

· 医院药学 ·

2017—2020 年西安市中医医院常见革兰阴性杆菌耐药率与抗菌药物使用强度相关性分析

吕楠¹, 白小刚², 田欢¹, 杨帅¹, 张炜华¹, 吴筱菁¹, 王巧玲¹, 岳宝森^{1*}

1. 西安市中医医院 药剂科, 陕西 西安 710021

2. 西安市中医医院 检验科, 陕西 西安 710021

摘要:目的 探讨 2017—2020 年西安市中医医院常见革兰阴性杆菌耐药率与抗菌药物使用强度 (AUD) 间的相关性, 为抗菌药物临床应用管理和合理用药提供参考。**方法** 回顾性统计 2017—2020 年西安市中医医院大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌分离率、耐药率以及住院患者 AUD, 应用 Spearman 相关法对 AUD 与革兰阴性杆菌耐药率进行相关性分析。**结果** 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌占总分离菌株的 58.62%。第 3 代头孢菌素、喹诺酮类药物 AUD 持续排名前 2 位。大肠埃希菌对阿米卡星耐药率与对应 AUD 呈极强负相关, 对头孢呋辛、头孢噻肟耐药率与对应 AUD 呈极强正相关。**结论** 细菌耐药率与 AUD 存在相关性, 医院应注重细菌耐药与抗菌药物用量监测, 持续加强抗菌药物管理, 多方协作遏制细菌耐药。

关键词: 革兰阴性杆菌; 耐药率; 抗菌药物使用强度; 头孢菌素; 喹诺酮类药物

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)02-0380-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.029

Correlation analysis between drug resistance rate of common gram-negative bacilli and antibacterial use density in Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2017 to 2020

LÜ Nan¹, BAI Xiao-gang², TIAN Huan¹, YANG Shuai¹, ZHANG Wei-hua¹, WU Xiao-jing¹, WANG Qiao-ling¹, YUE Bao-sen¹

1. Department of Pharmacy, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China

2. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between drug resistance rates of gram-negative bacilli and AUD in Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2017 to 2020, and to provide reference for clinical application management and rational drug use of antibiotics. **Methods** The isolation rate and drug resistance rate of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and AUD of inpatients in Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2017 to 2020 were retrospectively analyzed. Spearman correlation method was used to analyze the correlation between AUD and the drug resistance rate of gram-negative bacteria. **Results** *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* accounted for 58.62% of the total isolates. The third generation cephalosporins and quinolones' AUD continuously ranked the top two. The drug resistance rate of *Escherichia coli* to amikacin was strongly negatively correlated with corresponding AUD, while the drug resistance rate to cefuroxime and cefotaxime was strongly positively correlated with corresponding AUD. **Conclusion** Bacterial drug resistance rate is correlated with AUD. Hospital should pay attention to monitor the bacterial drug resistant and antibacterial consumption, and continue to strengthen the supervision of antibacterial. Through cooperation with different departments to curb bacterial drug resistant together.

Key words: gram-negative bacilli; drug resistance rate; antibacterial use density; cephalosporins; quinolones

抗菌药物的发现被认为是现代医学最重要的进步之一, 然而随着抗菌药物的过量应用导致多重

耐药菌的出现严重威胁人类健康, 遏制细菌耐药俨然已成为全球亟需解决的公共卫生问题^[1]。

收稿日期: 2021-11-25

基金项目: 陕西省公共卫生发展资助项目 (陕中医药发【2021】2 号)

作者简介: 吕楠, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: leeryanblue@126.com

*通信作者: 岳宝森, 男, 主任药师, 硕士, 研究方向为中药学、药事管理。E-mail: 158768953@qq.com

革兰阴性杆菌是医院感染常见的病原菌,近年来自来碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌导致的感染日趋严重,为临床抗感染治疗带来巨大挑战^[2]。2020 年中国细菌耐药监测网统计结果显示^[3],临床分离菌株以革兰阴性菌为主(占总体菌株 71.9%),其中肠杆菌目细菌、不发酵糖革兰阴性杆菌分别占总分离菌株的 45.8%、23.8%,分离率排名前 3 的革兰阴性杆菌为大肠埃希菌(19.69%)、肺炎克雷伯菌(14.79%)和铜绿假单胞菌(8.42%),2005—2020 年肺炎克雷伯菌对美罗培南、亚胺培南耐药率从 2.9%、3.0% 上升至 24.2%、23.2%,2020 年铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 23.2% 和 19.3%。目前针对碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌感染治疗的有效药物稀缺,且价格昂贵,治疗周期长,明显增加了患者的医疗费用,此外多重耐药菌感染治疗预后差,病死率高,严重威胁患者生命健康^[4]。

