

2009–2011年巴布亚新几内亚霍乱弧菌的抗生素耐药性

Manoj Murhekar^a, Samir Dutta^b, Berry Ropa^c, Rosheila Dagina^c, Enoch Posanai^c和Alexander Rosewell^a

通讯作者: Manoj Murhekar (e-mail: mmurhekar@gmail.com)。

霍乱是由霍乱弧菌引起的急性传染病。该病可呈现为散发、暴发和地方性流行等多种形式。霍乱病例管理的重点在于早期、迅速地纠正脱水,使用抗菌药物治疗能够减少腹泻量、缩短病原体携带时间和症状持续时间,经常作为严重脱水患者的治疗建议^[1-4]。因此,在治疗中度或重症霍乱病例时建议使用抗生素。目前世界卫生组织和无国界医生组织霍乱治疗指南均建议只对重症患者使用抗生素,而孟加拉国的国际腹泻病研究中心(International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh, ICDDR, B)建议对中度 and 重症患者都使用抗生素治疗^[5,6]。

在全球范围内经常报告抗生素使用后发生抗菌药物耐药的现象。长期以来,霍乱弧菌仍然对很多抗生素敏感,1976年全球范围的调查显示分离到的霍乱弧菌中只有3%出现耐药^[7]。然而,在过去的20年里,来自霍乱地方性流行国家的报告显示,已经出现对四环素、氨基青霉素、卡那霉素、链霉素、磺胺类药物、甲氧苄啶嘧啶和庆大霉素等抗生素耐药的菌株^[4]。不加选择地使用抗生素是导致耐药性出现的最常见原因之一^[4]。因此,对霍乱病例进行管理时,必须以该地区霍乱弧菌的药敏情况为依据,促进抗生素有选择性地使用。

2009年7月,巴布亚新几内亚的莫罗贝省首次报告由O1群小川型埃尔托霍乱弧菌导致的霍乱暴发^[8]。其后,霍乱传播到其他省份,到2011年4月,巴布亚新几内亚几乎一半的省份报告发生了霍乱暴发,导致15 000余例病例和493例死亡^[9]。在过去5年中至少有3年在人群中出现经粪便培养确诊的霍乱病例,是判定某地区为霍乱地方性流行区的标准^[10]。由于霍乱在巴布亚新几内亚传播持续到了第3年(2012年),该病应该看作是地方性流行的疾病。在霍乱暴发期间的中度或重症脱水病例的治疗,卫生当局建议成

人病例使用强力霉素,儿童和孕妇病例使用红霉素或阿奇霉素。

在以前没有霍乱发生的地区,卫生当局从早期急性水样腹泻病例采集粪便样本或者2份肛拭子标本用于确定病原。如果暴发持续,则他们也会收集少部分病例的粪便样本。粪便样本被送到国家参比实验室,按照霍乱弧菌的分离和鉴定标准程序进行培养。样本接种在TCBS琼脂和麦康凯琼脂上,并在37°C培养18–24小时。使用多价和单价抗血清(日本东京生研公司)对分离到的霍乱弧菌菌株进行血清分型。按照临床和实验室标准研究所(CLSI)指南^[12],采用平板扩散技术^[11]使用商业培养皿(英国Oxoid有限公司)检验菌株对8种抗生素的敏感性,这8种抗菌素是:羟氨苄青霉素(10μg/平皿)、氯霉素(30μg/平皿)、环丙沙星(5μg/平皿)、红霉素(15μg/平皿)、萘啶酸(30μg/平皿)、诺氟沙星(10μg/平皿)、复方新诺明(25μg/平皿)和四环素(30μg/平皿)。使用大肠杆菌ATCC 25922和金黄色葡萄球菌ATCC 25923标准菌株作为对照菌株。依据CLSI指南标准对耐药结果进行判读^[12-13]。由于在CLSI指南中霍乱弧菌对一些药物的耐药性没有具体的标准,我们按照抑制生长区域大小界定如下:环丙沙星21mm,萘啶酸19mm,诺氟沙星17mm(表1)。我们从巴布亚新几内亚发生霍乱暴发时即开始分析抗生素耐药性。

2009年8月至2011年4月,共从321份标本中分离到霍乱弧菌,其中305株(95%)进行了药敏试验。分离到的霍乱弧菌为埃尔托生物型小川血清型。299株检测了对四环素(代表强力霉素)的耐药性,29株(9.7%)耐药,94株(31.4%)中度耐药。254株检测了对红霉素的耐药性,97株(38.2%)耐药,139株(54.7%)中度耐药。大多数分离菌株(75.8%)对羟氨苄青霉素耐药,对诺氟沙星(0%)、萘啶酸(0.3%)、环丙沙星(1%)和复方新诺明(3.2%)的耐

^a 世界卫生组织,巴布亚新几内亚莫尔兹比港。

^b 莫尔兹比港综合医院病理科,巴布亚新几内亚。

^c 国家卫生部,巴布亚新几内亚莫尔兹比港。

投稿日期:2013年4月10日;刊发日期:2013年9月2日

doi: 10.5365/wpsar.2013.4.2.002

表1. 按照CLSI指南不同药物抑制生长区域参照值和质量控制菌株详细情况

药物	平皿效价 (μg)	抑制生长区域直径 (mm)			质量控制菌株 (mm)	
		敏感	中度	耐药	大肠杆菌 25922	金黄色葡萄球菌 25923
羟氨苄青霉素	10	≥ 17	14–16	≤ 13	16–22	27–35
氯霉素	30	≥ 18	13–17	≤ 12	21–27	19–26
环丙沙星	5	≥ 21	16–20	≤ 15	30–40	22–30
红霉素	15	≥ 23	14–22	≤ 13	–	22–30
萘啶酸	30	≥ 19	14–18	≤ 13	22–28	–
诺氟沙星	10	≥ 17	13–16	≤ 12	28–35	17–28
复方新诺明	25	≥ 16	11–15	≤ 10	23–29	24–32
四环素	30	≥ 19	15–18	≤ 14	18–25	24–30

