

· 论著 ·

布康唑与其他四种唑类药物对外阴阴道假丝酵母菌病 耐药菌株药物敏感性差异研究

白会会 范琳媛 宗晓楠 刘朝晖

【摘要】目的 研究布康唑、氟康唑、伊曲康唑、咪康唑和克霉唑对耐药性假丝酵母菌株的药物敏感性差异。**方法** 参照美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 推荐的 M27-A3 方案的微量液基稀释法, 测量并比较五种唑类药物抗 120 株耐药性白假丝酵母菌和 8 株非白假丝酵母菌的最低抑菌浓度 (MIC)。**结果** (1) 布康唑对白假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌的 24 h MIC 值低于其他四种唑类抗真菌药物; (2) 伊曲康唑对耐克霉唑白假丝酵母菌的 MIC 值 (1.82 $\mu\text{g/ml}$) 高于耐药界定值 (1 $\mu\text{g/ml}$); (3) 耐氟康唑组、耐咪康唑组和耐伊曲康唑组中, 克霉唑对白假丝酵母菌的 MIC 值 (0.56 $\mu\text{g/ml}$ 、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 和 0.52 $\mu\text{g/ml}$) 远低于敏感界定值 (2 $\mu\text{g/ml}$), 伊曲康唑的 MIC 值 (2.44 $\mu\text{g/ml}$ 、2.11 $\mu\text{g/ml}$ 和 2.23 $\mu\text{g/ml}$) 远高于耐药界定值 (1 $\mu\text{g/ml}$)。**结论** 布康唑对耐药性假丝酵母菌的药物敏感性优于其他四种唑类药物。

【关键词】 白假丝酵母菌; 布康唑; 药物敏感性; 最低抑菌浓度

Study on the sensitivity difference of buconazole and other four azole drugs to candida vulvovaginal candidiasis resistant strains

BAI Huihui, FAN Linyuan, ZONG Xiaonan, LIU Zhaoxue.

(Department of Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

【Abstract】Objective To study the differences of drug sensitivity of buconazole, fluconazole, itraconazole, miconazole and clotrimazole to drug-resistant candida strains. **Methods** The minimum inhibitory concentration (MIC) of five azole drugs against 120 strains of drug-resistant candida albicans and 8 strains of non-candida albicans were measured and compared according to the microliquid-based dilution method of M27-A3 regimen recommended by the American Association for Clinical Laboratory Standardization (CLSI). **Results** ① The 24 h MIC of buconazole was lower than that of other four kinds of antifungal drugs. ② The MIC value of itraconazole against candida albicans niketriaazole (1.82 $\mu\text{g/ml}$) was higher than the defined value of resistance (1 $\mu\text{g/ml}$). ③ In the fluconazole resistant group, miconazole resistant group and itraconazole resistant group, the MIC values of clotrimazole (0.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ and 0.52 $\mu\text{g/ml}$) were far lower than the sensitive value (2 $\mu\text{g/ml}$), and the MIC values of itraconazole (2.44 $\mu\text{g/ml}$, 2.11 $\mu\text{g/ml}$ and 2.23 $\mu\text{g/ml}$) were far higher than the resistant value (1 $\mu\text{g/ml}$). **Conclusions** The drug sensitivity of buconazole to drug resistant candida is better than the other four azole drugs.

【Key words】 candida Albicans; butoconazole; drug sensitivity; minimum inhibitory concentration

Chin J Clin Obstet Gynecol, 2021, 22: 379-382

外阴阴道假丝酵母菌病 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 是一种常见的妇科感染性疾病,

doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2021.04.012

作者单位: 100026 首都医科大学附属北京妇产医院检验科 (白会会), 妇科 (范琳媛、宗晓楠、刘朝晖)

