

抗菌药物用药频度与铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药率的相关性

李亚山 李德璇 黄艳梅 洪颖 谭红丽

【摘要】目的 分析抗菌药物用药频度与铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药率的相关性,为临床合理使用抗菌药物,降低细菌耐药率提供依据。**方法** 对云南省第三人民医院2013年1月至2017年12月年常用抗菌药物用药频度以及同期分离的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药情况进行回顾性调查分析。**结果** 本院抗菌药物2014年用药频度(28 809)较2013年(16 259)显著上升,铜绿假单胞菌对头孢曲松、头孢吡肟、氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星、亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率,鲍曼不动杆菌对头孢曲松、头孢吡肟、庆大霉素、亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦抗菌药物的耐药率亦有所上升。鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦较敏感,但对其他常用抗菌药物的耐药率,特别是对头孢类(平均耐药率为78.23%)和碳青霉烯类药物(平均耐药率为72.69%)的耐药率仍居高不下。抗菌药物年用药频度分析结果显示,2013年至2017年铜绿假单胞菌耐药率与左氧氟沙星用药频度呈高度正相关($r = 0.70$ 、 $P = 0.20$);鲍曼不动杆菌耐药率与美洛培南用药频度呈显著正相关($r = 0.94$ 、 $P = 0.02$)。**结论** 本院所分离铜绿假单胞菌耐药率与左氧氟沙星用药频度,鲍曼不动杆菌耐药率与美洛培南用药频度均呈显著正相关,为避免常见的感染菌和定植菌耐药的发生,应加强抗菌药物的监管。

【关键词】 抗菌药物, 用药频度; 铜绿假单胞菌; 鲍曼不动杆菌; 耐药

Correlation between the frequency of antibacterial drugs and the impacts on drug resistance level of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Li Yashan, Li Dexuan, Huang Yanmei, Hong Ying, Tan Hongli. Clinical Laboratory of the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China

Corresponding author: Tan Hongli, Email: ssyjk100@163.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation between the frequency of antibiotics and the resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and to provide guidance for the rational use of antibiotics and the reduction of bacterial resistance. **Methods** The frequency of antibiotics used in the Third People's Hospital of Yunnan Province from January 2013 to December 2017, and the drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated at the same time was investigated and analyzed, retrospectively. **Results** The frequency of antibiotics used of antibacterial drugs in our hospital was 28 809 in 2014, which increased significantly compared with that of 2013 (16 259). The resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftriaxone, cefepime, aztreonam, gentamicin, levofloxacin, imipenem, meropenem, cefoperazone/sulbactam and piperacillin/tazobactam were significantly increased; and the resistance rates of *Acinetobacter baumannii* to ceftriaxone, cefepime, gentamicin, imipenem and meropenem cefoperazone/sulbactam and piperacillin/tazobactam were also increased. *Acinetobacter baumannii* was more sensitive to cefoperazone/sulbactam, which remained high resistance rates to other commonly used antimicrobial agents, especially to cephalosporins (mean resistance rate was 78.23%) and carbapenems (mean resistance rate was 72.69%). The analysis showed that the resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* was positively correlated with the frequency of levofloxacin using from 2013 to 2017 ($r = 0.70$, $P = 0.20$); and *Acinetobacter baumannii* was positively correlated with the frequency of

meropenem using($r = 0.94$, $P = 0.02$). **Conclusions** The drug resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in our hospital was positively correlated with the frequency of levofloxacin using, and the resistance rate of *Acinetobacter baumannii* was positively correlated with the frequency of meropenem using. In order to avoid the occurrence of common infectious bacteria and colonized bacteria, the supervision of antibiotics application should be strengthened.

