

# 我院2008—2012年抗菌药物使用量与革兰阴性菌耐药性分析

高秀清\*,刘玉媛,马春花(天津市第四中心医院药剂科,天津 300140)

中图分类号 R969.3;R378.2;R446.5

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)30-2829-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.15

**摘要** 目的:了解我院2008—2012年抗菌药物使用量与医院分离的革兰阴性菌耐药情况,评价用药频度(DDDs)与细菌耐药性之间的关系,为合理选用抗菌药物提供依据。方法:按年度对药敏试验结果和抗菌药物DDDs进行统计,以Pearson相关分析法对各种抗菌药物的DDDs与当年的药敏试验结果进行分析。结果:头霉素,第3代、第4代头孢菌素及酶抑制剂都可影响大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌对其他抗菌药物的耐药率。头霉素类DDDs的变化与大肠埃希菌对左氧氟沙星的耐药率、肺炎克雷伯菌对左氧氟沙星的耐药率、铜绿假单胞菌对头孢他啶的耐药率之间高度相关( $r=0.986$ 、 $r=0.923$ 、 $r=0.946$ , $P<0.05$ ),第3代头孢菌素DDDs的变化与大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率之间高度相关( $r=0.980$ , $P<0.01$ ),第4代头孢菌素DDDs的变化与大肠埃希菌对亚胺培南的耐药率、肺炎克雷伯菌对头孢他啶的耐药率、铜绿假单胞菌对头孢他啶的耐药率高度相关( $r=0.956$ 、 $r=0.946$ 、 $r=0.947$ , $P<0.05$ )。结论:抗菌药物的DDDs与细菌耐药之间存在一定的相关性;要控制耐药率增长,应合理使用抗菌药物。

**关键词** 耐药性分析;革兰阴性菌;用药频度;相关性

## Analysis of the Amount of Antibacterial and Drug Resistance of Gram-negative Bacteria in Our Hospital during 2008—2012

GAO Xiu-qing, LIU Yu-yuan, MA Chun-hua (Dept. of Pharmacy, Tianjin Fourth People's Central Hospital, Tianjin 300140, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the amount of antibacterial and drug resistance of Gram-negative bacteria in our hospital during 2008—2012 and evaluate the correlation between DDDs of antibacterial and drug resistance, and to provide reference for appropriate use of antibacterial. METHODS: Results of drug sensitive test as well as DDDs of antibacterial were analyzed statistically with the statistics method of Pearson correlation. RESULTS: Cephamycin, the third and fourth generation cephalosporin and enzyme inhibitors can affect resistance rate of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* to other antibacterials. DDDs of cephamycin was highly correlated with resistance rate of *E. coli* to levofloxacin, *K. pneumoniae* to levofloxacin and *P. aeruginosa* to ceftazidime ( $r=0.986$ ,  $0.923$  and  $0.946$ ,  $P<0.05$ ); DDDs of the third generation cephalosporin was highly correlated with resistance rate of *E. coli* to piperacillin/tazobactam ( $r=0.980$ ,  $P<0.01$ ); DDDs of the fourth generation cephalosporin was highly correlated with resistance rate of *E. coli* to imipenem, *K. pneumoniae* to ceftazidime and *P. aeruginosa* to ceftazidime ( $r=0.956$ ,  $0.946$  and  $0.947$ ,  $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: DDDs of antibacterials is correlated with drug resistance of bacterial. To prevent rapid increase of drug resistance, we should pay more attention to rational use of antibacterial.

