

我院鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[△]

叶丹^{1*}, 李常安¹, 梁素媚¹, 陈文瑛², 肖翔林², 黎毅敏³, 毛璞^{1#}(1. 广州医科大学附属第一医院医院感染管理科, 广州 510120; 2. 广州医科大学附属第一医院药学部, 广州 510120; 3. 呼吸疾病国家重点实验室/广州呼吸疾病研究所, 广州 510120)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0189-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.13

摘要 目的: 为临床合理用药提供参考。方法: 采用回顾性调查方法, 对我院2010—2014年住院患者常用抗菌药物的使用强度及鲍曼不动杆菌对其的敏感率进行统计, 应用Pearson和Spearman相关法进行相关性分析。结果: 2010—2014年, 我院住院患者临床微生物标本检出鲍曼不动杆菌共2 537株。鲍曼不动杆菌对美洛培南和亚胺培南的敏感率与其对应的药物使用强度呈显著负相关(相关系数分别为0.990、0.930, $P < 0.05$); 对复方新诺明、环丙沙星、米诺环素、哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢吡肟、头孢哌酮钠舒巴坦钠、头孢他啶和左旋氧氟沙星的敏感率与其药物使用强度无关。结论: 碳青霉烯类抗菌药物的使用是导致鲍曼不动杆菌耐药的重要因素之一。

关键词 鲍曼不动杆菌; 抗菌药物; 耐药性; 使用强度; 相关性

Association between Antibiotic Use Density and *Acinetobacter baumannii* Drug Resistance in Our Hospital

YE Dan¹, LI Chang'an¹, LIANG Sumei¹, CHEN Wenyang², XIAO Xianglin², LI Yimin³, MAO Pu¹(1. Dept. of Infection Control, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 3. State Key Lab of Respiratory Disease/Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: By retrospective investigation, antibiotic use density (AUD) and sensitivity rates of *Acinetobacter baumannii* to commonly used antibiotics in the inpatients were analyzed statistically in our hospital during 2010-2014, and the relationship between AUD and drug resistance of *A. baumannii* were analyzed with Pearson and Spearman method. RESULTS: 2 537 strains of *A. baumannii* were detected in clinical microbiological specimen of inpatients from our hospital during 2010-2014. The sensitivity rates of *A. baumannii* to meropenem and imipenem were negatively correlated to AUD ($r=0.990, 0.930, P < 0.05$). The sensitivity rate of *A. baumannii* to trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, minocycline, piperacillin-tazobactam, cefepime, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime and levofloxacin were not correlated to AUD. CONCLUSIONS: The use of carbopenems is an important factor to drug resistance of *A. baumannii*.

KEYWORDS *Acinetobacter baumannii*; Antibiotic; Drug resistance; Use density; Association

细菌耐药问题已经成为一个全球关注的难题。特别是近年来, 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%。导致耐药产生的因素众多。近年来研究证实, 抗菌药物广泛使用是诱发细菌耐药的原因之一, 且我国部分医院存在抗菌药物使用不合理的情况^[1-2]。本研究拟对我院2010—2014年住院患者临床标本中鲍曼不动杆菌的耐药情况与抗菌药物的使用情况进行分析, 以探讨鲍曼不动杆菌敏感率降低的原因, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于我院2010年1月1日—2014年12月31日住院患者临床微生物标本检出的鲍曼不动杆菌, 去除同一患者重复菌株。

1.2 菌株鉴定及药敏试验

△ 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(No. A2014295)

* 副主任医师。研究方向: 医院感染管理研究。电话: 020-83062209。E-mail: doctordan@126.com

通信作者: 副研究员。研究方向: 细菌耐药。电话: 020-83062961。E-mail: maopu1981@126.com

使用VITEK-2微生物自动检测仪鉴定菌种进行及药敏试验。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, 结果判定参照当年美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准。

1.3 医院抗菌药物使用强度计算

以抗菌药物使用强度(AUD)表示。AUD=抗菌药物消耗量[累计限定日剂量(DDD)×100]/同期收治患者人天数。DDD依据世界卫生组织(WHO)规定的剂量和《新编药理学》(第16版)推荐的剂量确定。抗菌药物种类, 包括10种临床常用的具有抗鲍曼不动杆菌活性的抗菌药物。

