

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.06.001

· 论 著 ·

万古霉素和非达霉素对艰难梭菌体外抗菌活性的稳定性

赵杏珍^{1,2}, 赵建宏^{1,2}, 魏宏莲¹, 杨 靖^{1,2}, 李志荣^{1,2}, 强翠欣^{1,2}, 李茹鑫^{1,2}, 王小明^{1,2}, 赵宝鑫^{1,2}, 翟 宇^{1,2}

(1 河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050000; 2 河北省临床检验中心, 河北 石家庄 050000)

[摘要] **目的** 探讨万古霉素和非达霉素对艰难梭菌体外抗菌活性的稳定性。**方法** 采用体外多步诱导法对 15 株临床分离艰难梭菌菌株(其中核糖体分型 HB1/RT001 型 2 株, HB5/RT017 型 3 株, HB6/RT012 型 3 株, HB3 型 3 株, HB24 型 1 株, HB25 型 3 株)以及 5 株标准艰难梭菌菌株(ATCC 700057, ATCC 1382, ATCC 9689, ATCC 43598 和 ATCC 1870)进行体外诱导试验, 分别在含 1/2 倍 MIC 和 1 倍 MIC 万古霉素和非达霉素的强化布鲁氏血平板上传代 20 次后, 采用琼脂稀释法测定诱导前后所有菌株的 MIC 值变化。**结果** 诱导前所有菌株对万古霉素的 MIC 范围在 0.125~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间, 诱导 20 代后 MIC 范围在 0.50~2.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间; 其中 3 株菌的 MIC 值出现 4 倍增长, 13 株菌的 MIC 值出现 2 倍增长。诱导前所有菌株对非达霉素的 MIC 范围在 0.015~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间, 诱导后 MIC 范围在 0.0075~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 其中 3 株菌的 MIC 值出现 8 倍增长, 4 株菌的 MIC 值出现 4 倍增长。**结论** 万古霉素和非达霉素对艰难梭菌的体外抗菌活性的稳定性良好, 不易产生继发性耐药。

[关键词] 艰难梭菌; 万古霉素; 非达霉素; 抗菌活性; 耐药性

[中图分类号] R378 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)06-0461-06

Stability of in vitro activity of vancomycin and fidaxomicin against *Clostridium difficile*

ZHAO Xing-zhen^{1,2}, ZHAO Jian-hong^{1,2}, WEI Hong-lian¹, YANG Jing^{1,2}, LI Zhi-rong^{1,2}, QIANG Cui-xin^{1,2}, LI Ru-xin^{1,2}, WANG Xiao-ming^{1,2}, ZHAO Bao-xin^{1,2}, ZHAI Yu^{1,2}

(1 Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2 Hebei Clinical Laboratory Center, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] **Objective** To explore stability of in vitro activity of vancomycin and fidaxomicin against *Clostridium difficile* (*C. difficile*). **Methods** Multistep induction method was used to perform in vitro induction testing on 15 strains of clinically isolated *C. difficile* (2 were ribotype HB1/RT001, 3 were HB5/RT017, 3 were HB6/RT012, 3 were HB3, 1 was HB24, and 3 were HB25) and 5 standard *C. difficile* strains (ATCC 700057, ATCC 1382, ATCC 9689, ATCC 43598, and ATCC 1870), after these strains were passaged for 20 times on modified *Brucella* blood agar plate containing vancomycin and fidaxomicin of 1/2 fold minimum inhibitory concentration (MIC) and 1 fold MIC respectively, MICs before and after induction were determined by agar dilution method. **Results** MICs of vancomycin against all strains before induction were 0.125 - 0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, after strains were passaged for 20 times, MICs were 0.50 - 2.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MICs of 3 strains increased 4-fold, 13 strains increased 2-fold, MICs of fidaxomicin against all strains before and after induction were 0.015 - 0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 0.0075 - 0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively, MICs of 3 strains increased 8-fold, 4 strains increased 4-fold. **Conclusion** Vancomycin and amphotericin have good stability for in vitro activity against *C. difficile*, secondary drug resistance is not easy to produce.

