

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.07.004

· 论 著 ·

大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性

郑 伟, 茅一萍, 韩方正, 周 宏, 翟仁旭, 曹剑梅, 赵新忠, 姜新国

(徐州医学院附属医院, 江苏 徐州 221000)

[摘 要] **目的** 探讨某三甲医院大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性、抗菌药物使用强度及二者相关性。**方法** 统计 2013—2015 年所有临床分离的大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌株的耐药率, 以及碳青霉烯类、喹诺酮类抗菌药物使用强度, 评估二者之间的相关性。**结果** 细菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析结果显示, 大肠埃希菌对左氧氟沙星耐药率下降与喹诺酮类抗菌药物使用强度下降有关($r = 0.61, P = 0.03$); 肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率上升与碳青霉烯类抗生素使用强度上升有关($r = 0.78, P < 0.01$)。**结论** 使用抗菌药物是细菌产生耐药性的原因之一, 因此, 需加强抗菌药物使用管理, 减缓细菌耐药对人类健康的威胁。

[关 键 词] 大肠埃希菌; 肺炎克雷伯菌; 抗菌药物; 抗菌药物使用强度; AUD; 耐药性

[中图分类号] R378.2⁺1 R978.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)07-0606-04

Correlation between antimicrobial resistance and antimicrobial use density of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

ZHENG Wei, MAO Yi-ping, HAN Fang-zheng, ZHOU Hong, ZHAI Ren-xu, CAO Jian-mei, ZHAO Xin-zhong, JIANG Xin-guo (Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate antimicrobial resistance of *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), antimicrobial use density(AUD), as well as relation between antimicrobial resistance and AUD in a tertiary first-class hospital. **Methods** Antimicrobial resistance rates of clinically-isolated *E. coli* and *K. pneumoniae*, AUD of carbapenems and quinolones, as well as relation between resistance and AUD in 2013-2015 were statistically analyzed. **Results** Correlation analysis of antimicrobial resistance of bacteria and AUD showed that the decrease in resistance rate of *E. coli* to levofloxacin was related to the decrease in the use density of quinolones($r = 0.61, P = 0.03$); increase in resistance rate of *K. pneumoniae* to imipenem was related to the increase in the use density of carbapenems($r = 0.78, P < 0.01$). **Conclusion** Antimicrobial use is one of the causes of bacterial resistance, management on antimicrobial use needs to be strengthened to reduce the threat of bacterial resistance to human health.

[Key words] *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; antimicrobial agent; antimicrobial use density; AUD; drug resistance

[Chin J Infect Control, 2017, 16(7):606-609]

肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌属于肠杆菌科细菌, 是引起医院获得性血流感染、外科手术部位感染、消化道感染及社区获得性肺炎的常见致病菌^[1]。国内外均有由上述致病菌引起的医院感染暴发事件

的报道^[2-3], 且陆续出现了对氨基糖苷类、喹诺酮类、头孢菌素类、碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌以及大肠埃希菌。细菌耐药性的出现受多种因素的影响, 包括使用抗菌药物的种类、用量、疗程, 以及外源

[收稿日期] 2016-11-01

[基金项目] 江苏省卫生计生委预防医学科研课题(Y2015067)

[作者简介] 郑伟(1984-), 女(汉族), 江苏省徐州市人, 主治医师, 主要从事医院感染管理研究。

[通信作者] 茅一萍 E-mail:385524376@qq.com

性医院感染等。本文回顾性分析 2013—2015 年肺炎克雷伯菌以及大肠埃希菌的耐药性、抗菌药物使用强度(antimicrobial use density, AUD)趋势及两者的相关性,旨在为预防控制医院内耐药菌株的产生和传播,规范抗菌药物的使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 微生物学资料 收集 2013 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 31 日所有住院患者临床分离菌株,剔除同一患者分离的重复菌株。细菌分离培养按《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行,全部菌株均使用美国 BD 公司 Phoenix-100 全自动细菌鉴定药敏分析系统检测;药敏试验采用最低抑菌浓度(MIC)法,2013 年结果判定按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2013 年版,之后则按其 2014 年版标准执行。

1.2 抗菌药物使用计算指标 限定日剂量(defined daily dose, DDD)按照世界卫生组织(WHO)解剖-治疗-化学的药物(anatomical therapeutic chemical, ATC)分类系统中的抗菌药物 ATC/DDD 分类(2014 年版)计算;AUD 以平均每日每百张床位所消耗抗菌药物的 DDD 数(即 DDDs/100 人天)表示。

