

# 停用第四代头孢菌素与革兰阴性菌对头孢吡肟耐药率的相关性研究

林志强\*,傅新阳,陈婷婷(福建医科大学附属泉州第一医院药剂科,福建泉州 362000)

中图分类号 R446.5;R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1501-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.21

**摘要** 目的:揭示停用第四代头孢菌素与革兰阴性菌对头孢吡肟耐药率的影响。方法:分析我院2009—2011年每年第四代头孢菌素的使用强度以及2012—2013年停用第四代头孢菌素与大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对头孢吡肟耐药率的相关性。结果:铜绿假单胞菌对头孢吡肟的耐药率与第四代头孢菌素的使用强度呈显著正相关。停用第四代头孢菌素后,可恢复铜绿假单胞菌对头孢吡肟的敏感性,而对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌的耐药率无影响。结论:临床及时了解细菌耐药率变迁及抗菌药物使用情况,有规律地轮换使用抗菌药物,可保持抗菌药物的疗效,减少细菌耐药的发生。

**关键词** 头孢吡肟;革兰阴性菌;耐药

## Study on the Correlation between the Fourth-generation Cephalosporins Withdrawal and Resistance Rates of Gram-negative Bacteria to Cefepime

LIN Zhi-qiang, FU Xin-yang, CHEN Ting-ting (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Quanzhou First Hospital of Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To reveal the effect of the fourth-generation cephalosporins and Gram-negative bacteria withdrawal on the resistance rates. **METHODS:** Antibiotic use density (AUD) of the fourth-generation cephalosporins and the correlation of the resistance rates of the fourth-generation cephalosporins withdrawal, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* to cefepime were analyzed every year from 2009 to 2011. **RESULTS:** The susceptibility of *P. aeruginosa* to cefepime could recover and the resistance rate of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* were unchanged after withdrawing the fourth-generation cephalosporins. The resistance rates of *P. aeruginosa* to cefepime were significantly positively associated with the AUD of the fourth-generation cephalosporins. The sensitivity of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* to cefepime can recover by reducing or withdrawing the use of the fourth-generation cephalosporins. **CONCLUSIONS:** The efficacy of antibacterials can be maintained and the incidence of bacterial resistance can be reduced by timely knowing the changes of bacterial resistance rate and regularly rotation use of antibacterials.

**KEYWORDS** Cefepime; Gram-negative bacteria; Resistance

国家卫生与计划生育委员会(原卫生部)从2011年起展开为期三年的全国抗菌药物临床应用专项整治活动,2011年的专项整治活动方案即要求<sup>[1]</sup>:三级医院抗菌药物品种原则上不超过50种,第3代及第四代头孢菌素(含复方制剂)类抗菌药物口服剂型不超过5个品规,注射剂型不超过8个品规。我院抗菌药物管理工作组于2011年10月组织开展抗菌药物遴选,最终头孢吡肟、头孢噻利、头孢匹罗等第四代头孢菌素未进入采购目录,因此自2012年起医院未再使用第四代头孢菌素。既往的研究已显示,细菌耐药率变迁与抗菌药物用量存在相关性<sup>[2]</sup>;第四代头孢菌素的用量可影响大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性菌对其他抗菌药物的耐药率<sup>[3]</sup>;大肠埃希菌对头孢吡肟的耐药率与头孢吡肟的用量呈正相关<sup>[4]</sup>。

因此,及时了解细菌耐药率变迁及抗菌药物使用情况,有规律地轮换使用抗菌药物,可保持抗菌药物的疗效,减少细菌耐药的发生。笔者通过分析停用第四代头孢菌素与大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等革兰阴性菌对头孢吡肟耐药率的相关性,揭示停用第四代头孢菌素对革兰阴性菌耐药率的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用WHO推荐的限定日剂量(DDD)<sup>[5]</sup>,未查询到的药物根据《中国药典》<sup>[6]</sup>、《新编药物学》(16版)<sup>[7]</sup>及药品说明书推荐的常用剂量确定DDD。以年为时间段,通过医院信息系统(HIS)药物管理程序自动汇总2009—2013年第四代头孢菌素

[11] 孙成春,贾暖,董玉波,等.济南军区总医院10年血清地高辛浓度监测分析[J].医药导报,2012,31(2):252.

