

耐药特性,对其引起的感染性疾病,在治疗上仍十分棘手,并且 MRSA 菌株易于传播并可能造成院内感染而暴发流行,医院应继续加大抗菌药物整治力度,更加合理规范使用抗菌药物,做好医护人员细菌耐药及院内感染基本知识的普及和培训工作以达降低其感染率的目的。

参考文献

[1] 洪滢,朱虹云,朱雅艳. 185 株医院感染金黄色葡萄球菌耐药性监测[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(1): 13-15.

[2] 王丽春,李大江,熊中华,等. 金黄色葡萄球菌医院感染的临床及临床微生物学与检验论著(全军检验大会优秀论文) •

耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(10): 1485-1488.

[3] 陆军,祝进,徐礼锋,等. 社区与医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性分析与比较[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(2): 380-382.

[4] 李笃军,苏维奇,朱元祺. 胶东地区耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性研究[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(2): 290-292.

[5] 罗祥文,汤小燕. 金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(3): 422-424.

(收稿日期:2012-08-09)

呼吸科抗菌药物的使用与铜绿假单胞菌耐药率的宏观量化关系研究

朱 静¹, 于 勇^{1△}, 蒋 伟¹, 王海滨¹, 李少增¹, 冷金昌², 刘小乡³

(解放军总医院第一附属医院:1. 检验科;2. 信息科;3. 医务部,北京 100048)

摘要:目的 探讨某三甲医院呼吸科 2005~2009 年抗菌药物使用与铜绿假单胞菌耐药水平变化之间的关系。方法 统计呼吸科 2005~2009 年每半年的药物“类”和药物“种”的消耗情况,并监测铜绿假单胞菌临床耐药率,然后对两者进行相关分析。结果 头孢三代药物使用 2005~2009 年呈整体下降趋势,且和铜绿假单胞菌对主要抗菌药物的耐药率呈正相关;喹诺酮类药物的使用 2005~2009 年呈整体上升趋势,且和铜绿假单胞菌对主要抗菌药物的耐药率呈负相关;加酶抑制剂类(包括头孢三代加酶抑制剂类和青霉素加酶抑制剂类等)药物的使用,均与铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药率无正相关关系。结论 在用药结构中,适当减少头孢三代抗菌药物的比例,适当增加喹诺酮类、加酶抑制剂类抗菌药物的比例,有利于减少铜绿假单胞菌耐药性产生。

关键词:假单胞菌,铜绿; 抗药性,细菌; 呼吸道感染

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 20. 026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)20-2496-04

Research on quantitative relationship between the consumption of antibacterial agents and resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* in respiratory unit

Zhu Jing¹, Yu Yong^{1△}, Jiang Wei¹, Wang Haibing¹, Li Shaozeng¹, Leng Jinchang², Liu Xiaoxiang³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Information; 3. Department of Medical, First Hospital Affiliated to the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

Abstract: **Objective** To investigate the quantitative relationship between the usage of antibacterial agents and resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa*(PAE) in respiratory unit. **Methods** The data of consumption of different kinds of antibacterial agents were collected from January 2005 to December 2009 semi-annually, at the same time, clinical resistance rates of pathogenic PAE were calculated. The correlation coefficient between the antibacterial agent usage and the resistance rate of PAE was calculated. **Results** The usage of the third generation Cephalosporin showed an trend of decline and there was a significant positive correlation between its consumption and the resistance rates of PAE of the antibacterial agent commonly used; and conversely the usage of the Quinolones showed an upward trend and there was a significant negative correlation between its consumption and the resistance rate of PAE. There was no positive correlation between the usage of the biotic with enzyme inhibitors and the resistance rates. **Conclusion** Giving a proper reduction in the use of the third generation Cephalosporin, a proper increase in the use of the Quinolone and the biotic with enzyme-inhibitor, the resistance rates of PAE could be reduced.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance, bacterial; respiratory tract infections

