

# 专项整治后我院住院患者抗菌药物使用量与大肠埃希菌耐药率的变化及其相关性分析<sup>Δ</sup>

奚彩萍<sup>1\*</sup>,陶文婷<sup>1</sup>,承晓京<sup>2</sup>,李敏<sup>1</sup>,张焱<sup>3</sup>(1.南京医科大学附属常州妇幼保健院药事科,江苏常州 213003;2.南京医科大学附属常州妇幼保健院检验科,江苏常州 213003;3.南京中医药大学药学院,南京 210046)

中图分类号 R969.3;R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0204-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.15

**摘要** 目的:为指导临床抗菌药物合理应用提供参考。方法:从全国抗菌药物临床应用监测网提取我院2012年1月—2016年12月(抗菌药物专项整治后)住院患者的抗菌药物使用相关数据,统计各类抗菌药物及抗大肠埃希菌(*E. coli*)药物的用药频度(DDDs);统计同期*E. coli*的检出、产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)及耐药情况;采用Pearson检验考察抗菌药物DDDs与*E. coli*耐药率的相关性。结果:2012—2016年,我院住院患者使用DDDs最高的抗菌药物类别为头孢菌素类,其次为头霉素类和大环内酯类。抗菌药物的总DDDs基本呈下降趋势,但2016年略有反弹。2013年以后,大部分类别抗菌药物的DDDs与总DDDs的变化趋势基本一致;而青霉素类与β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂、头霉素类、碳青霉烯类、糖肽类药物的DDDs基本呈上升趋势。2012年,第二代头孢菌素是头孢菌素类药物中DDDs最高的一类;而从2013年起,第一代头孢菌素成为该类药品中DDDs最高的一类。抗*E. coli*药物包括哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、头孢西丁、氨曲南、美罗培南、庆大霉素、左氧氟沙星;2012年DDDs最高的是头孢曲松,而2016年则是头孢西丁;氨曲南的使用量减少最明显。2012—2016年,分别检出*E. coli* 110、132、104、131、243株;细菌产ESBLs率有所下降,分别为56.6%、57.0%、50.6%、48.4%、45.0%。*E. coli*对氨苄西林、头孢唑林、头孢曲松、复方磺胺甲噁唑的耐药率较高,对哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢西丁、亚胺培南、阿米卡星的耐药率较低;对哌拉西林钠他唑巴坦钠的耐药率与头孢曲松、氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星、头孢菌素类(第一、二代头孢菌素)、四环素类、喹诺酮类药物的DDDs和总DDDs呈正相关( $r$ 为0.880~0.929, $P<0.05$ );对头孢他啶的耐药率与头孢曲松、氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星、头孢菌素类(第一、二、三代头孢菌素)、四环素类、喹诺酮类药物的DDDs和总DDDs呈正相关( $r$ 为0.888~0.991, $P<0.05$ );对头孢吡肟的耐药率与氨基糖苷类药物的DDDs呈正相关( $r=0.901$ , $P<0.05$ );对庆大霉素的耐药率与青霉素类与β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂、头孢吡肟的DDDs呈负相关( $r$ 分别为-0.914、-0.921, $P<0.05$ );对亚胺培南的耐药率与头孢曲松、氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星、头孢菌素类(第一、二、三代头孢菌素)、氨基糖苷类、四环素类、喹诺酮类药物的DDDs和总DDDs呈负相关( $r$ 为-0.994~-0.878, $P<0.05$ );对所有抗*E. coli*药物的耐药率均与其各自的DDDs无关( $P>0.05$ )。*E. coli*产酶率与对庆大霉素的耐药率呈正相关( $r=0.955$ , $P<0.05$ ),而均与对其他药物的耐药率或DDDs无关( $P>0.05$ )。结论:经抗菌药物专项整治后,我院住院患者抗菌药物的总使用量基本呈下降趋势,结构亦有较大变化;耐药情况虽较为严峻,但细菌产酶率有所下降。临床仍应结合细菌耐药情况监测数据、药敏试验结果、抗菌药物使用量与耐药率的相关性等因素,慎重选择敏感的抗菌药物,以减少细菌耐药的发生。

