

# 我院2012—2015年抗菌药物使用与细菌耐药率的相关性分析

韩凤昭\*,李振知(北京怀柔医院药剂科,北京 101400)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3200-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.11

**摘要** 目的:为临床合理应用抗菌药物提供参考。方法:统计我院2012年1月—2015年12月抗菌药物的使用情况,计算其用药频度(DDDs),统计同期细菌耐药率,采用Pearson相关性分析法考察两者的相关性。结果:2012—2015年,我院患者应用抗菌药物DDDs排名前3位的依次为头孢菌素类、大环内酯类和喹诺酮类;检出率排名前5位的菌株包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌。亚胺培南西司他丁钠的DDDs分别与铜绿假单胞菌耐药率及革兰氏阴性菌总耐药率呈正相关( $r$ 分别为0.95、0.98,  $P < 0.05$ ),美罗培南的DDDs与肺炎克雷伯菌的耐药率呈正相关( $r = 0.97, P < 0.05$ ),哌拉西林钠舒巴坦钠的DDDs与铜绿假单胞菌的耐药率呈负相关( $r = -0.98, P < 0.05$ )。结论:抗菌药物的DDDs与细菌耐药率具有一定的相关性,应有计划地、科学地选用抗菌药物,以减少细菌耐药的发生。

**关键词** 抗菌药物;耐药率;用药频度;相关性

## Analysis of Association between Antibiotic Use and Bacterial Resistance Rate in Our Hospital during 2012-2015

HAN Fengzhao, LI Zhenzhi (Dept. of Pharmacy, Beijing Huairou Hospital, Beijing 101400, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for clinical rational use of antibiotics. METHODS: The use of antibiotics in our hospital from Jan. 2012 to Dec. 2015 was analyzed, the DDDs was calculated, bacterial resistance rates over the same period was analyzed, and the relationship between them were analyzed with Pearson method. RESULTS: During 2012-2015, the top 3 antibiotic DDDs in our hospital were cephalosporins, macrolides and quinolones; bacterial with the top 5 detection rate was *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter Bauman* and *Staphylococcus aureus*; the DDDs of imipenem cilastatin sodium showed a positive correlation with the resistance rate of *P. aeruginosa* ( $r = 0.95, P < 0.05$ ) and the total resistance rate of Gram-negative bacteria ( $r = 0.98, P < 0.05$ ), meropenem showed a positive correlation with the resistance rate of *K. pneumoniae* ( $r = 0.97, P < 0.05$ ), piperacillin sulbactam sodium showed a negative correlation with the resistance of *P. aeruginosa* ( $r = -0.98, P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: DDDs is correlated with the antibiotic drug resistance rate of bacteria, which should be planned and scientific used to reduce the bacterial resistance.

