维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2007)03-0284-03

普卢利沙星对呼吸道和泌尿道致病菌的体外抗菌活性研究

刘成伟[1],黄文祥[2],卓 超[2],李崇智[1],余登高[1],郑行萍[1]

(1.重庆医科大学附属第一医院传染病寄生虫病研究所,重庆市传染病寄生虫病学重点实验室,重庆 400016;2.重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究普卢利沙星对呼吸道和泌尿道致病菌的体外抗菌活性。方法:采用琼脂二倍稀释法,测定普卢利沙星与左氧氟沙星对 221 株呼吸道和泌尿道致病菌的最低抑菌浓度(MIC)。结果:普卢利沙星对所有测试菌的 MIC_{50}、MIC_{90} 和敏感率范围分别为≤0.03~1 μg/ml、0.5~4 μg/ml 及 67%~100%,左氧氟沙星分别为 0.125~2 μg/ml、0.5~8 μg/ml 及 61%~100%。普卢利沙星对大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌和卡他莫拉菌的 MIC_{90} 是左氧氟沙星的 MIC90 的 1/2;对肺炎克雷伯菌、变形杆菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌和粪肠球菌的 MIC_{90} 与左氧氟沙星的 MIC_{90} 相等;对流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC_{90} 是左氧氟沙星的 MIC_{90} 的 2 倍。结论:普卢利沙星对呼吸道和泌尿道致病菌均具有抗菌活性。

【关键词】普卢利沙星;左氧氟沙星;体外抗菌活性

【中国图书分类法分类号】R978.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-06-28

Study on in vitro antibacterial activity of prulifloxacin against pathogenic bacteria of respiratory tract and urinary tract infections

LIU Chengwei, et al

(*Key Laboratory of Chongqing Infectious Diseases and Parasitic Diseases, Institute of Infectious and Parasitic Diseases, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Object*: To study in vitro antibacterial activity of prulifloxacin against pathogenic bacteria of respiratory tract and urinary tract infections. *Methods*: The minimum inhibitory concentration (MIC) of prulifloxacin and levofloxacin against 221 pathogenic bacteria of respiratory tract and urinary tract infections was determined by agar dilution method. *Results*: MIC_{50}, MIC_{90} and the susceptible rate of prulifloxacin were ≤0.03~1 μg/ml, 0.5~4 μg/ml and 67%~100%, respectively. Those of levofloxacin were 0.125~2 μg/ml, 0.5~8 μg/ml and 61%~100%, respectively. MIC_{90} of prulifloxacin was half that of levofloxacin against Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa and Moraxella catarrhalis. MIC_{90} of prulifloxacin was equal to that of levofloxacin against Klebsiella pneumoniae, Proteus spp, Staphlococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae and Enterococus faecalis. MIC_{90} of prulifloxacin was two times that of levofloxacin against Haemophilus influenzae and Staphylococcus aureus. *Conclusion*: Prulifloxacin had a broad-spectrum antibacterial activity against pathogenic bacteria of respiratory tract and urinary tract infections.

【Key words】Prulifloxacin; Levofloxacin; In vitro antibacterial activity

普卢利沙星(Prulifloxacin,PUFX,NM441,AF3012)是由日本新药公司和明治制果公司共同开发的新型氟喹诺酮类抗菌药,于 2002 年 7 月获准在日本上市。其特点是口服吸收好,组织穿透力强,半衰期长,病人耐受性好,光毒性及不良反应发生率均低于同类药物[1]。该药口服吸收后代谢成活性物质 ulifloxacin(UFX,NM394,AF3013)而发挥抗菌作用。国外文献报道,普卢利沙星对革兰阴性和革兰阳性需氧菌具有较强的抗菌活性,特别是对铜绿假单胞菌的抗菌活性强于同类药物[2-4]。本文对普卢利沙星和左氧氟沙星(levofloxacin,LVFX)的体外抗菌活性作了比较性研究,现将结果报道如下。

作者介绍:刘成伟(1973-),男,主管技师,
主要研究方向:抗生素临床试验和细菌耐药性研究。

1 材料和方法

1.1 抗菌药物

普卢利沙星由重庆科瑞制药有限公司生产,批号 040801,效价 99%;左氧氟沙星由中国药品生物制品鉴定所

维普资讯 http://www.cqvip.com

生产,批号 200402,效价 97.2%。

1.2 实验菌株

实验菌株来自重庆医科大学附属第一医院和第二医院、天津医科大学附属第二医院、广西医科大学附属第一医院和兰州医学院附属第二医院,于 2004 年 12 月到 2005 年 6 月自临床急性细菌性呼吸道或泌尿道感染患者的痰、咽拭子或尿中分离,并经本院鉴定的细菌共 221 株。其中革兰阴性菌 159 株,包括大肠埃希菌 52 株、肺炎克雷伯菌 31 株、阴沟肠杆菌 17 株、变形杆菌 14 株、铜绿假单胞菌 18 株、流感嗜血杆菌 10 株、卡他莫拉菌 10 株、沙雷菌 4 株和不动杆菌 3 株;革兰阳性菌 62 株,包括金黄色葡萄球菌 22 株、表皮葡萄球菌 15 株、肺炎链球菌 15 株和粪肠球菌 10 株。标准质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC29213 和铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.3 药物的最低抑菌浓度(MIC)测定

