

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2013.05.004

· 论 著 ·

## 肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药性与其使用量的相关性研究

荚恒敏, 张 亮

(安徽医科大学附属省立医院, 安徽 合肥 230001)

**[摘要]** 目的 探讨肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药性与亚胺培南消耗量的关系。方法 统计 2008—2012 年某院所有住院患者标本分离的肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药情况, 以及同期亚胺培南的消耗量(以亚胺培南使用密度表示), 分析两者相关性。结果 2008—2012 年临床分离的肺炎克雷伯菌分别为 174、187、363、290 和 625 株, 其占总病原菌检出数的构成比分别为 6.88%、7.86%、10.01%、8.07% 和 11.05%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 16.516, P < 0.001$ )。2008—2012 年肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率分别为 0.00%、0.00%、4.13%、10.34% 和 25.44%, 经 Cochran-Armitage 趋势检验, 差异有统计学意义( $Z = 12.563, P < 0.001$ ), 即肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率呈逐年增加趋势; 2008—2012 年亚胺培南的消耗量分别为 1.24、1.60、2.14、2.78、3.71 DDDs/(1 000 住院日), 呈上升趋势; 亚胺培南消耗量与肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率变化呈正相关( $R = 0.966, P = 0.007$ )。结论 2008—2012 年肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药性逐年升高, 与亚胺培南的消耗量密切相关, 应加强对肺炎克雷伯菌的耐药性监测, 并合理使用亚胺培南等碳青霉烯类抗生素。

**[关键词]** 肺炎克雷伯菌; 抗药性; 微生物; 抗菌药物使用密度; 限定日剂量; 亚胺培南; 医院感染; 碳青霉烯类药; 合理用药

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2013)05-0336-03

## Correlation between imipenem consumption and imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*

JIA Heng-min, ZHANG Liang (Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the relationship between consumption of imipenem and imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). **Methods** Imipenem resistance in *K. pneumoniae* isolated from all patients in a hospital from 2008 to 2012 were analyzed, the amount of imipenem consumption during the same period was also calculated, and the correlation was analyzed. **Results** The clinical isolates of *K. pneumoniae* from 2008 to 2012 were 174, 187, 363, 290, and 625 respectively, which accounting for 6.88%, 7.86%, 10.01%, 8.07% and 11.05% of all pathogens ( $\chi^2 = 16.516, P < 0.001$ ). Resistant rate of *K. pneumoniae* to imipenem from 2008—2012 was 0.00%, 0.00%, 4.13%, 10.34%, and 25.44% respectively, Cochran-Armitage trend test revealed a significant difference among them ( $Z = 12.563, P < 0.001$ ), namely imipenem resistance in *K. pneumoniae* increased year by year; annual consumption of imipenem from 2008 - 2012 were 1.24, 1.60, 2.14, 2.78, and 3.71 daily defined doses/1000 patient day, there was a increased tendency in imipenem resistance; imipenem consumption had positive correlation with imipenem resistance in *K. pneumoniae* ( $R = 0.966, P = 0.007$ ). **Conclusion** Resistance rate of *K. pneumoniae* to imipenem increased year by year from 2008 to 2012, which is related to the consumption of imipenem, it is important to monitor the antimicrobial resistance in *K. pneumoniae* and use imipenem and other carbapenems rationally.

**[收稿日期]** 2013-04-01

**[基金项目]** 2012 年安徽医科大学科学研究基金 (2012xkj041)

**[作者简介]** 荚恒敏 (1982-), 男 (汉族), 安徽省巢湖市人, 医师, 主要从事细菌耐药研究。

**[通讯作者]** 荚恒敏 E-mail: Jiahengmin2004@163.com

[Key words] *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance, microbial; antimicrobial use density; defined daily dose; imipenem; healthcare-associated infection; carbapenem; rational drug use

[Chin Infect Control, 2013, 12(5):336-338]

