

基于多变量数据分析的细菌耐药性研究

蒋程¹, 郑造乾¹, 王小军¹, 黄萍^{2*} (1.浙江省立同德医院药剂科, 杭州 310012; 2.浙江省肿瘤医院药剂科, 杭州 310022)

摘要: 目的 分析革兰阴性菌耐药性变迁趋势, 研究细菌耐药率(bacterial resistance rate, BRR)与抗菌药物用药频度(DDDs)的相关性, 为临床合理用药提供依据。方法 从医院信息系统抗菌药物监测分析模块提取住院患者 2011—2013 年共 12 个季度 4 种革兰阴性菌对 9 种抗菌药物的 BRR 数据和 81 种抗菌药物的 DDDs 数据。采用主成分分析对细菌耐药情况进行整体评价, 建立 BRR 与 DDDs 的多元回归模型。结果 大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁的 BRR 上升较为显著, 与亚胺培南/西司他丁和阿奇霉素的 DDDs 呈正相关。结论 医院应进一步加强大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁 BRR 的监测, 加强对亚胺培南/西司他丁和阿奇霉素的管理。

关键词: 主成分分析; 多元回归; 抗菌药物; 细菌耐药率; 用药频度

中图分类号: R978.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)11-1400-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.11.026

Study on the Bacterial Resistance Based on Multivariate Data Analysis

JIANG Cheng¹, ZHENG Zaoqian¹, WANG Xiaojun¹, HUANG Ping^{2*} (1.Department of Pharmacy, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China; 2.Department of Pharmacy, Zhejiang Tumor Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide information for the rational use of antibacterials, the variation of gram-negative bacterial resistance as well as the relationship between the bacterial resistance rate (BRR) and defined daily doses (DDDs) of antibiotics were investigated. **METHODS** The original BRR of 4 gram negative bacteria for 9 antibiotics and the DDDs of 81 antibiotics from 2011 to 2013 were collected from the antibiotics monitoring and analyzing module in the hospital information system (HIS). Principal component analysis (PCA) was carried to visualize the bacterial resistance in our hospital. Multivariate regression-model, which mapped the influence of DDDs to BRR, was established. **RESULTS** The BRR of *Escherichia coli* for imipenem/cilastatin showed the most significant upward trend, which was positively correlated with the DDDs of imipenem/cilastatin and azithromycin. **CONCLUSION** This case study demonstrates that the monitoring of the BRR of *Escherichia coli* for imipenem/cilastatin should be strengthened by hospital. The management of imipenem/cilastatin and azithromycin should also be further strengthened.

KEY WORDS: principal component analysis; multivariate regression; antibiotics; bacterial resistance rate; defined daily doses

随着抗菌药物的大量使用, 细菌耐药性不断增强^[1], 合理使用抗菌药物已成为中国乃至全世界的热点话题^[2]。目前, 研究细菌耐药率(bacterial resistance rate, BRR)与抗菌药物用药频度(defined daily doses, DDDs)的相关性已有较多文献报道^[3-7], 结果表明 BRR 与抗菌药物的 DDDs 密切相关。已报道的文献多采用单变量数据分析方法, 通过比较 BRR 与抗菌药物 DDDs 的变化趋势研究两者的相关性。然而, 随着时间的积累和医院信息系统(hospital information system, HIS)的不断完善, BRR 数据日益庞大; 此外, 临床常用的抗菌药物

品种较多, 其 DDDs 数据构成庞大的多变量数据矩阵。采用传统的单变量数据分析方法, 已难以满足高维 BRR 和抗菌药物 DDDs 数据分析的需求。近年来, 多变量数据分析(multivariate data analysis, MVA)方法在药学领域得到重视, 已成功应用于中药材分析^[8]、制药过程监控^[9-12]和药品质量控制^[13-14]等, 但应用于 BRR 研究未见文献报道。本研究采用 MVA 方法, 对我院 2011—2013 年共 12 个季度 4 种革兰阴性菌对 9 种抗菌药物的耐药情况进行整体评价, 建立 BRR 与抗菌药物 DDDs 的相关性模型, 为临床合理使用抗菌药物

