

2013—2015 年南京市胸科医院呼吸科肺炎克雷伯菌的耐药性与抗菌药物用量的相关性分析

潘玉婷¹, 钱智磊¹, 李璧辰¹, 王洁^{1*}, 韩智云²

1. 东南大学医学院附属南京胸科医院 药学部, 江苏 南京 210029

2. 东南大学医学院附属南京胸科医院 医院感染管理科, 江苏 南京 210029

摘要: 目的 分析东南大学医学院附属南京胸科医院(南京市胸科医院)2013—2015 年呼吸科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 2013—2015 年呼吸科住院患者肺炎克雷伯菌的耐药率及 8 种抗菌药物的用药频度(DDDs), 采用 Pearson 相关法进行统计分析。结果 2013—2015 年肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率总体呈下降趋势。阿米卡星的用量与肺炎克雷伯菌对阿米卡星、氨曲南的耐药率高度正相关($P < 0.01$), 对头孢他啶、左氧氟沙星的耐药率正相关($P < 0.05$); 头孢吡肟的用量与肺炎克雷伯菌对头孢吡肟的耐药率正相关($P < 0.01$), 对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率正相关($P < 0.05$)。结论 呼吸科抗菌药物用量与肺炎克雷伯菌耐药率存在一定相关性, 临床应合理选择抗菌药物, 控制和减缓细菌耐药性的增长。

关键词: 肺炎克雷伯菌; 抗菌药物; 用药频度; 耐药性; 相关性

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2016)10 - 1668 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.037

Relationship between antibacterials dosage and drug resistance against *Klebsiella pneumoniae* in Department of Respiration of Nanjing Chest Hospital from 2013 to 2015

PAN Yu-ting¹, QIAN Zhi-lei¹, LI Bi-chen¹, WANG Jie¹, HAN Zhi-yun²

1. Department of Pharmacy, Nanjing Chest Hospital Affiliated to Medical College of Southeast University, Nanjing 210029, China

2. Hospital Infection-Control Department, Nanjing Chest Hospital Affiliated to Medical College of Southeast University, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between drug resistance against *Klebsiella pneumoniae* and antibacterials dosage in Department of Respiration of Nanjing Chest Hospital from 2013 to 2015, and provide reference for clinical rational drug use.

Methods Using retrospective survey method, the drug resistance rate of *K. pneumoniae* and DDDs of drug use of eight kinds of antibacterials were analyzed by Pearson correlation method. **Results** The resistance rate of *K. pneumoniae* to antibacterials was decreased in general from 2013 to 2015. Dosage of amikacin was highly positive correlation to *K. pneumoniae* resistant to amikacin and aztreonam ($P < 0.01$), and had positive correlation on those of levofloxacin and ceftazidime ($P < 0.05$). Dosage of cefepime had positive rate correlation to *K. pneumoniae* resistant to cefepime ($P < 0.01$) and cefoperazone / sulbactam ($P < 0.05$). **Conclusion** There is a certain correlation between the usage of antimicrobials and the drug resistance rate of *K. pneumoniae* in Department of Respiration, and the clinical application of antimicrobials should be rationally selected to control and slow down the growth of drug resistance.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; antimicrobials; DDDs; drug resistance; correlation

肺炎克雷伯菌是革兰阴性致病菌, 是呼吸道感染的重要病原体, 常引起重症肺炎, 还可引起泌尿道感染、胆道感染、败血症等严重疾病^[1],

其在东南大学医学院附属南京胸科医院(南京市胸科医院)临床分离率较高。随着抗菌药物的广泛应用, 细菌耐药性逐渐增长, 给临床治疗带来

收稿日期: 2016-08-07

基金项目: 南京市医学科技发展项目(YKK15167)

作者简介: 潘玉婷, 女, 药师, 研究方向为医院药学。Tel: 13814050949 E-mail: 115189993@qq.com

*通信作者 王洁, 女, 主任药师, 主要从事医院药学与临床药学研究。

极大困难^[2]。近年来的耐药性研究均是基于某地区或某医院的大样本量分析^[3]，并且呼吸道感染不论是医院感染还是社区感染均居首位，是感染监测的重点部位^[4]。南京市胸科医院是江苏省内最大的呼吸病专科医院，较综合性医院有更充足的样本量。本研究分析了南京市胸科医院2013—2015年呼吸科住院患者抗菌药物用药频度与肺炎克雷伯菌耐药率的相关性，为临床合理使用抗菌药物，降低呼吸科细菌耐药率，提供科学依据。

1 数据采集与方法

1.1 抗菌药物的使用情况

1.1.1 数据来源 数据来自医院信息系统（HIS）药房管理数据库，按季度收集2013—2015年呼吸科住院患者抗菌药物使用量数据，采用Excel软件对抗菌药物的使用情况进行汇总。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、氨基糖苷类和β-内酰胺酶抑制剂复合制剂。

