

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.01.008

· 论 著 ·

抗菌药物使用强度对半年后医院感染金黄色葡萄球菌耐药率的影响

郭德芳,程昌会,付春静,曹哲伟,席祖莲

(宜昌市夷陵医院,湖北 宜昌 443100)

[摘要] **目的** 探讨抗菌药物使用强度(AUD)对半年后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率及医院感染金黄色葡萄球菌(HA-SA)耐药率的影响。**方法** 以半年为单位,统计 2012—2015 年各类 AUD、MRSA 检出率和 HA-SA 对各类抗菌药物的耐药率,采用相关分析和多元线性回归,分析 HA-SA 对各类抗菌药物的耐药率与同期上半年度各类 AUD 的相关性。**结果** 2012 年上半年—2015 年下半年,总 AUD 从 128.2 下降至 49.0,除碳青霉烯类 AUD 上升外,其他类别 AUD 均下降。2012 年下半年—2015 年下半年,收治住院患者 104 249 例,从 40 884 份病原学标本中分离金黄色葡萄球菌(SA)1 008 株,其中社区感染 857 株(85.02%),医院感染 151 株(14.98%)。HA-MRSA 分离率从 2012 年下半年的 31.25% 下降至 2015 年下半年的 12.50%;社区感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(CA-MRSA)分离率从 7.08% 上升至 16.08%,HA-SA 的耐药率普遍高于 CA-SA。HA-SA 对环丙沙星的耐药率持平,对左氧氟沙星的耐药率上升,对其他 8 种抗菌药物的耐药率均下降;CA-SA 对苯唑西林、环丙沙星、克林霉素、庆大霉素和左氧氟沙星的耐药率上升,对其他药物的耐药率下降;未检出耐万古霉素和利奈唑胺的 SA。HA-SA 对阿奇霉素和红霉素的耐药率与大环内酯类 AUD 相关,对克林霉素的耐药率与氨基糖苷类 AUD 相关,对庆大霉素的耐药率与大环内酯类 AUD 和总 AUD 相关。**结论** 抗菌药物选择性压力仍然是细菌产生耐药性的重要原因,降低 AUD 可减少 HA-MRSA 检出,降低 HA-SA 耐药率。

[关键词] 抗菌药物使用强度;医院感染金黄色葡萄球菌;社区感染金黄色葡萄球菌;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;耐药性;合理用药

[中图分类号] R181.3⁺2 R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)01-0036-05

Effect of antimicrobial use density on antimicrobial resistance rate of healthcare-associated *Staphylococcus aureus* half a year later

GUO De-fang, CHENG Chang-hui, FU Chun-jing, CAO Zhe-wei, XI Zu-lian (Yichang Yiling Hospital, Yichang 443100, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of antimicrobial use density (AUD) on the detection rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and antimicrobial resistance rate of healthcare-associated *Staphylococcus aureus* (HA-SA) half a year later. **Methods** From 2012 to 2015, all types of AUD, detection rate of MRSA, and antimicrobial resistance rate of HA-SA were calculated semiannually, correlation between antimicrobial resistance rate of HA-SA and all types of AUD in the same first half of year were analyzed with correlation analysis and multiple linear regression. **Results** From the first half of 2012 to the latter half of 2015, the total AUD declined from 128.2 to 49.0, except the AUD of carbapenems rose, AUD of other antimicrobial agents declined. From the latter half of 2012 to the latter half of 2015, 104 249 patients were admitted to the hospital, and 1 008 strains of SA were isolated from 40 884 specimens, 857 (85.02%) of which were community-associated SA (CA-SA) and 151 (14.98%) were HA-SA. Isolation rate of HA-MRSA declined from 31.25% in the latter half of 2012 to 12.50% in the latter half of 2015; isolation rate of CA-MRSA rose from 7.08% to 16.08%, resistance rate of HA-SA was gen-

[收稿日期] 2016-04-08

[基金项目] 宜昌市夷陵区 2012 年指导性科技计划项目(2012-28)

