	2.80	2.40	2.60
阿米卡星	8.10	4.60	2.50	4.80	3.80	7.20	2.90	2.20	0.60	0.90	2.80	3.10
庆大霉素	42.40	29.40	35.00	31.90	27.70	28.10	36.00	43.70	30.60	27.40	32.40	31.30
环丙沙星	71.70	64.70	66.20	55.40	67.70	64.00	63.40	59.60	63.10	51.40	59.10	69.20
左氧氟沙星	62.60	56.20	61.10	48.80	57.70	59.00	57.70	52.50	55.00	43.90	51.80	61.00
复方新诺明	43.40	44.40	44.60	41.00	48.50	46.80	48.60	45.40	46.90	42.50	46.20	46.20
呋喃妥因	1.80	1.20	1.10	1.90	3.30	3.40	3.70	0.80	0	2.20	2.30	0

表 3 2017 年至 2019 年肺炎克雷伯菌耐药率变化 (%)

Tab. 3 Change of drug resistance rate of KPN from 2017 to 2019 (%)

药品名称	2017 年				2018 年				2019 年			
	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	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度
亚胺培南	4.90	7.70	2.90	1.90	2.80	6.20	6.20	12.70	25.40	17.20	14.20	4.50
美罗培南	3.00	9.30	3.00	2.60	2.80	5.20	6.20	12.10	24.80	16.90	14.00	4.50
头孢哌酮舒巴坦	12.70	11.80	13.20	10.30	6.90	12.10	17.40	15.00	29.10	16.90	19.20	10.20
氨苄西林舒巴坦	17.60	22.10	27.80	19.10	14.50	26.50	32.30	26.00	36.20	27.70	40.10	28.00
哌拉西林他唑巴坦	12.70	9.60	8.30	7.00	4.80	9.40	12.00	14.50	29.10	18.70	19.80	9.60
头孢唑林	13.70	21.20	26.30	16.60	13.80	23.10	29.90	24.90	34.80	27.70	37.20	25.50
头孢他啶	11.80	12.50	13.70	7.00	6.90	16.20	16.80	16.80	29.80	20.00	26.20	15.30
头孢曲松	13.70	18.30	23.40	16.60	13.10	21.40	24.00	22.00	33.30	24.50	34.30	23.60
头孢吡肟	9.80	9.60	7.80	7.00	6.20	11.10	9.00	14.50	28.40	19.40	22.10	13.40
头孢替坦	3.90	5.80	4.90	2.50	4.10	4.30	7.20	11.60	19.10	11.60	17.00	5.70
阿米卡星	2.00	3.80	3.40	3.20	2.80	2.60	4.20	1.70	5.70	4.50	7.60	1.30
庆大霉素	4.90	13.50	16.10	8.90	8.30	12.80	21.00	20.80	29.80	20.00	28.50	14.60
环丙沙星	15.70	24.00	29.80	20.40	12.40	21.40	26.90	26.60	36.20	32.30	36.00	24.20
左氧氟沙星	12.70	17.30	18.00	9.60	5.50	16.20	19.20	19.10	30.50	24.50	29.70	17.20
复方新诺明	9.80	18.30	22.00	15.30	13.10	19.70	26.90	13.30	24.10	18.10	30.20	21.70
呋喃妥因	22.20	40.00	33.30	20.00	25.00	22.70	57.90	29.20	33.30	37.50	42.40	52.90

表 4 2017 年至 2019 年铜绿假单胞菌耐药率变化 (%)

Tab. 4 Change of drug resistance rate of PAE from 2017 to 2019 (%)

药品名称	2017 年				2018 年				2019 年			
	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	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度
美罗培南	17.90	13.80	6.80	14.90	33.30	20.60	23.80	38.80	30.80	34.60	22.60	14.90
亚胺培南	28.60	29.40	19.60	18.80	33.30	26.50	30.30	38.20	31.60	36.50	18.80	26.70
阿米卡星	3.60	2.90	5.40	2.10	8.30	11.80	1.50	9.00	5.10	3.80	1.60	0
头孢吡肟	14.30	17.60	14.30	14.60	16.70	14.70	12.10	16.20	10.30	13.50	7.80	2.10
妥布霉素	3.60	8.80	7.10	4.20	8.30	2.90	3.00	13.20	17.90	11.50	4.70	2.10
头孢他啶	25.00	20.60	16.10	12.50	16.70	23.50	16.70	17.60	12.80	17.30	14.10	19.60
头孢哌酮舒巴坦	-	-	-	32.40	41.70	47.10	33.90	19.40	17.90	7.70	11.30	2.20
庆大霉素	3.70	15.40	7.10	4.20	8.30	2.90	4.50	14.70	15.40	9.60	6.20	4.30
哌拉西林他唑巴坦	14.30	14.70	9.10	8.30	11.40	12.50	13.60	12.10	8.30	1.90	6.50	4.30
环丙沙星	21.40	23.50	17.90	29.20	22.20	26.50	21.20	26.90	31.60	21.60	20.30	12.80
左氧氟沙星	21.40	17.60	16.10	29.20	22.20	23.50	20.00	27.90	23.10	15.70	18.80	10.60

