



CLSI 药物敏感试验分委员会

CLSI 药物敏感试验新闻

Janet A Hindler, MCLS MT(ASCP) F(AAM),
Editor Audrey Schuetz, MD, MPH,

美国临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 宣传工作组 (Outreach Working Group, ORWG) 提供本期通讯, 关注近期药敏试验和报告的一些相关问题。我们将会列出一些新的学习资料的链接, 并提醒你在何处可以找到有关CLSI 抗微生物药物敏感试验 (Antimicrobial Susceptibility Test, AST) 委员会会议内容的信息。

CLSI 2018 AST网络讲座: M100、M02和M07更新

一个半小时的网络讲座将会帮助你看到M100、M02和M07新版本中最新的变动。不要错过向AST顶尖专家直接学习的机会。

可选日期:

2018年2月7日 | 1:00-2:30 下午 美国东部时间

2018年2月8日 | 3:00-4:30 下午 美国东部时间

主持人: Janet A. Hindler, MCLS MT(ASCP) F(AAM)

讲者: Romney M. Humphries, PhD, D(ABMM) Audrey Schuetz, MD, MPH, FCAP

非会员价格: \$99.00。| 获得1.5 PACE®继续教育学分。

会员可享折扣。

现在注册

CLSI AST委员会做什么?

第1版CLSI AST新闻 (第1卷, 第1期, 2016年春) 介绍了CLSI AST委员会组织和运作的细节。

- [此处](#)获得该通讯。
- 了解更多关于将来和以往的会议, 点击[此处](#)。
- CLSI 公开发布会议纪要和总结[进入此处](#)。

有兴趣想成为一名CLSI志愿者? 此处了解更多。

请记住, CLSI AST委员会欢迎关于CLSI文件、学习资料或本通讯的任何层面的建议。

本期内容:

21世纪治愈法案 (The 21st Century Cures Act) ——令人振奋的新闻.....	4
专题文章: 理解药代动力学(PK)和药效学(PD).....	5
病例研究: 血培养阳性样本直接检测 MRSA/MSSA.....	9
最关注的问题: 临床实验室应该何时进行碳青霉烯酶检测试验?	12
呼吸系统疾病和抗生素管理的需求.....	15
社区获得性肺炎相关细菌的抗微生物药物敏感试验.....	18
热点话题——耳念珠菌.....	20

CLSI AST分委员会成员

下列组织的抗微生物药物领域专家代表出席和参与了CLSI AST分委员会的会议, 并帮助宣传CLSI的决议信息和药敏试验问题。

美国临床药学会感染病实践与研究网络 (ACCP INFD PRN)

美国微生物学学会 (ASM)

公共卫生实验室联合会 (APHL)

美国材料与试验学会

美国病理学家学会 (CAP)

欧洲药敏试验委员会 (EUCAST)

美国感染病学会 (IDSA)

儿科感染病学会 (PIDS)

美国医疗保健流行病学学会 (SHEA)

感染病药剂师学会 (SIDP)

敏感性检测企业联合会 (STMA)

更新的CLSI AST文件在这里! 有什么更新呢?

术语变化:

Propionibacterium acnes 改为 *Cutibacterium acnes*

Clostridium difficile 改为 *Clostridioides difficile*

Enterobacter aerogenes 改为 *Klebsiella aerogenes*



M100 第28版

新的折点

头孢他啶-阿维巴坦, 用于肠杆菌科和铜绿假单胞菌
头孢洛扎-他唑巴坦纸片, 用于肠杆菌科
达巴万星, 用于肠球菌属、金黄色葡萄球菌、β-溶血链球菌、草绿色链球菌。

新的建议:

施氏葡萄球菌
肠杆菌科金属β-内酰胺酶eCIM试验

修订的建议:

铜绿假单胞菌mCIM试验
更新的厌氧菌抗生素谱表格(删除改良Hodge试验)

格式修订:

所有的ECVs移动至ECV 附录 G
单独的β-内酰胺联合药物QC表格



M02 第13版和M07 第11版

修订全篇内容以配合M100
修订几个部分的格式以方便使用

新的建议:

检测假中间葡萄球菌和施氏葡萄球菌

修订的建议:

药物分类内的药物总结
革兰阴性β-内酰胺酶的说明
接种物制备的“生长方法 (Growth method)”, 现在名为“肉汤培养法 (broth culture method)”
QC 菌株的保存和传代

加入“可视化”:

纸片扩散法判读指南 (M02)
生长控制和跳孔(M07)

弃用折点的存档

2010年后M100删除的折点及其原因的存档可在[此处](#)获得。
同样地, 2017年后M100删除的方法的存档可在[此处](#)获得。

网络讲座

CLSI会员可免费获得播出后6个月的在线点播网络讲座。

在线点播网络讲座:

- 临床实验室药敏试验和报告实践建议：新药、新折点、新指南（2016年秋）
- 临床和公共卫生角度的关于粘菌素的事实和误区（2016年秋）
- 商品化微生物鉴定和药敏试验系统的验证（2016年夏）

[此处](#)了解更多关于获得在线点播网络讲座。

即将进行的网络讲座:

CLSI 2018 AST 网络讲座: M100, M02, and M07更新

2018年2月7日 | 1:00-2:30 下午 东部（美国）时间
或

2018年2月8日 | 3:00-4:30 下午 东部（美国）时间

肠球菌属药敏试验目前的建议

2018年3月14日 | 1:00-2:00 下午 东部（美国）时间

讲者:

Stella Antonara, PhD D(ABMM)

*Assistant Director, Clinical Microbiology and Immunoserology
Department of Pathology and Laboratory Medicine Nationwide
Children's Hospital, Columbus, OH*

在本期通讯首页了解更多关于网络讲座或[此处注册](#)。

ASM/CLSI 2017 AST 系列网络讲座

ASM 和 CLSI 最近完成了题为“抗微生物敏感性试验综合课程”的系列网络讲座，面向临床实际的技术人员。目前14个项目可在此[处在线获得](#)。

第I部分. 药敏试验、报告和试验验证的基础

抗微生物药物介绍
理解手工药敏试验和其持续的价值
自动化药敏试验介绍
药敏结果报告：有效的临床沟通
药敏试验(ASTs)的质量控制与验证

第II部分. 耐药机制、抗微生物药物管理和感染预防

革兰阳性菌耐药机制和检测：葡萄球菌属
革兰阳性菌耐药机制和检测：肠球菌属/链球菌属
革兰阴性菌耐药机制和检测：肠杆菌科
革兰阴性菌耐药机制和检测：非肠杆菌科
感染预防和管理：超出实验室的意义

第III部分. 特殊药敏试验

苛养菌药敏试验，包括厌氧菌
酵母菌和丝状真菌药敏试验
慢生长和快生长分枝杆菌药敏试验
目前最常见的AST问题答疑：基于案例的方法

重磅消息！CLSI会议举办教育研讨班

Nicole Scangarella-Oman

为配合一月、六月的CISI委员会周会议，ORWG调整了现场教育研讨班时间，时间通常为AST小组委员会工作组会议开始前的周六晚上。

2017年6月于费城举办的研讨班，主题为“抗微生物药物管理的新的成功途径：微生物学实验室的作用”。临床微生物学实验室在抗微生物药物管理项目的成功实施、影响和执行等方面发挥着关键作用，最终目标是改善患者诊疗。本次研讨会的一些重点主题包括：医院、长期护理机构以及门诊的抗微生物药物管理，快速诊断和报告解读的作用，以及抗生素谱（antibiogram）在抗微生物药物管理中的作用。

下一届研讨会主题为“流行病学界值（Epidemiological Cutoff Values, ECVs）：发展与应用”将于2018年1月27日在德克萨斯州的达拉斯举行。

