

# 我院2009—2013年左氧氟沙星使用强度与医院内病原菌耐药率相关性分析

祝亚文\*, 余小红#(武汉市武昌医院, 武汉 430063)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3205-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.13

**摘要** 目的:研究左氧氟沙星使用强度与医院内病原菌耐药率的相关性,为提高临床合理用药水平、控制病原菌对左氧氟沙星耐药性的增长提供依据。方法:回顾性分析我院2009—2013年左氧氟沙星的使用强度和同期5种病原菌对左氧氟沙星的耐药率,用SPSS软件分析两者的相关性。结果:左氧氟沙星的使用强度与铜绿假单胞菌的耐药率有相关性( $P<0.05$ ),与鲍曼不动杆菌的耐药率呈显著相关( $P<0.01$ ),与大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、嗜麦芽假单胞菌的耐药率的相关性无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:左氧氟沙星逐年增长的高使用强度导致了病原菌耐药率的升高,增大了临床治疗感染性疾病的难度。抗菌药物的合理使用是控制和治疗院内感染的关键和重要措施。

**关键词** 左氧氟沙星;细菌耐药率;相关性

## Analysis of the Correlation of Levofloxacin Use Intensity with Resistance Rates of Nosocomial Pathogens in Our Hospital from 2009 to 2013

ZHU Ya-wen, YU Xiao-hong (Wuhan Wuchang Hospital, Wuhan 430063, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the correlation of levofloxacin use intensity with resistance rates of nosocomial pathogens, and to provide theoretical basis for promoting the rational use of drugs and controlling the increase of pathogens resistant to levofloxacin. METHODS: The levofloxacin use intensity and resistance rate of 5 kinds of pathogens to levofloxacin were analyzed retrospectively during 2009—2013. The correlation of them was analyzed by using SPSS software. RESULTS: The levofloxacin intensity use was correlated with resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* ( $P<0.05$ ), and significantly correlated with resistance rate of *Acinetobacter baumannii* ( $P<0.01$ ). There was no significant correlation between levofloxacin intensity use and drug resistance of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas maltophilia*. CONCLUSIONS: The high use intensity of levofloxacin increases year by year, which leads to the increase of pathogen resistance and the difficulty of infectious diseases therapy. Rational use of antibiotics is critical and important measures for control and treatment of nosocomial infections.

**KEYWORDS** Levofloxacin; Bacterial resistance rate; Correlation

左氧氟沙星是人工合成的第三代喹诺酮类抗菌药,亦属呼吸喹诺酮类。其抗菌谱广、组织浓度高、有良好的抗菌活性,且过敏反应发生率低,用前无需作皮试,因此临床应用特别广泛。但随着临床大量地使用,常见病原菌对左氧氟沙星的耐药率也明显增高。有研究显示,细菌耐药率的增加与抗菌药物的使用频度有着直接的关系<sup>[1]</sup>。本研究通过对左氧氟沙星的药敏结果及药物使用强度的回顾性分析,探讨左氧氟沙星的用量与耐药趋势之间的关系,为临床抗感染治疗及抗菌药物的合理使用提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

我院检验科微生物室收集到2009—2013年各病区的临床送检标本,包括痰液、咽拭子、尿液、血液及伤口分泌物或组织液等。

### 1.2 细菌分离鉴定及药敏试验

利用法国生物梅里埃公司ATP expression系统及配套试剂,全自动微生物鉴定,进行菌株鉴定及药敏试验。

### 1.3 左氧氟沙星使用强度

利用计算机信息管理系统,逐年统计我院2009—2013年期间左氧氟沙星的使用量,以“g”为单位。限定日剂量(DDD)依据世界卫生组织(WHO)规定的剂量。用药频度(DDDs)=药物消耗总量/DDD值。抗菌药物使用强度(AUD)以平均每日每百张床位所消耗的抗菌药物的DDD数[即DDDs/(100人·d)]表示, $AUD=DDDs \times 100 / (\text{同期出院人数} \times \text{平均住院日})$ 。

### 1.4 统计学方法

通过全国细菌耐药监测网调取我院2009—2013年临床标本分离出的菌株数及耐药率统计结果,再利用SPSS16软件将左氧氟沙星的年度AUD与常见病原菌的耐药率进行相关性分析,相关系数用 $r$ 表示。常见病原菌选取铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和嗜麦芽假单胞菌。

