

# 特殊使用级抗菌药物网络在线审批对抗菌药物使用指标及细菌耐药的影响<sup>Δ</sup>

方维军\*,张艳丽,袁曼,高婕(上海市松江区中心医院,上海 201600)

中图分类号 R978.1;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1905-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.10

**摘要** 目的:为特殊使用级抗菌药物的合理使用提供参考。方法:回顾性分析我院2012—2014年特殊使用级抗菌药物网络在线审批实施前后抗菌药物使用率、用量、销售金额、使用强度、微生物标本的送检率及主要致病菌的耐药率等。结果:2012—2014年,我院住院患者抗菌药物使用率由56.17%下降至53.62%,住院患者抗菌药物使用强度由66.50 DDDs/(100人·d)下降至55.53 DDDs/(100人·d)。特殊使用级抗菌药物用量占比由12.27%下降至6.72%,特殊使用级抗菌药物使用强度由8.16 DDDs/(100人·d)下降至3.73 DDDs/(100人·d),特殊使用级抗菌药物治疗前微生物送检率由79.65%上升至91.41%。主要病原菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌,其构成比例3年间无显著变化;除大肠埃希菌产酶率上升8%外,其他致病菌耐药率处于稳定及下降趋势。结论:我院特殊使用级抗菌药物网络在线审批流程规范、简便、高效;实施后抗菌药物的使用指标有明显改善;虽对主要致病菌的构成没有显著影响,但能使耐药率控制在稳定的局面。

**关键词** 特殊使用级抗菌药物;销售金额;使用强度;耐药率;网络审批

## Effects of Network Online Approval of Antibacterial Drugs for Special Use on Indicators of Antibacterial Use and Bacterial Resistance

FANG Weijun, ZHANG Yanli, YUAN Man, GAO Jie (Shanghai Songjiang District Center Hospital, Shanghai 201600, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational use of antibacterial drugs for special use. METHODS: A retrospective analysis was performed of online approval of antibacterial drugs for special use in our hospital. The dates during 2012-2014 period was analyzed on indicators, including the utilization ratio of antibacterial drugs, consumption amount, AUD, submission rate of microbial specimen, resistance rate of major pathogenic bacteria. RESULTS: During 2012-2014, the utilization ratio of antibacterial agents of our hospital for inpatients decreased from 56.17% to 53.62%, and AUD decreased from 66.50 DDDs/(100 person·d) to 55.53 DDDs/(100 person·d). The proportion of antibacterial drugs for special use decreased from 12.27% to 6.72%, and AUD decreased from 8.16 DDDs/(100 person·d) to 3.73 DDDs/(100 person·d); submission rate of microbial specimen increased from 79.65% to 91.41%. The main pathogenic bacteria were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus*, and their constituent ratio had no significant change; enzyme-producing rate of *E. coli* increased by 8%, while resistance rate of other bacteria kept stable or decreased. CONCLUSIONS: The approval procedure of antibacterial drugs for special use is standard, convenient and effective, and it significantly improves the indicators of antibacterial use; however, it doesn't influence the constituent of main pathogens and control resistance rate.

**KEYWORDS** Antibacterial drugs for special use; Consumption sum; AUD; Resistance rate; Network audit

特殊使用级抗菌药物是指不良反应明显,不宜随意使用或临床需要加倍保护以免细菌过快产生耐药而导致严重后果的抗菌药物。我国2010年全国细菌耐药监测结果显示,整体细菌耐药现象较为严重,有些细菌呈多重耐药特点,尤其特殊使用级抗菌药物一旦滥用,会使细菌过快产生耐药,不仅给治疗带来困难,而且会增加患者的经济负担<sup>[1]</sup>。原卫生部于2012年发布了《抗菌药物临床应用管理办法》,其中规定,特殊使用级抗菌药物应当严格掌握用药指征,经会诊同意后方能开具处方。为此,我院于2012年5月成立了抗菌药物会诊专家组,开始探索和完善特殊使用级抗菌药物会诊审核流程,并于2013年11月正式运行特殊使用级抗菌药物网络在线审批流程。本文即针对此项措施展开数据调研,评估我院网络在线审批流程的效率和优势,分析我院抗菌药物使用指标及细菌耐药情况的变化,以期了解该措施对抗菌药物整治管理的效

