

2017—2020 年克拉玛依市中心医院抗菌药物使用强度与分离菌耐药性变化情况

赵俊芳¹, 刘亚君², 王 喆¹, 彭雪芹¹, 张卫东^{1*}, 肖桂荣^{3*}

1. 克拉玛依市中心医院 药学部, 新疆 克拉玛依 834000

2. 克拉玛依市中心医院 检验科, 新疆 克拉玛依 834000

3. 四川大学华西医院 药学部, 四川 成都 610000

摘要:目的 分析克拉玛依市中心医院 2017—2020 年住院患者常见分离菌分布及耐药率的变迁情况, 为指导抗菌药物临床合理应用提供依据。方法 收集 2017—2020 年克拉玛依市中心医院住院患者抗菌药物使用情况及分离菌, 分析主要分离菌对常见抗菌药物的耐药率变化趋势。结果 2017—2019 克拉玛依市中心医院抗菌药物使用率和使用强度呈下降趋势, 4 年共有分离菌 12 135 株, 其中革兰阳性菌 2 567 株, 占 21.15%; 革兰阴性菌 6 310 株, 占 52.00%; 真菌 3 258 株, 占 26.85%。居前 5 位的分离菌分别是白色假丝酵母菌 (19.59%)、大肠埃希菌 (16.84%)、肺炎克雷伯菌 (13.33%)、鲍曼不动杆菌 (8.71%) 和铜绿假单胞菌 (7.94%)。主要分离菌对常用抗菌药物耐药率总体呈下降趋势, 肠杆菌科细菌对临床常用抗菌药物耐药性下降最明显。结论 克拉玛依市中心医院分离菌逐年增加, 耐药率有下降趋势, 抗菌药物临床应用基本合理, 但需完善真菌检测能力。

关键词: 抗菌药物; 分离菌; 耐药率; 白色假丝酵母菌; 大肠埃希菌; 肺炎克雷伯菌; 鲍曼不动杆菌; 铜绿假单胞菌

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)10-2168-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.10.036

Changes in intensity of antibiotics use and drug resistance of isolated bacteria in Karamay Central Hospital from 2017 to 2020

ZHAO Jun-fang¹, LIU Ya-jun², WANG Zhe¹, PENG Xue-qin¹, ZHANG Wei-dong¹, XIAO Gui-rong³

1. Department of Pharmacy, Karamay Central Hospital, Karamay 834000, China

2. Department of Laboratory Medicine, Karamay Central Hospital, Karamay 834000, China

3. Department of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610000, China

Abstract: **Objective** To analysis the distribution of common isolates in hospitalized patients and the changes in drug resistance rates in Karamay Central Hospita from 2017 to 2020, to provide a basis for guiding the rational clinical application of antibacterial drugs. **Methods** The use of antibiotics and isolates of inpatients in the hospital from 2017 to 2020 were collected, and the trend of resistance to common antibiotics of the main isolates was analyzed. **Results** The use rate and intensity of antibacterial drugs have shown a downward trend. A total of 12 135 strains were isolated in 4 years, of which 2 567 were gram-positive bacteria, accounting for 21.15%, 6 310 were gram-negative bacteria, accounting for 52.0%, and 3 258 were fungi, accounting for 26.85%. The top 5 isolates are *Candida albicans* (19.59%), *Escherichia coli* (16.84%), *Klebsiella pneumoniae* (13.33%), *Acinetobacter baumannii* (8.71%) and *Pseudomonas aeruginosa* (7.94%). The resistance rate of main isolates to commonly used antibacterial drugs showed an overall downward trend, and the resistance of *Enterobacteriaceae* bacteria to clinically used antibacterial drugs decreased most significantly. **Conclusion** The number of isolates in this hospital has been increasing year by year, and the drug resistance rate has declined. The clinical application of antibacterial drugs is basically reasonable, but the fungal detection capabilities need to be improved.

