

治疗革兰氏阳性球菌感染首选药物



仙力素[®]

注射用头孢硫脒
CEPHATHIAMIDINUM PRO INJECTIONE

药理研究资料汇编



二〇〇四年三月



广州白云山制药股份有限公司
广州白云山制药总厂

内容提要



头孢硫脒 (Cefaliamidine, 商品名: 仙力素, 曾用名: 硫脒头孢菌素, 头孢菌素 18, C18) 是目前世界上唯一由中国自行研制并首先应用于临床的半合成头孢菌素。头孢硫脒于 1974 年由上海医药工业研究院研制成功, 1982 年 2 月在沪获试生产批文, 1993 ~ 1994 年转让技术成果给我厂, 早在 20 世纪 70 年代, 上海第一医学院华山医院抗菌素临床研究室就对头孢硫脒的药效学、药代动力学、毒理学等进行了初步的研究; 但由于此后一直没有在临床上使用过, 国外也没有任何相关报道, 而二十年后临床上的细菌流行病学已发生了很大的变化, 临床致病菌大都对常用抗菌药产生了耐药, 为了确定头孢硫脒在当今临床的应用价值, 我们与国内临床和药理学专家合作, 对头孢硫脒的药效学、药代动力学、毒理学进行了重新评价研究, 为头孢硫脒的临床应用提供了临床和药理学依据。

一、药物效应动力研究

1. 体外抗菌活性试验 (1) 测定头孢硫脒对金葡菌 (MSSA、MRSA)、表葡菌 (MSSE、MRSE)、肺炎球菌、化脓性链球菌、肠球菌、卡他布汉氏菌、流感嗜血杆菌的 MIC, 并与头孢唑啉、头孢呋辛、头孢他啶 (或头孢曲松)、去甲万古霉素等抗菌药物进行比较。结果表明: 头孢硫脒对肺炎球菌、化脓性链球菌、MSSA、MSSE 和卡他布汉氏菌有较强的抗菌活性。对肺炎球菌 MIC₉₀ 为 0.25 μg/ml, 对化脓性链球菌 MIC₉₀ 为 0.5 μg/ml, 对其他三种细菌的 MIC₉₀ 均小于 8.0 μg/ml, 优于头孢唑啉、头孢呋辛钠和头孢他啶的体外抗菌活性。对流感嗜血杆菌亦有较强的抗菌活性, MIC₉₀ 为 2.0 μg/ml, 与头孢呋辛钠、头孢他啶体外抗菌活性相近, 优于头孢唑啉体外抗菌活性。在众多的头孢菌素中, 头孢硫脒具有独特的抗肠球菌活性, MIC₉₀ 为 1.0 μg/ml, 其作用强度与万古霉素相当。头孢硫脒对产 β-内酰胺酶的金葡菌和表皮葡萄球菌的抗菌活性比其他头孢菌素强, 与苯唑西林抗金葡菌的活性相当, 而抗表皮葡萄球菌的活性更强, 此外, 头孢硫脒对 MRSA、MRSE 亦有一定的抗菌活性, MIC₉₀ 为 8.0 μg/ml。(2) 测定头孢硫脒对金葡菌、凝固酶阴性葡萄球菌和粪肠球菌的抗菌活性, 并与苯唑西林、庆大霉素、环丙沙星、氧氟沙星、万古霉素、磺胺甲恶唑/甲氧苄啶 (SMZ/TMP)、利福平、克林霉素、红霉素、四

环素、链霉素、氨苄西林等抗菌药物进行比较。结果表明: 头孢硫脒对金葡菌敏感率 87.5%, 与万古霉素、利福平比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 但其敏感率显著高于庆大霉素 ($P < 0.05$)、红霉素 ($P < 0.01$)、克林霉素 ($P < 0.01$); 头孢硫脒对凝固酶阴性葡萄球菌敏感率 85.71%, 敏感率略低于万古霉素、利福平 ($P > 0.05$), 显著高于其它抗生素的敏感率 ($P < 0.01$ 或 < 0.05); 头孢硫脒对粪肠球菌敏感率 83.33%, 其敏感率优于庆大霉素、四环素、链霉素 ($P < 0.05$ 或 < 0.01), 但与其它抗菌药物无显著差异。

2. 体外杀菌活性试验 测定头孢硫脒对金葡菌 (MSSA、MRSA)、表葡菌 (MSSE、MRSE)、肺炎球菌、化脓性链球菌、肠球菌、卡他布汉氏菌、流感嗜血杆菌的 MBC。结果表明: 头孢硫脒对检测细菌的 MBC 值高于 MIC 值 1-2 个浓度, 提示头孢硫脒有较好的杀菌活性。

3. 与 6 种抗菌药物对革兰氏阳性球菌的联合药敏试验 测定头孢硫脒分别与万古霉素、奈替米星、阿米卡星、环丙沙星、左氧沙星和加替沙星等 6 种抗菌药物联合用药, 对临床分离的革兰氏阳性球菌, 包括金葡菌、表葡菌、粪肠球菌的体外联合抗菌效应。结果表明: 头孢硫脒与万古霉素、奈替米星、阿米卡星、环丙沙星、左氧沙星、加替沙星联合用药后, 其 MIC₉₀ 显著降低。FIC 指数分布: $FIC \leq 0.5$ 占 60% ~ 90%; $0.5 < FIC \leq$

1 占 10% ~ 33.3% ; $1 < \text{FIC} \leq 2$ 占 0 ~ 13.3% ; $\text{FIC} > 2$ 为 0。提示 6 种抗菌药物与头孢硫脒联合用药后,对革兰氏阳性球菌基本表现为协同作用和相加作用,并以协同作用为主,无关作用少,无拮抗作用。