【Key words】 Frequency of antibiotics used; *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*; Drug resistance

随着抗菌药物的广泛应用,细菌耐药问题也日趋严重,为此国家加强了对抗菌药物使用的管理。虽然抗菌药物不合理使用导致细菌耐药日趋严重多有报道^[1-2],但对严格控制抗菌药物使用能否降低细菌耐药率或二者相关性研究国内尚少见。本研究回顾性分析云南省第三人民医院2013年1月至2017年12月抗菌药物的使用情况以及铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的耐药率,分析抗菌药物用药情况对临床、感染控制最棘手、最常见的定植、感染菌耐药间可能存在的关系,为临床合理使用抗菌药物提供进一步的理论依据,现报道如下。

资料与方法

一、菌株来源

收集2013年至2017年云南省第三人民医院患下呼吸道感染、尿路感染、伤口感染住院患者标本,其中女性599例、男性1 080例,年龄11~82岁,平均年龄52岁,菌株主要来源于患者的口痰、尿液、分泌物和血液标本,共收集了802株铜绿假单胞菌和808株鲍曼不动杆菌,802株铜绿假单胞菌中,分离自口痰标本633株、尿液标本63株、分泌物标本80株和血液标本26株;808株鲍曼不动杆菌中分离自口痰标本670株、尿液标本38株、分泌物标本78株和血液标本22株。

二、方法

细菌鉴定及体外药敏试验:利用法国生物梅里埃公司生产的全自动微生物鉴定药敏检测系统(Vitek-2 Compact)和配套的细菌鉴定卡GN和药敏卡AST-GN16对分离的细菌进行鉴定和体外药敏试验。头孢哌酮/舒巴坦采用纸片扩散法(K-B法)进行药敏试验,纸片扩散法培养基采用MH琼脂培养基(法国Bio-Merieux公司);药敏纸片为英国Oxoid公司产品。

结果判读标准:参照美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute,

CLSI)2016年标准判读^[3],头孢哌酮/舒巴坦参照K-B法头孢哌酮折点标准判读。质控菌株为铜绿假单胞菌ATCC27853。

抗菌药物使用监测指标:从本院药品管理系统调取2013年至2017年头孢曲松、头孢吡肟、氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星、亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦使用相关资料,成人限定日剂量(defined daily dose, DDD)采用世界卫生组织(world health organization, WHO)推荐值,年用药频度=药物年度消耗总量(g)/该药品DDD值。

三、统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件对本院2013年至2017年抗菌药物用药频度值与细菌耐药率进行Pearson线性相关统计分析,计算抗菌药物用药频度值与细菌耐药率间的相关系数 r , $r > 0.70$,认为两变量间高度线性正相关; $r > 0.90$ 认为两变量间显著线性正相关;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2013年至2017年本院抗菌药物用药频度与铜绿假单胞菌耐药率的相关性

临床常用抗菌药物用药频度于2014年出现明显上升,铜绿假单胞菌的耐药率也显著升高,以后随着对抗菌药物使用的控制,铜绿假单胞菌耐药率趋于平稳并呈逐渐下降趋势。铜绿假单胞菌对头孢曲松、亚胺培南、美罗培南耐药率均较高,铜绿假单胞菌耐药率与左氧氟沙星用药频度呈高度正相关($r = 0.70$, $P = 0.20$)。常用抗菌药物用药频度与铜绿假单胞菌耐药率的相关性见表1。

二、2013年至2017年抗菌药物用药频度与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性

鲍曼不动杆菌除头孢哌酮/舒巴坦较敏感外,对常用抗菌药物的耐药率较高,特别是对头孢类

和碳青霉烯类的耐药率居高不下。鲍曼不动杆菌耐药率与美洛培南用药频度呈显著正相关 ($r = 0.94$ 、 $P = 0.02$)。常用抗菌药物用药频度与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性详见表2。