[收稿日期] 2017-08-08

[基金项目] 河北省自然科学基金(H2013206450); 河北省科技厅基础条件平台建设项目(10966142D); 河北医科大学第二医院科研基金(2h2201605)

[作者简介] 赵杏珍(1991-), 女(汉族), 河北省邢台市人, 初级检验师, 主要从事细菌感染性病原体的检测与流行病学研究。

[通信作者] 赵建宏 E-mail: zhaojh_2002@yahoo.com

[Key words] *Clostridium difficile*; vancomycin; fidaxomicin; antimicrobial activity; drug resistance

[Chin J Infect Control, 2018, 17(6): 461-466]

艰难梭菌是一种专性厌氧革兰阳性产气荚膜梭菌,约 15%~39% 抗菌药物相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD) 由艰难梭菌感染(*Clostridium difficile*, CDI)引起^[1],感染症状可由轻度腹泻到重度假膜性结肠炎,严重时可引起死亡^[2]。艰难梭菌在健康成人中的定植率约 5.5%,在健康儿童中定植率则高达 13.6%^[3]。2004 年以来高产毒艰难梭菌流行株(NAP1/BI/027)在欧美国家的暴发流行更引起了特别关注。在美国,艰难梭菌已经逐渐取代耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)成为医疗保健相关性感染(healthcare-associated infection, HAI)的首要病原菌^[4]。

2014 年欧洲临床微生物学会和传染病学学会发布的艰难梭菌感染(CDI)的更新治疗指南指出,轻度 CDI 患者建议口服甲硝唑治疗,重度 CDI 患者则建议口服万古霉素治疗,非达霉素可用作轻度和重度 CDI 患者的备选药物,对于治疗后首次复发或多次复发的 CDI 患者,推荐使用非达霉素作为治疗药物^[5]。早在 1994 年甲硝唑就开始用于治疗 CDI,但是,近年来甲硝唑治疗失败报道有所增加^[6-8]。万古霉素用于治疗首次感染的 CDI 十分有效。非达霉素是专门用于治疗 CDI 的新型药物,具有对肠道菌群影响小,复发率低等优点^[9]。因此,万古霉素和非达霉素在 CDI 治疗中深受临床医生的欢迎。迄今为止,关于艰难梭菌对以上两种药物耐药的报道非常少见,但是,在抗菌药物压力下导致的细菌耐药问题依然是不可忽视的。本研究首次采用多步诱导法对河北地区 15 株临床分离艰难梭菌和 5 株标准菌株进行诱导试验,并采用琼脂稀释法测定诱导前后艰难梭菌对万古霉素和非达霉素的 MIC 值,以期检测万古霉素和非达霉素对艰难梭菌体外抗菌活性的稳定性。

1 材料与方 法

1.1 菌株来源 20 株艰难梭菌均来自河北省医学微生物保藏库(Hebei Provincial Bank for Medical Culture Collection, HBMCC)。15 株临床分离的菌株的核糖体分型按本实验室统一命名,其中 HB1/RT001 型 2 株,HB5/RT017 型 3 株,HB6/RT012 型 3 株,HB3 型 3 株,HB24 型 1 株,HB25 型 3 株。

HB1、HB5、HB6 分别对应核糖体分型的国际命名 RT001、RT017、RT012。5 株标准菌株分别是 ATCC 700057、ATCC 1382、ATCC 9689、ATCC 43598 和 ATCC 1870,购自英国 OXOID 公司。所有菌株均通过 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析系统, Microflex LT 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪和 16S rDNA 测序鉴定。