**KEYWORDS** Antibacterial drug; Drug resistance; DDDs; Correlation

随着现代诊疗技术的不断发展和抗菌药物的广泛使用,细菌耐药成为当前抗感染领域中不容忽视的问题,也是全球

医院感染控制的难题。在发达国家(特别是严格控制抗菌药物使用的美国及北欧国家),有关抗菌药物使用与病原菌耐药

- 血浓度与临床疗效相关性研究[J]. 中国药师, 2014, 17(12): 2 085.
- [5] Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2012, 38(6): 1 124.
- [6] 张鸿燕, 黄继忠, 司天梅, 等. 棕榈酸帕利哌酮临床使用指导意见[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1 410.
- [7] Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2011, 44(6): 195.
- [8] 白汉平, 阳前军, 张俊成. 棕榈酸帕利哌酮治疗大学生精神分裂症40例[J]. 医药导报, 2015, 34(4): 483.
- [9] 唐靖, 田娟, 黄辉, 等. 基于全自动二维液相色谱的地奈德乳膏体外经皮渗透研究[J]. 中南药学, 2015, 13(12): 1 242.
- [10] 中华医学会. 精神分裂症防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 1-47.
- [11] 李剑虹, 杨春霞, 徐勇, 等. 棕榈酸帕利哌酮治疗精神分裂症急性期的疗效和安全性[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(12): 1 770.
- [12] 喻东山. 帕利哌酮的不良反应[J]. 临床荟萃, 2011, 26(2): 173.
- [13] 赵雪茹, 厉倬学, 张嘉萱, 等. RP-HPLC法测定人血浆中帕利哌酮的浓度[J]. 中国药房, 2014, 25(30): 2 819.
- [14] 李钊, 徐赫鸣, 辛铁钢, 等. 帕利哌酮大鼠在体肠吸收药物动力学研究[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(2): 235.
- [15] de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone[J]. *Psychosomatics*, 2010, 51(1): 80.
- [16] Lee J, Jiang J, Sim K, et al. Gender differences in Singaporean Chinese patients with schizophrenia[J]. *Asian J Psychiatr*, 2011, 4(1): 60.
- [17] 鱼爱和, 张小澍, 邓鸣. 非典型抗精神病药物不良反应的性别差异[J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10(2): 110.
- [18] 许国安, 盛辉. 过量服用帕利哌酮缓释片1例[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(5): 609.
- [19] Takeuchi K, Sanjo K, Sakai A. Paliperidone, risperidone[J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(4): 654.

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 010-69622761-8307。E-mail: 597587941@qq.com

(收稿日期: 2015-11-10 修回日期: 2016-05-06)

(编辑: 张元媛)

水平的量化关系研究较多(如美国的 ICARE 计划、德国的 SA-RI 计划等)<sup>[1]</sup>。国内有关研究中,多数是对 1 种或少数几种细菌与几种抗菌药物用量变化的相关性分析,细菌的种类和抗菌药物统计范围存在一定的局限性<sup>[2]</sup>,难以宏观体现抗菌药物与细菌耐药水平间的量化关系。为了解我院抗菌药物使用情况与细菌耐药特点,笔者对我院 2012—2015 年抗菌药物的使用情况进行汇总,并初步探讨其与病原菌耐药率的相关性,以便有计划地、科学地将抗菌药物分批、分期替换使用,以减缓耐药菌株的产生,为临床抗感染治疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与分析方法

从我院医院药品管理系统中提取 2012 年 1 月—2015 年 12 月抗菌药物消耗的有效数据(滴眼剂、软膏剂等外用制剂和抗结核药物未列入本次分析范围内),包括药品名称、规格、剂型、销售数量和销售金额等。

参照世界卫生组织(WHO)2006 年提供的限定日剂量(Defined daily dose, DDD)值分析法,结合《新编药理学》(17 版)及药品说明书推荐的成人平均日剂量确定该药 DDD 值,并计算用药频度(DDDs, DDDs=药品年消耗总剂量/DDD),DDDs 越大,说明该药的使用频率越高。

### 1.2 细菌耐药检测

数据来自于我院检验科统计的病原菌及其药敏试验数据。菌株来源于我院临床送检的痰液、创口分泌物、血液、尿

样及胸腔积液等标本,剔除同一标本的重复菌株。血液标本菌株培养采用 Bactec 9120 型血培养仪(美国 BD 公司),其他标本菌株培养采用平板划线分离培养法,细菌鉴定及药敏试验采用 Vitek-2 Compact 全自动细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司),药敏试验结果的判定参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)的标准;质控菌株(大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC 27853、金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 等)由国家卫生计生委临床中心提供。由于 CLSI 每年修订药敏试验中的抗菌药物,检验科的药敏卡片会随之变动,致使个别菌株的药敏试验数据有所缺失,故仅以 2012—2015 年抗菌药物 DDDs 及细菌耐药率结果均完整的数据为对象,考察两者相关性。

### 1.3 统计学方法

采用 Excel 2007 对抗菌药物使用情况进行计算、筛选、排序,比较每年各抗菌药物的 DDDs。应用 SPSS 19.0 软件、采用 Pearson 相关性分析法考察抗菌药物 DDDs 与细菌耐药率的相关性, $r>0.8$  表示两者正相关关系显著。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 抗菌药物使用情况

