

## 线性回归模型在预测信阳市中心医院金黄色葡萄球菌耐药率中的应用

杨金兰, 王升\*, 胡伟, 刘如品, 段真珍, 郑楠楠, 任琦, 何燕

信阳市中心医院 药学科, 河南 信阳 464000

**摘要:** 目的 考察金黄色葡萄球菌耐药率与抗菌药物使用强度 (AUD) 的相关性, 建立可用于预测金黄色葡萄球菌耐药率的回归模型。方法 回顾性分析 2014 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度信阳市中心医院金黄色葡萄球菌耐药率监测数据以及同期抗菌药物 AUD 数据。采用 2014 年第 1 季度至 2019 年第 4 季度数据作为试验样本数据, 采用线性相关性分析法分析两者的相关性。以耐药率为因变量, 抗菌药物 AUD 为自变量, 对相关性显著的变量建立线性回归模型。以 2020 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度数据为考核样本, 应用所建立的回归模型预测金黄色葡萄球菌耐药率, 并与同期耐药率实际值对比以验证模型预测的有效性。结果 金黄色葡萄球菌对大部分抗菌药物耐药率随时间呈下降趋势 ( $P < 0.05$ ), 对红霉素和阿奇霉素耐药率随时间无显著变化趋势。金黄色葡萄球菌对庆大霉素耐药率与头孢唑林 AUD 呈正相关 ( $r = 0.431, P = 0.036$ ), 与阿奇霉素 AUD 呈正相关 ( $r = 0.523, P = 0.009$ ), 与左氧氟沙星 AUD 呈正相关 ( $r = 0.606, P = 0.002$ )。对左氧氟沙星耐药率与头孢唑林 AUD 呈正相关 ( $r = 0.447, P = 0.029$ ), 与左氧氟沙星 AUD 呈正相关 ( $r = 0.482, P = 0.017$ )。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 检出率与左氧氟沙星 AUD 呈正相关 ( $r = 0.639, P = 0.001$ )。分别对庆大霉素耐药率、左氧氟沙星耐药率、MRSA 检出率建立一元或多元线性回归模型, 结果显示模型均通过显著性检验 ( $F_1 = 7.416, P_1 = 0.004; F_2 = 6.317, P_2 = 0.007; F_3 = 11.65, P_3 = 0.002$ )。将 2020 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度抗菌药物 AUD 数据代入相应的回归模型, 得到的耐药率预测值在实际值上下浮动, 耐药率实际值均处于 95% 预测区间以内。结论 信阳市中心医院金黄色葡萄球菌耐药率与抗菌药物 AUD 存在相关性, 所建立的线性回归模型可初步反映两者的量化关系, 可对耐药率进行有效预测。

**关键词:** 线性回归模型; 金黄色葡萄球菌; 耐药率; 抗菌药物使用强度; 庆大霉素; 左氧氟沙星; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌  
中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)02-0391-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.031

## Application of linear regression model in predicting drug resistance rate of *Staphylococcus aureus* in Xinyang Central Hospital

YANG Jin-lan, WANG Sheng, HU Wei, LIU Ru-pin, DUAN Zhen-zhen, ZHENG Nan-nan, REN Qi, HE Yan

Department of Pharmacy, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, China

**Abstract: Objective** The correlation between *Staphylococcus aureus* drug resistance rate and antibiotic use intensity (AUD) was investigated, and a regression model for predicting staphylococcus aureus drug resistance rate was established. **Methods** The monitoring data of *Staphylococcus aureus* drug resistance rate in Xinyang Central Hospital from the first quarter of 2014 to the fourth quarter of 2020 and AUD data of antibiotics in the same period were retrospectively analyzed. The data from the first quarter of 2014 to the fourth quarter of 2019 were used as the test sample data, and the correlation between them was analyzed by linear correlation analysis. Taking drug resistance rate as dependent variable and antibiotic AUD as independent variable, a linear regression model was established for variables with significant correlation. Taking the data from the first quarter of 2020 to the fourth quarter of 2020 as the evaluation sample, the established regression model was used to predict the drug resistance rate of *Staphylococcus aureus*, and compared with the actual drug resistance rate of the same period to verify the validity of the model prediction. **Results** The drug resistance rates of *Staphylococcus aureus* to most antibacterial drugs showed a decreasing trend over time ( $P < 0.05$ ), while the drug resistance rates to erythromycin and azithromycin showed no significant trend over time. The drug resistance rate of *Staphylococcus aureus* to gentamicin was positively correlated with cefazolin AUD ( $r = 0.431, P = 0.036$ ), azithromycin AUD ( $r = 0.523, P = 0.009$ ), levofloxacin AUD ( $r = 0.606, P = 0.002$ ). The drug resistance rate to levofloxacin was positively correlated with cefazolin AUD ( $r = 0.447, P = 0.029$ ), and with levofloxacin AUD ( $r = 0.482, P = 0.017$ ). The detection rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was positively correlated with levofloxacin AUD ( $r = 0.639, P = 0.001$ ). Unitary or multiple linear regression models were established for gentamicin resistance rate, levofloxacin resistance rate, and MRSA detection rate, respectively, and the results showed that the models passed the significance test ( $F_1 = 7.416, P_1 = 0.004; F_2 = 6.317, P_2 = 0.007; F_3 = 11.65, P_3 = 0.002$ ). The AUD data of