## 2 结果与分析

### 2.1 左氧氟沙星的AUD

左氧氟沙星在2009—2012年的AUD逐年增加,2013年有所下降,具体见表1。

### 2.2 5种病原菌对左氧氟沙星的耐药菌株及耐药率

2009—2013年5种病原菌对左氧氟沙星的耐药菌株及耐药率见表2、图1。

### 2.3 左氧氟沙星的AUD与病原菌耐药率的相关性

左氧氟沙星的AUD与病原菌耐药率的相关性分析结果见表3。

\* 副主任药师。研究方向:临床药学与药事管理。电话:027-51156265。E-mail: zhuyawenhb@163.com

# 通信作者: 副主任医师。研究方向: 肿瘤介入。电话: 027-51151707。E-mail: twtykyxh@sina.com

表1 2009—2013年左氧氟沙星的AUD  
Tab 1 AUD of levofloxacin from 2009 to 2013

年份	AUD
2009	3.17
2010	3.76
2011	4.57
2012	4.75
2013	3.99

表2 2009—2013年5种病原菌对左氧氟沙星的耐药菌株及耐药率(%)

Tab 2 Drug-resistant strains of 5 kinds of pathogens and resistance rates towards levofloxacin from 2009 to 2013(%)

病原菌	耐药率				
	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
铜绿假单胞菌	30.10	44.26	52.40	55.70	49.84
鲍曼不动杆菌	17.39	39.40	50.00	58.45	42.50
肺炎克雷伯菌	20.48	31.15	38.49	37.59	17.20
大肠埃希菌	56.65	62.35	65.34	68.57	50.45
嗜麦芽假单胞菌	60.50	70.91	86.36	62.50	56.80

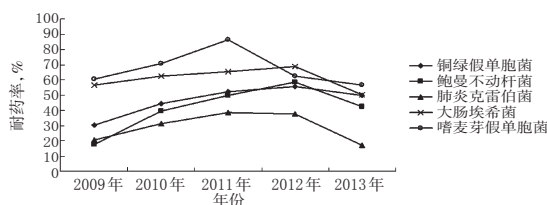


图1 2009—2013年5种病原菌对左氧氟沙星的耐药率

Fig 1 Resistance rates of 5 kinds of pathogens towards levofloxacin from 2009 to 2013

表3 左氧氟沙星的AUD与病原菌耐药率的相关性

Tab 3 The relationship between levofloxacin's AUD and the resistance rates of pathogen

病原菌	$r(n=5)$	$P$	相关性
铜绿假单胞菌	0.952	0.013	相关
鲍曼不动杆菌	0.971	0.006	显著相关
肺炎克雷伯菌	0.739	0.154	不相关
大肠埃希菌	0.633	0.252	不相关
嗜麦芽假单胞菌	0.404	0.500	不相关

### 3 讨论

#### 3.1 我院左氧氟沙星使用情况分析

我院2009—2013年间抗菌药物目录中喹诺酮类仅有左氧氟沙星1种。左氧氟沙星有2个规格的注射剂型和1种口服剂型。左氧氟沙星属第三代喹诺酮类,其无需作皮试,抗菌谱广、组织浓度高、抗菌效果好,在2009—2012年期间左氧氟沙星用量一直增长。左氧氟沙星用量大的具体原因有:(1)考虑到夜晚值班的医护人员少,药物过敏可能导致的用药安全问题,医院各病区晚上都不使用需作皮试的抗菌药物,因此左氧氟沙星成为夜晚急诊科医师和新入院患者抗感染的首选品种。(2)很多医师不知晓原卫生部38号文件中有喹诺酮类抗菌药物的使用管理要求,扩大左氧氟沙星的适应证,甚至用于外伤的预防用药。2011年我省下发了“湖北省抗菌药物临床应用管理通知”,我院积极响应原卫生部、省卫生厅的要求,先后制定了《I类切口围术期预防用药审批制度》等一系列抗菌药物管理制度,并每月对临床抗菌药物进行使用排名及不合理用药点评,对超常使用的抗菌药物予以“下柜”暂停使用。经过近2年多的努力,门急诊及各住院病区抗菌药使用日趋合理,尤其是外科抗菌药使用率明显下降,左氧氟沙星的不合理应用也明显减少。同时2013年医院护理部取消了夜间不作皮

