

第三代头孢菌素的用药频度与细菌耐药性相关分析

梁陈方, 蒋利君, 韦晓谋(广西医科大学四附属医院, 广西 柳州 545005)

中图分类号: R978.11 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2005)09-0879-03

摘要:目的 分析第三代头孢菌素(简称 TGC)的用药频度(DDD_s)、临床分离的革兰阴性杆菌(G^- 杆菌)对 TGC 的耐药率、 G^- 杆菌产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL_s)率以及三者之间的相关性,为合理使用该类抗菌素提供参考。方法 以中等城市五家医院三年用药资料和药敏试验结果为研究对象,采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(Defined daily Dose, DDD)法分析 TGC 的 DDD_s;采用纸片扩散法、Microscan 系统的 Mic 法进行药敏试验;用直线相关分析法考察三者之间的相关性。结果 三年 TGC 总的 DDD_s 为 130.64 万个治疗日,2000、2001、2002 年的 DDD_s 分别为 33.35、43.12、54.17 万个治疗日;三年共分离出 G^- 杆菌 3603 株,2000、2001、2002 年分离菌株数分别为:1191 株、1148 株、1264 株。三年来 G^- 杆菌对 TGC 的年均耐药率为 40.92%,2000、2001、2002 年的耐药率分别为 39.04%、41.05%、42.58%;三年 G^- 杆菌年均产 ESBL_s 率为 33.67%,2000、2001、2002 年分别为 29.64%、32.58%、38.45%;DDD_s 与 G^- 杆菌耐药率相关系数 $r=0.99$,DDD_s 与 G^- 杆菌产 ESBL_s 率相关系数 $r=0.98$, G^- 杆菌耐药率与产 ESBL_s 率相关系数 $r=0.97$ 。结论 DDD_s 增长过高过快, G^- 杆菌对 TGC 的耐药率偏高, G^- 杆菌产 ESBL_s 率偏高,DDD_s 与 G^- 杆菌耐药率呈正相关,DDD_s 与 G^- 杆菌产 ESBL_s 率呈正相关; G^- 杆菌耐药率与产 ESBL_s 率呈正相关。降低药物的 DDD_s 能降低细菌对药物的耐药率和减少细菌耐药菌株的变异,建议临床采取有效措施,科学合理使用 TGC,整体降低 TGC 的 DDD_s,进而降低或延缓细菌耐药的蔓延和扩散,保证用药的有效和安全。

关键词:第三代头孢菌素;用药频度;细菌耐药;正相关

Analysis on the DDDs of the third generation cephalosporin and drug-resistant state

LIANG Chen-fang, JIANG Li-jun, WEI Xiao-mou (the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the DDDs of the third generation cephalosporin(TGC), the drug-resistance of clinical isolated G^- bacillus to TGC and the ESBLs producing status. To provide reference for administrating this kind of antibiotic in a scientific and rational mode. **METHODS** Select representative five hospitals in our city. Within three years (2000-2002), the consumptions of TGC and the results of clinical drug-sensitivity experiments served as sample dates to analyze. Defined daily Doses (DDD_s) of each antibiotic was analyzed with DDD method recommended by WHO, i. e. therapeutic days. We accomplished drug-sensitivity experiment with paper diffusion method and Microscan systemic Mic method, moreover experimental procedures and explanation according strictly to the rule made by NCCLS in 1999. to study the correlation of them. **RESULTS** In three years, the total DDDs were 13,064,000 therapeutic days, i. e. 3,335,000 in 2000; 4,312,000 in 2001; 5,417,000 in 2002. 3603 drug-resistant G^- bacillus were isolated, i. e. 1191, 1148, 1264 in 2000, 2001, 2002. The average drug-resistant ratio of G^- bacillus to TGC was 40.92%, i. e. 39.04%, 41.05%, 42.58% in 2000, 2001, 2002. The average ESBLs producing ratio was 33.67%, i. e. 29.64%, 32.58%, 38.45% in 2000, 2001, 2002. The relative index was 0.99 between DDDs and drug-resistant ratio of G^- bacillus, 0.98 between DDDs and ESBLs producing ratio, and 0.97 between drug-resistant ratio of G^- bacillus and ESBLs producing ratio. **CONCLUSION** The DDDs of TGC, drug-resistant ratio of G^- bacillus to TGC and the ESBLs producing ratio were high, and they appeared to be positively correlative. To decrease the DDDs of TGC could decrease drug-resistance and reduce ESBLs bacteria. The results indicated that we must be attached importance to the connection between DDDs and drug-resistance of bacteria and its harms, take effective measures and administrating TGC scientifically and rationally.

