

我院 2010-2017 年氨曲南使用强度与病原菌耐药率相关性分析

舒阳, 潘群 (武汉市武昌医院, 武汉 430063)

摘要 目的: 研究氨曲南使用强度与医院内病原菌耐药率的相关性, 为提高临床合理用药水平、控制病原菌对氨曲南耐药性的增长提供理论依据。方法: 回顾性分析医院2010-2017年氨曲南的使用强度(AUD)和同期3种病原菌对氨曲南的耐药率, 用SPSS软件分析两者的相关性。结果: 氨曲南在2010-2012年间使用强度逐年上升, 经过抗菌药物专项整治活动, 2013年起呈下降趋势。2010-2017年间医院检出的主要革兰阴性病原菌为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌。其中铜绿假单胞菌对氨曲南的耐药率与其AUD有显著相关性 ($r=0.924, p=0.001$), 大肠埃希菌对氨曲南的耐药率与其AUD亦有显著相关性 ($r=0.908, p=0.002$), 肺炎克雷伯菌对氨曲南的耐药率与其AUD无相关性 ($r=0.449, p=0.264$)。结论: 住院患者AUD下降, 铜绿假单胞菌和大肠埃希菌的耐药率呈现下降趋势, 提示临床应考虑抗菌药物对病原菌耐药的选择性筛选作用。

关键词: 氨曲南; 细菌耐药率; 相关性; 使用强度; 病原菌

中图分类号: R978.1⁺1 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)10-1444-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.10.022

Correlation Analysis between the Use Density of Aztreonam and the Resistance Rate of Pathogens in Our Hospital from 2010 to 2017

Shu Yang, Pan Qun (Wuchang Hospital, Wuhan 430063, China)

Abstract Objective: To explore the correlation between the use density of aztreonam and the resistance rate of pathogens in our hospital and to provide a theoretical basis for improving the rational use of drugs clinically and controlling the growth of resistance to aztreonam. **Methods:** The antibiotics use density (AUD) of aztreonam from 2010 to 2017 in the hospital and the resistance rates of three kinds of pathogens to aztreonam in the same period were retrospectively analyzed. The correlation between the two items was analyzed by SPSS software. **Results:** The use density of aztreonam increased year by year from 2010 to 2012 and it has been decreasing since 2013 through the special rectification activities of antimicrobial drugs. The main gram negative pathogens detected in the hospital from 2010 to 2017 were *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. The resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* to aztreonam was significantly correlated with its AUD ($r=0.924, p=0.001$) and the resistance rate of *Escherichia coli* to aztreonam was also significantly associated with its AUD ($r=0.908, p=0.002$). However, the resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to aztreonam was not correlated with its AUD ($r=0.449, p=0.264$). **Conclusion:** As the AUD of the inpatients decreased, the resistance rate of

Pseudomonas aeruginosa and *Escherichia coli* showed a downward trend, suggesting that selective screening of resistance of antibiotics to pathogens should be taken into account in clinical practice.

Keywords: aztreonam; the resistance rate of bacteria; correlation; the use density; pathogen

氨曲南是国内第一个用于临床的单环β-内酰胺类抗菌药物，其4号位上羟基的独特分子结构使氨曲南不易被β-内酰胺酶水解失活。氨曲南对临床上常见的需氧革兰阴性菌均有良好的抗菌活性^[1]，且过敏反应发生率低，使用前无需作皮试，曾在临床上被广泛使用。有研究显示^[2-3]，细菌耐药率的增加与抗菌药物的使用频度有着直接的关系。本研究通过对氨曲南的药敏结果及药物使用强度的综合分析，探讨氨曲南的用量与耐药趋势之间的关系，为临床抗感染治疗及抗菌药物的合理使用提供参考。

