

中图分类号:R95;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2025)15-0051-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.009



基于 CiteSpace 的氟喹诺酮类抗菌药物耐药性研究 文献计量学分析*

谷 铮^{1,2}, 武明芬¹, 孙阿宁^{1Δ}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070; 2. 首都医科大学药学院临床药理学系, 北京 100069)

摘要:目的 为临床合理使用氟喹诺酮类抗菌药物提供参考。方法 采用计算机检索 Web of Science 核心数据库中 2012 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日的氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究, 采用 CiteSpace 6. 1. R6 可视化软件对相关文献的年发文量、国家/地区、机构、作者、发表期刊、被引文献、关键词、研究趋势等进行可视化分析。结果 共纳入 12 394 篇文献, 发文量总体呈逐年增加趋势; 发文量最多的国家为美国(2 792 篇), 其次为中国(1 548 篇); 发文量最多的机构为英国牛津大学(153 篇), 其次为美国疾病预防控制中心(152 篇), 各国和各机构间合作较紧密; 发文量最多的作者为瑞典 Unemo Magnus(79 篇), 其次为美国 Johnson James R(55 篇)。肺炎克雷伯菌、幽门螺杆菌、结核分枝杆菌为目前的研究热点, 耐药菌株基因型的进化、耐药模式、多重聚合酶链式反应检查和全基因组测序是该领域未来研究的趋势。结论 氟喹诺酮类抗菌药物耐药性的研究日趋受到重视, 建议医疗机构建立专门的研究团队, 规范其使用, 促进临床合理用药。

关键词: 氟喹诺酮类抗菌药物; Web of Science 核心数据库; CiteSpace; 文献计量学; 可视化分析

Bibliometric Analysis of Researches Related to Fluoroquinolones – Resistance Based on CiteSpace

GU Zheng^{1,2}, WU Mingfen¹, SUN Aning¹

(1. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100070; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing, China 100069)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of fluoroquinolones in the clinic. **Methods** Researches related to fluoroquinolone – resistance in the Web of Science Core Collection (WOSCC) database were searched from January 1, 2012 to December 31, 2022. CiteSpace 6. 1. R6 software was used to visualize and analyze the annual publication volume, country / region,

* 基金项目: 北京市教育委员会科研计划项目 [KM202010025017]。

第一作者: 谷铮, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为临床药理学, (电子信箱) 13466548501@163. com。

Δ 通信作者: 孙阿宁, 女, 博士研究生, 药师, 研究方向为临床药理学, (电子信箱) sunaning2009@126. com。

- Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People with Coronary Disease [J]. Circulation, 2008, 117(2): 163 – 168.
- [21] ASSON – BATRES MA, RYZHOV S, TIKHOMIROV O, et al. Effects of Vitamin A deficiency in the postnatal mouse heart: role of hepatic retinoid stores [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(11): H1773 – H1789.
- [22] SILVA RAC, GONÇALVES AF, DOS SANTOS PP, et al. Cardiac Remodeling Induced by All – Trans Retinoic Acid is Detrimental in Normal Rats [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(4): 1449 – 1459.
- [23] MIN KB, MIN JY. Relation of serum Vitamin A levels to all – cause and cause – specific mortality among older adults in the NHANES III population [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(11): 1197 – 1203.
- [24] WANNAMETHEE SG, BRUCKDORFER KR, SHAPER AG, et al. Plasma Vitamin C, but not Vitamin E, is associated with reduced risk of heart failure in older men [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(4): 647 – 654.
- [25] PFISTER R, MICHELS G, SHARP SJ, et al. Estimated urinary sodium excretion and risk of heart failure in men and women in the EPIC – Norfolk study [J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(4): 394 – 402.
- [26] LEE DH, FOLSOM AR, HARNACK L, et al. Does supplemental Vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(5): 1194 – 1200.
- [27] SCHIERBECK LL, JENSEN TS, BANG U, et al. Parathyroid hormone and Vitamin D: Markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(6): 626 – 632.
- [28] LIU LC, VOORS AA, VAN VELDHUISEN DJ, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(6): 619 – 625.
- [29] WANG T, LIU Z, FU J, et al. Meta – analysis of Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure [J]. Scand Cardiovasc J, 2019, 53(3): 110 – 116.

