

# 我院2012—2014年抗菌药物用量与大肠埃希菌耐药率的相关性分析<sup>Δ</sup>

赵静<sup>1\*</sup>, 马艳丽<sup>1</sup>, 宁美英<sup>1</sup>, 张仲<sup>1</sup>, 杨继章<sup>2#</sup>(1.沧州市中心医院药学部, 河北沧州 061001; 2.河北医科大学第一医院药学部, 石家庄 050031)

中图分类号 R969.1; R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0608-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.10

**摘要** 目的:研究抗菌药物用药频度(DDDs)与大肠埃希菌耐药情况的关系,为规范抗菌药物临床应用提供参考。方法:采用回顾性调查方法,计算沧州市中心医院2012—2014年大肠埃希菌每季度对11种抗菌药物的耐药率及相应的抗菌药物DDDs,并应用SPSS 13.0统计软件进行相关性分析。结果:大肠埃希菌对哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠、左氧氟沙星的耐药率呈波浪式上升趋势,对其余抗菌药物的耐药率呈波浪式下降趋势。美罗培南和亚胺培南西司他丁钠在2014年出现了耐药,耐药率由0分别上升至8.8%、9.4%,同时二者的DDDs与大肠埃希菌的耐药率有极显著性相关关系,且呈正相关( $r$ 分别为0.915、0.793,  $P < 0.01$ )。此外,哌拉西林钠他唑巴坦钠的DDDs与大肠埃希菌的耐药率呈极显著正相关关系( $r = 0.807, P < 0.01$ ),头孢他啶的DDDs与大肠埃希菌的耐药率呈显著性负相关关系( $r = -0.672, P < 0.05$ ),其他7种抗菌药物的DDDs与大肠埃希菌的耐药率相关系数均无统计学意义。结论:某些抗菌药物的DDDs与大肠埃希菌的耐药水平之间存在相关性,应加强细菌耐药监测和抗菌药物临床应用合理性管理。

**关键词** 大肠埃希菌; 耐药性; 抗菌药物; 相关性

## Correlation of Antibacterials Amount with Drug Resistance of *Escherichia coli* in Our Hospital from 2012 to 2014

ZHAO Jing<sup>1</sup>, MA Yanli<sup>1</sup>, NING Meiyang<sup>1</sup>, ZHANG Zhong<sup>1</sup>, YANG Jizhang<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the correlation between antibacterials amount and drug resistance of *Escherichia coli*, and to provide reference for clinical use of antibacterials. METHODS: Retrospective review was used to calculate DDDs of antibacterials and resistance rate of *Escherichia coli* to 11 kinds of antibacterials each quarter. The correlation analysis was carried out using the SPSS 13.0 statistical software. RESULTS: The resistance rates of *E. coli* to piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam and levofloxacin were with upward trends, and the others showed downward trends. The resistance rates of *E. coli* to meropenem and imipenem/cilastatin appeared in 2014, increasing from 0 to 8.8% and 9.4%, respectively. DDDs of them were significantly correlated to drug resistance of *E. coli*, showing positive correlation ( $r = 0.915, 0.793, P < 0.01$ ). DDDs of piperacillin/tazobactam was significantly correlated to resistance rate of *E. coli* ( $r = 0.807, P < 0.01$ ), while that of ceftazidime was negatively correlated to resistance rate of *E. coli* ( $r = -0.672, P < 0.05$ ). There was no statistical significance in resistance rate of *E. coli* to other 7 kinds of antibacterials. CONCLUSIONS: There are some correlations between the DDDs and resistance rates. We should strengthen the monitoring of bacterial resistance and the management of rational application of antibacterials.

