

论著 · 临床研究

大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用的相关性分析^{*}

何秀丽, 张莉萍[△]

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

摘要:目的 分析该院 2014 年肠杆菌科细菌分离率居前三位细菌的耐药率与抗菌药物使用的关系, 指导临床合理地使用抗菌药物。方法 通过 Whonet5.6 软件统计 2014 年该院大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌的耐药率, 同时统计抗菌药物的用药频度(DDDs)值, 将耐药率和 DDDs 进行相关性分析。结果 肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率与其使用量呈正相关(均 $P < 0.05$)。结论 肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率与碳青霉烯类药物的使用量呈正相关, 应建议临床使用抗菌药物治疗时, 合理、有效减少细菌耐药株的出现。

关键词:肠杆菌科细菌; 抗菌药物; 耐药性; 相关性分析; 限制日剂量**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.005**中图法分类号:**R446.5**文章编号:**1673-4130(2018)09-1041-04**文献标识码:**A

Analysis on the correlation between resistance rates of Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae and antibiotic usage^{*}

HE Xiuli, ZHANG Liping[△]

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation between the resistance rates of Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae and the antibiotic usage, so as to guide clinical reasonable use of antibacterials. **Methods** Resistance rates of Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae were summarized by Whonet5.6 software, and the antibacterial agent consumption which were calculated by using defined daily doses(DDD) were summarized by Pharmaceutical Department during 2014, then their correlation were analyzed. **Results** Klebsiella pneumoniae and Enterobacter cloacae showed their resistance positively correlated with the consumption of carbapenem($P < 0.05$). **Conclusion** As resistance rates of Klebsiella pneumoniae and Enterobacter cloacae are relative to the use of antibacterials in some degree, antibacterials should be reasonably chosen so as to reduce occurrence of drug resistant strains.

Key words:Enterobacteriaceae; antibiotic; drug resistance; correlation analysis; defined daily doses

随着抗菌药物的滥用, 细菌的耐药率不断增加。肠杆菌科细菌的耐药模式最多, 包括外排泵机制^[1]、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)机制^[2]等, 肠杆菌科细菌从细菌的形态到耐药机制都在不断变化。本院分离率最高的肠杆菌科细菌分别是大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌。本研究对 2014 年医院住院患者的抗菌药物使用量与上述三种细菌的耐药率进行了相关性分析, 旨在用数据指导临床合理使用抗菌药物, 让患者得到有效的治疗。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

2014 年临床分离得到细菌通过软件

分析, 得出数据, 选取菌株的为本院 2014 年住院患者标本中分离得到的数量排前三位的肠杆菌科细菌: 大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌。

1.2 方法 通过 WHONET 软件对每月每种细菌对每种抗菌药物的耐药性进行统计, 通过对数据的整理、分类, 挑选耐药率变化较大的抗菌药物, 如碳青霉烯类、酶-抑制剂复合制剂类、头孢菌素类和喹诺酮类抗菌药物等。在进行数据整理的时, 注意剔除天然耐药的抗菌药物, 再进一步统计每季度每种细菌对每种抗菌药物的耐药率变化, 最终得出其耐药率的改变。

1.3 抗菌药物的使用量 从医院药品管理系统收集

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81471992)。

作者简介: 何秀丽, 女, 主管技师, 主要从事微生物检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 1309898173@qq.com。

本文引用格式: 何秀丽, 张莉萍. 大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用的关系分析[J]. 国际检验医学杂志,

2018, 39(9): 1041-1043.

2014 年 1 月至 2014 年 12 月住院患者注射用抗菌药物的使用量数据,按照每 3 个月汇总 1 次。根据世界卫生组织(WHO)推荐的每日规定计量(DDD),DDD 值按照《中华人民共和国药典·临床用药须知》(2010 年版)二部^[3]和《新编药物学》(第 17 版)^[4]及药品说明书中的主要的临床用途,采取其主要的适应证剂量范围的中间值;新药则根据药品说明书确定剂量。DDDs(用药频度)=总用药量/DDD,DDDs 反映的是药物的用药频度和用药结构的变化^[5]。DDDs 越大,反映该药物的使用频率就越大^[6]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件统计 2014 年抗菌药物的 DDDs 及相对应的细菌耐药率的数据,对其进行相关性的分析,计算 Pearson 相关系数。