(收稿日期: 2024 – 06 – 21; 修回日期: 2025 – 02 – 04)

institution, author, published journal, cited literature, keywords, research trends of the relevant literature. **Results** A total of 12 394 articles were included, and the overall publication volume showed an increasing trend year by year. The country with the highest number of publications was the United States of American (USA, 2 792 articles), followed by China (1 548 articles). The institution with the highest number of publications was the University of Oxford in the United Kingdom (153 articles), followed by the Centers for Disease Control and Prevention in the USA (152 articles), with close cooperation between countries and institutions. The author with the highest number of publications was Unemo Magnus from Sweden (79 articles), followed by Johnson James R from the USA (55 articles). *Klebsiella pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and *Mycobacterium tuberculosis* were the research hotspots, and the evolution of drug - resistant strains' genotypes, resistance patterns, multiplex polymerase chain reaction (PCR) detection, and whole genome sequencing are the future research trends in this field. **Conclusion** The attention on researches related to fluoroquinolone - resistance is gradually increasing. It is recommended that medical institutions establish specialized research teams to standardize their use and promote rational drug use in the clinic.

Key words: fluoroquinolones; Web of Science Core Collection database; CiteSpace; bibliometrics; visualization analysis

氟喹诺酮类抗菌药物临床常用于治疗尿路、肠道、呼吸道、皮肤软组织、腹腔、骨关节等的感染,疗效较好,常用药物包括左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星等。以往肠菌科细菌对氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率很低($<1\%$)^[1],但该药应用广泛,细菌对其耐药率不断上升。一项Meta分析结果显示,环丙沙星在医院环境中的大肠杆菌尿路感染的耐药率为38%,在社区获得性尿路感染中的耐药率为27%^[2]。也有报道指出,幽门螺杆菌对氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率达到了51.57%^[3]。细菌耐药增加了临床感染治疗失败的风险,导致病死率上升、住院时间延长、医疗费用增加等,故临床合理使用氟喹诺酮类抗菌药物十分重要。本研究中采用CiteSpace可视化软件对氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究进行了文献计量学分析,为其耐药性研究及临床合理使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选

数据来源:检索Web of Science核心数据库,检索主题为“(TS = (Fluoroquinolone OR Fluoroquinolones OR Quinolone OR Quinolones OR *xacin OR Pipemidic Acid OR Nalidixic Acid)) AND TS = (resistance OR tolerance)”,MeSH主题词选择“human”,文献类型选择“Artical”,语种选择“English”,检索时限为2012年1月1日至2022年12月31日。

数据筛选:初步检索到26 907篇文献,排除会议和综述论文、临床试验、社论材料、病例报告、其他、未说明稿件和信函,以纯文本格式导出符合筛选标准的文献共12 394篇。

1.2 方法

采用CiteSpace 6.1.R6可视化软件对数据进行去重处理,得到12 394篇文献进行计量学分析。对文献的年发文量、国家/地区、机构、作者、发表期刊、被引文献、关键词、研究趋势等进行分析,并绘制可视化图谱。

2 结果

2.1 年发文量

2012年至2022年,氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究的年发文量总体呈先上升后下降趋势,其中2012年至2020年的年发文趋势较平稳,2020年最多(1 289篇),2020年后开始逐年下降,2022年降至952篇。详见图1。

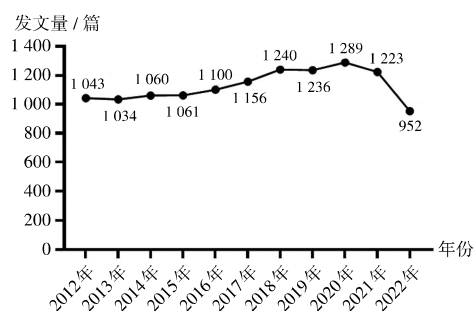


图1 2012年至2022年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究的年发文量

Fig. 1 Annual publication volume of researches related to fluoroquinolone - resistance from 2012 to 2022

2.2 国家/地区

全球共176个国家/地区涉及氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究,绘制可视化图谱,详见图2。节点大小反映各国发文量,节点连线粗细反映合作强度。在该领域发文量最多的国家为美国(2 792篇,占22.53%,中心性0.07),其次为中国(1 548篇,占12.49%,中心性0.00),发文量排名前5的其他国家依次为英国、印度、法国,且连线十分密集,表明各国家/地区间的合作十分频繁。但目前中国的中心性较低,影响力较小。

2.3 机构

共涉及502个机构,发文机构中高校的占比较高,多来源于发达国家。英国的牛津大学发文量排名第1(153篇,中心性0.03),其次为美国的疾病预防控制中心(152篇,中心性为0.05),表明这2个机构是该领域研究合作的重要枢纽。详见表1。我国发文量排名前5的

