·综 述·

碳青霉烯类抗菌药物使用量与革兰阴性菌耐药的相关性研究

张琬朦[1]，斯日古楞[2]，杜可欣[1]，胡 琳[1]，杨瑶瑶[1]，郑 波[3]，管晓东[1,4]，海沙尔江·吾守尔[1,4]*，史录文[1,4]*
（1. 北京大学药学院，北京 100191；2. 内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017；
3. 北京大学第一医院临床药理研究所，北京 100191；4. 北京大学医药管理国际研究中心，北京 100191）

摘要：细菌耐药是当今世界公共卫生领域所面临的重大威胁之一。目前在中国，革兰阴性菌已成为导致感染的主要致病菌，其中耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的检出率呈明显上升态势。作为临床上广泛用于治疗革兰阴性菌所致严重感染的最主要抗菌药物之一，碳青霉烯类抗菌药物使用量与耐碳青霉烯类革兰阴性菌耐药间的相关性已有部分研究，但原研药与仿制药的使用量与细菌耐药之间的相关性仍不清楚。本文以 2016 年—2020 年全国 30 个省份 869 家医院的药品采购量数据及全国细菌耐药监测网中细菌耐药率数据为依据，从样本医院碳青霉烯类药物季度使用量变化及复合年增长率、革兰阴性菌耐药率变化趋势、碳青霉烯类抗菌药物使用与革兰阴性菌耐药率相关性进行统计分析，并结合近期国内外研究现状进行探讨，以期为中国相关药品政策制定提供依据，促进抗菌药物合理使用，遏制细菌耐药。

关键词：碳青霉烯类；抗菌药物使用；革兰阴性菌；细菌耐药；相关性
中图分类号：R969.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）11-1405-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.004

Correlation between the consumption of carbapenems and the resistance of gram-negative bacteria

ZHANG Wanmeng[1], Siriguleng[2], DU Kexin[1], HU Lin[1], YANG Yaoyao[1], ZHENG Bo[3],
GUAN Xiaodong[1,4], WUSHOUER Haishaerjiang[1,4]*, SHI Luwen[1,4]*
(*1. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China;*
3. Institute of Clinical Pharmacology, Peking University First Hospital, Peking University, Beijing 100191, China;
4. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstact: Antimicrobial resistance is one of the major threats to public health in the world today. At present, gram-negative bacteria have become the main cause of infection in China, among which the detection rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* has been increasing significantly. As one of the most important antibiotics widely used in the treatment of severe infections caused by gram-negative bacteria, there have been some studies on the correlation between the consumption of carbapenems and the resistance of carbapenem resistant gram-negative bacteria, but correlation between the consumption of original and generic drugs and bacterial resistance is still unknown. Based on the data of drug purchase volume of 869 hospitals in 30 provinces in China and the data of drug resistance rate in China Antimicrobial Resistance Surveillance System from 2016 to 2020, this paper analyzed the quarterly usage change and compound annual growth rate of carbapenems, the changing trend of drug resistance rate of gram-negative bacteria, as well as the correlation between the

收稿日期：2022-07-26
作者简介：张琬朦，硕士研究生，研究方向：药物利用。
通信作者：海沙尔江·吾守尔，助理研究员，研究方向：药物利用，药物流行病，药物经济学。
史录文，教授，博士生导师，研究方向：国家药物政策与基本药物制度研究，药物临床综合评价与合理用药等。
基金项目：国家自然科学基金（81973294）

generic/original drug consumption ratio and drug resistance of gram-negative bacteria. Recent researches at home and abroad were also discussed, in order to provide empirical evidence for the formulation of relevant drug policy in China, and to promote the rational use of antibiotics and curb bacterial resistance.

Key words: carbapenem; antimicrobial use; gram-negative bacteria; bacterial resistance; correlation

