

# 基于文本挖掘技术分析抗生素后效应及抗生素的临床合理应用<sup>△</sup>

唐金凤<sup>1\*</sup>, 杨武斌<sup>2,3</sup>, 王松<sup>1#</sup>, 刘海林<sup>1</sup>, 周春巧<sup>1</sup> (1. 重庆两江新区第一人民医院药剂科, 重庆 400015; 2. 重庆市高新区人民医院药剂科, 重庆 400039; 3. 重庆市中药研究院实验动物研究所, 重庆 400065)

中图分类号 R453.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2680-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.20

**摘要** 目的:利用文本挖掘技术分析抗生素后效应(PAE),为抗生素的合理应用提供参考。方法:以“抗生素后效应”“抗菌后效应”“抗菌药物后效应”为关键词,检索1996年1月1日—2017年10月13日在中国知网、万方数据、维普网等数据库中发表的具有PAE的抗生素及其作用的细菌、联合用药对PAE的影响、影响PAE持续时间的因素,分析临床合理应用等信息,提出其合理应用的建议。结果:共检索出文献349篇,涉及到62种具有PAE的抗生素及其复合剂。具有PAE的抗生素种类主要包括 $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类、酰胺醇类和其他类等;频数排名前10位的抗生素依次为环丙沙星、阿米卡星、奈替米星、氧氟沙星、阿奇霉素、庆大霉素、加替沙星、头孢他啶、头孢哌酮和磷霉素;具有PAE的抗生素作用的细菌频数排名前8位的依次是大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌、耐药鲍曼不动杆菌、溶血葡萄球菌;共涉及27种联合用药,其中常见的是环丙沙星+磷霉素、奈替米星+头孢他啶、阿莫西林+奈替米星。影响PAE的持续时间因素频数由高到低依次为抗生素种类、抗生素浓度、联用、细菌种类、细菌浓度、机体状态、药物接触时间、药动学参数、药-时曲线下面积(AUC);分析指导临床合理应用抗生素的主要措施包括设计科学合理的给药方案,调整、制订治疗方案和评价新的抗生素。结论:文本挖掘技术可以比较客观、系统地总结出PAE的发生规律,为临床提供参考。临床医师、药师应根据各类抗生素PAE的长短,结合药动学参数设计和调整治疗方案。

**关键词** 文本挖掘技术;抗生素;抗生素后效应;细菌;合理应用

## Analysis of Post Antibiotics Effect and Rational Clinical Application of Antibiotics Based on Text Mining Technology

TANG Jinfeng<sup>1</sup>, YANG Wubin<sup>2,3</sup>, WANG Song<sup>1</sup>, LIU Hailin<sup>1</sup>, ZHOU Chunqiao<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Chongqing Liangjiang New District, Chongqing 400015, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing High-tech Zone People's Hospital, Chongqing 400039, China; 3. Institute of Medical Laboratory Animals, Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze the post antibiotics effect (PAE) by using text mining technology and to provide reference for rational application of antibiotics. METHODS: Using "PAE" "post antibacterial effect" "post antibacterial drug effect" as keywords, PAE antibiotics and related bacterial and the effect of drug combination on PAE, influential factors of PAE duration and clinical application were retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP during Jan. 1st, 1996-Oct. 13th, 2017. The suggestions were put forward for rational use of PAE antibiotics. RESULTS: A totally of 349 literatures were included, involving 62 kinds of PAE antibiotics and compounds. PAE antibiotics mainly included  $\beta$ -lactam, aminoglycosides, macrolides, quinolones, amphenicol and other types. Top 10 antibiotics in the list of frequency were ciprofloxacin, amikacin, netilmicin, ofloxacin, azithromycin, gentamycin, gatifloxacin, ceftazidime, cefoperazone and fosfomycin. Top 8 bacterials treated with PAE antibiotics were *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus haemolyticus*; 27 kinds of drug combination were involved, among which ciprofloxacin+fosfomycin, netilmicin+ceftazidime, amoxicillin+netilmicin were commonly used. Influential factors of PAE duration were in descending order were types of antibiotics, concentration of antibiotics and combined use of antibiotics, types of bacterial and concentration of bacterial, body condition, drug contact time, pharmacokinetic parameters and AUC. Main measures of rational drug use guidance were designing scientific and rational medication plan, adjusting and formulating therapy plan, evaluating new antibiotics. CONCLUSIONS: Text mining technology can be a more objective and systematic summary of

