

我院耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌检出率与药物消耗量的相关性分析

徐永祥*, 刘治安, 黄惠英, 姚国新, 汤远亮(东莞东华医院药学部, 广东 东莞 523110)

中图分类号 R453.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2771-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.10

摘要 目的:为规范临床碳青霉烯类抗菌药物的使用和控制耐药菌感染提供参考。方法:回顾性分析我院2011—2016年3种耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌的检出情况,并统计碳青霉烯类抗菌药物的消耗量、目标治疗率和用药疗程,采用Pearson检验考察耐药菌检出率与碳青霉烯类抗菌药物消耗量的相关性。结果:2011—2016年,我院共检出耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)1 222株、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)655株、耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CRE)53株,检出率分别由2011年的23.88%、8.92%、0.09%上升至2016年的80.34%、35.74%、0.97%;我院使用的碳青霉烯类抗菌药物品种主要为亚胺培南和美罗培南,其消耗量分别由4 222、145 g上升至7 218、4 387 g,两者的目标治疗率均低于60%,用药疗程>14 d的患者比例均超过65%。CRAB、CRPA、CRE的检出率与碳青霉烯类抗菌药物的消耗量均呈正相关($r>0.9, P<0.05$)。结论:我院耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌的检出率及药物消耗量均逐年增加,且两者具有一定的相关性。我院碳青霉烯类抗菌药物的目标治疗率较低,且用药疗程较长,临床使用有待规范。临床应严格遵循用药指征合理选用碳青霉烯类抗菌药物,以减少耐药菌株的产生。

关键词 耐碳青霉烯类;革兰氏阴性杆菌;检出率;消耗量;相关性

Correlation Analysis of the Detection Rate of Carbapenems-resistant Gram-negative Bacillus with Drug Consumption in Our Hospital

XU Yongxiang, LIU Zhi'an, HUANG Huiying, YAO Guoxin, TANG Yuanliang (Dept. of Pharmacy, Dongguan Donghua Hospital, Guangdong Dongguan 523110, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for standardizing the clinical use of carbapenem antibiotics and controlling drug-resistant bacteria infection. METHODS: The detection of 3 kinds of carbapenems-resistant Gram-negative bacillus in our hospital during 2011-2016 were analyzed retrospectively. The consumption, target cure rate and treatment course of carbapenem antibiotics were analyzed statistically. The correlation between detection rate of drug-resistant bacteria with the consumption of carbapenem antibiotics was investigated by Pearson test. RESULTS: During 2011-2016, 1 222 strains of carbapenems-resistant *Acinetobacter bauman* (CRAB), 655 strains of carbapenems-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) and 53 strains of carbapenem-resistant *Escherichia coli* (CRE) were detected in our hospital. The detection rates increased from 23.88%, 8.92%, 0.09% in 2011 to 80.34%, 35.74%, 0.97% in 2016. The types of carbapenem antibiotics in our hospital were mainly imipenem and meropenem. The consumption of them increased from 4 222, 145 g in 2011 to 7 218, 4 387 g in 2016. The both target cure rates were all lower than 60%, and the proportion of the patients with treatment course >14 d was more than 65%. The detection rates of CRAB, CR-

adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378(9793):771-784.

[10] 戴黎华, 万玉萍, 谢春伟, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统对乳腺癌患者子宫内膜的保护作用[J]. *医药导报*, 2015, 34(1):71-73.

[11] 庄惠娜, 李林娜, 余燕学. 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗内异症的临床研究[J]. *临床医学工程*, 2012, 20(1):43-44.

[12] 高婉丽, 冯力民, 王伟娟, 等. 绝经后乳腺癌患者服用他莫昔芬发生子宫内膜息肉危险因素探讨[J]. *现代妇产科进展*, 2005, 14(4):289-292.

[13] 江布英. 他莫昔芬对绝经后乳腺癌患者子宫内膜的影响相关性研究进展[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(7):

1529-1531.

[14] Hennig EE, Piatkowska M, Karczmarski J, et al. Limited predictive value of achieving beneficial plasma (Z)-endoxifen threshold level by CYP2D6 genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, doi:10.1186/S12885-015-1575-4.