2 结 果

2.1 抗菌药物的 DDDs 2014 年 1—12 月分离率前 3 位的肠杆菌科细菌的抗菌药物使用总量变化不大,集中在 β -内酰胺类(酶-抑制剂类)、头孢菌素类、喹诺酮类和碳青霉烯类药物。从每季度来看,大肠埃希

菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌的抗菌药物的 DDDs 实际无明显变化趋势。因阴沟肠杆菌对磺胺类药物敏感性低,故临幊上没有使用磺胺类药物进行治疗。从纵向来看,固定的细菌在相同的月份各类抗菌药物的 DDDs 无明显变化趋势。见表 1。

2.2 细菌的耐药率 根据 2014 年的每季度数据,大肠埃希菌对大多数抗菌药物的耐药率都较高且波动范围较小,但对碳青霉烯类的耐药率从 0 上升到 1.2%,而且 7—9 月多类抗菌药物的耐药率均增高。阴沟肠杆菌对单环类酰胺类、头孢类的耐药率保持在高水平但有下降的趋势,对 β -内酰胺类(酶-抑制剂)的耐药率也有下降的趋势。但纵向来看,阴沟肠杆菌 1—3 月对各类抗菌药物的耐药率最高。肺炎克雷伯菌主要对磺胺类药物的耐药率较高,对其他类抗菌药物的耐药率都维持在 20%~30%。纵向来看,肺炎克雷伯菌 7—9 月各类抗菌药物的耐药率最高。以上 3 种细菌对碳青霉烯类药物的耐药率都有上升趋势,但与其他类抗菌药物的耐药率相比较低。见表 2。

表 1 2014 年前 3 位肠杆菌科细菌抗菌药物的 DDDs

抗菌药物种类	大肠埃希菌				阴沟肠杆菌				肺炎克雷伯菌			
	1—3 月	4—6 月	7—9 月	10—12 月	1—3 月	4—6 月	7—9 月	10—12 月	1—3 月	4—6 月	7—9 月	10—12 月
酶-抑制剂	14 781	13 754	14 658	14 845	14 781	13 754	14 658	14 845	14 781	13 754	14 658	14 845
头孢类	25 027	27 341	25 682	26 047	9 446	10 343	8 624	9 262	25 027	27 341	25 682	26 047
碳青霉烯类	4 215	4 590	5 517	5 126	4 215	4 590	5 517	5 126	4 215	4 590	5 517	5 126
喹诺酮类	11 214	10 306	11 064	10 727	11 214	10 306	11 064	10 727	11 214	10 306	11 064	10 727
单环类酰类	67	76	24	102	67	76	24	102	67	76	24	102
氨基糖苷类	1 442	1 932	2 202	1 872	1 442	1 932	2 202	1 872	1 442	1 932	2 202	1 872
磺胺类	359	221	411	422	—	—	—	—	359	221	411	422

注:—表示该项无数据

表 2 2014 年前 3 位的肠杆菌科细菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物种类	大肠埃希菌				阴沟肠杆菌				肺炎克雷伯菌			
	1—3 月	4—6 月	7—9 月	10—12 月	1—3 月	4—6 月	7—9 月	10—12 月	1—3 月	4—6 月	7—9 月	10—12 月
酶-抑制剂	31.8	28.3	32.3	35.3	16.1	16.1	15.5	10.7	25.8	24.8	33.2	26.8
头孢类	38.5	37.8	41.4	39.1	41.4	36.6	35.5	33.7	21.0	30.7	33.7	24.0
碳青霉烯类	0	0.9	0.5	1.2	5.1	5.7	7.9	7.6	0.3	1.3	3.4	2.8
喹诺酮类	60.1	55.6	60.9	55.6	21.4	16.2	25.0	13.3	27.2	26.3	29.2	24.3
单环类酰类	40.9	41.5	44.8	45.6	51.4	51.2	42.3	45.0	32.1	29.4	32.8	22.2
氨基糖苷类	25.9	21.6	26.7	24.4	18.5	17.7	22.5	7.4	22.8	19.2	17.6	18.0
磺胺类	61.8	59.4	65.1	58.8	—	—	—	—	46.8	36.5	48.3	36.8

