

头孢哌酮/舒巴坦的使用量与鲍曼不动杆菌耐药性变迁的相关性分析

方晴霞(浙江省人民医院药学部, 杭州 310014)

摘要: 目的 了解笔者所在医院 2004—2011 年 5 种抗菌药物的使用及其与鲍曼不动杆菌耐药的相关性。方法 通过电脑程序调取 2004—2011 年药库抗菌药物的消耗数量; 本院临床分离菌用药敏卡和 K-B 法进行药敏试验。结果 对 5 种抗菌药物的 DDDs 和耐药率做相关性分析, 其中只有头孢哌酮/舒巴坦的使用量与耐药率具有正相关性($r=0.88$, $P<0.05$), 其他组数据无统计学意义。同时结果显示, 头孢哌酮/舒巴坦使用量不仅与它本身的耐药性相关, 而且与其他 2 种抗菌药物头孢吡肟、左氧氟沙星的耐药率有不同程度的相关性。结论 鲍曼不动杆菌耐药性与头孢哌酮/舒巴坦的用量具有一定的相关性, 并且头孢哌酮/舒巴坦诱导的鲍曼不动杆菌耐药菌株具有多重耐药的特点。因此有计划地控制头孢哌酮/舒巴坦的用量以及使用时间, 可能是减少鲍曼不动杆菌耐药率的有效措施。

关键词: 抗菌药物; 用药频度; 细菌耐药; 合理用药

中图分类号: R978.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)11-1039-04

Correlation Analysis of Drug-Resistance of *Acinetobacter Baumannii* and Use of Cefoperazone/Sulbactam

FANG Qingxia(Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the relevance of antimicrobial resistance of *Acinetobacter Baumannii*(AB) and 5 commonly used antibiotics in our hospital during 2004–2011. **METHODS** Data of drug utilization during 2004–2011 was collected from hospital information system. Frequency of drug usage (DDDs) was analysed. The pathogenic bacteria were isolated from examined specimens, their identification and drug-resistant character were carried out by automatic analysis machine. **RESULTS** For the 5 antibiotics, only the DDDs of cefoperazone/sulbactam(CS) was positive related ($r=0.88$, $P<0.05$) to the resistance of AB. In addition, the DDDs of CS was positive related to resistance of AB to cefepime, levofloxacin. **CONCLUSION** The resistance of AB was correlated with the consumption of CS, and the CS has multiple resistance to AB. Controlling the amount and use time of CS and alternate using different antibiotics may be an effective way to reduce the AB resistance.

KEY WORDS: antibiotics; frequency of drug usage; antimicrobial resistance; rational use of drug

近年来, 抗菌药物的使用量及其变化与细菌耐药率之间是否存在相关性是国内、外学者关注的热点。有人认为, 抗菌药物的使用量与细菌耐药性的发生密切相关, 但 2 者关系相当复杂^[1]。鲍曼不动杆菌(*Aeinetobacterbaumanii*, Ab)广泛存在于自然界、医院环境及人体表面, 为条件致病菌, 容易引起机会感染。近年来, 鲍曼不动杆菌从临床标本中的分离有增加趋势, 已成为引起严重致死性院内感染主要病原菌, 常引起医院获得性肺炎、菌血症、泌尿系统感染、脑膜炎、软组织感染以及腹腔内感染等, 尤其在重症监护室(ICU)患者中最常见^[2]。头孢哌酮/舒巴坦对鲍曼不动杆菌有良好的体外抗菌活性, 而且对近年出

现的碳青霉烯类耐药株也部分敏感^[3], 被认为是治疗鲍曼不动杆菌感染的优选药物。本研究据此对笔者所在医院 2004—2011 年鲍曼不动杆菌的耐药趋势及其与 5 种常用抗菌药物尤其是头孢哌酮/舒巴坦使用量之间的关系进行探讨, 旨在为临床预防控制鲍曼不动杆菌引起的医院内感染提供科学依据, 为采取有效的抗感染控制措施, 降低鲍曼不动杆菌的医院感染, 提高治愈率提供有效的参考。

1 资料与方法

1.1 抗菌药物用量排序

5 种抗菌药物是头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦、头孢吡肟、亚胺培南、左氧氟沙星。通

