

病原菌耐药与抗菌药物使用的宏观量化关系

于 勇

(解放军总医院第一附属医院检验科 北京 100037)

摘要: 对临床抗菌药物使用与病原菌耐药水平变化之间的宏观量化关系进行综述, 为临床合理使用抗菌药物, 降低病原菌耐药水平提供参考信息, 同时简要介绍该领域研究进展。

关键词: 抗菌药物, 病原菌, 耐药水平, 量化关系, 研究进展

中图分类号: Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2006) 04-0186-04

近 10 余年来, 发达国家注重研究临床抗菌药物使用与病原菌耐药之间的宏观量化关系, 通过比较不同病区、不同医院、不同地区甚至不同国家使用抗菌药物种类和消耗量以及病原菌构成和耐药水平的差别, 不仅发现两者之间存在着密切关系, 而且通过对抗菌药物的使用种类和使用量方面进行宏观调整, 延缓了病原菌耐药性的产生或降低病原菌的耐药水平。有关探索不仅使我们更加全面地认识了抗菌药物使用与病原菌耐药之间关系, 也为控制抗菌药物的滥用, 降低病原菌耐药水平提供了一条新的有效途径。本文就该领域的研究进展及前景进行了简要介绍。

1 病原菌耐药与抗菌药物使用的宏观量化关系的概念

有关病原菌耐药与抗菌药物使用的宏观量化关系国外文献大多表达为“Associations between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of bacteria”或者“Study of antimicrobial consumption and resistance in bacteria”, 原文中并无宏观和量化等词汇, 之所以将病原菌耐药与抗菌药物使用的关系加上“宏观”和“量化”的限定, 是因为此类研究在国内起步较晚, 人们对其了解有限, 如不加以说明, 极易与实验室特定病原菌对特定抗菌药物耐药机理的研究以及临床单一感染病例治疗中病原菌产生的耐药相混淆。“宏观”限定了这种关系的范围, 针对单一病例或少数几个病例的相关研究应排除在外, 从国外相关文献的范围看, “宏观”的范围最小应是一个病区的几十个病例以上。“量化”则限定了关系的性质, 明确了这种关系必须是一种精确数量关系, 通过简单推算和估计研究抗菌药物的使用量和病原菌耐药水平之间的关系不在此列。

2 病原菌耐药与抗菌药物使用的宏观量化关系研究的历史

以往人类对于病原菌耐药与抗菌药物使用之间关系的探索侧重于研究抗菌药物的抑(杀)菌机理以及不同病原菌产生耐药的机理。但是临床使用抗菌药物的作用并不

通讯作者 Tel: 010-66867131

收稿日期: 2006-03-16, 修回日期: 2006-05-30

是特定抗菌药物对特定病原菌的简单作用,临床使用的抗菌药物除对目标病原菌发挥作用外,对于患者体内其它细菌,以及一定范围内其他患者携带的病原菌,甚至环境中的细菌也可能产生直接或间接的作用;一种(类)抗菌药物可能同时对几种病原菌有效,发挥治疗作用,但同时又会造成其他几种病原菌对其本身或其他抗菌药物耐药,因此“用药”与“耐药”之间的关系非常复杂,近 10 年来,人们意识到病原菌耐药与抗菌药物使用之间存在宏观、量化关系的重要性,并着手对其进行深入研究。

