

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.029

抗生素的使用情况调查及细菌耐药性分析*

肖贵宝¹ 张巧梅¹ 杨燕¹ 冯萍^{2△}

(1 四川资阳市第一人民医院感染科 四川 资阳 641300; 2 四川大学华西医院感染科 四川 成都 610041)

摘要 目的:分析我院的抗生素的使用频率以及细菌耐药率的变化,为规范临床用药提供参考资料。**方法:**采用回顾性分析的方法对我院 2009 年 3 月-2013 年 3 月收治的 8000 例住院患者的抗生素使用情况进行调查,并对我院临床上常见革兰阴性菌和阳性菌的耐药率变化进行比较,分析抗生素的使用频率与细菌耐药率变化之间的关系。**结果:**临床上抗生素的使用频率最大的是β-内酰胺酶抑制剂以及头孢菌素类。金葡萄对环丙沙星的耐药率与青霉素类抗生素的 DDDs 呈正相关,大肠埃希菌对亚胺培南的耐药率与头孢菌素类抗生素的 DDDs 呈负相关。**结论:**抗生素的用药频率与病原菌对抗生素的耐药率有相关性,并且,单一的抗生素并不能引起病原菌的耐药性,而会同时影响其他类型的抗生素的耐药情况。

关键词:抗生素;细菌耐药性;用药频度

中图分类号:R969.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)21-4113-04

Analysis of the Antibiotics Use and the Bacterial Resistance*

XIAO Gui-bao¹, ZHANG Qiao-mei¹, YANG Yan¹, FENG Ping^{2△}

(1 Department of Infectious Disease, the First People's Hospital of Sichuan Ziyang, Ziyang, Sichuan, 641300, China;

2 Department of Infectious Disease, Southwest Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the rate of antibiotic use and bacterial resistance frequency of patients in our hospital so as to provide the resources to standardize the drug use. **Methods:** The drug use of 8000 patients who were enrolled in our hospital from March 2009 to March 2013 were selected and analyzed. The changes in bacterial resistance frequency rate of Gram-negative bacteria and Gram-positive bacteria were compared and the relationships between frequency of the use of antibiotics and changes in bacterial resistance were also analyzed. **Results:** It was β-lactamase inhibitors and cephalosporins that used antibiotics most frequently in clinic. Staphylococcus aureus resistance rates was positively correlated with ciprofloxacin and penicillin antibiotics DDDs. Escherichia coli resistance rates was negatively correlated with imipenem and cephalosporins of DDDs. **Conclusion:** It is suggested that the frequency administration of antibiotics is correlated with antibiotic resistance rates of pathogens. In addition, Single antibiotic can not cause the drug resistance of pathogenic bacteria, but will affect other types of antibiotic drug resistance.

Key words: Antibiotics; Bacterial resistance; DDDs

Chinese Library Classification(CLC): R969.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)21-4113-04

前言

随着弗莱明发明了第一种抗生素--青霉素,一个世纪以来,抗生素的种类与越来越多,人类预防和治疗细菌性感染也逐渐成为了现实^[1]。目前临床上常用的抗生素主要包括青霉素类、头孢菌素类、其他β-内酰胺类、碳青霉烯类、β-内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类、四环素类、酰胺醇类、大环内酯类、糖肽类以及其他抗生素类,另外,人工合成抗生素也发挥着重要的作用,主要包括磺胺类、喹诺酮类、硝咪唑类、硝基呋喃类以及噁唑酮类等^[2-3]。这些抗生素在临床上的广泛使用,使得大多数的细菌感染得到了控制,拯救了大量的患者。

但是,由于各种抗生素的大量使用,人类也面临着细菌耐药的出现和细菌耐药率不断增加的挑战。今年出现的“超级细

菌”几乎包含了所有不同的细菌种类,几乎对所有的抗生素均耐药,成为临床医师的一大难题^[4-5]。细菌的耐药性是指细菌多次与抗生素接触后,对其敏感性逐渐降低,并且选择出了那些对药物不敏感的细菌,使得其疯狂繁殖,造成了耐药菌的增加,甚至出现了对多种抗生素均耐药的“多重耐药菌”^[6]。本人通过对我院住院病人的抗生素使用情况及细菌耐药情况进行统计,了解我院抗生素的使用频率及细菌耐药的严重程度,并分析如何合理使用抗生素从而降低临床耐药菌的发生。

1 资料与方法

1.1 对象选取

选取我院 2009 年 3 月到 2013 年 3 月之间的住院患者,以年度为时间段,分别统计每一年的抗生素使用情况,通过医

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81171035)

作者简介:肖贵宝(1981-),男,硕士,主治医师,主要从事感染内科的临床科研工作,电话:18080988872, E-mail:905571438@qq.com