Key words: antimicrobial agents; isolate; drug resistance rate; *Candida albicans*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumonia*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*

收稿日期: 2021-07-06

基金项目: 科技援疆促合理用药-构建抗菌药物科学化管理 (AMS) 体系 (2020YFQ0010)

作者简介: 赵俊芳 (1984—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床抗感染安全用药、合理化用药等。E-mail: 282399358@qq.com

*通信作者: 张卫东 (1968—), 男, 本科, 主任药师, 研究方向为医院药学、临床药学等。E-mail: 0990end@sohu.com

肖桂荣 (1985—), 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学与药物经济学。E-mail: 407903196@qq.com

疾病谱和抗菌药物的使用习惯在不同的地区和时期呈现着差异性,导致分离菌的临床分布和耐药率不断变化,我国在2016年发布了《“健康中国2030”规划纲要》^[1]和《遏制细菌耐药国家行动计划(2016—2020年)》^[2],国家卫生健康委办公厅和国家卫生和计划生育委员会2015年开始连续发布了《关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知》^[3-7]的一系列文件,均要求不断提高抗菌药物的合理使用,做好医院感染预防与控制。在2017年的文件中,要求加强细菌耐药监测工作,做好碳青霉烯类和替加环素的临床使用登记,克拉玛依市中心医院随即开展微生物标本送检的督导工作。

克拉玛依市中心医院是克拉玛依地区唯一一所集医疗、教学、科研、预防、康复、急救为一体的大型综合性“三级甲等”医院,同时也是北疆地区急危重症救治中心。至2016年末,抗菌药物在医院的金额占比是9.7%,前10位用药金额中有3个抗菌药物品种。本研究回顾性分析克拉玛依市中心医院2017—2020年住院患者抗菌药物使用强度、分离菌的构成及其耐药率变迁,以期了解克拉玛依市中心医院分离菌的分布特点及耐药率变化,提高感染性疾病的诊治水平。

1 材料与方法

1.1 抗菌药物使用量统计

从医院信息系统(HIS)系统导出克拉玛依市中心医院2017年1月—2020年12月住院患者抗菌药物使用率与抗菌药物消耗量,依据世界卫生组织(WHO)发布的抗菌药物限定日剂量(defined daily dose, DDD)标准和年度出院患者住院总天数计算抗菌药物使用强度(AUD)。

$$AUD = DDD \times 100 / \text{同期收治患者人天数}$$

1.2 菌株来源与鉴定

1.2.1 菌株来源 收集并整理克拉玛依市中心医院2017年1月—2020年12月临床分离的非重复菌株12 135株,标本来源主要是痰液、全血、尿液、分泌物、支气管吸出物等。

1.2.2 菌株鉴定 采用Vitek2compact全自动微生物鉴定仪(梅里埃)和纸片扩散法(K-B)法(Oxoid Limited/奥克欧德有限公司)进行菌株鉴定及药敏试验,根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)2018年的标准判断药敏结果^[8]。

1.2.3 质控菌株 金黄色葡萄球菌 ATCC®29213,铜绿假单胞菌 ATCC®27853,霍乱弧菌

ATCC®700323,鲍曼不动杆菌 NCTC13304^{c,d}。

1.3 数据统计与处理

应用SPSS 23.0进行统计学分析,细菌的耐药率采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 抗菌药物使用率与使用强度

2017—2019年住院患者抗菌药物使用率与使用强度均呈下降趋势。2020年住院患者抗菌药物使用率和使用强度较前有所上升。见表1。

表1 2017—2020年住院患者抗菌药物使用率与使用强度
Table 1 Use rate and intensity of antibacterial drugs in hospitalized patients from 2017 to 2020

年度	住院患者/例	抗菌药物使用率/%	AUD
2017年	31 758	44.65	39.45
2018年	32 263	43.72	33.20
2019年	35 583	41.89	32.11
2020年	21 106	48.36	41.26

2.2 分离菌分布及构成

2017—2020年分离菌逐年增加,共有12 135株,革兰阳性菌2 567株,占21.15%;革兰阴性菌6 310株,占52%;真菌3 258株,占26.85%。居前5位的分离菌分别是白色假丝酵母菌(19.59%)、大肠埃希菌(16.84%)、肺炎克雷伯菌(13.33%)、鲍曼不动杆菌(8.71%)和铜绿假单胞菌(7.94%),见表2。符合CHINET中国细菌耐药监测网(以下简称监测网)近6年监测数据同期统计规律^[9]。

2.3 标本来源

2017—2020年检出病原菌标本量逐年增加,来源主要是痰、血、尿和分泌物等,排名前3的分别是痰(40%)、血(25.5%)、尿(18.1%),见表3。

2.4 主要分离菌的耐药率变迁

2.4.1 白色假丝酵母菌 白色假丝酵母菌是临床真菌感染中最常见的分离菌,由于免疫抑制剂、糖皮质激素和广谱抗菌药物的使用,真菌感染逐年增加^[10]。克拉玛依市中心医院因人员配置、真菌检测能力和实验条件配置整体不足等原因,仅开展了真菌的鉴别,而真菌培养及药敏项目暂未开展。

