

• 医院药学 •

2009—2015年凉山州第二人民医院鲍曼不动杆菌的耐药性与抗菌药物用量的相关性分析

郭慧萍, 曾兆欣, 陈智超, 莫 超

凉山州第二人民医院 药剂科, 四川 西昌 615000

摘要: 目的 对2009—2015年凉山州第二人民医院鲍曼不动杆菌的耐药性与抗菌药物用量的相关性进行分析, 促进临床合理用药。方法 统计2009—2015年凉山州第二人民医院检验科鲍曼不动杆菌的分布及耐药性和抗菌药物的使用情况, 并对鲍曼不动杆菌的耐药性与抗菌药物用量的相关性进行统计分析。结果 共分离出鲍曼不动杆菌2 719株, 主要来源为痰液(75.62%), 分离株数逐年增加。鲍曼不动杆菌对各类抗菌药物的耐药率均呈上升趋势, 对左氧氟沙星耐药率的上升程度最大。对哌拉西林他唑巴坦、左氧氟沙星、替卡西林、头孢他啶、头孢吡肟的耐药率均接近50%。鲍曼不动杆菌对哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星和米诺环素的耐药率与左氧氟沙星的使用强度呈显著的正相关性。结论 合理使用抗菌药物对于降低鲍曼不动杆菌的耐药性具有重要意义, 应根据药物半衰期和药敏试验制定恰当的给药方案。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 耐药率; 抗菌药物; 使用强度

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)04-0537-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.031

Correlation analysis on drug resistance of *Acinetobacter baumannii* and dose of antibiotics in The Second People's Hospital of Liangshan Prefecture from 2009 to 2015

GUO Hui-ping, ZENG Zhao-xin, CHEN Zhi-chao, MO Chao

Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Liangshan, Xichang 615000, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between drug resistance of *Acinetobacter baumannii* and dose of antibiotics in The Second People's Hospital of Liangshan Prefecture from 2009 to 2015, and to promote rational drug use in clinic. **Methods** The distribution and drug resistance of *A. baumannii*, and the usage of antibiotics in Department of Pharmacy in The Second People's Hospital of Liangshan Prefecture from 2009 to 2015. The correlation between drug resistance of *A. baumannii* and dose of antibiotics were analyzed. **Results** Total 2 719 strains of *A. baumannii* were isolated, and the pathogenic bacteria (75.62%) was isolated mainly from sputum samples. The isolated strains of *A. baumannii* increased year by year. The drug resistance rate of *A. baumannii* against various kinds of antibacterial drugs was on the rise, and the drug resistance rate against levofloxacin increased the most. The drug resistance rate of *A. baumannii* against piperacillin/tazobactam, levofloxacin, ticarcillin, ceftazidime, and cefepime were almost 50%. The resistance rates of *A. baumannii* against piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, levofloxacin, and minocycline had significantly positive correlation with use density of levofloxacin. **Conclusion** It is of great significance to rational use antimicrobial drugs to reduce the drug resistance rate of *A. baumannii*. The appropriate dosage regimen should be made based on the half-life of drugs and drug sensitivity test.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; resistance rate; antibacterial drugs; use density

鲍曼不动杆菌是医源性感染常见病原菌之一, 该病原菌是仅次于大肠杆菌、铜绿假单胞菌的医源性感染病原菌。鲍曼不动杆菌是非发酵革兰阴性条件致病菌, 广泛存在于自然环

收稿日期: 2015-12-10

作者简介: 郭慧萍(1965—), 女, 山西平顺人, 副主任药师, 研究方向为医院药事管理。E-mail: pharmacyguohuiping@163.com

