

抗菌药物使用强度对大肠埃希菌耐药性的影响

毛东阳¹, 蔡晓锐², 陈浩浩¹, 蔡德¹, 汤丹灵¹, 魏敦灿^{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)

摘要: 目的 分析大肠埃希菌常用抗菌药物耐药率与抗菌药物使用强度的相关性, 为耐药菌的防控和治疗提供依据。方法 采用回顾性调查分析方法收集汕头大学医学院第一附属医院 2013—2017 年抗菌药物的使用强度和大肠埃希菌的耐药率, 采用 Pearson 统计方法进行使用强度与耐药率的相关性分析。结果 抗菌药物使用强度排前 5 名的是左氧氟沙星、头孢他啶、莫西沙星、头孢曲松和哌拉西林舒巴坦, 分别为 11.46, 3.76, 2.75, 2.21, 1.95; 对大肠埃希菌耐药率<10%的是亚胺培南西司他丁、哌拉西林他唑巴坦、头孢替坦、呋喃妥因和阿米卡星, 耐药率>80%的是氨苄西林和头孢唑林, 其余大部分被检测药物耐药率主要集中在 50%左右, 呈中等耐药; 抗菌药物使用强度与耐药率的相关分析发现, 亚胺培南西司他丁、头孢他啶和庆大霉素的耐药率与其使用强度呈显著的正相关性。结论 大肠埃希菌的耐药率与部分抗菌药物的使用强度存在显著的相关性, 合理控制抗菌药物的使用强度是改善耐药率的有效途径之一。

关键词: 抗菌药物; 大肠埃希菌; 耐药率; 相关性分析

中图分类号: R978.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)17-2187-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.17.014

引用本文: 毛东阳, 蔡晓锐, 陈浩浩, 等. 抗菌药物使用强度对大肠埃希菌耐药性的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2187-2190.

Effect of Antibacterial Drugs Use Intensity on Drug-Resistance of *Escherichia Coli*

MAO Dongyang¹, CAI Xiaorui², CHEN Haohao¹, CAI De¹, TANG Danling¹, WEI Duncan^{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)

ABSTRACT: OBJECTIVE In order to provide evidence for the prevention, control and treatment of drug-resistance bacteria, the relationship between the drug-resistance rate of antimicrobial drugs used for *Escherichia coli* and antibacterial drugs use intensity was analyzed. **METHODS** Retrospective analysis was used for this study. The carbapenems use intensity and drug-resistance rate of *Escherichia coli* from January 1, 2013 to December 31, 2017 were collected. Pearson statistical method was used to analyze the relationship between use intensity and drug-resistance rate. **RESULTS** Levofloxacin, ceftazidime, moxifloxacin, ceftriaxone and piperacillin sulbactam ranked the top five in the use intensity of antibacterial drugs, whose values were 11.46, 3.76, 2.75, 2.21 and 1.95, respectively. The drug-resistance rates of *Escherichia coli* to imipenem cilastatin, piperacillin tazobactam, ceftitaz, furantoin and amikacin were <10%. The drug-resistance rates of ampicillin and cefazolin were >80%. The drug-resistance rates of the other tested drugs were mainly about 50%, showed moderate resistance. There was significant positive correlation between use intensity of imipenem cilastatin, ceftazidime and gentamicin with their drug-resistance rates to *Escherichia coli*. **CONCLUSION** There is a significant correlation between the drug-resistance rates of *Escherichia coli* partial antibacterial use intensity. Reasonable control of the antibacterial use intensity is one of the effective ways to improve resistance.

KEYWORDS: antibacterial drug; *Escherichia coli*; drug-resistance rate; correlation analysis

大肠埃希菌(*Escherichia coli*)是革兰阴性肠杆菌, 为医院获得性感染的常见病原菌之一, 常引起腹腔感染、呼吸系统感染、泌尿系统感染、血流感染等。随着抗菌药物的广泛应用, 特别是广谱抗菌药物的滥用, 使得产超广谱 β 内酰胺酶(extended spectrum β -lactamases, ESBLs)和耐碳青霉烯类的菌株不断出现, 耐药现象严重。全国多中心的大肠埃希菌监测结果显示, 产 ESBLs 占比