铜绿假单胞菌(PAE)是呼吸科重要的条件致病菌之一。其天然性耐药力和获得性耐药力以及多重耐药的特点均使 PAE 的抗菌治疗变得非常棘手。许多研究显示,耐药菌的流行与抗菌药物过度使用导致的高选择压力有关^[1-2]。为了分析这其中的关系,本文对某三甲医院呼吸科抗菌药物的使用和 PAE 耐药情况进行宏观量化分析。

1 资料与方法

1.1 抗菌药物使用强度数据 调取某三甲医院呼吸科2005~

2009 年所使用的抗菌药物消耗数据,依据世界卫生组织(WHO)2005 年颁布的限定日剂量(DDD)标准,将抗菌药物用量换算成为 DDD 值,再以半年为时间单位将不同药物类和物种 DDD 值累积,然后根据医院统计室提供的实际住院患者人数及住院天数,计算得出每 100 住院人天所消耗的药物强度(DDDs/100 人天)。

1.2 PAE 耐药率 菌株鉴定使用 VITEK 微生物分析仪;药敏试验采用 VITEK 微生物分析仪(MIC 法),不适合上机的标

△ 通讯作者, E-mail: hnyuhnyu@sohu. com.

本(如黏液绿脓等)采用 K-B 法;质控菌为 PAE ATCC 27853。使用 WHONET5.0 软件统计 2005~2009 年每半年呼吸科病区分离的 PAE 对几种常用抗菌药物的耐药率(每位患者标本在每季度分离到的 PAE 只记录一次)。

1.3 统计学处理 临床药物使用强度数据采用 EXCEL 软件进行统计;病原菌耐药数据采用世界卫生组织耐药监测网提供的 WHONET5.0 软件进行统计分析;采用 SPSS 13.0 软件对各类药物使用强度与 PAE 耐药率进行相关分析。

2 结 果

2.1 抗菌药物使用情况 分别按药物“类”和药物“种”统计呼吸科 2005~2009 年所使用的抗菌药物消耗数据,图 1~2 分别显示 5 年期间消耗总量排序前四位药物“类”和药物“种”的变化趋势。可见氟喹诺酮类药物的使用强度变化总体上呈现递

增趋势,且增幅较大。而头孢二代和头孢三代药物用量均存在不同程度的下降趋势。头孢三代加酶抑制剂类变化起伏不大。

2.2 PAE 对抗菌药物耐药率的变化 PAE 对头孢唑啉、头孢呋辛、氨苄西林、复方新诺明以及头孢三代的头孢曲松和头孢替坦的耐药率较高,几乎都在 80% 以上。头孢他啶、哌拉西林、环丙沙星、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星和庆大霉素均具有相似的变化趋势:在 2005 年下半年或 2006 年上半年出现高值后,呈波形下降趋势;对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率 5 年来呈稳步下降趋势;对阿米卡星的整体耐药水平均较低,2009 年下半年达 2%。见表 1。

2.3 呼吸科抗菌药物使用强度与 PAE 的耐药率的相关性 见表 2。

表 1 呼吸科 2005~2009 年每半年 PAE 对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	2005		2006		2007		2008		2009	
	上	下	上	下	上	下	上	下	上	下
头孢唑啉	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
头孢呋辛	100	86	100	—	—	—	100	94	95	94
头孢拉定	69	72	61	52	50	42	49	34	42	49
头孢曲松	92	94	100	100	100	100	85	82	93	79
头孢替坦	91	100	100	100	100	100	94	100	95	97
头孢哌酮舒巴坦	0	29	55	31	20	40	21	27	40	21
头孢吡肟	0	50	45	56	50	50	26	39	43	28
阿米卡星	38	38	39	26	38	8	11	17	10	2
庆大霉素	46	66	73	67	69	50	37	58	47	37
氨苄西林	100	100	100	100	83	100	100	100	95	100
哌拉西林	0	71	65	69	60	55	47	46	38	31
哌拉西林他唑巴坦	64	56	53	52	50	47	51	36	37	15
环丙沙星	55	76	85	64	67	50	56	47	40	37
左氧氟沙星	46	66	76	59	69	61	72	44	32	44
亚胺培南	38	59	79	70	56	61	48	39	47	40
美罗培南	—	43	74	71	—	63	37	42	44	41
复方新诺明	100	97	94	96	100	92	86	87	86	79