4. 体内抗菌活性试验 测定头孢硫脒对 MSSA、MRSA、肠球菌的 ED_{50} ,并与头孢唑啉、头孢呋辛钠、头孢他啶、去甲万古霉素等进行比较。结果表明:头孢硫脒对 MSSA 有很强的体内抗菌活性, ED_{50} 为 2.84mg/ Kg,明显优于头孢唑啉、头孢呋辛钠、头孢他啶;对肠球菌的 ED_{50} 为 1.65mg/kg,略差于万古霉素。对 MRSA ED_{50} 为 4.0mg/kg,虽不如万古霉素,但明显优于头孢唑啉、头孢呋辛和头孢他啶,头孢硫脒及其头孢类对照药的体内抗菌活性与体外抗菌活性基本一致。

二、药物代谢动力学研究

我们增加观察了静脉滴注和肌注 1g 头孢硫脒的峰浓度、达峰时间、药一时曲线下面积、半衰期等药代动力学参数。并测定其尿液浓度,以了解尿中排泄情况。结果表明:本品静脉滴注 1g 后,峰浓度为 $68.93 \pm 6.86\text{mg/L}$,血药浓度-时间曲线下面积为 $94.7 \pm 9.8\text{mg/L}\cdot\text{h}$, β 相半衰期为 $1.2 \pm 0.12\text{h}$,12 小时尿药累计排泄率为 $93.1 \pm 3.2\%$ 。肌注 1g,峰浓度为 $35.12 \pm 4.34\text{mg/L}$,达峰时间为 $0.78 \pm 0.08\text{h}$,半衰期为 $1.38 \pm 0.21\text{h}$,血药浓度-时间曲线下面积

为 $85.3 \pm 8.0\text{mg/L}\cdot\text{h}$,12 小时尿药累计排泄率为 $84.2 \pm 5.9\%$,与静脉滴注相比,绝对生物利用度为 $90.3 \pm 6.4\%$,注射后,在体内组织分布广泛,以胆汁、肝脏、肺等处含量最高,很少通过正常血脑屏障而进入中枢神经系统。本品主要从尿中排出,12 小时可排出给药量的 94% 左右。

三、毒理学研究

由于我厂对头孢硫脒的合成工艺、结晶工艺、制剂工艺进行了多年的技术攻关,使头孢硫脒的杂质含量降低,制剂稳定性提高,为了重新评价注射用头孢硫脒的毒性,我们进行了注射用头孢硫脒静脉和腹腔注射的急性毒性试验,结果显示,注射用头孢硫脒小鼠静脉注射的 LD_{50} 值及其 95% 可信限为 $1.54(1.08 \sim 1.91) \text{g/kg}$;腹腔注射的 LD_{50} 值及其 95% 可信限为 $2.63(1.44 \sim 3.29) \text{g/kg}$ 。原上海医药工业研究院研制的头孢硫脒小鼠腹腔注射的 LD_{50} 值为 $1.26 \pm 0.23\text{g/mg}$;静脉注射的 LD_{50} 值为 $1.02 \pm 0.04\text{g/mg}$ 。提示我厂生产的注射用头孢硫脒经工艺改革后毒性降低,安全性提高。

目 录

内容提要

一、药物效应动力学研究

仙力素(Cefathiamidine)体外抗菌活性测定	1
头孢硫脒等6种抗菌药物对革兰氏阳性菌体外抗菌活性研究	5
头孢硫脒等抗菌药物对革兰阳性球菌体外抗菌活性研究	9
头孢硫脒与6种抗菌药物对革兰阳性球菌的联合药敏研究	13
头孢硫脒(仙力素)体内抗菌活性的研究	23
血液病患者感染50株G ⁺ 菌对头孢硫脒敏感性分析	27
硫脒头孢菌素的实验和临床研究	29

二、药物代谢动力学研究

头孢硫脒注射液的人体药代动力学及绝对生物利用度研究	36
硫脒头孢菌素药理研究	38
硫脒头孢菌素的临床药理研究	45
药物代谢动力学研究(Ⅰ)硫脒头孢菌素	51
HPLC法测定头孢硫脒在大鼠体内分布浓度及其药代动力学研究	58
HPLC法测定头孢硫脒在家犬的血药浓度及其药代动力学研究	60

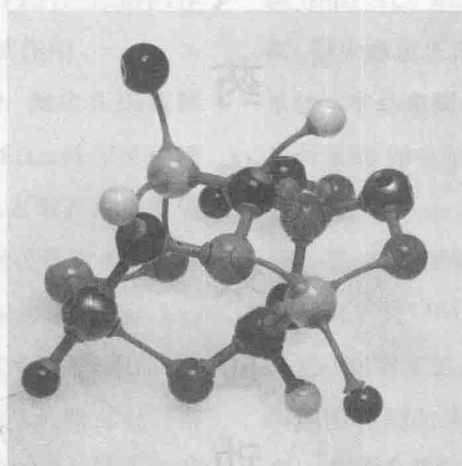
三、毒理学研究

注射用头孢硫脒急性毒试验资料	62
----------------	---------

仙力素(Cefathiamidine)体外抗菌活性测定

唐英春 张扣兴 吴本权 张天托 谈淑卿

中山医科大学附属三院(510630)



摘要:

本科测定了广州白云山制药总厂合成的第一代头孢菌素仙力素(头孢硫脒)对近期从临床分离的致病菌的体外抗菌活性,并与头孢唑啉、头孢呋辛钠、头孢他啶体外抗菌活性进行了对比。结果表明,头孢硫脒对肺炎球菌、化脓性链球菌、MSSA、MSSE 和卡他布汉氏菌有较强的抗菌活性,对肺炎链球菌 MIC_{90} 为 $0.25\mu\text{g/ml}$, 对化脓性链球菌 MIC_{90} 为 $0.5\mu\text{g/ml}$, 对其他三种细菌的 MIC_{90} 均小于 $8.0\mu\text{g/ml}$, 优于头孢唑啉、头孢呋辛钠和头孢他啶的体外抗菌活性。对流感嗜血杆菌亦有较强的抗菌作用, MIC_{90} 为 $2.0\mu\text{g/ml}$, 与头孢呋辛钠、头孢他啶体外抗菌活性相近, 优于头孢唑啉体外抗菌活性。头孢硫脒对肠球菌亦显示有很强的体外抗菌活性, MIC_{90} 为 $2.0\mu\text{g/ml}$; 稍差于万古霉素对肠球菌的体外抗菌活性, MIC_{90} 为 $1.0\mu\text{g/ml}$ 。头孢硫脒对 MRSA、MRSE 亦有一定的抗菌活性, MIC_{50} 均为 $8.0\mu\text{g/ml}$, 但 MIC_{90} 值较高, 分别为 32.0 和 $64.0\mu\text{g/ml}$, 明显高于万古霉素对 MRSA 和 MRSE 的 MIC_{90} 值(均只为 $1.0\mu\text{g/ml}$)。因此, 头孢硫脒对 MRSA 和 MRSE 的体外抗菌活性不如万古霉素。体外杀菌活性测定结果表明头孢硫脒对检测的细菌的 MBC 值只高于 MIC 值 1 到 2 个浓度, 提示头孢硫脒有较好的杀菌活性。

关键词: 头孢硫脒 抗菌活性 杀菌活性

头孢硫脒是我国首先研制并应用于临床的半合成头孢菌素类抗菌素,其抗菌谱广,抗菌作用强。本科测定了广州白云山制药总厂合成的仙力素(头孢硫脒),对近期从临床分离的 235 株致病菌的体外抗菌活性和体外杀菌活性。

实验分三部分:1. 仙力素对金葡菌(MSSA),表皮葡萄球菌(MSSE),肠球菌,草绿色链球菌,肺炎链球菌,卡他布汉氏菌和流感嗜血杆菌的体外抗菌活性和对部分细菌的杀菌活性,并与头孢唑啉、头孢呋辛钠、头孢他啶体外抗菌活性进行了比较;2. 仙力素和万古霉素对 MRSA 和 MRSE 的体外抗菌活性比较;3. 仙力素和万古霉素对肠球菌的体外抗菌活性和杀菌活性比较。现将结果报告如下:

材料与 方法

一、材料

1. 药物

(1) 试验药:由广州白云山制药总厂生产的头孢硫脒,批号为 980801;含量为 960 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。

(2) 对照药:英国 Glaxo Wellcome 生产的头孢呋辛钠,批号为 8D967F-C,含量为 947 $\mu\text{g}/\text{mg}$;英国 Glaxo Wellcome 生产的头孢他啶,批号为: B6218DB,含量为: 956 $\mu\text{g}/\text{mg}$;珠海联邦制药厂生产的头孢唑啉,批号为 990906,含量为 938 $\mu\text{g}/\text{mg}$;和美国礼来公司生产的万古霉素,批号为 980906,含量为 968 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。

2. 细菌:

共 235 株,均为近二年内从临床分离菌株,其中金葡菌 102 株(MSSA50 株,MRSA52 株);表皮葡萄球菌 53 株(MSSE26 株,MRSE27 株);肺炎球菌 25 株;化脓性链球菌

21 株;肠球菌 53 株;流感嗜血杆菌 25 株;卡他布汉氏菌 23 株。

3. 药敏试验的质控:

用标准菌株金黄色葡萄球菌 ATCC29213,肺炎球菌 ATCC49619,流感嗜血杆菌 ATCC49766 进行质控。

二、方法

1. 培养基:大部分使用 Muller-Hinton 培养基,卡他布汉氏菌和链球菌属采用的培养基含 5% 脱纤维羊血,流感嗜血杆菌用巧克力培养基(根据细菌种类使用相应营养的培养基及加入相应需要添加剂)。按 NCCLS 要求,与不同浓度药液分别混合制成含药培养基。

2. 最低抑菌浓度(MIC)测定:

用 pH6.0, 0.1mol/L 磷酸盐缓冲液作为溶剂,将测试药溶解、对倍稀释后,药液与 Muller-Hinton 培养基(根据菌种的需要添加相应营养物质)按比例混匀成浓度为 $512-0.015\mu\text{g}/\text{ml}$ 的一系列含药平板。将 6-8 小时待测菌培养物用无菌生理盐水稀释至麦氏 0.5 管($10^8\text{CFU}/\text{ml}$),再稀释 10 倍($10^7\text{CFU}/\text{ml}$)。将配好的菌液加入已经高压蒸气灭菌后的加样容板中,用 MIC 接种仪分别接种至含有不同浓度药液的培养基上,最终接种菌量每个接种点 10^4CFU 。置 35°C 培养(流感嗜血杆菌置 5% CO_2) 18 小时,按 NCCLS 标准判断结果。

3. 最低杀菌浓度(MBC)测定:

采用试管液体二倍稀释法,测出供试品对试验菌的 MIC,再从肉眼无菌生长试管中取 0.1ml 溶液倾倒在不含药血平板中, 37°C 培养 18 小时,记录菌落数,其菌落数 ≤ 5 个的最低药液浓度即为 MBC。