历届研讨会的幻灯片可[从这里](#)获得。

未来的 CLSI 药敏会议！

2018年1月25-30日

美国 德克萨斯州 达拉斯市

2018年5月31日-6月5日

美国 加利福尼亚州 圣地亚哥市

21世纪治愈法案（The 21st Century Cures Act）——令人振奋的新闻

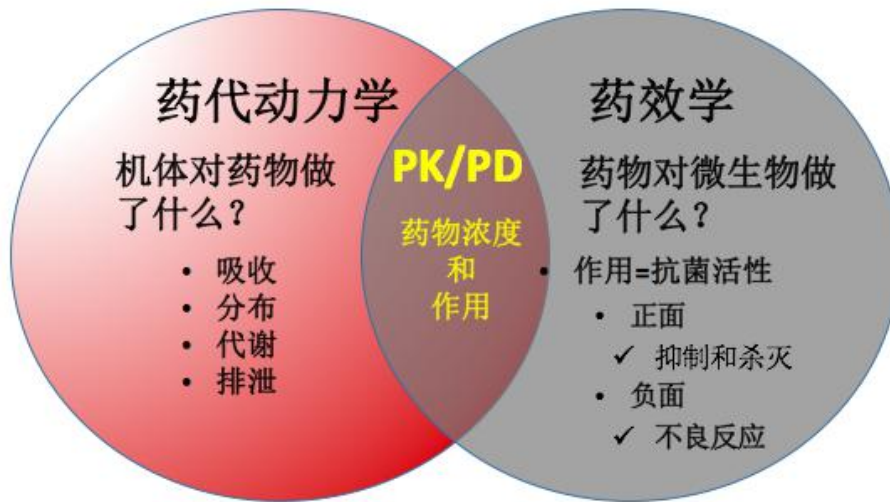
在本时事通讯的最后章节，我们阐述了《21世纪治愈法案》的细节。作为符合《21世纪治愈法案》细则的一部分，2017年12月13日FDA在网站上发布了抗微生物药物敏感性试验解释标准，其中包括对许多CLSI的纸片扩散法及最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration, MIC）法解释标准（亦称为折点）的认可。这是CLSI和FDA的一项重大成果。两个团队的成员均为实现该目标而辛勤工作，我们赞扬他们的努力！我们强烈建议您登陆网站关注这一进展，这一部分将会在年度网络研讨会中解释更多细节。

译者按：本段第一句，last issue是否有误？该法案在此提到，是前半部分，不在最后。

理解药代动力学 (Pharmacokinetics, PK) 和药效学 (Pharmacodynamics, PD)

Patricia J. Simner, Johns Hopkins Medicine 和 Linda Miller, CMID Pharma Consulting

图1: 药代动力学和药效动力学的相互作用



微生物学工作人员执行抗微生物药物敏感性试验 (Antimicrobial Susceptibility Test, AST), 可能已经听过药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 和药效学 (pharmacodynamics, PD) 这两个术语。抗微生物药物的PK和PD参数用于优化抗微生物药物给药剂量, 从而在使疗效最大化的同时对患者的毒性最小 (见图1)。PK/PD在确定折点过程中也至关重要。折点是判断患者分离株最低抑菌浓度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) 的标准。折点用于对一个菌株的MIC进行分类, 如“敏感”、“中介”、“剂量依赖性敏感”、“非敏感”或者“耐药”。CLSI建立折点时, 采用以下不同的界值 (cut-offs):

- 野生型 (wild-type, WT) 菌株 (这些菌株通常对药物缺乏耐药机制) 的MICs提供**流行病学界值 (epidemiological cutoff value, ECV)**
- 动物或体外PK/PD模型提供**非临床PK/PD界值(cutoff)**
- 临床试验中患者的PK/PD临床暴露应答 (clinical exposure response, CER) 数据提供**CER界值**
- 通过临床试验获得的MIC成功/失败的数据提供的**临床界值**

这四类界值 (cutoff) 随后用来建立折点, 临床微生物学工作人员可基于折点与最低抑菌浓度 (MICs) 为临床医生提供敏感性报告。以药物—微生物组合为基础, 折点数据用以解释MIC数值并于M100文件公布——即《抗微生物药物敏感性试验执行标准》。本文目的在于提供PK和PD的一个基本概述及进行抗微生物药物敏感性试验时对实验室工作人员的含义。

临床实验室对于药代动力学需要知道什么?

PK回答了“机体对药物做了什么”这个问题, PK研究评估药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄。这些参数通常通过检测健康志愿者血中和其他体液 (如, 脑脊液) 中可达到的药物水平获得。大部分抗微生物药物与蛋白相结合, 不同药物结合率从30%到95%不等。虽然PK可通过检测总药物浓度获得, 但只有非结合 (游离) 药物对细菌病原体有活性。因此, 非结合 (游离) 药物浓度通常用以评估PK进而用以建立折点或确定剂量。

什么是药效学?

另一方面, PD是对随着时间进展的非结合药物浓度与对微生物的抗微生物作用结果关系的研究。PD回答了“药物对微生物做了什么?”这个问题。理想条件下, 抗微生物药物的作用是消灭感染病原体而对患者无不良作用。基于体外的PD药物作用效果, 抗微生物药物大体分为三类: 1) 时间依赖, 2) 浓度依赖, 以及3) 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 与MIC的比值 (见图2):

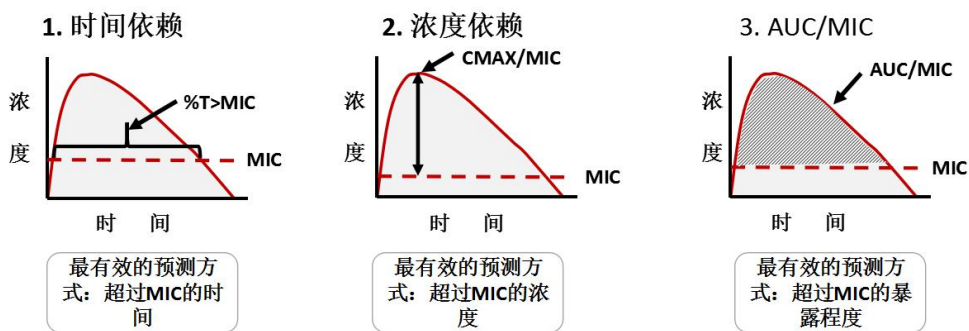
1. 时间依赖型杀菌作用:

- 归类于时间依赖性型的抗微生物药物, 可有效杀死病原体所要求的药物浓度超过MIC的时间占到给药时间间隔的一定比例以上。
- 通常, 对于一个特定病原体来说, 一旦“超过MIC的时间”达标, 超出标准治疗剂量增加游离抗微生物药物的血药浓度并不能增加杀灭该分离株的效果。
- 时间依赖型抗微生物药物例如青霉素、头孢菌素、碳青霉烯类和氨曲南。

2. 浓度依赖型杀菌作用:

- 浓度依赖型抗微生物药物, 可通过增加药物的血清浓度来增强杀菌作用。
- 这类药物可通过在感染部位使药物达到最大安全浓度来优化杀菌活性 (例如, 对于氨基糖苷类药物, 浓度可达到MIC的10倍)。
- 浓度依赖型抗微生物药物例如氨基糖苷类和达托霉素。

图2: 药效学分类



三张图中, “时间”为给药时间间隔; “浓度”为给药后患者血液中随时间而改变的药物量; 时间0处开始给抗微生物药物, 浓度增加然后下降, 并在特定时间进行后续给药。

缩写: %T > MIC, 患者体内血药浓度超过MIC的保持时间; C_{MAX}, 在给药间隔期间达到的最高 (最大) 药物浓度; AUC, 曲线下面积, 通过检测药物浓度保持在MIC以上的时间长度以及在此期间达到的药物总浓度计算。不连续的水平MIC线是指抗微生物药物—微生物组合的敏感折点。

3. 曲线下面积 (AUC) /MIC值:

- 该组中抗微生物药物的效果取决于24小时内超过该微生物MIC的药物总浓度 (即, 曲线下面积[AUC] 0-24)。
- AUC / MIC抗微生物药物如氟喹诺酮类、万古霉素。

如何应用PK和PD确定折点?