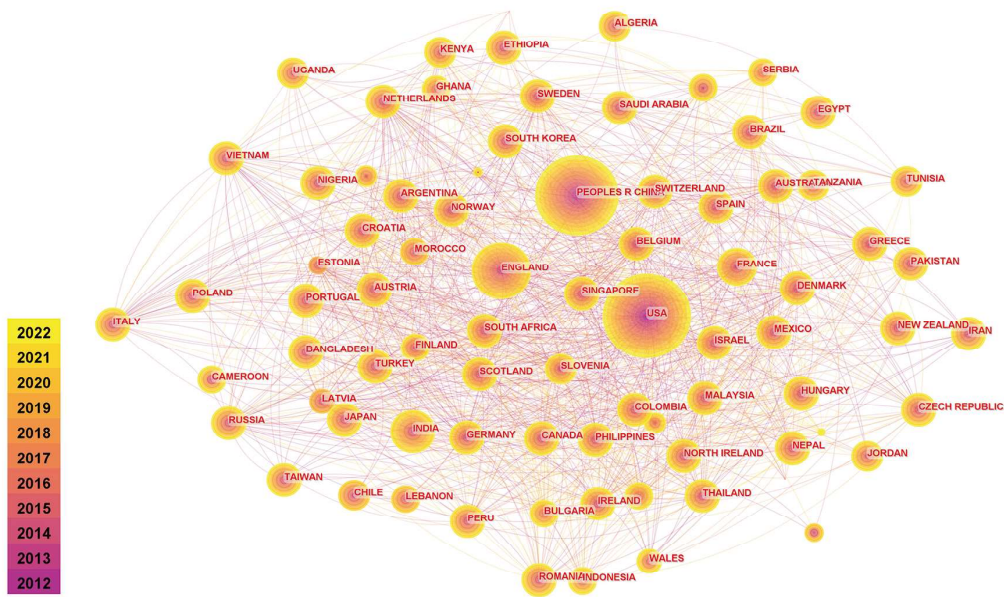


图2 2012年至2022年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究的国家/地区可视化图谱

Fig. 2 Visualization map of countries / regions in researches related to fluoroquinolone – resistance from 2012 to 2022

机构分别为复旦大学(120篇,中心性0.05),浙江大学(104篇,中心性0.03),首都医科大学(101篇,中心性0.02),上海交通大学(98篇,中心性0.05),中国疾病预防控制中心(97篇,中心性0.03)。我国研究机构中心性较高的为复旦大学和上海交通大学(均为0.05),表明与其他研究机构的合作较紧密,复旦大学研究内容集中在耐多药结核病流行病学研究、多中心随机对照研究、宏基因组测序;首都医科大学的中心性较低(0.02),表明其还应进一步与其他机构加强合作。

表1 2012年至2022年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究
发文量排名前10的机构

Tab. 1 Top 10 institutions in terms of publications on researches
related to fluoroquinolone – resistance from 2012 to 2022

排名	机构	发文量(篇)	国家	中心性
1	Univ Oxford	153	England	0.03
2	Ctr Dis Control & Prevent	152	America	0.05
3	Univ Cape Town	129	South Africa	0.07
4	Karolinska Inst	125	Sweden	0.05
5	Univ Barcelona	123	Spain	0.04
6	Fudan Univ	120	China	0.05
7	Publ Hlth England	119	England	0.02
8	Univ Queensland	109	Australia	0.03
9	Univ Washington	104	America	0.07
10	Zhejiang Univ	104	China	0.03

2.4 作者

共涉及1593位作者,研究团队主要为Unemo Magnus、Johnson James R、Baker Stephen、Hsueh Po – Ren,其中Hsueh Po – Ren和Johnson James R团队合作密切。该领

域发文量最多的作者为瑞典厄勒布鲁大学的Unemo Magnus(79篇),其2020年发文量最多(13篇),被引频次最高的文献为“Antimicrobial Resistance Expressed by Neisseria gonorrhoeae: A Major Global Public Health Problem in the 21st Century”,主要研究了淋病奈瑟菌对抗菌药物耐药的机制和监测方案^[4];发文量排名第2的为美国明尼苏达大学的Johnson James R(55篇)。可视化图谱见图3。我国发文量最多的作者为北京结核病胸部肿瘤研究所的庞宇(18篇),研究方向为结核分枝杆菌氟喹诺酮类抗菌药物的耐药模式;其次为上海交通大学医学院附属瑞金医院的倪语星(11篇),研究方向为腹腔内感染氟喹诺酮类抗菌药物的耐药模式。详见表2。

2.5 发表期刊

12394篇文献发表在1306种期刊上,其中刊文量排名第1的为*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*(549篇),其次为*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*(484篇)。详见表3。由期刊影响因子和JCR分区可见,该领域文献的质量较高。

