

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.052

◇ 医院药学 ◇

某医院 8 年间鲍曼不动杆菌耐药与抗菌药物用量的相关性分析

葛苗苗^a, 罗立^a, 杜帅先^b, 陈骏^a, 曾芳^a, 黄怡菲^a, 师少军^a, 伍三兰^a作者单位: 华中科技大学同济医学院附属协和医院, ^a药剂科, ^b检验科, 湖北 武汉 430022

通信作者: 伍三兰, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药理学, E-mail: sanlan2000@163.com

摘要:目的 分析某医院住院病人鲍曼不动杆菌耐药率和抗菌药物用量之间的关系,为临床合理用药和控制细菌耐药提供参考依据。**方法** 采用回顾性调查方法,对华中科技大学同济医学院附属协和医院2010年1月至2017年12月住院病人常用抗菌药物的使用强度及鲍曼不动杆菌耐药率进行统计,并采用SPSS 23.0统计软件对其进行Spearman相关性分析。**结果** 8年共检出鲍曼不动杆菌10 885株,除米诺环素、替加环素、多黏菌素B及头孢哌酮舒巴坦外,对常用的16种抗菌药物耐药率均已高达80%左右。鲍曼不动杆菌对替加环素的耐药率与其抗菌药物使用强度高度正相关($r=0.994, P=0.006$);对美罗培南耐药率与其使用强度呈中度正相关($r=0.717, P=0.045$);对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率也与其使用强度呈中度正相关($r=0.791, P=0.019$)。**结论** 鲍曼不动杆菌的耐药率与替加环素、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦用量存在中-高度相关性,应加强这些药物的临床合理应用管理,遏制和延缓医院鲍曼不动杆菌耐药率的增长。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 抗菌药; 抗药性,细菌; 耐药率; 使用强度; 相关性

Study on the relationship between drug resistance rate of *Acinetobacter baumannii* and antibiotics usage of 8 years in one hospital

GE Miaomiao^a, LUO Li^a, DU Shuaixian^b, CHEN Jun^a, ZENG Fang^a, HUANG Yifei^a, SHI Shaojun^a, WU Sanlan^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Pharmacy, ^bDepartment of clinical laboratory, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the drug resistance rate of *Acinetobacter baumannii* and antibiotic consumption, and provide the reference for rational drug use in clinic and control of bacterial resistance. **Methods** The drug resistance rate of *A.baumannii* and the antibiotics use density (AUD) were retrospectively analyzed in Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January 2010 to December 2017. And Spearman correlation analysis was performed using SPSS 23.0 statistical software. **Results** 10 885 strains of *A.baumannii* were detected in 8 years. Except for minocycline, tigecycline, polymyxin B and cefoperazone sulbactam, the resistance rates of 16 antimicrobial agents commonly used were all as high as 80%. The resistance rate of *Acinetobacter baumannii* to tigecycline was highly positively correlated with the AUD ($r=0.994, P=0.006$). It was medium positive correlation between the resistance rate to meropenem and its AUD ($r=0.717, P=0.045$). The resistance rate to piperacillin tazobactam was also positively-moderately correlated with its AUD ($r=0.791, P=0.019$). **Conclusion** The drug resistance rate of *Acinetobacter baumannii* is highly correlated with the usage of tigecycline, meropenem, piperacillin/tazobactam. The clinical rational application management of these drugs should be strengthened, to control and delay the increase of resistance rate to *Acinetobacter baumannii* in hospital.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; Anti-bacterial agents; Drug resistance, bacterial; Drug resistance rate; Use density; Relationship

目前,抗菌药物使用的不合理性和细菌的耐药性已经成为全球共同关注的公共卫生问题。鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)是引起医院感染的重要条件致病菌,可引起呼吸道感染,及血液、中枢神经系统、泌尿系统等感染。近年来,多重耐药鲍曼不动杆菌的感染形势日益严峻,给临床病人治疗带来了极大挑战。研究表明,鲍曼不动杆菌对碳

青霉烯类的耐药率在全球范围已达到50%^[1],已引起临床诊疗和微生物学者的广泛关注。导致细菌耐药的因素有很多,其中抗菌药物过度使用造成的选择性压力和耐药性传播等是公认的重要原因^[2-3]。本研究回顾性调查了某大型综合三甲医院2010—2017年8年间住院病人抗菌药物使用强度(antibiotics use density, AUD)及同期住院病人临床送检标本