注:—表示该项无数据

2.3 细菌的耐药率变化与药物 DDDs 的相关性分析

2014 年这 3 种肠杆菌科细菌对上述 7 类抗菌药物的耐药率与抗菌药物的总消耗量不相关,但与其中一类抗菌药物的用量具有相关性。阴沟肠杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率与碳青霉素类抗菌药物的用量呈正相关($P<0.05$),肺炎克雷伯菌对碳青霉烯

类抗菌药物的耐药率与碳青霉素类抗菌药物的用量呈正相关($P<0.05$)。大肠埃希菌对以上 7 类抗菌药物的耐药率与相应抗菌药物的用量没有相关性($P>0.05$)。

3 讨 论

2014 年,本院 DDDs 排序列前三位的一直都是 β -

内酰胺类(酶-抑制剂)、头孢菌素类、喹诺酮类药物。早期病原菌未明时,临床医师通常进行经验性抗感染治疗,一般从抗菌谱、耐药性、安全性及经济性等方面权衡考虑后作出决定,选用广谱的抗菌药物进行治疗,以尽可能覆盖可能的致病菌^[7]。而头孢菌素类抗菌药物具有抗菌谱广、抗菌作用强、对酶较稳定、过敏反应较青霉素少等优点成为临床治疗感染性疾病的一类重要药物^[8]。喹诺酮类的特点是抗菌作用强大,对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌均有较好的覆盖^[9],第三、四代喹诺酮类的药物对铜绿假单胞菌也有很好的效果。含 β -内酰胺酶抑制剂的复合抗菌药物由于耐酶成分的加入使得产 β -内酰胺酶的细菌能得到较好地控制,如产 β -内酰胺酶的大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对该类抗菌药物的耐药率明显低于不含酶抑制剂的同成分抗菌药物^[10],因此该类药物在对产超广谱 β -内酰胺酶细菌的控制方面会占据主要地位。正由于上述三类药物突出的优点使得它们成为临床经验用药的首选。但随着 β -内酰胺类(酶-抑制剂)、头孢菌素类及喹诺酮类药物的广泛使用,从本院的数据看,分离的致病菌对它们的耐药率一直处于较高水平,这些都为临床医师、药师敲响警钟,本文想通过统计细菌的耐药率与抗菌药物的使用频率 DDDs 的相关性,为临床提供有效的数据,临床在药物应用方面更加合理规范,杜绝无指征用药、用药时间过长的现象。

近年的 CHINET 全国细菌耐药监测数据显示,肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌均对氨基糖苷类(阿米卡星)、酶-抑制剂类(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)、头孢类(头孢西丁)、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、厄他培南)的敏感性保持在较高水平,对三、四代头孢的耐药率有上升趋势,产 ESBLs 菌株也有所增加。LI 等^[11]收集了 306 家医院的数据,连续非重复的 223 株肺炎克雷伯菌中有 101 株(45.3%)表现为 ESBLs 阳性,在一定程度上与抗菌药物的广泛应用有关^[12]。本实验结果显示,大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药率大于对头孢类抗菌药物的耐药率,但相应的 DDDs 却小于头孢类的 DDDs,这说明临床在治疗大肠埃希菌时使用头孢类抗菌药物的频率较大,治疗效果较喹诺酮类药物要好,同时也说明大肠埃希菌对喹诺酮类药物产生了较强的耐药性。在 7—9 月大肠埃希菌对以上大部分抗菌药物的耐药率在这一年中为最高,而对应的 DDDs 也高,通过对临床患者的数据分析,可能是因为这一段时间住院患者增多,各类药物使用频率增加所致。此外,大肠埃希菌对磺胺类抗菌药物的耐药率保持着高水平,但因临幊上使用的数量较少,仍需进行大样本相关性调查研究,有待进一步验证。尽管大肠埃希菌对这几类抗菌药物的耐药性与相应的 DDDs 没有相关性,但还是可以从表 1、2 中分析得出信息供临床用药时参考。