结 果

一、仙力素、头孢呋辛钠、头孢唑啉和

结 果

一、仙力素、头孢呋辛钠、头孢唑啉和头孢他啶对临床分离的致病菌 MIC 的测定结果,见表 1。

表 1 四种药对 170 株细菌 MIC 测定的结果

抗生素		MSSA	MSSE	肺炎球菌	化脓性链球菌	卡他布汉氏菌	流感嗜血杆菌
		(50 株)	(26 株)	(25 株)	(21 株)	(23 株)	(25 株)
仙力素	范围	0.25 - 16.0	0.25 - 16.0	0.03 - 0.25	0.125 - 1.0	0.5 - 4.0	0.5 - 4.0
	MIC ₅₀	2.0	2.0	0.06	0.25	1.0	1.0
	MIC ₉₀	8.0	8.0	0.25	0.5	2.0	2.0
头孢唑啉	范围	0.25 - 64.0	0.25 - 32.0	0.03 - 0.5	0.25 - 2.0	0.5 - 16.0	0.5 - 4.0
	MIC ₅₀	2.0	4.0	0.125	0.5	2.0	1.0
	MIC ₉₀	32.0	16.0	0.5	1.0	16.0	4.0
头孢呋辛	范围	0.25 - 64.0	0.5 - 32.0	0.06 - 0.5	0.25 - 2.0	0.5 - 4.0	0.125 - 1.0
	MIC ₅₀	2.0	4.0	0.125	0.5	1.0	0.5
	MIC ₉₀	32.0	16.0	0.5	1.0	4.0	2.0
头孢他啶	范围	0.25 - 32.0	0.5 - 32.0	0.03 - 0.5	0.125 - 2.0	0.5 - 2.0	0.125 - 1.0
	MIC ₅₀	2.0	2.0	0.125	0.5	1.0	0.25
	MIC ₉₀	32.0	16.0	0.5	1.0	2.0	1.0
质控菌:							
金葡菌 ATCC29213		1.0			1.0		
肺炎球菌 ATCC49619		0.25			0.25		
流感嗜血杆菌 ATC48766		0.5			0.5		

二、仙力素对临床分离的致病菌 MIC、MBC 的测定结果的比较,见表 2。

表 2 仙力素对不同细菌 MIC、MBC 测定的结果的比较

抗生素		MSSA	MSSE	肺炎球菌	化脓性链球菌	卡他布汉氏菌	流感嗜血杆菌
		(10 株)	(10 株)	(10 株)	(10 株)	(10 株)	(10 株)
仙力素	范围(MIC)	0.25 - 16.0	0.25 - 16.0	0.03 - 0.25	0.125 - 1.0	1.0 - 4.0	0.5 - 2.0
	范围(MBC)	0.5 - 32.0	1.0 - 32.0	0.06 - 1.0	0.5 - 4.0	2.0 - 8.0	1.0 - 8.0
	MIC ₅₀	2.0	2.0	0.06	0.25	1.0	1.0
	MBC ₅₀	4.0	8.0	0.125	1.0	4.0	4.0
	MIC ₉₀	16.0	16.0	0.25	1.0	4.0	2.0
	MBC ₉₀	32.0	32.0	1.0	4.0	8.0	8.0

三、仙力素和万古霉素对 MRSA、MRSE 和肠球菌的体外抗菌活性。

表 3 仙力素和万古霉素对 MRSA、MRSE 和肠球菌的体外抗菌活性(MIC₁μg/ml)

细 菌	株数	仙力素			万古霉素		
		范围	MIC ₆₀	MIC ₉₀	范围	MIC ₆₀	MIC ₉₀
金葡菌(MRSA)	52	4.0 - 64.0	8.0	32.0	0.5 - 1.0	0.5	1.0
表葡菌(MRSE)	27	4.0 - 128.0	8.0	64.0	0.25 - 1.0	0.5	1.0
肠球菌	53	0.25 - 16	1.0	2.0	0.125 - 0.5	0.25	0.5

头孢他啶对临床分离的致病菌 MIC 的测定 球菌、MSSA、MSSE 和卡他布汉氏菌等球菌

细 菌		仙 力 素	万 古 霉 素
肠 球 菌 (11 株)	范围(MIC)	0.25 - 16.0	0.125 - 0.25
	范围(MBC)	1.0 - 64.0	0.5 - 1.0
	MIC ₅₀	2.0	0.125
	MBC ₅₀	4.0	0.5
	MIC ₉₀	16.0	0.25
	MBC ₉₀	32.0	1.0

有较强的抗菌活性。对肺炎链球菌 MIC₉₀ 为 0.25μg/ml,对化脓性链球菌 MIC₉₀ 为 0.5μg/ml,与头孢唑啉、头孢呋辛钠和头孢他啶的体外抗菌活性相近。对卡他布汉氏菌 MIC₉₀ 为 2.0μg/ml,与头孢呋辛钠和头孢他啶的体外抗菌活性相近,但优于头孢唑啉的体外抗菌活性。头孢硫脒对 MSSA 和 MSSE 的 MIC₉₀ 均小于 8.0μg/ml,优于头孢唑啉、头孢呋辛钠和头孢他啶的体外抗菌活性,这三种药对 MSSA 和 MSSE 的 MIC₉₀ 均大于 16.0μg/ml。