果,并不断优化和完善流程和措施,促进临床更合理地使用特殊级抗菌药物。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

从临床用药监测软件中采集2012—2014年抗菌药物用量、销售金额、使用率、使用强度、微生物送检率,抗菌药物人均品种数、人均费用等;从微生物检测管理系统中采集2012—2014年微生物标本的送检数量、病原菌分布及构成、主要致病菌的产酶率及耐药率等。

#### 1.2 审核内容及流程

1.2.1 特殊使用级抗菌药物品种 我院特殊使用级抗菌药物品种包括:哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠、亚胺培南西司他丁、美罗培南、万古霉素、替考拉宁、卡泊芬净、利奈唑胺和伊曲康唑9个品种。

1.2.2 审核内容 特殊使用级抗菌药物使用前审核内容包括:诊断、感染性诊断、体温、血压、白细胞、中性粒细胞、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、降钙素原(PCT)、血肌酐、尿常规(镜检白细胞、镜检红细胞)、腹水常规(白细胞、中性粒

Δ 基金项目:上海市卫生局科研课题计划(No.20124051)

\* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:021-67720509。E-mail: yiw69fang@aliyun.com

细胞及其性状),病原学检测、药敏结果、影像学检查(CT、X线),留置中心静脉导管或导尿管是否>48 h,药物过敏情况、其他基础疾病情况、曾用抗菌药物(30 d内)、临床相关症状及其他理由。

1.2.3 审核流程 特殊使用级抗菌药物申请审核基本流程:病区医师工作站→住院医嘱录入→如需使用特殊使用级抗菌药物,则提交药物申请,填写相关内容(其中红色为必填项目)→提交→专家收到短信→专家进入抗菌药物审核界面→根据短信中的住院号进行审核→审核通过,即可处方,若审核不通过,应给予理由和建议。

### 1.3 评价指标

根据原卫生部发布的《全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》<sup>[2]</sup>评价我院抗菌药物使用情况:住院患者抗菌药物使用率≤60%;住院患者抗菌药物使用强度≤40 DDDs/(100人·d);特殊级抗菌药物使用前微生物标本送检率≥80%。

## 2 结果

### 2.1 抗菌药物总体使用情况

通过对特殊使用级抗菌药物进行规范审核,我院抗菌药物的各项指标有所改善,尤其是特殊使用级抗菌药物的用量和使用强度明显减少。2012—2014年,全院抗菌药物总销售金额由5 288万元减少至4 867万元,下降了8.65%;住院患者抗菌药物销售金额由1 837万元减少至1 736万元,下降了5.50%;住院患者抗菌药物人均品种数由1.85个减少至1.64个,下降了11.35%;住院患者抗菌药物人均费用由1 082.31元降低至1 021.06元,下降了5.66%;住院患者抗菌药物使用率由56.17%下降至53.62%,下降了4.54%;住院患者抗菌药物使用强度由66.50 DDDs/(100人·d)下降至55.53 DDDs/(100人·d),下降了16.50%,但尚未符合原卫生部要求。我院2012—2014年抗菌药物使用指标见表1。

表1 我院2012—2014年抗菌药物使用指标

Tab 1 Indicators for antibacterial use in our hospital during 2012-2014

时间	全院抗菌药物总销售金额,万元	住院患者抗菌药物销售金额,万元	住院患者抗菌药物人均品种数	住院患者抗菌药物人均费用,元	住院患者抗菌药物使用率,%	住院患者抗菌药物使用强度,DDDs/(100人·d)
2012年	5 288	1 837	1.85	1 082.31	56.17	66.50
2013年	5 243	1 850	1.91	1 071.52	53.11	64.87
2014年	4 867	1 736	1.64	1 021.06	53.62	55.53