将药物对某一微生物的MIC值与感染部位中可达到但未结合的药物浓度进行比较, 最常见于血液。应用动物或体外感染模型来确定PK/PD参数及该参数大小 (即% T>MIC, cMAX/MIC, 或AUC/MIC [见图 2]), 这些参数与疗效最相关。一般来说, “敏感”折点设置在最大MIC处, 此时在使用标准剂量的人群中约90%的患者可达到疗效的PK/PD靶值。如上所述, 其它信息包括流行病学界值、CER界值、临床界值也用于确定药物—微生物组合的折点。

将所有结合起来——示例: CLSI如何应用PK和PD数据来建立肠杆菌科的头孢他啶折点

目前我们已经理解了PK和PD的意义, 让我们通过示例来回顾一下——肠杆菌科的头孢他啶折点的建立。在确定折点时, 将群体药代动力学和蒙特卡罗模拟法与模型或临床试验中与疗效相关的PK/PD靶值联合。蒙特卡罗模拟法是一种统计工具, 可以利用一个有限的数据集来预测患者群体达到PK/PD目标的可能性。通常, 该目标是至少达到90%的靶值。抗微生物药物的人体PK值因人而异 (即随着时间的推移, 药物在体内吸收、分布、代谢和排泄)。蒙特卡罗模拟法用于合并患者人群中预期对某种抗生素可能变异性, 以及模拟在不同MIC值达到疗效目标的可能性。

图3: PK/PD达标概率百分比

头孢他啶1g q8h和Sentry 2002 大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌的MIC分布

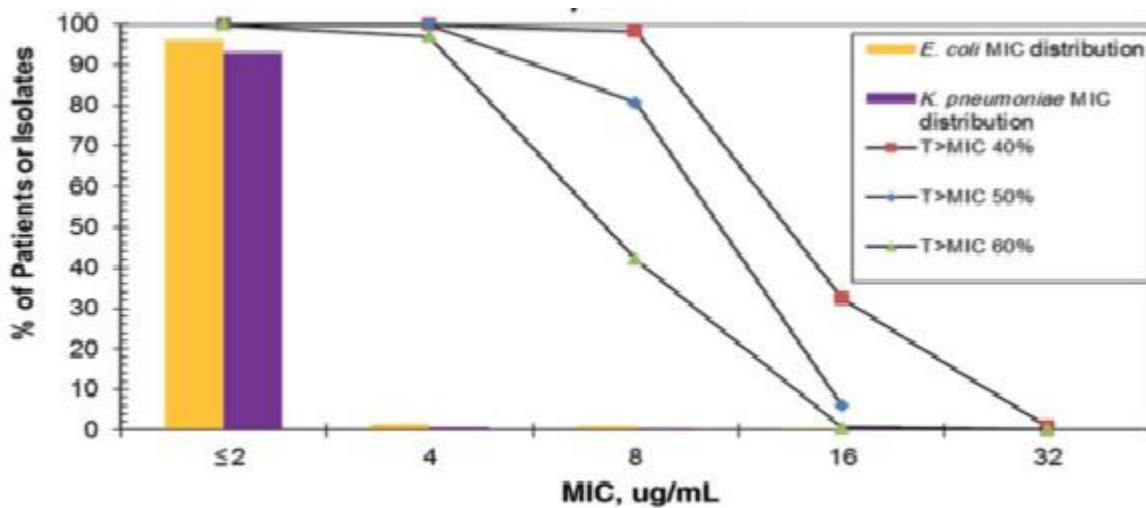


图3根据蒙特卡罗模拟法建立的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌头孢他啶MIC分布模型。CLSI应用这些数据帮助确定头孢他啶的临床折点。该图表明头孢他啶以每8小时静脉给药1g时, 对于T>MIC分别为40%、50%和60%的目标, 超过90%的患者人群目标实现率 (图上的黑线) 均可达到4 μg/mL的MIC。在MIC为8 μg/mL时, 只有较低阈值的T>MIC达到40%的目标时方有90%的目标实现率。动物模型表明, 对于头孢菌素与肠杆菌科来说, 只有超过MIC50%的时间才能达到疗效。因此, 当头孢他啶静脉给药1g/8h时, 至少90%患者的最大MIC预计将达到50%T>MIC目标 (MIC=4 μg/mL)。因此, 非临床PK/PD界值为4 μg/mL。如前文所述, CLSI还评价了其它可用数据 (比如流行病学界值、临床界值和临床暴露反应界值) 来设置折点。在对所有相关数据进行评估后, CLSI将头孢他啶与肠杆菌科的敏感折点设置为≤4 μg/mL。

推荐阅读:

- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*. 2007;44(4):79-86.
- Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:893-898.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1-12.
- Dudley MN, Ambrose PG, Bhavnani SM, Craig WA, Ferraro MJ, Jones RN; Antimicrobial Susceptibility Testing Subcommittee of the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1301-1309.
- Levison ME and Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23:791-815.
- Mouton JW, Brown DFJ, Apfalter P, Canton R, Giske CG, Ivanova M, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E37-E45.
- Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clin Ther*. 2016;38:1930-1947.
- Quintiliani R. Using pharmacodynamic and pharmacokinetic concepts to optimize treatment of infectious diseases. *Infect Med*. 2004;21:219-233.
- Turnidge JD. Susceptibility Test Methods: General Considerations. In: Jorgensen JH and Pfaller MA eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th Edition. Washington, DC: ASM Press, 2015:1246-1252.

病例研究

血培养阳性样本直接检测MRSA/MSSA

April Abbott 和 Jennifer Dien Bard, 洛杉矶儿童医院

一名十四岁女子因呕吐发烧被送往急诊室。一周前, 该病人在门诊就诊并诊断为病毒性呼吸道疾病, 且病情逐渐加重。目前, 医生考虑病人可能患有细菌性肺炎和脓毒症; 因此送检了血培养和痰培养。培养12小时后, 第一次血培养阳性, 革兰染色为成堆排列的阳性球菌。根据实验室操作规程, 直接对阳性血培养物进行多重分子分析 (multiplex molecular assay), 以提供早期鉴定和抗微生物药物敏感信息。分子检测的结果示于图1的初步报告中。

图1: 直接对阳性血培养物进行初步检测

<p>血培养 采样时间: 2018年1月2日 10:30上午 接收时间: 2018年1月2日 11:45上午</p> <p>2018年1月3日 6:15 上午 初级报告: G+球菌, 成堆</p> <p>2018年1月3日 9:00上午 分子检测初级报告: 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌, 进一步的敏感性结果如下</p> <p>2018年1月4日 7:18 上午 修正后的(初级)报告: 1. 甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌。进一步的药敏报告见如下(报告) 2. 溶血葡萄球菌, 可疑污染</p> <p>2018年1月6日 5:10 上午 修正后的(终级)报告: 1. 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 2. 甲氧西林耐药溶血葡萄球菌, 可疑污染</p>	<p>分子分析结果:</p> <table border="0"> <tr><td>葡萄球菌属</td><td>检测到</td></tr> <tr><td>表皮葡萄球菌</td><td>未检测到</td></tr> <tr><td>金黄色葡萄球菌</td><td>检测到</td></tr> <tr><td>路邓葡萄球菌</td><td>未检测到</td></tr> <tr><td>链球菌属</td><td>未检测到</td></tr> <tr><td>无乳链球菌</td><td>未检测到</td></tr> <tr><td>肺炎链球菌</td><td>未检测到</td></tr> <tr><td>化脓链球菌</td><td>未检测到</td></tr> <tr><td>粪肠球菌</td><td>未检测到</td></tr> <tr><td>屎肠球菌</td><td>未检测到</td></tr> <tr><td><i>mecA</i></td><td>检测到</td></tr> <tr><td><i>vanA/B</i></td><td>未检测到</td></tr> </table> <p>1.金黄色葡萄球菌</p> <table border="0"> <tr><td></td><td>MIC (µg/ml)</td></tr> <tr><td>克林霉素</td><td>≤0.5S</td></tr> <tr><td>达托霉素</td><td>≤0.5S</td></tr> <tr><td>利奈唑胺</td><td>≤0.5S</td></tr> <tr><td>苯唑西林</td><td>≤2S</td></tr> <tr><td>甲氧苄啶磺胺甲噁唑</td><td>≤1/20S</td></tr> <tr><td>万古霉素</td><td>≤1S</td></tr> </table> <p>2.溶血葡萄球菌</p> <table border="0"> <tr><td></td><td>MIC (µg/ml)</td></tr> <tr><td>克林霉素</td><td>>4R</td></tr> <tr><td>达托霉素</td><td>≤0.5S</td></tr> <tr><td>利奈唑胺</td><td>≤0.5S</td></tr> <tr><td>苯唑西林</td><td>>4R</td></tr> <tr><td>甲氧苄啶磺胺甲噁唑</td><td>≤ 1/20 S</td></tr> <tr><td>万古霉素</td><td>≤1S</td></tr> </table>	葡萄球菌属	检测到	表皮葡萄球菌	未检测到	金黄色葡萄球菌	检测到	路邓葡萄球菌	未检测到	链球菌属	未检测到	无乳链球菌	未检测到	肺炎链球菌	未检测到	化脓链球菌	未检测到	粪肠球菌	未检测到	屎肠球菌	未检测到	<i>mecA</i>	检测到	<i>vanA/B</i>	未检测到		MIC (µg/ml)	克林霉素	≤0.5S	达托霉素	≤0.5S	利奈唑胺	≤0.5S	苯唑西林	≤2S	甲氧苄啶磺胺甲噁唑	≤1/20S	万古霉素	≤1S		MIC (µg/ml)	克林霉素	>4R	达托霉素	≤0.5S	利奈唑胺	≤0.5S	苯唑西林	>4R	甲氧苄啶磺胺甲噁唑	≤ 1/20 S	万古霉素	≤1S
葡萄球菌属	检测到																																																				
表皮葡萄球菌	未检测到																																																				
金黄色葡萄球菌	检测到																																																				
路邓葡萄球菌	未检测到																																																				
链球菌属	未检测到																																																				
无乳链球菌	未检测到																																																				
肺炎链球菌	未检测到																																																				
化脓链球菌	未检测到																																																				
粪肠球菌	未检测到																																																				
屎肠球菌	未检测到																																																				
<i>mecA</i>	检测到																																																				
<i>vanA/B</i>	未检测到																																																				
	MIC (µg/ml)																																																				
克林霉素	≤0.5S																																																				
达托霉素	≤0.5S																																																				
利奈唑胺	≤0.5S																																																				
苯唑西林	≤2S																																																				
甲氧苄啶磺胺甲噁唑	≤1/20S																																																				
万古霉素	≤1S																																																				
	MIC (µg/ml)																																																				
克林霉素	>4R																																																				
达托霉素	≤0.5S																																																				
利奈唑胺	≤0.5S																																																				
苯唑西林	>4R																																																				
甲氧苄啶磺胺甲噁唑	≤ 1/20 S																																																				
万古霉素	≤1S																																																				