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2012KYA040); 浙江省医学会临床科研基金项目(2011ZYC-A08)

作者简介: 蒋程, 女, 博士 Tel: (0571)89972240 E-mail: jiangcheng0818@126.com *通信作者: 黄萍, 女, 硕士, 主任药师 Tel: (0571)89972233 E-mail: huangpwly@sina.com

提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据获取

从 HIS 抗菌药物监测分析模块提取浙江省立同德医院住院患者 2011—2013 年共 12 个季度 4 种革兰阴性菌(铜绿假单胞菌、鲍曼复合醋酸钙不动杆菌、大肠杆菌和肺炎克雷伯氏菌)对 9 种抗菌药物(氨苄西林、庆大霉素、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南/西司他丁、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶、头孢唑啉和左旋氧氟沙星)的 BRR 监测数据。

从 HIS 抗菌药物监测分析模块提取住院患者 2011—2013 年共 12 个季度抗菌药物(滴眼剂、软膏剂等外用制剂未列入本次分析范围)的 DDDs 数据。本研究所涉及的抗菌药物共 81 种, 具体品种见表 1。

表 1 2011—2013 年抗菌药物的具体品种

Tab. 1 The proportion of antibiotics from 2011 to 2013

种类	品种数	具体品种
青霉素类	18	阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、美洛西林/舒巴坦等
头孢菌素类	24	头孢哌酮/舒巴坦、头孢呋辛、头孢唑肟等
其它 β -内酰胺类	4	美罗培南、氨曲南、拉氧头孢等
大环内酯类	3	阿奇霉素、克拉霉素、红霉素
氨基糖甙类	6	依替米星、异帕米星、阿米卡星等
四环素类	1	多西环素
喹诺酮类	5	左氧氟沙星、莫西沙星、诺氟沙星等
磺胺类	1	磺胺甲氧基异恶唑
硝基咪唑类	2	呋喃唑酮、呋喃妥因
硝基咪唑类	3	替硝唑、奥硝唑、甲硝唑
抗真菌药	7	氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等
其他抗菌药物	7	替考拉宁、万古霉素、利奈唑胺等

1.2 数据分析

将 BRR 的三维数据矩阵 $X(I \times J \times K)$, I 代表季度, J 代表细菌种类, K 代表抗菌药物种类)按季度方向展开, 分解为二维数据矩阵 $\bar{X}(I \times L, L=K \times J)$ 。由于矩阵 $\bar{X}$ 维数较多, 有必要采用合适的 MVA 算法, 从 $\bar{X}$ 中提取重要信息, 揭示数据规律并进行解释。本研究采用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 对 $\bar{X}$ 进行降维处理, 整体评价各季度抗菌药物的耐药情况。PCA 是一种常用的数据降维方法, 主要通过正交变换将高维数据投影到低维特征空间, 从而将多个变量的信

息综合到较少的几个变量上^[15]。这些新的变量彼此之间互不相关且能较多的保留原变量的信息, 称为主成分。PCA 基本步骤如下^[15]: ①对原始数据进行预处理; ②计算协方差矩阵; ③计算特征向量和特征值; ④计算主成分贡献率, 确定主成分的个数; ⑤计算载荷和得分。每一个主成分的信息提取量可用方差来度量, 方差越大, 表示该主成分包含的原变量的信息越多。将主成分按照方差依次递减的顺序排列, 方差最大的主成分即为主成分 1, 方差第 2 大的主成分即为主成分 2, 以此类推。载荷反映主成分与原变量之间的相互关联程度。主成分数通过留一法交叉验证确定。PCA 具体计算公式可参考文献^[15]。

