

文章编号: 1672-3384 (2004)-06-0038-04

4 种头孢菌素对社区呼吸道感染分离菌的体外抗菌活性

【作者】 胡云建 宣天芝 艾晓曼 张秀珍

卫生部北京医院 (北京 100730)

【摘要】 目的 研究头孢菌素的体外抗菌活性。方法 从未接受抗菌药物治疗或 48h 未接受有效抗菌药物治疗的呼吸道感染病人中分离致病菌, 采用纸片法测定细菌敏感试验结果及采用琼脂平板二倍稀释法测定最低抑菌浓度 (MIC)。结果 本研究共分离出致病菌 160 株, 常见病原菌为: 克雷伯菌 (42)、嗜血杆菌 (30)、葡萄球菌 (30)、肺炎链球菌 (9)、阴沟肠杆菌 (7) 和大肠埃希菌 (14)。对于流感嗜血杆菌和肺炎链球菌头孢唑啉和头孢他啶的敏感性为 100%; 对于甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (MSSA) 头孢唑林钠的敏感性最高, 为 100%, 其次为头孢唑啉 94%、头孢他啶 61%, 其 MIC 值的结果显示同样的结果; 对于革兰阴性杆菌, 第三代头孢菌素最强, 依次为第二代、一代头孢菌素, 在本次实验中一代头孢菌素对于克雷伯菌、大肠埃希菌有较好的抗菌活性。结论 针对不同来源的病人, 合理选择不同的头孢菌素。

【关键词】 头孢菌素; 体外抗菌活性

【中图分类号】 R978.11

【文献标识码】 A

In Vitro antibacterial activity of 4 kinds cephalosporins against clinical isolated from community acquired respiratory tract infections

【Writers】 Hu Yun-jian Xuan Tian-zhi Ai Xiao-man Zhang Xiu-zhen

Beijing Hospital (Beijing 100730)

【Abstract】 **Objective** The antibacterial activity in vitro of Cephalosporin was evaluated. **Methods** Bacteria isolated from respiratory tract infection patients who had not received antibacterial drug treatment or 48 hours utility treatment. In-vitro activity of bacteria isolates to 4 antibiotics by kirby-Bauer method and minimal inhibitory concentrations (MIC) were measured by agar dilution method. **Results** 160 strains bacteria isolates from respiratory tract infection: Klebsiella spp (42), Haemophilus spp (30), Staphylococcus (30), S.pneumoniae (9), Enterobacter cloacae (7) and Escherichia coli (14). The sensibility of Cefuroxime and Cefatazidime to Haemophilus spp. and Streptococcal pneumoniae was more than 90%; To MSSA Cefazolin was most high 100%, Cefuroxime 94%, Cefatazidime 61%, their MIC were similar; To gram negative bacilli bacteria, in vitro antibacterial activity of Cefatazidime was the best, in order was Cefuroxime, Cefazolin and Cefalexin; Cefazolin and Cefalexin against Klebsiella spp, Escherichia coli showed a high susceptibility. **Conclusion** Cephalosporin should be used reasonable to various source bacterial infection.

【Key words】 Cephalosporin; in vitro antibacterial activity

自 20 世纪 60 年代第一代头孢菌素问世以来, 多种头孢菌素的新品种如第二代、第三代头孢菌素纷纷进入临床, 为治疗细菌感染, 特别对青霉素类

耐药的菌株感染、院内感染和青霉素过敏者感染起到了良好的作用。由于使用了多年, 各代头孢菌素的抗菌活性如何? 第三代头孢菌素的疗效是否肯定

会比第一代头孢菌素好?针对这些问题,为评价目前各代头孢菌素的抗菌活性,我们对在试验前未接受抗菌药物治疗或48h未接受有效抗菌药物治疗的呼吸道感染受试者中分离的致病菌作纸片药敏法和抗生素最低抑菌浓度测定,将第一代、第二代和第三代头孢菌素进行比较。