共同第一作者: 白会会和范琳媛

通信作者: 刘朝晖 Email: 23662161@qq.com

其主要致病菌为白假丝酵母菌 (85%~95%)^[1-2], 光滑假丝酵母菌占非白假丝酵母菌的绝大多数。1 年内复发 ≥ 4 次称为复发性外阴阴道假丝酵母菌病 (recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC), 近年来 RVVC 比例逐渐升高, 与非白假丝酵母菌感染比例升高有关^[3-4]。本研究采用 M27-A3 微量液基

2. 选择耐氟康唑组白假丝酵母菌为目标菌株, 布康唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 咪康唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 7.53 $\mu\text{g/ml}$, 其中 26 株对咪康唑耐药 ($\geq 8 \mu\text{g/ml}$), 2 株对咪康唑敏感 ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$); 克霉唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 0.56 $\mu\text{g/ml}$, 远低于其敏感界定值 (2 $\mu\text{g/ml}$), 伊曲康唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 2.44 $\mu\text{g/ml}$, 远高于耐药界定值 (1 $\mu\text{g/ml}$), 见表 2 和图 2。

3. 选择耐咪康唑组白假丝酵母菌为目标菌株, 布康唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 0.02 $\mu\text{g/ml}$; 克霉唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 明显低于其敏感界定值 (2 $\mu\text{g/ml}$); 氟康唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 12.37 $\mu\text{g/ml}$, 其中 2 株对氟康唑耐药 ($\geq 64 \mu\text{g/ml}$), 22 株对氟康唑敏感 ($\leq 8 \mu\text{g/ml}$); 伊曲康唑对白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 2.11 $\mu\text{g/ml}$, 高于其剂量依赖界定值 (1 $\mu\text{g/ml}$), 见表 2 和图 2。

3. 选择耐伊曲康唑组白假丝酵母菌为目标菌株, 布康唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 0.04 $\mu\text{g/ml}$, 咪康唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 9.51 $\mu\text{g/ml}$, 其中 25 株对咪康唑耐药 ($\geq 8 \mu\text{g/ml}$), 2 株对咪康唑敏感 ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$); 克霉唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 0.52 $\mu\text{g/ml}$, 低于其敏感界定值 (2 $\mu\text{g/ml}$); 氟康唑对此组白假丝酵母菌的 24 h MIC 值为 10.94 $\mu\text{g/ml}$

ml, 其中 2 株对氟康唑耐药 ($\geq 64 \mu\text{g/ml}$), 25 株对氟康唑敏感 ($\leq 8 \mu\text{g/ml}$), 见表 2 和图 2。

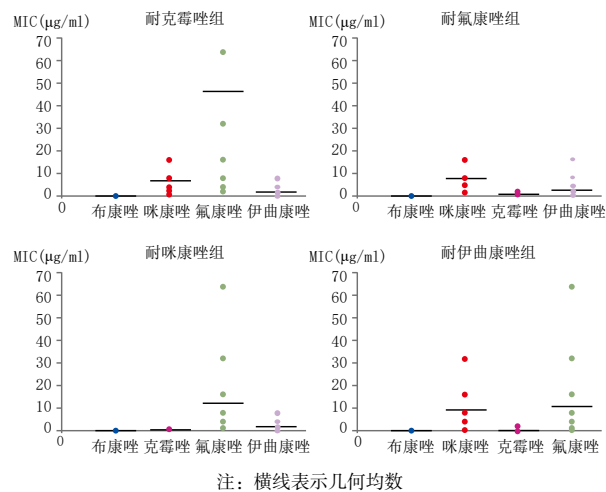


图2 耐克霉唑组白假丝酵母菌对其他唑类药物的 24 h MIC 值分布 (n=30)

二、唑类药物对光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌 24 h MIC 值

由于收集的光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌数量较少, 所以, 不适于与白假丝酵母菌做统计学比较, 只将所得药物敏感结果展示于此。氟康唑、伊曲康唑和咪康唑对光滑假丝酵母菌 24 h MIC 值高于耐药界定值, 布康唑和克霉唑对光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌 24 h MIC 值均低于敏感界定值, 见表 3。