[作者简介] 郭德芳(1964-),女(汉族),湖北省宜昌市人,副主任护师,主要从事医院感染预防与控制研究。

[通信作者] 席祖莲 E-mail:1507837164@qq.com

erally higher than that of CA-SA. Antimicrobial resistance rate of HA-SA to ciprofloxacin remained the same, to levofloxacin increased, to 8 other antimicrobial agents all declined; resistance rates of CA-SA to oxacillin, ciprofloxacin, clindamycin, gentamicin, and levofloxacin increased, but to other antimicrobial agents declined; no SA strains was found to be resistant to vancomycin and linezolid. The resistance rate of HA-SA to azithromycin and erythrocin was correlated with the AUD of macrolides, resistance rate of HA-SA to clindamycin was correlated with the AUD of aminoglycosides, to gentamicin was correlated with the AUD of macrolides and the total AUD. **Conclusion** The selective pressure of antimicrobial agents is still the important cause of the occurrence of antimicrobial resistance, decreasing the AUD of antimicrobial agents will help for reducing the detection rate of HA-MRSA and drug resistance rate of HA-SA.

[Key words] antimicrobial use density; healthcare-associated *Staphylococcus aureus*; community-associated *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; drug resistance rate; rational antimicrobial use

[Chin J Infect Control, 2017, 16(1): 36-40]

抗菌药物不合理应用现象长期得不到纠正,细菌耐药稳步攀升,引起医学界、社会和政府的高度关注^[1],抗菌药物使用造成的选择性压力是导致细菌耐药的关键因素^[2]。我国于 2011 年开展抗菌药物临床应用专项整治,旨在加强抗菌药物应用管理,遏制细菌耐药率的增加。降低抗菌药物使用强度(antimicrobial use density, AUD)是抗菌药物临床应用专项整治的重要内容。AUD 是监测抗菌药物使用情况的最重要指标,能更准确地反映抗菌药物的消耗情况^[3],可以测算住院人群暴露于某种抗菌药物的广度和强度。许多学者^[2-6]研究了 AUD 与同期分离细菌耐药率的相关性,但对 AUD 与医院感染细菌耐药率关系鲜见报道。本文以半年为单位,统计分析 2012—2015 年每半年的 AUD,并与半年后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)检出率和医院感染金黄色葡萄球菌(healthcare-associated *Staphylococcus aureus*, HA-SA)耐药率进行相关性分析,以探讨降低 AUD 对半年后 MRSA 检出率和 HA-SA 耐药率的影响。

1 资料与方法

1.1 抗菌药物相关资料 以半年为单位,统计 2012—2015 年每半年本院抗菌药物消耗量,参照世界卫生组织(WHO)制定的限定日剂量(defined daily dose, DDD)值及国家卫生行政部门最新公布的《抗菌药物临床应用监测网药品字典及 DDD 值》确定各药物的 DDD。用药频度(defined daily doses, DDDs) = 某抗菌药物住院部年消耗量/该药的 DDD 值。AUD = (DDD_s/用药总人天数) × 100。

统计药物包括氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类、林可酰胺类、四环素类、青霉素类、碳青霉烯类、头孢菌素类、硝基咪唑类以及总 AUD。有缺失值或相关分析无统计学意义的抗菌药物未列入。

1.2 细菌耐药资料 微生物实验室收集临床送检的感染部位标本,采用法国生物梅里埃 ATB 微生物鉴定分析系统和 API 板条进行菌株鉴定。按照《全国临床检验操作规程》^[7]规定的方法进行药敏试验,药敏结果按美国临床实验室标准化协会(CLSI) 2012—2015 年 K-B 法标准判断。血琼脂平板、巧克力平板为郑州安图生物有限公司产品,质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 25923。以半年为单位,统计 2012 年下半年—2015 年每半年 HA-SA (从入院 48 h 后发生感染患者分离的 SA)对阿奇霉素、苯唑西林、复方磺胺甲噁唑、红霉素、环丙沙星、克林霉素、氯霉素、青霉素、庆大霉素和左氧氟沙星共 10 种抗菌药物的耐药率(不包括中介)。同一患者同一部位相同菌株及其药敏只统计第 1 株菌的结果。