1.2 试剂与仪器 非达霉素由华北制药股份有限公司提供(批号 20131001);万古霉素购自中国药品生物制品鉴定所(批号 200301);艰难梭菌拉氧头孢诺氟沙星(CDMN)基础琼脂和添加剂购自英国 OXOID 公司;无菌脱纤维羊血购自北京陆桥技术股份有限公司;细菌基因组 DNA 提取试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司;DM2000、100bp ladder、Es Taq MasterMix(含染料)购自北京康为世纪科技有限公司;维生素 K、琼脂糖、Goldview、PRB 等引物购自生工生物工程(上海)股份有限公司;布鲁氏肉汤、布鲁氏琼脂均购自美国 BD 公司;氯化血红素购自国药集团化学试剂有限公司;氢氧化钠购自天津市大陆化学试剂厂;超低温冰箱购自海尔公司;生物安全柜购自上海博讯实业有限公司医疗设备厂;全自动高压蒸汽灭菌仪购自日本 ALP 公司;精密分析天平购自日本 A&D 公司;高速冷冻离心机购自美国 Thermo 公司;厌氧培养系统购自广州尤德公司;多点接种仪购自日本佐久间制作所;比浊仪购自法国生物梅里埃公司;VITEK 2 Compact 全自动微生物分析系统购自法国生物梅里埃公司;Microflex LT 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪购自德国 Bruker Daltonics 公司;16S rDNA 测序由生工生物工程有限公司完成。

1.3 药敏试验 采用琼脂稀释法检测 20 株艰难梭菌的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC),药敏方法及判读标准参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的《厌氧菌药物敏感性试验方法》^[10]。万古霉素耐药折点参考欧洲抗菌药物敏感性试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)标准^[11];万古霉素 > 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。对非达霉素的耐药折点目前尚无确定数据。依据临床三期试验数据,艰难梭菌对非达霉素的 MIC 集中在 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[12]。质控菌株为 ATCC 700057。

1.4 体外多步诱导试验 采用琼脂稀释法检测菌株的初始 MIC 值,用于计算诱导时所需的药物浓度,将冷冻的艰难梭菌在强化布鲁氏血平板上传代两次后,接种到分别含有万古霉素和非达霉素药物浓度为 1/2 倍 MIC(各个菌株的初始 MIC 值)的强化布鲁氏血琼脂平板上,37℃ 厌氧环境下连续传代 10 次,并在第 10 次传代后对 20 株艰难梭菌进行药敏试验检测 MIC 值;然后将药物浓度提升到 1 倍 MIC 继续传代 10 次,并在第 20 次传代后对诱导的菌株再次进行药敏试验检测 MIC 值;最后比较所有菌株初始 MIC 值和诱导 20 代后 MIC 值。为了保证 MIC 结果的稳定性,每次在测定艰难梭菌 MIC 值之前,将诱导后的菌株在不含抗生素的布鲁氏血琼脂培养基中传代 3 次,见图 1。

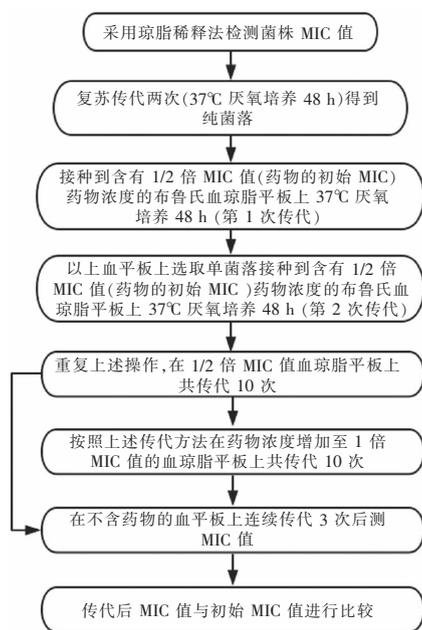


图 1 检测菌落传代培养流程

Figure 1 Subculture process of detected bacterial colonies

2 结果

20 株艰难梭菌菌株体外诱导前对万古霉素的 MIC 范围在 0.125~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间,诱导 20 代后 MIC 范围在 0.50~2.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间;其中 3 株菌的 MIC 出现 4 倍增长,4 株菌的 MIC 值不变,13 株菌的 MIC 出现 2 倍增长;所有菌株对万古霉素均敏感。20 株艰难梭菌菌株体外诱导前对非达霉素的 MIC 范围在 0.015~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间,诱导后