病例研究

血培养阳性样本直接检测MRSA/MSSA

分子检验结果（见图1）表明存在金黄色葡萄球菌、葡萄球菌属以及*mecA*基因。由于检测到了*mecA*，实验室报告结果为甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）。次日，固体培养基上长出两种菌落形态，质谱（MALDI TOF MS）鉴定为金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌。

初步报告经修正后纳入凝固酶阴性葡萄球菌（溶血葡萄球菌）。商业检测系统对金黄色葡萄球菌分离株进行抗微生物药物敏感试验（AST）。约18小时后，金黄色葡萄球菌分离株的AST结果显示苯唑西林最低抑菌浓度(MIC)≤2 μg/ml (S)。经头孢西丁纸片扩散法筛查确定金黄色葡萄球菌分离株为甲氧西林敏感。通过玻片法凝固酶试验确定该分离株为金黄色葡萄球菌。溶血葡萄球菌的AST显示苯唑西林MIC>4 μg/ml (R)。再次修正报告为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）和甲氧西林耐药的溶血葡萄球菌（见图2）。告知医生修正后的报告，因为仅需要覆盖金黄色葡萄球菌的抗微生物药物，所以治疗方案从万古霉素降至头孢唑林。微生物学主任要求进行调查以明确错误如何发生。调查结果如下。

血培养分子多重测定的结果与培养法具有高度一致性，特别是在单独微生物感染的情况下。相比之下，当阳性血培养为多种微生物时则会出现错误结果和较低的一致性。在多种血培养微生物中进行多重测定的最大局限在于具有较高细菌载量的微生物可能会控制并阻止其它目标被检测到，或一个目标微生物的负载量可能低于检测极限。在这里描述的示例，出现差异是因为血培养被认为是单一微生物，*mecA*被假定在金黄色葡萄球菌中表达，而它实际上在溶血葡萄球菌中表达。这是由于当金黄色葡萄球菌存在时，不仅可以检测到“金黄色葡萄球菌”，还可以检测到“葡萄球菌属”。因此，结果可解释为单独的金黄色葡萄球菌或金黄色葡萄球菌和其他单独的葡萄球菌混合物。这也适用于表皮葡萄球菌和路登葡萄球菌。造成这种差异的另一个原因（如果标本中没有葡萄球菌的混合物）可能是存在葡萄球菌盒式染色体改变，而导致了所谓的“缺失现象”，这会导致检测出*mecA*，尽管其表型检测敏感。在这种情况下，如果差异分析无解决方案，则MRSA报告将会作为最终结果。

如果示例反过来，MRSA和另一种葡萄球菌的血培养中未能检测出*mecA*，*mecA*基因的假阴性报告可能是由于两种分离菌株的高靶向表达。在病毒性呼吸道感染—主要是流感之后，金黄色葡萄球菌作为继发脓毒症和二重感染的原因具有高死亡率；因此，快速区分MRSA和MSSA以给予适当治疗措施对于患者的康复至关重要。实验室必须了解所进行的各项检测的局限性，并且具有快速解决检测问题的能力，尤其是当它们会影响抗微生物药物治疗时。

最佳实践要点：

- 表型敏感性试验用于确认阳性血培养物分子检测分析的存在或缺失的耐药基因。
- 在敏感性结果不一致的情况下必须要明确鉴定分离菌株。
- 如果在这种情况下，仍未解决差异性，则报告MRSA。

CLSI在此提供了一个表格来帮助实验室人员调查结果敏感性差异，并指导他们当MRSA的分子检测和表型检测之间存在不一致时，该如何报告最终结果。如果金黄色葡萄球菌中*mecA*的存在或缺失与头孢西丁和/或苯唑西林结果相矛盾，则应重复鉴定和敏感性检测，仔细筛选在琼脂平板上生长的细菌以排除混合生长。另一种方案是在分离的菌落中进行其他分子检测用于筛选*mecA*。如果不一致未得到解决，建议将该分离菌株报告为MRSA，以确保达到适当的覆盖抗微生物药物范围。在此病例中，通过确认甲氧西林耐药的溶血葡萄球菌解决了不一致问题，因此，初步的MRSA报告被修订为MSSA。本示例中不一致的处理策略，对于在肠球菌属中检测*vanA/B*基因筛选万古霉素耐药性同样适用。

病例研究

血培养阳性样本直接检测MRSA/MSSA

参考文献

- ¹ Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Ozenci V. Clinical evaluation of the FilmArray blood culture identification panel in identification of bacteria and yeasts from positive blood culture bottles. *J. Clin Microbiol.* 2013;51(12):4130-4136.
- ² Mestas J, Polanco CM, Felsenstein S, Dien Bard J. Performance of the Verigene Gram-positive blood culture assay for direct detection of Gram-positive organisms and resistance markers in a pediatric hospital. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):283-287.
- ³ Martinez RM, Bauerle ER, Fang FC, Butler-Wu SM. Evaluation of three rapid diagnostic methods for direct identification of microorganisms in positive blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2521-2529.

最关注的问题——临床实验室应该何时进行碳青霉烯酶检测试验?

Lars Westblade

碳青霉烯类耐药是最受关注的抗微生物药物耐药之一, 尤其是在肠杆菌科、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌中。^{1,2}对碳青霉烯类明显耐药的细菌可分为两类1) 产碳青霉烯酶的细菌(carbapenemase-producing organisms, CPO)——水解碳青霉烯类 β -内酰胺环的酶, 2) 非产碳青霉烯类的耐药菌(non-CP-CRO), 由于头孢菌素酶(ESBL和AmpC)的表达与细胞通透性缺陷偶联, 导致对碳青霉烯类的敏感性降低。³与non-CP-CRO不同的是, CPO相关的基因很容易转移到革兰阴性菌中, 因为这些基因通常位于可移动的遗传片段(例如质粒)上, 从而增加了更广泛传播的可能性。⁴

译者按: 之前阅读文献的印象, cephalosporinases只包括AmpC酶。此处包括ESBLs。

碳青霉烯酶根据其氨基酸序列分为三类: Ambler 分类A、B或D。A类(例如, KPC)和D类(例如, OXA-48-型)酶具有丝氨酸水解机制, 而B类碳青霉烯酶(如NDM、IMP、VIM)是金属- β -内酰胺酶, 需要一两个锌离子来催化活性。⁵KPC在美国、以色列、南美和一些欧洲和亚洲国家流行, 而OXA-48型和NDM酶在北非/欧洲和亚洲占主导地位。⁶然而, 由于广泛的国际旅行和医疗服务, 特定的耐药机制与某一特定地区或国家之间的联系并不确定, 而且可能会发生变化。⁷

