

2010—2012年某院抗菌药物整治前后铜绿假单胞菌耐药率比较

李晓霞^{1*}, 宋艳², 段金菊^{2#}(1.山西医科大学药学院,太原 030001;2.山西医科大学第二医院,太原 030001)

中图分类号 R378.2;R446.5;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)42-3978-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.16

摘要 目的:分析抗菌药物整治前后铜绿假单胞菌耐药率的变化,为有效治疗和控制该菌引起的感染提供参考。方法:用WHONET 5.4软件分析某院2010—2012年共12个季度的铜绿假单胞菌耐药率,以2010年1月—2011年6月为抗菌药物整治前,2011年7月—2012年12月为抗菌药物整治后。用SPSS 16.0对抗菌药物专项整治前后的耐药率进行统计分析。结果:铜绿假单胞菌的耐药率总体呈下降趋势。铜绿假单胞菌对呋喃妥因、环丙沙星、美罗培南、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢哌酮、头孢哌酮/舒巴坦、头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶、妥布霉素、左氧氟沙星的耐药率在整治前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:抗菌药物的合理使用有利于降低细菌对抗菌药物的耐药率;该院抗菌药物专项整治效果显著。

关键词 抗菌药物专项整治;铜绿假单胞菌;耐药率

Comparison of Resistance Rate of *Pseudomonas aeruginosa* in a Hospital after Specific Rectification of Antibiotics during 2010—2012

LI Xiao-xia¹, SONG Yan², DUAN Jin-ju²(1. College of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* before and after specific rectifications of antibiotics, and to provide reference for effective treatment and control of infection induced by *P. aeruginosa*. METHODS: The resistance rate of *P. aeruginosa* was collected and organized for 12 quarters during 2010—2012 by WHONET 5.4 software. The resistance rates of *P. aeruginosa* were statistically analyzed before and after specific rectifications of antibiotics by SPSS 16.0 software during Jan. 2010—Jun. 2012 (before rectification) and Jul. 2011—Dec. 2012 (after rectification). RESULTS: The resistance rate of *P. aeruginosa* was decreased on the whole. The resistance rate of *P. aeruginosa* to 13 antibiotics had statistical significance before and after specific rectifications of antibiotics, such as nitrofurantoin, ciprofloxacin, meropenem, minocycline, piperacillin, piperazine piperacillin/tazobactam, cefepime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, tobramycin, levofloxacin ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Rational use of antibiotics is helpful to reduce resistance rate of bacterial to antibiotics. In the hospital the effect of specific rectifications of antibiotics is significant.

KEY WORDS Specific rectifications of antibiotics; *Pseudomonas aeruginosa*; Resistance rate

LNG和EE生物等效性统计结果经双单侧 t 检验表明,LNG的 AUC_{0-t} 和 c_{max} 均拒绝生物不等效假设,受试制剂 AUC_{0-t} 的90%置信区间为参比制剂相应参数的90.3%~107.8%, c_{max} 的90%置信区间为参比制剂相应参数的97.5%~105.7%, t_{max} 无显著性差异;EE的 AUC_{0-t} 和 c_{max} 均拒绝生物不等效假设,受试制剂 AUC_{0-t} 的90%置信区间为参比制剂相应参数的98.1%~102.7%, c_{max} 的90%置信区间为参比制剂相应参数的97.9%~103.5%, t_{max} 无显著性差异。以上结果表明,两种制剂具有生物等效性。

3 讨论

本试验所测受试制剂和参比制剂的LNG和EE主要药动学参数与国外文献^[9]报道基本一致。本药物临床试验采血点的选取主要是根据LNG和EE的达峰时间和半衰期来制定的。按照国家食品药品监督管理局关于I期药物临床试验的要求,达峰时间前必须至少有4个检测点,达峰时间后必须延续3~5个半衰期时长,至少6个点,因此本试验选取总共14个时间点来进行检测。

