

第三代头孢菌素类的使用量与鲍曼不动杆菌对其耐药率的相关性研究

梁健¹, 韦祎²

1. 海南三亚市人民医院, 海南 三亚 572000; 2. 海南医学院中医学院, 海南 海口

571199

摘要:目的: 分析三亚市人民医院 2008~2013 年鲍曼不动杆菌分离及耐药性变化, 探讨第三代头孢菌素类抗菌药物的用药频度 (DDDs) 与鲍曼不动杆菌对其耐药率的相关性, 为临床合理用药提供帮助。方法: 采用 BD phoenix 细菌鉴定仪鉴定细菌, 采用纸片扩散法 (K-B 法) 测定 3 种第三代头孢菌素类抗菌药物 (包括头孢吡肟、头孢他啶、头孢哌酮 / 舒巴坦) 的药物敏感性, 采用世界卫生组织推荐的限定日剂量 (DDD) 法分析第三代头孢菌素类抗菌药物的用药频度 (DDDs) 与鲍曼不动杆菌对其耐药率之间的关系。结果: 2008 年~2013 年鲍曼不动杆菌的平均检出率为 22.98%, 鲍曼不动杆菌的检出率均呈逐年上升的趋势。第三代头孢菌素类总 DDDs 值、头孢吡肟 DDDs 值、头孢他啶 DDDs 值、头孢哌酮 / 舒巴坦 DDDs 值均呈先升后降的趋势; 2008~2013 年总 DDDs 值同比增幅分别为 57.51%、17.98%、106.96%、-2.14%、-15.75%。鲍曼不动杆菌对第三代头孢菌素类的耐药率均呈先升后降的趋势, 3 种抗菌药的平均耐药率从高到低依次为: 头孢吡肟>头孢他啶>头孢哌酮 / 舒巴坦的耐药率, 分别为 38.41%、23.54%、5.83%。鲍曼不动杆菌对第三代头孢菌素类的耐药率与抗菌药 DDDs 之间呈显著相关 ($r=0.872$, $P<0.05$)。结论: 鲍曼不动杆菌耐药性与第三代头孢菌素类的用量具有一定的相关性。因此, 要高度重视第三代头孢菌素类药物的规范使用, 以避免或延缓其耐药株的产生。

关键词:第三代头孢菌素; 用药频度; 鲍曼不动杆菌; 耐药性

Study on the correlation of DDDs of third generation cephalosporins with the resistance of acinetobacter baumannii from 2008 to 2013

LIANG Jian, WEI Yi

1 The People's Hospital of Sanya, Sanya 572000; 2 Traditional Chinese Medical College, Hainan Medical College, Hainan Haikou 571199

Abstract: Objective: To analysis the isolation and drug resistance of acinetobacter baumannii (AB) in our hospital from 2008~2013, investigate the correlation of DDDs of third-generation cephalosporins with the resistance of AB, and provide assistance for rational drug use in clinic. **Methods:** The BD phoenix bacterial identification system was used for identification of bacteria, the K-B disk diffusion method was applied for determining susceptibility to three kinds of third-generation cephalosporins (cefepime, ceftazidime, cefoperazone / sulbactam), the DDDs of third-generation cephalosporins was analyzed by the defined daily dose (DDD) method recommended by the WHO, and SPSS 13.0 software was used for data analysis of correlation. **Results:** The average detection rates of AB was 22.98% from 2008~2013, the detection rates of AB showed an

作者简介: 梁健, 主管药师, 从事临床药学研究, TEL: 13876582333.

通讯作者: 韦祎, 硕士, 从事药学、糖尿病研究, E-mail: zhouhang6618@163.com

基金项目: 2012 年度海口市重点科技项目 (NO. 2012-076)

increasing trend; The total DDDs values of third-generation cephalosporins, DDDs values of cefepime, ceftazidime and cefoperazone / sulbactam showed first increased and then decreased trend. The total DDDs values of third-generation cephalosporins increased by 57.51%, 17.98%, 106.96%, -2.14% and -15.75% from 2009~2013. The resistance rates of AB to three kinds of third-generation cephalosporins showed first increased and then decreased trend, the average resistance rate of imipenem descending order was cefepime> ceftazidime> cefoperazone / sulbactam, the resistance rate respectively was 38.41%,23.54% and 5.83%.The total DDDs value of third-generation cephalosporins was significantly positive correlation with the resistance rates ($r=0.872, P<0.05$). **Conclusion:** The resistance of AB is correlated with the dosage of third-generation cephalosporins, Therefore, attaches great importance to standard medication of third-generation cephalosporins may be an effective way to avoid or delay the the AB resistance.