收稿日期: 2021-10-11

作者简介: 杨金兰, 主管药师, 研究方向为抗感染临床药学。E-mail: 978984716@qq.com

\*通信作者: 王升, 主管药师, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: 911218326@qq.com

antibiotics from the first quarter of 2020 to the fourth quarter of 2020 were substituted into the corresponding regression model, and the predicted values of drug resistance rate obtained fluctuated around the actual values, and the actual values of drug resistance rate were all within the 95% prediction range. **Conclusion** The drug resistance rate of *Staphylococcus aureus* in Xinyang Central Hospital was correlated with AUD. The established linear regression model could preliminarily reflect the quantitative relationship between the two and effectively predict the drug resistance rate.

**Key words:** linear regression model; *Staphylococcus aureus*; resistance rate; antibacterial agents; AUD; gentamicin; levofloxacin; MRSA

金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 是引起医院和社区获得性感染的重要病原菌, 在革兰阳性菌中检出率最高, 具有多部位、多系统的感染特点<sup>[1-2]</sup>。金黄色葡萄球菌不仅能引起浅表和深层皮肤及软组织感染, 还可引起心内膜炎和骨髓炎等危及生命的严重感染<sup>[3]</sup>。随着抗菌药物的广泛使用和不合理使用, 细菌耐药问题突出, 多重耐药菌的出现更使得临床治疗难度增加。新型抗菌药物的研发速度较慢, 通过控制细菌耐药危险因素来遏制耐药菌的传播则更贴近实际。研究表明, 抗菌药物使用所致的选择压力是导致细菌耐药的主要因素之一<sup>[4]</sup>。研究显示, 细菌耐药率与抗菌药物的消耗量存在正相关关系, 且研究结果不受地区以及研究对象年龄的干扰<sup>[5]</sup>。在细菌耐药率与抗菌药物使用间建立回归模型有助于评估两者间的量化关系, 进而在抗菌药物使用环节为医院控制细菌耐药率提供针对性依据。多项研究报道了关于通过控制抗菌药物的使用来降低细菌耐药率的研究成果。但细菌耐药存在区域差异和医院特异性, 应辩证看待既往研究成果, 不可盲目照搬套用。本研究将对信阳市中心医院 2014 年 1 月—2020 年 12 月抗菌药物使用情况和细菌耐药率的季度数据作分析, 并尝试在两者间建立线性回归模型, 为院内抗菌药物的合理使用和金黄色葡萄球菌耐药性预警提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 菌株来源

所有菌株均来源于金黄色葡萄球菌微生物检验室提供的 2014 年 1 月—2020 年 12 月住院患者送检标本中分离的金黄色葡萄球菌, 送检标本来源于患者体液、痰液、血液、尿液等。剔除同一患者相同部位分离得到的重复菌株。

### 1.2 病原菌鉴定及药敏试验

参照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)<sup>[6]</sup>提供的方法实施菌株培养鉴定。采用全自动细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司)鉴定菌种, 使用 K-B 纸片扩散法行药敏试验, 依据同期美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准判读药敏结果。质控菌株

为金黄色葡萄球菌(ATCC 25923)。

### 1.3 抗菌药物使用强度(AUD)

运用医院合理用药监测系统(PASS)提取抗菌药物消耗量的季度数据, 采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD)法计算各品种抗菌药物的 AUD, 未有规定的药物品种的 DDD 参照《新编药物学》(第 18 版)<sup>[7]</sup>和药品说明书计算。

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

### 1.4 线性回归模型构建及检验

以 2014 年第 1 季度至 2019 年第 4 季度数据为建模样本数据。首先考察金黄色葡萄球菌耐药率与 AUD 的相关性。以耐药率为因变量, AUD 为自变量, 对相关性显著的变量建立线性回归模型。当多个自变量与因变量均存在显著线性相关性时, 对因变量建立多元线性回归模型, 方法为逐个剔除变量, 直至最终模型各变量回归系数均显著。一元线性回归方程表达式如方程式(1)所示, 多元线性回归方程表达式如(2)所示。其中  $Y$  为因变量,  $X$  为自变量,  $\beta_0$  为常数项。 $\beta_0$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2 \cdots \beta_k$  为因变量对应于自变量的回归系数,  $\varepsilon$  为随机误差项。

$$Y = \beta_0 + \beta X + \varepsilon \quad (1)$$

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_k X_k + \varepsilon \quad (2)$$