病原菌虽然是一个种属庞杂的巨大家族,但由于病原菌的耐药水平可以借助耐药率、最低抑菌浓度等指标精确反映和计算,因而对“耐药”的量化不存在大的问题,但“用药”的量化却难度极大。由于临床使用的抗菌药物种类繁多,剂量单位和常用剂量的绝对值各不相同,不可能直接比较和叠加,因此较长一段时间内始终无法对抗菌药物的使用进行精确量化;早期有关抗菌药物使用的研究只能以抗菌药物的使用率(接受抗菌药物治疗的患者人数/患者总数)和抗菌药物的费用消耗为指标,不能准确地反映抗菌药物的实际使用情况。为解决这一难题,人们用成人每日常用剂量作为标准剂量,将不同抗菌药物的消耗量换算为统一标准单位,并命名为每日约定剂量或限定日剂量(defined daily doses, DDD),进行比较和叠加,使在大范围内研究不同种类抗菌药物的综合作用成为可能。世界卫生组织于 1996 年正式推荐此方法用来研究、监测抗菌药物的使用情况,并颁布了用来规范此类研究的每一种抗菌药物的标准 DDD 值^[1]。近年来,为了更准确地反映抗菌药物的消耗情况,相关研究大多采用每 100 (或 1,000) 个住院每人每天所消耗抗菌药物的 DDD 数量来表示抗菌药物的消耗 [DDD 数/100 (或 1,000) 人/d],表示了抗菌药物的使用强度或压力,即一定数量的病人中使用抗菌药物者的量或比例。

3 相关研究的概况

3.1 一定范围内的纵向研究 主要是单纯对“耐药”与“用药”关系本身的研究,注重研究不同抗菌药物的使用与特定病原菌耐药之间的关系。Westh 等报道,丹麦 1978 ~ 1987 年红霉素的消耗量从 0.4 DDD/1,000 人/d 上升至 1.9 DDD/1,000 人/d,在此期间多重耐药的金黄色葡萄球菌(金葡菌)减少,而对青霉素和红霉素耐药的金葡菌明显增多;而且同期 9 家大型医院中红霉素的消耗量与金葡菌对红霉素的耐药水平密切相关^[2]。斯洛文尼亚一项持续 5 年的研究表明,抗菌药物消耗量与感染相关检测的数量呈负相关,且抗菌药物消耗量的下降与肺炎球菌耐药水平的下降平行^[3]。美国一家教学医院的研究表明,阿米卡星消耗量与铜绿假单胞菌对头孢吡肟、头孢他啶和哌拉西林/他唑巴坦耐药水平之间的关系具有统计学意义;大幅度增加的喹诺酮类药物的消耗量与该菌对亚胺培南的耐药水平的升高密切相关。研究者认为,铜绿假单胞菌耐药水平的变化与某些单一品种的抗菌药物消耗量变化密切相关,但与抗菌药物总的消耗量变化关系不大^[4]。台湾一家教学医院进行的长达 13 年的观察表明,耐头孢噻肟或环丙沙星的大肠杆菌和耐美罗培南的铜绿假单胞菌的增多与广谱头孢菌素、 β -内酰胺类药物/ β -内酰胺酶抑制剂复合药物、碳青霉烯类、喹诺酮类和氨基糖苷类药物使用的增多有密切关系;耐环丙沙星的肺炎克雷伯菌和耐美罗培南的不动杆菌的增多与广谱头孢菌素使用的增多密切相关^[5]。笔者也曾对本院烧伤病区 10 年来病原菌耐药水平与抗菌药物消耗变化之间的宏观量化关系进行观察,对于导致金葡菌和铜绿假单胞菌等主要

病原菌耐药水平、分离率的变化, 的抗菌药物相关因素进行了探索, 结果与上述部分研究的结果类似^[6-8]。

3.2 对不同范围内病原菌耐药与抗菌药物使用情况的横向比较研究 主要横向比较不同国家、地区、医院在病原菌耐药和抗菌药物使用方面的差异, 以明确病原菌耐药与抗菌药物使用间的关系。一项研究采用多元回归的方法分析了以色列一家医院6个内科病区抗菌药物使用与病原菌耐药的数据表明, 这些病区阿米卡星和第3代头孢菌素的消耗量与临床耐药菌株分离率密切相关^[9]。一项涉及全球14个国家15所医院的研究表明, 金黄色葡萄球菌中MRSA的比例与环丙沙星和庆大霉素的消耗量呈高度正相关^[10]。Fridkin等对美国乔治亚州41个ICU进行的研究表明, 万古霉素的使用量与MRSA在金葡菌中的比例密切相关^[11]。