相关研究发现,抗菌药物用量与细菌耐药发展密切相关^[5]。由于不同医疗机构间抗菌药物用量、细菌耐药情况存有差异,因此加强各医疗机构抗菌药物使用情况与细菌耐药监测,宏观分析二者之间的关系,制定抗菌药物管理策略,对于控制细菌耐药及指导临床合理使用抗菌药物具有十分重要的指导意义。西安市中医医院是一家以肛肠科为特色的中医医院,本研究回顾性分析 2017—2020 年医院住院患者抗菌药物使用强度(AUD)与同期大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌耐药率的相关性,为本地区中医医院、肛肠专科医院抗菌药物临床应用管理及合理使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

收集 2017—2020 年西安市中医医院住院患者送检标本(痰液、尿液、血液、脓分泌物、肺泡灌洗液等)中培养分离得到的全部菌株,将同一患者相同部位分离的重复菌株剔除。

1.2 细菌鉴定与药敏试验

使用 VITEK-2 型全自动细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司)进行菌株鉴定,应用 Kirby-Bauer 纸片扩散法、自动化仪器法进行药敏试验,并参照对应年份美国临床和实验室标准化协会制定的药敏试验标准^[6]对结果进行判定,质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、铜绿假单胞菌 ATCC27853,均购自郑州安图生物工程有限公司。

1.3 抗菌药物使用情况

依据医院信息系统中统计的 2017—2020 年住院患者抗菌药物使用量 and 世界卫生组织推荐的抗菌药物限定日剂量(DDD),计算得到各抗菌药物的用药频度(DDDs)。根据对应时间范围内出院患者人数和平均住院天数,最终计算得到 AUD。

$$DDDs = \text{某时间段内某抗菌药物使用总量} / \text{该抗菌药物 DDD 值}$$

$$AUD = \text{某抗菌药物 DDDs} \times 100 / (\text{同期出院患者人数} \times \text{同期患者平均住院天数})$$

1.4 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。应用线性回归分析 AUD、细菌耐药率随时间的变化趋势,系数 $\beta > 0$ 代表同向变化, $\beta < 0$ 代表反向变化。以 AUD 为自变量,细菌耐药率为因变量,对二者进行 Spearman 相关性分析,相关系数 $r > 0$ 代表二者呈正相关,相关系数 $r < 0$ 代表二者呈负相关, $0.8 \leq |r| \leq 1$ 为极强相关, $0.6 \leq |r| < 0.8$ 为强相关, $0.4 \leq |r| < 0.6$ 为中度相关, $|r| < 0.4$ 为弱相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株检出情况

2017—2020 年医院共检出 7 311 株细菌,其中大肠埃希菌 2 312 株(31.62%)、肺炎克雷伯菌 1 190 株(16.28%)、铜绿假单胞菌 784 株(10.72%),3 种革兰阴性杆菌检出量占总分离菌株的 58.62%。与同期中国细菌耐药监测网统计结果对比,医院大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌检出率均高于全国平均检出率,见表 1。

2.2 抗菌药物使用情况

2017—2020 年医院住院患者 AUD 分别为 22.547 2、25.153 3、29.900 4、29.133 0。不同类别 AUD 统计结果显示,第 3 代头孢菌素、喹诺酮类 AUD 持续位居前 2 位,抗真菌药、碳青霉烯类、唑啉烷酮类 AUD 呈逐年上升趋势($\beta > 0$, $P < 0.05$),对应 AUD 分别从 0.297 6、0.108 2、0.043 5 上升到 0.615 3、0.385 3、0.174 2,增幅为 106.75%、256.10%、300.46%。第 1 代头孢菌素 AUD 呈逐年下降趋势($\beta < 0$, $P < 0.05$),AUD 从 0.078 4 下降至 0.020 2,降幅为 74.23%,见表 2。AUD 排名结果显示,左氧氟沙星、头孢噻肟 AUD 持续排名在前 4 位,头孢呋辛 AUD 增速较快,从 2017 年的 0.86 上升至 2020 年的 4.23,增幅为 391.86%,见表 3。