**关键词** 抗菌药物;用药频度;大肠埃希菌;耐药率;相关性

## Changes in the Consumption of Antibiotics and Resistance Rate of *Escherichia coli* after Special Rectification as Well as Their Correlation Analysis in Inpatients of Our Hospital

XI Caiping<sup>1</sup>, TAO Wenting<sup>1</sup>, CHENG Xiaojing<sup>2</sup>, LI Min<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>3</sup> (1.Dept. of Pharmaceutical Affair, the Affiliated Changzhou Maternity and Child Health Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Changzhou 213003, China; 2.Dept. of Clinical Laboratory, the Affiliated Changzhou Maternity and Child Health Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Changzhou 213003, China; 3.School of Pharmacy, Nanjing University of TCM, Nanjing 210046, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational use of antibiotics in clinic. METHODS: The quarterly information about the consumption of antibiotics in inpatients of our hospital during Jan. 2012-Dec. 2016 were collected from Center for Antibacterial Surveillance. DDDs of various antibiotics and *Escherichia coli* were analyzed statistically; the detection of *E. coli*, producing ESBLs and drug resistance during the same period were also analyzed statistically. The correlation between DDDs of antibiotics and resistance rate was investigated by Pearson test. RESULTS: During 2012-2016, DDDs of cephalosporins was the

highest in inpatients of our hospital, followed by cephamicins and macrolides. Total DDDs of antibiotics showed a decreasing trend and a slight rebound in 2016. After 2013, DDDs of most antibiotics were basically same to the change of total DDDs.

<sup>Δ</sup> 基金项目:常州市妇幼保健院院级课题(No.常妇院[2016]45号-YJ2016019)

\* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:0519-81666315。E-mail:xping88538@sina.com



2.1.1 各类抗菌药物的DDDs 我院2012—2016年住院患者使用各类抗菌药物的DDDs及构成比见表1。由表1可见,头孢菌素类药物的DDDs占比最高,为70%左右;其次为头霉素类和大环内酯类药物。抗菌药物的总DDDs 2012年最高,2013年下降了75.9%,以后逐年略有下降,但2016年略有反弹。2013年以后,大部分类别抗

菌药物的DDDs与总DDDs的变化趋势基本一致;而青霉素类与β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂、头霉素类、碳青霉烯类、糖肽类药物的DDDs基本呈上升趋势。至2016年,上述药物类别的DDDs已接近或超过2012年的水平。

我院2012—2016年住院患者使用头孢菌素类药物

表1 我院2012—2016年住院患者使用各类抗菌药物的DDDs及构成比

Tab 1 DDDs and constituent ratio of various antibiotics in inpatients of our hospital during 2012-2016

抗菌药物类别	2012年		2013年		2014年		2015年		2016年	
	DDDs	构成比,%	DDDs	构成比,%	DDDs	构成比,%	DDDs	构成比,%	DDDs	构成比,%
青霉素类	2498.3	1.0	877.9	1.5	795.5	1.4	711.4	1.4	1300.7	2.2
青霉素类与β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂	605.5	0.2	570.6	1.0	743.3	1.3	745.2	1.5	900.2	1.6
头孢菌素类	182 041.4	74.8	42 080.1	71.9	39 754.8	69.8	33 467.2	65.2	38 519.9	66.5
头霉素类	10 776.8	4.4	7 663.0	13.1	9 323.9	16.4	11 015.7	21.5	11 071.5	19.1
单环β-内酰胺类	3 250.6	1.3	64.2	0.1	0	0	5.4	0.011	12.5	0.022
碳青霉烯类	562.3	0.2	266.2	0.5	519.0	0.9	436.5	0.9	557.3	1.0
氨基糖苷类	1 904.2	0.8	796.0	1.4	659.8	1.2	432.8	0.8	976.9	1.7
林可霉素类	227.0	0.1	139.0	0.2	179.0	0.3	3.3	0.006	83.0	0.1
四环素类	11 142.0	4.6	1 357.0	2.3	323.0	0.6	195.0	0.4	98.0	0.2
喹诺酮类	5 188.0	2.1	2 039.8	3.5	1 728.4	3.0	1 937.1	3.8	1 694.3	2.9
糖肽类	47.0	0.019	38.3	0.1	96.8	0.2	86.0	0.2	112.0	0.2
大环内酯类	25 144.9	10.3	2 657.8	4.5	2 792.7	4.9	2 273.9	4.4	2 639.6	4.6
合计	243 388.0	100	58 549.9	100	56 916.2	100	51 309.5	100	57 965.9	100