根据 PCA 结果, 选择上升趋势较为显著的 BRR 为 $Y(I \times I)$, 以抗菌药物的 DDDs 为 $X(I \times M, M$ 代表抗菌药物的品种数), 建立回归模型。由于抗菌药物 DDDs 的数据较为庞大, 部分品种可能对 BRR 的影响不显著, 且不同品种之间可能存在交互作用, 为了得到稳健、可靠的回归模型, 有必要采用合适的 MVA 算法, 从庞大的抗菌药物 DDDs 数据中根据某种准则将对 BRR 影响较大的品种引入方程, 将不重要的品种从方程中剔除。本研究采用逐步回归分析对 DDDs 进行筛选, 得到 BRR 与抗菌药物 DDDs 的多元回归方程。基本步骤如下: ①将 M 个自变量分别对 Y 建立一元回归方程, 计算回归平方和。选择回归平方和最大的自变量进行 F 检验。若该变量 F 值大于设定值 α_{enter} , 则将该变量引入回归方程, 设为 X_1 。②将 X_1 分别与剩余的 $M-1$ 个自变量对 Y 建立二元回归方程, 选择回归平方和最大的自变量进行 F 检验。若该变量 F 值 $> \alpha_{\text{enter}}$, 则将该变量引入回归方程, 设为 X_2 。将 X_1 和 X_2 对 Y 建立二元回归方程, 选择回归平方和最小的自变量进行 F 检验。若该变量 F 值小于设定值 α_{remove} , 则将该变量从回归方程中剔除。③采用同样的方法, 将变量逐个引入方程。引入条件为该自变量的回归平方和在未选入的自变量中最大, 且 F 值 $> \alpha_{\text{enter}}$ 。考虑到较早引入回归方程的变量可能随着其它变量的引入而失去原有的重要性, 因此, 每引入一个变量, 对已引入方程的变量逐个计算回归平方和, 将回归平方和最小且 F 值 $< \alpha_{\text{remove}}$ 的变量从回归方程中剔除。当回归方程内的变量都不能被剔除且无新的变量可以引入时, 回归过程结束。本研究将 α_{enter} 设为

0.05, 将 α_{remove} 设为 0.10。逐步回归具体计算公式可参考文献[16]。PCA 用 SIMCA-P 11.0.0 软件实现, 逐步回归分析用 MATLAB 7.5.0 软件实现。

2 结果与讨论

2.1 细菌耐药性分析

2011—2013 年各季度 4 种革兰阴性菌对 9 种抗菌药物的 BRR 构成三维数据矩阵 $\underline{X}(12 \times 4 \times 9)$, 将其按季度方向展开, 分解为二维数据矩阵 $\bar{X}(12 \times 36)$ 。矩阵 $\bar{X}$ 经中心化后建立 PCA 模型。交叉验证选择的主成分数为 2, 其中主成分 1 解释了 41.8% 的总方差, 主成分 2 解释了 32.5% 的总方差。2011—2013 年 BRR 的主成分得分图显示, 2011—2013 年第 1, 2 季度 BRR 的主成分得分值较为接近, 表明第 1, 2 季度 4 种革兰阴性菌对 9 种抗菌药物的 BRR 较稳定。第 3, 4 季度 BRR 的主成分得分值差异较大, 其中 2012 年第 3 季度的得分值超出了 Hotelling T^2 95% 控制限, 表明第 3, 4 季度 BRR 变化较大。2011—2013 年 BRR 主成分 1 得分值整体呈下降趋势, 不同季度的主成分 1 得分大小顺序为第 3 季度 < 第 4 季度 < 第 2 季度 < 第 1 季度。主成分得分图见图 1(椭圆表示 Hotelling T^2 95% 控制限的分布区间)。