动杆菌是呼吸道、创口、脑膜炎、泌尿道以及菌血症感染的重要诱因,具有极强的天然固有耐药性,同时还具有极强的获得性耐药性,这使得鲍曼不动杆菌感染治疗难度较大,严重影响患者正常康复^[1]。对凉山州第二人民医院近 7 年分离的病原菌进行分析发现,鲍曼不动杆菌分离的菌株数始终处于前列,为常见病原菌。本院早期治疗时多选用联合用药治疗鲍曼不动杆菌感染,如 β -内酰胺类+氟喹诺酮类或 β -内酰胺类+氨基糖苷类方案。但伴随着各类抗菌药物的广泛使用,鲍曼不动杆菌耐药性日趋严重,这不仅增加了临床治疗的难度,也降低了患者满意度。目前,临床抗感染治疗的复杂性不断增加,为临床合理使用抗菌药物带来极大的挑战。本研究对凉山州第二人民医院 2009—2015 年检验科分离的鲍曼不动杆菌及其耐药情况进行统计分析,并对其与抗菌药物使用量的关系进行探讨,以期临床策略性选用抗菌药物,降低细菌耐药水平提供依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源

收集凉山州第二人民医院 2009 年 1 月—2015 年 12 月住院患者送检标本中分离的鲍曼不动杆菌,每例患者只取最早分离到的菌株。抗菌药物使用数据来源于本院信息系统。

1.2 方法

收集患者痰液、体液、血液标本,根据《全国临床检验操作规程》^[2]中的相关标准采用法国梅里埃 VITEK32 全自动细菌培养箱进行细菌分离培养,所有菌株采用美国 BD Phoenix100 全自动细菌鉴定仪进行微生物分析鉴定。药敏实验选用 2012 年版美

国临床和实验室标准协会 (CLSI) 推荐的 K-B 纸片扩散法,质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922 (南京便诊生物科技有限公司) 和铜绿假单胞菌 ATCC27853 (上海桑戈生物科技有限公司),操作严格按照仪器、试剂盒说明书标准。

根据药物限定日剂量 (DDD) 计算抗菌药物的用药频度 (DDDs),并根据平均每日百张床位所消耗抗菌药物的 DDDs 来计算使用强度 (AUD)。

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

$AUD = DDDs / \text{用药总天数} \times 100$

1.3 统计学分析

所有数据录入 Excel 2003 软件,在 SPSS 17.0 中进行统计分析,采用 Spearman 秩相关分析法进行相关性分析。

2 结果

2.1 鲍曼不动杆菌的来源分布

2009—2015 年共分离出鲍曼不动杆菌 2 719 株,鲍曼不动杆菌分离株数逐年增加,7 年间增长超过 1 倍。痰液、分泌物、尿液和血液中均检测出鲍曼不动杆菌,其主要来源为痰液,7 年的总构成比达 75.62%,其次为分泌物,总构成比为 17.14%,尿液和血液中分离数目较少,总构成比分别为 4.49%、2.76%,见表 1。

2.2 鲍曼不动杆菌的耐药率

2009—2015 年鲍曼不动杆菌对各类抗菌药物的耐药率均呈上升趋势,对哌拉西林他唑巴坦的耐药率由 2009 年的 33.88% 上升至 2015 年的 49.51%;对头孢哌酮舒巴坦钠的耐药率由 2009 年的 3.72% 上升至 2015 年的 13.40%;对头孢他啶的耐药率由

表 1 2009—2015 年鲍曼不动杆菌的来源分布

Table 1 Source distribution of *A. baumannii* from 2009 to 2015

年度	痰液		分泌物		尿液		血液		合计/株
	株数/株	构成比/%	株数/株	构成比/%	株数/株	构成比/%	株数/株	构成比/%	
2009 年	194	80.17	36	14.88	8	3.31	4	1.65	242
2010 年	237	76.70	58	18.77	10	3.24	4	1.29	309
2011 年	256	74.64	61	17.78	14	4.08	12	3.50	343
2012 年	295	74.49	66	16.67	19	4.80	16	4.04	396
2013 年	335	75.62	74	16.70	21	4.74	13	2.93	443
2014 年	354	75.16	82	17.41	23	4.88	12	2.55	471
2015 年	385	74.76	89	17.28	27	5.24	14	2.72	515
合计	2 056	75.62	466	17.14	122	4.49	75	2.76	2 719