**1.4.1 回归模型的  $F$  检验** 使用方差分析检验回归方程显著性。首先提出零假设  $H_0: \beta = 0$ , 即 AUD 与金黄色葡萄球菌耐药率间的线性关系不显著; 备择假设  $H_1: \beta \neq 0$  或  $\beta$  不全为 0, 即 AUD 与金黄色葡萄球菌耐药率间存在显著线性关系。当统计量  $F$  服从自由度为模型均方和残差均方的  $F$  分布,  $H_0$  成立, 反之  $H_1$  成立, 此时模型均方远大于残差均方, 即自变量的波动对因变量波动贡献较大。检验水准设定为  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  时, 模型显著成立。

**1.4.2 回归系数的  $t$  检验** 使用  $t$  分布检验回归系数显著性。零假设  $H_0: \beta = 0$ , 即金黄色葡萄球菌耐药率与 AUD 不存在关系或不存在线性关系。备择假设  $H_1: \beta \neq 0$ , 即金黄色葡萄球菌耐药率与 AUD 间存在线性关系。检验水准设定为  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  时, 回归系数显著。

**1.4.3 回归模型拟合优度检验** 拟合优度检验采用可决定系数  $R^2$  为度量值,其含义是金黄色葡萄球菌耐药率的波动中能用 AUD 解释的百分比数值。 $0 \leq R^2 \leq 1$ , 数值越大表示拟合度越高。

### 1.5 运用回归模型预测金黄色葡萄球菌耐药率

以 2020 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度 AUD 为实验数据输入回归方程,得到耐药率预测值和预测区间,并将预测值与同期耐药率实际值作对比。

### 1.6 统计学方法

运用 Shapiro-Wilk 法判断金黄色葡萄球菌耐药率和 AUD 数据是否服从正态分布。服从正态分布的数据采用 Pearson 统计法分析耐药率与 AUD 的相关性,非正态分布数据采用 Spearman 统计法分析。采用文献方法<sup>[8]</sup>考察耐药率和 AUD 变化趋势。数据正态性检验、变化趋势分析和相关性分析由 SPSS 25.0 软件完成,线性回归模型的构建由 Eviews 10.0

完成,检验水准均为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 金黄色葡萄球菌耐药性变迁

2014 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度信阳市中心医院金黄色葡萄球菌对红霉素和阿奇霉素耐药率较高,除 2014 年第 1 季度外,各季度耐药率均高于 50%,随时间的变化趋势不显著。对四环素耐药率在 50% 上下徘徊,自 2017 年第 1 季度起低于 50%,整体随时间呈下降趋势 ( $P < 0.05$ )。对复方磺胺甲恶唑的耐药率在 2016 年第 2 季度达到 100%,但自 2016 年第 4 季度开始在 30% 以下波动,整体随时间呈下降趋势 ( $P < 0.05$ )。对庆大霉素、左氧氟沙星耐药率自 2016 年第 2 季度起在 50% 以下浮动,两者随时间均呈下降趋势 ( $P < 0.05$ )。对克林霉素耐药率在 50% 上下浮动,整体呈下降趋势 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 2014 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度医院金黄色葡萄球菌耐药菌株检出率及变化趋势

Table 1 Changing trend of resistance rate of *Staphylococcus aureus* in hospital from first quarter of 2014 to fourth quarter of 2020