<sup>△</sup> 基金项目:重庆市科学技术委员会基本科研项目(No. cstc2017jxjl-jbky130005, cstc2017jxjl-jbky00006)

\* 药师, 硕士。研究方向: 抗菌药物临床应用。电话: 023-61212827。E-mail: 919733824@qq.com

# 通信作者: 主管药师。研究方向: 抗生素的合理使用。电话: 023-61212827。E-mail: 742419205@qq.com

PAE regularity, so as to provide a reference for clinical application. Clinicians and pharmacists should design and adjust the treatment plan according to the duration of PAE and pharmacokinetic parameters.

**KEYWORDS** Text mining technology; Antibiotics; Post antibiotics effect; Bacterial; Rational application

抗生素后效应(Post antibiotic effect, PAE)是指在体外或体内,细菌与抗生素经短暂的接触,当抗生素移去或消除后,其对细菌的抑制作用仍能维持一定时间的药物效应。从微观角度讲,PAE是指抗生素与细菌短暂接触,但可持续抑制细菌的细胞分裂,使其生存数目减少<sup>[1]</sup>。近年对PAE的研究也逐渐深入和广泛,PAE也将成为评价抗生素药效学的一项新指标,PAE时间的长短结合药动学参数可以确定给药剂量、间隔时间和给药次数,从而减少药物的毒副作用,降低医疗费用。PAE研究提供了更多关于抗生素、细菌与机体三者之间关系的重要信息,对于临床合理应用抗生素具有重要的临床意义。本文借助文本挖掘技术,结合原文献回溯、人工阅读分析等方法,对现有PAE中文文献进行挖掘,为临床设计更为合理的给药方案提供新的思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据采集

文献来自于中国知网、万方数据、维普网,分别以“抗生素后效应”or“抗菌后效应”or“抗菌药物后效应”为关键词检索所有期刊文献,检索时限为1996年1月1日—2017年10月13日。初步检索出知网434条、万方数据库238条、维普368条,以此为基础进行筛选,运用Endnote X8文献管理软件剔除文章组成内容相同的文献。将检索到的文献摘要通过人工识别,排除综述类、动物实验阶段、兽用抗生素等相关文献。

### 1.2 数据录入与筛选

首先,应用Epidata 3.1软件建立数据库,由2位研究者分别将所选文献的题目、作者信息、抗生素名称、抗生素联用信息、PAE时间、作用细菌、药动学参数、影响PAE的因素、临床合理应用等相关数据录入,采用双录入的形式减少录入误差。并将录入信息导入Excel 2013中进行重新核对,保证数据信息的完整性和一致性。2位研究者独立根据纳入和排除标准对检索出的文献进行筛查,并将筛查结果进行汇总,筛查及汇总过程中任何不确定的内容和决策都会交由其他研究者进行决定。最后,借助SQL语句完成数据变化工作进而完成数据录入与筛选工作。

### 1.3 数据挖掘方法

整理完毕后的数据,既可以提取挖掘对象的一维频次,也可以得到挖掘对象的二维关系以进行可视化呈现。抽出不同频次的关键词,用Cytoscape 3.5.1软件进行可视化处理,形成可视化网络图。然后结合专业知识进行解析,发现不合理的结果回溯原文献数据。将最后的结果可视化成图,结合专业知识进行解析。首先对采用“1.2”项下的方法筛选出的抗生素所属种类进行归纳,并排序,阅读文献总结分析不同类抗生素PAE的产生机制及维持时间;其次对抗生素作用的细菌、抗生素联用进行归纳,并排序;最后总结影响PAE持续时间的因素以及分析PAE在临床的应用。