### 2.2 特殊使用级抗菌药物使用情况

2012—2014年,特殊使用级抗菌药物用量构成比由12.27%降低至6.72%,下降了43.63%;特殊使用级抗菌药物使用强度由8.16 DDDs/(100人·d)下降至3.73 DDDs/(100人·d),下降了54.29%;特殊使用级抗菌药物治疗前微生物送检率由79.65%上升至91.41%,增加了11.76%,并符合原卫生部要求。我院2012—2014年特殊使用级抗菌药物使用指标见表2。

表2 我院2012—2014年特殊使用级抗菌药物使用指标

Tab 2 Indicators for antibacterial drugs for special use in our hospital during 2012-2014

时间	特殊使用级抗菌药物用量构成比,%	特殊使用级抗菌药物使用强度,DDDs/(100人·d)	特殊使用级抗菌药物治疗前微生物送检率,%
2012年	12.27	8.16	79.65
2013年	7.65	4.96	93.30
2014年	6.72	3.73	91.41

### 2.3 病原菌监测及耐药菌情况

与2012年相比,微生物标本的送检数量由14 636份增加至22 503份,提高了53.75%;主要病原菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌,其构成比例变化不大,详见表3。大肠埃希菌的产酶率上升

8.0%,肺炎克雷伯菌产酶率下降0.8%,鲍曼不动杆菌耐药率下降0.6%,金黄色葡萄球菌耐药率下降2.9%,详见表4。

表3 我院2012—2014年主要致病菌的构成比[株(%)]

Tab 3 Main pathogenic bacteria and their proportion in our hospital during 2012-2014

时间	总标本数	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	金黄色葡萄球菌
2012年	14 636	403(20.7)	306(15.7)	265(13.6)	298(15.3)	78(6.0)
2013年	13 295	351(23.0)	186(12.0)	171(11.0)	149(10.0)	80(5.0)
2014年	22 503	508(21.0)	250(10.0)	267(11.0)	286(12.0)	137(4.0)

表4 我院2012—2014年病原菌产酶及耐药情况(%)

Tab 4 Enzyme producing rate and resistant rate of bacterial in our hospital during 2012-2014(%)

时间	大肠埃希菌产酶率	肺炎克雷伯菌产酶率	鲍曼不动杆菌耐药率	金黄色葡萄球菌耐药率
2012年	60.0	37.8	9.7	16.7
2013年	69.0	45.0	13.4	25.0
2014年	68.0	37.0	9.1	13.8

## 3 讨论

### 3.1 特殊使用级抗菌药物在线审核标准的规范性

特殊使用级抗菌药物是临床应对耐药细菌的最后防线<sup>[9]</sup>,因此对于特殊使用级抗菌药物在临床使用适应证的把握至关重要。以往专家在人工会诊审核时,凭借个人的临床经验和专业技术进行判断,没有统一标准和审核的内容<sup>[4]</sup>。自从建立了电子申请表,其可反映完整的患者用药情况及病历资料,专家可以充分掌握用药适应证的评估依据,也有便于统一审核标准。

### 3.2 特殊使用级抗菌药物在线审核流程的效率

一个完善的信息系统,是确保医院高效运转的关键,同样,其中的一个专用程序是否合理便捷,也是确保日常工作能否高效率完成的手段。为此,笔者与我院信息工程师一起合作,结合医院信息系统(HIS)特点及实际需求,自行开发专用程序,整个流程申请内容标准、规范,医师填写清晰、简便;专家审核及时、高效,改变了原来手工申请单的填写凌乱、审核标准不一、护工传递不及时、易丢失等现象,并能对全院所有特殊使用级抗菌药物用药情况进行汇总和分析。因此,我院实施的特殊使用级抗菌药物网络在线审批流程,不仅控制了特殊使用级抗菌药物的滥用,也确保了日常使用流程的高效便捷。

