

· 药事管理 ·

鲍曼不动杆菌耐药率与抗菌药物用量的相关性分析

吴建均¹, 鲍颖菲², 赵扬³, 蔡和平², 杨樟卫², 周佳², 王学彬², 陈翠敏² (1. 西藏军区总医院药剂科, 西藏拉萨 850007; 2. 第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433; 3. 国家食品药品监督管理局高级研修学院, 北京 100073)

[摘要] 目的 通过对某三级医院 2007—2010 年抗菌药物的使用情况与鲍曼不动杆菌对各类抗菌药物的耐药性进行相关性分析, 探讨鲍曼不动杆菌耐药性变化与抗菌药物用量的相关性, 为临床合理用药提供依据。方法 回顾性调查某三级医院 2007—2010 年常用抗菌药物的用量与用药频度 (DDDs), 同时统计同期鲍曼不动杆菌对相关抗菌药物的耐药率, 应用 SAS 8.2 统计软件包进行数据分析, 用 Spearman 相关法进行相关性分析。结果 鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率与碳青霉烯类药物的用量呈显著正相关 ($r=0.9546$, $P<0.01$), 与亚胺培南用量呈正相关 ($r=0.8492$, $P<0.05$); 鲍曼不动杆菌对美罗培南的耐药率与其用量呈正相关 ($r=0.9992$, $P<0.05$), 对阿莫西林-克拉维酸钾的耐药率与其用量呈正相关 ($r=0.8005$, $P<0.05$); 鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类药物、氟喹诺酮类、 β -内酰胺酶抑制剂的耐药率与上述药物的用量未见统计学相关 ($P>0.05$)。结论 对碳青霉烯类药物的使用应严格掌握适应证, 用于鲍曼不动杆菌所致感染时应仅限于重症患者; 氨基糖苷类药物阿米卡星与 β -内酰胺酶抑制剂头孢哌酮-舒巴坦是治疗鲍曼不动杆菌感染较好的选择。

[关键词] 鲍曼不动杆菌; 耐药性; 抗菌药物用量; 相关性

[中图分类号] R95; R978

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2015)05-0467-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.05.024

The correlation between the resistance rate of *Acinetobacter baumannii* and antimicrobial consumption

WU Jianjun¹, BAO Yingfei², ZHAO Yang³, CAI Heping², YANG Zhangwei², ZHOU Jia², WANG Xuebin², CHEN Cuimin² (1. Department of Pharmacy, General Hospital of Tibet Military Region, Lhasa 850007, China; 2. Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. State Food and Drug Administration Institute of Executive Development, Beijing 100073, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the relevance between the consumption of various antimicrobials and antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* in a grade three hospital during 2007—2010. **Methods** A retrospective analysis was performed to count and sort the defined daily doses (DDDs) and the consumption of various antimicrobials in the hospital between 2007 and 2010. Meanwhile the resistance rates of *Acinetobacter baumannii* to different antimicrobials were collected in the same period. Data was analyzed by SAS 8.2 statistical software package using Spearman correlation method. **Results** The resistance rate of *Acinetobacter baumannii* to imipenem was significantly positively correlated with the consumption of carbapenems ($r=0.9546$, $P<0.01$), it is positively correlated with the dosage of imipenem ($r=0.8492$, $P<0.05$), it is also significantly positively correlated with the consumption of meropenem ($r=0.9992$, $P<0.05$), and the consumption of amoxicillin/clavulanate potassium, respectively ($r=0.8005$, $P<0.05$). There was no correlation between the resistance rate of *Acinetobacter baumannii* and the dosage of aminoglycosides, fluoroquinolones, even β -lactamase inhibitors ($P>0.05$). **Conclusion** The use of carbapenems should be correlated with their indications strictly, only applying to severe infection of *Acinetobacter baumannii*. The aminoglycosides of amikacin and β -lactamase inhibitors of cefoperazone/sulbactam are the better options to treat *Acinetobacter baumannii* infection.

