维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2006)01-0107-03

法罗培南对临床分离 194 株致病菌的体外抗菌活性研究

刘成伟，黄文祥，卓　超，余登高，李崇智，郑行萍

（重庆医科大学附属第一医院传染病寄生虫病研究所，重庆　400016）

【摘　要】目的：研究法罗培南的体外抗菌活性。方法：采用琼脂平板稀释法，测定法罗培南与头孢哌酮/舒巴坦、头孢噻肟对 194 株临床分离菌株的最低抑菌浓度（MIC），并统计 MIC_{50}、MIC_{90} 及敏感率。结果：法罗培南对所有 194 株细菌，MIC_{50}≤1 μg/ml，MIC_{90} ≤4 μg/ml，敏感率均在 90%以上。对产 β－内酰胺酶的大肠埃希氏菌和肺炎克雷伯氏菌，法罗培南的 MIC_{90} 与头孢哌酮/舒巴坦的 MIC_{90} 相近，是头孢噻肟的 MIC_{90} 的 1/32；对变形杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌，三者 MIC_{90} 相近；对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和粪肠球菌，法罗培南的 MIC_{90} 明显低于头孢哌酮/舒巴坦或头孢噻肟的 MIC_{90}。结论：法罗培南对临床分离致病菌具有较强的抗菌活性，对产酶株也同样具有较高的抗菌活性。法罗培南有望成为国内临床上推广使用的抗生素。

【关键词】法罗培南；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】2005-08-19

Study of in vitro antibacterial activity of faropenem against 194 clinical isolates

LIU Chengwei, et al

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

【Abstract】*Objective*: To study in vitro antibacterial activity of faropenem. *Methods*: The minimum inhibitory concentration (MIC) of faropenem, cefoperazone/sulbactam or cefotaxime against 194 clinical isolates was determined by agar dilution method. MIC_{50}, MIC_{90} and the susceptible rate were counted. Results: MIC_{50} and MIC_{90} of faropenem were lower than or equal to 1 μg/ml and 4 μg/ml for all 194 clinical isolates respectively. All susceptible rates of faropenem were more than 90%. MIC_{90} of faropenem was similar to that of cefoperazone/sulbactam against beta-lactamase producing Escherichia coli and klebsierlla peumoniae, but was 1/32 MIC_{90} of cefotaxime. MIC_{90} of three antibiotics was similar against Proteus spp, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pneumoniae. MIC_{90} of faropenem was marked lower than that of cefoperazone/sulbactam or cefotaxime against Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis and Enterococcus faecalis. *Conclusion*: Antibacterial activity of faropenem against clinical isolates is very strong and it is also strongly against beta-lactamase producing bacteria. It can be expected that faropenem will be used widely in clinic in china.

【Key words】Faropenem; In vitro antibacterial activity

法罗培南（faropenem，FAPM）是日本 Suntory 公司开发的世界上第一个具有青霉烯基本母核的口服抗生素，于 1997 年首先获准在日本上市，商品名为 Farom。国外文献报道，法罗培南抗菌谱广，对需氧和厌氧革兰氏阳性菌及阴性菌均有很强的抗菌活性，且对细菌产生的 β－内酰胺酶高度稳定[1-4]。本文对法罗培南与头孢哌酮/舒巴坦（cefoperazone/sulbactam，CPZ/SB）和头孢噻肟（cefotaxime，CTX）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：抗生素的临床试验和细菌的耐药性。

1　材料和方法

1.1　抗菌药物

法罗培南由江苏正大天晴药业股份有限公司提供，批号 031201；头孢哌酮/舒巴坦（比例 1:1）由哈药集团制药总厂提供，批号 040230；头孢噻肟购自中国药品生物制品鉴定所，批号 200312。

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、第三军医大学西南医院和新桥医院，于 2004 年 9 月到 2005

维普资讯 http://www.cqvip.com

年 5 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、尿中分离，并经本院鉴定的细菌共 194 株。其中革兰氏阴性菌 114 株，包括产 β－内酰胺酶的大肠埃希氏菌 58 株、产 β－内酰胺酶的肺炎克雷伯氏菌 26 株、变形杆菌 15 株和卡他莫拉菌 15 株；革兰氏阳性菌 80 株，包括金黄色葡萄球菌 20 株、表皮葡萄球菌 25 株、肺炎链球菌 20 株和粪肠球菌 15 株。质控菌株为大肠埃希氏菌 ATCC25922 和金黄色葡萄球菌 ATCC25923。

