

2010—2014年湛江中心人民医院肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物用量的相关性分析

何清华¹, 张亮², 曹堃¹, 郭卫^{1*}, 黎汉坤¹, 黄云平¹

1. 湛江中心人民医院, 广东 湛江 524037

2. 中山大学孙逸仙纪念医院 药学部, 广东 广州 510120

摘要: **目的** 分析湛江中心人民医院肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物用量的相关性, 为临床合理用药提供参考。**方法** 采用回顾性调查方法, 统计湛江中心人民医院 2010—2014 年 13 种抗菌药物的用药频度 (DDDs) 及同期肺炎克雷伯菌的耐药率, 采用 Pearson 法对肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物用量的相关性进行统计分析。**结果** 肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率与亚胺培南用量呈显著正相关, 与头孢噻肟用量呈显著负相关; 对莫西沙星的耐药率与头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁用量呈显著正相关; 对美罗培南的耐药率与头孢唑林、左氧氟沙星用量呈显著负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 肺炎克雷伯菌对抗菌药物耐药水平变化与抗菌药物用量存在相关关系, 临床应合理选用抗菌药物, 以减少或延缓耐药菌株的产生。

关键词: 肺炎克雷伯菌; 抗菌药物; 用药频度; 耐药性

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)07-0880-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.028

Correlation analysis on drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* and dose of antibiotics in Central People's Hospital of Zhanjiang from 2010 to 2014

HE Qing-hua¹, ZHANG Liang², CAO Kun¹, GUO Wei¹, LI Han-kun¹, HUANG Yun-ping¹

1. Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang 524037, China

2. Department of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* and dose of antibiotics in Central People's Hospital of Zhanjiang, and to provide reference for rational drug use. **Methods** Defined daily doses (DDDs) of 13 antibiotics and drug resistance rate of *K. pneumoniae* in Central People's Hospital of Zhanjiang from 2010 to 2014 were reviewed, retrospectively. The correlation between drug resistance of *K. pneumoniae* and dose of antibiotics were analyzed by Pearson method. **Results** The resistance rate of *K. pneumoniae* against imipenem had positive correlation with the dose of imipenem, and negative correlation with the dose of cefotaxime. The resistance rate against moxifloxacin had positive correlation with the doses of cefoperazone/sulbactam and ceftazidime. The resistance rate against meropenem had negative correlation with the doses of ceftazidime and levofloxacin, respectively ($P < 0.05$). **Conclusions** The resistance changes of *K. pneumoniae* have correlation with the doses of antibiotics. The proper choice of antibiotics could reduce or delay the development of antibiotic resistance.

Key Words: *Klebsiella pneumoniae*; antibiotics; defined daily doses; drug resistance

肺炎克雷伯菌是人类呼吸道及肠道的常居菌, 是引起院内获得性感染的常见条件致病菌, 在革兰阴性菌所致感染中占前 3 位^[1-2], 5 年来始终处于湛江中心人民医院临床分离病原菌株数的前 4 位。随着抗菌药物的广泛应用, 其多重耐药性日趋严重, 临床抗感染治疗的复杂性不断增加, 已成为抗感染

治疗的难题, 为临床合理使用抗菌药物带来了巨大的挑战^[3-4]。抗菌药物广泛大量使用的高选择性压力是细菌耐药的主要原因, 抗菌药物的使用量与病原菌耐药密切相关^[5-8]。本研究对湛江中心人民医院 2010—2014 年肺炎克雷伯菌耐药变化趋势和与抗菌药物使用量的关系进行探讨, 以期临床策略性

收稿日期: 2015-04-07

作者简介: 何清华 (1981—), 女, 广东省湛江市人, 主管药师, 本科, 从事医院药学工作。Tel: (0759)3157446 E-mail: zhheqh8109@163.com

*通信作者 郭卫 (1959—), 女, 广东省广州市人, 主任药师, 从事医院药学工作。Tel: 13729170203 E-mail: zjzyygyw@126.com

