

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[△]

付滢舟^{1*}, 杨立平¹, 谌 赞¹, 龚 倩¹, 谷秀梅², 朱 青¹, 符一岚¹, 曹丽芝^{1#}(1.湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院药学部, 长沙 410013; 2.湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院检验科, 长沙 410013)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0607-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.08

摘要 目的:为临床合理使用抗菌药物治疗铜绿假单胞菌(PA)感染提供参考。方法:回顾性分析我院2011—2015年PA的耐药率,并统计10种临床常用抗菌药物的使用强度(AUD),采用Spearman相关性分析考察两者的相关性。结果:我院2011—2014年共检出PA 1 011株,其各年度检出率均位列前5位;抗菌药物AUD排序前3位的为左氧氟沙星、头孢他啶和头孢哌酮钠他唑巴坦钠。哌拉西林钠他唑巴坦钠、左氧氟沙星、环丙沙星和美罗培南的AUD与PA耐药率呈正相关(r 分别为1.000、0.900、1.000和1.000, $P < 0.05$),头孢哌酮钠他唑巴坦钠的AUD与PA耐药率呈负相关($r = -0.900$, $P < 0.05$),亚胺培南西司他丁钠、头孢他啶、庆大霉素、氨曲南和阿米卡星的AUD与PA耐药率无相关性($P > 0.05$)。结论:抗菌药物AUD与PA耐药率之间存在一定的相关性,定期检测PA耐药率和抗菌药物的使用情况对临床治疗具有重要意义。临床应综合考虑细菌监测数据、药敏试验结果、抗菌药物使用量与耐药率的相关性等因素,慎重选择抗菌药物,以减少耐药PA的产生。

关键词 铜绿假单胞菌; 耐药性; 抗菌药物; 使用强度; 相关性

Analysis of the Correlation between Drug Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and Antibiotics Use Density in Our Hospital

FU Yingzhou¹, YANG Liping¹, CHEN Yun¹, GONG Qian¹, GU Xiumei², ZHU Qing¹, FU Yilan¹, CAO Lizhi¹ (1. Dept. of Pharmacy, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Changsha 410013, China; 2. Dept. of Clinical Laboratory, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for rational use of antibiotics to treat *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection in the clinic. **METHODS:** Resistant rate of PA in our hospital during 2011-2015 were analyzed retrospectively. Antibiotics use density (AUD) of 10 commonly used antibiotics were analyzed statistically, and the correlation of resistant rate with AUD was investigated by Spearman correlation analysis. **RESULTS:** One thousand and eleven strains of PA were isolated in our hospital during 2011-2014, detection rate of PA always occupied the top 5 place. Top 3 antibiotics in the list of AUD were levofloxacin, ceftazidime, cefoperazone sodium and tazobactam sodium. AUD of piperacillin sodium and tazobactam sodium, levofloxacin, ciprofloxacin and meropenem were positively correlated with resistant rate of PA (r were 1.000, 0.900, 1.000, 1.000, $P < 0.05$). AUD of cefoperazone sodium and tazobactam sodium were negatively correlated with resistant rate of PA ($r = -0.900$, $P < 0.05$). AUD of imipenem and cilastatin sodium, ceftazidime, gentamicin, aztreonam and amikacin had no correlation with resistant rate of PA ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** There is correlation between AUD of antibiotics and resistant rate of PA. It is of important significance to detect resistant rate of PA and the use of antibiotics regularly. Antibiotics should be selected cautiously in accordance with bacterial monitoring data, results of drug sensitivity tests, the amount and resistant rate of antibiotics, etc, in order to reduce resistant PA.

KEYWORDS *Pseudomonas aeruginosa*; Drug resistance; Antibiotics; Antibiotics use density; Correlation

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)为革兰氏阴性杆菌,是临床最常见的非发酵菌,可作为正常菌群附着于人体皮肤表面。PA可污染医疗器械,是医院获得性感染重要的条件致病菌^[1]。由于其具有比较特殊的细胞壁及细胞膜结构,耐药机制复杂,对众多抗菌

药物均可产生耐药,给抗感染治疗和医院感染防控带来挑战^[2-3]。本研究回顾性分析了我院2011—2015年PA的耐药情况,并考察了其常用抗菌药物使用量的相关性,以期临床合理用药和院内感染控制提供参考。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