1.3 统计方法 应用 SAS 9.3 统计软件,将半年前 AUD 与半年后 HA-SA 耐药率进行 Pearson 相关和 Spearman 相关分析;以耐药率为因变量,以相关分析中有统计学意义的 AUD 为自变量进行多元线性回归分析;将 2012 年下半年和 2015 年下半年 CA-MRSA、HA-MRSA 分离率,以及社区感染金黄色葡萄球菌(community-associated *Staphylococcus aureus*, CA-SA, 从入院 48 h 以内感染患者标本中分离的 SA)和 HA-SA 对 10 种抗菌药物的耐药率分别进行卡方检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。耐药率无变化的试验药物(如万古霉素和利奈唑胺耐药率始终为 0)未进行分析。

2 结果

2.1 不同类别 AUD 2012 年上半年—2015 年下半年,总 AUD 由 128.2 下降至 49.0,除碳青霉烯类的 AUD 略有上升外,其他 AUD 均明显下降。见图 1(按 2012 年上半年各类 AUD 值降序排列)。

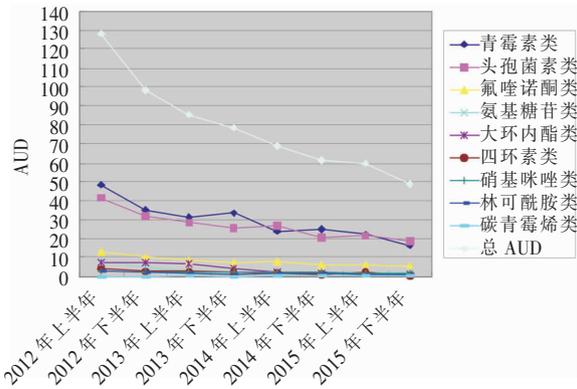


图 1 2012—2015 年各类抗菌药物使用强度

Figure 1 AUD of all kinds of antimicrobial agents in 2012 - 2015

2.2 金黄色葡萄球菌 (SA) 及 MRSA 分离率

2012 年下半年—2015 年下半年,共收治住院患者 104 249 例,从 40 884 份病原学标本中分离 SA 1 008 株,其中 HA-SA 151 株,占 14.98%,CA-SA 857 株,占 85.02%。2012 年下半年—2015 年每半年医院、社区 SA 及 MRSA 检出情况见表 1。与 2012 年下半年比较,2015 年下半年 MRSA 总分离率和社区感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (community-associated MRSA, CA-MRSA) 分离率呈上升趋势,医院感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (healthcare-associated MRSA, HA-MRSA) 分离率呈下降趋势。见图 2。

2.3 HA-SA 与 CA-SA 对抗菌药物耐药率 2012 年下半年—2015 年下半年,HA-SA 对 10 种抗菌药物的耐药率普遍高于 CA-SA,但除对环丙沙星的耐药率持平和对左氧氟沙星的耐药率上升外,对另外 8 种抗菌药物的耐药率均下降。CA-SA 对苯唑西林、环丙沙星、克林霉素、庆大霉素和左氧氟沙星的耐药率上升,对其他药物的耐药率下降,未检出对万古霉素和利奈唑胺耐药的 SA。见图 3~4(不包括万古霉素和利奈唑胺)。

2.4 HA-SA 耐药率与 AUD 相关性分析 将

表 1 2012 年下半年—2015 年下半年医院和社区 SA、MRSA 检出情况(株)

Table 1 Detection of SA and MRSA from the latter half of 2012 to the latter half of 2015

时间	SA	CA-SA	CA-MRSA	HA-SA	HA-MRSA
2012 年下半年	129	113	8	16	5
2013 年上半年	159	128	20	31	11
2013 年下半年	125	104	11	21	4
2014 年上半年	152	125	9	27	8
2014 年下半年	152	124	26	28	7
2015 年上半年	132	120	15	12	1
2015 年下半年	159	143	23	16	2
合计	1 008	857	112	151	38