选用抗菌药物,降低细菌耐药水平提供依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源及药敏试验

菌株来自于湛江中心人民医院 2010 年 1 月—2014 年 12 月住院患者送检的各类临床标本,非重复菌株中分离出肺炎克雷伯菌 1 734 株。

采用法国生物梅里埃公司的 Vitek-32 全自动微生物细菌测定系统及配套试剂进行细菌鉴定、药敏试验和产酶菌检测,补充药敏试验采用琼脂扩散法,所用 Mueller Hinton 培养基、抗菌药物纸片均为英国 Oxoid 公司产品。质控标准菌为肺炎克雷伯菌 ATCC13883,由卫生部临床检验中心提供。按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)每年更新的标准进行药物敏感性试验的检测和判读。采用 WHO 细菌耐药性监测中心推荐的 Whonet 5.6 软件处理得出耐药率。

1.2 抗菌药物用量

通过医院信息系统(HIS)药房管理数据库,汇总 2010 年 1 月—2014 年 12 月住院患者的年使用抗菌药物量。抗菌药物分别来自肺炎克雷伯菌药敏试验推荐品种中的头孢菌素类、青霉素类、氟喹诺酮类、碳青霉烯类、氨基糖苷类及 β -内酰胺类复方抑制酶制剂。采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD)法,分析各种抗菌药物每年的用药

频度(DDDs)。DDD 的确定根据《卫生部抗菌药物临床应用监测网药品字典及 DDD 值》(2011 年 8 月)推荐的 DDD 值。DDDs 可反映不同年度的用药动态和用药结构,数值越大说明药物使用频率越高。

$DDDs = \text{某药品的年销售总量} / \text{该药品的 DDD 值}$

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件,对各年肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物用量进行 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 抗菌药物的使用情况

2010—2014 年,抗菌药物使用量的变化趋势不同,头孢唑林、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星 DDDs 平均值都较高,呈逐年上升趋势;DDDs 平均值较低的如阿莫西林/克拉维酸、头孢噻肟、氨曲南、亚胺培南。2012、2014 年头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星、莫西沙星、氨曲南等 DDDs 比其他年份有较多的增长。碳青霉烯类抗菌药物使用频率在逐年增高。见表 1。

2.2 肺炎克雷伯菌的耐药率

肺炎克雷伯菌对相应抗菌药物的耐药率总体呈波浪下降趋势,见表 2。2012、2014 年肺炎克雷伯菌对头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星、莫西沙星、氨曲南的耐药率高于其他年份,增长较明显,尤其莫西沙星耐药率增长 33.3%;肺炎克雷伯

表 1 2010—2014 年抗菌药物的使用情况
Table 1 Usage of antibiotics from 2010 to 2014

抗菌药物	DDDs					平均值
	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	
阿莫西林/克拉维酸	702.29	875.56	1 014.90	4 545.50	5 821.38	2 591.93
哌拉西林/他唑巴坦	1 972.03	3 203.93	7 931.73	7 332.76	8 540.36	5 796.16
头孢唑林	18 527.84	18 258.50	19 155.67	15 492.83	19 795.33	18 246.03
头孢他啶	4 573.75	7 257.11	14 840.38	12 354.63	7 494.13	9 304.00
头孢噻肟	931.75	554.25	397.25	130.00	164.25	435.50
头孢哌酮/舒巴坦	8 057.63	11 641.13	18 187.13	22 819.50	24 699.00	17 080.88
头孢西丁	1 639.84	3 671.09	9 486.25	9 105.67	8 409.50	6 462.47
左氧氟沙星	32 343.40	29 092.14	31 715.20	26 141.20	32 851.20	30 428.63
莫西沙星	3 894.00	2 493.00	2 314.00	2 537.00	4 012.00	3 050.00
阿米卡星	3 237.20	2 789.80	2 443.60	2 770.60	2 337.60	2 715.76
氨曲南	836.63	2 714.75	5 112.50	2 184.63	405.38	2 250.78
美罗培南	3 262.25	3 452.75	2 364.75	2 633.00	3 978.25	3 138.20
亚胺培南	479.00	577.13	1 340.00	2 931.50	2 902.75	1 646.08