**KEY WORDS** Analysis of drug resistance; Gram-negative bacteria; DDDs; Correlation

抗菌药物是一类对病原菌产生抑制或者杀灭作用的药物。目前,随着各级医院抗菌药物使用量的增多,细菌耐药性的问题受到了广泛关注。本研究旨在了解我院2008—2012年抗菌药物使用量与革兰阴性菌细菌耐药现状,研究抗菌药物使用量的增加与细菌耐药性之间的关系,确定细菌耐药趋势,为合理选用抗菌药物提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 抗菌药物使用情况

按照医院药品库存管理系统的药品管理记录,汇总2008—2012年我院抗菌药物使用量,对各类抗菌药物的用药频度(DDDs)进行排序。本文统计的抗菌药物不包括抗结核药、抗病毒药、抗寄生虫药及外用抗菌药物。

限定日剂量(DDD)根据世界卫生组织2009年ATC分类索引提供的数据。DDDs=某药的总用量/该药的DDD值。各

类抗菌药物的DDDs等于该类药单品种DDDs之和,将各类抗菌药物按照DDDs值进行排序。DDDs越大,说明该药的使用频次越大<sup>[1]</sup>。

### 1.2 细菌耐药情况

1.2.1 标本来源。2008—2012年我院住院患者微生物送检的所有标本,共计25 082份。

1.2.2 病原菌培养与鉴定。所有菌株的培养分离与鉴定严格按照《全国临床检验操作规程》(3版)进行。菌株的鉴定采用Vitek-AMS全自动微生物分析仪及手工鉴定相结合的方法。

1.2.3 细菌耐药性与药物DDDs相关性统计。利用SPSS 13.0软件,对各类抗菌药物的DDDs与细菌耐药率间作相关性分析,计算Pearson相关系数。样本相关系数用 $r$ 表示,总体相关系数用 $P$ 表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各年度各类抗菌药物DDDs、排序及变化趋势

2.1.1 我院2008—2012年各类抗菌药物DDDs及排序见表1

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:022-26183457。E-mail:gaoxiuqing0809@163.com

(表中,其他类抗菌药物包括磷霉素类、噁唑烷酮类、磺胺类)。

由表1可见,前4年我院抗菌药物的总DDD<sub>s</sub>变化不大,总

表1 我院2008—2012年各类抗菌药物DDD<sub>s</sub>及排序

Tab 1 DDDs of antibacterial types and their order in our hospital from 2008 to 2012

药物类别	2008年		2009年		2010年		2011年		2012年	
	DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序
头孢菌素类	59 484.45	1	47 488.17	1	53 224.25	1	48 891.00	1	41 358.11	1
酶抑制剂	22 638.02	2	21 282.68	2	25 112.72	2	24 074.85	2	18 340.95	2
氟喹诺酮类	13 116.11	3	11 440.38	4	15 597.88	3	14 090.75	3	7 522.27	3
硝基咪唑类	11 143.85	4	10 660.66	5	12 581.72	4	12 975.50	4	6 050.40	4
大环内酯类	9 636.17	5	11 908.83	3	12 511.42	5	12 759.08	5	4 840.00	5
抗真菌类	5 681.51	6	6 403.73	6	5 625.93	6	5 197.321	6	340.00	10
青霉素类	5 366.77	7	4 531.50	8	1 839.47	9	362.23	12	322.00	11
氨基糖苷类	4 967.65	8	5 159.37	7	5 464.10	7	3 941.00	7	3 200.00	7
碳青霉烯类	1 378.75	9	2 022.50	9	3 055.50	8	2 681.75	8	3 585.33	6
糖肽类	1 052.90	10	1 398.50	10	1 363.50	10	1 096.75	9	900.00	8
林可霉素类	1 024.92	11	1 037.75	11	447.17	12	469.00	10	266.00	12
其他抗菌药物	174.66	12	222.35	12	464.78	11	653.53	11	433.00	9
四环素类	53.25	13	11.08	13	18.56	13	12.33	13	9.89	13
合计	135 719.01		123 567.50		137 307.00		127 205.09		87 167.95	

DDD<sub>s</sub>降幅或增幅均在10%左右,在2012年出现31.47%的下降。统计显示我院用药结构较稳定,排名前5位的抗菌药物类别的排序变换不大,氟喹诺酮类药物的DDD<sub>s</sub>在2012年出现了明显下降;抗真菌类药较5年前下降94.02%,排序由2008年