MIC 范围在 0.0075~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$;其中 13 株菌的 MIC 值基本不变或出现 2 倍增长,3 株菌的 MIC 值出现 8 倍增长,4 株菌的 MIC 值出现 4 倍增长。此外,艰难梭菌对非达霉素的 MIC 值均小于或等于万古霉素,且未发现各菌株诱导前后 MIC 值的变化与核糖体型别有关。各菌株诱导前后的 MIC 值见表 1。

3 讨论

本研究通过体外诱导的方法分析万古霉素和非达霉素对 15 株临床分离艰难梭菌及 5 株标准菌株体外抗菌活性的稳定性。研究结果显示 20 株艰难梭菌对万古霉素的 MIC 范围在 0.125~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间(万古霉素耐药折点为 $>2 \mu\text{g}/\text{mL}$);所有菌株对万古霉素均敏感,且诱导 20 代后菌株 MIC 依然在 0.50~2.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间,其中 3 株菌的 MIC 出现 4 倍增长,4 株菌的 MIC 值不变,13 株菌的 MIC 出现 2 倍增长,MIC 虽然有微小变化,但总体上诱导前后所有菌株对万古霉素的敏感性变化不大,这也说明万古霉素体外抗艰难梭菌活性稳定性较好,万古霉素虽然用于治疗 CDI 的时间较长,但不易出现继发耐药。此外,本次研究虽未出现万古霉素耐药株,但是有 1 株菌对万古霉素敏感性略降低(MIC = 2.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$),今后在临床应用中应密切关注艰难梭菌对万古霉素的 MIC 值,防止出现万古霉素耐药。

迄今为止,也曾有一些文献报道过对万古霉素敏感性下降的艰难梭菌,但数量十分有限。如 2013 年中国 Dong 等^[13]分离到 2 株万古霉素敏感性下降株(MIC 值为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$);台湾地区 Chia 等^[14]报道了 5 株敏感性下降株(MIC $>2 \mu\text{g}/\text{mL}$);伊朗 Goudarzi 等^[15]报道 2 株 MIC 值为 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的菌株;2016 年 Leeds 等^[16]通过体外诱导获取了 2 株万古霉素耐药株(MIC 值为 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$),同时还通过基因测序技术发现了 3 个突变位点,包括 MurG(参与肽聚糖的合成)108 位上脯氨酸突变为亮氨酸(P108L)、rpoC(编码 β /亚基)上天冬氨酸突变为酪氨酸(D244Y)和 CD3659 上谷氨酸突变为终止密码子(E327stop)。万古霉素是糖肽类抗生素,主要通过干扰细菌细胞壁结构中的肽聚糖起到杀灭作用,因此, MurG 上的突变可能与耐药相关,但是 MurG 突变是否介导耐药,以及介导耐药后产生的适应性代价如何尚无定论。而 rpoC 和 CD3659 的突变并不涉及万古霉素的作用机制,其与万古霉素的耐药是否相关还有待进一步的研究验证。

表 1 万古霉素和非达霉素对艰难梭菌体外诱导前后的药敏结果($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Table 1 Antimicrobial susceptibility testing results of *C. difficile* before and after in vitro induced by vancomycin and amphotericin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

