

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20194310

· 论 著 ·

磷霉素钠体外联合药敏研究

李 耘, 薛 峰, 刘 健, 杨维维, 张 佳, 郑 波

(北京大学第一医院临床药理研究所, 北京 100034)

[摘要] **目的** 评价磷霉素钠体外单药及联合其他抗菌药物对我国临床分离金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的抗菌作用。**方法** 联合药敏测定采用棋盘法, 最低抑菌浓度(MIC)测定采用琼脂二倍稀释法, 对来自全国 18 所医院近 3 年临床分离的金黄色葡萄球菌(113 株)、肺炎克雷伯菌(108 株)和铜绿假单胞菌(110 株)进行单药及联合药敏测定。**结果** 对所测菌株, 不论其对其他抗菌药物是否耐药, 磷霉素钠单药的 MIC₅₀ 值均 ≤32 mg/L。与左氧氟沙星、米诺环素、苯唑西林、克林霉素联合均对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)有较好协同作用, 协同率 >43%。对于亚胺培南不敏感铜绿假单胞菌, 磷霉素钠与左氧氟沙星、亚胺培南的协同率 >35%, 对于亚胺培南敏感铜绿假单胞菌, 磷霉素钠与所测药物协同率均 >35%。**结论** 磷霉素钠对临床常见耐药菌, 如 MRSA、产超广谱 β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌等仍有较好的抗菌作用, 与多种其他类抗菌药物可产生协同作用, 提示针对耐药菌所致感染, 在有限的治疗手段中, 含磷霉素的联合用药不失为一种选择。

[关键词] 磷霉素钠; 体外; 联合; 药物敏感试验; 最低抑菌浓度; 协同作用

[中图分类号] R446.5 R96

In vitro combination antimicrobial susceptibility of fosfomicin sodium

LI Yun, XUE Feng, LIU Jian, YANG Wei-wei, ZHANG Jia, ZHENG Bo (Institute of Clinical Pharmacology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate *in vitro* antimicrobial effect of fosfomicin sodium single use and combination with other antimicrobial agents on clinically isolated *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) and *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) in China. **Methods** Combined antimicrobial susceptibility testing was performed with checkerboard method, minimal inhibitory concentrations (MICs) were detected by two-fold agar dilution method, susceptibility of *S. aureus* ($n = 113$ strains), *K. pneumoniae* ($n = 108$ strains), and *P. aeruginosa* ($n = 110$ strains) isolated from 18 hospitals in China in recent three years was determined by single and combined antimicrobial susceptibility testing. **Results** MIC₅₀ value of fosfomicin sodium single use were all ≤32 mg/L against all tested strains, regardless of whether strains were resistant to other antimicrobial agents or not. The synergistic rate of fosfomicin sodium with levofloxacin, minocycline, oxacillin, and clindamycin against methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA) was >43%. Synergistic rate of fosfomicin sodium with levofloxacin and imipenem against imipenem-nonsusceptible *P. aeruginosa* was >35%, synergistic rates of fosfomicin sodium with tested antimicrobial agents against imipenem-susceptible *P. aeruginosa* were all >35%. **Conclusion** Fosfomicin sodium still has good antimicrobial activity against common clinical drug-resistant bacteria, such as MRSA, extended-spectrum β-lactamase-producing *K. pneumoniae* and so on, it has synergistic effect with many other kinds of antimicrobial agents, suggesting that in the limited treatment of infection caused by drug-resistant bacteria, fosfomicin in combination with other antimicrobial agents may be a useful choice.

