

病原菌耐药性与抗菌药物消耗量相关性的研究进展

张金红¹, 房德敏^{1*}, 潘永卉²

1. 天津市天津医院 药学部, 天津 300211
2. 天津市人力资源和社会保障宣传教育中心, 天津 300211

摘 要: 病原菌耐药性是指细菌使抗菌药物治疗作用下降的一种状态。耐药菌的出现使临床感染性疾病的治疗难度增加, 抗菌药物的不合理使用是细菌耐药产生的主要原因, 全国范围内或区域医疗机构内有效的抗菌药物管理策略, 能够减少抗菌药物使用并逆转细菌耐药性的产生。国内外有关抗菌药物使用与病原菌耐药性相关性的研究较多, 国内缺少对全国性或区域性的研究数据。通过综述近年来国内外有关金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌及其他病原菌的耐药性与常用抗菌药物消耗量的相关性, 从宏观数据上把握两者间的关系, 以为医院感染的管理提供证据支持。

关键词: 病原菌耐药性; 抗菌药物; 相关性; 研究进展

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2017)08 - 1593 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.046

Research progress on the correlation between bacterial resistance and antibacterial consumption

ZHANG Jin-hong¹, FANG De-min¹, PAN Yong-hui²

1. Department of Pharmacy, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China
2. Tianjin Municipal Human Resources and Social Security Publicity and Education Center, Tianjin 300211, China

Abstract: Bacterial resistance refers to a state in which bacteria reduce the therapeutic effects of antimicrobials. Irrational use of antimicrobial agents is the major cause of increased antimicrobial resistance, and it has been proposed that effective antibiotic stewardship strategies nationwide or in local health-care settings would enable clinicians to reduce antibiotic use and reverse bacteria resistance. There are many studies on the correlation between antimicrobial use and pathogen resistance at home and abroad, but there is a lack of research data on national or regional in China. In this paper, the studies on the correlation between bacterial resistance (including *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae* and other pathogens) and antibacterial consumption in the recent years are reviewed. The relationship among them from the macro data should be grasped to provide evidence for the management of hospital infection.

Key words: bacterial resistance; antibacterial consumption; correlation; research progress

随着现代诊疗技术的不断发展及抗菌药物的广泛应用, 多重耐药菌、广泛耐药菌及全耐药菌逐年增多, 给临床感染性疾病的治疗带来极大挑战。探索抗菌药物消耗与病原菌耐药性之间的关系, 进而采取有效的方式加以控制, 成为医学及药学界迫切

解决的难题。近年来, 国内外学者对近 10 年某些抗菌药物代表品种的用量变化与同期某个或某类病原菌的相关性进行研究^[1-4], 也有极少数对抗菌药物用量对半年后细菌耐药率的影响^[5], 大多数国内研究是对单个医院^[6-9], 少数对某几十甚至几百个医院

收稿日期: 2017-05-25

作者简介: 张金红, 主管药师, 研究方向为临床药学与循证药学。E-mail: 157926636@qq.com

*通信作者 房德敏, 主任药师, 研究方向为药事管理与临床药学。E-mail: fdm_wx@126.com

或某地区的数据进行分析^[10-11]，国外也有对某个国家的整体数据进行研究^[12-14]，结果均显示两者有一定的相关性，但也有学者认为两者关系非常复杂^[15]。医院是耐药菌筛选的好地方，抗菌药物的过度使用被认为是促成这种情况的关键因素，细菌耐药性还与抗菌药物突变选择窗、药动学、耐药性（天然或获得性，包括基因水平转移的突变）有关。在医院范围内，限制、循环和混合策略使用抗菌药物，以及综合疗法可避免细菌耐药性的产生。本文就近年来国内外学者关于医院感染常见病原菌耐药性与抗菌药物消耗量的相关性进行综述，以期从宏观数据上得到两者的相关性关系，从而指导临床更加规范合理地使用抗菌药物。

1 革兰阳性菌耐药性与抗菌药物消耗量的相关性

医院感染常见的革兰阳性致病菌主要包括金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌和屎肠球菌等，它们能引起尿路感染、伤口感染和菌血症等多部位感染。葡萄球菌由于能产生β-内酰胺酶，可对β-内酰胺类药物产生不同程度的耐药性，粪肠球菌和屎肠球菌对头孢菌素类、氨基糖苷类、克林霉素和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑固有耐药^[16]，可供临床选择的抗菌药物较少，使得治疗感染和控制传播更加困难。因此，从影响细菌耐药的可控因素进行干预，减少细菌耐药性，希望能为临床感染的治疗提供更多的药物选择空间。