2.4.2 肠杆菌科细菌 克拉玛依市中心医院自2017年起加大微生物标本的送检督导工作,并对碳青霉烯类和替加环素实行专档管理,由表4、5可以看出,肠杆菌科细菌对常用抗菌药物耐药性逐年降低($P < 0.05$)。

表2 2017—2020年检出分离菌及构成比

Table 2 Isolates and their composition ratios detected from 2017 to 2020

分离菌	菌株/株					
	2017年	2018年	2019年	2020年	合计	占比/%
革兰阳性球菌	521	682	668	696	2 567	21.15
金黄色葡萄球菌	137	263	260	208	868	7.15
表皮葡萄球菌	99	124	102	124	449	3.70
人葡萄球菌	90	97	93	74	354	2.92
屎肠球菌	82	73	101	117	373	3.07
溶血葡萄球菌	17	47	15	25	104	0.86
粪肠球菌	42	32	57	75	206	1.70
无乳链球菌	10	20	11	23	64	0.53
头状葡萄球菌	33	14	14	30	91	0.75
咽峡炎链球菌	4	7	10	13	34	0.28
松鼠葡萄球菌	7	5	5	7	24	0.20
革兰阴性杆菌	1 311	1 548	1 513	1 938	6 310	52.00
大肠埃希菌	416	482	476	670	2 044	16.84
肺炎克雷伯菌	352	399	398	469	1 618	13.33
鲍曼不动杆菌	200	272	295	290	1 057	8.71
铜绿假单胞菌	238	259	210	257	964	7.94
奇异变形菌	28	43	39	67	177	1.46
阴沟肠杆菌	34	43	36	83	196	1.62
产气肠杆菌	11	22	8	20	61	0.50
嗜麦芽窄食单胞菌	22	14	28	47	111	0.91
黏质沙雷菌	6	8	10	26	50	0.41
弗氏柠檬酸杆菌	4	6	13	9	32	0.26
真菌	853	598	835	972	3 258	26.85
白色假丝酵母菌	561	452	628	736	2 377	19.59
光滑假丝酵母菌	172	96	119	121	508	4.19
克柔假丝酵母菌	37	13	34	39	123	1.01
曲霉菌	1	3	5	12	21	0.17
热带念珠菌	82	34	49	64	229	1.89
合计	2 685	2 828	3 016	3 606	12 135	100.00

表3 2017—2020年标本分离菌株分布情况

Table 3 Distribution of strains isolated from specimens from 2017 to 2020

标本	2017年		2018年		2019年		2020年	
	株数/株	占比/%	株数/株	占比/%	株数/株	占比/%	株数/株	占比/%
痰液	1 050	39.10	1 097	38.80	1 224	40.60	1 496	41.50
全血	615	22.90	713	25.20	757	25.10	1 039	28.80
尿液	489	18.20	478	16.90	546	18.10	692	19.20
分泌物	207	7.70	229	8.10	214	7.10	249	6.90
支气管吸出物	177	6.60	136	4.80	127	4.20	87	2.40
其他	148	5.50	175	6.20	148	4.90	43	1.20
合计	2 685	100	2 828	100	3 016	100	3 606	100

表 4 2017—2020 年大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 4 The resistance rate of *Escherichia coli* to commonly used antibacterial drugs from 2017 to 2020

抗菌药物	耐药率/%				χ^2	<i>P</i>
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年		
替加环素	0.00	0.00	0.20	0.00	2.328	1
呋喃妥因	0.40	3.90	1.80	0.80	21.339	0
阿米卡星	1.50	0.80	0.50	0.00	7.416	0.041
亚胺培南	1.40	0.60	0.20	0.20	7.738	0.031
哌拉西林/他唑巴坦	2.10	1.10	0.90	0.30	6.939	0.065
阿莫西林/棒酸	8.10	6.30	5.80	3.50	8.058	0.044
头孢西丁	16.20	12.20	9.80	13.70	10.688	0.013
头孢吡肟	18.90	15.30	13.40	13.00	8.005	0.046
妥布霉素	22.10	13.80	11.10	9.30	39.189	0
氨曲南	35.00	40.30	32.30	29.70	12.810	0.005
庆大霉素	47.70	42.00	33.10	36.90	27.327	0
复方新诺明	48.20	58.20	46.90	46.00	18.714	0
头孢曲松	61.80	59.40	56.60	53.00	8.267	0.041
头孢唑啉	59.40	64.50	62.70	69.80	10.903	0.012
左旋氧氟沙星	67.50	62.00	61.40	58.40	8.355	0.039
环丙沙星	72.60	66.30	63.90	64.60	10.783	0.01