我院 2012—2015 年住院及门诊患者使用的抗菌药物共 14 类,每年 DDDs 排序前 3 位的均为头孢菌素类、大环内酯类和喹诺酮类。我院 2012—2015 年各类抗菌药物的 DDDs 及其排序见表 1。

表 1 我院 2012—2015 年各类抗菌药物的 DDDs 及其排序  
Tab 1 The DDDs and ranking of various antibiotics in our hospital during 2012-2015

抗菌药物	2012 年			2013 年			2014 年			2015 年		
	DDDs	比例, %	排序	DDDs	比例, %	排序	DDDs	比例, %	排序	DDDs	比例, %	排序
头孢菌素类	278 548.60	53.22	1	283 355.06	52.28	1	316 946.03	52.88	1	286 024.60	47.13	1
大环内酯类	83 136.72	15.88	2	79 018.33	14.58	2	89 010.17	14.85	2	109 835.00	18.10	2
喹诺酮类	70 425.32	13.45	3	77 301.20	14.26	3	79 081.00	13.19	3	78 650.00	12.96	3
青霉素类	50 320.30	9.61	4	51 829.13	9.56	4	55 363.24	9.24	4	52 583.20	8.66	5
硝基咪唑类	32 220.09	6.16	5	45 529.67	8.40	5	47 831.73	7.98	5	59 763.80	9.85	4
氨基糖苷类	7 178.47	1.37	6	3 231.33	0.60	6	2 708.93	0.45	7	2 806.02	0.46	7
碳青霉烯类	897.50	0.17	7	1 087.50	0.20	7	1 927.50	0.32	8	2 365.0	0.39	8
糖肽类	654.75	0.13	8	607.75	0.11	8	726.50	0.12	9	960.75	0.16	9
林可胺类	57.50	0.01	9	3.50	0.00	9	5 819.25	0.97	6	13 739.40	2.26	6
四环素类	-	-	-	-	-	-	10.00	0.00	10	120.00	0.02	10
合计	523 439.25	100		541 963.47	100		599 424.35	100		606 847.77	100	

注:“-”表示该年未使用此种药物

Note:“-”means the drug was not used in this year

### 2.2 我院病原菌检出结果

我院 2012—2015 年病原菌检出率排序前 5 位的分别为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌。其中,大肠埃希菌、铜绿假单胞菌及肺炎克雷

伯菌连续 4 年的检出率均位居前 3 位;多重耐药肺炎克雷伯菌及多重耐药鲍曼不动杆菌的比例呈逐年上升的趋势。我院 2012—2015 年检出率排序前 5 位的病原菌及其多重耐药菌的比例见表 2。

表 2 我院 2012—2015 年检出率排序前 5 位的病原菌及其多重耐药菌的比例 (%)

Tab 2 The pathogen with top 5 detection rate and proportion of multi-drug resistant bacteria in our hospital during 2012-2015 (%)

病原菌	2012 年		2013 年		2014 年		2015 年	
	检出率	多重耐药菌的比例	检出率	多重耐药菌的比例	检出率	多重耐药菌的比例	检出率	多重耐药菌的比例
大肠埃希菌	31.20	22.10	34.60	29.80	28.20	43.80	29.46	42.86
铜绿假单胞菌	13.80	17.50	20.80	14.29	15.30	18.67	17.08	31.88
肺炎克雷伯菌	12.00	4.29	10.50	15.22	11.10	29.09	14.60	37.29
鲍曼不动杆菌	7.40	27.91	7.30	28.13	9.50	47.62	9.90	65.00
金黄色葡萄球菌	10.70	20.97	7.10	29.03	8.60	23.68	10.15	39.02

### 2.3 抗菌药物 DDDs 与革兰氏阳性菌耐药率的相关性分析

我院 2012—2015 年分离的革兰氏阳性菌主要为金黄色葡萄球菌。药敏试验结果显示,金黄色葡萄球菌对青霉素的耐

药率较高,至 2015 年,该菌对青霉素的耐药率 $>90\%$ ;但其对万古霉素的敏感性较好。相关性分析结果显示,红霉素、克林霉素、莫西沙星、庆大霉素、左氧氟沙星及青霉素的 DDDs 均与