△通讯作者:冯萍, E-mail:fengp_62@163.com

(收稿日期:2013-12-09 接受日期:2013-12-30)

院信息系统药库管理程序自动汇总,提取我院这段时间之内住院患者的抗菌药物使用情况,主要包括抗菌药物的种类、规格、剂量等。

1.2 计量单位的规定

限定日剂量(defined daily dose DDD)指的是用于治疗目的成人的药物平均日剂量,由于患者每日应用同种抗生素的剂量并不是相同的,采用 DDD 来衡量患者平均每日的用药情况比较合理。另外,抗生素的用药频率 DDDs 为此种抗生素应用的总剂量与 DDD 的比值,通过 DDDs 的比较,可以衡量此种抗生素的使用频率^[7,9]。对于不同规格、不同厂家的同种抗生素,依然可以通过 DDDs 的总和来反映此种抗生素的使用频率。

1.3 细菌耐药率

由于理论上抗菌药物使用在先,耐药菌的出现在后^[10],因此,本研究以金黄色葡萄球菌为革兰氏阳性菌的代表,大肠埃希菌为革兰氏阴性菌的代表,对 2009 年 6 月到 2013 年 6 月之间的金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌耐药情况进行汇总,与一个

季度前的抗生素使用频率进行统计分析,从而来探讨细菌耐药率与抗生素的使用频率之间的关系。

1.4 统计

采用 SPSS 13.0 统计软件对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌耐药情况与该季度各类抗菌药物用药频度之间进行多重线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为存在统计学差异。

2 结果

2.1 我院 2009 年 3 月到 2013 年 3 月之间的住院患者使用抗生素的种类

下表为我院 2009 年 3 月到 2013 年 3 月之间的住院患者使用抗生素的种类统计,共计 13 种抗生素,其中使用频率最大的是 β -内酰胺酶抑制剂以及头孢菌素类,四年来我院抗生素使用的种类略有波动,2009 年到 2013 年间使用的种类分别有 67 种、68 种、72 种以及 69 种。(见表 1)。

表 1 我院 2009 年 3 月到 2013 年 3 月之间的住院患者使用抗生素的种类
Table 1 Kinds of antibiotics used in our hospital from March 2009 to March 2013

Types of drugs	2009.3-2010.3	2010.3-2011.3	2011.3-2012.3	2012.3-2013.3
	Kinds	Kinds	Kinds	Kinds
Penicillins	6	5	6	7
Cephalosporins	12	11	11	13
Carbapenems	2	3	3	1
β -lactamase inhibitor	14	15	15	14
Amino-glycopeptide	3	4	5	3
Tetracyclines	3	5	5	3
Phenicol	2	1	1	3
Macrolides	4	4	5	4
Glycopeptide	3	3	2	5
Sulfa	3	2	3	2
Quinolones	6	6	7	8
Nitrofurans	4	3	4	2
Other antibiotics	5	6	5	4
Total	67	68	72	69

2.2 我院 2009 年 3 月到 2013 年 3 月之间的住院患者抗生素的使用频率 DDDs

通过表中数据我们可以看出,2009 年 3 月到 2013 年 3 月间我院住院患者使用抗生素中,头孢菌素类连续四年一直维持在第一位,其次是 β -内酰胺酶抑制剂,喹诺酮类抗生素在临床上的使用频率也较高。酰胺醇类以及硝基呋喃类使用频率明显较其他抗生素低,说明临床上应用此类抗生素较少。碳青霉烯类抗生素的使用频率有较高的升幅,说明近年来此类抗生素的应用较多。(见表 2)。

2.3 金黄色葡萄球菌耐药率与 DDDs 的相关性

以金黄色葡萄球菌为革兰阳性细菌的代表进行耐药菌的分析,每季度金葡萄对某种抗生素的耐药率为因变量,抗生素的 DDDs 为自变量,进行线性回归分析,结果如表 3 所示,金葡萄对环丙沙星的耐药率与青霉素类抗生素的 DDDs 呈正相关,对万古霉素的耐药率与头霉素类抗生素的 DDDs 呈正相关。

(见表 3)。

2.4 大肠埃希菌耐药率与 DDDs 的相关性

以大肠埃希菌为革兰阴性细菌的代表进行耐药菌的分析,每季度大肠埃希菌对某种抗生素的耐药率为因变量,抗生素的 DDDs 为自变量,进行线性回归分析,结果如表 4 所示,大肠埃希菌对氨曲南的耐药率与头孢菌素类的 DDDs 呈正相关,对亚胺培南的耐药率与头孢菌素类抗生素的 DDDs 呈负相关。(见表 3)。

