

- [17] HOLTE K, KLARSKOV B, CHRISTENSEN D S, et al. Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(5): 892-899.
- [18] ZDOLSEK J, LI Y, HAHN R G. Detection of dehydration by using volume kinetics [J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(4): 814-822.
- [19] DROBIN D, HAHN R G. Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers [J]. *Anesthesiology*, 1999, 90(1): 81-91.
- [20] OLSSON J, SVENSÉN C H, HAHN R G. The volume kinetics of acetated Ringer's solution during laparoscopic cholecystectomy [J]. *Anesth Analg*, 2004, 99(6): 1854-1860.
- [21] LI Y, ZHU H B, ZHENG X, et al. Low doses of esmolol and phenylephrine act as diuretics during intravenous anesthesia [J]. *Crit Care*, 2012, 16(1): R18.
- [22] HEDIN A, HAHN R G. Volume expansion and plasma protein clearance during intravenous infusion of 5% albumin and autologous plasma [J]. *Clin Sci*, 2005, 108(3): 217-224.

收稿日期: 2015-09-30

2011—2014 年革兰阳性菌的分布及耐药性变迁研究

蒋程¹, 吕健刚², 辛传伟¹, 张宏娟¹, 郑造乾¹, 李功华^{1*} (1.浙江省立同德医院, 杭州 310012; 2.杭州科澜信息技术有限公司, 杭州 310022)

摘要: 目的 分析医院革兰阳性菌的分布及耐药性变迁, 为临床合理使用抗菌药物提供依据。方法 采用VITEK-2 Compact微生物分析系统进行菌株鉴定及药敏试验。使用SIMCA-P+软件建立主成分分析(principal component analysis, PCA)模型。通过构建主成分得分图, 结合主成分载荷图, 对革兰阳性菌耐药性的变迁进行整体评价, 筛选耐药率上升趋势较显著的菌株。结果 2011—2014年共分离出5 436株革兰阳性菌, 包括金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、人葡萄球菌和头状葡萄球菌, 分别占59.1%, 12.3%, 12.2%, 10.3%, 3.7%和2.3%。其中人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对克林霉素耐药率的上升趋势较为显著。结论 医院应加强对克林霉素使用的管理, 加强葡萄球菌属对克林霉素耐药率的监测。

关键词: 革兰阳性菌; 耐药性; 主成分分析

中图分类号: R978

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2016)04-0473-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.021

Study on the Distribution and Drug Resistance Variance of Gram-positive Bacteria in 2011—2014

JIANG Cheng¹, LYU Jiangang², XIN Chuanwei¹, ZHANG Hongjuan¹, ZHENG Zaoqian¹, LI Gonghua^{1*} (1.Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China; 2.Kelan Information & Technology Co., Ltd., Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide information for the rational application of antibiotics, the distribution and drug resistance variance of gram-positive bacteria in hospital were investigated. **METHODS** The identification of strains and the drug susceptibility testing were performed using a VITEK-2 Compact system. A principal component analysis(PCA) model was established with the use of SIMCA-P+software. The principal component scores plot in combination with principal component loading plot was applied to monitor the drug resistance variance of gram-positive bacteria. The bacterial strains, which showed significant upward trend in drug resistances, were screened. **RESULTS** A total of 5 436 strains of gram-positive bacteria were isolated in 2011—2014, including *Staphylococcus aureus*(59.1%), *Enterococcus faecalis*(12.3%), *Staphylococcus haemolyticus* (12.2%), *Staphylococcus epidermidis*(10.3%), *Staphylococcus hominis*(3.7%) and *Staphylococcus capitis*(2.3%). Among these, the drug resistance rates of *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus* to clindamycin showed significant upward trend. **CONCLUSION** This study demonstrates that the management of clindamycin should be strengthened by hospital. The monitoring of drug resistance rates of *Staphylococcus* to clindamycin should also be further strengthened.