2、对流感嗜血杆菌亦有较强的抗菌作用, MIC₉₀ 为 2.0μg/ml,与头孢呋辛钠、头孢他啶体外抗菌活性相近, 优于头孢唑啉体外抗菌活性。

3、头孢硫脒对肠球菌亦显示有很强的体外抗菌活性, MIC₉₀ 为 2.0μg/ml; 稍差于

万古霉素对肠球菌的体外抗菌活性, MIC₉₀ 为 1.0μg/ml。

四、仙力素和万古霉素对肠球菌的体外杀菌活性的比较。

4、头孢硫脒对 MRSA、MRSE 亦有一定的抗菌活性, MIC₉₀ 均为 8.0μg/ml,但 MIC₉₀ 值较高,分别为 32.0 和 64.0μg/ml,明显高于万古霉素对 MRSA 和 MRSE 的 MIC₉₀ 值(均只为 1.0μg/ml),因此,头孢硫脒对 MRSA 和 MRSE 的体外抗菌活性不如万古霉素。

5、体外杀菌活性测定结果表明头孢硫脒对检测的细菌的 MBC 值只高于 MIC 值 1 到 2 个浓度,提示头孢硫脒对 MSSA、MSSE、肺炎球菌、化脓性链球菌、卡他布汉氏菌和流感嗜血杆菌有较好的杀菌活性。■

头孢硫脒等 6 种抗菌药物对革兰氏阳性菌体外抗菌活性研究

王睿 方翼 苏林光* 刘庆锋 柴栋 王中孝 王培兰 张歆刚 薛俊峰 裴斐 罗琳*

中国人民解放军总医院



摘要

目的 对比研究头孢硫脒 (CTM)、头孢唑啉 (CEZ)、头孢呋辛 (CXM)、头孢曲松 (CRO)、苯唑西林 (MIPIC)、万古霉素 (VCM) 对 99 种临床分离 G⁺ 球菌的体外抗菌活性。

方法 采用琼脂平板稀释法测定最低抑菌浓度 (MIC)。

结果 CTM 对 32 株金黄色葡萄球菌的 MIC₅₀、MIC₉₀ 均为 0.5mg/L, 低于 CRO, CTM 对 29 株表皮葡萄球菌的 MIC₅₀、MIC₉₀ 分别为 0.125 和 8mg/L, 是 CRO 的 1/16, 对 9 株甲氧西林耐药的葡萄球菌 (MRS) 的范围与 CXM 相近, CTM 对粪肠球菌的抗菌活性与万古霉素相仿, 强于 CEZ、CXM、CRO、MIPIC。

结论 头孢硫脒对葡萄球菌和粪肠球菌具有很强的体外抗菌活性。

关键词: 头孢硫脒; 葡萄球菌属; 粪肠球菌; 抗菌活性

头孢硫脒是我国首先研制成功且进行临床研究和应用的第一代头孢菌素类抗菌药物^[1],其抗菌特点是对G⁺球菌作用较强,尤其是对葡萄球菌和肠球菌具有很强的抗菌活性。因细菌耐药性发展较快,头孢硫脒对近年临床分离菌抗菌活性的研究报道很少。本实验研究采用琼脂平板稀释对比研究了CTM等6种抗菌药物对最新临床分离葡萄球菌属和粪肠球菌体外抗菌活性,以期临床用药提供实验依据。

1. 材料与方法

1.1 细菌 99株临床致病菌均是本实验室2000年1月-8月分离,经VITEK微生物分析仪鉴定,包括34株金黄色葡萄球菌、36株表皮葡萄球菌和29株粪肠球菌,质控菌株为金黄色葡萄球菌ATCC29213和粪肠球菌标准菌ATCC14506,由中国药品生物制品鉴定所提供。甲氧西林耐药葡萄球菌属(MRS)鉴定按NCCLS规定^[2]。

1.2 培养基 Muller-Hinton(MH)肉汤和琼脂由美国Difco公司生产。

1.3 抗菌药物 头孢硫脒(cefathiamidine, CTM),广州白云山制药总厂生产(批号9908);头孢唑啉(cefazolin, CEZ),批号9603;头孢呋辛(cefuroxime, CXM),批号93-200001;头孢曲松(ceftriaxone, CRO),批号9905,苯唑西林(oxacillin, MIPIC),批号0482-9901;万古霉素(vancomycin, VCM),批号3389302上述五种对照药标准品均为中国药品与生物制品鉴定所提供。

1.4 MIC测定 采用琼脂平板稀释法^[3]。将6种抗生素以灭菌pH6.0磷酸盐缓冲液倍比稀释成12个浓度,分别精密量取1ml不同浓度抗生素与14ml MH培养基在9cm

平皿中混匀,最终浓度为128、64~0.0031mg/L。

将受试菌配制成 1.0×10^6 CFU/ml菌悬液,以多点接种仪将受试菌接种于含药平皿上,同时设不含药平皿的空白对照,35℃培养18h,以抑制细菌生长的抗生素最低浓度确定为MIC,同时计算MIC₅₀及MIC₉₀及敏感率。

1.5 判定标准 标准菌和受试菌药敏结果按NCCLS标准判断^[4],见表1。

1.6 β -内酰胺酶的测定 Nitrocefin试纸加入96孔微量平板内,再加入 1.5×10^6 CFU/ml菌液50 μ l,30分钟内菌液变成玫瑰红色时为强阳性,如30分钟后菌液变成玫瑰红色时为阳性,过夜后菌液不变色为阴性。

2. 结果

2.1 β -内酰胺酶试验结果 受试99株细菌中,金黄色葡萄球菌产酶率为67.65%(23/34),表皮葡萄球菌产酶率为66.67%(24/36),粪肠球菌产酶率55.17(16/29)。