[15] Rizkalla HF, Higgins M, Kelehan P, et al. Pathological findings associated with the presence of a mirena intrauterine system at hysterectomy[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2008, 27(1):74-78.

[16] Schweikart KM, Eldridge SR, Safgren SL, et al. Comparative uterotrophic effects of endoxifen and tamoxifen in ovariectomized Sprague-Dawley rats[J]. *Toxicol Pathol*, 2014, 42(8):1188-1196.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 抗感染临床药学。电话: 0769-22333333。E-mail: 61648235@163.com

(收稿日期: 2016-08-23 修回日期: 2017-05-17)

(编辑: 张元媛)

PA and CRE were positively correlated with the consumption of carbapenem antibiotics ($r>0.9, P<0.05$). CONCLUSIONS: The detection rate of carbapenems-resistant Gram-negative bacillus and drug consumption increase year by year in our hospital, and they have certain correlation. The target cure rate of carbapenem antibiotics in our hospital is in low level, and there is a long treatment course. They are should be standardized in the clinic. The selection of carbapenem antibiotics should be strictly followed clinical indications so as to reduce the generation of drug-resistant strains.

KEYWORDS Carbapenems-resistant; Gram-negative bacillus; Detection rate; Consumption; Correlation

碳青霉烯类是一类非典型的 β -内酰胺类抗菌药物,与头孢菌素类不存在交叉耐药性,且抗菌谱广,对革兰氏阳性菌、阴性菌等均有较强的抑制作用,同时对多重耐药革兰氏阴性杆菌引起的感染也有令人满意的疗效,因此被认为是临床上针对多重耐药革兰氏阴性杆菌最有效的治疗药物之一^[1]。但是,随着近年来这类药物在临床上的广泛使用以及细菌耐药性的快速发展,使得耐碳青霉烯类菌株逐渐出现,并开始蔓延^[2]。因此,为了解耐碳青霉烯类菌株的实际情况,笔者回顾性分析了我院2011—2016年3种耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌的检出情况,并统计同期碳青霉烯类药物的消耗量、目标治疗率和用药疗程,并初步探讨耐药菌检出率与抗菌药物消耗量的相关性,为规范临床碳青霉烯类抗菌药物的合理使用和控制耐药菌感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

3种耐碳青霉烯类菌株[耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)和耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CRE)]均来自于我院2011年1月—2016年12月送检的痰液、分泌物、咽拭子、血液、尿液、胸腔积液、腹腔积液等临床标本。CRAB、CRPA、CRE的检出率分别为耐药菌株占其总株数的比例。

1.2 菌株鉴定与药敏试验

1.2.1 分离与鉴定 按常规琼脂平皿分区划线法从临床标本中分离病原菌,对分离菌株进行革兰氏染色和氧化酶试验,根据上述试验结果选择细菌鉴定卡,在VITEK-2全自动微生物分析仪(法国生物梅里埃公司)上进行菌种鉴定,操作严格按照仪器说明书进行。

1.2.2 药敏试验 采用纸片扩散(K-B)法。将0.5麦氏浊度单位的待测菌液均匀涂布于M-H平皿(英国Oxoid公司,下同)中,于室温下干燥3~5 min后,贴药敏纸片(英国Oxoid公司,各纸片中心距离应超过24 mm,纸片与平皿边缘距离应超过15 mm),置35℃下孵育16~18 h后读取结果,参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2011年的标准^[3]进行判定。

1.2.3 耐药菌株的确证试验 采用改良Hodge试验。将0.5麦氏浊度单位的大肠埃希菌液均匀涂布于M-H平皿中,于室温下干燥10 min后,贴美罗培南和亚胺培南药敏纸片(英国Oxoid公司),将待测菌株自纸片外缘向平皿边缘划线,长度为20~25 mm,置(35±2)℃下孵育16~20 h后读取结果,若待测菌株与大肠埃希菌抑菌圈交汇处出现菌苔,则判定为耐碳青霉烯类菌株。

1.3 抗菌药物消耗量统计

2011—2016年我院碳青霉烯类抗菌药物的消耗量从我院阳光用药系统中获得。我院常用的品种包括注射用亚胺培南西司他丁钠(美国Merck Sharp & Dohme Corp,规格:亚胺培南500 mg和西司他丁500 mg)和注射用美罗培南(日本Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.,规格:500 g/瓶)。

