

# 抗菌药物使用密度与肺炎克雷伯菌耐药率的因果关联及药物控制阈值

钱凤同<sup>1,2</sup>, 李洪凯<sup>1,2</sup>, 于金龙<sup>3</sup>, 薛付忠<sup>1,2</sup>

(1.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院生物统计学系, 山东 济南 250012;

2.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院健康医疗大数据研究院, 山东 济南 250003;

3.山东大学第二医院, 山东 济南 250033)

**摘要:** **目的** 探讨抗菌药物使用密度与肺炎克雷伯菌耐药率之间的因果关联, 并确定抗菌药物使用密度的控制阈值。 **方法** 基于山东大学第二医院 2015—2023 年抗菌药物使用密度和肺炎克雷伯菌耐药率的数据, 采用断点回归分析确定抗菌药物总用药密度对肺炎克雷伯菌耐药率的影响。采用广义加性模型 (generalized additive models, GAMs) 的非线性时间序列分析方法来评估抗菌药物使用密度与肺炎克雷伯菌耐药率之间的关联, 并确定抗菌药物使用密度的控制阈值。  $P < 0.05$  和调整后  $R^2 > 0.3$  为差异有统计学意义。 **结果** 在研究期间, 所有种类药物使用密度在 2015—2019 年保持稳定, 至 2021 年呈下降趋势, 然后至 2023 年逐步升高。肺炎克雷伯菌耐药率在 2015—2019 年呈上升趋势, 至 2022 年逐渐下降, 然后至 2023 年逐步升高。断点回归分析结果显示, 抗菌药物总用药密度的增加会导致肺炎克雷伯菌总耐药率升高, 差异有统计学意义 ( $\beta = 1.071, P = 0.041$ )。非线性时间序列分析结果显示, 肺炎克雷伯菌耐药率与碳青霉烯类、氨基糖苷类、青霉素类和糖肽类药物使用密度显著相关 (滞后系数为 1~5,  $P$  均  $< 0.05$ , 调整后  $R^2$  为 0.589~0.808)。碳青霉烯类、氨基糖苷类和第三代头孢菌素类药物使用的控制阈值分别为 5.82、0.06 和 5.62 个 DDDs/(100 人·d)。 **结论** 抗菌药物使用密度的增加会导致肺炎克雷伯菌总耐药率上升; 本研究确定了抗菌药物使用密度的阈值, 为临床实践中采取更合适的治疗策略和有效控制抗菌药物耐药率提供参考。

**关键词:** 肺炎克雷伯菌; 抗菌药物使用密度; 断点回归; 非线性时间序列分析; 控制阈值

中图分类号: R574

文献标志码: A

## Causal correlation between antimicrobial use density and drug resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* and drug control thresholds

QIAN Fengtong<sup>1,2</sup>, LI Hongkai<sup>1,2</sup>, YU Jinlong<sup>3</sup>, XUE Fuzhong<sup>1,2</sup>

(1. Department of Biostatistics, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012,

Shandong, China; 2. Healthcare Big Data Research Institute, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine,

Shandong University, Jinan 250003, Shandong, China; 3. The Second Hospital, Cheeloo College of Medicine,

Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To explore the causal association between antimicrobial use density and *Klebsiella pneumoniae* drug resistance rate, and to determine the control thresholds of antimicrobial use density. **Methods** Based on the data of antimicrobial use density and *Klebsiella pneumoniae* resistance rates in the Second Hospital of Shandong University from 2015 to 2023, the effect of total antimicrobial use density on *Klebsiella pneumoniae* resistance rate was analyzed by breakpoint regression. Nonlinear time-series analyses using generalized additive models (GAMs) were used to assess the

association between antimicrobial use density and *Klebsiella pneumoniae* resistance rate and to determine the control thresholds for antimicrobial use density.  $P < 0.05$  and adjusted  $R^2 > 0.3$  were considered statistically significant differences. **Results** During the study period, the density of all types of drug use remained stable from 2015 to 2019, trended downward through 2021, and then gradually increased through 2023. *Klebsiella pneumoniae* drug resistance rates trended upward from 2015 to 2019, gradually declined through 2022, and then gradually increased through 2023. The results of breakpoint regression analysis showed that an increase in total antimicrobial use density led to an increase in the total resistance rate of *Klebsiella pneumoniae*, and the difference was statistically significant ( $\beta = 1.071$ ,  $P = 0.041$ ). Nonlinear time-series analyses showed that the resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* were significantly associated with the density of carbapenems, aminoglycosides, penicillins, and glycopeptides (lag coefficient ranged from 1 to 5, all  $P < 0.05$ , adjusted  $R^2$  ranged from 0.589 to 0.808). The control thresholds of carbapenems, aminoglycosides, and third-generation cephalosporins use were 5.82, 0.06 and 5.62 DDDs/(100 patient-days), respectively. **Conclusion** Increased intensity of antimicrobial drug use leads to an increase in the overall resistance rate of *Klebsiella pneumoniae*; thresholds of antimicrobial use density were identified in this study to inform more appropriate therapeutic strategies and effective control of antimicrobial resistance rates in clinical practice.

