

· 临床论著 ·

2007 至 2011 年某院铜绿假单胞菌耐药率变迁 与抗菌药物使用强度的相关性分析

李倩妮 王文军 周麒 范贤明

【摘要】 目的 了解本院 2007 至 2011 年铜绿假单胞菌的耐药率变迁, 探讨其耐药率与抗菌药物使用量的关系, 为临床合理使用抗菌药物提供理论依据。**方法** 采用 WHONET 5.4 软件对本院 2007 至 2011 年临床分离铜绿假单胞菌的耐药率进行回顾性分析, 对 10 种具有抗铜绿假单胞菌活性的抗菌药物的使用强度与铜绿假单胞菌的耐药率进行相关性分析。**结果** 2007 至 2011 年本院共分离出铜绿假单胞菌 947 株。5 年间铜绿假单胞菌对多种抗菌药物的耐药率呈上升趋势, 对铜绿假单胞菌保持较好敏感性的抗菌药物有头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、亚胺培南(泰能)、氨曲南、哌拉西林/他唑巴坦, 可作为本院治疗铜绿假单胞菌感染的经验用药。2007 至 2011 年抗菌药物使用强度总体呈下降趋势, 使用强度居前 3 位的是左氧氟沙星、庆大霉素和氨曲南。相关性分析显示, 铜绿假单胞菌对亚胺培南(泰能)、氨曲南的耐药率与其用药强度呈正相关($r = 0.9, P < 0.05$), 铜绿假单胞菌对头孢吡肟的耐药率与其用药强度呈负相关($r = -1.0, P < 0.05$)。**结论** 本院临床分离铜绿假单胞菌的耐药率呈逐年上升趋势, 与抗菌药物使用强度之间存在相关性, 及时了解本地区铜绿假单胞菌耐药率的变化及抗菌药物的使用情况, 对临床治疗铜绿假单胞菌感染及延缓细菌耐药性的产生具有重要意义。

【关键词】 铜绿假单胞菌; 耐药性; 抗菌药物; 药物使用

Correlation between the antimicrobial resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* and the antibiotic use density from 2007 to 2011 in a hospital LI Qianni, WANG Wenjun, ZHOU Qi, FAN Xianming.

Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Corresponding author: FAN Xianming, Email: fxm129@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from our hospital from 2007 to 2011, to analyze the potential correlation between the antibiotic use density and the antimicrobial resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa*, and to provide theoretical support for reasonable use of antimicrobial agents in clinic. **Methods** The resistance rates of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolated from our hospital during 2007 and 2011 were analyzed, retrospectively by WHONET 5.4. A correlation study was established to test association between the antimicrobial resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* and the annual antibiotic use density (AUD). **Results** Total of 947 strains *Pseudomonas aeruginosa* were isolated. In five years the amount of antimicrobial resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* showed significantly upward trends, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime, imipenem, aztreonam and piperacillin-tazobactam were most sensitive to *Pseudomonas aeruginosa* which could be used as experience drug to treat *Pseudomonas aeruginosa* infection in our hospital. The antibiotic use density was on the decline as a whole during 2007 to 2011, the AUD of levofloxacin, gentamicin, taztreonam ranked top three in that order. Correlation analysis showed that the AUD of imipenem and aztreonam was positively correlated with the respectively antimicrobial resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* ($r = 0.9, P < 0.05$), and the AUD of cefepime was negatively correlated with cefepime resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* ($r = -1.0, P < 0.05$). **Conclusions** The antimicrobial resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* showed significantly upward trend in our hospital which was correlated with antibiotic use density. It is very important to monitor antibiotic use density and resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* in time on local area, in order to treat *Pseudomonas aeruginosa* infections and slow down the development of antimicrobial resistance.