本试验采用放射免疫分析法进行检测,相比其他检测方法,主要优点在于这种方法的灵敏度高,一般化学分析法的检出极限为 10^{-3} ~ 10^{-6} g,而放射免疫法通常为 10^{-9} ~ 10^{-18} g;另外此方法特异性强,多用于激素类的检测;操作相对比较简便,有相应的检测试剂盒。

目前关于单一成分左炔诺孕酮片的药动学资料已有诸多报道,但国内还未见复方左炔诺孕酮片的药动学和生物等效性报道。本研究关于复方左炔诺孕酮片的两种成分的药动学检测,提供了中国人群关于此药的代谢数据,为今后开发新的含有LNG和EE成分的避孕药物奠定了基础。

参考文献

- [1] Edelman AB, Cherala G, Munar MY, et al. Prolonged monitoring of ethinyl estradiol and levonorgestrel levels confirms an altered pharmacokinetic profile in obese oral contraceptives users[J]. *Contraception*, 2013, 87(2):220.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版. 北京:化学工业出版社, 2010:附录X IX B
- [3] Goebelmann U, Hoffman D, Chiang S, et al. The relative bioavailability of levonorgestrel and ethinyl estradiol administered as a low-dose combination oral contraceptive[J]. *Contraception*, 1986, 34(4):341.

(收稿日期:2013-04-24 修回日期:2013-05-20)

* 硕士研究生。研究方向:细菌耐药。电话:0351-3365665。E-mail: lxxlillian@163.com

通信作者:硕士研究生导师,博士。研究方向:细菌耐药。电话:0351-3365665。E-mail: duanjingu@163.com

由于抗菌药物的广泛使用,特别是不合理、不规范的应用以及各种侵入性操作的增加,导致细菌耐药问题日益严重^[1]。细菌的耐药性是由于抗菌药物选择性压力和环境选择性压力下的细菌改变造成的,耐药性有可能发展到针对任何抗菌药物^[2]。2011年抗菌药物整治以来,按照卫办医政发[2009]38号文件“关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知”的规定进行了抗菌药物专项整治后,我院抗菌药物的使用正在得到完善。铜绿假单胞菌是医院感染常见条件致病菌之一,它能天然抵抗多种抗菌药物,易产生变异而形成多重耐药。由于细菌耐药性具有地域特点,不同地区、不同医院的耐药性有所差异,加强对其耐药性监测,正确掌握铜绿假单胞菌耐药的发展趋势,对有效治疗和控制该菌引起的感染非常重要^[3]。本文对我院抗菌药物整治前后铜绿假单胞菌的耐药率的变化进行了统计学比较。

1 资料与方法

1.1 资料

表1 铜绿假单胞菌对药敏试验用抗菌药物各季度的耐药率统计(%)

Tab 1 The resistance rate of *P. aeruginosa* to antibiotics used in susceptibility test in each quarter (%)