[12] 李金恒.临床治疗药物监测的方法和应用[M].北京:人民

\*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0595-22277221。E-mail:lin-zhiqiang@163.com

卫生出版社,2003:79-83.

[13] 迟丹怡,王大.口服地高辛药理学监护的几点认识[J].中南药学,2003,1(2):115.

(收稿日期:2014-10-25 修回日期:2014-11-23)

(编辑:李劲)

的用量,共获取5个时间段的用量。用药频度(DDDs)=抗菌药物年消耗量(g)/DDD值。抗菌药物使用强度(AUD)即平均每日每百张床位所消耗抗菌药物的DDDs数,AUD值越大,提示使用强度越高,AUD=(抗菌药物DDDs/同期收治患者人天数)×100。同期收治患者人天数=同期出院患者人数×同期患者平均住院天数,由本院病案室提供。

收集我院2009—2013年临床分离的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌,剔除同一患者分离的重复菌株,参照2012年美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的药敏试验方法进行。

## 1.2 统计学方法

采用WHONET 5.6软件对菌株数据进行统计,获取大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对头孢吡肟的耐药率。采用SPSS 17.0软件进行统计。细菌耐药率的比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用斯皮尔曼秩相关分析(Spearman rank correlation)法研究第四代头孢菌素的AUD与头孢吡肟耐药率的相关性,显著性检验水平为 $P<0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 第四代头孢菌素的AUD

2009—2011年第四代头孢菌素的DDDs及AUD逐年增加,而在2012年后则未再使用。2012年以前,临床应用的第四代头孢菌素以头孢吡肟为主,头孢匹罗、头孢噻利也有少量应用。2009—2013年第四代头孢菌素的AUD详见表1。

表1 2009—2013年第四代头孢菌素的AUD

Tab 1 AUD of the fourth-generation cephalosporins from 2009 to 2013

年份	DDDs	同期收治患者人天数	AUD,DDDs/(100人·d)
2009	2 377	427 559	0.56
2010	11 677	439 280	2.66
2011	15 167	507 832	2.99
2012	0	590 317	0
2013	0	687 474	0

### 2.2 革兰阴性菌的菌株数

2009—2013年分离的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌的菌株数详见表2。

表2 2009—2013年分离的革兰阴性菌(株)

Tab 2 Gram-negative bacteria isolated from inpatients from 2009 to 2013(strain)

病原菌	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
大肠埃希菌	600	596	647	761	926
肺炎克雷伯菌	539	522	553	670	618
铜绿假单胞菌	473	425	442	484	510
鲍曼不动杆菌	361	513	478	493	531

### 2.3 革兰阴性菌对头孢吡肟的耐药率

2012年停用第四代头孢菌素后,2013年大肠埃希菌对头孢吡肟的耐药率与2011、2012年比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );但与2009、2010年比较,则显著性下降( $P<0.05$ )。2013年肺炎克雷伯菌对头孢吡肟的耐药率与2011、2012年比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );但与2009、2010年比较,则显著性

下降( $P<0.05$ )。2013年铜绿假单胞菌对头孢吡肟的耐药率与2009、2012年比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );但与2010、2011年比较,则显著性下降( $P<0.05$ )。2013年鲍曼不动杆菌对头孢吡肟的耐药率与2009—2012年比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 2009—2013年分离的革兰阴性菌对头孢吡肟的耐药率(%)

Tab 3 Resistant rates of Gram-negative bacteria isolated from inpatients to cefepime from 2009 to 2013(%)

病原菌	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
大肠埃希菌	67.42	62.12	57.72	56.33	45.90
肺炎克雷伯菌	47.20	45.66	37.78	35.11	30.1
铜绿假单胞菌	24.63	38.67	41.32	15.49	16.86
鲍曼不动杆菌	75.16	76.36	74.82	67.63	74.01

