

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^Δ

危华玲*, 农生洲(广西壮族自治区人民医院, 南宁 530021)

中图分类号 R378.99*1;R446.5;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)05-0609-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.11

摘要 目的:探讨铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用量之间的关系,为临床策略性选用抗菌药物提供参考。方法:采用回顾性调查方法,统计我院2010—2012年10种抗菌药物使用强度及同期铜绿假单胞菌耐药率,并对抗菌药物使用量与耐药率进行多元线性回归分析。结果:铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率与哌拉西林/他唑巴坦用量呈显著正相关;对氨曲南的耐药率与亚胺培南用量呈显著正相关;对头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星的耐药率与头孢吡肟用量呈显著正相关($P<0.05$)。结论:铜绿假单胞菌对抗菌药物耐药水平变化与抗菌药物使用量之间存在相关关系。

关键词 铜绿假单胞菌;抗菌药物;耐药;相关性

Study on Relationship of Antibiotics Consumption and Resistance Rates of *Pseudomonas aeruginosa* in Our Hospital during 2010-2012

WEI Hua-ling, NONG Sheng-zhou (Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the relationship of antibiotics consumption and resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa*, and to provide reference for the strategic selection of antibiotics in the clinic. METHODS: In retrospective study, AUD of 10 kinds of antibiotics and resistance rates of *P. aeruginosa* during 2010-2012 was analyzed statistically; multiple linear regression analysis was conducted in antibiotics consumption and resistance rates. RESULTS: Resistance rate of *P. aeruginosa* to imipenem was significantly positive correlated with the consumption of piperacillin/tazobactam. The resistance rate of aztreonam had a significant positive correlation with the consumption of imipenem. A significant positive correlation was noted between the resistance rates to ceftazidime, cefepime, levofloxacin and the consumption of cefepime. CONCLUSIONS: A relationship exists between antibiotics consumption and resistance rates of *P. aeruginosa*.

KEYWORDS *Pseudomonas aeruginosa*; Antibiotics; Drug resistance; Relationship

铜绿假单胞菌是一种常见的条件致病菌,属于非发酵革兰阴性杆菌。铜绿假单胞菌是引起严重院内获得性感染的主要条件致病菌,随着广谱抗菌药物的广泛使用,其多重耐药性逐渐增加,使得临床抗感染治疗面临严峻挑战。国内外有关

研究表明,抗菌药物使用是推进耐药的主要选择性压力,抗菌药物的使用量与细菌耐药密切相关^[1-2]。笔者对我院2010—2012年铜绿假单胞菌耐药趋势及与抗菌药物使用量之间的关系进行探讨,以期临床策略性选用抗菌药物提供依据。

Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1 813.

[2] Rubio PM, Sevilla J, González-Vicent M, et al. Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade: a retrospective single centre study [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31(9):642.

[3] 中华医学会重症医学分会.重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南:2007[J].中华内科杂志,2007,46(11):960.

[4] 谢松梅,赵明,杨进波,等.我国抗菌药物临床疗效评价标

Δ 基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(No. Z2012255)

* 主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:0771-2186166。E-mail:weihualing@163.com

准的思考与确定[J].中国临床药理学杂志,2008,24(5):466.

[5] 李娅杰,赵明,赵德恒,等.美国FDA关于抗菌药物疗效评价的考虑[J].中国临床药理学杂志,2008,24(4):379.

[6] 中华内科杂志编辑委员会.侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则:草案[J].中华内科杂志,2006,45(8):697.

[7] Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P₄₅₀ enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5):540.

[8] Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(1):125.

[9] 张象麟,张培培,赖琪,等.药物临床信息参考[M].重庆:重庆出版社,2008:267-270.