1.4 统计分析

采用SPSS 13.0软件对细菌敏感率与抗菌药物的AUD值的相关性进行分析, 数据符合正态分布时使用Pearson correlation analysis进行细菌敏感率与抗菌药物AUD值之间的相关性分析; 数据为非正态分布时则使用Spearman correlation analysis。 $r > 0$ 表示二者正相关, $r < 0$ 表示二者负相关。 $r < 0.3$ 认为两者无直线相关关系, $0.3 \leq r < 0.5$ 为低度相关关系, $0.5 \leq r < 0.8$ 为中度相关, $r > 0.8$ 时, 认为两者具有较强的相关性; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鲍曼不动杆菌敏感率

2010—2014年,共分离鲍曼不动杆菌2 537株,不同年度鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的敏感率见表1。2012年较2010年常用抗菌药物的敏感率明显降低,其中敏感率降幅最大的4种抗菌药物为米诺环素、头孢哌酮钠舒巴坦钠、亚胺培南和左氧氟沙星。除头孢他啶外,2013和2014年抗菌药物敏感率均较2012年升高。

表1 2010—2014年鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的敏感率(%)

Tab 1 Sensitivity rate of *A. baumannii* to commonly used antibiotics during 2010-2014(%)

抗菌药物	2010年 (n=329)	2011年 (n=437)	2012年 (n=586)	2013年 (n=557)	2014年 (n=628)
复方新诺明	35.0	30.7	33.9	44.6	43.0
环丙沙星	34.0	27.4	20.3	26.5	25.2
美洛培南	44.0	35.2	14.7	19.2	18.3
米诺环素	70.0	47.1	34.5	38.5	38.5
哌拉西林钠/他唑巴坦钠	34.0	29.3	22.3	28.9	27.6
头孢吡肟	36.0	27.4	21.5	26.5	25.2
头孢哌酮钠/舒巴坦钠	47.0	27.0	18.9	25.3	24.3
头孢他啶	35.0	28.0	16.1	14.4	14.8
亚胺培南	51.0	34.9	23.0	28.6	27.1
左氧氟沙星	40.0	28.6	22.4	29.3	27.7

2.2 抗菌药物使用情况

研究期间,大多数抗菌药物AUD呈现先升高再降低的变化趋势。环丙沙星、头孢哌酮钠舒巴坦钠的AUD在2010—2012年期间逐年升高,2013年得到有效控制。米诺环素、哌拉西林他唑巴坦的AUD在2010—2013年期间逐年升高,2014年得到有效控制。在研究5年期间头孢吡肟AUD逐年升高,头孢他啶有所降低。AUD及其与鲍曼不动杆菌敏感率的相关分析见表2。

表2 AUD及其与鲍曼不动杆菌敏感率的相关分析

Tab 2 Analysis of relationship between AUD and sensitivity rate of *A. baumannii*

抗菌药物	AUD,DDD/(100人·d)					与敏感率相关系数	
	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	r	P
复方新诺明	0.48	0.44	0.44	0.45	0.41	-0.318	0.602
环丙沙星	8.89	8.68	9.63	5.87	3.57	0.710	0.910
美洛培南	3.07	3.99	6.53	5.94	6.68	-0.990	0.002
米诺环素	16.15	20.34	23.75	30.84	30.56	-0.788	0.113
哌拉西林钠他唑巴坦钠	1.01	1.18	1.42	1.64	1.52	-0.577	0.309
头孢吡肟	0.02	0.01	0.58	0.80	0.96	-0.626	0.259
头孢哌酮钠舒巴坦钠	5.17	6.95	9.45	6.30	7.01	-0.815	0.093
头孢他啶	0.72	0.56	0.54	0.56	0.27	0.698	0.190
亚胺培南	1.35	1.66	2.37	2.07	2.42	-0.930	0.022
左氧氟沙星	65.07	52.28	75.19	111.65	104.60	-0.228	0.713

2.3 鲍曼不动杆菌敏感率与抗菌药物使用情况相关性分析

由表2可见,美洛培南和亚胺培南的AUD与鲍曼不动杆菌对此两种抗菌药物的敏感率呈显著负相关, r 值分别为0.990、0.930,且差异有统计学意义($P=0.002$ 、 0.022),见图1。鲍曼不动杆菌对其他抗菌药物敏感率与AUD无相关性。

3 讨论

2010—2014年,我院鲍曼不动杆菌对临床常用抗菌药物的敏感率明显下降,2012年的敏感率降低尤为明显。与同时期的全国数据比较,我院2010年的敏感率与全国数据基本持平^[3],但我院2012年的敏感率明显低于全国平均水平^[4],且低于