采用琼脂二倍稀释法测定药物的 MIC。将普卢利沙星和左氧氟沙星分别配制成药物原液,用无菌蒸馏水二倍稀释成 13 个浓度,并以 M-H 琼脂制备含不同浓度抗生素的平板,使其最终浓度为 128、64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125、0.06、0.03 μg/ml,其中肺炎链球菌药敏试验使用含 5%脱纤维羊血的 M-H 琼脂平板,流感嗜血杆菌药敏试验使用嗜血杆菌试验培养基 (HTM)。将实验细菌用 M-H 肉汤配制成 10^7CFU/ml 的菌悬液,以多点接种仪(日本株式会社佐久间制作所)吸取 1~2 μl 菌液接种于含药平板上,每点菌数为 10^4CFU,同时设无药平板对照和标准质控菌株对照。非苟养菌培养放在 35℃空气环境中孵育 16~20h,肺炎链球菌和流感嗜血杆菌培养则需放在 5%CO_2 环境中孵育 20~24h,以能抑制细菌生长的最低浓度为该药的 MIC,记录结果。

1.4 数据处理

分别统计 MIC 范围(MIC_{range})、50%最低抑菌浓度(MIC_{50})和 90%最低抑菌浓度(MIC_{90})。根据 CLSI/NCCLS2005 年标准判断敏感和耐药(见表 1),并统计敏感率。

表 1 PUFX 和 LVFX 的 MIC 结果判断标准(μg/ml)(CLSI/NCCLS2005)

细菌	PUFX*		LVFX	
	R	S	R	S
肠杆菌科、铜绿假单胞菌、粪肠球菌和肺炎链球菌	≥4	≤1	≥8	≤2
葡萄球菌	≥4	≤1	≥4	≤1
流感嗜血杆菌	≥4	≤1	-	≤2

*PUFX 判断标准参照文献[5]。NCCLS2005 中没有卡他莫拉菌的判断标准。

2 结 果

普卢利沙星与左氧氟沙星对 221 株呼吸道和泌尿道致病菌的 MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{90} 及敏感率见表 2。表 2 结果显示,普卢利沙星对所有测试菌的 MIC_{50}、MIC_{90} 和敏感率范围分别为 ≤0.03~1 μg/ml、0.5~4 μg/ml 及 67%~100%,左氧氟沙星分别为 0.125~2 μg/ml、0.5~8 μg/ml 及 61%~100%。普卢利沙星对大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌和卡他莫拉菌的 MIC_{90} 是左氧氟沙星的 MIC_{90} 的 1/2;对肺炎克雷伯菌、变形杆菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌和粪肠球菌的 MIC_{90} 与左氧氟沙星的 MIC_{90} 相等;对流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC_{90} 是左氧氟沙星的 MIC_{90} 的 2 倍。

3 讨 论

普卢利沙星是一种新型氟喹诺酮类抗菌药,在国外已上市,国内正进行Ⅱ期临床试验。本文体外抗菌试验结果表明,普卢利沙星对革兰阴性菌和革兰阳性菌均具有广谱抗菌作用,其敏感率均在 67%以上。除流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌外,普卢利沙星对大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌和粪肠球菌的抗菌活性均强于或等于左氧氟沙星,与文献报道基本相似[3,4]。普卢利沙星口服吸收后代谢成活性物质 UFX(NM394,AF3013),UFX 通过抑制细菌 DNA 旋转酶和拓扑异构酶Ⅳ,干扰 DNA 合成而发挥抗菌作用。普卢利沙星和左氧氟沙星抗菌活性的差别可能与其作用于上述两种酶的强弱和细菌细胞壁对药物的通透性有关。Tani 等[6]通过研究发现,NM394 对铜绿假单胞菌 DNA 旋转酶和拓扑异构酶Ⅳ的 IC_{50} 分别为 1.21 和21.1 μg/ml,与环丙沙星的 IC_{50} 相当,但低于左氧氟沙星和加替沙星的 IC_{50},IC_{50} 与药物的抗菌活性相对应,DNA 旋转酶对喹诺酮类药物的敏感性要高于拓扑异构酶Ⅳ,可能是喹诺酮类药物的作用靶位,NM394 通过抑制铜绿假单胞菌 DNA 旋转酶来起到抗菌作用的。细菌对普卢利沙星的耐药主要是细菌 DNA 旋转酶 A 亚基或 B 亚基结构发生改变和细菌细胞壁对药物的通透性降低,也有少数学者认为有质粒介导所致的耐药性[7]。