1 材料与方法

1.1 标本来源

本院检验科微生物室收集2010年1月-2017年12月各病区的临床送检标本，包括痰液、咽拭子、尿液、血液及伤口分泌物或组织液等。

1.2 细菌分离鉴定及药敏试验

利用法国生物梅里埃公司ATP expression 系统及配套试剂，全自动微生物鉴定，进行菌株鉴定及药敏试验。

1.3 细菌耐药率

通过全国细菌耐药监测网，调取本院2010-2017年临床标本分离出的菌株数及耐药率统计结果。

1.4 氨曲南的使用强度

利用计算机信息管理系统，统计本院2010-2017年的氨曲南年度使用量，以“g”为单位。限定日剂量（DDD）依据世界卫生组织（WHO）规定的剂量。用药频度（DDD_s）=药物消耗总量/DDD值。抗菌药物使用强度（AUD）以平均每日每

百张床位所消耗的抗菌药物的DDD数（即DDD/100人天）表示，其值= DDD_s × 100 /（同期出院人数 × 平均住院日）。

1.5 数据分析

利用SPSS16软件将氨曲南的年度AUD与常见病原菌的耐药率进行相关性分析，相关系数用r表示，当0.9 < |r| < 1且p ≤ 0.05时，表明二者具有相关性。常见病原菌选取铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌。

2 结果与分析

2.1 氨曲南的年度使用强度

氨曲南在2010-2017年的AUD逐年增加，2013年起有所下降，具体见表1。

表1 2010-2017年氨曲南的AUD

年度	AUD
2010	0.36
2011	1.9
2012	2.33
2013	1.12
2014	0.09
2015	0.06
2016	0.02
2017	0.03

2.2 3种病原菌的耐药率

同期3种病原菌的耐药率见表2和图1。

表2 2010-2017年3种病原菌对氨曲南的耐药率

致病菌	耐药率（耐药菌株 / 总菌株）/%							
	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
铜绿假单胞菌	50.00	63.43	72.45	59.24	48.10	39.90	31.43	33.5
肺炎克雷伯菌	61.15	62.20	36.63	56.32	29.00	39.70	3.50	31.60
大肠埃希菌	58.33	71.43	76.98	70.72	40.50	35.20	30.00	39.5

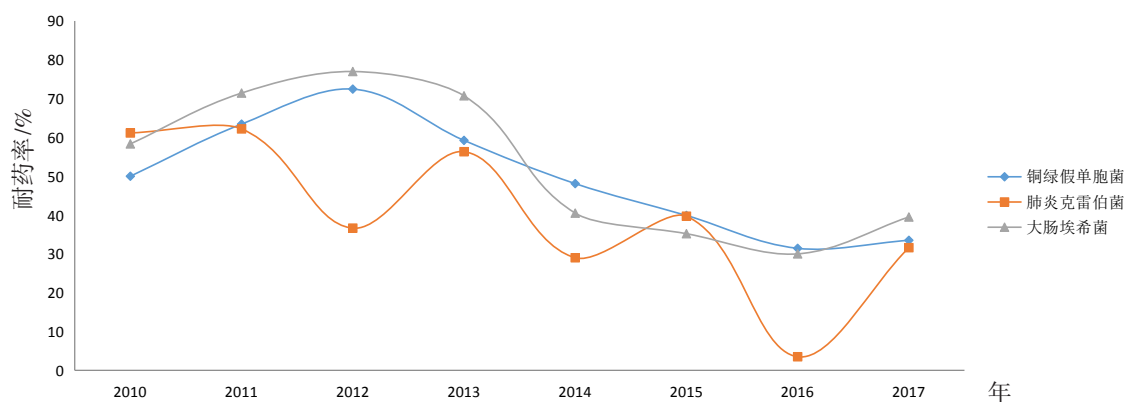


图1 2010-2017年3种病原菌对氨基糖苷类的耐药率 (%)

2.3 相关性分析

果见表3和图2。

氨基糖苷类的AUD与病原菌耐药率的相关性分析结

表3 氨基糖苷类的AUD与致病菌耐药率的相关性

致病菌	r	p	相关性
铜绿假单胞菌	0.924	0.001	显著相关
肺炎克雷伯菌	0.449	0.264	不相关
大肠埃希菌	0.908	0.002	显著相关

