

我院肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性分析

谭积善*, 邹自英, 刘媛, 宋富强, 朱冰#, 刘明, 王琴(成都军区总医院实验医学中心微生物免疫科, 成都610083)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1942-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.22

摘要 目的:探讨我院肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性。方法:收集我院2014年1—4月分离的肠杆菌科细菌404株,分析其标本分布,选取57株对亚胺培南(IMI)或厄他培南(ETP)最低抑菌浓度(MIC)≥2 μg/ml 中介或耐药的肠杆菌科细菌,采用改良Hodge试验检测其碳青霉烯酶(KPC),纸片扩散法(K-B)检测其对美罗培南(MPN)的敏感性(抑菌环直径)。结果:57株肠杆菌科细菌对IMI敏感率为88.9%,对ETP敏感率为96.0%,对MPN敏感率为99.3%;8株细菌改良Hodge试验阳性。结论:对碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌数量和种类检出率较高,应引起临床高度重视。

关键词 肠杆菌科细菌;碳青霉烯类抗菌药物;改良Hodge试验

Analysis on the Drug Resistance of Enterobacteriaceae Carbapenem in Our Hospital

TAN Ji-shan, ZOU Zi-ying, LIU Yuan, SONG Fu-qiang, ZHU Bing, LIU Ming, WANG Qin (Dept. of Microbiology and Immunology, Experimental Medicine Center of Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the drug resistance of enterobacteriaceae carbapenem in our hospital. METHODS: Totally 404 strains of enterobacteriaceae in our hospital from Jan. to Apr. 2014 were collected and the distribution and drug resistance were analyzed. Another 57 strains of intermediate or resistant enterobacteriaceae with the minimum inhibitory concentration (MIC) ≥2 μg/ml on imipenem (IMI) or ertapenem (ETP) were selected. Modified Hodge test was conducted to determine the sensitivity of carbapenemase (KPC) and disk diffusion method (K-B) in the determination of meropenem (MPN). RESULTS: The sensitive rate of 57 strains of enterobacteriaceae on IMI was 88.9%, ETP was 96.0% and MPN was 99.3%. 8 strains of enterobacteriaceae showed positive in the modified Hodge test. CONCLUSIONS: The detection rate of quantity and type of enterobacteriaceae with resistance on carbapenem antibiotics is high. It should be paid highly attention.

KEYWORDS Enterobacteriaceae; Carbapenemase; Modified Hodge test

肠杆菌科细菌是引起院内感染最常见的临床致病菌之一,临床标本分离到常见的肠杆菌科细菌有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、粘质沙雷菌和枸橼酸杆菌等。据统计资料显示,我院分离菌株中,肠杆菌科细菌一直占据首位^[1]。在治疗肠杆菌科细菌引起的感染中,碳青霉烯类抗菌药物发挥了极其重要的作用。然而,随着其临床的广泛使用,耐碳青霉烯类抗菌药物的肠杆菌逐渐增多,严重削弱了碳青霉烯类抗菌药物抗感染的效果,这种状况已引起相关研究专家的担忧和重视^[2]。本文结合国内外相关文献,归纳总结我院2014年1—4月从临床标本中分离出的肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的敏感率,旨在为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院2014年1—4月的药敏数据,用WHONET5.6耐药检测软件分析,根据2014年美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准,在404株肠杆菌科细菌中选取对亚胺培南(IMI)或厄他培南(ETP)最低抑菌浓度(MIC)≥2 μg/ml 中介或耐药的肠杆菌科细菌共57株。

1.2 材料

* 技师。研究方向:临床微生物检验。电话:028-86570510。E-mail:94153682@qq.com

通信作者:副主任技师。研究方向:临床检验与细菌耐药通报。电话:028-86570510。E-mail:2277618595@qq.com

VITEK2-compact 仪器及配套试剂,包括GNI鉴定卡、AST-GN13药敏卡(法国生物梅里埃公司);IMI/ETP(北京威泰科生物技术有限公司);美罗培南[MPN,塞默飞世尔生物化学制品(北京)有限公司];MH琼脂[贝瑞特生物技术(郑州)有限公司];质控菌株大肠埃希菌 ATCC 25922、阴沟肠杆菌 ATCC 700323、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、腐生葡萄球菌 ATCC BAA750 和肺炎克雷伯菌 ATCC BAA1705 均购自中国工业菌种保藏中心。

