

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.10.006

· 论 著 ·

## 临床常见分离菌对不同配比头孢哌酮/舒巴坦的药敏差异

赵 越<sup>1</sup>, 张莉滢<sup>1</sup>, 陈 莲<sup>2</sup>, 叶倩君<sup>3</sup>

(1 广东省医学科学院 广东省人民医院, 广东 广州 510080; 2 广州中医药大学附属骨伤科医院, 广东 广州 510240; 3 广州医科大学金域检验学院, 广东 广州 510182)

**[摘要]** 目的 了解临床常见病原菌对不同配比头孢哌酮/舒巴坦药敏纸片的耐药性, 为临床合理选择头孢哌酮/舒巴坦提供依据。方法 收集某院 2014 年上半年临床分离病原菌 1 141 株, 采用纸片扩散法检测不同病原菌对头孢哌酮/舒巴坦两种药敏纸片(70/35  $\mu\text{g}$  与 75/75  $\mu\text{g}$ )的抗菌活性。结果 1 141 株病原菌中肠杆菌科细菌 675 株(59.16%), 非发酵菌 447 株(39.18%), 其他革兰阴性杆菌 19 株(1.66%)。对头孢哌酮/舒巴坦两种药敏纸片(70/35  $\mu\text{g}$ 、75/75  $\mu\text{g}$ )的耐药率: 超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)阳性大肠埃希菌(*eco*, 221 株)分别为 7.69%、2.26%, 肺炎克雷伯菌(*kpn*, 92 株)分别为 10.87%、3.26%; 亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌(IRAB 295 株)分别为 54.92%、11.19%; 两种药敏纸片抗菌活性比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。ESBLs 阴性肠杆菌科细菌(*eco*, 135 株; *kpn*, 98 株)、亚胺培南敏感鲍曼不动杆菌(51 株)、铜绿假单胞菌(48 株)、嗜麦芽窄食单胞菌(22 株)对两种头孢哌酮/舒巴坦药敏纸片的耐药率比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。结论 ESBLs 阳性肠杆菌科细菌与 IRAB 对不同配比头孢哌酮/舒巴坦药敏纸片的抗菌活性具有差异, 临床治疗此类细菌引起的感染时要充分考虑头孢哌酮/舒巴坦的剂型, 以达到预期治疗效果。

**[关键词]** 头孢哌酮/舒巴坦; 超广谱  $\beta$ -内酰胺酶; ESBLs; 肠杆菌科细菌; 亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌; 纸片扩散法; 耐药性; 抗药性; 微生物; 合理用药

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)10-0744-04

## Difference in antimicrobial susceptibility of common clinical pathogens to different ratios of cefoperazone / sulbactam antimicrobial disks

ZHAO Yue<sup>1</sup>, ZHANG Li-yan<sup>1</sup>, CHEN Lian<sup>2</sup>, YE Qian-jun<sup>3</sup> (1 Guangdong Academy of Medical Sciences/Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China; 2 Affiliated Orthopedic Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, China; 3 King-Med Diagnostics Institute of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510182, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand the antimicrobial resistance of common clinical pathogens to antimicrobial disks containing different ratios of cefoperazone/sulbactam, so as to provide basis for rational application of cefoperazone /sulbactam in clinic. **Methods** 1 141 pathogens isolated from clinical specimens in a hospital in the first half year of 2014 were collected, disk diffusion method was adopted to detect antimicrobial activity of two kinds of cefoperazone/sulbactam disks (70/35  $\mu\text{g}$  and 75/75  $\mu\text{g}$ ). **Results** Of 1 141 pathogenic strains, 675 (59.16%) were Enterobacteriaceae, 447 (39.18%) were non-fermentative bacteria, and 19 (1.66%) were other gram-negative bacilli. Resistance rates of pathogens to 70/35  $\mu\text{g}$  and 75/75  $\mu\text{g}$  cefoperazone /sulbactam antimicrobial disks were as follows: extended-spectrum  $\beta$ -lactamases(ESBLs)-producing *Escherichia coli* ( $n = 221$ ) were 7.69% and 2.26% respectively, ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 92$ ) 10.87% and 3.26% respectively, imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (IRAB,  $n = 295$ ) 54.92% and 11.19% respectively; there were significant differences in antimicrobial activity between two ratios of antimicrobial disks ( $P < 0.05$ ). While antimicrobial resistance rates of ESBLs-negative

**[收稿日期]** 2015-12-24

**[作者简介]** 赵越(1987-), 男(汉族), 黑龙江省牡丹江市人, 检验师, 主要从事临床微生物检验研究。

**[通信作者]** 张莉滢 E-mail: zlycm1@126.com

Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*,  $n = 135$ ; *Klebsiella pneumoniae*,  $n = 98$ ), imipenem-sensitive *Acinetobacter baumannii* (ISAB,  $n = 51$ ), *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 48$ ), and *Stenotrophomonas maltophilia* ( $n = 22$ ) were not significantly different (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Antimicrobial activity of two different ratios of cefoperazone/sulbactam antimicrobial disks to ESBLs-producing Enterobacteriaceae and IRAB is different, attention should be paid to ratios of cefoperazone/sulbactam during the treatment, so as to achieve the desired therapeutic effect.