菌株	万古霉素			非达霉素		
	初始 MIC	第一次诱导后 MIC	第二次诱导后 MIC	初始 MIC	第一次诱导后 MIC	第二次诱导后 MIC
HB1(RT001)						
201109270025	0.25	0.50	0.50	0.03	0.03	0.0075
201703081047	0.50	0.50	1.00	0.50	0.50	0.50
ATCC 9689	0.25	0.50	0.50	0.015	0.015	0.0075
HB5(RT017)						
201703081048	0.50	0.50	0.50	0.125	0.0625	0.50
201703081049	0.50	0.25	0.50	0.03	0.0625	0.03
201011050009	0.125	0.50	0.50	0.03	0.0625	0.0625
ATCC 43598	0.25	0.50	0.50	0.03	0.125	0.0625
HB6(RT012)						
201010150005	0.25	0.50	0.50	0.03	0.125	0.03
201010230006	0.125	0.50	0.50	0.03	0.03	0.25
201110180029	0.25	0.50	0.50	0.03	0.03	0.125
ATCC 1382	0.25	0.50	0.50	0.03	0.015	0.015
HB3						
201104110015	0.25	0.50	0.50	0.03	0.0625	0.0625
201703081050	0.25	0.25	0.50	0.03	0.03	0.0075
201209200198	0.50	0.50	0.50	0.03	0.03	0.25
HB24						
201405010594	0.25	0.0625	0.50	0.03	0.0625	0.25
HB25						
201209200199	0.25	0.50	0.50	0.03	0.125	0.125
201209220205	0.50	0.50	1.00	0.03	0.03	0.0625
201210150219	0.25	0.50	0.50	0.03	0.125	0.125
RT027						
ATCC 1870	0.50	2.00	2.00	0.03	0.0625	0.015
RT038						
ATCC 700057	0.50	1.00	0.50	0.03	0.03	0.015

另外,本研究结果还显示 20 株艰难梭菌对非达霉素的 MIC 范围在 0.015~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$,诱导后各菌株 MIC 范围在 0.0075~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间, MIC 范围与国外报道一致,且多数菌株对非达霉素的 MIC 明显低于万古霉素。2014 年 Eitel 等^[17] 研究显示 188 株艰难梭菌对非达霉素的 MIC 范围是介于 0.008~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$;2009 年 Citron 等^[18] 测定了 38 株艰难梭菌对非达霉素的 MIC 值,结果显示 027 型艰难梭菌 MIC 值在 0.03~0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间,非 027 型艰难梭菌 MIC 值在 0.008~0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间;2014 年 Rashid 等^[19] 研究了 32 种不同核糖体分型共 114 株艰难梭菌对非达霉素的 MIC,结果显示各菌株对非达霉素的 MIC 在 0.008~0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间,并且各型别菌株对非达霉素的敏感性无统计学差异。以上结果提示非达霉素对艰难梭菌抗菌活性较强,且与万古霉素相比,非达霉素对艰难梭菌的敏感性

更强。此外,非达霉素诱导前后 20 株艰难梭菌中 13 株菌的 MIC 值相对不变,3 株菌的 MIC 值出现 8 倍增长,4 株菌的 MIC 值出现 4 倍增长,但总体上,艰难梭菌对非达霉素仍十分敏感,提示非达霉素对艰难梭菌的体外抗菌活性的稳定性良好,可能因为非达霉素是近些年刚刚上市的新型药物,2011 年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于治疗 CDI 的时间尚短;也可能与非达霉素的抗菌机制有关,非达霉素是一种大环内酯类的窄谱抗生素,对革兰阳性厌氧菌,尤其是对艰难梭菌和产气荚膜梭菌有很好的抗菌效果。非达霉素的作用机制主要是通过抑制细菌 RNA 聚合酶从而阻止转录过程。非达霉素先与 DNA-RNA 聚合酶复合物结合后,抑制 σ 亚基及 DNA 的解链,在没有转录生成信使 RNA 时即阻止细菌的转录^[20]。