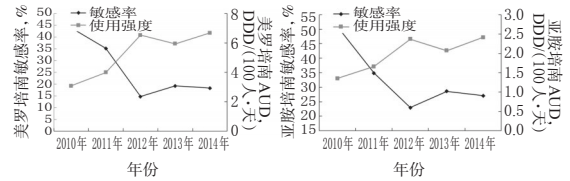


图1 鲍曼不动杆菌对美洛培南、亚胺培南的敏感率与对应药物AUD的关系

Fig 1 The relationship between the sensitivity rate of *A. baumannii* to meropenem and imipenem and AUD of them

全国平均水平10%以上的抗菌药物达7种之多,有环丙沙星、美洛培南、米诺环素、头孢哌酮钠舒巴坦钠、头孢他啶、亚胺培南和左氧氟沙星。鉴于上述鲍曼不动杆菌敏感率降低形势,我院按照2013年原卫生部颁布的《全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》对本院抗菌药物临床应用进行管理,内容包括明确抗菌药物应用管理现任制,应用信息化手段实行抗菌药物分级管理,对抗菌药物遴选和定期评估,严控医师抗菌药物处方权限和调剂资格,定期对处方、医嘱实施专项点评,实施奖惩制度等。2013—2014年大部分抗菌药物AUD开始下降,敏感率开始上升,充分说明上述措施的有效性,亦表明主动干预策略介入临床用药可有效改善合理用药^[5]。

本研究发现,鲍曼不动杆菌对美洛培南、亚胺培南敏感率与其对应的AUD呈显著负相关。通过系列管理措施的实施,AUD得到控制,细菌敏感性呈上升趋势,表明规范抗菌药物的使用能够增加细菌敏感性,减少细菌耐药的产生。

抗菌药物AUD的降低,使病原微生物的环境压力减小,从而降低细菌突变机会,最终减少耐药菌产生。同时,也有报道称,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌引起的院内感染增加与碳青霉烯类抗菌药物消耗量增加相关^[6-7]。由于本研究是全院整体水平的相关性分析,并未做到个体水平,因此无法给出明确的因果关系推测。2013—2014年抗菌药物消耗量的降低不排除鲍曼不动杆菌引起院内感染数量减少的因素影响。另有报道,即使在院内感染发生的情况下碳青霉烯类抗菌药物的使用仍是鲍曼不动杆菌获得其耐药的独立因素^[8]。因此,碳青霉烯类抗菌药物的使用是导致鲍曼不动杆菌耐药的重要因素之一。

参考文献

- [1] 周旭美,刘晓梅.我院142例外科手术期患者抗菌药物应用分析[J].中国药房,2008,19(26):2 018.
- [2] 谷清,富一兰,谢国辉,等.我院6 605例门诊患者抗菌药物应用分析[J].中国药房,2008,19(11):821.
- [3] 李耘,吕媛,王珊,等.2010年度卫生部全国细菌耐药监测报告:非发酵革兰阴性杆菌耐药监测[J].中华医院感染学杂志,2011,21(24):5 133.
- [4] 王启,赵春江,王辉,等.2012年中国13家教学医院革兰阴性杆菌耐药监测分析[J].中华医学杂志,2013,93(18):1 388.
- [5] 黄勇斌,关小彬,黄亮,等.合理用药国际指标干预对我院呼吸内科和儿科门诊抗菌药物使用的影响[J].中国药房,2008,19(23):1 776.
- [6] Apisarnthanarak A, Jitpokasem S, Mundy LM. Associations between carbapenem use, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*,

注射用奥扎格雷钠与含果糖注射液的配伍稳定性考察

王成湖^{1*}, 易林高^{2#}(1. 瑞安市妇幼保健院, 浙江 瑞安 325200; 2. 瑞安市人民医院, 浙江 瑞安 325200)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0191-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.14

摘要 目的: 考察注射用奥扎格雷钠与3种含果糖注射液的配伍稳定性。方法: 将注射用奥扎格雷钠分别与5%果糖注射液、5%果糖氯化钠注射液及5%转化糖注射液配伍后, 置25℃恒温水浴箱中, 于0、1、2、4、6 h时观察配伍液外观变化, 测定配伍液pH值, 并采用高效液相色谱(HPLC)法测定配伍液中奥扎格雷钠的含量。结果: 注射用奥扎格雷钠与上述3种注射液配伍6 h内外观无明显变化, pH值变化范围在0.002~0.156之间, 含量由100%下降至95.7%。结论: 注射用奥扎格雷钠与5%果糖注射液、5%果糖氯化钠注射液和5%转化糖注射液分别配伍后随着时间的变化, 奥扎格雷钠含量呈减少的趋势, 建议在实际应用中应在配伍后6 h内滴注完毕。

