

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20205811

· 论 著 ·

## 2015—2018 年住院患者治疗性抗菌药物使用前分离菌株及药敏情况

朱榕生<sup>1</sup>, 宋姣姣<sup>2</sup>, 徐领域<sup>2</sup>, 王选锭<sup>2</sup>

(浙江大学医学院附属第二医院 1. 感染性疾病科; 2. 抗菌药物及合理用药办公室, 浙江 杭州 310009)

**[摘要]** **目的** 了解住院患者首次治疗性使用抗菌药物前分离菌株及药敏结果, 为医院抗菌药物合理使用提供可靠的微生物依据。**方法** 基于某院抗菌药物临床决策支持系统后台相关节点数据及医院检验信息系统收集的住院患者分离菌株及药敏结果, 收集 2015—2018 年患者入院后首次治疗性使用抗菌药物前临床分离菌株和住院期间送检标本所有临床分离菌株, 比较抗菌药物使用前菌株分布及其耐药情况。**结果** 2015—2018 年住院患者所有送检标本共检出非重复菌株 69 037 株(包括细菌及真菌), 其中革兰阳性菌 17 900 株(占 25. 93%), 革兰阴性菌 44 055 株(占 63. 81%), 真菌 7 082 株(占 10. 26%)。住院患者入院后首次治疗性使用抗菌药物前采集标本中检出非重复菌株 15 017 株, 其中革兰阳性菌 4 661 株(占 31. 04%), 革兰阴性菌 9 451 株(占 62. 93%), 真菌 905 株(占 6. 03%)。治疗用药前标本分离菌居前 5 位的依次是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和凝固酶阴性葡萄球菌, 所有送检标本分离菌居前 5 位的分别为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、假丝酵母菌属、大肠埃希菌, 苛养菌如链球菌属、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌在所有送检标本中占比, 较用药前低。临床常见分离菌包括金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌, 抗菌治疗后送检标本分离菌株中耐药率更高。**结论** 研究首次报道大样本治疗性抗菌药物使用前临床送检标本分离的菌株及药敏情况, 临床常见分离菌包括金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌, 在抗菌治疗后标本中显示更高的耐药性。

**[关键词]** 抗菌药物; 微生物; 标本; 菌株; 耐药性; 抗菌药物管理; 临床决策支持系统

**[中图分类号]** R181. 3<sup>+</sup> 2

## Isolated strains and antimicrobial susceptibility of strains from hospitalized patients before therapeutic antimicrobial use in 2015—2018

ZHU Rong-sheng<sup>1</sup>, SONG Jiao-jiao<sup>2</sup>, XU Ling-cheng<sup>2</sup>, WANG Xuan-ding<sup>2</sup> (1. Department of Infectious Diseases; 2. Office for Antimicrobial Agents and Rational Antimicrobial Use, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand the isolated strains and antimicrobial susceptibility testing results of strains from hospitalized patients before the first therapeutic use of antimicrobial agents, provide reliable microbiological basis for rational use of antimicrobial agents. **Methods** Based on the data in antimicrobial clinical decision support system as well as isolated strains and antimicrobial susceptibility testing results in laboratory information system in a hospital, clinically isolated strains before the first therapeutic use of antimicrobial agents after patients' admission and strains isolated from all clinical specimens during patients' hospitalization period from 2015 to 2018 were collected, distribution and drug resistance of bacterial strains before and after antimicrobial use were compared. **Results**

From 2015 to 2018, 69 037 non-repetitive strains (including bacteria and fungi) were isolated from all specimens of hospitalized patients, including 17 900(25. 93%) strains of Gram-positive bacteria, 44 055 strains(63. 81%) of Gram-negative bacteria and 7 082 strains (10. 26%) of fungi. 15 017 non-repetitive strains were isolated from speci-

**[收稿日期]** 2019-09-18

**[基金项目]** 国家卫生计生委科研基金省部共建项目(WKJ2014-2-011); 浙江省级公益性技术应用研究计划项目(2015C33107)

**[作者简介]** 朱榕生(1993-), 男(汉族), 浙江省绍兴市人, 医师, 主要从事感染病诊治及抗菌药物管理研究。

**[通信作者]** 王选锭 E-mail: xudwang@zju.edu.cn

mens collected before the first therapeutic use of antimicrobial agents after patients' admission, 4 661 strains (31.04%) of which were Gram-positive bacteria, 9 451 (62.93%) were Gram-negative bacteria and 905 (6.03%) were fungi. The top 5 isolated strains from specimens before therapeutic antimicrobial use were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and coagulase negative Staphylococcus, the top 5 isolated strains from all specimens were *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida spp.* and *Escherichia coli*; the proportion of fastidious bacteria such as *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* was lower among all detected specimens. The common clinical isolates included *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Drug resistance rates of strains from specimens after antimicrobial therapy were higher.