3 讨论

由于最近几十年来大量抗生素的广泛应用,加之多数医生对抗生素不顾后果的应用,使得多重耐药菌的出现逐渐增多^[11],目前,细菌对抗生素的耐药不只是对单一抗菌药物耐药,而是对多种抗生素同时出现耐药,对临床医师提出了更高的挑战^[12]。细菌耐药形成的过程十分复杂,不是单单由一种因素引

表 2 我院 2009 年 3 月到 2013 年 3 月之间的住院患者抗生素的使用频率 DDDs

Table 2 The DDDs of antibiotics that patients used who were in our hospital from March 2009 to March

Types of drugs	2009.3-2010.3		2010.3-2011.3		2011.3-2012.3		2012.3-2013.3	
	DDD _s	Rank	DDD _s	Rank	DDD _s	Rank	DDD _s	Rank
Penicillins	53412	4	65293	4	63731	5	69758	5
Cephalosporins	149038	1	162541	1	183131	1	174103	1
Carbapenems	48921	7	54623	5	60312	6	724312	4
β -lactamase inhibitor	87302	2	70302	2	87042	2	97311	2
Amino-glycopeptide	52942	5	39852	8	49852	9	42194	10
Tetracyclines	31941	10	29583	11	45271	10	49852	9
Phenicol	21341	11	28505	12	38751	12	38587	12
Macrolides	50912	6	40689	7	57391	7	63254	6
Glycopeptide	39513	8	42421	6	70148	4	59821	7
Sulfa	37410	9	32142	9	51312	8	53214	8
Quinolones	63925	3	69312	3	76242	3	79352	3
Nitrofurans	10488	13	18753	13	40851	11	42141	11
Other antibiotics	12134	12	30683	10	29578	13	29851	3

表 3 金黄色葡萄球菌耐药率与 DDDs 的相关性

Table 3 *Staphylococcus aureus* resistance rates correlation with DDDs

Dependent variable	Arguments	Partial regression coefficient	Standardized partial regression coefficient	t	P	R ²
Ciprofloxacin	Penicillins	0.002	0.573	3.324	0.005	0.678
	Amino-glycopeptide	0.001	0.473	2.813	0.031	
	Cephalosporins	0.001	-0.441	-2.412	0.034	
Vancomycin	Cepharmycins	0.0009	0.00012	6.321	0.00041	0.963
	Cephalosporins	0.0001	0.00031	3.512	0.005	

表 4 大肠埃希菌耐药率与 DDDs 的相关性

Table 4 *Escherichia coli* resistance rate correlation with DDDs

Dependent variable	Arguments	Partial regression coefficient	Standardized partial regression coefficient	t	P	R ²
Aztreonam	Cephalosporins	0.001	0.826	5.362	0.008	0.691
Imipenem	Cephalosporins	0.00001	0.713	3.891	0.001	0.572

起,往往是在多种因素的共同作用下使得细菌产生了多重耐药^[13,14]。在多重耐药菌中,大多数细菌为革兰阴性细菌,主要包括大肠埃希菌、肺炎杆菌、志贺菌属、沙门伤寒菌等等,而革兰阳性细菌中也有多重耐药菌的出现,如 MRSA 的出现^[15,16]。而在临床上的耐药菌有多种,也给住院病人的抗感染带来了更大的困难,主要的多重耐药菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)以及肺炎克雷伯杆菌等,并在临床上有增多的趋势^[17,18]。

在本篇研究文章中,我院 2009 年 3 月到 2013 年 3 月期间住院患者的抗生素用药种类分析得知,使用频率最大的是 β -内酰胺酶抑制剂以及头孢菌素类,四年来我院抗生素使用的种类略有波动,2009 年到 2013 年间使用的种类分别有 67 种、68 种、72 种以及 69 种。而住院患者抗生素的使用频率 DDDs 的

分析得知,头孢菌素类连续四年一直维持在第一位,其次是 β -内酰胺酶抑制剂,喹诺酮类抗生素在临床上的使用频率也较高。酰胺醇类以及硝基呋喃类使用频率明显较其他抗生素低,说明临床上应用此类抗生素较少。碳青霉烯类抗生素的使用频率有较高的升幅,说明近年来此类抗生素的应用较多。

本文以金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌分别代表革兰阳性菌和革兰阴性菌,进行对抗生素耐药率与用药频率之间的相关性分析,结果分析显示,金葡萄对环丙沙星的耐药率与青霉素类抗生素的 DDDs 呈正相关,对万古霉素的耐药率与头霉素类抗生素的 DDDs 呈正相关。大肠埃希菌对氨基糖苷类的耐药率与头孢菌素类的 DDDs 呈正相关,对亚胺培南的耐药率与头孢菌素类抗生素的 DDDs 呈负相关。由此提示,在临床上更换使用抗生素时不宜选用同种抗生素,应尽量使用不同种类的抗生素,