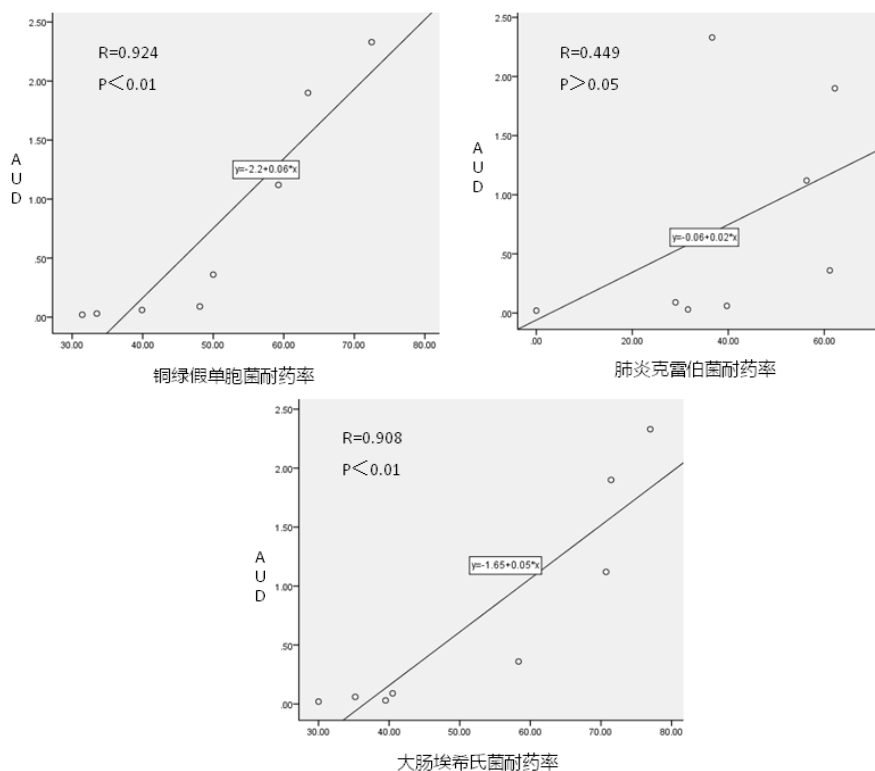


图2 氨基糖苷类的AUD与病原菌耐药率的相关性

3 讨论

3.1 氨曲南使用情况分析

抗菌药物专项整治活动前氨曲南使用量呈逐年上涨。氨曲南虽然抗菌谱窄，对阳性菌及厌氧菌均无效，但其在临床使用上仍具有很大优势：①过敏反应发生率低，不需要作皮试；②对 β -内酰胺酶稳定，抗菌活性高；③体内分布广泛，组织浓度高，在肝脏、肾脏、胆汁、胸腹膜液、心包液及支气管液中均可达到有效治疗浓度，并且可透过血脑屏障。因此，2010–2012年期间氨曲南在外科、内科及急诊科等各个病区使用量均较大。在这3年期间，氨曲南使用频度一直居高不下，还有另一个原因是担心给患者使用青霉素或头孢菌素等需要作皮试的药品，即使皮试阴性，仍然可能发生药物过敏反应，由于晚上各病区及急诊科的值班人员少，因此，不用作皮试的氨曲南成为了夜间医生抗感染治疗的主要选择品种。抗菌药物专项整治活动于2011年在卫生部的倡导下全面铺开，要求各级医院抗菌药物的使用都必须严格实行分级管理。次年，各省卫计委相继出台了抗菌药物分级管理目录，氨曲南在湖北省被列为只能在住院病区使用的特殊级抗菌药。医院积极响应卫生部及省卫生厅关于抗菌药物使用管理的各项政策，我院医务科也制定了一系列关于抗菌药物的管理制度，例如《一类切口围手术期预防用药管理规定》《医院特殊级抗菌药物会诊制度》等。自2012年8月湖北省抗菌药物管理目录颁布之后，我院氨曲南一直严格按特殊使用级管理。从此氨曲南不再允许作为非头孢过敏患者的预防用药，治疗用药也仅限于明确的重症感染或轻中度肠杆菌科、铜绿假单胞菌感染患者，且必须经高级职称的临床药师及感染科主任会诊同意后方可使用。通过多次开展院级抗菌药物合理使用培训讲座，以及制定并落实《临床抗菌药物使用管理考核标准》，将抗菌药物的使用达标情况与临床科室主任及每位医生的绩效考核挂钩等一系列举措，临床医生合理使用抗菌药物水平明显提高，不合理使用氨曲南的医嘱显著减少。综上所述，此为氨曲南在2010–2012年间使用强度持续上升，而2013–2016年间使用强度开始逐年下降的原因。