## 2 结果

### 2.1 具有PAE效应的抗生素的总体情况

根据数据挖掘结果筛选出与临床试验、应用、疗效和合理用药相关的文献共349篇,共挖掘到62种具有PAE效应的抗生素及复合剂。出现频数排名前10位的抗生素依次为环丙沙星、阿米卡星、奈替米星、氧氟沙星、阿奇霉素、庆大霉素、加替沙星、头孢他啶、头孢哌酮和磷霉素,其中喹诺酮类的环丙沙星研究最多,其次为氨基糖苷类的阿米卡星和奈替米星。频数 $\geq 2$ 的具有PAE效应的抗生素及其种类见图1,频数排名前10位的抗生素见图2,同类抗生素在62种抗生素及复合剂中所占比例见表1。

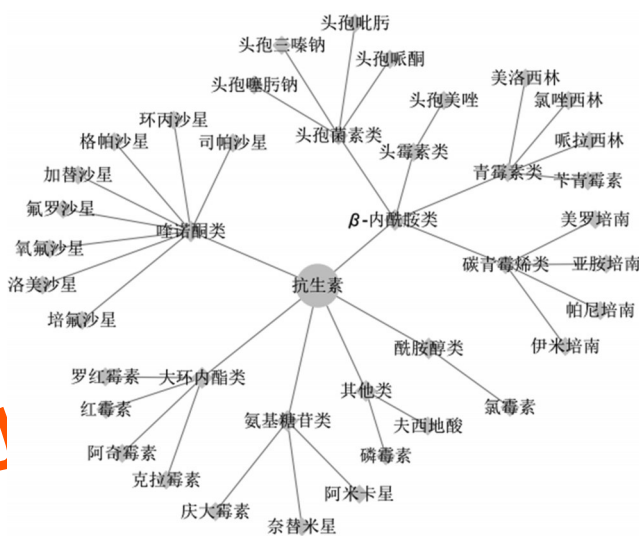


图1 具有PAE的抗生素分类(频数 $\geq 2$ )

Fig 1 Types of antibiotics with PAE (frequency  $\geq 2$ )

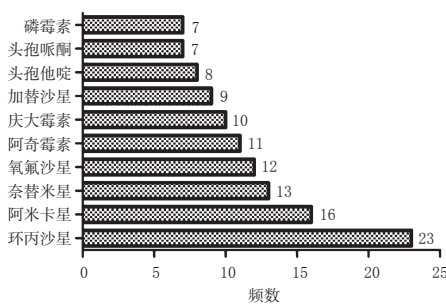


图2 前10位抗生素在总文献中的频次分布

Fig 2 Frequency distribution of top 10 antibiotics in all literatures

表1 各类抗生素出现种数及比例( $n=62$ )

Tab 1 Kinds and proportion of various antibiotics ( $n=62$ )

类别	种数	比例, %	该种类中前2位的抗生素
β-内酰胺类	21	33.9	头孢他啶、头孢吡肟
氨基糖苷类	5	8.1	阿米卡星、奈替米星
大环内酯类	5	8.1	阿奇霉素、庆大霉素
喹诺酮类	14	22.6	环丙沙星、氧氟沙星
其他类/复合剂	17	27.4	磷霉素、亚胺培南/西司他丁

