

## 耐药菌研究中应用流行病学方法的常见问题

杨继勇 罗燕萍 王会中

【关键词】 抗菌药物; 耐药; 流行病学

**Problems commonly seen in the application of epidemiological method in the study on drug-resistance** YANG Ji-yong<sup>1</sup>, LUO Yan-ping<sup>1</sup>, WANG Hui-zhong<sup>2</sup>. 1 Department of Microbiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2 Clinical Laboratory, 305th Hospital of PLA Corresponding author: WANG Hui-zhong, Email: wanghuizhong305@163.com

【Key words】 Anti bacterial drugs; Resistant; Epidemiology

流行病学是研究疾病分布规律及其影响因素,藉以探讨病因、阐明流行规律、制订预防和控制或者消灭疾病的对策及措施的科学。对某种疾病的流行病学研究方法包括监测、观察、假设检验、分析研究以及实验研究等。流行病学所使用的研究方法除适用于各种疾病的研究外,亦适用于预防医学中所涉及的各种相关因素(如吸烟、食品卫生等)对人体健康影响的研究。此外,对临床治疗和药效评价也可采用上述方法。因此,流行病学研究范围已扩展到与人类健康有关的各种现象,包括细菌耐药性发生发展规律以及耐药菌感染在医疗机构和社区内的传播规律、影响传播因素、不同治疗手段等相关问题。目前此方面的应用可归纳为两类:第一类是分析耐药菌存在的现状、传播规律及其影响因素、易感人群等传统意义上的流行病学内容,即有关耐药菌存在和传播的各种问题;第二类是研究与细菌耐药性相关的各种因子(如耐药质粒、耐药基因、相关基因组件等)的分布、作用方式和程度、传播规律及其影响因素等问题。其中,第一类研究又可分为两方面:一是细菌耐药情况与程度调查。通常采用耐药监测以了解临床分离菌对各种抗菌药物的耐药谱和耐药程度。二是影响耐药菌传播和耐药菌感染的相关因素分析。一般采用病例对照研究或队列研究等方法分析各种医疗因素(如抗菌药物使用、侵袭性诊疗手段等)与耐药菌传播及其引起感染的相关程度和因果关系,进而为制定感染防控措施提供依据。笔者就第一类问题进行分析。

1. 细菌耐药监测<sup>[1]</sup>:细菌耐药监测是耐药菌和细菌耐药性研究中重要组成,其中尚存一些问题还有待改进。

(1)监测结果的代表性及其偏倚性。由于未采用正确的抽样方法选择研究样本,使监测结果在不同程度上可能出现

偏差,无法充分反映被研究总体的实质特征。避免此类偏倚有效的办法是改回顾性研究为前瞻性研究,通过设计合理的资料收集和统计方法加强临床菌株来源的合理随机化,以增加监测结果对临床菌株实际耐药情况的客观反映。或者优化搜集资料的过程,使之更符合统计学分析所要求的抽样原则,借以提高研究样本的特征对总体样本特征的代表性。

(2)监测结果难以为制定耐药菌感染的防控措施提供有效信息。由于大多数监测结果无法明确造成目前细菌耐药逐渐升高现象的原因,究竟是由耐药菌的传播增加还是细菌耐药性的广泛传播所致,即监测结果无法为制定精细化的耐药菌感染预防控制措施提供有效信息。针对该问题,可能有效的解决办法是通过研究临床标本中耐药细菌克隆关系的变化来分析细菌耐药现象变化的实质特征和内在原因,为制定精细化防控措施提供依据<sup>[1]</sup>。

2. 耐药菌感染相关因素分析:大量研究分析了各种医疗因素与耐药菌感染间的相关性程度,期望能明确两者间的因果关联及其关联程度,为防控措施提供帮助。例如,有研究表明抗菌药物使用与细菌耐药增加间的关系密切<sup>[2-4]</sup>,但也有研究认为细菌耐药现象的增加并非简单由于抗菌药物使用所致,甚至有学者直接指出上述研究是因采用方法不当而得到偏差的结论<sup>[5-9]</sup>。此类研究大多采用病例对照或队列研究(cohort study)方法。在有关抗菌药物使用与耐药菌感染关系的研究中常见的问题:

(1)对照病例选择:一些研究选用具有某种敏感细菌感染的病例作为试验对照组考察该种耐药菌引起感染的危险因素。例如,在考察抗菌药物对耐药大肠埃希菌感染的作用时,选择耐药大肠埃希菌感染病例作为试验组,敏感大肠埃希菌感染病例作为对照组。该方法似很合理,因为均衡了试验组与对照组间除病原菌耐药性以外的其他因素,应能够分析出抗菌药物使用在耐药菌感染发生发展中的作用。然而实际情况却远非如此。在使用抗菌药物将敏感菌感染控制后,该病例就不会再作为对照病例而被选人研究当中。换言之,入选的试验对照病例多数是因为未使用抗菌药物,因而可检出敏感菌,而选择该病例为试验对照。因此,即便现实中存在相同的抗菌药物使用频率和强度,入选试验对照组的敏感菌感染病例也比耐药菌感染组具有更低的抗生素接触频率和强度,因为许多敏感菌感染病例已被抗菌药物治疗而筛选。该问题将导致使用抗菌药物这个因素在耐药菌感染组中凸现,而实际情况却是由于研究方法不当得到错误结论。更合理的途径是使用整个病房甚至整个医院的非耐药菌感染患者作为试验对照进行队列研究,能够在一定程度上避免发生此类错误<sup>[10]</sup>。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.10.022

作者单位 100853 北京,解放军总医院微生物科(杨继勇、罗燕萍);解放军第三〇五医院检验科(王会中)

通信作者:王会中, Email: wanghuizhong305@163.com

(2) 抗菌药物分类概念: 抗菌药物可按照其分子结构和作用方式分类, 在研究中使用不同的分类方法有时会产生不同的结论。在使用抗菌药物的某品种、某类别、某抗菌谱或者某种组合等不同分类作为考察变量时, 所得结论可截然不同<sup>[11,12]</sup>。例如, 研究表明万古霉素耐药肠球菌(VRE)血流感染的发生率与头孢曲松使用量有关, 而与头孢菌素类药物使用量无关<sup>[13]</sup>。这表明在考察抗菌药物使用与 VRE 感染的相关性时, 同类别药物中不同种类的药物对于 VRE 具有不同的选择作用。VRE 的检出通常与一些具有抗厌氧菌活性药物的使用密切相关。头孢曲松虽不是强效抗肠球菌和抗厌氧菌药物, 但其在胆汁的高浓度聚集能够使得人类肠道杆菌群受到明显抑制<sup>[14,15]</sup>, 从而失去对肠道免疫细胞产生具有抗 VRE 活性的 C 型凝集素(C-type lectin)的刺激作用, 进而导致 VRE 在人类肠道的定植和过度繁殖<sup>[16]</sup>。而肠道 VRE 定植往往是后续 VRE 感染的预先阶段<sup>[17]</sup>。此外, VRE 的检出与氟喹诺酮类药物中一些具有抗厌氧菌活性药物(如莫西沙星和加替沙星)的使用也密切相关, 而无此效应的药物不相关(如环丙沙星和左氧氟沙星)<sup>[18]</sup>。因此, 如果使用某一类别药物(如头孢菌素类或氟喹诺酮类)而不是某一类药物(如头孢曲松或环丙沙星)作为变量来考察抗菌药物使用与 VRE 感染的相关性, 可能产生偏差的结论。更适合方法是根据不同的研究目的, 对抗菌药物类别进行划分, 避免因过于笼统或机械的分类而无法区分不同药物的抗菌作用, 进而使研究结果造成人为误差; 或者使用更详细的分类(如抗菌药物种类)作为变量, 考察其在临床使用情况与耐药细菌感染之间的关系<sup>[11,12]</sup>。