2.6 主题分析

高被引文献分析:被引频次排名前10的文献分布见表4,2012年MAGIORAKOS AP发表在*Clinical Microbiology and Infection*的“Multidrug – resistant, extensively drug – resistant and pandrug – resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance”被引频次最高,主要内容为专家建议标准化的国际术语用于描述金黄色葡萄球菌、肠球菌、肠杆菌科(沙门氏菌和志贺氏菌除外)、铜绿假单胞

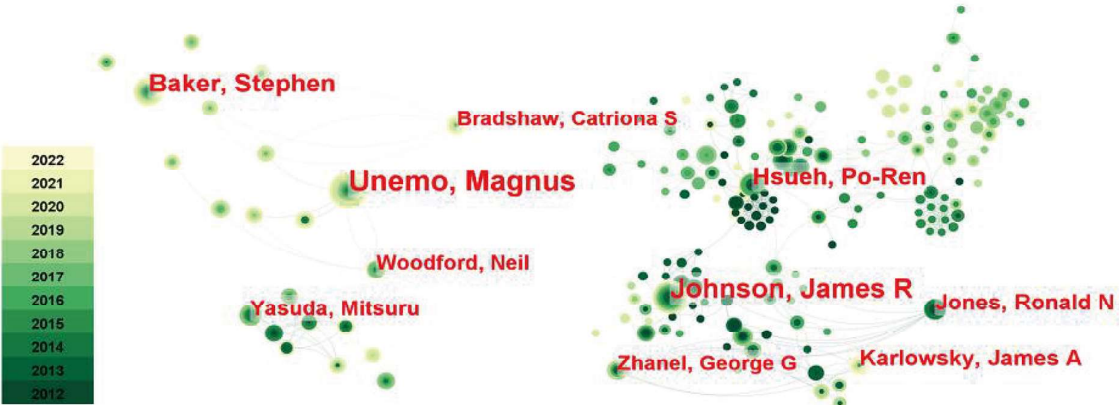


图 3 2012 年至 2022 年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究的作者可视化图谱

Fig. 3 Visualization map of authors in researches related to fluoroquinolone – resistance from 2012 to 2022

表 2 2012 年至 2022 年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究我国发文量排名前 10 的作者与研究方向

Tab. 2 Top 10 authors in terms of publications on researches related to fluoroquinolone – resistance in China from 2012 to 2022 and their research directions						
排名	作者	年份	发文量(篇)	机构	研究方向	
1	庞 宇	2014 年	18	北京结核病胸部肿瘤研究所	结核分枝杆菌氟喹诺酮类抗菌药物耐药模式	
2	倪语星	2013 年	11	上海交通大学医学院附属瑞金医院	腹腔内感染氟喹诺酮类抗菌药物耐药模式	
3	余方友	2021 年	9	同济大学医学院上海肺科医院检验科	血流感染相关耐药决定因素	
4	卢柏梁	2012 年	9	高雄医科大学附属高雄医科大学医院内科感染科	菌群流行病学相关耐药研究	
5	王振泰	2014 年	8	国立台湾大学医院医学部传染病学	肺炎克雷伯菌耐药相关研究	
6	胡必杰	2014 年	6	复旦大学中山医院	腹腔内感染和肺炎克雷伯菌耐药监测	
7	刘 洋	2019 年	6	南昌大学第一附属医院检验科	肺炎支原体分离菌株耐药特征	
8	刘志铭	2017 年	6	国立台湾大学医院内科	幽门螺杆菌耐药敏感性	
9	郭书辰	2012 年	6	国立卫生研究院传染病与疫苗研究所	氟喹诺酮类抗菌药物耐药菌监测	
10	阙 颢	2016 年	6	中国疾病预防控制中心国家传染病防治研究所	肠道和肠外感染耐药特征研究	

表 3 2012 年至 2022 年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究
刊文量排名前 10 的期刊 (n = 12 394)

Tab. 3 Top 10 journals in terms of publications on researches related to fluoroquinolone – resistance in China from 2012 to 2022 (n = 12 394)						
排名	期刊	发文量(篇)	占比(%)	影响因子	JCR 分区	
1	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	549	4.43	5.758 0	Q1	
2	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	484	3.91	4.565 0	Q1	
3	PLoS One	458	3.70	3.752 1	Q2	
4	BMC Infectious Diseases	284	2.29	3.667 0	Q3	
5	Microbial Drug Resistance	279	2.25	2.706 0	Q3	
6	International Journal of Antimicrobial Agents	259	2.09	15.440 1	Q1	
7	Journal of Global Antimicrobial Resistance	227	1.83	4.349 1	Q2	
8	Clinical Infectious Diseases	215	1.73	20.999 4	Q1	
9	European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases	207	1.67	5.102 7	Q2	
10	Journal of Medical Microbiology	199	1.61	3.196 0	Q3	