KEY WORDS: the third generation cephalosporin; DDDs; drug-resistance; positive correlation

细菌耐药与变异是临床抗感染治疗面临的最大困难,研究抗菌药物的使用与细菌耐药是目前的热门课题。第三代

基金项目:柳州市科技局基金资助公关项目(合同编号:20010124)
作者简介:梁陈方,男,广西人,理学士,副主任药师,电话:0772—3815418,013517608763

头孢菌素(简称 TGC)具有广谱、高效、低毒和良好的药动学特点,对革兰阴性杆菌(G⁻杆菌)的杀菌作用效果好^[1],临床上使用极其广泛,是治疗 G⁻杆菌感染性疾病的首选。但是,临床滥用、乱用该类抗菌素的现象十分普遍,其后果导致细菌耐药率不断上升,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的菌株日渐增多,临床治疗效果逐渐降低。有关 TGC 的使用和细菌耐药性的研究已有报道^[2,3,4,5]。但关于一个城市对 TGC 的总体使用情况与细菌耐药的研究未见报道。我市是一以工业为主的中等城市,市区人口 80 多万,为了解城市对 TGC 的使用状况和水平、细菌对药物的耐药情况以及相互之间的关系,为科学合理使用该类抗菌素提供必要参考。本研究选取我市有代表性的五所大医院,(柳州市人民医院,柳州市工人医院、柳州市中医院、柳铁中心医院、柳州市肿瘤医院)为样本,其中三甲医院四家,二甲医院一家,分析三年 TGC 的 DDDs、G⁻杆菌对 TGC 的耐药率及产 ESBLs 率和三者之间的相关性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

TGC 的消耗数据来自市内五所医院 2000. 1 ~ 2002. 12 用于临床的药库支出;三年我市五家医院对 TGC 的使用集中在四个品种规格上,分别是头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢他啶及其酶抑制剂,其他的品种使用量很少,因此文中以四个品种规格的使用消耗为统计源。试验用菌株主要来源于五家医院 2000. 1 ~ 2002. 12 门诊、住院病人感染标本。标本来源包括痰、分泌物、咽拭子、血液、尿液、胸腹水等。

1.2 方法

1.2.1 采用 WHO 推荐的限定日剂量(Defined daily Dose, DDD)法分析各种抗菌药的用药频度(DDD_s)即治疗日数。DDD 值为成人每日的平均用药量。各种药物的 DDD 值根据《中国药典》2000 年版二部及《新编药理学》15 版中成人常用日剂量,新药采用药物说明书推荐的常规剂量。DDD_s = 某抗菌药年消耗量(g/mg)/该药的 DDD 值(g. 人⁻¹. d⁻¹或 mg. 人⁻¹. d⁻¹)。

1.2.2 采用纸片扩散法、Microscam 系统的 Mic 法进行药敏试验,严格按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)1999 年制定的规则进行操作及判读。

1.2.3 质量控制:每批试验同时用标准大肠埃希菌 ATCC25922,标准肺炎克雷伯菌 ATCC700603 测定相对应抗生素纸片。

1.2.4 采用直线相关分析法对用药频度、G⁻杆菌耐药率和产 ESBLs 率进行相关分析。

2 结果

2.1 G⁻杆菌分布及产 ESBLs 的情况

三年共分离出 G⁻杆菌 3603 株,其中 2000、2001、2002 年分离菌株数分别为:1191 株、1148 株、1264 株。大肠埃希菌 1806 株、肺炎克雷伯氏菌 1140 株、铜绿脓假单胞菌 657 株。三年来 G⁻杆菌产 ESBLs 的年均产酶率为 33. 67%,其中

