

磷霉素对肠杆菌科细菌的抗菌作用研究

曹敏 黄林

【摘要】目的 评价磷霉素对肠杆菌科细菌的抗菌作用。**方法** 收集 3 家医院 2012 年 1 月到 2014 年 6 月非重复分离的 150 株肠杆菌科细菌,包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粘质沙雷菌各 50 株,其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和粘质沙雷菌各包括 25 株碳青霉烯敏感株和 25 株碳青霉烯耐药株,用琼脂稀释法测定磷霉素药敏。**结果** 150 株肠杆菌科细菌对磷霉素的耐药率为 25.3%,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、粘质沙雷菌对磷霉素的耐药率分别为 2.0%、48.0%、26.0%;大肠埃希菌中碳青霉烯敏感株与碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率分别为 4.0%和 0%,肺炎克雷伯菌中碳青霉烯敏感株与碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率分别为 0%和 56.0%,粘质沙雷菌中碳青霉烯敏感株与碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率分别为 20.0%和 24.0%。**结论** 磷霉素对肠杆菌科细菌体外有较好的抗菌活性。

【关键词】 磷霉素 肠杆菌科细菌 抗菌作用

Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae to fosfomycin CAO Min, HUANG Lin. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

【Abstract】Objective To investigate the antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae to fosfomycin. **Methods** A total of 150 non-repetitive Enterobacteriaceae isolates were collected from the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Traditional Chinese Medicine Hospital and Zhejiang Provincial People's Hospital between January 2012 and June 2014, including 50 strains of *Escherichia coli*, 50 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 50 strains of *Serratia marcescens*. Among all these isolates, there were 25 carbapenem-sensitive strains and 25 carbapenem-resistant strains for each bacteria, respectively. Susceptibility of fosfomycin was determined by agar dilution method. **Results** Overall 25.3% of 150 Enterobacteriaceae isolates were resistant to fosfomycin. The resistance rate of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* was 2.0%, 48.0% and 26.0%, and the resistance rate of carbapenem-sensitive strains vs. carbapenem-resistant strains was 4.0% vs. 0%, 0% vs. 56.0% and 20.0% vs. 24.0% for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*, respectively. **Conclusion** Fosfomycin demonstrates certain activity against Enterobacteriaceae in vitro.

【Key words】 Fosfomycin Enterobacteriaceae Antibacterial activity

肠杆菌科细菌是临床常见条件致病菌,近年来随着抗生素的广泛应用,多重耐药菌已经越来越常见并成为关注的焦点。针对多重耐药菌,能够应用的抗生素已经越来越少,但新药从开发到用于临床需要经历一个漫长的过程。磷霉素通过抑制细菌细胞壁合成的早期阶段,对革兰阴性菌和革兰阳性菌均有活性,是一种广谱抗生素。磷霉素主要用于非复杂性尿路感染^[1],作为一种老抗生素,磷霉素的耐药率并不高。笔者对临床

分离的肠杆菌科细菌检测磷霉素的体外抗菌作用,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 菌株来源 150 株肠杆菌科细菌分别来自浙江大学医学院附属第二医院(105 株)、杭州市中医院(19 株)、浙江省人民医院(26 株)2012 年 1 月至 2014 年 6 月的门诊和住院患者,均为非重复分离株。

1.2 仪器与试剂 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS)(德国 Bruker 公司);VITEK 2 COMPACT 全自动细菌鉴定和药敏系统(法国生物梅里埃公司);多点接种仪(日本 ORIENTAL MOTOR 公司);亚胺培南、美罗培南、磷霉素(200 μ g)药敏纸片(英国

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.15.2016-805

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2016KYB114)

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院检验科

通信作者:曹敏,E-mail:caomin0607@163.com

OXOID 公司);磷霉素干粉(哈药集团三精制药股份有限公司);6-磷酸葡萄糖(美国 Sigma 公司)。

1.3 细菌鉴定和药敏 全部菌株经 VITEK 2 COM-PACT 鉴定到种,再经 MALDI-TOF MS 进行菌种确认,质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922。纸片法(亚胺培南和美罗培南)测定所有菌株碳青霉烯敏感性,同时采用 CLSI 推荐的琼脂稀释法测定磷霉素对所有菌株的 MIC^[2]。按照 CLSI 标准进行 MIC 测定时培养基中加入 25mg/L 的 6-磷酸葡萄糖。

