

肺炎克雷伯菌耐药与抗菌药物使用强度现况及其关联分析

陈 菲^{1,2}, 王 璐², 王 静¹

[摘要] **目的:** 分析肺炎克雷伯菌(KPN)耐药性, 抗菌药物使用情况及它们之间的关联, 为临床用药提供建议。 **方法:** 采用回顾性调查方法, 选取 2017-2018 年住院病人分离到的 KPN, 统计分析 KPN 检出率、耐药率, 住院病人抗菌药物使用强度(AUD), 用 Spearman 相关法分析 AUD 与耐药率之间的关系。 **结果:** 2018 年 1 季度产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的 KPN 检出率低于 2017 年同期($P < 0.05$); 2018 年 1 季度、4 季度、全年耐碳青霉烯类药物 KPN(CRKP)检出率高于 2017 年同期($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。 2018 年 KPN 对头孢唑林的耐药率较 2017 年下降($P < 0.01$); 2018 年 KPN 对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢他啶、头孢曲松、头孢替坦、头孢吡肟、庆大霉素、阿米卡星、环丙沙星、复方新诺明、妥布霉素、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率与 2017 年相比均有上升($P < 0.05 \sim P < 0.01$); KPN 对厄他培南耐药率由 2017 年 0% 上升至 2018 年 17.9% ($P < 0.01$)。 AUD 数值较高的抗菌药物有头孢硫脒、头孢吡钠、哌拉西林他唑巴坦、头孢西丁、左氧氟沙星。 2018 年第一代、第二代头孢菌素, 含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂及碳青霉烯类药物的 AUD 较 2017 年均有所下降, 尤其以头孢吡钠和头孢替安下降明显。 第二代头孢菌素的 AUD 与 KPN 对头孢唑林耐药率呈正相关关系, 与氨苄西林、头孢替坦、厄他培南耐药率呈负相关关系($P < 0.05 \sim P < 0.01$); 头孢曲松钠的 AUD 与 KPN 对头孢替坦耐药率呈正相关关系($P < 0.05$); 头孢哌酮舒巴坦钠的 AUD 与 KPN 对氨苄西林、头孢替坦、厄他培南、阿米卡星耐药率呈正相关关系($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 与头孢唑林呈负相关关系($P < 0.05$); 碳青霉烯类药物的 AUD 与 KPN 对氨苄西林舒巴坦及复方新诺明的耐药率呈负相关关系($P < 0.05$)。 **结论:** KPN 耐药情况日渐严重, CRKP 检出率升高, KPN 耐药率与抗菌药物使用强度存在一定相关性, 需合理使用抗菌药物, 遏制耐药性的产生。

[关键词] 肺炎克雷伯菌; 耐药率; 检出率; 抗菌药物使用强度

[中图分类号] R 378.996

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.08.032

Drug resistance to *Klebsiella pneumoniae* and use density of antibacterial agents, and their correlation analysis

CHEN Fei^{1,2}, WANG Lu², WANG Jing¹

(1. Department of Epidemiology and Biostatistic, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei Anhui 230032; 2. Department of Hospital Infection Management, Lu'an Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Lu'an Anhui 237000, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* (KPN) and use density of antibacterial agents, and their correlation, and provide recommendation for clinical use of antibacterial drugs. **Methods:** The detection rate and drug resistance of KPN, and antibiotics use density (AUD) in the inpatients from 2017 to 2018 were retrospectively analyzed, and the correlation of AUD with drug resistance rate was investigated using Spearman correlation analysis. **Results:** The detection rate of KPN of producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the first quarter of 2018 was lower than that in the same period of 2017 ($P < 0.05$). The detection rates of carbapenem-resistant KPN (CRKP) of producing ESBLs in the first and fourth quarter, and full year of 2018 were higher than that in the same period of 2017 ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The drug resistance rate of KPN to cefazolin in 2018 decreased compared with that in 2017 ($P < 0.01$). In 2018, the drug resistance rates of KPN to ampicillin, ampicillin/sulbactam, ceftazidime, ceftriaxone, cefotetan, cefepime, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, SMZ-TMP, tobramycin, imipenem and piperacillin/tazobactam were significantly higher than those in 2017 ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The drug resistance rate of KPN to erapenem increased from 0% in 2017 to 17.9% in 2018 ($P < 0.01$). The antibiotics with high AUD value included ceftiamidone, cefuroxime sodium, piperacillin tazobactam, cefoxitin and levofloxacin. In 2018, the AUD of the first and second generation cephalosporins, compound preparations containing β -lactamase

