

• 论 著 •

抗菌药物整治与病原菌耐药趋势变化相关性分析

张任飞, 潘 淑, 马瑜珊, 张 婧

(绵阳市第三人民医院检验科, 四川绵阳 621000)

摘 要:目的 连续监测并分析医院实行抗菌药物干预政策后临床分离病原菌耐药性变化, 评估抗菌药物干预与病原菌耐药性相关性。方法 选取近 3 年实行抗菌药物干预的第三、四代头孢菌素, 连续 3 年动态监测肠杆菌科病原菌对其耐药性的变化, 设干预组和对照组。结果 干预前后产 ESBLs 菌株检出率有显著性下降($P < 0.05$); 病原菌对干预使用的第三、四代头孢菌素耐药性降低, 干预前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 而病原菌对对照 1 组抗菌药物哌拉西林/他唑巴坦和阿莫西林/棒酸耐药性无显著增加, 对对照 2 组抗菌药物耐药性影响不大。结论 长期合理对抗菌药物进行综合干预有益于延缓病原菌耐药性。

关键词:细菌耐药性; 抗菌药物干预; 动态监测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.013

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)01-0031-02

Analysis on correlation between antibiotic regulation with drug resistance trend change of pathogenic bacteria

Zhang Renfei, Pan Shu, Ma Yushan, Zhang Jing

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Municipal Third People's Hospital, Mianyang, Sichuan, 621000, China)

Abstract: Objective To continuously monitor and analyze the drug resistance change of clinically isolated pathogenic bacteria after implementing the hospital antibiotic interventional policy and to evaluate the correlation between the antibiotic intervention and drug resistance of pathogenic bacteria. **Methods** Third-generation and fourth generation cephalosporins implementing the antibiotic intervention for recent 3 years were selected and the change of resistance of Enterobacteriaceae pathogenic bacteria to them were continuously monitored for 3 successive years. The intervention group and the control group were set up. **Results** The detection rate of ESBLs producing strains were significantly decreased after intervention ($P < 0.05$); and the resistance rates of pathogens to used third-generation and fourth generation cephalosporins were reduced with statistically significant difference between before and after intervention ($P < 0.05$); the resistance of pathogenic bacteria to piperacillin/tazobactam and amoxicillin/clavulanic acid in the control group 1 had no significant increase, the resistance to antibiotics in the control group 2 had little influence. **Conclusion** The long-term and rational comprehensive intervention to antibiotics is beneficial to delay the drug resistance of pathogenic bacteria.

Key words: bacterial drug resistance; antibiotic intervention; dynamic surveillance

随着多重耐药、泛耐药菌和超级耐药菌株的不断出现, 给临床抗感染治疗带来极大的挑战。目前, 病原菌耐药作为世界性难题, 已经成为社会各界特别是抗感染领域关注的焦点^[1]。2011 年世界卫生日的主题为: 抵御耐药性, 今天不采取行动, 明天就无药可治; 我国卫生部也从 2011 年开始对抗菌药物进行专项整治活动, 加强对多重耐药菌医院感染防控工作^[2], 出台了相应的法规等。本院为延缓病原菌耐药性, 加强临床对抗菌药物的合理使用的管理, 制定了对耐药性高的药物也进行了抗菌药物干预政策, 同时加强临床微生物室对病原菌耐药性监测。本研究旨在了解经过 3 年的专项整治活动后, 抗菌药物干预能否显著降低病原菌耐药性, 以及干预时间与耐药性相关性, 为进一步制定合理的抗菌药物干预政策提供实验室依据。

1 材料与方

1.1 菌株来源 收集本院 2011~2013 年共 4 年住院患者标本分离肠杆菌科病原菌(非重复株)共 3 181 株。其中大肠埃希菌 1 532 株, 克雷伯菌属 1 088 株, 变形杆菌属 202 株, 其他肠杆菌科细菌 359 株。

1.2 细菌鉴定 细菌鉴定采用常规方法鉴定系统, 包括 API 系统, VITEK2 COMPACT 全自动细菌鉴定系统(法国生物梅里埃公司)。培养基购自 OXOID 产品。

1.3 培养基和抗菌药物 Mueller-Hinton 琼脂和药敏纸片购自 OXOID 公司产品。

1.4 药敏纸片质控菌株 大肠埃希菌 ATCC25922, 金黄色葡萄球菌 ATCC25923, 铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.5 药敏方法