所有菌株均分离自我院2011年1月—2015年12月送检的临床标本,包括痰液、血液、脓液、分泌物、尿液等。

△ 基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(No.14JJ4073)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0731-88651898。E-mail:305865058@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院感染。电话:0731-88651898。E-mail:12961850@qq.com

1.2 细菌鉴定与药敏试验

参照《全国临床检验操作规程》(第3版)^[4],采用TDR-L002型半自动微生物鉴定仪(湖南长沙天地人生物科技有限公司)对菌株进行培养、鉴定。使用药敏纸片(英国OXOID公司)和水解酪蛋白琼脂培养基(河南美凯生物科技有限公司)、采用纸片扩散(K-B)法进行药敏试验,质控菌株为铜绿假单胞菌ATCC 27853(国家卫生计生委临床检验中心)。药敏试验结果判定参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2011年的标准^[5]。

1.3 抗菌药物使用量统计

从医院信息系统(HIS)中提取我院2011年1月—2015年12月消耗的抗菌药物品种及其使用量,按照世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD)方法和原理,计算其使用强度(AUD)。各药物的DDD值参照《中国药典》(2015年版)和《新编药理学》(第17版)中的成人常用日剂量,用药频度(DDDs)=某抗菌药物年消耗量(g)/该药的DDD值,AUD=DDDs×100/(同期出院患者人数×同期患者平均住院天数)。

1.4 统计学处理

采用WHO细菌耐药监测中心推荐的WHONET 5.6软件分析耐药监测数据,采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。细菌耐药率的比较采用 χ^2 检验,抗菌药物AUD与耐药率的相关性采用Spearman相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌检出情况

2011—2015年,我院各年度分别检出病原菌1 751、1 645、2 812、2 880、3 247株,共12 335株;以革兰氏阴性杆菌为主(共7 438株,60.30%),其次为革兰氏阳性球菌(共2 857株,23.16%)和真菌(共2 040株,16.54%)。5年内,我院共检出PA 1 011株,其在各年度的检出率均位列前5位,详见表1。

表2 我院2011—2015年PA对常用抗菌药物的耐药情况(%)

Tab 2 Drug resistance of PA to commonly used antibiotics in our hospital from 2011 to 2015 (%)

抗菌药物	2011年		2012年		2013年		2014年		2015年		P
	敏感率	耐药率									
哌拉西林钠他唑巴坦钠	86.44	13.56	88.98	11.02	90.08	9.92	90.67	9.33	94.62	5.38	0.304
左氧氟沙星	100	0	98.20	1.80	96.54	3.46	89.24	10.76	84.62	15.38	<0.001
环丙沙星	96.70	3.30	96.00	4.00	90.73	9.27	89.78	10.22	86.82	13.18	0.043
美罗培南	100	0	99.20	0.80	96.56	3.44	95.11	4.89	83.72	16.28	<0.001
亚胺培南西司他丁钠	79.85	20.15	83.03	16.97	89.24	10.76	85.82	14.18	80.15	19.85	0.354
头孢他啶	76.70	23.30	72.80	27.20	81.61	18.39	87.11	12.89	92.31	7.69	0.003
头孢哌酮钠他唑巴坦钠	74.63	25.37	81.33	18.67	86.26	13.74	87.11	12.89	79.15	20.85	0.158
庆大霉素	83.30	16.70	87.90	12.10	88.55	11.45	90.22	9.78	95.38	4.62	0.109
氨曲南	48.30	51.70	67.90	32.10	79.91	20.09	78.03	21.97	69.92	30.08	<0.001
阿米卡星	100	0	96.80	3.20	98.47	1.53	95.98	4.02	98.45	1.55	0.394

2.2 抗菌药物AUD与PA耐药率的相关性分析

相关性分析结果显示,哌拉西林钠他唑巴坦钠、左氧氟沙星、环丙沙星和美罗培南的AUD与PA耐药率呈

表1 我院2011—2015年常见病原菌种类及分布
Tab 1 Types and distribution of common pathogens in our hospital from 2011 to 2015