表2 2010—2014年肺炎克雷伯菌的耐药率

Table 2 Resistant rates of *Klebsiella pneumoniae* from 2010 to 2014

抗菌药物	耐药率/%					平均值
	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	
阿莫西林/克拉维酸	62.2	55.2	68.9	47.8	56.4	58.1
哌拉西林/他唑巴坦	19.9	19.9	33.6	23.2	28.6	25.0
头孢唑啉	63.9	67.8	71.6	60.1	58.5	64.4
头孢他啶	60.2	57.1	68.8	52.5	54.2	58.6
头孢噻肟	57.8	56.7	69.8	56.1	55.3	59.1
头孢哌酮/舒巴坦	1.0	0.3	0.0	0.0	1.1	0.5
头孢西丁	50.0	21.9	33.3	16.7	66.7	37.7
左氧氟沙星	30.9	29.8	30.4	32.3	28.2	30.3
莫西沙星	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3	6.7
阿米卡星	15.8	7.4	9.2	11.0	8.2	10.3
氨曲南	58.1	58.4	69.9	52.6	53.6	58.5
美罗培南	0.0	0.9	0.2	1.7	0.3	0.6
亚胺培南	0.0	0.9	0.6	1.7	1.6	0.9

菌对头孢唑啉的耐药率平均值最高,大于64%;头孢噻肟、头孢他啶、氨曲南和阿莫西林/克拉维酸等其次,大于58%;哌拉西林/他唑巴坦、头孢西丁、左氧氟沙星的耐药水平接近25%;耐药率低于11%的分别是头孢哌酮/舒巴坦、莫西沙星、阿米卡星;美罗培南和亚胺培南保持较好的敏感性,平均耐药率低于1%。

2.3 肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物用量的相关性

肺炎克雷伯菌对13种抗菌药物的耐药率和DDDs值的相关性分析显示,肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率与亚胺培南用量呈显著正相关,与头孢噻肟用量呈显著负相关;对莫西沙星的耐药率与头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁用量呈显著正相关;对美罗培南的耐药率与头孢唑啉、左氧氟沙星用量呈显著负相关($P<0.05$)。其他各药使用量与耐药率之间数据无统计学意义。见表3。

3 讨论

肺炎克雷伯菌是产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的主要菌种之一,产ESBLs肺炎克雷伯菌日益增多,多重耐药菌株逐渐增强,它的耐药性变化可反映致病菌的变化趋势^[9]。2010—2014年这5年中,肺炎克雷伯菌的分离菌株数逐年增加,肺炎克雷伯菌对相应抗菌药物的耐药率2012年高于其他年份,而与其基本一致的是,同期肺炎克雷伯菌呈高耐药率的抗菌药物临床用药频度也较大,耐药水平增高可能与抗菌药物用量增加有关。2012年肺炎克雷伯菌对阿

莫西林/克拉维酸、头孢唑啉、头孢他啶、头孢噻肟、氨曲南的耐药率均超过65%,说明各药对肺炎克雷伯菌的敏感性差,可能存在严重的交叉耐药现象。5年中,头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南、亚胺培南、莫西沙星、阿米卡星等对肺炎克雷伯菌耐药率较低。头孢哌酮为酰化头孢菌素,对多数 β -内酰胺酶稳定性较差,而与舒巴坦合用后,可保护头孢哌酮不被 β -内酰胺酶水解,使抗菌谱扩大、抗菌作用增强。提示肺炎克雷伯菌耐药与抗菌药物用量的增加造成选择性压力有关。减少抗菌药物的使用,特别是少用超广谱抗菌药物,是减少耐药株的有效手段^[10]。

