

【论 著】

临床分离非发酵菌的耐药性与抗菌药物
使用强度相关性研究

朱 熠,旷南岳,庄建文,潘颖颖,张 甜,伊贝拜汗·买卖提,李 辉
(新疆生产建设兵团医院 石河子大学医学院第二附属医院,新疆乌鲁木齐 830002)

摘要 **目的** 研究临床非发酵菌耐药性变迁及其与抗菌药物用量相关性,为临床合理用药提供理论依据。**方法** 通过回顾性分析方法,对某医院临床分离的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌两种非发酵菌的耐药性及其相关问题进行探讨。**结果** 该医院临床分离的铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药率高达 80%,对亚胺培南和氨曲南的耐药率接近 30%。鲍曼不动杆菌对临床常用抗菌药物呈高度耐药。铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的耐药率与亚胺培南用量之间呈高度相关。**结论** 该医院临床分离的两种非发酵细菌对临床常用抗菌药物呈现高度耐药,并与亚胺培南类药物用量具有高度相关性。
关键词 非发酵细菌;抗菌药物;耐药性;相关性
中图分类号:R378 **文献标识码:**A
文章编号:1001-7658(2019)03-0186-03 **DOI:**10.11726/j.issn.1001-7658.2019.03.009

Study on the relationship between antibiotic resistance and antimicrobial use intensity
of non-fermentative bacteria isolated in clinic

ZHU Yi, KUANG Nan-yue, ZHUANG Jian-wen, PAN Ying-ying, ZHANG Tian, YI Bei Bai Han · Mai
Mai Ti, LI Hui
(The Hospital of Xinjiang Production And Construction Corps, The Second Hospital Affiliated College of Medical Shihezi University, Urumqi Xinjiang 830002, China)

Abstract **Objective** To study the change of drug resistance in clinical non-fermentation bacteria and its relationship with the dosage of antibiotics, and to provide the theoretical basis for the rational use of the drug. **Methods** Through a retrospective analysis method, the drug resistance and related problems of the two non-fermented bacteria isolated from the clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Abalanobacter baumannii* were discussed. **Results** The resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* to Ciprofloxacin was as high as 80%, and those to Imipenem and Aztreonam were close to 30%. *Acinetobacter baumannii* was highly resistant to antibiotics commonly used in clinic. The drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* was highly correlated with the dosage of Imipenem. **Conclusion** Two kinds of non-fermentative bacteria isolated from the clinic in this hospital show high resistance to antibiotics commonly used in clinic, and have a high correlation with the dosage of Imipenem.
Key words non-fermented bacteria; antibacterial drug; drug resistance; correlation

非发酵细菌已成为一类重要的医院感染病原菌,特别是铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌临床分离率逐渐增加,且随着抗菌药物的不合理应用^[1],导致病原菌的临床分布和耐药谱不断变化。由于铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的耐药机制复杂,对多种抗菌药物均可产生耐药,这给抗感染治疗和医院感

染防控带来挑战^[2,3]。为了解非发酵细菌耐药性变迁,本研究选择某医院 2011-2017 年临床分离的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌为对象,对其耐药性及其与抗菌药物用量的相关性进行了回顾性分析,为抗菌药物合理应用提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象
受试菌株均分离自新疆生产建设兵团医院 2011-2017 年期间住院患者送检的各类标本,重点

[作者简介] 朱熠(1983-),女,河南荥阳人,硕士,副主任医师,从事医院感染管理工作。
[通讯作者] 李辉,Email:lh690524@sina.cn

收集铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌检验结果,剔除同一患者相同部位的重复菌株。

1.2 方法

1.2.1 细菌分离与鉴定 病原学标本采集与检测均按照第三版《全国临床检验操作规程》方法进行。采用 VITEK-2 Compact 全自动微生物分析系统及其配套的 GN13 细菌鉴定卡进行细菌种类鉴定。

1.2.2 药敏试验 采用纸片扩散(K-B)法。应用 VITEK-2 Compact 全自动微生物药敏试验系统与 GN-AST 药敏测试卡进行药敏试验。质控菌株为大肠埃希菌(ATCC 25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC 25923)和铜绿假单胞菌(ATCC 27853),均来自于国家卫计委临检中心。药敏试验结果参照美国临床实验室标准化委员会(CLSI)推荐的判断标准^[4]。

1.2.3 回顾性调查方法 主要调查该医院临床抗菌药物,重点为具有抗铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌活性抗菌药物的使用情况,结果以抗菌药物使用强度(AUD)表示,计算公式为: AUD = 抗菌药物消耗量/同期患者收治人天数(抗菌药物消耗量 = 累计限定日剂量 × 100)。