1.4 碳青霉烯类抗菌药物医嘱分析

临床药师通过电子病历系统汇总2011—2016年我院使用亚胺培南和美罗培南患者的全部医嘱,并分析这2种药物的目标治疗率和疗程。目标治疗率为根据药敏试验结果选择该类药物的患者占患者总数的比例,疗程则统计用药天数>14 d的患者比例^[4]。

1.5 统计学方法

采用WHONET 5.5软件对药敏试验结果进行处理,应用SPSS 17.5软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,采用Pearson检验考察耐药菌检出率与碳青霉烯类抗菌药物消耗量的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 我院3种耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌的检出情况

2011—2016年,我院分别检出CRAB、CRPA、CRE各1 222、665、53株,上述3种耐碳青霉烯类菌种的检出率均逐年升高,分别由2011年的23.88%、8.92%、0.09%上升至2016年的80.34%、35.74%、0.97%,详见表1。

表1 2011—2016年我院3种耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌的检出情况(%)

Tab 1 The detection of 3 kinds of carbapenems-resistant Gram-negative bacillus in our hospital from 2011 to 2016(%)

年份	CRAB	CRPA	CRE
2011年	23.88(69/289)	8.92(39/437)	0.09(1/1 148)
2012年	42.99(138/321)	12.25(61/498)	0.23(3/1 323)
2013年	55.94(179/320)	15.40(81/526)	0.42(7/1 685)
2014年	63.22(220/348)	21.46(115/536)	0.50(9/1 796)
2015年	78.75(289/367)	30.29(166/548)	0.65(12/1 859)
2016年	80.34(327/407)	35.74(203/568)	0.97(21/2 165)

2.2 我院碳青霉烯类抗菌药物的消耗量

2011—2016年,我院碳青霉烯类抗菌药物的消耗量也逐年增加,亚胺培南的消耗量由2011年的4 222 g增加至2016年的7 218 g,增长了70.96%;而美罗培南消耗量的增长更为明显,由2011年的145 g增加至2016年的

4 387 g,翻了近30倍,详见表2。

表2 2011—2016年我院碳青霉烯类抗菌药物的消耗量(g)

Tab 2 The consumption of carbapenem antibiotics in our hospital from 2011 to 2016(g)

年份	亚胺培南	美罗培南	合计
2011年	4 222	145	4 367
2012年	5 209	513	5 722
2013年	5 481	2 050	7 531
2014年	5 857	3 254	9 111
2015年	6 686	3 749	10 435
2016年	7 218	4 387	11 605

2.3 我院碳青霉烯类抗菌药物医嘱分析

2011—2016年,不论是亚胺培南还是美罗培南,其目标治疗率均较低($<60\%$),近几年甚至不到50%;同时,两者用药疗程 >14 d的患者比例均超过65%,详见表3。

表3 2011—2016年我院碳青霉烯类抗菌药物医嘱分析
Tab 3 Analysis of medical orders of carbapenem antibiotics in our hospital from 2011 to 2016

年份	目标治疗率, %		疗程 >14 d的患者比例, %	
	亚胺培南	美罗培南	亚胺培南	美罗培南
2011年	46.7(71/152)	52.6(10/19)	73.7(112/152)	78.9(15/19)
2012年	46.2(86/186)	58.3(21/36)	76.9(143/186)	77.8(28/36)
2013年	43.0(95/221)	38.1(32/84)	84.6(187/221)	66.7(56/84)
2014年	42.1(102/242)	43.5(50/115)	85.1(206/242)	66.1(76/115)
2015年	43.8(114/260)	42.0(58/138)	87.7(228/260)	69.6(96/138)
2016年	45.7(132/289)	44.2(73/165)	89.6(259/289)	68.5(113/165)

2.4 耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌检出率与药物消耗量的相关性分析

2011—2016年,我院3种耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌的检出率与碳青霉烯类药物的消耗量均呈正相关($r>0.9, P<0.05$),详见表4。