时间	金黄色葡萄球菌 检出株数	耐甲氧西林金黄色 葡萄球菌检出率/%	耐药率/%						
			庆大霉素	左氧氟沙星	复方磺胺甲恶唑	红霉素	阿奇霉素	克林霉素	四环素
2014Q1	28	53.57	21.43	17.86	39.29	25.00	60.71	32.14	42.86
2014Q2	18	27.78	44.44	27.78	22.22	66.67	66.67	55.56	44.44
2014Q3	28	57.14	64.29	46.43	46.43	82.14	82.14	53.57	57.14
2014Q4	19	47.37	31.58	26.32	89.47	57.89	57.89	47.37	26.32
2015Q1	19	42.11	52.63	36.84	84.21	52.63	52.63	52.63	47.37
2015Q2	20	55.00	35.00	35.00	90.00	60.00	60.00	65.00	35.00
2015Q3	34	44.12	58.82	55.88	97.06	61.76	61.76	58.82	52.94
2015Q4	44	40.91	40.91	50.00	90.91	50.00	52.27	29.55	56.82
2016Q1	30	56.67	63.33	50.00	93.33	56.67	53.33	50.00	73.33
2016Q2	30	53.33	33.33	43.33	100.00	76.67	76.67	76.67	63.33
2016Q3	40	42.50	47.50	47.50	77.50	75.00	80.00	55.00	45.00
2016Q4	38	31.58	31.58	34.21	21.05	68.42	68.42	57.89	57.89
2017Q1	35	51.43	25.71	37.14	20.00	57.14	60.00	37.14	40.00
2017Q2	27	33.33	29.63	18.52	25.93	62.96	62.96	40.74	33.33
2017Q3	29	37.93	37.93	31.03	37.93	75.86	75.86	62.07	31.03
2017Q4	39	38.46	28.21	33.33	20.51	58.97	58.97	38.46	35.90
2018Q1	25	24.00	20.00	24.00	20.00	48.00	52.00	40.00	40.00
2018Q2	26	19.23	23.08	11.54	23.08	53.85	57.69	30.77	23.08
2018Q3	39	25.64	23.08	15.38	17.95	43.59	43.59	38.46	20.51
2018Q4	47	25.53	12.77	10.64	10.64	44.68	44.68	27.66	27.66
2019Q1	42	23.81	11.90	11.90	11.90	52.38	54.76	28.57	30.95
2019Q2	41	34.15	12.20	24.39	14.63	60.98	60.98	51.22	31.71
2019Q3	45	40.00	11.11	13.33	31.11	64.44	64.44	35.56	31.11
2019Q4	43	37.21	16.28	20.93	9.30	69.77	69.77	44.19	34.88
2020Q1	32	21.88	9.38	12.50	6.25	62.50	62.50	46.88	31.25
2020Q2	42	11.90	9.52	9.50	23.81	57.14	47.62	26.19	21.43
2020Q3	39	20.51	0.00	15.38	38.46	56.41	48.72	28.20	28.21
2020Q4	53	24.53	15.09	24.53	28.30	73.58	71.70	41.51	16.98
$R^2$	—	0.515	0.618	0.397	0.382	0.004	0.053	0.215	0.399
$P$	—	0.000	0.000	0.000	0.000	0.749	0.237	0.013	0.000

Q 表示季度, — 表示该项无需做趋势分析

Q indicates a quarter, — indicates that trend analysis is not required

## 2.2 常用抗菌药物 AUD

2014 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度, 信阳市中心医院左氧氟沙星、阿奇霉素整体 AUD 随时间呈下降趋势 ( $P < 0.05$ )。头孢呋辛、莫西沙

星、克林霉素、克拉霉素、去甲万古霉素和利奈唑胺整体 AUD 随时间呈上升趋势 ( $P < 0.05$ )。庆大霉素使用强度随时间无明显变化趋势, 见表 2。

表 2 2014 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度医院常用 AUD 及变化趋势

Table 2 Variation trend of AUD of antibacterial drugs in common use in hospital from first quarter of 2014 to fourth quarter of 2020

时间	AUD									
	头孢唑林	头孢呋辛	左氧氟沙星	莫西沙星	庆大霉素	克林霉素	阿奇霉素	克拉霉素	去甲万古霉素	利奈唑胺
2014Q1	0.80	3.04	4.19	0.00	0.07	0.09	0.21	0.10	0.08	0.00
2014Q2	0.86	2.76	4.37	0.00	0.10	0.08	0.32	0.11	0.09	0.00
2014Q3	1.13	2.65	4.04	0.01	0.18	0.09	0.26	0.13	0.08	0.00
2014Q4	1.71	2.06	3.21	0.27	0.11	0.05	0.14	0.13	0.10	0.01
2015Q1	1.83	1.77	3.96	0.35	0.08	0.08	0.16	0.15	0.08	0.00
2015Q2	1.73	1.51	3.50	0.35	0.12	0.05	0.22	0.17	0.10	0.00
2015Q3	1.72	1.84	3.43	0.85	0.10	0.09	0.19	0.19	0.15	0.00
2015Q4	1.59	1.55	2.53	0.51	0.09	0.05	0.19	0.10	0.13	0.02
2016Q1	1.72	1.83	3.50	0.91	0.15	0.09	0.20	0.12	0.12	0.00
2016Q2	1.29	1.95	3.68	0.62	0.10	0.09	0.18	0.11	0.23	0.00
2016Q3	1.42	2.32	3.43	0.89	0.09	0.09	0.29	0.10	0.11	0.03
2016Q4	1.51	3.40	3.44	0.77	0.12	0.13	0.21	0.13	0.14	0.05
2017Q1	1.38	3.43	3.35	1.20	0.07	0.13	0.05	0.14	0.13	0.13
2017Q2	1.42	3.69	3.03	1.04	0.09	0.17	0.03	0.25	0.11	0.14
2017Q3	1.30	4.55	2.27	1.33	0.07	0.22	0.07	0.27	0.11	0.11
2017Q4	1.24	4.75	2.10	1.64	0.10	0.08	0.11	0.14	0.16	0.14
2018Q1	1.69	6.46	2.48	1.97	0.08	0.02	0.16	0.15	0.11	0.16
2018Q2	1.32	6.04	1.68	1.74	0.08	0.08	0.17	0.20	0.10	0.17
2018Q3	1.23	6.39	1.82	1.81	0.11	0.22	0.19	0.39	0.10	0.20
2018Q4	1.48	6.56	2.52	2.10	0.16	0.10	0.15	0.28	0.21	0.30
2019Q1	1.20	7.63	2.68	3.94	0.12	0.15	0.15	0.39	0.20	0.22
2019Q2	1.10	6.66	1.98	3.48	0.15	0.21	0.09	0.42	0.18	0.18
2019Q3	0.84	7.38	2.32	3.48	0.15	0.18	0.08	0.26	0.17	0.23
2019Q4	0.57	6.82	2.06	3.32	0.16	0.18	0.06	0.36	0.18	0.15
2020Q1	0.52	6.71	2.48	5.15	0.12	0.19	0.13	0.26	0.31	0.37
2020Q2	0.27	5.93	1.48	3.38	0.04	0.19	0.16	0.23	0.10	0.20
2020Q3	0.22	5.88	2.01	3.24	0.05	0.15	0.05	0.24	0.18	0.23
2020Q4	0.34	6.88	2.52	1.35	0.06	0.24	0.05	0.24	0.24	0.21
$R^2$	0.383	0.776	0.703	0.736	0.007	0.483	0.402	0.490	0.380	0.790
$P$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.664	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Q 表示季度