**KEYWORDS** *Escherichia coli*; Drug resistance; Antibacterials; Correlation

大肠埃希菌是医院革兰阴性杆菌中分离率较高的机会致病菌,可引起人体所有部位的感染,临床表现为迁延性和难治性,并且易呈多重耐药。随着 $\beta$ -内酰胺类药物在临床的普遍应用,细菌产生的超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)和AmpC酶导致其对抗菌药物的敏感度大大降低,增加了临床治疗难度。国内外有关研究表明,抗菌药物的用药频度(DDDs)与细菌耐药率密切相关<sup>[1-4]</sup>,及时了解细菌耐药性的变化以及抗菌药物的使用情况,积极采取相应的管理措施,对于延缓细菌耐药性的发

生有着极为重要的意义。细菌耐药的程度会随着地区、医疗单位和时间不同而变化,为了解沧州市中心医院(以下简称“我院”)近几年大肠埃希菌耐药率与抗菌药物DDDs之间的相关性,提高治疗的有效性,控制细菌耐药的发展,特进行本回顾性调查研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

资料来源于我院微生物室。采集2012—2014年住院患者各类送检标本分离出的大肠埃希菌的耐药监测数据,标本来源于痰、创口分泌物、血液、尿液、胸腔积液等。

### 1.2 大肠埃希菌耐药率统计

药敏试验采用纸片扩散法,试验结果解释按美国临床和

<sup>Δ</sup> 基金项目:沧州市科技技术支撑项目(No.131302041)

\* 主管药师,硕士。研究方向:抗感染药物及合理用药。电话:0317-2075729。E-mail:zhaojing19821105@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:药物稳定性、临床药学。电话:0311-85917352。E-mail:yjzh1957@163.com

实验室标准协会 2012 年标准<sup>[5]</sup>,质控菌为大肠埃希菌 ATCC25922。将大肠埃希菌的耐药情况用 Excel 2003 软件进行数据整理,并按季度汇总。

### 1.3 抗菌药物 DDDs 统计

从我院信息系统提取 2012—2014 年每月的抗菌药物相关数据,包括药品名称、规格、剂型、销售数量和销售金额等,采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD)法,利用 Excel 2003 对抗菌药物 DDDs 数据按照季度进行计算、汇总。

DDD 值为某一药物在成人使用于其主要适应证时的平均日剂量,来源于 WHO 及卫生和计划生育委员会推荐值<sup>[6]</sup>。抗菌药物 DDDs=药品总消耗量/该药 DDD 值,该值越大,代表某种药物使用频次越高。

### 1.4 细菌耐药率与抗菌药物 DDDs 相关性统计

将我院现有的抗菌药物品种与大肠埃希菌的药敏试验所涉及的抗菌药物品种进行比对,选取共有抗菌药物品种作为研究对象,将这些抗菌药物 DDDs 值及相应的耐药率导入 SPSS 13.0 统计软件,对抗菌药物 DDDs 与大肠埃希菌耐药率

进行 Pearson 相关性分析。

## 2 结果

### 2.1 大肠埃希菌耐药情况

我院 2012—2014 年大肠埃希菌对于 11 种抗菌药物的耐药率见表 1。由表 1 可见,大肠埃希菌对头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、左氧氟沙星、环丙沙星及头孢唑林的耐药率较高,对于酶抑制剂复合制剂哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢哌酮舒巴坦钠以及头霉素类抗菌药物头孢西丁钠较为敏感,耐药率基本低于 30%(除头孢西丁钠 2012 年第 1 季度耐药率为 36.0%外),而对于碳青霉烯类抗菌药物美罗培南和亚胺培南西司他丁钠的敏感率最高,在 2012—2013 年间,二者的耐药率均为 0,但到 2014 年上半年出现了耐药菌株,亚胺培南西司他丁钠的耐药率增高至 9.4%,美罗培南的耐药率升至 8.8%,而在下半年的两个季度中均有所下降。除此之外,在这 3 年的研究时间内,大肠埃希菌对哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢哌酮舒巴坦钠、左氧氟沙星的耐药率呈波浪式上升趋势,而对其余抗菌药物的耐药率却呈波浪式下降趋势。

表 1 我院 2012—2014 年大肠埃希菌对 11 种抗菌药物的耐药率变化(%)  
Tab 1 Resistance rate of *E. coli* from 2012 to 2014 in our hospital(%)