由于普卢利沙星有良好的抗菌作用,并具有口服吸收好,体内分布广,半衰期长,病人耐受性好,毒副作用低等优点,目前国内已有多家制药公司正进行Ⅱ临床试验。国外临床试验结果显示用普卢利沙星治疗慢性支气管炎急性发作,临床痊愈率为

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 PUFX 和 LVFX 的体外抗菌活性比较(MIC，μg/ml)

细菌(株数)	抗菌药物	MIC_{range}	MIC_{50}	MIC_{90}	敏感率(%)
大肠埃希菌	PUFX	≤0.03~>128	≤0.03	0.5	94
(52)	LVFX	≤0.03~32	0.25	1	94
肺炎克雷伯菌	PUFX	≤0.03~1	≤0.03	0.5	100
(31)	LVFX	≤0.03~1	0.125	0.5	100
阴沟肠杆菌	PUFX	≤0.03~1	≤0.03	0.5	100
(17)	LVFX	≤0.03~1	0.25	1	100
变形杆菌	PUFX	≤0.03~2	0.25	1	86
(14)	LVFX	0.06~8	0.25	1	93
铜绿假单胞菌	PUFX	≤0.03~16	0.5	4	67
(18)	LVFX	≤0.03~32	2	8	61
流感嗜血杆菌	PUFX	0.06~1	0.5	1	100
(10)	LVFX	0.125~0.5	0.5	0.5	100
卡他莫拉菌	PUFX	≤0.03~0.5	0.25	0.5	
(10)	LVFX	≤0.03~1	0.25	1	
沙雷氏菌	PUFX	≤0.03~0.03			
(4)	LVFX	≤0.03~0.125			
不动杆菌	PUFX	0.125~0.5			
(3)	LVFX	0.125~1			
金黄色葡萄球菌	PUFX	≤0.03~8	0.25	2	86
(22)	LVFX	≤0.03~4	0.25	1	91
表皮葡萄球菌	PUFX	0.125~8	0.25	1	87
(15)	LVFX	0.25~4	0.25	1	93
肺炎链球菌	PUFX	≤0.03~4	0.5	2	80
(15)	LVFX	0.06~4	0.5	2	87
粪肠球菌	PUFX	0.25~32	1	4	70
(10)	LVFX	0.125~32	0.5	4	80

标准质控菌株：大肠埃希菌 ATCC25922，普卢利沙星 MIC≤0.03 μg/ml，左氧氟沙星 MIC≤0.03 μg/ml；金黄色葡萄球菌 ATCC29213，普卢利沙星 MIC=0.125 μg/ml，左氧氟沙星 MIC=0.125 μg/ml；铜绿假单胞菌 ATCC27853，普卢利沙星 MIC=0.25 μg/ml，左氧氟沙星 MIC=0.5 μg/ml。

84.7%，与环丙沙星组(85%)相比，95%可信区间是治疗等效的[8]；用普卢利沙星治疗复杂性尿路感染，痊愈率为 90.8%，优于环丙沙星组(77.8%)(P=0.008)，有效率为 94.8%与环丙沙星组(93.3%)相当[9]。表明普卢利沙星用于临床治疗细菌性呼吸道或泌尿道感染其效果优于或等于环丙沙星组。

普卢利沙星广谱的抗菌活性为其临床治疗细菌性呼吸道或泌尿道感染提供了理论基础，有望成为国内临床推广使用的抗生素。

参 考 文 献

[1] Prats G,Rossi V,Salvatori E,et al.Prulifloxacin:a new antibacterial fluoroquinolone[J].Expert Rev Anti Infect Ther,2006;4(1):27-41.

[2] Abe N,Komatsu M,Iwasaki M,et al.In vitro activity of antimicrobial agents against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa[J]. Jpn J Antibiot,2005;58(5):445-451.

[3] Araake M,Hara T,Watabe H,et al.In vitro antibacterial activity of prulifloxacin,a new oral fluoroquinolone[J].Jpn J Antibiot,2002;55(6):778-790.

[4] Montanari MP,Mingoia M,Varaldo PE.In vitro antibacterial activities of AF 3013,the active metabolite of prulifloxacin,against nosocomial and community Italian isolates[J].Antimicrob Agents Chemother,2001;45(12):3616-3622.