年份	病原菌总数,株	PA,株(%)	大肠埃希菌,株(%)	白色假丝酵母菌,株(%)	金黄色葡萄球菌,株(%)	肺炎克雷伯菌,株(%)
2011年	1 751	121(6.91)	371(21.19)	207(11.82)	296(16.90)	284(16.22)
2012年	1 645	199(12.10)	316(19.21)	201(12.22)	219(13.31)	232(14.10)
2013年	2 812	262(9.32)	485(17.25)	407(14.47)	329(11.70)	301(10.70)
2014年	2 880	224(7.78)	468(16.25)	437(15.17)	236(8.19)	433(15.03)
2015年	3 247	205(6.31)	568(17.49)	511(15.74)	392(12.07)	334(10.29)
合计	12 335	1 011(8.20)	2 208(17.90)	1 763(14.29)	1 472(11.93)	1 584(12.84)

2.2 PA的标本来源

1 011株PA主要来源于痰液(589株,58.26%)、气管吸出物(231株,22.85%)、血液(56株,5.54%)、尿液(42株,4.15%)、导管(31株,3.07%)、分泌物(27株,2.67%)、胸腔及腹腔积液(24株,2.37%)和脓液(11株,1.09%)等临床标本。

2.3 PA的科室分布

1 011株PA来源于肿瘤外科(509株,50.35%)、肿瘤内科(264株,26.11%)和重症监护病房(ICU,238株,23.54%)。

2.4 PA耐药情况分析

PA对10种常用抗菌药物的耐药率普遍不高。2011—2015年,PA对左氧氟沙星、环丙沙星和美罗培南的耐药率逐年上升,对哌拉西林钠他唑巴坦钠和庆大霉素的耐药率逐年下降;对左氧氟沙星、环丙沙星、美罗培南、头孢他啶、氨曲南各年度的耐药率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2(敏感率为对抗菌药物敏感和中介的细菌占其总株数的比例)。

2.5 常用抗菌药物的AUD

2011—2015年,我院抗菌药物AUD排序前3位的抗菌药物品种均为左氧氟沙星、头孢他啶和头孢哌酮钠他唑巴坦钠;哌拉西林钠他唑巴坦钠的AUD逐年下降,环丙沙星和美罗培南的AUD逐年上升,详见表3。

正相关(r 分别为1.000、0.900、1.000、1.000, $P<0.05$),头孢哌酮钠他唑巴坦钠的AUD与PA耐药率呈负相关($r=-0.900$, $P<0.05$),亚胺培南西司他丁钠、头孢他啶、庆

大霉素、氨曲南和阿米卡星的AUD与PA耐药率无相关性($P>0.05$),详见表3。

表3 我院2011—2015年常用抗菌药物AUD及相关性分析

Tab 3 AUD and correlation analysis of commonly used antibiotics in our hospital from 2011 to 2015

抗菌药物	AUD, DDDs/(100人·d)					相关性分析	
	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	r	P
哌拉西林钠他唑巴坦钠	0.63	0.51	0.42	0.35	0.22	1.000	<0.001
左氧氟沙星	1.54	2.08	1.95	2.28	4.36	0.900	0.037
环丙沙星	0.08	0.11	0.13	0.17	0.18	1.000	<0.001
美罗培南	0.05	0.08	0.09	0.10	0.16	1.000	<0.001
亚胺培南西司他丁钠	0.15	0.14	0.17	0.16	0.18	-0.200	0.747
头孢他啶	1.56	1.74	1.91	0.90	0.26	0.700	0.188
头孢哌酮钠他唑巴坦钠	1.87	1.95	3.36	2.06	1.93	-0.900	0.037
庆大霉素	0.02	0.03	0.02	0.01	0.01	0.971	0.111
氨曲南	0.08	0.07	0.06	0.04	0.05	0.700	0.188
阿米卡星	0.09	0.23	0.37	0.10	0.11	0.100	0.873

3 讨论

PA感染是目前各级医院最严重的问题之一,尤其是多重耐药PA给临床治疗带来了极大的困难和挑战^[6-8]。研究表明,患者年龄、基础疾病、贫血、低蛋白血症、静脉置管和气管插管等侵入性操作、广谱抗菌药物的滥用是PA感染的主要危险因素^[9]。我院肿瘤患者因其自身免疫功能低下,再加之接受放化疗、介入疗法、清扫式手术或切除根治术等多种抗肿瘤治疗手段,有可能进一步损害其固有的免疫功能和生理防御屏障,因此成为PA易感人群^[10]。