关键词 奥扎格雷钠; 配伍; 稳定性; 高效液相色谱法; 含量

Study on the Compatibility Stability of Ozagrel Sodium for Injection and Injection Containing Fructose

WANG Chenghu¹, YI Lingao²(1. Rui'an Maternity and Child Care Center, Zhejiang Rui'an 325200, China; 2. Rui'an People's Hospital, Zhejiang Rui'an 325200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatibility stability of ozagrel sodium for injection with 3 kinds of injection containing fructose. METHODS: Ozagrel sodium for injection was mixed with 5% fructose injection, 5% fructose and sodium chloride injection and 5% calorose injection respectively, and then placed in constant temperature water bath at 25℃; 0, 1, 2, 4, 6 h later, the appearance and pH of mixture were observed and determined, and HPLC method was adopted to determine the content of ozagrel sodium in mixture. RESULTS: There was no significant changes in appearance, and pH ranged from 0.002 to 0.156, the content decreased from 100% to 95.7% within 6 hours after ozagrel sodium for injection mixed with 3 kinds of injection. CONCLUSIONS: After ozagrel sodium for injection mixed with 5% fructose injection, 5% fructose and sodium chloride injection and 5% calorose injection, the content of ozagrel sodium decrease gradually as times. In the practice, the mixture should be used up within 6 h.

KEYWORDS Ozagrel sodium; Compatibility; Stability; HPLC; Content

奥扎格雷钠为血栓烷(TX)合酶抑制剂, 能阻碍前列腺素H₂(PGH₂)生成血栓烷A₂(TXA₂), 促使血小板所衍生的PGH₂转向内皮细胞^[1], 内皮细胞用以合成前列环素(PGI₂), 从而改善TXA₂与PGI₂的平衡异常。临床上用于治疗急性血栓性脑梗死及其伴随的运动障碍, 并改善蛛网膜下腔出血手术后的脑血管痉挛收缩和并发脑缺血症状^[2-3]。

注射用奥扎格雷钠说明书推荐的给药方案为: 用5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注。目前, 关于注射用奥扎格雷钠与其他注射液配伍稳定性的报道较少^[4]。在临床应用中, 个别患者因胰岛素抵抗不宜使用葡萄糖注射液, 可能会采用5%果糖注射液、5%果糖氯化钠注射液、5%转化糖注射液等替代。本试验模拟临床常用药物浓度, 按照药物稳定性指导原则, 考察注射用奥扎格雷钠在5%果糖注射液、5%果糖氯化钠注射液、5%转化糖注射液中的稳定性, 以减少输液不良反应的发生, 为临床合理用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Beckman-126型高效液相色谱(HPLC)仪, 包括126型溶剂泵、166型检测器(美国贝克曼库尔特有限公司); B2500S-DTH型超声脱气机(上海必能信超声有限公司); 万分之一电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司); pH SJ-4型酸度计(上海雷磁仪器厂)。

1.2 药品与试剂

奥扎格雷钠对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 101223-201302, 纯度: 98.3%); 注射用奥扎格雷钠(山东罗欣药业股份有限公司, 规格: 40 mg/支, 批号: 513075084); 5%果糖注射液(江苏正大丰海制药有限公司, 规格: 250 ml, 批号: 140718-21); 5%果糖氯化钠注射液(南京小营药业集团有限公司, 规格: 250 ml, 批号: 15032122); 5%转化糖注射液(四川美大康佳乐药业有限公司, 规格: 250 ml, 批号: 14051831); 磷酸

2013, 34(11):1 235.

[7] Su CH, Wang JT, Hsiung CA, *et al.* Increase of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in acute care hospitals in Taiwan: association with hospital antimicro-

bial usage[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37 788.

[8] Lee YT, Fung CP, Wang FD, *et al.* Outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex harboring different carbapenemase gene-associated genetic structures in an intensive care unit [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45(1):43.

* 主管药师。研究方向: 医院药学。电话: 0577-59880060。E-mail: 83740530@qq.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 626794417@qq.com

(收稿日期: 2015-06-04 修回日期: 2015-10-29)

(编辑: 晏妮)