表 1 2017—2020 年 3 种革兰阴性杆菌检出结果

Table 1 Detection results of three kinds of gram-negative bacilli from 2017 to 2020

年份	n/株	大肠埃希菌			肺炎克雷伯菌			铜绿假单胞菌		
		n/株	医院 检出率/%	全国 检出率/%	n/株	医院 检出率/%	全国 检出率/%	n/株	医院 检出率/%	全国 检出率/%
2017	1 399	446	31.88	19.27	199	14.22	13.76	212	15.15	8.69
2018	1 834	565	30.81	19.19	296	16.14	15.77	210	11.45	9.57
2019	2 187	683	31.23	19.05	400	18.29	14.39	218	9.97	8.67
2020	1 891	618	32.68	19.69	295	15.60	14.79	144	7.62	8.42
合计	7 311	2 312	31.62	19.31	1 190	16.28	14.73	784	10.72	8.84

表 2 2017—2020 年不同类别抗菌药物的 AUD 值

Table 2 The AUD values of different kinds of antibacterial agents from 2017 to 2020

抗菌药物类别	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年		β	P
	AUD	排序	AUD	排序	AUD	排序	AUD	排序		
第 3 代头孢菌素	5.117 8	1	6.997 0	1	6.967 6	1	5.953 2	1	0.248	0.646
喹诺酮类	4.388 1	2	4.923 6	2	5.544 9	2	4.795 6	2	0.184	0.503
头霉素类	2.690 5	3	2.046 7	6	1.282 8	7	1.447 8	7	-0.449	0.093
大环内酯类	2.665 6	4	2.729 9	3	3.951 3	4	4.179 8	4	0.576	0.065
含 β 内酰胺酶抑制剂的复方制剂	2.432 4	5	2.214 6	4	2.760 8	5	2.917 0	5	0.200	0.186
青霉素类	2.205 8	6	2.015 8	7	2.578 7	6	2.528 5	6	0.153	0.262
第 2 代头孢菌素	1.343 4	7	2.095 1	5	4.281 9	3	4.359 4	3	1.123	0.054
硝基咪唑类	0.477 7	8	0.739 8	8	0.735 9	8	0.874 3	8	0.119	0.077
抗真菌药	0.297 6	9	0.369 6	9	0.555 4	9	0.615 3	9	0.114	0.022*
硝基呋喃类	0.273 5	10	0.302 1	10	0.302 2	10	0.310 9	11	0.011	0.111
氨基糖苷类	0.170 7	11	0.142 8	13	0.160 4	13	0.109 1	14	-0.017	0.201
单环 β -内酰胺类	0.109 5	12	0.003 5	19	0.000 7	19	0.001 4	19	-0.033	0.216
碳青霉烯类	0.108 2	13	0.176 0	12	0.254 6	11	0.385 3	10	0.091	0.013*
林可霉素类	0.099 0	14	0.074 7	15	0.086 4	15	0.091 2	15	-0.001	0.852
第 1 代头孢菌素	0.078 4	15	0.043 8	16	0.037 9	17	0.020 2	18	-0.018	0.044*
噁唑烷酮类	0.043 5	16	0.079 6	14	0.136 1	14	0.174 2	13	0.045	0.004*
第 4 代头孢菌素	0.026 2	17	0.005 0	18	0.000 0	20	0.000 0	20	-0.008	0.136
糖肽类	0.015 9	18	0.010 7	17	0.020 5	18	0.034 3	17	0.006	0.171
其他类	0.003 6	19	0.182 9	11	0.197 3	12	0.272 3	12	0.082	0.070
甘氨酸环素类	0.000 0	20	0.000 0	20	0.045 2	16	0.063 0	16	0.023	0.057
合计	22.547 2		25.153 3		29.900 4		29.133 0			