(收稿日期:2014-01-26 修回日期:2014-02-12)

(编辑:余庆华)

1 资料与方法

1.1 细菌耐药资料

在院内感染资料库中,按季度汇总铜绿假单胞菌对10种抗菌药物的耐药率,包括哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、头孢他啶、头孢吡肟、氨基曲南、庆大霉素、阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星。

1.2 抗菌药物用量统计

通过医院信息系统药品管理数据库,以g为单位,汇总我院2010—2012年10种抗菌药物每季度用量。计算各种抗菌药物每季度累积数和使用强度(AUD)。限定日剂量(DDD)根据卫生部《抗菌药物临床应用监测网药品字典及DDD值》推荐的DDD值来确定。药品消耗的总量除以相应的DDD得用药频度(DDDs)。AUD=DDDs×100/(同期出院患者人数×同期患者平均住院天数)。

1.3 数据处理

采用SPSS 19.0统计软件包对每季度铜绿假单胞菌的耐药

率与该季度多种抗菌药物使用量进行多元线性回归分析。

2 结果

2.1 铜绿假单胞菌的耐药率

铜绿假单胞菌对相应抗菌药物耐药率较低的有亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦。哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、头孢吡肟、阿米卡星对铜绿假单胞菌的耐药率呈波浪下降趋势;头孢他啶、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素对铜绿假单胞菌的耐药率3年来变化不大;氨基曲南对铜绿假单胞菌的耐药率呈波浪上升趋势,见表1。

2.2 抗菌药物的AUD

10种抗菌药物的AUD变化趋势不同,头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星的AUD总体呈下降趋势,亚胺培南AUD呈上升趋势,其余的呈波浪式变化,见表2。

2.3 耐药率的多元线性回归分析

以耐药率为应变量,用量为自变量进行多元线性回归分析,见表3。

表1 铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率统计(%)

Tab 1 Resistance rates of *P. aeruginosa* to antibiotics (%)

药品名称	2010年				2011年				2012年			
	第一季度 (n=119)	第二季度 (n=181)	第三季度 (n=239)	第四季度 (n=232)	第一季度 (n=157)	第二季度 (n=165)	第三季度 (n=182)	第四季度 (n=230)	第一季度 (n=234)	第二季度 (n=264)	第三季度 (n=315)	第四季度 (n=261)
哌拉西林/他唑巴坦	7.1	18.8	23.9	2.3	6.9	8.0	13.4	2.3	9.3	11.5	1.5	9.1
头孢哌酮/舒巴坦	7.0	13.8	15.6	2.3	6.9	9.6	11.0	3.4	6.1	9.4	3.2	0.7
亚胺培南	5.3	25.0	28.4	7.1	2.8	3.2	6.1	3.4	11.6	13.8	2.2	9.1
头孢他啶	19.3	16.2	26.6	20.5	15.3	18.4	22.0	11.2	16.3	10.3	11.9	20.5
头孢吡肟	24.6	12.5	19.3	4.5	6.9	8.8	12.2	5.6	9.3	4.6	6.0	10.9
氨基曲南	7.0	10.0	12.8	10.2	12.5	12.0	13.4	6.7	13.3	17.6	15.1	15.5
庆大霉素	22.8	21.2	24.8	18.2	16.7	17.6	28.0	21.6	17.4	24.1	20.9	16.4
阿米卡星	14.0	20.0	18.3	9.1	9.7	12.0	18.3	14.6	7.4	8.3	8.7	8.1
环丙沙星	19.3	21.2	21.1	14.9	15.3	16.0	20.7	17.0	16.3	21.8	14.9	21.4
左氧氟沙星	22.8	22.4	22.9	22.7	23.6	20.8	20.7	18.0	15.1	26.4	14.2	24.1

表2 抗菌药物的AUD统计[DDDs/(100人·d)]

Tab 2 AUD of antibiotics [DDDs/(100 person·day)]