—:因不同时期选择的药敏纸片稍有不同导致数据缺失;上:上半年;下:下半年。

表 2 抗菌药物使用强度与 PAE 对主要抗菌药物的耐药率的相关系数*

抗菌药物	头孢拉定	头孢曲松	阿米卡星	庆大霉素	环丙沙星	左氧氟沙星	亚胺培南	美罗培南	头孢哌酮舒巴坦	哌拉西林他唑巴坦	复方新诺明
头孢二代	0.42	0.09	0.44	0.32	0.39	-0.08	0.25	0.37	0.27	0.31	0.16
头孢呋辛	0.44	0.03	0.41	0.28	0.42	0.00	0.26	0.39	0.27	0.30	0.12
头孢美唑	-0.34	0.00	-0.13	-0.06	-0.43	-0.71 [△]	-0.33	-0.24	-0.03	-0.15	-0.08
头孢克洛	0.78 [#]	0.44	0.76 [#]	0.57	0.77 [#]	0.39	0.57	0.62	0.14	0.62	0.58
氟喹诺酮类	-0.64 [△]	-0.78 [△]	-0.86 [△]	-0.79 [△]	-0.83 [△]	-0.50	-0.67 [△]	-0.72 [△]	-0.16	-0.80 [△]	-0.89 [△]
莫昔沙星	-0.81 [△]	-0.67 [△]	-0.84 [△]	-0.62	-0.77 [△]	-0.44	-0.55	-0.67	0.01	-0.80 [△]	-0.86 [△]
左氧氟沙星	0.85 [#]	0.03	0.43	-0.20	0.24	0.14	-0.17	-0.19	-0.56	0.54	0.43
头孢三代	0.51	0.63	0.84 [#]	0.78 [#]	0.90 [#]	0.80 [#]	0.65 [#]	0.66	0.11	0.63	0.76 [#]

