

鲍曼不动杆菌耐药性演变及抗菌药物使用相关性研究

魏敦灿¹, 蔡晓锐², 吴灵玲³, 冀新风¹, 吴映娥¹, 蔡德¹, 陈浩浩^{1*} (1. 汕头大学医学院第一附属医院, 广东 汕头 515000; 2. 汕头大学医学院附属肿瘤医院, 广东 汕头 515000; 3. 汕头大学医学院第一附属医院河浦医院, 广东 汕头 515000)

摘要: 目的 分析鲍曼不动杆菌耐药性与相关抗菌药物用药频度的相关性及鲍曼不动杆菌对不同抗菌药物耐药率的相关性, 旨在为抗菌药物临床合理使用及医院感染防控提供科学依据。方法 采用纸片琼脂扩散法测定相关抗菌药物对鲍曼不动杆菌的敏感率, 根据世界卫生组织推荐的限定日剂量(defined daily dose, DDD)值原理及方法, 确定 DDD 值并计算抗菌药物用药强度(antibiotics use density, AUD), 并用 SPSS 17.0 进行数据分析。结果 2013—2017 年汕头大学医学院第一附属医院鲍曼不动杆菌检出率逐年降低, 相关抗菌药物总的 AUD 值从 2014 年起逐年下降, 鲍曼不动杆菌对环丙沙星、头孢曲松、头孢吡肟的耐药率均在 2014 年后进入下降趋势, 对亚胺培南的耐药率在 2015 年后进入下降趋势。各相关抗菌药物的 AUD 与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性不具有显著性差异, 鲍曼不动杆菌对各相关抗菌药物的耐药率间, 除替加环素外, 大部分都具有相关性, 且具有显著性差异($P < 0.05$)。结论 加强医院感染管理、合理使用抗菌药物是治疗鲍曼不动杆菌感染和降低耐药率的关键, 同时还要了解鲍曼不动杆菌耐药率高发的规律, 以便更好地控制感染, 减少耐药发生。**关键词:** 鲍曼不动杆菌; 耐药性; 抗菌药物; 用药强度

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)04-0489-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.04.022

引用本文: 魏敦灿, 蔡晓锐, 吴灵玲, 等. 鲍曼不动杆菌耐药性演变及抗菌药物使用相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 489-492.

Correlation Between Antibiotic Resistance and Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter Baumannii*

WEI Duncan¹, CAI Xiaorui², WU Lingling³, JI Xinfeng¹, WU Ying'e¹, CAI De¹, CHEN Haohao^{1*} (1. The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China; 2. Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China; 3. Hepu Hospital Affiliated to the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the correlation between drug resistance of *Acinetobacter baumannii* and the frequency of antibiotics used in our hospital, and the correlation between drug resistance of *Acinetobacter baumannii* to different antibiotics. **METHODS** The susceptibility of related antibiotics to *Acinetobacter baumannii* was determined by disk agar diffusion method. According to the principle and method of defined daily dose(DDD) value recommended by WHO, the DDD value was determined and the antibiotics use density(AUD) was calculated. SPSS 17.0 was used to analyze the data. **RESULTS** The detection rate of *Acinetobacter baumannii* in The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College decreased year by year from 2013 to 2017, and the total strength of the related antibiotics decreased year by year from 2014. The resistance rates of *Acinetobacter baumannii* to ceftriaxone, cefepime and ciprofloxacin decreased after 2014. The resistance rates to imipenem decreased after 2015. Enter a downward trend. There was no significant correlation between AUD and drug resistance rate of *Acinetobacter baumannii* ($P > 0.05$). Most of the drug resistance rates of *Acinetobacter baumannii* were correlated with tigacycline except for tigacycline ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Strengthening hospital management and rational use of antibiotics is the key to treat *Acinetobacter baumannii* infection and reduce the drug resistance rate, but also to understand the high incidence of drug resistance of *Acinetobacter baumannii*, in order to better control infection and reduce the incidence of drug resistance.