的DDDs见表2。由表2可见,2012年,头孢菌素类药物中第一、二、三代头孢菌素的DDDs较高,DDDs排序为第二代头孢菌素>第三代头孢菌素>第一代头孢菌素;2013年,除氧头孢烯类药物外,各类头孢菌素的DDDs均有所下降,下降幅度排序为第二代头孢菌素(89.4%)>第三代头孢菌素(77.0%)>第四代头孢菌素(68.2%)>第一代头孢菌素(61.6%)。从2013年起,第一代头孢菌素成为头孢菌素类药物中DDDs最高的一类,至2015年其用量已达第三代头孢菌素的3倍以上。

表2 我院2012—2016年住院患者使用头孢菌素类药物的DDDs

Tab 2 DDDs of cephalosporins in inpatients of our hospital during 2012-2016

头孢菌素类药物分类	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
第一代头孢菌素	54 193.8	20 813.0	23 191.9	20 443.0	21 709.2
第二代头孢菌素	67 713.5	7 168.4	7 129.6	5 957.6	8 714.3
第三代头孢菌素	59 796.5	13 766.3	8 774.4	6 130.2	7 199.3
第四代头孢菌素	302.5	96.3	158.2	652.8	666.5
氧头孢烯类	35.1	236.1	500.7	283.6	230.6
合计	182 041.4	42 080.1	39 754.8	33 467.2	38 519.9

2.1.2 抗E. coli药物的DDDs 2012—2016年,我院住院患者使用抗E. coli药物包括哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、头孢西丁、氨曲南、美罗培南、庆大霉素、左氧氟沙星,其DDDs见表3。由表3可见,2012—2016年哌拉西林钠他唑巴坦钠和头孢他啶的DDDs基本呈波浪式上升态势。2012年,抗E. coli药物DDDs最高的是头孢曲松,其次为头孢西丁、左氧氟沙星

和氨曲南,而头孢他啶的DDDs最低;2013年,除头孢他啶外,其他抗菌药物的DDDs均明显下降;2013年以后,头孢吡肟、头孢西丁和美罗培南基本呈大幅上升趋势;2016年,抗E. coli药物DDDs最高的是头孢西丁,其次为头孢他啶和头孢曲松,且前2种抗菌药物的DDDs超过了2012年的水平;氨曲南的临床使用量减少最明显,近年已鲜有使用。

表3 我院2012—2016年住院患者使用抗E. coli药物的DDDs

Tab 3 DDDs of anti-E. coli drugs in inpatients of our hospital during 2012-2016

抗菌药物品种	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
哌拉西林钠他唑巴坦钠	221.1	191.1	227.0	131.5	344.3
头孢他啶	25.8	383.8	5 015.9	2 784.3	3 537.3
头孢曲松	30 840.0	12 372.0	2 485.0	2 706.5	3 307.0
头孢吡肟	302.5	96.3	158.3	652.8	666.5
头孢西丁	10 776.8	7 663.0	9 323.9	11 015.7	11 071.5
氨曲南	3 250.6	64.3	0	5.4	12.5
美罗培南	562.3	266.3	517.8	436.5	557.3
庆大霉素	959.3	335.0	391.3	269.3	306.3
左氧氟沙星	3 278.0	1 074.8	883.0	691.6	693.8