三、本院5年常用抗菌药物用药频度及铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药率

1. 表1~2显示, 本院头孢吡肟、左氧氟沙星和美洛培南的用药频度较高, 其中左氧氟沙星和美

表1 2013年至2017年常用抗菌药物用药频度与铜绿假单胞菌耐药率的相关性

年份	铜绿假单胞菌株数	头孢曲松		头孢吡肟		氨基糖苷		庆大霉素		左氧氟沙星	
		用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率
2013年	145	821	81.80	4 936	23.62	236	29.93	193	16.00	4 208	22.80
2014年	151	2 294	85.21	8 843	38.40	590	40.50	171	31.81	6 234	31.81
2015年	150	1 796	82.71	6 058	41.30	376	52.11	330	29.30	6 935	39.30
2016年	174	1 293	73.13	10 416	21.42	345	32.71	238	16.12	5 542	24.12
2017年	182	1 620	77.90	12 660	19.32	852	35.80	302	12.51	7 255	27.84
r 值		0.46		-0.48		0.08		-0.12		0.70	
P 值		0.34		0.41		0.89		0.85		0.20	

年份	铜绿假单胞菌株数	亚胺培南		美洛培南		头孢哌酮/舒巴坦		哌拉西林/他唑巴坦	
		用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率
2013年	145	258	49.30	3 079	45.13	1 531	27.63	997	12.90
2014年	151	331	55.00	6 210	48.61	2 755	45.00	1381	31.12
2015年	150	228	58.01	8 105	56.00	1 662	45.31	530	31.30
2016年	174	313	45.31	6 896	43.72	2 814	26.91	285	13.32
2017年	182	262	45.80	7 892	39.63	4 998	26.38	665	15.59
r 值		0.31		0.17		-0.41		0.38	
P 值		0.61		0.78		0.51		0.53	

表2 2013年至2017年常用抗菌药物用药频度与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性

年份	鲍曼不动杆菌株数	头孢曲松		头孢吡肟		氨基糖苷		庆大霉素		左氧氟沙星	
		用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率
2013年	123	821	66.72	4 936	63.42	236	81.33	193	59.30	4 208	59.34
2014年	161	2 294	71.41	8 843	70.81	590	80.00	171	69.34	6 234	52.21
2015年	157	1 796	86.60	6 058	87.93	376	89.82	330	76.41	6 935	28.01
2016年	178	1 293	88.20	10 416	85.41	345	88.20	238	67.42	5 542	55.62
2017年	189	1 620	81.83	12 660	79.94	852	86.84	302	59.63	7 255	48.55
r 值		0.14		0.37		0.02		0.31		-0.69	
P 值		0.82		0.54		0.97		0.61		0.21	

年份	鲍曼不动杆菌株数	亚胺培南		美洛培南		头孢哌酮/舒巴坦		哌拉西林/他唑巴坦	
		用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率	用药频度	耐药率
2013年	123	258	53.71	3 079	42.33	1 531	16.40	997	55.52
2014年	161	331	69.60	6 210	69.10	2 755	22.22	1 381	68.00
2015年	157	228	86.01	8 105	84.81	1 662	38.10	530	86.82
2016年	178	313	87.12	6 896	86.90	2 814	11.61	285	89.11
2017年	189	262	68.61	7 892	78.66	4 998	15.92	665	71.21
r 值		-0.51		0.94		-0.44		-0.75	
P 值		0.38		0.02		0.46		0.14	

罗培南用药频度呈逐年缓慢上升, 头孢吡肟和头孢哌酮/舒巴坦自2015年后用药频度呈逐年快速上升趋势。

2. 铜绿假单胞菌对头孢曲松的耐药率较高, 约为80%。对亚胺培南和美洛培南耐药率约为50%, 对头孢吡肟、庆大霉素和左氧氟沙星耐药率低, 耐药率约为30%。

3. 鲍曼不动杆菌对头孢类、碳青霉烯类、氨曲南和哌拉西林/他唑巴坦耐药率较高, 约为80%, 对左氧氟沙星耐药率约为50%, 对头孢哌酮/舒巴坦耐药率较低, 耐药率低于20%。