[5] Montanari MP,Ferrante L,Tili E,et al.Interpretive criteria for disk diffusion susceptibility testing of ulifloxacin,the active metabolite

(下转第 305 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

在治疗 120h 后，治疗组患者的 $PaCO_2$ 已降至正常水平，而对照组仍存在 CO_2 储留；上述结果提示无创通气在急性期纠正低 O_2 血症、改善 CO_2 储留和呼吸性酸中毒方面优于鼻导管吸氧，符合国内文献报道[4,5]。

但在应用 BiPAP 呼吸机治疗 COPD 并发急性呼吸衰竭的过程中，我们也发现一些因素对治疗的影响，现归纳如下：

①BiPAP 呼吸机为单导管与面罩相连，存在面罩死腔效应，可能引起 CO_2 的重复呼吸，可通过在面罩口加上单向阀门来减少重复呼吸。

②部分患者会产生面罩幽闭综合症，因恐惧、烦躁而不配合，导致人机无法同步，而使治疗失败。故在使用前应积极与患者沟通，消除恐惧心理；当患者呼吸频率过快时，可试用简易人工呼吸气囊辅助呼吸，使呼吸状态改善后再接 BiPAP 呼吸机。

③BiPAP 呼吸机只是辅助通气装置，无法显示氧浓度和潮气量，故氧浓度难以控制，与有创通气比较效果不稳定。并且有时由于湿化不足，不利于气道分泌物的稀释排出。

④对于肺顺应性差、气道阻力大的 COPD 患者，通常 IPAP 为 12~18cmH_2O，若过低(<10cmH_2O)，会影响潮气量，使 CO_2 排出受阻；若 EPAP 过高，可能引起静脉回流受阻，使心脏前负荷减少，导致心输出量降低，发生低血压和休克[6]。

⑤不适用于昏迷、有鼻息肉、鼻塞、鼻中隔偏曲和有严重副鼻窦炎的患者，应保持鼻腔通畅，必要时清洁鼻腔或用 1%麻黄素滴鼻。对痰液粘稠不易咳出或无力咳痰者可配合纤支镜吸痰以保持气道的通畅性[7]。

⑥对于中枢反应低下引起的低通气的 COPD 患者，可应用呼吸兴奋剂以提高呼吸中枢的驱动水平，从而触发 BiPAP 呼吸机。

⑦BiPAP 呼吸机可引起腹胀，与反复吞咽及吸气压力过高有关，故 IPAP 不宜 >25cmH_2O。并且，避免张口呼吸，可托起下颌闭合口唇，及给予持续胃肠减压等措施。

⑧当无创通气 2h 后患者呼吸困难的症状无缓解，HR、R 及血气分析等指标无改善并恶化，出现应激性溃疡、气道分泌物增多、血流动力学不稳定等表现时，应立即换用有创通气。

在抗感染有效的条件下，无创机械通气对于 COPD 并发急性呼吸衰竭早期，痰液引流通畅，主要表现为呼吸肌疲劳的患者疗效肯定[8]。虽然无创机械通气已广泛应用于临床，但仍不能完全替代有创机械通气，应认真掌握无创与有创通气之间的指针，以免贻误病情。

参 考 文 献

[1] 中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J].中华结核和呼吸杂志，2002；25(8)：453-460.

[2] 王保国，周建新，主编.实用呼吸机治疗学[M].第 2 版，北京：人民卫生出版社，2005.10.

[3] 陈壮盛.BiPAP 呼吸机治疗 COPD 并 2 型呼吸衰竭临床分析[J].齐齐哈尔医学院学报，2005；26(4)：

[4] 饶怀庐，历风元，李云华，等.无创双水平气道正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭的临床观察[J].江西医学院学报，2006；46(1)：73-77.

[5] MA JL，LI F.clinical applition of BiPAP respirator on treatment of chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure[J]. China Journal of Modern Medicine，2004；14(20)：132-133.

[6] Aoshiba K，Nagai A.Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J].Clin Rev Allergy Immunol，2004；27：35-43.

[7] 唐小葵，王 健.机械通气对重症慢性呼吸衰竭治疗失败的原因分析[J].重庆医科大学学报，2001，26(3)：279-281.

[8] 粟 毅，吴亚梅.COPD 机械通气并发呼吸机相关肺炎的综合分析[J].重庆医科大学学报，2004；29(4)：468-470.

(上接第 286 页)

of prulifloxacin[J].J Chemother，2005；17(2)：138-142.

[6] Tani M，Maebashi K，Araake M，et al.Inhibitory activity of NM394，the active form of prodrug prulifloxacin against type II topoisomerase from Pseudomonas aeruginosa[J].Jpn J Antibiot，2002；55(6)：882-885.

[7] 张石革，孙路路.抗感染药物临床应用指南[M].第 1 版，北京：化学工业出版社，2003.332-340.

[8] Grassi C，Salvatori E，Rosignoli MT，et al.Randomized，double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis[J].Respiration，2002；69(3)：217-222.

[9] Carmignani G，De Rose AF，Olivieri L，et al.Prulifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections[J].Urol Int，2005；74(4)：326-331.