续表 2 抗菌药物使用强度与 PAE 对主要抗菌药物的耐药率的相关系数*

抗菌药物	头孢拉定	头孢曲松	阿米卡星	庆大霉素	环丙沙星	左氧氟沙星	亚胺培南	美罗培南	头孢哌酮舒巴坦	哌拉西林他唑巴坦	复方新诺明
头孢他啶	0.75 [#]	0.00	0.53	0.30	0.54	0.32	0.12	-0.15	-0.06	0.26	0.31
头孢曲松	0.34	0.34	0.78 [#]	0.56	0.52	0.40	0.07	0.22	-0.43	0.61	0.80 [#]
头孢米诺	0.11	0.67 [#]	0.44	0.62	0.69	0.74	0.81	0.85	0.46	0.37	0.42
头孢三代加酶抑制剂	-0.05	-0.55	0.01	-0.09	-0.20	-0.55	-0.42	-0.35	-0.12	-0.21	-0.30
头孢哌酮舒巴坦	-0.13	-0.58	-0.07	-0.08	-0.22	-0.53	-0.38	-0.37	-0.01	-0.29	-0.39
大环内酯类	0.27	0.35	0.66	0.77	0.66	0.29	0.43	0.36	0.32	0.53	0.52
阿奇霉素	0.21	0.24	0.62	0.75 [#]	0.64 [#]	0.38	0.37	0.33	0.21	0.43	0.48
罗红霉素	0.19	0.32	0.07	-0.02	-0.01	-0.35	0.12	0.11	0.32	0.20	0.07
青霉素加酶抑制剂	-0.57	-0.59	-0.83 [△]	-0.59	-0.68 [△]	-0.31	-0.36	-0.42	0.04	-0.92 [△]	-0.85 [△]
哌拉西林他唑巴坦	-0.41	-0.73 [△]	-0.65 [△]	-0.45	-0.53	-0.42	-0.32	-0.39	0.09	-0.86 [△]	-0.88 [△]
碳青霉烯类	-0.55	-0.74 [△]	-0.73 [△]	-0.49	-0.66 [△]	-0.49	-0.45	-0.49	0.07	-0.98 [△]	-0.91 [△]
美罗培南	-0.65	-0.69 [△]	-0.45	-0.15	-0.51	-0.49	-0.46	-0.47	0.02	-0.79 [△]	-0.66 [△]
头孢一代	0.51	0.62	0.54	0.48	0.51	0.26	0.50	0.59	-0.03	0.73 [#]	0.71 [#]
头孢唑林钠	0.46	0.62	0.50	0.48	0.49	0.26	0.51	0.60	-0.01	0.70 [#]	0.69 [#]
氨基糖苷类	0.77 [#]	0.35	0.66 [#]	0.57	0.77 [#]	0.46	0.50	0.22	0.28	0.45	0.46
依替米星	0.63 [#]	0.30	0.57	0.58	0.74 [#]	0.49	0.50	0.14	0.39	0.33	0.34
阿米卡星	0.69 [#]	0.55	0.53	0.47	0.66 [#]	0.49	0.57	0.41	0.13	0.66	0.62
磺胺类	-0.59	-0.65 [△]	-0.31	-0.14	-0.34	-0.26	-0.48	-0.45	-0.10	-0.36	-0.43

* : 表格纵列坐标从上到下为药物“类”用药强度递减的排列,横排坐标为常用治疗 PAE 的抗菌药物,表内数据为对应的用药与耐药的相关系数 r; #: P<0.05 前提下的正相关系数;△: P<0.05 前提下的负相关系数。

本研究所涉及的各种、各种抗菌药物中,正相关的数据主要集中在头孢类、大环内酯类、氨基糖苷类;负相关数据则主要集中在氟喹诺酮类、添加酶抑制剂类、碳青霉烯类和磺胺类。而用量最大的头孢二代和其中的头孢呋辛以及用量前四位的头孢三代加酶抑制剂类和其中的头孢哌酮/舒巴坦钠种均未找到有统计学意义的相关。

药水平等均可能产生相应的影响^[3-4],因此可以尝试使用宏观量化的方法来寻找它们之间的相关性,并通过调整抗菌药物的使用种类和使用量以求达到降低病原菌感染率的目的。本课题组前期对某三甲医院的 2005~2009 年病原菌变化趋势进行了相关研究,显示:5 年间病原菌结构呈现革兰阴性杆菌为主(构成比 47.6~50%),革兰阳性球菌(构成比 19.7~20.9%)和真菌(构成比 18.1~19.7%)次之的稳定分布特点^[5]。而在革兰阴性菌中 PAE 构成比居首位,且该菌主要分离自呼吸科。因此本研究对呼吸科的抗菌药物使用情况和 PAE 耐药率进行相关性分析,以求寻找出其中的关系,指导临床用药。

从本研究结果可见,头孢三代的头孢曲松和头孢替坦的耐药率较高,几乎都在 80% 以上,这与皮大茂等^[6]统计的 1998~2003 年 PAE 对头孢曲松的耐药率为 61.9%~90.3% 的结果均反映出 PAE 对头孢曲松目前的高耐药率。虽然因为头孢他啶具有对 PAE 作用显著的鎘基团,PAE 对头孢他啶的耐药率稍低于头孢曲松,但从本次研究也可以看出在头孢他啶使用强度较大的 2005、2006 年,PAE 对头孢他啶的耐药率也处于高位,最高达 72%,且最后的相关分析也表明头孢他啶的用药强度和 PAE 对头孢他啶的耐药率呈正相关,这一结论与国内外相关研究都吻合^[7-8]。头孢三代的治疗效果好,副作用小,但病原菌一旦在选择性压力的作用下具有该类药物耐药基因后,头孢类抗菌药物对被这种细菌感染的患者将失去任何治疗的作用。所幸的是,从本研究中看到头孢三代的药物使用从 2005~2009 年呈整体下降趋势,且和 PAE 对阿米卡星、庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、亚胺培南、复方新诺明的耐药率均呈正相关,几乎涉及临床主要使用的抗菌药物(氨基糖苷类、氟喹诺酮类、碳氢酶烯类、磺胺类)。这一结论从宏观量化的角