中分离的鲍曼不动杆菌耐药率,对该细菌耐药性的变迁与抗菌药物使用情况的动态变化相关性进行了分析,以期为抗菌药物的临床合理应用及管理提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用 Whonet 软件采集华中科技大学同济医学院附属协和医院 2010 年 1 月至 2017 年 12 月送检的住院病人的痰、尿液、血液等标本中分离检出的鲍曼不动杆菌耐药状况,并剔除同一病人的重复菌株。同时从医院信息系统中采集 8 年间住院病人相关抗菌药物的使用量[累计抗菌药物消耗量(DDD_s)]。所有数据采用 Excel 表格进行整理。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 菌株鉴定及药敏试验 细菌培养与鉴定按照《全国临床检验操作规程》进行,使用 VITEK-2 全自动微生物鉴定系统(法国生物梅里埃公司)鉴定菌种及药敏试验。以大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 为质控菌株,结果判定参照各自当年美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准。药敏判断采用菌株法计算。

1.3 抗菌药物使用强度计算 依据原卫生部发布的抗菌药物常见适应证规定日剂量(DDD)^[4]和新编

药理学(第 17 版)^[5]推荐的剂量将抗菌药物用量换算成 AUD。AUD = 抗菌药物消耗量(DDD_s×100)/同期收治病人数,DDD_s = 某抗菌药物的总使用量/该抗菌药物的 DDD。本研究纳入的药物种类包括 20 种临床常用的具有抗鲍曼不动杆菌活性的抗菌药物。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件。对 8 年间鲍曼不动杆菌的细菌耐药率与抗菌药物 AUD 值的相关性进行统计分析。数据为非正态分布,使用 Spearman 相关性分析。 $r > 0$ 表示二者正相关, $r < 0$ 表示二者负相关; $0 < |r| < 0.3$ 认为两者无直接相关关系, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关关系, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关, $0.8 \leq |r| < 1.0$ 时,表示两者间具有高度相关性^[5-6]。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率变化 2010—2017 年间,医院共分离鲍曼不动杆菌 10 885 株,不同年度鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率见表 1。分离的鲍曼不动杆菌菌株数自 2010 年逐年递增,且对大多数抗菌药物的耐药率已高达 80%。尤其需注意的是鲍曼不动杆菌对米诺环素、替加环素的耐药率近年来呈逐年上升趋势。对碳青霉烯类的美罗培南及亚胺培南的耐药率在 2013、2014 年达到最高值,近 3 年来呈现逐年下降的趋势。

表 1 2010—2017 年鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率/%

抗菌药物名称	2010年 (n = 800株)	2011年 (n = 891株)	2012年 (n = 1 255株)	2013年 (n = 1 243株)	2014年 (n = 1 452株)	2015年 (n = 1 513株)	2016年 (n = 1 579株)	2017年 (n = 2 152株)
阿米卡星	75.4	71.2	78.0	81.7	85.2	83.0	74.0	72.2
环丙沙星	82.7	80.3	82.3	87.0	87.0	85.2	84.2	83.4
美罗培南	81.1	79.1	80.9	85.5	85.7	84.9	84.4	83.5
哌拉西林/他唑巴坦	83.4	81.1	82.5	86.5	86.7	85.1	84.1	83.1
庆大霉素	85.0	78.6	83.1	87.7	88.6	84.5	85.4	83.7
头孢吡肟	83.1	81.6	82.2	86.7	87.1	85.3	84.3	83.8
头孢他啶	82.4	81.0	81.2	86.6	87.7	84.9	84.4	83.8
亚胺培南	81.9	80.1	81.6	87.5	86.4	84.5	84.4	83.7
复方磺胺甲噁唑	—	—	82.5	86.0	86.1	82.6	85.3	81.1
头孢曲松	—	—	82.7	87.5	88.1	87.3	79.4	78.2
头孢噻肟	84.4	83.6	85.4	—	—	—	—	—
氨苄西林	—	—	—	—	—	100.0	92.0	89.9
头孢唑林	—	—	—	—	—	100.0	99.9	99.9
氨曲南	—	—	—	—	—	97.2	96.9	95.8
氯霉素	—	—	—	—	—	99.4	99.3	99.8
左氧氟沙星	82.0	79.1	81.7	86.2	83.8	82.5	83.5	82.9
替加环素	—	—	—	0	0	1.1	2.9	3.2
米诺环素	44.3	41.6	60.2	45.2	30.2	17.5	39.3	52.7
多黏菌素B	—	—	—	—	—	0.2	0.3	0.3
头孢哌酮舒巴坦	47.4	63.1	59.4	56.4	58.5	59.2	54.0	55.7

注:—代表无相关数据

2.2 AUD变化 全院住院病人AUD最高为2010年,随着抗菌药物专项整治行动的逐步开展,其AUD值在2013年达到最低,为56.92 DDDs·百人⁻¹·天⁻¹;2014及2015年AUD值稍有回升,到2017年其AUD值基本接近2013年的历史低值。2010—2017年间AUD最高的为头孢菌素类,尤其是三代及四代头孢菌素及其加酶抑制剂;其次为青霉素类,氟喹诺酮类药物用量位列第三位。碳青霉烯类的用量2010—2016年呈持续上升,至2017年时较2016年略有降低。各类抗菌药物的使用强度详见表2。