1.1.2 方法 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季度的用药频度（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》推荐的DDD值^[5]。DDDs越大说明用药频度越高或累计用药时间越长。对同一通用名同一给药途径的药品均折算为相同单位后合并计算，作为该药的总消耗量，对同一品种不同途径的抗菌药物分别计算消耗量。

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

1.2 细菌耐药监测

1.2.1 数据来源 南京市胸科医院微生物检验室提供的2013—2015年从呼吸科住院患者送检的标本（痰、血液、尿液、胸腔积液、腹腔积液等）中分离的肺炎克雷伯菌，并排除同一患者重复送检标本。

1.2.2 方法 质控菌株克雷伯菌ATCC700603由国家卫生计生委临床检验中心提供。菌株鉴定采用VITEK 2 Compact全自动微生物分析系统。药敏试验采用纸片法（KB法），药敏试验结果判定标准为CLSI 2012版^[6]，试验结果采用WHONET 5.6软件统计分析，菌株耐药数据由医院感染管理科提供，每季度汇总一次。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件进行数据处理，将各季度肺炎克雷伯菌耐药率和抗菌药物的DDDs值用Pearson相关法进行相关性分析，采用相关系数*r*来表示，*r*>0.8为高度相关，**P*<0.05、***P*<0.01分别代表该相关性具有显著性和极显著性差异。

2 结果

2.1 抗菌药物的使用情况

2013—2015年，呼吸科住院患者抗菌药物使用量的变化趋势不同，左氧氟沙星DDDs值最高，哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶的DDDs值都较高，每个季度呈环比上升趋势；DDDs值较高的阿米卡星呈下降趋势；DDDs值较低的如头孢哌酮/舒巴坦呈下降趋势，头孢吡肟呈环比上升趋势，氨曲南、亚胺培南用量变化不大。见表1。

表1 住院患者的抗菌药物的用药频数
Table 1 DDDs of antibacterials for inpatients

抗菌药物	DDDs											
	2013年				2014				2015			
	1~3月	4~6月	7~9月	10~12月	1~3月	4~6月	7~9月	10~12月	1~3月	4~6月	7~9月	10~12月
氨曲南	366.50	465.88	408.00	390.38	461.38	320.13	315.00	434.88	330.50	303.00	421.75	225.00
阿米卡星	2 055.20	3 312.60	3 875.60	3 878.40	2 233.40	3 122.20	3 682.00	2 896.00	2 498.80	3 006.20	3 565.40	3 146.60
头孢吡肟	45.00	38.00	54.00	58.00	50.50	35.00	45.50	38.00	71.50	27.00	77.00	79.00
哌拉西林/ 他唑巴坦	2 029.86	2 392.07	2 178.86	1 902.50	2 930.07	2 903.64	3 033.57	2 787.86	3 116.43	3 235.07	3 512.93	2 912.64
头孢哌酮/ 舒巴坦	530.50	565.25	596.00	467.75	502.75	455.00	405.25	346.00	379.25	460.75	362.00	286.50
头孢他啶	1 215.25	1 564.75	1 331.25	1 467.00	1 467.75	1 403.50	1 524.75	1 347.75	1 720.00	1 710.25	1 772.25	1 883.25
亚胺培南	544.00	614.88	472.50	426.75	503.38	444.13	645.75	537.00	688.88	606.88	862.50	595.88
左氧氟沙星	16 637.40	22 005.40	21 730.20	18 345.60	19 189.80	20 789.20	23 402.40	19 504.40	21 688.60	25 677.99	25 249.80	18 849.41

2.2 肺炎克雷伯菌的耐药率

2013—2015 年,肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率总体呈下降趋势,见表 2。肺炎克雷伯菌对氨

曲南、阿米卡星、头孢他啶、左氧氟沙星、头孢吡肟的耐药率较高,耐药率较低的分别是哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦,对亚胺培南最敏感。

表 2 肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率

Table 2 Resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to antibacterials