临床实验室有许多表型和基因型碳青霉烯酶检测试验(carbapenemase detection tests, CDT)可供使用(见表1)。^{2,4}典型情况下, 表型方法是检测培养中细菌的碳青霉烯酶活性, 而基因型方法可在临床标本(例如, 阳性血培养或直肠拭子)或从培养中分离的细菌中直接检测碳青霉烯酶基因。CLSI不建议针对常规患者诊疗来区分non-CP-CRO和CPO, 但目前尚未实施CLSI肠杆菌科碳青霉烯类折点的实验室除外。⁸要在面对当下实验室面临的日益严峻的挑战时, 为什么临床微生物学家要考虑CDT? 降低运营成本, 缺乏测试费用补偿, 以及该行业的人才短缺, 而且不仅如此。

表1. 现有表型和基因型CDT的筛选(基于文献并有调整^{1,2,4})

试验(制造商)	方法	标本类型	报告时间 (从开始试验到出结果的时间)	检测的碳青霉烯酶基因	法规管理
表型 CDT					
Carba NP	亚胺培南水解显色指示剂	肠杆菌科或铜绿假单胞菌的分离株	当天	不适用	美国食品和药物管理局(FDA)核准的商业版
改良碳青霉烯类灭活试验 mCIM	CPO试验菌株与美罗培南纸片共同孵育, 之后看美罗培南纸片周围, 碳青霉烯类敏感的指示菌株的生长	肠杆菌科或铜绿假单胞菌分离株	第二天	不适用	实验室自建项目LDT
加EDTA的改良碳青霉烯类灭活试验 eCIM	在EDTA存在和不存在条件下, CPO试验菌株与美罗培南纸片共同孵育, 之后看美罗培南纸片周围, 碳青霉烯类敏感的指示菌株的生长	肠杆菌科分离株(mCIM的改良, 可以区分丝氨酸型碳青霉烯酶与金属碳青霉烯酶)	第二天	不适用	实验室自建项目LDT

最关注的问题——临床实验室应该何时进行碳青霉烯酶检测试验? (续)

表1. 现有表型和基因型CDT的筛选(基于文献并有调整^{1,2,4}) (续)

试验 (制造商)	方法	标本类型	报告时间 (从开始试验到出 结果的时间)	检测的碳青霉烯酶 基因	法规管理
表型 CDT					
MALDI-TOF MS	检测碳青霉烯类降解产 物	细菌分离株	当日	不适用	实验室自建项目LDT
基因型 CDT					
FilmArray® 血培养 鉴定盘 (BioFire Diagnostics)	PCR	GNR阳性血培养肉汤	当日	^a <i>bla</i> _{KPC}	FDA核准
Verigene® 革 兰阴性血培养 检测 (Luminex Corporation)	芯片	GNR阳性血培养肉汤	当日	^b <i>bla</i> _{IMP} <i>bla</i> _{KPC} <i>bla</i> _{NDM} <i>bla</i> _{OXA-48} <i>bla</i> _{VTM}	FDA核准
GeneXpert® Carba-R (Cepheid)	PCR	直肠拭子, 肠杆菌科、 铜绿假单胞菌、鲍曼不 动杆菌的分离株	当日	^c <i>bla</i> _{IMP} <i>bla</i> _{KPC} <i>bla</i> _{NDM} <i>bla</i> _{OXA-48} <i>bla</i> _{VTM}	FDA核准

缩略语: CPO 产碳青霉烯酶细菌; EDTA, 乙二胺四乙酸; GNR, 革兰阴性杆菌; LDT, 实验室自建项目; MALDI-TOF MS, 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱。
a KPC耐药基因仅在以下几种微生物中发现: 鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌、变形杆菌属、铜绿假单胞菌、粘质沙雷菌。
b 下列菌种细菌检测到时才报告耐碳青霉烯酶基因: 不动杆菌属、枸橼酸杆菌属、肠杆菌属、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌, 产酸克雷伯菌, 铜绿假单胞菌, 变形杆菌属, 粘质沙雷菌。
c Carba-R系统不进行微生物鉴定, 只对碳青霉烯酶基因进行分子检测。

首先, 如上文所述, 如果临床实验室没有执行现有的肠杆菌科CLSI碳青霉烯折点, 当肠杆菌科细菌对厄他培南的最低抑菌浓度(MIC)为2 μ g/mL, 或对亚胺培南或美罗培南最低抑菌浓度为2-4 μ g/mL时, 应进行CDT检查。¹因此, 实验室应该努力利用现有的折点来准确识别碳青霉烯类的耐药性。

其次, 控制CPO的传播, 特别是产碳青霉烯酶的耐碳青霉烯类肠杆菌科(carbapenemase-producing-carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CP-CRE), 在医疗机构内是至关重要的。然而, 这是很有挑战性的, 因为许多CPO感染的患者最初是通过常规的药敏试验(AST)来确诊的, 而这些检测可能会要等五天后拿到报告。诊断培养的CPO仅代表了CPO病人的“冰山一角”。因此, 一些机构已经开始对CPO进行监测(特别是在免疫抑制患者群体中), 方法包括有或没有CDT的选择性和鉴定性培养基, 加或不加分子检测方法。快速CDT为筛查CPO定植提供了及时实施感染控制干预措施的机会, 从而减少了CPO的传播。²同样, 检测和区分碳青霉烯酶的快速CDT可在暴发期间鉴别相关病例。

最后, 对碳青霉烯类耐药菌的感染, 特别是血流感染, 仍然很难治疗, 并且死亡率高得令人无法接受。^{1,2}快速鉴别血培养阳性标本中细菌的诊断技术, 可通过早期与传染病专家协商和及时实施有效的经验性治疗来改善患者的预后。事实上, 咨询传染病专家与金黄色葡萄球菌血流感染患者³的良好预后有关, 并且可能会因为CPO而使侵袭性感染患者受益。更为重要的是, 新型抗CPO的抗微生物药物往往依赖于碳青霉烯酶的类型, 而在常规药敏结果之前可支持使用这些药物进行经验性治疗。比如, 大多数KPC和一些OXA-48型产毒菌株对头孢他啶—阿维巴坦敏感, 但这种药物对产生金属 β -内酰胺酶的菌株没有活性。^{1,2}

最关注的问题——临床实验室应该何时进行碳青霉烯酶检测试验? (续)

总之, 一个机构的当地CPO患病率和病人数量将在很大程度上决定采用CDT的经济和临床效益。临床微生物学家应积极聘请传染病感控预防专家并采纳其抗微生物药物管理方案, 以确定进行这种检测的必要性、方法和频率。因此, 出于上述原因, 强烈鼓励临床微生物学实验室采用或随时获得某种形式的CDT, 以便在其机构中准确检测CPO。此外, 如上文所述, 强烈鼓励所有实验室使用目前CLSI推荐的碳青霉烯类折点。

参考文献

- 1 Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, Westblade LF. Carbapenemase-producing organisms: A global scourge. *Clin Infect Dis*. 2017;Oct 16. doi: 10.1093/cid/cix893. [Epub ahead of print].
- 2 Banerjee R, Humphries R. Clinical and laboratory considerations for the rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):427-439.
- 3 Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):440-458.
- 4 Lutgring JD, Limbago BM. The problem of carbapenem-producing-carbapenem-resistant-Enterobacteriaceae detection. *J Clin Microbiol*. 2016;54(3):529-534.
- 5 CLSI. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 28th ed. CLSI supplement M100, 28th Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- 6 Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1000-1008.

呼吸系统疾病和抗生素管理的要求

Angella Charnot-Katsikas

正值呼吸系统疾病高发季节! 节日庆典和亲吻远近亲朋会带来一系列呼吸系统疾病。随之而来的是大量的抗生素。事实上, 呼吸道感染是抗生素使用和过度使用的主要临床指征^[1]。研究表明, 高达75%的急性上呼吸道感染病人都使用了抗生素; 此外, 超过60%的疗程选择了广谱抗生素, 而多达三分之二的处方是不合理的^[2]。2017年11月世界抗生素认识周旨在提高人们对合理应用抗生素重要性的认识。很显然合理应用抗生素首先从呼吸道系统疾病做起。