表 5 2017—2020 年肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 5 The resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to commonly used antibacterial drugs in from 2017 to 2020

抗菌药物	耐药率/%				χ^2	<i>P</i>
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年		
阿莫西林/棒酸	27.00	25.40	20.00	15.40	12.336	0.048
哌拉西林/他唑巴坦	9.00	5.80	16.60	8.90	104.612	0
头孢唑啉	5.00	2.10	15.00	5.80	61.259	0
头孢曲松	33.00	33.00	42.50	32.60	13.204	0.004
头孢吡肟	100.00	45.40	0.00	71.40	1 258.133	0
氨曲南	67.00	36.40	0.00	57.10	631.068	0
头孢西丁	35.00	31.00	27.30	26.40	8.224	0.042
庆大霉素	7.00	3.10	12.50	4.60	34.874	0
阿米卡星	0.00	9.10	0.00	14.30	134.294	0
妥布霉素	15.00	11.30	16.20	23.30	20.412	0
复方新诺明	12.00	11.60	19.00	10.10	17.259	0.001
呋喃妥因	17.00	15.50	13.50	20.90	8.759	0.033
环丙沙星	1.00	4.10	5.00	1.20	17.424	0.001
左旋氧氟沙星	4.00	6.20	10.00	11.60	19.253	0
亚胺培南	33.00	28.90	22.10	18.50	28.508	0
替加环素	3.29	3.09	2.37	2.30	7.838	0.049

肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物环丙沙星、左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦、复方新诺明的耐药率呈下降趋势并低于监测网同期统计数据^[8]；对头孢曲松、喹诺酮类、磺胺类抗菌药物耐药率明显低于大肠埃希菌，尤其对环丙沙星、左氧氟沙星始终表现出较高的敏感性（<10%），但对替加环素、亚胺培南、呋喃妥因、哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林克拉维酸、头孢西丁、头孢吡肟、氨曲南的耐药率明显高于大肠埃希菌，与监测网数据规律一致^[9]。大肠埃希菌对亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星的耐药率逐年下降，低于监测网^[9]同期统计数据并保持高度的敏感性（2020 年<1%）。肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率也逐年下降，虽高于监测网同期统计数据^[9]，但低于 2019 年 CHINET 三级医院的统计数据^[11]。

2.4.3 非发酵糖革兰阴性杆菌 鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌是医院常见的条件致病菌，由表 6 可以看出，鲍曼不动杆菌除复方新诺明外，对其他常

用抗菌药物的耐药率均>50%，虽逐年有不同程度的下降，但对亚胺培南、美罗培南、氨苄西林/舒巴坦、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率均高于监测网同期统计数据^[9]，但较文献报道偏低^[12]。鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药性整体高于铜绿假单胞菌。

铜绿假单胞菌对阿米卡星保持高度敏感，低于监测网同期数据^[9]。对各类抗菌药物的耐药率均低于 25%，并呈现小幅下降趋势，对常用抗菌药物哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、耐药率均呈现不同程度的下降（均 $P<0.05$ ），略高于监测网同期数据^[9]，但较文献报道^[13-14]偏低，对环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率变化不明显，对碳青霉烯类抗生素的耐药率明显下降（ $P<0.05$ ），其耐药率与监测网同期统计数据^[9]保持一致。上述 2 种非发酵菌对碳青霉烯抗菌药物的耐药率逐年下降，说明自 2017 年克拉玛依市中心医院开展碳青霉烯抗菌药物专项管控后，成效显著。见表 7。

表 6 2017—2020 年鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 6 The resistance rate of *Acinetobacter baumannii* to commonly used antibacterial drugs from 2017 to 2020