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae*; Antimicrobial use density; Breakpoint regression; Nonlinear time-series analysis; Control thresholds

细菌耐药是世界公共卫生领域所面临的重大威胁之一<sup>[1]</sup>。2022年中国细菌耐药监测网监测结果显示,临床革兰阴性菌的分离率为革兰阳性菌的2.51倍,其中革兰阴性菌检出分离率前3位的分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌,与往年保持一致<sup>[2-3]</sup>。该监测还显示肺炎克雷伯菌耐药率较高的抗菌药物为碳青霉烯类、氨基糖苷类、第三代头孢菌素和氟喹诺酮类<sup>[2-3]</sup>。

肺炎克雷伯菌是一种常见的机会性病原体,是医院感染的主要原因,可累及肺、血流和泌尿道<sup>[4-5]</sup>。随着抗革兰阴性细菌药物的广泛使用,肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率也不断升高,给临床治疗带来了很大困难。近几年,第三代头孢菌素类、碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌检出数逐渐增加<sup>[6]</sup>。国内外多项研究表明,细菌耐药率与抗菌药物使用密度存在明显的相关性<sup>[7-9]</sup>。自2017年我国进一步加强抗菌药物临床应用管理的通知公布以来,细菌耐药得到遏制,但目前很少有2015年至2023年肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用密度之间的因果关联研究<sup>[10]</sup>。细菌耐药率的增长与细菌及药物自身的特点相关,还可能与其他种类药物的用量相关。另外,虽然加强药物管理可以降低细菌耐药率<sup>[11]</sup>,但是过度限制可能会适得其反。之前有研究提出了抗菌药物与耐药率的非线性关系,并提出了阈值的定义,即阈值代表抗菌药物的最大使用密度<sup>[12]</sup>。理论和数学模型也表明,非线性时间序列分析更有利于确定这些关系和阈值,如样条回归、

向量自回归模型和广义加性模型(generalized additive models, GAMs)<sup>[13-14]</sup>。

基于以上背景,本研究拟基于山东大学第二医院2015—2023年肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用密度数据,采用断点回归分析确定抗菌药物总用药密度对肺炎克雷伯菌耐药率的影响,采用基于GAMs的非线性时间序列分析方法确定抗菌药物使用的临界阈值,旨在为临床实际工作中如何选用和管控抗菌药物开拓新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究数据来自山东大学第二医院药学部的抗菌药物使用数据和医学检验中心的肺炎克雷伯菌耐药率的临床数据。该医院是中国北方的一家拥有2431张床位的综合性、三级护理、大学附属和教学医院。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细菌分离和药敏试验

按照国家卫健委颁发的《病原微生物实验室生物安全管理条例》<sup>[15]</sup>中相关要求,实施药敏试验。质控菌株采用大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌ATCC标准菌株。美罗培南、阿米卡星、头孢他啶和左氧氟沙星分别代表碳青霉烯类、氨基糖苷类、第三代头孢菌素和氟喹诺酮类药物用于药敏试验。检测采用全自动微生物与药敏试

验分析仪,药敏结果的判别参照美国临床和实验室标准协会制定的标准<sup>[16]</sup>。

### 1.2.2 抗菌药物用药频度和使用密度

抗菌药物根据解剖学治疗学及化学分类系统(anatomical therapeutic chemical, ATC)进行分类。选择我院常用于革兰阴性菌感染的六类抗菌药物,包括青霉素类(青霉素 G、阿莫西林、氨苄西林、哌拉西林/他唑巴坦),氨基糖苷类(阿米卡星和依替米星),氟喹诺酮类(莫西沙星和左氧氟沙星),碳青霉烯类(比阿培南、亚胺培南和美罗培南),糖肽类(万古霉素和替考拉宁)和第三代头孢菌素类(头孢曲松、头孢唑肟、头孢泊肟、头孢克肟、头孢哌酮/舒巴坦、头孢噻肟和头孢他啶)。

抗菌药物用药频度(defined daily doses, DDDs)=药物消耗量(g)/该药限定日剂量(defined daily dose, DDD)(g)。DDD 值以《中华人民共和国药典(2020 年版一部)》<sup>[17]</sup>《新编药理学》(17 版)<sup>[18]</sup>和《抗菌药物临床应用管理办法》<sup>[19]</sup>为标准。抗菌药物使用密度(antimicrobial use density, AUD)=所有抗菌药物的 DDDs×100/(同期出院患者总数×平均住院天数),其值以 DDDs/(100 人·d)表示。

### 1.3 统计学处理

采用 R version 4.3.2 版软件分析数据。采用断点回归分析确定抗菌药物总用药密度对肺炎克雷伯菌总耐药率的影响。基于全局参数估计断点回归分析构建干预变量与结局变量的三次回归模型,模型如下:

$$Y_i = \alpha + \beta \times \text{treatment} + \beta_1 \times (\text{time} - \text{cutpoint})^k + \beta_2 \times \text{treatment} \times (\text{time} - \text{cutpoint})^k + \varepsilon_i$$

其中, $Y_i$  表示某一季度的肺炎克雷伯菌总耐药率,treatment 表示该季度抗菌药物总用药密度, $\beta$  是抗菌药物总用药密度在断点处对  $Y_i$  的处理效应,cutpoint 表示时间断点, $\beta_1$  是某一时间与断点时间差值  $k$  次项的系数, $\beta_2$  是处理与差值  $k$  次项的交互项的系数, $\varepsilon_i$  表示残差项。由于新冠疫情发生时间是确定的,即 2020 年第 1 季度作为精确时间断点。绘制相应的局部加权平滑拟合曲线图来展示抗菌药物总用药密度和肺炎克雷伯菌总耐药率与时间之间的关系。

采用基于 GAMs 的非线性时间序列分析方法来评估抗菌药物使用密度与肺炎克雷伯菌耐药率之间的关联,并确定使用抗菌药物的临界阈值,模型

如下:

$$g(\mu_Y) = \alpha + \omega_1 f_1(X_1) + \omega_2 f_2(X_2) + \dots + \omega_n f_n(X_n)$$