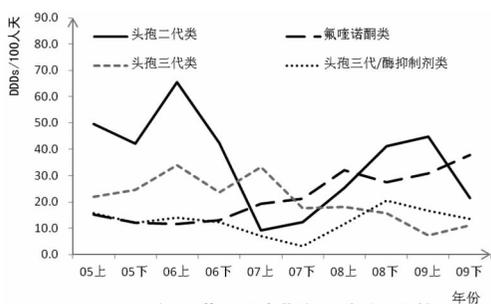


图 1 主要药物“类”消耗变化趋势

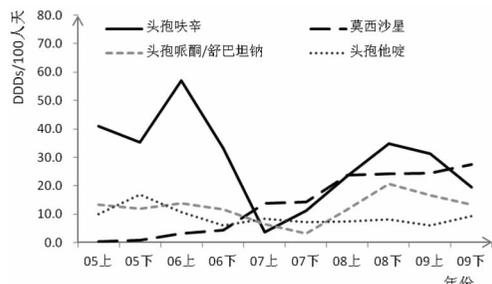


图 2 主要药物“种”消耗变化趋势

3 讨 论

研究表明抗菌药物的使用对病原菌的构成比、分离率和耐

度反映出减少头孢三代的使用对降低 PAE 耐药性具有非常重要的意义。

本次研究中 5 年间 PAE 对头孢三代、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、青霉素加酶抑制剂类、碳氢酶烯类、磺胺类的耐药率均呈下降趋势,而喹诺酮类总体和其中用量最多的药物莫西沙星的应用强度呈上升趋势,从 2005 年上半年的 0.4 DDDs/(100 人天)增至 2009 年下半年的 27.4 DDDs/(100 人天),该类药物的用药趋势与 PAE 对大多数抗菌药物的耐药率均成负相关,表明从宏观量化的角度来看,莫西沙星的使用并未对 PAE 的耐药率造成严重的影响,适当提高氟喹诺酮类的用药比例对耐药性的影响力还不足以扭转因控制其他抗菌药物所带来的耐药率降低的局面;这也肯定了国内外相关研究给出的理论:在用药结构中,坚持有规律地轮休使用抗菌药物,有利于减少耐药菌株的产生^[9-10]。

本研究中还发现,凡是加酶抑制剂的药物的使用(包括头孢三代加酶抑制剂类、头孢哌酮/舒巴坦钠种和青霉素加酶抑制剂类、哌拉西林钠/他唑巴坦种、哌拉西林/三唑巴坦种)均未和 PAE 对抗菌药物的耐药率产生正相关关系,分析原因:选用加酶抑制剂的药物,能保护药物不被 β -内酰胺酶水解,使药物的抗菌谱扩大,抗菌作用增强,且不会对 PAE 对其他抗菌药物的耐药率造成严重影响,建议在用药结构中适度增加该类药物的使用。其中的哌拉西林/他唑巴坦的使用还与 PAE 对头孢曲松、阿米卡星、复方新诺明的耐药率有负相关关系。分析其原因:可能是由于哌拉西林/他唑巴坦是 I 型酶的低诱导剂,多使用低诱导剂取代高诱导剂(头孢三代、碳氢酶烯类)可以延缓抗菌药物附加损害发生的时间,延迟耐药菌株产生的时间,对保持抗菌药物的疗效,减少细菌耐药的发生可起到良好的作用,这与杨新云等^[11]的研究结果吻合。在用药结构中,辅以其他用量较少的碳青霉烯类、磺胺类均不同程度地找到 PAE 对抗菌药物的负相关。