2.2 CTM等5种 β -内酰胺类药物对61种葡萄球菌的体外抗菌活性,见表2。结果显示CTM对32株金黄色葡萄球菌MIC₅₀、MIC₉₀均为0.5mg/L,与MIPIC、CEZ、CXM相近,而显著低于第三代头孢菌素CRO(P<0.05)。CTM对表皮葡萄球菌的MIC₅₀、MIC₉₀分别为0.125和8mg/L,比CEZ、MIPIC、CXM略低,但差异无统计学意义,而是CRO的1/16,其差异具有统计学意义(P<0.05)。

2.3 CTM等5种抗菌药物对9株MRS(2株MRSA,7株MRSE)的体外抗菌活性,见表3。结果显示CTM对9株MRS的MIC在1~>128mg/L之间,与CXM相近。

2.4 CTM 等 4 种抗菌药物对 29 株粪肠球菌的体外抗菌活性,见表 4。结果表明 CTM 对粪肠球菌的抗菌活性与万古霉素对比相近,而优于 CEZ、CXM、CRO、MPIPC。

表 1 MIC 结果的判断标准与质控范围

抗生素	细菌种类	MIC 值(mg/L)			
		S	I	R	29213
CTM	金葡菌	≤8	16	≥32	0.25-1
	表葡菌	≤8	16	≥32	
CEZ	金葡菌	≤8	16	≥32	0.25-1
	表葡菌	≤8	16	≥32	
CXM	金葡菌	≤4	8-16	≥32	0.5-2
	表葡菌	≤4	8-16	≥32	
CTRX	金葡菌	≤8	16-32	≥64	1-8
	表葡菌	≤8	16-32	≥64	
OXL	金葡菌	≤2		≥4	0.12-0.5
	表葡菌	≤2		≥4	
VC	金葡菌	≤4	8-16	≥32	0.5-2
	表葡菌	≤4	8-16	≥32	
	粪肠球菌	≤4	8-16	≥32	

表 2 头孢硫脒等 5 种药物对葡萄球菌属的体外抗菌活性

细菌	抗菌药物	MIC(mg/L)			敏感率 (%)	中敏率 (%)	耐药率 (%)
		Range	MIC50	MIC90			
金葡菌	CTM	≤0.0313~128	0.5	0.5	97.06		2.94
	(34) CEZ	0.25~128	0.5	1	94.12	2.94	2.94
	CXM	0.25~>128	2	2	97.06		2.94
	CTRX	1~>128	8	16	73.53*	20.59	5.88
	OXL	0.25~128	1	2	94.12		5.88
表葡菌	CTM	≤0.0313~>128	0.125	8	91.67		8.33
	(36) CEZ	0.25~>128	0.5	64	80.56	2.78	16.67
	CXM	≤0.0313~>128	1	128	80.56		19.44
	CTRX	≤0.0313~>128	4	128	72.12**	8.33	19.44
	OXL	≤0.0313~>12	0.5	32	72.22**		27.78

与 CTMCF 对比 *P<0.05, **P<0.01

表 3 头孢硫脒和其他 3 种头孢菌素对 9 株 CRSR 抗菌活性

抗菌药物	MICrange (mg/L)	MIC50 (mg/L)	MIC90(MG/S L)	I(%)	R(%)
CTM	1- >128	8	32	55.56	44.44
CEZ	16- >128	64	128	0	22.22
CXM	2- >128	128	128	11.11	88.89
CTRX	>128	128	128	0	100

表 4 头孢硫脒与万古霉素等药物对 29 株粪肠球菌的抗菌活性

抗菌药物	MICrange (mg/L)	MIC50 (mg/L)	MIC90(mg/L)
CTM	1- >128	2	2
VCM	1-8	2	8
CEZ	16- >128	32	64
CTRX	32- >128	128	128
OXL	4-128	16	128

3. 讨论

CTM 是我国于 20 世纪 70 年代末首先开发研制的第一代头孢菌素抗菌药物,戴自英等^[1]曾报告 CTM 对当时临床分离的革兰氏阳性球菌具有很强的抗菌活性,其药代动力学特点与第一代头孢菌素类如头孢唑啉相似,不良反应较少,主要为过敏反应。

本实验对比研究了 CTM 与同一代的 CEZ、第二代的 CXM、第三代的 CRO、青霉素类的 MPIPC 及 VCM 对我院 2000 年临床分离 99 株 G⁺球菌的体外抗菌活性,从而对 CTM 对近年 G⁺球菌的抗菌活性作一客观评价。

本研究表明,CTM 对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌有较强的抗菌活性,与 CEZ、CXM、MPIPC 相似,而强于 CRO,这与国内以往的文献报道相似^[1]。本研究中 CTM 对表皮葡萄球菌的敏感性比金黄色葡萄球菌差,可能由于本组表皮葡萄球菌含有较多的 MRSE 之故。CXM 对 MRS 的 MIC₅₀ 为 8mg/L,

MIC₉₀ 为 32mg/L, 虽然敏感率不高, 但明显优于 CEZ、CXM、CTRX。CTM 对粪肠球菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 为 2mg/L 和 16mg/L, 与 VCM 相似, 体外抗菌活性强于 CEZ、CXM、CRO、MIPIC。

CTM 是一种较强的杀菌剂, 静滴 0.5g 后, 血药浓度即刻达到 38.82ug/ml, 肌注 0.5g 后, 血药浓度达 26.2ug/ml^[1], 可达有效的抗菌浓度, 静滴半衰期为 0.5h, 肌注半衰期为 1.2h, 其主要不良反应为过敏反应, 故应在严密监测下使用该药物治疗 G⁺ 球菌引起的感染。

