

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.34.014

文章编号: 1005-8982 (2018) 34-0067-05

限制使用三代头孢菌素对肠杆菌科产超广谱 β -内酰胺酶菌株比例的影响*

包蕾, 徐林芳, 陈霞, 赵建华, 王芳

(江苏省南通市第三人民医院, 江苏 南通 226006)

摘要:目的 了解限制三代头孢菌素使用对临床常见分离菌大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及奇异变形杆菌产超广谱 β -内酰胺酶菌株比例的影响, 为下一步实施更为有效的抗菌药物管理制度提供理论依据。**方法** 2012 年南通市第三人民医院针对住院患者采取限制三代头孢菌素使用策略, 分别统计 2011 ~ 2015 年青霉素类、一二代头孢菌素、三代头孢菌素、碳青霉烯类及喹诺酮类、酶抑制剂复合制剂类, 以及氨基糖苷类的抗菌药物使用强度; 统计 5 年来大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及奇异变形杆菌产超广谱 β -内酰胺酶菌株比例。**结果** 三代头孢菌素使用强度从 26.1 下降到 8.23, 喹诺酮类以及氨基糖苷类药物使用强度也有所下降, 一二代头孢菌素和碳青霉烯类使用强度上升; 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌变化不大, 产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌阶段性下降, 产超广谱 β -内酰胺酶变形杆菌持续稳定下降, 且与三代头孢菌素用量减少相关。**结论** 限制三代头孢菌素可降低产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌和变形杆菌的比例, 该效应有一定的延时, 如果采取更为全面的抗菌药物控制策略, 而不仅是限制某一类抗菌药物, 则可避免“挤气球效应”, 造成其他药物的使用量增加。

关键词: 肠杆菌科; 大肠杆菌; 克雷伯菌, 肺炎; 奇异变形杆菌, 奇异; β 内酰胺酶类

中图分类号: R446.5

文献标识码: A

Effect of restrictive use of third-generation cephalosporins on proportion of broad-spectrum β -lactamases-producing *Enterobacteriaceae**

Lei Bao, Lin-fang Xu, Xia Chen, Jian-hua Zhao, Fang Wang
(Nantong Third People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226006, China)

Abstract: Objective To investigate whether restriction of use of third-generation cephalosporins can reduce the proportions of broad-spectrum β -lactamases-producing *Enterobacteriaceae* such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* so as to provide theoretical basis for antibiotic management strategy. **Methods** Restriction of use of third-generation cephalosporins has been performed in Nantong Third People's Hospital since 2012. The intensity of use of antimicrobial agents such as penicillins, 1st-generation and 2nd-generation cephalosporins, 3rd-generation cephalosporins, aminoglycosides, carbopenems, quinolones and enzyme inhibitor compounds from 2011 to 2015 were compared, and the proportions of broad-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* were calculated. **Results** The antibiotics use intensity of 3rd-generation cephalosporins decreased significantly from 26.1 to 8.23, that of aminoglycosides and quinolones also decreased significantly. The antibiotics use intensity of 1st- and 2nd-generation cephalosporins and

收稿日期: 2018-01-22

* 基金项目: 江苏省南通市科技局科技计划项目 (No: HS149051)

[通信作者] 王芳, E-mail: ntsywf@163.com; Tel: 13962802131

carbapenems increased significantly. The proportion of broad-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* had little change, the proportion of broad-spectrum β -lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae* reduced significantly before and after the intervention; the proportion of broad-spectrum β -lactamases-producing *Proteus mirabilis* gradually dropped accompanied with the decreased use of 3rd-generation cephalosporins. **Conclusions** Restriction of use of 3rd-generation cephalosporins can significantly decrease the proportion of broad-spectrum β -lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*, but this effect has certain delay. If a more comprehensive antibiotic control strategy is used rather than focusing only on a single kind of antibiotics, “the balloon-squeezing effect” can be avoided to prevent increased use of other drugs.

Keywords: *Enterobacteriaceae*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; beta-lactamases

肠杆菌科细菌诸如大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是引起医院感染的重要病原体, 已成为医院获得性肺炎最为常见的病原体。抗菌药物对细菌的筛选使得耐药菌成为优势菌, 抗菌药物使用剂量与细菌耐药性之间呈现相关性。近年来耐药阳性球菌所致感染率相对稳定, 但多重耐药的革兰阴性菌所致感染持续上升^[1], 由于易于交换带有耐药的质粒, 产超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs) 和耐碳青霉烯酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌已成为医院感染的重要病原体^[2]。据胡付品等^[3]报道大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 的比例已分别超过二分之一和三分之一。对这类病原微生物所致感染, 不仅患者病情更为严重, 病死率更高, 而且临床治疗尤为棘手, 通常不得不使用更大剂量、抗菌谱更广、抗菌活性更强的药物来治疗, 因此又造成了新的耐药, 陷入恶性循环。