1.3 统计学方法 应用统计软件 SAS 9.2 进行数据分析。采用时间序列分析中的线性回归分析评估细菌耐药性变化趋势;Spearman 相关性分析用于评价细菌耐药性及抗菌药物使用情况的相关性;均为双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 细菌耐药变化趋势 2013—2015 年,大肠埃希菌对阿米卡星、左氧氟沙星耐药率分别从 2013 年 1 季度的 24.2%、89.6% 下降至 2015 年 4 季度的 8.7%、72.8%,差异有统计学意义(均 $P \leq 0.01$);对庆大霉素、头孢他啶、亚胺培南的耐药率较为稳定,无明显变化(均 $P > 0.05$),对亚胺培南的耐药率较低,2015 年 4 季度为 8.3%。见表 1。肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率从 2013 年 1 季度的 30.2% 上升至 2015 年 4 季度的 42.4%,对阿米卡星的耐药率从 2013 年 1 季度的 53.4% 下降至 2015 年 4 季度的 19.4%,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);对头孢他啶、庆大霉素、左旋氧氟沙星的耐药率较为稳定,无明显变化(均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 1 2013—2015 年大肠埃希菌对抗菌药物耐药性变化趋势(%)

Table 1 Changing trend in antimicrobial resistance of *E. coli* in 2013–2015(%)

抗菌药物	2013 年				2014 年				2015 年				β	P
	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度		
头孢他啶	68.9	50.6	55.3	52.4	45.9	45.1	57.0	51.7	38.3	40.8	64.3	38.5	-1.237	0.133
亚胺培南	4.1	3.3	2.2	5.0	10.0	6.5	5.7	6.6	4.2	6.4	4.9	8.3	0.262	0.153
庆大霉素	73.2	68.0	61.4	69.2	69.6	66.5	69.0	65.2	63.8	59.5	69.3	57.3	-0.749	0.051
阿米卡星	24.2	18.7	19.0	18.3	13.2	17.6	18.4	12.0	8.3	12.6	13.1	8.7	-1.114	0.001
左氧氟沙星	89.6	81.2	85.1	77.8	73.5	78.7	77.6	80.2	64.8	66.1	77.2	72.8	-1.398	0.010

表 2 2013—2015 年肺炎克雷伯菌对抗菌药物耐药性变化趋势(%)

Table 2 Changing trend in antimicrobial resistance of *K. pneumoniae* in 2013–2015(%)

抗菌药物	2013 年				2014 年				2015 年				β	P
	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度		
头孢他啶	70.3	55.6	50.8	50.7	62.3	58.3	54.8	66.0	69.7	63.8	53.7	66.7	0.474	0.454
亚胺培南	30.2	18.3	20.9	17.1	30.3	22.6	29.2	31.4	41.4	42.7	33.1	42.4	1.927	0.004
庆大霉素	75.9	69.2	66.5	61.7	48.9	40.7	41.4	57.2	47.3	50.0	65.3	69.8	-0.920	0.381
阿米卡星	53.4	34.5	29.0	15.7	16.8	13.9	14.7	18.8	20.9	12.0	15.3	19.4	-2.213	0.016
左氧氟沙星	66.7	56.1	54.5	54.3	58.9	52.0	50.0	56.0	66.8	57.9	53.3	54.9	-0.274	0.557

2.2 抗菌药物使用情况 抗菌药物总体 AUD 值较为稳定,最高值为 2014 年 1 季度的 55.8 DDDs/100 人天,最低值为 2015 年 4 季度的 46.1 DDDs/100 人天,下降趋势不明显($P > 0.05$)。2013 年第三代头孢菌素 AUD 值较高,约为

20 DDDs/100 人天左右,2015 年下降至 10 DDDs/100 人天左右($\beta = -1.37, P < 0.05$);喹诺酮类药物 AUD 值 2013 年约为 9 DDDs/100 人天左右,至 2015 年 4 季度下降至 3.2 DDDs/100 人天;两者 AUD 值呈下降趋势($\beta = 0.04, P < 0.05$)。大环内

酯类 2013 年 AUD 值为 2~4 DDDs/100 人天,至 2015 年上升至 8 DDDs/100 人天左右,呈上升趋势 ($\beta = 0.69, P < 0.05$);碳青霉烯类药物 AUD 值上升

幅度较小,最低值为 2013 年 4 季度 0.5 DDDs/100 人天,最高值为 2015 年 3 季度 1.2 DDDs/100 人天 ($\beta = 0.04, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2013—2015 年 AUD 变化趋势 (DDDs/100 人天)

Table 3 Changing trend in AUD in 2013 - 2015 (DDDs/100 person day)

抗菌药物	2013 年				2014 年				2015 年			
	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度
大环内酯类	3.4	2.5	1.8	2.4	8.1	7.3	7.8	9.0	8.6	8.5	7.5	9.8
第三代头孢菌素	19.8	21.0	20.6	19.5	16.0	9.5	6.5	9.2	10.2	8.4	9.3	8.0
喹诺酮类	9.3	8.7	8.4	9.1	8.9	8.1	7.2	8.2	7.8	7.8	4.9	3.2
碳青霉烯类	0.6	0.7	0.6	0.5	0.9	0.7	0.8	0.8	0.9	0.8	1.2	0.9
合计	53.8	52.5	50.3	50.2	55.8	48.5	47.0	51.5	50.1	48.2	54.5	46.1