试的规定。以上是2012年左氧氟沙星使用量达到了最高峰,而2013年呈下降趋势的原因。

#### 3.2 左氧氟沙星对常见病原菌的耐药率变化分析

目前已有大量的国内外文献报道抗菌药物的临床用量的变化可能影响细菌的耐药率<sup>[2-3]</sup>。本研究结果显示,铜绿假单胞菌对左氧氟沙星的耐药率与其AUD呈正相关( $P<0.05$ );鲍曼不动杆菌对左氧氟沙星的耐药率与其AUD呈显著正相关( $P<0.01$ );而左氧氟沙星的AUD与肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌及嗜麦芽假单胞菌的耐药率无相关性。铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌在临床科室的分布以呼吸内科、ICU病房、神经内科为主,主要标本来源是痰液。呼吸道是铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌常见的定植部位,是院内感染的常见病原菌。随着医院左氧氟沙星用量的上升,铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的耐药性也逐年增加,最高年份耐药率都超过了50%,因此临床上不可经验性单用左氧氟沙星控制铜绿假单胞菌或鲍曼不动杆菌的感染。本研究结果提示铜绿假单胞菌与鲍曼不动杆菌的耐药性与广谱抗菌药物左氧氟沙星的广泛应用所造成的选择性压力有关<sup>[4]</sup>。左氧氟沙星对铜绿假单胞菌的最低抑菌浓度(MIC)为0.5~1.0 mg/L<sup>[5]</sup>,防突变浓度(Mutant prevention concentration, MPC)为8 mg/L<sup>[6]</sup>。根据MPC理论,单药治疗对于敏感菌株虽然有效,但长期使用容易选择出耐药突变菌株,因此临床上对于铜绿假单胞菌的感染建议采取联合用药方案,从而防止耐药突变菌株生长。鲍曼不动杆菌对左氧氟沙星的MIC为0.25 μg/ml, MPC为1~8 μg/ml<sup>[7]</sup>。常规给药剂量的左氧氟沙星的 $c_{max}$ 均落在MPC内,单用药对敏感菌株虽可能有效但易选择出耐药突变菌株,而鲍曼不动杆菌在临床上多为多重耐药菌,即使联合用药也很难有效控制感染。因此提示临床对于鲍曼不动杆菌感染应避免经验性单用左氧氟沙星,对于非耐药菌感染应二联使用敏感药物;对于多重耐药菌甚至需要三联使用能抗非发酵不动杆菌的抗菌药。

#### 3.3 控制细菌耐药性的对策

本研究显示,一种广谱抗菌药物过度使用必然增加细菌的耐药性,因此临床医师应尽量寻找感染性疾病的病原菌,有针对性地选择窄谱抗菌药。对于病原菌不明的中、重度感染患者也应根据抗菌药物的药动学特征及适应证,选择病患部位组织浓度高、不良反应小的最适宜的抗菌药物。为防止耐药菌的产生,对于需要长期使用抗菌药物以控制感染的患者可根据细菌耐药监测结果,轮换使用抗菌药物,以分散抗菌药物的选择性压力。但在临床抗感染治疗的实践过程中,更换抗菌药物的周期、药物轮换品种及先后顺序的选择等具体方案如何确定还存在诸多疑问,这是目前没有解决的难题<sup>[8]</sup>。本研究结果提示,细菌耐药率的变迁与某些抗菌药物的AUD存在相关性,故在轮换药物时应优先考虑其用量与耐药率变化无相关性的药物,以利于降低细菌的耐药性。

细菌耐药性的变化不仅与抗菌药物的使用频度有关,还与其他诸多因素有关,例如病原菌的耐药机制、抗菌药物的药动学特点及作用机制等。本研究未排除这些影响因素,且样本范围小可能对结果产生影响。虽然本研究尚存在不足之处,但其对促进临床合理使用抗菌药物仍具有参考价值。

#### 参考文献

- [1] 张海英,任晓蕾,李玉珍.鲍曼不动杆菌耐药率与常用抗菌药物用量的相关性分析[J].中国医院药学杂志,2010,30(13):1152.
- [2] 刘薇拉,段金菊.用偏相关方法分析我院抗生素使用情况

# EGFR-216 G/T 基因多态性与厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者临床疗效的关系<sup>Δ</sup>

李玉平<sup>1\*</sup>, 张晓庆<sup>1#</sup>, 舒萍<sup>1</sup>, 倪健<sup>2</sup>, 张利斌<sup>1</sup>, 徐丽丽<sup>1</sup>(1. 同济大学附属上海市肺科医院药剂科, 上海 200433; 2. 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433)

中图分类号 R734.2; R968; R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3207-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.14