**Conclusion** This study is the first report of clinically isolated strains from large sample before the first therapeutic use of antimicrobial agents, the common clinical isolates include *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, specimens shows higher drug resistance after antimicrobial therapy.

**[Key words]** antimicrobial agent; microbe; specimen; strain; drug resistance; antimicrobial management; clinical decision support system

目前,全球细菌耐药形势严峻,包括肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌、淋病奈瑟菌在内的多重耐药菌,已严重影响人类健康和社会经济可持续发展<sup>[1-2]</sup>。抗菌药物选择性压力是细菌耐药发生发展的根本原因。近年来,国内充分重视抗菌药物管理,2017 年约有 95% 的三级医院已成立了抗菌药物管理小组<sup>[3]</sup>,但因感染诊治的专业性及复杂性,治疗性使用抗菌药物的管理仍缺乏有效措施<sup>[4]</sup>。治疗性使用抗菌药物不合理的主要原因是缺乏导致感染病原体检测结果和临床病原体监测数据。此外,临床医生普遍缺少专业解读临床微生物检测结果的能力,也可以影响治疗性抗菌药物的合理使用。

目前,病原微生物诊断技术不断发展<sup>[5]</sup>,使用抗菌药物治疗前及时留取合格的微生物标本仍是基本原则。单中心抽样调查<sup>[6]</sup>发现,尽管反复强调在抗菌药物使用前完成感染部位微生物标本采样送检,临床医生依然普遍对微生物标本及时送检不够重视,治疗性使用抗菌药物前采样送检比例不到三分之一。送检标本主要集中在抗菌药物使用后治疗效果差、重症感染以及重症监护病房(ICU)各类置管患者,送检标本以痰、分泌物等非无菌部位标本为主。因此,微生物标本检出率和结果可靠性并不理想,不仅目标性抗菌治疗难以实现,且因医疗环境定植多重耐药菌、标本污染菌或感染灶中低毒或无毒的伴随菌被检出而使得广谱抗菌药物过度使用,加剧了细菌耐药的发生<sup>[7]</sup>。

本院自 2015 年以来,通过抗菌药物临床决策支持系统(antimicrobial clinical decision support system, aCDSS)重点推动住院患者治疗性抗菌药物使用前

微生物标本及时采样,加强无菌部位微生物标本送检,管理后成效明显。本研究利用 aCDSS 分析 2015—2018 年住院患者入院后首次治疗性使用抗菌药物前送检标本的临床分离菌和住院期间所有送检标本的临床分离菌,比较菌株分布和耐药情况,为抗菌药物合理使用提供微生物支持依据。

## 1 资料与方法

1.1 数据来源 采用 aCDSS 对 2015—2018 年浙江大学医学院附属第二医院所有住院患者进行监测,通过 aCDSS,纳入住院患者首次治疗性使用抗菌药物前的第一份送检标本中培养分离的菌株,构建住院患者治疗性使用抗菌药物前标本临床分离菌数据库,并纳入住院期间所有送检标本中培养分离到的菌株(同一患者相同标本分离出的菌株,只纳入首次分离株),构建住院患者所有标本临床分离菌数据库。

1.2 研究工具 自 2011 年开始本院以保障抗菌药物治疗使用前微生物标本送检为切入点,开展 aCDSS 的研发。2015 年开始在全院所有临床科室运行该系统,依托专业的集成知识库,可对住院患者诊疗操作相关节点进行智能管控,实现抗菌药物围手术期预防使用管理、分级管理、使用指征管理、联合用药管理、出院带药管理等功能。见图 1。

aCDSS 对住院感染患者治疗性使用抗菌药物医嘱的下达和医嘱执行设置了微生物标本采样的信息化前置措施,确保治疗性抗菌药物医嘱执行前采集微生物标本。aCDSS 后台可实时生成全院所有微生物标本送检监控表,准确记录住院患者所有抗菌药物医