3.2 氨曲南对常见革兰阴性菌的耐药率变化分析

2010–2017年期间医院检出病原菌均以革兰阴性杆菌为主，且铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯

菌、大肠埃希菌一直在前五位，与文献报道的病原菌分布大体一致^[4]。本研究结果显示，铜绿假单胞菌对氨曲南的耐药率与其AUD呈显著正相关（ $P<0.01$ ）。ICU病房、呼吸内科、神经内科是检出铜绿假单胞菌最主要的科室，并且肺部感染的患者其痰液或肺泡灌洗液最易检出铜绿假单胞菌。呼吸道是铜绿假单胞菌常见的定植部位，也是院内感染的常见病原菌。随着医院氨曲南用量的上升，铜绿假单胞菌的耐药性也逐年增加，最高耐药率达到了72.45%，因此，临床上不可经验性地单用氨曲南控制铜绿假单胞菌的感染。本研究结果提示铜绿假单胞菌的耐药性与氨曲南曾经被广泛应用所造成的选择性压力有关^[5]。氨曲南是只对需氧革兰阴性菌有效的窄谱抗生素，其对阳性菌及厌氧菌均无效，虽然其组织浓度高，可用于各种腹腔感染，但需联合使用有抗厌氧菌作用的确基咪唑类或克林霉素。因氨曲南对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等阳性菌无效，因此，不适用于上呼吸道感染。氨曲南是特殊级抗菌药，因此，不可以用于围手术期预防用药，仅当患者有头孢菌素过敏史时，才可以用于预防阴性杆菌感染。另外，氨曲南为半衰期短的时间依赖性抗菌药物，应每6~8小时给药1次，而临床上习惯1天1次的给药方式，会导致抗感染效果不佳，且易诱导耐药菌株的产生^[6]。自2013年8月起，氨曲南的使用频度明显下降，2014年起铜绿假单胞菌及大肠埃希菌对氨曲南的敏感性均有所恢复，耐药率低于50%，但仍需慎重用药。2010年至2017年间，除2015年尿标本分离出位居首位的病原菌为肠球菌外，其他年份均以大肠埃希菌检出率最高，我院尿路感染常见病原菌与近年来相关文献报道一致^[7]。本研究亦显示，氨曲南的AUD与大肠埃希菌的耐药率呈显著正相关（ $0.01<P<0.05$ ），2012年氨曲南使用强度最高，大肠埃希菌对氨曲南的耐药率也最高，达76.98%，明显高于同期全国细菌性耐药监测网报告的40%的结果^[8]。2013年之后，由于氨曲南的使用被管控，用量开始下降，2016年大肠埃希菌对氨曲南的耐药率最低为30%。与本研究不同但有相似之处的是，台湾地区一项长达13年的研究显示，环丙沙星的使用量与主要革兰阴性菌耐药率有正相关性，其中与铜绿假单胞菌和大肠埃希菌呈显著正相关^[9]。

本研究还显示氨曲南的AUD与肺炎克雷伯菌

的耐药率不相关 ($P>0.05$), 这与黄健等报道的研究结果一致, 此项为期10年(2003-2012年)的研究证实了克雷伯菌属耐药率与大多数抗菌药物的使用量无相关性^[10]。肺炎克雷伯菌在各类标本中以痰液或肺泡灌洗液中分离率最高。近几年来, 肺炎克雷伯菌多重耐药菌株有逐年增高的趋势, 主要来自于老年病科和ICU, 给抗感染治疗带来了极大的挑战。有研究提示产生碳青霉烯酶是肺炎克雷伯菌出现多重耐药的主要原因, blaIMP-4是其主要的碳青霉烯酶型^[11]。