Key words:third-generation cephalosporins; DDDs; acinetobacter baumannii; drug resistance

多药耐药菌感染是目前医院感染控制的最严峻问题之一，抗菌药物的广泛使用是诱导细菌耐药的原因之一。鲍曼不动杆菌（*acinetobacter baumannii*, AB）是医院感染的一类重要的革兰阴性非发酵类条件致病菌^[1]，已成为引起危重患者医院感染的主要病原菌。鲍曼不动杆菌在非发酵菌中分离率位居第2位，仅次于铜绿假单胞菌，且在不动杆菌属中分离率最高^[2-3]。鲍曼不动杆菌主要引起呼吸道感染，亦容易引起菌血症、泌尿系统感染、继发性脑膜炎、手术部位感染、呼吸机相关性肺炎等^[4]。鲍曼不动杆菌对多种抗生素表现为天然或获得性耐药导致多重耐药株的出现^[5]，临床上对其感染的治疗一直是很大的难题。而监测鲍曼不动杆菌的耐药性的变化，对指导医院临床用药，减少广谱耐药菌的生成具有重要意义。近年研究表明^[6]，广泛使用抗菌药是导致医院耐药菌产生的主要原因，且药物使用量与耐药菌的耐药性之间存在相关性。本研究对2010年1月~2013年12月三亚市人民医院第三代头孢菌素类抗菌药物的使用量与同期送检标本中检出的鲍曼不动杆菌耐药率进行相关性研究，为临床合理有效用药提供依据和帮助。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2008年1月~2013年12月三亚市人民医院各科送检的临床微生物标本中检出的鲍曼不动杆菌，标本来源于痰、咽拭子、分泌物、血、尿、伤口引流液等。采用BD phoenix 细菌鉴定仪对受试菌株进行鉴定，质控菌株为来自卫生部临床检验中心的鲍曼不动杆菌（ATCC700603），所有菌株药敏试验为阳性。

1.2 药敏试验 通过纸片扩散法（K-B法）对鲍曼不动杆菌进行抗菌药物敏感性试验，根据2011年卫生部抗菌药物临床应用分级管理目录选择抗菌药物，本研究所选择的抗菌药物为限制使用的第三代头孢菌素类抗菌药物，包括头孢吡肟、头孢他啶、头孢哌酮 / 舒巴坦等。结果判读依据美国临床实验室标准化委员会（NCCLS）制定标准判读。

1.3 抗菌药物的使用强度 从该院信息系统药库管理程序获取第三代头孢菌素类抗菌药物的全身用药消耗量。采用世界卫生组织推荐的限定日剂量（defined daily dose, DDD）法，分析抗菌药物的用药频度（DDD_s）。DDD值为成人每日的平均用药量，各种药物的DDD值依据2010年版《中国药典》的相关规定中成人常用日剂量制定。用药频率（DDD_s）= 某药品年消耗总剂量（g）/该药的DDD值。DDD_s可用来衡量药物的用药频率，值越大，说明该药的用药频率越大。

1.4 统计学方法 采用SPSS13.0数据统计分析软件，运用Pearson分析法对鲍曼不动杆菌的耐药性与第三代头孢菌素类药物的DDD_s进行相关性分析，显著性水平设为 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 鲍曼不动杆菌检出率 2008~2013年我院各科送检的临床微生物标本共9538份，从中

分离出鲍曼不动杆菌 2192 株，鲍曼不动杆菌的检出率为 22.98%，鲍曼不动杆菌的检出率均呈逐年上升的趋势（ $\chi^2=87.54, P<0.01$ ），2008 年最低检出率为 16.95%，到 2013 年检出率高到 28.25%。结果见表 1。

表 1 2008~2013 年鲍曼不动杆菌检出率

时间（年）	送检菌株（株）	鲍曼不动杆菌（株）	检出率（%）
2008	1540	261	16.95
2009	1589	314	19.76
2010	1260	263	20.87
2011	1540	361	23.44
2012	1637	436	26.63
2013	1972	557	28.25
合计	9538	2192	22.98