[Key words] *Acinetobacter baumannii*; drug resistance; consumption of antibacterial agents; correlation

由于鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*),

Ab) 多重耐药现象日趋严重, 使临床治疗的难度大为增加, 医生在选用抗菌药物时面临的压力越来越大^[1]。国内、外不少学者认为, 某些抗菌药物的使用量与细菌耐药性有密切关系^[2]。笔者回顾性分析某三级医院 2007—2010 年 Ab 耐药率与常用抗 G⁻ 杆菌抗菌药物用量之间的相关性, 以期分析抗菌药物临床用药与细菌耐药性变迁之间的规律, 为临床合

[基金项目] 第二军医大学长海医院“1255”课题——学科特色提升项目 (CH125520400)

[作者简介] 吴建均, 主管药师. Tel: (0891) 6858271

[通讯作者] 蔡和平, 主管药师. Tel: (021) 31162331; E-mail: greenhprui@163.com

理使用抗菌药物、降低 Ab 耐药率提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料 医院感染办与临床微生物科提供的 2007—2010 年从临床各科室分离的 Ab 的耐药监测数据。抗菌药物用量来自 HIS 系统中统计的同期药品消耗数据。

1.2 细菌药敏检测方法 药敏实验采用纸片扩散法(KB 法)或自动化仪器,试验结果解释按 CLSI 2007 年标准。

1.3 调查药物 所调查药物为常用的抗 G⁻ 杆菌的抗菌药物,包括阿米卡星(amikacin, AMK)、庆大霉素(gentamicin)、头孢他啶(ceftriaxone, CTZ)、头孢曲松(ceftriaxone)、头孢哌酮-舒巴坦(cefoperazone-sulbactam, SCF)、亚胺培南-西司他丁(imipenem-cilastatin, IPM)、美罗培南(meropenem, MPM)、左氧氟沙星(levofloxacin, LEV)、环丙沙星(ciprofloxacin, CIP)、阿莫西林-克拉维酸钾(amoxicillin-clavulanate potassium)、氨苄西林(ampicillin)、复方新诺明(SMZ-TMP)。

1.4 数据统计及分析 抗菌药物用量采用世界卫生组织(WHO)推荐限定日剂量(defined daily dose, DDD)分析方法,计算药品用药频度(DDDs),即 DDDs=某种抗菌药物年消耗量/该药 DDD 值。DDD 值主要依据 WHO 公布的抗菌药物限定日剂量、《新编药理学》第 16 版及药品说明书中推荐的成人常用剂量确定。抗菌药物用药频度与细菌耐药率相关性分析通过 SAS 8.2 统计软件包进行数据分析,将耐药率和用药频度用 Spearman 相关法进行相关性分析。

2 结果

2.1 各年度 Ab 分布情况 Ab 与 G⁻ 杆菌总菌株数逐年增加。Ab 在其中的分布率亦呈逐年增加趋势,见表 1。

表 1 2007—2010 年某医院 Ab 与 G⁻ 杆菌分布情况

年份	菌株数		Ab 所占百分率(%)
	Ab	G ⁻ 杆菌	
2007	726	3 279	22.1
2008	950	4 179	22.7
2009	1 230	4 408	28
2010	1 220	4 558	26.8

2.2 各年度用药频度(DDDs) 2007—2010 年抗菌药物的使用情况,以 DDDs 计,见表 2。

从表 2 可看出,一代头孢用量似有下降趋势;二代头孢用量逐年增加;三代头孢增长较快,但 2010 年有所下降;四代头孢在 2008 年用量突飞猛进,之后 2 年用量开始下降; β -内酰胺类/酶抑制剂的用量逐年增加;碳青霉烯类用量增长迅速,2010 年比 2007 年增加近 2 倍;氨基糖苷类用量逐年下降;氟喹诺酮类用量稳中有增;磺胺类用量逐年下降。