inhibitors and carbapenems decreased compared with that in 2017, especially the decline of cefuroxime sodium and cefotiam was obvious. The AUD of the second generation cephalosporin was positively correlated with the drug resistance rate of KPN to cefazolin, and negatively correlated with the drug resistance rate of ampicillin, cefotetan and ertapenem ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The AUD of ceftriaxone sodium was positively correlated with the drug resistance rate

[收稿日期] 2019-03-01 **[修回日期]** 2019-06-30

[基金项目] 安徽省教育厅自然科研项目(KJ2017A164)

[作者单位] 1. 安徽医科大学 公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 安徽 合肥 233032; 2. 安徽医科大学附属六安医院 医院感染管理办公室, 237000

[作者简介] 陈 菲(1984-), 女, MPH 研究生。

[通信作者] 王 静, 教授. E-mail: jwang2006@126.com

of KPN to ceftetan ($P < 0.05$), the AUD of ceftriaxone sulbactam sodium was positively correlated with the drug resistance rate of KPN to ampicillin, ceftetan, ertapenem and amikacin ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), and negatively correlated with cefazolin ($P < 0.05$). The AUD of carbapenems was negatively correlated with the drug resistance rate of KPN to ampicillin sulbactam and trimoxazole ($P < 0.05$).

Conclusions: The drug resistance of KPN is becoming more and more serious, and the detection rate of CRKP is increasing. There is a certain correlation between drug resistance rate of KPN and AUD. It is necessary to use antibiotics reasonably and curb the occurrence of drug resistance.

[**Key words**] *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance rate; detection rate; antibiotics use density

肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, KPN) 广泛分布于自然界的水和土壤中, 是人类呼吸道的常居菌, 在人和动物肠道内也常见, 是一种条件致病菌^[1]。KPN 不仅导致呼吸系统、泌尿系统感染, 也是肝脓肿最常见的致病菌^[2], 它的感染与人类白细胞抗原 I 类分子 B27 在强直性脊柱炎发病机制中也有关联^[3]。2014 年一项横断面研究调查了 1 766 所医院^[4], 引起的医院感染居第三位, 也会引起院感暴发^[5]。KPN 对碳青霉烯类药物耐药率的增加^[6], 给治疗带来了困难。既往关于 KPN 的研究多集中在描述其临床分布特点、耐药性变化趋势、耐药机制等方面, 而抗菌药物使用强度与 KPN 耐药率之间的关联研究较少, 暴露于某些抗菌药物下, KPN 的耐药性将会发生何种变化尚不清晰^[13]。本研究为了解 KPN 耐药性变化情况与抗菌药物使用强度之间的关联, 促进医师合理使用抗菌药物, 减少耐药菌的产生, 提高医疗质量, 对我院 KPN 检出率、耐药率和抗菌药物使用强度 (antibiotics use density, AUD) 进行回顾性分析, 并进一步分析 AUD 与检出率、耐药率之间的相关性。现作报道。

1 资料与方法

1.1 细菌来源^[14]、检出率及耐药率计算方法 选择 2017 - 2018 年我院检验科收集全院住院病人送检的标本进行细菌培养及药敏分析, 报告 1 632 株 KPN。采用 Vitek compact 2 全自动微生物分析系统及配套的药敏卡进行菌种鉴定及临床常用抗菌药物对菌株的最低抑菌浓度 (MIC) 检测, 试验操作及折点判断依据美国临床实验室标准化研究所标准操作规程 (CLSI-M100-27) 进行。KPN 有两种耐药类型, 分别是产超广谱 β -内酰胺酶 (extended spectrum β -lactamases, ESBLs) 的 KPN 和耐碳青霉烯类药物 KPN (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP), 检出率计算方法参考《医院感染监测基本数据集及质量控制指标集实施指南 (2016 版)》^[7] 中的方法, 不同耐药类型 KPN 检出率 (%) = [检出