肺炎克雷伯菌的耐药率与抗菌药物用药频度相关分析表明,肺炎克雷伯菌的耐药率分别与亚胺培南、莫西沙星的用量呈高度正相关($P<0.05$),说明肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物临床用量关系密切,提示加强抗菌药物临床用药监管、控制抗菌药物用量能减少肺炎克雷伯菌耐药性的产生。

本研究显示,对亚胺培南耐药的肺炎克雷伯菌增长与亚胺培南用量呈显著正相关,提示亚胺培南的使用频度增加是导致自身耐药率增加的原因。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制复杂多样,因本身基因结构的多样性和可移动性使其进化产生多种耐药机制^[11]。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类耐药的最主要原因是细菌产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶^[9]。限制碳青霉烯类抗菌药物的使用权限,可

表3 肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物用量的相关性分析

Table 3 Correlation analysis on drug resistance of *K. pneumoniae* and dose of antibiotics

抗菌药物	<i>r</i>						
	阿莫西林/克拉维酸 维酸 DDDs	哌拉西林/他唑巴坦 巴坦 DDDs	头孢唑啉 DDD	头孢他啶 DDD	头孢噻肟 DDD	头孢哌酮/舒巴坦 坦 DDDs	头孢西丁 DDD
阿莫西林/克拉维酸	-0.595	-0.059	0.702	0.136	0.471	-0.360	-0.085
哌拉西林/他唑巴坦	0.225	0.816	0.428	0.704	0.499	0.591	0.788
头孢唑啉	0.838	-0.221	0.256	0.363	0.395	-0.491	-0.106
头孢他啶	0.688	-0.025	0.464	0.385	0.390	-0.346	0.029
头孢噻肟	-0.489	0.263	0.294	0.675	0.077	-0.056	0.348
头孢哌酮/舒巴坦	0.222	-0.247	0.563	-0.819	0.333	-0.149	-0.460
头孢西丁	0.319	0.129	0.749	-0.484	0.109	0.120	-0.094
左氧氟沙星	-0.228	-0.193	-0.858	0.344	0.098	-0.166	0.000
莫西沙星	0.749	0.513	0.525	-0.242	-0.463	0.598	0.305
阿米卡星	-0.282	-0.513	-0.211	-0.362	0.635	-0.493	-0.502
氨曲南	-0.670	0.044	0.417	0.489	0.276	-0.278	0.118
美罗培南	0.365	0.185	-0.883*	0.339	-0.554	0.374	0.321
亚胺培南	0.877	0.701	-0.351	0.318	-0.936*	0.876	0.682

抗菌药物	<i>r</i>						
	左氧氟沙星 DDDs	莫西沙星 DDDs	阿米卡星 DDDs	氨曲南 DDDs	美罗培南 DDDs	亚胺培南 DDDs	
阿莫西林/克拉维酸	0.740	0.030	-0.084	0.469	-0.243	-0.533	
哌拉西林/他唑巴坦	0.368	-0.172	-0.813	0.517	-0.321	0.381	
头孢唑啉	0.131	-0.618	0.004	0.847	-0.525	-0.697	
头孢他啶	0.468	-0.301	-0.080	0.727	-0.528	-0.540	
头孢噻肟	0.269	-0.487	-0.293	0.860	-0.697	-0.269	
头孢哌酮/舒巴坦	0.696	0.976*	0.169	-0.830	0.824	-0.041	
头孢西丁	0.863	0.892*	-0.195	-0.583	0.654	0.134	
左氧氟沙星	-0.696	-0.468	0.544	0.264	-0.755	-0.036	
莫西沙星	0.484	0.648	-0.599	-0.555	0.726	0.582	
阿米卡星	0.131	0.422	0.802	-0.339	-0.173	-0.292	
氨曲南	0.357	-0.454	-0.185	0.833	-0.564	-0.502	
美罗培南	-0.971*	-0.538	-0.008	0.063	-0.268	0.461	
亚胺培南	0.484	-0.117	-0.608	-0.176	0.166	0.891*	