抗菌药物	耐药率/%											
	2013 年				2014 年				2015 年			
	1~3 月	4~6 月	7~9 月	10~12 月	1~3 月	4~6 月	7~9 月	10~12 月	1~3 月	4~6 月	7~9 月	10~12 月
氨曲南	12.50	19.60	32.50	38.20	13.60	10.60	28.70	22.90	22.40	16.10	29.50	16.40
阿米卡星	10.50	23.90	33.60	34.70	9.20	13.80	23.00	11.40	19.80	11.30	22.50	17.10
头孢吡肟	3.10	6.50	23.50	22.10	12.10	2.40	9.30	15.70	20.90	8.90	24.50	14.80
哌拉西林/ 他唑巴坦	10.40	5.40	13.60	9.90	7.60	4.80	2.80	8.60	3.10	2.20	6.10	8.80
头孢哌酮/ 舒巴坦	0.00	0.00	12.80	7.40	10.60	0.00	4.70	7.00	7.50	0.90	13.60	4.90
头孢他啶	23.70	13.00	28.80	32.40	13.60	12.90	22.30	17.10	14.90	15.20	24.50	11.50
亚胺培南	6.30	6.50	9.10	5.90	4.50	1.20	0.00	0.00	6.00	1.80	11.80	3.30
左氧氟沙星	18.80	13.00	36.40	29.40	18.20	10.60	38.90	30.00	22.40	17.90	31.40	24.60

2.3 肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物用量的相关性

将肺炎克雷伯菌的耐药率与 8 种抗菌药物的使用强度进行 Pearson 相关性分析,结果阿米卡星的用量与肺炎克雷伯菌对阿米卡星、氨曲南的耐药率高度正相关 ($P < 0.01$),对头孢他啶、左氧氟沙星的耐药率正相关 ($P < 0.05$); 头孢吡肟的用量与肺炎克雷伯菌对头孢吡肟的耐药率正相

关 ($P < 0.01$),对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率正相关 ($P < 0.05$); 哌拉西林/他唑巴坦的用量与肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率负相关 ($P < 0.01$),对头孢他啶的耐药率负相关 ($P < 0.05$); 左氧氟沙星的用量与肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率负相关 ($P < 0.05$)。其他各药使用量与耐药率之间无统计学意义。见表 3。

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> 值							
	氨曲南 DDD _s	阿米卡 星 DDD _s	头孢吡肟 DDD _s	哌拉西林/他 唑巴坦 DDD _s	头孢哌酮/舒 巴坦 DDD _s	头孢他啶 DDD _s	亚胺培南 DDD _s	左氧氟沙 星 DDD _s
氨曲南	0.228	0.802**	0.343	-0.232	0.005	0.022	0.100	0.199
阿米卡星	0.138	0.819**	0.335	-0.416	0.250	0.027	-0.053	0.129
头孢吡肟	0.177	0.439	0.682**	0.069	-0.241	0.304	0.268	0.175
哌拉西林/ 他唑巴坦	0.289	0.112	0.215	-0.703**	0.321	-0.495	-0.476	-0.615*
头孢哌酮/ 舒巴坦	0.359	0.284	0.602*	0.170	-0.128	0.125	0.236	0.146
头孢他啶	0.241	0.510*	0.169	-0.507*	0.292	-0.377	-0.114	-0.068
亚胺培南	0.404	0.169	0.549	-0.156	0.307	0.111	0.368	0.110
左氧氟沙星	0.003	0.565*	0.372	-0.008	-0.229	-0.004	0.200	0.170

3 讨论

肺炎克雷伯菌是临床分离和医院感染的重要致病菌之一，其毒力强、致死率高。随着广谱抗菌素的广泛使用，细菌易产生超广谱 β -内酰胺酶、头孢菌素酶、氨基糖苷类修饰酶，对常用药物呈现出严重的多重耐药性^[7]。肺炎克雷伯菌耐药机制主要包括产生 β -内酰胺酶、生物被膜的形成、外膜孔蛋白的缺失、*gyrA*和*parC*基因变异、抗菌药物主动外排等^[8]，因此，合理选择抗菌药物，对提高抗感染治疗效果具有极其重要的意义。

3.1 抗菌药物的应用分析

本研究发现，2013—2015年南京市胸科医院呼吸科左氧氟沙星的DDD_s值一直保持最高水平，这可能与医生用药习惯、该类抗菌药物的特点有关。氟喹诺酮类药物主要作用于革兰阴性菌，且具有组织体液中浓度高、血浆消除半衰期长和1次/d给药的特点，因此在临床上广泛应用。

3.2 肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药情况分析

本研究发现，虽然面临日趋严峻的耐药局势，2013—2015年南京市胸科医院呼吸科肺炎克雷伯菌对大部分药物耐药率呈下降趋势，与医院结合原卫生部抗菌药物专项整治要求加强抗菌药物管理和院内感染控制密切相关。

本研究结果表明肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率一直保持较低水平，因此哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦是治疗肺炎克雷伯菌感染较好的选择。