例次数/同属细菌检出例次数] $\times 100\%$ ^[15]。使用 WHONET 软件统计耐药率, 软件自动剔除同一病人相同标本检出的相同细菌。KPN 对抗菌药物的耐药率 (%) = [KPN 对该种抗菌药物药敏试验结果为耐药的次数/ KPN 对该种抗菌药物进行药敏试验的次数] $\times 100\%$ 。

1.2 AUD 的测算 统计 2017 - 2018 年住院病人使用的抗菌药物, 抗菌药物种类包括第一、二、三、四代头孢菌素, 氨基糖苷类, 喹诺酮类, 含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂, 其他 β -内酰胺类, 碳青霉烯类药物; 用药方式包括口服、静脉用药、肌肉注射等全身用药方式, 外用、滴眼等局部用药方式不纳入统计。由我院药学部数据集成平台中导出抗菌药物使用频度 (DDDs), 从病案室统计出院病人床日数, 计算 AUD, 单位为: DDD/100 人/天。计算公式为, $AUD = DDDs \times 100 / \text{出院病人占床日数}$ 。

1.3 统计学方法 采用 χ^2 检验和相关分析。

2 结果

2.1 2017 - 2018 年 KPN 检出率比较 2018 年 1 季度产 ESBLs 的 KPN 检出率低于 2017 年同期 ($P < 0.05$); 2018 年 1 季度、4 季度、全年 CRKP 检出率高于 2017 年同期 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表 1)。

2.2 2017 - 2018 年抗菌药物耐药率比较 2018 年 KPN 对头孢唑林的耐药率较 2017 年下降 ($P < 0.01$); 2018 年 KPN 对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢他啶、头孢曲松、头孢替坦、头孢吡肟、庆大霉素、阿米卡星、环丙沙星、复方新诺明、妥布霉素、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率与 2017 年相比均有上升 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$); KPN 对厄他培南耐药率由 2017 年 0% 上升至 2018 年 17.9% ($P < 0.01$) (见表 2)。

2.3 2017 - 2018 年 AUD 比较 AUD 数值较高的抗菌药物有头孢硫脒、头孢呋辛钠、哌拉西林他唑巴坦、头孢西丁、左氧氟沙星。2018 年第一代、第二代

表 1 2017-2018 年 KPN 检出率比较

时间	菌株数	产 ESBLs 的 KPN				CRKP			
		阳性株数	检出率/%	χ^2	<i>P</i>	阳性株数	检出率/%	χ^2	<i>P</i>
2017 年 1 季度	107	22	20.6	6.20	<0.05	13	12.1	5.49	<0.05
2018 年 1 季度	147	14	9.5			35	23.8		
2017 年 2 季度	172	22	12.8	0.02	>0.05	51	29.7	2.75	>0.05
2018 年 2 季度	226	30	13.3			85	37.6		
2017 年 3 季度	213	38	17.8	0.45	>0.05	37	17.4	1.74	>0.05
2018 年 3 季度	322	65	20.2			71	22.0		
2017 年 4 季度	166	38	22.9	2.46	>0.05	19	11.4	18.48	<0.05
2018 年 4 季度	279	47	16.8			81	29.0		
2017 年	658	120	18.2	1.38	>0.05	120	18.2	20.20	<0.01
2018 年	974	156	16.0			272	27.9		

头孢菌素,含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂及碳青霉烯类药物的 AUD 较 2017 年均有所下降,尤其以头孢吡辛钠和头孢替安下降明显(见表 3)。

