

抗生素在新生儿肺炎治疗中的应用及时间效应分析

李硕颀 李杏莉 杨士保 傅建国

【摘要】 目的 了解新生儿肺炎治疗中抗生素的使用现状和评价不同药物治疗的时间效应。方法 分层抽样对湖南省 5 所不同级别医院中 5 年内的所有新生儿肺炎住院病历进行回顾性调查；运用 Kaplan-Meier(K-M)法对不同的抗生素组配进行时间-效应分析。结果 685 例新生儿肺炎共使用 26 种抗菌药物，其中选用了青霉素和氨苄青霉素的病例最多，分别为 287 例和 269 例，头孢菌素类药物亦成为新生儿肺炎的主要抗菌药物。用药以两种抗生素联合使用最多，K-M 法分析发现单用青霉素组的治愈时间短于其他方案组。结论 目前治疗新生儿肺炎仍以青霉素和氨苄青霉素为主，头孢菌素类药物使用的增加和盲目的抗生素联合使用应引起重视。K-M 法可更全面的评价不同药物疗效。

【关键词】 肺炎；抗生素；时间-效应分析

Application and time-effect analysis of antibiotics among neonatal pneumonia treatment LI Shuoqi , LI Xingli , YANG Tubao , et al. School Public Health of Xiangya Medical College of Central South University , Changsha 410078 , China

【Abstract】 Objective To understand the results of antibiotics use in curing neonatal pneumonia and to evaluate the time-effect of different drugs. Methods Through stratified sampling , all the hospitalized cases of neonatal pneumonia from 5 hospitals with different levels in Hunan province in five years were retrospectively studied. Analysis of time-effect for different antibiotics was done through Kaplan-Meier. Results Twenty-six kinds of anti-bacterium drugs were used in 685 cases of neonatal pneumonia , among which penicillin and ampicillin were mostly used but cephalosporins also became one of the main drugs used in treating neonatal pneumonia. Most cases were discovered (51.1%) using two kinds of antibiotics during the course of diseases through time-effect analysis. We found the effect of penicillin was better than others in treating neonatal pneumonia when used as basic medicine. It was not desirable to use two or more medicines at the beginning of the treatment. Conclusion Penicilline and ampicillin were still the main drugs used in treating neonatal pneumonia but more cephalosporins were used than ever. The blindness in applying antibiotics should be recovered. From Kaplan-Meier analysis , we could better understand and evaluate the time-effects of different drug treatments.

【Key words】 Pneumonia ; Antibiotics ; Kaplan-Meier analysis

新生儿肺炎是我国新生儿常见疾病，是导致新生儿死亡的重要原因之一，据统计，全世界每年约有 200 万新生儿死于新生儿肺炎^[1]。新生儿肺炎的临床治疗虽要求针对病原选用抗生素，但由于不易明确病原及各级医院的病原学检测条件和获取结果时间不均衡，因此实际工作中抗生素使用常凭经验用药，而随意联合用药、随意使用高效广谱抗生素等现象则表现出临床医生关心全力治愈感染，至于远期

是否有不良影响，如细菌耐药现象日趋普遍、患儿再次感染的难治等较少考虑。为了解我省临床治疗新生儿肺炎中抗生素的使用现状和评价不同药物治疗的时间效应，我们采用回顾性调查方法，分层抽取了部属、省、县(市)三级共 5 所医院，对这些医院近 5 年的全部新生儿肺炎住院病例进行收集和分析，结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象：以湖南省范围内的部属、省级、县(市)级医院分层，共抽取部属医院 2 所，省级医院 1 所，县(市)级医院 2 所，5 所医院 1996 年 1 月 1 日

基金项目 湖南省社会发展科研项目(2000-1013-56)

作者单位 410078 长沙，中南大学湘雅医学院公共卫生学院流行病学教研室

至 2001 年 3 月 31 日的全部出院诊断为新生儿肺炎者作为本次调查对象。

2. 资料来源 :用统一的调查表摘录调查对象的住院病历 ,包括 :①患儿一般情况 ;②病情及诊断 ;③治疗 :记录治疗药物种类、剂量、给药途径、始用和停用时间 ;④疗效观察 :记录每一次临床观察的体温、心率、呼吸、发绀、吸气凹陷征、音及血气分析、血常规、X 线检查等生命、疾病征象的结果和时间。以观察项目全部正常的时间作为肺炎病程终止时间 ;⑤抗生素不良反应发生情况。

3. 统计和分析 :利用 SPSS10.0 统计软件包进行数据统计和分析 ,各用药组配的时间 - 效应分析采用 Kaplan-Meier 法(K-M 法)。

结 果

一、病例调查

1. 5 所医院共收集新生儿肺炎病例 685 例 ,其中男 474 例(69.2%) ,女 211 例(30.8%) ;入院时日龄 < 7 d 者 319 例(46.6%) ,其中最小为 1 d ;日龄 > 7 d 者 366 例(53.4%) ,最大为 28 d。患儿有合并症或并发症的(均称有合并症) 475 例(69.3%) ,只有新生儿肺炎单项诊断者(均称无合并症) 210 例(30.7%) 。

