·实验研究·

一种进口呋喃妥因药敏纸片试验性能评价

张　戈[1,2],黄晶晶[1,2,3],段思蒙[1,2],张京家[1,2],赵　颖[1,2],徐春英[1,2]
(1 中国医学科学院北京协和医院检验科,北京 100730;2 侵袭性真菌病机制研究与精准诊断北京市重点实验室,北京 100730;3 中国医学科学院北京协和医学院研究生院,北京 100730)

[摘要] **目的**:评估一种进口呋喃妥因药敏纸片产品的检测性能。**方法**:收集北京地区一家三甲医院2016—2017年从临床标本中分离的118株病原菌,包括肠杆菌目细菌61株、葡萄球菌属48株、肠球菌属9株。依照美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)文件M100ED30,对国产和进口呋喃妥因药敏纸片采用纸片扩散法进行体外药物敏感性试验检测,并根据其临床折点进行结果判读,比较2种纸片判读结果的分类一致率(CA)。**结果**:118株病原菌中,有73株对呋喃妥因敏感,4株中介,41株耐药。进口与国产体外药敏实验纸片的分类一致率为100%。**结论**:该呋喃妥因进口药敏实验纸片体外抗菌药物敏感性试验结果可靠,与国产体外药敏实验纸片一致性好,可以满足实验室需求,为临床感染性疾病诊疗提供用药参考。

[关键词] 呋喃妥因;纸片扩散法;尿路感染
[中图分类号] R971.4;R969.4　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)22-2111-05

Evaluation of the performance of one kind of imported nitrofurantoin susceptibility test disk

ZHANG Ge[1,2], HUANG Jing-jing[1,2,3], DUAN Si-meng[1,2], ZHANG Jing-jia[1,2], ZHAO Ying[1,2], XU Chun-ying[1,2]
(1 *Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing* 100730, *China*; 2 *Beijing Key Laboratory for Mechanisms Research and Precision Diagnosis of Invasive Fungal Diseases, Beijing* 100730, *China*; 3 *Graduate School, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing* 100730, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the detection performance of one kind of imported nitrofurantoin susceptibility test disk for antimicrobial susceptibility test by disk diffusion method. **Methods**: A total of 118 strains of pathogenic bacteria were collected from a Class A tertiary comprehensive hospital in Beijing from 2016 to 2017, including 61 isolates of *Enterobacterales*, 48 isolates of *Staphylococcus spp.* and 9 isolates of *Enterococcus spp.* Antimicrobial susceptibility test was performed following Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) documents M100ED30, using disk diffusion method. The differences of susceptibility between domestic disks and imported disks against 118 bacteria strains were detected according to the breakpoints described in CLSI documents M100ED30. The rate of categorical agreement (CA) of susceptibility conducted by the two kinds of disks was calculated. **Results**: Among the 118 isolates, 73, 4 and 41 were categorized as susceptible (S), intermediate

[基金项目] 国家科技基础资源调查专项资助项目:监测调研标准化信息平台与生物资源库建设(2019FY101201)
[作者简介] 张戈,女,初级检验师,主要从事临床医学检验和病原微生物流行病学研究。联系电话:(010)69159747,E-mail:zhangeshero@163.com。
[通讯作者] 赵颖,女,副研究员,主要从事临床医学检验、临床微生物耐药及致病机制研究。联系电话:(010)69159747,E-mail:zhaoying28062806@163.com。

(I), and resistant (R) to nitrofurantoin, respectively. The rate of categorical agreement of susceptibility to nitrofurantoin using imported disks and domestic disks was 100%. **Conclusion**: The results of susceptibility test using imported nitrofurantoin disks are reliable, and consistent with the results by domestic nitrofurantoin disks. Imported nitrofurantoin disk can meet the requirements of clinical laboratory. The test results will provide direct reference data for clinical application for nitrofurantoin in infectious diseases.