抗菌药物	耐药率/%				χ^2	P
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年		
氨苄西林/舒巴坦	91.40	83.60	80.80	83.80	13.859	0.003
亚胺培南	87.30	79.40	64.40	77.70	42.238	0
左旋氧氟沙星	70.20	64.30	62.20	66.20	26.804	0
环丙沙星	91.20	83.70	74.90	83.00	26.804	0
复方新诺明	18.30	17.40	28.50	15.10	18.189	0
妥布霉素	83.70	66.20	44.50	61.40	95.276	0
庆大霉素	75.40	70.20	46.50	69.10	60.935	0

表 7 2017—2020 年铜绿假单胞菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 7 The resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* to commonly used antibacterial drugs from 2017 to 2020

抗菌药物	耐药率/%				χ^2	P
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年		
亚胺培南	23.80	27.90	18.50	17.90	8.915	0.03
头孢他啶	27.40	23.50	22.10	17.10	7.860	0.049
哌拉西林/他唑巴坦	18.15	20.10	12.43	11.76	8.144	0.043
美罗培南	22.10	16.70	16.00	12.60	8.242	0.041
环丙沙星	14.60	17.20	13.60	12.30	8.558	0.046
头孢吡肟	15.50	13.80	13.40	7.80	8.275	0.040
左旋氧氟沙星	12.30	13.40	12.30	14.70	8.028	0.048
庆大霉素	8.50	7.30	2.60	20.10	46.699	0
妥布霉素	7.90	6.30	2.90	19.70	48.349	0
阿米卡星	3.40	0.90	0.70	0.30	8.031	0.032

2.4.4 金黄色葡萄球菌 革兰阳性球菌分离率最高的是金黄色葡萄球菌与国内数据一致^[9,11], 金黄色葡萄球菌对利福平、环丙沙星、莫西沙星、左氧氟沙星、庆大霉素、四环素等常用抗菌药物耐药率明显下降(均 $P < 0.05$) 并对利福平、环丙沙星、莫

西沙星、左氧氟沙星始终表现出较高的敏感性(2019 和 2020 年均 $< 5\%$); 对复方新诺明变化不明显, 而对红霉素耐药率较高; 2019—2020 年未发现对替加环素、万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株, 见表 8。

表 8 2017—2020 年金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药率

Table 8 The resistance rate of *Staphylococcus aureus* to commonly used antibacterial drugs from 2017 to 2020

抗菌药物	耐药率/%					χ^2	P
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年			
氯洁霉素	52.20	65.10	58.10	40.20	24.420	0	
红霉素	52.10	66.50	60.20	43.00	23.889	0	
庆大霉素	18.00	23.10	7.80	5.30	34.269	0	
四环素	17.50	26.90	13.90	11.10	20.514	0	
环丙沙星	13.70	20.40	3.80	2.90	43.830	0	
莫西沙星	12.90	19.10	3.80	2.40	40.903	0	
左氧氟沙星	11.40	18.60	3.80	3.50	34.454	0	
利福平	11.10	18.80	0.90	0.70	57.914	0	
复方新诺明	9.70	3.60	8.90	9.40	9.583	0.022	
替加环素	0.50	0.00	0.00	0.00	2.552	1	
万古霉素	0.40	1.90	0.00	0.00	5.709	0.049	
力奈唑啉	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—	

3 讨论

3.1 抗菌药物使用率和使用强度

2017—2019 年住院患者抗菌药物使用率从 44.65% 下降 41.89%, 抗菌药物使用强度从 39.45 下降至 32.11, 均呈下降趋势。2020 年住院患者抗菌药物使用率为 48.36%, 抗菌药物使用强度为 42.16/(100 例患者·d), 较前有所上升, 其原因可能与克拉玛依市中心医院 2020 年为新冠疫情防控定点单位, 收治患者总人数减少, 且收治患者多为伴有感染和基础疾病等有关。总体来说, 从抗菌药物使用率和使用强度的变化趋势分析, 克拉玛依市中心医院抗菌药物的临床应用基本合理。

3.2 分离菌分布及构成

本研究共有分离菌革兰阳性菌 2 567 株, 革兰阴性菌 6 310 株, 比例为 28.92%: 71.08%, 与监测网一致^[9]。真菌 3 258 株, 占分离细菌总数的 26.85%。居前 5 位的分离菌分别是白色假丝酵母菌(19.59%)、大肠埃希菌(16.84%)、肺炎克雷伯菌(13.33%)、鲍曼不动杆菌(8.71%)和铜绿假单胞菌(7.94%)。分离菌逐年增加, 提示克拉玛依市中心医