2.4 AUD 与检出率、耐药率相关性 未发现第一、二、三、四代头孢菌素,氨基糖苷类,喹诺酮类,含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂,其他 β -内酰胺类,碳青霉烯类药物的 AUD 与产 ESBLs 的 KPN 和 CRKP 检出率存在正相关。

AUD 与耐药率做相关性分析,可见第二代头孢菌素的 AUD 与 KPN 对头孢唑啉耐药率呈正相关关

系,与氨苄西林、头孢替坦、厄他培南耐药率呈负相关关系($P < 0.05 \sim P < 0.01$);头孢曲松钠的 AUD 与 KPN 对头孢替坦耐药率呈正相关关系($P < 0.05$);头孢哌酮舒巴坦钠的 AUD 与 KPN 对氨苄西林、头孢替坦、厄他培南、阿米卡星耐药率呈正相关关系($P < 0.05 \sim P < 0.01$),与头孢唑啉呈负相关关系($P < 0.05$);碳青霉烯类药物的 AUD 与 KPN 对氨苄西林舒巴坦及复方新诺明的耐药率呈负相关关系($P < 0.05$)(见表 4)。

表 2 2017-2018 年抗菌药物耐药率(%)

药物	2017 年 1 季度	2017 年 2 季度	2017 年 3 季度	2017 年 4 季度
氨苄西林	87.3(96/110)	84.8(134/158)	85.9(176/205)	87.7(150/171)
氨苄西林/舒巴坦	36.4(40/110)	47.2(75/159)	46.3(95/205)	33.9(58/171)
氨曲南	30.0(33/110)	40.3(64/159)	33.2(68/205)	26.3(45/171)
头孢他啶	28.2(31/110)	35.8(57/159)	27.3(56/205)	17.5(30/171)
头孢曲松	33.6(37/110)	44.7(71/159)	40.0(82/205)	32.7(56/171)
头孢替坦	5.5(6/110)	6.3(10/159)	7.3(15/205)	7.0(12/171)
头孢唑啉	100.0(37/37)	100.0(75/75)	98.9(87/88)	98.3(58/59)
头孢吡肟	17.3(19/110)	24.5(39/159)	22.0(45/205)	16.4(28/171)
阿米卡星	7.3(8/110)	5.7(9/159)	4.9(10/205)	5.3(9/171)
庆大霉素	21.8(24/110)	37.7(60/159)	25.4(52/205)	19.3(33/171)
环丙沙星	26.4(29/110)	41.5(66/159)	29.3(60/205)	23.4(40/171)
左氧氟沙星	—	—	—	42.9(3/7)
呋喃妥因	—	—	—	—
复方新诺明	27.3(30/110)	40.9(65/159)	38.5(79/205)	29.8(51/171)
妥布霉素	17.3(19/110)	33.3(53/159)	20.0(41/205)	10.5(18/171)
亚胺培南	14.5(16/110)	29.6(47/159)	19.5(40/205)	11.1(19/171)
厄他培南	0.0(0/93)	0.0(0/111)	0.0(0/159)	0.0(0/150)
哌拉西林/他唑巴坦	14.5(16/110)	28.9(46/159)	20.0(41/205)	11.1(19/171)