1 材料和方法

1.1 试验药品

头孢唑啉钠 (Cefazolin Sodium): 批号 0421 - 9603, 含量 99.3%, 规格 0.2g/瓶。

头孢氨苄 (Cefalexin): 批号 0408 - 9908, 含量 93.2%, 规格 0.2g/瓶。

头孢呋辛 (Cefuroxime): 批号 0493 - 200001, 含量 91.6%, 规格 0.15g/瓶。

头孢他啶 (Cefatazidime): 批号 0484 - 9901, 含量 84.9%, 规格 0.1g/瓶。

以上药品全部购自中国药品生物制品检定所。

1.2 试验病种

呼吸道感染: 急性咽炎, 喉炎, 化脓性扁桃腺炎, 扁桃腺周围脓肿, 副鼻窦炎, 急性支气管炎, 慢支急性发作, 慢性呼吸系统疾病继发感染。受试者在试验前未接受抗菌药物治疗或48h未接受有效抗菌药物治疗。

1.3 试验菌种

试验所用菌株均为2002年7月至2003年1月从呼吸道感染和泌尿道感染病人中分离的致病菌, 菌株均经 Vitek - CC4 或 API 系统鉴定, 鉴定值 > 95%。

1.4 培养基

M - H (Muler-Hinton) 药敏琼脂培养基和 M - H 肉汤干粉培养基, 购自法国生物梅里埃公司。肺炎链球菌和 β - 溶血链球菌的药敏培养基为含 5% 羊血的 M - H 药敏琼脂培养基。嗜血杆菌和卡他莫拉菌的药敏培养基为流感嗜血杆菌药敏培养基 (HTM), 购自英国 Oxoid 公司。

1.5 纸片药敏法

测试纸片4种: 头孢唑啉钠, 头孢氨苄, 头孢呋辛, 头孢他啶。若为葡萄球菌应检测其对苯唑西

林的敏感性。纸片购自天坛药物生物技术开发公司。

所有数据按 NCCLS 的折点判断敏感、中介和耐药^[1]。

1.6 抗生素最低抑菌浓度 (Minimal Inhibitory concentration MIC)测定^[1]

采用美国国家临床实验室标准委员会 (NCCLS) 推荐的琼脂二倍稀释法, 用多点接种仪点种, 每点含菌 10^5 个, 35°C , 18 ~ 24h 培养, 观察结果。

每批试验均有相应标准菌种 (金黄色葡萄球菌 ATCC29213, 大肠埃希菌 ATCC25922, 绿脓假单胞菌 ATCC27853, 肺炎链球菌 ATCC49619, 流感嗜血杆菌 ATCC49247) 作对照, 并要求所得 MIC 值在 NCCLS 要求范围之内。

2 试验结果

2.1 试验菌株种类

本研究共分离出致病菌 160 株, 其中克雷伯菌 42 株、流感嗜血杆菌 30 株、MSSA 30 株、肺炎链球菌 9 株、卡他莫拉菌 2 株、 β - 溶血链球菌 5 株、大肠埃希菌 14 株、阴沟肠杆菌 7 株、枸橼酸杆菌 4 株、聚团肠杆菌 3 株、沙雷菌 2 株、其他肠杆菌 2 株、铜绿假单胞菌 5 株、不动杆菌 3 株和其他非发酵革兰阴性杆菌 2 株, 此分布同国外报道^[2] 的分布基本一致。

2.2 细菌敏感试验结果

本次试验分离出流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌共 41 株, 这些苛氧菌占呼吸道分离菌的 25.6% (41/160), 纸片敏感试验结果显示各种头孢菌素对苛氧菌具有良好的抗菌活性 (见表1)。对于革兰阳性菌的抗菌活性, 头孢唑啉钠及二代头孢菌素头孢呋辛相似, 敏感性高于 90%, 显示良好的抗菌活性, 优于三代头孢菌素头孢他啶 (见表1)。对于革兰阴性菌的抗菌活性, 头孢唑啉钠对于克雷伯菌和大肠埃希菌有较好的抗菌活性; 但对其他革兰阴性菌如铜绿假单胞菌、不动杆菌、沙雷菌、非发酵阴性杆菌等无抗菌活性, 弱于二代头孢菌素头孢呋辛和三代头孢菌素头孢他啶, 其中三代头孢菌素头孢他啶对革兰阴性菌显示良好的抗菌活性 (见表1)。