本研究统计了我院2011—2015年的病原菌检出情况。结果显示,检出病原菌以革兰氏阴性杆菌为主,占60.30%;共检出PA 1 011株,且各年度PA检出率均位列前5位。我院PA主要来源于痰液和气管吸出物标本,主要分布于肿瘤外科。

我院PA感染患者初始治疗选择最多的是含酶抑制剂(如头孢哌酮钠他唑巴坦钠),其次是碳青霉烯类(如美罗培南、亚胺培南西司他丁钠);初始联用的抗菌药物主要为喹诺酮类(如左氧氟沙星和环丙沙星)和单环β-内酰胺类(如氨曲南)。因此,本研究以临床常用的10种抗PA药物(包括含酶抑制剂、碳青霉烯类、喹诺酮类、氨基糖苷类和单环β-内酰胺类等)为研究对象,在分析PA耐药率的基础上,初步探讨了抗菌药物AUD与耐药率的相关性。

3.1 含酶抑制剂

3.1.1 青霉素类与β-内酰胺酶抑制剂复合制剂 2011—2015年,PA对哌拉西林钠他唑巴坦钠的耐药率逐年下降,且低于全国细菌耐药监测网(CHINET)2007—2012年的监测结果^[11]。我院哌拉西林钠他唑巴坦钠AUD逐年下降,与我院2011年开展抗菌药物整治活动之

后、部分医师围术期不再使用该药有关。《铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识》^[11]指出,哌拉西林钠他唑巴坦钠抗菌谱广,对PA的抑制活性在青霉素类药物中最强,常作为敏感菌的首选用药之一。由于目前我院哌拉西林钠他唑巴坦钠的使用量较小[AUD<0.7 DDDs/(100人·d)],且耐药率<15%,因此哌拉西林钠他唑巴坦钠仍可作为我院PA感染的经验用药之一。但相关性分析结果显示,该药AUD与PA耐药率呈正相关($r=1.000, P<0.05$),提示临床仍需合理规范使用,谨防耐药菌株的产生。

3.1.2 头孢菌素类及与β-内酰胺酶抑制剂复合制剂 2011—2014年,PA对头孢哌酮钠他唑巴坦钠的耐药率逐年下降(由25.37%下降至12.89%),但在2015年又上升至20.85%,且该药AUD与PA耐药率呈负相关($r=-0.900, P<0.05$),可能与我院头孢菌素类抗菌药物品种繁多、抗菌药物之间存在交叉耐药,本研究样本量较小、随诊时间较短等因素有关。头孢他啶作为对PA作用最强的药物之一,对革兰氏阴性菌产生的多种β-内酰胺酶高度稳定^[12]。PA对头孢他啶的耐药率在2012年上升,后逐年下降,各年度耐药率均<30%。因此,头孢哌酮钠他唑巴坦钠和头孢他啶可作为我院PA感染的经验用药之一。

3.2 碳青霉烯类

由于碳青霉烯类药物抗菌谱广,且美罗培南又具有可通过血脑屏障等生理屏障的优势,故该类药物在我院神经外科、肝胆外科、妇瘤科应用较为广泛。本研究发现,2011—2015年,PA对美罗培南的耐药率逐年上升(由0上升至16.28%),且AUD与其呈正相关($r=1.000, P<0.05$);PA对亚胺培南西司他丁钠的耐药率先下降后上升(已接近20%),提示严格控制该类药物的临床使用已迫在眉睫。碳青霉烯类药物不应作为PA感染经验性治疗的常规一线药物,一般应在感染较重、头孢菌素类或含酶抑制剂疗效不佳时才选用^[12]。

3.3 喹诺酮类

2011—2015年,PA对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率均逐年上升,且其AUD与耐药率呈正相关(r 分别为0.900和1.000, $P<0.05$),与已有文献的结果^[13-14]基本一致。我院5年内左氧氟沙星的AUD均位列前3位,由于该药在肺、腹腔等组织中的药物浓度较高,故其在胸外科、胸内科、胸部放疗科等肺癌相关科室和妇瘤科使用率较高。有研究表明,喹诺酮类抗菌药物可诱导PA产生主动外排,使其外膜通透性降低,不仅可诱导PA对喹诺酮类药物耐药,还可导致PA对其他抗菌药物(如β-内酰胺类、氨基糖苷类)耐药^[15]。因此对于喹诺酮类药物的合理应用管理仍需加强,可通过抗菌药物专项点评、临床会诊等方式逐步减少以上科室对该类药

