

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.025

洋葱伯克霍尔德菌的耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析*

周丽娟, 蒙光义, 梁春宏, 彭评志, 钟丽球, 梁 河, 韦凤华

(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 收集医院各科室2013年至2018年送检的痰、气管抽出液、血液、伤口拭子、支气管分泌物、腹腔积液等标本中分离的洋葱伯克霍尔德菌(BC),采用纸片扩散(K-B)法和最低抑菌浓度(MIC)法检测耐药率,使用VITEK-II Compact型全自动微生物鉴定仪进行药物敏感性试验,以美国临床实验室标准化研究所(CLSI)标准判定结果。收集医院抗菌药物监测网数据库相关药物使用数据,计算抗菌药物使用强度(AUD),采用Pearson相关分析法对耐药性与AUD的相关性进行分析。结果 共检出常见非发酵菌10462株,BC 550株(检出率为5.26%);BC标本来源以痰和气管抽出液为主,占79.45%(437/550);BC临床分布主要在重症监护病房、呼吸内科、神经内科、心胸外科。BC对头孢他啶的耐药率与阿米卡星的AUD呈正相关($r=0.880, P<0.05$),与苯唑西林的AUD呈负相关($r=-0.910, P<0.05$);对左氧氟沙星的耐药率与头孢噻肟的AUD呈正相关($r=0.829, P<0.05$);对复方磺胺甲噁唑的耐药率与哌拉西林他唑巴坦的AUD呈高度正相关($r=0.928, P<0.01$);对美罗培南的耐药率与头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南的AUD均呈正相关($r=0.892, 0.967, P<0.05$)。结论 BC对某一药物产生耐药与该药或其他药物的AUD相关,尤其是与 β -内酰胺类、氨基糖苷类抗菌药物存在相关性。监测耐药率及AUD相关性有助于控制和降低抗菌药物的耐药率,合理使用抗菌药物是预防和控制细菌耐药的有效方法。

关键词:洋葱伯克霍尔德菌;抗菌药物使用强度;用药频度;临床分布;耐药率

中图分类号:R954;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)09-0088-04

Correlation Between the Drug Resistance of *Burkholderia Cepacia* and the Antibiotics Use Density

ZHOU Lijuan, MENG Guangyi, LIANG Chunhong, PENG Pingzhi, ZHONG Liqiu, LIANG He, WEI Fenghua

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

Abstract: Objective To provide a reference for clinical rational use of antibiotics. **Methods** *Burkholderia cepacia* isolated from spu-

*基金项目:广西壮族自治区玉林市科学研究与技术开发计划项目[玉市科20180102]。

第一作者:周丽娟,女,硕士,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)0775-2683985(电子信箱)xixi545@126.com。

- Surg Relat Res, 2018, 30(3):247-254.
- [22] COLLEONI JL, RIBEIRO FN, MOS PAC, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after total knee arthroplasty (TKA): aspirin vs. rivaroxaban [J]. Rev Bras Ortop, 2018, 53(1):22-27.
- [23] 陈治学,殷力,张翼,等. TKA术后应用阿司匹林、低分子肝素钙和利伐沙班预防VTE疗效分析[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(3):31-33.
- [24] 马涛. 阿哌沙班和利伐沙班在全膝关节表面置换术后抗凝效果的对比[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015.
- [25] 张传广. 阿哌沙班和利伐沙班在全膝关节表面置换术后抗凝效果的对比[J]. 双足与保健, 2017, 26(9):127.
- [26] ERIKSSON BI, BORRIS LC, FRIEDMAN RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. Journal of Vascular Surgery, 2008, 48(3):770-771.
- [27] LASSEN MR, AGENO W, BORRIS LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(26):2776-2786.
- [28] HUANG HF, LI SS, YANG XT, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A meta-analysis [J]. Medicine, 2018, 97:e13465.
- [29] FALCK YY, FRANCIS CW, JOHANSON NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(Suppl 2):e278S-e325S.
- [30] 曾敬,尹德龙,赵洪普,等. 阿司匹林预防髌膝关节炎置换术后静脉血栓栓塞症的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(8):635-640.
- [31] XU JS, KANAGARATNAM A, CAO JY, et al. A comparison of aspirin against rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: A meta-analysis[J]. Journal of Orthopaedic Surgery, 2020, 28(1):1-8.
- [32] ALVES C, BATEL - MARQUES F, MACEDO AF. Apixaban and Rivaroxaban Safety After Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2012, 17(3):266-276.
- [33] LOKE YK, KWOK CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism - systematic review and adjusted indirect comparison[J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2011, 36(1):111-124.
- [34] TRKULJA V, KOLUNDŽIĆ R. Rivaroxaban vs Dabigatran for Thromboprophylaxis After Joint-replacement Surgery: Exploratory Indirect Comparison Based on Meta-analysis of Pivotal Clinical Trials[J]. Croat Med J, 2010, 51(2):113-123.