[**Key words**] nitrofurantoin; disk diffusion method; urinary tract infection

呋喃妥因为硝基呋喃类抗菌药物，于 1953 年被美国 FDA 批准上市，作为尿路感染（urinary tract infections，UTIs）的一线治疗药物已应用了 60 余年[1]。随着近些年抗菌药物滥用导致耐药病原菌的出现，使部分抗菌药物的耐药率逐年增长[2]。然而值得关注的是呋喃妥因的耐药率并未有明显升高。

微生物体外抗菌药物敏感性试验是获得病原菌药物敏感性结果的最佳手段，为感染性疾病抗菌药物治疗选择提供依据，可以帮助包含 UTIs 患者在内的感染性疾病患者得到更加合理有效的抗菌药物治疗[3]。本研究使用的纸片扩散法是美国临床和实验室标准协会（CLSI）M100ED30 推荐的药物敏感性试验方法[4]，通过该方法对一种进口呋喃妥因药敏纸片产品的性能进行评估，选用国产已上市产品做对照，对 2 种药敏纸片的实验结果一致性进行评估，旨在为临床应用可行性提供基础数据，报道如下。

材料与方法

1 试验材料与分析方法

1.1 菌株来源 收集北京协和医院 2016—2017 年 118 例患者临床标本中的非重复分离株。26 例样本来自尿液、肾周引流液等泌尿系统，其他样本来源于血液等无菌体液和呼吸道、消化道等部位。试验菌株包括肠杆菌目 61 株、葡萄球菌属 48 株、肠球菌属 9 株，涵盖 35 种临床常见的细菌，具体分布见表 1。

表 1 118 株病原菌菌种分布

菌株名称	数量/株
肠杆菌目	61
布氏枸橼酸杆菌	4
产气肠杆菌	4
大肠埃希菌	4
肺炎克雷伯菌	4
弗劳地枸橼酸杆菌	4
摩根摩根菌	4
普通变形杆菌	4
奇异变形杆菌	4
液化沙雷菌	4
黏质沙雷菌	4
克氏枸橼酸杆菌	3
潘氏变形杆菌	3
伤寒沙门菌	3
产酸克雷伯菌	2
雷氏普罗威登斯菌	2
阴沟肠杆菌	2
成团泛菌	1
迟钝爱德华菌	1
蜂房哈夫尼亚菌	1
雷极普罗威登斯菌	1
深红沙雷菌	1
斯氏普罗威登斯菌	1
葡萄球菌属	48
溶血葡萄球菌	7
金黄色葡萄球菌	6
沃氏葡萄球菌	6
路邓葡萄球菌	5
模仿葡萄球菌	5
头状葡萄球菌	5
表皮葡萄球菌	4
人葡萄球菌	4
腐生葡萄球菌	3
施氏葡萄球菌	1
中间葡萄球菌	1
猪葡萄球菌	1
肠球菌属	9
屎肠球菌	5
粪肠球菌	4

1.2 试验材料 进口呋喃妥因药敏实验纸片（Oxoid Limited，英国）和国产呋喃妥因药敏实验纸片（康泰

生物科技有限公司);菌株培养选用玫红酸中国蓝乳糖琼脂平板或哥伦比亚血平板,体外药物敏感性实验选择 Mueller-Hinton(MH)平板(赛默飞世尔生物公司)。

1.3 体外抗菌药物敏感性试验 试验操作依据 CLSI M100ED30 和产品说明书。具体如下:试验菌株与质控菌株(大肠埃希菌 ATCC25922 和金黄色葡萄球菌 ATCC 25923)在 35 ℃条件下培养过夜后,挑取单个菌落于无菌生理盐水配制 0.5 标准麦氏浓度的菌悬液。用棉签蘸取菌悬液,密涂在 MH 平板琼脂表面,用灭菌后的镊子分别夹取 2 种药敏纸片贴在涂布有菌液的表面上,在 35 ℃条件下孵育 16 ~ 18 h。

2 结果分析方法

参照 CLSI M100ED30 的结果判读标准,肠杆菌目、葡萄球菌属、肠球菌属对呋喃妥因的抑菌圈直径判定折点一致,直径≥17 mm 判读为 S(敏感)、15 ~ 16 mm 判读为 I(中介)、≤14 mm 判读为 R(耐药)。对比 2 种药敏纸片的判读结果,分析二者的分类一致率。

结 果

1 一致性分析

纳入研究的 118 株病原菌中,有 73 株对呋喃妥因敏感、4 株中介、41 株耐药,占比分别为 61.86%(73/118),3.39%(4/118),34.75%(41/118)。进口与国产体外药敏实验纸片的实验结果一致,分类一致率为 100%,统计分析结果见表 2。

表 2 118 株病原菌 2 种试剂体外药敏实验检测结果一致性分析

进口药敏纸片			国产药敏纸片		
S(敏感)	I(中介)	R(耐药)	S(敏感)	I(中介)	R(耐药)
73	0	0	73	0	0
0	4	0	0	4	0
0	0	41	0	0	41