(3) 抗菌药物使用情况: 目前大多使用两类方法定义药物使用的变量。一是分类变量(categorical variable), 即是否使用药物或者按一定标准将药物使用情况划分为几个等级(层); 二是连续变量(continuous variable), 即药物使用时间或剂量。分类变量通常是将连续变量按照一定的标准进行区间划分后转换而来。在考察抗菌药物使用与细菌耐药性关系时, 用药时间可影响两者相关性的评价, 并导致研究结论的偏差。例如, 在研究抗厌氧菌药物与喹诺酮耐药铜绿假单胞菌的相关性时, 如按照药物使用(是或否)作为阳性判断指标时, 则两者并无相关性; 如分别将使用药物超过 24、48 和 72 h 作为阳性指标时, 两者则有相关性<sup>[19]</sup>。可见, 在将连续变量转换为分类变量时, 不同的转换标准将对研究结果产生显著影响。通常使用连续变量更贴近实际, 所得结论也更客观。因为连续变量为更量化的指标, 能够区分药物使用的不同周期与强度; 而分类变量属人为按照一定标准划分, 虽便于操作但缺乏精细度, 容易掩盖各变量间的真实相关性。例如, 将药物使用作为分类变量(是或否)考察时, 无法区分药物使用 1 d 和 1 个月给后续结果带来的差异, 而采用连续变量(使用天数)分析, 则有可能反映出不同用药时间所产生影响的差异<sup>[20]</sup>。研究表明, 将连续变量转换为分类变量将大大降低分析效力甚至导致错误的结论, 特别是在研究抗菌药物使用与耐药菌相关性这样的非线性关系时更是如此<sup>[21]</sup>。因为在转换过程中可丢失变量间的相关信息, 或改变变量间

的相关性强度。此外, 使用不同转换标准也会给研究结果带来显著差异甚至得出完全不同的结果, 进而导致研究结论的偏差<sup>[20-23]</sup>。因此, 在研究抗菌药物使用与耐药菌发生发展过程的相关性时, 应尽量采用连续变量指标(药物使用时间或总剂量)而非分类变量指标(是或否使用药物)来描述抗菌药物使用情况。

(4) 其他问题: 应注意抗菌药物的使用情况与耐药菌感染的时间联系。试验组应观察自患者入院至耐药菌检出这段时间内的用药情况, 而耐药菌检出后的用药情况应当作为抗感染治疗预后而非引起耐药菌感染的相关因素。对照组应观察患者入院至出院整个在院期间的用药情况<sup>[10]</sup>。此外, 耐药菌感染通常易发生于有伴发疾病(concomitant illnesses)的重症患者。因此, 在研究抗菌药物使用与耐药菌感染相关性时, 应注意均衡和控制伴发疾病对研究结果的影响, 如采用标准的临床评分方法(Charlson、APACHE II 等)对各组试验对象进行评分和匹配<sup>[10]</sup>。

总之, 在分析耐药菌感染的发生发展规律中采用流行病学方法可发挥重要作用, 但应当考虑其适用性和科学性, 避免因使用方法不当而得出偏差甚至错误的结论。在病例对照研究中, 应当充分注意对照病例的选择; 在病例对照和队列研究中, 应当采用适当的方法对实验组和对照组及其分组情况进行描述和分类。此外, 还需注意患者自身情况与所患疾病及其并发症间的内在关联。

## 参 考 文 献

- [1] Yang JY, Luo YP. Thoughts on the bacterial resistance monitoring. Chin J Lab Med, 2013, 36(7): 595-597. (in Chinese)  
杨继勇, 罗燕萍. 细菌耐药性监测中的问题与思考. 中华检验医学杂志, 2013, 36(7): 595-597.
- [2] Phillips I, Casewell M, Cox T, et al. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. J Antimicrob Chemother, 2004, 53(1): 28-52.
- [3] Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. Clin Microbiol Infect, 2009, 15 Suppl 3: 12-15.
- [4] Carlet J, Collignon P, Goldmann D, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. Lancet, 2011, 378(9788): 369-371.
- [5] Jensen VF, Neimann J, Hammerum AM, et al. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? An unbiased review? J Antimicrob Chemother, 2004, 54(1): 274-275.
- [6] Karp BE, Engberg J. Comment on: does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(1): 273-274.
- [7] Livermore D. Can better prescribing turn the tide of resistance? Nat Rev Microbiol, 2004, 2(1): 73-78.
- [8] Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? Nat Rev Microbiol, 2010, 8(4): 260-271.
- [9] Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect Pseudomonas susceptibility to other

carbapenems? A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(1):11-15.

[10] Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, et al. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(7):1055-1061.