抗菌药物	2012 年				2013 年				2014 年			
	第 1 季度 n=155	第 2 季度 n=149	第 3 季度 n=174	第 4 季度 n=213	第 1 季度 n=144	第 2 季度 n=222	第 3 季度 n=228	第 4 季度 n=176	第 1 季度 n=169	第 2 季度 n=128	第 3 季度 n=116	第 4 季度 n=138
哌拉西林钠他唑巴坦钠	8.0	9.3	8.2	10.4	18.2	9.4	14.4	9.8	10.8	14.8	15.6	9.7
头孢他啶	81.0	72.0	75.0	68.0	68.5	71.8	78.1	73.1	65.3	60.9	59.6	53.1
头孢吡肟	57.0	55.0	72.0	54.0	65.0	70.0	75.6	72.6	66.9	61.7	60.6	56.6
头孢哌酮舒巴坦钠	8.0	8.0	6.0	8.0	20.3	10.8	10.6	13.5	13.2	13.3	13.8	8.3
氨曲南	77.0	75.0	75.0	70.0	70.6	70.9	78.1	72.0	70.1	62.5	64.2	58.1
亚胺培南西司他丁钠	0	0	0	1.0	0	0	0	0	6.6	9.4	7.3	4.1
美罗培南	0	0	1.0	0	0	0	0	0	7.9	8.8	6.6	4.8
左氧氟沙星	58.0	58.0	60.0	49.0	41.3	55.2	62.5	60.6	73.3	86.7	69.2	43.3
环丙沙星	89.0	67.0	70.0	55.0	49.0	61.0	67.5	64.0	57.5	60.2	65.1	52.4
头孢唑林钠	92.3	94.0	81.0	84.0	78.8	86.6	85.8	87.7	80.5	75.8	78.0	70.3
头孢西丁钠	36.0	19.0	21.0	26.0	18.2	19.3	25.6	25.1	19.2	17.2	19.3	12.4

### 2.2 抗菌药物使用情况

我院 2012—2014 年 11 种抗菌药物的 DDDs 见表 2。由表 2 可见,环丙沙星、亚胺培南西司他丁钠、头孢西丁钠、头孢哌酮舒巴坦钠、头孢吡肟的 DDDs 变化较为平稳,且环丙沙星与亚胺培南西司他丁钠的 DDDs 最低;哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢他啶、头孢唑林钠、美罗培南呈波浪式上升趋势;氨曲南、左氧氟沙星呈波浪式下降趋势。左氧氟沙星、哌拉西林钠他唑巴坦钠的使用在 2013 年第 1 季度出现最高点,且自 2013 年第 2 季度至 2014 年第 1 季度呈下降趋势,在 2014 年第 2 季

度出现反弹上升趋势。2013 年第 1 季度到 2014 年第 1 季度头孢唑林钠、左氧氟沙星、氨曲南、头孢西丁钠、哌拉西林钠他唑巴坦钠 DDDs 总体逐渐下降,到 2014 年第 2 季度,除氨曲南外,又出现一使用高峰;而环丙沙星、亚胺培南西司他丁钠及美罗培南在 2014 年第 1 季度出现了最高点,这一现象在 2014 年第 2 季度又有所下降。