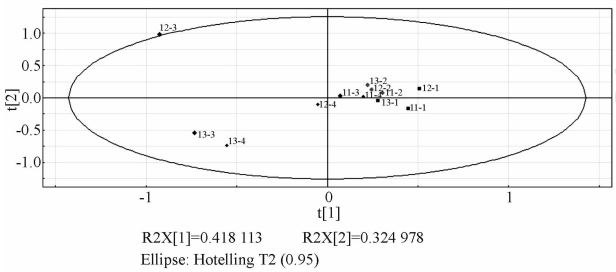


图 1 2011—2013 年 BRR 的主成分得分图
Fig. 1 PCA scores plot of BRR from 2011 to 2013

2011—2013 年各季度 BRR 的载荷-得分双图(图 2)显示, 大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁(C-4)及肺炎克雷伯氏菌对庆大霉素(D-2)和氨苄西林(D-1)的 BRR 在主成分 1 上的载荷为负, 且绝对值较大, 表明其与主成分 1 有较强的负相关性, 其上升是造成主成分 1 得分值逐渐下降的主要原因。鲍曼复合醋酸钙不动杆菌对庆大霉素(B-2)、亚胺培南/西司他丁(B-4)和头孢吡肟(B-6)的 BRR 在主成分 1 上的载荷为正, 且绝对值较大, 表明其与主成分 1 有较强的正相关性, 其下降是造成主成分

1 得分值逐渐下降的主要原因。C-4、D-2、D-1、B-2、B-4 和 B-6 在主成分 1 上载荷的绝对值均较大, 在主成分 2 上载荷的绝对值均较小, 表明主成分 1 主要综合反映了上述鲍曼复合醋酸钙不动杆菌(B)、大肠杆菌(C)和肺炎克雷伯氏菌(D)BRR 的信息。铜绿假单胞菌对头孢他啶(A-7)、亚胺培南/西司他丁(A-4)、头孢唑肟(A-8)、氨苄西林(A-1)和左旋氧氟沙星(A-9)的 BRR 在主成分 1 上载荷的绝对值均较小, 在主成分 2 上载荷的绝对值均较大, 表明上述铜绿假单胞菌(A)BRR 的信息主要综合反映在主成分 2 上。C-4 在主成分 1 上的载荷负值最大, 表明大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁 BRR 的上升是造成主成分 1 得分值下降的最主要原因。2011—2013 年大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁的 BRR 见图 3。其 BRR 整体呈上升趋势, 且第 3 季度高于同年其他季度, 变化趋势与 PCA 结果一致。上述研究表明, 采用 PCA 能有效对 4 种革兰阴性菌对 9 种抗菌药物的 BRR 数据进行系统分析和可视化研究, 可用于临床 BRR 监控。