KEYWORDS: acinetobacter baumannii; drug resistance; antibiotics; antibiotics use density(AUD)

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)为不动杆菌属中常见的一种非发酵革兰氏阴性菌, 广泛存在于自然界的水和土壤中, 也存在于医院环境, 可定植于呼吸道、人体皮肤、消化道等, 是一种条件致病菌。在患者免疫力低下时, 易引起

呼吸道感染、继发性脑膜炎、泌尿系统感染、手术部位感染等, 是医院获得性感染最为常见的病原体之一^[1]。近年来, 随着抗菌药物, 尤其是碳青霉烯类及含酶抑制剂的 β 内酰胺酶类抗菌药物的滥用, 其耐药率也不断攀升, 引起临床医生的高

基金项目: 汕头市医疗科技计划项目(汕府科[2017]119-5); 汕头市医疗科技计划项目(20150406)

作者简介: 魏敦灿, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0754)88905119 E-mail: weiduncan1985@qq.com *通信作者: 陈浩浩, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0754)88905102 E-mail: chenhaohao9999@163.com

度关注^[2]。因此,本研究通过对 2013—2017 年汕头大学医学院第一附属医院鲍曼不动杆菌的耐药率与相关抗菌药物用药强度(antibiotics use density, AUD)的相关性进行回顾性分析,以便为临床抗菌药物的合理使用及医院感染防控提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

所有菌株来源于汕头大学医学院第一附属医院 2013—2017 年各病区住院患者送检的各类标本(包括血液、尿、痰液、大便及脑脊液等)中分离的鲍曼不动杆菌菌株(剔除重复标本,每例患者分离出同一种菌的只分析第一株菌株)。

1.2 菌株分离和鉴定

各种细菌标本的分离培养均按《全国临床检验操作规程》(第 4 版)的要求操作,鉴定使用梅里埃(法国生物)VITEK-2 COMPACT 细菌鉴定仪及其鉴定卡。

1.3 药敏试验

采用纸片琼脂扩散法(Kirby-Bauer 法),药敏试验结果按照临床实验室标准化协会(CLSI)的标准判定,选择的 7 种抗菌药物纸片是根据《国家抗微生物治疗指南》^[3]第 2 版中治疗对碳青霉烯类敏感的鲍曼不动杆菌以及对碳青霉烯耐药的鲍曼不动杆菌首选和次选抗菌药物,包括头孢吡肟、亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星、替加环素、头孢曲松、复方新诺明。

1.4 质控菌株

标准菌株 ATCC25922(大肠埃希菌)和 ATCC27853(铜绿假单胞菌)来自广东省临床检验中心。

1.5 抗菌药物的用量

通过医院 HIS 系统,提取汕头大学医学院第一附属医院 2013—2017 年各季度使用的,在《国家抗微生物治疗指南》第 2 版中治疗对碳青霉烯类敏感的鲍曼不动杆菌以及对碳青霉烯耐药的鲍曼不动杆菌首选和次选抗菌药物或相关抗菌药物,包括亚胺培南、美罗培南、头孢他啶、环丙沙星、左氧氟沙星、替加环素、哌拉西林/他唑巴坦、头孢曲松的相关数据进行分类、汇总统计。

1.6 抗菌药物的用药强度

根据世界卫生组织推荐的限定日剂量(defined daily dose, DDD)法及药品说明书,确定每种抗菌

药物的 DDD 值。并计算抗菌药物用药强度(antibiotics use density, AUD),计算公式^[4]:

$$AUD = (\text{药物累积使用量} / \text{DDD}) / (\text{同期住院患者人数} \times \text{平均住院天数}) \times 100。$$

1.7 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行处理,采用 Pearson 及 Spearman 统计方法进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $0.8 < |r| \leq 1$ 为两者高度相关; $0.5 < |r| \leq 0.8$ 为显著相关; $0.3 < |r| \leq 0.5$ 为低度相关。

2 结果

2.1 鲍曼不动杆菌的检出情况

共分离出细菌 26 863 株,其中鲍曼不动杆菌 2 204 株(表 1),分别来源于痰、血、尿、脑脊液及粪便等。

表 1 2013—2017 年鲍曼不动杆菌检出情况分析

Tab. 1 Analysis of detection of *Acinetobacter baumannii* Bauman from 2013—2017

年份	总分离菌株	鲍曼不动杆菌检出情况	
		株数	检出率/%
2013	3 940	376	9.54
2014	4 265	464	10.90
2015	5 355	439	8.20
2016	6 085	449	7.38
2017	7 218	476	6.59
合计	26 863	2 204	8.20