### 2.3 抗菌药物 DDDs 与大肠埃希菌耐药率相关性

对 3 年研究期内,每季度大肠埃希菌药敏试验中涉及到的抗菌药物 DDDs 与其耐药率作相关性分析,结果见表 3。由表

表 2 我院 2012—2014 年 11 种抗菌药物的 DDDs

Tab 2 DDDs of 11 kinds of antibacterials from 2012 to 2014 in our hospital

抗菌药物	2012 年				2013 年				2014 年			
	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度	第 1 季度	第 2 季度	第 3 季度	第 4 季度
哌拉西林钠他唑巴坦钠	4 617.3	5 007.5	4 577.3	5 146.3	9 164.7	7 283.3	7 138.1	7 059.7	7 290.7	8 533.0	8 339.8	7 395.4
头孢他啶	8 727.3	6 808.1	5 735.5	5 753.6	11 805.4	10 327.0	11 084.9	9 397.1	9 916.0	14 950.6	15 044.9	14 684.4
头孢吡肟	2 606.0	2 109.3	1 413.0	1 376.8	2 669.8	1 968.5	1 475.3	1 292.5	1 491.0	1 881.3	1 261.3	1 395.8
头孢哌酮舒巴坦钠	2 642.1	3 320.8	2 718.8	2 653.3	2 385.4	2 573.3	2 561.8	2 832.0	2 602.5	2 975.0	8 982.5	2 770.5
氨曲南	8 457.4	8 743.3	6 751.3	6 157.5	8 237.6	6 429.5	6 427.6	6 282.1	5 294.3	7 853.8	9 101.5	7 995.6
亚胺培南西司他丁钠	306.0	309.8	296.5	413.0	294.5	386.0	438.5	526.5	826.0	565.3	721.0	508.3
美罗培南	2 124.9	1 868.9	1 690.6	2 314.1	2 260.9	2 191.9	2 328.5	2 552.8	5 285.9	3 970.6	4 309.4	3 300.0
左氧氟沙星	11 917.6	10 970.4	7 924.4	8 414.0	12 613.0	11 342.0	10 453.8	9 771.8	8 479.0	11 764.0	10 325.6	10 245.4
环丙沙星	154.8	135.6	214.0	152.0	569.6	14.4	131.6	257.6	4 709.6	202.8	115.6	67.6
头孢唑林钠	7 354.2	8 133.3	9 976.0	1 496.0	16 304.1	14 706.7	13 905.0	12 923.0	8 750.8	11 676.7	11 338.8	12 428.0
头孢西丁钠	2 271.5	3 377.3	2 448.8	1 723.5	2 197.2	2 549.0	2 280.2	2 082.0	1 829.8	2 499.3	2 257.0	2 448.7

3可见,美罗培南、哌拉西林钠他唑巴坦钠以及亚胺培南西司他丁钠与大肠埃希菌的耐药率有极显著性相关关系,且呈正相关( $r=0.915, 0.807, 0.793, P<0.01$ );头孢他啶的DDDs与大肠埃希菌的耐药率呈显著负相关关系( $r=-0.672, P<0.05$ );而其他抗菌药物如头孢哌酮舒巴坦钠、头孢西丁钠、头孢唑林钠、氨基曲南、头孢吡肟、左氧氟沙星及环丙沙星的DDDs与大肠埃希菌的耐药率相关系数均无统计学意义( $P>0.05$ )。哌拉西林钠他唑巴坦钠、亚胺培南西司他丁钠、美罗培南和头孢他啶的DDDs与大肠埃希菌的耐药率关系分别见图1~4。

表3 抗菌药物DDDs与大肠埃希菌耐药率的相关性

Tab 3 Correlation of DDDs of antibacterials with drug resistance of *E. coli*

抗菌药物	<i>r</i>	<i>P</i>	相关性
美罗培南	0.915	0.000**	显著相关
哌拉西林钠他唑巴坦钠	0.807	0.001**	显著相关
亚胺培南西司他丁钠	0.793	0.002**	显著相关
头孢他啶	-0.672	0.017*	相关
头孢西丁钠	-0.288	0.365	不相关
头孢唑林钠	0.214	0.504	不相关
氨基曲南	-0.244	0.445	不相关
头孢吡肟	-0.238	0.455	不相关
左氧氟沙星	-0.076	0.813	不相关
头孢哌酮舒巴坦钠	0.158	0.624	不相关
环丙沙星	-0.202	0.529	不相关

注: \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$

note: \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$

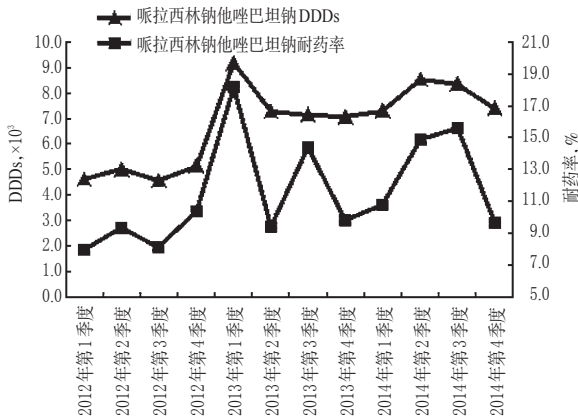


图1 哌拉西林钠他唑巴坦钠DDDs与大肠埃希菌耐药率关系  
Fig 1 The relationship between the resistance rate of *E. coli* with DDDs of piperacillin/tazobactam