## 2.2 E. coli对抗菌药物的耐药情况

我院2012—2016年住院患者送检的临床标本数分别为12 519、9 666、9 142、11 763、16 033份,分别检出E. coli 110、132、104、131、243株(阳性率分别为0.9%、1.4%、1.1%、1.1%、1.5%),是我院分离数量最多的病原菌。而其产ESBLs率有逐年下降的趋势,分别为56.6%、57.0%、50.6%、48.4%、45.0%。

2012—2016年 *E. coli* 对常用抗菌药物的耐药率见表4。由表4可见, *E. coli* 对氨苄西林、头孢唑林的耐药率相对较高, 前者在2014—2015年虽有所下降, 但在2016年又上升至83.5%。2012—2016年, 第三代头孢菌素中, *E. coli* 对头孢他啶的耐药率呈下降趋势, 且相对较低(低至14.4%); 对头孢曲松的耐药率一度虽有所下降, 但在2016年又上升至74.8%, 超过了2012年的70.4%。*E. coli* 对复方磺胺甲噁唑的耐药率与头孢曲松接近, 处于较高水平。*E. coli* 耐药率稍高的还包括氨苄西林钠舒巴坦钠、氨曲南、庆大霉素和左氧氟沙星(大多超过了30%), 其中部分药物的耐药率在2016年甚至有较大幅度的上升。对哌拉西林钠他唑巴坦钠和头孢吡肟的耐药率相对较低(<25%), 且基本呈逐年下降的趋势。*E. coli* 已有对亚胺培南耐药的菌株出现, 但对亚胺培南和阿米卡星的耐药率均不到5%, 仍保持着较高的敏感性。

### 2.3 抗菌药物 DDDs 与 *E. coli* 耐药率的相关性

我院2012—2016年住院患者使用抗菌药物 DDDs 与 *E. coli* 耐药率的相关性见表5。由表5可见, *E. coli* 对哌拉西林钠他唑巴坦钠的耐药率与头孢曲松、氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星、头孢菌素类(第一、三代头孢菌素)、四环素类、喹诺酮类药物的 DDDs 和总 DDDs 呈正相关( $r$  为 0.880~0.929,  $P < 0.05$ ); 对头孢他啶的耐药率与头孢曲松、氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星、头孢菌素类(第一、二、三代头孢菌素)、四环素类、喹诺酮类药物的 DDDs 和总 DDDs 呈正相关( $r$  为 0.888~0.991,  $P < 0.05$ ); 对头孢吡肟的耐药率与氨基糖苷类药物的 DDDs 呈正相关( $r = 0.901$ ,  $P < 0.05$ ); 对庆大霉素的耐药率与青霉素类与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的复合制剂、头孢吡肟的

表4 2012—2016年 *E. coli* 对常用抗菌药物的耐药率 (%)

Tab 4 Drug resistance rate of *E. coli* to commonly used antibiotics during 2012-2016 (%)

抗菌药物品种	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
氨苄西林	84.3	84.8	68.1	62.9	83.5
氨苄西林钠舒巴坦钠	35.7*	42.4	43.3	33.9	28.8
哌拉西林钠他唑巴坦钠	10.1	4.2	4.2	0.8	0
头孢唑林	84.5	84.1	78.4	80.3	86.0
头孢他啶	28.0	20.6	15.1	15.6	14.4
头孢曲松	70.4**	62.7	59.9	55.4	74.8
头孢吡肟	20.4	10.6	14.1	7.0	15.0
头孢西丁	6.4	6.0*	-	-	-
氨曲南	35.3**	29.0	33.7	19.7	36.6
亚胺培南	0	2.6	2.9	3.8	2.1
阿米卡星	0.9	4.3	2.9	0.8	2.1
庆大霉素	42.3	45.8	38.1	29.8	27.9
左氧氟沙星	36.9	38.9	22.1	23.7	47.1
复方磺胺甲噁唑	71.4	67.5	55.0	57.0	69.0