[收稿日期] 2018-10-10

[基金项目] 国家科技支撑计划基金资助项目(2012EP001002)

[作者简介] 李耘(1970-), 女(汉族), 江苏省南京市人, 副研究员, 主要从事细菌耐药机制研究。

[通信作者] 郑波 E-mail: doctorzhengbo@163.com

[Key words] fosfomycin sodium; *in vitro*; combination; antimicrobial susceptibility testing; minimal inhibitory concentration; synergy effect

磷霉素 (fosfomycin, $C_3H_7PO_4$) 是一种磷酸盐衍生物, 1969 年美国 MERCK 公司和西班牙 CEP 公司从西班牙土壤中分离了几种链霉菌 (*S. fradiae*, *S. wedomorensis* 和 *S. viridochromogenes*)^[1-2], 从其发酵液中得到了这种天然广谱抗生素。2006 年美国伊利诺伊大学成功将磷霉素合成的必需基因克隆到非原始宿主内, 获得了磷霉素产量大幅增高的基因工程菌, 使磷霉素得以人工合成, 大规模用于临床^[3]。磷霉素作用于细菌细胞壁合成的早期阶段, 通过与催化肽聚糖合成的磷酸烯醇丙酮酸转移酶 (MurA) 不可逆结合, 抑制该酶活性, 影响细胞壁合成发挥作用, 属繁殖期快速杀菌药, 对临床常见革兰阳性菌和阴性菌均具有良好的抗菌活性, 且与其他抗菌药物无交叉耐药性^[4]。磷霉素具有以下特点: 分子量小, 穿透性好, 体内分布广, 几乎不与血浆蛋白结合, 血药浓度高, 不需肝代谢, 不降解, 大多数以原型经肾排出体外, 酶稳定性好, 用药安全性高^[5]。近年来, 细菌耐药性不断加剧, 磷霉素对多重耐药菌仍有较好的抗菌活性, 且与多种抗菌药联合应用时呈现协同作用, 因而备受重视^[6]。本次试验评价磷霉素钠联合临床常用抗菌药物对医院感染中常见病原菌金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的体外抗菌活性。

1 材料与方 法

1.1 试验药品 注射用磷霉素钠: 批号 4160419, 规格 3.96 g/每瓶, 东北制药集团沈阳第一制药有限公司产品; 盐酸左氧氟沙星: 批号 KYLH-M20091202B, 效价 86.8%, 浙江普洛康裕制药有限公司产品; 盐酸米诺环素: 批号 027M4012V, 效价 82.9%, SIGAM-ALDRICH 公司产品; 头孢呋辛: 批号 130493 - 201105, 效价 92.1%; 头孢曲松: 批号 130480 - 201504, 效价 83.9%; 苯唑西林: 批号 0482 - 9901, 效价 90.4%; 克林霉素: 批号 0422 - 9502, 效价 85.5%; 庆大霉素: 批号 130326 - 201015, 效价 63.0%; 万古霉素: 批号 130360 - 201302, 效价 106.6%; 头孢他啶: 批号 130484 - 201205, 效价 85.7%, 以上药品购自中国食品药品检定研究院 (或中国药品生物制品检定所); 亚胺培南: 批号 MO38098, 效价 43.2%, 杭州默沙东制药有限公司产品。

1.2 试验菌株 标准菌株: 金黄色葡萄球菌 ATCC 29213, 大肠埃希菌 ATCC 25922, 铜绿假单胞菌 ATCC 27853。临床分离菌 331 株, 包括 113 株金黄色葡萄球菌, 108 株肺炎克雷伯菌和 110 株铜绿假单胞菌。每株细菌于试验前经过平板转种分纯, 以新鲜菌体用于试验。每次实验均用标准菌株作为药敏敏感试验质控菌, 用不含抗菌药物的平皿作为试验菌株生长对照。

1.3 培养基与孵育条件 将 16 mL 44℃ 左右的 MH 琼脂培养基倒入已含 1 mL 不同浓度药物的 90 mm 培养皿, 轻摇混匀。待凝固后, 将细菌接种于培养皿上, 35℃ 孵育 16~20 h, 读取结果。

