

· 述 评 ·

2013 年 CLSI M100-S23 文件主要更新内容的解读

孙长贵, 林 迪, 成 军

(中国人民解放军第一一七医院检验科暨南京军区医学检验质量控制中心, 浙江杭州 310013)

关键词: 抗菌药物; 微生物敏感性试验; 参考标准

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.001

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)16-2065-03

2013 年 1 月美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)出版了《抗菌药物敏感试验执行标准第 23 版资料增刊》(M100-S23)^[1], 以取代 M100-S22^[2]。本文主要介绍了 CLSI 抗菌药物敏感试验执行标准 M100-S23 文件的主要更新和变化情况, 内容包括: (1)一般变

化; (2)试验和报告推荐药物变化; (3)解释标准(折点)变化; (4)质量控制(QC)变化; (5)附录和术语表变化。

1 一般变化

1.1 对“2010 年以来 CLSI 折点增加/修订情况”表格内容进行了增加和补充, 见表 1。

表 1 2010 年以来 CLSI 折点增加/修订情况

抗菌药物	修订日期(M100 版本)*	注释
肠杆菌科		
环丙沙星-沙门菌(包括伤寒沙门菌)	2012 年 1 月(M100-S22)	2013 年修订身体特定部位折点建议
头孢洛林	2013 年 1 月(M100-S23)	以前无头孢洛林 CLSI 折点
左氧氟沙星-沙门菌(包括伤寒沙门菌)	2013 年 1 月(M100-S23)	
氧氟沙星-沙门菌(包括伤寒沙门菌)	2013 年 1 月(M100-S23)	
葡萄球菌		
头孢洛林	2013 年 1 月(M100-S23)	以前无头孢洛林 CLSI 折点
流感嗜血杆菌和副流感嗜血杆菌		
头孢洛林	2013 年 1 月(M100-S23)	以前无头孢洛林 CLSI 折点
肺炎链球菌		
头孢洛林	2013 年 1 月(M100-S23)	以前无头孢洛林 CLSI 折点
四环素	2013 年 1 月(M100-S23)	
多西环素	2013 年 1 月(M100-S23)	以前无多西环素 CLSI 折点
β -溶血链球菌		
头孢洛林	2013 年 1 月(M100-S23)	以前无头孢洛林 CLSI 折点

*: 早期折点可在列于此文件之前的 M100 版本中发现, 如 M100-S19(2009 年 1 月)列出的氨曲南以前的折点。

1.2 表格使用说明

1.2.1 在筛选试验表格中增加“肺炎链球菌诱导型克林霉素耐药筛选试验”内容。

1.2.2 新增第 VIII 部分 QC 与验证, 内容如下。QC 建议见于各种表格和附录中。QC 菌株允许范围纸片扩散法列于文件表 3A 和 3B, 最小抑菌浓度(MIC)试验列于文件表 4A 和 4E。抗菌药物敏感试验系统的变动和 QC 频率指南, 纸片扩散法和 MIC 法分别列于文件表 3C 和表 4F。失控时解决问题指南, 纸片扩散法和 MIC 法分别见文件表 3D 和表 4G。其他信息可见于文件附录 C: 抗菌药物敏感试验用 QC 菌株(例如 QC 菌株特性、QC 试验建议)。执行任何新的诊断试验需要验证。每个实验室引进一项新的 AST 系统或增加新的抗菌药物至现有的 AST 系统时, 在报告患者试验结果前, 必须进行性能验证或建立系统满足要求的性能规格。通常验证包括用新的 AST 系统测试临床分离菌株和与参考方法或以前验证过的系统所获得的结果进行比较。测试临床分离菌株必须两个系统同时做, 或者使用已知 MIC 值或抑菌圈直径大小的菌株进行验证。验证研究指南不包含在本文件中。另有出版物描述 AST 系统验证(例如 ASM Cumitech 31A)。