[**Key words**] cefoperazone/sulbactam; extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; ESBLs; Enterobacteriaceae; imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; disk diffusion method; drug resistance; drug resistance, microbial; rational antimicrobial use

[Chin J Infect Control, 2016, 15(10): 744-747]

现代临床医疗中随着抗菌药物的大量应用,超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)阳性大肠埃希菌(*eco*)与肺炎克雷伯菌(*kpn*)、产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌、多重耐药铜绿假单胞菌、泛耐药鲍曼不动杆菌等日趋增多,及时有效控制并治愈其引起的感染刻不容缓<sup>[1-2]</sup>。头孢哌酮/舒巴坦(cefoperazone/sulbactam, SCF)是第三代头孢菌素头孢哌酮与酶抑制剂舒巴坦的复合制剂,两者合用可出现协同效应,临床注射药头孢哌酮/舒巴坦主要有两种配比<sup>[3]</sup>,近年来已被广泛应用于对  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药的病原菌,尤其是针对革兰阴性菌所引起的中重度感染患者的治疗<sup>[4]</sup>。药敏试验中头孢哌酮/舒巴坦有 70/35  $\mu\text{g}$  与 75/75  $\mu\text{g}$  两种药敏纸片,本文旨在研究临床常见病原菌对两种头孢哌酮/舒巴坦药敏纸片的耐药性,为临床针对性选择不同剂型提供依据。

## 1 材料与方 法

1.1 菌株来源 收集本院 2014 年上半年不同标本分离革兰阴性杆菌共 1 141 株(已剔除重复菌株),其中肠杆菌科细菌 675 株,以 *eco* (356 株)和 *kpn* (190 株)为主;非发酵菌 447 株,以鲍曼不动杆菌(*aba*, 346 株)、铜绿假单胞菌(*pae*, 48 株)为主;其他革兰阴性杆菌 19 株。

1.2 试剂与仪器 M-H 琼脂培养基购自广州市迪景微生物科技有限公司,头孢哌酮/舒巴坦 70/35  $\mu\text{g}$  与 75/75  $\mu\text{g}$  药敏纸片均为 OXOID 公司产品。本研究所用菌株均采用法国生物梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定仪与其配套试剂鉴定。

1.3 质控菌株 大肠埃希菌 ATCC 25922 和阴沟肠杆菌 ATCC 700323 由法国生物梅里埃公司提供。

1.4 菌株复活与药敏试验 菌株用哥伦比亚血琼脂培养基进行复苏并传代,药敏试验依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)需氧菌纸片扩散药敏法

(M02-A11)标准<sup>[5]</sup>进行,同一菌株分别贴两种头孢哌酮/舒巴坦纸片,置于 35  $^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  培养箱中培养 18~24 h,检测菌株抑菌环直径大小并记录。药敏折点值参照食品药品监督管理局(FDA)批准的头孢哌酮折点值: $\leq 15$  mm 为耐药,16~20 mm 为中介, $\geq 21$  mm 为敏感。ESBLs 通过 VITEK 2 AST-GN13 卡中的 ESBLs 反应孔检测,该反应孔中含有药物浓度分别为头孢吡肟 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,头孢噻肟 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,头孢他啶 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,头孢吡肟/克拉维酸 1/10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,头孢噻肟/克拉维酸 0.5/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,头孢他啶/克拉维酸 0.5/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,确证试验根据 CLSI 的纸片扩散法进行<sup>[6]</sup>。