1.4 联合最低抑菌浓度测定 药物联合采用棋盘法, 最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 测定采用标准琼脂二倍稀释法^[7]。联合抑菌浓度 (fractional inhibitory concentration, FIC) 根据公式 $FIC = (A \text{ 药联合后 MIC 值} / A \text{ 药单药 MIC 值}) + (B \text{ 药联合后 MIC 值} / B \text{ 药单药 MIC 值})$ 计算, 所得最低 FIC 值即 FIC 指数 (FIC index, FIC_I)。分别以两种标准判定两药联合后的关系: 标准 I^[8]: $FIC_I \leq 0.5$ 为协同, $> 0.5 \sim 1$ 为相加, $> 1 \sim 2$ 为无关, > 2 为拮抗。标准 II^[9]: $FIC_I \leq 0.5$ 为协同, $> 0.5 \sim 4$ 为无关, > 4 为拮抗。

2 结果

2.1 磷霉素钠及对照药单药药敏结果 除万古霉素, 磷霉素钠及其他对照药对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的抗菌作用均较甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA) 有所下降。对于碳青霉烯类抗生素敏感且不产超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum β -lactamases, ESBLs) 肺炎克雷伯菌, 磷霉素和对照药均显示出很好的体外抗菌活性。对于碳青霉烯类抗生素不敏感和 ESBLs 阳性菌株, 头孢呋辛和头孢曲松均高度耐药, 但磷霉素仍表现出一定抗菌活性, $MIC_{50} \leq 32$ mg/L。对于铜绿假单胞菌, 磷霉素对亚胺培南敏感或不敏感菌株的抗菌作用基本一致, 但对照药均受亚胺培南敏感性下降影响, 对亚胺培南不敏感菌的抗菌活性低于敏感菌株。见表 1。

表 1 磷霉素钠及对照药对不同菌种的 MIC 结果(mg/L)

Table 1 MICs of fosfomycin sodium and control antimicrobials against different strains (mg/L)

菌种	抗菌药物	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 范围	MIC 众数
MSSA(<i>n</i> = 55)	磷霉素钠	0.25	8	0.062~16	0.062
	左氧氟沙星	0.25	4	0.125~8	0.25
	米诺环素	0.062	0.125	0.062~0.125	0.062
	苯唑西林	0.5	1	0.25~2	0.5
	克林霉素	0.125	>256	0.031~>256	0.062
	庆大霉素	0.5	32	0.062~64	0.5
	万古霉素	1	1	0.5~1	1
MRSA(<i>n</i> = 58)	磷霉素钠	8	>256	0.125~>256	0.125
	左氧氟沙星	4	64	0.25~256	0.25
	米诺环素	0.125	4	0.062~8	0.125
	苯唑西林	128	>256	4~>256	>256
	克林霉素	>256	>256	0.062~>256	>256
	庆大霉素	0.5	128	0.25~>256	0.5
	万古霉素	1	1	0.5~1	1
碳青霉烯敏感 ESBLs 阴性	磷霉素钠	4	16	0.25~16	4
肺炎克雷伯菌(<i>n</i> = 32)	左氧氟沙星	0.062	0.062	0.031~0.5	0.062
	米诺环素	1	2	1~4	1
	头孢呋辛	2	4	1~256	2
	头孢曲松	0.031	0.062	0.016~0.25	0.031
碳青霉烯不敏感 ESBLs 阴性	磷霉素钠	32	>256	1~>256	>256
肺炎克雷伯菌(<i>n</i> = 27)	左氧氟沙星	32	64	0.062~128	32
	米诺环素	2	32	0.5~64	2
	头孢呋辛	>256	>256	32~>256	>256
	头孢曲松	>256	>256	2~>256	>256
ESBLs 阳性肺炎克雷伯菌(<i>n</i> = 49)	磷霉素钠	2	64	0.125~>256	2
	左氧氟沙星	2	32	0.062~128	0.5
	米诺环素	8	64	2~>256	4
	头孢呋辛	>256	>256	8~>256	>256
	头孢曲松	256	>256	2~>256	>256
亚胺培南敏感铜绿假单胞菌(<i>n</i> = 55)	磷霉素钠	32	>256	2~>256	32
	左氧氟沙星	1	8	0.25~256	1
	阿米卡星	4	8	0.5~128	4
	头孢他啶	2	8	0.5~256	2
	亚胺培南	2	2	0.5~2	2
亚胺培南不敏感铜绿假单胞菌(<i>n</i> = 55)	磷霉素钠	32	>256	2~>256	32
	左氧氟沙星	16	64	0.5~>256	16
	阿米卡星	4	128	0.25~>256	2
	头孢他啶	8	64	0.5~256	4
	亚胺培南	16	32	4~256	16