1.1 金黄色葡萄球菌

Crowcroft 等^[17]研究 1994 下半年与 1995 上半年比利时 50 家医院抗菌药物用量与耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）发生率的关系显示，院内 MRSA 发生率随头孢他啶和头孢磺啶钠、阿莫西林/克拉维酸和喹诺酮类使用的增加而增加，MRSA 发生率和抗菌药物总用量间未发现相关性。谢少玲等^[18]研究 2008—2013 年住院患者 6 年同期数据显示，第 3、4 代头孢菌素类、喹诺酮类、氨基糖苷类、克林霉素类和不耐酶青霉素类的使用强度（AUD）与 MRSA 耐药率有显著相关性；加酶抑制剂 AUD 与 MRSA 耐药率具有非常显著的负相关性。Rogues 等^[10]研究来自 2002 年法国 47 家医院的 12 188 株金黄色葡萄球菌与同期抗菌药物用量关系显示，环丙沙星和左氧氟沙星的消耗率和重症监护病房床位占比均会增加 MRSA 分离率，氟喹诺酮类的消耗率与金黄色葡萄球菌耐药率具有显著统计学意义。然而，Lai 等^[19]研究 2000—2009 年台湾大学医院医疗相关感染的

抗菌药物消耗量与同期金黄色葡萄球菌耐药率的相关性显示，随着广谱头孢菌素类（头孢噻肟、头孢曲松、氟氧头孢钠、头孢他啶、头孢吡肟、头孢匹罗）、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂和碳青霉烯类药物使用的增加，MRSA 的流行降低，两者具有显著相关性。

郭德芳等^[5]研究 2012—2015 年宜昌市夷陵医院抗菌药物 AUD 对半年后 MRSA 检出率及院内感染金黄色葡萄球菌耐药率的影响显示，院内感染金黄色葡萄球菌对阿奇霉素和红霉素的耐药率与大环内酯类 AUD 正相关，对克林霉素的耐药率与氨基糖苷类 AUD 正相关，对庆大霉素的耐药率与大环内酯类 AUD 和总 AUD 相关，抗菌药物选择性压力仍然是细菌产生耐药性的重要原因，降低 AUD 可减少感染金黄色葡萄球菌检出，降低其耐药率。

以上研究数据可知，金黄色葡萄球菌的耐药率与喹诺酮类、氨基糖苷类、克林霉素、不耐酶青霉素及大环内酯类的使用呈正相关，与碳青霉烯类使用呈负相关，与β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂和第 3、4 代头孢菌素使用的正负相关性不确定。合理控制喹诺酮类、氨基糖苷类、克林霉素、不耐酶青霉素及大环内酯类等药物的使用，可延缓并减少金黄色葡萄球菌的耐药性，降低 MRSA 的检出率。

1.2 粪肠球菌和屎肠球菌

Lai 等^[19]研究显示耐万古霉素肠球菌的流行增加与替考拉宁、广谱头孢菌素类、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂和碳青霉烯类药物消耗量的增加相关。叶云^[20]研究 2009—2013 年蚌埠市第三人民医院氟喹诺酮类抗菌药（包括 10 个品种）用药频度（DDDs）与细菌耐药率相关性结果显示，氟喹诺酮类 DDDs 与屎肠球菌耐药率负相关（ $r=-0.86$ ），与粪肠球菌耐药率显著正相关（ $r=0.95$ ）。

Arabestani 等^[21]研究伊朗西部肠球菌感染基因与耐药性相关性结果表明，肠球菌表面蛋白感染基因与屎肠球菌对环丙沙星、红霉素和四环素及粪肠球菌对氯霉素的耐药率均显著相关。透明质酸酶感染基因与屎肠球菌对替考拉宁和万古霉素的耐药率显著相关，聚集物质感染基因与屎肠球菌对万古霉素，粪肠球菌对氨苄西林和氯霉素耐药率显著相关。考虑到致病基因与肠球菌耐药率的相关性，侵袭性疾病相关感染因子的检测成为备受关注的重要问题。2015 年 CHINET 细菌耐药性监测显示^[22]，肠球菌属中粪肠球菌对多数测试抗菌药物（除氯霉素