2.3 Ab 的耐药情况 临床微生物科对 2007—2010 年 4 年间的标本进行分离,Ab 对各类抗菌药物的耐药率情况见表 3。

2.4 耐药率与用药频度的相关性分析 将 Ab 对各类抗菌药物的耐药率与各抗菌药物的用药频度应用 SAS 8.2 统计软件包进行数据分析,用 Spearman 相关法进行相关性分析。结果显示,Ab 对亚胺培南的耐药率与碳青霉烯类药物的用量呈显著正相关($r=0.9546, P<0.01$),见图 1,与亚胺培南的用量也呈正相关($r=0.8492, P<0.05$);Ab 对美罗培南的耐药率与其用量呈正相关($r=0.9992, P<0.05$),见图 2;Ab 对阿莫西林-克拉维酸钾的耐药率与其用量呈正相关($r=0.8005, P<0.05$),见图 3;Ab 对氨基糖苷类药物、氟喹诺酮类、 β -内酰胺酶抑制剂的耐药率与这些药物的用量未显示出统计学相关性($P>0.05$)。

3 讨论

Ab 已成为住院患者最常见的 G⁻ 杆菌,近年来 Ab 的检出率不断上升,给感染的治疗造成很大的困难。Ab 对目前使用的多种抗菌药物耐药,其产生耐药的机制比较复杂,包括产生灭活酶如 β -内酰胺酶和氨基糖苷修饰酶等、改变药物的作用靶点、降低药物的通透性、主动外排增加、基因改变等^[3-5]。Ab 的耐药率有不断增高的趋势,且经常出现多药耐药和泛耐药现象,治疗泛耐药 Ab 感染已成为临床治疗中的一个难题。因此,需要重视 Ab 感染患者抗菌药物的选择,减少 Ab 耐药的产生。

3.1 对碳青霉烯类药物的使用应严格掌握适应证,用于 Ab 所致的感染时应仅限于重症。传统观点认为,Ab 对许多抗生素如 β -内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等均有一定的耐药性,而碳青霉烯类抗生素对不动杆菌仍有较好的抗菌活性^[6]。但随着临床碳青霉烯类抗生素的广泛应用,Ab 对其耐药性亦日益增高^[7]。本分析显示,Ab 对亚胺培南的耐药率与亚胺培南和美罗培南两个临床最常用品种的用量呈正相关,且与碳青霉烯类药物的总用量呈显著正相关,说明其各品种间易产生交叉耐药,也提示对

表2 2007—2010年某医院抗菌药物的用量(以DDD_s计)