| 药品名称 | 2010年 | | | | 2011年 | | | | 2012年 | | | |
|-----------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|
| | 第一季度 | 第二季度 | 第三季度 | 第四季度 | 第一季度 | 第二季度 | 第三季度 | 第四季度 | 第一季度 | 第二季度 | 第三季度 | 第四季度 |
| 阿米卡星 | 17.6 | 5.6 | 8.9 | 6.4 | 6.8 | 9.9 | 5.8 | 1.7 | 8.8 | 9.6 | 7.6 | 4.4 |
| 氨基南 | 47.2 | 53.1 | 30.4 | 35.5 | 43.0 | 40.7 | 17.3 | 33.0 | 39.7 | 32.4 | 14.1 | 11.6 |
| 环丙沙星 | 26.5 | 36.4 | 23.3 | 23.1 | 33.7 | 26.2 | 12.7 | 25.0 | 13.9 | 13.1 | 3.8 | 12.4 |
| 美罗培南 | 38.9 | 40.3 | 22.2 | 33.8 | 40.2 | 35.9 | 15.5 | 23.2 | 17.5 | 25.7 | 14.1 | 11.2 |
| 哌拉西林 | 42.3 | 45.7 | 32.7 | 30.4 | 57.1 | 39.7 | 15.4 | 32.9 | 21.9 | 26.7 | 19.4 | 31.8 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 46.2 | 40.4 | 21.7 | 36.5 | 41.9 | 32.6 | 15.6 | 23.7 | 16.2 | 16.7 | 10.1 | 9.8 |
| 庆大霉素 | 37.0 | 45.3 | 37.0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 头孢吡肟 | 83.3 | 47.2 | 15.9 | 21.1 | 24.1 | 21.5 | 6.6 | 12.4 | 15.1 | 13.3 | 6.6 | 5.6 |
| 头孢哌酮 | 50.0 | 49.2 | 37.1 | 45.6 | 47.7 | 44.9 | 22.2 | 28.7 | 24.8 | 24.2 | 20.3 | 17.2 |
| 头孢哌酮/舒巴坦 | 41.8 | 40.3 | 22.4 | 29.9 | 32.8 | 39.8 | 9.0 | 25.1 | 20.3 | 19.0 | 11.4 | 13.3 |
| 头孢曲松 | - | - | - | - | - | - | 30.8 | - | - | - | - | - |
| 头孢噻肟 | 82.4 | - | 82.1 | - | 77.6 | - | 63.4 | - | - | - | - | - |
| 头孢他啶 | 27.5 | 23.9 | 12.4 | 21.6 | 14.8 | 20.8 | 9.0 | 14.6 | 11.1 | 11.5 | 10.1 | 6.8 |
| 妥布霉素 | 60.0 | 34.5 | - | - | - | 32.4 | 10.0 | 16.7 | 19.5 | 16.5 | 9.6 | 10.5 |
| 亚胺培南 | 41.5 | 38.9 | 27.5 | 29.9 | 36.4 | 35.2 | 15.7 | 23.9 | 28.4 | 24.8 | 11.4 | 22.0 |
| 左氧氟沙星 | 41.5 | 51.0 | 32.7 | 33.8 | 42.4 | 36.4 | 12.4 | - | 30.6 | - | - | 29.8 |

注:“-”表示未做该项检测

note:“-”means no test

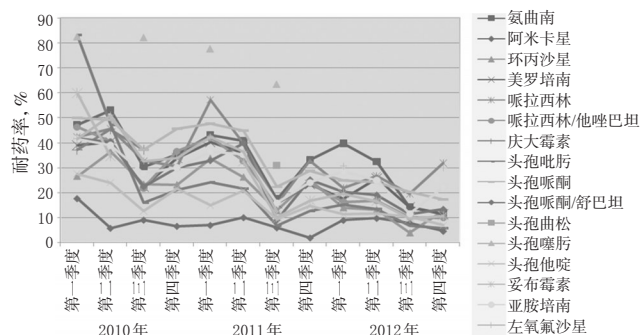


图1 铜绿假单胞菌对不同抗菌药物耐药率的变迁

Fig 1 Changes of resistance rate of *P. aeruginosa* to different kinds of antibiotics

2.2 耐药率的比较结果

抗菌药物整治前后6个季度铜绿假单胞菌对16种不同抗菌药物耐药率的比较结果见表2。整治后铜绿假单胞菌对这16种抗菌药物的耐药率都低于整治前,其中对呋喃妥因、环丙

沙星、美罗培南、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢哌酮、头孢哌酮/舒巴坦、头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶、妥布霉素、左氧氟沙星的耐药率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.1 各个季度的耐药率

铜绿假单胞菌耐药率数据来源于我院微生物室2010—2012年细菌学检查和药敏结果,用WHONET 5.4软件对数据进行统计学分析。

2 结果

2.1 各个季度的耐药率

用WHONET 5.4软件统计我院2010—2012年12个季度铜绿假单胞菌的耐药率,以2010年1月—2011年6月为整治前,以2011年7月—2012年6月为整治后,对抗菌药物专项整治前后的耐药率进行统计学分析,显著性比较用 χ^2 检验。