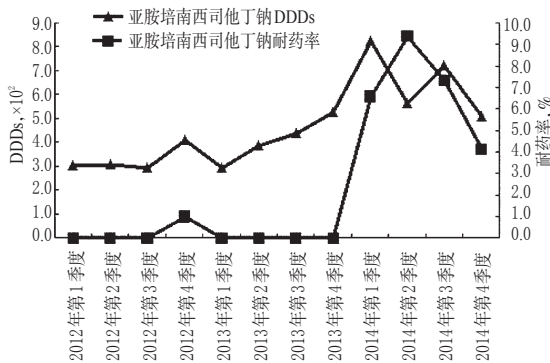


图2 亚胺培南西司他丁钠DDDs与大肠埃希菌耐药率关系  
Fig 2 The relationship between the resistance rate of *E. coli* with DDDs of imipenem/cilastatin

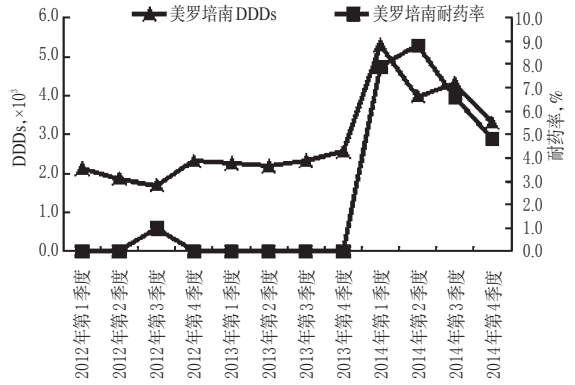


图3 美罗培南DDDs与大肠埃希菌耐药率关系

Fig 3 The relationship between the resistance rate of *E. coli* with DDDs of meropenem

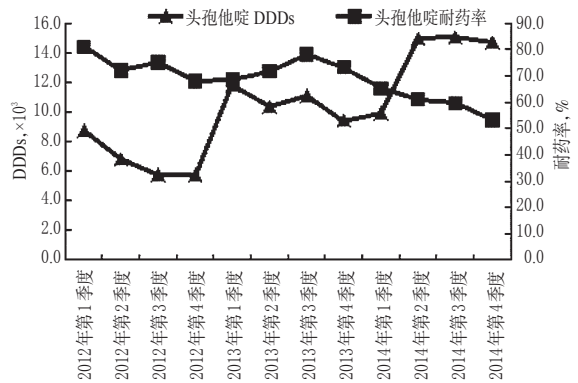


图4 头孢他啶DDDs与大肠埃希菌耐药率关系

Fig 4 The relationship between the resistance rate of *E. coli* to with DDDs of ceftazidine

### 3 讨论

#### 3.1 我院大肠埃希菌耐药情况分析

大肠埃希菌是引起医院感染的主要致病菌之一,近年来其耐药情况日益严重,特别是对碳青霉烯类抗菌药物耐药的菌株不断增多,往往表现为多重耐药,给治疗造成很大困难。我院大肠埃希菌耐药情况显示,其对头孢菌素类抗菌药物如头孢唑林钠、头孢他啶、头孢吡肟,喹诺酮类抗菌药物左氧氟沙星、环丙沙星以及单环 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物氨基曲南的耐药率较高。这与其耐药主要是通过产生ESBLs、AmpC酶和碳青霉烯酶等灭活酶、降低细胞膜通透性和增加药物外排以及通过质粒介导耐药有关,这些机制促使细菌耐药在多样不同药物的选择压力下有效地传播,产生多重耐药<sup>[7]</sup>。

大肠埃希菌对头孢唑林钠的耐药率为75.8%~94.0%(除2014年第4季度为70.3%外),遵照原卫生部《抗菌药物临床应用管理办法》规定,应暂停该药针对大肠埃希菌的临床应用,根据追踪细菌耐药监测结果,再决定是否恢复临床应用。在此期间,应换用另一种有效的抗菌药物。这是目前国际上控制和预防耐药菌产生的一种有效方法<sup>[8]</sup>。左氧氟沙星的耐药率在41.3%~86.7%间波动,在2013第1季度-2014年第2季度又呈现上升趋势。对于酶抑制剂复合制剂哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢哌酮舒巴坦钠以及头霉素类抗菌药物头孢西丁钠较为敏感,耐药率基本低于30%,可作为临床经验性选用药,哌拉西林钠他唑巴坦钠可作为首选。由于大肠埃希菌对这两种药物的敏感性,所以在本院仍是治疗大肠埃希菌感染的有效药物。头孢他啶、头孢吡肟、氨基曲南和环丙沙星对大肠