表 1 纸片扩散法测定 4 种头孢菌素对细菌的体外抗菌活性 (%)

细菌 (n)	头孢唑啉			头孢氨苄			头孢呋辛			头孢他啶		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
肺炎链球菌 (9)	N	N	N	N	N	N	100	0	0	100	0	0
流感嗜血杆菌 (30)	N	N	N	N	N	N	100	0	0	100	0	0
卡他莫拉菌 (2)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
MSSA(30)	100	0	0	N	N	N	94	6	0	61	17	22
β-溶血链球菌 (5)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
克雷伯菌属 (42)	90	5	5	N	N	N	98	2	0	100	0	0
大肠埃希菌 (14)	79	7	14	N	N	N	86	7	7	100	0	0
枸橼酸杆菌 (4)	75	0	25	N	N	N	100	0	0	100	0	0
聚团肠杆菌 (3)	33	33	33	N	N	N	100	0	0	100	0	0
其他肠杆菌 (2)	0	0	100	N	N	N	100	0	0	100	0	0
沙雷菌属 (2)	0	0	100	N	N	N	0	0	100	100	0	0
阴沟肠杆菌 (7)	0	0	100	N	N	N	57	14	29	86	0	14
铜绿假单胞菌 (5)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	100	0	0
不动杆菌 (3)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	100	0	0
其他非发酵阴性杆菌 (2)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	100	0	0

注: n: 菌株数; S: 敏感; I: 中介; R: 耐药; N: 无 NCCLS 判断标准。

2.3 细菌 MIC 的试验结果

表 2 为 4 种抗生素对苛氧菌的 MIC 试验结果。对于革兰阳性球菌肺炎链球菌, 头孢唑啉钠的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 最小, 其次为头孢呋辛、头孢他啶、

头孢氨苄; 对于革兰阴性菌流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌, 头孢他啶的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 最小, 其次为头孢呋辛、头孢唑啉钠和头孢氨苄。

表 3 为 4 种抗生素对革兰阳性球菌的 MIC 试

表 2 4 种头孢菌素对苛氧菌的 MIC

细菌 (菌株数)	MIC	头孢唑啉钠	头孢氨苄	头孢呋辛	头孢他啶
肺炎链球菌 (9)	MIC 范围	0.06 ~ 0.125	2~16	0.125 ~ 2	0.125 ~ 0.5
	MIC ₅₀	0.125	4	0.125	0.5
	MIC ₉₀	0.125	16	1	0.5
流感嗜血杆菌 (30)	MIC 范围	0.25 ~ 4	1 ~ 16	0.06 ~ 1	< 0.03 ~ 0.25
	MIC ₅₀	1	2	0.125	0.06
	MIC ₉₀	2	8	0.25	0.125
卡他莫拉菌 (2)	MIC 范围	1	2	0.25	0.06 ~ 0.125

表 3 4 种头孢菌素对苛氧菌的 MIC

细菌 (菌株数)	MIC	头孢唑啉钠	头孢氨苄	头孢呋辛	头孢他啶
MSSA (18)	MIC 范围	0.28 ~ 8	0.5~16	0.125 ~ 16	0.03 ~ 32
	MIC ₅₀	0.5	4	1	8
	MIC ₉₀	2	16	8	32
β-溶血链球菌 (5)	MIC 范围	0.125 ~ 4	0.25 ~ 8	< 0.03 ~ 4	0.125 ~ 8
	MIC ₅₀	1	0.25	0.06	2
	MIC ₉₀	2	8	4	8