## 2.2 不同抗生素PAE持续时间及作用机制的文献分析

由图1可知,具有PAE的抗生素种类主要包括 $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类、酰胺醇类和其他类等。多数 $\beta$ -内酰胺类抗生素对革兰氏阳性( $G^+$ )球菌有明显的PAE,且呈浓度依赖性,而对革兰氏阴性菌( $G^-$ )杆菌的PAE则表现出部分剂量依赖性。如头孢类头孢唑林对金黄色葡萄球菌的PAE为1.2~4.5 h,其PAE随剂量的增大而延长,具有明显的浓度依赖性<sup>[2]</sup>。碳青霉烯类药物对铜绿假单胞菌的最低抑菌浓度(MIC)较低,PAE较青霉素类和头孢菌素类药物长;而青霉素类和头孢菌素类抗菌药物对铜绿假单胞菌的PAE较短,最长仅达1 h左右<sup>[3]</sup>。氨基糖苷类药物奈替米星和阿米卡星对铜绿假单胞菌均有明显的PAE,其机制可能是持续抑制细菌蛋白质合成或使蛋白质合成障碍,恢复蛋白质合成的时间较长而产生PAE,呈明显的浓度依赖性<sup>[4]</sup>。大环内酯类的阿奇霉素代谢缓慢,具有明显PAE,服药3 d可以抑菌5~7 d<sup>[5]</sup>。喹诺酮类抗菌药物的PAE可达2~4 h,尤以氧氟沙星的光学异构体左氧氟沙星更为明显,且随浓度的升高而显著延长,呈显著的浓度依赖性<sup>[6]</sup>。磷霉素对金黄色葡萄球菌有明显的PAE,对大肠埃希菌的PAE呈浓度依赖性,但对铜绿假单胞菌PAE较短,系由于其与细菌丙酮酸转移酶共价结合后使该酶失活,干扰细菌细胞壁成分黏肽的合成而产生PAE,但因磷霉素对该酶的影响较小,故PAE较短<sup>[7]</sup>。

## 2.3 具有PAE的抗生素作用细菌的文献分析

根据数据挖掘结果发现,研究PAE的细菌共提取到13种。频数排名前8位的依次是大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯氏菌、表皮葡萄球菌、耐药鲍曼不动杆菌、溶血葡萄球菌,详见图3。

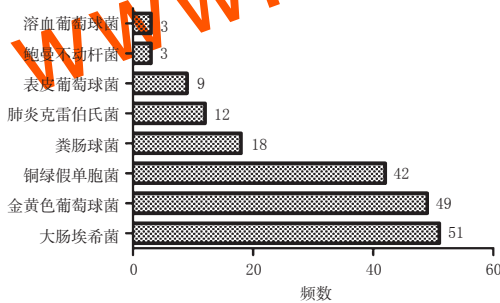


图3 具有PAE的抗生素作用细菌在总文献中的频数分布( $n=349$ )

Fig 3 Frequency distribution of bacteria effected by antibiotics with PAE in all literatures( $n=349$ )

## 2.4 联合用药对PAE的影响

在349篇有效文献中,共挖掘到有27种不同抗生素的联合用药。联合用药对PAE的影响不一,对不同菌属也有区别。大多数抗生素联用均会显著延长PAE,且呈现出浓度依赖性。数据挖掘得到的频数 $\geq 2$ 的抗生素联