2009 年的 38.02% 上升至 2015 年的 49.71%；对头孢吡肟的耐药率由 2009 年的 39.26% 上升至 2015 年的 51.46%；对左氧氟沙星的耐药率由 2009 年的 29.34% 上升至 2015 年的 49.71%。对哌拉西林他唑巴坦、替卡西林、头孢他啶、头孢吡肟的耐药率均接近 50%。见表 2。

2.3 常用抗菌药物的 AUD

哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南和美罗培南的 AUD 逐渐上升，头孢哌酮舒巴坦钠、米诺环素和阿米卡星的 AUD 呈下降趋势，左氧氟沙星、替卡西林的 AUD 在 2009—2011 年呈上升趋势，2012 年及以后又呈下降趋势。相比其他抗菌药物，左氧氟沙星的 AUD 最大，且仍呈上升趋势，见表 3。

2.4 鲍曼不动杆菌与抗菌药物 AUD 的相关性分析

2009—2015 年左氧氟沙星的 AUD 在各类常用

抗生素中位列第 1 位，显著高于其他抗生素。左氧氟沙星的 AUD 与鲍曼不动杆菌对各类抗生素耐药率的相关性见表 4，其中鲍曼不动杆菌对哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星和米诺环素的耐药率与左氧氟沙星的 AUD 呈显著的正相关性，且 $r > 0.8$ 。

3 讨论

鲍曼不动杆菌是一种广泛存在的革兰阴性菌，该病原菌在医院环境内具有极长的存活时间，极易诱发危重患者感染，影响患者正常康复。在对凉山州第二人民医院近 7 年内分离的病原菌进行分析发现，鲍曼不动杆菌的分离菌株数始终处于前列，为常见病原菌。鲍曼不动杆菌可从感染患者的血液、尿液、体液以及上呼吸道分泌物中分离出现，2009—2015 年共分离出鲍曼不动杆菌菌株 2 719 株，鲍曼不动杆菌分离株数逐年增加，7 年间增长超过 1 倍。

表 2 2009—2015 年鲍曼不动杆菌的耐药率

Table 2 Resistant rates of *A. baumannii* from 2009 to 2015

药品名称	2009 年		2010 年		2011 年		2012 年	
	株数/株	耐药率/%	株数/株	耐药率/%	株数/株	耐药率/%	株数/株	耐药率/%
哌拉西林他唑巴坦	82	33.88	127	41.10	149	43.44	184	46.46
头孢哌酮舒巴坦钠	9	3.72	14	4.53	17	4.96	36	9.09
头孢他啶	92	38.02	133	43.04	152	44.31	187	47.22
头孢吡肟	95	39.26	137	44.34	157	45.77	192	48.48
左氧氟沙星	71	29.34	131	42.39	149	43.44	183	46.21
替卡西林	103	42.56	137	44.34	156	45.48	187	47.22
米诺环素	21	8.68	87	28.16	120	34.99	154	38.89
阿米卡星	83	34.30	115	37.22	133	38.78	168	42.42
亚胺培南	63	26.03	82	26.54	98	28.57	133	33.59
美罗培南	61	25.21	85	27.51	103	30.03	137	34.60

药品名称	2013 年		2014 年		2015 年	
	株数/株	耐药率/%	株数/株	耐药率/%	株数/株	耐药率/%
哌拉西林他唑巴坦	212	47.86	230	48.83	255	49.51
头孢哌酮舒巴坦钠	49	11.06	61	12.95	69	13.40
头孢他啶	219	49.44	234	49.68	256	49.71
头孢吡肟	220	49.66	241	51.17	265	51.46
左氧氟沙星	214	48.31	229	48.62	256	49.71
替卡西林	217	48.98	235	49.89	254	49.32
米诺环素	178	40.18	191	40.55	215	41.75
阿米卡星	194	43.79	209	44.37	237	46.02
亚胺培南	157	35.44	176	37.37	198	38.45
美罗培南	159	35.89	172	36.52	196	38.06