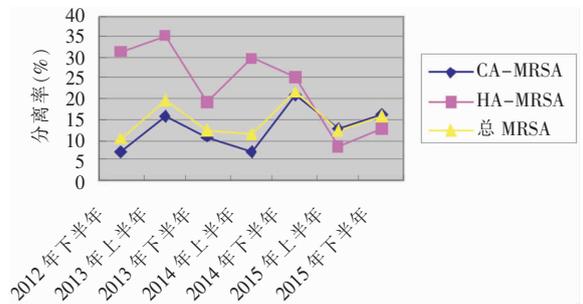


图 2 2012 年下半年—2015 年下半年 MRSA 分离率变化趋势

Figure 2 Changing trend in MRSA isolation rates from the latter half of 2012 to the latter half of 2015

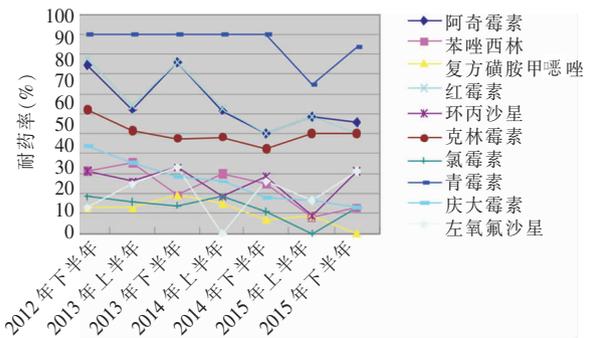


图 3 2012 年下半年—2015 年下半年 HA-SA 对抗菌药物的耐药率变化趋势

Figure 3 Changing trend in antimicrobial resistance rates of HA-SA from the latter half of 2012 to the latter half of 2015

2012—2015 年每半年 HA-SA 对各类抗菌药物的耐药率与同期上半年度各类 AUD 进行相关性分析,结果显示,HA-SA 对阿奇霉素的耐药率与大环内酯类 AUD 呈正相关,对红霉素的耐药率与氨基糖苷类、大环内酯类、青霉素类及总 AUD 呈正相关,对克林霉素的耐药率与氨基糖苷类、氟喹诺酮类、林可酰胺类、青霉素类及总 AUD 呈正相关,对氯霉素

的耐药率与四环素类 AUD 呈正相关,对青霉素的耐药率与大环内酯类、氟喹诺酮类、林克酰胺类、头孢菌素类及总 AUD 呈正相关;HA-SA 对庆大霉素的耐药率与除氨基糖苷类外的其他所有抗菌药物 AUD、总 AUD 呈正相关,与碳青霉烯类 AUD 呈负相关。见表 2。HA-SA 对苯唑西林、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率与 AUD 无相关性。

2.5 HA-SA 耐药率与 AUD 多元线性回归分析

将 2012—2015 年 HA-SA 对各类抗菌药物的耐药率为应变量,以相关分析中有统计学意义的各类 AUD(同期上半年度)为自变量进行多元线性回归分析,结果显示,HA-SA 对阿奇霉素和红霉素的耐药率与大环内酯类 AUD 呈正相关,对克林霉素的耐药率与氨基糖苷类的 AUD 呈正相关,对氯霉素的耐药率与四环素的 AUD 呈正相关,对庆大霉素的耐药

率与大环内酯类和总 AUD 呈正相关。见表 3。

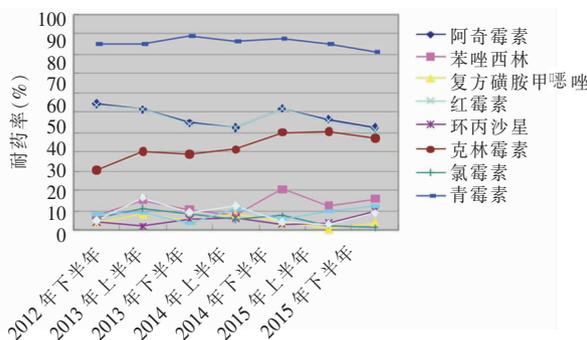


图 4 2012 年下半年—2015 年下半年 CA-SA 对抗菌药物的耐药率变化趋势

Figure 4 Changing trend in antimicrobial resistance rates of CA-SA from the latter half of 2012 to the latter half of 2015

表 2 2012—2015 年 HA-SA 耐药率与 AUD 的相关性分析结果(相关系数/P)

Table 2 Correlation between antimicrobial resistance rates of HA-SA and AUD in 2012 - 2015(correlation coefficient/P)