菌和不动杆菌的获得性耐药情况。被引频次较高的文献多为专家共识和指南,且对多重耐药、广泛耐药及幽

门螺杆菌的研究较多,为耐药性研究提供了参考。

共被引文献分析:共被引文献聚类图谱中,节点表示被引用的文献,连线表示两篇文献同时被引用。将共被引文献按关键词进行聚类分析,可分为 9 个聚类, #0 至 #8 分别为 prostate biopsy(前列腺穿刺)、Neisseria gonorrhoeae(淋病奈瑟菌)、Helicobacter pylori infection(幽门螺杆菌感染)、multidrug – resistant tuberculosis(多种耐药结核)、Helicobacter pylori(幽门螺杆菌)、genetic characteristics(遗传特征)、drug – resistant tuberculosis(耐药结核病)、mycoplasma genitalium(生殖支原体)、fluoroquinolone – resistant Mycobacterium tuberculosis(氟喹诺酮类抗菌药物耐药的结核分枝杆菌)。可视化图谱见图 4。

关键词分析:关键词可视化图谱见图 5。可见,频次较高的关键词分别为 resistance(耐药性)、Escherichia coli(大肠埃希菌)、prevalence(患病率)、susceptibility(敏感性)、epidemiology(流行病学)、gene(基因)、risk factor(风险因素)、Pseudomonas aeruginosa(铜绿假单胞菌)、

表 4 2012 年至 2022 年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究被引频次排名前 10 的文献信息
Tab. 4 Information on the top 10 cited researches related to fluoroquinolone – resistance from 2012 to 2022

排名	标题	作者	年份	被引频次	期刊
1	Multidrug – resistant, extensively drug – resistant and pandrug – resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance	MAGIORAKOS AP	2012 年	237	Clinical Microbiology and Infection
2	Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV / Florence Consensus Report	MALFERTHEINER P	2012 年	189	Gut
3	Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht V / Florence Consensus Report	MALFERTHEINER P	2017 年	142	Gut
4	Executive Summary: International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases	GUPTA K	2011 年	134	Clinical Infectious Diseases
5	Emergence of plasmid – mediated colistin resistance mechanism MCR – 1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study	LIU YY	2016 年	110	The Lancet Infectious Diseases
6	Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption	MEGRAUD F	2013 年	105	Gut
7	Antimicrobial Resistance	WHO	2014 年	102	WHO 2014 Antimicrobial Resistance Report
8	Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic – resistant bacteria and tuberculosis	TACCONELLI E	2018 年	96	The Lancet Infectious Diseases
9	High – Level Cefixime – and Ceftriaxone – Resistant Neisseria gonorrhoeae in France: Novel penA Mosaic Allele in a Successful International Clone Causes Treatment Failure	UNEMO M	2012 年	87	Antimicrob Agents and Chemotherapy
10	Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: Global surveillance and a call for international collaborative action	UNEMO M	2014 年	82	Clinical Microbiology Reviews

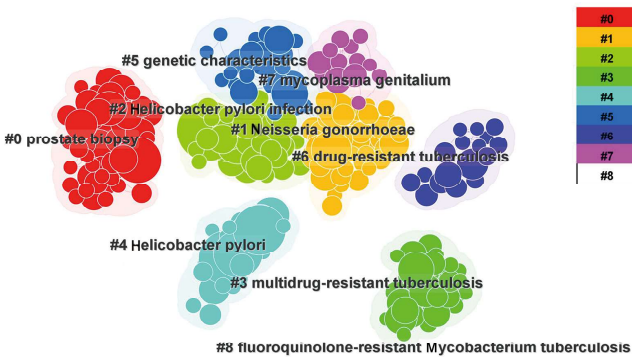


图 4 2012 年至 2022 年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究
共被引文献关键词聚类共现图谱

Fig. 4 Co – occurrence map of keywords clustering analysis of the co – cited researches related to fluoroquinolone – resistance in China from 2012 to 2022

urinary tract infection(尿路感染)、Klebsiella pneumoniae(肺炎克雷伯菌)等。关键词聚类分析图谱见图 6。可见, 氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究分为 4 个聚类, #0 至#3 分别为 Klebsiella pneumoniae(肺炎克雷伯菌, 红色), Helicobacter pylori(幽门螺杆菌, 绿色), antimicrobial resistance(耐药性, 蓝色), Mycobacterium tuberculosis(结核分枝杆菌, 紫色), 与氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究密切的涉及肺炎克雷伯菌、幽门螺杆菌和结核分枝杆菌。

