文章编号:1000-5404(2005)13-1391-03

论著

3 种碳青霉烯抗生素体外抗菌活性及对肺部感染的疗效观察

李军梅[1],刘 刚[1],杨和平[1],何菊英[2],李学军[1],刘松青[2],刘 平[1],胡建林[1] (第三军医大学西南医院:[1]呼吸内科;[2]药学部,重庆 400038)

提 要:目的 了解碳青霉烯类抗生素对临床常见致病菌的体外抗菌活性并评价其治疗肺部感染的疗效。**方法** 采用琼脂二倍稀释法测定帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西司他丁、美罗培南对 242 株临床分离菌的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC),及对部分菌株的最低杀菌浓度(minimal bactericidal concentration, MBC)。分别对 20 例、18 例及 16 例肺部感染患者使用帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西司他丁、美罗培南 500 mg 加生理盐水 100 ml,12 h 1 次,静脉点滴,疗程 3~7 d。**结果** 三者对临床常见的 G^- 和 G^+ 致病菌都有很强的抗菌活性,作用相仿。帕尼培南/倍他米隆对 G^+ 菌的抗菌活性最强,美罗培南对 G^- 菌的抗菌活性较其余二者强 2~8 倍。经三者治疗后细菌转阴率分别为 78%、89%及 94%;治疗肺部感染的有效率分别为 75%、83%及 88%。**结论** 三者对临床常见致病菌的体外抗菌活性强,抗菌作用相仿,对肺部感染均有较好疗效,安全性好。

关键词: 帕尼培南/倍他米隆;亚安培南/西司他丁;美罗培南;MIC/MBC;肺部感染
中图法分类号: R563.106; R969.4; R978.1 **文献标识码:** A

A comparative study *in vitro* of antibacterial activity of 3 carbapenem antibiotics and their therapeutic efficacy against pulmonary infection

LI Jun-mei[1], LIU Gang[1], YANG He-ping[1], HE Ju-ying[2], LI Xue-jun[1], LIU Song-qing[2], LIU Ping[1], HU Jian-lin[1] ([1]Department of Respiratory Diseases, [2]Department of Clinical Pharmacology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the antimicrobial activity of panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin and meropenem against clinical isolates *in vitro* and to estimate their therapeutic effects on pulmonary infection. **Methods** The minimal inhibitory concentrations (MICs) of panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin and meropenem to 242 clinical isolates were determined by means of agar dilution method and their minimal bactericidal concentrations (MBCs) to some clinical isolates were determined. Twenty, eighteen and sixteen cases with pulmonary infection were treated with intravenous drip of panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin and meropenem at a dose of 500 mg/12 h for 3 to 7 d, respectively. Meanwhile, bacteria culture was conducted and the efficacy of the drugs was consecutively evaluated. **Results** Panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin and meropenem were all powerful antibiotic agents against the broad antibacterial spectrum of both gram-positive and gram-negative bacteria in clinical isolates. The *in vitro* antimicrobial activity of the three carbapenems was similar. The bactericidal effects of panipenem/betamipron on gram-positive bacteria were superior as compared with that of imipenem/cilastatin and meropenem. The antimicrobial activity of meropenem to gram-negative bacteria was superior as compared with that of the other two *in vitro*. The eradication rate of bacteria treated with panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin and meropenem was 80.9%, 89% and 94%, respectively, and their effective healing rate was 75%, 83% and 88%, respectively. No severe adverse reaction was observed. No statistical differences among three groups were observed. **Conclusion** Panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin and meropenem are all powerful antibiotic agents against the broad antibacterial spectrum of both gram-positive and gram-negative bacteria from clinical isolates. The three carbapenems have similar antimicrobial activity *in vitro* and are effective and safe in treating pulmonary infection.

Key words: panipenem/betamipron; imipenem/cilastatin; meropenem; MIC/MBC; pulmonary infection

碳青霉烯(carbapenem)类抗生素是一种非典型-内酰胺类抗生素,具有抗菌谱广、抗菌作用强和对-内酰胺高度稳定的特点,因而成为治疗重度感染的一线经验治疗药物。目前,临床上使用的碳青霉烯类抗生素主要有 3 种,即亚安培南/西司他丁、美罗培南、帕尼培

作者简介:李军梅(1972-),女,河南省扶沟县人,硕士,主治医师,主要从事抗生素在呼吸道感染中的合理应用方面的研究。E-mail: ljm7125@126.com.
通讯作者:刘 刚,电话:(023)68754115,E-mail: Liugang6399@sohu.com
收稿日期:2005-03-03;修回日期:2005-03-11