2.3 耐药率与使用强度的相关性分析 鲍曼不动杆菌对美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率与其AUD相关系数 r 分别为0.717和0.791,呈中度正相关($P < 0.05$)。对替加环素耐药率与其用量的相关系数为0.994,呈高度正相关,且 P 值为0.006,相关性显著。鲍曼不动杆菌对头孢他啶及头孢哌酮舒巴坦、环丙沙星的耐药率与其用量均相关性不显著。鲍曼不动杆菌对其他抗菌药物耐药率与AUD无明显相关性,见表3。此外,碳青霉烯类药物中,鲍曼不动杆菌对亚胺培南西司他丁的耐药率与美罗培南的AUD相关性无统计学意义($r = 0.542, P = 0.165$)。

3 讨论

国家卫健委(原国家卫生部、卫计委)自2011年实施抗菌药物专项整治行动以来,尽管医院抗菌药

表3 抗菌药物AUD与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性分析

Spearman相关性分析		Spearman相关性分析			
抗菌药物	r 值	P 值	抗菌药物	r 值	P 值
阿米卡星	-0.207	0.622	亚胺培南	0.022	0.958
环丙沙星	-0.662	0.074	头孢曲松	0.161	0.760
美罗培南	0.717	0.045	左氧氟沙星	0.365	0.374
哌拉西林/他唑巴坦	0.791	0.019	头孢哌酮舒巴坦	0.519	0.187
庆大霉素	-0.383	0.349	米诺环素	0.076	0.858
头孢他啶	0.690	0.058	替加环素	0.994	0.006

注:AUD为抗菌药物的使用强度

物管理多项指标已达标,且AUD下降明显,但离管理要求还有一定差距。据《中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告(2017版)》报告显示^[6],目前全国抗菌药物监测网177家中心成员单位AUD平均值为50.03 DDDs·百人⁻¹·天⁻¹,提示医院还需进一步加强抗菌药物的临床合理应用管控,并在已建立的管理机制基础上借鉴国内外有效经验^[7],进一步探索可行的长效管理机制。

细菌耐药是临床重症感染病人治疗的难题之一,Bell等^[8]的系统评价研究表明抗菌药物的用量与细菌耐药间存在密切相关性,抗菌药物的选择性压力是细菌耐药率升高的主要原因之一。鲍曼不动杆菌是医院感染中仅次于铜绿假单胞菌的非发酵菌。本研究显示,自2010年以来,该院鲍曼不动

表2 2010—2017年住院病人各类抗菌药物的使用强度(AUD)/DDD_s·百人⁻¹·天⁻¹

抗菌药物类别	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
一代头孢菌素类	2.92	3.41	4.80	3.82	3.17	4.18	5.57	6.81
二代头孢菌素类	12.03	8.09	8.69	5.41	6.55	5.69	2.46	0.32
三代及四代头孢菌素类	32.98	29.17	21.25	15.33	19.86	21.19	22.29	18.29
青霉素类	18.34	14.90	11.40	8.32	8.62	6.94	4.28	3.33
氨基糖苷类	3.56	3.88	4.17	2.29	2.56	2.85	2.62	2.13
大环内酯类	2.27	2.03	2.17	1.76	1.24	1.37	2.19	2.13
甘氨酸环素类	—	—	0	0.02	0.03	0.29	0.60	0.68
硝基咪唑类	3.39	3.22	2.68	1.75	2.18	1.92	1.83	1.78
糖肽类	5.92	1.41	1.68	1.94	2.23	2.11	2.04	1.77
磺胺类	0.38	0.45	0.20	0.05	—	0	—	—
林可霉素类	0.67	0.50	0.15	0.05	0	0	—	—
碳青霉烯类	2.64	2.81	3.71	4.1	4.74	5.04	5.14	5.06
氟喹诺酮类	13.10	10.71	8.95	7.13	8.14	7.86	6.72	7.04
抗真菌药	2.14	2.53	3.43	4.37	4.64	4.81	4.14	8.18
其他类	2.10	1.31	1.01	0.58	0.39	0.54	0.54	0.21
合计	102.44	84.42	74.3	56.92	64.35	64.81	60.42	57.71

注:—代表无相关数据;DDD_s为累计抗菌药物消耗量

杆菌的检出菌株数逐年增加,除米诺环素、替加环素、多黏菌素 B 及头孢哌酮舒巴坦外,对常用的 16 种抗菌药物耐药率均已高达 80% 左右,尤其是对碳青霉烯类药物的耐药率已达 80% 以上,且在 2013 年、2014 年达到历史高峰,高于 2017 年度 CHINET 监测的平均耐药率^[9]。近年来在医院的严加管控下,虽然其耐药率有略微下降,但对于多重耐药的鲍曼不动杆菌治疗选择仍面临巨大压力。