表2 不同耐药组白假丝酵母菌对其他唑类药物24 h MIC值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	布康唑 ($\mu\text{g/ml}$)	咪康唑 ($\mu\text{g/ml}$)	克霉唑 ($\mu\text{g/ml}$)	氟康唑 ($\mu\text{g/ml}$)	伊曲康唑 ($\mu\text{g/ml}$)
耐克霉唑组	0.02 $\pm$ 0.06	6.81 $\pm$ 4.26	2.87 $\pm$ 1.30	46.07 $\pm$ 23.56	1.82 $\pm$ 1.79
耐氟康唑组	0.05 $\pm$ 0.13	7.53 $\pm$ 2.54	0.56 $\pm$ 0.51	83.20 $\pm$ 29.85	2.44 $\pm$ 1.96
耐咪康唑组	0.02 $\pm$ 0.02	10.40 $\pm$ 3.73	0.39 $\pm$ 0.33	12.37 $\pm$ 10.04	2.11 $\pm$ 2.02
耐伊曲康唑组	0.04 $\pm$ 0.08	9.51 $\pm$ 7.01	0.52 $\pm$ 0.46	10.94 $\pm$ 15.60	2.23 $\pm$ 1.79

表3 光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌对唑类药物24 h MIC值

项目	布康唑 ($\mu\text{g/ml}$)	咪康唑 ($\mu\text{g/ml}$)	克霉唑 ($\mu\text{g/ml}$)	氟康唑 ($\mu\text{g/ml}$)	伊曲康唑 ($\mu\text{g/ml}$)
光滑假丝酵母菌 1	0.125	8	0.125	64	2
光滑假丝酵母菌 2	0.125	16	0.125	128	1
光滑假丝酵母菌 3	0.125	16	0.125	64	1
光滑假丝酵母菌 4	0.031	8	2	64	1
光滑假丝酵母菌 5	0.062	8	4	64	4
克柔假丝酵母菌 1	0.250	8	0.5	128	4
克柔假丝酵母菌 2	0.062	4	0.5	32	2
克柔假丝酵母菌 3	0.125	4	0.125	16	1

讨 论

唑类 (azoles) 抗真菌药按其化学结构分为咪唑类 (imidazoles) 和三唑类 (triazoles) 两类。其共同特点有: ① 对真菌的抗菌谱广, 对浅部真菌和深部真菌均有效。② 抗菌机制相同, 为选择性抑制真菌甾醇-14 α -去甲基酶 (sterol-14 α -demethylase), 使细胞膜麦角固醇合成受阻, 细胞膜屏障作用障碍; 此外甾醇-14-去甲基酶受抑, 14 α -甲基甾醇在真菌细胞内浓集而损伤真菌的一些酶 (如 ATP 酶、电子转运有关的酶) 的功能^[6]。③ 在肝代谢中均可不同程度抑制人的细胞色素 P-450 酶系统^[7]。目前临床常用的唑类药物有咪康唑、克霉唑、布康唑等咪唑类, 目前均主要作为局部用药; 三唑类药物有氟康唑、伊曲康唑, 主要为口服药物^[8]。

作为一种新型咪唑类抗真菌药物, 布康唑抗菌谱与其他咪唑类化合物相似。通过抑制真菌细胞麦角固醇的生物合成, 损伤真菌细胞膜并改变其通透性, 从而抑制细菌生长。且布康唑还可以通过抑制真菌的三酰甘油和磷脂的生物合成, 抑制氧化酶和过氧化酶的活性, 引起细胞内过氧化氢积聚导致细胞亚微结构变性和细胞坏死^[9]。此外, 布康唑还可以抑制白念珠菌其自芽孢转变为侵袭性菌丝的过程, 是理想的 VVC 药物选择^[10]。