综上所述,该院呼吸科 5 年间对抗菌药物的结构调整取得了显著的成效,PAE 对各类抗菌药物的耐药率显现出下降趋势。细菌耐药性的发展取决于多种因素,包括药物自身的特点如药物代谢动力学、抗菌活性、作用机制、耐药机制等^[12]。因此宏观上,应该借助回顾性分析去寻求用药与耐药间的规律,再利用发现的规律去调整抗菌药物的使用结构;就患者个例而

• 临床微生物学与检验论著(全军检验大会优秀论文) •

言,还应尽可能根据药敏试验结果合理使用抗菌药物,以减少耐药性的发生。

参考文献

- [1] Meyer E, Jonas D, Schwab F, et al. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units(SARI) [J]. *Infection*, 2003, 31(4): 208-215.
- [2] Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance [J]. *Am J Infect Control*, 2006, 34(5 Suppl 1): S38-S45.
- [3] Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26(6): 463-472.
- [4] Danser SJ, Coyen M, Robertson C, et al. Antibiotic use is associated with resistance of environmental organisms in a teaching hospital [J]. *J Hosp Infect*, 2006, 62(2): 200-206.
- [5] 朱静, 蒋伟, 常东, 等. 2005-2009 年我院病原菌结构的动态监测及耐药性变迁 [J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(7): 763-765.
- [6] 皮大茂, 李广银, 陈庆宪, 等. β -内酰胺类抗生素用量与常见革兰阴性杆菌耐药性的相关性分析 [J]. *重庆医学*, 2006, 35(1): 57-59.
- [7] Mutnick AH, Rhomberg PR. Antimicrobial usage and resistance-trend relationships from the MYSTIC Programme in North America(1999-2001) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53(2): 290-296.
- [8] 高娅文, 杨宇. 抗菌药物使用与医院感染铜绿假单胞菌敏感性的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19(15): 2012-2014.
- [9] 魏殿军, 宋诗铎. 医院内、外感染大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌药物敏感性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2003, 13(7): 677-680.
- [10] Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(6): 1101.
- [11] 杨新云, 卓超, 叶枫. 呼吸病区 2003-2008 年抗菌药物使用量与铜绿假单胞菌耐药相关性的研究 [J]. *今日药学*, 2010, 20(7): 37-39.
- [12] 张莞. 我院 2006~2010 年铜绿假单胞菌的耐药性与抗菌药物使用量相关性分析 [J]. *中国药房*, 2012, 23(6): 546-549.

(收稿日期: 2012-08-09)

临床微生物培养不合格标本的特点及解决对策

尹秀云, 陈建魁[△], 曾利军, 于农, 宋世平, 左向华, 金欣, 王森
(军事医学科学院附属 307 医院检验科, 北京 100071)

摘要:目的 分析临床微生物检验标本中不合格标本产生的原因及其解决措施, 以便为临床提供更有价值的结果。方法 统计该院 2011 年住院患者送检的微生物培养不合格标本的数量分布, 并分析其中的原因。结果 全年 24 006 份微生物培养标本中, 不合格标本数为 311 份, 不合格率为 1.3%。微生物室不合格标本的主要类型是痰液、尿液、大便等。不合格的原因, 标本留取质量不合格(59.2%)、申请信息不全或错误(19.3%)、容器使用错误(6.1%)等。结论 加强微生物检验分析前的质量控制, 加强与临床的联系与及时沟通, 针对不合格标本发生原因定期对临床医护人员进行宣传、培训, 减少不合格标本的发生; 使其认识到合格的标本是整个检验质量的保证。

关键词: 微生物实验室; 微生物培养; 不合格标本

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.20.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)20-2499-03