*表示结果有显著性差异

* indicates that the results are significantly different

表 3 2017—2020 年 AUD 排名前 10 抗菌药物

Table 3 Top 10 antibacterial agents ranked by AUD from 2017 to 2020

排序	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年	
	抗菌药物	AUD	抗菌药物	AUD	抗菌药物	AUD	抗菌药物	AUD
1	左氧氟沙星	3.64	左氧氟沙星	4.08	左氧氟沙星	4.52	头孢呋辛	4.23
2	头孢噻肟	2.71	头孢噻肟	3.59	头孢呋辛	4.06	克拉霉素	3.83
3	克拉霉素	2.55	头孢他啶	2.84	克拉霉素	3.75	左氧氟沙星	3.56
4	头孢西丁	2.40	克拉霉素	2.61	头孢噻肟	3.53	头孢噻肟	2.99
5	阿莫西林	2.10	头孢西丁	1.96	头孢他啶	2.63	头孢他啶	2.54
6	头孢他啶	1.73	阿莫西林	1.95	阿莫西林	2.53	阿莫西林	2.49
7	头孢哌酮舒巴坦	0.98	头孢呋辛	1.59	头孢哌酮舒巴坦	1.62	头孢哌酮舒巴坦	1.91
8	头孢呋辛	0.86	头孢哌酮舒巴坦	1.13	头孢西丁	1.28	头孢西丁	1.45
9	莫西沙星	0.74	莫西沙星	0.84	莫西沙星	1.02	莫西沙星	1.23
10	头孢曲松他唑巴坦	0.56	头孢替安	0.42	头孢甲肟	0.63	奥硝唑	0.61

2.3 细菌耐药率

2.3.1 大肠埃希菌 大肠埃希菌对阿米卡星、亚胺培南、美罗培南、呋喃妥因、哌拉西林他唑巴坦耐药率在 5% 以内, 对阿莫西林克拉维酸、庆大霉素、氨曲南耐药率分别在 5.70%~9.01%、37.81%~46.29%、27.48%~31.03% 波动, 对使用强度较高的喹诺酮类抗菌药物耐药率超过 50%。大肠埃希菌对头孢菌素类耐药率大小大致为头孢唑林>头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟>头孢吡肟>头孢他啶。分析结果显示, 大肠埃希菌对庆大霉素耐药率呈逐年下降趋势 ($\beta < 0$, $P < 0.05$), 对美罗培南耐药率呈逐年上升趋势 ($\beta > 0$, $P < 0.05$), 见表 4。

表 4 2017—2020 年大肠埃希菌耐药率

Table 4 Drug resistance rates of *Escherichia coli* to from 2017 to 2020

抗菌药物	耐药率/%				β	P
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年		
阿米卡星	1.12	0.89	1.17	2.27	0.373	0.220
庆大霉素	46.29	42.55	38.37	37.81	-2.962	0.036*
亚胺培南	1.12	0.35	1.46	2.28	0.459	0.259
美罗培南	0.45	0.71	1.41	1.65	0.430	0.021*
氨曲南	27.48	31.03	27.64	27.87	-0.222	0.831
呋喃妥因	1.21	0.00	2.42	1.25	0.254	0.668
莫西沙星	60.90	53.10	54.29	54.46	-1.813	0.336
环丙沙星	57.85	52.51	54.17	61.64	1.303	0.586
左氧氟沙星	54.85	51.35	52.15	58.60	1.205	0.524
头孢唑林	56.25	100.00	91.59	69.32	3.080	0.802
头孢呋辛	49.40	50.98	52.14	52.15	0.941	0.066
头孢曲松	48.79	52.94	50.00	50.72	0.285	0.789
头孢噻肟	44.12	50.57	49.64	46.88	0.735	0.674
头孢他啶	15.06	17.52	18.00	18.99	1.227	0.052
头孢吡肟	23.32	36.52	34.39	32.72	2.607	0.422
阿莫西林克拉维酸	5.70	6.48	6.81	9.01	1.026	0.066
哌拉西林他唑巴坦	1.79	2.48	4.39	3.25	0.629	0.271