2 试验和报告推荐药物变化

在 CLSI 文件表 1A 肠杆菌科、葡萄球菌 B 组, 表 1B 流感

嗜血杆菌和副流感嗜血杆菌、肺炎链球菌及 β -溶血链球菌 C 组中新增头孢洛林。在文件表 1B 肺炎链球菌 B 组中新增多西环素。头孢洛林是具有抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MR-SA)活性的广谱头孢菌素, 对青霉素非敏感肺炎链球菌(结合 PBP2x)具有杀菌作用, 对非脆弱拟杆菌群的某些厌氧菌也具有活性, 但对铜绿假单胞菌、产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)、AmpC 和碳青霉烯酶(如 KPC)肠杆菌科细菌无活性。美国 FDA 临床适应证主要针对急性细菌性皮肤和皮肤附件感染[MRSA、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)、化脓链球菌、无乳链球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌等]以及社区获得性肺炎(肺炎链球菌、MSSA、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌)。

在 CLSI 文件表 1B 淋病奈瑟菌一栏, 将 C 组中头孢曲松、头孢克肟、环丙沙星和四环素移到 A 组中, C 组中仅保留大观霉素一种药物。C 组中原有的头孢噻肟、头孢泊肟、头孢西丁、头孢呋辛、氧氟沙星和青霉素等药物均被删除。

3 解释标准变化

3.1 肠杆菌科(文件表 2A) (1) 新增了针对沙门菌左氧氟沙星和氧氟沙星 MIC 解释标准和注释, 修订了环丙沙星和萘啶酸药物相关注释, 见表 2。(2) 新增了头孢洛林解释标准和注释, 纸片扩散法 $S \geq 23$ mm, $I = 20 \sim 22$ mm, $R \leq 19$ mm, MIC 法

$S \leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, $I = 1 \mu\text{g/mL}$, $R \geq 2 \mu\text{g/mL}$ 。解释标准是基于 每 12 h 600 mg 的给药方案。

表 2 沙门菌喹诺酮类解释标准

抗菌药物	纸片扩散法(mm)			MIC($\mu\text{g/mL}$)			注释
	S	I	R	S	I	R	
环丙沙星	≥ 31	21~30	≤ 20	≤ 0.06	0.12~0.5	≥ 1.0	(33)对沙门菌(包括伤寒、副伤寒沙门菌 A~C)试验和报告。
左氧氟沙星	—	—	—	≤ 0.12	0.25~1.0	≥ 2.0	(34)假如未执行 MIC 试验或解释标准,见注释(37)。
氧氟沙星	—	—	—	≤ 0.12	0.25~1.0	≥ 2.0	(36)此解释标准针对泌尿道分离的肠杆菌科,以及所有沙门菌分离株。
萘啶酸*	≥ 19	14~18	≤ 13	≤ 16	—	≥ 32	(37)实验室未执行当前的环丙沙星、左氧氟沙星和/或氧氟沙星解释标准,可用萘啶酸测试沙门菌对氟喹诺酮类敏感性是否减低。在用氟喹诺酮类治疗沙门菌感染者时,对萘啶酸耐药沙门菌可能与临床治疗失败或延迟反应有关。

*:萘啶酸不能检出所有氟喹诺酮类耐药;—:无数据;S:敏感;I:中介;R:耐药。

3.2 铜绿假单胞菌(文件表 2B-1) 在亚胺培南一栏注释中“每 8 h 1 g”后面增加了“或每 6 h 500 mg”的内容。

3.3 其他非肠杆菌科细菌(文件表 2B-5) 增加了为什么当前不推荐纸片扩散法药敏试验原因,即注释 2;对于其他非肠杆菌科,纸片扩散法既没有通过药敏试验分会的系统研究,也没有收集到回顾评价的临床数据。因此,对这些微生物群,当前不推荐纸片扩散法药敏试验。