药品名称	2010年				2011年				2012年			
	第一季度	第二季度	第三季度	第四季度	第一季度	第二季度	第三季度	第四季度	第一季度	第二季度	第三季度	第四季度
哌拉西林/他唑巴坦	2.390 0	2.674 5	2.754 5	2.640 8	2.015 6	1.985 4	1.951 7	2.232 4	2.231 1	2.170 7	2.086 2	2.809 2
头孢哌酮/舒巴坦	4.663 8	5.240 0	4.629 1	4.588 0	5.299 0	5.171 2	3.304 3	2.596 9	3.581 4	3.192 8	2.922 7	3.350 2
头孢他啶	4.358 1	1.827 8	2.641 9	1.300 6	4.789 6	2.250 8	2.164 7	1.972 8	1.684 5	1.970 7	1.822 4	1.967 6
头孢吡肟	0.528 3	0.399 9	0.629 0	0.435 8	0.461 3	0.327 9	0.215 8	0.062 7	0.051 5	0.147 8	0.142 3	0.381 6
氨基曲南	0.467 7	0.717 4	0.561 4	0.893 7	0.561 3	0.299 2	0.742 2	1.119 9	1.087 1	0.686 7	0.104 1	0.114 5
亚胺培南	0.340 2	0.417 1	0.440 3	0.384 0	0.468 2	0.344 7	0.409 9	0.468 9	0.665 0	0.782 1	0.586 7	0.558 7
庆大霉素	0.271 5	0.233 8	0.318 7	0.253 8	0.323 7	0.347 3	0.328 8	0.269 7	0.347 6	0.220 1	0.228 8	0.174 5
阿米卡星	0.315 5	0.203 2	0.264 2	0.243 2	0.305 2	0.183 9	0.267 5	0.250 9	0.233 3	0.251 0	0.177 3	0.166 8
环丙沙星	0.195 2	0.256 5	0.227 7	0.236 5	0.232 0	0.146 6	0.147 7	0.168 1	0.254 7	0.195 8	0.133 8	0.233 3
左氧氟沙星	5.190 1	5.036 3	5.150 0	5.311 4	5.381 7	4.673 9	4.575 8	4.339 3	4.744 0	3.919 4	2.902 1	3.612 3

表3 铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用量的多元线性回归分析

Tab 3 Multiple linear regression analysis between antibiotics consumption and resistance rates of *P. aeruginosa*

耐药率	变量	非标准化系数	标准系数	t	P	决定系数R ²
亚胺培南	哌拉西林/他唑巴坦	17.581	0.638	2.623	0.025	0.408
头孢他啶	头孢吡肟	17.864	0.700	3.099	0.011	0.490
头孢吡肟	头孢吡肟	19.973	0.614	2.459	0.034	0.377
氨基曲南	亚胺培南	17.211	0.709	3.181	0.010	0.503
左氧氟沙星	头孢吡肟	11.465	0.592	2.324	0.042	0.351

3 讨论

本研究显示,铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率与哌拉西林/他唑巴坦用量呈显著正相关;对氨基曲南的耐药率与亚胺

培南用量呈显著正相关;对头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星的耐药率与头孢吡肟用量呈显著正相关。从相关性分析结果可以看出,铜绿假单胞菌对某一药物耐药率与该药或其他药

HPLC法快速测定人血浆中酒石酸美托洛尔的浓度

张志豪*, 孙萍萍(中山大学附属第一医院, 广州 510080)

中图分类号 R969.1;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0611-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.12

摘要 目的:建立快速测定人血浆中酒石酸美托洛尔浓度的方法。方法:血浆样品以3-叔丁基甲醚处理后,采用高效液相色谱法进样测定,色谱柱为Kromasil LC-18DB,流动相为乙腈-10 mmol/L 辛酸磺酸钠溶液(pH=2.0)(30:70),柱温为25℃,流速为1.3 ml/min,荧光检测波长为267 nm(激发波长)、290 nm(发射波长),内标为吲哚洛尔。结果:酒石酸美托洛尔血药浓度在2~300 ng/ml范围内线性关系良好($r=0.999\ 9$),最低检测浓度为1 ng/ml。平均方法回收率为(101.13±4.0)%,日内RSD≤2.47%,日间RSD≤4.51%。结论:该方法简便、快速、灵敏、重现性好,适用于酒石酸美托洛尔临床血药浓度监测及人体药动学研究。