约 42.3%, 产碳青霉烯酶占比约 4.0%, 使得治疗性抗菌药物的选择压力巨大^[1-2]。细菌的耐药与抗菌药物的使用情况存在一定关系, 研究表明鲍曼不动杆菌的耐药性与碳青霉烯类的使用强度存在显著的相关性, 同时研究的大肠埃希菌与抗菌药物的相关性不显著, 耐药率的特征存在共性也有区域的特性^[3-6]。因此, 为了探讨大肠埃希菌耐药率与抗菌药物使用强度存在的相关性, 本项目对

基金项目: 汕头市医疗科技计划项目(汕府科[2017]119-5)

作者简介: 毛东阳, 男, 副主任药师 Tel: (0754)88905343
Tel: (0754)88905119 E-mail: weiduncan1985@qq.com

E-mail: dymao520@163.com

*通信作者: 魏敦灿, 男, 硕士生, 主管药师

近 5 年大肠埃希菌的耐药性演变与抗菌药物的使用强度进行相关性分析, 试图为控制大肠埃希菌的耐药性提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 菌株

菌株来源于汕头大学医学院第一附属医院, 检验科收集 2013 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 31 日各类标本(血液、尿液、痰、分泌物等)分离检测得到的大肠埃希菌, 剔除同一患者相同部位重复检出菌株。

1.2 菌株分离与鉴定

细菌的分离培养和鉴定均按照《全国临床检验操作规程》的要求进行, 采用法国梅里埃公司 VITEK-2 COMPACT 全自动细菌分析系统及配套试剂进行分析鉴定。

1.3 药敏试验

药敏试验采用纸片琼脂扩散法(Kirby-Bauer 法)进行, 结果按临床实验室标准化协会(CLSI)标准判定。

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 抗菌药物使用强度

通过医院信息系统, 收集 2013 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 31 日抗菌药物的使用量、出院患者人数和平均住院日等数据, 并按照 WHO 推荐的限定日剂量(DDD 值)方法和原理, 以卫生部《抗菌药物临床应用监测网抗菌药物分类及规定日剂量》(2011 版)和药品说明书等资料为依据, 确定抗菌药物的 DDD 值。抗菌药物使用强度(antibiotics use density, AUD)根据以下公式计算, 相同通用名不同商品名的药品合并计算。

药物累计使用量

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

1.6 统计方法

通过 SPSS 13.0 统计软件, 采用 Pearson 统计方法对抗菌药物使用强度与大肠埃希菌耐药率进行相关性分析, 相关系数 $r > 0$ 表示正相关, $r < 0$ 表示负相关, $P < 0.05$ 表示结果具有统计学意义。

2 结果

2.1 大肠埃希菌的检出情况

2013—2017 年共分离菌株 26 863 株, 其中大肠埃希菌 5 196 株, 占比 19.3%。大肠埃希菌的菌

株数逐年上升, 但是其占比在 2014 年最高, 而后逐年下降, 至 2017 年最低, 结果见表 1。

表 1 2013—2017 年大肠埃希菌的检出情况

Tab. 1 Detection result of *Escherichia coli* from 2013 to 2017

年份	总菌株数/N	大肠埃希菌	
		菌株数/N	占比/%
2013	3 940	777	19.7
2014	4 265	885	20.8
2015	5 355	1 041	19.4
2016	6 085	1 155	19.0
2017	7 218	1 338	18.5

2.2 抗菌药物的使用强度

常用的抗菌药物主要有头孢菌素类、青霉素类、喹诺酮类、碳青霉烯类、氨基糖苷类、酶复合制剂等。2013—2017 年抗菌药物使用强度排在前 5 位的品种是左氧氟沙星、头孢他啶、莫西沙星、头孢曲松和哌拉西林舒巴坦, 其平均使用强度分别为 11.46, 3.76, 2.75, 2.21, 1.95。大部分抗菌药物使用强度的变化趋势是先升高, 然后在 2016 年左右出现逐渐降低, 只有亚胺培南西司他丁的使用强度一直呈上升趋势, 还有头孢哌酮舒巴坦和头孢甲肟在 2015—2017 年呈平稳状态, 具体变化趋势见图 1。