金黄色葡萄球菌的耐药率不相关( $P>0.05$ )。我院2012—2015年抗菌药物DDDs与金黄色葡萄球菌耐药率的相关性分析见表3。

表3 我院2012—2015年抗菌药物DDDs与金黄色葡萄球菌耐药率的相关性分析

Tab 3 Analysis of correlation between antibiotic DDDs and the drug resistance of *Staphylococcus aureus* in our hospital during 2012-2015

抗菌药物	抗菌药物DDDs				细菌耐药率, %				r	P
	2012年	2013年	2014年	2015年	2012年	2013年	2014年	2015年		
红霉素	10 044.00	7 050.00	4 325.00	10 044.00	37.1	48.2	60.5	65.8	-0.27	0.72
克林霉素	57.50	3.50	5 819.25	13 739.40	25.8	38.4	34.2	29.3	-0.21	0.78
莫西沙星	6 598.00	12 747.00	17 780.00	17 840.00	19.4	62.5	18.4	29.9	-0.01	0.98
庆大霉素	42 467.00	8 433.30	6 666.67	350.00	21.0	30.0	26.3	36.6	-0.84	0.15
四环素	-	-	-	-	25.8	30.0	39.5	18.0		
万古霉素	654.75	601.75	725.00	904.75	0	0	0	0		
左氧氟沙星	63 005.00	64 554.00	61 301.00	60 810.00	22.6	24.1	18.4	29.2	-0.11	0.88
青霉素	1 617.10	818.00	654.66	80.00	85.5	79.2	78.9	90.2	-0.25	0.74

注:“-”表示该年未使用此种药物

Note:“-”means the drug was not used in this year

表4 我院2012—2015年革兰氏阴性菌的耐药率(%)

Tab 4 Drug resistance of Gram-negative bacteria in our hospital during 2012-2015(%)

抗菌药物	大肠埃希菌				铜绿假单胞菌				肺炎克雷伯菌				鲍曼不动杆菌				革兰氏阴性菌			
	2012年	2013年	2014年	2015年	2012年	2013年	2014年	2015年	2012年	2013年	2014年	2015年	2012年	2013年	2014年	2015年	2012年	2013年	2014年	2015年
美罗培南	0	0.7	0	0.8	11.3	27.3	41.4	47.1	0	0	5.5	25.7	32.0	30.0	-	-	6.1	11.1	11.0	16.9
哌拉西林钠舒巴坦钠	2.7	2.7	55.2	63.3	15.1	11.1	4.7	0	4.1	0	29.6	37.1	39.3	50.0	68.3	74.2	9.8	9.4	40.2	44.2
庆大霉素	46.4	50.7	44.0	41.1	11.3	-	5.9	4.7	14.3	14.3	18.2	32.1	57.1	-	63.4	65.0	34.1	42.2	32.8	33.8
头孢呋辛	42.7	56.8	-	-	-	-	-	-	30.6	19.0	-	-	96.4	-	-	-	-	-	-	-
头孢西丁	5.5	8.9	-	-	-	-	-	-	10.2	4.8	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-
头孢唑啉	48.2	-	-	-	-	-	-	-	28.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
亚胺培南西司他丁钠	0	0.7	0	0.8	13.2	21.1	45.2	31.0	0	0	5.5	18.6	32.1	30.0	43.9	70.0	6.5	9.3	17.9	14.0
左氧氟沙星	55.5	51.0	52.2	59.7	15.1	14.4	46.7	26.9	14.3	11.9	14.5	22.0	57.1	60.0	26.8	37.5	39.3	35.9	40.7	41.0
头孢哌酮钠舒巴坦钠	1.8	14.0	-	-	9.4	8.9	6.8	0	2.2	0	-	-	14.8	20.0	-	-	5.0	10.6	6.8	-
头孢曲松	68.0	56.8	46.3	38.4	-	-	56.2	43.9	7.1	16.7	23.6	20.5	-	-	70.7	64.5	51.0	47.4	48.0	-

注:“-”表示未做药敏试验或对抗菌药物天然耐药

Note:“-”means without making the susceptibility testing or bacterial drugs had natural resistance to the antimicrobial