中国细菌耐药监测网报告显示，2014年—2019年间，革兰阴性菌占总上报菌株数量的70%左右，是我国导致感染的主要致病菌，其中耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*，CR-kpn）的检出率呈明显上升态势[1]。革兰阴性菌耐药通常由质粒介导多个耐药基因，其导致的感染治疗通常局限在更高级别抗菌药物以及具有较高毒性或较弱效力的二线、三线抗菌药物中，增加了患者的诊疗安全风险和医疗负担[2,3]。碳青霉烯类抗菌药物作为治疗革兰阴性菌严重感染的最主要抗菌药物之一，在临床上被广泛使用[4]。既往国内外研究表明，碳青霉烯类抗菌药物的使用强度与耐碳青霉烯类革兰阴性菌耐药之间存在一定的相关性[5-6]。但在全国范围内连续时间中，两者间的相关性情况以及抗菌药物用药结构是否与细菌耐药间具有相关性鲜有研究。本文概述了2016年—2020年碳青霉烯类抗菌药物使用量和革兰阴性菌耐药变化趋势，探索两者间的相关性，并结合近期国内外研究现状进行探讨，以期为中国相关药品的政策制定提供依据，促进抗菌药物合理使用，遏制细菌耐药。

1 全国碳青霉烯类抗菌药物使用量情况分析

基于中国药学会科技开发中心的全国医药经济信息网，药品采购数据库提供的2016年—2020年全国30个省份（未包含西藏自治区、香港特别行政区、澳门特别行政区、台湾省）869家医院的药品采购数据（其中，三级医院645家，占74.20%；二级医院224家，占25.80%），根据世界卫生组织推荐的解剖学治疗学化学（anatomical therapeutic chemical，ATC）分类法[7]及当前中国药品上市情况，选择亚类为J01DH的碳青霉烯类抗菌药物中的5种药物，即美罗培南（meropenem）、亚胺培南西司他丁（imipenem cilastatin）、比阿培南（biapenem）、厄他培南（ertapenem）和帕尼培南倍他米隆（panipenem betamipron），统计分析全国及30个省份2016年—2020年该类抗菌药物季度累计限定日剂量（defined daily doses，DDDs）[8]及复合年增长率（compound annual growth rate，CAGR）[9]。

结果发现，2016年—2020年全国碳青霉烯类抗菌药物年度使用量整体呈增长趋势，CAGR为3.20%（从2016年的9.30×10^6 DDDs到2020年的1.10×10^7 DDDs），其中2019年使用量最多，为1.20×10^7 DDDs；除2020年第一季度（the first quarter，q1）、第二季度（the second quarter，q2），历年各季度使用量对比同期均呈上升态势（图1）。此使用量增加趋势与既往国内研究结果一致：2011年—2014年全国公立综合三级医院的碳青霉烯类抗菌药物使用量呈显著增加趋势[10]；另一项对全国28个省份三级、二级医院的研究也显示，2011年—2018年碳青霉烯类抗菌药物的使用量从0.03每1 000居民每天的DDD（DDD per 1000 inhabitants per day，DID）增长至0.10 DID[11]。造成该现象的原因可能与住院患者增加[12]、革兰阴性菌如耐碳青霉烯类大肠埃希菌（carbapenem-resistant *Escherichia coli*，CR-eco）、CR-kpn耐药率上升有关，除此之外，还可能部分归因于全球耐多药耐药菌负担增加，特别是产超广谱β-内酰胺酶菌的增加[13]。另外，碳青霉烯类抗菌药物的越级使用及不合理滥用也是导致使用量增加的一个潜在因素。

纳入的五种碳青霉烯类抗菌药物中，美罗培南和亚胺培南西司他丁为使用量最多的两种碳青霉烯类抗菌药物，2018年—2020年美罗培南使用量位列第一，2020年的使用量为5.10×10^6 DDDs（详见图1）。