1.4 结果判读 参照 CLSI M100-S24^[2]标准判读,磷霉素对肺炎克雷伯菌和粘质沙雷菌的折点参照大肠埃希菌^[2]。

1.5 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件,计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 磷霉素的抗菌活性 150 株肠杆菌科细菌对磷霉素耐药率的 95%CI 是 18.6%~33.1%,详见表 1。大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌耐药率、大肠埃希菌与粘质沙雷菌耐药率、肺炎克雷伯菌与粘质沙雷菌耐药率比较差异均有统计学意义($\chi^2=28.213, 11.960, 5.191$, 均 $P < 0.05$);磷霉素对大肠埃希菌、粘质沙雷菌、肺炎克雷伯菌的敏感性依次递减。

表 1 磷霉素对所有菌株的抗菌活性

菌株	株	MIC($\mu\text{g/ml}$)			耐药率			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	范围	耐药(株)	非耐药(株)	耐药率(%)	95% CI
大肠埃希菌	50	0.5	2	<0.25 - >512	1	49	2.0	0.1~10.6
肺炎克雷伯菌	50	32	>512	0.25 - >512	24	26	48.0	33.7~62.6
粘质沙雷菌	50	8	>512	1 - >512	13	37	26.0	14.6~40.3
所有细菌	150	8	>512	<0.25 - >512	33	112	25.3	18.6~33.1

2.2 磷霉素 MIC 分布情况 磷霉素对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、粘质沙雷菌的 MIC 分布见图 1,大肠埃希

菌的磷霉素 MIC 分布较肺炎克雷伯菌和粘质沙雷菌集中且主要集中在 $1\mu\text{g/ml}$ 以下的低浓度区域。

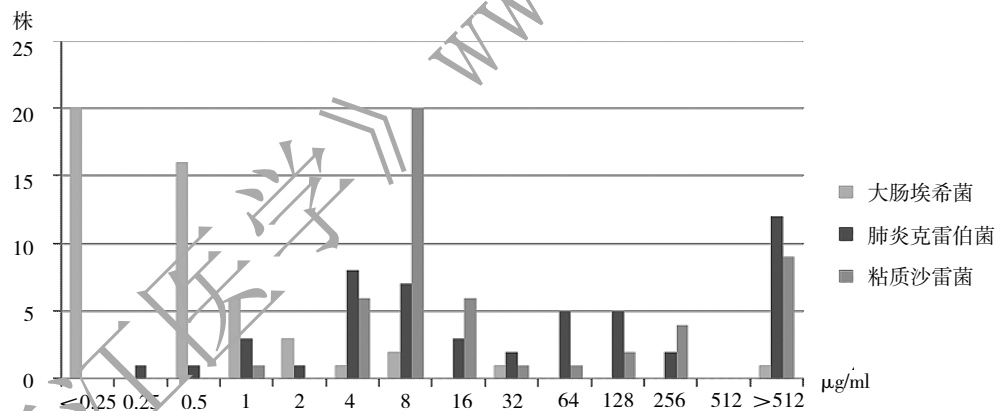


图 1 所有菌株磷霉素 MIC 分布情况

2.3 碳青霉烯耐药株与碳青霉烯敏感株磷霉素耐药率比较 150 株肠杆菌科细菌纸片法测得大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、粘质沙雷菌各 50 株分别各自包括 25 株碳青霉烯耐药株(CRE)和 25 株碳青霉烯敏感株(CSE)。其中肺炎克雷伯菌碳青霉烯敏感株与碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率为 0%和 56%,差异最大。详见表 2。

表 2 碳青霉烯耐药株与碳青霉烯敏感株磷霉素耐药率比较

菌株	CRE 磷霉素 MIC($\mu\text{g/ml}$)			CSE 磷霉素 MIC($\mu\text{g/ml}$)		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	FOS 耐药率(%)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	FOS 耐药率(%)
大肠埃希菌	0.5	1	0	0.5	4	4
肺炎克雷伯菌	256	>512	56	4	32	0
粘质沙雷菌	8	>512	24	8	>512	20