的第6位下降至2012年第10位,这与医院2012年加强抗菌药物管理有关。

2.1.2 我院2008—2012年头孢菌素类抗菌药物DDD<sub>s</sub>及排序见表2。

表2 我院2008—2012年头孢菌素类抗菌药物DDD<sub>s</sub>及排序

Tab 2 DDDs of cephalosporin antibacterial and their order in our hospital from 2008 to 2012

头孢菌素类	2008年		2009年		2010年		2011年		2012年	
	DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序
第3代	33 308.90	1	20 742.71	1	19 666.00	1	20 044.42	1	19 451.11	1
第2代	16 137.88	2	16 187.38	2	16 215.00	2	8 935.25	3	6 043.67	2
头霉素	7 403.67	3	6 880.75	3	8 134.21	3	10 713.33	2	4 814.44	5
第4代	1 630.50	4	3 296.50	4	5 370.50	4	6 135.00	4	5 286.67	4
第1代	1 003.50	5	380.83	5	3 838.54	5	3 063.00	5	5 762.22	3
合计	59 484.45		47 488.17		53 224.25		48 891.00		41 358.11	

由表2可见,第2代头孢菌素的DDD<sub>s</sub>值2012年较2010年下降明显,降幅为96.27%,与严格控制该类药品在围术期预防用药中的使用有关;第3代头孢菌素DDD<sub>s</sub>值5年来逐年下降;头霉素前4年的使用量出现44.70%的增幅,2012年出现55.06%下降;第1代头孢菌素DDD<sub>s</sub>值自2010年后增加明显,2010年较2009年的DDD<sub>s</sub>值增幅为907.9%,与卫生部严格管

理围术期预防用药后我院采取了一系列管理措施有关。

## 2.2 各年度临床分离常见菌株

共检测标本25 082份,其中革兰阴性菌中的铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和鲍曼不动杆菌一直是我院分离获得排名前4位的细菌,自2010年之后铜绿假单胞菌排列居首位。这4种常见菌株的分离率情况见表3。

表3 我院2008—2012年临床分离常见菌株

Tab 3 Common clinical isolated bacteria in our hospital from 2008 to 2012

病原菌	2008年(n=2 983)		2009年(n=3 176)		2010年(n=5 028)		2011年(n=6 832)		2012年(n=7 063)	
	菌株数	分离率,%	菌株数	分离率,%	菌株数	分离率,%	菌株数	分离率,%	菌株数	分离率,%
肺炎克雷伯菌	573	19.21	641	20.18	757	15.06	1 211	17.73	1 262	17.87
铜绿假单胞菌	515	17.26	600	18.89	947	18.83	1 608	23.54	1 751	24.79
大肠埃希菌	342	11.46	413	13.00	512	10.18	717	10.49	733	10.38
鲍曼不动杆菌	249	8.35	276	8.69	330	6.56	532	7.79	774	10.96

## 2.3 各年度常见菌株的耐药率

4种常见菌株的耐药率情况见表4。

由表4可见,肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对碳青霉烯类一直保持极高的敏感性,对哌拉西林/他唑巴坦,头孢哌酮/舒巴坦也有较高的敏感性,肺炎克雷伯菌对第3代、第4代头孢菌素仍较敏感;铜绿假单胞菌对碳青霉烯类的耐药率逐年上升;鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率也呈逐年上升趋势。

## 2.4 细菌耐药性与药物DDD<sub>s</sub>相关性统计

利用SPSS 13.0软件,计算出各类抗菌药物DDD<sub>s</sub>与常见

菌对相应药物耐药率相关性分析的结果。头霉素,第3代、第4代头孢菌素及酶抑制剂都可影响大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌对其他抗菌药物的耐药率。头霉素类DDD<sub>s</sub>的变化与大肠埃希菌对左氧氟沙星的耐药率,肺炎克雷伯菌对左氧氟沙星的耐药率、铜绿假单胞菌对头孢他啶的耐药率之间高度相关( $r=0.986$ 、 $r=0.923$ 、 $r=0.946$ , $P<0.05$ ),第3代头孢菌素DDD<sub>s</sub>的变化与大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率之间高度相关( $r=0.980$ , $P<0.01$ ),第4代头孢菌素DDD<sub>s</sub>的变化与大肠埃希菌对亚胺培南的耐药率、肺炎克雷伯菌对