外)的耐药率均显著低于屎肠球菌,两者中均有少数万古霉素耐药株,表型或基因型检测结果显示主要为 VanA 型、VanB 型或 VanM 型耐药。

因此,合理控制替考拉宁、广谱头孢菌素类、 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类和喹诺酮类药物的使用,以期减少耐药肠球菌及耐万古霉素肠球菌的产生。

2 革兰阴性菌耐药性与抗菌药物消耗量的相关性

国内外有关革兰阴性菌耐药性与抗菌药物消耗量相关性的报道较多的有肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等。2015 年 CHINET 细菌耐药性监测显示^[22],肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素仍高度敏感,绝大多数菌株的耐药率低于 10%,不动杆菌属(鲍曼不动杆菌占 93.4%)对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 62.0%、70.5%,肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类的耐药率仍呈上升趋势。

2.1 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌

Bergman 等^[23]研究 1997—2005 年芬兰不同地区的 20 家医院大肠埃希菌耐药率和门诊抗菌药物用量的相关性显示,呋喃妥因、头孢菌素类(头孢噻吩、头孢氨苄)用量与呋喃妥因耐药,阿莫西林用量与氟喹诺酮类耐药,氟喹诺酮类用量与氨苄西林耐药均具有显著统计学意义。阮燕萍等^[24]研究 2008—2014 年浙江省肿瘤医院住院患者感染大肠埃希菌对抗菌药物耐药性及相关抗菌药物消耗量的关系显示,喹诺酮类 AUD 与大肠埃希菌对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率、氨基糖苷类 AUD 与大肠埃希菌对妥布霉素、庆大霉素和阿米卡星的耐药率均呈显著相关。另有学者研究显示随着抗菌药物消耗的增加,血流感染中大肠埃希菌的耐药率增加^[13]。

徐小芳等^[25]研究 2011—2014 年上海市第二人民医院住院患者肺炎克雷伯菌耐药率与治疗用抗菌药物使用强度的相关性显示,肺炎克雷伯菌对头孢美唑、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南、亚胺培南的耐药率与头孢匹罗 AUD 呈正相关($P<0.01$);对美罗培南、亚胺培南、头孢美唑的耐药率与哌拉西林他唑巴坦 AUD 呈高度负相关($P<0.05$);对头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南的耐药率与头孢替安 AUD 高度负相关($P<0.01$);对头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南的耐药率与氨曲南 AUD 呈高度正相关。

Joseph 等^[4]研究 2010—2013 年 Jipmer 医院大肠

埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药性与静脉用抗菌药物消耗量的相关性统计分析显示,大肠埃希菌耐药性与庆大霉素、头孢曲松、环丙沙星和美罗培南消耗量正相关($P<0.05$)。肺炎克雷伯菌耐药性与庆大霉素、头孢他啶和美罗培南消耗量正相关($P<0.05$)。此外,除大肠埃希菌对阿米卡星耐药外,抗菌药物消耗量与大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药性呈线性关系。李新芳等^[26]研究南京医科大学附属苏州医院 2009—2014 年住院患者抗菌药物使用强度与同期肠杆菌科细菌耐药性的相关性表明,抗菌药物 AUD 与大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌总耐药率呈高度正相关;对头孢他啶、头孢吡肟的耐药率与头孢菌素类 AUD 呈显著正相关;对左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率和喹诺酮类 AUD 呈中度正相关。

由以上大多研究可知,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌与第 3、4 代头孢菌素类、喹诺酮类、氨基糖苷类及美罗培南的消耗正相关,临床治疗中应针对致病菌尽量选择窄谱抗菌药物,同时应适当控制给药疗程,合理控制上述抗菌药物的使用。