讨 论

云南省第三人民医院2014年抗菌药物用药频度较2013年有较大幅度增长, 铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的耐菌率亦显著升高, 2014年医院住院患者中所分离铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌对抗菌药物(除头孢哌酮/舒巴坦外)外均高于全国和本省水平^[4-5], 且鲍曼不动杆菌的耐药率普遍高于铜绿假单胞菌, 与报道一致^[6-7]。细菌耐药率随抗菌药物用药频度升高而显著升高, 与相关文献报道一致^[8-10]。本院住院患者头孢吡肟、左氧氟沙星和美洛培南的用药频度较高, 且头孢吡肟和头孢哌酮/舒巴坦自2015年后用药频度逐年增高, 与医院老年重症患者多, 多重耐药的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌检出较多有关。头孢哌酮/舒巴坦对鲍曼不动杆菌的敏感性最高, 认为含舒巴坦复合制剂对鲍曼不动杆菌有良好的抗菌活性^[11]。铜绿假单胞菌的耐药率与左氧氟沙星使用频度呈高度正相关, 氟喹诺酮类药物的作用靶位是细菌DNA拓扑异构酶II和拓扑异构酶IV, 因氟喹诺酮类药物刺激可导致编码两类拓扑异构酶的基因突变, 导致酶结构改变, 使药物不能与酶-DNA复合物稳定结合而失去抗菌效力。有文献报道^[12], 喹诺酮类药物会诱导外排泵表达, 从而导致细菌对喹诺酮类药物和美洛培南交叉耐药。本研究结果显示, 鲍曼不动杆菌耐药率与美洛培南用药频度呈显著相关, 与文献报道一致^[13]。美洛培南为近几年医院治疗多重耐药菌用量较大、最常使用的抗菌药物, 鲍曼不动杆菌对美洛培南的耐药率逐年增高, 可达78.66%。研究认为对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要原因为碳青霉烯水解酶的产生^[14], 其中, *bla*_{OXA-23like}基因

流行最为广泛, 也是导致耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(carbapenem resistance *Acinetobacter baumannii*, CRAB)出现的重要原因^[15-17]。CRAB克隆株的传播, 以及不动杆菌产生碳青霉烯酶、外膜孔蛋白多个通道的缺失共同介导多重耐药或泛耐药性^[18], 同时产酶基因上游检测到插入序列ISAba1时, 菌株的耐药性增加^[19-20]。在碳青霉烯抗菌药物中鲍曼不动杆菌的耐药率与美洛培南使用频度呈显著正相关而与亚胺培南使用频度呈负相关, 主要因医院近年大量使用美洛培南, 造成细菌选择性压力增高; 美洛培南和亚胺培南对细菌细胞壁青霉素结合蛋白(penicillin binding protein, PBP)的亲和力不同, PBP为碳青霉烯药物的作用靶点, 当碳青霉烯类抗菌药物与PBP结合, 通过干扰细菌肽聚糖的合成而起到杀菌作用^[21]; 亚胺培南和美洛培南化学结构不同, 亚胺培南与美洛培南结构差异主要体现在C-1和C-2上连接的结构, 美洛培南在C-1和C-2上的结构分别为1-β-甲基和吡咯烷-3-硫基^[22]。鲍曼不动杆菌对美洛培南耐药性和相关性较高, 应该引起临床高度关注。

铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌是临床最常见的感染菌和定植菌, 特别在重症监护病房(intensive care unit, ICU)多重耐药菌感染率呈持续上升趋势, 在ICU获得性多重耐药鲍曼不动杆菌和多重耐药铜绿假单胞菌显著上升^[23], 与抗菌药物广泛使用有关, 医院应加强抗菌药物的监管和使用。

但本研究仅笼统地统计全院临床科室抗菌药物全年使用情况和细菌耐药的变化, 未考虑因不同临床科室患者的病种和病情差异、医生选择抗菌药物的种类和剂量不同, 仅为纵向研究, 缺乏横向比较, 应进一步探讨不同临床科室对不同抗菌药物的使用和细菌耐药情况, 以便更好地指导临床用药。