Q indicates a quarter

## 2.3 金黄色葡萄球菌耐药率与 AUD 的相关性

相关性分析发现, 金黄色葡萄球菌对庆大霉素耐药率与头孢唑林 AUD 呈正相关 ( $r=0.431, P=0.036$ ), 与阿奇霉素 AUD 呈正相关 ( $r=0.523, P=0.009$ ), 与左氧氟沙星 AUD 呈正相关 ( $r=0.606, P=0.002$ )。对左氧氟沙星耐药率与头孢唑林 AUD 呈正相关 ( $r=0.447, P=0.029$ ), 与左氧氟沙星 AUD 呈正相关 ( $r=0.482, P=0.017$ )。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 检出率与左氧氟沙星 AUD 呈正相关 ( $r=0.639, P=0.001$ )。

## 2.4 线性回归模型构建

以金黄色葡萄球菌耐药率为因变量, 抗菌药物 AUD 为自变量, 对存在显著线性相关性的变量建立线性回归模型。对于庆大霉素耐药率, 运用逐步回归法得到了以头孢唑林和阿奇霉素 AUD 为自变量的多元线性回归模型, 自变量回归系数均通过  $t$  检验 ( $P < 0.05$ ), 多元线性回归方程通过  $F$  检验 ( $P < 0.05$ ), 拟合优度  $R^2=0.414$ , 回归模型为  $Y=18.061 X_1+104.560 X_2-8.681$ 。对于左氧氟沙星耐药率, 得到了以头孢唑林和左氧氟沙星使用强度为自变

量的多元线性回归模型, 自变量回归系数均通过  $t$  检验, 多元线性回归方程通过  $F$  检验 ( $P < 0.05$ ), 拟合优度  $R^2 = 0.376$ , 回归模型为  $Y = 15.732 X_1 + 7.313 X_2 - 12.703$ 。对于 MRSA 检出率, 得到了以

左氧氟沙星使用强度为自变量的一元线性回归模型, 回归模型通过  $F$  检验 ( $P < 0.05$ ), 拟合优度  $R^2 = 0.346$ , 模型为  $Y = 8.466 X + 14.035$ , 线性模型信息见表 3。

表 3 以金黄色葡萄球菌耐药率为因变量的线性回归模型汇总信息

Table 3 Summary information of linear regression model which taking resistance rate of *Staphylococcus aureus* as dependent variable

模型	因变量	自变量	$t$ 检验			$F$ 检验		$R^2$
			$\beta$ (se)	$t$	$P$	$F$	$P$	
1	庆大霉素耐药率	头孢唑林	18.061 (8.12)	2.220	0.037	7.416	0.004	0.414
		阿奇霉素	104.5604 (36.55)	2.860	0.009			
2	左氧氟沙星耐药率	头孢唑林	15.732 (7.172)	2.193	0.040	6.317	0.007	0.376
		左氧氟沙星	7.313 (3.007)	2.432	0.024			
3	MRSA 检出率	左氧氟沙星	8.466 (2.480)	3.413	0.003	11.650	0.002	0.346

