

## · 实验研究 ·

## 1996—2008 年南宁地区淋病奈瑟菌临床分离株对环丙沙星的耐药性监测

谢 俭, 陈怀忠

(广西皮肤病防治研究所, 广西 南宁 530003)

**[摘要]** 目的 监测南宁地区淋病奈瑟菌临床分离株对环丙沙星的耐药性。方法 收集广西皮肤病防治研究所 1996 年 1 月—2008 年 12 月性病门诊就诊患者泌尿生殖道分泌物标本中分离的 970 株淋病奈瑟菌, 采用琼脂稀释法测定其对环丙沙星的最低抑菌浓度(MIC)。结果 970 株淋病奈瑟菌对环丙沙星的总耐药率为 81.96%, 历年的耐药率不同, 呈明显上升趋势( $\chi^2 = 394.49, P < 0.005$ ); 1996 年、2000 年、2005 年、2008 年的耐药率分别为 19.56%、93.81%、98.75%、100.00%, 在 1999 年以前耐药率迅速上升, 2000 年以后保持较高水平。环丙沙星的 MIC<sub>50</sub> 值上升很快, 1996 年为 0.125 mg/L, 2000 年为 4 mg/L, 2006 年为 8 mg/L; MIC<sub>90</sub> 值也保持较高水平。结论 南宁地区淋病奈瑟菌对环丙沙星耐药严重, 环丙沙星等喹诺酮类药物在该地区已不适合作为治疗淋病的一线药物, 应加强对淋病奈瑟菌耐药性的连续监测。

**[关键词]** 淋病奈瑟菌; 淋病; 性传播疾病; 抗药性; 微生物; 环丙沙星; 最低抑菌浓度; 南宁

**[中图分类号]** R759.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)04-0277-03

## Monitor on resistance of clinical isolated *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin in Nanning area between 1996—2008

XIE Jian, CHEN Huai-zhong (Guangxi Institute of Dermatology, Nanning 530003, China)

**[Abstract]** **Objective** To study resistance of clinical isolated *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin in Nanning area. **Methods** Nine hundred and seventy strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from urogenital system in patients in a dermatology institute between January 1996 and December 2008, minimum inhibitory concentrations (MICs) of ciprofloxacin were determined by agar dilution method. **Results** The total resistant rate of *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin was 81.96%, there was obviously increased tendency in resistant rate ( $\chi^2 = 394.49, P < 0.005$ ) with each year; drug resistant rate in 1996, 2000, 2005 and 2008 was 19.56%, 93.81%, 98.75% and 100.00% respectively, drug resistant rate increased rapidly before 1999, and remained high level after 2000. The MIC<sub>50</sub> increased from 0.125mg/L in 1996 to 4mg/L in 2000 and 8mg/L in 2006; MIC<sub>90</sub> was also at high level. **Conclusion** Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin is very serious in Nanning area, fluoroquinolones such as ciprofloxacin is not suitable as the first-line drugs for treating patients with gonorrhea in Nanning area, it is important to survey successively antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae*.

**[Key words]** *Neisseria gonorrhoeae*; gonorrhea; sexual transmitted disease; drug resistance, microbial; ciprofloxacin; minimum inhibitory concentration; Nanning

[Chin Infect Control, 2009, 8(4): 277-279]

淋病是我国目前主要的性传播疾病之一, 喹诺酮类如环丙沙星在过去的十几年里曾作为无并发症淋病治疗的一线药物, 对耐青霉素、四环素的菌株有很好的体外抗菌活性。自 1992 年起, 有许多临床治疗失败的病例在全球不断被报道, 其耐药性问题逐

渐引起人们的重视。淋病奈瑟菌耐药性在不同地区和国家中不均衡, 本单位于 1987 年加入了世界卫生组织(WHO)西太区中国淋病奈瑟菌耐药监测协作网。为了解本地区淋病奈瑟菌对环丙沙星的耐药性, 笔者对 1996—2008 年的监测结果进行分析, 现

[收稿日期] 2008-11-25

[作者简介] 谢俭(1967-), 男(汉族), 广西玉林市人, 主治医师, 主要从事性病、麻风病防治研究。

[通讯作者] 谢俭 E-mail: xiejian1122@126.com

报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 菌株来源 1996 年 1 月—2008 年 12 月自广西皮肤病防治研究所性病门诊就诊患者的泌尿生殖道分泌物标本中分离得到 970 株淋病奈瑟菌,所有菌株经革兰染色、氧化酶试验和糖发酵试验证实,分离纯化后置脱脂牛奶于液氮中保存备用。标准菌株:A、B、C、D、E5 株 WHO 标准淋病奈瑟菌菌株由中国医学科学院皮肤病防治研究所性病参比实验室提供。