2.2 磷霉素钠联合药敏结果 对于 MRSA,磷霉素钠与多个常用抗菌药物表现出较好的协同作用,协同率>43%。此外,磷霉素钠与苯唑西林、庆大霉素联合,对 MSSA 也有较好协同作用,协同率>49%,但磷霉素钠与庆大霉素联合对 MRSA 的协同率仅 5.2%,低于 MSSA 菌株。见表 2。磷霉素钠与头孢呋辛、头孢曲松联合,对碳青霉烯敏感 ESBLs 阴性肺炎克雷伯菌的协同率高于对碳青霉烯不敏感的菌株。对于亚胺培南敏感铜绿假单胞菌,磷

霉素与左氧氟沙星和头孢他啶的协同率>60%,与阿米卡星协同率为 36.4%;对于亚胺培南不敏感铜绿假单胞菌,磷霉素钠与各药物的协同作用弱于敏感菌株;但与亚胺培南联合无论铜绿假单胞菌对亚胺培南是否敏感,其协同率均为 41.8%。按照标准 I,磷霉素钠与万古霉素联合,对 MSSA 和 MRSA 均是相加或无关。对于 ESBLs 阳性肺炎克雷伯菌和亚胺培南不敏感铜绿假单胞菌也以相加和无关为主。按照标准 II,除协同外,均为无关。见表 3。

表 2 磷霉素钠体外联合其他药物对金黄色葡萄球菌的药敏结果[株数(%)]

Table 2 *In vitro* susceptibility of *S. aureus* to fosfomycin sodium combined with other antimicrobial agents (No. of isolates[%])

菌种	抗菌药物	FICI(标准 I)				FICI(标准 II)		
		协同≤0.5	相加>0.5~1	无关>1~2	拮抗>2	协同≤0.5	无关>0.5~4	拮抗>4
MSSA(n=55)	磷霉素钠+左氧氟沙星	1(1.8)	20(36.4)	32(58.2)	2(3.6)	1(1.8)	54(98.2)	0(0.0)
	磷霉素钠+米诺环素	15(27.3)	40(72.7)	0(0.0)	0(0.0)	15(27.3)	40(72.7)	0(0.0)
	磷霉素钠+苯唑西林	35(63.6)	20(36.4)	0(0.0)	0(0.0)	35(63.6)	20(36.4)	0(0.0)
	磷霉素钠+克林霉素	13(23.7)	35(63.6)	7(12.7)	0(0.0)	13(23.6)	42(76.4)	0(0.0)
	磷霉素钠+庆大霉素	27(49.1)	26(47.3)	2(3.6)	0(0.0)	27(49.1)	28(50.9)	0(0.0)
	磷霉素钠+万古霉素	0(0.0)	32(58.2)	23(41.8)	0(0.0)	0(0.0)	55(100.0)	0(0.0)
MRSA(n=58)	磷霉素钠+左氧氟沙星	31(53.4)	27(46.6)	0(0.0)	0(0.0)	31(53.4)	27(46.6)	0(0.0)
	磷霉素钠+米诺环素	34(58.6)	19(32.8)	5(8.6)	0(0.0)	34(58.6)	24(41.4)	0(0.0)
	磷霉素钠+苯唑西林	43(74.1)	15(25.9)	0(0.0)	0(0.0)	43(74.1)	15(25.9)	0(0.0)
	磷霉素钠+克林霉素	25(43.1)	30(51.7)	3(5.2)	0(0.0)	25(43.1)	33(56.9)	0(0.0)
	磷霉素钠+庆大霉素	3(5.2)	50(86.2)	5(8.6)	0(0.0)	3(5.2)	55(94.8)	0(0.0)
	磷霉素钠+万古霉素	0(0.0)	27(46.6)	31(53.4)	0(0.0)	0(0.0)	58(100.0)	0(0.0)

