

抗菌药物耐药负担研究测算方法现状与分析[△]

海沙尔江·吾守尔^{1*}, 魏国旭¹, 管晓东^{1,2}, 史录文^{1,2#} (1. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191)

中图分类号 R181.2+2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1176-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.06

摘要 目的: 了解抗菌药物耐药负担研究测算方法现状并进行分析, 为我国开展抗菌药物耐药经济负担研究提供方法学文献支持。方法: 计算机检索 PubMed、ProQuest Health & Medical Complete、Springer 等数据库, 梳理相关研究并分析目前国外常用抗菌药物耐药负担测算方法以及注意事项。结果与结论: 抗菌药物耐药负担一般通过耐药发生数(率)、耐药致死数、额外床日数以及耐药经济负担几个方面来衡量, 在测算过程中需要注意研究角度的确定、结局指标的定义、感染前住院时间的控制、对照组的选择、疾病严重程度的调整及计算时间点、感染发生时间的计算、成本的界定以及耐药经济负担的计算范围。后续研究应该着眼于从全社会角度进行抗菌药物耐药负担的测算, 为决策者进一步控制耐药发展提供可以参考的基线数据证据。

关键词 抗菌药物; 耐药负担; 测算方法; 现状

Situation and Analysis of Measurement Method for Antimicrobial Resistance Burden Research

Haishaerjiang · Wushouer¹, WEI Guoxu¹, GUAN Xiaodong^{1,2}, SHI Luwen^{1,2} (1. Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China; 2. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate and analyze the situation of measurement method for antimicrobial resistance (AMR) burden research, in order to provide methodology literature support for conducting AMR burden research in China. METHODS: Retrieved from PubMed, ProQuest Health & Medical Complete, Springer database, related researches were summarized, and foreign calculation method of resistance burden of commonly used antimicrobial and matters of attention were analyzed. RESULTS & CONCLUSIONS: AMR burden is usually evaluated using indicators like the number of resistant incidents, deaths due to AMR, excess length of stay and economic burden of AMR. The issues needed to be considered during calculating the burden included the perspective, definition of the outcome indicator, controlling the length of stay before infection, selection of control group, adjustment for severity of illness, time point calculation, calculation of onset time of infection, definition of the cost and scale of the economic burden. Future studies needs to be focused on a social perspective to estimate the burden of AMR, so as to provide baseline data evidence for decision makers to further control the resistance.

KEYWORDS Antimicrobial agents; Burden of resistance; Measurement method; Situation

抗菌药物耐药问题已成为全球关注的焦点,也是当今世界面临的最紧迫的公共卫生问题之一^[1]。抗菌药物耐药会增加患者感染风险,延长患者临床症状恢复时间,增加患者住院时间,并增加医疗卫生系统的成本。从经济学角度讲,多重耐药感染的治疗管理意味着医疗卫生系统成本的持续增长。不同国家和地区的抗菌药物耐药比例不同,所导致的抗菌药物负担也不尽相同。合理准确地测算抗菌药物耐药负担,不仅可以帮助决策者合理分配卫生资源,还可以帮助医务人员更好地理解并执行相应的感染管理项目^[2];此外,耐药负担的测算同

样有助于刺激医药产业致力于研发新的抗菌药物,并为跨国合作共同应对抗菌药物耐药性问题提供基础。作为全球性问题,近年来高收入国家对本国家或地区的抗菌药物耐药负担研究较多,然而中、低收入国家对此方面的研究仍存在大量空白。我国目前针对抗菌药物耐药负担的研究大都局限在个体医院层面,样本量小且不具备外推性。因此,笔者查阅 PubMed、ProQuest Health & Medical Complete、Springer 等数据库,检索策略为“Antibacterial resistance”+“Burden”和“Antimicrobial resistance”+“Burden”以及“Antibiotic resistance”+“Burden”,了解抗菌药物耐药负担研究测算方法现状并进行分析,为我国开展抗菌药物耐药经济负担研究提供文献支持。

1 抗菌药物耐药负担测算指标及方法

由于抗菌药物耐药并不是一种疾病诊断,而是疾病

[△] 基金项目: 美国中华医学基金会资助项目(No.17-270)