表 3 2009—2015 年常用抗菌药物的使用强度
Table 3 Usage of common antibiotics from 2009 to 2015

抗菌药物	AUD						
	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
哌拉西林他唑巴坦	0.144 2	0.157 3	0.236 7	0.258 1	0.408 2	0.411 2	0.421 2
头孢哌酮舒巴坦钠	1.084 3	0.780 5	0.805 4	0.904 7	0.885 2	0.854 2	0.831 4
头孢他啶	0.108 4	0.220 9	0.317 5	0.356 2	0.567 4	0.581 8	0.601 9
头孢吡肟	0.037 5	0.038 6	0.047 8	0.044 6	0.051 8	0.052 2	0.056 5
左氧氟沙星	4.171 8	4.967 8	5.183 2	5.389 5	5.774 2	5.321 2	5.110 4
替卡西林	0.002 6	0.146 2	0.175 2	0.083 5	0.094 2	0.087 6	0.088 2
米诺环素	0.147 2	0.083 3	0.063 7	0.057 3	0.048 2	0.041 2	0.039 8
阿米卡星	5.187 3	1.478 2	1.084 3	0.887 3	0.801 2	0.677 6	0.599 8
亚胺培南	0.309 1	0.321 9	0.472 8	0.510 8	0.578 3	0.581 1	0.601 2
美罗培南	0.374 1	0.396 8	0.482 7	0.525 3	0.598 2	0.601 7	0.645 1

表 4 鲍曼不动杆菌耐药率与抗菌药物 AUD 的相关性分析
Table 4 Correlation analysis on drug resistance of *A. baumannii* and AUD of antibiotics

抗菌药物	<i>r</i>
哌拉西林他唑巴坦	0.855 7
头孢哌酮舒巴坦钠	0.621 3
头孢他啶	0.859 2
头孢吡肟	0.816 0
左氧氟沙星	0.884 3
替卡西林	0.779 7
米诺环素	0.901 9
阿米卡星	0.756 3
亚胺培南	0.646 8
美罗培南	0.752 5

痰液、分泌物、尿液和血液均检测出鲍曼不动杆菌，主要来源为痰液，7 年间总构成比达 75.62%。可以发现鲍曼不动杆菌已成为本院医源性感染的重要病原菌之一，本院面临着严峻的鲍曼不动杆菌感染防控形势。呼吸系统是鲍曼不动杆菌主要感染途径，有调查显示 55% 左右的鲍曼不动杆菌感染是通过呼吸系统进行^[3]，这也是本院鲍曼不动杆菌主要来源于痰液的根本原因。

鲍曼不动杆菌的耐药性与病菌自身多种耐药基因以及抗菌药物的滥用程度有关，因此临床将抗菌药物的 AUD 和广度纳为分析鲍曼不动杆菌等病菌耐药性的检测参数^[4]。本次研究中，2009—2015 年