作者简介: 方晴霞, 女, 副主任药师

Tel: (0571)85893222

E-mail: fqx2009@hotmail.com

过医院信息系统药库管理程序自动汇总 2004—2011 年各药年用量。采用文献方法确定各药用药频度(DDDs)^[4]。

1.2 细菌鉴定和药敏试验

采用法国生物梅里埃公司 VITEK 32 全自动细菌分析系统及其配套的革兰阴性杆菌鉴定卡(GNI)进行菌株的鉴定,用药敏检卡 GNS-506 进行细菌药物敏感试验;药敏卡中不含头孢哌酮/舒巴坦,其采用标准纸片琼脂扩散法(K-B 法)进行检测。药物敏感性解释标准参照当年的 NCCLS/CLSI

肠杆菌科细菌的标准。

1.3 数据处理

用 SPSS 15.0 软件,将各年度每种抗菌药物的使用量分别与该年鲍曼不动杆菌的耐药率进行相关性分析,相关系数用 r 表示。

2 结果

2.1 细菌培养样本数、总菌株数与抗菌药物的使用量

2004—2011 年,细菌培养总的样本数、分离的总菌株数及 5 种抗菌药物使用频度见表 1。

表 1 细菌培养总的样本数、总菌株数及 5 种抗菌药物的使用频度(DDDs)

Tab 1 The number of samples, strains and DDDs of 5 antibiotics

年份	样本份数	菌株数	头孢哌酮/舒巴坦	氨苄西林/舒巴坦	头孢吡肟	亚胺培南	左氧氟沙星
2004	17 584	4 199	14 647	6 246	558	1 981	14 564
2005	17 250	4 583	12 836	2 018	744	2 085	11 330
2006	27 213	6 925	6 313	56	912	3 890	16 649
2007	27 213	9 840	8 129	72	992	4 330	20 137
2008	28 519	5 856	7 753	551	985	6 145	25 835
2009	31 901	2 423	4 300	351	1 560	14 738	44 673
2010	32 590	2 980	7 350	/	1 673	26 484	48 718
2011	35 235	9 710	9 537	/	2 660	29 796	40 550

由结果可知,2004 年以来,抗菌药物使用量波动幅度较大,2004 年使用频度最大的头孢哌酮/舒巴坦呈明显下降趋势,2009 年降至最低,2010 年和 2011 年有所回升。氨苄西林/舒巴坦使用频度下降最快,2010 年以后已不再使用。其余 3 种抗菌药物用药频度呈明显上升趋势。

2.2 鲍曼不动杆菌的检出率

2004—2011 年鲍曼不动杆菌的检出情况见表 2。

2.3 鲍曼不动杆菌的耐药率

8 年中,鲍曼不动杆菌对 5 种抗菌药物的耐药性见表 3。由结果可知,鲍曼不动杆菌对 5 种抗菌

药物的耐药性均较高,除头孢哌酮/舒巴坦外,均达到了 50%,但是逐年来有呈下降趋势。

表 2 鲍曼不动杆菌的检出率

Tab 2 Isolated number of Acinetobacter Baumannii

年份	检出菌株数/株	占有检出细菌的百分比/%
2004	618	14.72
2005	1 008	22.00
2006	976	14.10
2007	2 479	25.19
2008	735	12.55
2009	725	29.92
2010	587	19.7
2011	602	6.2

表 3 2004—2011 年分离的鲍曼不动杆菌对 5 种抗菌药物的耐药率

Tab 3 Resistant rates of Acinetobacter Baumannii to 5 antibiotics in 2004–2011

抗菌药物	耐药率/%							
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
氨苄/舒巴坦	74	90	82	84	77	72	/	/
头孢吡肟	88	91	70	71	69	65	66	71
头孢哌酮/舒巴坦	54	36	18	38	24	19	27	39
亚胺培南	71	86	69	59	69	62	61	68
左氧氟沙星	80	90	67	69	67	55	68	70

2.4 用药频度与耐药率相关性分析

2.4.1 用药频度与耐药率相关性 对 5 种抗菌药物的用药频度和耐药率做相关性分析,其中只有

头孢哌酮/舒巴坦的使用量曲线与耐药率曲线非常吻合($r=0.88$, $P<0.05$),具有正相关性,其他组数据无统计学意义,结果见表 4。

表 4 5 种抗菌药物使用量与鲍曼不动杆菌对其耐药性的相关性统计结果

Tab 4 Correlation between the DDDs of 5 antibiotics and the resistant rates of *Acinetobacter Baumannii* to the antibiotics

抗菌药物	r 值	P 值
头孢哌酮/舒巴坦	0.88	<0.05
头孢吡肟	0.53	>0.05
氨苄/舒巴坦	0.24	>0.05
亚胺培南	0.41	>0.05
左氧氟沙星	0.67	>0.05