KEY WORDS: gram-positive bacteria; drug resistance; principal component analysis

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2014ZYY10); 浙江省中医药科技计划项目(2015ZQ007)

作者简介: 蒋程, 女, 博士, 主管药师 Tel: (0571)89972240 E-mail: jiangcheng0818@126.com *通信作者: 李功华, 男, 副主任药师 Tel: (0571)89972236 E-mail: ligonghua88@163.com

随着抗菌药物的大量使用,耐药菌的检出率日趋增加。为了及时了解病原菌耐药性的变化,指导抗菌药物的合理使用,有必要建立一种方法,科学、高效的监测医院病原菌耐药性的变迁。然而,医院常见病原菌的种类较多,常用抗菌药物的品种也较多。随着时间的积累,不同病原菌对多种抗菌药物的耐药性数据构成庞大的多变量数据矩阵。文献一般采用传统的方法逐一研究不同病原菌对不同品种抗菌药物在不同时间的耐药率,工作量大,数据分析效率低。主成分分析(principal component analysis, PCA)算法是一种常用的数据降维方法,可从庞大的数据矩阵中提取重要信息,具有算法简单、计算速度快等优点^[1]。近年来,将PCA算法应用于药品质量控制^[2]、疾病诊断^[3]、药品使用监测^[4]等医药数据分析逐渐成为研究的热点,但应用于研究医院革兰阳性菌耐药性的变迁罕见文献报道。本研究以革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药率数据为例,通过建立PCA模型,从整体上评价革兰阳性菌耐药性的变迁,筛选耐药率上升趋势较显著的菌株。通过本研究,期望为医院革兰阳性菌耐药性监测提供新的方法。

1 材料与方法

1.1 菌株鉴定及药敏试验

严格按照《全国临床检验操作规程》进行病原菌培养、鉴定及药敏试验。菌株分离自 2011—2014 年浙江省立同德医院住院患者临床送检的标本,包括痰液、血液、尿液、分泌物等,剔除同一患者分离的重复菌株。采用法国生物梅里埃公司 VITEK-2 Compact 全自动微生物分析系统进行菌株鉴定及药敏试验。药敏试验采用自动最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)法,用标准菌株金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和粪肠球菌 ATCC29212 作室内质控,药敏判断参照美国临床实验室标准化协会(clinical and laboratory standards institute, CLSI)标准执行,以敏感、中介、耐药报告结果。将病原菌对不同抗菌药物的耐药菌株数(不包含中介、敏感菌株数)除以总检测株数,计算该病原菌对此种抗菌药物的耐药率。

1.2 统计方法

根据药敏试验结果,构建不同季度革兰阳性菌对不同抗菌药物耐药率的矩阵 $X(I \times J)$, I 代表季度数, J 代表反映病原菌耐药率的变量数。将矩阵 X 经标准化后建立 PCA 模型。构建主成分得分

图,分析革兰阳性菌耐药率的整体变化趋势。构建主成分载荷图,筛选耐药率上升趋势较显著的菌株。最后,采用传统的方法逐一研究革兰阳性菌在不同季度对不同抗菌药物的耐药率,对 PCA 结果进行验证。PCA 用 SIMCA-P+软件(版本 12.0, 瑞典 Umetrics AB)实现。

2 结果

2.1 病原菌分布及耐药性比较

2011—2014年共分离到6种革兰阳性菌5 436株,分布和构成比见表1。革兰阳性菌排名依次为金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、人葡萄球菌和头状葡萄球菌。由于肠球菌属对除青霉素和氨苄西林外的青霉素类、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、克林霉素、低浓度氨基糖苷类、头孢菌素类等多种抗菌药物天然耐药,故对粪肠球菌选择青霉素、四环素、左氧氟沙星、莫西沙星、万古霉素和利奈唑胺6种抗菌药物进行药敏试验;对金黄色葡萄球菌、溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、人葡萄球菌和头状葡萄球菌选择 CLSI 推荐的包括青霉素、苯唑西林、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、红霉素、克林霉素、庆大霉素、四环素、左氧氟沙星、莫西沙星、万古霉素和利奈唑胺在内的11种常用抗菌药物进行药敏试验。根据粪肠球菌对6种抗菌药物以及5种葡萄球菌对11种抗菌药物的药敏试验结果,分别计算2011—2014年革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药率,见表2。