*表示结果有显著性差异

* indicates that the results are significantly different

2.3.2 肺炎克雷伯菌 除头孢唑林、呋喃妥因外, 肺炎克雷伯菌对其他抗菌药物耐药率均低于 30%, 其中对阿米卡星、亚胺培南、美罗培南、哌拉西林他唑巴坦耐药率较低, 在 0.34%~16.92% 波动。同类抗菌药物耐药率对比结果显示, 庆大霉素>阿米卡星, 环丙沙星、莫西沙星>左氧氟沙星, 头孢唑林>头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟>头孢吡肟>头孢他啶, 见表 5。

表 5 2017—2020 年肺炎克雷伯菌耐药率

Table 5 Drug resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to from 2017 to 2020

抗菌药物	耐药率/%				β	P
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年		
阿米卡星	2.01	14.86	11.75	0.34	-0.812	0.853
庆大霉素	7.54	22.30	20.56	8.00	-0.036	0.994
亚胺培南	2.01	14.86	14.25	0.68	-0.460	0.922
美罗培南	1.51	14.53	16.92	1.16	0.134	0.979
氨曲南	7.04	24.66	26.77	7.43	0.328	0.960
呋喃妥因	8.94	23.00	31.20	18.75	3.763	0.476
莫西沙星	13.70	24.77	24.87	4.76	-2.672	0.645
环丙沙星	6.57	24.49	23.84	15.15	2.509	0.617
左氧氟沙星	6.06	22.64	18.94	7.12	-0.052	0.992
头孢唑林	16.67	100.00	81.82	39.68	5.085	0.828
头孢呋辛	8.13	23.08	20.10	10.71	0.476	0.915
头孢曲松	8.13	20.51	17.65	7.74	-0.403	0.920
头孢噻肟	9.94	26.90	27.97	10.47	0.266	0.966
头孢他啶	4.52	20.61	22.00	5.76	0.511	0.930
头孢吡肟	5.03	22.30	23.06	6.12	0.403	0.947
阿莫西林克拉维酸	5.41	21.10	17.60	5.67	-0.272	0.957
哌拉西林他唑巴坦	2.01	15.54	16.25	2.03	0.077	0.988

2.3.3 铜绿假单胞菌 铜绿假单胞菌对常用的 10 种抗菌药物耐药率整体不超过 28%, 对氨基糖苷类耐药率最低, 其中对阿米卡星耐药率低于庆大霉素, 对阿米卡星耐药率为 0.70%~6.60%, 对庆大霉素耐药率为 2.90%~9.38%。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药率为 4.48%~22.22%, 对喹诺酮类耐药率为 6.90%~17.05%, 其中对美罗培南、环丙沙星耐药率低于亚胺培南、左氧氟沙星, 见表 6。

表 6 2017—2020 年铜绿假单胞菌耐药率

Table 6 Drug resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* from 2017 to 2020

抗菌药物	耐药率/%				β	P
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年		
阿米卡星	2.43	2.86	6.60	0.70	-0.145	0.925
庆大霉素	2.90	3.48	9.38	4.44	1.052	0.541
亚胺培南	11.32	16.19	22.22	9.49	0.054	0.988
美罗培南	10.10	10.89	16.43	4.48	-1.132	0.701
氨曲南	25.00	27.78	28.00	9.60	-4.598	0.323
环丙沙星	10.63	6.90	16.27	7.25	-0.077	0.977
左氧氟沙星	12.80	10.95	17.05	7.97	-0.839	0.715
头孢他啶	18.10	15.94	19.00	8.15	-2.679	0.299
头孢吡肟	21.33	17.22	15.28	3.05	-5.678	0.068
哌拉西林他唑巴坦	11.90	9.79	15.46	4.00	-1.803	0.515

2.4 细菌耐药率与 AUD 相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示, 大肠埃希菌对阿米卡星耐药率与对应 AUD 呈极强负相关 ($r=-1.000$, $P<0.05$), 对头孢呋辛、头孢噻肟耐药率与对应 AUD 呈极强正相关 ($r=1.000$, $P<0.05$), 见表 7。

表 7 3 种革兰阴性杆菌耐药率与 AUD 的 Spearman 相关性分析结果

Table 7 The results of Spearman correlation analysis between drug resistance rates of three kinds of Gram-negative bacilli and AUD