嘱的用药目的、执行时间、微生物标本送检医嘱下达 时间、标本采样时间以及相应检验结果。

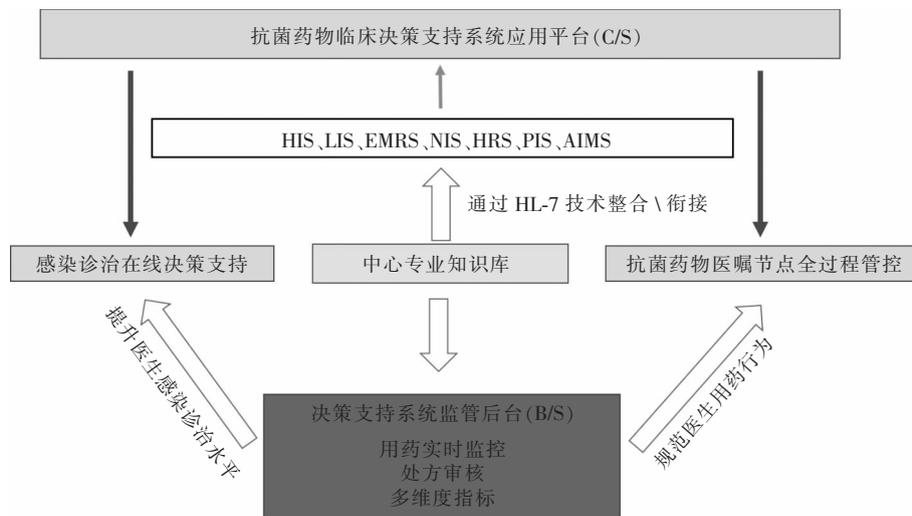


图 1 aCDSS 技术路线图

Figure 1 Technical roadmap of aCDSS

1.3 统计分析 应用 Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) 及 SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 对数据进行分析。组间分类变量比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。所有数据均采样双尾检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 菌株分布 2015—2018 年住院患者所有送检标本共检出细菌及真菌非重复分离菌株 69 037 株, 其中革兰阳性菌 17 900 株 (占 25.93%), 革兰阴性菌 44 055 株 (占 63.81%), 真菌 7 082 株 (占 10.26%)。住院患者入院后首次治疗性抗菌药物使用前采样标本中检出非重复菌株 15 017 株, 其中革兰阳性菌 4 661 株 (占 31.04%), 革兰阴性菌 9 451 株 (占 62.93%), 真菌 905 株 (占 6.03%)。与所有送检标本比较, 治疗性使用抗菌药物前送检标本革兰阳性菌检出占比更高, 真菌检出占比相对更低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

治疗用药前标本临床分离菌居前 5 位的依次是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和凝固酶阴性葡萄球菌。所有送检标本中检出菌居前 5 位的依次为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、假丝酵母菌属、大肠埃希菌。金黄色葡萄球菌、肠球菌属、链球菌属、肠杆菌科细菌 (如大肠埃希菌、变形杆菌属、肠杆菌属等)、卡他莫拉菌及流感嗜血杆菌等检出占比在治疗性抗菌药

物使用前标本中更高 ( $P < 0.01$ ); 常见多重耐药革兰阴性菌如鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌等在所有送检标本中检出率明显增加 ( $P < 0.01$ )。肺炎克雷伯菌的检出受治疗性使用抗菌药物的影响并不明显 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 常见临床分离菌耐药情况

2.2.1 金黄色葡萄球菌 2015—2018 年共分离非重复金黄色葡萄球菌 5 136 株, 其中治疗性使用抗菌药物前标本分离 1 409 株。按苯唑西林药敏结果评估, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 在抗菌药物使用前标本分离菌株中检出率为 33.71%, 而所有标本中检出率为 50.83%。金黄色葡萄球菌对奎奴普汀/达福普汀、利福平、呋喃妥因、利奈唑胺、替加环素均保持高度敏感性, 未发现万古霉素耐药菌株。见表 2。

2.2.2 大肠埃希菌 2015—2018 年共分离非重复大肠埃希菌 5 366 株, 其中治疗性用药前标本分离 2 302 株。所有分离大肠埃希菌对环丙沙星、左氧氟沙星、头孢唑林、头孢曲松、复方磺胺甲噁唑等耐药率均接近 50%, 对  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类抗生素、阿米卡星、呋喃妥因、替加环素及多粘菌素均呈低耐药状态, 见表 3。治疗性用药前标本与所有送检标本分离大肠埃希菌超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs) 阳性率分别为 49.08% 和 50.53%, 两组差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

表 1 治疗用药前标本分离菌与所有送检标本分离菌分布比较

Table 1 Comparison of distribution of strains isolated from specimens before therapeutic antimicrobial use and strains from all specimens