院自 2017 年加强微生物标本的送检督导以来, 成效显著, 这也为临床进行目标性治疗提供了必要的基础条件。

3.3 标本来源

标本来源主要是痰、血、尿和分泌物等, 排名前 3 的分别是痰(40%)、血(25.5%)、尿(18.1%), 痰标本和尿标本的送检率与监测网数据保持一致, 血标本明显高于监测网数据(9.1%~9.8%)^[9], 提示通过督导工作, 克拉玛依市中心医院临床医生在经验用药前微生物标本送检意识在不断增强。在微生物标本中, 痰标本几乎接近一半, 而痰标本对应的诊断很大一部分为急性上呼吸道感染、急性支气管炎等, 提示克拉玛依市中心医院可能存在单纯为提高标本送检率而送检的情况, 需要注意的是, 此行为既不能起到指导抗菌药物治疗的目的, 也会造成医疗资源的浪费。无指征痰培养比例过高已成为抗感染诊疗过程中备受关注的问題^[15]。克拉玛依市中心医院的血标本检出率尽管高于全国平均水平, 但仍低于目前国际上或国内高水平医院血标本的送检率^[16], 高质量的血、胸腹水等无菌部位病原学

标本的检测结果,可减少虚高的细菌耐药率以及无意义病原菌的报告,指导临床正确使用抗菌药物。血标本的分离菌对血流感染、感染性心内膜炎、不明原因感染、导管相关血流感染、关节炎、细菌性肺炎等疾病的诊断和治疗具有重要的临床意义^[17]。所以提示今后克拉玛依市中心医院还应继续加强血标本、胸腹水等无菌标本的送检率。

3.4 耐药率变迁

主要分离菌对常用抗菌药物耐药率总体呈下降趋势,肠杆菌科细菌对临床常用抗菌药物耐药率下降最明显,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁、氨曲南、阿米卡星耐药率呈逐年下降趋势。鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率整体高于铜绿假单胞菌,除复方新诺明外,对包括碳青霉烯类抗菌药物在内的抗菌药物耐药率均>50%,但耐药率有不同程度下降。金黄色葡萄球菌对利福平、环丙沙星、莫西沙星、左氧氟沙星、庆大霉素、四环素等常用抗菌药物耐药率明显下降($P<0.05$),2019—2020 年未发现对替加环素、万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株。从居前 5 位的分离菌耐药性变迁来看,整体呈下降趋势,与住院患者抗菌药物使用率和使用强度的下降可能相关。

3.4.1 真菌 白色假丝酵母菌作为条件致病菌,是念珠菌属检出最多的真菌^[10, 18-19],该分离菌在克拉玛依市中心医院 2017—2020 年排名第一(占比 26.85%),考虑原因可能是:(1)克拉玛依市中心医院所在城市老龄化现象明显,截止 2017 年底,克拉玛依市 60 周岁及以上老年人口已达 55 019 人,占全市总人口的 15.22%^[20];(2)克拉玛依市从 1994 年起一直实行全民医保政策^[21],门诊使用广谱抗菌药物较为广泛;(3)克拉玛依市中心医院作为本市唯一的三甲医院,承载着大部分高龄、合并多种基础疾病、反复入院、肿瘤等患者的救治压力;四、随着肿瘤和免疫系统疾病发病率逐年增高,肿瘤放化疗之后免疫受损、静脉插管及使用免疫抑制剂等的患者随之增多。

除此之外,克拉玛依市中心医院因人员、实验条件配置整体不足及真菌体外诊断“成本高、收费低,或很多的新项目没有价格”等原因,真菌药敏尚未开展,这也与张晓利等研究^[22]的我国真菌实验室检测能力极其薄弱,微生物实验室真菌检测能力整体不足,与国际相差甚远情况保持一致。欣喜的

是,随着本项目的开展,克拉玛依市中心医院已经开始加大检验人员、真菌检测设备的投入,从 2021 年拟开展真菌药敏试验的检测工作。

3.4.2 肠杆菌科细菌 克拉玛依市中心医院自 2017 年加强微生物标本的送检后,肠杆菌科细菌对临床常用抗菌药物耐药率下降最明显,与监测网数据^[9]规律基本保持一致。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁、氨曲南、阿米卡星耐药率下降明显,提示临床对怀疑肠杆菌科细菌引起的重症感染可以作为经验性治疗药物。大肠埃希菌对复方新诺明、头孢曲松、喹诺酮类药物耐药率明显高于肺炎克雷伯菌,与监测网数据^[9]基本保持一致;大肠埃希菌对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率逐年下降,与监测网^[9]同期数据逐年上升有所差异,但耐药率仍高于监测网数据^[9],提示临床需慎重经验性使用喹诺酮类抗菌药物以尽可能延缓耐药。