关键词 美托洛尔;血药浓度;高效液相色谱法;药动学

Rapid Determination of Metoprolol Tartrate Concentration in Human Plasma by HPLC

ZHANG Zhi-hao, SUN Ping-ping(The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for rapid determination of metoprolol tartrate (MLT) concentration in human plasma. METHODS: Plasma sample was tested by HPLC after 3-tert-butyl methyl ether treatment. It was performed on a Kromasil LC-18DB column with the mobile phase consisted of acetonitrile -10 mmol/L octane sulfonate solution (pH=2.0) (30:70) at the flow rate of 1.3 ml/min with column temperature of 25℃; and the fluorescence detection wavelength was 267 nm (excitation wavelength), 290 nm (emission wavelength). RESULTS: The plasma concentration of MLT showed a good linear relationship in the range of 2-300 ng/mL ($r=0.999\ 9$), and the minimum detectable concentration was 1 ng/ml. The mean recovery rate was (101.13±4.0)%, and RSDs of intra-day and inter-day were less than 2.47% and 4.51%, respectively. CONCLUSIONS: This method is found to be simple, rapid, sensitive, reproducible and applicable to the clinical plasma concentration monitoring of MLT and human pharmacokinetics study.

KEY WORDS Metoprolol; Plasma concentration; HPLC; Pharmacokinetics

使用量相关,相关性有统计学意义,这与国内外有关研究结果一致^[3-4]。

近年来,铜绿假单胞菌对多种抗菌药物快速产生耐药性已是不争的事实。铜绿假单胞菌耐药率不断增加,已经出现对第三代头孢菌素和亚胺培南耐受的铜绿假单胞菌。第三代头孢菌素中的头孢他啶是经典的抗铜绿假单胞菌药,但近年来耐药菌株在迅速增加。碳青霉烯类的经典代表亚胺培南广泛用于临床,成为抗铜绿假单胞菌的重要药物之一,但近年来由于使用此药所产生的耐药菌株不断涌现,且数量大增,这就使得临床的抗感染治疗显得越来越困难。铜绿假单胞菌耐药的产生主要是由于随着广谱β-内酰胺类抗生素的广泛使用,铜绿假单胞菌产生了多种β-内酰胺酶,孔蛋白通道变化导致外膜通透性降低,生物被膜形成及主动泵出机制,导致多重耐药^[5-6]。针对日益严重的细菌耐药问题,目前国内外的研究认为,不断增长的细菌耐药与抗菌药物的广泛应用所造成的选择性压力密切相关,抗菌药物轮换使用可引起区域性耐药菌的流行病学变化,从而减少耐药菌的产生^[1-7]。因此,及时了解细菌的耐药性变化及与抗菌药物使用量的关系,有规律地轮替使用抗菌药物,有助于改善医院内微生物的生态平衡^[8-9]。

本文仅初步提示了铜绿假单胞菌耐药水平与不同抗菌药物使用量间存在相关性,至于它们之间的确切关系,有待于今后通过更多的多因素分析及临床前瞻性研究进行深入探讨。

参考文献

*主管药师。研究方向:临床药学。电话:020-87334586

- [1] Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, et al. Stable antimicrobial susceptibility rates for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the 2001-2003 tracking resistance in the United States today surveillance studies[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(Suppl 2): 89.
- [2] 陈丽娟, 林静. 我院抗菌药物应用及细菌耐药性分析[J]. *中国药房*, 2007, 18(14): 1 603.
- [3] 马晓鹏, 陈广斌, 蔡伟明. 我院2005—2007年抗菌药物使用量与铜绿假单胞菌耐药的相关性分析[J]. *中国药房*, 2008, 19(26): 2 026.
- [4] Cizman M, Srovin T, Pokorn M, et al. Analysis of the causes and consequences of decreased antibiotic consumption over the last 5 years in Slovenia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(5): 758.
- [5] 张险峰, 张晟, 杨仁洪, 等. 应用哌拉西林/他唑巴坦控制产ESBL菌株增殖[J]. *江苏医药*, 2007, 33(5): 514.
- [6] 汪复. 应加强细菌耐药性和耐药菌感染的研究力度[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(9): 579.
- [7] 杨莉, 倪语星. 抗菌药物交替使用方案对细菌耐药性的影响[J]. *国外医学微生物学分册*, 2004, 27(3): 37.
- [8] 孟甄, 金建玲, 刘玉庆, 等. 细菌耐药性的诱导与消除[J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(9): 1 047.
- [9] 何礼贤. 控制和避免细菌耐药: 抗菌药物临床应用策略的研究与实践[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(1): 2.

(收稿日期:2013-11-21 修回日期:2014-03-18)

(编辑:余庆华)