本院各类抗菌药物的 AUD 变化不一，哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星、亚胺培南和美罗培南的 AUD 逐渐上升，头孢哌酮舒巴坦钠、米诺环素和阿米卡星的 AUD 呈下降趋势，替卡西林的 AUD 在 2009—2011 年呈上升趋势。2012 年及以后又呈下降趋势。相比其他抗生素，左氧氟沙星的 AUD 最大，且仍呈上升趋势。对 2009—2015 年鲍曼不动杆菌的耐药性进行分析发现，左氧氟沙星的耐药率由 2009 年的 29.34% 上升至 2015 年的 49.71%，上升程度最大，这与本院左氧氟沙星的 AUD 最大一致，这提示今后在抗菌药物的使用中，必须严格控制左氧氟沙星，避免该药不合理使用以及滥用。各类抗菌药物广泛应用甚至滥用是导致细菌对其耐药的根本原因，分析鲍曼不动杆菌对各类抗菌药物耐药率上升的原因可能与抗菌药物的大范围滥用有关，也可能与某些菌株内存在其他类型的 β -内酰胺酶有关^[5]。国外研究发现，部分 D 型 β -内酰胺酶可水解头孢菌素类抗菌药物，且可导致青霉素类抗菌药物失活^[6]。亚胺培南、美罗培南等归属于碳青霉烯类抗菌药物。有学者研究发现，具有碳青霉烯类抗菌药物耐药性的鲍曼不动杆菌存在外膜蛋白丢失情况，且 C 类头孢菌素酶表达增高^[7]，提示鲍曼不动杆菌碳青霉烯类抗菌药物耐药性可能与外膜蛋白丢失及头孢菌素酶生成有关。鲍曼不动杆菌具有 AdeABC 外排泵，这也可能是鲍曼不动杆菌碳青霉烯类抗菌药物耐药性的作用机制^[8]。头孢哌酮舒巴坦钠是复合制剂的一种，药物内含有的舒巴

坦钠可抑制多种细菌生成 β -内酰胺酶,以避免抗菌素水解^[9-10]。头孢哌酮则具有协调抗菌效用,两种药物联合使用对鲍曼不动杆菌具有独特的抑制效用,通常情况鲍曼不动杆菌的头孢哌酮舒巴坦钠耐药率较低,但一旦出现耐药将成为临床治疗的一大难点^[11]。

研究发现鲍曼不动杆菌对哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星和米诺环素耐药率与左氧氟沙星的AUD呈显著的正相关性,提示对左氧氟沙星耐药的鲍曼不动杆菌增长与左氧氟沙星用量呈显著正相关,这表明左氧氟沙星的使用频度增加是导致自身耐药率增加的原因,除此以外,左氧氟沙星的使用与鲍曼不动杆菌对头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星和米诺环素的耐药性有一定影响,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。

综上所述,合理使用抗菌药物,避免抗菌药物滥用是降低鲍曼不动杆菌耐药性的重要措施,实际抗菌治疗工作中,临床需根据药物半衰期及药敏试验来确定最终给药方案。

参考文献

- [1] 李临平,王正兰,郭慧芳,等.鲍曼不动杆菌感染及抗菌药物耐药趋势的研究[J].中国药物与临床,2015,15(12):1721-1723.
- [2] 叶应抚,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].第3版.南京:东南大学出版社,2006.
- [3] Freire A T, Melnyk V, Kim M J, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 68(2): 140-151.
- [4] 袁星,沈继录,徐元宏.120株临床分离鲍曼不动杆菌感染的分布和耐药性分析[J].现代预防医学,2011,38(10):1901-1903,1907.
- [5] 吴春阳,钱雪峰,顾国浩.多重耐药鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶基因型研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(13):1638-1639.
- [6] Orsini J A, Moate P J, Boston R C, et al. Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin following intravenous administration in healthy adult horses [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2005, 28(4): 355-361.
- [7] 张涛,季萍,张朝霞.2011—2012年我院临床病原菌分布及耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2014,39(1):71-76.
- [8] 周娇娇,朱惠莉.鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):446-450.
- [9] 刘春峰,赵辉.鲍曼不动杆菌临床分布及耐药分析[J].检验医学与临床,2011,8(14):1742-1743.
- [10] 肖美华,冯智勇.2012—2014年中山市陈星海医院鲍曼不动杆菌的分布及耐药性分析[J].现代药物与临床,2015,30(4):461-464.
- [11] 许静,普珍,孙增先,等.鲍曼不动杆菌对 β -内酰胺类药物耐药机制的研究[J].临床和实验医学杂志,2013,12(1):20-21,23.