2 耐碳青霉烯类革兰阴性菌耐药率情况分析

根据中国细菌耐药监测网、《中国抗菌药物管

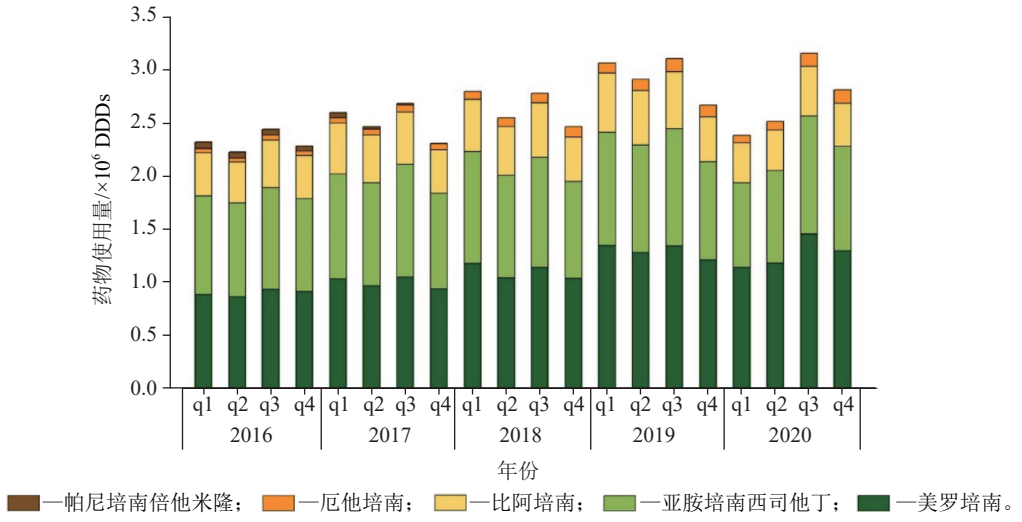


图 1　2016 年—2020 年全国碳青霉烯类抗菌药物使用量

Figure 1　The consumption of carbapenems antibacterials in China from 2016 to 2020

理和耐药现状报告》2016 年—2020 年版以及《中国抗微生物药物管理和耐药现状报告》2021 年版，对革兰阴性菌类别下 4 种菌，即 CR-eco、CR-kpn、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌（carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*，CR-pae）和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*，CR-aba）的年度耐药率数据（标本来源包括痰液、尿液和血液）进行统计分析。

结果发现，2016 年—2019 年，CR-kpn 耐药率呈现上升趋势，由 2016 年的 8.70% 增长至 2019 年的 10.90%，2020 年耐药率与 2019 年持平，CAGR 为 4.60%；2016 年—2020 年，CR-eco 耐药率变化幅度不大，由 2016 年的 1.50% 上升至 2020 年的 1.60%；CR-pae 和 CR-aba 耐药率呈现逐年下降趋势，分别由 2016 年的 22.30%、60% 下降至 2020 年的 18.30%、53.70%（详见图 2）。