2 体外药物敏感性试验结果

肠杆菌目细菌 61 株,其中有 21 株对呋喃妥因敏感、4 株中介、36 株敏感;葡萄球菌属 48 株,全部对呋喃妥因敏感;肠球菌属 9 株,5 株对呋喃妥因敏感,均为粪肠球菌,另 4 株均为对呋喃妥因耐药的屎肠球菌,判读结果汇总见表 3。

表 3 呋喃妥因药敏纸片体外药敏试验结果分布

菌株名称	敏感	中介	耐药	总计
肠杆菌属	21	4	36	61
布氏枸橼酸杆菌	4	0	0	4
大肠埃希菌	4	0	0	4
弗劳地枸橼酸杆菌	4	0	0	4
克氏枸橼酸杆菌	3	0	0	3
产酸克雷伯菌	2	0	0	2
阴沟肠杆菌	2	0	0	2
迟钝爱德华菌	1	0	0	1
蜂房哈夫尼亚菌	1	0	0	1
产气肠杆菌	0	2	2	4
成团泛菌	0	0	1	1
肺炎克雷伯菌	0	2	2	4
雷氏普罗威登斯菌	0	0	3	3
摩根摩根菌	0	0	4	4
潘氏变形杆菌	0	0	3	3
普通变形杆菌	0	0	4	4
奇异变形杆菌	0	0	4	4
伤寒沙门菌	0	0	3	3
深红沙雷菌	0	0	1	1
斯氏普罗威登斯菌	0	0	1	1
液化沙雷菌	0	0	4	4
黏质沙雷菌	0	0	4	4
葡萄球菌属	48	0	0	48
溶血葡萄球菌	7	0	0	7
金黄色葡萄球菌	6	0	0	6
沃氏葡萄球菌	6	0	0	6
路邓葡萄球菌	5	0	0	5
模仿葡萄球菌	5	0	0	5
头状葡萄球菌	5	0	0	5
表皮葡萄球菌	4	0	0	4
人葡萄球菌	4	0	0	4
腐生葡萄球菌	3	0	0	3
施氏葡萄球菌	1	0	0	1
中间葡萄球菌	1	0	0	1
猪葡萄球菌	1	0	0	1
肠球菌属	4	0	5	9
粪肠球菌	4	0	0	4
屎肠球菌	0	0	5	5

2.1 肠杆菌目 纳入研究的肠杆菌目菌株对推荐临床使用的抗生素敏感性结果见表 4。本研究纳入的菌株对亚胺培南等碳青霉烯类药物和阿米卡星敏感率达 100%,对头孢吡肟、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素敏感率超过 80%,对呋喃妥因敏感率为 34.4%。

表 4 肠杆菌目体外药敏试验结果

抗生素名称	数量/株	耐药率/%	中敏/%	敏感率/%
厄他培南	56	0	0	100.0
美洛培南	56	0	0	100.0
阿米卡星	54	0	0	100.0
头孢吡肟	56	0	1.8	98.2
哌拉西林/他唑巴坦	58	3.4	5.2	91.4
头孢他啶	56	8.9	1.8	89.3
庆大霉素	54	13.0	3.7	83.3
左旋氧氟沙星	55	14.5	7.3	78.2
头孢曲松	57	19.3	5.3	75.4
头孢噻肟	58	22.4	5.2	72.4
阿莫西林/克拉维酸	36	22.2	8.3	69.4
复方新诺明	58	29.3	1.7	69.0
环丙沙星	59	25.4	6.8	67.8
头孢呋辛	25	44.0	4.0	52.0
氨苄西林/舒巴坦	39	30.8	20.5	48.7
呋喃妥因	61	59.0	6.6	34.4

2.2 葡萄球菌属及肠球菌属 纳入研究的 48 株葡萄球菌属菌株对呋喃妥因敏感率达 100%。对复方新诺明敏感性较高,达 80%,青霉素耐药性较高,达 79.2%。纳入研究的 9 株肠球菌属菌株,对呋喃妥因敏感率为 44.4%。对万古霉素敏感性较高,达 80%,环丙沙星耐药性较高,达 75%。葡萄球菌属及肠球菌属对推荐临床使用的抗生素敏感性结果见表 5。