病原菌	治疗用药前标本		所有送检标本		$\chi^2$	P
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)		
<b>革兰阳性菌</b>	<b>4 661</b>	<b>31.04</b>	<b>17 900</b>	<b>25.93</b>	<b>231.8</b>	<b>&lt;0.01</b>
葡萄球菌属	2 536	16.89	10 467	15.16	28.10	<0.01
金黄色葡萄球菌	1 409	9.38	5 136	7.44	64.86	<0.01
凝固酶阴性葡萄球菌	1 124	7.48	5 320	7.71	0.85	0.356
肠球菌属	1 069	7.12	4 152	6.02	25.82	<0.01
屎肠球菌	233	1.55	1 630	2.36	37.29	<0.01
粪肠球菌	753	5.01	2 114	3.06	142.68	<0.01
链球菌属	729	4.85	1 720	2.49	243.49	<0.01
肺炎链球菌	107	0.71	306	0.44	18.27	<0.01
其他革兰阳性菌	327	2.18	1 561	2.26	0.32	0.575
<b>革兰阴性菌</b>	<b>9 451</b>	<b>62.93</b>	<b>44 055</b>	<b>63.81</b>	<b>339.9</b>	<b>&lt;0.01</b>
肠杆菌科细菌	6 193	41.24	22 585	32.71	398.18	<0.01
大肠埃希菌	2 303	15.34	5 366	7.77	850.94	<0.01
肺炎克雷伯菌	2 243	14.94	10 509	15.22	0.78	0.376
变形杆菌属	405	2.70	1 589	2.30	8.32	<0.01
肠杆菌属	582	3.88	2 360	3.42	7.63	<0.01
柠檬酸杆菌属	107	0.71	371	0.54	6.69	0.010
沙雷菌属	253	1.68	1 357	1.97	5.18	0.023
摩根菌属	101	0.67	347	0.50	6.72	0.010
普罗威登斯菌属	34	0.23	136	0.20	0.53	0.467
其他肠杆菌科细菌	165	1.10	550	0.80	13.34	<0.01
鲍曼不动杆菌	983	6.55	8 501	12.31	409.91	<0.01
铜绿假单胞菌	1 235	8.22	6 704	9.71	31.87	<0.01
洋葱伯克霍尔德菌	69	0.46	1 129	1.64	121.39	<0.01
嗜麦芽窄食单胞菌	195	1.30	2 106	3.05	142.19	<0.01
卡他莫拉菌	77	0.51	194	0.28	20.61	<0.01
流感嗜血杆菌	349	2.32	869	1.26	98.01	<0.01
其他革兰阴性菌	350	2.33	1 967	2.85	12.37	<0.01
<b>真菌</b>	<b>905</b>	<b>6.03</b>	<b>7 082</b>	<b>10.26</b>	<b>256.85</b>	<b>&lt;0.01</b>
假丝酵母菌属	803	5.35	6 544	9.48	263.96	<0.01

表 2 治疗用药前标本与所有送检标本分离金黄色葡萄球菌药敏情况

Table 2 Antimicrobial susceptibility testing results of *Staphylococcus aureus* isolated from specimens before therapeutic antimicrobial use and from all specimens

抗菌药物	治疗用药前标本		所有送检标本		$\chi^2$	P
	检测株数	耐药率(%)	检测株数	耐药率(%)		
青霉素 G	1 409	89.57	5 136	92.48	12.58	<0.01
苯唑西林	1 400	33.71	5 086	50.83	129.00	<0.01
庆大霉素	1 409	7.67	5 121	12.11	22.01	<0.01
万古霉素	1 409	0.00	5 119	0.00	-	-

续表 2 (Table 2, Continued)

抗菌药物	治疗用药前标本		所有送检标本		$\chi^2$	P
	检测株数	耐药率(%)	检测株数	耐药率(%)		
奎奴普丁/达福普汀	1 409	0.00	5 124	0.20	0.13	0.088
利奈唑胺	1 409	0.07	5 105	0.08	1.00	0.704
四环素	1 409	24.34	5 126	36.07	68.19	<0.01
红霉素	1 309	52.79	4 589	61.89	35.09	<0.01
替加环素	1 356	0.29	4 825	0.44	0.52	0.472
克林霉素	1 406	47.08	5 101	55.75	33.34	<0.01
环丙沙星	1 308	20.03	4 589	37.74	142.68	<0.01
左氧氟沙星	1 394	18.51	5 069	38.71	197.79	<0.01
莫西沙星	1 366	12.59	4 888	25.16	97.03	<0.01
呋喃妥因	1 041	0.96	3 883	1.08	0.12	0.734
复方磺胺甲噁唑	1 409	8.66	5 128	7.90	0.86	0.353
利福平	1 311	0.92	4 606	1.30	1.27	0.259