注:“-”为无数据;“\*”为某季度的监测数据(第一或四季度),“\*\*”为某2个季度的监测数据(第三、四季度),上述数据仅供参考

Note:“-” referring to the lack of data;“\*” referring to the resistance of a single quarter (the first or fourth quarter),“\*\*” referring to the resistance of two quarters (the third and fourth quarters), above data for reference only.

DDD呈负相关( $r$  分别为 -0.914、-0.921,  $P < 0.05$ ); 对亚胺培南的耐药率与头孢曲松、氨曲南、庆大霉素、左氧氟沙星、头孢菌素类(第一、二、三代头孢菌素)、氨基糖苷类、四环素类、喹诺酮类药物的 DDDs 和总 DDDs 呈负相关( $r$  为 -0.994~-0.878,  $P < 0.05$ ); 对所有抗 *E. coli* 药物的耐药率均与其各自的 DDDs 无关( $P > 0.05$ )。此外,相关性分析结果还显示, *E. coli* 产酶率与对庆大霉素的耐药率呈正相关( $r = 0.955$ ,  $P < 0.05$ ), 而均与对其他药物的耐药率或 DDDs 无关( $P > 0.05$ )。

表5 我院2012—2016年住院患者使用抗菌药物 DDDs 与 *E. coli* 耐药率的相关性

Tab 5 Correlation between DDDs of antibiotics and resistance rate of *E. coli* in inpatients of our hospital during 2012-2016

抗菌药物 DDDs	<i>E. coli</i> 耐药率									
	哌拉西林钠他唑巴坦钠		头孢他啶		头孢吡肟		庆大霉素		亚胺培南	
	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$
青霉素类与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的复合制剂 DDDs	-0.732	0.159	-0.760	0.136	-0.091	0.885	-0.914	0.030	0.314	0.607
头孢曲松 DDDs	0.909	0.032	0.991	0.001	0.694	0.193	0.626	0.259	-0.888	0.044
头孢吡肟 DDDs	-0.603	0.282	-0.410	0.493	-0.219	0.723	-0.921	0.026	0.203	0.743
氨曲南 DDDs	0.880	0.049	0.911	0.031	0.775	0.124	0.409	0.494	-0.902	0.036
庆大霉素 DDDs	0.925	0.025	0.899	0.038	0.828	0.083	0.475	0.419	-0.912	0.031
左氧氟沙星 DDDs	0.929	0.023	0.948	0.014	0.772	0.126	0.524	0.365	-0.904	0.035
第一代头孢菌素 DDDs	0.887	0.045	0.888	0.044	0.811	0.096	0.400	0.504	-0.908	0.033
第二代头孢菌素 DDDs	0.871	0.054	0.900	0.037	0.796	0.107	0.391	0.515	-0.914	0.030
第三代头孢菌素 DDDs	0.916	0.029	0.947	0.015	0.775	0.124	0.505	0.386	-0.912	0.031
头孢菌素类 DDDs	0.891	0.043	0.915	0.029	0.794	0.109	0.431	0.468	-0.914	0.030
氨基糖苷类 DDDs	0.806	0.099	0.856	0.064	0.901	0.037	0.390	0.517	-0.994	0.001
四环素类 DDDs	0.906	0.034	0.943	0.016	0.760	0.136	0.484	0.409	-0.902	0.036
喹诺酮类 DDDs	0.887	0.045	0.935	0.020	0.726	0.165	0.446	0.452	-0.878	0.049
总 DDDs	0.886	0.048	0.911	0.033	0.793	0.109	0.413	0.490	-0.913	0.030