## 2.5 金黄色葡萄球菌耐药率的预测和验证

将 2020 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度头孢唑林、左氧氟沙星、阿奇霉素的 AUD 代入所建立的相应的回归模型, 得到同期金黄色葡萄球菌对庆大霉素耐药率、左氧氟沙星耐药率和 MRSA 检出率的预测值和 95% 预测区间。结果显示, 实际值在预测值上下浮动, 均落在 95% 预测区间 (CI) 内, 见表 4。模型拟合和预测效果见图 1。

## 3 讨论

基于信阳市中心医院连续 7 年共 28 个季度的耐药监测数据可知, 医院金黄色葡萄球菌对庆大霉素、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑、克林霉素、四环素的耐药率呈下降趋势 ( $P < 0.05$ )。金黄色葡萄

球菌对阿奇霉素和红霉素耐药率仍保持在较高水平, 这与金黄色葡萄球菌对大环内酯类抗菌药物存在碱基突变、生物膜及主动外排机制有关, 在投入使用后不久即出现耐药率逐渐升高的现象<sup>[9]</sup>。值得注意的是, 信阳市中心医院金黄色葡萄球菌耐药率虽有下降趋势, 但与全国细菌耐药监测网<sup>[10]</sup>发布的数据相比, 仍存在较大差异。医院 MRSA 检出率除 2018 年低于全国平均水平, 其余年份均高于全国平均水平。此外, 全国细菌耐药监测网数据提示 MRSA 检出率呈逐年下降趋势, 而医院在 2018 年下降至 24.09% 以后, 又于 2019 年上升至 33.92%, 存在较大的不稳定性。这种不稳定性在院内金黄色葡萄球菌对左氧氟沙星、红霉素以及克林霉素耐

表 4 2020 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度金黄色葡萄球菌耐药率预测值与 95%CI

Table 4 Predicted value and 95% prediction interval of resistance rate of *Staphylococcus aureus* from first quarter of 2020 to fourth quarter of 2020

待预测变量	2020Q1			2020Q2			2020Q3			2020Q4		
	实际值	预测值	95%CI									
庆大霉素耐药率/%	9.38	14.303	-14.653~43.260	9.52	12.925	-18.045~43.895	0.00	0.52	-31.382~32.423	15.09	2.687	-28.250~33.624
左氧氟沙星耐药率/%	12.50	13.617	-11.854~39.088	9.50	2.37	-25.586~30.325	15.38	5.46	-22.298~33.217	24.53	11.078	-15.580~37.736
MRSA 检出率/%	21.88	35.032	15.867~54.197	11.90	26.566	6.202~46.930	20.51	31.053	11.465~50.641	24.53	35.371	16.230~54.512

Q 表示季度

Q indicates a quarter

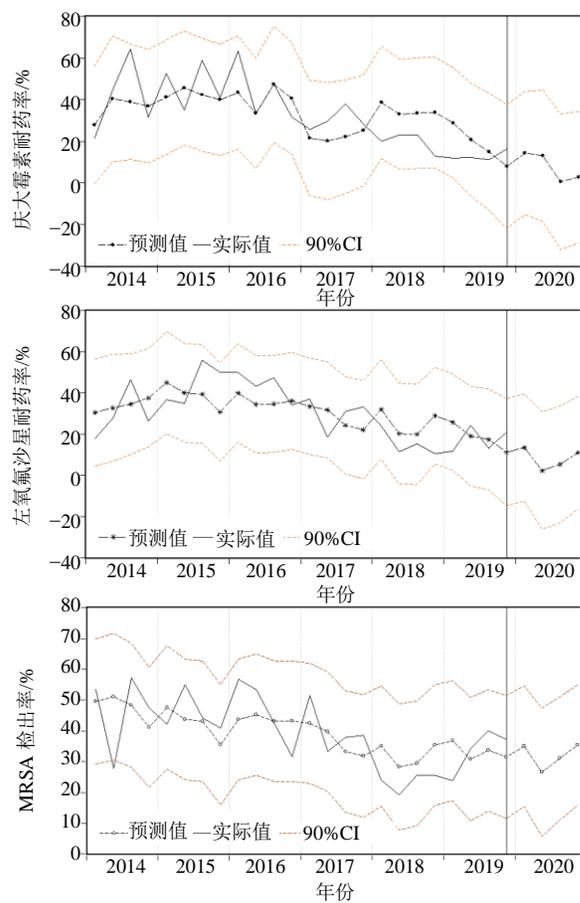


图 1 线性回归模型对庆大霉素耐药率 (A)、左氧氟沙星耐药率 (B)、MRSA 检出率 (C) 的拟合效果和 extrapolation 预测效果

Fig. 1 Fitting effect and extrapolation prediction effect of linear regression model on gentamicin drug resistance rate (A), levofloxacin drug resistance rate (B), and MRSA detection rate (C)