研究趋势分析: 关键词时区图见图 7。可见, 多数研究在 2012 年前后出现, 如大肠杆菌、菌株、尿路感染、流

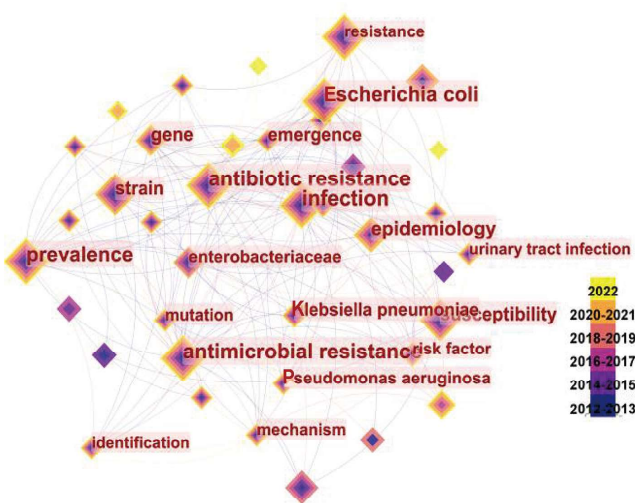


图 5 2012 年至 2022 年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究
关键词可视化图谱

Fig. 5 Visualization map of keywords in researches related to fluoroquinolone – resistance from 2012 to 2022

行病学、敏感性、发病率、抗菌药物抗性、暴发期、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、死亡率、结核杆菌、肺炎链球菌、儿童、危险因素; 2012 年至 2015 年突出的关键词为 β 内酰胺酶、多重耐药、质粒、幽门螺杆菌; 2015 年至 2018 年突出的关键词为莫西沙星、分子特征、分子流行病学; 2018 年至 2020 年突出的关键词为致病力、危险因素、多重聚合酶链式反应(PCR)检查; 2020 年至 2022 年突出的关键词为抗菌药物、耐药菌株基因型进化、耐药

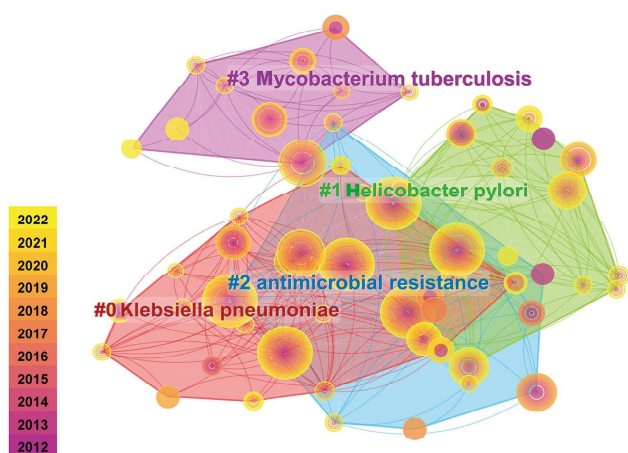


图 6 2012 年至 2022 年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究关键词聚类分析图谱

Fig. 6 Visualization map of keyword cluster analysis of researches related to fluoroquinolone - resistance from 2012 to 2022

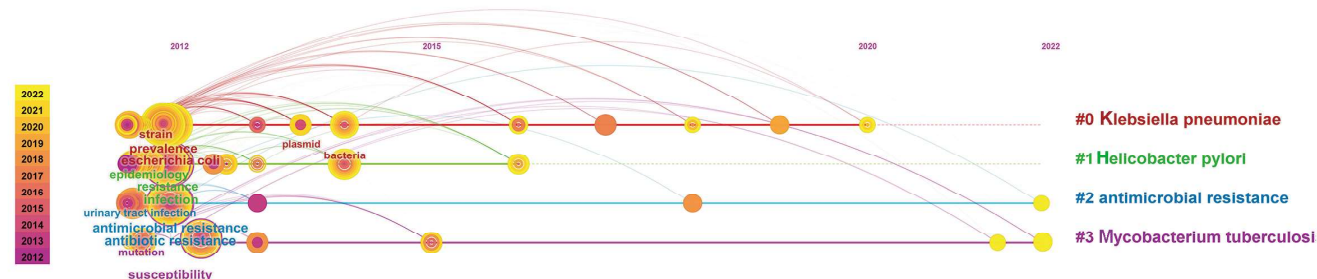


图 7 2012 年至 2022 年氟喹诺酮类抗菌药物耐药性相关研究关键词时区图谱

Fig. 7 Visualization map of keyword timeline of researches related to fluoroquinolone - resistance from 2012 to 2022