表 3 治疗用药前标本与所有送检标本分离大肠埃希菌药敏情况

Table 3 Antimicrobial susceptibility testing results of *Escherichia coli* isolated from specimens before therapeutic antimicrobial use and from all specimens

抗菌药物	治疗用药前标本		所有送检标本		$\chi^2$	P
	检测株数	耐药率(%)	检测株数	耐药率(%)		
ESBLs(+)	1 907	49.08	4 423	50.53	1.12	0.29
氨苄西林	2 045	78.53	4 744	80.23	2.54	0.111
氨苄西林/舒巴坦	234	49.15	560	50.54	0.13	0.721
阿莫西林/克拉维酸	1 804	7.71	4 160	10.14	8.79	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	2 302	1.95	5 336	3.24	9.61	<0.01
头孢唑林	2 043	54.09	4 739	56.93	4.69	0.030
头孢曲松	1 950	49.79	4 536	52.54	4.10	0.043
头孢他啶	1 807	19.92	4 113	23.27	8.12	<0.01
头孢吡肟	2 276	13.36	5 263	15.54	5.99	0.014
头孢哌酮/舒巴坦	1 974	4.15	4 527	6.74	16.39	<0.01
头孢西丁	1 895	11.56	4 356	13.41	4.04	0.045
氨基糖苷	2 297	36.87	5 321	39.97	6.48	0.011
厄他培南	1 933	0.78	4 466	1.21	2.37	0.123
亚胺培南	2 296	1.26	5 325	1.95	4.45	0.035
美罗培南	1 998	1.10	4 564	1.86	5.02	0.025
庆大霉素	2 047	32.39	4 745	33.95	1.57	0.210
阿米卡星	2 302	2.35	5 345	3.09	3.19	0.074
妥布霉素	2 300	12.04	5 336	12.52	0.34	0.563
替加环素	2 207	0.14	5 104	0.18	0.15	0.695
环丙沙星	2 302	47.61	5 337	49.73	2.94	0.086
左氧氟沙星	2 302	44.79	5 339	47.07	3.43	0.064
呋喃妥因	1 846	2.82	4 138	4.04	5.38	0.020
复方磺胺甲噁唑	2 296	51.35	5 322	51.50	0.02	0.902
多粘菌素	699	1.00	1 660	1.02	0.00	0.960

2.2.3 肺炎克雷伯菌 2015—2018 年共分离非重复肺炎克雷伯菌 10 509 株,其中治疗用药前标本分离 2 243 株。所有送检标本分离菌株对抗菌药物的耐药率相对更高,包括对碳青霉烯类、含  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂、替加环素等( $P < 0.01$ )。治疗用

药前送检标本分离菌株对除氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢曲松、氨曲南、呋喃妥因外的抗菌药物相对敏感,其中碳青霉烯类抗生素耐药率为 8.32%~14.07%,对多粘菌素敏感性较高。见表 4。

表 4 治疗用药前标本与所有送检标本分离肺炎克雷伯菌药敏情况

Table 4 Antimicrobial susceptibility testing results of *Klebsiella pneumoniae* isolated from specimens before therapeutic antimicrobial use and from all specimens

抗菌药物	治疗用药前标本		所有送检标本		$\chi^2$	P
	检测株数	耐药率(%)	检测株数	耐药率(%)		
氨苄西林/舒巴坦	294	22.11	1 413	49.26	72.60	<0.01
阿莫西林/克拉维酸	1 763	17.53	8 241	43.22	404.24	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	2 242	13.87	10 484	39.90	547.74	<0.01
头孢唑林	2 071	24.29	9 737	49.96	454.10	<0.01
头孢曲松	1 955	22.46	9 051	47.48	410.56	<0.01
头孢他啶	1 849	17.14	8 533	43.75	452.06	<0.01
头孢吡肟	2 238	14.75	10 459	39.25	486.99	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	1 992	15.76	9 348	41.93	480.71	<0.01
头孢西丁	1 879	17.78	8 918	2.70	407.76	<0.01
氨曲南	2 239	19.65	10 477	45.38	505.22	<0.01
厄他培南	1 840	8.32	7 628	28.29	320.58	<0.01
亚胺培南	2 225	13.80	10 420	39.64	537.39	<0.01
美罗培南	2 012	14.07	9 362	40.06	488.81	<0.01
庆大霉素	2 078	14.10	9 753	32.14	271.01	<0.01
妥布霉素	2 238	11.39	10 484	26.97	243.83	<0.01
阿米卡星	2 242	9.28	10 493	23.61	227.95	<0.01
替加环素	2 035	4.57	9 278	10.66	71.55	<0.01
环丙沙星	2 240	17.10	10 490	40.07	400.04	<0.01
左氧氟沙星	2 239	15.59	10 485	37.59	422.04	<0.01
呋喃妥因	1 509	32.74	7 225	50.27	153.96	<0.01
复方磺胺甲噁唑	2 235	17.63	10 458	33.06	207.37	<0.01
多粘菌素	609	0.66	3 336	0.90	0.35	0.552