表4 我院2008—2012年常见菌株对抗菌药物的耐药率(%)

Tab 4 Drug resistance rate of common clinical isolated bacteria to antibacterial in our hospital from 2008 to 2012(%)

药品名称	2008年				2009年				2010年				2011年				2012年			
	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌
阿米卡星	7.58	6.05	15.24	48.79	9.30	5.49	31.30	47.75	6.69	8.66	56.13	40.89	4.68	11.87	39.26	39.88	3.16	9.12	43.67	24.02
氨基西林	83.34	-	-	-	80.90	-	-	-	86.94	-	-	-	89.67	-	-	-	88.16	-	-	-
美罗培南	-	-	-	-	-	-	7.78	0	0	0	50.75	5.29	0.16	0.59	55.67	27.60	0	3.11	51.60	49.58
哌拉西林/他唑巴坦	36.90	12.94	25.91	51.85	7.20	11.42	26.21	51.17	5.89	11.28	37.04	48.55	12.49	19.68	41.57	49.42	6.10	17.62	27.29	48.94
庆大霉素	63.14	14.85	26.25	53.13	58.63	18.15	42.12	55.13	61.76	24.80	58.30	47.43	59.81	26.97	67.09	48.47	55.65	27.13	60.26	48.01
头孢吡肟	56.10	20.00	43.15	60.93	48.90	22.17	54.00	59.26	58.85	27.28	61.75	58.13	64.27	32.15	69.31	56.84	63.85	32.91	55.64	52.30
头孢唑辛	-	-	-	-	-	-	-	0	52.56	48.57	-	-	66.09	40.10	-	-	69.17	40.98	-	-
头孢哌酮/舒巴坦	-	-	17.59	0.60	-	0	52.37	0	6.41	4.29	54.77	20.40	9.16	14.75	50.56	38.51	8.71	13.76	54.64	46.45
头孢噻肟	-	64.37	-	100	-	0	80.00	0	45.00	32.86	98.70	20.19	64.22	34.29	95.41	73.66	58.65	25.75	95.72	70.17
头孢他啶	57.00	22.41	38.82	60.26	55.90	25.04	50.21	61.62	59.35	30.54	52.36	56.99	64.22	35.95	60.94	54.53	64.85	35.01	54.68	52.20
头孢西丁	-	-	-	-	-	-	-	-	13.75	13.57	-	-	11.03	16.46	-	-	7.12	22.01	-	-
头孢唑林	62.63	100	-	-	60.00	29.86	-	-	63.74	47.19	-	-	66.99	39.17	-	-	68.05	40.16	-	-
亚胺培南	0.26	0.17	26.51	-	0.70	0	35.34	35.88	0.90	0.75	45.43	31.72	1.10	0.61	53.84	25.77	0.79	4.28	53.35	46.47
左氧氟沙星	65.27	18.36	32.01	52.56	66.50	17.70	45.53	47.42	68.92	19.86	56.91	44.25	75.10	34.26	60.63	43.64	60.01	15.21	54.71	45.25

注：“-”表示没有药敏判定阈值或是未作该药物的药敏试验

note:“-” means there is no decision value of drug sensitivity or sensitivity test of the drug has not been done

头孢他啶的耐药率、铜绿假单胞菌对头孢他啶的耐药率之间高度相关( $r=0.956$ ,  $r=0.946$ ,  $r=0.947$ ,  $P<0.05$ )。