两者对碳青霉烯类药物和替加环素耐药率均逐年下降,至 2020 年,大肠埃希菌对碳青霉烯耐药低至 0.2%,无替加环素耐药菌株;2017—2020 年,肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率从 33%降至 18.5%,呈逐年下降趋势,虽然仍高于监测网同期数据^[9],但低于 2019 年 CHINET 三级医院的统计数据^[11],提示克拉玛依市中心医院在 2017 年开始实施碳青霉烯类和替加环素的专项管控以来,效果显著,且仍有下降空间,今后将继续做好碳青霉烯类抗菌药物的合理使用,延缓耐药。

3.4.3 非发酵菌 鲍曼不动杆菌作为院内感染中最重要的条件致病菌之一,尤其对于免疫力低下的人群,可引起严重甚至危及生命的感染,加之该菌对很多药物都存在天然耐药,导致鲍曼不动杆菌耐药率居高不下^[23],故最大程度延缓鲍曼不动杆菌耐药问题刻不容缓。本研究中鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药性整体高于铜绿假单胞菌,除复方新诺明外,对包括碳青霉烯类抗菌药物在内的抗菌药物的耐药率均>50%,但耐药率有不同程度下降,考虑可能在加强微生物送检后,临床更多的依据药敏结果进行目标性治疗,从而降低了鲍曼不动杆菌的暴露。

鲍曼不动杆菌耐药机制复杂^[24],通过产生 β 内酰胺酶、外排泵激活、外膜蛋白缺失、产生氨基糖苷修饰酶或 16SrRNA 甲基化酶、细菌 *gryA* 和 *parC*

基因位点突变、产苯唑西林酶、金属酶、外排泵过度表达等对多种抗菌药物产生耐药；产生高耐药率的原因可能与菌株克隆的水平传播和垂直获得耐药性^[23]、有创通气对呼吸道黏膜的损害、留置导管、骨科植入物、分离菌广泛定植于医患的身体和病房环境等密切相关^[25]。

铜绿假单胞菌亦是引起医院感染的主要病原菌之一，在人体内分布广泛，研究表明^[13]，碳青霉烯类抗生素及其他广谱抗菌药物的使用与铜绿假单胞菌耐药率和多重耐药铜绿假单胞菌的发生率显著相关。本研究结果显示，铜绿假单胞菌对阿米卡星保持高度敏感，对常用抗菌药物哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、耐药率均呈不同程度的下降，对环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率变化不明显（ $P<0.05$ ），并低于国内平均值^[11]。提示临床医师可以继续经验选用。

从表7可知，铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率符合监测网同期统计数据^[9]，并呈现逐年下降趋势（ $P<0.05$ ），但仍远高于其他抗菌药物，耐药机制可能与同类药物的过多接触刺激菌株间整合子的传播、细菌外膜蛋白表达减少、耐药铜绿假单胞菌的 MexAB-OprM 等外排泵系统表达上调，在药物尚未发生作用前即将药物排出等有关^[26-27]。

克拉玛依市中心医院非发酵菌对碳青霉烯类抗菌药物高耐药率的原因，考虑与该地区医保条件好，临床往往经验选择碳青霉烯类有关。因此，对于非发酵菌感染，除严格把控抗菌药物适应症、合理选用抗菌药物进行积极治疗外，还应重视无菌操作规程和采取消毒隔离，减少不必要的侵入性操作，加强医务人员手卫生管理，减少住院天数等。另外，如检出为多重耐药菌（特别是鲍曼不动杆菌），亦有定植可能，临床中应注意甄别，不可盲目广覆盖治疗。其治疗方案的制定可根据本地区或医院细菌检测数据经验选择抗菌药物，适当的抗菌药物品种更替也可降低非发酵菌的耐药^[23]。