2.2 第三代头孢菌素类的用药频度分析 2008 年~2013 年，第三代头孢菌素类总 DDDs 值、头孢吡肟 DDDs 值、头孢他啶 DDDs 值、哌拉西林 / 舒巴坦 DDDs 值均呈先上升趋势，然后在某一年达到最高点后，逐渐下降。如第三代头孢菌素类总 DDDs 值从 2008 年起逐年增加，到 2011 年达到高点后（31034.4），然后逐渐下降。从增涨幅度来看，2008~2013 年总 DDDs 值同比增幅分别为 57.51%、17.98%、106.96%、-2.14%、-15.75%。结果见表 2。

表2 2008年~2013年第三代头孢菌素类的用药频度及同比增幅

时间 （年）	DDD/d				同比增幅（%） ^a
	头孢吡肟	头孢他啶	哌拉西林 / 舒巴坦	合计	
2008	1201.16	5105.56	1762.06	8068.78	-
2009	2964.27	7195.37	2549.83	12709.47	57.51
2010	4061.65	8081.97	2851.54	14995.16	17.98
2011	7146.28	10194.92	13693.20	31034.40	106.96
2012	10013.34	8775.39	11582.35	30371.08	2.14
2013	6213.26	8106.36	11267.42	25587.04	15.75

^a 同比增幅（%）=（本年 DDDs/d - 上年 DDDs/d）/ 上年 DDDs/d × 100%

2.3 鲍曼不动杆菌对第三代头孢菌素类的耐药性分析 在 2008~2013 年之间我院鲍曼不动杆菌对第三代头孢菌素类的耐药率均呈先升后降的趋势，三种抗菌药均在 2012 年达到最高值后开始下降（ P 均 <0.01 ）。三种抗菌药的平均耐药率从高到低依次为：头孢吡肟>头孢他啶>哌拉西林 / 舒巴坦的耐药率，分别为 38.41%、23.54%、15.83%。结果见表 3。

表 3 鲍曼不动杆菌对第三代头孢菌素类的耐药性分析

时间 （年）	AB 株数	头孢吡肟		头孢他啶		哌拉西林 / 舒巴坦	
		株数	耐药率 （%）	株数	耐药率 （%）	株数	耐药率（%）
2008	261	55	21.07	29	11.11	21	8.05
2009	314	101	32.17	60	19.11	43	13.69
2010	263	99	37.64	64	24.33	42	15.97

2011	361	156	43.21	94	26.04	71	19.67
2012	436	219	50.23	167	38.30	106	24.31
2013	557	212	38.06	102	18.31	64	11.49
合计	2192	842	38.41	516	23.54	347	15.83

2.4 耐药率与 DDDs 的相关性分析 将鲍曼不动杆菌对第三代头孢菌素类的耐药率与抗菌药 DDDs 作相关性分析, 结果二者显著相关 ($r=0.872$, $P<0.05$)。结果见图 1。

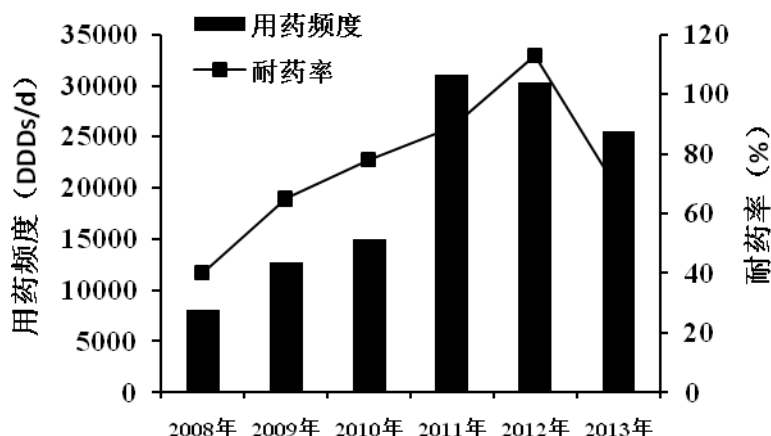


图 2 耐药率与用药频度的相关性

3 讨论

鲍曼不动杆菌是医院感染暴发流行最重要的病原菌之一, 可引起继发性脑膜炎、心内膜炎、呼吸机相关肺炎等严重感染, 导致患者病情迁移, 住院时间延长, 严重时导致患者病情恶化^[7-8]。由于抗菌药物的大量不合理应用, 该细菌耐药形势严峻, 临床分离菌株的耐药率呈快速上升态势。已有研究发现^[9], 多药耐药和泛耐药鲍曼不动杆菌导致的感染暴发流行已经在多个地区有报道。因此需要重视鲍曼不动杆菌感染患者抗菌药物的选择, 减少鲍曼不动杆菌耐药的产生。