2.3 细菌耐药率与 AUD 的相关性 以细菌耐药率为因变量、AUD 为自变量进行 Spearman 相关性分析,结果显示大肠埃希菌对左氧氟沙星的耐药率与喹诺酮类抗生素使用强度呈正相关 ($r = 0.61, P = 0.03$);肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率与碳青霉烯类抗生素使用强度呈正相关 ($r = 0.78, P < 0.01$)。见图 1~2。

3 讨论

本次研究结果显示,该院大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对抗菌药物耐药率与 2014 年 CHINET 监测网数据相比,普遍高于全国平均水平^[4],原因可能为该院为三级甲等医院,收治下级医院转诊患者较多,患者病情较危重、AUD 较高有关。尤其是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率呈上升趋势,高于全国平均水平的 10.5%,碳青霉烯类药物是治疗革兰阴性杆菌感染,尤其是肠杆菌科细菌的最强效 β -内酰胺类药物^[5],一旦出现耐药将面临无药可救的局面,说明细菌耐药性的出现是威胁该院患者健康的重要问题之一。

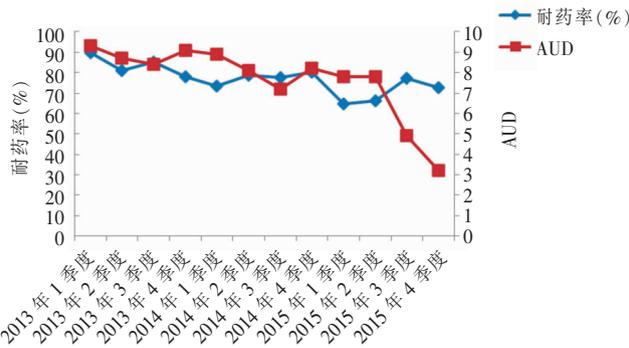


图 1 大肠埃希菌对喹诺酮类耐药率与喹诺酮类抗生素使用强度的相关性

Figure 1 Correlation between quinolones resistance of *E. coli* and use intensity of quinolones

本文中采用 AUD 来评价该院住院患者暴露于抗菌药物的广度、强度^[6]。研究期间,住院患者的 AUD 总数在 50 DDDs/100 人天左右波动,未呈现明显的下降或上升的变化趋势。对于 AUD 较高的第三代头孢菌素、大环内酯类、氨基糖苷类及头孢菌素复合制剂应当加强管理,争取进一步减少上述抗生素的使用。

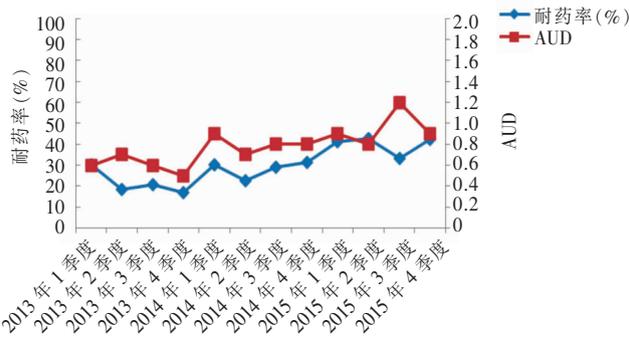


图 2 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药率与碳青霉烯类抗生素使用强度的相关性

Figure 2 Correlation between carbapenemes resistance of *K. pneumoniae* and use intensity of carbapenemes

近二十年来,国内外很多研究都关注了抗菌药物的使用与细菌耐药的相关性。早在 2001 年, Kolář 等^[7]对 1995—1998 年某地革兰阴性菌的耐药性与抗菌药物消耗量的相关性进行了研究,结果表明细菌的耐药性与喹诺酮类药物的消耗量相关 ($r = 0.976$)。Urbánek 等^[8]在 1997—2005 年间的研究表明,ESBLs 阳性的肺炎克雷伯菌的流行与第三代头孢菌素的消耗量相关 ($r = 0.818$)。近期西班牙在 1999—2010 年进行的一项研究表明,广谱头孢菌素的消耗量与肠杆菌科细菌的耐药变化趋势无关,但喹诺酮类药物使用量的增加与相应药物耐药性的