【Key words】 *Pseudomonas aeruginosa*; Resistance; Anti-bacterial agents; Drug utilization

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.018

作者单位: 646000, 泸州市, 泸州医学院附属医院呼吸内二科(李倩妮、王文军、范贤明), 感染科(周麒)

通讯作者: 范贤明, Email: fxm129@163.com

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PAE) 是广泛存在于自然环境中的革兰阴性菌, 是老年人、免疫功能不全以及医院内获得性感染的常见条件致病菌, 极易产生获得性耐药。随着现代医学各种内镜检查诊疗技术的广泛应用, 以及抗菌药物特别是广谱、超广谱抗菌药物的不断推广, PAE 的临床分离率逐年上升, 耐药趋势也日趋严重, 使得临床抗感染治疗面临严峻挑战^[1-3], 本文回顾性分析 2007 至 2011 年本院 PAE 的耐药率变迁以及耐药率与 10 种具有抗 PAE 活性的抗菌药物的使用强度之间的关系, 为临床合理使用抗菌药物提供理论依据。

资料与方法

一、菌株来源

所有病原菌均分离自本院 2007 年 1 月 1 日~2011 年 12 月 31 日临床各科室送检的细菌学标本(同一患者相同部位的重复菌株仅采用第 1 株, 不收集厌氧菌及真菌)。

二、菌株分离及药敏试验

所有标本按《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行预处理, 采用德国西门子公司生产的 WALKAWAY96 全自动微生物鉴定仪进行微生物鉴定以及体外药敏试验。按美国临床实验室标准化研究所(CLSI)制定的标准, 进行药敏试验判读结果。质控菌株为铜绿假单胞 ATCC 29853。

三、抗菌药物使用强度

抗菌药物的消耗数据来源于本院药品计算机管理数据库, 对临床常用的 10 种具有抗 PAE 活性的抗菌药物(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南西司他丁、氨曲南、庆大霉素、阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星)的消耗数量(剔除外用及局部用药剂型)进行汇总。限定日剂量(defined daily dose, DDD)根据 WHO 官方网站(http://www.whocc.no/atc_ddd_index)的最新公布数据确定, 用药频度(defined daily dose system, DDDs) = 抗菌药物年消耗量 / DDD 值。

抗菌药物使用强度(antibiotics use density, AUD)即平均每日每百张床位所消耗抗菌药物的 DDDs 数, AUD 值越大, 提示使用强度越高, $AUD = (\text{抗菌药物 DDDs} / \text{同期收治患者人天数}) \times 100$ 。同期收治患者人天数 = 同期出院患者人数 × 同期患者平均住院天数, 由本院信息科提供。

四、统计学处理

采用 WHONET 5.4 软件对菌株数据进行统计, 用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 细菌耐药率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用斯皮尔曼秩相关分析(Spearman rank correlation)研究抗菌药物的 AUD 与 PAE 耐药率的相关性, 显著性检验水平为 $P < 0.05$ 。

结 果

一、PAE 检出率的分布

2007 至 2011 年本院依次检出 PAE 为 83、222、177、167 及 298 株, 共 947 株, 占细菌分离总数的 10.6%, 5 年间 PAE 依次位于细菌检出率的第 5 位(7.1%)、第 2 位(12.9%)、第 4 位(11.6%)、第 4 位(10.5%)和第 3 位(10.3%)。

二、PAE 耐药率的变化

2007 至 2011 年本院分离 PAE 对头孢他啶的耐药率(3.6%~28.8%)、亚胺培南(泰能)的耐药率(2.4%~33.3%)、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率(14.5%~31.1%)、头孢吡肟的耐药率(14.5%~36.7%)、阿米卡星的耐药率(22.9%~37.7%)、左氧氟沙星的耐药率(27.7%~49.2%)及环丙沙星的耐药率(37.9%~50%)呈现出先升高后下降的单峰增长趋势。5 年间 PAE 对氨曲南的耐药率(13.5%~19.8%)无显著变化($\chi^2 = 3.873$, $P > 0.05$), 2007 及 2011 年头孢哌酮/舒巴坦对 PAE 呈现出较好敏感性, 敏感率 > 97%。2011 年对 PAE 耐药率 < 25% 的抗菌药物有头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、亚胺培南(泰能)、氨曲南及哌拉西林/他唑巴坦, 详见表 1。