表4 耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌检出率与药物消耗量的相关性

Tab 4 Correlation between the detection rate of carbapenems-resistant Gram-negative bacillus and drug consumption

菌种	亚胺培南		美罗培南		碳青霉烯类	
	r	P	r	P	r	P
CRAB	0.990	<0.001	0.948	0.022	0.982	<0.001
CRPA	0.961	0.003	0.952	0.034	0.989	<0.001
CRE	0.975	0.001	0.977	0.002	0.976	0.001

3 讨论

碳青霉烯类作为新型 β -内酰胺类抗菌药物,具有抗菌谱广、抗菌活性强等特点,被认为是治疗革兰氏阴性杆菌效果最好的广谱抗菌药之一,临床上往往将其作为治疗多重耐药菌感染的最后一道防线^[5]。但是近年来,随着该类抗菌药物的长期、大量使用,在世界各地陆续发现了耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌和非发酵细菌等,特别是CRAB和CRPA^[6]。因此,预防控制此类耐药菌的传播显得尤为重要^[7]。我院的情况与文献[8]较为类似,各

种耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌的检出率逐年上升,尤其是CRAB,更是超过80%,高于国内相关报道^[9]。多重耐药菌尤其是耐碳青霉烯类菌株的广泛存在,使得临床治疗的难度大大增加。

病原菌耐药是抗菌药物选择性压力和环境选择性压力共同作用的结果,病原菌对任何抗菌药物都有可能产生耐药性,所以临床需引起高度重视^[10]。在抗菌药物选择性压力下,病原菌产生耐药性的机制包括:(1)产生抗菌药物灭活酶或抗菌药物修饰酶,如碳青霉烯酶等,使抗菌药物结构发生改变,影响其抑/杀菌效果;(2)改变抗菌药物作用的靶点,从而逃避抗菌药物的抑/杀菌作用;(3)膜屏障与主动外排阻止抗菌药物到达其作用靶位;(4)形成生物膜等。这些机制都与两者的长期、密切接触有关^[11-13]。

在过去的6年时间里,我院碳青霉烯类抗菌药物的消耗量明显增加,从2011年的4 367 g增加到2016年的11 605 g;与此同时,3种耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌的检出率也显著升高,且两者呈正相关($r>0.9, P<0.05$),提示随着抗菌药物的大量使用,各种耐药菌的检出率是明显增加的。有研究表明,抗菌药物的使用量与细菌耐药性存在一定的相关性,即在一定的时间内,抗菌药物的使用可能导致病原菌整体耐药水平及耐药菌感染率的变化,这种关系就是抗菌药物与病原菌耐药水平之间的量化关系^[14];Austin DJ等^[15]的研究也显示,在持续抗菌药物选择性压力下,耐药出现的时间比通过减少抗菌药物使用量来降低耐药率所需的时间要短得多。因此,规范抗菌药物的临床使用对预防和减少病原菌耐药性的产生具有十分重要的意义。

本研究进一步对使用碳青霉烯类抗菌药物的医嘱进行分析。结果显示,我院碳青霉烯类抗菌药物的目标治疗率低、用药疗程 >14 d的患者比例高,提示我院存在碳青霉烯类抗菌药物过度使用的现象。相关研究表明,抗菌药物过度使用使其与病原菌长期接触,再加之使用方法和剂量的不适宜,可诱导病原菌耐药的产生^[16]。主要表现为:(1)经验性选择药物时,过多地使用了该类药物。目前,我院根据药敏试验结果选择碳青霉烯类抗菌药物的患者比例较低,近几年甚至不足50%。(2)重症感染患者使用碳青霉烯类药物治疗14 d后,基本可以确定其临床疗效,若疗效显著,可考虑降阶梯治疗;若疗效不佳,则无需继续使用该类药物,可考虑更换抗菌药物品种^[17]。我院碳青霉烯类抗菌药物用药疗程 >14 d的患者比例基本都在70%以上,使用时间过长。(3)碳青霉烯类属于时间依赖性抗菌药物,延长给药时间,可以显著提高其药物浓度高于最小抑菌浓度的时间($t_{>MIC}$),增加其抗菌作用^[18]。但笔者在研究过程中发现,我院在使用该类药物时,通常在30 min内滴注完毕,不符合其药动学/药效学(PK/PD)特征,这种给药方式不仅影响抗感染效果,同时还容易诱导耐药^[19]。上述现象提示我院碳青霉烯类抗菌药物的消耗量逐年增加,可能与经验性用药、