表 5 葡萄球菌属及肠球菌属体外药敏试验结果

菌株类型	抗菌药物	数量/株	耐药率/%	中敏/%	敏感率/%
葡萄球菌属	呋喃妥因	48	0	0	100.0
	复方新诺明	45	17.8	2.2	80.0
	左旋氧氟沙星	47	25.5	4.3	70.2
	青霉素 G	48	79.2	0	20.8
肠球菌属	万古霉素	8	0	0	100.0
	呋喃妥因	9	55.6	0	44.4
	青霉素 G	9	66.7	0	33.3
	环丙沙星	8	75.0	0	25.0

讨 论

呋喃妥因通过干扰细菌体内氧化还原酶系统、阻断细菌的代谢过程来发挥作用。其代谢产物通过细菌酶还原而形成,药物原形及其代谢产物均具有抗菌活性,并且酸性条件下活性更强。但是目前每种代谢产物的确切结构和抗菌活性仍不清楚[5]。有研究对 4 807 例患者的 27 项对照试验进行回顾性分析,评估呋喃妥因在短期(≤14 d)治疗 UTIs 时的疗效和毒性。结果显示,短期服用呋喃妥因毒性较轻,主要为肠道毒性[6];长期服用是诱发肺部疾病的主要原因之一。所以应对长期服用的患者每 6 个月进行一次胸部 X 线和肝功能检查,以监测呋喃妥因带来的不良反应[5]。

尿路感染全球流行病学数据显示,社区相关性尿路感染的主要危险因素包括年龄、尿路感染既往病史、性行为和糖尿病;最常见的病原菌为大肠埃希菌,其对呋喃妥因有很低的耐药率[7]。本研究在菌株入组过程中也未收集到耐药的大肠埃希菌,与该流行病学调查的药物敏感性情况相符。碳青霉烯类

药物耐药株未在本研究检出,但值得注意的是碳青霉烯类药物被认为是治疗产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)肠杆菌引起的尿路感染的一线药物,但它们的使用与多重耐药性(multidrug-resistant,MDR)的增加有关,因此有研究建议将呋喃妥因用于非复杂性 UTIs 一线治疗[1]。由于反复感染和 MDR 的出现,复发性尿路感染(recurrent UTIs,rUTIs)也愈加严重。有文献报道氟喹诺酮类药物和复方新诺明由于耐药率高,不用于经验性治疗[8]。

本研究存在一定的局限性,为入组尽可能多的病原菌种类,样本并非全部来源自尿路感染患者,试验结果无法等同流行病学数据。计划今后进一步针对中国尿路感染病原菌的流行病学以及对呋喃妥因的耐药趋势进行探讨。

呋喃妥因进口药敏实验纸片体外抗菌药物敏感性试验结果可靠,与国产体外药敏实验纸片分类一致率为 100%,可以满足实验室需求,为临床感染性疾病诊疗提供用药参考。呋喃妥因作为经典抗菌药物,以其耐药率低、毒性小的特点,仍被各国指南性文件推荐[6]作为尿路感染的一线药物应用于临床。但正因如此,导致呋喃妥因的应用呈明显增长[9],其耐药率未来可能会有所增加,需要临床医生持续关注。

[参 考 文 献]

[1] CONCIA E, BRAGANTINI D, MAZZAFERRI F. Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections[J]. *J Chemother*, 2017, 29(Suppl 1): 19-28.

[2] ALÓS JI. Antibiotic resistance: a global crisis[J]. *Enferm Infect Microbiol Clin*, 2015, 33(10): 692-699.

[3] PIERCE CG, UPPULURI P, TRISTAN AR, *et al*. A simple and reproducible 96-well plate-based method for the formation of fungal biofilms and its application to antifungal susceptibility testing[J]. *Nat Protoc*, 2008, 3(9): 1494-1500.

[4] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. CLSI supplement M100[S]. *Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2020.

[5] WIJMA RA, HUTTNER A, KOCH BCP, *et al*. Review of the pharmacokinetic properties of nitrofurantoin and nitroxoline[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(11): 2916-2926.

[6] GUPTA K, HOOTON TM, NABER KG, *et al*. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the infectious diseases society of America and the European society for microbiology and infectious diseases[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(5): e103-120.

[7] TANDOGDU Z, WAGENLEHNER FM. Global epidemiology of urinary tract infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(1): 73-79.

[8] MOUSSA M, ABOU CHAKRA M, DELLIS A, *et al*. Pharmacotherapeutic advances for recurrent urinary tract infections in women[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(16): 2011-2026.

[9] HUTTNER A, VERHAEGH EM, HARBARTH S, *et al*. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(9): 2456-2464.

编辑:杨青/接受日期:2021-08-07