2010—2012年各季度铜绿假单胞菌对药敏试验用抗菌药物的耐药率结果见表1、图1。表1、图1结果显示,铜绿假单胞菌对米诺环素、头孢吡肟、头孢西丁的耐药率都在93%以上;对阿米卡星的耐药率最低,2010年第二季度以后耐药率未超过10%;对其余抗菌药物的耐药率总体呈下降的趋势。从图1可看出2011年第三季度的耐药率有较大幅度的下降。

铜绿假单胞菌是医院感染最常见的条件致病菌。近几年,随着侵袭性操作、激素使用及免疫抑制剂的增加,加之抗菌药物产生的选择性压力,泛耐药铜绿假单胞菌检出率逐年升高,由它引起的感染给临床治疗带来很大困难。

3 讨论

铜绿假单胞菌对一些抗菌药物天然耐药,如氨基西林、阿莫西林/克拉维酸钾、四环素、氨基西林/舒巴坦、第1、2代头孢菌素、头霉素、大环内酯类、磺胺等。所以表1和图1的结果中铜绿假单胞菌对头孢吡肟、头孢西丁的耐药率都在93%以上。2011年第三季度的耐药率有较大幅度的下降,可能是因为2011年卫生部开展抗菌药物临床合理应用的专项整治工作以来,我院规范了抗菌药物的分级管理与合理应用,特别是

表2 抗菌药物专项整治前后耐药率比较

Tab 2 Comparison of resistance rates before and after specific rectifications of antibiotics

| 药品名称 | 前6个季度铜绿假单胞菌(n=762) | 后6个季度铜绿假单胞菌(n=818) | P值 |
|-----------|--------------------|--------------------|-------|
| | 耐药率, % | 耐药率, % | |
| 阿米卡星 | 7.6 | 7.0 | 0.788 |
| 氨曲南 | 43.3 | 29.5 | 0.05 |
| 呋喃妥因 | 100 | 85.2 | <0.05 |
| 环丙沙星 | 28.2 | 14.3 | <0.05 |
| 美罗培南 | 40.4 | 25.1 | <0.05 |
| 哌拉西林 | 48.9 | 30.8 | <0.05 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 40.4 | 19.3 | <0.05 |
| 头孢吡肟 | 28.1 | 11.3 | <0.05 |
| 头孢哌酮 | 49.8 | 27.7 | <0.05 |
| 头孢哌酮/舒巴坦 | 39.9 | 21.6 | <0.05 |
| 头孢曲松 | 82.4 | 38.5 | <0.05 |
| 头孢噻肟 | 83.5 | 68.0 | <0.05 |
| 头孢他啶 | 23.0 | 13.0 | <0.05 |
| 妥布霉素 | 41.5 | 14.0 | <0.05 |
| 亚胺培南 | 40.6 | 28.3 | 0.053 |
| 左氧氟沙星 | 42.3 | 23.9 | <0.05 |

对围术期的用药管理有了明确的规定和标准,明显地减少了围术期抗菌药物的使用时间和使用量。我院抗菌药物总的用量明显下降,且抗菌药物应用的品种结构也有了很大的变化。

抗菌药物的应用习惯与细菌耐药率相关。由于我院微生物实验室与临床有较好的沟通,且培训工作比较完善,所以临床医师对肠杆菌属的细菌尽量避免选用哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、环丙沙星以及碳青霉烯类等对假单胞菌效果较好的抗菌药物,因此减少了铜绿假单胞菌对抗菌药物的选择压力。我院抗菌药物应用习惯改变后,铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率存在普遍下降趋势。本研究对抗菌药物整治前后各6个季度的总耐药率进行统计学分析,结果

显示:铜绿假单胞菌对药敏试验用抗菌药物的耐药率比较差异几乎都有统计学意义;尤其是对临床感染铜绿假单胞菌时常用的环丙沙星、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶的耐药率有明显的下降,差异有统计学意义。可见我院对抗菌药物的专项整治工作效果显著。