* 药师, 博士研究生。研究方向: 抗菌药物耐药负担。电话: 010-82805019。E-mail: kaiser@bjmu.edu.cn

通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 药事管理与临床药理学。电话: 010-82805019。E-mail: shilu@bjmu.edu.cn

进展过程中的一个中间状态,所以耐药负担的测算也不同于传统的疾病负担测算。通常来讲,抗菌药物耐药负担的测算是在通过控制混杂因素的前提下,对比耐药菌感染患者与敏感菌感染患者的结局指标,以结局指标差值作为耐药这种暴露因素的影响^[1]。衡量抗菌药物耐药影响经常从耐药发生数(率)、耐药致死数、耐药导致额外床日数,以及耐药经济负担的角度进行。其中,前3个指标除了用来解释耐药对临床结局的影响外,还是进行耐药经济负担测算的必要参数^[3]。鉴于测算疾病负担需要确定研究角度,笔者将从医院角度介绍如何测算抗菌药物耐药负担。

1.1 耐药发生数(率)

耐药发生数(率)指在一段时间内,总体人群中耐药发生的例数(频率)。通常来讲,每个国家都有耐药监测网络,各国的区别在于全覆盖还是抽样监测,对于全覆盖的耐药监测网络而言,耐药发生数可以直接从监测网络中获取,如英国的耐药监测系统^[4];对于其他以抽样监测为主的国家,耐药发生数可以通过监测网络中样本医院的床位数及耐药发生数,利用准二项分布的广义线性模型,代入上述样本医院参数,得出耐药发生比例,乘以国家或地区的总医院床位数,计算出耐药发生数。

1.2 耐药致死数

耐药致死数指归属于耐药导致死亡的例数,是衡量耐药负担,尤其是耐药对临床结果影响的一个重要指标。针对诸如耐药致死数等耐药暴露因素的结局指标,根据所依据理论的区别,有两种不同的测算方法。

1.2.1 基于需暴露数的测算 Bender R 等^[5]的研究于2002年在需治疗人数(Number needed to treat, NNT)的基础上提出了“需暴露数”(Number needed to be exposed, NNE),用以区分流行病学研究中针对暴露结局方向的描述。De Kraker ME 等^[6]的研究由此推导出了计算耐药致死数的公式,并在测算欧盟地区耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)以及耐第三代头孢菌素大肠埃希菌的经济负担时进行了应用,公式(1)用来计算耐药致死数。

$$\#Deaths = \frac{BSI \times P_0 \times (aOR - 1) \times (1 - P_0)}{aOR \times P_0 + (1 - P_0)} \dots \text{公式(1)}$$

公式(1)中, #Deaths: 耐药致死数; BSI: 血流感染例数; P_0 : 对照组死亡比例; aOR: 死亡率的调整比值比。

这种测算方法适用于有前期临床指标基础的研究,即前期通过前瞻性或回顾性对照研究获得包括 aOR 及 P_0 在内的参数值。耐药致死数和额外床日数的置信区间可以通过利用有限样本多次重复抽样的参数 Bootstrapping 算法进行迭代计算得出。

1.2.2 多状态模型 多状态模型(Multistate model)是一类用以描述疾病进程的模型。对于特定的患者群体,在定义随时间变化的不同疾病进展状态后,通过计算不同

疾病状态间的转归风险来更加准确地描述随时间变化的结局事件^[7]。具体计算方法为利用非参数 Aalen-Johansen 统计量计算不同状态间的转归概率,进而利用转归概率矩阵计算期望住院时间。期望住院时间差值则通过计算每一天发生中间状态(即不同类型感染状态)与没有发生中间状态患者的期望住院时间差值,乘以当天发生感染的频次比例作为加权^[7]。由于多状态模型可以很好地描述随时间变化的竞争风险,这种模型也较多地应用于一些复杂病情的研究^[8]。这种方法的优点在于可以不用事前匹配不同组别的患者特征,并且避免了匹配而造成的样本丢失,所以常用来回顾性分析大样本数据。建立了多状态模型后,通常利用 Cox 比例风险模型来计算耐药组与对照组患者到达疾病终点的风险比(Hazard ratio, HR)。De Angelis G 等^[9]、Stewardson AJ 等^[10]的研究就分别通过回顾性和前瞻性队列设计,采用多状态模型测算了 MRSA 血流感染的耐药负担,多状态模型的理论结构见图 1[说明:入组患者进入入院起始状态,若患者感染日期先于或等于入院日期,则直接进入相应状态组别。随着疾病进展,患者到达两个竞争吸收态(即死亡或出院),期间经过或不经过两个中间状态(即敏感菌血流感染或耐药菌血流感染)]。