续表 2

药物	2018 年 1 季度	2018 年 2 季度	2018 年 3 季度	2018 年 4 季度	2017 年	2018 年	χ^2	P
氨苄西林	87.9(131/149)	90.4(207/229)	91.7(297/324)	92.7(253/273)	86.3(556/644)	91.1(888/975)	9.04	<0.01
氨苄西林/舒巴坦	42.7(64/150)	56.3(129/229)	48.8(158/324)	49.8(136/273)	41.6(268/645)	49.9(487/976)	10.87	<0.01
氨基苄	27.6(29/105)	—	—	41.8(112/268)	32.6(210/645)	37.8(141/373)	2.88	>0.05
头孢他啶	31.3(47/150)	45.9(105/229)	29.6(96/324)	40.3(110/273)	27.0(174/645)	36.7(358/976)	16.59	<0.01
头孢曲松	34.0(51/150)	51.5(118/229)	40.7(132/324)	45.4(124/273)	38.1(246/645)	43.5(425/976)	4.68	<0.05
头孢替坦	24.0(36/150)	31.9(73/229)	16.0(52/324)	27.8(76/273)	6.7(43/645)	24.3(237/976)	84.34	<0.01
头孢唑啉	86.7(52/60)	63.5(122/192)	52.2(143/274)	59.6(127/213)	99.2(257/259)	60.1(444/739)	140.60	<0.01
头孢吡肟	28.0(42/150)	35.8(82/229)	21.3(69/324)	35.5(97/273)	20.3(131/645)	29.7(290/976)	17.86	<0.01
阿米卡星	18.0(18/100)	31.9(73/229)	14.9(48/323)	30.8(84/273)	5.6(36/645)	24.1(223/925)	94.69	<0.01
庆大霉素	30.0(45/150)	41.0(94/229)	29.9(97/324)	39.2(107/273)	26.2(169/645)	35.1(343/976)	14.37	<0.01
环丙沙星	36.0(54/150)	46.7(107/229)	30.0(97/323)	43.6(119/273)	30.2(195/645)	38.7(377/975)	12.09	<0.01
左氧氟沙星	32.7(49/150)	45.9(105/229)	25.3(82/324)	39.9(109/273)	42.9(3/7)	35.3(345/976)	0.17	>0.05
呋喃妥因	39.5(15/38)	41.6(82/197)	32.6(14/43)	37.0(10/27)	—	39.7(121/305)	—	—
复方新诺明	26.0(39/150)	45.4(104/229)	45.7(148/324)	48.4(132/273)	34.9(225/645)	43.3(423/976)	11.57	<0.01
妥布霉素	28.0(42/150)	39.7(91/229)	21.6(70/324)	36.0(98/272)	20.3(131/645)	30.9(301/975)	22.14	<0.01
亚胺培南	25.3(38/150)	36.7(84/229)	21.3(69/324)	28.6(78/273)	18.9(122/645)	27.6(269/976)	15.86	<0.01
厄他培南	6.0(7/117)	25.4(47/185)	16.6(50/301)	19.6(47/240)	0.0(0/513)	17.9(151/843)	—	<0.01
哌拉西林/他唑巴坦	25.5(38/149)	38.4(88/229)	21.6(70/324)	29.8(81/272)	18.9(122/645)	28.4(277/974)	18.96	<0.01

表 3 2017—2018 年 AUD 比较(单位:每天 DDD/100 人)