埃希菌的耐药率超过了50%，在选用药物之前，一定要参照药敏试验结果。碳青霉烯类抗菌药物在2014年出现了耐药情况，亚胺培南西司他丁钠的耐药率最高达9.4%，美罗培南的耐药率升至8.8%，这一数据明显高于全国细菌耐药监测网2011和2012年对革兰阴性菌监测报告所展示的数据(肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率在3.5%~5.9%)<sup>[9]</sup>，虽然在2014年下半年耐药率有所下降，但这一现象应引起我院医务、感染管理部门及临床科室的高度重视。

### 3.2 抗菌药物使用与细菌耐药率相关性分析

除了上述耐药机制外，抗菌药物DDDs的变化也是影响细菌发生耐药性变异的重要因素之一<sup>[1]</sup>。DDDs是目前监测抗菌药物使用情况的重要指标之一，是一种与药物价格和成分无关的计量单位，能更准确地反映抗菌药物的使用情况，便于实现不同群体和医疗机构、甚至不同国家之间使用水平的比较。通过对抗菌药物DDDs与细菌耐药率的相关性分析，可以更好地分析抗菌药物使用量与耐药率的变化规律，可能有助于大肠埃希菌经验用药的选择。

我院抗菌药物DDDs与大肠埃希菌耐药率相关性分析显示，我院哌拉西林钠他唑巴坦钠、美罗培南、亚胺培南西司他丁钠的DDDs与大肠埃希菌的耐药率呈显著性正相关。由于《产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家共识》<sup>[10]</sup>明确指出，对轻至中度产ESBLs大肠埃希菌感染患者，首选复方β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂(哌拉西林钠他唑巴坦钠)，治疗效果不佳者，换用碳青霉烯类抗菌药物(包括亚胺培南、美罗培南)。因此，我院治疗大肠埃希菌感染使用该3种药较多，表现出极强的相关性。提示哌拉西林钠他唑巴坦钠、美罗培南和亚胺培南西司他丁钠的使用量增加是导致耐药率增加的原因，减少该抗菌药物的使用可以减缓大肠埃希菌耐药的发生。因此，应谨慎将上述3种抗菌药物用于大肠埃希菌感染的经验治疗，尤其我院临床医师往往习惯经验应用哌拉西林钠他唑巴坦钠，建议除急重症感染患者需采用降阶梯治疗外，应及时送检微生物，根据药敏试验结果选用抗菌药物。头孢他啶的DDDs与大肠埃希菌的耐药率呈显著负相关关系，可能与我国主要流行CTX-M型ESBLs相关<sup>[11]</sup>。

本文结果还显示，左氧氟沙星、环丙沙星、头孢唑林钠、氨曲南、头孢吡肟、头孢西丁钠及头孢哌酮舒巴坦钠的使用量与大肠埃希菌的耐药情况无统计学意义，呈不相关关系。舒巴坦是一种竞争性、不可逆的β-内酰胺酶抑制剂，与头孢哌酮联合应用后，可增加头孢哌酮抵抗多种β-内酰胺酶降解的能力，对头孢哌酮产生明显的增效作用，是单独头孢哌酮的4倍，因此在我院表现出其耐药性的相对稳定性。头孢西丁钠对β-内酰胺酶稳定，与氨基糖苷类抗菌药物合用时，有协同抗菌作用，我院常与阿米卡星合用，更增加了其对酶的稳定性。由于该两种药的作用特点，在临床实际不作为大肠埃希菌感染的首选用药，故相关性不明显，使得2012—2014年我院头孢哌酮舒巴坦钠耐药率基本上在8%~14%之间波动，头孢西丁钠也基本上在20%左右。因左氧氟沙星、环丙沙星、头孢唑林钠和氨曲南的耐药率高，我院依细菌耐药性监测结果已作出预警，故临床遇到大肠埃希菌感染不选择上述药物，所以表现出不相关关系。大肠埃希菌不但对于头孢吡肟不敏感，且该药又是特殊使用级抗菌药物，若使用必须通过专家会诊签字后方可应用，因此我院不用于大肠埃希菌感染，所以头孢吡肟也