2000、2001、2002 年产酶率分别为:29. 64%、32. 58%、38. 45%;产 ESBLs 的变化情况为:2001 年比 2000 年增长 2. 94%,2002 年比 2001 年增长 5. 87%,平均年增长率为 4. 41%。

2.2 TGC 数量消耗、金额消耗和 DDDs 情况

三年 TGC 金额消耗为 3457 万多元。总消耗量为 176 万多支,其中头孢曲松消耗量为 73. 4 万支、头孢噻肟消耗量为 51. 2 万支、头孢哌酮消耗量为 29. 8 万支、头孢他啶消耗量为 21. 6 万支。三年总 DDDs 为 130. 64 万个治疗日,其中 2000、2001、2002 年的 DDDs 分别为 33. 35、43. 12、54. 17 万个治疗日;DDD_s 变化情况为 2001 年比 2000 年增长 29. 29%,2002 年比 2001 年增长 25. 63%,平均年增长率为 27. 46%。三年来单品种的 DDDs 是:头孢曲松为 73. 39 万个治疗日、头孢噻肟为 25. 66 万个治疗日、头孢他啶为 21. 65 万个治疗日、头孢哌酮为 9. 94 万个治疗日。详见表 1。

表 1 第三代头孢菌素消耗情况

Tab 1 The consumptions of TGC

品名	年度	用量 (支)	消耗金额 (元)	DDD _s 值 (治疗日)
头孢曲松钠	2000	192,904	13,209,964. 34	192,904
	2001	244,475	2,647,962. 19	244,475
	2002	296,547	2,005,861. 30	296,547
	合计	733,926	17,863,787. 83	733,926
头孢噻肟钠	2000	139,418	837,721. 44	69,709
	2001	153,378	839,030. 00	76,689
	2002	220,338	1,757,226. 54	110,169
	合计	513,134	3,433,977. 98	256,567
头孢哌酮钠	2000	77,513	737,299. 05	25,838
	2001	92,845	853,589. 66	30,948
	2002	127,854	1,035,881. 50	42,618
	合计	298,212	2,626,770. 21	99,404
头孢他啶	2000	45,026	2,932,890. 70	45,026
	2001	79,097	3,327,100. 56	79,097
	2002	92,388	4,389,459. 24	92,388
	合计	216,511	10,649,450. 50	216,511
总计		1,761,783	34,573,986. 52	1,306,408

2.3 G⁻杆菌对 TGC 的耐药情况

三年来五家医院临床药敏试验结果表明,G⁻杆菌对 TGC 的年平均耐药率为 40. 92%,其中 2000、2001、2002 年 G⁻杆菌对 TGC 的耐药率分别为 39. 04%、41. 05%、42. 58%;细菌耐药率变化情况为 2001 年比 2000 年增长 5. 15%,2002 年比 2001 年增长 3. 73%,平均年增长率为 4. 44%。G⁻杆菌对 TGC 单品种的耐药率分别为:头孢曲松 51. 43%、头孢噻肟 46. 02%、头孢他啶 33. 17%、头孢哌酮 33. 08%。详见表 2。

2.4 相关性

DDD_s 与 G⁻杆菌耐药率相关系数 $r = 0. 99$,DDD_s 与 G⁻杆菌产 ESBLs 率相关系数 $r = 0. 98$,G⁻杆菌耐药率与产 ESBLs 率相关系数 $r = 0. 97$ 。