3 讨论

磷霉素通过抑制细菌细胞壁肽聚糖合成的起始阶段,属于杀菌剂,对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有作用^[3]。

由于其抗菌作用部位的特殊性,很少与其他抗生素产生交叉耐药^[1]。在 CLSI 规则里,磷霉素属于 O 组药物,并且只有大肠埃希菌和粪肠球菌(尿路感染)折点,导致其在美国使用率较低。但是在澳大利亚、德国、法国、西班牙

牙等国家,磷霉素还被用于组织感染、血流感染,并取得不错的效果^[4]。

本文研究磷霉素对 150 株肠杆菌科细菌的抗菌活性,测得磷霉素的耐药率(95% CI)是 25.3%(18.6%~33.1%),与文献报道相似^[5]。其中,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、粘质沙雷菌对磷霉素的耐药率分别为 2%、48%、26%,与文献^[6]报道相似。大肠埃希菌磷霉素 MIC₉₀ 只有 2μg/ml,敏感性非常好。肺炎克雷伯菌中碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率远远高于碳青霉烯敏感株,其机制是由于肺炎克雷伯菌碳青霉烯类耐药菌株常常同时携带有 blaKPC 和 fos A 基因质粒^[7],所以常常表现为碳青霉烯类与磷霉素的同时耐药,而大肠埃希菌和粘质沙雷菌中碳青霉烯敏感株与碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率差异较小。

碳青霉烯类药物耐药肠杆菌科细菌已经越来越常见^[8],对于这类多重耐药菌,磷霉素是少见的还保持着较高敏感性的抗生素^[9]。本研究结果显示磷霉素对肠杆菌科细菌体外有较好的抗菌活性,对于临床上由肠杆菌科细菌引起的感染,可以考虑应用磷霉素。

4 参考文献

- [1] Patel S S, Balfour J A, Bryson H M. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections[J]. *Drugs*, 1997, 53(4): 637-656. doi: 10.2165/00003495-199753040-00007
 - [2] Patel J B, Cockerill III F R, Alder J. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement[J]. *Clinical and Laboratory Standards Institute an-*
 - [3] Kastoris A C, Rafailidis P I, Vouloumanou E K, et al. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria[J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 66(4):359-368. doi: 10.1007/s00228-010-0794-5.
 - [4] Popovic M, Steinort D, Pillai S, et al. Fosfomycin: an old, new friend?[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2010, 29(2): 127-142. doi: 10.1007/s10096-009-0833-2.
 - [5] Swiatlo E, Sells N, Chastain D, et al. In Vitro Susceptibility of Common Urinary Tract Pathogens to Fosfomycin[C]. Meeting of the Infectious Diseases Society of America. 2014. doi:10.1093/ofid/ofu052.942.
 - [6] Martin K, Florian S, Agnes A, et al. Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Germany [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2014, 52(6): 1893-1897. doi: 10.1128/JCM.03484-13.
 - [7] Jiang Y, Shen P, Wei Z, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomycin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2014, 45(1): 66-70. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.010.
 - [8] 汪明, 孙国辅, 陈中举, 等. 碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌耐药机制研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(4):339-344. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.04.011.
 - [9] Livermore D M, Warner M, Mushtaq S, et al. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37(5): 415-419. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.012.
- (收稿日期:2016-05-31)
(本文编辑:严玮雯)
-
- (上接第 1276 页)
agnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: G.O.D executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4):347-365. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
- [6] 金秋, 王宏飞, 王勇强, 等. 神经调节辅助通气对慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应及脱机的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(5): 530-535. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.05.019.
 - [7] Doorduyn J, Sinderby C A, Beck J, et al. Automated patient-ventilator interaction analysis during neurally adjusted non-invasive ventilation and pressure support ventilation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5):550. doi: 10.1186/s13054014-0550-9.
 - [8] Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(8):e357-e364. doi: 10.1097/PCC.0b013e-3182917922.
 - [9] 王丹琼, 罗建, 熊晓华, 等. 无创神经调节辅助通气在 AECOPD 患者中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(42):3375-3378. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.42.004.
- (收稿日期:2017-03-09)
(本文编辑:严玮雯)