在 2010 年和 2015 年美国疾控中心阴道感染诊断和治疗指南中^[11-12], 针对单纯 VVC 的治疗, 在非处方阴道用药中首先推荐 2% 布康唑膏 (5 g) 阴道上药, 每晚一次, 共 3 天, 而在非处方阴道用药中, 首先推荐 2% 布康唑膏 (5 g), 单次阴道上药, 制霉菌素 10 万 U/d, 阴道上药, 每晚 1 次, 共 14 天。然而由于多种因素影响, 目前布康唑在国内 VVC 治疗中并未推广使用。

本实验结果显示, 耐克霉唑组、耐氟康唑和耐咪康唑组, 伊曲康唑对白假丝酵母菌 24 h MIC 值均高于耐药界定值, 提示耐克霉唑组、耐氟康唑组和耐咪康唑组对伊曲康唑均存在交叉耐药, 即对克霉唑或氟康唑或咪康唑耐药的白假丝酵母菌, 对伊曲康唑也耐药, 与吴颖等^[13]之前的报道符合。布康唑对耐氟康唑组、耐咪康唑组和耐伊曲康唑组的白假丝酵母菌 24 h MIC 值均低于敏感界定值, 提示耐氟康唑或耐咪康唑或耐伊曲康唑的白假丝酵母菌对布

康唑仍有很好的敏感性。布康唑对耐克霉唑组、耐氟康唑组、耐咪康唑组、耐伊曲康唑组白假丝酵母菌及光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌的 24 h MIC 值均很小, 表现出良好的抗假丝酵母菌作用。

布康唑作为咪唑类抗真菌药物, 在本实验中表现出其良好的抗真菌作用, 可能与中国治疗 VVC 的较少该药的应用有关, 进一步还有待临床 VVC 患者的临床效果研究。

参 考 文 献

- [1] Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k) [J]. *Mycoses*, 2021, 64(6): 583-602. DOI: 10.1111/myc.13248.
- [2] Sustr V, Foesselitner P, Kiss H, et al. Vulvovaginal candidosis: Current concepts, challenges and perspectives[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(4): 267. DOI: 10.3390/jof6040267.
- [3] Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2020, 19(1): 5. DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.
- [4] Mekanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. An update on the Roles of Non-albicans Candida Species in Vulvovaginitis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2018, 4(4): 121. DOI: 10.3390/jof4040121.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: fourth edition. CLSI Standard M27[S]. CLSI, Wayne PA, USA, 2017.
- [5] Wiederhold NP. the antifungal arsenal: alternative drugs and future targets[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(3): 333-339. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002.
- [6] Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2000, 38(2): 111-80 DOI: 10.2165/00003088-200038020-00002.
- [7] Qin F, Wang Q, Zhang C, et al. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of vulvovaginal candidiasis: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 17(11): 1893-1901. DOI: 10.2147/IDR.S175588. eCollection 2018.
- [9] 胡汉昆, 颜铮, 刘萍. 抗真菌新药 - 硝酸布康唑 [J]. *医药导报*, 2010, 29 (7): 893-895.
- [10] Hacıoglu M, Guzel CB, Savage PB, et al. Antifungal susceptibilities, in vitro production of virulence factors and activities of ceragenins against Candida spp. isolated from vulvovaginal candidiasis[J]. *Med Mycol*, 2019, 57(3): 291-299. DOI: 10.1093/mmy/myy023.
- [11] 樊尚荣, 张慧萍. 2010 年美国疾病预防控制中心阴道炎治疗指南 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(38): 821-822. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.08.004.
- [12] 樊尚荣, 黎婷. 2015 年美国疾病预防控制中心阴道感染诊断和治疗指南 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(25): 3046-3049. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.25.010.
- [13] 吴颖, 刘伟, 万哲, 等. 氟康唑耐药的白念珠菌对唑类药物交叉耐药实验 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 2009, 23(3): 148-149.

(收稿日期: 2020-01-06)