抗菌药物类别	阿奇霉素(n=145)	红霉素(n=151)	克林霉素(n=151)	氯霉素(n=151)	青霉素(n=149)	庆大霉素(n=150)
氨基糖苷类		0.775 ^a /0.041	0.775 ^a /0.041			
大环内酯类	0.770/0.043	0.833/0.020			0.757 ^a /0.049	0.929/0.003
氟喹诺酮类			0.769 /0.043		0.802 ^a /0.030	0.952/0.001
林可酰胺类			0.780/0.039			0.804/0.029
四环素类				0.767/0.044		0.908/0.005
青霉素类		0.797/0.032	0.820/0.024			0.968/0.000
碳青霉烯类						-0.893/0.007
头孢菌素类					0.802 ^a /0.030	0.941/0.002
硝基咪唑类						0.780/0.039
合计		0.788/0.036	0.791/0.034		0.757 ^a /0.049	0.981/<0.01

注:a 为 Spearman 相关系数,其他为 Pearson 相关系数

表 3 2012—2015 年 HA-SA 耐药率与 AUD 多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis on antimicrobial resistance rates of HA-SA and AUD in 2012 - 2015

应变量	自变量	偏回归系数	标准化偏回归系数	t	P	决定系数
阿奇霉素	大环内酯类	4.052	0.770	2.70	0.043	0.593
红霉素	大环内酯类	4.834	0.833	3.37	0.020	0.694
克林霉素	氨基糖苷类	2.123	0.893	4.43	0.007	0.797
氯霉素	四环素类	5.471	0.767	2.67	0.044	0.588
庆大霉素	大环内酯类	1.331	0.322	3.18	0.034	0.027
	总 AUD	0.319	0.7032	6.95	0.002	0.963

3 讨论

抗菌药物应用与细菌耐药性的关系十分复杂,国内外学者进行了大量的研究^[2-6]。有学者认为,抗菌药物不合理应用导致耐药是由于它增加了耐药选择性压力^[1],限制抗菌药物用量以降低选择性压力,依然是目前公认的策略,但是多数研究显示仅在耐

药菌医院感染暴发时有效,而非普遍有效^[8]。本研究印证了此观点,即降低住院患者 AUD,使半年后 HA-SA 对多数抗菌药物的耐药率和 HA-MRSA 检出率下降,但同期 CA-SA 对半数试验药物的耐药率和 CA-MRSA 检出率却增加,医院抗菌药物的消耗量是同期细菌感染和耐药性的结果,而不是原因。在医院内 AUD 大幅下降的同时,社区和食物源性滥用抗菌药物现象仍未得到有效遏制。

2002—2015 年,大环内酯类 AUD 由 7.2 降至 1.5。半年后,HA-SA 对红霉素的耐药率由 87.50% 下降至 50.00%,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.236, P = 0.022$);HA-SA 对阿奇霉素的耐药率从 84.62% 降至 56.25%。同时,多元线性回归分析显示,HA-SA 对阿奇霉素、红霉素和庆大霉素的耐药率下降均与大环内酯类 AUD 下降呈正相关。抗生素作用靶位改变是葡萄球菌对大环内酯类的主要耐药机制之一,由基因 *erm* (erythromycin ribosome methylase, 红霉素核糖体甲基化酶) 介导,大环内酯类抗生素作为诱导剂可通过衰减机制诱导 *erm* 基因表达而产生耐药^[9]。

克林霉素主要用于革兰阳性菌和厌氧菌感染,也用于对青霉素类过敏患者清洁切口手术部位感染的预防。因为应用广泛,HA-SA 对其耐药率处于较高水平(42.86%~62.50%),但随着林可酰胺类(克林霉素)AUD 的下降,HA-SA 对克林霉素的耐药率从 2012 年上半年的 62.50% 降至 2015 年下半年的 50.00%,而 CA-SA 对克林霉素的耐药率则从 30.97% 上升至 46.85%。多元线性回归分析显示,HA-SA 对克林霉素的耐药率与氨基糖苷类 AUD 相关,可能与主动泵出机制有关。