本结果提示, CTM 对近年分离葡萄球菌属和粪肠球菌仍显示较强的体外抗菌活性, 为其治疗革兰氏阳性球菌感染提供实验依据。■

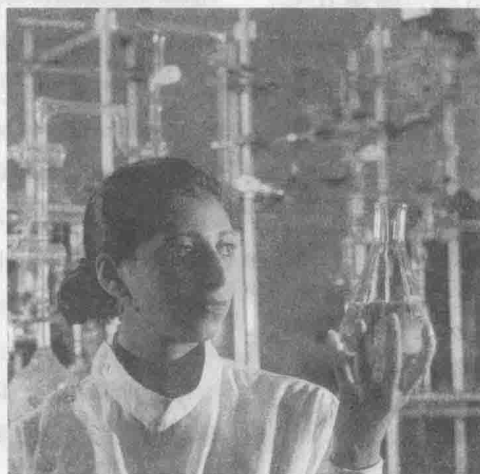
参考文献

1. 戴自英、汪复、张志林等. 硫脒头孢菌素的实验和临床研究. 上海医学, 1978; (1): 32
2. Ferraro MJ, Craing WA, Eliopou G, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighth informational supplement. NCCLS 1999; 19(1): 81
3. Balows A, Hausler WJ, Herrman KL, et al. Manual of clinical microbiology, 6th ed, Washington DC: American Society for Microbiology. 1995: 209
4. Ferraro MJ, Craing WA, Eliopoulous G, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighth informational supplement. NCCLS, 1999; 19(1): 1
5. 唐英春, 张扣兴, 吴本权等. 仙力素(头孢硫脒)体外抗菌活性测定. 白云医药 2000; (1): 10

头孢硫脒等抗菌药物对革兰阳性球菌体外抗菌活性研究

李华强 俞志海

第三军医大学大坪医院



摘要

目的 评价头孢硫脒及其他 12 种抗菌药对革兰阳性球菌的体外抗菌活性。方法 从本院 2001 年 9 月~12 月临床病人血液、痰、分泌物、尿标本中分离出 57 株致病菌,经 Vitek-AMS 分析仪鉴定,共有金葡球菌 24 株,凝固酶阴性葡萄菌 21 株,粪肠球菌 12 株。质控金葡球菌 ATCC25923,粪肠球菌 ATCC29212。判断标准按 2000 年 NCCLS 标准。结果 头孢硫脒等 10 种抗菌药对金葡球菌体外抗菌活性,头孢硫脒敏感率 87.5%,有 2 株耐药菌(8.33%),敏感率与万古霉素、利福平比较无统计意义($P > 0.05$)。头孢硫脒等 10 种抗菌药对凝固酶阴性葡萄球菌体外抗菌活性,头孢硫脒敏感率 85.7%,有 3 株耐药菌株(14.29%),敏感率略低于万古霉素、利福平($P > 0.05$),显著地高于庆大霉素、氧氟沙星等($P < 0.05$)。对粪肠球菌,头孢硫脒敏感率 83.33%,有 2 株耐药菌株(16.67%),其敏感率与庆大霉素、四环素、链霉素差异显著($P < 0.005, P < 0.01$)。结论 头孢硫脒是临床治疗金葡球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌感染的有效药物。

关键词 头孢硫脒 革兰阳性球菌 体外抗菌活性

头孢硫脒(cefathiamidine)是由上海医药工业研究院于1974年研制并应用于临床的第一代头孢菌素^[1],它具有抗菌谱广,抗菌作用强(特别是对肠球菌、金黄色葡萄球菌),血浓度高,组织分布广,临床疗效好,副作用少等优点。因细菌耐药性发展快,为了考察头孢硫脒等抗菌药物对葡萄球菌和肠球菌体外抗菌活性是否存在细菌耐药性等问题,我们研究了头孢硫脒等抗菌药物对临床病人的标本中分离出的金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌及肠球菌的体外抗菌活性,以期临床抗菌药物的选择提供实验依据。

1. 材料与方法

1.1 细菌:本院检验科于2001年9月~12月采集于临床病人的血液、痰、分泌物、尿标本中分离出57株临床致病菌,经VITEK-AMS微生物分析仪鉴定,共有24株金黄色葡萄球菌、21株凝固酶阴性葡萄球菌和12株粪肠球菌。质控菌株:金黄色葡萄球菌ATCC25923,粪肠球菌ATCC29212,由卫生部

临床检验中心提供。

1.2 培养基:分离培养基为5%血平板,药物试验MH琼脂购自Oxoid公司。

1.3 抗菌药物:头孢硫脒(CTM)纸片剂量30ug/片,由广州白云山制药厂提供。苯唑青霉素(MPIPC)、硫酸庆大霉素(GM)、环丙沙星(CPLX)、氧氟沙星(OFLX)、万古霉素(VCM)、复方新诺明(TMP)、利福平(RFP)、克林霉素(CLDM)、红霉素(EM)、四环素(TC)、链霉素(SM)、氨苄青霉素(ABPC)作为对照药物标准品,均购自Oxoid公司,批号240196。

1.4 判断标准:标准菌和受试菌药敏结果按2000年NCCLS标准判断^[2]。

1.5 统计学方法:计算出各种抗菌药物对不同细菌的敏感率、中度敏感率、耐药率,并使用X²检验比较各对照药物与头孢硫脒的敏感率。

2. 结果

2.1 10种抗菌药物对24株金黄色葡萄球菌

Table 1: In vitro antibacterial activity of 10 kinds of antibacterial against staphylococcus aureus