药物	2017 年 1 季度 (151 041) *	2017 年 2 季度 (171 835) *	2017 年 3 季度 (180 820) *	2017 年 4 季度 (174 070) *	2018 年 1 季度 (173 913) *	2018 年 2 季度 (183 128) *	2018 年 3 季度 (183 734) *	2018 年 4 季度 (188 333) *	2017 年 (677 766) *	2018 年 (729 108) *
第一代头孢菌素	8.27	4.41	1.27	2.49	4.07	2.82	3.21	2.99	3.94	3.26
头孢克洛	0.26	0.19	0.21	0.28	0.27	0.17	0.17	0.21	0.24	0.20
头孢拉定	0.16	0.09	0.06	0.06	0.11	0.11	0.06	0.06	0.09	0.08
头孢硫脒	7.55	3.99	0.91	2.09	3.68	2.30	2.50	2.13	3.47	2.64
头孢唑林钠	0.30	0.15	0.09	0.06	0.01	0.24	0.48	0.59	0.14	0.34
第二代头孢菌素	10.07	10.81	9.13	9.66	9.02	7.31	4.27	4.65	9.90	6.26
头孢丙烯	0.25	0.09	0.19	0.21	0.13	0.06	0.08	0.09	0.18	0.09
头孢呋辛钠	7.48	7.83	5.92	6.34	7.09	5.84	3.19	3.39	6.86	4.84
头孢呋辛酯	0.04	0.15	0.15	0.07	0.10	0.05	0.08	0.05	0.10	0.07
头孢替安	2.30	2.75	2.88	3.04	1.70	1.36	0.91	1.11	2.76	1.26
第三代头孢菌素	2.25	2.33	2.17	2.70	2.31	2.65	2.39	2.60	2.37	2.49
头孢地尼	0.52	0.48	0.15	0.24	0.25	0.34	0.53	0.43	0.34	0.39
头孢曲松钠	1.46	1.59	1.72	2.05	1.83	2.10	1.69	2.04	1.71	1.92
头孢他啶	0.23	0.20	0.25	0.33	0.17	0.19	0.13	0.10	0.25	0.15
头孢他美酯	0.04	0.07	0.05	0.08	0.05	0.01	0.03	0.03	0.06	0.03
第四代头孢菌素	0.27	0.23	0.08	0.13	0.25	0.16	0.21	0.16	0.17	0.19
头孢吡肟	0.27	0.23	0.08	0.13	0.25	0.16	0.21	0.16	0.17	0.19
氨基糖苷类	0.17	0.20	0.25	0.27	0.22	0.32	0.27	0.24	0.22	0.26
阿米卡星	0.05	0.11	0.13	0.16	0.13	0.24	0.13	0.12	0.11	0.16
庆大霉素	0.09	0.06	0.09	0.08	0.08	0.05	0.13	0.10	0.08	0.09
替加环素	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	0.03	0.01	0.02	0.03	0.02
含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂	9.90	10.50	7.93	8.77	9.30	9.67	8.73	7.33	9.24	8.74
哌拉西林钠舒巴坦钠(4:1)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.12	0.15	0.00	0.18

续表 3

哌拉西林钠他唑巴坦钠	8.86	9.65	6.90	7.76	7.91	8.07	7.39	5.54	8.26	7.21
头孢哌酮钠舒巴坦钠	1.04	0.85	1.03	1.01	1.38	1.15	1.21	1.64	0.98	1.35
喹诺酮类	8.34	8.05	8.27	8.65	8.45	7.85	7.35	7.37	8.33	7.74
莫西沙星	2.33	2.48	2.84	3.21	1.55	2.64	1.98	3.47	2.73	2.43
诺氟沙星	0.05	0.04	0.04	0.05	0.06	0.03	0.08	0.02	0.05	0.05
左氧氟沙星	5.95	5.53	5.39	5.40	6.83	5.19	5.29	3.89	5.55	5.27
其他 β -内酰胺类	5.87	5.15	6.69	5.50	5.81	6.14	6.56	7.25	5.81	6.45
氨基南	0.04	0.01	0.02	0.04	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03
头孢西丁钠	5.83	5.14	6.66	5.46	5.77	6.12	6.53	7.22	5.78	6.42
碳青霉烯类	2.82	1.65	1.95	2.09	2.90	1.24	1.63	2.06	2.10	1.95
比阿培南	1.08	0.87	1.02	0.95	0.80	0.70	0.82	0.53	0.98	0.71
美罗培南	1.18	0.55	0.66	0.87	1.40	0.36	0.62	1.09	0.80	0.86
亚胺培南	0.55	0.23	0.27	0.27	0.70	0.18	0.19	0.44	0.32	0.37

注: * 示出院病人占床天数

表 4 AUD 与 KPN 对抗菌药物耐药率的相关性

KPN 对抗菌药物的耐药率	AUD							
	第二代头孢菌素		头孢曲松钠		头孢哌酮舒巴坦钠		碳青霉烯类抗菌药物	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
氨苄西林	-0.905	<0.01	—	—	0.857	<0.01	—	—
头孢替坦	-0.810	<0.05	0.738	<0.05	0.714	<0.05	—	—
头孢唑啉	0.970	<0.01	—	—	-0.755	<0.05	—	—
厄他培南	-0.837	<0.05	—	—	0.761	<0.05	—	—
阿米卡星	—	—	—	—	0.762	<0.05	—	—
氨苄西林/舒巴坦	—	—	—	—	—	—	-0.762	<0.05
复方新诺明	—	—	—	—	—	—	-0.738	<0.05