### 2.4 第四代头孢菌素的AUD与头孢吡肟耐药率的相关性

对2009—2013年第四代头孢菌素的AUD与大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对头孢吡肟的耐药率进行分析,采用斯皮尔曼秩相关法分析两者之间的相关性。结果显示,铜绿假单胞菌对头孢吡肟的耐药率与第四代头孢菌素的AUD呈正相关( $r=0.975$ , $P<0.05$ ),而大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌对头孢吡肟的耐药率与第四代头孢菌素的AUD无相关性( $P>0.05$ ),详见图1、表4。

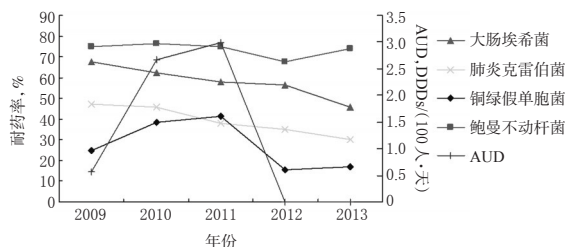


图1 第四代头孢菌素AUD与革兰阴性菌对头孢吡肟的耐药率

Fig 1 AUD of the fourth-generation cephalosporins and resistant rates of Gram-negative bacteria to cefepime

表4 第四代头孢菌素AUD与革兰阴性菌对头孢吡肟耐药率的相关性

Tab 4 Correlation between AUD of the fourth-generation cephalosporins and resistant rates of Gram-negative bacteria to cefepime

病原菌	r	P
大肠埃希菌	0.564	0.322
肺炎克雷伯菌	0.564	0.322
铜绿假单胞菌	0.975	0.005
鲍曼不动杆菌	0.667	0.219

## 3 讨论

细菌的耐药性发展不仅取决于药物自身的特点如药理学、抗菌活性、作用机制、耐药机制等,还与某种药物或某类药物的用量、临床用药管理模式甚至不同的地区有关。近年来相关报道表明,抗菌药物的用量与细菌的耐药水平之间存在一定的相关性,并且关系复杂,即一定范围内的抗菌药物使用可以导致病原菌整体耐药水平以及耐药菌感染率的变化,这种关系就是抗菌药物与病原菌耐药水平之间的量化关系<sup>[8]</sup>。

优化治疗是目前国际抗菌治疗的趋势,其目标是在提高疾病治愈率的同时减少耐药性。优化抗生素治疗的策略包括降阶梯治疗、循环用药、抗菌药物干预、短程治疗等<sup>[9]</sup>。例如,应用头孢吡肟或哌拉西林/他唑巴坦等能够抵抗 AmpC 酶或超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)的药物取代头孢他啶治疗临床感染,并限制头孢他啶的使用,以减少头孢他啶的耐药率,称为干预策略,也称策略性换药。已有不少研究证明,干预策略可以降低 ESBLs 的肺炎克雷伯菌等肠杆菌科对头孢他啶的耐药率,恢复其敏感性。由表 3 可见,2012 年停用第四代头孢菌素后,2013 年大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对头孢吡肟的耐药率与 2009—2012 年相比均有所下降,但只与 2009、2010 年比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2013 年铜绿假单胞菌对头孢吡肟的耐药率与 2009、2012 年比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但与 2010、2011 年比较,则显著性下降( $P < 0.05$ )。而 2013 年鲍曼不动杆菌对头孢吡肟的耐药率与 2009—2012 年比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

由表 4 可见,斯皮尔曼秩相关法分析显示,铜绿假单胞菌对头孢吡肟的耐药率与第四代头孢菌素的 AUD 呈显著正相关,而大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌对头孢吡肟的耐药率与第四代头孢菌素的 AUD 无相关性。因而可通过减少或停止第四代头孢菌素的临床应用,恢复铜绿假单胞菌对头孢吡肟的敏感性。