(收稿日期:2020-07-07;修回日期:2020-09-12)

tum, tracheal extract, blood, wound swab, bronchial secretion, ascites and other samples from each department of our hospital from 2013 to 2018 were collected. Kirby – Bauer (K – B) method and minimum inhibitory concentration (MIC) method were used to detect the drug resistance rate, VITEK – II Compact automatic microbial identification instrument was used to carry out the drug sensitivity test, and the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standard was used to determine the results. The data of antimicrobial use in the database of hospital antimicrobial monitoring network were collected, the antibiotics use density (AUD) was calculated, and the correlation between the drug resistance and AUD was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** A total of 10 462 strains of common non – fermenting bacteria were detected, 550 strains were *Burkholderia cepacia* (the detection rate was 5.26%), the samples of *Burkholderia cepacia* were mainly from sputum and trachea extract, accounting for 79.45% (437/550), and the clinical distribution of *Burkholderia cepacia* was mainly in ICU, respiratory medicine, neurology and cardiothoracic surgery. The resistance rate of *Burkholderia cepacia* to ceftazidime was positively correlated with the AUD of amikacin ($r=0.880, P<0.05$), and negatively correlated with the AUD of oxacillin ($r=-0.910, P<0.05$). The resistance rate of *Burkholderia cepacia* to levofloxacin was positively correlated with the AUD of cefotaxime ($r=0.829, P<0.05$). The resistance rate of *Burkholderia cepacia* to compound sulfamethoxazole was highly positively correlated with the AUD of piperacillin – tazobactam ($r=0.928, P<0.01$). The resistance rate of *Burkholderia cepacia* to meropenem was positively correlated with the AUD of cefoperazone – sulbactam and imipenem ($r=0.892, 0.967, P<0.05$). **Conclusion** The resistance of *Burkholderia cepacia* to a certain antibiotic is related to the AUD of the antibiotic or other antibiotics, especially correlated with the AUD of β – lactams and aminoglycosides. Monitoring the correlation between the drug resistance rate and the AUD of antibiotics is helpful to control and reduce the drug resistance rate. Rational use of antibiotics is an effective method to prevent and control bacterial resistance.

Key words: *Burkholderia cepacia*; antibiotics use density; defined daily doses; clinical distribution; drug resistance rate

洋葱伯克霍尔德菌(BC)为医院常见非发酵菌之一,检出率仅次于铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌^[1-2]。BC广泛存在于自然界和医院环境中,近年来在医院中的检出率和耐药率逐年升高,因其细胞膜不具有通透性,常表现出多重耐药甚至全耐药,给临床抗感染治疗造成一定困扰。因此,加强对BC的监测及控制,能降低其检出率和耐药率,为临床合理使用抗菌药物提供参考。本研究中收集我院标本中分离的BC,分析了其耐药性与抗菌药物使用强度(AUD)相关性。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

收集我院各科室2013年至2018年送检的标本,共550份,包括痰、气管抽出液、血液、伤口拭子、支气管分泌物、腹腔积液等。

1.2 方法

严格按全国临床检验操作规范对微生物标本进行检测。使用法国生物梅里埃公司的VITEK – II Compact型全自动微生物鉴定仪进行鉴定和药物敏感性试验。质控菌株为大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)和肺炎克雷伯菌(ATCC700603),均由卫生部临床检验中心提供。耐药性采用纸片扩散(K – B)法和最低抑菌浓度(MIC)法检测,药敏试验结果判定参考美国临床实验室标准化研究所(CLSI)标准进行。

1.3 统计学处理

采用WHONET 5.5软件和SPSS 16.0统计学软件分析。细菌耐药率与AUD的相关性采用Pearson分析。

对检出率和耐药率随时间的变化趋势进行百分率线性趋势检验(Linear – by – Linear Association)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 标本来源与临床分布

BC标本来源以痰和气管抽出液为主,分别占59.64%和19.82%。详见表1。不同病区的检出率不同,BC主要分布在重症监护病房、呼吸内科、神经内科、心胸外科。详见表2。