2.2.4 铜绿假单胞菌 2015—2018 年共分离非重复铜绿假单胞菌 6 704 株,其中治疗用药前标本分离 1 235 株。耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌在治疗用药前送检标本中检出率为 23.44%~29.46%,而在所有送检标本中高达 38.97%~45.81%。治疗性使用抗菌药物前分离的铜绿假单胞菌对哌拉西林、

头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类、氨基糖苷类、喹诺酮类的耐药率均低于所有送检标本( $P < 0.01$ )。即使在以抗菌药物使用后送检为主的标本中,铜绿假单胞菌对氨基糖苷类抗生素及多粘菌素仍保持敏感。见表 5。

表 5 治疗用药前标本与所有送检标本分离铜绿假单胞菌药敏情况

Table 5 Antimicrobial susceptibility testing results of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from specimens before therapeutic antimicrobial use and from all specimens

抗菌药物	治疗用药前标本		所有送检标本		$\chi^2$	P
	检测株数	耐药率(%)	检测株数	耐药率(%)		
哌拉西林	263	26.24	1 540	37.73	12.87	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	1 219	16.65	6 651	29.39	75.02	<0.01
头孢他啶	1 064	19.45	5 749	31.08	1.08	<0.01
头孢吡肟	1 224	17.89	6 666	30.47	58.65	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	1 098	20.40	6 040	33.61	55.42	<0.01
氨曲南	676	27.07	3 899	42.27	80.23	<0.01
亚胺培南	1 171	29.46	6 449	45.81	107.83	<0.01
美罗培南	1 105	23.44	5 994	38.97	97.07	<0.01
庆大霉素	1 108	7.04	5 910	9.56	7.12	<0.01
妥布霉素	1 198	6.09	6 563	8.21	6.26	0.012
阿米卡星	1 220	4.67	6 662	6.35	5.07	0.024
氯霉素	252	87.70	1 466	89.63	0.84	0.358
环丙沙星	1 222	16.69	6 636	24.52	35.35	<0.01
左氧氟沙星	1 228	16.45	6 679	24.21	35.27	<0.01
多粘菌素	396	0.00	2 777	0.68	2.72	0.157

2.2.5 鲍曼不动杆菌 2015—2018 年共分离非重复鲍曼不动杆菌 8 501 株,其中治疗用药前标本分离 983 株,仅占 11.56%。除多粘菌素以外,治疗用药前标本分离菌株对所有抗菌药物的耐药率均低于

所有送检标本分离菌株( $P<0.01$ ),对头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星和米诺环素仍保持相对敏感,但对碳青霉烯类抗生素耐药率 $>50%$ 。见表 6。

表 6 治疗用药前标本与所有送检标本分离鲍曼不动杆菌药敏情况

Table 6 Antimicrobial susceptibility testing results of *Acinetobacter baumannii* isolated from specimens before therapeutic antimicrobial use and from all specimens

抗菌药物	治疗用药前标本		所有送检标本		$\chi^2$	P
	检测株数	耐药率(%)	检测株数	耐药率(%)		
氨苄西林/舒巴坦	127	41.73	1 284	67.83	34.84	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	607	49.09	5 749	73.98	167.20	<0.01
头孢他啶	778	52.96	7 013	76.37	199.75	<0.01
头孢吡肟	980	50.51	8 495	75.29	272.04	<0.01
头孢哌酮/舒巴坦	872	29.47	7 545	45.29	79.49	<0.01
亚胺培南	976	50.31	8 478	75.74	287.92	<0.01
美罗培南	849	51.12	7 425	75.97	241.18	<0.01
庆大霉素	912	39.91	7 955	60.09	136.73	<0.01
妥布霉素	980	33.37	8 489	52.04	122.58	<0.01
阿米卡星	533	16.70	4 964	23.11	11.34	<0.01
米诺环素	120	12.50	1 176	22.36	6.29	0.01
替加环素	925	4.11	7 915	6.08	5.81	0.02
环丙沙星	976	52.97	8 473	76.19	244.10	<0.01
左氧氟沙星	980	36.02	8 488	50.04	69.08	<0.01
复方磺胺甲噁唑	976	43.24	8 469	62.29	132.66	<0.01
多粘菌素	344	1.16	3 548	0.90	0.23	0.63