表5 我院2012—2015年抗菌药物DDDs与革兰氏阴性菌耐药率的相关性分析

Tab 5 Analysis of correlation between antibiotic DDDs and the drug resistance of Gram-negative bacteria in our hospital during 2012-2015

抗菌药物	DDDs				大肠埃希菌		铜绿假单胞菌		肺炎克雷伯菌		鲍曼不动杆菌		革兰氏阴性菌	
	2012年	2013年	2014年	2015年	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
美罗培南	232.50	287.50	677.50	1 190.00	0.45	0.55	0.88	0.12	0.97	0.03			0.90	0.10
哌拉西林钠舒巴坦钠	3 562.38	4 479.93	7 188.57	11 111.22	0.92	0.08	-0.98	0.02	0.93	0.07	0.93	0.06	0.91	0.08
庆大霉素	4 246.67	843.33	666.67	350.00	0.22	0.79			-0.53	0.48			-0.17	0.83
头孢呋辛	27 689.88	23 894.75	22 075.00	12 949.00										
头孢西丁	81 815.34	13 568.50	13 997.33	15 595.30										
头孢唑啉	146.00	26.67	23.33	5.00										
亚胺培南西司他丁钠	665.00	800.00	1 250.00	1 175.00	0.11	0.90	0.95	<0.05	0.71	0.29	0.72	0.28	0.98	0.02
左氧氟沙星	63 005.32	64 554.20	61 301.00	60 810.00	-0.64	0.36	-0.72	0.28	-0.79	0.21	0.88	0.12	0.96	0.06
头孢哌酮钠舒巴坦钠	2 564.50	1 737.38	2 202.63	3 115.88			0.61	0.39						
头孢曲松	1 810.50	2 466.00	200.50	720.00	0.70	0.30			0.67	0.34				

由表4可见,大肠埃希菌对碳青霉烯类抗菌药物敏感性较高,几乎不耐药(耐药率<1%),但对左氧氟沙星的耐药率>50%;铜绿假单胞菌对含酶抑制剂敏感性较高;肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率逐年增加;鲍曼不动杆菌对常见抗菌药物的耐药率普遍较高,且对哌拉西林钠舒巴坦钠的耐药率逐年增加。由表5可见,亚胺培南西司他丁钠的DDDs分别与铜绿假单胞菌耐药率及革兰氏阴性菌总耐药率呈正相关( $r$ 分别为0.95、0.98,  $P<0.05$ );美罗培南的DDDs与肺炎克雷伯菌的耐药率呈正相关( $r=0.97$ ,  $P<0.05$ );哌拉西林

## 2.4 抗菌药物DDDs与革兰氏阴性菌耐药率的相关性分析

抗菌药物DDDs与革兰氏阴性菌耐药率的相关性分析见表4~表5。

钠舒巴坦钠的DDDs与铜绿假单胞菌的耐药率呈负相关( $r=-0.98$ ,  $P<0.05$ )。

## 3 讨论

我院是北京市怀柔区唯一一家大型的综合性医院,因此我院的抗菌药物信息能一定程度地反映出本地区抗菌药物使用的总体趋势。通过统计我院4年抗菌药物的DDDs发现,2012—2015年我院DDDs排名前3位的依次为头孢菌素类、大环内酯类及喹诺酮类(见表1)。2013年,我院开始对抗菌药物应用进行管理和规范,部分抗菌药物的使用得到了有效控制,

但其总DDD仍在逐年增加,提示我院还应做到:(1)加强管理力度,加强医德医风建设;(2)完善相应绩效分配、奖惩制度,提高医务人员合理使用抗菌药物的积极性和主动性;(3)做好处方和医嘱点评工作;(4)加强感染性疾病专科建设,完善抗菌药物合理使用的技术支撑体系;(5)提高微生物标本送检率和检测水平;(6)加强药学科建设,充分发挥药师队伍作用;(7)加大科普宣教力度,进一步促进我院抗菌药物的合理应用。