药率中亦有体现。这可能与金黄色葡萄球菌和 MRSA 在定植人群上存在区域差异, 不同医疗机构在院感管理侧重点、防控力度和制度落实等方面存在差异有关<sup>[11-13]</sup>。此外, 医院未检出对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁耐药的金黄色葡萄球菌, 与报道一致<sup>[14-15]</sup>。有报道称万古霉素异质性耐药金黄色葡萄球菌和万古霉素中介耐药金黄色葡萄球菌检出率正逐渐上升, 会带来住院时间延长及万古霉素治疗失败的问题<sup>[16-17]</sup>。医院去甲万古霉素 AUD 随时间呈上升趋势, 应引起重视。万古霉素异质性耐药金黄色葡萄球菌是因糖肽类药物选择性压力出现, 应严格控制糖肽类抗菌药物的使用<sup>[18]</sup>。

影响金黄色葡萄球菌耐药率的因素众多, 其中抗菌药物的使用与耐药率的关系一直是研究的热点。本研究发现 MRSA 检出率与左氧氟沙星 AUD

呈正相关 ( $r=0.639, P=0.001$ ), Lafaurie 等<sup>[19]</sup>研究发现, 降低喹诺酮类抗菌药物的使用可降低 MRSA 检出率, 谢少玲等<sup>[20]</sup>研究也发现 MRSA 检出率与喹诺酮类抗菌药物 AUD 呈正相关, 提示应主动监测喹诺酮类抗菌药物的合理使用。研究还发现金黄色葡萄球菌对左氧氟沙星耐药率与左氧氟沙星 AUD 呈正相关, 与报道一致<sup>[21]</sup>。此外, 金黄色葡萄球菌对左氧氟沙星耐药率与头孢唑林 AUD 也存在显著相关性 ( $r=0.447, P=0.029$ )。无独有偶, 多个抗菌药物 AUD 均与耐药率存在线性相关的情况也存在于金黄色葡萄球菌对庆大霉素耐药率中。体现为随着头孢唑林 AUD 和阿奇霉素 AUD 的下降, 金黄色葡萄球菌对庆大霉素耐药率也随之下降。说明不同种类抗菌药物的使用与细菌耐药率间存在错综复杂的关系, 而头孢菌素、喹诺酮和大环内酯类等使用量较大的抗菌药物可能对细菌耐药性影响更大<sup>[22]</sup>。

为了更深层次的剖析金黄色葡萄球菌耐药率与 AUD 的密切联系, 本研究对相关显著性变量分别建立了一元或多元线性回归模型, 结果显示模型参数均通过  $t$  检验 ( $P<0.05$ ), 回归方程均通过  $F$  检验 ( $P<0.05$ )。将 2020 年第 1 季度至第 4 季度抗菌药物 AUD 带入相应的回归模型, 得到耐药率预测值和 95% 预测区间, 结果发现同期耐药率实际值在预测值上下分布, 均处于 95% 预测区间内。说明所建立的回归模型可有效估计耐药率与 AUD 的量化关系, 这对信阳市中心医院金黄色葡萄球菌耐药率监测和有针对性的促进抗菌药物合理使用具有重要意义。目前为止, 有许多研究针对细菌耐药率与抗菌药物 AUD 的相关性建立了数学模型。其中包括差分自回归移动平均 (autoregressive integrated moving average, ARIMA) 模型, Ward 特定模型和广义加性模型, 但各类模型的适用环境不同。Ward 特定模型适用于抗菌药物使用频度低的区域和医疗机构。广义加性模型则适用于抗菌药物 AUD 与金黄色葡萄球菌耐药率呈非线性相关性时。ARIMA 模型则是依靠时间序列数据内部自相关规律来解释耐药率的变化趋势, 较适用于 AUD 无法获取时。本研究曾尝试采用对耐药数据建立 ARIMA 模型, 然而信阳市中心医院金黄色葡萄球菌耐药率的时间序列数据自身并不存在自相关性, 故 ARIMA 模型并不适用于医院金黄色葡萄球菌耐药率的预测。本研究结合实际, 以抗菌药物 AUD 为自变量, 采