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌		铜绿假单胞菌	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
阿米卡星	-1.000	0.010*	0.800	0.200	0.400	0.600
庆大霉素	0.800	0.200	-0.400	0.600	-0.400	0.600
亚胺培南	0.800	0.200	-0.400	0.600	-0.200	0.800
美罗培南	0.400	0.600	0.800	0.200	0.800	0.200
氨曲南	-0.200	0.800	-0.800	0.200	-0.400	0.600
呋喃妥因	0.600	0.400	0.400	0.600		
莫西沙星	-0.200	0.800	-0.200	0.800		
环丙沙星	0.258	0.742	-0.775	0.225	0.258	0.742
左氧氟沙星	-0.800	0.200	0.600	0.400	0.800	0.200
头孢唑林	-0.200	0.800	-0.200	0.800		
头孢呋辛	1.000	0.010*	0.200	0.800		
头孢他啶	0.200	0.800	0.800	0.200	0.000	1.000
头孢曲松	-0.200	0.800	0.000	1.000		
头孢噻肟	1.000	0.010*	0.800	0.200		
头孢吡肟	-0.316	0.684	-0.632	0.368	0.949	0.051
阿莫西林克 拉维酸	0.400	0.600	0.800	0.200		
哌拉西林他 唑巴坦	0.600	0.400	0.000	1.000	-0.200	0.800

*表示结果有显著性差异

* indicates that the results are significantly different

3 讨论

3.1 规范病原微生物标本送检, 强化抗菌药物目标管理

感染性疾病的规范诊治应以病原微生物检测结果为指导, 明确病原菌种类, 根据药敏试验选择合适抗菌药物对于提高抗感染治疗效果十分关键^[7]。2017—2019 年西安市中医医院病原微生物标本中菌株检出量逐年递增, 肺炎克雷伯菌检出率呈上升趋势, 与全国监测结果趋势一致^[8-10]。2020 年医院

菌株检出量略有下降, 表明医院应持续加强微生物标本送检质量管理, 强化临床医师在抗菌药物使用前病原学标本送检意识, 不断提高目标抗感染治疗的可能性。医院 3 种常见革兰阴性杆菌检出率高于同期中国细菌耐药监测网结果, 其中大肠埃希菌检出率明显高于全国数据, 分析原因可能与地域环境、抗菌药物管理、用量存在差异等因素相关, 因此临床医师在经验性使用抗菌药物时, 不仅要考虑患者感染部位、常见病原菌、既往病史、用药史, 同时也应结合本地区的细菌分布及耐药情况来制定抗感染治疗方案。

近年来医院药学部门联合医务科、质控科、信息科等相关科室, 通过开展抗菌药物专项点评工作、实施合理用药绩效考核、组织抗菌药物知识培训、严格落实抗菌药物处方权限等多项举措, 不断加强抗菌药物管理, 提高临床合理应用抗菌药物水平。2017—2020 年医院住院患者 AUD 均达到国家规定的不超过 40 要求, 表明医院抗菌药物管理工作颇有成效, 针对目前明显存在的医师偏向使用某种抗菌药物现象, 医院应通过加强抗菌药物处方点评、用量监测、培训学习, 强化抗菌药物目标管理等方式, 进一步规范抗菌药物的临床合理应用。

3.2 关注细菌耐药率变迁, 合理选用抗菌药物

《抗菌药物临床应用管理办法》规定^[11], 目标菌对抗菌药物耐药率超过 40% 时, 经验用药时需慎重, 对抗菌药物耐药率超过 50% 时, 应根据药敏试验结果用药。医院细菌耐药监测结果显示, 大肠埃希菌对阿米卡星、呋喃妥因、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南高度敏感, 耐药率在 5% 以内, 对阿莫西林克拉维酸耐药率在 10% 以内, 对头孢他啶耐药率在 20% 以内, 对氨曲南、头孢吡肟耐药率在 40% 以内, 对头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟耐药率超过 40%, 对头孢唑林、莫西沙星、环丙沙星、左氧氟沙星耐药率超过 50%, 与全国监测结果一致^[3]。大肠埃希菌是腹腔、泌尿系感染最常见的病原菌^[12-13], 对于医院轻、中度腹腔、泌尿系统考虑为大肠埃希菌引起的感染, 经验用药时可选择使用呋喃妥因、哌拉西林他唑巴坦、阿莫西林克拉维酸、头孢他啶等安全性高、耐药率低的抗菌药物。对于重度、多重耐药大肠埃希菌引起的感染, 根据情况可选择亚胺培南、美罗培南、阿米卡星等进行抗感染治疗, 必要时可联合用药, 不推荐使用上述耐药率超过 40% 的抗菌药物用于严重腹腔、泌尿系感染