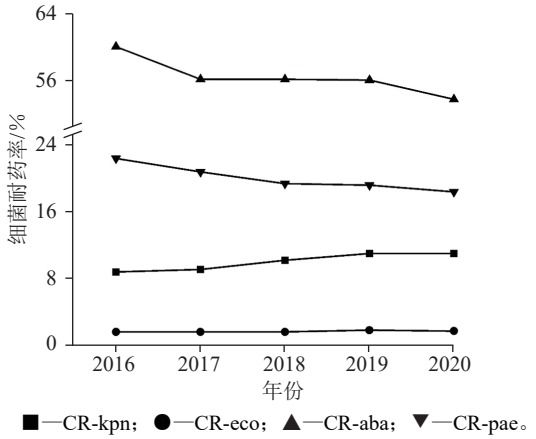


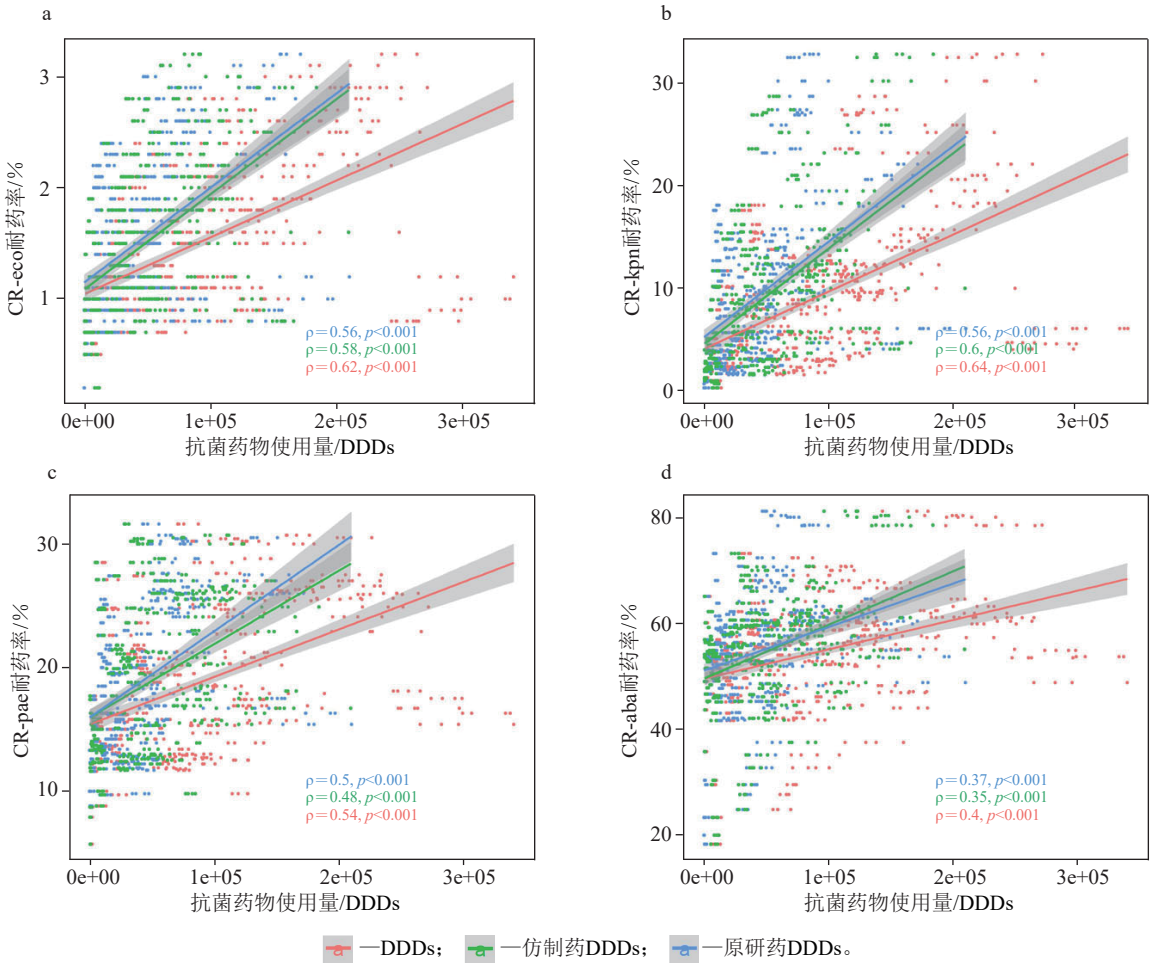
图 2　2016 年—2020 年全国耐碳青霉烯类革兰阴性菌耐药率

Figure 2　The resistance rate of carbapenem-resistant gram-negative bacteria in China from 2016 to 2020

3　碳青霉烯类抗菌药物的使用与革兰阴性菌耐药率的相关性

3.1　使用量与细菌耐药率的相关性

按季度时间分别基于各省份 DDDs、原研药 DDDs、仿制药 DDDs 与对应 CR-eco、CR-kpn、CR-pae、CR-aba 耐药率进行线性回归及 Spearman 相关性分析，其中季度细菌耐药率均以同年年度耐药率表示。由图 3 可见，4 种革兰阴性菌均与碳青霉烯类抗菌药物使用量、原研药使用量、仿制药使用量之间具有显著正相关性。其中，CR-aba 耐药率与碳青霉烯类抗菌药物使用量的 Spearman 相关系数（$\rho = 0.40$）小于 CR-eco（$\rho = 0.62$）、CR-kpn（$\rho = 0.64$）和 CR-pae（$\rho = 0.54$）。



（a）与 CR-eco 耐药率相关性；（b）与 CR-kpn 耐药率相关性；（c）与 CR-pae 耐药率相关性；（d）与 CR-aba 耐药率相关性

（a）Correlation with the resistance rate of CR-eco;（b）Correlation with the resistance rate of CR-kpn;

（c）Correlation with the resistance rate of CR-pae;（d）Correlation with the resistance rate of CR-aba

图 3　碳青霉烯类抗菌药物使用量与革兰阴性菌耐药率相关性

Figure 3　Correlation between carbapenems antibacterials and resistance rates of gram-negative bacteria