### 3 讨论

#### 3.1 抗菌药物使用情况分析

由表1~表3可见,抗菌药物专项整治后,我院住院患者(尤其是2013年)的抗菌药物使用量发生了明显变化,总DDDs基本呈逐年下降的趋势,结构亦有较大变化。

头孢菌素类药物是一类广谱半合成抗生素,与青霉素类药物比较,该类物质具有抗菌谱广、耐青霉素酶、疗效好、毒性低、过敏反应少等优点,在抗感染治疗中具有十分重要的地位<sup>[10]</sup>,也是我院使用量最大的抗菌药物类别。专项整治后,头孢菌素类药物的DDDs基本呈下降趋势,但在2016年略有反弹。其中,使用最多的品种已由2012年的第二代头孢菌素变为2013年后的第一代头孢菌素,且2015年第一代头孢菌素的DDDs已超过第三代头孢菌素的3倍。这主要与专项整治后手术预防感染品种调整为以第一代头孢菌素为主有关<sup>[11]</sup>。近年来,我院头孢西丁(头霉素类)的DDDs有上升趋势,这可能是因为我院为妇科专科医院,头孢西丁是妇科围术期预防用药品种,其抗菌谱与第二代头孢菌素相似,对厌氧菌有效且对 $\beta$ -内酰胺酶稳定,适用于妇产科混合感染<sup>[10-11]</sup>。青霉素类药物的使用量虽然较小,且2013—2015年呈持续下降趋势,但其构成比似有上升趋势,这可能与该类抗菌药物是临床治疗革兰氏阳性链球菌和肠球菌感染的首选药物、临床较为常用有关<sup>[11]</sup>。2013年,大环内酯类药物的DDDs明显下降,由2012年的25 144.9降至2 657.8,并随后趋于稳定,这可能与其尚未入选围术期预防用药品种及近年来国内、外专家呼吁停止滥用该类物质(如阿奇霉素)等因素有关<sup>[12,13]</sup>。此外,喹诺酮类药物并非围术期预防用药品种,氨基糖苷类药物具有耳、肾毒性,四环素类药物具有肝、肾毒性并可导致骨发育不良,故均临床使用受限<sup>[14]</sup>。单环 $\beta$ -内酰胺类(氨基曲南)的使用量较少,可能与其为特殊使用级抗菌药物且抗菌谱较窄<sup>[11]</sup>、耐药率较高、为围术期次选药品种<sup>[12]</sup>等因素有关。其他特殊使用级抗菌药物如第四代头孢菌素和碳青霉烯类药物的DDDs于2013年显著下降后又大幅度或波动式上升,可能与严重或耐药菌感染患者治疗需要及某些品种滥用有关<sup>[11]</sup>。

另由表3可见,专项整治后抗*E. coli*药物结构亦有较大变化。2012年头孢曲松的DDDs居首位,随后大幅下降,可能与其不再属于妇科围术期预防用药品种、耐药率居高不下等因素有关<sup>[11]</sup>。氨基曲南、庆大霉素和左氧氟沙星的DDDs也下降较多,而哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢他啶、头孢吡肟和头孢西丁的DDDs 2013年后显著上升。至2016年,头孢西丁成为使用量最大的品种,头孢他啶DDDs由2012年的末位跃升至第2位,已超过了