1.3 方法

1.3.1 细菌 β－内酰胺酶测定 用 Nitrocephin 法（Nitrocephin 试剂为英国 Oxoid 公司产品，批号 367712）测定所有实验菌株，5min 内显红色为阳性，即产 β－内酰胺酶；不变色为阴性，即不产 β－内酰胺酶。凡阴性者需放至 15min 再观察，葡萄球菌需放至 1h 再观察。

1.3.2 药物的最低抑菌浓度（MIC）测定 采用琼脂平板稀释法测定药物的 MIC。将法罗培南、头孢哌酮/舒巴坦和头孢噻肟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 0.03~128 μg/ml。将实验菌用 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对照。35℃培养 18~24h，次日观察，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（MICrange）、50% 抑菌浓度（MIC_{50}）、90% 抑菌浓度（MIC_{90}）。根据 NCCLS 标准，头孢哌酮/舒巴坦和头孢噻肟的临界浓度分别为 16 μg/ml 和 8 μg/ml，法罗培南参照美罗培南的标准即为 4 μg/ml（北京天坛药物生物技术开发公司试验结果），凡是小于或等于三种药物的临界浓度为敏感，大于为耐药，并以此统计敏感率。

2 结果

2.1 细菌 β－内酰胺酶测定

实验菌株 β－内酰胺酶测定结果见表 1。

表 1 实验菌株 β-内酰胺酶测定结果

菌种	株数	产 β－内酰胺酶株数
大肠埃希氏菌	58	58
肺炎克雷伯氏菌	26	26
变形杆菌	15	1
卡他莫拉菌	15	6
金黄色葡萄球菌	20	11
表皮葡萄球菌	25	9
肺炎链球菌	20	2
粪肠球菌	15	2
合 计	194	115

2.2 药物的 MIC 值

法罗培南、头孢哌酮/舒巴坦和头孢噻肟对临床分离 194 株细菌的 MICrange、、MIC_{50}、MIC_{90} 及敏感率见表 2。

3 讨论

法罗培南是一种新型青霉烯类抗生素，抗菌谱广，对需氧和厌氧的革兰氏阴性菌和阳性菌均有很强的抗菌活性，且对 β－内酰胺酶高度稳定[1-4]。与碳青霉烯类抗生素相比，法罗培南的显著特点是既可口服，又可肌注；临床研究表明，其疗效好，安全性高，不良反应少[5]。头孢哌酮、头孢噻肟是第三代头孢菌素类抗生素，也具有抗菌谱广，抗菌作用强，对多数革兰氏阳性菌和阴性菌有较好的抗菌活性[6]。头孢哌酮与酶抑制剂舒巴坦的联用更增强了它对 β－内酰胺酶的稳定性。表 2 结果显示，法罗培南对所有 194 株细菌的 $MIC_{50} \leq 1$ μg/ml、$MIC_{90} \leq 4$ μg/ml，敏感率均在 90% 以上，与文献报道基本一致[2,4]，表明法罗培南对临床分离的致病菌有较强的抗菌活性。对产 β－内酰胺酶的大肠埃希氏菌和肺炎克雷伯氏菌，法罗培南的 MIC_{90} 与头孢哌酮/舒巴坦的 MIC_{90} 相近，是头孢噻肟的 MIC_{90} 的 1/32；对变形杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌，三者 MIC_{90} 相近，抗菌活性相似；对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和粪肠球菌，法罗培南的 MIC_{90} 明显低于头孢哌酮/舒巴坦或头孢噻肟的 MIC_{90}，抗菌活性强于后二者。法罗培南杀菌的主要机制与其他 β－内酰胺类抗生素一样，是通过与细菌细胞膜上的青霉素结合蛋白（PBP）结合，阻碍细菌细胞壁的合成而发挥作用。法罗培南具有复杂紧凑的化学结构模式，对金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的 PBP1、PBP3、PBP2，大肠埃希氏菌的 PBP2、PBP1A、PBP1B、PBP3、PBP4，普通变形杆菌的 PBP4、PBP1A、PBP2、PBP3，粘质沙雷氏菌的 PBP2、PBP4 的亲和力均极高，PBP 分子量越大亲和力越高，相反，PBP 分子量越小亲和力越低[7,8]。不同的抗生素与 PBP 亲和力大小不一样，结合的主要部位亦不一样，因而体现出不同的抗菌活性，头孢哌酮/舒巴坦和头孢噻肟主要作用于细菌细胞膜上的 PBP1 和 PBP3[6]。

β－内酰胺酶是细菌对 β－内酰胺类抗生素耐药的主要机制，广泛分布于革兰氏阳性菌和阴性菌

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 FARM、CPZ/SB、CTX 体外抗菌活性的比较（MIC，μg/ml）