表1 2013年至2018年BC标本来源分布($n=550$)

Tab.1 Sources of *Burkholderia cepacia* samples from 2013 to 2018 ($n=550$)

标本	2013年 (例)	2014年 (例)	2015年 (例)	2016年 (例)	2017年 (例)	2018年 (例)	合计 (例)	占比 (%)
痰	47	63	58	50	51	59	328	59.64
气管抽出液	18	22	24	9	17	19	109	19.82
血液	2	13	5	1	4	5	30	5.45
伤口拭子	1	2	5	3	4	3	18	3.27
支气管分泌物	1	5	7	1	3	0	17	3.09
腹腔积液	0	1	2	2	3	3	11	2.00
气管插管	0	2	0	0	3	0	5	0.91
尿液	1	7	2	1	2	5	18	3.27
中央导管	0	0	0	1	2	3	6	1.09
肾脏尿	0	1	0	0	1	0	2	0.36
关节腔积液	0	0	0	0	1	0	1	0.18
脓液	0	1	2	0	0	0	3	0.55
活检组织	0	0	0	0	0	2	2	0.36
合计	70	117	105	68	91	99	550	100.00

2.2 检出率

2013年至2018年,医院共检出常见非发酵菌10 462株,

表2 2013年至2018年BC标本临床分布($n=550$)

Tab. 2 Clinical distribution of *Burkholderia cepacia* from 2013 to 2018 ($n=550$)

临床分布	2013年 (例)	2014年 (例)	2015年 (例)	2016年 (例)	2017年 (例)	2018年 (例)	合计 (例)	占比 (%)
重症监护病房	14	31	29	12	39	58	183	33.37
呼吸内科	9	19	16	10	12	10	76	13.82
神经内科	7	11	6	8	9	6	47	8.55
心胸外科	9	8	2	10	6	2	37	6.73
烧伤科	3	1	2	4	5	1	16	2.91
其他	28	47	50	24	20	22	191	34.73

其中BC 550株,检出率为5.26%。由表3可见,常见非发酵菌中检出BC的占比逐年减少($\chi^2=23.905$, $P<0.01$)。

表3 2013年至2018年BC在医院常见非发酵菌中的占比

Tab. 3 Proportion of *Burkholderia cepacia* in common non-fermenting bacteria in our hospital from 2013 to 2018

时间	常见非发酵菌(株)	BC(株)	占比(%)	χ^2 值	P值
2013年	815	70	8.59		
2014年	1744	117	6.71		
2015年	2200	105	4.77		
2016年	1314	68	5.18	23.905	<0.01
2017年	1908	91	4.77		
2018年	2481	99	3.99		
合计	10462	550	5.26		

2.3 耐药率

2013年至2018年,BC对头孢他啶、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑和美罗培南耐药率分别为8.36%, 11.09%, 7.27%和19.27%;耐药率未呈现线性增高或下降趋势($P>0.05$)。详见表4。

表4 2013年至2018年BC耐药率变化[株(%)]

Tab. 4 Changes of the resistance rate of *Burkholderia cepacia* from 2013 to 2018 [strain(%)]

时间	头孢他啶	左氧氟沙星	复方磺胺甲噁唑	美罗培南
2013年($n=70$)	7(10.00)	8(11.43)	4(5.71)	9(12.86)
2014年($n=117$)	8(6.84)	15(12.82)	7(5.98)	21(17.95)
2015年($n=105$)	11(10.48)	9(8.57)	5(4.76)	24(22.86)
2016年($n=68$)	6(8.82)	6(8.82)	8(11.76)	17(25.00)
2017年($n=91$)	11(12.09)	19(20.88)	15(16.48)	20(21.98)
2018年($n=99$)	3(3.03)	4(4.04)	1(1.01)	15(15.15)
χ^2 值	0.712	0.331	0.228	0.207
P值	0.399	0.565	0.633	0.649