1.3 方法

1.3.1 菌株鉴定和药敏试验 采用传统鉴定方法,并用VITEK2-compact 仪器作补充鉴定。用VITEK2-compact 仪器配套试剂AST-GN13药敏卡检测IMI和ETP的MIC,纸片扩散法(K-B)检测其对美罗培南(MPN)敏感性(抑菌环直径)。

1.3.2 改良Hodge试验 使用无菌生理盐水将大肠埃希菌 ATCC 25922 悬液调至0.5麦氏浊度单位,并以生理盐水进行1:10稀释。用棉签将稀释后菌液均匀涂布于MH琼脂平板上,干燥10 min,将10 μg/片MPN纸片置于MH琼脂平板中间。使用1 μl接种环挑取3~5个过夜生长待测菌落以MPN纸片为起点,沿离心方向划线,长度为20~25 mm。35℃孵育16~20 h。结果判定:如果在被测菌株与大肠埃希菌 ATCC 25922 抑菌圈交汇处大肠埃希菌生长增强,即表明该菌株产碳青霉烯酶。

2 结果

2.1 404株肠杆菌科细菌分布情况

我院2014年1—4月从临床标本中分离出的404株肠杆菌科细菌分布情况见表1。

表1 404株肠杆菌科细菌分布情况

项目	病原菌				合计
	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	阴沟肠杆菌	其他肠杆菌	
检出量,株	170	145	36	53	404
检出率,%	42.1	35.9	8.9	13.1	100

2.2 57株对IMI或ETP MIC ≥ 2 μg/ml 中介或耐药的肠杆菌科细菌分布情况

从404株肠杆菌科细菌中筛选出的57株对IMI或ETP MIC ≥ 2 μg/ml 中介或耐药的肠杆菌科细菌分布情况见表2。

表2 57株对IMI或ETP MIC ≥ 2 μg/ml 中介或耐药的肠杆菌科细菌分布情况

项目	病原菌									合计
	肺炎克雷伯菌	大肠埃希菌	肠杆菌属	粘质沙雷菌	变形杆菌属	枸橼酸杆菌属	摩氏摩根菌属	普罗威登菌属	沙门菌属	
检出量,株	16	11	10	6	5	4	3	1	1	57

2.3 404株肠杆菌科细菌的体外药敏结果

404株菌株中,359株菌对IMI敏感,敏感率88.9%;388株菌对ETP敏感,敏感率96.0%;401株菌对MPN敏感,敏感率99.3%,见表3。

表3 404株肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物敏感率比较

表3 Comparison of the sensitive rate of 404 strains of enterobacteriaceae to arbanem antibiotics

项目	药物		
	IMI	ETP	MPN
敏感菌株,株	359	388	401
敏感率,%	88.9	96.0	99.3

2.4 57株肠杆菌科细菌改良Hodge试验结果

8株细菌改良Hodge试验阳性,分别是肺炎克雷伯菌2株、枸橼酸杆菌1株、变形杆菌3株和阴沟肠杆菌2株。改良Hodge试验结果见图1(注:被测菌株与抑菌圈交汇处大肠埃希菌生长增强,为改良Hodge试验阳性;无生长增强为改良Hodge试验阴性)。



图1 改良Hodge试验结果

Fig 1 Results of medified Hodge test

3 讨论

肠杆菌科细菌是院内感染最常见的临床致病菌,能引起菌血症、脓毒血症、尿路感染、肺炎等严重疾病,由泛耐药菌引起的感染致死率逐年升高,给临床抗感染治疗带来严峻的挑战。目前,临床分离的肠杆菌科细菌主要为产超广谱β-内酰胺