译者按: 第一句'Tis the Season!中, 'Tis是莎士比亚时代诗歌用于。即it is。

针对呼吸系统感染的抗生素管理可以通过多种方式进行, 而临床微生物学实验室在这方面可以发挥关键作用。例如, 在许多临床实验室里, 使用复合板条检测一系列呼吸道病原体是很常见的。人们期望通过这些板条提供的快速结果来提高抗生素管理能力。如果病人感染了诸如流感病毒或呼吸道合胞病毒等病毒, 几乎立即就会知道, 他或她将不会因这种病毒感染而使用抗生素治疗。有时这是正确的, 但在快速检测报告了病毒引起疾病后, 患者仍然继续使用抗生素^[3]。一些研究表明使用快速板条可有效缩短抗生素应用时间^[4]。其他几个益处包括降低住院率和缩短住院时间。然而也有结果相反的报道。Shiley等人发现, 在131名诊断出有病毒性呼吸道感染成年患者中, 只有6人(4.6%)停止使用抗生素; 作者分析这部分是由于医生考虑合并了细菌感染^[5]。这并非总是不合理的, 因为有研究表明, 需要住院治疗的社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)病例中细菌合并病毒感染的比例可从3-82%不等。这个范围很广, 部分原因是病原体总体检测率的差异^[6]。当然, 必须注意的是, 在不需要住院治疗的非重症患者中, 细菌和病毒的合并感染率可能更低。

在最近一项评价快速诊断研究中(2小时内可获得结果), Gelfer等人观察到, 当检测到的病毒病原体与较低的降钙素原水平一致时, 则抗生素治疗时间就相应减少; 然而, 在18名病毒感染的住院病人中仅有4人(22%)停止使用抗生素^[7]。在这项研究中, 作者强调了与临床医生或抗生素管理者进行实时沟通的必要性。

表1提供了实验室可采取的办法来帮助控制对病毒性呼吸道感染过度使用抗生素。提供快速检测很重要, 但同样重要的是与临床医生快速沟通和确认结果, 以便制订有意义的决策和病人全方位诊疗。此外, 实验室应该对其所服务的人群能够提供最好的检测, 这种检测不仅快速而且适当。实现这种目标的一种合适的方法是提供复合检测以及目标检测。例如广泛的复合检测可能适用于免疫功能低下的患者和住院患者, 特别是在可传播的病毒低流行期间, 如流感病毒。另一方面, 当流感流行和社区已知流行病毒株时, 门诊病人有时也会受益于目标检测。任何情况下检测病毒性疾病都可能会避免不必要的抗生素使用。

为此, 实验室也可以定期与临床医生分享呼吸道病原体的检测结果(见图1)。这样, 临床医生就知道哪些病原体在其特定的人群中传播和流行, 这可以帮助他们在检测和管理方面做出更明智的决定。此外要有据合理选用抗生素。如果临床医生意识到使用抗生素要提供正当理由, 他们会为可能或确认的病毒感染慎重考虑开出抗生素。例如, 若无证据表明感染是由细菌引起时, 临床医生则必须证明选用抗生素是合理的, 因此他们可能会更加理智地为不复杂的上呼吸道感染如咽炎开具抗生素。最后, 实验室、临床医生、抗微生物药物管理人员和患者之间的多种策略和开放沟通方式对改善抗微生物药物管理工作效果是很有必要的。

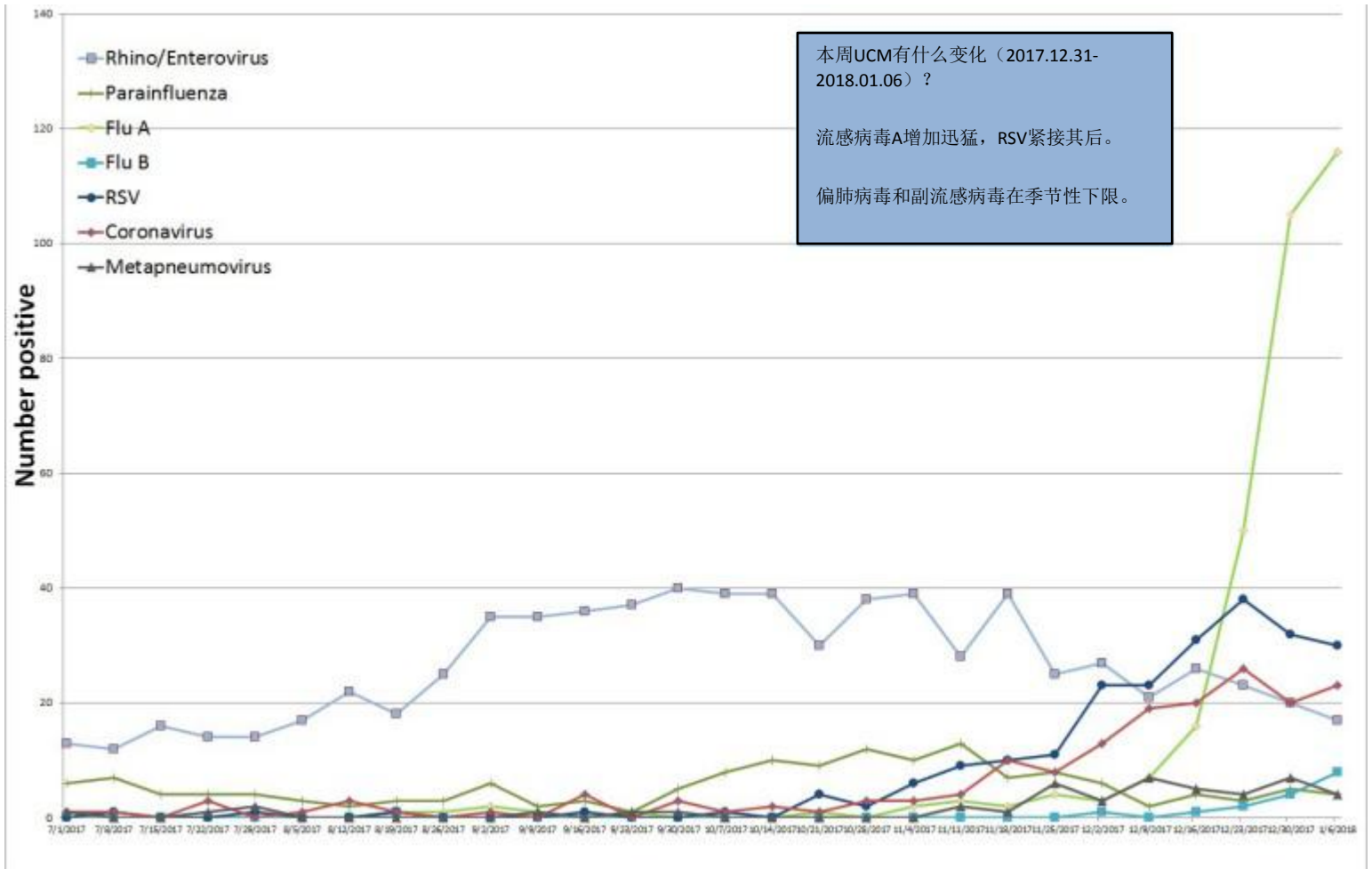
呼吸系统疾病和抗生素管理的要求（续）

表1微生物学实验室呼吸道病原体检测的抗微生物药物管理策略

定期向临床医师更新所在机构和社区中已明确的呼吸道病原体相关情况，这是适用的。
使用快速恰当的呼吸病原体检测板条（复合和/或目标）来快速报告检测结果。
实时和临床医生沟通呼吸系统病原体的检测结果（例如，通过抗微生物药物管理人员或电子报告）。
参与开发电子病历介入协助管理（如基于指标的抗微生物药物医嘱）。
参与对所在机构中呼吸道感染的抗微生物治疗的审核和反馈。

图1：临床微生物学实验室确认的呼吸道病毒

UCM临床微生物学实验室（2017-2018）确认的呼吸道病毒的每周趋势



译者按：左侧病毒名称，从上到下依次是，鼻病毒/肠病毒；副流感病毒；甲型流感病毒；乙型流感病毒；呼吸道合胞病毒；冠状病毒；偏肺病毒

UCM: The University of Chicago Medicine，加州医科大学

呼吸系统疾病和抗生素管理的要求 (续)

参考文献

- 1 Shapiro DJ, Hicks LA, Pavla AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):234-240.
- 2 Schroeck JL, Ruh CA, Sellick JA Jr, Ott MC, Mattappallil A, Mergenhagen KA. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(7):3848-3852.
- 3 Shiley KT, Lautenback E, Lee I. The use of antimicrobial agents after diagnosis of viral respiratory tract infections in hospitalized adults: antibiotics or anxiolytics? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(11):1177-1183.
- 4 Rogers BB, et al. Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(5):636-641.
- 5 Rappo U, et al. Impact of early detection of respiratory viruses by multiplex PCR assay on clinical outcomes in adult patients. *J Clin Microbiol.* 2016;54(8):2096-2103.
- 6 Jain S, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372:835-845.
- 7 Jain S, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 2015;373(9):415-427.
- 8 Gadsby NJ, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):817-823.
- 9 Gelfer G, Leggett J, Myers J, Wang L, Gilbert DN. The clinical impact of the detection of potential etiologic pathogens of community acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;83(4):400-406.