1.2 药物来源 环丙沙星由澳大利亚威尔士亲王医院 Tapsall 博士提供。

1.3 培养基 GC 基础培养基(英国 OXOID 公司产品)加入 10% 无菌脱纤维新鲜羊血。

1.4 最低抑菌浓度(MIC)测定 采用 WHO 西太地区淋病奈瑟菌耐药监测规划推荐的琼脂稀释法<sup>[1]</sup>。即先将环丙沙星按要求配制成原液,再倍比稀释成不同的浓度,将 3.7% GC 基础琼脂高压灭菌,冷却至 50℃,加入 10% 脱纤维新鲜羊血,取 0.1 mL 倍比稀释好的环丙沙星工作液,加入 10 mL GC 血液基础培养基,混匀后倾倒入平板,从低浓度至高浓

度依次配制成含各种浓度的琼脂平板。实验菌株和标准菌株用 18~24 h 的淋病奈瑟菌菌苔制成 10<sup>7</sup> CFU/mL 菌悬液,用多头接种器将菌悬液接种于各种浓度的平板,置 36℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养,36 h 后观察结果,记录 MIC。每批试验用已知 MIC 值的 WHO 标准菌株作质控。

1.5 结果判定标准 根据 WHO 标准<sup>[1]</sup>,即 MIC ≤ 0.03 mg/L 为敏感,0.06~0.5 mg/L 为中介,≥ 1 mg/L 为耐药。

1.6 统计方法 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

共检测淋病奈瑟菌 970 株,对环丙沙星的总耐药率为 81.96%,历年的耐药率不同,动态显示呈明显上升趋势( $\chi^2 = 394.49, P < 0.005$ )。1996 年、2000 年、2005 年、2008 年耐药率分别为 19.56%、93.81%、98.75%、100.00%,在 1999 年以前耐药率迅速上升,2000 年以后保持较高水平。环丙沙星的 MIC<sub>50</sub> 值上升很快,1996 年为 0.125 mg/L,2000 年为 4 mg/L,2006 年为 8 mg/L;MIC<sub>90</sub> 值也保持较高水平。详见表 1。

表 1 1996—2008 年南宁地区临床分离淋病奈瑟菌对环丙沙星的药敏结果

Table 1 Antimicrobial susceptibility test results of clinical isolated *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin in Nanning area between 1996—2008

年份	菌株数	敏感		中介		耐药		MIC(mg/L)	
		株数	%	株数	%	株数	%	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
1996	46	12	26.09	25	54.35	9	19.56	0.125	1
1997	40	1	2.50	23	57.50	16	40.00	0.5	2
1998	83	16	19.28	30	36.14	37	44.58	0.5	2
1999	30	0	0.00	5	16.67	25	83.33	2	≥16
2000	97	0	0.00	6	6.19	91	93.81	4	≥16
2001	63	0	0.00	7	11.11	56	88.89	4	≥16
2002	107	2	1.87	12	11.21	93	86.92	4	8
2003	101	0	0.00	8	7.92	93	92.08	4	8
2004	90	1	1.11	22	24.45	67	74.44	4	≥16
2005	80	0	0.00	1	1.25	79	98.75	4	≥16
2006	88	0	0.00	3	3.41	85	96.59	8	≥16
2007	68	0	0.00	1	1.47	67	98.53	8	≥16
2008	77	0	0.00	0	0.00	77	100.00	8	≥16
合计	970	32	3.30	143	14.74	795	81.96		

## 3 讨论

环丙沙星是第二代喹诺酮类抗菌药物,对青霉素、四环素耐药的菌株有很好的体外抗菌活性,是卫生部《性病治疗推荐方案(2000)》中治疗成人淋病的

一线抗菌药物,对淋病的治疗和预防起到了重要作用。近年来,由于喹诺酮类抗菌药物的滥用和错用,尤其是不规则用药的诱导,导致淋病奈瑟菌对其产生耐药性。在 WHO 对西太地区开展的淋病奈瑟菌耐药监测中发现<sup>[2]</sup>,许多地方淋病奈瑟菌对喹诺