2.2 铜绿假单胞菌

Rogues 等^[10]研究来自法国 47 家医院的 6 370 株铜绿假单胞菌显示,头孢他啶、左氧氟沙星和庆大霉素的消耗率较高的医院中铜绿假单胞菌对头孢他啶的耐药率也较高。氟喹诺酮类药物使用和重症监护病房床位占比的增加,铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药率增加。氟喹诺酮类药物的使用率与铜绿假单胞菌的耐药率有显著统计学意义。裴保香等^[27]研究解放军总医院 5 年间 10 种抗菌药物年 DDDs 与铜绿假单胞菌的耐药率显示,庆大霉素、美罗培南、左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟年 DDDs 与铜绿假单胞菌耐药率差异有统计学意义($P<0.01$);哌拉西林、亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦差异有统计学意义($P<0.05$);左氧氟沙星 DDDs 与环丙沙星耐药率之间差异有统计学意义($P<0.01$)。Szőkely 等^[28]研究抗菌药物使用强度与耐碳青霉烯铜绿假单胞菌株检出率的相关性显示,耐碳青霉烯铜绿假单胞菌发生率与碳青霉烯和氟喹诺酮类药物使用存在相关性。李婷婷等^[29]研究锦州医科大学附属第一医院 2012—2015 年抗菌药物 DDDs 与铜绿假单胞菌的耐药情况显示,头孢他啶 DDDs 与铜绿假单胞菌耐药率呈正相关。头孢他啶、异帕米星、亚胺培南、左氧氟沙星对铜绿假单胞菌交叉耐药率影响较大,这几种药物使用量增加时,铜绿假单胞

菌对其同类药物的耐药率呈上升趋势。Mladenovic-Antic 等^[30]研究塞尔维亚最大的一家三甲医院 10 年间铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物消耗的相关性结果表明,铜绿假单胞菌对阿米卡星和庆大霉素的耐药性与氨基糖苷类药物 AUD 存在显著相关性。对亚胺培南的耐药性与碳青霉烯类 AUD 存在显著相关性,而对美罗培南耐药呈现显著相关趋势。对碳青霉烯类的耐药性与所有 β -内酰胺类(头孢吡肟、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦)抗菌药物的使用存在很好的相关性。

综上所述,铜绿假单胞菌的耐药性与头孢他啶、左氧氟沙星和庆大霉素等药物使用呈正相关,耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的耐药性与碳青霉烯类药物、头孢他啶、喹诺酮类、头孢吡肟和哌拉西林/他唑巴坦的消耗正相关。在临床抗感染治疗中,对于同等治疗效果的情况下,选药时可优先选择同类药物中对耐药率影响较小的药物。

2.3 鲍曼不动杆菌

Song 等^[31]研究 2001—2009 年南京医科大学附属医院头孢菌素类药物消耗与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性结果表明,鲍曼不动杆菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南/西司他丁、阿米卡星、左氧氟沙星和美罗培南的耐药性与头孢美唑和头孢霉素类(包括头孢美唑、头孢西丁和头孢米诺)呈正相关,这些抗菌药物涉及 β 内酰胺类、碳青霉烯类、氨基糖苷类和喹诺酮类,此外,鲍曼不动杆菌对这些药物的耐药率与鲍曼不动杆菌对许多抗菌药物的耐药率相关。这 4 类抗菌药物可能存在交叉耐药性,导致鲍曼不动杆菌的多重耐药性。骆松梅等^[32]对 2006—2010 年鲍曼不动杆菌与抗菌药物 AUD 同期相关性研究结果表明,氨曲南、亚胺培南/西司他丁、氨苄西林/舒巴坦 AUD 与鲍曼不动杆菌耐药率具有一般正相关性 ($P < 0.05$),头孢哌酮/舒巴坦 AUD 与鲍曼不动杆菌耐药率具有显著正相关性 ($P < 0.01$)。

Cao 等^[33]研究南京医科大学附属医院碳青霉烯类消耗与鲍曼不动杆菌耐药性结果表明,鲍曼不动杆菌对亚胺培南耐药性与亚胺培南/西司他丁、美罗培南和碳青霉烯类总消耗量显著相关;鲍曼不动杆菌对美罗培南耐药性与碳青霉烯类消耗量显著相关。此外,亚胺培南/西司他丁,美罗培南和碳青霉烯类总消耗量与鲍曼不动杆菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、阿米卡星和左氧氟沙星

的耐药性相关。

综上所述,鲍曼不动杆菌的耐药性与头孢美唑、头孢米诺、头孢哌酮舒巴坦、氨苄西林、氨曲南、亚胺培南及美罗培南消耗均正相关,临床抗感染治疗中应合理控制上述药物的消耗量。