* $P < 0.05$

有效降低耐碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的发生率，延缓产碳青霉烯酶菌株增加^[12]。肺炎克雷伯菌的耐药性变化与多种因素有关，但与临床广泛应用抗菌药物的关系尤为密切，提示严格控制超广谱、高效抗菌活性碳青霉烯类的使用，对于降低肺炎克雷伯菌的耐药率具有重要意义。

莫西沙星使用量与肺炎克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁耐药率均有显著相关性。与之相一致的是，2014 年头孢哌酮/舒巴坦、莫西沙星

DDD 比其他年份有较多的增长，而同期肺炎克雷伯菌对头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁、莫西沙星的敏感性明显降低。表明某些抗菌药物的使用频度可影响其他抗菌药物的耐药水平。这可能是革兰阴性菌存在独有的膜通透性下降介导的耐药机制^[13]，由于莫西沙星的大量使用，改变细菌细胞膜通透性，使细菌泵出机制加强，易造成多重耐药。提示减少莫西沙星的使用量，可减缓氟喹诺酮类耐药的发展。

抗菌药物使用量和肺炎克雷伯菌耐药水平之间

存在相关关系,肺炎克雷伯菌对某种抗菌药物的耐药率不仅与该抗菌药物的用量相关,同时与其他种类抗菌药物的用量也有相关性,即肺炎克雷伯菌的耐药率同时与多种抗菌药物的用量相关。提示合理控制抗菌药物使用量(限用、停用、轮换使用)对细菌耐药率的改变有至关重要的关系。研究表明,细菌产生耐药性的主要原因是抗菌药物用量的增加。抗菌药物限制使用策略可以明显地减少抗菌药物消耗量和细菌耐药率,远期效应可能改变细菌耐药机制以及重要医院耐药菌的播散。加强抗菌药物应用管理、用量评价,监测耐药模式,合理规范化使用抗菌药物,延缓细菌耐药性的产生或发展,为制定抗菌药物使用策略提供依据。

参考文献

- [1] 杨启文,徐英春,谢秀丽,等.全国10所医院院内与社区感染常见病原菌耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2009,19(9):1133-1138.
- [2] Ostholm-Balkhed A, Tärnberg M, Nilsson M, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and trends in antibiotic consumption in a county of Sweden [J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(11/12): 831-838.
- [3] Beirão E M, Furtado J J, Girardello R, et al. Clinical and microbiological characterization of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Brazil [J]. *Braz J Infect Dis*, 2011, 15(1): 69-73.
- [4] 罗燕萍,张秀菊,徐雅萍,等.产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的分布及其耐药性研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(1):101-104.
- [5] Loeffler J M, Garbino J, Lew D, et al. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units [J]. *Scand J Infect Dis*, 2003, 35(11/12): 843-850.
- [6] Mutnick A H, Rhomberg P R, Sader H S, et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53(2): 290-296.
- [7] 裴保香,郭绍来,王睿,等.大肠埃希菌耐药性与头孢菌素类用量变化的相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2004,14(4):373-376.
- [8] Cizman M, Srovin T, Pokorný M, et al. Analysis of the causes and consequences of decreased antibiotic consumption over the last 5 years in Slovenia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(5): 758-763.
- [9] 周华,李光辉,陈佰义,等.中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J].中华医学杂志,2014,94(24):1847-1856.
- [10] Albrich W C, Monnet D L, Harbarth S, et al. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* [J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10: 514-517.
- [11] 唐小红,朱卫民.肺炎克雷伯菌耐碳青霉烯类抗菌药的研究进展[J].国外医药:抗生素分册,2014,35(3):115-122.
- [12] Ikeda Y, Mamiya T, Nishiyama H, et al. A permission system for carbapenem use reduced incidence of drug-resistant bacteria and cost of antimicrobials at a general hospital in Japan [J]. *Nagoya J Med Sci*, 2012, 74(1/2): 93-104.
- [13] 蒺恒敏,马筱玲,张义永.喹诺酮类药物耐药机制及临床用药方案[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(2):154-157.