1.5 数据分析 应用 WHONET 5.6 软件与 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析,采用  $\chi^2$  检验进行分析, $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 ESBLs 阳性肠杆菌科细菌药敏结果 ESBLs 阳性肠杆菌科细菌(其中 *eco* 221 株, *kpn* 92 株)对头孢哌酮/舒巴坦两种药敏纸片的耐药率:70/35  $\mu\text{g}$ 、75/75  $\mu\text{g}$  分别为 8.63%、2.55%,两种药敏纸片的抗菌活性比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对 70/35  $\mu\text{g}$  和 75/75  $\mu\text{g}$  药敏纸片的耐药率:ESBLs 阳性 *eco*、*kpn* 分别为 7.69% VS 2.26%, 10.87% VS 3.26%,两种药敏纸片的抗菌活性比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 ESBLs 阴性肠杆菌科细菌药敏结果 ESBLs 阴性肠杆菌科细菌(其中 *eco* 135 株, *kpn* 98 株)对头孢哌酮/舒巴坦两种药敏纸片的耐药率:70/35  $\mu\text{g}$  和 75/75  $\mu\text{g}$  分别为 9.44% 与 8.58%,抗菌活性差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。ESBLs 阴性 *eco* 对 70/35  $\mu\text{g}$  和 75/75  $\mu\text{g}$  药敏纸片的耐药率分别为 2.22%、2.22%,ESBLs 阴性 *kpn* 的耐药率分别为

19.39%、17.35%，两种菌对不同配比药敏纸片的耐药率比较，差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

2.3 非发酵细菌 447 株非发酵细菌中，亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌(IRAB)295 株，亚胺培南敏感鲍曼不动杆菌(ISAB)51 株，铜绿假单胞菌(pae)48 株，嗜麦芽窄食单胞菌(pma)22 株。IRAB 对头

孢哌酮/舒巴坦 70/35  $\mu\text{g}$  纸片和 75/75  $\mu\text{g}$  纸片的耐药率分别为 54.92%和 11.19%，两种不同配比头孢哌酮/舒巴坦的抗菌活性差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ISAB、pae、pma 对两种不同配比头孢哌酮/舒巴坦的抗菌活性差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 常见临床分离菌对不同配比头孢哌酮/舒巴坦纸片的药敏检测结果(%, 株)

Table 1 Susceptibility testing result of different ratios of cefoperazone/sulbactam to clinically isolated pathogens(%, No. of isolates)

病原菌	头孢哌酮/舒巴坦(70/35 $\mu\text{g}$ )			头孢哌酮/舒巴坦(75/75 $\mu\text{g}$ )			$\chi^2$ #	P#	$\chi^2$ *	P*
	R	I	S	R	I	S				
肠杆菌科细菌										
ESBLs 阳性	8.63(27)	20.12(63)	71.25(223)	2.55(8)	8.63(27)	88.82(278)	14.00	0.00	30.24	0.00
eco	7.69(17)	13.12(29)	79.19(175)	2.26(5)	5.88(13)	91.86(203)	7.99	0.01	14.32	0.00
kpn	10.87(10)	36.96(34)	52.17(48)	3.26(3)	15.22(14)	81.52(75)	6.9	0.01	17.88	0.00
ESBLs 阴性	9.44(22)	3.43(8)	87.13(203)	8.58(20)	1.29(3)	90.13(210)	0.16	0.69	1.04	0.31
eco	2.22(3)	3.70(5)	94.08(127)	2.22(3)	0(0)	97.78(132)	0.00	1.00	2.37	0.12
kpn	19.39(19)	3.06(3)	77.55(76)	17.35(17)	3.06(3)	79.59(78)	0.14	0.71	0.12	0.73
非发酵细菌										
IRAB	54.92(162)	42.71(126)	2.37(7)	11.19(33)	52.88(156)	35.93(106)	170.77	0.00	107.28	0.00
ISAB	1.96(1)	7.84(4)	90.20(46)	0(0)	1.96(1)	98.04(50)	-	0.49 <sup>a</sup>	1.59	0.21
pae	16.67(8)	6.25(3)	77.08(37)	12.50(6)	6.25(3)	81.25(39)	0.34	0.56	0.25	0.62
pma	54.55(12)	27.27(6)	18.18(4)	54.55(12)	27.27(6)	18.18(4)	0.00	1.00	0.00	1.00

#: 不计中介株, 仅对耐药株与敏感株进行分析; \*: 将中介株与耐药株归为非敏感株, 对非敏感株与敏感株进行统计分析; a: 采用 Fisher 精确概率法

### 3 讨论

近年来,随着抗菌药物的大量使用,细菌耐药率逐年升高,因此产酶抑制剂在感染性疾病的治疗过程中被广泛应用,尤其是头孢哌酮/舒巴坦在临床治疗革兰阴性菌所引起的中重度感染时备受青睐。目前,实验室对头孢哌酮/舒巴坦进行体外药敏试验时通常采用 105(70/35  $\mu\text{g}$ )与 150(75/75  $\mu\text{g}$ )两种药敏纸片,后者含有舒巴坦剂量为前者的 2.14 倍。采用 K-B 法对病原菌进行体外药敏试验,不同病原菌对两种不同配比抗菌药物的耐药性是否存在差异,鲜有文献报道。