[11] MacAdam H, Zaoutis TE, Gasink LB, et al. Investigating the association between antibiotic use and antibiotic resistance: impact of different methods of categorising prior antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 28(4):325-332.

[12] Gasink LB, Zaoutis TE, Bilker WB, et al. The categorization of prior antibiotic use: impact on the identification of risk factors for drug resistance in case control studies. *Am J Infect Control*, 2007, 35(10):638-642.

[13] McKinnell JA, Kunz DF, Chamot E, et al. Association between vancomycin-resistant *Enterococci* bacteremia and ceftriaxone usage. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, 33(7):718-724.

[14] Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant *Enterococci* in the stool of colonized patients. *N Engl J Med*, 2000, 343(26):1925-1932.

[15] Rice LB, Hutton-Thomas R, Lakticova V, et al. Beta-lactam antibiotics and gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant *Enterococci*. *J Infect Dis*, 2004, 189(6):1113-1118.

[16] Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(4):266-278.

[17] Wells CL, Juni BA, Cameron SB, et al. Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococci* in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin Infect Dis*, 1995, 21(1):45-50.

[18] Donskey CJ, Helfand MS, Pultz NJ, et al. Effect of parenteral fluoroquinolone administration on persistence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in the mouse gastrointestinal tract. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(1):326-328.

[19] Hyle EP, Gasink LB, Linkin DR, et al. Use of different thresholds of prior antimicrobial use in defining exposure: impact on the association between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *J Infect*, 2007, 55(5):414-418.

[20] Hyle EP, Bilker WB, Gasink LB, et al. Impact of different methods for describing the extent of prior antibiotic exposure on the association between antibiotic use and antibiotic-resistant infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, 28(6):647-654.

[21] Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Statistics in medicine*, 2006, 25(1):127-141.

[22] MacCallum RC, Zhang S, Preacher KJ, et al. On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychol Methods*, 2002, 7(1):19-40.

[23] Austin PC, Brunner LJ. Inflation of the type I error rate when a continuous confounding variable is categorized in logistic regression analyses. *Stat Med*, 2004, 23(7):1159-1178.

(收稿日期:2013-07-05)

(本文编辑:张林东)

## 中华流行病学杂志第六届编辑委员会成员名单

总编辑 李立明

副总编辑 乌正赅 曲成毅 王滨有 姜庆五 何耀 詹思延

编辑委员 按姓氏拼音排列

毕振强(山东)	曹广文(上海)	曹务春(北京)	陈坤(浙江)	陈维清(广东)	董柏青(广西)
段广才(河南)	龚向东(江苏)	顾东风(北京)	何耀(北京)	贺雄(北京)	胡永华(北京)
姜庆五(上海)	阚飙(北京)	李辉(北京)	李敬云(北京)	李立明(北京)	梁万年(北京)
刘殿武(河北)	刘民(北京)	刘天锡(宁夏)	陆林(云南)	栾荣生(四川)	吕繁(北京)
马文军(广东)	毛宗福(湖北)	孟蕾(甘肃)	米杰(北京)	潘凯枫(北京)	潘先海(海南)
乔友林(北京)	曲成毅(山西)	瞿世和(新疆)	沈洪兵(江苏)	时景璞(辽宁)	孙瑞华(北京)
谭红专(湖南)	唐耀武(北京)	汪华(江苏)	汪宁(北京)	王滨有(黑龙江)	王建华(天津)
王克安(北京)	王鸣(广东)	王声湧(广东)	王擷秀(天津)	吴凡(上海)	吴先萍(四川)
吴尊友(北京)	武阳丰(北京)	乌正赅(北京)	项永兵(上海)	肖东楼(北京)	徐飏(上海)
许汴利(河南)	闫永平(陕西)	严延生(福建)	杨维中(北京)	叶冬青(安徽)	于普林(北京)
于雅琴(吉林)	曾光(北京)	詹思延(北京)	张国刚(湖南)	张建中(北京)	张孔来(北京)
张顺祥(广东)	赵冬(北京)	赵仲堂(山东)	庄辉(北京)		

名誉总编辑 郑锡文

顾问 魏承毓 吴系科 施侣元 俞顺章

秘书 王岚(北京)