根据 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测网数据显示, 我国 10 省市 14 家教学医院鲍曼不动杆菌占临床分离革兰阴性菌的 16.11%, 仅次于肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌^[10]。国外学者通过调查发现医院鲍曼不动杆菌的检出离率为 20.3%, 已经远远超过铜绿假单胞菌和肠球菌, 检出率分别是 15.7%和 10.4%^[11-12]。本研究通过对该院信息系统药库管理程序的相关数据分析, 结果显示, 2008~2013 年各科送检的 9538 份临床微生物标本中, 共分离出鲍曼不动杆菌 2192 株, 鲍曼不动杆菌的检出率为 22.98%, 此数据高于上述文献报道结果, 提示鲍曼不动杆菌是引起院内感染的主要病原菌。因此, 加强鲍曼不动杆菌院内感染因素的分析, 并进行针对性的防治措施将是本研究后期的研究的重点。

本研究中, 第三代头孢菌素类总 DDDs 值及三种抗菌药 DDDs 值均先呈上升趋势, 然后在某一年达到最高点后, 逐渐下降。从增涨幅度来看, 2008~2013 年总 DDDs 值同比增幅分别为 57.51%、17.98%、106.96%、-2.14%、-15.75%。这一方面说明第 3 代头孢菌素的有效性和在众多抗菌药中的优势^[13]; 另一方面也提示我院存在优先选择广谱、高档次的头孢类抗菌药物的现象; 此外, 也说明我院可能存在滥用第 3 代头孢菌素的情况, 虽然本研究没有对第 3 代头孢菌素滥用情况进行统计, 但这种滥用的情况是肯定存在的。有文献报道抗感染药物的 DDDs 虽然不是细菌耐药率逐年升高的主要因素, 但却是其因素之一。耐

药机制也是复杂的，减少抗感染药物的滥用是减少耐药菌产生的重要手段^[14]。本研究结果显示 2012~2013 年总 DDDs 值同比增幅出现下降趋势，表明临床抗感染药物用药逐渐趋于合理。其原因可能与国家对抗感染药物使用率采取控制措施，促使我院抗感染药物的用量和 DDDs 的明显下降有关。

本研究中，鲍曼不动杆菌对第三代头孢菌素类药物的耐药率均呈先升后降的趋势，三种抗菌药均在 2012 年达到最高值，耐药率分别为 50.23%，38.30%，24.31%；而 2013 年开始下降，耐药率分别为 38.06%，18.31%，11.49%。同时，鲍曼不动杆菌对第三代头孢菌素类的耐药率与抗菌药 DDDs 先关性结果分析显示，二者具有显著的正相关。这个结论与 2013 年总 DDDs 值同比增幅的下降趋势相吻合，进一步表明用药频度的下降可以降低抗感染药物的耐药率。药物耐药率的升高导致耐药细菌的不断出现，其更新速度远远超过了研发人员研发新抗菌药物的速度。感染性疾病正日益威胁着人们的健康。因此限制规范抗菌药物的使用尤为迫切^[15]。三代头孢菌素的平均耐药率以头孢吡肟最高（38.41%），其次为头孢他啶（23.54%）。头孢菌素类药物是我院临床上使用最广泛的一类抗生素，从也促成了细菌对其耐药性的增强。而第三代头孢菌素里的头孢哌酮 / 舒巴坦目前耐药性尚且较低（5.83%）。目前大多数学者认为此现象与 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦联合使用的结果，由于舒巴坦对于鲍曼不动杆菌的抗菌活性较高，它不仅抑制 β -内酰胺酶，而且还能不可逆地与细菌的青霉素结合蛋白相结合^[16]。本研究中头孢哌酮 / 舒巴坦的耐药率相对较低，说明正是因为上述原因使得头孢哌酮 / 舒巴坦在临床上使用的效果较好。同时提示临床上应合理使用抗生素，一旦发现鲍曼不动杆菌感染应及时做药敏试验，要严格遵守药敏结果选择相应种类及剂量的抗生素的原则，降低和减少耐药菌株的出现。