细菌耐药性监测对临床抗菌药物合理使用与管理具有十分重要的价值,不同地区、不同医疗机构由于用药习惯、用药强度不同,细菌耐药情况存在差异,临床抗菌药物的选择必须以各医疗机构耐药情况为依据。因此《抗菌药物临床应用管理办法》要求<sup>[10]</sup>,医疗机构应当开展细菌耐药监测工作,建立细菌耐药预警机制,并采取相应的措施。例如,主要目标细菌耐药率超过 75% 的抗菌药物,应当暂停针对此目标细菌的临床应用,根据追踪细菌耐药监测结果,再决定是否恢复临床应用。停止使用范围可以为整个医院或者部分临床科室。根据细菌耐药监测结果,可对某一类别抗菌药物采取限用、停用或不同类别抗菌药物轮换使用的方式,以恢复其敏感性。

抗菌药物用量与细菌耐药水平之间的关系密切,也相当复杂。细菌的耐药性发展不仅与抗菌药物的用量有关,还与

药物自身的特点如药动学、抗菌活性、作用机制、耐药机制等以及临床用药管理模式等相关,未按照药动学/药效学(PK/PD)参数的特点使用药物也可诱导细菌耐药。抗菌药物使用与细菌耐药水平之间宏观量化的研究对临床抗感染治疗具有重要意义,同时还有许多方面尚待深入探索。

### 参考文献

- [1] 卫生部.全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案[EB/OL].(2011-4-18)[2011-05-08]. <http://www.clinphar.cn/forum.php?mod=viewthread&tid=77036>.
- [2] 林志强,张国伟,王大璇,等.我院细菌耐药率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.
- [3] 高秀清,刘玉媛,马春花.我院 2008—2012 年抗菌药物使用率与革兰阴性菌耐药性分析[J].中国药房,2013,24(30):2829.
- [4] 陈勇川,彭永富,张成,等.回顾性分析本院抗菌药使用与 G<sup>-</sup>菌耐药率变化的相关性[J].中国临床药理学杂志,2011,27(4):272.
- [5] WHO. ATC/DDD Index 2014[EB/OL].(2013-12-19)[2014-09-08][http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
- [6] 国家药典委员会编.中华人民共和国药典·临床用药须知[S].2010 年版.北京:中国医药科技出版社,2011:676.
- [7] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].16 版.北京:人民卫生出版社,2011:34-104.
- [8] 郑晓林.抗菌药物用量变化与细菌耐药性的相关性研究进展[J].中国药师,2008,11(4):464.
- [9] 何礼贤.优化抗生素治疗:耐药时代抗菌治疗的必然选择[J].临床药物治疗杂志,2009,7(5):1.
- [10] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[EB/OL].(2012-04-24)[2012-05-08]. <http://www.moh.gov.cn/mohzcfgs/s3576/201205/54645.shtml>.

(收稿日期:2014-10-21 修回日期:2014-12-09)

(编辑:李 劲)

## 国家卫生和计划生育委员会主任李斌会见美国哈佛大学陈曾熙公共卫生学院院长胡里奥·弗兰克一行

**本刊讯** 2015 年 3 月 17 日,国家卫生和计划生育委员会主任李斌在京会见了美国哈佛大学陈曾熙公共卫生学院院长胡里奥·弗兰克(Julio Frenk)一行,双方就加强卫生合作交换了意见。

李斌介绍了中国医改的新进展和未来打算,并应询介绍了中国政府帮助非洲抗击埃博拉疫情的举措。她表示,西非埃博拉出血热疫情发生后,中国政府在联合国和世界卫生组织框架下,启动了建国以来卫生领域规模最大的一次援外行动。中国政府将与国际社会一道,参与非洲卫生体系建设。

弗兰克赞赏中国政府援非抗疫行动和对非卫生合作设想,并表示,哈佛公共卫生学院在坦桑尼亚、博茨瓦纳等非洲国家开展了提供免费在线公共卫生培训课程、艾滋病防控研究等项目,愿意与中方在非洲开展合作,为提高非洲国家卫生人员能力和疾病防控水平贡献力量。

双方还就精准医学、卫生人员培训、慢病防治、疼痛管理、临终关怀等议题交换了意见,并愿意进一步加强合作与交流。

国家卫生和计划生育委员会国际合作司、科教司负责人参加了会见。