2.4 阴沟肠杆菌

Muller 等^[34]研究 1999—2002 年头孢曲松的消耗与阴沟肠杆菌对头孢菌素类药物耐药率的相关性显示,阴沟肠杆菌对头孢菌素类的耐药率从 24.3% 升至 29.6%,而头孢菌素类的处方用药数量没有变化。头孢曲松使用率从 64.3% 升至 77.6%,而头孢噻肟使用率从 35.7% 降至 22.4%。统计分析显示阴沟肠杆菌对头孢菌素类药物的耐药率与头孢曲松使用存在相关性,与其他头孢菌素类无关。头孢曲松使用每增加 1 DDD/(1 000 人·d⁻¹),阴沟肠杆菌对头孢菌素类耐药率增加了 1.36%。裴保香等^[35]研究解放军总医院 2001—2006 年抗菌药物 DDDs 与阴沟肠杆菌耐药率的相关性显示,阴沟肠杆菌对阿米卡星的耐药率与阿米卡星和环丙沙星 DDDs 呈高度正相关性。

由以上研究可知,阴沟肠杆菌的耐药率与头孢曲松、阿米卡星和环丙沙星的消耗正相关,在阴沟肠杆菌耐药性显著增加的情况下,合理选择抗菌谱相当的替代品种,适当控制上述药物的消耗量。

3 其他病原菌耐药性与抗菌药物消耗量的相关性

其他病原菌主要包括支原体、衣原体、病毒及真菌等。目前,国内多项成人社区获得性肺炎流行病学调查结果显示,肺炎支原体是我国成人获得性肺炎的重要致病原之一,其对大环内酯类药物的高耐药率是我国获得性肺炎病原学有别于其他多数国家的另一特点,但其仍对多西环素或米诺环素、喹诺酮类药物敏感^[36-37]。支原体也是性传播疾病的主要病原体,其耐药性近年来不断变化,有学者对 1996、2003 年非淋菌性尿道炎患者泌尿生殖道支原体感染和不同药物敏感性的 7 年前后变化分析显示,支原体对红霉素、多西环素的耐药率下降,对喹诺酮类药物的耐药率持续在高水平,对交沙霉素、原始霉素的耐药率仍很低^[38]。杨健等^[39]研究 424 例患者 112 份解脲支原体耐药性与抗菌药物消耗量的相关性显示,2002—2003 年环丙沙星和氧氟沙星 DDDs 连续两年排前 2 位,其支原体耐药率亦位居第 1、2 位,分别达 89.3%、47.3%。常用抗菌药(环丙沙星、氧氟沙星、克拉霉素、多西环素、阿奇霉

素、四环素、交沙霉素、红霉素) DDDs 与支原体耐药率之间存在明显的相关性和平行关系, 且支原体的耐药率主要与上一年度的相关药物成人剂型的消耗量呈显著相关, 而与当年的药物消耗相关关系不明显, 说明病原体产生耐药性需要一定的时间, 呈滞后性。

李春风等^[40]研究显示, 84.03% (121/144) 院内真菌感染与抗菌药使用有相关性, 抗菌药物应用过广、过新, 预防性用药时间过长及过多地使用酶抑制剂复合剂易导致真菌大量滋生致病, 成为院内感染的主要危险因素。孙成春等^[41]研究 2009—2013 年抗菌药物 (亚胺培南、美罗培南、比阿培南、头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦) 和抗真菌药物 (氟康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净) AUD 与同期曲霉菌阳性率变化相关分析显示, 亚胺培南与氟康唑 AUD 显著正相关, 比阿培南与伏立康唑 AUD 显著正相关, 比阿培南和伏立康唑 AUD 均与曲霉菌阳性率有显著正相关性, 其他抗菌药物、抗真菌药物 AUD 与曲霉菌阳性率无显著相关性。

4 结语

抗菌药物选择性压力仍然是细菌产生耐药性的重要原因, 抗菌药物的不合理应用会增加细菌的耐药性, 增加医院感染的发病率, 造成药物和经济的浪费, 国内外研究成果为掌握抗菌药物消耗量与细菌耐药性的相关性提供了可靠的依据。但细菌的种类、抗菌药物品种统计范围存在一定的局限性, 统计学方法也缺乏统一的标准。大多研究以某类药物或某一细菌的某时间段为研究对象, 难以宏观体现一个地区乃至整个国家中两者的量化关系。