2.4.2 头孢哌酮/舒巴坦的使用量与鲍曼不动杆菌对其他 4 种抗菌药物耐药性的相关性 由结果可知, 头孢哌酮/舒巴坦与鲍曼不动杆菌对头孢吡肟、左氧氟沙星耐药率的变化呈线性关系($P<0.05$), 而与氨苄/舒巴坦和亚胺培南的相关性无统计学意义($P>0.05$)。结果见表 5 和图 1。

表 5 头孢哌酮/舒巴坦使用量与鲍曼不动杆菌对其他 4 种抗菌药物耐药性的相关性统计结果

Tab 5 Correlation between the DDDs of cefoperazone/sulbactam and the resistant rates of *Acinetobacter Baumannii* to the 4 antibiotics

抗菌药物	r 值	P 值
头孢吡肟	0.92	<0.05
氨苄/舒巴坦	0.28	>0.05
亚胺培南	0.64	>0.05
左氧氟沙星	0.89	<0.05

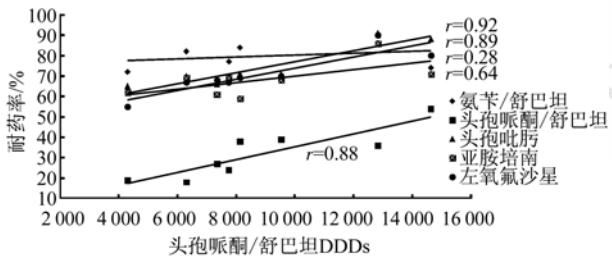


图 1 头孢哌酮/舒巴坦使用量与鲍曼不动杆菌对 5 种抗菌药物耐药性的相关性

Fig 1 Correlation between the DDDs of cefoperazone/sulbactam and the resistant rates of *Acinetobacter Baumannii* to 5 antibiotics

3 讨论

鲍曼不动杆菌是不动杆菌属中临床分离率最高的一种革兰阴性条件致病菌, 可在医院环境中长期存活, 在不发酵菌中感染仅次于铜绿假单胞菌。随着广谱抗菌药物、免疫抑制剂和糖皮质激素在临床上的广泛使用, 鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率有逐年增加的趋势, 多重耐药鲍

曼不动杆菌、泛耐药鲍曼不动杆菌、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌等的广泛传播更是成了临床治疗的难题^[5-7]。该菌对外界环境的耐受性强, 特别是对湿、热、紫外线及化学消毒剂有较强抵抗力, 常规消毒只能抑制其生长而不能杀灭, 可通过医务人员的手或消毒不彻底的医疗器械感染抵抗力低下的患者。

本研究显示, 2004—2011 年, 鲍曼不动杆菌对所监测的 5 种常用抗菌药物的耐药率均较高, 除头孢哌酮/舒巴坦外(耐药率为 39%), 其余 4 种抗菌药物的耐药率均>50%, 但近年来有下降趋势, 这可能与 2004 年我国颁布了《抗菌药物临床应用指导原则》有关, 抗菌药物的使用趋于合理。鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦敏感率最高, 并高于亚胺培南, 因此前者仍不失为治疗鲍曼不动杆菌感染的有效药物之一, 此类头孢与β内酰胺酶抑制剂的复合制剂的研究开发具有一定的应用前景。本资料与国内近期相关报道相比, 亚胺培南耐药率明显偏高, 其原因可能与碳青霉烯酶的地域分布以及产生的酶属有一定差异, 同时和不同医院的用药习惯不一样有一定关系。

对 5 种抗菌药物的 DDDs 和耐药率做相关性分析, 其中只有头孢哌酮/舒巴坦的使用量与耐药率具有正相关性($r=0.88$, $P<0.05$), 其他组数据无统计学意义。同时结果显示, 头孢哌酮/舒巴坦使用量不仅与它本身的耐药性相关, 而且与其他 2 种抗菌药物头孢吡肟、左氧氟沙星的耐药率有不同程度的相关性。由此推导本院头孢哌酮/舒巴坦诱导的鲍曼不动杆菌耐药菌株具有多重耐药性。染色体介导的 AmpC β-内酰胺类是不动杆菌中主要的β-内酰胺酶之一, 它表现为对第一至第三代头孢菌素、头霉素类、氨基糖苷类及抗假单胞菌青霉素(如哌拉西林等)均耐药。不动杆菌染色体介导的 OXA 相关的β-内酰胺酶的 OXA-24 对亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类抗菌药物耐药, 分子克隆发现这类细菌染色体上编码碳青霉烯类抗菌药物水解酶, 同时伴有 22×10^3 和 33×10^3 的外膜孔蛋白的低表达和抗菌药物靶位的改变, 外膜屏障与β-内酰胺酶具有明显的协同作用, 至于这种协同作用是不是造成复杂的相关性表现尚需证实^[8]。研究结果提示, 临床应注意控制头孢酶抑制剂类药物的使用频度, 防止产生多重耐药。