抗菌药物的选择压力是导致细菌耐药率增高的原因之一, 其中第三代头孢菌素是超广谱 β -内酰胺酶的强诱导剂。本研究旨在了解限制三代头孢菌素使用对临床常见分离菌如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及奇异变形杆菌产 ESBLs 菌株比例的影响, 为下一步实施更为有效的抗菌药物管理制度提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源及鉴定

选取 2011 年 1 月—2015 年 12 月南通市第三人民医院住院患者各类标本分离的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及奇异变形杆菌, 所有菌株均为非重复株。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、肺炎克雷伯菌 ATCC 700603、产 ESBLs 大肠埃希菌 ATCC 35218 均购自国家卫健委临床检验中心。细菌鉴定采用 ATB 细菌鉴定仪, 购自法国生物梅里埃公司; 药敏试验按美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 2010 ~ 2015 年

标准判定, 采用纸片扩散法 (K-B 法) 检测, 所有药敏纸片为英国 OXOID 公司产品。2011~2015 年大肠埃希菌分别为 362、324、292、313、216 株, 肺炎克雷伯菌分别为 169、218、224、321、175 株, 奇异变形杆菌分别为 54、112、98、64、44 株。

1.2 限制三代头孢菌素使用

2012 年起该院针对住院患者采取限制三代头孢菌素使用策略, 列出三代头孢菌素的使用适应证, 在开具抗菌药物处方时相关警示窗可自动弹出, 从而起到降低三代头孢菌素使用的目的。

1.3 抗菌药物使用强度计算

DDD 值为限定日剂量 (defined daily dose, DDD), 累计 DDD 数 = 该药同期销售总量 (g) / 该药的 DDD 值; 抗菌药物使用强度 (antibiotics use density, AUD) = 抗菌药物累计 DDD 数 \times 100 / 同期收治患者人天数 (同期出院患者人数 \times 同期患者平均住院天数), 单位为: DDD/100 人天。分别统计每年青霉素类、一二代头孢菌素、三代头孢菌素、酶抑制剂、碳青霉烯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类及复合制剂类的 AUD。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用重复测量设计的方差分析, 以 Spearman 分析产 ESBLs 菌株比例变化与 AUD 是否存在相关性, 产 ESBLs 比例变化情况采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分离菌株及标本来源

5 年共分离到大肠埃希菌 1 457 株, 主要来源于尿液; 肺炎克雷伯菌 1 107 株, 主要来源于痰; 奇异变形杆菌 374 株, 主要来源于尿液。各菌株标本来源见表 1。

2.2 不同年份各类抗菌药物使用强度的比较

采用重复测量设计的方差分析, 球对称检验结果 ($\chi^2=68.894, P=0.000$), 未满足球对称性, 采用 G-G 法进行自由度的校正。结果: ①不同抗菌药物之间使用强度有差异 ($F=821.100, P=0.000$)。②不同年份药物使用强度有差异 ($F=94.332, P=0.000$)。③时间与药物的交互作用有差异 ($F=54.933, P=0.000$)。两两比较显示碳青霉烯类和一二代头孢菌素 AUD 有所上升, 酶抑制剂类先下降后上升, 三代头孢、氨基糖苷类、氟喹诺酮类药物 AUD 呈现下降。见表 2 和图 1。

2.3 产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯比例呈现波动性

产 ESBLs 大肠埃希菌比例在 2013 年到高峰, 达

42.12%, 随后略有下降; 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌比例在 2012 年达高峰, 随后有所下降, 但 2015 年再次上升; 产 ESBLs 奇异变形杆菌比例总体呈下降趋势, 在实施限制三代头孢菌素后, 产 ESBLs 菌株比例略有下降 (见图 2)。对产 ESBLs 菌株比例按年份进行 χ^2 检验, 大肠埃希菌和奇异变形杆菌差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 肺炎克雷伯菌差异有统计学意义 ($P<0.05$), 进一步对其进行 χ^2 分割两两比较发现 2012 年与 2014 年差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 相关性分析

除青霉素外, 大肠埃希菌和肺炎克雷伯产 ESBLs 比例与抗菌药物使用剂量之间均无相关性, 变形杆菌产 ESBLs 比例与三代头孢菌素和碳青霉烯类药物用

表 1 临床分离株的标本来源 例 (%)