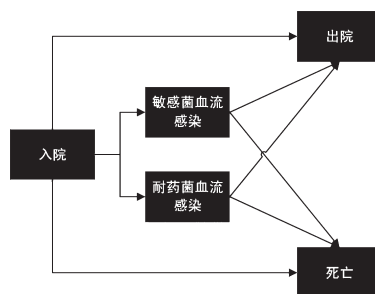


图1 耐药负担测算采用的多状态模型理论结构
Fig 1 Multistate model theoretic structure for estimating AMR burden

1.3 额外床日数

额外床日数(Excess length of stay)是另外一个用来衡量耐药对临床结果影响的重要指标,其指由于耐药的发生导致患者住院天数增加的天数之和。与耐药致死数的计算方式类似,除可以使用公式(2)计算入组患者耐药导致的额外床日数的观察值外,还可以通过多状态模型计算不同组别患者的期望住院时间差值从而得到耐药导致额外床日数。

$$\#Extra \text{ length of stay} = BSI \times LOSR \dots \dots \text{公式(2)}$$

公式(2)中, LOSR: 每例耐药感染相比对照组超出的住院天数(单位:天)。

1.4 耐药经济负担测算方法

从医院角度而言,耐药经济负担指由于耐药发生导致医疗资源消耗的增加,即由于耐药导致额外资源消耗的货币度量。由于抗菌药物管理体系以及卫生体系的

差异,欧洲学者更偏向于采用流行病学方法测算耐药经济负担,而美国学者更多采用数学计量建模的方式进行测算。

1.4.1 流行病学方法测算 以 De Kraker ME 等^[6]及 Stewardson AJ 等^[10]为代表的欧洲学者倾向应用流行病学方法进行耐药经济负担的测算。这种方法认为耐药经济负担的产生是由于耐药导致住院天数的增加而引起的,所以耐药经济负担可以通过额外床日数乘以每床日成本进行计算^[6,11-13],如公式(3)所示。

$Burden = \#Extra\ bed\ -days \times Hospital\ day\ cost$ 公式(3)

公式(3)中, Burden: 抗菌药物耐药经济负担; Hospital day cost: 医院每住院日成本。

医院每住院日成本有两种算法,一种是利用医院的收入与总住院天数计算平均每住院日成本,也可以利用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)用于计算各国医院平均住院成本的 WHO-CHOICE 模型^[14],通过设置个体参数后得出。

1.4.2 数学计量建模 除了采用流行病学方法计算耐药经济负担外,美国的学者更倾向于采用通过数学计量建模的方式进行耐药负担的测算。如 Lee BY 等^[15]的研究和 Bartsch SM 等^[16]的研究均利用决策树模型从第三方支付方以及社会角度分别测算了美国社区获得性 MRSA 以及耐碳青霉烯大肠埃希菌血流感染造成的经济负担。这种方法对模型参数的设置、选择,以及对结果的敏感性及外推性要求很高,应用数学建模测算耐药负担必须建立在已有大量相关耐药结局研究的基础上进行。

2 抗菌药物耐药负担研究方法学注意事项

由于研究过程中存在众多参数和假设,耐药负担研究需要有严谨的设计和测算过程。在进行抗菌药物耐药负担研究的过程中,有一些非常重要的方法学注意事项是必须要考虑到并且需要给予恰当地处理的^[17]。

2.1 研究角度的确定

所有的疾病负担研究都必须明确研究角度,这是耐药负担研究的基础。研究角度决定了结局指标的选择以及耐药菌经济负担的测算过程。通常来讲,研究角度越高、覆盖范围越广,耐药负担的内涵越大。如若从全社会角度进行耐药负担研究,那么抗菌药物本身由于耐药发生导致的效力下降也应作为耐药负担的内涵,然而这种抗菌药物效力的下降却很难进行测量。