1.3 统计学方法

用 SPSS 19.0 软件进行数据处理,采用趋势卡方检验分析评估细菌耐药变化趋势;选择 Pearson 和 Spearman 相关法对 AUD 与铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药性进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。当 $r > 0$ 表示两变量正相关, $r < 0$ 表示两变量负相关。当 $|r| > 0.8$ 时,认为两变量高度相关;当 $0.5 \leq |r| \leq 0.8$ 时,认为两变量中度相关;当 $0.3 \leq |r| \leq 0.5$ 时,认为两变量低度相关;当 $0 \leq |r| \leq 0.3$ 时,认为两变量不相关。

2 结果

2.1 铜绿假单胞菌耐药情况

结果表明,铜绿假单胞菌临床分离株对氨曲南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦和头孢他啶的耐药率呈现有逐年下降趋势,在连续 7 年变化结果铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药率呈现上升趋势,耐药率变化均有统计学意义,详见表 1。

2.2 鲍曼不动杆菌耐药情况

结果显示,鲍曼不动杆菌对环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、左氧氟沙星和头孢他啶的耐药率均呈逐年上升趋势,除氨曲南之外,其他 7 组抗菌药物耐药变化均有统计学意义,详见表 2。

2.3 耐药性与用药量相关性分析结果

相关性分析结果显示,临床分离铜绿假单胞菌

的耐药率与亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦呈高度相关,与左氧氟沙星使用强度呈中度相关,详见表 3。

结果表明,临床分离鲍曼不动杆菌的耐药率与亚胺培南呈高度相关,与环丙沙星使用强度呈负相关($r = -0.775, P < 0.05$),详见表 4。

表 1 某医院临床分离铜绿假单胞菌对抗菌药物耐药性变化趋势

抗菌药物	不同年度的耐药率(%)							χ^2 值	P 值
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017		
氨曲南	58.72	40.24	57.67	45.32	44.78	37.26	22.22	109.28	<0.001
阿米卡星	8.18	8.82	10.22	2.37	3.78	3.41	3.43	31.22	<0.001
环丙沙星	66.67	64.60	77.08	71.75	78.96	84.88	80.89	47.89	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	15.45	14.61	14.73	9.71	9.78	5.85	5.30	55.21	<0.001
头孢哌酮/舒巴坦	19.13	18.06	6.91	7.50	16.37	6.91	8.95	60.66	<0.001
头孢他啶	38.18	29.36	20.18	17.22	14.59	10.37	6.52	86.31	<0.001
亚胺培南	20.00	18.05	16.52	27.09	31.95	32.71	29.88	12.19	0.001
左氧氟沙星	23.64	15.91	10.22	10.95	14.52	13.17	18.46	6.07	0.043

表 2 某医院临床分离鲍曼不动杆菌对抗菌药物耐药性变化趋势

抗菌药物	不同年度的耐药率(%)							χ^2 值	P 值
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017		
氨曲南	97.62	91.95	97.65	86.31	94.64	100.00	100.00	1.08	0.612
环丙沙星	66.67	64.60	77.08	71.75	78.96	84.88	80.89	76.74	<0.001
哌拉西林/他唑巴坦	59.52	56.77	77.26	96.67	57.37	79.59	86.68	92.19	<0.001
头孢吡肟	66.67	64.97	75.40	72.45	78.33	85.33	82.59	88.73	<0.001
头孢哌酮/舒巴坦	46.67	47.52	62.91	34.64	42.13	53.72	71.00	68.41	<0.001
头孢曲松	95.24	84.96	95.70	71.34	78.97	84.93	82.8	57.68	<0.001
头孢他啶	66.67	66.54	77.08	70.56	78.51	85.15	82.58	89.02	<0.001
亚胺培南	57.14	53.07	70.72	63.61	74.26	83.33	83.33	127.92	<0.001
左氧氟沙星	66.67	57.75	62.39	54.72	43.05	70.88	75.37	90.45	<0.001

表 3 某医院临床分离铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物用药量相关性分析结果

抗菌药物	不同年度的耐药率(%)							r 值	P 值
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017		
氨曲南	0.18	0.09	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.197	0.672
阿米卡星	0.06	0.04	0.06	0.05	0.03	0.02	0.03	0.527	0.224
环丙沙星	0.18	1.06	0.38	0.09	0.05	0.07	0.06	0.393	0.383
哌拉西林/他唑巴坦	0.58	0.40	0.67	0.96	0.30	0.93	0.94	-0.571	0.180
头孢哌酮/舒巴坦	8.40	6.43	6.35	8.33	6.33	6.81	6.87	0.252	0.585
头孢他啶	0.02	0.01	0.01	1.03	0.63	0.59	0.17	-0.523	0.229
亚胺培南	0.64	0.75	0.84	1.36	1.4	2.11	1.67	0.821	0.023
左氧氟沙星	4.50	2.77	1.78	2.99	2.76	2.68	3.03	0.786	0.036
氨曲南	0.18	0.09	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.197	0.672