社区获得性肺炎相关细菌的抗微生物药物敏感试验

Romney Humphries and Amy Mathers, University of Virginia Medical Center

在美国, 大多数非重症社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 是由流感病毒、*Staphylococcus pneumoniae*引起的, 少数由流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎衣原体、肺炎支原体引起。对于门诊病人, 常用的经验性治疗包括多西环素或覆盖引发CAP大多数致病菌的大环内酯类药物。对于住院病人, 联合使用广谱β-内酰胺药物 (如头孢曲松) 加大环内酯类抗生素或多西环素来治疗非典型病原体, 而非典型病原体不能被β-内酰胺类药物所治疗。采用氟喹诺酮类药物 (左氧氟沙星或莫西沙星) 进行单药治疗是一种替代方案, 特别是当患者不能接受β-内酰胺类药物治疗时。CAP住院患者通常应进行血培养和呼吸道分泌物培养。如果分离到肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌则应进行药物敏感性试验。CLSI文件M100第28版中有肺炎链球菌和流感嗜血杆菌的检测信息, 卡他莫拉菌相关检测信息则参见M45-A3。

译者按: *Staphylococcus pneumoniae*显然错误, 应该是肺炎链球菌。

美国最近数据显示, 如果感染不涉及中枢神经系统, 青霉素和氟喹诺酮类药物仍是治疗肺炎链球菌的最佳选择。根据美国最近的一项大型调查, 依据CLSI非脑膜炎判定折点超过95%的肺炎链球菌菌株对青霉素敏感^[1]; 相比之下, 依据脑膜炎判定折点则只有67%的肺炎链球菌菌株对青霉素敏感。由于实验室很少会得到患者是否有脑膜炎体征和症状的相关信息, 因此, 对于青霉素来说, 即便分离株来自呼吸道或血液, 都应对脑膜炎和非脑膜炎解释进行报告^[2]。对青霉素敏感 (MIC ≤ 0.06 μg/ml) 的肺炎链球菌菌株同样可被认为是其他β-内酰胺药物也敏感。即使肺炎链球菌对青霉素不敏感, 它们仍可对头孢曲松等下一代头孢菌素类药物敏感, 但这应进行检测。头孢洛林对绝大多数的肺炎链球菌都是有效的, 包括青霉素和头孢曲松耐药菌株, 因为它对这些分离菌株的PBP 2X突变体具有很高的亲和力^[3]。氟喹诺酮类药物的耐药率仍然低于5%^[4], 但耐药多发生在老年患者中^[5]。

与之相反, 在美国肺炎链球菌对大环内酯类药物敏感率较低, 2014年美国的一项大型调查显示只有52.5%的分离株对红霉素敏感^[6]。因此, 如果大环内酯类药物作为单药治疗, 就应该进行红霉素敏感性检测, 这也预示了阿奇霉素、克拉霉素和妥布霉素的有效性。CLSI建议对来自非脑脊液菌株的青霉素、红霉素和复方新诺明敏感性进行初始试验并报告。红霉素和复方新诺明可以采用MIC法或纸片扩散法进行测试^[7]。对于青霉素, 可采用MIC法检测, 或者采用含1微克的苯唑西林纸片来检测青霉素敏感性。若苯唑西林抑菌圈直径 ≥ 20毫米则青霉素可被报告为敏感。然而, 对于苯唑西林抑菌圈直径 ≤ 19毫米的菌株, 则必须进行青霉素MIC检测后方可报告, 因为这些分离菌株可能耐药或敏感。青霉素、头孢噻肟或头孢曲松用MIC方法进行检测, 万古霉素、氟喹诺酮、四环素或多西环素用MIC法或纸片扩散法进行检测, 适用于血液或呼吸道分离菌株。尽管CLSI描述了一种在肺炎链球菌中可诱导克林霉素耐药的试验, 但克林霉素很少被用于治疗呼吸系统肺炎链球菌感染, 中耳炎除外。

超过90%的卡他莫拉菌株产β-内酰胺酶, 并且对阿莫西林、氨苄西林和青霉素都耐药^[8]。这些分离菌株对阿莫西林-克拉维酸敏感, 该药常被用来治疗卡他莫拉菌引起的感染。而对大环内酯类和四环素类的耐药率一般较低 (西半球菌株 < 1%)^[9]。头孢噻吩纸片法可以准确检测卡他莫拉菌产生的β-内酰胺酶。由于β-内酰胺酶阳性菌株发生率高, 故不必常规检测β-内酰胺酶。一些专家提倡报告β-内酰胺酶的结果, 以强调这种病原体通常对一些常用治疗呼吸道感染的药物无效 (如阿莫西林)。

流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药可能是由携带β-内酰胺酶的质粒表达, 或者是青霉素结合蛋白突变所致 (例如, β-内酰胺酶阴性、氨苄青霉素耐药菌株 [β-lactamase negative, ampicillin resistant, BLNAR])。与产β-内酰胺酶的流感嗜血杆菌或氨苄西林敏感的流感嗜血杆菌相比, BLNAR菌株对阿莫西林-克拉维酸 (CLSI推荐: 不论MIC结果如何, 均报告为耐药) 或头孢菌素的MIC值更高^[10]。一些菌株可能同时存在PBP突变和β-内酰胺酶。这些菌株被称为产β-内酰胺酶、阿莫西林-克拉维酸耐药菌株或BLPACR (β-lactamase-producing, amoxicillin-clavulanic acid resistant)^[11]。目前BLNAR和BLPACR菌株发生率相对未知, 尽管加拿大研究表明, 在2007-2014年间发现的氨苄西林耐药菌株中有16.4%因β-内酰胺酶阳性, 14.6%因BLNAR, 以及2.3%因BLPACR^[12]。流感嗜血杆菌对广谱口服头孢菌素^[13]和超广谱头孢菌素 (如头孢曲松)^[14]以及氟喹诺酮类耐药的菌株仍很罕见^[15]。若菌株敏感, 则氨苄西林是一种治疗选择, 因此, 推荐采用头孢噻吩法 (检测β-内酰胺酶) 和MIC或纸片扩散法检测氨苄西林敏感性 (以排除BLNAR分离株) 对流感嗜血杆菌进行检测。如果β-内酰胺酶阳性, 可选择阿莫西林-克拉维酸治疗; 然而, 由于BLPACR菌株的存在, 这种抗菌药物应该被测试。对于BLNAR分离株, 常使用一种头孢菌素进行治疗; 或若患者不能耐受β-内酰胺类药物治疗时, 则可以使用氟喹诺酮类药物或甲氧苄啶/磺胺甲噁唑进行治疗。

社区获得性肺炎相关细菌的抗微生物药物敏感试验 (续)

在决定何时进行肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌的敏感性试验时, 一个首要挑战就是这些来自呼吸道培养的微生物可能是定植, 并非感染。因此, 检测应基于机构政策, 一般是获得的纯培养菌株或近乎纯培养菌株, 或者是作为主要的可能病原体 (如, 生长3+)。

实验室应该与他们的管理团队紧密合作, 以确定何时进行药敏试验和哪种抗微生物药物需要试验。

表1 CAP常见细菌病原体的常规药敏试验建议

病原体	血液	呼吸道	其他需要考虑药物
肺炎链球菌	青霉素 (MIC) ESC 四环素/多西环素 红霉素	青霉素(MIC or 苯唑西林纸片法) ESC 四环素/多西环素 红霉素	备选 万古霉素, 利奈唑胺 氟喹诺酮类 甲氧苄啶/磺胺 甲噁唑
卡他莫拉菌	β -内酰胺酶试验(可选)	β -内酰胺酶试验(可选)	备选 大环内酯类 四环素 和其他抗微生物药
流感嗜血杆菌	β -内酰胺酶试验 氨苄西林MIC/纸片法 (若 β -内酰胺酶阴性) ESC	β -内酰胺酶试验 氨苄西林MIC/纸片法 (可选, 若 β -内酰胺酶阴性)	备选 ESC, 氟喹诺酮类和其他 抗微生物药

缩写词: ESC, 超广谱头孢菌素 (如头孢曲松、头孢洛林); MIC, 最低抑菌浓度。

bbreviation: ESC, extended-spectrum cephalosporin (eg, ceftriaxone, ceftaroline); MIC, minimum inhibitory concentration.