增加有关($r = 0.92$)^[9]。本次研究结果显示,大肠埃希菌对左氧氟沙星的耐药变化趋势与喹诺酮类药物使用强度有关。细菌对喹诺酮类抗生素产生的耐药机制较为复杂,质粒介导喹诺酮类耐药机制主要通过质粒携带的 *qnr* (*qnrA*、*qnrB*、*qnrS*) 基因编码 *qnr* 蛋白和 *aac(6')*-Ib-cr 编码一个氨基糖苷乙酰转移酶变异体, *qnr* 基因的存在可使菌株对喹诺酮类药物的敏感性降低,但可能并未达到具有临床意义的喹诺酮类耐药水平或仅仅导致低水平的喹诺酮类药物耐药。但含 *qnr* 基因的菌株在喹诺酮类药物的选择压力下容易发生染色体突变,或者含染色体突变的菌株在适宜的条件下可以捕获 *qnr* 基因,在这两种情况下菌株同时具有了质粒和染色体介导的喹诺酮类药物耐药机制,引起高水平喹诺酮类药物耐药^[10-11]。

本次研究值得关注的另一结果,即发现肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药变化趋势与碳青霉烯类药物的使用强度有关。在我国,肺炎克雷伯菌中的耐碳青霉烯酶菌株检出率呈逐年上升趋势,从 2009 年的 3.2% 上升至 2012 年的 6.0%^[12]。多个研究也表明耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌感染是患者发生院内死亡的独立影响因素^[13-14]。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制主要有三种:(1)产碳青霉烯酶;(2)产 ESBLs 和/或 AmpC 酶过度表达同时合并孔道蛋白缺失;(3)青霉素结合蛋白对碳青霉烯类抗生素亲和力的改变。其中最重要的是产碳青霉烯酶,在抗菌药物的选择性压力下,碳青霉烯酶耐药基因可位于不同的移动元件,在不同种属和同种属细菌之间播散,而这种碳青霉烯酶耐药基因的水平转移是细菌耐药性迅速产生及扩散的主要原因之一。因此合理使用抗菌药物,防止耐药菌株在抗菌药物压力下的筛选则是主要的防控措施^[15]。

本研究为细菌耐药的防控和抗菌药物的规范化使用提供了理论依据。但通过本次研究也发现一些 AUD 的变化未对细菌耐药性产生影响,多个研究也有类似发现,细菌耐药性与抗菌药物使用相关性研究结果差异较大^[16-17]。究其原因,首先,细菌耐药性产生原因较为复杂,受多因素影响,抗菌药物的选择性压力只是其中的原因之一;其次,收治人群不同,也有可能造成生态学偏倚从而会影响研究结果。这些问题有待进一步的研究解决。

[参 考 文 献]

- [1] 任南,文细毛,吴安华. 2014 年全国医院感染横断面调查报告[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(2):83-87.
- [2] Zheng R, Zhang Q, Guo Y, et al. Outbreak of plasmid-mediated NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST105 among neonatal patients in Yunnan, China[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2016, 19, 15: 10.
- [3] Gaiarsa S, de Marco L, Comandatore F, et al. Bacterial genomic epidemiology, from local outbreak characterization to species-history reconstruction[J]. Pathog Glob Health, 2015, 109(7): 319-327.
- [4] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5):401-410.
- [5] Rahal JJ. The role of carbapenems in initial therapy for serious Gram-negative infections[J]. Crit Care, 2008, 12 (Suppl 4): S5.
- [6] Nahler G. Anatomical therapeutic chemical classification system (ATC)[M]. Springer Vienna, 2009.
- [7] Kolár M, Urbánek K, Látal T: Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance[J]. Int J Antimicrob Agents, 2001, 17(5): 357-363.
- [8] Urbánek K, Kolár M, Lovecková Y, et al. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains [J]. J Clin Pharm Ther, 2007, 32(4): 403-408.
- [9] Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, et al. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010 [J]. Euro Surveill, 2011, 16(40), pii: 19983.
- [10] 邓敏,黄永茂. 大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物耐药机制的研究进展[J]. 西南军医, 2008, 10(5):98-100.
- [11] 刘云宁,李小凤,韩旭颖,等. 大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物耐药机制的研究进展[J]. 河北医药, 2015, 37(2):265-269.
- [12] 徐英春,肖永红,卓超,等. 中国碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学和防控策略[J]. 中国执业药师, 2013, 10(4):3-8.
- [13] 刘春涛,崔巍. ICU 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者的预后分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(2):283-285.
- [14] 叶相如,胡必杰,周春妹,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染与定植患者预后相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(11):2489-2491.
- [15] 杜娜,杜艳. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药基因传播机制研究现状[J]. 微生物学免疫学进展, 2015, 43(5):78-82.
- [16] Sedláková MH, Urbánek K, Vojtová V, et al. Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae [J]. BMC Res Notes, 2014, 7: 454.
- [17] Ogutlu A, Guclu E, Karabay O, et al. Effects of carbapenem consumption on the prevalence of *Acinetobacter* infection in intensive care unit patients[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2014, 13: 7.