的经验治疗。

肺炎克雷伯菌可引起肺炎、泌尿系感染、菌血症、脑膜炎、化脓性肝脓肿等疾病,近年来伴随着高毒力、强耐药性肺炎克雷伯菌的出现,使临床对于抗肺炎克雷伯菌感染的治疗十分棘手^[14]。中国细菌耐药监测网统计结果显示,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率呈逐年攀升趋势,对亚胺培南、美罗培南耐药率分别从 2005 年的 3.0%、2.9% 上升至 2020 年的 24.2%、23.2%^[3]。对比 2020 年医院细菌耐药监测结果,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率不超过 2%,明显低于全国水平,表明对于医院肺炎克雷伯菌感染的治疗,碳青霉烯类仍为十分有效的抗菌药物。

铜绿假单胞菌为不发酵糖类革兰阴性杆菌,可引起呼吸、泌尿、皮肤软组织等感染,为医院感染常见的条件致病菌^[15]。本研究结果表明,铜绿假单胞菌对氨基糖苷类耐药率低,耐药率在 10% 以内,分析原因可能与氨基糖苷类耳、肾毒性较大,临床使用量低相关。对比铜绿假单胞菌对同类抗菌药物耐药率,结果显示铜绿假单胞菌对阿米卡星、美罗培南、环丙沙星较庆大霉素、亚胺培南、左氧氟沙星敏感,与相关研究结果一致^[16]。综上所述,对于考虑为非多重耐药铜绿假单胞菌引起的轻中度感染患者,经验性抗感染治疗可选用头孢他啶、哌拉西林他唑巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星等耐药率低于 20%,且安全性较高的非特殊使用级抗菌药物,若考虑由多重耐药铜绿假单胞菌引起的感染,可选择使用碳青霉烯类、4 代头孢、单环 β -内酰胺类、氨基糖苷类等进行经验治疗,必要时可联合使用繁殖期杀菌剂 β -内酰胺类和静止期杀菌剂氨基糖苷类,协同发挥抗铜绿假单胞菌作用。

3.3 动态管控抗菌药物用量,加强抗菌药物临床应用管理

Spearman 相关性分析结果显示,大肠埃希菌对阿米卡星耐药率与对应 AUD 呈极强负相关,对头孢呋辛、头孢噻肟耐药率与对应 AUD 呈极强正相关,与既往研究结果一致^[17],提示细菌耐药率变迁与抗菌药物用量间存在一定关联性,基于此医院应做好抗菌药物用量动态管控工作。2017—2020 年医院 AUD 统计分析结果显示,3 代头孢菌素、喹诺酮类 AUD 持续排名前 2 位,以头孢噻肟、左氧氟沙星为主,与全国抗菌药物用量调查结果基本一致^[18],表明医院医师在抗菌药物选择上存在用药品种倾

向性。头孢呋辛 AUD 上升速度较快,主要原因与医院肛肠手术较多,医师选择头孢呋辛作为围手术期预防用药相关。碳青霉烯类、噁唑烷酮类、抗真菌药 AUD 逐年上升,意味着重症、多重耐药菌、应用抗菌药物后继发性真菌感染现象在医院愈来愈常见。碳青霉烯类抗菌药物具有抗菌活性强、抗菌谱广、安全性高的特点,对产超广谱 β 内酰胺酶、头孢菌素酶的耐药菌具有较强的杀菌活性,临床常用于多重耐药革兰阴性杆菌引起的重症感染,然而近年来随着碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌感染发生率的增加,导致临床对此类耐药菌感染的治疗十分棘手^[19]。特殊使用级抗菌药物作为危重症、多重耐药菌感染的最后一道防线,做好此类抗菌药物临床合理应用管理工作十分关键,医院应通过落实抗菌药物分级管理制度,严格执行特殊使用级抗菌药物使用前会诊制度,加强特殊使用级抗菌药物专项点评,实施特殊使用级抗菌药物专档管理等方式,从而降低抗菌药物选择性压力,延缓细菌耐药。