类别	药名	2007年	2008年	2009年	2010年
一代头孢菌素	头孢唑啉	2 200	2 900	1 166.7	1 000
	头孢拉定	182 690	151 450	167 450	171 615
	头孢硫脒	910
	头孢羟氨苄	5 460	8 100	22 560	12 540
	头孢氨苄	16 875	14 862.5	9 232.5	7 210
	合计	207 225	177 312.5	200 409.2	193 275
二代头孢菌素	头孢呋辛	4 271.25	13 660	31 875	23 480
	头孢替安	...	2 434.4	11 212.5	26 918.8
	头孢丙烯	4 245	9 480	13 245	31 680
	头孢克洛	97 923	116 528.6	131 910	106 837.5
	头孢孟多	12 533.3
	合计	106 439.25	142 103	188 242.5	201 449.6
三代头孢菌素	头孢曲松	20 015	...	1 980	2 865
	头孢哌酮	18 437.25	12 600	14 897.5	6 537.5
	头孢他定	4 671	25 969.8	40 217	27 269
	头孢地尼	6 980	15 300	30 070	60 457.5
	头孢克肟	109 816.5	173 190	201 420	144 202.5
	头孢唑肟钠	16 100
合计	159 919.75	227 059.8	288 584.5	257 431.5	
四代头孢菌素	头孢吡肟	34 925.5	70 535	44 689.5	24 950
	头孢哌酮-舒巴坦	26 737.5	19 514.6	14 677.5	12 135
	氨苄西林-舒巴坦钠	14 712.5	18 320	15 112.5	5 700
	替卡西林钠-克拉维酸钾	64	17.3	...	6 413.3
	哌拉西林-他唑巴坦	16 511.7	22 933.3	21 066.7	10 658.3
	阿莫西林钠-克拉维酸钾	34 160	35 404.1	60 419.8	40 605.4
阿莫西林钠-舒巴坦钠	50 350	
合计	92185.7	96 189.3	111 276.5	125 862	
碳青霉烯类	亚胺培南-西司他丁	2 075	3 620	3 947.5	5 865
	美罗培南	2 315	2 777.5	3 935	3 926.3
	厄他培南	30
	帕尼培南-倍他米隆	2 585	1 000	1 305	2 650
	合计	6 975	7 397.5	9 187.5	12 471.3
氨基糖苷类	阿米卡星	1 920	3 080	2 880	1 920
	庆大霉素	40 332.4	44 759.1	34 709.5	34 396.4
	奈替米星	4 531.4	2 582.9	171.4	...
	异帕米星	27 915	37 458.3	27 333.3	11 000
	依替米星	31 424	2 260	2 320	128
	链霉素	700	2 400	700	351
合计	106 822.8	92 540.3	68 114.2	47 795.4	
氟喹诺酮类	氧氟沙星	6 500	7 050	3 550	4 400
	诺氟沙星	24 500	26 200	20 400	28 050
	环丙沙星	68 545	65 150	82 520	61 063.5
	左氧氟沙星	228 064	206 698	188 380	216 614
	芦氟沙星	8 880	10 920	3 480	720
	莫西沙星	7 150	56 140	73 230	78 560
	帕珠沙星	32 380	27 620	17 770	26 002.5
	合计	376 019	399 778	389 330	415 410
磺胺类	复方磺胺甲 唑	15 312	10 771.2	9 532.8	7 430.4

碳青霉烯类药物的使用应严格掌握适应证,仅适用于严重的 Ab 所致感染,而不可广泛用于各种 Ab 感染。

3.2 阿米卡星与头孢哌酮-舒巴坦是治疗 Ab 感染较好的选择 本分析显示,Ab 对阿米卡星和头孢

哌酮-舒巴坦的耐药率均较低,且对氨基糖苷类药物与 β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的耐药率与这些药物的用量未显示出统计学相关性 ($P>0.05$)。说明氨基糖苷类药物与 β-内酰胺酶抑制剂复方制剂是治疗 Ab 感染较好的选择。但结果显示,Ab 对阿莫西林-

表3 Ab对常用抗菌药物的耐药率(%)

药品	2007年	2008年	2009年	2010年
阿米卡星	12.8	4.1	1.8	3.2
庆大霉素	60.9	68.4	72.4	73
头孢他啶	63.9	69.1	70.6	73.5
头孢曲松	66.1	71.6	74.4	76.2
头孢哌酮-舒巴坦	6.5	21.5	13.5	29.3
亚胺培南-西司他丁	44.3	42.8	55.9	62.7
美罗培南	37.5	41.9	55.3	...
左旋氧氟沙星	45.6	50.6	56.5	...
环丙沙星	72.5	76.2	75.7	77
阿莫西林-克拉维酸	67.5	71.6	73.9	...
氨苄西林	81.3	85.9	87.8	83.5
复方磺胺甲 唑片	64.2	64.4	69.9	73.8