1.5.1 药敏试验方法 采用 K-B(纸片扩散)法, 按美国临床实验室标准研究所(CLSI)2013 年规定的标准进行^[3]。

1.5.2 数据分析 采用 WHONET5.6 软件进行数据分析。按照 CLSI2013 年版文件 M100-S23 规定折点判定耐药(R)、中介(I)和敏感(S)。比较细菌的耐药变化。

1.6 抗菌药物干预策略 药事委员会根据以往本院病原菌耐药性分析结果, 从 2011 年 4 月开始对第三代头孢菌素的使用实行处方审批, 鼓励使用 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂来替代第三代头孢菌素, 本研究选取干预组药物为头孢噻肟和头孢曲松; 对照 1 组为鼓励性用药哌拉西林/他唑巴坦和阿莫西林/棒酸; 对照 2 组为未进行干预使用的抗菌药物如左氧氟沙星、阿米卡星和亚胺培南。全年某种抗菌药物总消耗量用 DDDS 来表示, 抗菌药物在本院使用频率用抗菌药物使用密度(antimicrobial use density, AUD)来确定, $AUD(DDD/100 \text{ patient-days}) = \text{一段时间内抗菌药物消耗量} / DDD \text{ 值} \times \text{出院占用总床日} \times 100$ 。

1.7 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件包进行统计学分析。干预组和对照组耐药性的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 干预前后抗菌素使用情况 除去临床患者出院总数增加等因素外, 以各抗菌药物在本院消耗量及使用频度值观察: 从 2011 年开始, 干预组头孢噻肟、头孢曲松消耗量明显下降, 头

孢吡肟消耗量也有一定降低,对照 1 组哌拉西林/他唑巴坦和阿莫西林/棒酸消耗量明显增加,对照 2 组亚胺培南、阿米卡星和左氧氟沙星的消耗量则保持基本平稳,见表 1(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

2.2 抗菌药物干预后革兰阴性病原菌产 ESBLs 菌株检出情况分析如下 在全院抗菌药物干预政策实施后,本院肠杆菌科细菌产 ESBLs 酶菌株检出率总体呈下降趋势:其中大肠埃希菌、克雷伯菌属产 ESBLs 酶菌株检出率均下降,且差异有统计学意义($P<0.05$);奇异变形杆菌产酶菌株检出率虽有下降,但差异无统计学意义($P=0.129$),见表 2(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

2.3 干预前后大肠埃希菌对抗菌素耐药性结果如下 减少对于干预组抗菌药物头孢噻肟、头孢曲松和头孢吡肟的使用后,大肠埃希菌对这 3 种抗菌素的耐药性连续 3 年呈下降趋势,且耐药性有明显降低($P<0.05$);对照 1 组的鼓励性使用加酶抑制剂复合制剂组:哌拉西林/他唑巴坦和阿莫西林/棒酸耐药性并未有显著变化。而对照 2 组:亚胺培南、左氧氟沙星和阿米卡星耐药性虽有增减,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

2.4 干预前后克雷伯菌属对抗菌素耐药性结果如下 减少对于干预组抗菌药物头孢噻肟、头孢曲松和头孢吡肟的使用后,克雷伯菌属对这 3 种抗菌素的耐药趋势与大肠埃希菌表现趋势一致,均呈显著性下降($P<0.05$);对照 1 组的鼓励性使用加酶抑制剂复合制剂组:哌拉西林/他唑巴坦耐药性并未有显著变化($P=0.444$),而阿莫西林/棒酸却有所下降($P<0.05$);对照 2 组除亚胺培南耐药性有所下降外,左氧氟沙星和阿米卡星耐药性亦无显著性变化($P>0.05$),见表 4(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

2.5 干预前后变形杆菌属对抗菌素耐药性结果如下 减少对于干预组抗菌药物头孢噻肟、头孢曲松和头孢吡肟的使用后,变形杆菌属对这 3 种抗菌素的耐药趋势与大肠埃希菌表现趋势一致,均呈显著性下降($P<0.05$);但对照 1 组加酶抑制剂复合制剂组:哌拉西林/他唑巴坦和阿莫西林/棒酸耐药性有一定的增幅,但尚未出现明显差异(P 值分别为 0.454 和 0.204);对照 2 组 3 种抗菌药物除亚胺培南的耐药性略有上升,但 3 种抗菌药物均差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