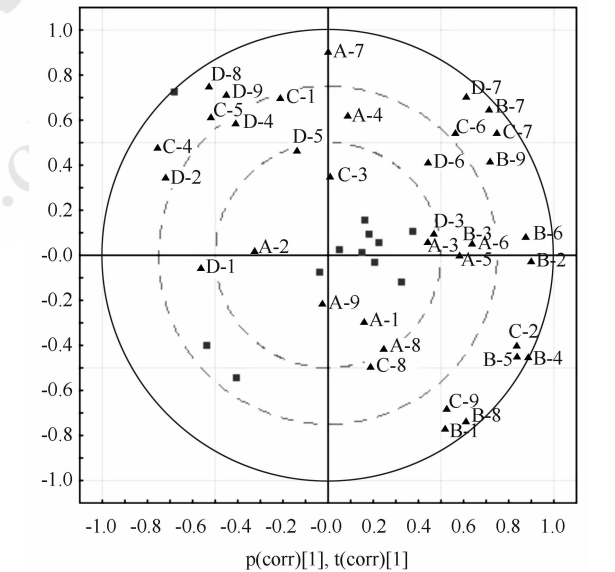


图 2 2011—2013 年 BRR 的载荷-得分双图
A—铜绿假单胞菌; B—鲍曼复合醋酸钙不动杆菌; C—大肠杆菌; D—肺炎克雷伯氏菌; 1—氨苄西林; 2—庆大霉素; 3—头孢唑肟/舒巴坦; 4—亚胺培南/西司他丁; 5—哌拉西林/他唑巴坦; 6—头孢吡肟; 7—头孢他啶; 8—头孢唑肟; 9—左旋氧氟沙星。
Fig. 2 Loadings-scores bi-plot of BRR from 2011 to 2013
A—*Pseudomonas aeruginosa*; B—*Bauman acinetobacter calcoaceticus*; C—*Escherichia coli*; D—*Klebsiella pneumoniae*; 1—ampicillin; 2—gentamicin; 3—cefoperazone/sulbactam; 4—imipenem/cilastatin; 5—piperacillin/tazobactam; 6—cefepime; 7—ceftazidime; 8—cefazolin; 9—levofloxacin.

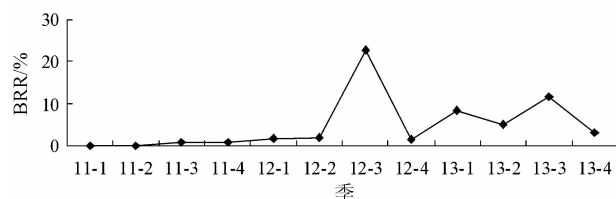


图3 2011—2013年大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁的BRR
Fig. 3 BRR of *Escherichia coli* for imipenem/cilastatin from 2011 to 2013

致病性大肠杆菌是人类临床上最常见的病原菌之一^[17]。据估计,全球每年因感染产毒素性大肠杆菌至少可导致6.5亿人发病,并引起约80万5岁以下儿童死亡^[17]。郭永谊等^[18]比较了2008—2010年医院耐药菌检出率,结果表明,医院大肠杆菌多耐药菌株分离率呈上升趋势。亚胺培南是广谱的β-内酰胺类抗菌药物,对大肠杆菌的青霉素结合蛋白(penicillin binding protein, PBP) 1A、1B、2、4、5和6具有较强的亲和力,其中对PBP 1B和2的结合与杀菌作用有关,但单独应用时易在肾脏中被脱氢肽酶I所破坏^[19]。西司他丁为脱氢肽酶I抑制剂,可防止亚胺培南的肾中破坏^[19]。亚胺培南/西司他丁是亚胺培南和西司他丁等量配比的复合制剂,能强力破坏细胞壁的合成,只有当危重感染且引起感染的细菌对其它常见的抗菌药耐药和临床应用失败的情况下方考虑使用^[20-21]。姜森等^[22]研究表明,虽然产超广谱β-内酰胺酶大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁的BRR较低,但部分严重感染的患者,特别是血液病骨髓移植患者和监护病房的重症感染患者,已出现了对亚胺培南/西司他丁的耐药,其中部分病例出现了霉菌的二重感染。综上,医院应进一步加强大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁BRR的监测。

2.2 细菌耐药率与用药频度相关性分析

以2011—2013年各季度大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁的BRR为 $Y(12 \times 1)$,与81种抗菌药物的DDD_s进行逐步回归分析,回归方程如下:

$$Y = -30.7 + 3.89 \times 10^{-2} \times \alpha + 2.15 \times 10^{-3} \times \beta$$

式中, α 和 β 分别为亚胺培南/西司他丁和阿奇霉素的DDD_s。 Y 的预测值和测定值的相关系数为0.894。由逐步回归分析结果可知,大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁的BRR与亚胺培南/西司他丁和阿奇霉素的DDD_s呈正相关。2011—2013年各季度亚胺培南/西司他丁和阿奇霉素的DDD_s显

示,亚胺培南/西司他丁和阿奇霉素的DDD_s整体呈上升趋势,第3季度DDD_s较高,与大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁BRR的变化趋势相似。上述研究表明,采用逐步回归能有效从81种抗菌药物的DDD_s中筛选与BRR相关性较显著的变量,建立准确可靠的回归方程。结果见图4。