其中  $X_1$  到  $X_n$  表示不同种类的抗菌药物使用密度, $f_i(X_i)$  是未指明的函数,需要非参数式地予以估计, $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_n$  表示每个自变量函数的权重, $g(\mu_Y)$  代表了响应变量  $Y$  条件均值的函数。GAMs 模型同时考虑抗菌药物使用密度和时间两个平滑项对耐药率的非线性关系。滞后系数(lag coefficient, Lag)选择基于赤池信息准则(akaike information criterion, AIC);AIC 根据模型的似然函数和参数数量进行计算,较小的值表示更好的模型拟合,而调整后的  $R^2$  表示抗菌药物使用密度和肺炎克雷伯菌耐药率之间的相关程度,越接近 1 表示越强相关。 $P < 0.05$  和调整后的  $R^2 > 0.3$  为差异有统计学意义。虽然 GAM 关系显示出突出的数据拟合度,但它无法提供系数或解释变量之间的内在关系,因此本研究通过最大化梯度变化率估计来筛选出每个回归模型的潜在阈值。

## 2 结果

### 2.1 抗菌药物使用密度和肺炎克雷伯菌耐药率的因果关联

#### 2.1.1 抗菌药物使用密度和肺炎克雷伯菌耐药率的变化趋势

2015–2023 年所有种类抗菌药物总用药密度与肺炎克雷伯菌总耐药率随时间变化趋势见图 1。抗菌药物总用药密度从 2015 年第 1 季度的 24.60 上升到 2019 年第 4 季度的 32.97,自 2020 年第 1 季度到 2021 年第 1 季度呈下降趋势,骤降到 6.99,之后到 2023 年第 3 季度开始逐渐上升到 26.97。肺炎克雷伯菌总耐药率从 2015 年第 1 季度的 9.7% 上升到 2020 年第 2 季度的 64.5%,之后逐渐下降至 2021 年第 4 季度的 34.7%,后缓慢上升至 2023 年第 3 季度的 51.8%。

在研究期间,所有种类药物使用密度在 2015 年第 1 季度至 2019 年第 4 季度期间趋于稳定,于 2019 年第 4 季度至 2021 年第 1 季度呈下降趋势,然后 2021 年第 1 季度至 2023 年第 3 季度呈现逐步上升趋势。肺炎克雷伯菌对四类抗菌药物的耐药率在 2015 年第 1 季度至 2019 年第 2 季度呈上升趋势,于 2019 年第 4 季度至 2022 年第 3 季度呈逐渐下降趋势,然后 2022 年第 4 季度至 2023 年第 3 季度呈现逐步上升趋势。见图 2。

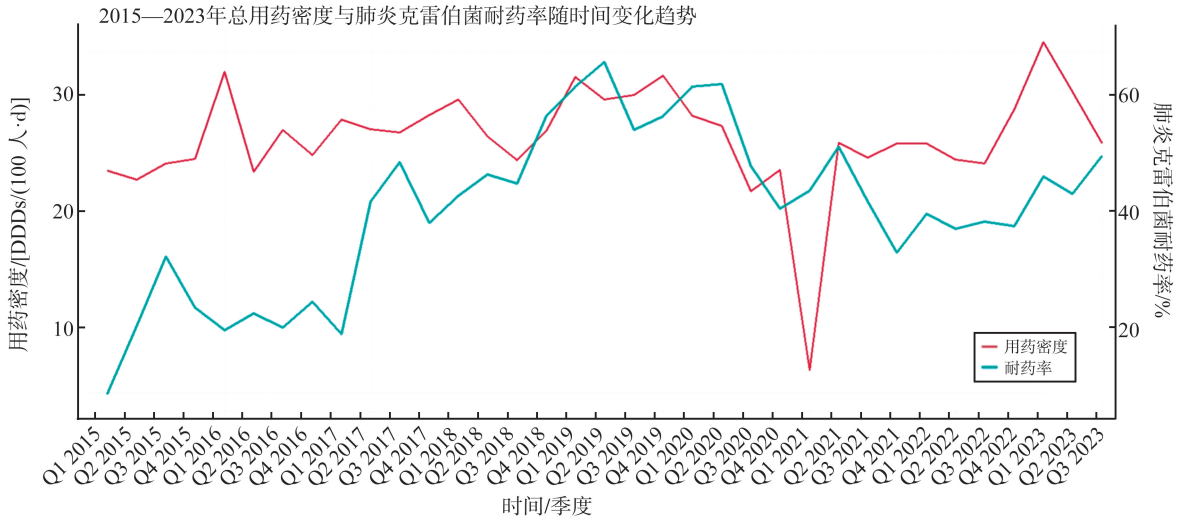


图1 2015—2023年总用药密度与肺炎克雷伯菌耐药率随时间变化趋势

Figure 1 Trends in total drug use density and resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* over time, 2015-2023