2.2 结局指标的定义

死亡率相对比较容易进行定义,但需区分全因死亡率与归因死亡率,以及院内死亡率与出院后死亡率的差别。由于死亡率是一个相对不常发生的结局指标且并不一定直接与感染相关,因此相关研究中经常会使用一些对感染暴露更加敏感的结局指标,如发病率、成本等。然而鉴于感染的发病率相对较难定义,因此经常使用替代指标,如医院住院时间、是否需要手术或入住重

症加强护理病房(ICU)、成本以及出院功能性状态(是否转入下一级别医疗机构)等。

2.3 感染前住院时间的控制

感染前住院时间与感染的发生以及感染后的住院时间、成本及死亡率之间是直接相关的。因此在做抗菌药物耐药结果研究的设计时,必须要控制暴露组耐药菌及对照组敏感菌感染发作前的住院时间。为了控制感染前住院时间的影响,常用的方法是基于感染前住院时间将耐药组与对照组进行配对^[18],或将此变量纳入多元分析当中^[19]。若不控制感染前住院时间测算出的包括住院时间在内的耐药负担将高于实际值,因为住院时间的延长本身就是医源性感染的风险因素^[20]。

2.4 对照组的選擇

在研究抗菌药物耐药结果时可以选择不同的对照组,文献中常见的对照类型有两种。第一种对照类型为耐药菌感染组与敏感菌感染组进行比较。这种研究设计评价了耐药这一个独立暴露因素,例如比较对第三代头孢菌素耐药与敏感的大肠埃希菌感染患者的结局^[21]。第二种对照类型是耐药菌感染组与非感染组的比较。此类研究设计评价了耐药菌感染相对于非感染患者的负担,这一种对照结果得出的耐药不良事件结果程度会更高。在近些年的研究中,越来越多的研究者将两种对照类型结合起来,以更好地解释耐药菌感染作为暴露因素相比非感染和敏感菌感染的患者所造成的额外负担^[6,10-11,13]。

2.5 剔除疾病严重程度的影响

在对抗菌药物耐药影响的研究中,剔除疾病严重程度及并发症的影响是非常必要的,因为耐药菌感染患者经常罹患更严重的疾病,而这些疾病作为独立因素本身可能就会引起不良结果。目前有多种方法可以用来对疾病严重程度进行评级,包括主观评分、急性生理与慢性健康评分以及 Charlson 并发症评分等。

Mccabe W 等^[22]的研究运用了简单的三级评分量表来计算革兰氏阴性菌感染患者的死亡率。这个评分体系是完全基于研究者对患者病历的主观判断,并没有客观的生理数据,所以并没有外推性。此评分体系只适用于以死亡率为指标而非以发病率与成本为指标的研究。急性生理与慢性健康评分很大程度上依赖于生理参数且收集 ICU 的数据,所以仅适用于 ICU 患者死亡率测算^[23]; Charlson 并发症评分是 1987 年由 Charlson ME 等^[23]的研究提出,用来在纵向研究中调整死亡率风险的前瞻性并发症分类方法,此方法是在国际疾病分类(ICD)诊断编码下将并发症分类并赋予不同的权重,通过分类计算累加为每个患者计算单独的并发症评分。尽管没有证据表明针对感染性疾病结果哪一种方法是最优的,但是 Charlson 并发症评分是目前研究中最常运用的疾病严重程度评级方法^[24]。其他疾病严重程度的替代指标包括计算患者感染前并发症数量、患者接受介

入设备的数量和类型、培养检查次数、感染前是否入住ICU等。

2.6 疾病严重程度的计算时间点

疾病严重程度的计算时间点在评价疾病严重程度时常被忽略。由于疾病严重程度很大程度上受到感染发作的影响,因此若在患者感染发作期进行计算,此指标可能会成为暴露至结果过程的一个中间变量,由于中间变量的调整通常会引起暴露效果被低估^[25],故在计算感染前住院时间超过48 h的患者疾病严重程度时需要注意这个问题。若纳入疾病严重程度评分,在解释结果时需要谨慎,因为存在可能会低估耐药影响程度的可能性^[26]。