综上所述，克拉玛依市中心医院通过加强微生物送检的督导及对碳青霉烯类和替加环素进行应用登记和分析，向临床提出抗菌药物临床应用的合理化建议，2017—2020年分离菌逐年增加，耐药率整体有下降趋势，抗菌药物临床应用逐渐合理。同时，重视并做好医院的细菌耐药监测工作可及时了解 and 掌握细菌耐药变迁，对临床医生合理选择抗菌药物提供理论依据和参考，亦能早发现耐药细菌的

暴发流行，形成良性循环。但克拉玛依市中心医院仍需完善真菌检测能力。课题组下一步将研究抗菌药物消耗量与细菌耐药之间的相关性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中共中央、国务院印发《“健康中国2030”规划纲要》[EB/OL]. (2016-10-25) [2021-10-14]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-10/25/content_5124174.htm.
- [2] 国家卫生计生委. 关于印发遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020年）的通知：国卫医发〔2016〕43号[EB/OL]. (2016-08-25) [2021-10-11]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/25/content_5102348.htm.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理工作的通知》解读[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(21): 28-29.
- [4] 国家卫生计生委办公厅. 关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知：国卫办医发〔2017〕10号[EB/OL]. (2017-03-03) [2021-10-11]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/25/content_5102348.htm.
- [5] 国家卫生计生委办公厅. 关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知：国卫医发〔2016〕43号[EB/OL]. (2018-05-10) [2021-10-11]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/25/content_5102348.htm.
- [6] 国家卫生健康委办公厅. 关于持续做好抗菌药物临床应用管理工作的通知：国卫办医发〔2019〕12号[EB/OL]. (2019-03-29) [2021-10-11]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/25/content_5102348.htm.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 关于持续做好抗菌药物临床应用管理工作的通知：国卫办医发〔2020〕8号[EB/OL]. (2019-03-29) [2020-7-23]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/25/content_5102348.htm.
- [8] CLSI. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 13th ed. [S]. CLSI standard M02. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [9] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-30.
- [10] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 5-17.
- [11] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233-243.
- [12] 高卜文, 张毅. MICU老年住院患者痰标本分离细菌及耐药率变迁[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(4): 366-371.
- [13] 周晴, 钟鸣, 胡必杰, 等. 外科重症监护病房铜绿

- 假单胞菌耐药率与抗菌药物使用强度相关性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 352-356.
- [14] 叶丹, 杨永红, 张婷, 等. 某医院下呼吸道感染分离菌分布及耐药性监测 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(3): 386-389.
- [15] 史庆丰, 胡必杰, 崔扬文, 等. 上海市 87 所医院 2012—2015 年血培养标本送检调查分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(18): 2766-2769.
- [16] Schmitz R P, Keller P M, Baier M, et al. Quality of blood culture testing—a survey in intensive care units and microbiological laboratories across four European countries [J]. *Crit Care*, 2013, 17(5): R248.
- [17] 文细毛, 任南, 吴安华, 等. 531 例次老年患者医院内菌血症资料分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(3): 277-280.
- [18] Guo F, Yang Y, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(7): 1660-1668.
- [19] Xiao M, Sun Z Y, Kang M, et al. Five-Year national surveillance of invasive candidiasis: species distribution and azole susceptibility from the China hospital invasive fungal surveillance net (CHIF-NET) study [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(7): e00577-18.
- [20] 杨林, 刘维, 王月, 等. 基于健康老龄化视角下医养结合养老模式现状分析 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(25): 4-5.
- [21] 刘永江, 喻佳洁, 张卫东, 等. 克拉玛依市中心医院 2014 年住院患者疾病构成与费用情况调查 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(4): 373-378.
- [22] 张晓利. 真菌耐药监测十年发展 [J]. 中国医院院长, 2019(19): 36-39.
- [23] 肖秀美, 高爽, 段京京, 等. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的耐药机制及分子流行病学 [J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(8): 704-710.
- [24] 陈代杰, 郭蓓宁, 杨信怡, 等. 鲍曼不动杆菌耐药机制 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(3): 286-288.
- [25] 郭桐宇, 段宝京, 李泽, 等. 抗菌药物使用与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(9): 710-717.
- [26] Subedi D, Vijay AK, Willcox M. Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: An ocular perspective [J]. *Clin Exp Optom*, 2011, 101(2): 162-171.
- [27] 孙磊, 尹延青, 李睿超, 等. 铜绿假单胞菌耐药机制研究进展 [J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(18): 2727-2732.

[责任编辑 高源]