3.3 针对病原菌耐药与抗菌药物使用之间关系其他影响因素的研究 主要针对影响两者关系的其它因素, 如经济发展水平、人口密度以及一些环境因素等, 目的在于全面揭示病原菌与抗菌药物之间的关系。Walther等研究了瑞典38个ICU病区抗菌药物的使用与病原菌耐药的关系, 发现抗菌药物的消耗与患者住院时间长短密切相关, 而与疾病严重程度和ICU的种类无明显关系; 装备有床旁手消毒设备的ICU抗菌药物的消耗量明显低于无此设备的ICU, 有专家专门负责感染治疗的ICU糖肽类抗菌药物的使用明显少于无专人负责抗感染治疗的ICU; 同时还发现肠杆菌属对头孢菌素, 以及肠球菌对氨苄西林的耐药率与抗菌药物的消耗密切相关^[18]。Bruinsma等在荷兰、加拿大和希腊3个国家各选择了一个城市, 比较它们抗菌药物的消耗和志愿者体内细菌的耐药水平。结果表明, 加拿大和希腊的抗菌药物消耗量分别为28和29DDD/1,000人/d, 是荷兰的3倍(9DDD/1,000人/d), 与之相对应, 荷兰志愿者体内细菌的耐药水平也明显低于加拿大和希腊($P < 0.05$), 以累积DDD/km²计算, 用药与耐药之间的相关系数具有非常显著的统计学意义($r = 0.86 \sim 1.00$), 因此研究者认为, 人口密度是细菌耐药水平的重要影响因素^[13]。

3.4 对于降低病原菌耐药水平、合理使用抗菌药物具有实际指导意义的研究 有学者在上述研究的基础上通过调整抗菌药物使用的种类和消耗量, 防止病原菌耐药水平的升高或耐药菌株比例的升高, 并取得了一些令人鼓舞的结果, 对抑制抗菌药物的滥用具有指导意义。研究表明减少第三代头孢菌素, 特别是头孢他啶的使用量明显降低了耐万古霉素肠球菌和MRSA的分离率, 以及铜绿假单胞菌和肠杆菌属的耐药率^[14,15]。Empey等通过减少第三代头孢菌素中头孢他啶和头孢噻肟的使用量, 加大第4代头孢菌素的使用量, 大幅度降低了主要革兰阴性病原菌的耐药率^[16]。近期研究发现, 临床增加氨苄西林/舒巴坦的使用量可以明显降低奇异变形杆菌和阴沟肠杆菌的耐药水平; 增加头孢吡肟的使用量可以降低耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的比例^[17], Landman等通过减少医院中头孢菌素、亚胺培南、克林霉素和万古霉素的使用, 而增加含 β 内酰胺酶抑制剂抗菌药物的使用成功地降低了临床MRSA和耐头孢他啶肺炎克雷伯菌的感染率, 他们认为改变临床抗菌药物的使用模式可以选择性地减少耐药菌株的感染率^[18]。Bantar等的研究结果表明, 减少头孢他啶的消耗量, 增加哌拉西林/他唑巴坦的使用量可以降低肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌对第三代头孢菌素的耐药水平^[19]。

4 相关研究的难点

4.1 对照设立困难 抗菌药物作用的广泛性导致了在相关研究中很难避免对照组患者

受研究组患者所使用抗菌药物的影响,从而无法在同一病区进行抗菌药物使用对病原菌影响的对比研究;而在同一特定区域内设立前后对照很难验证用药与耐药的因果关系。因此到目前为止,相关研究均是以不同的病区、医院、地区或国家作为对照。

4.2 干扰因素多 抗菌药物的使用只是影响病原菌诸多因素中的一个因素,虽然是最重要的因素之一,但也不能忽略其它因素对病原菌的影响。如前面已经提到的临床使用抗菌药物的习惯等因素,以及相关研究发现的地区人口密度、清洁卫生设备是否完善、临床是否有专家指导抗感染治疗等等因素,都会对相关研究产生影响^[14,19]。了解这一情况一方面可以促使我们在进行相关研究时通过严密的设计避免这些因素对研究的影响,另一方面也提醒我们在进行结果分析时应该全面考虑问题,避免因非干预因素的干扰得出错误结论。