2.2 主要抗菌药物使用情况

2013—2017 年亚胺培南 AUD 值呈逐年上升趋势;美罗培南 AUD 值及碳青霉烯类抗菌药物总的 AUD 值于 2013—2016 年间呈上升趋势,到 2017 年才开始出现下降拐点;其他抗菌药物 AUD 值呈现为波动性,左氧氟沙星、头孢他啶和头孢曲松用药频度位居前三。主要抗菌药物的 AUD 情况见表 2。

表 2 2013—2017 年主要抗菌药物 AUD 情况

Tab. 2 AUD status of major antibacterial drugs in 2013—2017

抗菌药物	AUD 值				
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
亚胺培南	0.73	0.84	0.90	1.18	1.32
美罗培南	0.68	0.74	1.11	1.52	0.99
替加环素	0	0.02	0.01	0.04	0.06
头孢曲松	1.98	2.13	2.33	2.52	1.96
头孢他啶	4.31	5.76	5.36	1.06	2.17
环丙沙星	0.86	0.82	0.43	0.57	0.19
左氧氟沙星	10.36	11.87	11.62	11.96	10.71
头孢哌酮舒巴坦	1.01	1.57	1.49	1.55	1.48
合计	19.93	23.75	23.25	20.40	18.88

2.3 鲍曼不动杆菌对各相关抗菌药物的耐药情况

2013—2017 年鲍曼不动杆菌对相关抗菌药物

耐药情况显示, 鲍曼不动杆菌对环丙沙星、头孢曲松、头孢吡肟的耐药率均在 2014 年后进入下降趋势; 对亚胺培南的耐药率在 2015 年后进入下降趋势; 对复方新诺明的耐药率 2013—2017 年一直呈现下降趋势; 对左氧氟沙星的耐药率除在 2016 年突发增高; 总的耐药率也呈下降趋势; 对替加环素的耐药率在 2016 年突发增高后, 2017 年也急剧下降。结果见表 3。

表 3 2013—2017 年鲍曼不动杆菌对相关抗菌药物的耐药情况
Tab. 3 Antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* in 2013—2017

抗菌药物	耐药率/%				
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
头孢曲松	67.3	68.5	63.5	58.8	52.2
头孢吡肟	60.6	62.1	58.7	57.2	47.7
亚胺培南	53.5	55.1	56.6	53.6	46.1
环丙沙星	62.8	63.8	61.3	56.3	49.9
左氧氟沙星	33.9	30.8	30.7	40.3	30.3
复方新诺明	62.2	61.5	58.1	52.1	45.7
替加环素	27.8	24.9	27.1	41.2	9.6

2013—2017 年各季度鲍曼不动杆菌对相关抗菌药物耐药率的变化趋势显示, 鲍曼不动杆菌对各相关抗菌药物的耐药率波动情况趋于一致, 在每年的第 4 季度末到来年第 1 季度初, 鲍曼不动杆菌对各相关抗菌药物均有一个耐药高峰, 结果见图 1。

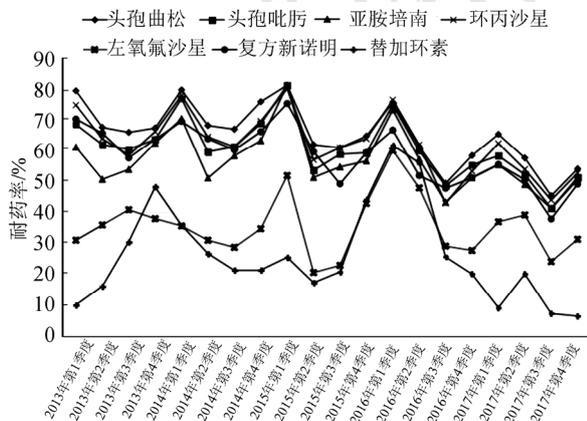


图 1 2013—2017 年各季度鲍曼不动杆菌对相关抗菌药物耐药率的变化情况

Fig. 1 State of resistance rate of *Acinetobacter baumannii* to related antibiotics in every quarter of 2013—2017

2013—2017 年鲍曼不动杆菌对相关抗菌药物耐药率的相关性分析显示, 除替加环素外, 鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药率之间大部分都具有相关性, 且具有统计学意义, 如: 亚胺培南的耐药率与头孢吡肟、头孢曲松、环丙沙星、复方新