3.2　仿制药 / 原研药使用量比与细菌耐药率的相关性

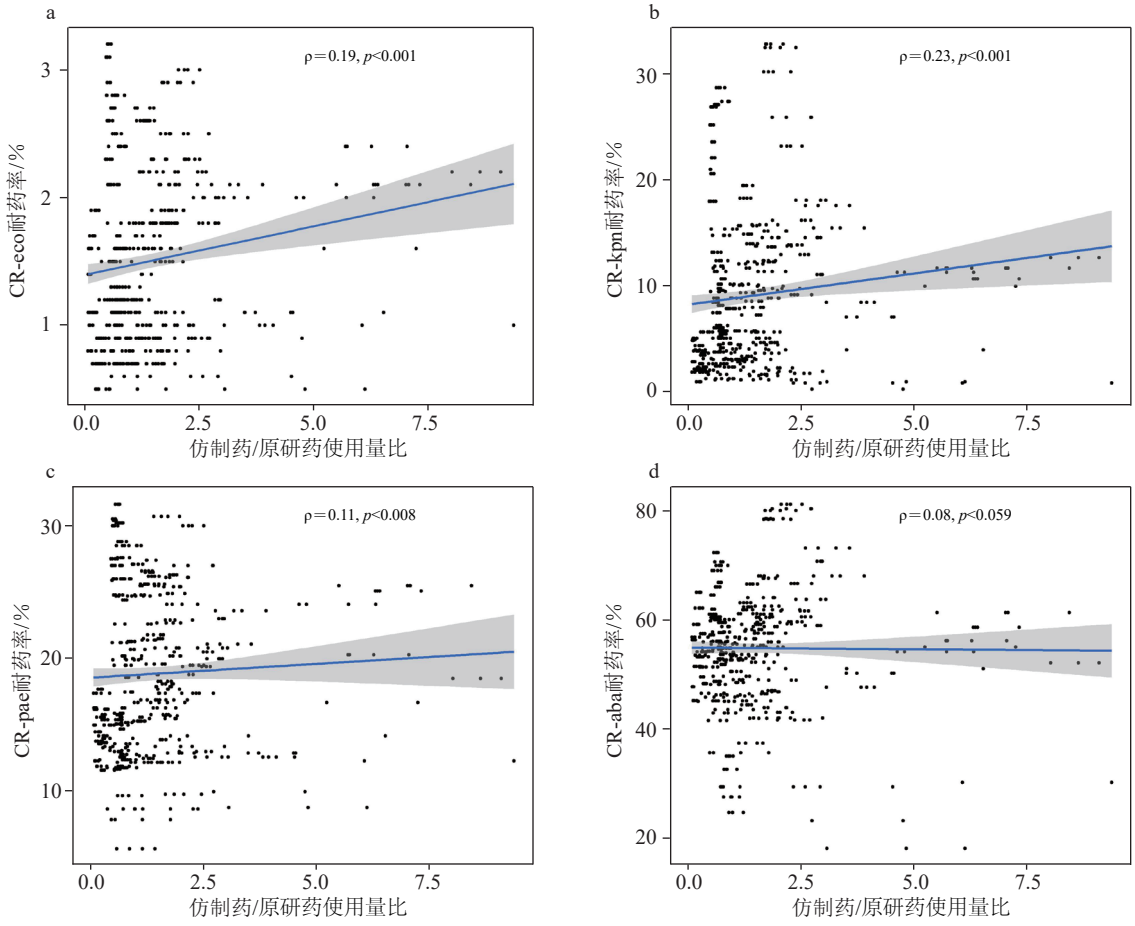
对不同省份各季度的仿制药 / 原研药使用量比（仿制药 DDDs/ 原研药 DDDs）进行统计，按季度时间分别基于各省份仿制药 / 原研药使用量比与对应 CR-eco、CR-kpn、CR-pae、CR-aba 耐药率进行线性回归及 Spearman 相关性分析。个别省份个别季度碳青霉烯类抗菌药物仿制药 / 原研药使用量比数值过高，考虑可能由于政策实施或药品生产企业供应原因所致，鉴于数据点数量（600 个）满足统计要求，为避免由于个别数据点异常值导致相关性分析出现偏差，剔除比值大于 10 的季度数据（共剔除 13 个季度数据点）。调整前后所得相关性趋势均一致。

根据调整后的结果发现，CR-eco、CR-kpn、CR-pae 耐药率均与仿制药 / 原研药使用量比存在正相关，Spearman 相关系数分别为 0.19、0.23、0.11，具有显著正相关性；CR-aba 耐药率与仿制药 / 原研药使用量比间无显著相关性（详见图 4）。

4　讨论与思考

4.1　碳青霉烯类使用量与革兰阴性菌耐药率相关性分析

根据本文数据分析发现，CR-eco、CR-kpn、CR-pae、CR-aba 耐药率与碳青霉烯类抗菌药物使用



与 CR-eco 耐药率相关性；(b) 与 CR-kpn 耐药率相关性；(c) 与 CR-pae 耐药率相关性；(d) 与 CR-aba 耐药率相关性

(a) Correlation with the resistance rate of CR-eco; (b) Correlation with the resistance rate of CR-kpn; (c) Correlation with the resistance rate of CR-pae; (d) Correlation with the resistance rate of CR-aba