细菌的耐药率与细菌分布有关, 除了有些细

菌天然耐药外,较多细菌与抗菌药物的用量有关。药物的用量越多,时间越长或滥用抗菌药物,都会导致细菌的耐药率增高。因此,有计划地控制药物的用量以及使用时间,在不同范围(医院、市、省等)轮换使用不同抗菌药物,可能是减少细菌耐药率的有效措施。

REFERENCES

- [1] MA Y, JIN S H. The rational use of antibiotics and containment of the development of bacterial resistance to antibiotics [J]. Chin J Lab Med(中华检验医学杂志), 2004, 27(8): 481-482.
- [2] CHEN M J, WANG H. Continuous surveillance of antimicrobial resistance among nosocomial gram-negative bacilli from intensive care units in china [J]. Natl Med J China(中华医学杂志), 2003, 83(5): 375-381.
- [3] YANG Q, XU X W, YU Y S, et al. Investigation on epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and carbapenemases [J]. Chin J Lab Med(中华检验

医学杂志), 2003, 26(6): 342-345.

- [4] LÜ L Z, FANG Q X, ZHENG X C. New medical and health reform and Pharmaceutical Development Summit Forum: the 12th Editorial Board meeting of Chinese Pharmaceutical Journal, September 18-21, 2009 [C]. Zhejiang Association for Science and Technology, 221-223.
- [5] DOI Y, ARAKAWA Y. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(1):88-94.
- [6] WANG D H, CHEN M, JIANG Z Q, et al. Investigation on epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and carbapenemases [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(5): 400-404.
- [7] BAUMGART A M, MOLINARI M A, SILVEIRA A C. Prevalence of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in high complexity hospital [J]. Braz J Infect Dis, 2010, 14(5):433-436.
- [8] BOU G, CERVERO G, DIMINGUEZ MG, et al. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem is due the presence of lactamase [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(9): 3299-3305.

收稿日期: 2012-04-10

桐庐地区原发性高血压患者抗高血压药使用情况分析

朱红燕, 朱春丽, 贾巍, 汪平莉, 滕梦珺, 申屠望昌(桐庐县第一人民医院, 浙江 桐庐 311500)

摘要: 目的 了解桐庐地区原发性高血压患者的药物治疗状况。方法 采用自制的《原发性高血压患者用药情况调查表》,对2 091例患者进行问卷调查,并进行12个月随访。结果 农村和城镇高血压患者的抗高血压药物选择存在用药差别。所有患者单一用药比例为83.45%,农村和城镇患者的单一用药比例分别为89.64%和75.62%,2者差异具有统计学意义($P<0.05$)。农村和城镇患者的用药不依从分别为24.14%和18.74%,2者差异具有统计学意义($P<0.05$)。所有患者用药不合理占21.76%,血压达标率为50.31%;通过用药干预不合理率下降为7.13%,血压达标率为63.46%。血压达标率因患者参保医疗保险险种、用药依从性、用药合理性等因素不同而不同,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。单一用药和联合用药的患者之间血压达标率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 对高血压患者要进一步强调用药的合理性和用药依从性,以进一步提高血压达标率,减少并发症的发生。

关键词: 原发性高血压;抗高血压药;依从性;血压达标率

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)11-1042-05

Analysis of the Use of Anti-hypertensive Drug with Primary Hypertension in Tonglu County

ZHU Hongyan, ZHU Chunli, JIA Wei, WANG Pingli, TENG Meijun, SHENTU Wangchang(Tonglu First People's Hospital, Tonglu 311500, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the current status of drug treatment of primary hypertension patients in Tonglu. **METHODS** With "Questionnaire of Drug Intake by Primary Hypertension Patients" as a tool, an investigation was conducted in 2 091 patients and the patients were recalled after 12 months. **RESULTS** There were differences between rural and urban hypertension patients in the selection of anti-hypertensive drugs. The number of patients receiving single-agent drug therapy accounted for 83.45% and there was a significant difference($P<0.05$) between rural and urban patients, which was 89.64% and

基金项目: 浙江省医学会科研项目(2009ZYC24)

作者简介: 朱红燕,女,硕士,副主任药师

Tel: (0571)64399421

E-mail: zhuhy@tonglu.gov.cn