头孢曲松。二者使用量的上升可能与其耐药率较低且临床需求量较大等因素有关。

#### 3.2 *E. coli*产酶及耐药情况分析

*E. coli*是临床常见的分离菌之一,也是肠道中革兰氏阴性杆菌的主要成员,常引起肠内、外感染,是腹泻和泌尿道感染的主要致病菌,同时还可引起菌血症、胆囊炎、肺炎和新生儿脑膜炎等<sup>[13]</sup>。该菌一般对抗菌药物敏感,但容易产生ESBLs。ESBLs质粒往往同时携带氨基糖苷类、喹诺酮类等耐药基因,呈现多重耐药<sup>[10]</sup>。为更好地考察专项整治后我院病区细菌耐药性的变迁情况,根据文献[9]的分层选择原则,笔者分析了*E. coli*对常用抗菌药物(包括不用于治疗*E. coli*感染的药物)的耐药情况。结果显示,2012—2015年我院临床送检的标本数量和*E. coli*的检出数量相对平稳,但2016年有所增加,可能与全面“二胎”政策实施后分娩数量大大增加等因素有关。专项整治后,我院*E. coli*产ESBLs率呈下降趋势,与文献[14]基本一致,且低于全国水平<sup>[15]</sup>。

由表4可见,*E. coli*对氨基苄西林、氨基苄西林钠舒巴坦钠、头孢唑林、头孢曲松、氨基曲南、庆大霉素、左氧氟沙星和复方磺胺甲噁唑等药物的耐药率较高,且下降趋势不明显;对其他常用抗菌药物的耐药率相对较低,且多有下降趋势。其中,*E. coli*对氨基苄西林的耐药率最高,提示该药已不适用于治疗*E. coli*感染<sup>[16]</sup>。对头孢唑林、复方磺胺甲噁唑的耐药率较高,这两种药物主要用于革兰氏阳性菌感染的治疗,对*E. coli*不敏感;氨基苄西林钠舒巴坦钠、头孢曲松、氨基曲南、庆大霉素和左氧氟沙星可用于治疗*E. coli*感染,但对于50% < 耐药率 < 75%的抗菌药物(如头孢曲松等),应参照药敏试验结果合理选择<sup>[12]</sup>; *E. coli*对哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢西丁、亚胺培南和阿米卡星仍保持较高敏感性,其耐药率及变化趋势与文献[7]接近,低于全国细菌耐药监测网结果<sup>[15]</sup>。这可能与我院作为专科医院以围术期预防用药为主、抗菌药品种及用量与非专科医院不同、临床送检标本偏少、病原菌数量及分布有自身特点等因素有关。

#### 3.3 抗菌药物使用量与*E. coli*耐药率的相关性分析

由于产ESBLs是*E. coli*耐药的重要原因之一,且ESBLs的出现是细菌在抗菌药物选择性压力下耐药基因突变的结果;当长期应用抗菌药物时,敏感菌株不断被杀灭,耐药菌株就会大量繁殖,并通过质粒传导,故认为抗菌药物使用量与细菌耐药率之间存在一定的相关性<sup>[7]</sup>。同时,某些抗菌药物的使用量还可影响细菌对其他抗菌药物的耐药率<sup>[17]</sup>。由于一些数据的缺失,本研究仅对部分抗菌药物(种类)的DDDs与*E. coli*耐药率的相关性进行分析。结果显示,*E. coli*对所有抗*E. coli*药物

的耐药率均与其各自的DDDs无关( $P>0.05$ );对哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢他啶的耐药率与头孢曲松、氨基曲南、庆大霉素等大多数抗 *E. coli* 药物的DDDs呈正相关,对头孢吡肟的耐药率与氨基糖苷类药物的DDDs呈正相关,与相关文献<sup>[17-18]</sup>结果基本一致。*E. coli* 的耐药机制主要表现为:产生水解酶或钝化酶,水解或修饰抗菌药物;改变抗菌药物的作用靶位;细菌细胞膜通透性改变;细菌主动外排功能增强,等等。大部分的多重耐药菌均会产生ESBLs<sup>[19]</sup>,提示哌拉西林钠他唑巴坦钠和头孢他啶的耐药率与其他药物的使用量有关,这除了与 $\beta$ -内酰胺类结构相似而具有相同的耐药机制外,还可能与细菌的多重耐药(如产ESBLs)有关。张任飞等<sup>[14]</sup>和Endimiani A等<sup>[20]</sup>的研究认为,第三代头孢菌素的使用量与产ESBLs菌株(率)相关,增加或减少第三代头孢菌素的使用量,可显著增多或减少产ESBLs菌株的检出数量。此外有研究指出,抗菌药物使用量对耐药率的影响可能存在一定的滞后性<sup>[14]</sup>,这可能也是本研究结果不同于文献[7]的原因之一,但仍有待于进一步的研究予以确证。本研究还发现,庆大霉素、亚胺培南的耐药率与某些抗菌药物的DDDs呈负相关。但笔者认为,并不能单纯地认为两者具有相反的作用关系,这可能是抗菌药物选择性压力、样本量偏小、部分数据缺失(有的耐药率数据仅为某个或某2个季度的结果)、研究时间不够长和交叉耐药等因素共同作用的结果<sup>[10]</sup>。