### 3.3 抗菌药物使用指标的改善

我院特殊使用级抗菌药物网络在线审批流程实施2年来,部分抗菌药物使用指标得到明显改善,尤其是特殊使用级抗菌药物。可见,特殊使用级抗菌药物的控制对改善全院抗菌药物费用、住院患者抗菌药物使用率、使用强度等起着较大的作用;但目前我院抗菌药物的使用强度仍未达标,是因为除特殊使用级抗菌药物外,还有很大部分品种是限制使用和非限制使用的抗菌药物,对其使用的控制暂时做不到逐条审批。这就需要临床医师自觉改变过度用药的习惯和误区,医院也需加强探讨临床药师对住院医嘱,尤其是抗菌药物医嘱的事先审核和干预<sup>[4-9]</sup>,以期更进一步控制抗菌药物的使用,全面改善抗菌药物使用的指标。

### 3.4 常见致病菌和耐药率的变化

大量研究认为,细菌耐药性的发生与抗菌药物的用量变化密切相关<sup>[6-7]</sup>,抗菌药物的用量变化与细菌的耐药率变化之间存在着复杂的量化关系。抗菌药物用量的增长会推动细菌对此类药物耐药率的增长。滥用抗菌药物不可避免地会造成某些细菌基因改变,产生大量耐药菌株,细菌耐药率一旦处于较高水平,则难以下降<sup>[3,8]</sup>。我院主要致病菌与2012年相比构成比例无显著变化;特殊使用级抗菌药物网络在线审批控制前后,除大肠埃希菌产酶率上升外,其他致病菌耐药率处于稳定及下降趋势。由于细菌对抗菌药物敏感性的恢复有滞后效

# UPLC-MS/MS法测定人血浆中25羟基维生素D的浓度及其应用<sup>A</sup>

张叶<sup>\*</sup>, 郭少晨, 朱慧, 郭超, 陆宇<sup>#</sup>, 陈效友<sup>#</sup> (首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所, 北京 101149)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1907-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.11

**摘要** 目的: 建立测定人血浆中25羟基维生素D[25(OH)D]的方法, 并将其应用于临床。方法: 血浆样品经液-液萃取后, 采用超高效液相色谱-串联质谱法测定。以氘代25(OH)D<sub>3</sub>为内标, 色谱柱为Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub>, 流动相为水(含0.1%甲酸)-甲醇(含0.1%甲酸), 梯度洗脱, 流速为0.35 ml/min, 柱温30℃采用电喷雾离子源, 以多反应离子监测方式进行正离子扫描; 用于定量分析的离子对分别为 $m/z$  413.2→395.2[25(OH)D<sub>2</sub>]、 $m/z$  401.2→383.2[25(OH)D<sub>3</sub>]、 $m/z$  404.3→368.2(内标)。结果: 25(OH)D<sub>2</sub>与25(OH)D<sub>3</sub>血药浓度在2~80 ng/ml范围内线性关系均良好( $r$ 分别为0.998 0、0.999 9,  $n=3$ ), 其定量下限均为2 ng/ml, 日间、日内RSD为0.78%~9.42%, 相对偏差为-2.90%~1.95%。采用该法检测78例健康受试者及98例结核患者体内25(OH)D平均血药浓度分别为(21.53±6.33)、(8.84±4.05)ng/ml, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。结论: 该方法准确、可靠、灵敏度高, 适用于血浆中25(OH)D的定量分析及人体药动学研究。