2017 年,WHO 首次发布 12 种耐药细菌清单:其中耐碳青霉烯类抗菌药物的鲍曼不动杆菌位列最高等级^[10]。本研究对 AUD 与其耐药率的相关性结果也表明,该院鲍曼不动杆菌对美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、替加环素的耐药率与其用量 AUD 呈中-高度正相关;结果还显示,鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率与其自身的用量相关性不大,与美罗培南 AUD 相关性也无统计学意义。上述结果提示这几种抗菌药物的临床用量增加,尤其是碳青霉烯类药物的不合理使用极可能是诱导医院鲍曼不动杆菌耐药率上升的重要原因。针对其用量与耐药间的相关性,临床医生必须严格掌握碳青霉烯类药物的临床应用指征,合理使用;医院也应加强对碳青霉烯类药物用于鲍曼不动杆菌治疗的临床管理,促进该类药物的临床合理应用,遏制耐药菌的进一步增加。

此外,虽然替加环素自 2013 年才开始在医院使用,但鲍曼不动杆菌对其耐药率与用量间的关系呈高度正相关,且随用量的增加逐年上升,目前已达 3.2%。替加环素作为多重耐药鲍曼不动杆菌可选治疗方案的重要药物之一^[11],如若耐药率持续升高,将可能让临床重症感染病人面临无药可用的局面。因此,医院应在原有管控基础之上^[12],进一步采用信息化方式加强替加环素临床应用的会诊和专档管理,以避免其耐药率的进一步升高。同时,鲍曼不动杆菌对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率也与其 AUD 呈中度相关,与国内的其他研究^[13]结论一致,提示也应加强哌拉西林/他唑巴坦治疗鲍曼不动杆菌感染的临床应用管理。虽然鲍曼不动杆菌对头孢哌酮舒巴坦的耐药率与用量的中度相关无统计学意义,但有研究指出:碳青霉烯类药物、哌拉西林/他唑巴坦及第三代头孢菌素类药物,包括头孢哌酮/舒巴坦的使用是多重耐药鲍曼不动杆菌感染的独立危险因素^[14]。因此,无论是对于哪一类抗菌药物,都应严格掌握鲍曼不动杆菌的治疗指征,科学

合理应用。

综上所述,该院鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药率与部分药物的临床用量具有明确相关性,提示我们应积极控制抗菌药物的 AUD,加强抗菌药物临床应用管理,进一步减少多重耐药鲍曼不动杆菌的产生。如条件允许,本研究以后将继续探讨并建立鲍曼不动杆菌耐药率与抗菌药物用量间的时间序列变化模型,以实现提前预测。同时,医院还应加强对主要病原菌的耐药监测,及时分析抗菌药物使用量与细菌耐药性变化之间的关系,向临床科室反馈通报,这对优化临床诊疗方案、遏制细菌耐药具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 叶丹,李常安,梁素媚,等.该院鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[J].中国药房,2016,27(2):189-190.
- [2] 胡必杰,宗志勇,顾克菊.多重耐药菌感染控制最佳实践[M].上海:上海科学技术出版社,2012:175
- [3] ZAMAN SB, HUSSAIN MA, NYE R, et al. A Review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing[J].Cureus, 2017,9(6):e1403. DOI:10.7759/cureus.1403.
- [4] 中华人民共和国卫生部.卫生部抗菌药物临床应用监测网抗菌药物分类及规定日剂量[Z].2011:8.
- [5] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学(第17版)[M].北京:人民卫生出版社,2011:1.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会.中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告(2017版)[M].北京:中国协和医科大学出版社,2017:4.
- [7] DAVIS S, VERHEYDEN C, COOPER M, et al. Navigating the new antimicrobial stewardship regulations [J]. Hosp Pharm, 2017, 52(8):527-531.
- [8] BELL BG, SCHELLEVIS F, STOBBERINGH E, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance[J].BMC Infect Dis, 2014, 14:13.
- [9] 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.
- [10] 世界卫生组织.世卫组织发布迫切需要新型抗生素的细菌清单[EB/OL].(2017-02-27)[2018-06-15].<https://www.who.int/zh/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
- [11] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊疗与防控专家共识[J].中国医药科学,2012,2(8):3-8.
- [12] 伍三兰,刘易慧,黄怡菲,等.基于真实世界的替加环素临床应用集中监测分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(5):468-473.
- [13] 董宏亮,马岩敏,申遇春,等.我院抗菌药物使用与鲍曼不动杆菌耐药的相关性分析[J].西北药学杂志,2018,33(2):263-266.
- [14] 李璇,旷南岳,漆新文.抗菌药物对鲍曼不动杆菌多重耐药及感染预后的影响[J].医药导报,2018,37(3):325-328.

(收稿日期:2018-09-05,修回日期:2018-11-24)