表 4 4 种头孢菌素对革兰阴性菌的 MIC

细菌 (菌株数)	MIC	头孢唑啉钠	头孢氨苄	头孢呋辛	头孢他啶
克雷伯菌(42)	MIC _{范围}	0.5 ~ >256		0.5 ~ 16	0.06 ~ 8
	MIC ₅₀	2	0.51 ~ 256	2	0.125
	MIC ₉₀	8	4	8	0.25
大肠埃希菌(14)	MIC _{范围}	1 ~ >256	16	2 ~ >256	0.06 ~ 4
	MIC ₅₀	4	1 ~ >256	4	0.25
	MIC ₉₀	64	4	16	1
枸橼酸杆菌 (4)	MIC _{范围}	1 ~ 64	2 ~ 64	1 ~ 8	0.06 ~ 0.5
聚团肠杆菌 (3)	MIC _{范围}	8 ~ >256	8 ~ 256	4 ~ 8	0.25 ~ 2
其他肠杆菌 (2)	MIC _{范围}	>256	128 ~ >256	8	0.125
沙雷菌属 (2)	MIC _{范围}	>256	>256	256	0.125 ~ 0.5
阴沟肠杆菌 (7)	MIC _{范围}	256 ~ >256	256 ~ >256	2 ~ >256	0.125 ~ 128
铜绿假单胞菌 (5)	MIC _{范围}	>256	>256	>256	0.06 ~ 1
不动杆菌 (3)	MIC _{范围}	64 ~ >256	1 ~ >256	8 ~ 256	0.25 ~ 4
其他非发酵阴性杆菌 (2)	MIC _{范围}	>256	>256	2 ~ 32	0.125 ~ 1

验结果,对于 MSSA,头孢唑啉钠的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 最小,其次为头孢呋辛、头孢氨苄和头孢他啶; β -溶血链球菌,头孢呋辛的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 最小,其次为头孢唑啉钠、头孢氨苄和头孢他啶。

表 4 为 4 种抗生素对革兰阴性杆菌的 MIC 试验结果,其 MIC 值的结果与纸片敏感试验结果基本吻合。头孢他啶对于革兰阴性杆菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 最小,其次为头孢呋辛、头孢唑啉钠和头孢氨苄。

3 讨论与结论

头孢菌素的抗菌作用机制相同,主要通过干扰和阻止细菌细胞壁的合成达到抑菌和杀菌的目的。头孢菌素毒性低,可安全地用于不同人群,同时其药物的组织分布好,适用于各种部位的细菌感染,此外引起过敏反应明显低于青霉素类,这些优点均使头孢菌素类抗生素具有较高的临床实用价值,因此,临床医师对头孢菌素应树立全面和正确的认识。

本次试验结果显示,对于引起呼吸道感染常见苛氧菌流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌,4 种头孢菌素除头孢氨苄的 MIC 值达到 16 外,其余 3 种均小于 4;对于引起呼吸道感染和泌尿道感染常见革兰阳性球菌 MSSA,头孢唑啉钠的敏感性

最高,为 100%,其次为头孢呋辛 94%,头孢他啶 61%,其 MIC 值显示同样的结果。因此“第三、第四代头孢菌素的疗效肯定比第一代头孢菌素为佳”的说法是不正确的;对于常见引起呼吸道感染的革兰阴性杆菌,第三代头孢菌素最强,依次为第二代、第一代头孢菌素。

由于本次分离的细菌来源于在试验前未接受抗菌药物治疗或 48h 未接受有效抗菌药物治疗的病人,主要属于社区感染病人,这些细菌对头孢菌素还保持较高的敏感性,远远低于住院病人中分离细菌对头孢菌素的耐药性^[3],这提示我们,应针对不同来源的病人合理选择不同的头孢菌素。

【参考文献】

- [1] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 12th informational supplement. NCCLS,2002, M100-S12
- [2] Sharp Susan E. Commensal and pathogenic microorganisms of humans. Manual of clinical microbiology. Washington D.C: ASM Press, 1999, 7th: 25 ~ 26
- [3] 胡云建, 许宏涛, 艾晓曼, 等. 重症监护病房革兰阴性杆菌对常用抗菌药物体外抗菌活性研究. 中国临床药理学杂志, 2002, 18: 177 ~ 181