2. 685 例中治愈 565 例(82.5%) ,治愈者的平均病程为 6.5 d (有合并症者只统计肺炎病程终止时间作为病程 ,下同) ,好转 86 例(12.5%) ,无变化 34 例(5.0%) 。

3. 作病原学检查 193 例 ,检测率 28.2% ,结果阳性 41 例 ,检测阳性率 21.2% 。检出致病微生物为金黄色葡萄球菌 10 例、大肠埃希菌 7 例、肺炎球菌 5 例、B 组溶血性链球菌 4 例、表皮葡萄球菌 4 例、克雷伯肺炎杆菌 3 例、铜绿假单胞菌 3 例、其他病原体 5 例。

二、新生儿肺炎患儿抗生素使用情况

1. 685 例患儿共使用各类抗生素 26 种 ,其中选用最多的为青霉素 ,其次为氨苄青霉素。选用频率居前 15 位的抗生素见表 1。

2. 病例治疗全过程中选用抗生素种数。475 例有合并症者选用 1 种抗生素有 83 例(17.5%) ,选用 2 种 256 例(53.9%) ,选用 3 种 98 例(20.6%) ,选用 4 种 30 例(6.3%) ,选用 5 种以上 8 例(1.7%) ,最多选用 7 种 ;210 例无合并症者选用 1 种 44 例(21.0%) ,选用 2 种 94 例(44.8%) ,选用 3 种 49 例

(23.3%) ,选用 4 种 17 例(8.1%) ,选用 5 种及以上 6 例(2.8%) ,最多选用 6 种。

表1 685 例新生儿肺炎病例选用频率居前 15 位的抗生素

药物名称	使用病例数	序位
青霉素	287	1
氨苄青霉素	269	2
头孢噻肟钠	168	3
头孢唑啉(先锋霉素 V 号)	132	4
庆大霉素	132	5
头孢拉定(先锋霉素 VI 号)	108	6
头孢呋肟(西力欣)	82	7
氧哌嗪青霉素(哌拉西林)	79	8
苯唑青霉素	63	9
磷霉素	51	10
丁胺卡那霉素	49	11
羟氨苄青霉素(阿莫西林)	44	12
头孢哌酮(先锋必)	29	13
头孢三嗪噻肟(菌必治)	28	14
氟嗪酸(氧氟沙星)	10	15

3. 分析无合并症的 210 例患儿首次治疗用药选择 ,发现青霉素仍是主要的首选药物 ,氨苄青霉素、庆大霉素和第一代头孢首选亦多 ,第三代头孢首选列第 5 位(表 2) 。

表2 无合并症的 210 例新生儿肺炎患儿首次治疗选用的前 10 位抗生素

药物名称	使用病例数	序位
青霉素	91	1
氨苄青霉素	49	2
庆大霉素	49	3
头孢唑啉(先锋霉素 V 号)	46	4
头孢噻肟钠	30	5
头孢呋肟(西力欣)	24	6
头孢拉定(先锋霉素 VI 号)	23	7
氧哌嗪青霉素(哌拉西林)	21	8
苯唑青霉素	15	9
磷霉素	10	10

三、抗生素不良反应发生情况

12 例记载有一过性不良反应 ,其中皮疹 4 例 ,抗生素相关性腹泻 8 例 ,有关抗生素分别为磷霉素、头孢唑啉、头孢三嗪噻肟、林可霉素 ,均未影响原发病的治疗。

四、新生儿肺炎病例不同药物组配的时间 - 效应分析(生存分析)

剔除有中途换药的病例后 ,将青霉素、氨苄青霉素、羟氨苄青霉素、苯唑青霉素合称为青霉素类 ,头孢唑啉、头孢拉定合称为头孢一代 ,选出使用频率居前 6 位的药物组配方案。应用 SPSS10.0 统计软件中的 K-M 法分析 ,以肺炎治愈时间作为时间变量 ,

以预后作为生存状态变量 ,以药物组配为分组变量 ,以有无合并症为分层变量 ,进行时间 - 效应分析 ,并对层内各组的时间效应数据进行显著性检验(log rank 检验) 结果见表 3。