诺明等呈高度正相关, 与左氧氟沙星呈显著相关, 与替加环素不存在显著的相关性。结果见表 4。

表 4 2013—2017 年鲍曼不动杆菌对相关抗菌药物耐药率的相关性分析

Tab. 4 Correlation analysis of *Acinetobacter baumannii* resistance rate to related antibiotics in 2013—2017

抗菌药物	相关性分析结果(<i>r</i>)						
	亚胺培南	头孢吡肟	头孢曲松	环丙沙星	左氧氟沙星	复方新诺明	替加环素
亚胺培南	1						
头孢吡肟	0.950 ¹⁾	1					
头孢曲松	0.865 ¹⁾	0.956 ¹⁾	1				
环丙沙星	0.913 ¹⁾	0.964 ¹⁾	0.971 ¹⁾	1			
左氧氟沙星	0.644 ²⁾	0.589 ¹⁾	0.462 ²⁾	0.543 ¹⁾	1		
复方新诺明	0.808 ¹⁾	0.899 ¹⁾	0.948 ¹⁾	0.906 ¹⁾	0.421	1	
替加环素	0.398	0.390	0.265	0.353	0.646 ¹⁾	0.223	1

注: $0.8 < |r| \leq 1$, 高度相关; $0.5 < |r| \leq 0.8$, 显著相关; $0.3 < |r| \leq 0.5$, 低度相关; ¹⁾ $P < 0.01$; ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: $0.8 < |r| \leq 1$, high correlation; $0.5 < |r| \leq 0.8$, significant correlation; $0.3 < |r| \leq 0.5$, low correlation; ¹⁾ $P < 0.01$; ²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 耐药率与 AUD 的相关性

采用 Spearman 统计方法对各抗菌药物 AUD 与鲍曼不动杆菌耐药率进行相关性分析, 结果显示, 环丙沙星 AUD 与鲍曼不动杆菌耐药率呈高度正相关; 亚胺培南和替加环素 AUD 与鲍曼不动杆菌耐药率为低度负相关; 左氧氟沙星和头孢曲松 AUD 与鲍曼不动杆菌耐药率呈低度正相关, 但结果并无统计学意义。结果见表 5。

表 5 2013—2017 年相关抗菌药物的 AUD 与鲍曼不动杆菌耐药率相关性分析

Tab. 5 Correlation between AUD of related antibiotics and drug resistance in 2013—2017

抗菌药物	Pearson 相关性分析结果	
	<i>r</i>	<i>P</i>
亚胺培南	-0.300	0.624
替加环素	-0.400	0.505
环丙沙星	0.800	0.104
左氧氟沙星	0.200	0.747
头孢曲松	0.100	0.873

注: $0.8 < |r| \leq 1$, 高度相关; $0.5 < |r| \leq 0.8$, 显著相关; $0.3 < |r| \leq 0.5$, 低度相关。

Note: $0.8 < |r| \leq 1$, high correlation; $0.5 < |r| \leq 0.8$, significant correlation; $0.3 < |r| \leq 0.5$, low correlation.

3 讨论

2013—2017 年细菌分离及耐药率监测结果显示, 汕头大学医学院第一附属医院住院患者微生物标本送检率逐年增加, 鲍曼不动杆菌分离率自 2014 年后呈逐年下降趋势, 这与大部分文献报道^[5-6]的鲍曼不动杆菌分离率逐年增加不一致。这可能

与该院院感部门不断加强无菌操作和感染控制、手部卫生及加强环境清洁消毒有密切关系。

抗菌药物使用强度从总体上看,虽然《国家抗微生物治疗指南》第2版中推荐的抗鲍曼不动杆菌相关抗菌药物总的AUD值从2014年后就出现下降趋势,碳青霉烯类总的用药强度逐渐增加,直到2017年才出现拐点,这与国家卫计委针对碳青霉烯类进一步加强抗菌药物临床应用管理、遏制细菌耐药有关,但临床药学部门及细菌室仍应不断加强抗菌药物临床管理监督力度。

2013—2017年鲍曼不动杆菌对相关抗菌药物耐药率的相关性分析,除替加环素外,鲍曼不动杆菌对其他各相关抗菌药物的耐药率间大部分都具有相关性,且具有统计学意义。可能造成的原因是替加环素的使用强度仍相对较低,暂时对鲍曼不动杆菌仍是敏感度较高的药物;同时也提示,一旦出现鲍曼不动杆菌耐药,则出现多重耐药的几率也大大增加^[7]。