表 1 2011—2014 年革兰阳性菌的分布和构成比

Tab. 1 Distribution and constituent ratio of gram-positive bacteria in 2011—2014

编号	病原菌	株数	构成比/%
A	金黄色葡萄球菌	3 214	59.1
B	粪肠球菌	671	12.3
C	溶血葡萄球菌	663	12.2
D	表皮葡萄球菌	560	10.3
E	人葡萄球菌	203	3.7
F	头状葡萄球菌	125	2.3
合 计		5 436	

2.2 耐药性变迁整体评价

计算 2011—2014 年共 16 个季度粪肠球菌对 6 种抗菌药物以及 5 种葡萄球菌对 11 种抗菌药物的耐药率,构建矩阵 $X(16 \times 61)$, $61=1 \times 6+5 \times 11$ 。对矩阵 X 建立 PCA 模型,将复杂的病原菌耐药率数据投影到低维特征空间,从整体上分析不同季度革兰阳性菌耐药性的变迁。以主成分 1 的得分为

表 2 2011—2014 年革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药率
Tab. 2 Drug resistance rates of gram-positive bacteria to the commonly used antibiotics in 2011—2014 %

编号	抗菌药物	金黄色葡萄球菌	粪肠球菌	溶血葡萄球菌	表皮葡萄球菌	人葡萄球菌	头状葡萄球菌
1	青霉素	94.6	42.5	98.2	95.9	94.1	96.0
2	苯唑西林	58.3	—	95.3	82.2	81.8	76.8
3	磺胺甲噁唑/ 甲氧苄啶	7.4	—	28.9	47.8	56.2	4.8
4	红霉素	68.1	—	93.2	73.2	81.8	56.8
5	克林霉素	57.1	—	41.7	39.0	53.7	47.2
6	庆大霉素	24.5	—	71.3	21.3	8.4	28.0
7	四环素	34.7	64.2	43.0	29.4	43.8	3.2
8	左氧氟沙星	47.8	40.7	65.6	18.6	34.5	43.2
9	莫西沙星	25.5	39.0	19.2	10.8	29.6	14.4
10	万古霉素	0.0	5.2	0.0	0.0	0.0	0.0
11	利奈唑胺	0.0	1.8	0.2	0.0	0.0	0.0

横坐标, 主成分 2 的得分为纵坐标, 构建 2011—2014 年革兰阳性菌耐药率的主成分得分图, 见图 1(控制限为 Hotelling T^2 95%置信区间)。如图所示, 2011—2014 年主成分 1 得分整体呈减小趋势, 表明革兰阳性菌的耐药率呈现出一定的变化趋势。

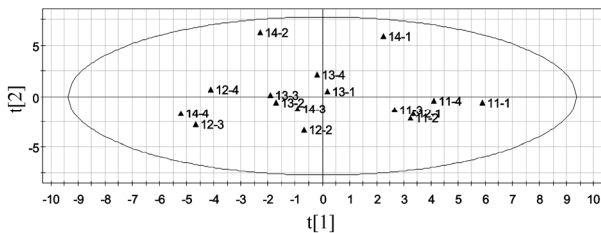


图 1 2011—2014 年耐药率的主成分得分图
每个点分别代表一个季度, 如“11-1”代表 2011 年第 1 季度。
Fig. 1 Principal component scores plot of drug resistance rates in 2011–2014
Each point presents a season, such as “11-1” presents the first season in 2011.

2.3 筛选耐药率上升趋势较显著的菌株

构建主成分载荷图, 分析主成分得分变化的主要原因, 筛选耐药率上升趋势较显著的菌株。以主成分 1 的载荷为横坐标, 主成分 2 的载荷为纵坐标, 构建 2011—2014 年革兰阳性菌耐药率的主成分载荷图, 见图 2, 图中每个点分别代表一个变量; A~F 分别代表 6 种革兰阳性菌, 具体见表 1; 1~11 分别代表 11 种抗菌药物, 具体见表 2。由图 2 可知, E5、A5 和 C5 在主成分 1 上的载荷为负且绝对值较大, 表明人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对克林霉素的耐药率与主成分 1 的得分有较强的负相关性, 其数值增加是造成主成分 1 得分减小的主要原因。因此, 人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对克林霉素耐药率的上升趋势较显著。

萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对克林霉素耐药率的上升趋势较显著。

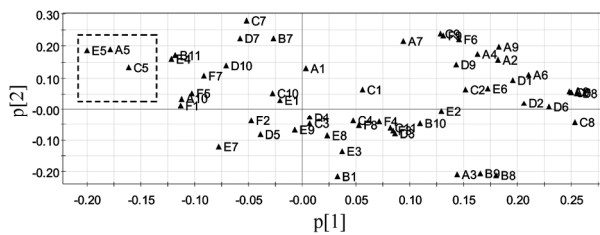


图 2 2011—2014 年耐药率的主成分载荷图
Fig. 2 Principal component loading plot of drug resistance rates in 2011–2014

2.4 采用传统的方法验证 PCA 结果

采用传统的方法逐一研究人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对克林霉素的耐药率, 对 PCA 结果进行验证。3 种葡萄球菌对克林霉素的耐药率见图 3。由图 3 可知, 3 种葡萄球菌对克林霉素的耐药率虽有一定的波动, 但整体均呈现出上升的趋势, 与 PCA 结果一致。

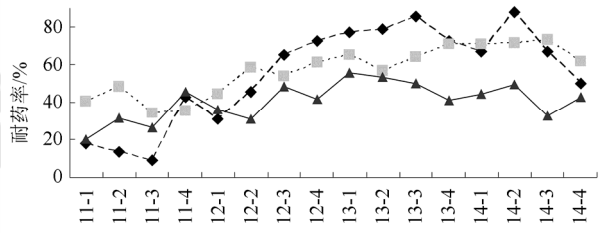


图 3 2011—2014 年人葡萄球菌(◆)、金黄色葡萄球菌(■)和溶血葡萄球菌(▲)对克林霉素的耐药率
Fig. 3 Drug resistance rates of *Staphylococcus hominis* (◆), *Staphylococcus aureus* (■) and *Staphylococcus haemolyticus* (▲) to clindamycin in 2011–2014

3 讨论

金黄色葡萄球菌是引起医院和社区感染的重要病原菌之一, 可引起身体多部位感染^[5]。在 2011—2014 年分离到的 6 种革兰阳性菌中, 金黄色葡萄球菌的检出率最高(59.1%), 与国内有关报道结果一致^[6]。根据本研究结果, 6 种革兰阳性菌对利奈唑胺的耐药率较低(均<2.0%), 表明利奈唑胺对革兰阳性菌仍表现出良好的临床疗效。5 种葡萄球菌对青霉素、苯唑西林和红霉素的耐药率较高(均>50.0%), 一般不建议用青霉素类和红霉素治疗葡萄球菌感染。本研究未发现对万古霉素耐药的葡萄球菌, 但检测到对万古霉素耐药的粪肠球菌(5.2%)。文献报道, 耐万古霉素肠球菌感染呈逐年上升的趋势, 且与万古霉素的使用密切相关^[7]。因

此,临床应加强对万古霉素使用的管理,严格控制万古霉素使用的适应证,同时掌握万古霉素的给药时间和给药浓度,从而减少耐药菌株的产生。

克林霉素具有组织渗透性强、不良反应小等特点,常被作为青霉素过敏或耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染患者治疗的首选药物^[5]。随着克林霉素的广泛使用,葡萄球菌对克林霉素的耐药率逐渐上升^[8]。根据本研究结果,虽然人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对克林霉素的耐药率数值并非最高,但呈现出上升的趋势,与文献报道一致^[8]。另有研究表明,葡萄球菌属对克林霉素的耐药性与克林霉素的使用强度密切相关^[9]。因此,临床应加强葡萄球菌属对克林霉素耐药性的监测,在使用克林霉素前进行药敏试验,结合D试验检测诱导性克林霉素耐药,指导医师合理使用克林霉素。

4 结语

本研究通过建立PCA模型,从整体上评价革兰阳性菌耐药性的变迁,筛选耐药率上升趋势较显著的菌株。结果表明,人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌对克林霉素的耐药率呈现出上升的趋势,应引起重视。本研究表明,与传统的逐一研究的方法相比,采用PCA算法能更加科学、高效的对病原菌耐药性的变迁进行系统分析和可视化研究,可为医院革兰阳性菌耐药性监测提供新的方法。