药物	敏感率(%)	中度敏感率(%)	耐药率(%)
CTM	87.50(21/24)	4.17(1/24)	8.33(2/24)
MPIPC	62.50(15/24)	8.33(2/24)	29.17(7/24)
GM	54.17*(13/24)	4.17(1/24)	41.66(10/24)
CPLX	62.50(15/24)	12.50(3/24)	25.00(6/24)
OFLX	66.67(16/24)	4.17(1/24)	29.16(7/24)
VCM	100.00(24/24)		
TMP	66.67(16/24)		33.33(8/24)
RFP	95.83(23/24)		4.17(1/24)
EM	33.33** (8/24)		66.67(16/24)
CLDM	41.67** (10/24)	16.67(4/24)	41.66(10/24)

注:与CTM比 *P<0.05, **P<0.01。

的体外抗菌活性 见表 1

从表中可以看出 CTM 对金黄色葡萄球菌敏感率 87.5%, 有 2 株耐药菌株(8.33%), 敏感率与 VCM、RFP 比较无统计学意义 ($P>$

0.05), 但其敏感率显著高于 GM($P<0.05$)、EM($P<0.01$)、CLDM($P<0.01$)。

2.2 10 种抗菌药物对 21 株凝固酶阴性葡萄球菌的体外抗菌活性 见表 2

Table 2: In vitro antibacterial activity of 10 kinds of antibacterial against coagulase - negative staphylococcus

药物	敏感率(%)	中度敏感率(%)	耐药率(%)
CTM	85.71(18/21)		14.29(3/21)
MPIPC	9.05** (4/21)		80.95(17/21)
GM	47.62* (10/21)	23.81(5/21)	28.57(6/21)
CPLX	28.57** (6/21)	38.10(8/21)	33.33(7/21)
OFLX	38.09** (8/21)	14.29(3/21)	47.62(10/21)
VCM	100.00(21/21)		
TMP	28.57** (6/21)	4.76(1/21)	66.67(14/21)
RFP	95.24(20/21)		4.76(1/21)
EM	9.52** (2/21)	4.76(1/21)	85.72(18/21)
CLDM	33.33** (7/21)		66.67(14/21)

注:与 CTM 比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

CTM 对凝固酶阴性葡萄球菌敏感率 85.71%, 有 3 株耐药菌株 (14.29%), CTM 敏感率略低于 VCM、RFP($P>0.05$), 显著地高于其它抗生素的敏感率 ($P<0.01$, P

<0.05)。

2.3 7 种抗菌药物对 12 株粪肠球菌的体外抗菌活性 见表 3

CTM 对粪肠球菌敏感率 83.33%, 有 2

Table 3: In vitro antibacterial activity of 7 kinds of antibacterial against stool enterococcus

药物	敏感率(%)	中度敏感率(%)	耐药率(%)
CTM	83.33(10/12)		16.67(2/12)
GM	25.00* (3/12)		75.00(9/12)
CPLX	50.00(6/12)	16.67(2/12)	33.33(4/12)
VCM	100.00(12/12)		
TC	16.67** (2/12)		83.33(10/12)
ABPC	83.33(10/12)		16.67(2/12)
SM	33.33* (4/12)		66.67(8/12)

注:与 CTM 比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

株耐药菌株(16.67%),其敏感率与GM、TC、SM差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$),但与其它抗菌药物无显著差异($P > 0.05$)。

3. 讨论

近年来,随着耐药菌株流行病学的变化,尤其是耐药、多重耐药金葡菌、表皮葡萄球菌和肠球菌的矛盾突显,如何寻找一种对多种细菌敏感,耐药率低,是药物研制者、临床医生及患者共同关注的事。头孢硫脒主要作用于细菌的中隔细胞壁,对革兰阳性球菌及部分阴性杆菌均有良好的抗菌活性,尤其对金葡菌、肠球菌都有较强的抗菌作用,对表皮葡萄球菌、草绿色链球菌、溶血性链球菌、肺炎双球菌、流感嗜血杆菌等均有良好的抗菌作用,已日益受到临床医生的重视。

本研究表明,CTM对金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌及粪肠球菌体外抗菌的敏感率分别为87.50%、85.71%、83.33%,其敏感率略低于VCM、RFP,但差异无统计学意义($P > 0.05$),在54株革兰阳性球菌中,发现2株金黄色葡萄球菌,3株凝固酶阴性葡萄球菌,2株粪肠球菌耐CTM,提示随着头孢硫脒的应用逐渐增多,其耐药率也在增加,应引起临床医师的重视。

在本研究中发现RFP对革兰阳性球菌

的体外抗菌活性较强,但在临床医疗中,RFP主要用于一线抗结核治疗,较少作为抗菌药物用于临床,除了RFP有一定的毒副作用外,可能与对RFP的抗菌作用认识不足,该药是抗结核药物,以及有较多的抗生素可供临床医师选择有关,但也有用于皮肤化脓性感染、细菌性痢疾、泌尿系感染等疾病的报道^[3,4];然而,在本研究中RFP的抗菌作用也为以后抗生素的选择提供了实验依据。

综上所述,CTM仍为临床治疗金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌感染的有效药物。■

参考文献:

1. DAI Zi-ying, WANG Fu, ZHANG Zhi-lin, et al. Experiment and clinical study on cefathiamidine[J]. Shanghai Medicine, 1978,1(9):32-36.
2. National committee for clinical laboratory standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Pennsylvania: NCCLS.2000, 19(1); M100-S9
3. CHEN Wen-bin. Application of rifampin in treatment of non-tuberculosis diseases[J]. China Tropical Medicine, 2001,1(3):231-232.
4. QI De-jun. New clinical use of rifampin[J]. The Practical Journal of Integrating Chinese with Modern medicine, 1997,10(1):71.