表 3 磷霉素钠体外联合其他药物对肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的药敏结果[株数(%)]

Table 3 *In vitro* susceptibility of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* to fosfomycin sodium combined with other antimicrobial agents (No. of isolates[%])

菌种	抗菌药物	FICI(标准 I)				FICI(标准 II)		
		协同≤0.5	相加>0.5~1	无关>1~2	拮抗>2	协同≤0.5	无关>0.5~4	拮抗>4
碳青霉烯敏感 ESBLs 阴性 肺炎克雷伯菌 (n=32)	磷霉素钠+左氧氟沙星	4(12.5)	19(59.4)	8(25.0)	1(3.1)	4(12.5)	28(87.5)	0(0.0)
	磷霉素钠+米诺环素	8(25.0)	19(59.4)	5(15.6)	0(0.0)	8(25.0)	24(75.0)	0(0.0)
	磷霉素钠+头孢呋辛	13(40.6)	16(50.0)	3(9.4)	0(0.0)	13(40.6)	19(59.4)	0(0.0)
	磷霉素钠+头孢曲松	8(25.0)	13(40.6)	11(34.4)	0(0.0)	8(25.0)	24(75.0)	0(0.0)
碳青霉烯不敏感 ESBLs 阴性 肺炎克雷伯菌 (n=27)	磷霉素钠+左氧氟沙星	5(18.5)	18(66.7)	4(14.8)	0(0.0)	5(18.5)	22(81.5)	0(0.0)
	磷霉素钠+米诺环素	5(18.5)	20(74.1)	2(7.4)	0(0.0)	5(18.5)	22(81.5)	0(0.0)
	磷霉素钠+头孢呋辛	2(7.4)	22(81.5)	3(11.1)	0(0.0)	2(7.4)	25(92.6)	0(0.0)
	磷霉素钠+头孢曲松	3(11.1)	22(81.5)	2(7.4)	0(0.0)	3(11.1)	24(88.9)	0(0.0)
ESBLs 阳性 肺炎克雷伯菌 (n=49)	磷霉素钠+左氧氟沙星	10(20.4)	29(59.2)	10(20.4)	0(0.0)	10(20.4)	39(79.6)	0(0.0)
	磷霉素钠+米诺环素	7(14.3)	18(36.7)	24(49.0)	0(0.0)	7(14.3)	42(85.7)	0(0.0)
	磷霉素钠+头孢呋辛	4(8.2)	19(38.8)	26(53.0)	0(0.0)	4(8.2)	45(91.8)	0(0.0)
	磷霉素钠+头孢曲松	11(22.4)	31(63.3)	7(14.3)	0(0.0)	11(22.4)	38(77.6)	0(0.0)

续表 3 (Table 3, Continued)

菌种	抗菌药物	FICI(标准 I)				FICI(标准 II)		
		协同 ≤ 0.5	相加 $>0.5\sim 1$	无关 $>1\sim 2$	拮抗 >2	协同 ≤ 0.5	无关 $>0.5\sim 4$	拮抗 >4
亚胺培南敏感 铜绿假单胞菌 ($n=55$)	磷霉素钠+左氧氟沙星	34(61.8)	21(38.2)	0(0.0)	0(0.0)	34(61.8)	21(38.2)	0(0.0)
	磷霉素钠+阿米卡星	20(36.4)	29(52.7)	6(10.9)	0(0.0)	20(36.4)	35(63.6)	0(0.0)
	磷霉素钠+头孢他啶	37(67.3)	16(29.1)	2(3.6)	0(0.0)	37(67.3)	18(32.7)	0(0.0)
	磷霉素钠+亚胺培南	23(41.8)	32(58.2)	0(0.0)	0(0.0)	23(41.8)	32(58.2)	0(0.0)
亚胺培南不敏感 铜绿假单胞菌 ($n=55$)	磷霉素钠+左氧氟沙星	20(36.4)	32(58.2)	3(5.4)	0(0.0)	20(36.4)	35(63.6)	0(0.0)
	磷霉素钠+阿米卡星	3(5.5)	27(49.1)	23(41.8)	2(3.6)	3(5.5)	52(94.5)	0(0.0)
	磷霉素钠+头孢他啶	7(12.7)	28(50.9)	19(34.6)	1(1.8)	7(12.7)	48(87.3)	0(0.0)
	磷霉素钠+亚胺培南	23(41.8)	31(56.4)	1(1.8)	0(0.0)	23(41.8)	32(58.2)	0(0.0)