本研究中 ESBLs 阳性肠杆菌科细菌(eco、kpn)和 IRAB 对头孢哌酮/舒巴坦两种药敏纸片的耐药率比较,差异有统计学意义,可能因为舒巴坦与  $\beta$ -内酰胺酶形成不可逆结合,从而强效抑制  $\beta$ -内酰胺酶,这种保护作用使头孢哌酮的  $\beta$ -内酰胺环逃逸  $\beta$ -内酰胺酶分解,从而产生强大的抗菌活性<sup>[7]</sup>;其还可与青霉素结合蛋白(PBP)结合,避免由 PBP 与抗菌药物

亲和力下降引起的耐药<sup>[4]</sup>。舒巴坦对不动杆菌属细菌具有抗菌作用,故头孢哌酮/舒巴坦对鲍曼不动杆菌拥有良好的抗菌活性和直接杀灭作用,所以需要选用含有足够剂量舒巴坦的复合制剂治疗鲍曼不动杆菌引发的感染<sup>[8-9]</sup>。对于一般感染,国内舒巴坦应用剂量  $\leq 4 \text{ g/d}$ ,而国外对于治疗多重耐药不动杆菌属细菌的剂量可达  $6 \sim 8 \text{ g/d}$ <sup>[10-11]</sup>。舒巴坦对产不同类型酶的鲍曼不动杆菌(如广泛耐药与非广泛耐药鲍曼不动杆菌)效果不同,ESBLs 亦存在不同的基因型,因此两种配比头孢哌酮/舒巴坦对不同 ESBLs 基因型菌株的抗菌活性是否存有差异还需进一步研究<sup>[12]</sup>。

本研究中 ESBLs 阴性肠杆菌科细菌、亚胺培南敏感鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌等其他病原菌对头孢哌酮/舒巴坦两种药敏纸片的抗菌活性差异无统计学意义,说明两种配比头孢哌酮/舒巴坦纸片对不同类别细菌的抗菌活性不同,临床要区别对待不同种属细菌感染,合理选择抗菌药物。ESBLs 阳性肠杆菌科细菌和多重耐药鲍曼不动杆菌实验室有必要选用不同配比头孢哌酮/舒

巴坦进行药敏试验,其他菌株需与临床进行沟通后再决定。

综上所述,在检测 ESBLs 阳性 *eco* 和 *kpn*、多重耐药鲍曼不动杆菌等耐药菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药性时,应当在药敏检测报告中加注所选用头孢哌酮/舒巴坦配比情况,正确指导临床用药,达到预期治疗效果,遏制耐药菌的广泛播散。

#### [参 考 文 献]

[1] 郑欣芝,魏简汇,王书芬. 头孢哌酮/舒巴坦联合米诺环素治疗鲍氏不动杆菌感染的疗效评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2014,24(16):3958-3960.

[2] 胡美春,王莉宁,梁小英. 某院 2012 年多重耐药菌分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志,2014,13(2):89-92.

[3] 文宏宇,欧志红. 含酶抑制剂复合药对常见肠杆菌体外抗菌活性的研究[J]. 检验医学与临床,2014,11(2):235-237.

[4] 王松芝. 临床常见感染菌对舒普深的耐药性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(6):469-470.

[5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved Standard-Elev-

enth Edition [M]. Wayne, PA:CLSI,2012.

- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty Fourth Informational Supplement [M]. Wayne, PA:CLSI,2014.
- [7] 邓荣界. 头孢哌酮/舒巴坦对常见革兰阴性杆菌的体外抗菌作用[J]. 中外医疗,2014,33(19):129-130.
- [8] 周华,周建英,俞云松. 多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识解读[J]. 中华内科杂志,2014,53(12):984-987.
- [9] 卢雅敏,邹安庆,侯佳惠,等. 鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的体外药敏试验结果评价[J]. 中国抗生素杂志,2011,36(11):872-874.
- [10] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志,2012,92(2):76-85.
- [11] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management [J]. Curr Opin Infect Dis, 2010, 23(4):332-339.
- [12] 胡继红,张楠,高振祥,等. 头孢哌酮-舒巴坦药敏纸片中舒巴坦量对药敏结果的影响[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(3):231-235.

(本文编辑:豆清娅)