本研究还发现肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率一直保持最低水平，对亚胺培南最敏感。亚胺培南等碳青霉烯类抗生素具有超广谱、高效抗菌活性，临床上往往将其作为治疗多重耐药菌感染的最后一道防线，属于“特殊使用级”抗菌药物，但是近年来，随着该类抗生素的长期、大量使用，在世界各地陆续发现了耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌，由于其常引起严重感染，且治疗困难，病死率高，已引起广泛关注^[9-11]。肺炎克雷伯菌主要是通过产生一种质粒介导的碳青霉烯酶，水解碳青霉烯类药物而产生耐药^[12-13]，故碳青霉烯类药物应用于严重和产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌感染的治疗。

值得引起注意的是，肺炎克雷伯菌对左氧氟沙星、氨曲南、阿米卡星、头孢吡肟和头孢他啶的耐药率相对较高，提示临床医师在经验性用药时应慎重选用上述药物，应结合药敏试验结果，选择有效

抗菌药物。

3.3 肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物用量的相关性分析

本研究结果表明，阿米卡星的用量与肺炎克雷伯菌对阿米卡星的耐药率高度正相关($P<0.01$)，提示阿米卡星的使用频度增加是导致自身耐药率增加的原因。肺炎克雷伯菌对氨基糖苷类耐药的主要机制是产氨基糖苷类修饰酶，该酶可修饰抗菌药物分子中某些保持抗菌活性所必需的基团，使其与作用靶位核糖体的亲和力大为降低而导致耐药。另外，阿米卡星的用量与肺炎克雷伯菌对氨曲南的耐药率高度正相关($P<0.01$)、对头孢他啶、左氧氟沙星的耐药率正相关($P<0.05$)，提示阿米卡星使用频度可以影响细菌对其他抗菌药物的耐药率，直接产生药物的耐药，并且具有多重耐药性和连锁性。因此，阿米卡星已经不适用于肺炎克雷伯菌所致感染的治疗。

头孢吡肟的用量与肺炎克雷伯菌对头孢吡肟的耐药率正相关($P<0.01$)，对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率正相关($P<0.05$)。提示肺炎克雷伯菌耐药性与头孢吡肟用量关系密切，头孢吡肟对肺炎克雷伯菌敏感性差，还可能存在交叉耐药现象。因此头孢吡肟已不适用于肺炎克雷伯菌感染的经验性治疗。

结果表明哌拉西林/他唑巴坦的用量与肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率负相关($P<0.01$)，而且肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率较低，提示哌拉西林/他唑巴坦应是治疗肺炎克雷伯菌轻中度感染的首选，哌拉西林为广谱半合成青霉素，对 β -内酰胺酶不稳定，哌拉西林与他唑巴坦联合应用能显著提高抗菌活性，值得作为临床治疗肺炎克雷伯菌感染的一线用药。

综上所述，呼吸科抗菌药物使用量和肺炎克雷伯菌耐药水平之间有一定的相关性，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对细菌耐药率的改变有着至关重要的作用。同时，医院要积极采取有效干预措施，如加强抗菌药物的应用管理、用量评价，加强细菌耐药性监测，提高病原的送检率，增加药敏试验品种，“轮换”使用抗菌药物等，促进抗菌药物的合理应用，延缓细菌耐药性的产生或发展。

参考文献

- [1] 徐安, 卓超, 苏丹虹, 等. 2005—2014 年 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 267-274.
- [2] 黄笑夏, 郑志勇, 林方芬. 2011—2012 年医院感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(14): 3444-3446.
- [3] 黄秋红, 何秀娟. 2012—2014 年首都医科大学昌平教学医院抗菌药物使用与细菌耐药性分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 66-69.
- [4] 张勤, 朱华云, 陈嘉莉. 医院住院患者医院感染现状与临床分布特点 [J]. 中国消毒学杂志, 2015, 32(7): 694-696.
- [5] 卫生部. 卫生部抗菌药物临床应用监测网药品字典及 DDD 值 [S]. 2011.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* [S]. 2012: M100-S22.
- [7] 贺晓珊, 梅传忠. 肺炎克雷伯菌耐药机制的研究进展 [J]. 西部医学, 2014, 26(1): 124-126.
- [8] 钟海琴, 蔡挺, 张顺. 肺炎克雷伯菌多药耐药机制研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(6): 735-738.
- [9] 刘衍伶, 胡龙华, 钟桥石, 等. 碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌的分布及耐药特性分析 [J]. 中国急救医学, 2015, 35(5): 426-429.
- [10] 杨金辉, 吕媛. 中国肺炎克雷伯菌碳青霉烯类抗生素耐药现状和流行病学分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(5): 323-326.
- [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): 115-118.
- [12] 彭乃杰, 林哈妮, 夏菲, 等. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌耐药机制和多位点序列分型研究 [J]. 检验医学, 2013, 28(9): 862-863.
- [13] 赵晓杰, 邓丽华, 施德仕, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药机制研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(17): 3851-3853.