药性研究最多,各研究机构和作者建立了较紧密的研究网络,合作逐渐增加。但中国的中心性较美国和英国低,提示中国应加强与其他国家相关机构的合作。中国排名前 5 的研究机构中,复旦大学和上海交通大学的中心性最高,表明其与其他机构的合作较紧密;但首都医科大学的中心性较低,表明应加强与其他机构的合作,对氟喹诺酮类抗菌药物的耐药性进行深入研究,为患者提供更有效的治疗方案。中国发文量最多的作者为北京结核病胸部肿瘤研究所的庞宇,研究方向为结核分枝杆菌氟喹诺酮类抗菌药物的耐药模式;我国的研究主题多集中在结核分枝杆菌、肺炎克雷伯菌的耐药特征,以及腹腔感染相关耐药研究;幽门螺杆菌、淋病奈瑟菌、耐多药结核病、生殖衣原体等关键词的被引频次较高,其中引用较多的文献多为指南和专家共识,可为后续研究提供参考。

3.2 研究热点与研究趋势分析

由关键词的出现频次和聚类结果可见,研究人员较关注的细菌为幽门螺杆菌、大肠埃希菌、结核分枝杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌,临床患者多患肠外感染、尿路感染、菌血症、肺部感染

模式、全基因组测序。耐药菌株基因型进化、耐药模式、多重 PCR 检查 and 全基因组测序是该领域未来研究的趋势和方向。

3 讨论

3.1 研究现状分析

随着氟喹诺酮类抗菌药物在临床抗感染中的广泛应用,耐药性已成为临床治疗的重要问题,中国细菌耐药监测网(CHINET)2023 年全年细菌耐药监测结果显示,大肠埃希菌对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率分别为 55.9% 和 62.9%,克雷伯菌属对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率分别为 33.3% 和 41.9%,碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率分别为 93.4% 和 97.1%,各种细菌耐药率较 2022 年同比增长 1%~2%,总体耐药率仍较高。本研究结果显示,在研究国家中,美国和中国的氟喹诺酮类抗菌药物耐

等疾病,基本与氟喹诺酮类抗菌药物作为主要治疗药物的适应证一致;研究药物较多的为环丙沙星和莫西沙星。我国临床耐药率的研究热点内容主要集中在耐药基因层面,包括福氏志贺菌中 *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE* 的多态喹诺酮耐药决定区(QRDR)的自发突变,严重影响喹诺酮类抗菌药物的治疗效果^[5-6]。同时,多种因素会影响质粒介导喹诺酮耐药(PMQR)和 QRDR 的出现和传播,QRDR 突变引起的耐药水平高于 PMQR 突变引起的耐药水平^[7-8],一些遗传谱系具有更高的潜在风险,可通过检测临床患者的耐药基因决定区对耐药遗传特征进行研究,从而降低传播风险,同时可为个体化治疗提供依据。

关键词时区图显示,菌株对不同氟喹诺酮类抗菌药物的耐药模式、耐药菌株基因型的进化、多重 PCR 检测和全基因组测序是该领域的研究方向。随着氟喹诺酮类抗菌药物在临床的广泛应用,对其耐药性的研究逐渐增多,其中结核杆菌、肺炎链球菌、肠杆菌和铜绿假单胞菌均可产生抗菌药物耐药性,且均有一定死亡风险。采用 PCR 扩增法检测氟喹诺酮类抗菌药物的多药耐药相关基因,并进行双向测序,具有扩增效率高、

一致性好、体系稳定的特点,可大幅提升检测效率,降低检测成本^[9-10],提示可使用新技术进行耐药基因的检测,从而进行耐药性相关研究。对分离株进行全基因组测序,以检测与喹诺酮类抗菌药物耐药相关的基因^[11]。明确耐药株的核酸全序列后,可在基因组的水平对基因分布、代谢途径、调控通路有全局性认识,明确耐药基因的进化和传播机制,为个体化的病原体基因组疗法提供参考^[12];根据特定病原体中的DNA来选择药物,以免病原体产生耐药性;开发新型靶向性疗法来预测和治疗抗菌药物耐药,如双脱氧链终止法测序可推断出幽门螺杆菌的耐药情况,从而进行个体化治疗^[13]。