3 讨 论

细菌耐药性取决于多种因素,药物自身特点对敏感性是起决定性作用的,但某种药和/或某类药物的用药频度、临床用药管理模式等也同样影响耐药性。抗菌药物的使用和致病菌选择性耐药之间存在着必然的联系,细菌长时间接触某类抗菌药物后可获得某种耐药基因,且能通过耐药质粒的转移而传播,甚至暴发流行。国内外学者一致认为抗菌药物的不合理使用是多重耐药株出现的主要因素^[4]。根据病原菌药敏结果和疾病的转归选择调整合理抗菌药物,对控制病区细菌耐药性有一定帮助。

各级政府和医疗机构出台了各种对抗菌药物合理使用的指南或法规^[5-6],通过对抗菌药物干预使用减少抗菌药物的不合理使用,希望在一定程度上可以减轻细菌耐药的严重程度。抗菌素干预措施是多因素的,与多学科相关,对抗菌药物实施处方限制是一个比较易行的干预措施,但是干预时间,干预方式都有待调研。根据本院历史耐药分析报告和临床用药特点,于 2011 年 4 月制定干预措施,对第三、四代头孢菌素的使用实行处方审批,鼓励使用 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂来替代第三代头孢菌素,同时加强临床微生物室对临床分离病原

菌的耐药性监测。

本研究选择本院住院感染患者,其可能长期暴露于抗菌药物使用中。对临床分离病原菌耐药性长期动态监测。3 年来,干预组第三代头孢菌素如头孢噻肟和头孢曲松使用量大幅下降,第四代头孢吡肟消耗量也有一定下降。大肠埃希菌、克雷伯菌属和变形杆菌属对其耐药性下降明显,且耐药性差异有统计学意义($P<0.05$)。而对照 1 组为鼓励使用的 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂如哌拉西林/他唑巴坦和阿莫西林/棒酸消耗量增长迅速,肠杆菌科细菌总体对其耐药性却较稳定,变化差异无统计学意义($P>0.05$);大肠埃希菌和克雷伯菌属对阿莫西林/棒酸的耐药性甚至呈下降趋势且差异有统计学意义(P 分别为 0.010 和 0.001)。对照 2 组亚胺培南、阿米卡星和左氧氟沙星为未干预使用组,其消耗量则基本平稳。肠杆菌科病原菌对这几类抗菌药物的耐药性也仅略有波动,但无显著性下降或上升趋势(P 值均大于 0.05)。对 2011~2013 年产 ESBLs 菌株分析发现,产酶菌株检出率有显著性下降。说明第三、四代头孢菌素对病原菌敏感性的恢复有所帮助,且可预防产 ESBLs 菌株的流行。加大使用加酶抑制剂复合制剂对病原菌耐药性增加影响不大。而对于干预时间,本研究亦发现要持续 1~2 年方能有明显效果,这与其他学者报道的 3~6 个月有所差异^[7-8]。

经过对本院住院患者感染肠杆菌科病原菌耐药性长期连续动态监测,为期 3 年的抗菌药物干预政策效果是非常明显的,这对医院管理层为下一阶段制定抗菌药物管理措施提供实验室数据支持。本研究发现,抗菌药物干预政策是一项极有效的措施,但需要长期执行,且同时强对病原菌耐药性监测工作。医院如能坚持有规律地按周期轮休或替换等方法合理使用抗菌药物,能延缓本地区细菌耐药性的发展进度,有利于保持抗菌药物在临床中的疗效,从而延长抗菌药物的可使用周期。

参考文献

- [1] Roehr B. Renewed effort are needed to curb antibiotic resistance [J]. BMJ, 2012, 345(15): 7778.
- [2] Hviistendahl M. Public heath. China takes aim at rampant antibiotic resistance [J]. Science, 2012, 336(7): 795.
- [3] CLSI; Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S24 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 24rd informational supplement [S]. Wayne: CLSI, 2014.
- [4] Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG et al. Durability of benefits of an outpatient antimicrobial stewardship intervention after discontinuation of audit and feedback [J]. JAMA, 2014, 312(23): 2569-2570.
- [5] Timothy H. Dellit, Infectious diseases society of america and the society for healthcare epidemiology of america guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship [J]. Clinical Infectious Diseases, 2007, 44(2): 159-177.
- [6] 《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部 84 号令), 2012.
- [7] Carlos Bantar, et al, Replacement of Broad-Spectrum Cephalosporins by Piperacillin-Tazobactam: Impact on Sustained High Rates of Bacterial Resistance [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004, 48(2): 392-395.
- [8] 高娅文, 杨宇, 吴悦陶, 等. 抗生素干预后 ESBLs-KPN 和 ESBLs-ECO 的变化 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2010, 35(2): 165-170.

(收稿日期: 2015-07-08)