表 4 某医院临床分离鲍曼不动杆菌耐药率与抗菌药物用量相关性分析结果

抗菌药物	不同年度的耐药率(%)							r 值	P 值
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017		
氨曲南	0.18	0.09	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	-0.03	0.949
环丙沙星	0.18	1.06	0.38	0.09	0.05	0.07	0.07	-0.775	0.041
哌拉西林/ 他唑巴坦	0.58	0.40	0.67	0.96	0.30	0.93	0.94	0.964	0.003
头孢吡肟	0.08	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	-0.490	0.264
头孢哌酮/ 舒巴坦	8.40	6.43	6.35	8.33	6.33	6.81	6.87	-0.143	0.760
头孢曲松	0.92	1.27	1.13	0.55	0.21	0.22	0.20	0.643	0.119
头孢他啶	0.02	0.01	0.01	1.03	0.63	0.59	0.17	0.414	0.355
亚胺培南	0.64	0.75	0.84	1.36	1.40	2.11	1.67	0.893	0.007
左氧氟沙星	4.50	2.77	1.78	2.99	2.76	2.68	3.03	0.214	0.645

3 讨论

非发酵菌广泛存在于环境中,会定植在人体的皮肤或黏膜,也会污染医疗器械或者患者周围环境^[5]。该细菌对多类抗菌药物天然耐药,由其引起的感染给临床治疗带来了极大挑战。本研究显示,铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药率高达 80%,对亚胺培南和氨曲南的耐药率接近 30%,对阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦和左氧氟沙星有较高的敏感性。鲍曼不动杆菌对被调查医院常用的抗菌药物呈高度耐药。铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的耐药率都与亚胺培南呈高度相关。由于抗菌药物使用强度在不同的时期会受到政策、供应等多种因素的影响,为减少本次研究的偏倚,剔除了近两年新使用的米诺环素和替加环素。而哌拉西林/他唑巴坦与鲍曼不动杆菌耐药呈正相关有可能是该医院有段时期药物临床供应中断所致。由于庆大霉素临床外用较多注射使用较少,为减少本次研究的偏倚而剔除。

有研究显示,非发酵菌导致的全身性感染病例越来越多,其中铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌导致的血流感染超过非发酵菌导致血流感染总数的 80%^[6]。合理使用抗菌药物是预防或者减少非发酵菌耐药增长的有效手段之一。临床医生应加强与微生物实验室的沟通与协作,应综合考虑细菌监测数据、药敏实验结果和抗菌药物使用量等多种因素^[7],慎重选用抗菌药物,以减少细菌耐药的产生。

临床药师应掌握细菌耐药率的变迁和细菌耐药机制的最新进展^[8],根据患者的具体情况制定更加合理的个性化抗感染治疗方案。药学部应定期发布抗菌药物使用的预警信息,配合职能部门利用数学方法建立细菌耐药性预测模型,控制细菌耐药性增长趋势并采取相应的综合控制与干预措施,规范临床合理使用抗菌药物,按照《进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》对碳青霉烯类抗菌药物和替加环素的使用特殊管理,防止耐药率快速增长而造成严重后果。医院应结合实际情况暂时停用耐药率过高的抗菌药物,或者有计划分批分期供应轮换药物,提高抗菌药物的治疗效果和减缓抗菌药物耐药性。

参 考 文 献

[1] 杨春琳,王红波,李菁,等. 细菌耐药率与抗军药物使用情况的相关性分析[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(5):399-402.

[2] Sousa D, Castelo-Corral L, Gutierrez-Urbon JM, et al. Impact of er-tapenem use on Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter bau-mannii impenem susceptibility rates: collateral damage or positive effect on hospital ecology? [J]. J Antimicrob Chemother,2013,68(8):1917-1925.

[3] Sun FJ, Shi QH, Zhang XB, et al. Detection of carbapenemase-en-coding genes among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa in a Chinese burn unit[J]. J Burn Care Res,2013,34(4):453-458.

[4] American Committee for Standardization of Clinical Laboratories. Performance standards for antimicrobial suscrtibility testing:23rd informational supplement:M100-S23 [S]. 2013.

[5] 莫泽珣,陈蕊,王玲玲,等. 老年重症患者主要非发酵菌流行病学特征及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(2):267-270.

[6] Sader HS, Jones RN, Forward KR, et al. Emerging importance of multidrug-resistant Acinetobacter species and Stenotrophomomas maltophilia as pathogens in seriously ill patients: geographic pat-terns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimi-crobial Surveillance Program (1997-1999) [J]. Clin Infect Dis, 2001,32(s2):s104-s113.

[7] 付瀛舟,杨立平,湛斌,等. 我院铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[J]. 中国药房,2017,28(5):607-610.

[8] 周廷栋,刘周,管世鹤. 我院2012-2016年铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物使用量变化相关性分析[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(6):376-379.

(收稿日期:2018-06-26)