显示不相关。

碳青霉烯类是抗菌谱最广、抗菌活性最强的一类β-内酰胺类抗菌药物，是临床治疗革兰阴性杆菌感染的最后选择，但随着其广泛使用，细菌开始出现对碳青霉烯类药物呈现出耐药性。本结果也进一步证实，随着我院近年碳青霉烯类药物使用量增多，呈现出对大肠埃希菌耐药率增加的趋势。目前认为，肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物耐药的原因有碳青霉烯酶的产生、外排泵高表达、外膜蛋白缺失或数量减少、AmpC酶持续高产以及药物作用靶位的改变，但主要与碳青霉烯酶的产生有关。因此，为尽快控制对碳青霉烯类药物的耐药，在临床使用碳青霉烯类抗菌药物时，必须经过感染科、呼吸内科、重症监护科和临床药师会诊，结合细菌培养和药敏试验结果选择使用，医务部门对碳青霉烯类药物的临床应用管理还需进一步加强，将微生物的送检率和碳青霉烯类抗菌药物应用的合理性作为医院对于科室绩效考核和质控的核心条款之一，加大奖惩力度。要控制耐药率增长，除了合理使用抗菌药物外，还必须控制医院感染，防止医源性交叉感染，实行严格的隔离消毒制度。亚胺培南西司他丁钠、美罗培南对大肠埃希菌的耐药率在2014年第2季度达最高点，这一现象在2014年第3季度又有所下降，充分证明了我院依据细菌耐药预警结果、果断采取上述管理措施的成效。

本研究结果可见，大肠埃希菌耐药率和抗菌药物DDDs之间存在相关关系，抗菌药物只要使用一定时间和达一定用量后就会出现耐药性，而耐药菌的产生会导致临床疗效明显降低。因此，要遏制大肠埃希菌的耐药性以及恢复药物敏感性，除根据大肠埃希菌耐药和抗菌药物使用分析结果针对性控制抗菌药物的使用外，尚须尽快健全抗菌药物临床应用与细菌耐药预警监管体系，缩短细菌耐药预警周期，合理地控制使用抗菌药物，轮换使用不同抗菌药物，分散抗菌药物选择性压力，医务部门、感染管理部门、微生物室、药学部门密切结合，开展抗菌药物临床合理应用教育，加强临床抗菌药物应用管理，充分发挥医务、感染管理部门的行政干预作用和微生物、药学专业的技术干预作用，齐抓共管，规范抗菌药物的临床应用，使临床医师遵原则选药、按制度用药成为自觉行动，以促进抗菌药物的合理应用，延缓细菌耐药性发展。

### 参考文献

- [1] 赵振寰,荆伟丽,王秀英,等.住院患者抗菌药物应用与细菌耐药率变化相关性调查分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(19):3 017.
- [2] 吕建平,周红辉,肖建宁.我院2006—2010年抗菌药物用量与大肠埃希菌耐药的相关性分析[J].中国药房,2011,22(26):2 456.
- [3] Xu JC, Sun ZH, Li YY, *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]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013,10:1 462.
- [4] Lai CC, Wang CY, Chu CC, *et al.* Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011,66:1 374.