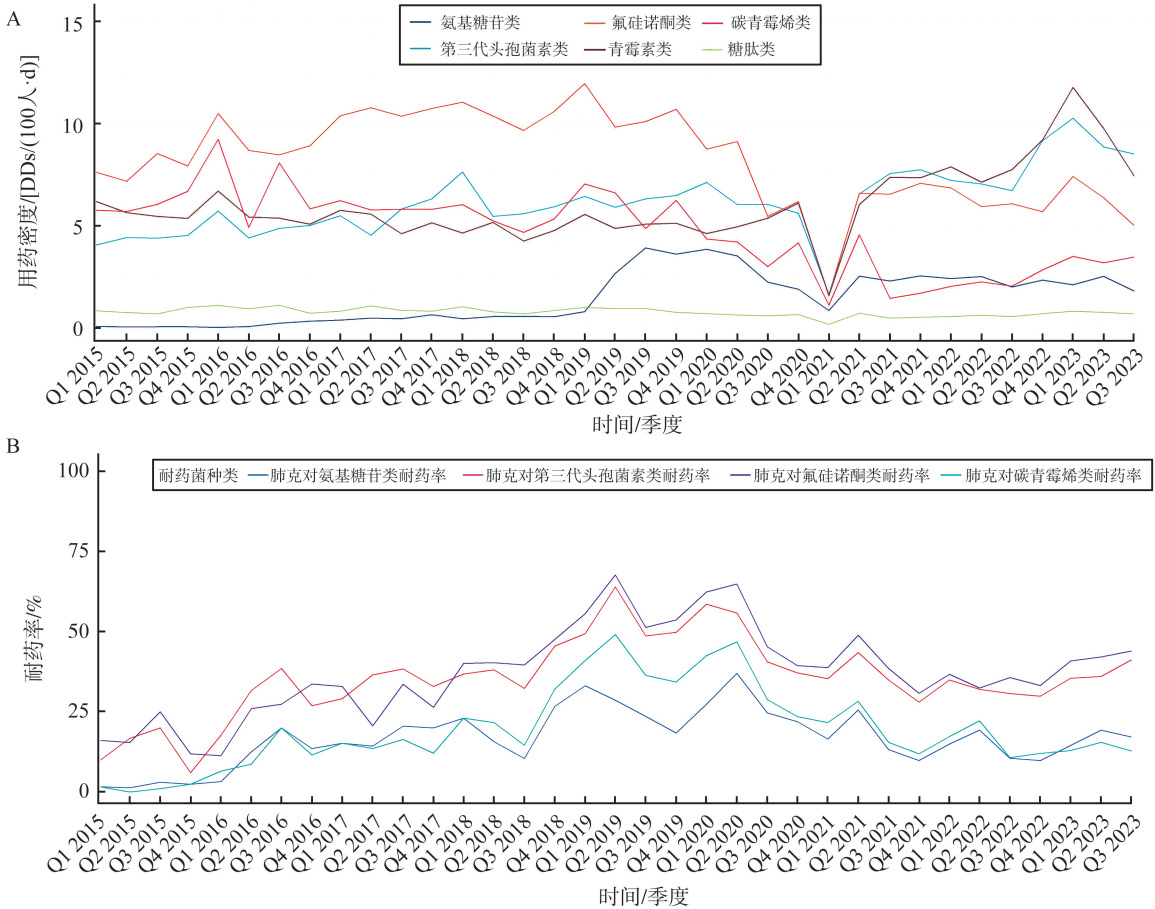


图2 2015—2023年六类抗菌药物使用密度和肺炎克雷伯菌对四类抗菌药物耐药率随时间变化趋势

A: 2015—2023年六类抗菌药物使用密度随时间变化趋势; B: 2015—2023年肺炎克雷伯菌对四类抗菌药物耐药率随时间变化趋势。

Figure 2 Trends in use density of six classes of antimicrobial drugs and the resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to four classes of antimicrobial drugs over time, 2015-2023

A: Trends in use density of six classes of antimicrobial drugs over time, 2015-2023; B: Trends in resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to four classes of antimicrobial drugs over time, 2015-2023.