3 讨论

3.1 我市是一个市区人口 80 多万的中等城市,从年度总

表2 三年G⁻杆菌对TGC耐药情况

Tab 2 The drug-resistance of G-beallus to TGC

年度	菌 株	例数	头孢曲松钠			头孢噻肟钠			头孢哌酮			头孢他啶		
			S	R	R/S + R	S	R	R/S + R	S	R	R/S + R	S	R	R/S + R
2000	大肠埃希菌	595	338	257	43.12%	374	221	37.08%	397	198	33.22%	383	212	35.57%
	肺炎克雷伯菌	366	231	135	36.89%	250	116	31.69%	245	121	33.06%	259	107	29.23%
	铜绿假单孢菌	230	24	206	89.57%	28	202	87.83%	180	50	21.74%	195	35	15.22%
	年平均耐药率							39.04%						
2001	大肠埃希菌	542	294	248	45.76%	320	222	40.96%	351	191	35.24%	327	215	39.67%
	肺炎克雷伯菌	384	235	145	38.16%	254	130	33.85%	254	130	33.85%	259	125	32.55%
	铜绿假单孢菌	222	30	192	86.49%	27	195	87.84%	170	52	23.42%	182	40	18.02%
	年平均耐药率							41.05%						
2002	大肠埃希菌	669	355	314	46.94%	411	258	38.57%	412	257	38.42%	401	268	40.06%
	肺炎克雷伯菌	390	218	172	44.10%	256	134	34.36%	249	141	36.15%	246	144	36.92%
	铜绿假单孢菌	205	21	184	89.76%	25	180	87.80%	153	52	25.37%	156	49	23.90%
	年平均耐药率							42.58%						
合计	大肠埃希菌	1806	987	819	45.35%	1105	701	38.82%	1160	646	35.77%	1111	695	38.48%
	肺炎克雷伯菌	1140	688	452	39.65%	760	380	33.33%	748	392	34.39%	764	376	32.98%
	铜绿假单孢菌	657	75	582	88.58%	80	577	87.82%	503	154	23.44%	533	124	18.87%
	总平均耐药率							40.92%						

注：表中S表示敏感菌株；R表示耐药菌株。

DDD_s和单品种的DDD_s可以看出，目前医疗机构对TGC的使用处于较高水平，有使用泛滥的迹象。

3.2 DDD_s增长过高过快，G⁻杆菌对TGC的耐药率处于较高的水平且呈逐年上升趋势，G⁻杆菌产ESBL_s率偏高。这些变化趋势应引起临床高度重视。

3.3 G⁻杆菌对TGC的耐药率在40%以上，比文献报道的要高^[2,4]，表明G⁻杆菌耐药情况不容忽视，尤其是产ESBL_s的细菌不断产生和变异，耐药率不断上升，若不采取有效措施预防，临床治疗严重感染疾病将面临无药可用的境地。

3.4 DDD_s与G⁻杆菌耐药率呈正相关；DDD_s与G⁻杆菌产ESBL_s率呈正相关；G⁻杆菌产ESBL_s率与G⁻杆菌耐药率呈正相关。表明TGC的DDD_s越大，G⁻杆菌对TGC的耐药率越高，产ESBL_s率越高，反之亦然，这与实际情况相符。提示临床应密切关注DDD_s与细菌耐药的关系，采取有效措施，科学合理使用TGC，整体降低TGC的DDD_s，进而降低或延

缓细菌的耐药的蔓延和扩散，延长抗菌药的使用周期，保证用药的安全和有效。

参考文献

[1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学(第15版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003,3(57).

[2] 夏志勇,藏双英. 革兰氏阴性杆菌对第三代头孢菌素的耐药性分析[J]. 临床军医杂志. 2002,30(5):55.

[3] 奕淑珍,刘阳,王双梅,等. 450株革兰氏阴性杆菌药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志. 1997,(1):51.

[4] 朱德妹,郭蓓宁,汪复,等. 1992年上海地区细菌耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志,1994,19(2):142.

[5] 栾湘宁,张华,孙淑娟等. 1995-1996年我院细菌耐药性变迁与抗菌药物使用相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志,1997,7(4):199-201.