2.4 常用抗菌药物使用情况

2013年至2018年,哌拉西林他唑巴坦、头孢曲松和美罗培南的AUD总体呈上升趋势,环丙沙星AUD总体呈下降趋势。详见表5。

2.5 BC耐药率与AUD的Pearson相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,BC对头孢他啶的耐

表5 2013年至2018年抗菌药物使用强度

Tab. 5 AUD from 2013 to 2018

抗菌药物	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
哌拉西林	0.055	0.077	0.065	0.088	0.041	0.004
哌拉西林他唑巴坦	4.505	5.906	7.304	9.129	11.053	10.529
头孢哌酮舒巴坦	3.171	4.003	4.927	6.454	3.099	3.421
苯唑西林	0.055	0.077	0.065	0.097	0.041	0.431
头孢呋辛	7.125	6.524	6.474	7.086	6.391	6.683
头孢曲松	0.322	0.639	0.949	1.632	2.999	2.744
头孢他啶	2.709	2.092	2.097	0.588	0.880	0.971
头孢噻肟	1.283	1.774	0.664	-	1.735	0.276
头孢西丁	2.782	3.311	3.239	3.470	1.313	0.456
亚胺培南	0.314	0.582	0.749	0.832	0.445	0.346
美罗培南	0.239	0.429	0.776	1.341	1.602	1.356
庆大霉素	0.362	0.096	0.059	0.059	0.284	0.047
阿米卡星	0.295	0.227	0.311	0.319	0.318	0.219
环丙沙星	0.081	0.056	0.034	0.029	0.020	0.058
左氧氟沙星	7.026	7.218	7.798	10.017	7.212	3.785

注:限定日剂量(DDD)依据WHO推荐值确定,DDD=抗菌药物使用量/DDD,AUD为住院患者每100人每天中消耗抗菌药物的DDD;-为无数据。

Note: the defined daily dose(DDD) is determined according to the recommended data of WHO, DDDs = (total amount of antibiotic)/DDD, AUD = DDDs $\times$ 100/(the number of days of patients treated during the same period); - indicates no data.

药率与阿米卡星的AUD呈正相关($P<0.05$),与苯唑西林的AUD呈负相关($P<0.05$);对左氧氟沙星的耐药率与头孢噻肟的AUD呈正相关($P<0.05$);对复方磺胺甲噁唑的耐药率与哌拉西林他唑巴坦的AUD呈高度正相关($P<0.01$);对美罗培南的耐药率与头孢哌酮舒巴坦的AUD呈正相关($P<0.05$),与亚胺培南的AUD呈高度正相关($P<0.01$)。详见表6。

3 讨论

BC近年来为院内感染的几种重要条件致病菌之一,免疫力受损或免疫力低下的人群感染BC的风险较大^[3]。BC对多种抗菌药物天然耐药,耐药机制复杂,临床治疗选择抗菌药物相对狭窄。

由表1可见,BC标本主要来源为痰和气管抽出液,提示感染主要表现为呼吸道感染。由表2可见,ICU病区检出率最高,占33.37%,其次为呼吸内科与神经内科,与文献[4-5]报道相似,可能与患者多为免疫功能低下,不可避免地接受一些侵入性操作,抗菌药物的大量使用有关。由表3可见,在非发酵菌中,BC占比呈逐年下降趋势($P<0.01$),同期该院同是非发酵菌的鲍曼不动杆菌检出率呈逐年升高趋势^[6],二者呈现出此消彼长的特点。虽然该菌检出率有逐年下降趋势,但易引起克隆流行^[7],应引起临床重视。

表6 BC耐药率与抗菌药物使用强度的Pearson相关性分析
Tab. 6 Pearson correlation coefficient between the resistance rate of *Burkholderia cepacia* and AUD

抗菌药物	头孢他啶	左氧氟沙星	复方磺胺甲噁唑	美罗培南
哌拉西林	0.582	0.311	0.458	0.611
哌拉西林他唑巴坦	0.740	0.722	0.928**	0.612
头孢哌酮舒巴坦	0.181	-0.309	0.257	0.892*
苯唑西林	-0.910*	-0.761	-0.640	-0.299
头孢唑肟	-0.049	-0.315	-0.005	-0.091
头孢曲松	-0.356	0.002	0.261	0.043
头孢他啶	0.305	0.105	-0.442	-0.443
头孢噻肟	0.296	0.829*	0.234	-0.449
头孢西丁	0.558	0.147	0.207	0.512
亚胺培南	0.331	-0.082	0.337	0.967**
美罗培南	-0.198	-0.025	0.431	0.362
庆大霉素	0.501	0.644	0.331	-0.590
阿米卡星	0.880*	0.407	0.707	0.503
环丙沙星	-0.308	-0.294	-0.668	-0.773
左氧氟沙星	0.712	0.359	0.696	0.728

注: *为 $P < 0.05$, **为 $P < 0.01$ 。

Note: * indicates $P < 0.05$, ** indicates $P < 0.01$.