物的滥用。

3.4 氨基糖苷类

氨基糖苷类抗菌药物肾毒性较大,且在肺组织中药物浓度较低,不建议单独用于肺部感染,常见于联合用药^[1]。药敏试验结果显示,PA对阿米卡星的耐药率较低(<5%),且低于2007—2012年CHINET的监测结果^[11];PA对庆大霉素的耐药率逐年下降(<20%)。因此建议对肾功能无明显减退的患者在单药治疗效果不佳时可考虑联用氨基糖苷类,并密切监测其肾功能^[16]。

3.5 单环 β -内酰胺类

2011年,PA对氨曲南的耐药率高达51.70%,2012—2013年明显降低,其原因可能是在2012年《抗菌药物临床应用管理办法》^[17]开始实施后,氨曲南调整为特殊使用级抗菌药物,临床用量急剧减少,我院主要将其应用于对头孢菌素类药物过敏患者的围术期用药和明确的革兰氏阴性菌感染者的联合治疗。2014—2015年,由于革兰氏阴性菌检出率的上升,氨曲南的使用量增多,故PA对氨曲南的耐药率略有上升。氨曲南的重要特点是与其他 β -内酰胺类抗菌药物的交叉耐药少,对能水解碳青霉烯类抗菌药物的金属酶稳定^[18]。因此,氨曲南可用于对青霉素和头孢菌素过敏者以及产金属酶的革兰氏阴性菌感染者,但一般不单独使用该药抗PA感染,应联合其他抗PA的有效药物,以发挥协同作用^[1]。

综上所述,定期监测医院PA耐药率和抗菌药物AUD,对临床治疗具有重要意义。临床应综合考虑细菌监测数据、药敏试验结果、抗菌药物使用量是否与PA耐药性相关等因素,慎重选择抗菌药物,以减少细菌耐药的发生;此外,临床药师应定期发布有关抗菌药物使用的参考及警示信息,配合职能部门采取综合干预措施,以规范抗菌药物的临床使用。本研究仅对我院PA耐药性和抗菌药物使用的整体情况进行了统计、分析,在后续试验中,仍需对各科室的具体情况进行深入探讨,以指导其合理使用抗菌药物。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(1):9-15.

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

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

[4] 卫生部医政司.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:715-923.

[5] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*[S]. 2011-01-19.

[6] Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy[J]. *Expert Rev Ant Infect Ther*, 2010, 8(1):71-93.

[7] Koutsogiannou M, Drougka E, Liakopoulos A, et al. Spread of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clones in a university hospital[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(2):665-668.

[8] Barbier F, Wolff M. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: towards a therapeutic end?[J]. *Med Sci: Paris*, 2010, 26(11):960-968.

[9] 陈列彬,郭雪君,陈峰.医院获得性肺炎铜绿假单胞菌感染危险因素与耐药性分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(11):1082-1083.

[10] 殷海燕,郑伦和,段秋林.肿瘤患者铜绿假单胞菌医院感染的临床特点与耐药性[J].中华医院感染学杂志,2014,24(5):1061-1063.

[11] 陈越,孙景勇,倪语星,等.2012年中国CHINET铜绿假单胞菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(3):199-203.

[12] 李倩妮,王文军,周麒,等.2007—2011年某院铜绿假单胞菌耐药率变迁与抗菌药物使用强度的相关性分析[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(1):70-73.

[13] 于莹,何晓静,张智洁,等.2007—2010年左氧氟沙星用药频度与细菌耐药相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(7):1681-1683.

[14] Pakyz AL, Lee JA, Ababneh MA, et al. Fluoroquinolone use and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* is declining in US academic medical centre hospitals[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(6):1562-1564.

[15] 张海英,方翼,李玉珍,等.铜绿假单胞菌耐药率与常用抗菌药物用量的相关性分析[J].中国药房,2009,20(35):2752-2754.

[16] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则[M].2015年版.北京:人民卫生出版社,2015:44-45.

[17] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[S].2012-04-20.

[18] Lipp HP. Revival of selected well-tried antibiotics. Special features of the anti-infective agents penicillin G, fosfomicin, aztreonam and colistin[J]. *Med Monatsschr Pharm*, 2012, 35(10):367-377.

(收稿日期:2016-03-22 修回日期:2016-06-16)

(编辑:张元媛)