图 4 碳青霉烯类抗菌药物仿制药 / 原研药使用量比与革兰阴性菌耐药率相关性

Figure 4 Correlation between carbapenems generic/original drug consumption ratio and resistance rates of gram-negative bacteria

量具有显著正相关，这与德国、印度、泰国以及巴西既往相关研究结果相一致[6,14-16]。国内研究也提示相似结果：广西一家三级甲等医院数据显示 CR-eco 耐药率与此类药物使用量之间具有相关性[17]；一项基于东、中、西部地区三家医院的研究提示 CR-kpn 耐药率与美罗培南使用量之间具有相关性[18]；另有研究表明 CR-pae、CR-aba 耐药率与碳青霉烯类抗菌药物使用量有关[5,19]。

该类抗菌药物与病原菌耐药水平间的量化关系可能是由于碳青霉烯类抗菌药物使用量的增长加强了革兰阴性菌的选择压力，使得细菌耐药增加[20]。鉴于碳青霉烯类抗菌药物抗菌谱广、抗菌活性强等特点，临床上常将其作为治疗多重耐药菌感染的最后一道防线[21]，若细菌对此类药物耐药，则会导致患者在药物治疗上受限。另一方面，在持续的抗菌药物选择压力下，通过减少抗菌药物使用量来降低细菌耐药率所需的时间比耐药出现的时间要长得多[21]，警示我们要加强碳青霉烯类抗菌药物合理使用相关政策的执行，定期监测革兰阴性菌的耐药率以尽可能规避“无药可用”的困境。

然而，既往一项单中心的研究中并未发现 CR-kpn 耐药率与碳青霉烯类抗菌药物使用量之间较强的相关性[17]，这可能与数据颗粒度和样本量大小有关。鉴于细菌耐药的影响因素较多，样本量的大小与研究结果直接相关。

4.2 原研与仿制碳青霉烯类药物与革兰阴性菌耐药率间的相关性分析

数据分析发现，CR-eco、CR-kpn、CR-pae 和 CR-aba 耐药率均对碳青霉烯类抗菌药物原研药使用量、仿制药使用量具有显著正相关性，CR-eco、CR-kpn、CR-pae 与仿制药 / 原研药使用量比间存在正相关，但 Spearman 相关系数均小于 0.30，属于弱相关。

当前有关抗菌药物使用与细菌耐药相关性的研究多以药物 ATC 分类或通用名分类，与各种细菌耐药情况进行分析[22-23]。本篇文章首次以原研药、仿制药使用量分类对革兰阴性菌耐药率进行相关性分析，结果显示原研药与仿制药两组的相关性系数之间并无明显差异，仿制药 / 原研药使用量比与细菌耐药率之间为弱相关。该结果证实从整合层面的数据来看，在存在同样的选择压力下，原研药与仿制药之间的量比变化与细菌耐药间存在一定相关性。自 2018 年底，国家药品集中带量采购政策逐步落地，省级相关工作同步执行，仿制抗菌药物使用量显著增加[24]，使得仿制药 / 原研药使用量比于 2019 年—2020 年间存在较大波动，是影响仿制药 / 原研药使用量比与细菌耐药率间相关性的可能因素。另外，限于中国细菌耐药监测网数据来源的可获得性，无法将医院抗菌药物使用量数据与其细菌耐药率相对应，可能存在选择偏倚。

由于个体层面耐药机制复杂，受多种因素共同作用，且相关性分析结果并不表示存在因果关系，本研究的结果仅限在研究范畴内解读。对于原研药和仿制药对细菌耐药率的影响差异，仍需进一步利用患者层面的数据从个体角度进行深入探究。未来仍需进一步对原研及仿制抗菌药物的使用，和细菌耐药率相关性的数据，作为政策实施和优化的科学依据。

5 结论

我国碳青霉烯类抗菌药物使用量在 2016 年—2020 年间呈上升态势，革兰阴性菌 CR-eco、CR-kpn 耐药率仍在不断增加；碳青霉烯类抗菌药物使用量、原研药使用量、仿制药使用量与革兰阴性菌耐药率之间存在显著正相关性。未来应进一步利用个体层面数据，探究原研与仿制碳青霉烯类药物对细菌耐药的影响，从而为相关政策的制定和完善以及精细化管理，提供更加具有针对性的更加科学的依据。

参考文献：

[1] 全国细菌耐药监测网. 2014—2019年不同等级医院细菌耐药监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2): 95-111.