细菌（株数）	抗生素	MICrange	MIC50	MIC90	敏感率（%）
产 β－内酰胺酶的大肠埃希氏菌（58）	FARM	0.125~16	0.5	2	98.3
	CPZ/SB	0.125~128	1	8	94.8
	CTX	<0.03~>128	0.03	64	82.8
产 β－内酰胺酶的肺炎克雷伯氏菌（26）	FARM	0.06~2	0.5	1	100
	CPZ/SB	0.25~128	0.5	2	92.3
	CTX	<0.03~128	<0.03	32	76.9
变形杆菌(15)	FARM	0.5~4	1	4	100
	CPZ/SB	0.25~4	2	4	100
	CTX	<0.03~4	<0.03	4	100
卡他莫拉菌(15)	FARM	<0.03~0.25	<0.03	0.125	100
	CPZ/SB	<0.03~4	0.06	0.125	100
	CTX	<0.03~2	0.06	0.125	100
金黄色葡萄球菌(20)	FARM	<0.03~2	0.125	0.5	100
	CPZ/SB	<0.03~16	4	8	100
	CTX	<0.03~16	2	8	95
表皮葡萄球菌(25)	FARM	<0.03~>128	0.06	0.5	92
	CPZ/SB	<0.03~>128	2	>128	88
	CTX	<0.03~>128	1	>128	84
肺炎链球菌(20)	FARM	<0.03~4	<0.03	0.125	100
	CPZ/SB	<0.03~>128	1	2	90
	CTX	<0.03~>128	0.125	0.25	90
粪肠球菌(15)	FARM	<0.03~>128	0.25	1	93.3
	CPZ/SB	1~>128	8	64	80
	CTX	0.25~>128	0.25	32	86.7

质控菌：大肠埃希氏菌 ATCC25922，法罗培南 MIC=0.125 μg/ml，头孢哌酮/舒巴坦 MIC=0.25 μg/ml，头孢噻肟 MIC=0.06 μg/ml；金黄色葡萄球菌 ATCC25923，法罗培南 MIC=0.06 μg/ml，头孢哌酮/舒巴坦 MIC=0.5 μg/ml，头孢噻肟 MIC=0.25 μg/ml。

中，它可以作用于 β－内酰胺类抗生素的 β－内酰胺环使酰胺键断裂，β－内酰胺类抗生素被水解而失去活性，造成细菌耐药。临床上随着各种 β－内酰胺类抗生素的广泛使用，细菌 β－内酰胺酶的类型也不断扩大，耐药菌株将不断增加。从表 2 法罗培南对产 β－内酰胺酶的大肠埃希氏菌和肺炎克雷伯氏菌的抗菌作用，可以说明法罗培南对产酶株与头孢哌酮/舒巴坦一样同样具有较强的抗菌活性，强于头孢噻肟。

本文结果为临床应用法罗培南治疗细菌性感染提供了理论依据，法罗培南有望成为国内临床上推广使用的抗生素。

参 考 文 献

[1] Behra-Miellet J, Dabreuil L, Bryskier A. In vitro evaluation of faropenem activity against anaerobic bacteria[J]. J Chemother, 2005;17(1):36-45.

[2] Walsh F, Amyes AK, Amyes SG.. The in vitro effects of faropenem on lower respiratory tract pathogens isolated in the United Kingdom[J]. Int J Antimicrob Agents,2003;21(6):581-584.

[3] Dathoff A,Nasu T, Okamoto K. Beta-lactamase stability of faropenem [J].Chemotherapy, 2003;49(5):229-236.

[4] Nishivama T, Matsuzaki K, Kovama H, et al. In vitro activity of faropenem against beta-lactamase produing clinical isolates [J]. Jpn J Antibiot, 2000;53(3):179-183.

[5] 孙小平,黄文祥.青霉烯及其代表药物法罗培南的研究进展[J].国外医药抗生素分册,2005;26(3):111-115.

[6] 戴自英,刘裕昆,汪 复.实用抗菌药物学[M]. 第 2 版,上海:上海科学技术出版社,1998;12-18.

[7] Dalhoff A, Nasu T, Okamoto K. Target affinities of faropenem to and its impact on the morphlogy of gram-positive and gram-negative bacteria[J]. Chemotherapy,2003;49(4):172-183.

[8] Ishiguro M, Nishihara T, Tanaka R. New orally active penem antibiotic: farom[J]. Yakugaku Zasshi,2001;121(12):915-927.