用组合见表2。

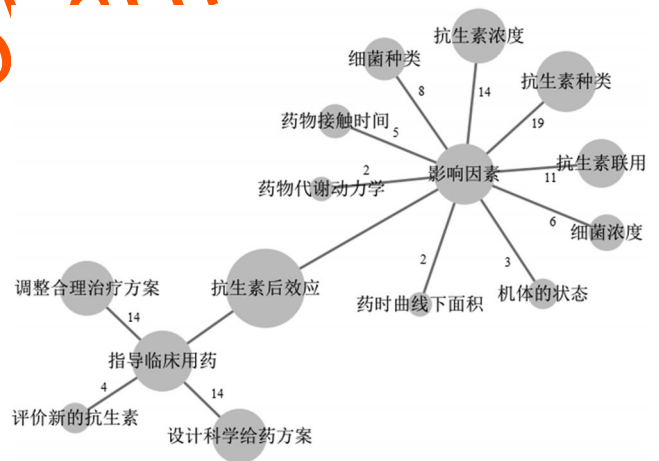
表2 具有PAE的抗生素联用的文献总结

Tab 2 Literature summary of antibiotics combination with PAE

编号	联用药物	频数	联用对PAE的影响
1	环丙沙星+磷霉素	5	在4倍最小抑菌浓度(MIC)以上对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的PAE呈相加作用 <sup>[8]</sup>
2	奈替米星+头孢他啶	4	对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌PAE呈协同作用 <sup>[9]</sup>
3	阿莫西林+奈替米星	4	在4倍MIC时对G <sup>-</sup> 球菌的PAE呈协同或相加效应 <sup>[10]</sup>
4	奈替米星+左氧氟沙星	3	大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌的PAE为1.0~2.4 h <sup>[11]</sup>
5	加替沙星+头孢美唑	3	在4倍MIC时,对大肠埃希菌的PAE为4.73 h,呈协同作用 <sup>[12]</sup>
6	头孢曲松+阿米卡星	2	对伤寒杆菌的PAE呈协同效应(单用PAE为0.3 h,联用为4.0 h) <sup>[13]</sup>
7	头孢曲松+妥布霉素	2	对铜绿假单胞菌的PAE呈相加效应(单用PAE为1.5 h,联用PAE为2.4 h)。
8	万古霉素+加替沙星	2	联用对表皮葡萄球菌的平均PAE在5 h以上,对金黄色葡萄球菌在4 h以上,对溶血葡萄球菌在6 h以上 <sup>[14]</sup>
9	阿奇霉素+头孢三嗪钠	2	联合用药对大肠埃希菌的平均最大PAE在4 h以上;对铜绿假单胞菌在3 h以上;对肺炎克雷伯氏菌在4 h以上 <sup>[15]</sup>
10	哌拉西林/他唑巴坦+阿米卡星或异帕米星	2	在0.5~2倍MIC时联用所产生的PAE均呈现相加作用 <sup>[16]</sup>
11	甲氧苄啶+庆大霉素或阿米卡星或妥布霉素	2	对大肠埃希菌、肺炎克雷伯氏菌的PAE呈相加作用 <sup>[17]</sup>
12	舒巴坦+头孢哌酮	2	在0.5,1倍MIC时对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、变形杆菌和铜绿假单胞菌的PAE明显延长 <sup>[18]</sup>
13	头孢硫脒+培氟沙星	2	对金黄色葡萄球菌的平均PAE在6 h以上,对表皮葡萄球菌和粪肠球菌均在5 h以上 <sup>[19]</sup>

## 2.5 影响PAE持续时间的因素及临床合理应用

根据文本挖掘的结果,采用Cytoscape 3.5.1软件对影响PAE持续时间的因素和临床合理应用构建关系网络图,结果见图4。



注:圆圈为文献研究的内容,圆圈越大表示文献中出现的频次越高;数字为具体频数

Note: The circle is the content of literature study. The greater the circle, the higher the frequency of the literature; number is specific frequency

图4 抗生素后效应文献研究关系网络图

Fig 4 Network map of PAE literature study

由图4可知,影响PAE持续时间的因素主要有9个,按频数由高到低依次为抗生素种类、抗生素浓度、联用,细菌种类、细菌浓度、机体状态、药物接触时间、药动学参数、药-时曲线下面积(AUC);综合文献可知指导临床

合理应用的主要措施包括设计科学合理的给药方案,调整、制订治疗方案和评价新的抗生素。

抗生素的种类、浓度与细菌接触时间均能影响PAE的持续时间,同时机体病理生理状态、免疫功能、感染部位等因素亦可影响抗生素浓度、与细菌接触的时间等,从而影响体内PAE的持续时间。根据抗生素PAE的持续时间设计、调整科学、合理的给药方案,并结合 $c_{\max}$ 、AUC和 $t_{1/2}$ 等药动学参数可确定更有效的给药剂量、间隔时间及给药次数,从而使抗生素应用更加合理。PAE作为重要的药效学参数,还可以作为评价新型抗生素的抗菌作用的重要参数。

### 3 讨论

PAE是近年在国外抗感染药物研究领域逐渐受到关注的新理论。其机制可能为抗生素与细菌短暂接触,可引起细菌非致死性损伤,或抗生素与细菌靶位持续性结合,导致细菌恢复、再生长时间延长。PAE作为重要的药效学参数,对临床合理应用抗菌药物具有重要意义。文本挖掘技术是以统计数理分析、计算语言学为理论基础,服务于医药、生物、文献研究等学科的新兴交叉学科。在医药领域,此方法从某种层次上促进了临床研究和医院药学等多个方面的发展,为医院药学研究提供了新的思路和途径,且可使相关研究结果更加客观,可重复性强。