3 讨论

与磷霉素有关的联合药敏报道很多^[6,10],由于磷霉素独特的作用机制及较好的抗菌活性,使得其从理论上具有更大的与其他抗菌药物产生协同作用的可能。对于 MRSA,磷霉素与头孢孟多、头孢唑林等多数头孢类药物,碳青霉烯类,米诺环素和利奈唑胺具有协同作用,协同率在 50% 以上;与青霉素类的协同率为 10%~30%;而与庆大霉素、甲氧苄氨嘧啶的协同率小于 10%;与夫西地酸、利福平、万古霉素在不同研究中结果不一致^[6,10]。本研究中,磷霉素与苯唑西林对 MRSA 表现出较好的协同作用,协同率 74.1%,优于之前报道的 18.7%^[11]。

对于肠杆菌科细菌,近年来联合药敏研究多集中于产 ESBLs 及碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌。多数研究显示磷霉素与碳青霉烯类、氨基糖苷类有协同作用;其次与氨基糖苷类、替加环素也有部分协同,但协同率多在 50% 以下;与多粘菌素协同率多在 20% 以下且有个别拮抗报道^[10,12]。本研究结果显示,对于产酶耐药的肺炎克雷伯菌,磷霉素钠与喹诺酮类,四环素类,第二、三代头孢菌素协同率基本低于 20%,提示针对此类耐药菌,磷霉素与上述几种抗菌药物的联合应用协同效果有限。对于碳青霉烯类耐药或多重耐药铜绿假单胞菌,磷霉素与第三、四代头孢菌素,氨基糖苷类,氨基糖苷类,喹诺酮类和多粘菌素等多种药物均有联合药敏研究报道^[10],结果不尽相同。虽然磷霉素与上述药物均有协同作用,但协同率通常低于 50%。本研究中,对于亚胺培南不敏感铜绿假单胞菌,磷霉素与左氧氟沙星和亚胺培南有 36.4%~41.8% 的协同率。

对于联合药敏结果的判定,以往常用标准 I,即

协同、相加、无关和拮抗 4 段法。但考虑到 MIC 测定为二倍稀释法,同一株细菌的 MIC 值不同次测定时可能出现 ± 1 个稀释度的变化,因而,近年来国外较推崇标准 II,即协同、无关和拮抗 3 段法^[9]。本研究中将两种判定结果均展示以供比较。已有的联合药敏报道显示,研究者通常关注的是协同率与拮抗率,而两种判定中协同标准是一致的,因此不同标准对最终定性影响不大。

磷霉素与其他抗菌药物联合应用的临床研究^[13-15]显示,对于碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染患者的治疗也展现出较好的临床效果。

总之,磷霉素钠对临床常见耐药菌,如 MRSA、产 ESBLs 肺炎克雷伯菌等仍有较好的抗菌作用,且与多种其他类抗菌药物可产生协同作用,提示针对耐药菌所致感染,在有限的治疗手段中,含磷霉素的联合用药不失为一种选择。如何采用简便的方法测定联合药敏,满足临床需求,也日益受到重视^[16]。未来如能更深入地开展协同机制研究,并引入临床数据,考察体外与临床相关性,将对临床联合用药的选择更有指导意义。