3 讨论

KPN 的耐药机制有产 ESBLs、碳青霉烯酶,形成生物膜等,我院分离的 CRKP 以携带 KPN 碳青霉烯酶-2 基因为主^[8]。本研究提示产 ESBLs 的 KPN 的检出率略有下降,但差异无统计学意义,而 CRKP 的检出率明显上升,差异有统计学意义,与李耘等^[9]的报道一致。CRKP 检出率的增加,意味着感染 CRKP 的病人人数增加,这部分病人的治疗难度加大、住院时间延长、可选择的药物较少、费用高昂、预后不良情况增多。本研究未发现产 ESBLs 的 KPN 检出率、CRKP 检出率与各类抗菌药物的使用强度有正相关,但张国兵等^[10]统计了 8 年的数据发现 CRKP 检出率与碳青霉烯类药物的用量有关^[8]。考虑原因有:(1)根据检出率的计算方法,统计检出率时未剔除病人重复检查的数据;(2)本研究跨度不长,仅有 2 年;(3)检出的产 ESBLs 的 KPN 部分为院外带入,与社区内使用抗菌药物也有关联。提示再次开展此类研究时为了减少统计误差,需调查个体

在社区内抗菌药物使用情况。

我院 2018 年 KPN 对多个药物的耐药率明显上升,尤其是哌拉西林他唑巴坦作为近年来治疗 KPN 的主要药物之一,2018 年耐药率为 28.4%,较 2017 年 18.9% 上升近 10 个百分点,尤其在 2018 年第二季度耐药率最高,达 38.1%,按照 2009 年国家原卫计委发布的文件^[11]要求,对主要目标细菌耐药率超过 30% 的抗菌药物,应及时将预警信息通报本机构医务人员。所以,KPN 对哌拉西林他唑巴坦耐药率上升的情况须要引起临床医师的重视,并通过发布细菌耐药预警信息、建议临床医师谨慎选择该药作为经验用药、根据药敏试验选择其它敏感药物等干预方式,减少它的使用量^[9]。头孢他啶及头孢曲松钠耐药率也升至 36.7%、43.5%,这些限制级抗菌药物耐药率的上升,势必会导致碳青霉烯类药物使用量的增加。统计后发现头孢哌酮舒巴坦的 AUD 不高,可以与哌拉西林他唑巴坦轮换用药,来缓解因抗菌药物选择性压力而产生的耐药性。2016 年欧洲耐药监测网报告^[12]有 3 个国家的 KPN 对碳青霉

烯类药物的耐药率超过了30%,其中希腊的耐药率最高,达到66.9%。胡付品等^[6]报道KPN对亚胺培南和美罗培南的耐药率,12年间上升了8倍,到2017年临床治疗此种细菌引起的感染,有近1/4的人亚胺培南和美罗培南无效。我院KPN对亚胺培南耐药率明显上升,2018年的耐药率为27.6%,对厄他培南的耐药率由2017年的0%升至2018年的17.9%,情况不容乐观。

在将AUD与耐药率做相关性分析时,头孢曲松钠的AUD与KPN对头孢替坦耐药率呈正相关关系;头孢哌酮舒巴坦钠的AUD与KPN对氨苄西林、头孢替坦、厄他培南、阿米卡星耐药率呈正相关关系。但碳青霉烯类药物及使用量最多的哌拉西林他唑巴坦的AUD与KPN的耐药率并未发现有正相关,这可能与该种细菌的耐药特点、耐药性延迟出现有关,本研究的时间跨度不长,无法体现这种相关性,这是本研究的不足之处。何乐等^[13]统计了10年的数据发现KPN对哌拉西林钠/他唑巴坦钠的耐药率与含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂的AUD呈明显正相关关系,但未发现对碳青霉烯类药物的耐药率与AUD有关。姚屹瑾等^[14]统计了13年的数据,发现KPN对亚胺培南、美罗培南的耐药率与它们的AUD呈正相关。由此可以看出,抗菌药物的用量与KPN的耐药存在一定的关系,但短期内无法体现这种相关性,这种影响是长远且严重的。