**摘要** 目的: 探索表皮生长因子受体(EGFR)-216 G/T 基因多态性与厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)临床疗效间的关系。方法: 利用 Sequenom MassArray<sup>®</sup> iPLEX GOLD 系统对 135 例晚期 NSCLC 患者外周血 EGFR 基因启动子-216 G/T (rs712829) 基因多态性进行检测。分析 EGFR-216G/T 位点的基因多态性与客观缓解率(RR)、疾病控制率(DCR)和无进展生存时间(PFS)的关系。结果: EGFR-216G/T 基因频率为 GG 81.5% (112/135), GT 11.9% (16/135), TT 6.6% (9/135)。EGFR-216G/T GG 和 GT+TT 基因型 RR 之间差异有统计学意义(18.2% vs. 48.0%,  $P=0.002$ ); EGFR-216G/T GG 和 GT+TT 基因型 DCR 之间差异有统计学意义(53.6% vs. 76.0%,  $P=0.042$ ); GG 和 GT+TT 基因型之间中位 PFS 差异有统计学意义(3.95 个月 vs. 6.80 个月,  $P=0.038$ )。结论: EGFR-216G/T 多态性与厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 患者的疗效有相关性。EGFR-216G/T 多态性可用于预测厄洛替尼治疗 NSCLC 患者的疗效。

**关键词** 表皮生长因子受体; 基因多态性; 非小细胞肺癌; 疗效; 相关性

**Relationship of EGFR-216 G/T Gene Polymorphism with Clinical Efficacy of Erlotinib for Advanced NSCLC**  
LI Yu-ping<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-qing<sup>1</sup>, SHU Ping<sup>1</sup>, NI Jian<sup>2</sup>, ZHANG Li-bin<sup>1</sup>, XU Li-li<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China; 2. Dept. of Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the relationship of epidermal growth factor receptor (EGFR)-216 G/T gene polymorphism with the clinical efficacy of erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: The polymorphisms of EGFR gene promoter -216 G/T (rs712829) from peripheral blood cell of 135 advanced NSCLC patients was detected by Sequenom MassArray<sup>®</sup> iPLEX GOLD system. The relationship of EGFR-216 G/T gene polymorphism with response rate (RR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS) was analyzed. RESULTS: The percentages of GG, GT and TT genotypes in EGFR-216G/T (rs712829) were 81.5% (112/135), 11.9% (16/135) and 6.6% (9/135), respectively. There was statistical significance in the difference of RR between GG and GT+TT genotypes in EGFR-216G/T (18.2% vs. 48.0%,  $P=0.002$ ). There was statistical significance in the difference of DCR between GG and GT+TT genotypes in EGFR-216G/T (53.6% vs. 76.0%,  $P=0.042$ ). There was statistical significance in the difference of PFS between GG and GT+TT genotypes in EGFR-216G/T (3.95 months vs. 6.80 months,  $P=0.038$ ). CONCLUSIONS: There is relationship between EGFR-216G/T gene polymorphism and clinical efficacy of erlotinib in the treatment of advanced NSCLC. EGFR-216G/T polymorphism is a potential predictor of clinical efficacy of erlotinib in the treatment of advanced NSCLC.

**KEYWORDS** EGFR; Gene polymorphism; NSCLC; Therapeutic efficacy; Relationship

与铜绿假单胞菌耐药性的相关关系[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(8): 639.

[3] 杨新云, 卓超, 叶枫, 等. 呼吸病区 2003—2008 年抗菌药物使用量与铜绿假单胞菌耐药相关性的研究[J]. 今日药学, 2010, 20(7): 37.

[4] 郁相云, 雷孝义, 温小丽, 等. 龙岗区常用抗菌药物用量与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性探讨[J]. 今日药学, 2012, 22(2): 107.

[5] 聂大平, 董枫, 石宏宴. 左氧氟沙星、环丙沙星单用和联合其他抗菌药物对铜绿假单胞菌防突变浓度的研究[J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(6): 397.

[6] Hansen GT. Mutant prevention concentration for ciprofloxacin and levofloxacin with *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 27(2): 120.

[7] 刘宏博, 徐小嫚, 李胜歧, 等. 氟喹诺酮类药物对鲍曼不动杆菌及其环丙沙星诱导突变菌株的防耐药突变浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(6): 420.

[8] 林志强, 张国伟, 王大璇. 我院细菌耐药变迁与抗菌药物用量的相关性研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(2): 75.

(收稿日期: 2014-03-25 修回日期: 2014-07-14)