用的线性回归模型可较好地解释细菌耐药率的部分变化趋势,且建模方法简便、快捷、准确,容易复制和推广。但由于抗菌药物使用并非是影响细菌耐药和耐药菌株传播的唯一因素,并不能完全解释金黄色葡萄球菌耐药率的变化轨迹。即便如此,本研究对金黄色葡萄球菌耐药率建立的 3 个回归模型的拟合优度均超过 0.3,说明金黄色葡萄球菌耐药率有大于 30% 的原因由抗菌药物 AUD 引起。因此,通过控制抗菌药物 AUD 来降低细菌耐药率仍不失为一项有效措施。以本研究中 2020 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度对庆大霉素耐药率的回带验证为例,阿奇霉素 AUD 和头孢唑啉 AUD 的起伏变化基本能反映庆大霉素耐药率的变化轨迹。回归模型在 2020 年第 1 季度至 2020 年第 4 季度的预测值与实际值非常接近,尤其是在第 1 季度、第 2 季度和第 3 季度,两者差值均小于 5%,说明使用抗菌药物 AUD 作为预测变量能较理想的预测耐药率的变化。

综上所述,本研究对信阳市中心医院金黄色葡萄球菌耐药情况进行了回顾性分析,通过比对同类报道提高了对医院细菌耐药性情况的合理认知。金黄色葡萄球菌金黄色葡萄球菌耐药率普遍高于全国平均水平,应加强干预措施。通过分析耐药率与抗菌药物 AUD,发现两者间存在线性相关关系,并对 MRSA 检出率、庆大霉素耐药率和左氧氟沙星耐药率分别成功建立了线性回归模型,回带验证也显示模型较为稳固,说明采用抗菌药物使用强度来解释细菌耐药变化趋势是可取的。所建立的线性回归模型可为促进医院抗菌药物合理使用以及细菌耐药率的预测预警提供参考依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 周静珍. 某医院骨科五年内创口分泌物金黄色葡萄球菌的耐药性变迁 [J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36(1): 52-53.
- [2] 张灵芳, 陈琴琴. 综合 ICU 与非 ICU 金黄色葡萄球菌的检出状况与耐药性比较分析 [J]. 中国消毒学杂志, 2020, 37(10): 794-797.
- [3] 李雅倩, 胡同平, 张文兰, 等. 2016-2018 年内蒙古包头地区金黄色葡萄球菌耐药监测结果分析 [J]. 现代预防医学, 2020, 47(13): 2461-2465.
- [4] 黄健, 曾海萍, 李珂佳, 等. 某院近 10 年革兰阳性菌耐药率与抗菌药物使用相关性分析 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(3): 360-368.
- [5] Bell B G, Schelleris F, Stobberingh E, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 13.
- [6] 卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 第 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 715-923.
- [7] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 18 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 139-161.
- [8] Baditoiu L, Axente C, Lungeanu D, et al. Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: A cross-correlation analysis [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017, 16(1): 71-81.
- [9] 管程程, 于美美. 金黄色葡萄球菌的致病和耐药机制研究进展 [J]. 实验与检验医学, 2017, 35(1): 1-4.
- [10] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性检测报告 [J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-30.
- [11] 樊芙蓉, 王华, 张亚妮, 等. 2012—2015 年某院金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性分析 [J]. 现代预防医学, 2018, 45(6): 1105-1108.
- [12] 樊芙蓉, 王华, 张亚妮, 等. 2012—2015 年宝鸡市人民医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性分析 [J]. 实用预防医学, 2018, 25(9): 1128-1130.
- [13] 赵德军, 付维婵. 某综合医院 2012-2015 年金黄色葡萄球菌耐药动态监测分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(10): 1238-1242.
- [14] 陶文婷, 沈建峰, 张克良, 等. 2012—2016 年南京医科大学附属常州书妇幼保健院抗菌药物使用量与葡萄球菌耐药率的相关性分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(2): 251-254.
- [15] 杨媚, 吴柳, 刘智勇, 等. 某教学医院近 5 年金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(5): 596-599.
- [16] Huang S H, Chen Y C, Chuang Y C, et al. Prevalence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous VISA among methicillin-resistant *S. aureus* with high vancomycin minimal inhibitory concentrations in Taiwan: A multicenter surveillance study, 2012—2013 [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49(5): 701-707.
- [17] Katayama Y, Azechi T, Miyazaki M, et al. Prevalence of slow-growth vancomycin nonsusceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(11): e00452-e00417.
- [18] 刘彩林, 明亮. 异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌的流行性及 *mgrA* 基因对万古霉素耐药性影响的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(2): 175-180.

- [19] Lafaurie M, Porcher R, Donay J L, *et al.* Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates: A 10 year study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(4): 1010-1015.
- [20] 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.
- [21] 黎小妍, 陆英, 刘兴菱, 等. 左氧氟沙星使用频度与细菌耐药性的相关性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(23): 5367-5370.
- [22] 屠银芳, 付燕, 朱燕, 等. 妇幼感染中金黄色葡萄球菌的耐药性与抗菌药物相关性分析 [J]. 中国药业, 2020, 29(4): 53-55.

[责任编辑 高 源]