3.4 葡萄球菌(文件表 2C) (1)删除了除苯唑西林、青霉素、头孢西丁和头孢洛林外所有 β -内酰胺类药物的纸片扩散法和 MIC 法解释标准,将 β -内酰胺类药物分为 3 类;对青霉素酶不稳定青霉素类、对青霉素酶稳定青霉素类、苯唑西林和头孢类(注射用)。并澄清了试验这些药物的相关注释。(2)删除了金黄色葡萄球菌和路登葡萄球菌苯唑西林纸片扩散法解释标准。增加注释 12;苯唑西林纸片扩散试验不可靠,当使用头孢西丁作为替代试验报告苯唑西林纸片扩散试验结果时见头孢西丁和注释 13。(3)新增了头孢洛林解释标准和注释,纸片扩散法 $S \geq 24 \text{ mm}$, $I = 21 \sim 23 \text{ mm}$, $R \leq 20 \text{ mm}$, MIC 法 $S \leq 1 \mu\text{g/mL}$, $I = 2 \mu\text{g/mL}$, $R \geq 4 \mu\text{g/mL}$ 。头孢洛林仅用于金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)。解释标准是基于每 12 h 600 mg 给药方案。(4)对于米诺环素,分离于泌尿道菌株不作常规报告。

3.5 流感嗜血杆菌(文件表 2E) 新增了头孢洛林解释标准和注释:纸片扩散法 $S \geq 30 \text{ mm}$, MIC 法 $S \leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, 无中介和敏感解释标准。头孢洛林仅用于流感嗜血杆菌。解释标准是基于每 12 小时 600 mg 的给药方案。

3.6 肺炎链球菌(表 2G) (1)澄清了可使用 MIC 或纸片扩散法测试分离于脑脊液(CSF)的菌株对万古霉素的敏感性。(2)修订了青霉素类中注释 5;对于非脑膜炎分离株,青霉素 $\text{MIC} \leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ (或苯唑西林抑菌圈直径大于或等于 20 mm)可预报对下列 β -内酰胺类敏感,氨苄西林(口服或注射)、氨苄西林-舒巴坦、阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸、头孢克洛、头孢地尼、头孢妥仑、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢洛林、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡辛、多利培南、厄他培南、亚胺培南、拉氧头孢、美罗培南和青霉素(口服或注射)。(3)删除了“青霉素 $\text{MIC} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ 提示分离菌株对注射用青霉素、阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢曲松和厄他培南敏感”的内容。在口服青霉素一栏中增加注释 11:除分离于 CSF 菌株外,可报告口服青霉素结果。(4)新增了头孢洛林和多西环素折点,修订了四环素折点,解释标准是基于每 12 h 600 mg 给药方案,见表 3。需要注意,某些菌株可对多西环素敏感,但对四环素耐药。(5)文件增加表 2G 补充表 1 肺炎链球菌诱导型克林霉素耐药的筛选试验。(6)在克

林霉素一栏增加注释(23);可通过使用 D-抑菌圈纸片扩散法和肉汤微量稀释法检测诱导型克林霉素耐药(见文件表 2G 补充表 1, M02-A11 第 12 节和 M07-A9 第 13 节)。

表 3 肺炎链球菌头孢洛林、多西环素和四环素解释标准

抗菌药物	纸片扩散法(mm, 30 μg)			MIC($\mu\text{g/mL}$)		
	S	I	R	S	I	R
头孢洛林(非脑膜炎)	≥ 26	—	—	≤ 0.5	—	—
多西环素	≥ 28	25~27	≤ 24	≤ 0.25	0.5	≥ 1
四环素	≥ 28	25~27	≤ 24	≤ 1	2	≥ 4

—:无数据;S:敏感;I:中介;R:耐药。

3.7 β -溶血链球菌(文件表 2H-1) (1)新增头孢洛林纸片扩散和 MIC 法解释标准和注释。纸片扩散法 $S \geq 26 \text{ mm}$, MIC 法 $S \leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, 无中介和耐药解释标准。解释标准是基于每 12 h 600 mg 给药方案。(2)红霉素一栏注释中,澄清了从青霉素严重过敏孕妇分离到 B 群链球菌时,应测试红霉素和克林霉素(包括诱导型克林霉素耐药),仅报告克林霉素。(3)修订了 CLSI 文件表 2H-1 补充表 1 β 溶血链球菌诱导型克林霉素耐药筛选试验表格前的注解:常规不需要对 β -溶血链球菌执行抗菌药物敏感试验。当临床需要敏感试验时,应同时执行诱导型克林霉素耐药筛选试验。依照 2010 CDC 指南,从青霉素过敏的孕妇分离出定植的 B 群链球菌时,应执行诱导型克林霉素耐药筛选试验。