目前,关于非达霉素对艰难梭菌敏感性的文献

报道相对较少。2011 年 Seddon 等^[21]报道了 2 株 MIC 值增高 4~8 倍的艰难梭菌,基因测序后发现 β 亚基上三种氨基酸突变 (G1074K、V1143F、V1143D),以及 β' 亚基上 D237Y 突变。2012 年 Seddon 等^[22]又在体外诱导出两株 MIC 提高 64 倍的艰难梭菌,测序后发现 β 亚基上 V1143G、V1143D、Q1074K、Q1074H 和 V1143G 突变, β' 亚基上 R89G、I10R 和 R89G 突变。2014 年 Babakhani 等^[23]也在体外诱导出 1 株 16 倍 MIC 值的艰难梭菌,测序发现 β 亚基上 Q1074K 和 Q1143F, β' 亚基上 D237Y 改变。但是上述文献并没有对各个突变与耐药之间的关系进行后续报道,此外,由于诱导方法的差异、缺少重复性验证等因素使结果出现不一致,需进一步的研究证实以上研究结果是否具有生物学意义。

万古霉素不易被肠道吸收,因此,肠道内药物浓度高、作用持久、全身毒性小;非达霉素安全、肠道吸收少、对正常菌群影响小、结肠内药物分布浓度高。强翠欣等^[24]曾通过构建黄金地鼠艰难梭菌相关性腹泻的动物模型发现非达霉素对高产毒艰难梭菌有较好的体内抗菌作用,并且与万古霉素相比,治疗复发率低。万古霉素和非达霉素在治疗 CDI 过程中效果较好,因此,临床医生对这些药物较为重视。本次的研究结果显示,万古霉素和非达霉素对艰难梭菌体外抗菌活性的稳定性均较好,且艰难梭菌在体外不断地接受这两种抗菌药物的压力,也不易产生继发耐药,所以临床上可放心使用万古霉素和非达霉素治疗 CDI。

本研究在国内首次采用体外多步诱导法检测万古霉素和非达霉素对艰难梭菌体外抗菌活性的稳定性。万古霉素是治疗 CDI 的首选药物,非达霉素是治疗 CDI 的新兴药物,了解两种药物对艰难梭菌抗菌活性的稳定性可为指导临床用药提供参考依据。但是,本研究也存在一些局限性,如菌株数量较少,且菌株主要来自河北地区,有地域局限性。将来我们还会继续密切观察,扩大病例数来追踪万古霉素和非达霉素在临床应用中的疗效,及时发现并预防耐药情况的发生。

[参 考 文 献]

[1] Karas JA, Enoch DA, Aliyu SH. A review of mortality due to *Clostridium difficile* infection[J]. J Infect, 2010, 61(1): 1 - 8.

[2] Butala P, Divino CM. Surgical aspects of fulminant *Clostridium difficile* colitis[J]. Am J Surg, 2010, 200(1): 131 - 135.

[3] Tian TT, Zhao JH, Yang J, et al. Molecular characterization of *Clostridium difficile* isolates from human subjects and the environment[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151964.

[4] Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, et al. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(4): 387 - 390.

[5] Debast SB, Bauer M P, Kuijper EJ, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 2): 1 - 26.

[6] Johnson S, Sanchez JL, Gerding DN. Metmimidazole resistance in *Clostridium difficile* [J]. Clin Infect Dis, 2000, 31(2): 625 - 626.

[7] Peláez T, Alcalá L, Alonso R, et al. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(6): 1647 - 1650.

[8] Peláez T, Alcalá L, Alonso R, et al. In vitro activity of ramoplanin against *Clostridium difficile*, including strains with reduced susceptibility to vancomycin or with resistance to metronidazole[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(3): 1157 - 1159.

[9] Goldstein EJ, Babakhani F, Citron DM. Antimicrobial activities of fidaxomicin[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55 (Suppl 2): S143 - S148.

[10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Approved standard M100 - S22[S]. CLSI, 2012.

[11] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2011. Clinical breakpoint tables, version 1.3[S]. EUCAST, London, United Kingdom.