本院分离的 SA 对氯霉素的耐药率在 0~18.75%。氯霉素由于其骨髓抑制作用,在临床应用较少,本院主要用于神经外科手术合并感染患者。多元线性回归分析显示,氯霉素的耐药率与四环素类 AUD 相关。多西环素和米诺环素由于临床应用时间较短(属于“新药”),不需做皮试,在临床使用强度较大,可能对葡萄球菌的耐药率产生影响。

SA 对氨基糖苷类药物的主要耐药机制是^[9]细菌产生氨基糖苷类抗生素修饰酶,对进入细菌内的药物分子进行修饰,使之失去生物活性而拮抗药物。阿米卡星对氨基糖苷钝化酶稳定,对庆大霉素耐药的 SA 仍具有抗菌活性,阿米卡星使用强度从 2012 年上半年的 0.64 上升至 2015 年上半年的 1.28(增长 2 倍),使产氨基糖苷钝化酶的 SA 生长和传播受到抑制,降低了 HA-SA 的耐药率。

本研究中,HA-SA 对氟喹诺酮类药物的耐药率表现为持平(环丙沙星)和增加(左氧氟沙星),多元线性回归未显示其与 AUD 有关。可能与氟喹诺酮类抗菌药物临床应用时间长,在本院应用非常广泛,而且喹诺酮类药物耐药菌的来源通常有医源性、动物源性和食源性,其耐药性可藉质粒、转座子在细菌之间传播,耐药菌又可通过手及物品在人与人之

间传播^[10]有关。

抗菌药物耐药的发生与传播机制十分复杂^[1]。抗菌药物消耗量与其耐药存在关联,但并非绝对。由于细菌的耐药率是通过计算临床分离细菌中耐药或敏感细菌比例得出的,仅代表临床实验室所分离细菌的情况^[11],结果可能存在偏倚。同时由于研究的时间较短,其耐药率下降趋势的稳定性有待进一步观察。由于研究的方法不同,也不便和其他研究结果^[2-6]进行比较。但本次研究表明,抗菌药物选择性压力仍然是细菌产生耐药性的重要原因,临床可以考虑通过降低 AUD,延缓细菌耐药性。同时,要有效遏制细菌耐药趋势和减少医院获得性耐药菌感染的发生和传播,除了合理应用抗菌药物(如对感染尽早开始经验性治疗^[1]、采取“降阶梯”治疗策略、运用 PK/PD 原理指导临床用药和减少抗菌药物暴露时间)外,还应加强手卫生、消毒隔离等感染防控措施的落实。

[参 考 文 献]

- [1] 何礼贤. 抗菌药物合理应用的宏观和微观问题[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版),2007,28(10):1-9.
- [2] 黄健,曾海萍,李珂佳,等. 某院近 10 年革兰阳性菌耐药率与抗菌药物使用相关性分析[J]. 中国新药杂志,2014,23(3):360-368.
- [3] 章小敏,叶爱菊,罗良剑,等. ICU 细菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(10):2442-2444.
- [4] 谢少玲,李平,刘永刚,等. 抗菌药物使用强度与金黄色葡萄球菌耐药率的相关性分析[J]. 解放军药学报,2015,31(2):167-169.
- [5] 于勇,蒋伟,朱静,等. 临床抗菌药物使用强度与病原菌耐药水平关系的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(16):4036-4038.
- [6] Kärpänoja P, Nyberg ST, Bergman M, et al. Connection between trimethoprim-sulfamethoxazole use and resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(7):2480-2485.
- [7] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:737-753.
- [8] 何礼贤. 喹诺酮类抗菌药物的耐药现状、恰当评价和合理使用[J]. 国外医药抗生素分册,2015,36(6):249-255.
- [9] 黄革,周晓红. 金黄色葡萄球菌抗菌药物耐药分子机制的研究进展[J]. 热带医学杂志,2008,8(8):873-876.
- [10] 梁建生,王斌,江元山,等. 耐喹诺酮类药物金黄色葡萄球菌研究进展[J]. 中国感染控制杂志,2012,11(2):154-157.
- [11] 杨继勇,刘杰,韩黎. 细菌耐药现象多侧面解读与理解[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(1):238-240.