2.1.2 断点回归分析

抗菌药物总用药密度和肺炎克雷伯菌总耐药

率与时间之间的关系的局部加权平滑拟合曲线图  
见图3。基于全局参数估计断点回归分析构建抗

菌药物总用药密度与肺炎克雷伯菌总耐药率的线性回归模型, AIC 值较小, 模型拟合程度较好。在断点处随着抗菌药物总用药密度的增加, 肺炎克

雷伯菌总耐药率呈现明显上升趋势, 增加 1.071 DDDs/(100 人·d), 差异有统计学意义 ( $P = 0.041$ )。见表 1。

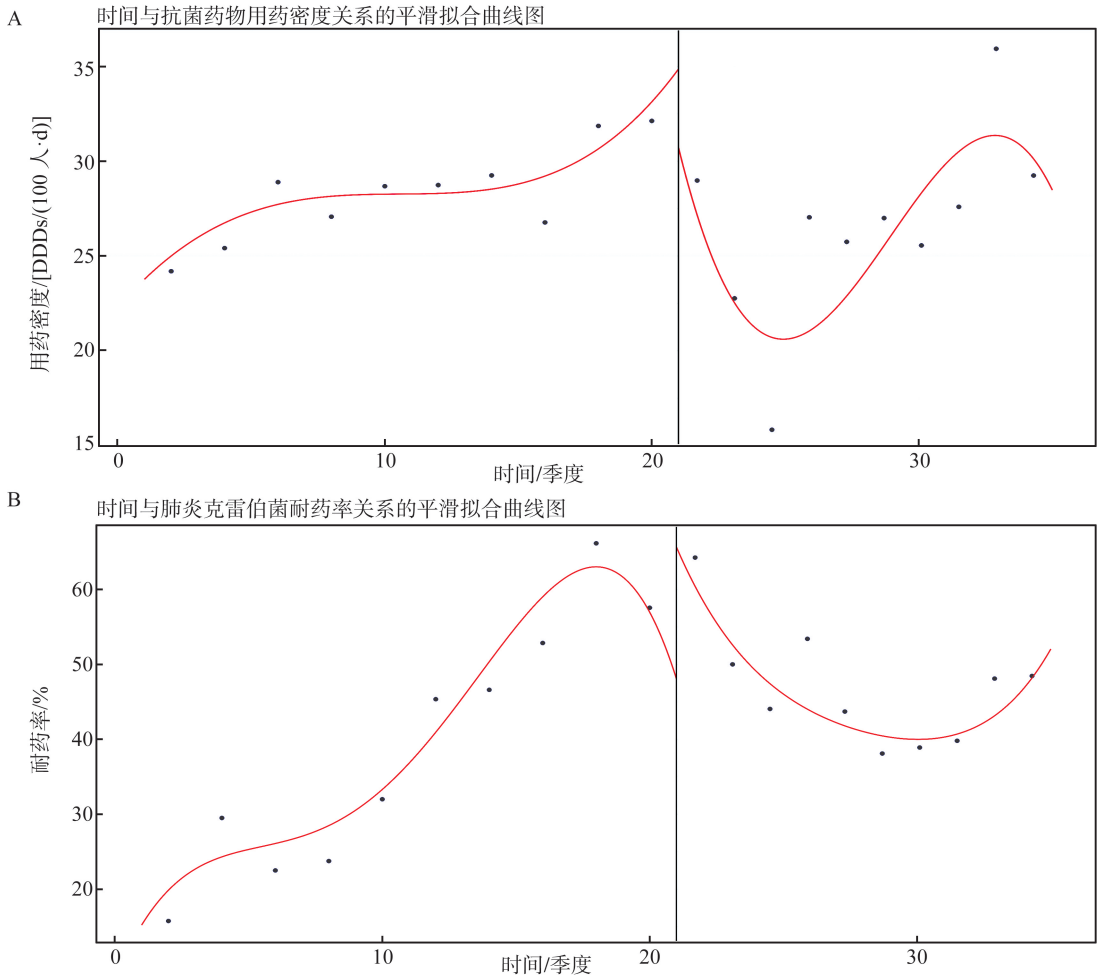


图 3 抗菌药物总用药密度 (A) 和肺炎克雷伯菌总耐药率 (B) 与时间之间关系的平滑拟合曲线图

Figure 3 Smooth-fit plots of the relationship between total antimicrobial drug use density (A)/total *Klebsiella pneumoniae* resistance rate (B) and time

表 1 肺炎克雷伯菌总耐药率变化的断点回归分析结果

Table 1 Results of breakpoint regression analysis of changes in total drug resistance rates of *Klebsiella pneumoniae*

变量	$\beta$	SE	t	P
抗菌药物用药密度	1.071	0.500	2.144	0.041
某一时间与断点时间差值	4.285	3.663	1.170	0.252
某一时间与断点时间差值 2 次项	-0.015	0.159	-0.094	0.926
某一时间与断点时间差值 3 次项	-0.026	0.018	-1.443	0.161
抗菌药物使用密度与差值的交互项	-0.161	0.134	-1.202	0.240
抗菌药物使用密度与差值 2 次项的交互项	-0.003	0.005	-0.486	0.631
抗菌药物使用密度与差值 3 次项的交互项	0.001	0.001	1.538	0.136

## 2.2 基于 GAM 模型的非线性时间序列分析

见表 2、图 4。

### 2.2.1 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌

肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率与碳青霉烯类 (滞后系数 = 3,  $P = 0.001$ , 调整后  $R^2 = 0.808$ )、氨基糖苷类 (滞后系数 = 4,  $P = 0.006$ , 调整后  $R^2 = 0.787$ )

和头孢菌素类 (滞后系数 = 1,  $P = 0.005$ , 调整后  $R^2 = 0.735$ ) 药物使用密度显著相关。滞后系数表明耐药率变化分别发生在用药 3、4 和 1 个月。当氨基糖苷类和第三代头孢菌素类的使用密度低于阈值时, 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率呈现下降趋势, 阈值分别为 0.06 和 5.62 DDDs/(100 人·d)。

2.2.2 耐氟喹诺酮类肺炎克雷伯菌

肺炎克雷伯菌对氟喹诺酮类的耐药率与氨基糖苷类(滞后系数=4,  $P=0.024$ , 调整后  $R^2=0.790$ ) 药物使用密度显著相关。滞后系数表明耐药率变化主要发生在用药4个月后。当氨基糖苷类药物的使用密度低于阈值时,肺炎克雷伯菌对氟喹诺酮类的耐药率降低,阈值为0.06 DDDs/(100人·d)。

2.2.3 耐氨基糖苷类肺炎克雷伯菌

肺炎克雷伯菌对氨基糖苷类的耐药率与碳青霉烯类(滞后系数=5,  $P=0.026$ , 调整后  $R^2=0.665$ )、青霉素类(滞后系数=4,  $P=0.008$ , 调整后  $R^2=0.651$ )和头孢菌素类(滞后系数=1,  $P=0.028$ , 调整后  $R^2=0.589$ )药物使用密度显著相关。滞后系数表明耐药率变化分别发生在用药5、4和1个月后。当