2.7 感染发生时间的计算

由于数据的可获得性限制,大多数研究均将第一份阳性培养结果认定为感染发生的时间。这种计算方法存在低估耐药影响的可能性,因为阳性培养结果常是在感染发生或治疗失败几小时后才能获得的。在感染程度非常严重或患者免疫功能极其低下的情况下,这种延误可能会影响最后的研究结果。这也是在现有诊断工具条件下进行此类研究不可避免的一个局限性。

2.8 成本的界定

抗菌药物耐药对经济结果的影响随研究角度的不同而不同。通常来讲,衡量经济负担是通过计算医疗成本、医疗花费、资源使用情况以及社会成本等方式来评价发生在医院的耐药经济负担。医疗成本包括直接医疗成本和直接非医疗成本,直接医疗成本包括治疗成本、药品成本以及检查成本等;直接非医疗成本包括患者由于住院治疗花费的非医疗个人成本。社会成本也叫间接成本,包括由于住院或因病死亡导致的生产力损失^[27-28]。

2.9 耐药经济负担的计算范围

尽管医疗成本作为结局指标对于个体医院能够更好地反映真实发生的经济负担,但是由于报销政策以及成本核算的影响,研究者很难直接从医院系统中获取医疗成本结果;相反,医疗花费尽管不能完全反映真实成本,但是易于从医院数据库中获取且与患者发生的费用一致。尽管可以通过调整成本花费比率的方式减少偏倚,但是应用医疗花费作为结局指标时会高估真实发生的成本^[29]。资源效用能够用来更加准确地评估患者所接受的治疗成本,但为了进行结果间的对比,资源的使用必须转化为货币价值。

针对同一研究医院内的患者,若在相对较短的时间里控制了混杂因素,则可以用耐药菌感染患者与敏感菌感染的患者总成本或总花费的比值比(OR)、风险比或相对危险度(RR)来归纳耐药影响的程度。然而若需从文献中引用相关的成本或花费信息,需注意在解释变量过程中关注其指标的外推性,关注引用的变量结果是否

适用于其他研究对象。多中心研究必须保证其测量的指标结果是在所有研究机构中进行过标准化的。

3 结语

抗菌药物耐药负担的测算不同于传统的疾病负担。测算抗菌药物耐药负担是通过对比耐药菌感染患者与敏感菌感染患者结局指标,计算结局指标差值作为耐药这种暴露因素的影响程度。从医院角度测算,抗菌药物耐药负担包括耐药发生数(率)、耐药致死数以及耐药经济负担。测算耐药负担时需要明确研究角度,定义结局指标,控制感染前住院时间,选择合适的对照组,调整疾病严重程度以及其计算时间点,定义感染发生时间并界定成本范围。尽管抗菌药物耐药扩散的速度在持续增加,但发展中国家用于研究耐药的卫生和经济影响所需资源的可及性相对较低。相比国外抗菌药物耐药监测水平较高的国家,我国尽管从21世纪初便开始了在抗菌药物管理方面的探索并取得了一定的成效^[30],然而目前国内对不同地区乃至全国水平抗菌耐药造成的疾病负担尤其额外负担测算相关研究有限,缺乏高质量、长时间跨度的纵向研究。今后应着眼于从全社会角度进行的抗菌药物耐药负担的测算,为决策者进一步控制抗菌药物耐药性的发展提供可以参考的基线数据证据。

参考文献

- [1] HAWKEY PM. The growing burden of antimicrobial resistance[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62 (Suppl 1), i1-i9.
- [2] PERENCEVICH EN, STONE PW, WRIGHT SB, et al. Raising standards while watching the bottom line: making a business case for infection control[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, 28(10):1121-1133.
- [3] COSGROVE SE, CARMELI Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(11):1433-1437.
- [4] Public Health England. *Antimicrobial resistance resource handbook (version 1.0)* [EB/OL]. (2017-03-01) [2017-06-18]. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/605967/PHE_AMR_resource_handbook.pdf.
- [5] BENDER R, BLETTNER M. Calculating the “number needed to be exposed” with adjustment for confounding variables in epidemiological studies[J]. *J Clin Epidemiol*, 2002, 55(5):525-530.
- [6] DE KRAKER ME, DAVEY PG, GRUNDMANN H, et al. Mortality and hospital stay associated with resistant staphylococcus aureus and escherichia coli bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe[J]. *PLoS Med*, 2011. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001104.
- [7] BEYERSMANN J, WOLKEWITZ M, ALLIGNOLA, et al. Application of multistate models in hospital epidemiology: advances and challenges[J]. *Biom J*, 2011, 53(2):