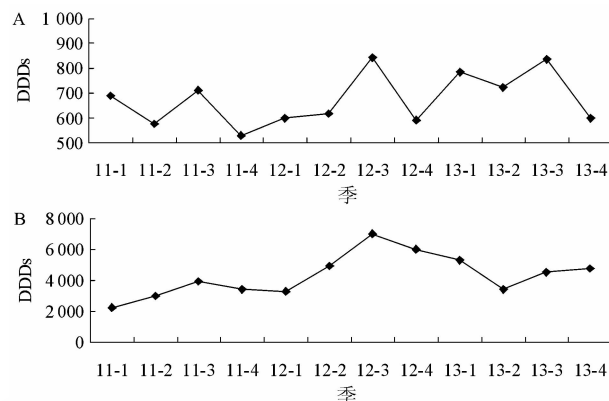


图4 2011—2013年亚胺培南/西司他丁(A)和阿奇霉素(B)的DDD_s

Fig. 4 DDD_s of imipenem/cilastatin (A) and azithromycin (B) from 2011 to 2013

细菌对β-内酰胺类抗菌药物产生耐药的机制较为复杂,主要包括以下5种:①产生β-内酰胺酶,使药物结构中的β-内酰胺环水解开裂;②产生β-内酰胺酶并与药物迅速结合,使其停留在胞浆膜外间隙,不能达到作用靶位PBP;③产生新的PBP,减少与药物的结合;④减少跨膜通道孔蛋白数量,改变菌膜通透性,使药物不易进入菌内;⑤通过跨膜蛋白主动外排药物^[21]。根据《浙江省抗菌药物临床应用分级管理目录(2012版)》,亚胺培南/西司他丁为特殊使用级抗菌药物,必须严格掌握适应症,积极开展相关病原学检查。由图4可知,2011—2013年亚胺培南/西司他丁的DDD_s仍然较高,3年总DDD_s在81种抗菌药物中排序第24。为了防止亚胺培南/西司他丁不合理应用而引起的细菌耐药,医院有必要加强对亚胺培南/西司他丁的管理,对一般细菌感染尽量避免首先使用本品。阿奇霉素为半合成15元环大环内酯类抗菌药物,通过与细菌核糖体50S亚基结合,选择性抑制细菌蛋白质的合成^[21]。2011—2013年阿奇霉素的总DDD_s在81种抗菌药物中排序第2,仅次于头孢哌酮/舒巴坦。虽然阿奇霉素与亚胺培南/西司他丁的结构和抗菌机制均不相同,但阿奇霉素的大量使用可能导致大肠杆菌对亚胺培南/西

司他丁的耐药,表明某一种抗菌药物的 BRR 不仅与该抗菌药物的 DDDs 相关,还同时与其它抗菌药物的 DDDs 相关,与文献[3]报道一致。综上,医院有必要进一步加强对亚胺培南/西司他丁和阿奇霉素的管理。

3 结语

目前,医院对细菌耐药性的监控多采用单变量数据分析方法,存在监控效率低、分析不合理等缺陷^[23]。本研究提出了一种基于 MVA 的细菌耐药性研究方法。首先采用 PCA 对细菌耐药情况进行整体评价,然后采用逐步回归得到 BRR 与 DDDs 的回归方程。结果表明,大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁的 BRR 上升较为显著,与亚胺培南/西司他丁和阿奇霉素的 DDDs 呈正相关。综上,医院应进一步加强对大肠杆菌对亚胺培南/西司他丁 BRR 的监测,加强对亚胺培南/西司他丁和阿奇霉素的管理。