碳青霉烯类药物的使用密度超过5.82 DDDs/(100人·d)的阈值时,肺炎克雷伯菌对氨基糖苷类的耐药率逐渐下降。

2.2.4 耐第三代头孢菌素类肺炎克雷伯菌

肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素类的耐药率与碳青霉烯类(滞后系数=4,  $P=0.023$ , 调整后  $R^2=0.722$ )、氨基糖苷类(滞后系数=4,  $P=0.005$ , 调整后  $R^2=0.753$ )和青霉素类(滞后系数=1,  $P=0.033$ , 调整后  $R^2=0.696$ )药物使用密度显著相关。滞后系数表明耐药率变化分别发生在用药4、4和1个月后。当氨基糖苷类和第三代头孢菌素类药物的使用密度低于阈值时,肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素类的耐药率降低,阈值分别为0.06和5.62 DDDs/(100人·d)。

表2 2015—2023年肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用密度的非线性时间序列分析

Table 2 Nonlinear time series analysis of *Klebsiella pneumoniae* resistance rate and antimicrobial use density, 2015-2023

抗菌药物使用密度	肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药率			肺炎克雷伯菌对氟喹诺酮类耐药率			肺炎克雷伯菌对氨基糖苷类耐药率			肺炎克雷伯菌对头孢菌素类耐药率		
	$R^2$	$P$	Lag	$R^2$	$P$	Lag	$R^2$	$P$	Lag	$R^2$	$P$	Lag
碳青霉烯类	0.808	0.001	3	0.782	0.109	3	0.665	0.026	5	0.722	0.023	4
氟喹诺酮类	0.744	0.208	1	0.791	0.190	1	0.590	0.229	2	0.688	0.338	1
氨基糖苷类	0.787	0.006	4	0.790	0.024	4	0.604	0.218	3	0.753	0.005	4
头孢菌素类	0.735	0.005	1	0.756	0.771	1	0.589	0.028	1	0.684	0.066	1
青霉素类	0.734	0.780	1	0.785	0.150	1	0.651	0.008	4	0.696	0.033	1
糖肽类	0.797	0.591	1	0.757	0.583	1	0.641	0.621	4	0.712	0.767	4

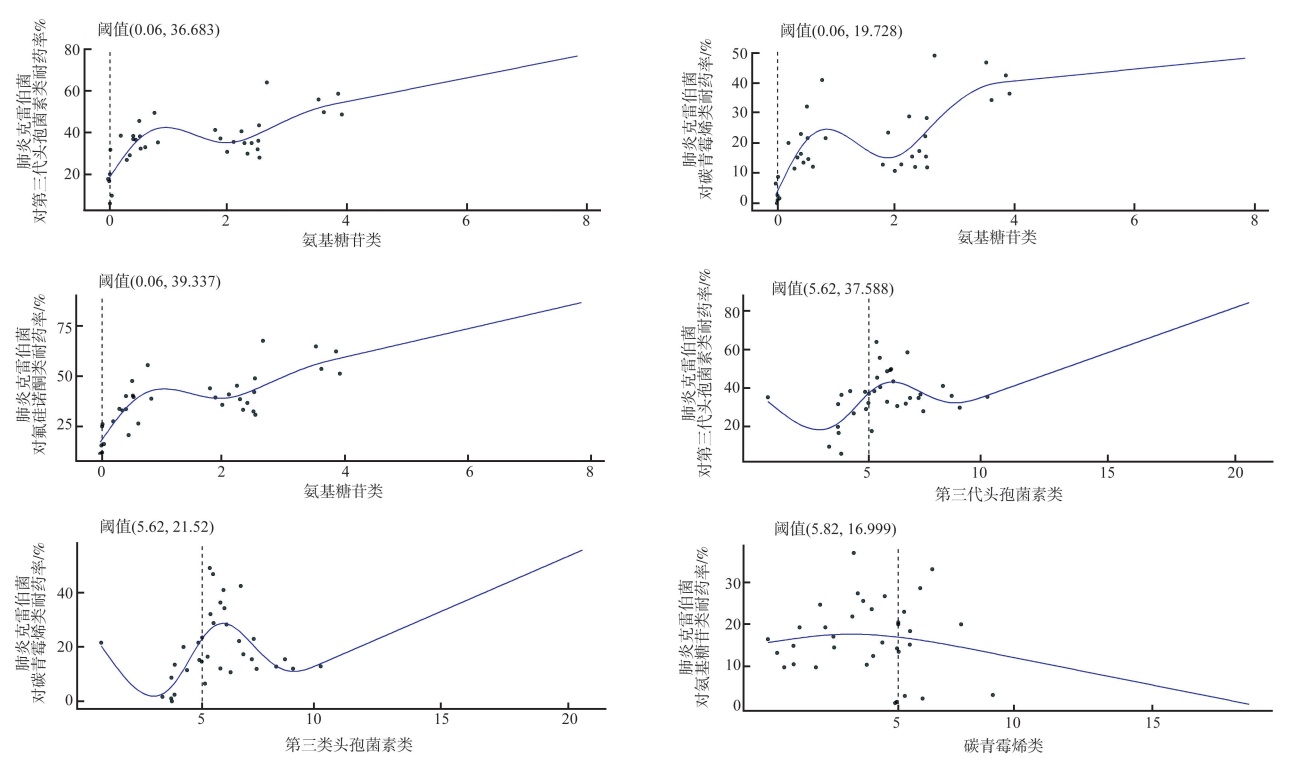


图4 通过最大化梯度变化率估计肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用密度之间关系的阈值  
Figure 4 Thresholds for estimating the relationship between *Klebsiella pneumoniae* resistance rates and antimicrobial use density by maximizing the change rate of the gradient