参 考 文 献

- [1] 肖永红. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarlin)介绍[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(10): 577-578.
- [2] 曹晋桂, 何晓峰, 崔霞, 等. 预防控制多耐药菌感染的技术环节与战略对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(24): 5244-5246.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. M100-S26. Beijing: CLSI, 2016.
- [4] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [5] 许云敏, 陈瑞春, 杜艳, 等. 2014年中国云南地区细菌耐药监测[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(9): 684-689.
- [6] 胡付品. 2005-2014年CHINET中国细菌耐药性监测网5种重要临床

- 分离菌的耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(1):93-99.
- [7] 李荷楠, 曾吉, 金炎, 等. 2016年中国12家教学医院院内感染常见病原菌的分布和抗菌药物耐药监测研究[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(9):651-657.
- [8] 王梓, 王锦文, 李雪松. 抗菌药物轮替政策对医院革兰阴性菌耐药性的影响分析[J]. 中国药业,2017,26(23):67-71.
- [9] 徐德铎, 陈险峰, 张莉, 等. 2012-2016年我院碳青霉烯类抗菌药物应用及与细菌耐药的相关性分析[J]. 中国药物应用与监测,2017,14(6):361-363.
- [10] 徐威力, 姚雪淦, 招湛静. 院内感染细菌耐药性抗生素使用强度的临床研究[J]. 中国实用医药,2017,12(2):20-22.
- [11] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter Baumannii* infections: epidemiology and management[J]. Curr Opin Infect Dis,2010,23(4):332-339.
- [12] Dupont P, Hocquet D, Jeannot K, et al. Bacteriostatic and bactericidal activities of eight fluoroquinolones against mex-AB-OprM-overproducing clinical strains of *Pseudomonas Aeruginosa*[J]. Antimicrob Chemother,2005,55(4):518-522.
- [13] 冯锐, 郑颖, 高亚乾, 等. 我院鲍曼不动杆菌耐药率与同期抗菌药物用药频度相关性分析[J]. 河北医科大学学报,2017,38(1):72-75.
- [14] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL, et al. *Acinetobacter Baumannii*: Emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev,2008,21(3):538-582.
- [15] Principe L, Piazza A, Giani T, et al. Epidemic diffusion of OXA-23-producing *Acinetobacter Baumannii* isolates in Italy: Results of the first cross-sectional countrywide survey[J]. J Clin Microbiol,2014,52(8):3004-3010.
- [16] Kim DH, Choi JY, Kim HW, et al: Spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter Baumannii* global clone 2 in Asia and AbaR-type resistance islands[J]. Antimicrob Agents Chemother,2013,57(11):5239-5246.
- [17] 陈志雄, 林锋, 林艳, 等. 鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶基因分布与耐药相关性研究[J]. 中国微生态学杂志,2018,30(2):177-180.
- [18] 王辉, 郭萍, 孙宏莉, 等. 碳青霉烯类耐药的不动杆菌分子流行病学及其泛耐药的分子机制[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(12):1066-1073.
- [19] Turton JF, Ward ME, Woodford N, et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*[J]. FEMS Microb Lett,2006,258(1):72-77.
- [20] Zhou H, Pi BR, Yang Q, et al. Dissemination of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains carrying the ISAbal bla_{OXA-23} genes in a Chinese hospital[J]. J Med Microb,2007,56(8):1076-1080.
- [21] Patel G, Bonomo RA. Status report on carbapenemases: challenges and prospects[J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2011,9(5):555-570.
- [22] 陈新谦, 金有豫, 杨光. 新编药理学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社,2011:65-67.
- [23] 黄絮, 李刚, 易丽, 等. 重症加强治疗病房多重耐药菌定植状况及危险因素分析[J]. 中华危重症急救医学,2015,27(8):667-671.
- (收稿日期: 2018-12-17)
(本文编辑: 孙荣华)

李亚山, 李德璇, 黄艳梅, 等. 抗菌药物用药频度与铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药率的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(4):300-304.