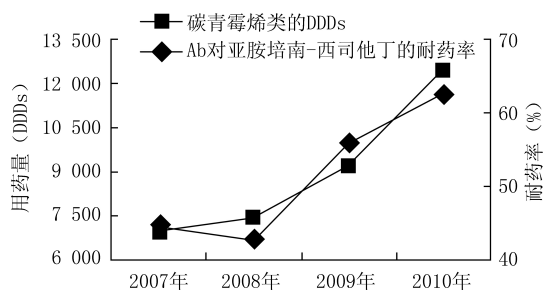


图1 Ab对亚胺培南-西司他丁的耐药率与碳青霉烯类用量相关性

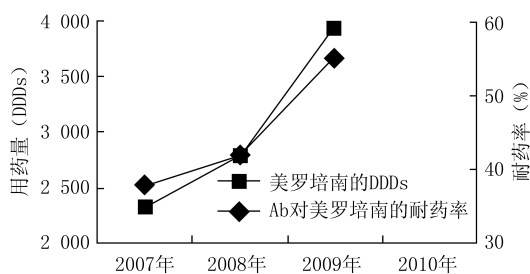


图2 Ab对美罗培南的耐药率与用量相关性

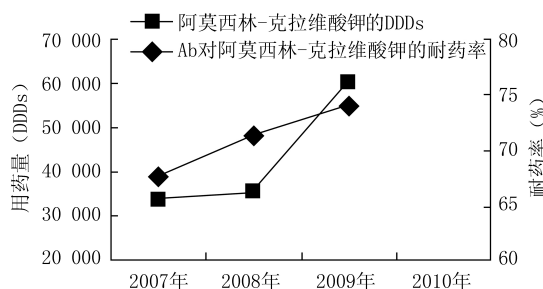


图3 Ab对阿莫西林-克拉维酸钾的耐药率与用量相关性

且本文数据显示,Ab对氨基糖苷类药物庆大霉素的耐药率已接近75%,提示我们在选择氨基糖苷类药物与β-内酰胺酶抑制剂时应注意品种的选择。

4 小结

本研究主要分析Ab对抗菌药物的耐药率与抗菌药物使用量之间的相关性,以期为临床选择适宜的抗Ab抗菌药物、降低Ab耐药率提供参考依据。但本研究存在一定的局限性:①本文抗菌药物的使用量选择的是抗菌药物在全院的消耗量,未区分门诊、急诊、住院患者的抗菌药物使用量,而Ab的耐药性主要是对院内感染的标本检出的致病菌,因此分析两者的相关性可能会受到其他因素的干扰。②本文数据的时间点不够多,只有3~4个,可能导致相关判断的把握受限。③未综合考虑细菌本身具有的交叉耐药性、细菌耐药率变化滞后于抗菌药物用量变化等情况。这些还有待于积累数据做进一步研究,期望得出更有价值的的数据,为临床提供参考,加强抗菌药物的合理使用。

【参考文献】

- [1] Jiang M, Zhang Z, Zhao S. Epidemiological characteristics and drug resistance analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a China hospital at a certain time [J]. Pol J Microbiol, 2014, 63(3):275-281.
- [2] Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010 [J]. Infection, 2013, 41(2):415-423.
- [3] 马序竹,吕媛,鲍曼不动杆菌对主要抗菌药物耐药机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(1):90-94.
- [4] 应春妹,翁文浩,鲍曼不动杆菌多重耐药机制研究进展[J]. 检验医学, 2007, 22(2):208-212.
- [5] 王艳丽,黄茂,梅亚宁,等.鲍曼不动杆菌对喹诺酮类药物的耐药机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(4):266-270.
- [6] Bergogne BE, Joly-Guillou ML, Towner KJ. *Acinetobacter* microbiology, epidemiology, infections, management [M]. New York: CRC Press, 1996:101-115.
- [7] Bou G, Cervero G, Dominguez MA, et al. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenemhydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of β-lactamases [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38: 3299-3305.

[收稿日期] 2013-11-06 [修回日期] 2015-06-23

[本文编辑] 顾文华

克拉维酸钾的耐药率与其用量也有一定相关性。而