表 5 2017 年至 2019 年 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂使用强度变化

Tab. 5 Change of AUD of β -lactamase inhibitor compound preparation from 2017 to 2019

药品名称	2017 年				2018 年				2019 年			
	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	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度
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

的使用强度与肺炎克雷伯菌对头孢唑林的耐药率呈负相关^[10], β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用强度与铜绿假单胞菌对哌拉西林他唑巴坦的耐药率呈正相关^[11], 哌拉西林舒巴坦的使用强度和细菌耐药性呈负相关。

3 种 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂中, 有 2 种含有相同的抗菌药物(哌拉西林)、2 种含有相同的酶抑制剂(舒巴坦), 其使用强度对细菌耐药的影响却有较大的差异, 也反映细菌耐药的复杂性。

表6 抗菌药物使用强度与耐药率的关联性考察结果

Tab.6 The correlation between the AUD and drug resistance rate

细菌-抗菌药物	PIS AUD		TZP AUD		CSL AUD	
	R ₁ 值	P ₁ 值	R ₂ 值	P ₂ 值	R ₃ 值	P ₃ 值
ECO-亚胺培南			-0.713	0.009		
ECO-美罗培南			-0.766	0.004		
ECO-复方新诺明	-0.738	0.006				
ECO-阿米卡星					0.680	0.015
KPN-氨苄西林舒巴坦					-0.612	0.034
KPN-头孢唑林					-0.687	0.014
KPN-头孢他啶					-0.615	0.033
KPN-头孢曲松					-0.708	0.010
KPN-庆大霉素					-0.609	0.036
KPN-环丙沙星					-0.666	0.018
PAE-哌拉西林他唑巴坦					0.670	0.017

大肠埃希菌对碳青霉烯类耐药主要由碳青霉烯酶中的NDM酶介导,其中NDM-5(52.1%)和NDM-1(18.4%)为最主要的NDM亚型^[12-13]。刁文晶等^[14]把所有碳青霉烯类耐药的大肠埃希菌分为产酶(NDM酶和KPC酶)组和不产酶组,发现两组间的哌拉西林他唑巴坦的耐药率有显著性差异($P < 0.05$)。说明哌拉西林他唑巴坦对不产酶的碳青霉烯耐药的大肠埃希菌具有一定抑制作用。推测随着哌拉西林他唑巴坦使用强度上升,此类非产酶大肠埃希菌会下降,整体上降低大肠埃希菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率,与本研究结果相符。

头孢菌素酶(AmpC酶)通常由染色体和质粒介导,对第1,2,3代头孢菌素水解能力强。另外,染色体介导的头孢菌素酶在哌拉西林他唑巴坦或头孢哌酮舒巴坦治疗期间可诱导选择出高产AmpC酶菌株而导致对其耐药^[7],这可解释与头孢哌酮舒巴坦的使用强度相关的肺炎克雷伯菌对头孢唑林等耐药,以及铜绿假单胞菌对哌拉西林他唑巴坦的耐药。但对不同细菌的耐药,头孢哌酮舒巴坦影响的方向和程度可能有所不同。

然而,本研究中未纳入同地区其他医院的相关数据,为单中心研究;仅分析了全院整体情况,未研究具体临床科室内的抗菌药物使用强度和耐药率的关联情况。因此,临床实践中需结合病原菌的耐药情况、其他抗菌药物的使用情况等综合考虑抗菌药物使用对细菌耐药的影响,可通过适当的剂量或品种调整^[4],以控制耐药菌的产生和蔓延。

参考文献

[1] ROGUES AM, DUMARTIN C, AMADÉO 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.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 国家卫生健康委办公厅. 医疗机构感染预防与控制基本制度(试行)[EB/OL]. (2019-05-23) [2020-02-23]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201905/d831719a5ebf450f991ce47baf944829.shtml>.

[6] 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.

[7] 《β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编写专家组. β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020年版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10): 738-747.

[8] 金惠静, 杨积顺, 钱先中, 等. 哌拉西林-舒巴坦与哌拉西林-他唑巴坦治疗细菌性感染疗效的meta分析[J]. 中南药学, 2013, 11(7): 502-505.

[9] 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, 17(12): 1692-1695.

[10] 陈菲, 王璐, 王静. 肺炎克雷伯菌耐药与抗菌药物使用强度现状及其关联分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(8): 1091-1096.

[11] 付滢舟, 杨立平, 湛赞, 等. 我院铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[J]. 中国药房, 2017, 28(5): 607-610.

[12] HU FP, GUO Y, YANG Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(12): 2275-2281.

[13] WANG Q, WANG XJ, WANG J, et al. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012-2016)[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl 2): S196-S205.

[14] 刁文晶, 皇甫显焯, 朱威南, 等. 耐碳青霉烯类大肠埃希菌临床分离情况及碳青霉烯酶基因研究[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(6): 655-661.

(收稿日期: 2020-08-25)