我们国家非常重视抗菌药物的临床应用以及遏制细菌耐药工作, 原卫生部、国家中医药管理局和中国人民解放军总后勤部卫生部于 2005 年 8 月联合建立了“全国抗菌药物临床应用监测网”和“全国细菌耐药监测网”, 为及时掌握全国抗菌药物临床应用和细菌耐药形势, 为研究制定抗菌药物临床应用管理政策提供了科学依据。2015 年我国修订并形成了《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》, 2016 年国家卫计委、发展改革委等 14 个部门联合印发了《遏制细菌耐药国家行动计划(2016—2020 年)》, 旨在从国家层面多个领域打出组合拳, 有效遏制细菌耐药。但这些是对抗菌药物应用及细菌耐药分别监测, 缺乏有关区域性或全国性的细菌耐药与抗菌药物消耗之间关系的数据监测系统, 全面的多因素

分析、设计严谨周密的前瞻性大样本的临床研究、统一标准的统计学方法以及抗菌药物对各类细菌耐药性的影响程度及获益、医院用药的个体化等必将成为未来的研究重点和趋势。

总之, 只有及时了解细菌的耐药性变迁及抗菌药物使用情况, 对症用药, 才能保持抗菌药物的疗效, 减少细菌耐药的发生。同时要加强卫生及消毒隔离等感控措施。抗菌药物的循环使用在一定范围内可减低病原微生物的耐药率, 在医院细菌耐药管理中有实际应用价值^[42]。临床工作中, 严格执行国家抗菌药物使用管理的相关政策法规, 医师和药师应严格掌握抗菌药物的使用指征, 尤其控制第 3、4 代头孢菌素类、喹诺酮类和碳青霉烯类等对多种细菌耐药性均呈正相关性药物的使用, 同时结合本医院细菌耐药性的特点, 参考药效学、药动学参数、抗菌谱、抗菌特性、不良反应等方面, 根据半衰期及抗菌药物后效应制定出最佳给药方案。有规律地轮换、限制使用与细菌耐药呈相关性的抗菌药物, 当某种抗菌药物消耗量大, 且与细菌耐药率成正相关时, 可考虑暂停该药物, 换用另一种交叉耐药影响小且有效的抗菌药物, 这也是目前国际上控制和预防耐药菌产生的一种有效的方法, 对于规范医疗机构抗菌药物的合理应用发挥积极的作用。

参考文献

- [1] Goel N, Wattal C, Oberoi J K, *et al.* Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(7): 1625-1630.
- [2] Ku N S, Choi J Y, Yong D, *et al.* Correlations between aminoglycoside consumption and aminoglycoside resistance in Gram-negative bacteria at a tertiary-care hospital in South Korea from 2001 to 2011 [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(4): 394-395.
- [3] Guo W, He Q, Wang Z, *et al.* Influence of antimicrobial consumption on gram-negative bacteria in inpatients receiving antimicrobial resistance therapy from 2008-2013 at a tertiary hospital in Shanghai, China [J]. *Am J Infect Control*, 2015, 43(4): 358-364.
- [4] Joseph N M, Bhanupriya B, Shewade D G, *et al.* Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(2): DC08-DC12.
- [5] 郭德芳, 程昌会, 付春静, 等. 抗菌药物使用强度对半