酮类的耐药性已很高,且有不断增长的趋势,该类药物在西太地区许多国家不再是有效的治疗措施,进而使当地淋病的有效治疗方案受到限制,增加了淋病预防和治疗的难度。淋病奈瑟菌的耐药也因时间和地区的变化而有所不同。本组监测资料显示,南宁地区门诊哨点分离的淋病奈瑟菌对环丙沙星的耐药率,自上世纪 90 年代以来呈明显上升趋势,和叶顺章等<sup>[3]</sup>报道我国 1993—2000 年耐药趋势一致;近年的耐药水平和上海地区、济南地区报道的 95%、98.2%<sup>[4-5]</sup>基本一致。美国疾病预防控制中心(CDC)认为<sup>[6]</sup>,当一种药物的耐药率超过 50%时,该药物就不应作为治疗该病的一线药物。因而环丙沙星等喹诺酮类药物在本地区已不适宜作为治疗淋病的一线药物。喹诺酮类药物的耐药是由染色体介导所致,淋病奈瑟菌染色体上的许多位点都能影响其耐药性的产生,单个或多个位点突变的作用可引起不同类型与程度的耐药性。研究表明<sup>[7]</sup>,氟喹诺酮类药物通过抑制细菌 DNA 旋转酶活性,干扰 DNA 合成而起到杀菌作用,*gyrA* 与 *gyrB* 基因编码的 A 或 B 亚单位的变异均可影响药物与之结合,导致细菌对喹诺酮类药物产生耐药。在 *gyrA* 突变基础上,*parC* 基因突变使菌株获得高水平的耐药性。这也说明了其他新型喹诺酮类药物对淋病的疗效亦不明显,特别在环丙沙星耐药性较高或耐药广泛存在的地方<sup>[8]</sup>。上海地区的监测显示<sup>[4]</sup>,同属第二代喹诺酮类的氧氟沙星、洛美沙星的耐药率分别为 97.5%、95.0%。以上提示,临床治疗淋病患者应

注意耐药菌株感染的可能,采用敏感有效的抗菌药物治疗;同时加强对淋病奈瑟菌的耐药性监测,为制定本地区淋病治疗方案提供科学的依据。

#### [参考文献]

- [1] World Health Organization. Sensitivity testing of *Neisseria gonorrhoeae*: methodologies for use by participants in the WHO Western Pacific Regional Resistance Surveillance Programme[S]. In: WHO/WPR Regional Antimicrobial Surveillance Working Group Meeting Proceedings, 1992;33-34.
- [2] UNAIDS. Voluntary Counselling and Testing (VCT) [M]. UNAIDS Technical update, 2000.
- [3] 叶顺章,王千秋,苏晓红,等. 中国 1993—2000 年分离淋病奈瑟菌的流行病学和细菌学特征[J]. 中华流行病学杂志,2003,24(2):119-122.
- [4] 张铁军,周晓明,张颖华,等. 上海地区淋病奈瑟菌临床分离株对不同抗生素的敏感性分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2008,22(4):226-228.
- [5] 王秀琴,侯存军,刘庆东,等. 165 株淋病奈瑟菌耐药性研究[J]. 中国麻风皮肤病学杂志,2008,24(2):114-116.
- [6] Centers for Disease Control. Antibiotic resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*: Policy guideline for detection management and control [J]. MMWR,1987,36(suppl):1s-18s.
- [7] 张铁军,任燕华,周晓明. 淋球菌耐药机制研究进展[J]. 疾病控制杂志,2003,7(2):135-137.
- [8] Shultz T R, Tapsall J W, White P A, et al. Correlation of in vitro susceptibilities to newer quinolones of naturally occurring quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoea* strains with changes in *Gyra* and *Parc* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(3):734-738.

## · 学术动态 ·

### 延长小剂量皮质激素治疗时间,降低严重脓毒症者近期死亡率

《美国医学会杂志》[JAMA,2009,301(22):2362]近期刊登了一篇关于延长小剂量皮质激素治疗成人严重脓毒症和脓毒性休克可降低患者近期死亡率的文章。该文作者回顾性研究了 2009 年 3 月以前相关医学文献数据库中的文献,其中 17 项随机试验(2 138 例)和 3 项半随机试验(246 例)文献被纳入。文中采用美国胸科医师学会关于危重症医学共识的定义,比较皮质激素(治疗组)和安慰剂或支持治疗(对照组)对严重脓毒症和脓毒性休克患者 28 天死亡率和住院时间的影响。结果显示,在研究延长小剂量皮质激素治疗时间对患者转归影响的 12 项试验中,该疗法可显著降低治疗组患者 28 天死亡率( $P=0.02$ ),将入住重症监护室(ICU)时间减少了 4.49 天( $P<0.001$ )。该疗法不增加胃十二指肠出血、双重感染等不良反应发生率,但可能增加高血糖和高钠血症的危险。