表2. 2009-2011年巴布亚新几内亚分离的霍乱弧菌抗菌药物的敏感模式

年份	羟氨苄青霉素			氯霉素			环丙沙星			红霉素		
	检测数	耐药%	中度耐药%	检测数	耐药%	中度耐药%	检测数	耐药%	中度耐药%	检测数	耐药%	中度耐药%
2009年	37	73.0	13.5	0	–	–	37	0.0	0.0	0	–	–
2010年	215	70.7	21.9	204	3.9	2.0	217	1.4	0.9	203	34.5	57.6
2011年	50	100	0.0	51	0.0	0.0	51	0.0	0.0	51	52.9	43.1
合计	302	75.8	17.2	255	3.1	1.6	305	1.0	0.7	254	38.2	54.7

年份	萘啶酸			诺氟沙星			复方新诺明			四环素		
	检测数	耐药%	中度耐药%	检测数	耐药%	中度耐药%	检测数	耐药%	中度耐药%	检测数	耐药%	中度耐药%
2009年	34	0.0	0.0	37	0	2.7	26	3.8	0.0	36	2.8	25.0
2010年	215	0.5	0.9	208	0	0.5	205	3.9	2.0	212	13.2	37.3
2011年	51	0.0	0.0	51	0	0.0	51	0.0	0.0	51	0.0	11.8
合计	300	0.3	0.7	296	0	0.7	282	3.2	1.4	299	9.7	31.4

药性均较低(表2)。有251株分离菌株同时进行了红霉素和四环素耐药性检测,其中14株(6%)完全耐药,60株(24%)中度耐药。

分离菌株显示对四环素完全或中度耐药的比例从2009年的27.8%(10/36)上升到2010年的50.5%(107/212),然后下降到2011年的11.8%(6/51)。2009年没有检测分离菌株对红霉素的耐药性,但在2010年和2011年进行了检测,分别有92.1%(187/203)和96.1%(49/51)的分离菌株为中度或完全耐药。

本研究的局限性为没有对所有分离菌株进行全部8种抗菌素的耐药试验。本报告显示巴布亚新几内亚分离的霍乱弧菌对红霉素有较高的耐药性,对四环素的耐药性不同年份有高有低。在巴布亚新几内亚,省级医疗服务由省级医院提供,农村地区

医疗服务则由卫生中心、乡村医院和救助站提供。全国都按照国家卫生部制定的标准治疗指南对成人和儿童进行常见疾病的治疗。卫生当局在审视国家治疗指南时可以考虑这些药敏数据以及可及性、所需费用、用法和临床结局。尽管强力霉素仍可以考虑用于治疗严重脱水的成人病例,对于孕妇和儿童应考虑用红霉素作为代替治疗。监测霍乱弧菌的抗菌素耐药性应继续作为公共卫生实验室监测网络的重要任务。

利益冲突

无。

基金

无。

致谢

感谢印度医学研究委员会的Subarna Roy博士对文章提出的重要修改建议。

引用本文地址:

Murhekar M et al. *Vibrio cholera* antimicrobial drug resistance, Papua New Guinea, 2009-2011. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2013, 4(3):60–62. doi:10.5365/wpsar.2013.4.2.002

参考文献:

1. Lindenbaum J, Greenough WB, Islam MR. Antibiotic therapy of cholera. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 36:871–883. PMID:4865453
2. Rahaman MM et al. Effects of doxycycline in actively purging cholera patients: a double-blind clinical trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1976, 10:610–612. doi:10.1128/AAC.10.4.610 PMID:791107
3. Saha D et al. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354:2452–2462. doi:10.1056/NEJMoa054493 PMID:16760445
4. Sack DA et al. Cholera. *Lancet*, 2004, 363:223–233. doi:10.1016/S0140-6736(03)15328-7 PMID:14738797
5. Nelson EJ et al. Antibiotics for both moderate and severe cholera. *The New England Journal of Medicine*, 2011, 364:5–7. doi:10.1056/NEJMp1013771 PMID:21142691
6. Bigot A et al. Cholera guidelines, 4th edition. *Médecins Sans Frontières*, 2004.
7. O'Grady F, Lewis MJ, Pearson NJ. Global surveillance of antibiotic sensitivity of *Vibrio cholerae*. *Bulletin of the World Health Organization*, 1976, 54:181–185. PMID:1088100
8. Rosewell A et al. *Vibrio cholerae* O1 in 2 coastal villages, Papua New Guinea. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17:154–156. doi:10.3201/eid1701.100993 PMID:21192890
9. Horwood PF et al. Clonal origins of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains, Papua New Guinea, 2009–2011. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17:2063–2065. doi:10.3201/eid1711.110782 PMID:22099099
10. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2009 - conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record*, 2009, 84:517–532.
11. Bauer AW et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology*, 1966, 45:493–496. PMID:5325707
12. Centers for Disease Control and Prevention. *Manual for the laboratory detection of antimicrobial resistance among acquired bacterial pathogens of public health concern in the developing world (draft)*. Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention, 2001, 55–64 (CDC/WHO/USAID) (<http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/IAMRmanual.pdf>, accessed 1 March 2013).
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty Second Informational Supplement M100–S22*. Wayne, Pennsylvania, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012, 31(1).