[2] Angelis GD, D'inzeo T, Fiori B, *et al*. Burden of antibiotic resistant gram negative bacterial infections: evidence and limits[J]. J Med Microbiol Diagn, 2014, 3(1):1050-1051.

[3] Fitzpatrick MA. Real-world antibiotic needs for resistant gram-negative infections[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(10): 1108-1109.

[4] 黄丹, 徐中良. 2016—2020年医院碳青霉烯类抗菌药物与常见碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌调查分析[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(14): 40-43.

[5] Yang P, Chen Y, Jiang S, *et al*. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2018, 7: 137.

[6] Barchitta M, Maugeri A, La Rosa MC, *et al*. Carbapenem consumption and rate of carbapenem resistant gram-negative bacteria: results from the Sicilian Surveillance System[J]. Ann Ig, 2021, 33(3): 289-296.

[7] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2022 [EB/OL]. (2021-12-14)[2022-07-09]. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

[8] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment[EB/OL]. (2022-11-28)[2022-12-12]. https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/.

[9] Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, *et al*. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national

pharmaceutical sales data[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(8): 742-750.

[10] Qu X, Yin C, Sun X, *et al*. Consumption of antibiotics in Chinese public general tertiary hospitals (2011-2014): trends, pattern changes and regional differences[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0196668.

[11] Wushouer H, Zhou Y, Zhang X, *et al*. Secular trend analysis of antibiotic utilisation in China's hospitals 2011-2018, a retrospective analysis of procurement data[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9(1): 53.

[12] 吴士勇.《中国卫生健康统计年鉴》[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021:119-124.

[13] Zhang D, Hu S, Sun J, *et al*. Antibiotic consumption versus the prevalence of carbapenem-resistant gram-negative bacteria at a tertiary hospital in China from 2011 to 2017[J]. J Infect Public Health, 2019, 12(2): 195-199.

[14] Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade DG, *et al*. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(2): DC08-DC12.

[15] Prakobsrikul N, Malathum K, Santanirand P, *et al*. Correlation between antimicrobial consumption and the prevalence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a university hospital in Thailand[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(2): 292-299.

[16] Federico MP, Furtado GH. Immediate and later impacts of antimicrobial consumption on carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella* spp. in a teaching hospital in Brazil: a 10-year trend study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(11): 2153-2158.

[17] Liang C, Zhang X, Zhou L, *et al*. Trends and correlation between antibacterial consumption and carbapenem resistance in gram-negative bacteria in a tertiary hospital in China from 2012 to 2019[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 444.

[18] Qu X, Wang H, Chen C, *et al*. Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Chinese hospitals-a five-year retrospective study[J]. J Infect Dev Ctries, 2019, 13(12): 1101-1107.

[19] Xu J, Sun Z, Li Y, *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(4): 1462-1473.

[20] 夏照帆, 吕开阳, 汤陈琪, 等. 我国细菌耐药问题的现状和防控策略[J]. 中国工程科学, 2017, 19(2): 106-111.

[21] 徐永祥, 刘治安, 黄惠英, 等. 我院耐碳青霉烯类革兰氏阴性杆菌检出率与药物消耗量的相关性分析[J]. 中国药房, 2017, 28(20): 2771-2774.

[22] Kim YA, Park YS, Youk T, *et al*. Trends in South Korean antimicrobial use and association with changes in *Escherichia coli* resistance rates: 12-year ecological study using a nationwide surveillance and antimicrobial prescription database[J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0209580.

[23] Mascarello M, Simonetti O, Knezevich A, *et al*. Correlation between antibiotic consumption and resistance of bloodstream bacteria in a university hospital in north eastern Italy, 2008-2014[J]. Infection, 2017, 45(4): 459-467.

[24] Wang J, Yang Y, Xu L, *et al*. Impact of '4+7' volume-based drug procurement on the use of policy-related original and generic drugs: a natural experimental study in China[J]. BMJ Open, 2022, 12(3): e054346.

(编辑：史琦琪)