3.4 注重细菌耐药和抗菌药物用量监测,多方协作遏制细菌耐药

细菌耐药与抗菌药物用量、合理应用情况等因素密切相关,应采取以下措施遏制细菌耐药:(1) 以行政管理为主导,建立药学、检验、控感三方与医护团队联合的多学科协作机制,共同实施对抗菌药物临床合理应用的管控工作;(2) 注重细菌耐药监测,定期公示细菌耐药监测结果,动态掌握医院细菌耐药率变迁趋势,方便临床医师制定合理的抗感染治疗方案;(3) 关注抗菌药物用量情况,对于用量排名靠前或用量异常增高的抗菌药品种,及时给予专项处方点评、控制用量等干预措施;(4) 通过加强抗感染专业临床药师队伍建设,加大对医务人员培训考核,开展抗菌药物专题学术活动、病例分析,完善合理用药奖惩、约谈制度,利用信息化管理等手段,不断提高临床合理应用抗菌药物水平;(5) 做好抗菌药物科普宣传工作,提升公众对合理应用抗菌药物重要性的认识。

综上所述,2017—2020 年西安市中医医院大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌 3 种临床常见革兰阴性杆菌分离率均高于全国监测水平;第 3 代头孢菌素、喹诺酮类抗菌药物用量排名持续靠前;大肠埃希菌对头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟、喹诺酮类抗菌药物耐药率超过 40%,需谨慎选用上述药物用于经验性大肠埃希菌抗感染

治疗;碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌检出率虽低于全国水平,但仍需加强碳青霉烯类抗菌药物临床应用管理,遏制细菌耐药;铜绿假单胞菌对氨基糖苷类抗菌药物耐药率低,可用于多重耐药铜绿假单胞菌的治疗,应用时需遵循其药效、药动学特点给药,并做好用药监护;大肠埃希菌对头孢呋辛、头孢噻肟耐药率与相应 AUD 极强正相关,医院应根据细菌耐药与抗菌药物用量相关性分析结果,对抗菌药物用量进行动态管控,最大限度遏制细菌耐药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Marston H D, Dixon D M, Knisely J M, *et al.* Antimicrobial resistance [J]. *JAMA*, 2016, 316(11): 1193-1204.
- [2] Rui Y Y, Lu W T, Li S, *et al.* Detection of common mobile genetic elements and genotyping of multidrug-resistant Gram-negative bacilli in blood specimens from septicemia patients in southern China [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 1741-1750.
- [3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 377-387.
- [4] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 82-92.
- [5] Pulcini C. Comment on: National disparities in the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe: An observational study in 29 countries [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(12): 3499-3500.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. Wayne, PA: CLSI, 2017-2020.
- [7] 乔继红, 秦颖, 陈浮, 等. 目标管理在提高病原微生物标本送检率中的应用 [J]. 实用医药杂志, 2021, 38(3): 285-288.
- [8] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [9] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.
- [10] 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.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用管理办法 [J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(4): 193-196.
- [12] 董丽侠, 刘爱波. 尿路感染患者病原菌分布情况及耐药性分析 [J]. 医学临床研究, 2021, 38(2): 304-305.
- [13] 李荷楠, 曾吉, 金炎, 等. 2016 年中国 12 家教学医院院内感染常见病原菌的分布和抗菌药物耐药监测研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(9): 651-657.
- [14] Paczosa M K, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offense with a strong defense [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2016, 80(3): 629-661.
- [15] 吴振安, 张亮. 铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(1): 55-57.
- [16] 王巧媚, 陆丹倩, 彭明, 等. 连续 5 年 2279 株铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(23): 3437-3440.
- [17] 黄艳梅, 李德璇, 汪坚, 等. 2013—2017 年云南省某医院抗菌药物使用情况及其对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性分析 [J]. 疾病监测, 2018, 33(12): 1054-1057.
- [18] 张宁, 王兰, 王强, 等. 2013 至 2019 年上半年我国 9 地区抗菌药物临床应用现状分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(1): 45-50.
- [19] Lin Q, Wang Y, Luo Y, *et al.* The effect of host immunity on predicting the mortality of carbapenem-resistant organism infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 480.

[责任编辑 高 源]