# LC-MS/MS法测定人血浆中替加环素的浓度及其临床应用<sup>Δ</sup>

梅升辉<sup>1\*</sup>, 罗旭颖<sup>2</sup>, 李倩<sup>2</sup>, 杨莉<sup>1</sup>, 赵志刚<sup>1</sup>, 朱乐亭<sup>1</sup>, 石广志<sup>2#</sup>(1.首都医科大学附属北京天坛医院药学部, 北京 100050; 2.首都医科大学附属北京天坛医院ICU, 北京 100050)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0612-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.11

**摘要** 目的:建立测定人血浆中替加环素(TGC)浓度的方法。方法:血浆样品经乙腈沉淀后,采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定,以d9-TGC为内标,色谱柱为Kromasil C<sub>18</sub>,流动相为水(含0.05%三氟乙酸)-乙腈,梯度洗脱,流速为0.6 ml/min,柱温为40℃,采用电喷雾离子源,以多反应监测方式进行正离子扫描,用于定量分析的离子对分别为m/z 586.3→513.2(TGC)、m/z 595.3→514.3(内标)。结果:TGC血药浓度在25~2 000 ng/ml范围内线性关系良好(r=0.999 8),定量下限为25 ng/ml;日内、日间RSD为3.15%~7.23%,相对偏差(RE)为-4.53%~10.48%;血浆样品在经历3次冻融循环、室温和自动进样器中各放置24 h、冷冻放置42 d等条件下均稳定,RSD<15%。临床检测1例泛耐药菌感染患者体内TGC血药浓度为0~438.0 ng/ml(给药后0~12 h)。结论:该方法准确、灵敏、专属性强,可用于临床TGC血药浓度监测及药动学研究。

**关键词** 液相色谱-串联质谱法;替加环素;血药浓度;临床应用

## Determination of Tigecycline in Human Plasma by LC-MS/MS and Its Clinical Application

MEI Shenghui<sup>1</sup>, LUO Xuying<sup>2</sup>, LI Qian<sup>2</sup>, YANG Li<sup>1</sup>, ZHAO Zhigang<sup>1</sup>, ZHU Leting<sup>1</sup>, SHI Guangzhi<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2.Dept. of Intensive Care Unit, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the method for the determination of tigecycline (TGC) in human plasma. METHODS: After precipitated by acetonitrile, the plasma sample was determined by LC-MS/MS. Using d9-TGC as internal standard, Kromasil C<sub>18</sub> column was used with mobile phase consisted of water (containing 0.05% TFA)-acetonitrile (gradient elution) at flow rate of 0.6 ml/min, column temperature of 40℃. The ion transitions were performed under ESI positive MRM model at m/z 586.3→513.2 and m/z 595.3→514.3 for TGC and internal standard, respectively. RESULTS: The linear range of TGC was 25-2 000 ng/ml (r=0.999 8), and lowest quantification limit was 25 ng/ml; intra-day and inter-day RSD was 3.15%-7.23%, and relative error was -4.53%-10.48%. Plasma sample kept stable after 3 times of freezing and thawing cycle, at room temperature for 24 h, in automatic sample injector for 24 h and freezing for 42 d (RSD<15%). Plasma concentration of TGC was 0-438.0 ng/ml in one patient with pan-drug resistant bacteria infection (0-12 h after administration). CONCLUSIONS: The developed method is accurate, sensitive and specific, and can be used for plasma concentration determination of TGC and pharmacokinetic study.

**KEYWORDS** LC-MS/MS; Tigecycline; Plasma concentration; Clinical application

- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement: CLSI document M100-S22[J]. *Clinical And Laboratory Standards Institute: Wayne Pennsylvania*, 2012,32(3):1.
- [6] 抗菌药物临床应用监测网. 抗菌药物分类及规定日剂量(DDD):最新版[S]. 2011-08-01.
- [7] 赵庆英, 刘德梦. 大肠埃希菌耐药机制研究进展[J]. 国外医药:抗生素分册, 2010,31(4):190.
- [8] Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(7): 1 908.
- [9] 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarlin)2011—2012年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3):251.
- [10] 产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家委员会. 产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2010, 4(2):207.
- [11] Liu WE, Chen LM, Li HL, et al. Novel CTX-Mβ-lactamase genotype distribution and spread into multiple species of Enterobacteriaceae in Changsha, Southern China [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(5):859.

(收稿日期:2015-02-23 修回日期:2015-03-30)  
(编辑:晏妮)

Δ 基金项目:首都医科大学本科生科研创新项目(No. XSKY2015181)

\* 药师, 博士。研究方向:药物化学、药物分析。电话:010-67096857。E-mail: meishenghui1983@126.com

# 主任医师。研究方向:重症医学。电话:010-67096518。E-mail: shigzh@aliyun.com