REFERENCES

- [1] MA F. Drug resistance analysis of the clinical common pathogenic bacteria to antibiotics [D]. Jilin: Jilin University, 2010.
- [2] YANG H, SHAO H, NIE X Y, et al. Analysis of the impact of special rectification activities on clinical use of antibacterials [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2013, 48(23): 2061-2064.
- [3] LUO J. Research on correlation between the uses of antibacterial agents and bacterial resistance in our hospital [D]. Hunan: Central South University, 2012.
- [4] XIA J. Analysis of use and resistance of antibacterials in hospitalized patients of our hospital during 2010-2012 [J]. Chin Pharm(中国药师), 2013, 16(12): 1888-1892.
- [5] PEI B X, WU Q B, GUO X E. Relationship between resistance of enterobacter cloacae and consumption of antibiotics [J]. Chin J Nosocom(中华医院感染学杂志), 2008, 18(8): 1147-1149.
- [6] CIZMAN M, SROVIN T, POKORN M, et al. Analysis of the causes and consequences of decreased antibiotic consumption over the last 5 years in Slovenia [J]. J Antimicrob Chemoth, 2005, 55(5): 758-763.
- [7] MUTNICK A H, RHOMBERG P R, SADER H S, et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001) [J]. J Antimicrob Chemoth, 2004, 53(2): 290-296.
- [8] LI W L, CHENG Z W, WANG Y F, et al. Quality control of *Lonicerae Japonicae Flos* using near infrared spectroscopy and chemometrics [J]. J Pharm Biomed Anal, 2013(72): 33-39.
- [9] HUANG J, GOOLCHARRAN C, UTZ J, et al. A PAT approach to enhance process understanding of fluid bed granulation using in-line particle size characterization and multivariate analysis [J]. J Pharm Innov, 2010, 5(1/2): 58-68.
- [10] KONA R, QU H, MATTES R, et al. Application of in-line near infrared spectroscopy and multivariate batch modeling for process monitoring in fluid bed granulation [J]. Int J Pharm, 2013, 452(1/2): 63-72.
- [11] HUANG H X, QU H B. In-line monitoring of alcohol precipitation by near-infrared spectroscopy in conjunction with multivariate batch modeling [J]. Anal Chim Acta, 2011, 707(1): 47-56.
- [12] JIANG C, GONG X C, QU H B. A strategy for adjusting macroporous resin column chromatographic process parameters based on raw material variation [J]. Sep Purif Technol, 2013(116): 287-293.
- [13] LIU Y, HU C, HANG T. Discussion on spectral wavelength selection principles and the strategy for eliminating the solvent interference in the near infrared quantitative models for determination of *Acanthopanax senticosus* injection [J]. Scientia Sinica(Chim), 2010, 40(11): 1664-1673.
- [14] JIANG C, LIU Y, QU H B. Data fusion strategy based on near infrared spectra and ultraviolet spectra for simultaneous determination of ginsenosides and saccharides in Chinese herbal injection [J]. Anal Methods, 2013(5): 4467-4475.
- [15] WOLD S, ESSENSEN K, GELADI P. Principal component analysis [J]. Chemometr Intell Lab, 1987, 2(1-3): 37-52.
- [16] BEYAD Y, MAEDER M. Multivariate linear regression with missing values [J]. Anal Chim Acta, 2013(796): 38-41.
- [17] YI X L, NIU F L. The research progress on mechanism of resistance of *Escherichia coli* [J]. J Hebei North Univ(河北北方学院学报), 2007, 23(1): 49-53.
- [18] GUO Y Y, GUO Z W, YAO J R, et al. Analysis of use of antibiotics and bacterial resistance [J]. Chin J Nosocom(中华医院感染学杂志), 2011, 21(17): 3685-3687.
- [19] TANG G, LI D K. Modern clinical pharmacology(现代临床药理学) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003.
- [20] SHI Y D. The review of clinical application and adverse reactions of talen [J]. J Qiqihar Med Coll(齐齐哈尔医学院学报), 2010, 31(7): 1105-1106.
- [21] YANG B F. Pharmacology(药理学) [M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005.
- [22] JIANG S, ZHANG Z, YANG D, et al. The ESBL screening and antibacterial susceptibility of 2026 *E. coli* strains [J]. Chin J Lab Diagn(中国实验诊断学), 2008, 12(9): 1134-1136.
- [23] XUE J, ZHANG Y, YANG L, et al. Integrated management system for antibiotics relying on rule builder in tertiary general hospital [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(11): 1257-1260.

收稿日期: 2014-03-03