- 年后医院感染金黄色葡萄球菌耐药率的影响 [J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(1): 36-40.
- [6] Iosifidis E, Antachopoulos C, Tsivitanidou M, *et al.* Differential correlation between rates of antimicrobial drug consumption and prevalence of antimicrobial resistance in a tertiary care hospital in Greece [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008, 29(7): 615-622.
- [7] 林志强, 张国伟, 王大璇, 等. 我院细菌耐药率变迁与抗菌药物用量的相关性研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(2): 75-80.
- [8] 桑军侠, 刘艳, 谷华伟, 等. 2011-2014年安阳市肿瘤医院抗菌药物应用与细菌耐药相关性分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(2): 206-209.
- [9] 蒋媛, 孙秀颖. 2013—2015年天津市人民医院病原菌的耐药性和抗菌药物用量的相关性分析 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 2045-2051.
- [10] Rogues A M, Dumartin C, Amadéo B, *et al.* Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, 28(12): 1389-1395.
- [11] Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, *et al.* Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010 [J]. *Infection*, 2013, 41(2): 415-423.
- [12] Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, *et al.* Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant *Enterobacteriaceae* infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010 [J]. *Euro Surveill*, 2011, 16(40): 38-44.
- [13] Skjøl-Rasmussen L, Olsen S S, Jensen U S, *et al.* Increasing consumption of antimicrobial agents in Denmark parallels increasing resistance in bloodstream isolates [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 40(1): 86-88.
- [14] Brady M, Cunney R, Murchan S, *et al.* *Klebsiella pneumoniae*, bloodstream infection, antimicrobial resistance and consumption trends in Ireland: 2008 to 2013 [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(11): 1777-1785.
- [15] Cantón R, Horcajada J P, Oliver A, *et al.* Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2013, 31(Suppl 4): 3-11.
- [16] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing* [S]. 2016: M100-S26.
- [17] Crowcroft N S, Ronveaux O, Monnet D L, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospital [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999, 20(1): 31-36.
- [18] 谢少玲, 李平, 刘永刚, 等. 抗菌药物使用强度与金黄色葡萄球菌耐药率的相关性分析 [J]. 解放军药学报, 2015, 31(2): 167-169.
- [19] Lai C C, Wang C Y, Chu C C, *et al.* Correlation between antimicrobial consumption and resistance among *Staphylococcus aureus* and enterococci causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009 [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(2): 265-271.
- [20] 叶云. 氟喹诺酮类抗菌药使用频度与常见细菌耐药率的相关研究 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(7): 424-427.
- [21] Arabestani M R, Nasaj M, Mousavi S M. Correlation between infective factors and antibiotic resistance in *Enterococci* clinical Isolates in west of Iran [J]. *Chonnam Med J*, 2017, 53(1): 56-63.
- [22] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015年CHINET细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-694.
- [23] Bergman M, Nyberg S T, Huovinen P, *et al.* Association between antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(3): 912-917.
- [24] 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.
- [25] 徐小芳, 王蓉, 叶顾萍, 等. 肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用强度的相关性研究 [J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(1): 44-48.
- [26] 李新芳, 顾华芳, 顾永华, 等. 肠杆菌科细菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1): 16-18.
- [27] 裴保香, 秦攀, 罗燕萍, 等. 铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物用量变化的相关性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(7): 993-995.
- [28] Székely E, Bucur G, Vass L, *et al.* Antimicrobial use and its correlations with the frequency of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in a hospital setting [J]. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*, 2010, 55(2): 179-186.
- [29] 李婷婷, 韩冠英. 某院铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物使用量的相关性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(19): 1689-1693.
- [30] Mladenovic-Antic S, Kocic B, Velickovic-Radovanovic R, *et al.* Correlation between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting: a 10-year study [J]. *J Clin Pharm*

- Ther*, 2016, 41(5): 532-537.
- [31] Song W, Cao J, Mei Y L. Correlation between cephamycin consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii* at a university hospital in China from 2001 to 2009 [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49(12): 765-771.
- [32] 骆松梅, 廖彩霞, 叶鸿斌, 等. 鲍氏不动杆菌耐药与抗菌药物使用强度的相关性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(13): 3222-3224.
- [33] Cao J, Song W, Gu B, *et al*. Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a university-affiliated hospital in China [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(1): 96-102.
- [34] Muller A, LopezLozano J M, Bertrand X, *et al*. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(1): 173-177.
- [35] 裴保香, 吴启北, 郭秀娥. 阴沟肠杆菌的耐药性与抗菌药物使用量的相关性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(8): 1147-1149.
- [36] Liu Y, Ye X, Zhang H, *et al*. Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(5): 2160-2162.
- [37] 尹玉东, 曹彬, 王辉, 等. 北京地区成人社区获得性肺炎患者中肺炎支原体耐药情况的多中心调查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(12): 954-958.
- [38] 杨文林, 杨健, 叶婷, 等. 治疗支原体感染药物敏感性 7 年前后比较 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2004, 4(3): 168-169.
- [39] 杨健, 杨文林, 黄新宇. 原体耐药性与抗菌药消耗量相关性研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(3): 156-158.
- [40] 李春风, 李江, 邓航, 等. 144 例真菌感染与抗菌药使用的相关性 [J]. 华夏医学, 2004, 17(4): 519-520.
- [41] 孙成春, 于莉莉, 李继霞, 等. 抗菌药物和抗真菌药物使用强度与曲霉菌阳性率相关性分析 [J]. 医药导报, 2016, 35(4): 415-418.
- [42] 于立江, 陈敬阳. 药物循环使用对细菌耐药监测管理的效果分析 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(31): 91-93.