3.3 控制细菌耐药性对策

本研究结果提示某些细菌耐药率的变迁与某些抗菌药物的AUD存在显著相关性, 因此, 为了对抗抗菌药物的耐药性, 可以采用暂时限制使用或周期轮换抗菌药物的用药策略。例如对铜绿假单胞菌有抗菌活性的药物有哌拉西林、头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦、氨基曲南、左氧氟沙星、阿米卡星等, 临床上对确诊或高度怀疑被铜绿假单胞菌感染的患者进行经验性治疗时, 可在1年或2年内对以上敏感性药物进行每季度轮换使用。轮换用药的原因是希望通过用另一种替代治疗方案降低前一种治疗方案所导致的细菌耐药性, 以此对抗抗菌药物的选择性压力, 使其在今后的抗感染治疗中更有效, 尽可能减少多重耐药菌株的产生, 最大限度保护强效杀菌药物的高敏感性。可用于轮换的治疗方案至少有2种, 且必须能交替使用, 在轮换药物时应优先考虑其AUD与耐药率变化无相关性的药物^[12]。另外, 有效控制细菌耐药率的另一个策略是对于重度细菌性感染患者实行降阶梯治疗。第一阶段是经验性治疗, 首选强效广谱抗菌药, 防止患者病情迅速恶化, 缩短患者住院时间; 第二阶段是目标治疗, 努力寻找真正的病原菌并依据药敏结果, 尽可能选择窄谱低档抗菌药物, 如此优化治疗成本, 同时也显著降低耐药菌产生的可能性。无论是抗菌药物的周期性轮换, 还是重症患者的降阶梯治疗, 最终都可以通过减少某种抗菌药物的AUD, 从而达到控制与抗菌药物的AUD存在正相关的病原菌的耐药率增长的目的。对于需要长期使用抗菌药物的重症患者, 以上两种策略可以并用。

参考文献:

- [1] 贺秀梅, 宋香清, 阎敏. 本院氨基曲南对常见革兰阴性菌的耐药趋势及其不合理用药的分析与评价[J]. 中南药学, 2014, 12(7): 716-720.
- [2] 吴竹溪, 马思宇, 程晟, 等. 鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(12): 1176-1178.
- [3] 韩凤昭, 李振知. 我院2012-2013年抗菌药物使用与细菌耐药率的相关性分析[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3200-3204.
- [4] 朱洁品, 降凡婧. 2013-2015年徐州市第一人民医院病原菌的分布和耐药性分析[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 2052-2056.
- [5] 郁相云, 雷孝义, 温小丽, 等. 龙岗区常用抗菌药物用量与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性探讨[J]. 今日药学, 2012, 22(2): 107-110.
- [6] 张鹏, 李钟勇, 唐小婷, 等. 我院氨基曲南应用情况分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(3): 217-219.
- [7] 蓝惠华, 张玲, 梅俊, 等. 引起尿路感染的大肠埃希菌的耐药谱分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(5): 590-592.
- [8] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网2011-2012年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 260-277.
- [9] 张冠军, 叶云, 张士勇, 等. 临床常见革兰阴性菌耐药率变化及与抗菌药物使用量的相关性分析[J]. 临床合理用药, 2014, 7(11): 19-20.
- [10] 黄健, 李珂佳, 曾海萍, 等. 某院近10年革兰阴性杆菌耐药率与抗菌药物使用相关性分析[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(1): 112-117.
- [11] 刘伟, 袁媛, 赵志刚. 2012至2015年老年病房美罗培南使用强度与病原菌耐药率相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(3): 185-186.
- [12] 楼晓清, 赵钢, 徐月萍, 等. 细菌耐药率及抗菌药物用药频度相关性分析[J]. 解放军药学报, 2016, 32(4): 357-359.

(收稿日期 2018年5月21日 编辑 王雅雯)