本研究利用文本挖掘技术,结合回溯原文献对PAE从抗生素种类、细菌、联合用药、持续时间等影响因素、临床应用等方面进行挖掘,挖掘的结果既看到上述指标在文献中的频次,又可以发现其各自在关联网络中的分布规律。在抗生素PAE研究报告中,具有PAE的抗生素及复合剂有62种,以喹诺酮类的环丙沙星研究最多,其次为氨基糖苷类的阿米卡星和奈替米星;相关细菌共提取到13种,研究最多的为大肠埃希菌,其次为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞杆菌。临床可根据各类抗生素PAE的长短,结合药动学参数,设计和调整科学合理的给药、治疗方案,确定新的用药剂量、给药时间和用药频次,降低药物的毒副作用和医疗费用,提高抗菌药物的治疗水平。

### 参考文献

[1] 朱安祥, 尤传萍, 谢坪, 等. 抗生素的后效应及其临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(16): 232-233.

[2] 崔畅, 蒋金元, 孙天宇, 等.  $\beta$ -内酰胺类抗生素后效应的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(5): 528-532.

[3] 张志萍, 王睿, 方翼, 等. 14种抗菌药物对铜绿假单胞菌

的抗生素后效应[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(11): 656.

[4] 钟慧, 李静. 氨基糖苷类抗生素后效应与临床合理用药[J]. 广西医学, 2005, 27(2): 219-221.

[5] 俞梅. 红霉素与阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎30例临床分析[J]. 湖北科技学报(医学版), 2008, 22(6): 496-497.

[6] 王睿, 方翼, 陈迁, 等. 20种抗菌药物对金黄色葡萄球菌抗生素后效应的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 1999, 4(2): 146-149.

[7] 易洁梅. 常用抗菌药物的给药时间与临床合理用药[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(6): 368-369.

[8] 周旭美, 黎俊华, 陈萍. 磷霉素与环丙沙星联用的体外抗生素后效应研究[J]. 贵州医药, 2000, 24(2): 11-12.

[9] 夏春华, 王晓华, 熊玉卿, 等. 奈替米星与头孢他啶联合应用的抗生素后效应[J]. 医药导报, 2007, 26(10): 1230-1232.

[10] 王睿, 刘皈阳, 周亮, 等. 阿莫西林与庆大霉素或奈替米星联合应用PAE的比较[J]. 中国临床药理学与治疗学, 1997, 2(1): 13-16.

[11] 戴群, 王晓华, 夏春华, 等. 左氧氟沙星与奈替米星联合应用的抗生素后效应[J]. 南昌大学学报(医学版), 2007, 47(6): 36-38.

[12] 王睿, 张永青, 朱曼, 等. 原子力显微镜观察加替沙星和头孢美唑联合抗生素后效应期间大肠埃希菌形态学特征[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(7): 492-494.

[13] 尹玉琴, 蒋思强, 田梅兰, 等. 消可治与阿米卡星、妥布霉素的体外抗生素后效应研究[J]. 药学实践杂志, 2000, 18(6): 370-371.

[14] 陈文洁, 刘强. 万古霉素与加替沙星联合运用的抗生素后效应探讨[J]. 贵州医药, 2013, 37(7): 641-642.

[15] 郑匀江, 刘强. 菌必治与阿奇霉素合用的体外抗菌后效应探讨[J]. 陕西医学杂志, 2005, 34(6): 765-766.

[16] 李宏, 赵红峥, 李伟, 等. 联合用药测定MRPA体外抗生素后效应[J]. 中国卫生检验杂志, 2014(2): 279-281.

[17] 崔洁, 李志光. 甲氧苄啶与氨基糖苷类抗生素联用的抗生素后效应[J]. 中国药房, 2000, 11(1): 14-15.

[18] 刘皈阳, 王睿. 舒巴克坦对头孢哌酮体外抗生素后效应的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 1997, 2(1): 20-23.

[19] 刘强, 熊世娟, 黄成赛, 等. 头孢硫脒与培氟沙星合用的体外抗菌后效应的研究[J]. 护士进修杂志, 2008, 23(2): 185-186.

(收稿日期:2018-03-24 修回日期:2018-07-01)

(编辑:刘明伟)