南/倍他米隆,前二者临床使用时间稍长,而后者近期方用于临床。本实验旨在了解这3种碳青霉烯类抗生素的体外抗菌活性及其对呼吸道感染患者的临床疗效,以期对临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物 帕尼培南/倍他米隆(克倍宁,为日本三共株式会社产品,批号:ME589);美罗培南(美平,由日本住友制药生产,注册号X:980512);亚安培南/西司他丁(泰能,为美国默克公司产品,批号:T4860)。

1.1.2 菌株来源 为我院2001年4~10月临床分离鉴定并保存的致病菌。其中金黄色葡萄球菌45株、铜绿假单孢菌52株、表皮葡萄球菌22株、微球菌10株、肺炎链球菌11株、大肠埃希菌33株、肺炎克雷伯菌28株、阴沟肠杆菌13株、变形肠杆菌15株、溶血性链球菌13株,共242株。用标准菌大肠埃希菌ATCC25922、黄色葡萄球菌ATCC25923、铜绿假单孢菌ATCC27853作质控菌。

1.2 受试对象

所有病例用药前连续作痰培养3次(来自我院呼吸内科住院患者),3次属同一菌株方列为阳性。其中帕尼培南/倍他米隆组:肺部感染患者20例,其中肺心病合并肺部感染10例,慢性支气管炎急性发作2例,肺癌合并肺部感染4例,支气管扩张合并肺部感染4例。男性14例,女性6例。年龄23~68(44±21.3)岁,共分离出病原菌18株。美罗培南组:肺部感染患者16例,其中肺心病合并肺部感染8例,炎性肺不张2例,肺癌合并肺部感染3例,支气管扩张合并肺部感染3例。男性10例,女性6例。年龄58~76(64±21.3)岁,共分离出病原菌16株。亚安培南/西斯他丁组:肺部感染患者18例,其中肺心病合并肺部感染10例,肺癌合并肺部感染5例,炎性肺不张2例,大叶性肺炎1例,支气管扩张合并肺部感染2例。男性13例,女性5例。年龄23~62(53±21.5)岁,共分离出病原菌18株。

1.3 方法

1.3.1 最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)测定

采用琼脂二倍稀释法,将药物含量为1 920 mg/L的储备液用pH 6.0 PBS倍比稀释成系列浓度,分别取1 ml放入直径90 mm的平皿中,加入14 ml熔化的MH琼脂培养基(肺炎球菌和链球菌加入5%的脱纤维兔血),混匀,即得主药含量分别为128、64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125、0.06、0.03、0.015、0.007 5 mg/L的系列琼脂平皿;用多点接种仪在含药琼脂平皿及空白琼脂平皿表面点接种细菌,37 ℃孵育24 h观察结果,未见细菌生长的平皿内的最小药物浓度为MIC。实验结果按2000年NCCLS标准判断。

1.3.2 最低杀菌浓度(minimal bactericidal concentration, MBC)

测定选用临床分离的金黄色葡萄球菌、铜绿假单孢菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、变形肠杆菌、微球菌各5株为实验菌,用MH微量肉汤二倍稀释法先测出实验菌的MIC,再依次取未见细菌生长各管的培养液0.1 ml转种到不含抗生素的琼脂平皿中,置37 ℃培养18 h后观察结果,仍无细菌生长的最低浓度为MBC。

1.3.3 给药方法 分别对20例、18例及16例肺部感染患者使用帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西司他丁钠盐、美罗培南500 mg+生理盐水100 ml静滴0.5 h(滴速为50 min^{-1}),1次/12 h,使用3~7 d。

1.3.4 检测指标 所有病例在接受本组治疗前均用过其它抗生素,接受本组治疗期间均未并用其它抗生素。用药前后分别检查血、尿、大便常规及肝、肾功能和心肌酶谱。

1.3.5 疗效评价 根据卫生部药政局颁发的《抗菌药物临床研究指导原则》,疗效判断为:痊愈、显效、进步和无效。痊愈和显效计为有效,以此计算有效率。

1.4 统计学处理

应用SPSS 10.0软件包中 χ^2 检验和K Independent-Samples Tests方法对临床疗效、细菌学疗效进行分析。

2 结果

3种碳青霉烯类抗生素对临床常见的 G^- 和 G^+ 致病菌都有很强的抗菌活性。帕尼培南/倍他米隆对 G^+ 菌的抗菌活性最强,美罗培南对 G^- 菌的抗菌活性较其余二者强2~8倍,见表1。体外对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单孢菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、变形肠杆菌及微球菌的MBC分别是其MIC的1~8倍。

经帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西斯他丁及美罗培南治疗后细菌转阴率分别为78%、89%及94%,三者之间细菌转阴率无显著差异($P>0.05$)。两两比较其转阴率亦无显著性差异($P>0.05$),见表2。

表1 帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西司他丁及美罗培南对242株细菌的MIC(mg/L)

Tab 1 MIC of panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin and meropenem against 242 clinical isolates (mg/L)

Bacteria	Strains	Panipenem/betamipron			Imipenem/cilastatin			Meropenem		
		MIC_{range}	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_{range}	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_{range}	MIC_{50}	MIC_{90}
Staphylococcus aureus	45	<0.007 5-64	<0.007 5	0.06	<0.007 5-16	<0.007 5	0.125	<0.007 5-16	<0.007 5	0.5
Pseudomonas aeruginosa	52	<0.007 5-128	4	16	<0.007 5-128	1	4	<0.007 5-64	0.5	2
Staphylococcus epidermidis	22	<0.007 5-16	<0.007 5	0.25	<0.007 5-0.5	<0.007 5	0.25	<0.007 5-16	0.125	2
Proteus	15	<0.007 5-4	2	4	0.125-4	2	4	<0.007 5-2	0.25	2
Micrococcus	10	<0.007 5-2	<0.007 5	2	<0.007 5-8	<0.007 5	8	<0.007 5-8	<0.007 5	8
E. coli	33	<0.007 5-0.25	<0.007 5	<0.06	<0.007 5-4	<0.007 5	4	<0.007 5-2	<0.007 5	0.5
Klebsiella pneumonia	28	<0.007 5-0.5	<0.007 5	0.25	<0.007 5-0.5	0.015	0.25	<0.007 5-0.03	<0.007 5	<0.007 5
Enterobacter cloacae	13	<0.007 5-0.5	0.125	0.5	<0.007 5-1	0.25	0.5	<0.007 5-0.25	<0.007 5	0.06
Streptococcus pneumonia	11	<0.007 5-0.5	<0.007 5	0.5	<0.007 5-0.5	<0.007 5	0.5	<0.007 5-1	<0.007 5	1
β-Streptococcus hemolytic	13	<0.007 5	<0.007 5	<0.007 5	<0.007 5-0.06	<0.007 5	0.03	<0.007 5-0.25	<0.007 5	0.25

表 2　帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西司他丁及美罗培南治疗前后细菌变化

Tab 2　The eradication rate of bacteria by panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin and meropenem

Bacteria	Strains	Panipenem/betamipron			Imipenem/cilastatin			Meropenem		
		Positive	Negative	Eradication rate (%)	Positive	Negative	Eradication rate (%)	Positive	Negative	Eradication rate (%)
Enterobacter cloacae	4	2	2	100	1	1	100	1	1	100
Streptococcus pneumonia	6	2	2	100	2	2	100	2	2	100
Staphylococcus aureus	4	2	1	50	1	1	100	1	1	100
E. coli	8	4	4	100	0	0	0	4	4	100
Klebsiella pneumonia	9	3	3	100	3	3	100	3	3	100
Pseudomonas aeruginosa	15	5	2	40	5	3	60	5	4	80
Acinetobacter calcoaceticus	4	0	0	0	4	4	100	0	0	0
Klebsiella pneumonia ozaenae	1	0	0	0	1	1	100	0	0	0
C. freundii	1	0	0	0	1	1	100	0	0	0
Total	52	18	14	78	18	16	89	16	15	94

治疗肺部感染的有效率分别为 75%、83%及 88%，三者疗效间无显著差异($P>0.05$)。各组病例均未见明显不良反应。

3　讨论

本研究表明，帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西司他丁及美罗培南的体外抗菌活性基本一致，MIC50 值在 $<0.007\ 5\sim4$ mg/L，MIC90 值多在 $\leqslant0.06\sim16$ mg/L，MBC 为 MIC 的 1～8 倍，帕尼培南/倍他米隆对 G^+ 菌的抗菌活性较强，美罗培南对 G^- 菌的抗菌活性较其余二者强 2～8 倍。