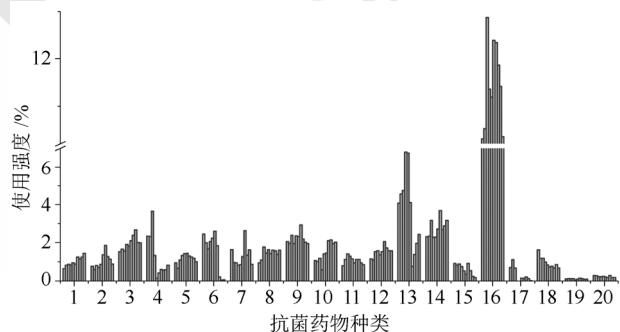


图 1 2013—2017 年抗菌药物使用强度

1-亚胺培南西司他汀; 2-美罗培南; 3-哌拉西林舒巴坦; 4-哌拉西林他唑巴坦; 5-美洛西林舒巴坦; 6-头孢哌酮; 7-头孢哌酮他唑巴坦; 8-头孢哌酮舒巴坦; 9-头孢曲松; 10-头孢甲肟; 11-头孢地尼; 12-头孢克肟; 13-头孢他啶; 14-莫西沙星; 15-环丙沙星; 16-左氧氟沙星; 17-氨基糖苷; 18-庆大霉素; 19-妥布霉素; 20-阿米卡星。

Fig. 1 Use intensity of antibacterial drugs in the hospital from 2013 to 2017

1-imipenem cilastatin; 2-meropenem; 3-piperacillin sulbactam; 4-piperacillin tazobactam; 5-mezlocillin sulbactam; 6-cefoperazone; 7-cefoperazone tazobactam; 8-cefoperazone sulbactam; 9-ceftriaxone; 10-ceftazidime; 11-ceftazidime; 12-ceftazidime; 13-ceftazidime; 14-moxifloxacin; 15-ciprofloxacin; 16-levofloxacin; 17-aztreonam; 18-gentamicin; 19-tobramycin; 20-amikacin.

2.3 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药率

2013—2017 年, 大肠埃希菌对氨苄西林钠的耐药率最高, 维持在 >80%, 其次是头孢曲松、环丙

沙星、左氧氟沙星、复方新诺明和氨苄西林舒巴坦, 耐药率在 50%~70%, 耐药率最低的是亚胺培南西司他丁, 还有哌拉西林他唑巴坦、头孢替坦、呋喃妥因和阿米卡星的耐药率<10%, 除了头孢唑林耐药率变化跨度由 67.65%上升至 98.3%较大之外, 剩余的大部分被观察抗菌药物的耐药率在 10%~50%。在变化趋势方面, 亚胺培南西司他丁和头孢唑林呈明显的上升趋势, 庆大霉素、妥布霉素和阿米卡星呈持续的下降趋势, 结果见图 2。

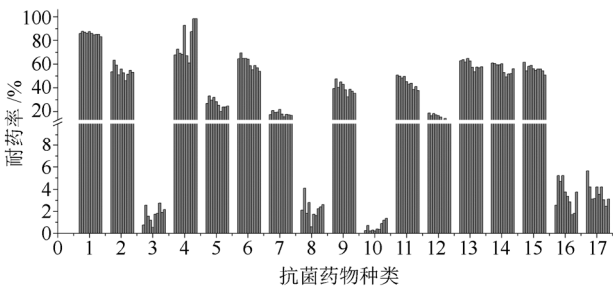


图 2 2013—2017 年大肠埃希菌的耐药率
1-氨苄西林; 2-氨苄西林舒巴坦; 3-哌拉西林他唑巴坦; 4-头孢唑林; 5-头孢他啶; 6-头孢曲松; 7-头孢吡肟; 8-头孢替坦; 9-氨基糖苷; 10-亚胺培南西司他丁; 11-庆大霉素; 12-妥布霉素; 13-环丙沙星; 14-左氧氟沙星; 15-复方新诺明; 16-呋喃妥因; 17-阿米卡星。

Fig. 2 Drug-resistance rates of *Escherichia coli* in the hospital from 2013 to 2017

1-ampicillin; 2-ampicillin sulbactam; 3-piperacillin tazobactam; 4-cefazolin; 5-ceftazidime; 6-ceftioxone; 7-cefepime; 8-ceftitum; 9-aztreonam; 10-imipenem cilastatin; 11-gentamicin; 12-tobramycin; 13-ciprofloxacin; 14-levofloxacin; 15-compound trimethoprim; 16-furantoin; 17-amikacin.