鲍曼不动杆菌对临床常用抗菌药物耐药性,除替加环素和左氧氟沙星外,对其余抗菌药物的耐药率都>50%,提示鲍曼不动杆菌的耐药率仍不容乐观。环丙沙星AUD与鲍曼不动杆菌耐药率呈高度正相关,亚胺培南和替加环素AUD与鲍曼不动杆菌耐药率为低度负相关,不具有统计学意义,造成这种结果的可能原因如下:本次统计是以年份为单位,样本量较少,导致统计结果不显著。尽管统计学分析各相关抗菌药物的AUD与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性不具有统计学意义,但鲍曼不动杆菌对各相关抗菌药物单个的耐药率逐渐降低,这可能与抗鲍曼不动杆菌相关抗菌药物总的AUD值从2014年起就出现下降趋势有关。鲍曼不动杆菌的诊治与防控专家共识^[8]推荐的方案有多种,临床上的治疗方案也是多种的,多种方案对耐药率的影响都具有一定的作用,单个方案对耐药率的影响不一定能得到显著的结果。

2013—2017年各季度鲍曼不动杆菌对相关抗菌药物耐药情况显示,每年第4季度末到来年第1季度初,鲍曼不动杆菌对各相关抗菌药物均有一个耐药高峰,爆发的原因可能是,鲍曼不动杆菌为条件致病菌,临床中鲍曼不动杆菌的分离主要来源于痰标本^[9-10],而院内感染最常见的部位是肺部,呼吸道疾病常爆发于冬春交替时期,在人体免疫力低下的时候,鲍曼不动杆菌成为一种致病

菌起致病作用,而鲍曼不动杆菌耐药基因存在着水平传播的过程^[11],当鲍曼不动杆菌活跃时,耐药基因传播得更快,耐药率也随之增加。具体机制仍应进一步研究,但这一临床现象提示,临床医务工作者在每年的冬春交替时期,应密切关注鲍曼不动杆菌的耐药情况,合理使用抗菌药物,加强医院感染管理,减少患者间交叉感染,避免耐药大规模爆发。

综上所述,加强医院感染管理、合理使用抗菌药物是治疗鲍曼不动杆菌感染和降低耐药率的关键,因此临床在治疗鲍曼不动杆菌感染时应严格根据药敏结果合理选择抗菌药物,避免经验用药^[12],同时还要了解鲍曼不动杆菌耐药率高发的规律,以便更好地控制感染,减少耐药发生。

REFERENCES

- [1] ANTUNES L C, VISCA P, TOWNER K J. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen [J]. *Pathog Dis*, 2014, 71(3): 292-301.
- [2] AFZAL-SHAH M, LIVERMORE D M. Worldwide emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter spp* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1998, 41(5): 576-577.
- [3] 国家卫生计生委医政医管局, 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 8.
- [4] 抗菌药物临床应用监测网. 抗菌药物分类及规定日剂量(DDD) [S]. 2011
- [5] CAO J, MEI Y N, ZHOU X D. Carbapenem use frequency and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in general hospitals [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2016, 26(2): 257-259.
- [6] FANG Q X. Correlation analysis of drug-resistance of *acinetobacter baumannii* and use of cefoperazone/sulbactam [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2012, 29(11): 1039-1042.
- [7] MORFIN-OTERO R, DOWZICKY M J. Changes in MIC within a global collection of *Acinetobacter baumannii* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, 2004 to 2009 [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(1): 101-112.
- [8] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(2): 76-85.
- [9] DONG H L, MA Y M, SHEN Y C, et al. Correlation analysis of drug resistance of *Acinetobacter baumannii* to the mainly used antibiotics in our hospital [J]. *Northwest Pharm J*(西北药学杂志), 2018, 33(2): 263-266.
- [10] 孟秀芹, 王平平. 2008—2009年鲍曼不动杆菌临床分布特征及耐药性分析[J]. *当代医学*, 2010, 16(32): 55-56.
- [11] PELEG A Y, SEIFERT H, PATERSON D L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(3): 538-582.
- [12] NEONAKIS I K, SPANDIDOS D A, PETINAKI E. Confronting multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a review [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37(2): 102-109.

收稿日期: 2018-08-17

(本文责编: 曹粤锋)