由于多重耐药菌和泛耐药菌的产生,大大增加了抗菌药物的选择压力,给患者抗感染治疗带来了困难。由表2可见,多重耐药肺炎克雷伯菌和多重耐药鲍曼不动杆菌的比例逐年增加。2015年,多重耐药大肠埃希菌的比例为42.86%,多重耐药鲍曼不动杆菌的比例为65.00%,临床应予以重视。多重耐药菌株的增长可能与抗革兰氏阴性菌药物的使用有一定的关联性。为了控制多重耐药菌的产生,医师应根据病原菌的检测情况,结合患者的临床症状,及时对抗菌药物的使用进行调整,避免抗菌药物的滥用和不合理应用<sup>[9]</sup>。

抗菌药物DDD的变化是影响细菌耐药性变异的重要因素。DDD是目前监测抗菌药物使用情况的重要指标之一,是与药物价格及成分等无关的计量单位,能更准确地反映抗菌药物的使用情况,可作为不同群体、不同医疗机构抗菌药物使用水平比较的考察指标。通过对抗菌药物DDD与细菌耐药率的相关性分析,可更好地考察抗菌药物使用量与耐药率之间的变化规律。

我院2012—2015年检出的革兰氏阳性菌主要是金黄色葡萄球菌,对红霉素及青霉素的耐药率>30%。其中,对红霉素的平均耐药率为52.9%,对青霉素的耐药率更是于2015年达到了90.2%。大环内酯类抗菌药物作为速效抑菌药,对衣原体、支原体肺炎的抗菌活性强,该类疾病在儿童中的发生率较高,故该类药物的使用频率也较高,因此可能由于交叉耐药使金黄色葡萄球菌对其产生较高的耐药性<sup>[14]</sup>;同时,近年来广谱抗菌药物的广泛应用,也是造成上述两种药物细菌耐药率高的主要原因。目前,我院暂未发现对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌,说明该菌对万古霉素敏感,且其DDD也不高,说明临床对于该类“特殊使用”的抗菌药物在选择上较为谨慎<sup>[6-9]</sup>,一般仅在治疗严重感染且药敏试验结果为敏感的前提下才使用。抗菌药物临床应用的分级管理是抗菌药物管理的核心策略,有助于减少抗菌药物的过度使用,降低抗菌药物选择性压力,延缓细菌耐药性的上升趋势。医疗机构应当完善抗菌药物临床应用分级管理制度,按照“非限制使用”“限制使用”“特殊使用”的分级原则,明确各级抗菌药物临床应用的指征,落实各级医师使用抗菌药物的处方权限<sup>[7]</sup>。

由表1可见,目前我院碳青霉烯类抗菌药物的DDD还保持在相对较低的水平,在抗菌药物中的使用频率相对较低;由表4~表5可见,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物有较好的敏感性,但从2014年开始,肺炎克雷伯菌开始对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率有所提高。哌拉西林钠舒巴坦钠的DDD与铜绿假单胞菌的耐药率呈负相关( $r=-0.98$ ,  $P<0.05$ ),结合哌拉西林钠舒巴坦钠的抗菌谱特征及2015年全国细菌耐药监测报告,认为该结果有待进一步验证。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物具有一定的耐药性,且2014—2015年耐药率均超过30%;亚胺培南西司他丁钠的DDD与其耐药率呈正相关( $r=0.95$ ,  $P<0.05$ ),这可能与该菌多重耐药、对多种抗菌药物表现出天然耐药与获得性耐药有关,临床应予以重视。研究表明,产金属 $\beta$ -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,而MBLs的出现是碳青

霉烯类抗菌药物选择性压力的结果<sup>[11]</sup>。碳青霉烯类和部分第三代头孢菌素抗菌药物是临床治疗铜绿假单胞菌强有力的武器,频繁使用会导致耐药率上升,最终导致铜绿假单胞菌多重耐药,多重耐药菌株传染新的宿主后,会继续保持高度耐药;加大了抗感染治疗的难度。因此,加强控制碳青霉烯类的使用强度并监测铜绿假单胞菌的耐药率至关重要。