### 3 讨论

本研究分析了 2015—2023 年肺炎克雷伯菌对四类药物的耐药率和六种抗菌药物的使用密度之间潜在的非线性关联。从 2015 年到 2023 年,氟喹诺酮类和第三代头孢菌素类抗菌药物是临床上使用最广泛的抗感染药物,这与之前一些研究的结果相似,但本研究中的使用密度高于欧洲类似研究的结果<sup>[20]</sup>。2021 年第一季度本院抗菌药物总使用密度呈骤降趋势,这与济南市疫情防控的时间一致,随着 2022 年第四季度疫情终止,抗菌药物总使用密度逐渐上升。2019 年至 2022 年肺炎克雷伯菌对四类抗菌药物的耐药率基本呈现下降趋势。究其原因,一方面可能是新冠疫情防控改变了医院管理与开药模式,导致抗菌药物使用密度减少,最终使得肺炎克雷伯菌耐药率的下降;另一方面可能与近年来本院积极落实国家抗菌药物临床合理应用政策、加强医院感染控制所取得的成效有关。随着医院抗菌药物应用的规范管理,耐药菌的流行得到了一定程度的遏制。断点回归分析的结果也显示,抗菌药物总用药密度和肺炎克雷伯菌总耐药率在断点处不连续,随着抗菌药物总用药密度的增加,肺炎克雷伯菌总耐药率呈现明显上升趋势。

本研究显示,抗菌药物使用密度与肺炎克雷伯菌耐药率存在一定相关性,与之前研究结论一致<sup>[21-23]</sup>。此前研究基本采用线性分析方法,尽管线性分析方法具有一定的可行性,但非线性分析方法更能解释抗菌药物使用密度与肺炎克雷伯菌耐药率之间的关系<sup>[13-14]</sup>。在本研究中,碳青霉烯类药物过度使用被证明是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类、氨基糖苷类、第三代头孢菌素类的耐药率升高的原因,且都具有一定的时间滞后性,亦与之前研究一致<sup>[24-25]</sup>。为了降低肺炎克雷伯菌耐药率,本研究确定了碳青霉烯类、氨基糖苷类、青霉素类和第三代头孢菌素类药物使用的阈值,结果高于之前研究<sup>[20]</sup>。造成差异的原因可能是不同地区的医疗系统、抗菌药物使用量、分子流行病学和抗菌药物耐药模式各不相同,因此根据当地数据制定的抗菌药物管理阈值可能对预防感染更有价值<sup>[26]</sup>。这些阈值可以为管理提供量化目标,即优化耐药率控制,同时避免过度限制抗菌药物。

不同种类的抗菌药物可能存在相同的耐药机制,如氟喹诺酮类药物通过产生  $\beta$ -内酰胺酶、孔蛋白丢失和外排泵增加等机制导致肺炎克雷伯菌对碳

青霉烯类抗菌药物的耐药率升高<sup>[27]</sup>。而产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌具有高度的耐药率,可同时存在多种耐药机制,导致多重耐药性<sup>[28-30]</sup>。既往研究发现,肺炎克雷伯菌对头孢他啶的耐药率与第三代头孢菌素类和氟喹诺酮类药物的处方在时间上相关<sup>[31]</sup>。肺炎克雷伯菌分子分型与耐药率分析结果表明,病原菌对一种药物的耐药率可能与其他抗菌药物的交叉耐药率有关<sup>[32-34]</sup>。已有研究表明,耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌所致的感染明显增加住院时间及病死率。因此,加强抗菌药物临床合理管理,有利于遏制肺炎克雷伯菌耐药率的增长,本研究为临床抗感染治疗提供有力的依据。

本研究存在一定的局限性:①本研究仅在一家三甲医院进行,没有考虑住院时间长短、多系统疾病、病情严重等混杂因素,因此,需要来自多个医疗中心和社区的研究来改善这种情况。②该研究本质上是生态学层面的回顾性研究,不能代表个体层面的生物学关联。而且个体层面耐药机制复杂,受多种因素共同作用。③其他因素(如患者群体的不一致、从不同医院转移的具有耐药微生物的患者、可能的流行病以及研究期间的感染控制措施)可能影响本研究结果中的耐药水平。

综上所述,本研究发现抗菌药物使用密度的增加会导致肺炎克雷伯菌总耐药率上升;确定了碳青霉烯类、氨基糖苷类和第三代头孢菌素类药物使用的阈值分别为 5.82、0.06 和 5.62 个 DDDs/(100 人·d),为临床实践中采取更合适的治疗策略和有效控制抗菌药物耐药率提供参考。

### 参考文献:

- [1] Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): e99-e106.
- [2] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(5): 521-530.  
HU Fupin, GUO Yan, ZHU Demei, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021 [J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2022, 22(5): 521-530.
- [3] 李耘,郑波,吕媛,等. 中国细菌耐药监测(CARST)研究 2019—2020 革兰阴性菌监测报告 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(5): 432-452.  
LI Yun, ZHENG Bo, LYU Yuan, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms: results from