4 QC 变化

表 3A 中,修订了庆大霉素和妥布霉素对铜绿假单胞菌 ATCC27853 纸片扩散法 QC 允许范围分别为 17~23 和 20~26 mm。文件表 3B 中,新增 ceftolozane-他唑巴坦对肺炎链球菌 ATCC49619 纸片扩散法 QC 允许范围:21~29 mm。文件表 4A 中,新增头孢他啶-阿维巴坦对铜绿假单胞菌 ATCC27853 和非那沙星对大肠埃希菌 ATCC25922QC 允许范围,分别为 0.5/4~4/4 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.004~0.03 $\mu\text{g/mL}$ 。文件表 4B 中,增加了头孢他啶-阿维巴坦对肺炎链球菌 ATCC49619 和流感嗜血杆菌 ATCC49766 QC 允许范围,分别为 0.25/4~2/4 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.015/4~0.06/4 $\mu\text{g/mL}$ 。修订头孢他啶-阿维巴坦对流感嗜血杆菌 ATCC49247 QC 允许范围为 0.06/4~0.5/4 $\mu\text{g/mL}$ 。增加 ceftolozane-他唑巴坦对肺炎链球菌 ATCC49619 和非那沙星对流感嗜血杆菌 ATCC49766 QC 允许范围,分别为 0.25/4~1/4 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.002~0.008 $\mu\text{g/mL}$ 。

文件表 3C 纸片扩散法和表 4F MIC 法 QC 频率中,增加了 3×5 天 QC 方案流程图表等内容,为常规抗菌药物敏感试

验 QC,从每天转到每周 QC 计划提供新选择。3×5 天 QC 计划第 1 步:连续 5 d 每天试验 3 次(15 个结果),如果 15 个结果中有 0~1 个结果失控,则通过,可从每天转到每周 QC;如果 15 个结果中有大于或等于 4 个结果失控,则未通过;如果 15 个结果中有 2~3 个结果失控,则进入第 2 步。第 2 步:进行另外连续 5 d 试验,每天试验 3 次(15 个结果),如果第 2 步试验总共 30 个结果中有 2~3 个结果失控,则通过;如果 30 个结果中有大于或等于 4 个结果失控,则未通过。

5 附录和术语表变化

5.1 文件附录 B 固有耐药 对文件附录 B.1 肠杆菌科固有耐药表格中内容进行了修订。删除了克氏枸橼酸杆菌对阿莫西林-克拉维酸和氨苄西林-舒巴坦存在固有耐药内容。澄清奇异变形杆菌对青霉素类和头孢菌素类不存在固有耐药。增加亚胺培南与变形杆菌、普罗威登斯菌和摩根菌注解,此 3 个

菌属细菌可通过非产碳青霉烯酶机制提高对亚胺培南 MICs,测试菌株为敏感,应报告敏感。增加肠杆菌科对克林霉素、达托霉素、夫西地酸、糖肽类(万古霉素、替考拉宁)、利奈唑胺、大环内酯类(红霉素、克拉霉素、阿奇霉素)、喹奴普汀-达福普汀和利福平也存在固有耐药的注解。新增附录 B2 其他非肠杆菌科,见表 4,非常发酵革兰阴性细菌对 1 代头孢菌素(头孢噻吩、头孢唑啉)、2 代头孢菌素(头孢呋辛)、头霉素(头孢西丁、头孢替坦)、克林霉素、达托霉素、夫西地酸、糖肽类(万古霉素、替考拉宁)、利奈唑胺、大环内酯类(红霉素、阿奇霉素、克拉霉素)、青霉素、喹奴普汀-达福普汀和利福平等也存在固有耐药。附录 B3 葡萄球菌固有耐药表格,见表 5,金黄色葡萄球菌/路邓葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌这些菌种不存在固有耐药。附录 B4 肠球菌固有耐药见表 6。