表 1 2007 至 2011 年 PAE 的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	2007 年 (n=83)	2008 年 (n=222)	2009 年 (n=177)	2010 年 (n=167)	2011 年 (n=298)
左氧氟沙星	23 (27.7)	105 (47.3)	87 (49.2)	70 (41.9)	101 (33.9)
庆大霉素	37 (44.6)	—	—	—	133 (44.6)
氨曲南	12 (14.5)	30 (13.5)	30 (16.8)	33 (19.8)	56 (18.8)
头孢哌酮/舒巴坦	2 (2.4)	—	—	63 (37.7)	9 (3.0)
哌拉西林/他唑巴坦	12 (14.5)	53 (23.9)	55 (31.1)	48 (28.7)	73 (24.5)
头孢吡肟	12 (14.5)	58 (26.1)	65 (36.7)	54 (32.3)	84 (28.2)
头孢他啶	3 (3.6)	52 (23.4)	51 (28.8)	23 (13.8)	45 (15.1)
环丙沙星	33 (39.8)	111 (50.0)	87 (49.2)	77 (46.1)	113 (37.9)
亚胺培南(泰能)	2 (2.4)	53 (23.9)	59 (33.3)	46 (27.5)	55 (18.5)
阿米卡星	19 (22.9)	64 (28.8)	64 (36.2)	63 (37.7)	75 (25.2)

注: —: 指当年未进行 PAE 对该抗菌药物的耐药检测

三、抗菌药物的 AUD 的变化

2007 至 2011 年本院 10 种常用抗菌药物的 AUD 居前 3 位的是左氧氟沙星、庆大霉素和氨曲南, 其中左氧氟沙星的 AUD 呈逐年下降趋势, 但仍明显高于其他抗菌药物。头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星、庆大霉素的 AUD 呈现下降趋势, 2011 年氨曲南的 AUD 较往年有所上升, 哌拉西林/他唑巴坦的 AUD 呈现出先下降后升高的趋势, 亚胺培南(泰能)的 AUD 在 0.19 ~ 0.33 间波动, 详见表 2。

四、抗菌药物的 AUD 与 PAE 耐药率的相关性

对本院 2007 至 2011 年左氧氟沙星、氨曲南、哌拉西林他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、环丙沙星、亚胺培南(泰能)、阿米卡星的 AUD 和相应的 PAE 耐药率进行相关性分析显示, 亚胺培南(泰能)、氨曲南的 AUD 与相应的 PAE 耐药率呈正相关 ($r = 0.9, P < 0.05$), 头孢吡肟的 AUD 与 PAE 对头孢吡肟的耐药率呈负相关 ($r = -1.0, P < 0.05$), 哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星的 AUD 与 PAE 耐药率的相关系数均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。因庆大霉素及头孢哌酮/舒巴坦的耐药率数据不全面, 故未行相关分析, 见表 3。

表 3 抗菌药物 AUD 与 PAE 耐药率的相关性

抗菌药物	r	P
亚胺培南(泰能)	0.900	0.037
头孢吡肟	-1.000	0.000
氨曲南	0.900	0.037
哌拉西林他唑巴坦	-0.600	0.285
头孢他啶	0.400	0.505
环丙沙星	0.400	0.505
左氧氟沙星	-0.100	0.873
阿米卡星	0.100	0.873

讨 论

PAE 感染是目前各级医院中最广泛、最严重的问题之一, 其本身对多种抗菌药物固有耐药, 又极易产生获得性耐药, 给临床治疗带来极大困难^[3-4]。2007 至 2011 年本院临床分离 PAE 一直居细菌分离率的前 5 位, 是临床感染的突出问题。2007 至 2011 年本院 PAE 对大部分抗菌药物包括哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南(泰能)、左氧氟沙星、阿米卡星、环丙沙星的耐药率均显著增长, 需要引起临床医生的高度关注。本研究显示, 广谱 β -内酰胺酶 (extended spectrum beta-lactamases, ESBLs) 抑制剂头孢哌酮/舒巴坦对 PAE 的敏感性比哌拉西林/他唑巴坦要高, PAE 对第 3 代头孢菌素头孢他啶的耐药率要低于第 4 代头孢菌素头孢吡肟。头孢他啶作为对 PAE 作用最强的药物之一, 对革兰阴性菌产生的多种 β -内酰胺酶高度稳定, 本院 PAE 对头孢他啶的耐药率经历了 2009 年 28.8% 的高峰, 其使用量也在 2009 年后显著减少, 至 2011 年 PAE 对头孢他啶的敏感性恢复至 85% 左右, 2011 年本院 PAE 对头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、亚胺培南(泰能)、氨曲南及哌拉西林/他唑巴坦的耐药率 $< 25\%$, 可作为本院 PAE 感染治疗的经验性用药。