**关键词** 超高效液相色谱-串联质谱法; 25羟基维生素D<sub>2</sub>; 25羟基维生素D<sub>3</sub>; 25羟基维生素D; 血药浓度

## Determination of 25-Hydroxyvitamin D in Human Plasma by UPLC-MS/MS and Its Application

ZHANG Ye, GUO Shaochen, ZHU Hui, GUO Chao, LU Yu, CHEN Xiaoyou (Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the method for the determination of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in human plasma, and apply it in the clinic. METHODS: After liquid-liquid extraction, UPLC-MS/MS method was used to determine plasma sample. Using deuterium-25(OH)D<sub>3</sub> as internal standard, the determination was performed on Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of water (containing 0.1% formic acid)-methanol (containing 0.1% formic acid) in gradient mode at flow rate of 0.35 ml/min, and the column temperature was 30℃. By ESI, positive ion scanning was conducted in MRM mode; the monitoring transition ion-pair was  $m/z$  413.2→395.2 for 25(OH)D<sub>2</sub>,  $m/z$  401.2→383.2 for 25(OH)D<sub>3</sub> and  $m/z$  404.3→368.2 for internal standard. RESULTS: The linear range of 25(OH)D<sub>2</sub> and 25(OH)D<sub>3</sub> were both 2-80 ng/ml ( $r=0.998 0$  and  $0.999 9$ ,  $n=3$ ); the limit of quantitation was 2 ng/ml. RSDs of inter- and intra-day were 0.78%-9.42%, and relative deviation were -2.90%-1.95%, respectively. Average plasma concentration of 25(OH)D in 78 health volunteers and 98 tuberculosis patients were (21.53±6.33) and (8.84±4.05)ng/ml, with statistical significance ( $P<0.01$ ). CONCLUSIONS: The method is accurate, reliable and sensitive. It is suitable for quantitative analysis and pharmacokinetic study of 25(OH)D in human plasma.

**KEYWORDS** UPLC-MS/MS; 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>; 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>; 25-hydroxyvitamin D; Plasma concentration

应, 因此抗菌药物用量减少对耐药性的影响尚需进行长时间的观察分析<sup>[9]</sup>。综上所述, 特殊使用级抗菌药物的使用控制是抗菌药物管理的重要和关键手段, 本研究结果反映出, 虽近期内该方法对致病菌和耐药率的影响并没有显著改善, 但能使耐药率控制在稳定的局面。

### 参考文献

- [1] 徐华, 申翠华, 李卫光. 使用特殊抗菌药物申请单临床应用调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(2): 250.
- [2] 卫生部. 2012年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案[S]. 2012-03-05.
- [3] 戴燕鸣, 刘文娟. 6种特殊使用级抗菌药物用药频度和使用强度与医院内部分病原菌耐药率的相关性分析[J]. 中国药业, 2012, 21(24): 79.

△基金项目: 北京市医院管理局重点医学专业发展计划项目(No. ZYLX201304)

\* 硕士研究生。研究方向: 内科学。电话: 010-89509358。E-mail: zhangye0915@163.com

#a 通信作者: 研究员, 博士。研究方向: 药理学。电话: 010-89509357。E-mail: luyu4876@hotmail.com

#b 通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 结核病的诊断和治疗。电话: 010-89509343。E-mail: chenxy1998@hotmail.com

- [4] 张楠, 夏文斌. 临床药师参与特殊使用级抗菌药物评估工作模式的实践与探讨[J]. 中国药房, 2013, 24(46): 4 325.
- [5] 陈集志, 王滇, 李刚, 等. 抗菌药物专项整治对某三甲医院特殊使用级抗菌药物应用的影响与分析[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(5): 291.
- [6] 黄娥, 范文, 段六生, 等. 重症监护病房肺炎克雷伯菌的耐药特性调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(16): 3 498.
- [7] Lee YJ, Liu HY, Lin YC, et al. Fluoroquinolone resistance of Pseudomonas aeruginosa isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(3): 261.
- [8] 吴芳, 刘祖德, 程志英. 我院碳青霉烯类药物使用量与肺炎克雷伯菌耐药相关性分析[J]. 中国药房, 2015, 26(26): 3 660.
- [9] 裴丽淑, 祁伟, 魏殿军, 等. 特殊抗菌药物管理制度实行前后肺炎克雷伯菌耐药率变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(4): 825.

(收稿日期: 2015-07-17 修回日期: 2015-10-09)

(编辑: 晏妮)