- [8] ANDERSEN PK, GESKUS RB, DE WITTE T, et al. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls[J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(3):861-870.
- [9] DE ANGELIS G, ALLIGNOL A, MURTHY A, et al. Multistate modelling to estimate the excess length of stay associated with meticillin-resistant staphylococcus aureus colonisation and infection in surgical patients[J]. *J Hosp Infect*, 2011, 78(2):86-91.
- [10] STEWARDSON AJ, ALLIGNOL A, BEYERSMANN J, et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study[J]. *Euro Surveill*, 2016.DOI:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.33.30319.
- [11] DE KRAKER ME, WOLKEWITZ M, DAVEY PG, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to escherichia coli resistant to third-generation cephalosporins[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(2):398-407.
- [12] DE KRAKER ME, WOLKEWITZ M, DAVEY PG, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant staphylococcus aureus bloodstream infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(4):1598-1605.
- [13] STEWARDSON AJ, FANKHAUSER C, DE ANGELIS G, et al. Burden of bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae determined using multistate modeling at a Swiss university hospital and a nationwide predictive model[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(2):133-143.
- [14] WHO. WHO-Choice unit cost estimates for service delivery[EB/OL]. (2011-08-01) [2017-06-18].http://www.who.int/choice/country/WHO-CHOICEunit_cost_estimates_2007_2008.xls.
- [15] LEE BY, SINGH A, DAVID MZ, et al. The economic burden of community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus (CA-MRSA) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(6):528-536.
- [16] BARTSCH SM, MCKINNELL JA, MUELLER LE, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) in the United States[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017.DOI:10.1016/j.cmi.2016.09.003.
- [17] MARAGAKIS LL, PERENCEVICH EN, COSGROVE SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance [J]. *Anti Infect Ther*, 2008, 6(5):751-763.
- [18] IBRAHIM EH, SHERMAN G, WARD S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting[J]. *Chest*, 2000, 118(1):146-155.
- [19] KIM CJ, KIM HB, OH MD, et al. The burden of nosocomial staphylococcus aureus bloodstream infection in South Korea: a prospective hospital-based nationwide study[J]. *BMC Infect Dis*, 2014.DOI:10.1186/s12879-014-0590-4.
- [20] SCHULGEN G, KROPEC A, KAPPSTEIN I, et al. Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events[J]. *J Clin Epidemiol*, 2000, 53(4):409-417.
- [21] COSGROVE SE, KAYE KS, ELIOPOULOUS GM, et al. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in enterobacter species[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(2):185-190.
- [22] MCCABE W, JACKSON G. Gram-negative bacteremia [J]. *Arch Intern Med*, 1962, 110(6):847-855.
- [23] CHARLSON ME, POMPEI P, ALES KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation[J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40(5):373-383.
- [24] KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10):818-829.
- [25] ROBINS JM. The control of confounding by intermediate variables[J]. *Stat Med*, 1989, 8(6):679-701.
- [26] PERENCEVICH EN. Excess shock and mortality in Staphylococcus aureus related to methicillin resistance[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(5):1311-1313.
- [27] BJORKMAN J, ANDERSSON DI. The cost of antibiotic resistance from a bacterial perspective[J]. *Drug Resist Updat*, 2000, 3(4):237-245.
- [28] BJÖRKMAN J, NAGAEV I, BERG OG, et al. Effects of environment on compensatory mutations to ameliorate costs of antibiotic resistance[J]. *Science*, 2000, 287(5457):1479-1482.
- [29] HOWARD D, CORDELL R, MCGOWAN JE JR, et al. Measuring the economic costs of antimicrobial resistance in hospital settings: summary of the Centers for Disease Control and Prevention-Emory Workshop[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(9):1573-1578.
- [30] 曾钰, 余野, 邱峰, 等. 抗菌药物专项整治前后重庆地区34家医院抗菌药物销售情况分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(14):1910-1913.

(收稿日期:2017-08-28 修回日期:2017-12-21)

(编辑:刘明伟)