2.4 抗菌药物使用强度与大肠埃希菌耐药率的相关性分析

将图 1 抗菌药物使用强度与图 2 大肠埃希菌对其耐药性进行 Pearson 相关性分析, 结果发现, 头孢他啶、庆大霉素和亚胺培南西司他丁的使用强度与大肠埃希菌对其耐药率呈显著正相关, 其相关系数和 P 值分别如下: 头孢他啶($r=0.823$, $P=0.003$)、庆大霉素($r=0.843$, $P=0.003$)和亚胺培南西司他丁($r=0.755$, $P=0.012$), 随着头孢他啶和庆大霉素使用强度的逐渐降低, 对应的耐药率逐渐降低, 随着亚胺培南西司他丁使用强度的逐渐升高, 其耐药率逐渐升高。结果见表 2。

3 讨论

3.1 大肠埃希菌的检出情况

大肠埃希菌是医院常见的格兰阴性条件致病菌, 在 2013—2017 年期间, 汕头大学医学院第一附属医院分离菌株数呈逐年上升趋势, 但是分离菌株数的全院占比在 2014 年之后出现逐年下降趋

表 2 抗菌药物使用强度与大肠埃希菌耐药率的相关性分析

Tab. 2 Analysis of the correlation between the use intensity of antibacterial drugs and the drug-resistance rate of *Escherichia coli*

抗菌药物种类	耐药率与使用强度的相关性分析结果	
	r	P
头孢他啶	0.823	0.003*
头孢曲松	-0.315	0.376
庆大霉素	0.843	0.003*
阿米卡星	0.486	0.155
妥布霉素	-0.130	0.720
环丙沙星	0.386	0.270
左氧氟沙星	-0.478	0.163
亚胺培南西司他丁	0.755	0.012*
哌拉西林他唑巴坦	-0.045	0.901
氨基糖苷	0.467	0.173

注: *—显著相关。

Note: *—significant correlation.

势, 这与张然等^[7]报道的趋势相一致, 只是笔者所在医院的占比数明显比其(14%左右)高。另外与胡付品等^[8]对中国细菌耐药监测网的数据的总结报告相比, 占比数基本一致, 在 20%左右徘徊, 但是中国细菌耐药监测网关于大肠埃希菌占比数呈逐年增长趋势, 虽然不同样本关于大肠埃希菌占比的变化趋势有所不同, 但是相同的是不同医院大肠埃希菌都是主要的病原菌。而笔者所在医院之所以在 2014 年之后出现下降趋势, 可能与笔者所在医院院感管理科加强感染性疾病病原菌监测上报, 细菌室对病原菌检测范围的扩大均有关系, 从 2015 年起, 笔者所在医院真菌和其他少见菌的检出增多, 这与大肠埃希菌监测菌株数增大, 占比数降低有很大的关系。

3.2 大肠埃希菌的耐药情况

大肠埃希菌是医院常见的病原菌, 根据感染部位、感染的严重程度及药敏结果的不同, 可选用的治疗抗菌药物种类较多, 主要有三、四代头孢菌素、喹诺酮类、碳青霉烯类和一些含酶抑制剂复方制剂^[9], 对于这些药物的耐药率, 笔者所在医院的实际情况是喹诺酮类药物环丙沙星和左氧氟沙星的耐药现象严重, 耐药率最高>60%, 头孢菌素类中头孢唑林和头孢曲松的耐药率较高, >50%, 特别是头孢唑林, 上升趋势明显, 至 2017 年, 其耐药率已升至 98.3%。头孢他啶和头孢吡肟的耐药率较低, 头孢他啶大部分时间维持在<30%, 头孢吡肟<20%, 而且这几种药物在 2013—2017 年耐药率呈逐渐下降趋势, 与其他学者报道的情况基本一致^[6], 这也从侧面反映出了随着近

年来国家出台的关于抗菌药物合理应用专项整治等相关政策在医院的不断实施,在笔者所在医院已初见成效。除了这些共同的情况,笔者所在医院头孢吡肟的耐药率 $<20\%$,比赵珂等^[10]报道的($>40\%$)明显低,因此,在临床决策上应该重点参考本医院和地区的耐药菌情况,临床治疗方面避免经验性使用耐药率 $>50\%$ 的环丙沙星、左氧氟沙星、头孢曲松、头孢唑林、氨苄西林等药物,方案的制定结合药敏的检测结果。