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)是引起医院感染最常见的病原菌之一,常引起患者呼吸道感染,也可引发菌血症、泌尿系感染、继发性脑膜炎、手术部位感染等<sup>[1]</sup>。临床治疗效果与其耐药性密切相关。近年来,随着碳青霉烯类抗生素的长期、大量使用,多重耐药株不断出现,给临床治疗带来困难,也为肺炎克雷伯菌在医院内的感染暴发流行带来隐患。笔者对本院 2008—2012 年相关数据进行回顾性分析,以探讨肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药性与亚胺培南消耗量的关系,为合理使用抗菌药物,降低肺炎克雷伯菌耐药水平,预防耐碳青霉烯类抗生素的肺炎克雷伯菌医院感染暴发提供依据。

## 1 材料与方法

1.1 菌株来源 2008—2012 年本院所有住院患者标本(排除同一患者 3 d 内重复分离的菌株)分离的肺炎克雷伯菌。

1.2 菌株鉴定及药敏试验 所有菌株鉴定及药敏试验均采用法国生物梅里埃公司的 VITEK-2 全自动微生物分析系统,补充药敏试验采用 K-B 药敏纸片法,抗菌药物纸片购于 OXOID 公司。药敏结果判断,根据美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2012 年判断标准<sup>[2]</sup>。质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC 700603,购自卫生部临床检验中心。

1.3 医院亚胺培南消耗计算 通过医院信息系统汇总患者住院期间实际使用的亚胺培南消耗量,以抗菌药物使用密度(antimicrobial use density, AUD)表示。AUD 为平均每千住院日所消耗的 DDDs 数,即  $AUD = DDDs / (1\ 000 \text{ 住院日})$ ;  $DDDs = \text{药品某时间段消耗量} / \text{该药的限定日剂量}(\text{defined daily doses, DDD})$ ,DDD 值来自世界卫生组织(WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 的 ATC 分类索引和约定日剂量。

1.4 统计分析 采用 WHO 细菌耐药性监测中心推荐的 WHONET 5.6 软件和 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理和分析。

## 2 结果

2.1 肺炎克雷伯菌检出及对亚胺培南耐药情况 2008—2012 年,临床分离的肺炎克雷伯菌分别为 174、187、363、290 和 625 株。肺炎克雷伯菌占总病原菌检出数的比例,5 年数据比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 16.516, P < 0.001$ )。2008—2012 年肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率分别为 0.00%、0.00%、4.13%、10.34% 和 25.44%,经 Cochran-Armitage 趋势检验,差异有统计学意义( $Z = 12.563, P < 0.001$ ),肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率有逐年增高趋势。见表 1。

表 1 2008—2012 年分离的肺炎克雷伯菌占总病原菌的构成比及对亚胺培南的耐药性

Table 1 Constituent ratio of *K. pneumoniae* in total pathogens and resistance to imipenem in 2008—2012

年份	总病原菌(株)	肺炎克雷伯菌(株)	构成比(%)	耐药率(%)	中介率(%)
2008	2 529	174	6.88	0.00	0.00
2009	2 379	187	7.86	0.00	0.00
2010	3 626	363	10.01	4.13	0.55
2011	3 593	290	8.07	10.34	4.82
2012	5 655	625	11.05	25.44	0.30

2.2 亚胺培南消耗量与肺炎克雷伯菌对其耐药率变化的相关性分析 2008—2012 年亚胺培南使用密度分别为 1.24、1.60、2.14、2.78、3.71 DDDs/

(1 000 住院日),经统计分析,亚胺培南消耗量与肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率变化呈正相关( $R = 0.966, P = 0.007$ )。见图 1。