动物感染细菌后,使用抗菌药物也会产生耐药,在抗菌药物耐药性的传播中发挥了作用^[15]。所以抗菌药物管理的范围同样包括动物。一项研究^[16]在瑞典首次报告了自病人体内检出的KPN与医院周围水环境中发现的KPN具有相似性。SEEKATZ等^[17]发现长期住院的危重病人是CRKP定植的高风险人群。阻断耐药菌在环境中传播对控制KPN耐药性增加同样重要。目前已有科学家在着手研制预防KPN和铜绿假单胞菌的疫苗^[18]。

综上所述,KPN耐药情况日渐严重,加强抗菌药物的管理刻不容缓,其他降低耐药性方法还需进一步研究。

(致谢:感谢安徽医科大学公共卫生学院数据科学中心提供的帮助,同时感谢安徽医科大学附属六安医院检验科细菌室和药学部对本文的支持!)

[参 考 文 献]

- [1] 周庭银,章强强. 临床微生物学诊断与图解[M]. 上海:上海科学技术出版社,2017:347.
- [2] 张成龙,郭晶晶,贾天野,等. 75例细菌性肝脓肿临床和病原

学特点分析[J]. 传染病信息,2014,27(3):157.

- [3] ZHANG L,ZHANG YJ,CHEN J, *et al.* The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: A systematic review[J]. *Microb Pathog*,2018,117:49.
- [4] 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.
- [5] 张海峰,姚静,杜兴冉,等. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌医院暴发流行的耐药机制及同源性研究[J]. *中华医院感染学杂志*,2016,26(22):5041.
- [6] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*,2018,18(3):241.
- [7] 付强,刘运喜. 医院感染监测基本数据集及质量控制指标集实施指南(2016版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:143.
- [8] 王璐,高绪锋,张凤丽,等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药基因检测及其同源性分析[J]. *蚌埠医学院学报*,2019,44(1):107.
- [9] 李耘,吕媛,郑波,等. 中国细菌耐药监测研究2015-2016革兰氏阴性菌监测报告[J]. *中国临床药理学杂志*,2017,33(23):199.
- [10] 张国兵,毛小红,吴志强,等. 肺炎克雷伯菌耐药与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2017,27(11):2427.
- [11] 医政司. 卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[EB/OL]. 北京:中华人民共和国国家卫生健康委员会. 2009-3-25[2019-4-9]. <http://www.nhc.gov.cn>.
- [12] ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016[R]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control,2017.
- [13] 何乐,肖淑珍,韩立中,等. 肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. *药学服务与研究*,2014,14(6):469.
- [14] 姚屹瑾,方洁,孙景勇,等. 碳青霉烯类抗菌药物使用强度与4种常见革兰阴性病原菌耐药性的相关性[J]. *医药导报*,2018,37(3):315.
- [15] HARTANTYO SHP, CHAU ML, FILLON L, *et al.* Sick pets as potential reservoirs of antibiotic-resistant bacteria in Singapore[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*,2018,7:106.
- [16] KHAN FA, HELLMARK B, EHRLICH R, *et al.* Related carbapenemase-producing *Klebsiella* isolates detected in both a hospital and associated aquatic environment in Sweden[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2018,37(12):2241.
- [17] SEEKATZ AM, BASSIS CM, FOGG L, *et al.* Gut Microbiota and clinical features distinguish colonization with carbapenemase-producing at the time of admission to a long-term acute care hospital[J]. *Open Forum Infect Dis*,2018,5(8):ofy190.
- [18] HEGERLE N, CHOI M, SINCLAIR J, *et al.* Development of a broad spectrum glycoconjugate vaccine to prevent wound and disseminated infections with *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203143.

(本文编辑 刘畅)