长时间用药及不规范用药密切相关。有研究者指出,有目的地控制抗菌药物使用可以延缓病原菌耐药的发生,甚至可以降低病原菌的耐药率^[20]。医师在经验性选择抗感染药物时偏向于广谱、高效的品种,且用药时间偏长,这些行为均易引起病原菌耐药^[16]。另外,病原菌耐药性的发展不仅与抗菌药物的消耗量有关,还与药物自身的特点(如药动学、抗菌活性、作用机制、耐药机制等)以及临床用药管理模式等有关^[19]。因此,临床应严格控制碳青霉烯类抗菌药物的使用指征,综合考虑药敏试验结果、抗菌药物PK/PD特征、患者临床症状等因素,合理选择抗菌药物,并制订抗菌药物交替使用、联合使用等策略,以降低病原菌耐药率、预防耐药菌的产生与流行。

综上所述,我院耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌的检出率与药物消耗量均逐年增加,且两者具有一定的相关性。我院碳青霉烯类抗菌药物的目标治疗率较低,且用药疗程较长,临床使用有待规范。但抗菌药物消耗量并非病原菌耐药的唯一因素,其耐药机制和相关措施的制订还有待于进一步研究。

参考文献

[1] 邹颖,徐晓刚,郭庆兰,等. 革兰氏阴性杆菌血流感染的病原菌分布、耐药性及碳青霉烯酶基因的检测与分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(2):214-220.

[2] Papp-Wallance KM, Endimiani A, Taracila MA, et al. Carbapenems: past, present, and future[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(11):4943-4960.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S21*[S]. 2011-01-30.

[4] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南:2013[J]. 中华内科杂志,2013,52(6):524-543.

[5] 衣美英,李杰,王靖,等. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌的耐药机制和同源性研究[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(4):297-301.

[6] 黄志卓,韦柳华,蒋利君,等. 亚胺培南耐药革兰阴性杆菌的耐药性和耐药机制分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2014,34(11):852-854.

[7] Poumaras S, Poulou A, Tsakris A. Inhibitor based methods for the detection of KPC carbapenemase producing Enterobacteriaceae in clinical practice by using boronic acid compounds[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(7):

1319-1321.

[8] 蒋建清,饶媚,陈东风,等. 我院抗菌药物用量与常见革兰氏阴性菌耐药相关性分析[J]. 海峡药学,2016,28(2):117-121.

[9] 李玉强,万忠林. 我院1999年1月-2011年9月鲍曼不动杆菌的分布及耐药性分析[J]. 中国药房,2012,23(6):529-531.

[10] 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):639-641.

[11] 李学如,孟涛,王艳. 铜绿假单胞菌耐药机理研究进展[J]. 国外医药抗生素分册,2004,25(3):105-108,119.

[12] 闫文娟,李轶,王山梅,等. 耐碳青霉烯类抗菌药物大肠埃希菌耐药机制的研究[J]. 检验医学,2016,31(1):56-60.

[13] 陈卫布,吴伟元. 耐碳青霉烯类抗生素鲍曼不动杆菌的药物敏感性及其分子特征[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(4):332-336.

[14] 石娜,徐卫,舒雪芹,等. 大肠埃希菌耐药与抗菌药物使用量的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志,2006,18(3):227-231.

[15] Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(3):1152-1156.

[16] 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):75-80.

[17] 肖红丽,曹邦,荷欢,等. 美罗培南与亚胺培南治疗中、重度肺部感染疗效与安全性的荟萃分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2010,10(4):262-269.

[18] Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(1):461-463.

[19] 郑晓林. 抗菌药物用量变化与细菌耐药性的相关性研究进展[J]. 中国药师,2008,11(4):464-465.

[20] 李光辉,张秀珍. 抗菌药物策略性更换对医院耐药模式的影响[J]. 临床药物治疗杂志,2003,1(2):44-48.

(收稿日期:2016-11-06 修回日期:2017-04-17)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