讨 论

1. 世界卫生组织推荐 4 种治疗小儿肺炎的第一线抗生素 :即青霉素、氨苄青霉素、羟氨苄青霉素和复方新诺明。其中复方新诺明不能用于新生儿^[1]。调查结果显示 ,5 所不同级别的医院在新生儿肺炎的抗菌治疗中使用青霉素和氨苄青霉素的比重最大 ,与世界卫生组织的推荐相符。其次是头孢菌素类 ,第三代的头孢噻肟钠和第二代的头孢呋肟使用频率排序分别位于第 3 和第 7 位。在无并发症的新生儿肺炎首次治疗用药中二者分别位于第 5 位和第 6 位。历史上青霉素是治疗肺炎的特效药和首选药 ,但随着耐药菌的增加和广谱高效抗菌药物的迅速开发 ,头孢菌素类药物以抗菌谱广、不良反应较少等优点在临床上广泛使用。某医院曾统计住院新生儿药物使用率 ,排前 3 位的分别是一、二、三代头孢类^[2] ,这提示临床用药中抗生素储备的观念不强。一种储备的抗生素应该是一种对多种感染治疗有效的抗菌药物。为减少因滥用而造成耐药性以及药费相对昂贵 ,对这类药物的使用应加以限制。第二代、第三代头孢菌素是符合作为储备的抗生素条件的。对于储备的抗生素应是在明确该药对某致病菌具有敏感作用时才加以使用。

2. 本文利用时间 - 效应分析法对不同的药物组配方案进行评价 ,避免了单从治愈率上评价疗效的不全面性。常用的时间 - 效应方法分单因素与多因素两类 ,K-M 法是一种单因素时间 - 效应分析方法。它适用于小样本 ,观察时间单位越小 ,精度就越高^[3,4]。从本分析方法结果可知 :无论有无合并症 ,单用青霉素类组 ,其疗效并不差于二联或三联用药组 ,甚至优于许多二联组配 ;单用头孢呋肟组平均治愈时间最长 ,青霉素 + 头孢唑肟 + 庆大霉素三联组配并未优于单用药物组(除头孢呋肟) 和大部分的二联用药组。685 例患儿只有 41 例有病原学结果指导用药 ,说明绝大部分的联合用药是盲目的、凭经验的用药。提示我们新生儿肺炎的治疗应从基础用药开始 ,不能肯定广谱抗生素或联合用药的治疗效果优于窄谱或单用药物时 ,不要轻易应用 ,特别在新生儿期就应用广谱、高效抗生素 ,对于患儿再发感染治疗及预防难治性继发感染不利。

3. 本次调查庆大霉素的选用率居第 5 位 ,丁胺卡那霉素居第 11 位 ,氟喹诺酮居第 15 位 ,这 3 种药物对新生儿是否造成远期危害不可预计 ,但一旦形成损害则后果严重 ,氨基糖甙类抗生素的耳毒性和肾毒性是公认的 ,氟喹诺酮类药物可抑制蛋白质合成过程中的 DNA 旋转酶 ,对幼年动物的软骨有损害作用 ,虽在人类中尚无软骨损害证据 ,但新生儿的骨骼处于发育阶段 ,应用此类药物后有可能发生不良反应^[5] ,因此 ,应尽量以疗效相近的其他抗生素取代。

表3 不同药物组配的平均治愈时间及显著性检验

序号	药物组配	无 合 并 症		有 合 并 症	
		例数	$\bar{x} \pm s(d)$	例数	$\bar{x} \pm s(d)$
①	单用青霉素类	15	4.62 ± 1.90	46	5.50 ± 3.59
②	单用头孢呋肟	21	7.92 ± 4.22	22	8.21 ± 2.35
③	青霉素类 + 一代头孢	23	4.22 ± 1.92	60	5.90 ± 3.02
④	青霉素类 + 三代头孢	19	6.22 ± 2.27	37	7.26 ± 3.77
⑤	青霉素 + 头孢唑肟 + 庆大霉素	23	4.60 ± 1.53	9	7.00 ± 2.61
⑥	青霉素 + 氨苄青霉素	11	3.91 ± 1.72	36	7.07 ± 5.40

注 无合并症组 :①:④与③:④ , P 均 <0.05 ;①:②、②:③、②:⑤、②:⑥及④:⑤ , P 均 <0.01 。有合并症组 :①:②、②:③ , P 均 <0.01

参 考 文 献

1 王慕逖 ,主编 . 儿科学 . 第 5 版 . 北京 :人民卫生出版社 ,2000. 112-114 ,281.
2 车莉 ,卢竞 . 新生儿医院感染和抗生素应用的调查分析 . 中华医院感染学杂志 ,1998 ,8:140-142.
3 章扬熙 . 临床流行病学第五讲 时间效应分析(一) . 中华流行病

学杂志 ,1996 ,17:378-380.
4 章扬熙 . 临床流行病学第五讲 时间效应分析(二) . 中华流行病学杂志 ,1997 ,18:50-52.
5 戴自英 ,刘裕昆 ,汪复 ,主编 . 实用抗菌药理学 . 第 2 版 . 上海 :上海科技出版社 ,1998. 101.

(收稿日期 2001-06-10)
(本文编辑 :段江娟)