2014—2015年我院革兰氏阴性菌对左氧氟沙星的总耐药率>35%,大肠埃希菌对左氧氟沙星的耐药率均超过50%。针对这一现象,临床使用喹诺酮类药物时应严格遵循《抗菌药物临床应用指导原则》(2015年版)<sup>[8]</sup>,仅在经验性治疗肠道感染、社区获得性呼吸道感染和社区获得性泌尿系统感染时选用该药,其他感染均应参照药敏试验结果选用,严格控制喹诺酮类药物作为外科围术期的预防用药<sup>[9-11]</sup>。随着 $\beta$ -内酰胺类与含酶抑制剂的复方制剂(如哌拉西林钠舒巴坦钠)使用频率的增高,革兰氏阴性菌的总耐药率也有所升高,但两者不相关( $P>0.05$ )。本次研究结果提示,临床应根据病原菌和药敏试验结果选择抗菌药物,同时建议临床暂停使用耐药率较高的抗菌药物,待敏感性恢复后使用,或者有计划地、科学地将抗菌药物分批、分期替换使用,以减缓耐药菌株的产生。

细菌耐药的发展不仅与抗菌药物的用量有关,还与抗菌药物的自身特点(如药理学、抗菌作用机制、耐药机制及临床用药管理模式等)有关,未参照其自身特点使用也可能诱导细菌耐药<sup>[12]</sup>。但在本次研究中,笔者并未排除这些影响因素,使研究结果存在一定的局限性。

长期以来,人们对病原菌耐药的认识基本停留在特定病原菌对特定抗菌药物的耐药机制及特定抗菌药物对病原菌的抑菌机制上。近年来一些报道表明,抗菌药物的使用量可能与细菌的耐药水平相关,抗菌药物的使用可导致病原菌整体耐药水平及耐药菌感染率的变化<sup>[1]</sup>。本研究也证实,某些抗菌药物的DDD可能与细菌的耐药率相关。因此,临床医师应严格掌握抗菌药物的应用指征及作用特点,尽可能对感染患者进行病原学检查,并根据药敏试验结果合理选择抗菌药物;同时,控制广谱抗菌药物(特别是第三代头孢菌素、喹诺酮类药物、碳青霉烯类等)的使用量。通过科学化、规范化、常态化管理,促进抗菌药物合理使用,减少和遏制细菌耐药,从而提高抗感染治疗的有效性、安全性及经济性<sup>[12]</sup>。

## 参考文献

- [1] 林志强,张国伟,王大璇,等. 我院细菌耐药率变迁与抗菌药物用量的相关性研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(2): 75.
- [2] 危华玲,农生洲. 我院2010—2012年铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用量的相关性研究[J]. 中国药房, 2015, 26(5): 609.
- [3] 郭永谊,郭兆旺,姚骥如,等. 医院抗菌药物使用与细菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(17): 3 685.
- [4] 钟皎,严子禾,赵文艳. 我院细菌耐药性调查及与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(2): 160.
- [5] 卫生部. 卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S]. 2009-03-23.
- [6] 王霞,王晨. 我院2008—2010年细菌耐药监测及抗菌药物应用分析[J]. 中国药房, 2012, 23(38): 3 590.
- [7] 朱雪明,周惠琴,金辉,等. ICU分离铜绿假单胞菌耐药性特征及菌株聚类分析研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(2): 157.

## 107例中药与化学药致药物性肝损伤的回顾性分析<sup>△</sup>

陈智娴<sup>1\*</sup>, 秦刚<sup>2#</sup>(1.江苏省南通卫生高等职业技术学校药理学系, 江苏南通 226010; 2.南通大学附属南通第三医院肝病科, 江苏南通 226006)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3204-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.12