4.3 监测指标的局限 如上所述,DDD/100 人/d 是目前监测抗菌药物使用情况的的最重要指标,由于 DDD 的标准的是依据欧美健康成人的常用剂量制定的,在研究国内抗菌药物使用情况时标准偏高;WHO 每年对少数药物的标准进行调整,缺乏连续性;此外目前 DDD 没有老年人、儿童相应的剂量标准,以及外用药物的剂量标准,限制了该检测指标的使用范围。

5 展望

抗菌药物使用与病原菌结构和耐药水平之间宏观量化关系的研究对于指导临床抗感染治疗、合理使用抗菌药物,以及制定控制抗菌药物使用的相关法规具有重要意义,但目前在这一领域有许多尚待明确的方面,同时也存在着许多研究的难点。随着相关研究的逐步深入,将为临床合理使用抗菌药物,降低病原菌的耐药水平提供更多的具有实际应用价值的参考信息。

参考文献

- [1] Natsch S, Hekster YA, de Jong R, *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998, 17 (1): 20 ~ 24.
- [2] Westh H, Rosdahl V T, Friis H. APMIS, 1989, 97 (12): 1121 ~ 1124.
- [3] Cizmanl M, Srovini T, Pokorn M, *et al.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005, 55: 758 ~ 763.
- [4] Mohra J F, Jonesb A, Ostrosky-Zeichnera L, *et al.* International Journal of Antimicrobial Agents, 2004, 2: 346 ~ 351.
- [5] Poren H, Wenhwei C, Kwentay L. International Journal of Antimicrobial Agents, 2005, 26: 463 ~ 472.
- [6] 于 勇, 盛志勇, 柴家科, 等. 中华烧伤杂志, 2002, 18 (1): 38 ~ 41.
- [7] 于 勇, 盛志勇, 柴家科, 等. 中国抗生素杂志, 2004, 29 (2): 92 ~ 95.
- [8] 于 勇, 盛志勇, 柴家科, 等. 解放军医学杂志, 2006, 31 (1): 1 ~ 3.
- [9] Leibovici L, Berger R, Gruenewald T, *et al.* J Antimicrob Chemother, 2001, 48 (4): 535 ~ 540.
- [10] Westh H, Zinn C S, Rosdahl V T, *et al.* Microbial Drug Resistance, 2004, 10 (2): 169 ~ 176.
- [11] Fridkin S K, Jonathan R E, Sarah C P, *et al.* Clinical Infectious Diseases, 1999, 28: 1119 ~ 1125.
- [12] Walther S M, Erlandsson M, Burman L G, *et al.* Acta Anaesthesiol Scand, 2002, 46: 1075 ~ 1081.
- [13] Bruinsma N, Hutchinson J M, Van Den Bogaard A E, *et al.* J Antimicrob Chemother, 2003, 51 (2): 385 ~ 390.
- [14] Smith D W. Surg Infect (Larchmt). 2000, 1 (1): 73 ~ 78.
- [15] Lesch C A, Itokazu G S, Danziger L H, *et al.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2001, 41 (3): 149 ~ 154.
- [16] Empey K M, Rapp R P, Evans M E. Pharmacotherapy, 2002, 22 (1): 81 ~ 87.
- [17] Carlos B, Beatriz S, Eduardo V, *et al.* Clinical Infectious Diseases, 2003, 37: 180 ~ 186.
- [18] Landman D, Chockalingam M, Quale J M. *et al.* Clin Infect Dis, 1999, 28 (5): 1062 ~ 1066.
- [19] May A K, Melton S M, McGwin G, *et al.* Shock, 2000, 14 (3): 259 ~ 264.