参考文献

- Flamm RK, Rhomberg PR, Huband MD, Farrell DJ. *In vitro* activity of delafloxacin tested against Isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):6381-6385.
- CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- Pfaller MA, Mendes RE, Flamm RK, Jones RN, Sader HS. Ceftaroline activity against multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* from U.S. medical centers (2014) and molecular characterization of a single ceftaroline nonsusceptible isolate. *Microb Drug Resist*. 2017;23(5):571-579.
- Adam HJ, et al. Comparison of pathogens and their antimicrobial resistance patterns in paediatric, adult and elderly patients in Canadian hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68 Suppl 1;i31-37.
- Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN, Sader HS. Spectrum and potency of ceftaroline tested against leading pathogens causing community-acquired respiratory tract infections in Europe (2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(1):86-88.
- Paukner S, Sader HS, Ivezić-Schoenfeld Z, Jones RN. Antimicrobial activity of the pleuromutilin antibiotic BC-3781 against bacterial pathogens isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(9):4489.
- Dabernat H, Delmas C. Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in children 5 years of age or less in France, 2001-2008: a retrospective database analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(10):2745-2753.
- Barbosa AR, Giufre M, Cerquetti M, Bajanca-Lavado MP. Polymorphism in *ftsI* gene and β -lactam susceptibility in Portuguese *Haemophilus influenzae* strains: clonal dissemination of β -lactamase-positive isolates with decreased susceptibility to amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(4):788-796.

热点话题

耳念珠菌

Mariana Castanheira and Sharon Tsay, CDC

一位76岁伴有发热和咳嗽的老年女性就诊于急诊。咳嗽, 有脓血痰, 肺部听诊示肺底有啰音。患者既往有充血性心力衰竭, 糖尿病病史, 以及在最近6个月使用广谱抗生素的住院史。患者因呼吸衰竭入住ICU并开始机械通气治疗。已送检血培养和呼吸道培养。患者留置中心导管和Foley导尿管并开始使用头孢吡肟+万古霉素治疗。

住院第2天, 血培养报阳, 革兰染色示细长椭圆形芽殖酵母样。鉴定期间, 患者开始使用米卡芬净。初步鉴定为季也蒙念珠菌。送该菌株采用分子生物学方法和参考药敏试验进行鉴定。参考实验室报告为耳念珠菌, 以下是其MIC检测结果:

MIC($\mu\text{g/mL}$)	
阿尼芬净	1
卡泊芬净	0.5
氟康唑	> 128
米卡芬净	0.12
伏立康唑	1
两性霉素B	1

耳念珠菌是一个新发的公共健康威胁, 原因是, 它对多种抗真菌药物的MIC值有升高、有潜在的院内和院外相关的传播、以及在医疗环境中污染物的留存^[1]。2009年这种念珠菌数首次在日本报道, 接着韩国医院发生了该菌种所致的暴发^[2]。自首次报道以来, 各大洲的许多城市均报道了耳念珠菌, 并与各种暴发相关^[3]。

耳念珠菌可引起各种严重感染, 从粘膜感染至念珠菌血症, 并且其毒力因子与白念珠菌相似^[4]。耳念珠菌感染的危险因素与其他念珠菌感染相似, 包括ICU停留时间长, 基础呼吸系统疾病, 血管外科手术, 先期的抗真菌药暴露, 住院^[5]。

鉴定耳念珠菌是有挑战性的, 常规鉴定方法或基于生物化学的商业鉴别系统难以准确地鉴定此菌种。参考[这个网站](#), 了解CDC关于鉴定耳念珠菌的最新推荐。最近一份报道, 采用了四种商业表型生化鉴定方法和两种不同分析数据库与样本制备方法的MALDI-TOF MS系统进行了检测, 发现了10株耳念珠菌和5株其他菌种, 后者通常会误鉴定为耳念珠菌^[6]。

10例耳念珠菌均未被表型系统准确鉴定, 仅研究用(RUO)质谱数据库可能可靠鉴定了耳念珠菌。耳念珠菌与希木龙念珠菌相近, 常被误鉴定为后者。此外, 不同的方法也可能会将耳念珠菌误鉴定为无名念珠菌、葡萄牙念珠菌、近平滑念珠菌、季也蒙念珠菌或黏红酵母菌。上述所列的念珠菌种(或黏红酵母菌)应通过实验室进一步检测, 以排除耳念珠菌。

通过内转录间隔区和D1/D2区测序准确鉴定耳念珠菌是可行的。虽然质谱的准确鉴定目前无法通过FDA批准的数据库实现(因为这些数据库没有耳念珠菌), 但仅用于研究的(RUO)文库中的全管式萃取方法可用来准确鉴定耳念珠菌。采用直接平板萃取法可获得不同的结果。

或者, 可以对这些菌株进行测序。CDC已准备了一组免费的耳念珠菌(和相关菌种), 以帮助实验室评估其识别耳念珠菌的能力并帮助其验证鉴定方法。这组菌可通过[这里](#)描述的FDA-CDC抗微生物药物耐药菌株保藏中心获取。

由于这些挑战, 开发鉴定耳念珠菌的替代方法已经提出。其中, 一个小组建议使用添加了Pal琼脂的CHRO Magar培养基, 该培养基没有市售但可自制^[7]。已经开发出针对分离菌落的基于核酸的技术, 它对耳念珠菌的鉴定准确性非常高^[8]。

耳念珠菌 (续)

据报道, 通常情况下, 氟康唑(> 64 µg/mL)和两性霉素B (> 1 µg/mL)对耳念珠菌的MICs升高, 但并非不变。而且棘白菌素类的MIC值升高(> 0.5 µg/mL)。这意味着这些菌株通常对两类或是全部三类抗真菌药耐药, 并很难治疗。并不是所有耳念珠菌都表现多重耐药。协同作用分析检测发现, 棘白菌素类和两性霉素B的联合应用在体外可抑制一些菌株生长¹⁰。

医疗保健人员需要意识到耳念珠菌快速传播的可能性、念珠菌鉴定至种水平的重要性、以及鉴定耳念珠菌生物体的挑战性。

参考文献

- 1 Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog*. 2015;13(5):e1006290.
- 2 Clancy CJ, Nguyen MH. Emergence of *Candida auris*: An international call to arms. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):141-143.
- 3 Satoh K, et al. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*. 2009;53:41-44.
- 4 Kim MN, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis*. 2009;48:e57-61.
- 5 Larkin E, et al. The emerging pathogen *Candida auris*: Growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(5):e02396.
- 6 Rudramurthy SM, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(6):1794-1801.
- 7 Mizusawa M, et al. Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories? *J Clin Microbiol*. 2017;55(2):638-640.
- 8 Kumar A, et al. Simple low cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar Candida medium supplemented with Pal's medium. *Rev Iberoam Micol*. 2017;34(2): 109-111.
- 9 Kordalewska M, et al. Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *J Clin Microbiol*. 2017;55(8):2445-2452.
- 10 Fakhim H, et al. *In vitro* interactions of echinocandins with triazoles against multidrug-resistant *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(11): pii: e01056-17.

CLSI宣传工作组成员:

Janet A. Hindler (Co-Chairholder), UCLA Health System, USA
Audrey N. Schuetz (Co-Chairholder), Mayo Clinic, Rochester, USA
April Abbott, Deaconess Health System, USA
Stella Antonara, Nationwide Children's Hospital, USA
April Bobenchik, Lifespan Academic Medical Center, USA
Mariana Castanheira, JMI Laboratories, USA

Angella Charnot-Katsikas, University of Chicago, USA
Marcelo Galas, National Institute of Infectious Disease, Argentina
Romney Humphries, Accelerate Diagnostics, Tucson, AZ
Violeta Rekasius, Loyola University Medical Center, USA
Nicole Scangarella-Oman, GlaxoSmithKline, USA
Lars Westblade, Weill Cornell Medical College, USA

简体中文版

翻译 (按姓氏拼音): **白志宇** (天津市海河医院)、**高剑** (江南大学附属医院 无锡第四人民医院)、**靳龙阳** (北京大学人民医院)、**梁金花** (牡丹江医学院附属红旗医院)、**时黎明** (山东省菏泽市立医院)、**徐春晖** (中国医学科学院血液病医院)

初审 (按姓氏拼音): **江佳佳** (江苏大学附属澳洋医院)、**鲁炳怀** (中日友好医院)、**宁永忠** (清华大学附属垂杨柳医院)

终审: **王辉** (北京大学人民医院)