铜绿假单胞菌的耐药机制复杂,如产生抗菌药物灭活酶或钝化酶、改变药物的作用靶位、外膜通透性下降、主动外排系统过度表达、形成生物膜及外援耐药基因的获得等^[1];并且很多耐药基因都存在于细菌的质粒上,造成菌株之间横向快速传播,导致即使没有使用某种抗菌药,细菌也会对其产生耐药。另外,在单药治疗的过程中极易形成耐药,所以临床治疗较严重的铜绿假单胞菌感染常使用联合用药,通过不同药物的多种机制治疗感染。常用的治疗方案为:(1)头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦以及碳青霉烯类分别与阿米卡星联用;(2)头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦以及碳青霉烯类分别与环丙沙星联用;(3)最新治疗铜绿假单胞菌的重症感染使用头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦与阿米卡星三者联用。

参考文献

- [1] 闫敏. 2009—2011年某院临床常见病原菌分布及耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(增刊1): 58.
- [2] 刘薇拉, 段金菊. 用偏相关方法分析我院抗生素使用情况与铜绿假单胞菌耐药性的相关关系[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(8): 639.
- [3] 邢志广, 廖卫, 杨焦峰, 等. 新乡地区2001—2006年铜绿假单胞菌对17种临床常用抗生素的耐药性变迁[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(4): 244.
- [4] 王平, 王顺, 吴立明, 等. 铜绿假单胞菌临床分布特征及耐药性探讨[J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(1): 32.

(收稿日期: 2013-05-31 修回日期: 2013-06-21)

国家卫生和计划生育委员会疾控局赴浙江省调研疾控信息化工作

本刊讯 为深入了解地方疾控信息化工作中好的做法和经验, 2013年9月23日至24日, 国家卫生和计划生育委员会疾控局副局长张勇带队赴浙江省及宁波市进行调研。调研组先后走访了浙江省疾病预防控制中心、宁波市和鄞州区疾病预防控制中心、鄞州区第二人民医院及鄞州区两家基层医疗卫生机构, 现场考察了当地卫生信息化工作, 特别是疾控等公共卫生信息系统与医疗机构的电子病历、居民健康档案互联互通的工作情况。调研期间还组织召开了疾控信息化工作研讨会, 针对疾控信息标准化、规范化、信息安全、运维机制、经费保障机制和人才培养等问题, 与地方同志进行了深入交流, 广泛听取意见建议。中国疾控中心、统计信息中心及上海、江苏、山东、湖北、湖南、新疆等省份的有关专家参加了调研。

近年来, 浙江省大力推进卫生信息化工作, 注重前瞻设计, 加强资源整合, 取得积极进展。一是建立省级卫生信息平台, 上传了1 600余万份标准统一、信息共享的居民健康档案。128家医院实施电子病历标准化上传, 实现了居民健康信

息跨区域调阅和共享。二是全面开展五大业务信息系统建设, 建立并应用了电子病历、居民健康档案、公共卫生数据采集交换平台。三是不断扩大卫生业务网络覆盖面, 建立了全省卫生服务专网, 各级卫生行政部门和218家医疗卫生机构实现了电子政务、居民健康档案、电子病历、预约诊疗、远程医疗等应用传输服务。宁波市坚持以满足群众需求为导向, 以突出资源整合为手段, 通过加快信息化建设带动疾控业务大发展, 形成了预防接种服务的“居民个体化”、慢病干预的“随访及时化”、重大疾病的“监测可视化”、数据采集的“综合多元化”以及质量监管的“溯源智能化”等五大工作亮点。建立了政务网、商用网和虚拟专网应用的三网合一, 建立了三级平台国家公共卫生数据采集交换系统。宁波市鄞州区建立了以居民健康档案为基础的区域信息化平台, 实现了疾病预防控制机构、综合医疗机构和基层医疗卫生机构之间的数据信息共享, 开创了“一个人、一张卡、一个号, 记录一生、管理一生、服务一生”的医疗服务新模式。