根据《国家抗微生物治疗指南(第二版)》,治疗BC首选复方磺胺甲噁唑,次选美罗培南、左氧氟沙星、头孢他啶等^[8]。本调查结果显示,BC对指南推荐的这几种抗菌药物的耐药率均较低(20%),文献[9-10]报道相似。2017年CHINET中国细菌耐药性监测中,BC对美罗培南、复方磺胺甲噁唑和头孢他啶的敏感率为82.90%~92.20%,对左氧氟沙星的敏感率仅为67.60%^[11],与本调查结果略有不同,可能与地区或区域差异有关。我院检出的BC对上述4种药物敏感率较高,说明我院遇BC感染时可经验性选择药物。同时,BC对上述4种药物的耐药率均未呈线性增长或下降趋势($P > 0.05$)。体外试验显示,多重耐药的BC对哌拉西林与阿维巴坦联合的敏感率较对头孢他啶与阿维巴坦的敏感率更高^[12]。

AUD值变化趋势与BC耐药率变化的相关性分析结果表明,BC对头孢他啶的耐药率与阿米卡星的AUD呈正相关,与苯唑西林的AUD呈负相关,提示阿米卡星的AUD增加可能是头孢他啶耐药增加的原因之一,苯唑西林的AUD增加可能是减缓头孢他啶耐药的原因之一;对左氧氟沙星的耐药率与头孢噻肟的AUD呈正相关,提示头孢噻肟的AUD增加可能是头孢他啶耐药增加的原因之一;对复方磺胺甲噁唑的耐药率与哌拉西林他唑巴坦的AUD呈高度正相关,提示哌拉西林他唑巴坦的AUD增加可能是复方磺胺甲噁唑耐药增加的原因之一;对美罗培南的耐药率与头孢哌酮舒巴坦的AUD呈正相关,与亚胺培南的AUD呈高度正相关,提示头孢哌酮舒巴坦和亚胺培南的AUD增加可能是美罗培南耐

药增加的原因之一。BC对某一药物的耐药率可能与该药或其他药物的AUD相关,尤其是与 β -内酰胺类、氨基糖苷类抗菌药物的AUD存在相关性,这可能与临床用药及BC的细胞结构有关。其他药物的AUD及管理模式等也可能会影响细菌耐药性的发展。目前,细菌耐药形势越来越严峻,给临床治疗带来极大困难,合理使用抗菌药物是预防和控制细菌耐药的有效方法之一。

参考文献

- [1] 胡立芬,叶英,沈为华,等. 嗜麦芽窄食单胞菌的天然及获得性耐药机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2011,36(9): 654-658.
- [2] 李莺,吴水燕,丁云芳,等. PICU呼吸机相关性肺炎非发酵菌感染及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(2): 303-305.
- [3] 刘义刚,陶传敏,陈文昭,等. 156株洋葱伯克霍尔德菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2008,8(1): 53-55.
- [4] 贾方增,郑小涛,陈统献,等. 洋葱伯克霍尔德菌感染的临床分布及耐药性特点[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(10): 2353-2355.
- [5] 付玉华,朱文秀,杜希利,等. 98株洋葱伯克霍尔德菌临床分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志,2017,16(3):215-217.
- [6] 蒙光义,彭评志,周丽娟,等. 鲍曼不动杆菌耐药性变迁与抗菌药物用药频度相关性分析[J]. 中国抗生素杂志,2018,43(11):1454-1458.
- [7] 茅国峰,梁美春,陈建东,等. 洋葱伯克霍尔德菌血流感染危险因素及其同源性[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2018,12(2):128-133.
- [8] 国家卫生计生委医政医管局. 国家抗微生物治疗指南(第二版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2019:8.
- [9] FLAMM RK, SHORTTRIDGE D, CASTANHEIRA M, et al. In Vitro Activity of Minocycline against U. S. Isolates of *Acinetobacter baumannii* - *Acinetobacter calcoaceticus* Species Complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia* Complex; Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2014-2018)[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(11): 1-19.
- [10] 陆春婉,苏爱康,王丹凤. 急诊ICU洋葱伯克霍尔德菌感染的分布与耐药分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(18): 2759-2762.
- [11] 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.
- [12] ZEISER ET, BECKA SA, WILSON BM, et al. "Switching Partners": Piperacillin - Avibactam is a Highly Potent Combination against Multidrug - Resistant *Burkholderia cepacia* Complex and *Burkholderia gladioli* Cystic Fibrosis Isolates[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(8):1-22.

(收稿日期:2020-05-16;修回日期:2020-07-23)