肺炎克雷伯菌对氨基糖苷类、 β -内酰胺类(酶-抑

制剂)的耐药率较低,可能原因是临幊中氨基糖苷类抗菌药物使用量较少,该类药物抗菌作用机制广泛,肺炎克雷伯菌仍对 β -内酰胺酶抑制剂类抗菌药物保持较高的敏感性;对头孢类药物的耐药率较高与头孢菌素类抗菌药物使用量较大且每季度上下波动有一定关系;对碳青霉烯类的抗菌药物的耐药率低,说明肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的敏感性还比较高,但如果不合理控制药物的使用,相信耐药率也会逐渐上升的^[13]。从数据中发现,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率与碳青霉烯类药物的使用量呈正相关($P < 0.05$),从此数据可以看出,耐药率的增加与临幊使用的量有直接的关系,在 7—9 月肺炎克雷伯菌与大肠杆菌的情况类似,所以在临幊用药中,一定要合理有效的用药,减少耐药菌株的产生。

阴沟肠杆菌对单环类酰胺类和头孢类抗菌药物的耐药率保持在高水平,因相应的头孢类的 DDDs 较大,说明头孢类抗菌药物的使用频率大,从而导致阴沟肠杆菌的耐药菌株的产生,耐药率增加,而单环类酰胺类抗菌药物在临幊上主要使用的是氨曲南且使用频率较低,所以仍需扩大样本以待进一步研究。阴沟肠杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率与碳青霉烯类药物的使用量呈正相关($P < 0.05$),可以看出,耐药率的增加与临幊使用量也有直接的关系。

细菌耐药现象的出现不只与 DDDs 有关,还可能与用药时长、交差耐药等因素有关。LEVY^[14]认为:(1)抗菌药物只要使用的时间达到,就会有细菌耐药的情况出现,比如在使用青霉素 25 年后,就出现了耐青霉素肺炎链球菌(PRSP);喹诺酮在使用了 10 年后,现在肠杆菌出现了高耐药。(2)耐药性是在不断进化的,而随着抗菌药物的广泛使用,时间和量达到后,耐药也从原来的低度耐药向中度、高度耐药转化了。(3)以前只对一种抗菌药物耐药的微生物,现在也可能对其他抗菌药物也耐药,即交叉耐药现象,出现泛耐药的情况。(4)细菌耐药性一旦出现,消失却会很慢。(5)使用抗菌药物治疗后,患者容易携带耐药菌,从而感染其他敏感菌株,即“群体效应”。因此,为减少细菌耐药性的增加,提高细菌感染的抗菌治疗水平,临幊医师应参照《抗菌药物临床应用指导原则》,对于临幊中无指征而预防使用超广谱抗菌药物,应更加慎重,减缓细菌耐药性的进程^[15]。

耐药性的的发展虽然与多种因素相互作用有关,但抗菌药物的 DDDs 无疑对细菌耐药性变化的影响较大^[16]。因此,要时时监控抗菌药物的临床应用管理、严格控制抗菌药物的临床应用,同时还要加强对抗菌药物的耐药性监测,才能更好地对抗菌药物加以保护,延缓或避免细菌耐药性的产生^[17]。此外,由于细菌对某类抗菌药物的耐药率还很低,因此为了保护该类药物的抗菌能力,应谨慎使用广谱类抗菌药物。

(下转第 1047 页)