综上所述,经抗菌药物专项整治后,我院住院患者的抗菌药物总使用量基本呈下降趋势,结构亦有较大变化;细菌耐药情况虽较为严峻,但产酶率有所下降。这提示专项整治工作不仅可减少药品使用量,减轻患者负担,还可改善 *E. coli* 的产酶情况。今后临床仍应结合细菌耐药监测数据、药敏试验结果、抗菌药物使用量与耐药率的相关性等因素,慎重选择敏感的抗菌药物,以减少细菌耐药的发生。

## 参考文献

[1] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2004-08-19.

[2] 卫生部. 卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S]. 2009-03-25.

[3] 陶文婷,张克良,奚彩萍,等. 专项整治对我院剖宫产围术期抗菌药物使用情况的影响[J]. 药学与临床研究,2014,22(3):277-279.

[4] 陶文婷,章小燕,沈建峰,等. 持续干预措施对乳外科 I 类切口手术抗菌药物使用情况的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(1):161-164.

[5] HSU LY, TAN TY, TAM VH, et al. Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of gram-negative bacteria in Singaporean hospitals[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3):1173-1178.

[6] CHAOUCH C, HASSAIRI A, RIBA M, et al. Association between bacterial resistance and antimicrobial consumption[J]. *Ann Biol Clin:Paris*, 2014, 72(5):555-560.

[7] 阮燕萍,毛彩萍,郑小卫,等. 医院感染大肠埃希菌的耐药性与抗菌药物应用消耗量相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(11):2450-2452.

[8] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2014年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国执业药师,2016,13(2):5-6.

[9] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixteenth to twenty: fifth informational supplement*[S]. 2013-01-30.

[10] 张幸国,胡丽娜. 临床药物治疗学各论:上册[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:30.

[11] 《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:2015年版[S]. 2015-07-24.

[12] 苗常青. 阿奇霉素还能不能用[J]. 人人健康,2014(7):50.

[13] 王爱霞. 抗菌药物临床合理应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:39-40.

[14] 张任飞,潘淑,马瑜珊,等. 抗菌药物整治与病原菌耐药趋势变化相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(1):31-32.

[15] 李耘,吕媛,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín)2011-2012年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(3):261-276.

[16] 杨小琴,罗冰,陈霞陵,等. 大肠埃希菌临床分布和耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(1):130-131.

[17] 方欢,施惠海,郭水根,等. 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌耐药性与对多种抗菌药物使用量间的相关性分析[J]. 中国抗生素杂志,2011,36(10):778-782.

[18] LEE HS, LOH YX, LEE JJ, et al. Antimicrobial consumption and resistance in five gram-negative bacterial species in a hospital from 2003 to 2011[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(6):647-654.

[19] 虞春华,丁岚,柯慧,等. 大肠埃希菌耐药机制的研究进展[J]. 实验与检验医学,2017,35(2):215-218.

[20] ENDIMIANI A, PATERSON DL. Optimizing therapy for infections caused by enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007, 28(6):646-655.

(收稿日期:2017-02-20 修回日期:2017-06-14)

(编辑:张元媛)