- China antimicrobial resistance surveillance trial (CARST) program, 2019-2020[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38(5): 432-452.
- [4] Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 4. doi:10.3389/fcimb.2018.00004.
- [5] Wang GY, Zhao G, Chao XY, et al. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(17): 6278. doi:10.3390/ijerph17176278.
- [6] 戴和平. 肺炎克雷伯菌生物膜与耐药性及外排泵基因的相关性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [7] 葛学顺, 葛倩倩, 陶晓军, 等. 肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌的耐药性与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(3): 364-367.
- GE Xueshun, GE Qianqian, TAO Xiaojun, et al. Analysis of the correlation between drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* and use intensity of antimicrobial agents[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2019, 37(3): 364-367.
- [8] Arato V, Raso MM, Gasperini G, et al. Prophylaxis and treatment against *Klebsiella pneumoniae*: current insights on this emerging anti-microbial resistant global threat[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4042. doi:10.3390/ijms22084042.
- [9] 钟丽球, 刘锋, 蒙光义, 等. 抗菌药物使用强度对肺炎克雷伯菌耐药性的影响[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(1): 145-149.
- ZHONG Liqiu, LIU Feng, MENG Guangyi, et al. Effect of antimicrobial use density on drug resistance of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2021, 36(1): 145-149.
- [10] 国家卫生计生委办公厅. 关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知[EB/OL]. (2017-03-03) [2024-02-18]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201703/d2f580480cef4ab1b976542b550f36cf.shtml>.
- [11] Guo W, He Q, Wang ZY, et al. Influence of antimicrobial consumption on gram-negative bacteria in inpatients receiving antimicrobial resistance therapy from 2008-2013 at a tertiary hospital in Shanghai, China[J]. Am J Infect Control, 2015, 43(4): 358-364.
- [12] van Leth F, Schultsz C. Unbiased antimicrobial resistance prevalence estimates through population-based surveillance [J]. Clin Microbiol Infect, 2023, 29(4): 429-433.
- [13] López-Lozano JM, Lawes T, Nebot C, et al. A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(7): 1160-1172.
- [14] Aldeyab MA, Bond SE, Gould I, et al. Identification of antibiotic consumption targets for the management of *Clostridioides difficile* infection in hospitals—a threshold logistic modelling approach[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2023, 21(10): 1125-1134.
- [15] 中华人民共和国国务院. 病原微生物实验室生物安全管理条例[EB/OL]. (2004-11-12) [2024-02-18]. [https://www.gov.cn/zhengce/content/2008-03/28/content\\_6264.htm](https://www.gov.cn/zhengce/content/2008-03/28/content_6264.htm).
- [16] Humphries R, Bobenchik AM, Hindler JA, et al. Overview of changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, M100, 31st edition[J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12): e0021321. doi:10.1128/JCM.00213-21.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1088.
- [18] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [19] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用管理办法[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(1): 9-14.
- [20] López-Lozano JM, Lawes T, Nebot C, et al. A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(7): 1160-1172.
- [21] 向荣, 欧焕娇, 徐宁, 等. 肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物使用情况相关性研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 159-163.
- XIANG Rong, OU Huanjiao, XU Ning, et al. Correlation between drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* and antibiotic use[J]. China Medical Herald, 2019, 16(20): 159-163.
- [22] Ryu S, Klein EY, Chun BC. Temporal association between antibiotic use and resistance in *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care hospital[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2018, 7: 83. doi:10.1186/s13756-018-0373-6.
- [23] 熊丽蓉, 程林, 喻明洁, 等. 某院2014年至2021年肺炎克雷伯菌临床特点及耐药性分析[J]. 中国药业, 2023, 32(14): 119-123.
- XIONG Lirong, CHENG Lin, YU Mingjie, et al. Clinical characteristics and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* in a hospital from 2014 to 2021[J]. China Pharmaceuticals, 2023, 32(14): 119-123.
- [24] Chen SX, Li ZP, Shi JP, et al. A nonlinear time-series analysis to identify the thresholds in relationships between antimicrobial consumption and resistance in a Chinese tertiary hospital[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(3): 1019-1032.
- [25] Wang Y, Zhong H, Han XY, et al. Impact of antibiotic prescription on the resistance of *Klebsiella pneumoniae* at

- a tertiary hospital in China, 2012-2019[J]. *Am J Infect Contr*, 2021, 49(1): 65-69.
- [26] Hayajneh WA, Al-Azzam S, Yusef D, et al. Identification of thresholds in relationships between specific antibiotic use and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) incidence rates in hospitalized patients in Jordan[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(2): 524-530.
- [27] 宋曼雅, 刘长鑫, 张侃, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌对喹诺酮类药物的耐药特性及机制研究[J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44(8): 873-878.
- SONG Many, LIU Changxin, ZHANG Kan, et al. Resistance characteristics and mechanism of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* to quinolones[J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, 2023, 44(8): 873-878.
- [28] Chong Y, Shimoda S, Shimono N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Infect Genet Evol*, 2018, 61: 185-188. doi: 10.1016/j.meegid.2018.04.005.
- [29] 淡彬志. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药特征及其外排泵机制的相关研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [30] Guerra MES, Destro G, Vieira B, et al. *Klebsiella pneumoniae* biofilms and their role in disease pathogenesis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 877995. doi:10.3389/fcimb.2022.877995.
- [31] Ryu S, Klein EY, Chun BC. Temporal association between antibiotic use and resistance in *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care hospital[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7: 83. doi:10.1186/s13756-018-0373-6.
- [32] 曹春远, 邱付兰, 李美华, 等. 龙岩市肺炎克雷伯菌分子分型与耐药性分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(1): 15-19.
- CAO Chunyuan, QIU Fulan, LI Meihua, et al. Analysis of molecular typing and drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* in Longyan City[J]. *Journal of Pathogen Biology*, 2024, 19(1): 15-19.
- [33] Park SO, Liu JF, Furuya EY, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in three New York City hospitals trended downwards from 2006 to 2014[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2016, 3(4): ofw222. doi:10.1093/ofid/ofw222.
- [34] Huang JE, Chen YZ, Li M, et al. Prognostic models for estimating severity of disease and predicting 30-day mortality of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infections: a bicentric retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 554. doi:10.1186/s12879-023-08528-x.

(编辑:相峰)