有研究报道^[17]，医院耐药病原菌的增加与患者抗菌药物的用药量的增加具有相关性。国外的研究显示^[18]，抗菌药物用量的增加是细菌产生耐药性的主要原因。并且有报告表明^[19]，出台相关抗菌药物的限制用量标准可有效减少微生物的耐药率，以及抗菌药物的总应用量，从远期预期而言，可能会改变耐药菌的耐药机制，以及减少民众就医的花费。本研究结果显示，本地区第三代头孢菌素类使用量与鲍曼不动杆菌的耐药性显著相关，此结果与文献报道结果一致。由于本研究中第三代头孢菌素类的使用量与鲍曼不动杆菌对其耐药率于2012年达最高后开始下降，由于时间的局限性，其数据只有2013年的结果，只能初步说明变化趋势，实验的后续观察将会一直进行，将更进一步了解耐药菌与抗菌药间的相互关系，以及彼此间的竞争机制，同时也减少广谱或全谱耐药菌的产生，对今后临床合理用药具有指导意义。

综上所述，鲍曼不动杆菌耐药性与第三代头孢菌素类药物的用药量具有一定的相关性。因此，我们要高度重视第三代头孢菌素类药物的规范使用，以避免或延缓其耐药株的产生。同时，医院相关科室应加强对院内鲍曼不动杆菌的耐药性监测及其机制的研究，严格按照药敏试验结果指导选用抗菌药物，严格按照《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[20]的要求使用第三代头孢菌素类药物，以减少或减缓鲍曼不动杆菌耐药菌株的产生。

参考文献

- [1] 唐亚娟, 苏力, 陶天伟. 鲍曼不动杆菌耐药性变化与抗生素使用频度分析[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8 (6): 369-371.
- [2] 薛红漫, 李红玉, 苏文捷. 鲍曼不动杆菌医院感染状况及耐药性分析[J]. 中国热带医学, 2010, 27 (10): 1906-1907.
- [3] 李丹鹤, 马瑞芝. 鲍曼不动杆菌医院感染的临床特点及耐药性分析[J]. 实用医技杂志, 2011, 18 (3): 279-280.
- [4] 戴春梅, 郑兰香, 陈辉. 129 株鲍曼不动杆菌所致医院感染的耐药性分析[J]. 实用预防医学, 2006, 13 (1): 62-63.

- [5] 叶春幸, 马 真, 卓宋明. 鲍曼不动杆菌的院内感染及耐药性分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10 (14): 116-120.
- [6] 杨新云, 卓 超, 姜顺军, 等. 医院抗菌药物应用量与 AB 耐药的相关性研究[J]. 今日药
学, 2012, 22 (8): 489-492.
- [7] 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): 76-79.
- [8] Zhou H, Yang Q, Yu YS, et al. Clonal Spread of Imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*
among different cities of China[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(4): 4054-4057.
- [9] 孙海芳. 医院内鲍曼不动杆菌感染调查及泛耐药情况分析[J]. 中国微生态学杂志,
2013, 25 (4): 450-453.
- [10] 汪 复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与
化疗杂志, 2011, 11 (5): 321-329.
- [11] Felipe FC, Gómez-Sánchez M, Jesús RB, et al. Epidemiological and clinical features associated
with colonisation/infection by *Acinetobacter baumannii* with phenotypic heterogeneous
resistance to carbapenems[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2013, 40(3): 235-
238.
- [12] Cristina ML, Spagnolo AM, Cenderello N, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*
outbreak: an investigation of the possible routes of transmission[J]. Public Health, 2013, 127 (4):
386-391.
- [13] Uwamino Y, Hosokawa N, Suzuki D, et al. P359 Can *Enterobacter* bacteremia be treated with
third generation cephalosporins[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2013, 42
(2): 155-156.
- [14] 王小兵. 我院 2008—2012 年抗感染药物应用及细菌耐药趋势分析[J]. 中国药房, 2014
, 25 (2): 129-131.
- [15] 祝敏芳, 潘 雁, 杨 敏. 我院 2010~2011 年细菌耐药变化与抗菌药物应用调查分析[J]. 中
国医药导报, 2013, 10 (34): 115-118.
- [16] 方晴霞. 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[J]. 中国现
代应用药理学, 2012, 29 (11): 1039-1041.
- [17] Kalliopi D, George L, Konstantinos P, et al. Antibiotic consumption in DDDs and cost patterns
in a neonatal intensive care unit[J]. Early Human Development, 2010, 86(2): 79-84.
- [18] Hajo G, Keith PK, Timothy W, et al. A framework for global surveillance of antibiotic
resistance[J]. Drug Resistance Updates, 2011, 14(2): 79-87.
- [19] Neeraj G, Chand W, Jaswinder Kob, et al. Trend analysis of antimicrobial consumption and
development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India[J]. J
Antimicrob Agents, 2013, 66(7): 1625-1630.
- [20] 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]. 中国医
学科学, 2012, 2 (8): 3-8.