3.3 临床合理用药

随着人们用药经验的增加,逐渐意识到抗菌药物滥用所导致的细菌耐药性问题。近年来,我国氟喹诺酮类抗菌药物耐药性的增长速率变缓,这与国家高度重视、加强监测和监管有关。氟喹诺酮类抗菌药物用药过程中应遵循循证医学原则,仅在诊断为细菌感染时可使用此类药物^[14],且要选择合适的给药途径和给药剂量。用药前尽可能分离出病原菌,并做药物敏感性试验,减少无根据预防用药。另外,要避免耐药性的发生,应坚持处方多样化,以减少耐药菌,如治疗社区获得性肺炎可有多种选择,不应过分强调氟喹诺酮类抗菌药物敏感率高的“优选论”^[15]。运用药代动力学/药效动力学(PK/PD)指导临床用药,喹诺酮类抗菌药物属浓度依赖型抗菌药物,达到该类药物PK/PD所要求的目标值才能获得预期疗效,并防止耐药突变^[15]。

3.4 建议

氟喹诺酮类抗菌药物耐药性的研究日益受到重视,国内学者应加强与国外学者的合作,以提升研究实力和影响力。多重PCR检测、耐药模式和全基因组测序是未来的研究热点和趋势,对耐药基因的深入研究有助于发现耐药基因的传播情况,促进新型氟喹诺酮类抗菌药物的研发,推动个体化基因及新型靶向治疗的发展,缓解耐药的发生。建议医疗机构建立专门的研究团队,规范氟喹诺酮类抗菌药物的使用,促进临床合理用药。

参考文献

- [1] 吴强,靳霞,张辉标.金黄色葡萄球菌对喹诺酮类及其它抗生素的耐药性分析[J]. 同济大学学报(医学版),2002,23(3):245-247.
- [2] FASUGBA O, GARDNER A, MITCHELL BG, et al. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital- acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: A systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. BMC Infectious Diseases, 2015, 15: 1-16.
- [3] 熊建. “无幽”方可无忧[N]. 人民日报:海外版, 2023-05-19(9).
- [4] UNEMO M, RIO CD, SHAFER WM. Antimicrobial resistance expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: A major global public health problem in the 21st century[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(3): 213-237.
- [5] XUE G, LI J, FENG Y, et al. High Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Pediatric Patients in China[J]. Microb Drug Resist, 2017, 23(1): 107-114.
- [6] KATO N, HARUTA M, ARAI R, et al. Relationship Between Fluoroquinolone Resistance and Mutations in the Quinolone Resistance-Determining Region in *Corynebacterium macginleyi* [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2024, 65(11): 38.
- [7] CHERKAOUI A, GAIA N, BAUD D, et al. Molecular characterization of fluoroquinolones, macrolides, and imipenem resistance in *Haemophilus influenzae*: Analysis of the mutations in QRDRs and assessment of the extent of the AcrAB-TolC-mediated resistance[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(11): 2201-2210.
- [8] ZENG L, ZHANG J, LI C, et al. The determination of gyrA and parC mutations and the prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11 and ST76 strains isolated from patients in Heilongjiang Province, China [J]. Infection, Genetics and Evolution, 2020, 82: 104319.
- [9] DEEKSHIT VK, JAZEELA K, CHAKRABORTY G, et al. Mismatch amplification mutation assay-polymerase chain reaction: A method of detecting fluoroquinolone resistance mechanism in bacterial pathogens[J]. Indian J Med Res, 2019, 149(2): 146-150.
- [10] PEREZ-BOU L, GONZALEZ-MARTIREZ A, CABRERA JJ, et al. Design and validation of primer sets for the detection and quantification of antibiotic resistance genes in environmental samples by quantitative PCR [J]. Microbial Ecology, 2024, 87(1): 1-12.
- [11] PENN-NICHOLSON A, GEORCHIOU SB, CIOBANU N, et al. Detection of isoniazid, fluoroquinolone, ethionamide, amikacin, kanamycin, and capreomycin resistance by the Xpert MTB/XDR assay: A cross-sectional multicentre diagnostic accuracy study[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(2): 242-249.
- [12] 林垲皓, 黄丽芳, 李爱民. 幽门螺杆菌分子耐药检测指导的个体化治疗研究进展[J]. 中国医学创新, 2023, 20(8): 173-178.
- [13] 周晴接, 孟飞, 朱丽明, 等. PCR-Sanger测序法在幽门螺杆菌感染个体化治疗中的应用研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(1): 37-41.
- [14] 贾宏军, 郑晓辉, 赵振营. 新版《抗菌药物临床应用指导原则》(2015)的解读[J]. 天津药学, 2016, 28(5): 46-48.
- [15] 何礼贤. 喹诺酮类抗菌药物的耐药现状、恰当评价和合理使用[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2015, 36(6): 249-255.

(收稿日期: 2024-03-25; 修回日期: 2025-02-10)