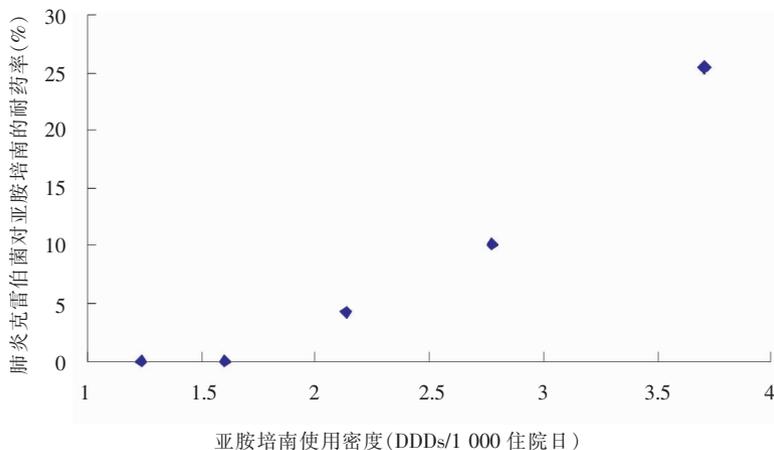


图 1 2008—2012 年亚胺培南使用密度与肺炎克雷伯菌对其耐药率的散点图

Figure 1 Scatter figure of correlation between imipenem use density and imipenem resistance in *K. pneumoniae* in 2008—2012

### 3 讨论

碳青霉烯类抗生素为一组新型  $\beta$ -内酰胺类抗生素,其抗菌谱广、抗菌活性强,临床上往往将其作为治疗多重耐药菌感染的最后一道防线。但是近年来,随着该类抗生素的长期、大量使用,在世界各地陆续发现了耐碳青霉烯类抗生素的肠杆菌科细菌,特别是耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌,其感染病例在美国等地区大量出现;由于其常引起严重感染,且治疗困难,病死率高,已引起广泛关注。因此,预防控制此类耐药菌的传播显得尤为重要<sup>[3]</sup>。

研究结果显示,2008—2012 年肺炎克雷伯菌在本院的分离株数逐年增加,肺炎克雷伯菌占总病原菌检出数的比率也在不断增加(6.88%~11.05%)。2008—2012 年肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率分别为 0.00%、0.00%、4.13%、10.34% 和 25.44%,肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率有增加趋势( $P < 0.001$ );与文献报道的浙江、湖北等地区相比,耐药率显著上升的时间要晚 3~5 年<sup>[4-5]</sup>。说明肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率存在明显的地域性和时空性差异。提示进一步对相关的临床资料(如用药习惯等)及流行病学资料进行认真调查研究,对防控肺炎克雷伯菌造成的医院感染可能有较大帮助。

肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制复杂多样,主要有膜孔蛋白缺失或改变引起外膜渗透性改变,产生水解亚胺培南的  $\beta$ -内酰胺酶以及青霉素结合蛋白的改变等<sup>[6]</sup>。肺炎克雷伯菌的耐药性变化与多种因素有关,但与临床滥用抗菌药物的关系尤为密切;有关临床用药量与细菌耐药性的关系,国外也有类似报道<sup>[7]</sup>。本院的监测结果表明,肺炎克雷伯

菌对亚胺培南的耐药性与其用药量成正相关关系( $R = 0.966, P = 0.007$ )。2010—2012 年度耐药率改变明显,这与同期亚胺培南用量变化趋势一致。

亚胺培南等碳青霉烯类抗生素的大量使用,不仅使耐亚胺培南的肺炎克雷伯菌株大量产生,也给临床治疗带来极大困难。因此,作为临床医生,要依据药敏试验结果合理谨慎使用抗菌药物,多方面考虑抗菌药物的治疗效果,并制定抗菌药物交替使用、联合使用等策略,以达到降低细菌耐药率,预防耐药菌快速产生和流行的目的。

### [参考文献]

- [1] 李静玫,李海峰,马萍,等. PICC 置管导致医院感染暴发事件流行病学调查[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(3):345-347.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 22th Informational Supplement [S]. 2012,M100-S22.
- [3] Poumaras S,Poulou A,Tsakris A. Inhibitor-based methods for the detection of KPC carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical practice by using boronic acid compounds[J]. J Antimicrob Chemother,2010,65(7):1319-1321.
- [4] 胡丽庆,吕火祥,黄志刚. 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性变迁研究[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(18):3762-3764.
- [5] 汪明,孙自铺,陈中举,等. 碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌耐药机制研究[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(4):339-344.
- [6] 蒋新良,张嵘. 肺炎克雷伯菌外膜蛋白与亚胺培南耐药性的关系研究[J]. 临床检验杂志,2005,23(2):81-83.
- [7] Lepper P M, Grusa E, Reichl H, et al. Consumption of imipenem correlates with  $\beta$ -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(9): 2920-2925.