### 3 讨论

大量的国内、外文献报道,广谱抗菌药物临床用量的变化可影响菌株的耐药率<sup>[2-3]</sup>。就我院抗菌药物DDD和临床常见革兰阴性菌耐药率进行分析,头霉素,第3代、第4代头孢菌素及酶抑制剂都可影响大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌对其他抗菌药物的耐药率。其中,头霉素类DDD的变化与6种抗菌药物对细菌耐药性的增加呈高度相关,与哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星耐药率呈上升趋势相一致。产生这种现象的原因与抗菌药物的抗菌谱有关。头霉素类能够覆盖大部分革兰阴性菌、阳性菌、厌氧菌和产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌,因此在临床上得到广泛应用。从DDD统计发现,头霉素类2008—2011年的涨幅为44.70%。可见,头霉素的DDDs可影响其他抗菌药物的耐药率,这一观点与有关报道相一致<sup>[4]</sup>。在临床治疗过程中有必要控制头霉素类的使用,减少广谱抗菌药物对其条件致病菌耐药性产生影响。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌这类细菌耐药性的产生,大部分是由于产ESBLs所致。ESBLs的产生与临床广泛应用第3代头孢菌素密切相关<sup>[5]</sup>。我院第3代头孢菌素DDD呈逐年下降趋势,但从相关性分析中可看到某些药物对细菌的耐药性与第3代头孢菌素DDD高度相关,因此推测我院产ESBLs菌的产生原因可能主要和携带ESBLs质粒在菌株间直接传播有关,而抗菌药选择性压力可能不是主要原因。临床上对产ESBLs菌株的抗菌治疗可首选敏感性较高的碳青霉烯类或β-内酰胺酶抑制剂。

铜绿假单胞菌2010—2012年检出率较高,其对碳青霉烯类的耐药率明显高于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌。由表1可见,碳青霉烯类的DDD 2009年涨幅为46.69%,2010年较前一年的涨幅为51.8%。与此同时,铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率也出现了明显上升,近3年的耐药率在50%左右,可见铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药性增加与碳青霉烯类DDD变化相一致。研究表明<sup>[6]</sup>,产生B型β-内酰胺酶,即

金属β-内酰胺酶(MBLs),是铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药的最主要原因。MBLs的出现是碳青霉烯类抗菌药物选择性压力的结果。另有研究<sup>[7]</sup>发现,第3代、第4代头孢菌素,喹诺酮类,酶抑制剂的使用与铜绿假单胞菌耐药率产生具有相关性。提示临床选用碳青霉烯类药品时应严格控制适应证,对该类抗菌药物加以保护,减缓或避免耐药性的产生。

鲍曼不动杆菌在我院的分离率呈下降趋势,其对碳青霉烯类的耐药率也呈逐年下降趋势,但对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率出现逐年增加趋势,提示临床治疗该类细菌感染时可先选用碳青霉烯类药物。

细菌耐药现象的出现不只与抗菌药物的DDD有关,还可能与不合理用药、交叉耐药等因素有关。耐药性的发展虽取决于多种因素,但抗菌药物的DDD无疑对细菌耐药性变化的影响较大。因此,只有加强抗菌药物临床应用管理,才能更好地对抗菌药物加以保护,延缓或避免细菌耐药性的产生。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知[S].北京:中国医药科技出版社,2011:967-999.
- [2] Slama TG.Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay[J].*Crit Care*,2008,12(Suppl 4):4.
- [3] Rybak MJ.Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance[J].*Am J Med*,2006,119(Suppl 1):37.
- [4] 方欢,施惠海,郭水根,等.肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌耐药性与对多种抗菌药物使用量间的相关性分析[J].中国抗生素杂志,2011,36(10):778.
- [5] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004:52.
- [6] 陈茶,林冬玲,张妮,等.耐亚胺培南铜绿假单胞菌的耐药机制及亲缘性研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(15):3201.
- [7] 任云,彭曦,张永军.我院重症监护室抗菌药物应用与铜绿假单胞菌耐药的相关性研究[J].中国药房,2012,23(26):2446.

(收稿日期:2013-02-26 修回日期:2013-03-09)