酶、头孢菌素酶和碳青霉烯酶这三类酶引起的抗生素耐药。在青霉素及头孢菌素耐药性严重的情况下,碳青霉烯类抗菌药物一度被认为是最具有抗菌活性的抗菌药物^[3-4],尤其是对产超广谱β-内酰胺酶、头孢菌素酶耐药的致病菌有良好的抗菌活性。但随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用,耐碳青霉烯类抗生素菌株有逐年增多的趋势。本研究中所选取的404株肠杆菌对IMI敏感率为88.9%,ETP为96.0%,MPN为99.3%,其中IMI敏感率低于国内一些医院同类报道^[5];与我院2012年数据(IMI敏感率96.91%)^[1]相比,其敏感率亦有所降低,这可能与我院近两年在抗感染药的选择上更倾向于使用碳青霉烯类抗菌药物相关。3种碳青霉烯类抗菌药物对肠杆菌科细菌的抗菌活性,敏感率顺序为MPN>ETP>IMI,与文献[6]一致。

碳青霉烯菌能水解或灭活碳青霉烯酶类抗菌药物,当待测菌株用肉汤稀释法所测IMI或ETP MIC为≥2 μg/ml或IMI抑菌环直径为16~21 mm时,提示该菌株可疑产碳青霉烯酶,应执行改良Hodge试验确证^[7]。当改良Hodge试验阳性时,应提示临床该菌株产碳青霉烯菌,此时用碳青霉烯类抗菌药物治疗肠杆菌科细菌引起的感染,其临床疗效不确定。本研究中,57株对IMI或ETP耐药的肠杆菌科细菌中,有8株菌改良Hodge试验阳性。其中,当ETP MIC值≥8 μg/ml时,有3株菌改良Hodge试验阳性;当IMI MIC值≥16 μg/ml时,有4株菌改良Hodge试验阳性,提示产碳青霉烯酶的可能性更高。碳青霉烯菌常常分离自院内感染的重症患者,且极易以克隆播散的方式快速传播,会导致感染的爆发及大范围流行,故而引起了全世界研究者的广泛关注和担忧。虽然改良Hodge试验有助于判断肠杆菌科细菌是否产生碳青霉烯酶,但是仅根据药敏试验结果容易导致假阳性的出现,所以对于碳青霉烯菌检测仍需进一步研究^[8-10]。伴随着临床碳青霉烯菌多重耐药性的大量出现,最新型的抗菌药物又无法在短期内研制成功,使得临床的抗感染治疗面临极严峻的挑战。因此,依据药敏结果制订合理的治疗方案,同时采取严格隔离消毒措施,加强医护人员无菌操作观念,谨慎地使用抗菌药物是达到预防该类细菌传播的有效手段。

参考文献

- [1] 谭积善,冯艳,肖毅,等. 2 240株临床分离菌耐药性分析[J]. 成都医学院学报,2013,8(1):84.
- [2] 王辉,陈民钧. 碳青霉烯酶:未来困扰我们的难题[J]. 中华内科杂志,2003,42(5):354.
- [3] Nagaraj S, Chandran SP, Shamanna P, et al. Carbapenem resistance among Escherichia coil and Klebsiella pneumoniae in a tertiary care hospital in south India[J]. *Indian J Med Microbiol*,2012,30(1):93.
- [4] Patrice N, Laurent D, Laurent P. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm![J]. *Trends Mol Med*,2012,18(5):263.
- [5] 王群,贾蓓,夏晓影. 1 993株临床分离细菌耐药性检测[J]. 中国抗生素杂志,2012,37(4):291.
- [6] Clinical and Laboratory Stangdards Institute.Performance standards for antimicrobial suscepitibility testing[S]. Twenty-First Informational Supplement M100-S21. 2011.
- [7] 张嵘,蔡加昌,周宏伟,等. 对亚胺培南耐药粘质沙雷菌中质粒介导碳青霉烯菌-2型碳青霉烯酶的研究分析[J].

注射用头孢唑肟钠与4种药物的配伍稳定性考察

盛高峰^{1*}, 刘佳²[1.南通大学第二附属医院, 江苏南通 226001; 2.永信药品工业(昆山)有限公司, 江苏昆山 215331]

中图分类号 R969.1; R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1944-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.23