氨基糖苷类抗菌药物常用于 PAE 感染治疗的联合用药, 协同效果较好的比如阿米卡星与头孢他啶组合^[5]。本研究显示 5 年间本院 PAE 对阿米卡星的耐药率为 22.9% ~ 37.7%, 显著高于我国 CHINET 及 Mohnarlin 的报道 (14.3% ~ 18.7%)^[1-2, 6-7], 2007 与 2011 年本院 PAE 对庆大霉素的耐药率均为 44.6%, 而庆大霉素的 AUD 在本院常用抗菌药物中居第 2 位, 提示临床医生对于 PAE 感染的治疗应尽量根据细菌药敏试验来选择此类药物, 及时更换敏感的抗菌药物以增强临床疗效。

表 2 2007 至 2011 年抗菌药物的 AUD (DDDs/100 人·d)

抗菌药物	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	合计
左氧氟沙星	21.73	17.06	18.65	17.19	11.79	86.42
庆大霉素	4.08	4.49	4.98	3.00	2.93	19.49
氨曲南	1.63	1.24	1.71	1.99	3.41	9.99
头孢哌酮钠舒巴坦	2.90	2.97	0.05	0.17	0.29	6.37
哌拉西林钠他唑巴坦	1.40	0.95	0.86	0.49	1.52	5.21
头孢吡肟	2.53	2.21	0.01	0.10	0.36	5.20
头孢他啶	1.00	0.98	1.12	0.02	0.12	3.24
环丙沙星	0.66	0.54	0.25	0.05	0.02	1.52
亚胺培南(泰能)	0.20	0.22	0.33	0.29	0.19	1.23
阿米卡星	0.28	0.33	0.30	0.14	0.11	1.15

喹诺酮类药物作为近 20 余年来发展最为迅速的化学合成抗菌药,因其抗菌谱广,体内药物浓度高,药物半衰期长,不良反应轻,无需做药敏皮试等优点在临床得到了广泛应用^[8]。5 年间本院左氧氟沙星的 AUD 呈逐年下降趋势,但仍显著高于其他抗菌药物,成为本院使用最广泛的抗菌药物,然而就本院 PAE 对左氧氟沙星日趋增长的耐药率而言,应限制其在本院的使用。本院 PAE 对环丙沙星的耐药率也一直处于较高水平(37.9%~50%),与左氧氟沙星相比二者各年的耐药率差异均无统计学意义,提示本院喹诺酮类药物已不适合用于 PAE 的治疗。有研究表明喹诺酮类药物的用药频度与 PAE 耐药率呈高度正相关^[9-10],提示对于喹诺酮类药物的合理化规范化使用仍需加强,谨防滥用而促进细菌耐药的产生。