### 3 讨论

合理使用抗菌药物需关注两个方面,一是有无抗菌药物使用指征,二是选用抗菌药物的品种及给药方案是否正确<sup>[8]</sup>。明确感染患者病原体及其耐药性对抗菌药物的合理使用影响最大。抗菌药物使用前微生物标本送检不规范,不仅难以动态监测病原谱变迁和细菌耐药变化趋势,同时经验性治疗效果欠佳的感染患者调整抗菌治疗方案非常困难<sup>[9]</sup>。不同国家、不同区域抗菌药物使用情况不同,相应的病原谱和细菌耐药情况亦不同。医疗机构在制定各类感染,尤其是医院获得性感染抗菌治疗方案时,需参考本院细菌耐药监测数据。目前,临床微生物标本送检主要集中在使用抗菌药物后患者,痰、分泌物等非无菌标本占比过高,加上无菌标本采样不规范,导致医院环境、患者体内定植的多重耐药菌被检出,临床分离细菌耐药率偏高,使得临床判断感染病原体不准确,从而选择药物不正确,广谱抗菌药物使用过多<sup>[10]</sup>。

当前,医院细菌耐药监测数据主要基于住院患者住院期间所有送检标本中的非重复分离菌株,并按季度或年度向临床进行反馈。本研究依托自主研发的 aCDSS,对全院住院患者抗菌药物医嘱执行目的、执行时间、微生物标本采样时机进行匹配,从而准确获取治疗性使用抗菌药物前临床分离菌株数据库。本研究发现抗菌药物使用对敏感菌的检出造成了影响,并极大地增加了耐药性相对较强的非发酵菌、真菌以及部分耐药肠杆菌的检出率。2015—2018 年所有临床分离菌株和抗菌药物使用前分离菌均以革兰阴性菌为主,约占所有分离菌的三分之二,与 CHINET 及全国细菌耐药监测网监测数据接近<sup>[11]</sup>。抗菌药物使用后,以假丝酵母菌属为主的真菌检出明显增加,与既往研究<sup>[12-13]</sup>结果相符,广谱抗菌药物的使用可增加真菌感染的风险。我院为大型三级甲等教学医院,感染患者病情相对复杂危重,广谱抗菌药物的使用相对普遍,因此,抗菌药物使用后送检标本中真菌的检出率上升。该研究提示临床医生应慎重使用广谱抗菌药物,重视获取病原学依据,避免广谱抗菌药物的滥用。

医院常规监测数据显示,常见临床分离菌的耐药率相对较高,与全国其他大型医院的常规临床微生物监测数据相似。但分析治疗性使用抗菌药物前临床分离菌株数据发现,临床常见分离菌株的耐药

性较常规监测数据低,即使近年来耐药性增长较为迅速的鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等多重耐药菌,整体耐药率远低于基于全院所有标本检出的非重复菌株的常规监测数据。

国内外调查数据<sup>[14-16]</sup>提示,住院患者绝大多数依然以社区获得感染为主,占 50%~70%,医院获得性感染相对较低。本研究结果显示,治疗性抗菌药物使用前标本中常见社区获得性感染细菌,如金黄色葡萄球菌(皮肤软组织感染)、链球菌属、卡他莫拉菌(呼吸道感染)、大肠埃希菌(尿路、腹腔、血流感染等)等的检出占比高于全院所有送检标本,反映出感染病原体在抗菌药物使用前更易被检出。同样,对于医院感染患者,在使用抗菌药物前留取微生物检测标本,检测结果相对更可信。相反,使用抗菌药物尤其是广谱抗菌药物,严重影响致病菌的检出,而使得环境适应能力强、致病力低但容易在医疗环境定植的多重耐药菌容易被选择性检出,如鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌、洋葱伯克霍尔德菌等。因此,基于住院后首次治疗性使用抗菌药物前采集的微生物标本所检出的临床分离菌株结果,可以作为临床医生更可靠的参考依据。

另外,目前我国绝大多数医院的微生物标本还是以晨痰、晨尿标本为主,且常在标本留取 4~5 h 后才被送到实验室进行检测,使得相对敏感的致病菌难以被检出,而污染的耐药菌则由于接种前已经在标本中大量生长繁殖而更容易被检出。因此,当前医院细菌耐药监测数据耐药率相对偏高,对抗菌药物的临床使用不但发挥不了指导作用,反而容易引起误导。