[参考文献]

- [1] Christensen BG, Leanza WJ, Beattie TR, et al. Phosphonomycin: structure and synthesis [J]. Science, 1969, 166 (3901): 123-125.
- [2] Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces [J]. Science, 1969, 166 (3901): 122-123.
- [3] Woodyer RD, Shao Z, Thomas PM, et al. Heterologous production of fosfomicin and identification of the minimal biosynthetic gene cluster [J]. Chem Biol, 2006, 13 (11): 1171-1182.
- [4] Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of

- fosfomycin[J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(11): e732 - e739.
- [5] 权菊香, 赖蓓. 磷霉素临床应用的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(20): 2067 - 2069.
- [6] Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, et al. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(2): 359 - 386.
- [7] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 27th edition. CLSI supplement M100[S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.
- [8] Eliopoulos GM, Moellering RC. Antibiotic combinations [M]// Lorian V. *Antibiotics in laboratory medicine*, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991: 432 - 492.
- [9] Odd FC. Synergy, antagonism, and what checkerboard puts between them[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(1): 1.
- [10] Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomycin[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(2): 321 - 347.
- [11] Ferrara A, Dos Santos C, Cimbro M, et al. Effect of different combinations of sparflloxacin, oxacillin, and fosfomycin against methicillin-resistant *Staphylococci*[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1997, 16(7): 535 - 537.
- [12] Evren E, Azap OK, Çolakoglu Ş, et al. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 76(3): 335 - 338.
- [13] Liao Y, Hu GH, Xu YF, et al. Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(3): 1003 - 1010.
- [14] Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, et al. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(6): 363 - 372.
- [15] Bowers DR, Huang V. Emerging issues and treatment strategies in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2016, 18(12): 48.
- [16] Brennan-Krohn T, Truelson KA, Smith KP, et al. Screening for synergistic activity of antimicrobial combinations against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae using inkjet printer-based technology [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(10): 2775 - 2781.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:李耘,薛峰,刘健,等.磷霉素钠体外联合药敏研究[J].中国感染控制杂志,2019,18(2):93-98. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20194310.

Cite this article as:LI Yun, XUE Feng, LIU Jian, et al. In vitro combination antimicrobial susceptibility of fosfomycin sodium[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(2):93-98. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20194310.

• 信息 •

《中华急诊医学杂志》2019 年(第 28 卷)征订启事

《中华急诊医学杂志》是由中华医学会主办、中国科学技术协会主管的,代表我国急诊医学水平的高级学术期刊,覆盖国内所有省、自治区、直辖市,并与国际急诊医学界积极交流。《中华急诊医学杂志》设有述评、专家论坛、基础研究、临床研究、经验交流、院前急救、学科建设、病例报告、综述等栏目,及时报道我国急诊医学最新进展及中华医学会相关信息,内容丰富,信息量大,充分反映了我国急诊医学的特色。

目前,《中华急诊医学杂志》已被国内外多家检索系统收录,2005 年获得中国科协的“自然科学基础性、高科技学术期刊”经费资助,2006 年获得了“中国科协 2006 年精品科技期刊工程”的资助,2007 年获得“中国科协 2007 年精品科技期刊工程延续项目”资助,2008 年获得了“中国科协 2008 年精品科技期刊工程延续项目”资助,2009 年获得了中国科协精品科技期刊示范项目称号;在 2015 年中华医学会第 25 次全国会员代表大会上,荣获优秀期刊称号。在 2014 年 9 月中国科学技术信息研究所主办的“中国科技论文统计结果发布会”上,《中华急诊医学杂志》入选中国精品科技期刊。2018 年《中华急诊医学杂志》荣获中国高校百佳科技期刊称号。

《中华急诊医学杂志》为月刊,大 16K,116 页,每期定价 15.00 元,全年 180.00 元。全国各地邮局订购,邮发代号 32-41。编辑部常年办理邮购。电话:0571-87783951;传真:0571-87783647