REFERENCES

- [1] CHENG X L, WEI F, XIAO X Y, et al. Identification of five gelatins by ultra performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry (UPLC/Q-TOF-MS) using principal component analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012(62): 191-195.
- [2] FAN G, TAO L H, YUE Q H, et al. Metabolic discrimination of *Rhizoma Coptidis* from different species using H-1 NMR spectroscopy and principal component analysis [J]. Planta Med, 2012, 78(6): 641-648.
- [3] HU C X, WANG J X, ZHENG C, et al. Raman spectra exploring breast tissues: Comparison of principal component analysis and support vector machine-recursive feature elimination [J]. Med Phys, 2013, 40(6): 1-7.
- [4] JIANG C, LYU J G, HAN B, et al. Monitoring of use of antibiotics based on multivariate data analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(3): 370-375.
- [5] 宋娟. 220 株金黄色葡萄球菌中红霉素对克林霉素诱导耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(17): 2384-2385.
- [6] GUO J, LIU X H, YUAN C H, et al. Analysis of the distribution and drug resistance of nosocomial infection pathogens in our hospital in 2012 [J]. Chin J Nosoc(中华医院感染学杂志), 2014, 24(24): 6015-6017.
- [7] HUANG Y C, LYU H Y, WANG H, et al. Drug resistance of vancomycin-resistant enterococcus [J]. Chin J Nosoc(中华医院感染学杂志), 2014, 24(9): 2155-2157.
- [8] GUO Z C, LIAO H. Staphylococcus aureus to clindamycin induction type resistance detection nearly sensitivity experimental analysis [J]. Chin J Mod Med(中国现代医学杂志), 2013, 23(27): 94-96.
- [9] JIANG L, ZHANG Q B, LIU H. Correlation between clindamycin use density and drug resistance of main target bacteria [J]. Chin Pharm(中国药业), 2015, 24(11): 68-69.

收稿日期: 2015-10-30

维生素类药物预防化疗致周围神经毒性的疗效及安全性的 Meta 分析

魏晓晨, 朱立勤*, 王春革, 邓琦, 李新(天津市第一中心医院, 天津 300192)

摘要: 目的 系统评价维生素类药物预防化疗致周围神经毒性(peripheral neuropathy, PNP)的疗效及安全性。方法 全面检索 PubMed、EMbase、Cochrane Libraries、CNKI、万方和维普数据库中收录的维生素类药物预防化疗致 PNP 的随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至 2015 年 8 月。在资料提取和质量评价后, 采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 14 个 RCT, 包括 889 例患者。Meta 分析结果显示:①维生素 E 组与对照组在预防顺铂致 PNP 总发生率[RR=0.34, 95%CI(0.18, 0.66), $P=0.001$]、严重 PNP 发生率[RR=0.25, 95%CI(0.08, 0.77), $P=0.02$]及 PNP 评分[SMD=-0.79, 95%CI(-1.20, -0.37), $P=0.0002$]方面均有统计学差异;在预防紫杉醇致 PNP 总发生率[RR=0.30, 95%CI(0.10, 0.89), $P=0.03$]及 PNP 评分[SMD=-0.95, 95%CI(-1.69, -0.21), $P=0.01$]方面有统计学差异, 而在严重 PNP 发生率方面无统计学差异;在预防奥沙利铂致 PNP 总发生率及严重 PNP 发生率方面均无统计学差异;②甲钴胺组与对照组在预防化疗致 PNP 总发生率[RR=0.44, 95%CI(0.36, 0.55), $P<0.00001$]、严重 PNP 发生率[RR=0.28, 95%CI(0.18, 0.43), $P<0.00001$]及 PNP

基金项目: 天津市卫生局科技基金(2014KY09)

作者简介: 魏晓晨, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (022)23626417
主任药师 Tel: (022)23626417 E-mail: zlq0713@aliyun.com

E-mail: onlyxiao23@163.com

*通信作者: 朱立勤, 女, 博士, 硕士,