因此,对于医院内住院患者感染的诊治,始终应重视病原学诊断。尽管当前病原诊断新技术不断进展,微生物培养分离鉴定仍要求在抗菌治疗前及时留取合格的微生物标本。医疗机构必须采取有效措施促进临床医生对感染患者真正做到在使用抗菌药物治疗前送检合格的微生物检测标本,这样才能提高目标性抗菌治疗比例,也才有可能提升经验性抗菌药物使用水平。本研究创新性采用信息技术提高住院患者治疗性使用抗菌药物前微生物标本送检率,可供各级医院借鉴。基于治疗性使用抗菌药物前临床分离菌株的监测数据可望更好地指导临床合理使用抗菌药物。

本研究存在的主要不足之处为系统无法获取住院患者入院前使用抗菌药物的信息。我院为大型三

级教学医院,大部分住院患者已在门急诊或院外其他医疗机构使用过抗菌药物。因此,即使是分析患者入院后首次治疗性使用抗菌药物前规范留取标本检出的临床分离菌株数据,其细菌分布和耐药性数据与实际感染相比,仍存在较大偏倚。另外,系统无法评估手术患者围手术期预防使用抗菌药物后对发生医院感染时检出细菌的影响。因此,今后在首诊患者相对集中的县级医疗机构推动微生物标本规范采样送检,可望获取更接近感染患者实际情况的区域性临床微生物监测数据。

#### [参考文献]

- [1] Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance[J]. *The Lancet*, 2016, 387(10014): 176 - 187.
- [2] Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189621.
- [3] Zhou J, Ma X. A survey on the status quo of antimicrobial stewardship in 116 tertiary hospitals in China[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 25(6): 759. e9 - 759. e14.
- [4] 王曼莉, 王颖, 张文宝, 等. 夯实抗菌药物临床应用管理势在必行[J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(12): 1023 - 1026.
- [5] 朱逸敏, 张文宏. 二代测序在脓毒症患者病原学诊断中的应用[J]. *微生物与感染*, 2018, 13(2): 97 - 101.
- [6] 韩国丽, 李雷清, 吴丹梅, 等. 重症监护病房临床病原微生物送检实证分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(4): 363 - 368.
- [7] Campion M, Scully G. Antibiotic use in the intensive care unit: optimization and de-escalation[J]. *J Intensive Care Med*, 2018, 33(12): 647 - 655.
- [8] 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 17.
- [9] Al-Mayahi M, Cian A, Lipsky BA, et al. Administration of antibiotic agents before intraoperative sampling in orthopedic infections alters culture results[J]. *J Infect*, 2015, 71(5):

518 - 525.

- [10] Nie XM, Li YS, Yang ZW, et al. Initial empiric antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in Chinese hospitals[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(6): 658. e1 - 658. e6.
- [11] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(5): 481 - 491.
- [12] Guiot HFL, Fibbe WE, Van't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: implications for empirical therapy and prophylaxis[J]. *Clin Infect Dis*, 1994, 18(4): 525 - 532.
- [13] Kreméry V Jr, Matejicka F, Pichňová E, et al. Documented fungal infections after prophylaxis or therapy with wide spectrum antibiotics: relationship between certain fungal pathogens and particular antimicrobials? [J]. *J Chemother*, 1999, 11(5): 385 - 390.
- [14] Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, et al. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011[J]. *JAMA*, 2014, 312(14): 1438 - 1446.
- [15] Ansari F, Erntell M, Goossens H, et al. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(10): 1496 - 1504.
- [16] Xie D, Xiang L, Li R, et al. A multicenter point-prevalence survey of antibiotic use in 13 Chinese hospitals[J]. *J Infect Public Health*, 2015, 8(1): 55 - 61.

(本文编辑:孟秀娟、左双燕)

**本文引用格式:**朱榕生, 宋姣姣, 徐领域, 等. 2015—2018 年住院患者治疗性抗菌药物使用前分离菌株及药敏情况[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(11): 981 - 989. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20205811.

**Cite this article as:** ZHU Rong-sheng, SONG Jiao-jiao, XU Ling-cheng, et al. Isolated strains and antimicrobial susceptibility of strains from hospitalized patients before therapeutic antimicrobial use in 2015 - 2018[J]. *Chin J Infect Control*, 2020, 19(11): 981 - 989. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20205811.