摘要 目的:考察注射用头孢唑肟钠与4种常用药物配伍的稳定性。方法:采用高效液相色谱法测定注射用头孢唑肟钠与氨茶碱注射液、维生素C注射液、地塞米松磷酸钠注射液、酚磺乙胺注射液在5%葡萄糖注射液中配伍后的含量变化,并考察外观及pH值变化。结果:注射用头孢唑肟钠与上述4种药物配伍6h内溶液外观以及4.5h内pH值和含量均无明显变化。结论:注射用头孢唑肟钠与维生素C注射液、氨茶碱注射液配伍后随着时间的变化,头孢唑肟钠的含量有逐渐减少的趋势,在实际应用中宜在配伍后4h内滴注完毕。

关键词 头孢唑肟钠; 维生素C注射液; 地塞米松磷酸钠注射液; 氨茶碱注射液; 酚磺乙胺注射液; 高效液相色谱法; 配伍; 稳定性

Study on the Stability of Cefprozime Sodium for Injection Combined with 4 Kinds of Drugs

SHENG Gao-feng¹, LIU Jia²[1.The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China; 2.Yungshin Pharm. Ind.(Kunshan) Co., Ltd., Jiangsu Kunshan 215331, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the stability of Cefprozime sodium for injection combined with 4 common drugs. METHODS: HPLC was conducted to determine the changes of contents after Cefprozime sodium for injection combined with Aminophylline injection, Vitamin C injection, Dexamethasone sodium phosphate injection and Etamsylate injection in 5% Glucose injection. The changes of appearance and pH were detected. RESULTS: There were no obvious changes among the appearance (within 6 h), pH (within 4.5 h) and content (within 4.5 h) when Cefprozime sodium for injection combined with above-mentioned drugs. CONCLUSIONS: The content of Cefprozime sodium is gradually decreased with the changes of combination with Vitamin C injection and Aminophylline injection. Infusion should be finished within 4 h in clinic.

KEYWORDS Cefprozime sodium; Vitamin C injection; Dexamethasone sodium phosphate; Aminophylline injection; Etamsylate; HPLC; Compatibility; Stability

头孢唑肟钠属第三代头孢菌素,具广谱抗菌作用,对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌产生的广谱 β -内酰胺酶(包括青霉素酶和头孢菌素酶)稳定。头孢唑肟钠对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌等肠杆菌科细菌有强大抗菌作用,同时对流感嗜血杆菌和淋病奈瑟球菌有良好抗菌作用;但对铜绿假单胞菌等假单胞菌属和不动杆菌敏感性差。在对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的作用方面较第一、二代头孢菌素差^[1]。为更好地发挥抗菌作用,头孢唑肟钠在临床上有时会与其他药物配伍使用。注射剂的种类很多,相应的溶剂也很多。在注射剂的使用中选择合适的溶剂,既可以充分发挥药物疗效,也可以避免一些过敏反应或者负面的临床作用。溶剂选择的依据是药物的化学性质、注入人体后对机体的效应等。常用溶剂的使用频率很高,使用不当会对患者造成不必要的伤害。

科学选择溶剂,会使药物发挥更大的作用,同时也可以减少药物对人体造成的不良反应^[2]。为此,笔者对临床已有使用头孢唑肟钠与氨茶碱注射液、维生素C注射液、地塞米松磷酸钠注射液、酚磺乙胺注射液4种药物在5%葡萄糖注射液中配伍6h内的溶液外观、pH值和含量进行了考察。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1100S 高效液相色谱仪,包括 G1314A 检测器、G1322A 真空脱气机、G1311A 四元泵(美国 Agilent 公司); Cary-100 型紫外分光光度计(美国 Varian 公司); pH 酸度计、BP 211D 型电子天平(德国 Sartorius 公司)。

1.2 药品与试剂

注射用头孢唑肟钠(深圳致君制药有限公司,商品名:达

中华微生物学和免疫学杂志,2007,27(8):734.

- [8] 谢宁,郭斌,蔡燕,等. 肠杆菌科细菌碳青霉烯型碳青霉烯酶的研究[J]. 中国感染控制杂志,2012,11(4):146.
[9] 汪明,孙自镛,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.

- [10] Breilh D, Texier-Mangein J, Allaouchinche B, et al. Carbapenems[J]. *J Chemother*, 2013, 25(1):1.

* 副主任药师。研究方向:临床药学、药物制剂。电话:0159-96551868。E-mail:ntyysgf@163.com

(收稿日期:2014-12-05 修回日期:2015-03-06)

(编辑:李 劲)