菌种	痰	尿液	血液	其他	合计
大肠埃希菌	271 (18.6)	669 (45.9)	197 (13.5)	320 (22.0)	1 457 (100.0)
肺炎克雷伯菌	674 (60.9)	144 (13.0)	80 (7.2)	209 (18.9)	1 107 (100.0)
变形杆菌	78 (20.9)	161 (43.0)	13 (3.5)	122 (32.6)	374 (100.0)

表 2 抗菌药物不同年份使用强度的比较 [DDD/(100 人·d)]

抗菌药物	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
青霉素类	1.00 ± 0.10	1.04 ± 0.06	1.12 ± 0.11	1.11 ± 0.10	0.98 ± 0.19
一二代头孢	8.55 ± 1.07	8.47 ± 0.37	10.67 ± 0.52 ¹⁾²⁾	11.49 ± 1.42 ¹⁾²⁾	10.34 ± 0.53 ¹⁾²⁾
三代头孢	26.65 ± 1.65	14.00 ± 0.53 ¹⁾	12.60 ± 1.16 ¹⁾	11.28 ± 2.56 ¹⁾²⁾	8.89 ± 0.45 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
酶抑制剂类	8.49 ± 0.52	5.78 ± 0.47 ¹⁾	5.65 ± 0.14 ¹⁾	6.56 ± 0.60 ¹⁾²⁾³⁾	10.58 ± 0.61 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
碳青霉烯类	1.99 ± 0.12	2.21 ± 0.20	2.86 ± 2.86 ¹⁾²⁾	3.76 ± 0.37 ¹⁾²⁾³⁾	4.58 ± 0.32 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
氨基糖苷类	0.74 ± 0.17	0.73 ± 0.14	0.36 ± 0.13 ¹⁾²⁾	0.31 ± 0.05 ¹⁾²⁾	0.41 ± 0.05 ¹⁾²⁾
氟喹诺酮类	20.52 ± 3.09	8.46 ± 8.46 ¹⁾	8.58 ± 0.53 ¹⁾	8.49 ± 0.57 ¹⁾	8.77 ± 0.38 ¹⁾

注: 1) 与 2011 年比较 $P<0.05$; 2) 与 2012 年比较 $P<0.05$; 3) 与 2013 年比较 $P<0.05$; 4) 与 2014 年比较 $P<0.05$

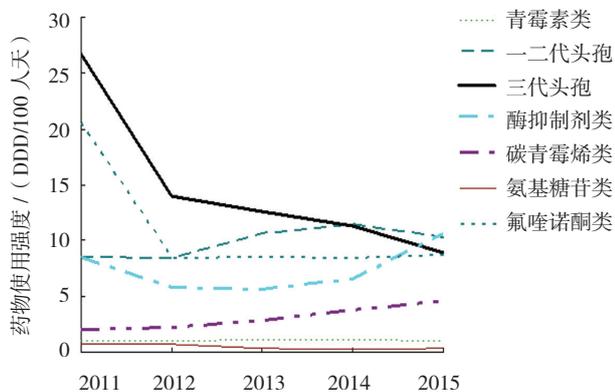


图 1 各年度各类抗菌药物使用强度变化

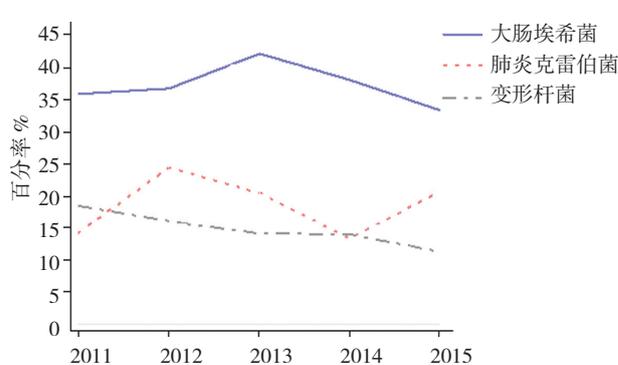


图 2 产 ESBLs 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及变形杆菌比例变化情况

量相关系数分别为 0.912 和 -0.932, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 大肠埃希菌、肺炎克雷伯和变形杆菌分离产 ESBLs 菌株各年度情况 例

菌种	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	χ^2 值	P 值
大肠埃希菌							
ESBLs ⁺	130	119	123	119	71	5.130	0.274
ESBLs ⁻	232	205	169	194	145		
肺炎克雷伯菌							
ESBLs ⁺	24	53	46	43 [†]	36	13.714	0.008
ESBLs ⁻	145	165	178	278	139		
奇异变形杆菌							
ESBLs ⁺	10	18	14	9	5	1.161	0.885
ESBLs ⁻	44	94	84	55	39		