Watanabe 等[1]通过帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西司他丁及美罗培南对 7 种(167 株)呼吸系统致病菌甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)，青霉素敏感肺炎链球菌(PSSP)，耐青霉素肺炎链球菌(PSRP)，铜绿假单胞菌，粘膜炎莫拉菌，流感嗜血杆菌的 MIC_{50}/MIC_{90} 研究结果提示，帕尼培南对呼吸系统常见致病菌的体外抗菌活性与亚胺培南基本一致，对部分 G^+ 细菌的体外抗菌活性尚略强于亚胺培南。Mikamo[2]报道帕尼培南/倍他米隆对耐青霉素肺炎链球菌的抗菌活性较比阿培南、亚胺培南及美罗培南强。Edwards 等[3]报道对革兰阳性菌而言，帕尼陪南的体外抗菌活性稍强于亚胺培南和美罗培南。而对革兰阴性菌，美罗培南的活性是帕尼培南的 2～8 倍[4]。以上均与本研究结果基本一致。

在医院内或社区获得性呼吸道感染中，革兰阴性杆菌所占比例越来越高。本实验资料显示，52 株培养阳性细菌中，杆菌占 42 例。慢性呼吸道疾病合并感染时，由于长期应用多种抗生素，多种细菌混合感染机会增多，且绝大部分伴有厌氧菌感染。因此，治疗慢性呼吸道疾病合并感染时应选用广谱抗生素为宜[5]。

碳青酶烯属超广谱抗生素，亚胺培南、美罗培南能覆盖临床绝大多数常见的需氧及厌氧菌，渐成为治疗重症感染的一线经验治疗药物。但有关帕尼培南对呼吸系统感染治疗的报道甚少。

本组资料显示，帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西斯他丁及美罗培南治疗后细菌转阴率分别为 78%、89%及 94%，治疗肺部感染的有效率分别为 75%、83%及 88%，三者疗效之间无显著统计学差异，提示三者均为强效广谱、安全性好的抗生素。这与文献报道基本一致[6,7]。

帕尼培南组，2 例无效者 1 例属于铜绿假单胞菌感染，另 1 例由血培养证实系 MRSA 感染。美罗培南组，两例无效者 1 例属铜绿假单胞菌感染，另 1 例由血培养证实系非 MRSA 感染，其体外对亚胺培南及美罗培南均敏感。铜绿假单胞菌所致的呼吸道感染治疗十分困难。本组病例提示，帕尼培南/倍他米隆、亚安培南/西斯他丁及美罗培南对铜绿假单胞菌所致的呼吸道感染都具有较好的疗效，其中以美罗培南为佳。碳青霉烯类抗生素对 MRSA 感染的疗效不尽人意，此结果与体外抗菌活性一致。因此，当临床考虑有 MRSA 感染时应尽早加用对 MRSA 敏感的抗生素。

参考文献：

[1] Watanabe A, Tokue Y, Takahashi H, *et al*. Comparative *in-vitro* activity of carbapenem antibiotics against respiratory pathogens isolated between 1999 and 2000[J]. J Infect Chemother, 2001, 7(4): 267－271.

[2] Mikamo H, Suematsu H, Tanaka K, *et al*. Epidemiology of Streptococcus pneumoniae isolates in Gifu Prefecture[J]. Jpn J Antibiot, 2004, 57(2): 172－186.

[3] Edwards J R. Meropenem: a microbiological overview [J]. J Antimicrob Chemother, 1995, 36 (Suppl A): 1－17.

[4] Shishido H, Nagai H, Kurashima A, *et al*. A study on *in vitro* antibacterial activity and clinical usefulness in respiratory tract infections of panipenem/betamipron, a newly synthesized carbapenem antibiotic [J]. Jpn J Antibiot, 1992, 45(2): 143－154.

[5] 刘　刚，杨和平，张蔚东，等. 美罗培南在老年肺部感染患者的药动学及疗效观察[J]. 中国抗生素杂志，2002，27(3)：185－187.

[6] Goto H, Inamatsu T, Sano Y, *et al*. Evaluation of a multi-hospital cooperative study on the efficacy and safety of panipenem/betamipron (PAPM/BP) on elderly patients of respiratory infections [J]. Kansenshogaku Zasshi, 1999, 73(1): 43－52.

[7] Nakazawa N, Okamoto T, Kobayashi M, *et al*. Clinical evaluation of panipenem/betamipron as a second line chemotherapy in severe infections associated with hematological disorders[J]. Jpn J Antibiot, 1998, 51(8): 509－520.

（编辑　栾　嘉）