抗菌药物耐药性及使用情况的监测管理,及时根据实际情况调整用药方案和公共卫生防治策略,对细菌的耐药性进行有效控制。

参考文献

- [1] SCHROEDER M R, STEPHENS D S. Macrolide resistance in strepto-coccus pneumoniae[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6(98): 12-31.
- [2] BLANQUART F, LEHTINEN S, FRASER C. An evolutionary model to predict the frequency of antibiotic resistance under seasonal antibiotic use, and an application to Streptococcus pneumoniae[J]. Proc Biol Sci, 2017, 284 (1855): 679.
- [3] HJULER T, WOHLFAHRT J, STAUM K M, et al. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases[J]. Pediatrics, 2008, 122(1): 26-32.
- [4] 李娜,符州,罗秀珍,等.重庆地区小儿侵袭性肺炎链球菌疾病临床特点及耐药性分析[J].儿科药学杂志,2009,15(5):38-40.
- [5] FITZWATER S P, CHANDRAN A, SANTOSHAM M, et al. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31 (5): 501-508.
- [6] 鲁怀伟,戴媛媛,马筱玲.96株肺炎链球菌耐药性分析
- [7] 陈樱,徐冉行,陈培娜.肺炎链球菌引起的化脓性脑膜炎并发败血症 1 例[J].江西医学检验,2007,25(1):95.
- [8] 余素飞,厉世笑,傅鹰,等.肺炎链球菌对大环内酯类的耐药机制研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(6):1118-1121.
- [9] 陈燕辉,陈晓媚,杨晓华,等.广东省中山地区儿童肺炎链球菌的抗生素耐药性分析[J].实用医技杂志,2017,24(5):469-471.
- [10] 李明,谭丁丁,张曲涛,等.广东省虎门地区儿童肺炎链球菌血清型分布及耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(1):43-46.
- [11] 姚开虎,王立波,赵根明,等.四家儿童医院住院肺炎病例肺炎链球菌分离株的耐药性监测[J].中国当代儿科杂志,2008,10(3):275-279.
- [12] 徐妍凌,高云龙,曾兰兰,等.1361株儿童肺炎链球菌感染的临床分布及耐药性分析[J].热带医学杂志,2017,17(1):49-52.
- [13] 于新蕊.肺炎链球菌感染的合理用药[J].国外医药(抗生素分册),2000,21(6):258-259.
- [14] 陈文标,朱焱,黄东红,等.2013—2014年泉州地区肺炎链球菌感染的分布及耐药性分析[J].海南医学,2015,26(24):3655-3658.

(收稿日期:2017-11-18 修回日期:2018-01-02)

(上接第 1043 页)

参考文献

- [1] FEMDNDEZ L, HANCOCK R E. Adaptive and mutation-al resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 661-681.
- [2] GALON J C, GONZALEZ-CANDELAS F, ROLAIN J M, et al. Antibiotics as selectors and accelerators of diversity in the mechanisms of resistance: from the resistome to genetic plasticity in the β -lactamases world[J]. Front Microbiol, 2013, 4(1): 9.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2010 版)临床用药须知[M].北京:人民卫生出版社,2010:256-284.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药物学[M].17 版.北京:人民卫生出版社,2011:459-478.
- [5] 吴雪梅,黄显,方令平,等.2000—2002 年我院抗微生物药物应用分析[J].中国医院用药评价与分析,2003,3(4): 224-226.
- [6] 李燕平,胡新伟.2009—2011 年中山市第三人民医院抗抑郁药应用分析[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(8):311-313.
- [7] 张金荣,许齐.医院感染经验性抗菌药物选择评价[J].中国全科医学,2014,19:2281-2283.
- [8] 陈红燕,谢东,邱洪,等.住院患者抗菌药物使用情况分析[J].中国药业,2015,19(1):47-49.
- [9] 夏蕊蕊,国宪虎,张玉臻,等.喹诺酮类药物及细菌对其耐药性机制研究进展[J].中国抗生素杂志,2010,35(4): 255-261.
- [10] 欧尾妹,吕媛,李耘,等. β 内酰胺类/ β 内酰胺酶抑制剂的体外抗菌活性研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(11):916-920.
- [11] LI B, YI Y, WANG Q, et al. Analysis of drug resistance determinants in Klebsiella pneumoniae isolates from a tertiary-care hospital in Beijing, China[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e42280.
- [12] BATARD E, OLLIVIER F, BOUTOILLE D, et al. Relationship between hospital antibiotic use and quinolone resistance in Escherichia coli[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(4): 254-258.
- [13] 王蓓,艾美琪,邹雪,等.脑外科监护病房肺炎克雷伯菌的耐药情况分析[J].检验医学,2015,30(1):10-12.
- [14] LEVY S B. Multidrug resistance-a sign of the times[J]. N Engl J Med, 1998, 338(19): 1376-1378.
- [15] 赵小妹.抗生素的发展及其细菌耐药性[J].中国现代药物应用,2009,3(9):184-185.
- [16] 张生皆,卜春莲.抗菌药物的应用与细菌耐药性关系的探讨[J].中国药房,2008,19(20):1557-1558.
- [17] 于永红.国家政策在规范抗菌药物合理应用中的指导作用[J].中国医药指南,2013,11(21):504-506.

(收稿日期:2017-10-12 修回日期:2018-01-12)