以减少耐药菌的发生^[9]。

综上,通过对我院住院患者抗生素使用情况进行统计分析,并与细菌耐药情况进行线性回归分析,我们可以看出抗生素的用药频率与病原菌对抗生素的耐药率有相关性,并且,单一的抗生素并不是单单引起病原体对单一抗生素产生耐药,而会同时影响其他类型的抗生素的耐药情况^[10]。因此,临床上使用抗生素应该综合多种因素进行抗菌治疗,尽量减少耐药菌的产生。

参考文献(References)

- [1] Alyaseen SA, Piper KE, Rouse MS. Selection of cross-resistance following exposure of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates to ciprofloxacin or cefepime [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(6): 2543-2545
- [2] Westh H, Zinn CS, Rosdahl VT. An international multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from 15 hospitals in 14 countries [J]. *Microbe Drug Resist*, 2004, 10(2): 169-176
- [3] Cizman M, Srovin T, Pokorn M, et al. Analysis of the causes and consequences of decreased antibiotic consumption over the last 5 years in Slovenia[J]. *J Antimicrobial Chemother*, 2005, 55(5): 758-763
- [4] Chong S, Suvert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus* containing the *vana* resistance gene [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1342-1347
- [5] Weigel LM, Clewell DB. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*[J]. *Science*, 2003, 302(5650): 1569-1571
- [6] 汤建平, 曹加, 陆伟, 等. 一代头孢菌素用量与金黄色葡萄球菌耐药的相关性[J]. *南京医科大学学报*, 2010, 30(12): 1788-1792
Tang Jian-ping, Cao Jia, Lu Wei, et al. Dosage and generation cephalosporin-resistant *Staphylococcus aureus* correlation[J]. *Nanjing Medical University*, 2010, 30(12): 1788-1792
- [7] Brasic N, Warden M, Vargas JE. Conservative management of cesarean scar pregnancy with sonographically guided transvaginal methotrexate injection[J]. *J Ultrasound Med*, 2013, 32(6): 1061-1063
- [8] 裴保香, 吴启北. 阴沟肠杆菌的耐药性与抗菌药物使用量相关性分析[J]. *中华医药感染学杂志*, 2008, 18(8): 1147-1149
Fei Bao-xiang, Wu Qi-bei. *Enterobacter cloacae* resistance and antimicrobial use correlation analysis[J]. *Chinese Medical Journal of Infection*, 2008, 18(8): 1147-1149
- [9] 林志强, 张国伟, 王大镡, 等. 我院细菌耐药率变迁与抗菌药物用量的相关性研究[J]. *中国药物警戒* 2011, 8(2): 75-80
Lin Zhi-qiang, Zhang Guo-wei, Wang Da-xuan, et al. Our hospital bacterial antibiotic resistance rate of change and the amount of correlation[J]. *China pharmacovigilance*, 2011, 8(2): 75-80
- [10] Campoli-Richards DM, Brogden RN, Rauds D. Teicoplanin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential[J]. *Drugs*, 1990, 40(3): 449-486
- [11] Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, et al. Activities of vancomycin, ceftaroline, and mupirocin against *Staphylococcus aureus* isolates collected in a 2011 national surveillance study in the United States[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 740-745
- [12] Yoon J, Urban D, Tertian C, et al. In vitro double and triple synergistic of polymyxinB, imipenem, and rifampin against stimuli-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2004, 48(3): 753-757
- [13] Pirelli, Heartier, Spicy C, et al. In vivo acquisition of high-level resistance to imipenem in *Escherichia coli* [J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(8): 3831-3838
- [14] Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(9): 601-604
- [15] 毛友辉, 朱薇, 邓放明, 等. 益生菌的研究进展及其在食品中的应用[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(20): 31-36
Mao You-hui, Zhu Wei, Deng Fang-ming, et al. Research Progress of probiotics in food applications [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 11(20): 31-36
- [16] 李彦媚, 赵喜红, 徐泽智, 等. 金黄色葡萄球菌引起食物中毒的作用机制与其耐药性的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(14): 742-745
Li Yan-mei, Zhao Xi-hong, Xu Ze-zhi, et al. *Staphylococcus aureus* food poisoning caused by its mechanism of resistance in Progress[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 11(14): 742-745
- [17] Howden BP, Davies JK, Johnson PD, et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(1): 99-139
- [18] Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004 [J]. *Am J Infect Control*, 2004, 32(8): 470-485
- [19] Guo MT, Yuan QB, Yang J. Microbial selectivity of UV treatment on antibiotic-resistant heterotrophic bacteria in secondary effluents of a municipal wastewater treatment plant [J]. *Water Res*, 2013, 47(19): 632-635
- [20] Haenen AP, Bosch T, Monen J, et al. Low Incidence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteraemia in The Netherlands in 2009[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): 413-416