2007 至 2011 年本院 PAE 对亚胺培南(泰能)的耐药率呈先升高后下降的趋势,发现其耐药率与亚胺培南(泰能)的 AUD 呈正相关,因此严格控制碳青霉烯类抗菌药物的使用已刻不容缓。这类药物的主要优势为治疗产超广谱 β -内酰胺酶和产 Amp C 酶的肠杆菌科细菌感染,其作为 β -内酰胺酶的强诱导剂,不应常规作为 PAE 感染经验性治疗的一线药物,以减少其对 PAE 耐药的诱导作用,甚至筛选出产碳青霉烯酶的菌株,因此推荐其用于应用第 3 代头孢菌素治疗无效的多重耐药革兰阴性菌感染,严重的需氧菌、厌氧菌混合感染,危及生命的严重感染的经验性治疗。另外值得注意的是 5 年间本院 PAE 对氨曲南一直保持较好敏感性(80.2%~86.5%),PAE 对氨曲南的耐药率与其 AUD 呈正相关,氨曲南的重要特点是与其他 β -内酰胺类抗生素的交叉耐药少^[11],对能水解碳青霉烯类抗生素的金属 β -内酰胺酶(metallo- β -lactamases, MBLs)稳定,MBLs 的活性不受 β -内酰胺酶抑制剂所抑制,治疗十分困难,因此,对本院多药耐药或泛耐药的 PAE 感染可选择氨曲南作为联合治疗药物。对头孢吡肟的 AUD 与其对 PAE 耐药率的进行相关性分析发现两者呈显著负相关,5 年间本院头孢吡肟的使用量明显下降,但是其耐药率(14.5%~36.7%)却不断攀升,这可能与本院头孢菌素类抗菌药物品种繁多,抗菌药物之间存在着交叉耐药的现象以及耐药克隆的传播有关。

诸多文献表明,抗菌药物的使用与 PAE 的耐

药率之间存在着一定的相关性^[12-13],因此,及时了解 PAE 耐药性的变化以及抗菌药物的使用情况,有规律的轮休使用抗菌药物,对于延缓 PAE 耐药性的发生有着极为重要的意义,同时严格执行消毒隔离,强化医护人员洗手意识,加强对住院医师抗菌药物使用规范的培训,根据病原学检验结果及患者病情轻重和基础情况确定合理的给药方案,引入抗菌药物的药动学/药效学(PK/PD)、细菌防突变浓度(mutant prevention concentration, MPC)等理论选择合理的给药方式、药物剂量以减少细菌耐药的产生及蔓延。目前关于细菌耐药率与抗菌药物使用量关系的前瞻性研究仍然匮乏,限制抗菌药物的使用是否一定能降低细菌耐药率仍有待进一步研究。

参考文献

- 1 孙景勇,倪语星,汪复,等. 2007 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(3):192-195.
- 2 张祎博,倪语星,孙景勇,等. 2009 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2010,10(6):436-440.
- 3 Koutsogiannou M, Drougka E, Liakopoulos A, et al. Spread of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clones in a university hospital[J]. J Clin Microbiol,2013,51(2):665-668.
- 4 Barbier F, Wolff M. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: towards a therapeutic end[J]? Med Sci,2010,26(11):960-968.
- 5 刘丽文,韩克军,陈正荣. 联合用药对多耐药铜绿假单胞菌的体外活性[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(10):1262-1264.
- 6 肖永红,沈萍,魏泽庆,等. Mohnarin 2010 年全国耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(23):4896-4902.
- 7 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321-329.
- 8 毛小红,叶强,韩俊俊,等. 抗菌药物专项整治后门诊抗菌药物使用分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(15):3739-3741.
- 9 于莹,何晓静,张智洁,等. 2007-2010 年左氧氟沙星用药频度与细菌耐药相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(7):1681-1683.
- 10 Pakyz AL, Lee JA, Ababneh MA, et al. Fluoroquinolone use and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* is declining in US academic medical centre hospitals[J]. J Antimicrob Chemother,2012,67(6):1562-1564.
- 11 Lipp HP. Revival of selected well-tried antibiotics. Special features of the anti-infective agents penicillin G, fosfomycin, aztreonam and colistin[J]. Med Monatsschr Pharm,2012,35(10):367-377.
- 12 Miyawaki K, Miwa Y, Seki M, et al. Correlation between the consumption of meropenem or doripenem and meropenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Japan[J]. Biol Pharm Bull,2012,35(6):946-949.
- 13 Peripi SB, Thadepalli VG, Khagga M, et al. Profile of antibiotic consumption, sensitivity and resistance in an urban area of Andhra Pradesh, India[J]. Singapore Med J,2012,53(4):268-272.

(收稿日期: 2013-10-28)

(本文编辑: 孙荣华)