**摘要** 目的:为临床合理用药提供参考。方法:将我院肝病科2011年1月—2015年12月临床诊断为药物性肝损伤(DILI)的107例患者按照所使用的药物类型分为中药组与化学药组,对两组患者DILI临床特征、预后、致DILI药物种类等进行对比分析。结果:中药所致的DILI共47例,主要为保健与美容用药(19.1%)、风湿与关节病用药(14.9%)和皮肤科用药(10.6%);化学药所致的DILI共60例,主要为抗肿瘤药(21.7%)、抗微生物药(20.0%)和抗结核病药(11.7%)。中药组与化学药组患者性别、平均年龄、初始用药至发病时间和临床分型比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者临床表现大多相似,但中药组乏力更为常见,差异有统计学意义( $P<0.05$ );中药组患者治疗前肝功能指标丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBIL)水平平均高于化学药组,且ALT、TBIL差异有统计学意义( $P<0.05$ );中药组患者肝损伤程度重于化学药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者临床转归和预后肝功能指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:医师和临床药师应加强协作,严格掌握用药指征并开展药品不良反应监测,对DILI高发的药物进行血药浓度监测,尤其应注意中药的肝毒性,以减少DILI的发生,保证临床用药的安全性。

**关键词** 药物性肝损伤;中药;化学药;临床特征;回顾性分析

### Retrospective Analysis of 107 Cases of Liver Injury Induced by TCM or Chemical Medicine

CHEN Zhixian<sup>1</sup>, QIN Gang<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Nantong Health College of Jiangsu Province, Jiangsu Nantong 226010, China; 2. Dept. of Liver Disease, Nantong Third Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational drug use. METHODS: 107 patients with drug-induced liver injury (DILI) admitted to liver disease department of our hospital during Jan. 2011 to Dec. 2015 were divided into TCM group and chemical medicine group according to the type of medicine. DILI clinical characteristics, prognosis, medicine types of DILI were compared and analyzed between 2 groups. RESULTS: 47 cases of DILI were induced by TCM, which mainly were health care and body beauty medicines (19.1%), rheumatism and arthritis medicines (14.9%) and dermatological medicines (10.6%). 60 cases of DILI were induced by chemical medicine, which mainly were antineoplastics (21.7%), antimicrobial (20.0%) and antituberculous (11.7%). Gender, average age, the time from primary medication to disease attack and clinical classification were no significant difference between 2 groups ( $P>0.05$ ). The clinical manifestations of the 2 groups were similar, except that fatigue was more common in the TCM group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The liver function indicators of TCM group as ALT, AST, TBIL and ALP were higher than those of chemical medicine group, while ALT and TBIL were significantly different between 2 groups ( $P<0.05$ ). The liver injuries were more serious in the TCM group than in chemical medicine group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). After treatment, the prognosis and the prognosis of liver function indicator in 2 groups were not statistically significant ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Doctors and pharmacists should cooperate to master medication indication strictly, develop ADR monitoring and conduct blood concentration monitoring of high-risk DILI medicines, especially the hepatotoxicity of TCM so as to reduce the occurrence of DILI and guarantee the safety of clinical drug use.

**KEYWORDS** Drug-induced liver injury; TCM; Chemical medicine; Clinical features; Retrospective analysis

[8] 国家卫生计生委. 抗菌药物临床应用指导原则: 2015年版 [S]. 2015-07-24.

[9] 贺淑媛, 李江林. 抗菌药物用量与细菌耐药相关性分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(1): 5.

<sup>△</sup> 基金项目: 江苏省科技项目 (No. BE2015655); 江苏省高校“青蓝工程”资助项目

\* 副教授, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0513-51083102。E-mail: ntchenzhixian@hotmail.com

# 通信作者: 副主任医师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 慢性肝病的临床与机制研究。电话: 0513-85116122。E-mail: tonygqin@ntu.edu.cn

[10] 孙源, 穆殿平, 徐彦贵, 等. 我院2006—2010年抗菌药物应用与细菌耐药相关性分析 [J]. 中国药房, 2012, 23(6): 501.

[11] 高秀清, 刘玉媛, 马春花, 等. 我院2008—2012年抗菌药物使用量与革兰阴性菌耐药性分析 [J]. 中国药房, 2013, 24(30): 2829.

[12] 赵静, 马艳丽, 宁美英, 等. 我院2012—2014年抗菌药物使用量与大肠埃希菌耐药率的相关性分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(5): 608.

(收稿日期: 2015-10-27 修回日期: 2016-04-05)

(编辑: 张元媛)