3.3 抗菌药物使用强度与大肠埃希菌耐药率的相关性

刘英等^[6]对益阳市中心医院的样本分析显示,大肠埃希菌对相应抗菌药物的耐药率与头孢吡肟使用强度呈显著负相关性,与头孢他啶和亚胺培南西司他丁的相关性不显著;郑伟等^[11]的报道指出,大肠埃希菌对左氧氟沙星的耐药率与喹诺酮类药物的使用强度呈显著的正相关。笔者所在医院大肠埃希菌对头孢他啶、庆大霉素和亚胺培南西司他丁的耐药率与其使用强度呈显著的正相关性,随着头孢他啶和庆大霉素使用强度的逐渐降低,其耐药率显著降低,而亚胺培南西司他丁均呈显著的上升趋势。碳青霉烯类抗菌药物常作为多重耐药革兰阴性肠杆菌的治疗,但是,随着耐碳青霉烯肠杆菌的不断出现,使得治疗压力越来越大,报道指出 CRE 感染的患者死亡率高达 57.4% ,比对照组明显增高^[12-13]。尽管大肠埃希菌对亚胺培南/西司他丁的耐药率很低,但是,耐药率上升趋势明显,从耐药率与使用强度的相关分析结果来看,通过合理控制亚胺培南西司他丁的使用强度,是控制大肠埃希菌耐药率的有效方法。

同时笔者还注意到,关于大肠埃希菌耐药率与抗菌药物使用率相关性分析的研究结果,不同的样本出现的差异比较大,分析其原因如下:

①不同样本收集的资料所体现的是细菌总的耐药率情况,抗菌药物使用强度是医院整体的情况,因此,相同的大肠埃希菌而疾病构成的不同,将导致其耐药率的不同。

②研究报道以回顾性分析为主,所以数据的收集相对被动,纳入研究的数据没有经过严格的筛选,导致不同医院的样本存在很大的差异,使分析结果不同。

针对存在的问题,可以通过设计前瞻性临床研究,结合基础研究,使耐药率与抗菌药物使用

强度的相关性研究得更加清楚。接下来可以从抗菌药物的合理应用,医疗卫生的综合管理以及相关的基础研究等方面加强努力,以期改善细菌耐药和提高治疗水平。

REFERENCES

- [1] SHEN J L, PAN Y P, XU Y H, et al. Susceptibility of *Escherichia coli* strains in hospitals across China: results from the CHINET antimicrobial resistance surveillance program, 2005-2014 [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2016, 16(2): 129-140.
- [2] ZHANG X J, ZHANG H, YANG Q W, et al. Changes of antibiotic resistance of clinically important bacteria that world health organization is concerned about: 10-year data analysis of peking union medical college hospital [J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2018, 9(1): 48-53.
- [3] YAO Y Y, FANG J, SUN J Y, et al. Correlation analysis between carbapenem consumption and resistance to carbapenems among gram negative bacteria isolates [J]. *Herald Med*, 2018, 37(3): 315-318.
- [4] ANUCHA A, SUMANA J, LINDA M. Associations between carbapenem use, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(11): 1235-1237.
- [5] XU D D, CHEN X F, ZHANG L, et al. Analysis of the utilization of carbapenem antibiotics and the correlation with drug-resistance in our hospital from 2012 to 2016 [J]. *Chin J Drug Appl Monitoring*, 2017, 14(6): 361-364.
- [6] LIU Y, YAO Z H, XIAO J, et al. Analysis on drug-resistance evolution of *Escherichia Coli* and correlation with defined daily dose system and antibiotics use density of antibiotics in Yiyang Central Hospital during 2012-2016 [J]. *Evaluat Anal Drug-use Hosp China*, 2017, 17(12): 1692-1696.
- [7] ZHANG R, LIU Z Y, WU L, et al. Analysis of distribution transition and drug-resistance trend of clinical pathogens isolated from a comprehensive teaching hospital from 2012 to 2017 [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2018, 28(16): 2463-2469.
- [8] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014 [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2017, 17(1): 93-99.
- [9] 李兰娟, 高强, 何礼贤, 等. 国家抗微生物治疗指南[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 5.
- [10] 赵珂, 夏鹏程, 张志军, 等. 4828株大肠埃希菌的临床分布及耐药性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(14): 1765-1768.
- [11] ZHENG W, MAO Y P, HAN F Z, et al. Correlation between antimicrobial resistance and antimicrobial use density of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Chin J Infect Control*, 2017, 16(7): 606-609.
- [12] WANG Q, ZHANG Y, YAO X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(10): 1679-1689.
- [13] LIU W P, QIAO Y F, LI H X, et al. Distribution and drug resistance of pathogens causing nosocomial infections in a tertiary general hospital from 2015 to 2017 [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2018, 28(18): 2773-2777.

收稿日期: 2018-12-28

(本文责编: 蔡珊珊)