表 4 其他非肠杆菌科固有耐药

细菌种类	哌拉西林	替卡西林	氨苄西林/舒巴坦	阿莫西林/克拉维酸	哌拉西林/他唑巴坦	替卡西林/克拉维酸	头孢噻吩	头孢曲松	头孢他啶	头孢吡肟	氨曲南
鲍曼不动杆菌	—	—	**	R	—	—	—	—	—	—	R
醋酸钙不动杆菌复合群	—	—	**	R	—	—	—	—	—	—	R
洋葱伯克霍尔德菌复合群	R	R	R	R	R	—	R	R	—	R	R
铜绿假单胞菌	—	—	R	R	—	—	R	R	—	—	—
嗜麦芽窄食单胞菌*	R	R	R	R	R	—	R	R	—	—	R

—:无固有耐药;*:对四环素存在固有耐药,但对多西环素和米诺环素则不存在耐药;** :由于舒巴坦对这种菌具有活性,因此,鲍曼/醋酸钙不动杆菌可出现对氨苄西林-舒巴坦敏感。

续表 4 其他非肠杆菌科固有耐药

细菌种类	亚胺培南	美罗培南	厄他培南	多黏菌素 B 黏菌素	氨基糖苷类	四环素类	环丙沙星	甲氧苄啶	复方磺胺甲恶唑	氯霉素	磷霉素
鲍曼不动杆菌	—	—	R	—	—	—	—	R	—	R	R
醋酸钙不动杆菌复合群	—	—	R	—	—	—	—	R	—	—	R
洋葱伯克霍尔德菌复合群	R	—	R	R	R	—	—	R	—	—	R
铜绿假单胞菌	—	—	R	—	—	R	—	R	R	R	R
嗜麦芽窄食单胞菌	R	R	R	—	R	—	—	R	—	—	R

—:无固有耐药;*:对四环素存在固有耐药,但对多西环素和米诺环素则不存在耐药。

表 5 葡萄球菌固有耐药

细菌种类*	新生霉素	磷霉素	夫西地酸
腐生葡萄球菌	R	R	R
头状葡萄球菌	—	R	—
孔氏葡萄球菌	R	—	—
木糖葡萄球菌	R	—	—

*:革兰阳性细菌对氨基曲南、多黏菌素 B/黏菌素和萘啶酸也存在固有耐药;—:无固有耐药。

5.2 文件附录 C 抗菌药物敏感试验用 QC 菌株 增加了脆弱拟杆菌 ATCC 25285、多形拟杆菌 ATCC 29741、艰难梭菌 ATCC 700057 和迟缓真杆菌 ATCC 43055 等厌氧菌质控菌株。

5.3 文件术语表 I 和 II 增加了 ceftolozane-他唑巴坦,在术语表 III 中增加硝唑尼特和呋喃妥因。

表 6 肠球菌固有耐药

微生物种类 [△]	头孢菌素	万古霉素	替考拉宁	氨基糖苷类	克林霉素	Q/D	甲氧苄啶	SXT	夫西地酸
粪肠球菌	R*	—	—	R*	R*	R	R*	R	R
屎肠球菌	R*	—	—	R*	R*	—	R*	R	R
鸡肠球菌/铅黄肠球菌	R*	R	—	R*	R*	R	R*	R	R

*:对于肠球菌,头孢菌素、氨基糖苷类(除了高水平耐药筛选外)、克林霉素和复方磺胺甲恶唑(SXT)在体外可表现有活性,但临床上无效,因此,不应报告敏感。—:无固有耐药。[△]:革兰阳性细菌对氨基曲南、多黏菌素 B/黏菌素和萘啶酸也存在天然耐药性。

参考文献

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S23 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement[S]. Wayne,PA:CLSI,2013.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S22 performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement[S]. Wayne,PA:CLSI,2012.