[12] Goldstein EJ, Citron DM, Sears P, et al. Comparative susceptibilities to fidaxomicin (OPT - 80) of isolates collected at baseline, recurrence, and failure from patients in two phase III trials of fidaxomicin against *Clostridium difficile* infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(11): 5194 - 5199.

[13] Dong D, Zhang L, Chen, X, et al. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of clinical *Clostridium difficile* from a Chinese tertiary hospital[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(1): 80 - 84.

[14] Chia JH, Lai HC, Su LH, et al. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* at a medical center in Taiwan; persistence of genetically clustering of A - B+ isolates and increase of A + B+ isolates[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e75471.

[15] Goudarzi M, Goudarzi H, Alebouyeh M, et al. Antimicrobial

- susceptibility of *Clostridium difficile* clinical isolates in Iran [J]. Iran Red Crescent Med J, 2013, 15(8): 704 - 711.
- [16] Leeds JA, Sachdeva M, Mullin S, et al. In vitro selection, via serial passage, of *Clostridium difficile* mutants with reduced susceptibility to fidaxomicin or vancomycin[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(1): 41 - 44.
- [17] Eitel Z, Terhes G, Söki J, et al. Investigation of the MICs of fidaxomicin and other antibiotics against Hungarian *Clostridium difficile* isolates[J]. Anaerobe, 2015, 31: 47 - 49.
- [18] Citron DM, Babakhani F, Goldstein EJ, et al. Typing and susceptibility of bacterial isolates from the fidaxomicin (OPT - 80) phase II study for *C. difficile* infection[J]. Anaerobe, 2009, 15(6): 234 - 236.
- [19] Rashid MU, Dalhoff A, Weintraub A, et al. In vitro activity of MCB3681 against *Clostridium difficile* strains[J]. Anaerobe, 2014, 28: 216 - 219.
- [20] Artsimovitch I, Seddon J, Sears P. Fidaxomicin is an inhibitor of the initiation of bacterial RNA synthesis[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(Suppl 2): S127 - S131.
- [21] Seddon JBF, Gomez A, Artsimovitch I, et al. RNA polymerase target modification in *Clostridium difficile* with reduced susceptibility to fidaxomicin[C]. In 51st ICAAC, Chicago, 2011.
- [22] Seddon JBE, Sears P. Mutant prevention concentration of fidaxomicin for *Clostridium difficile*[C]. In 52nd ICAAC, San Francisco, 2012.
- [23] Babakhani F, Seddon J, Sears P. Comparative microbiological studies of transcription inhibitors fidaxomicin and the rifamycins in *Clostridium difficile* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(5): 2934 - 2937.
- [24] 强翠欣, 杨靖, 白玉, 等. 非达霉素和万古霉素对黄金地鼠艰难梭菌相关性腹泻动物模型治疗效果的评价: 第六届中国临床微生物学大会暨微生物学与免疫学论坛[C]. 长沙, 2015.

(本文编辑:孟秀娟、陈玉华)

· 信息 ·

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》2018 年征订启事

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》是中华人民共和国教育部主管、中南大学及中南大学湘雅医院主办、国内外公开发行的医学学术性期刊,是中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)。本刊以耳鼻咽喉颅底外科工作者为主要读者对象,重点报道耳鼻咽喉颅底外科领域内领先的科研成果、基础理论研究及先进的临床诊疗经验。本刊设有述评、专家论坛、专家笔谈、论著、临床报道、病案报道、技术与方法、教学园地、综述等栏目。本刊为双月刊,定价 12.00 元,全年 72.00 元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号 42 - 171。本刊编辑部可免费为读者代办邮购。

通讯地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号中南大学湘雅医院《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》编辑部(湘雅医院内)

邮编:410008

投稿网址: <http://www.xyosbs.com>

Email: xyent@126.com

电话:0731 - 84327469;84327210

中国耳鼻咽喉颅底外科杂志编辑部