注: † 与 2012 年比较, $P < 0.05$

表 4 抗菌药物使用剂量与不同菌株产 ESBLs 比例的相关性

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌		奇异变形杆菌	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
青霉素类	0.884	0.046	-0.137	0.825	-0.068	0.913
一二代头孢	0.310	0.612	-0.328	0.590	-0.698	0.190
三代头孢	-0.033	0.958	-0.419	0.482	0.912	0.031
酶抑制剂类	-0.836	0.078	-0.173	0.781	-0.333	0.584
碳青霉烯类	-0.353	0.560	-0.058	0.926	-0.932	0.021
氨基糖苷类	-0.297	0.628	0.208	0.737	0.777	0.122
氟喹诺酮类	-0.214	0.730	-0.527	0.362	0.759	0.137
总抗生素	-0.271	0.660	-0.573	0.313	0.690	0.197

3 讨论

本研究着眼于限制三代头孢菌素用量, 大肠埃希菌和肺炎克雷伯产 ESBLs 菌株的比例分别在 2012 和 2013 年达到高峰后呈现了下降趋势, 可能与抗菌药物用量对细菌耐药性的影响具有一定的时间延搁有关, 有研究认为这种延迟效应在 6 个月以上, 甚至可达 2 年之久^[3]。在实施限制三代头孢菌素后, 肺炎克雷伯产 ESBLs 比例有所下降, 但在 2015 年有反弹, 考虑与碳青霉烯类药物使用量大幅上升有关; 变形杆菌产 ESBLs 的比例随着限制三代头孢菌素策略的落实呈现稳步下降趋势, 且与三代头孢菌素用量具有相关性。

限制三代头孢菌素使用的同时应该加强抗菌药物合理使用的管理, 不仅三代头孢菌素的使用量呈下降趋势, 而且总的抗菌药物使用量也应下降; ALEXANDRE

等^[4]在实施限制三代头孢菌素使用的研究中, 由于酶抑制剂复合制剂以及碳青霉烯类药物的用量均有所下降, 研究发现不仅肺炎克雷伯产 ESBLs 比例下降, 而且多重耐药的铜绿假单胞菌比例也有所下降。遗憾的是, 本研究中碳青霉烯类药物的使用量较研究之初上升, 且总的抗菌药物使用量先下降后略升, 这种限制某一类抗菌药物使用而放开其他药物使用的策略被称之为“挤气球”, “挤气球”式的抗菌药物限制策略, 并不能真正降低抗菌药物的筛选压力, 仅仅是改变了选择药物而已, 难以达到降低细菌耐药性的目的。本研究中除变形杆菌产 ESBLs 比例持续稳定下降以外, 肺炎克雷伯的产 ESBLs 比例在 2014 年前呈下降趋势, 2014 年相比 2012 年差异有统计学意义, 与 HU 等^[5]报道的趋势相似, 但在 2015 年呈反弹趋势, 可能与当年 ICU 收治多例外

院转入携带有耐碳青霉烯类药菌株有关及近年碳青霉烯类药物的用量上升有关。因此在实施抗菌药物管理策略上, 不仅要依靠电脑警示, 同时应定期进行细菌耐药方面的反馈, 加强业务培训和学习, 加强相应的考核力度, 制定全面而详细的制度, 提高抗菌药物管理策略的依从性是保证该研究获得成功的保证^[6]。

限制某种抗菌药物的使用可能使细菌对该类抗菌药物的敏感性有所恢复, 但如果对其他类抗菌药物不进行同步限制, 规范使用, 该策略的效能并不能真正体现, 且由于该效应的延迟性, 需要持之以恒, 同时应加强手卫生、环境和医疗设备的消毒, 加强对耐药患者的主动筛查等措施, 有效减少耐药菌的水平传播。

参 考 文 献:

- [1] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.
- [2] 龚光明, 李桃, 张晓芳, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌的临床分布与耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1): 13-15.
- [3] XU J C, SUN Z H, LI Y Y, et al. Surveillance and correlation of antibiotic consumption and resistance of acinetobacter baumannii complex in a tertiary care hospital in northeast China, 2003-2011[J]. International Journal of Environmental Research & Public Health, 2013, 10(4): 1462-1473.
- [4] ALEXANDRE B, VINCENT C, BENJAMIN C, et al. Control of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae nosocomial acquisition in an intensive care unit: a time series regression analysis[J]. Ajic American Journal of Infection Control, 2015, 43(12): 1296-1301.
- [5] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance 2005-2014[J]. Clinical Microbiology & Infection, 2016, 22(1): S9-14.
- [6] MIROSLAVA H S, KAREL U, VLADIMIRA V, et al. Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae[J]. BMC Research Notes, 2014, 7(1): 1-10.

(张西倩 编辑)