维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)03-0336-03

12种抗菌药物对临床分离肠球菌的体外抗菌作用

袁 喆，肖永红，刘鸿渝，王其南
（重庆医科大学临床学院感染科 重庆 400016）

【摘 要】目的：比较12种抗菌药物对临床分离肠球菌的体外抗菌作用。方法：采用试管双倍稀释法测定12种抗菌药物的最低抑菌浓度（MIC）及最低杀菌浓度（MBC）。结果：共监测肠球菌244株。万古霉素和替考拉宁对肠球菌的抗菌活性最强，抑菌率分别为89.6%和96.73%；哌拉西林、氨苄西林、青霉素G对肠球菌的作用也较强；其他药物对肠球菌的作用差。屎肠球菌对抗菌药物的耐药性明显高于粪肠球菌。12种抗菌药物对肠球菌的MBC与其MIC相同或略高于其MIC 1～2倍。12种抗菌药物对屎肠球菌MBC_{50}及MBC_{90}均明显高于对粪肠球菌的MBC_{50}及MBC_{90}。结论：青霉素G、氨苄西林、哌拉西林对肠球菌仍具有较稳定的抗菌活性，万古霉素及替考拉宁对肠球菌的抗菌活性最高，屎肠球菌对抗菌药物的耐药性较粪肠球菌为高，临床上已出现了对万古霉素及替考拉宁耐药的肠球菌，值得重视。

【关键词】肠球菌；抗菌药物；最低抑菌浓度；最低杀菌浓度
【中国图书分类法分类号】R978.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-04-17

Antibacterial effect of 12 antimicrobial agents on enterococci of clinical isolates in vitro

YUAN Zhe, et al
(Department of Infectious Diseases, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To compare the antibacterial effect of 12 antimicrobial agents on enterococci of clinical isolates during 1997~1998 in vitro. *Methods*: Minimum inhibitory concentration and minimum bactericidal concentration of 12 antimicrobial agents to enterococci were examined with double dilution test. *Results*: 244 enterococci isolated in our hospital during 1997~1998 were collected in the study. Results showed that vancomycin and teicoplanin had the most potent antibacterial activity, with susceptible rates of 89.60% and 96.73% respectively. Piperacillin、ampicillin and penicillin G also had better antibacterial activity. The resistant rates of enterococci faecium to 12 antimicrobial agents were higher than those of enterococci faecalis. MBC values of 12 antimicrobial agents to enterococci were as same as their MIC values or 1~2 times higher. MBC_{50} and MBC_{90} of 12 antimicrobial agents to enterococci faecium were obviously higher than those of enterococci faecalis. *Conclusion*: Piperacillin, ampicillin and penicillin G had better antibacterial effect to enterococci. Vancomycin and teicoplanin were the best effective antibacterial agents in the examined antibiotics. Glycopeptide resistant enterococci were detected in the study and it is worth noticing.

【Key words】Enterococci; Antimicrobial agents; Minimum inhibitory concentration; Minimum bactericidal concentration

近20年来，由于广谱抗生素的大量使用，使肠球菌感染及耐药菌株日益增多，已成为院内感染的重要病原菌之一。对肠球菌耐药状况的监测有助于制订合理的治疗方案，提高临床疗效。为此，我们检测了12种抗菌药物对1997～1998年我院临床分离的肠球菌的最低抑菌浓度（MIC）及最低杀菌浓度（MBC），并据此对治疗院内肠球菌感染予以建议。

作者介绍：袁 喆（1965- ），男，主治医师，博士。
主要研究方向：传染病及抗菌药物临床药理研究。

1 材料和方法

1.1 细菌

所试肠球菌为1997～1998年我院范围内各临床科室及所属监护室内病人感染部位标本或存在潜在感染危险因素部位的标本，如：导尿、吸痰、脓液、伤口引流条、分泌物、静脉插管部位、腹腔伤口引流物等来源的标本分离所得，共244株，包括144株粪肠球菌、75株屎肠球菌、18株鸟肠球菌、7株鸡肠球菌。质控菌为粪肠球菌33186。

1.2 抗菌药物

替考拉宁（Teicoplanin,TEI）为法国Merrell Dow公司产

维普资讯 http://www.cqvip.com

品，头孢他啶（Ceftazidime,CTZ）由英国葛兰素公司提供，环丙沙星（Ciprofloxacin,CPFX）为重庆制药六厂产品，万古霉素（Vancomycin,VAN）、青霉素G（Penicillin G,PNC）、氨苄西林(Ampicillin,APC)、苯唑西林(Oxacillin,OXC)、头孢唑林(Cefazolin,CFZ)、哌拉西林(Piperacillin,PIP)、红霉素(Erythromycin,ERY)、氯霉素(Chloramphenicol,CA)、庆大霉素(Gentamicin,GEN)标准品均购自中国药品生物制品检定所。各种药物均配成1280 μg/ml浓度分装，-70℃保存备用。

1.3 肠球菌药物敏感实验

以试管双倍稀释法测定抗菌药物对肠球菌的最低抑菌浓度（MIC）及最低杀菌浓度（MBC）。细菌最终接种量为10^5CFU/ml，37℃孵育18h后观测结果，求出MIC。将培养物继续孵育18～24h求出MBC。根据所测每株细菌MIC及MBC值计算出MIC_{50}、MBC_{50}、MIC_{90}、MBC_{90}，试验均以粪肠球菌33186为质控菌。各药物临界浓度TEI为8，CTZ为8，CPFX为1，VAN为4，PNC为8，APC为8，OXC为2，CFZ为8，PIP为8，ERY为0.5，CHL为8，GEN为4。按NCCLS 1993规定的肠球菌敏感度MIC解释标准，判定每株菌对抗菌药物的敏感度，计算肠球菌对所测定的各种药物的敏感率、中介率（表示被测菌株可以通过提高药物剂量被抑制）及耐药率[2]。

2 结 果

研究表明万古霉素和替考拉宁对肠球菌的抗菌活性最好，抑菌率分别为89.6%和96.73%，另外，氨苄西林、哌拉西林、青霉素G对肠球菌的作用也较强，抑菌率分别为78.9%、80.8%和77.2%。其他实验药对肠球菌的作用差。对肠球菌的抑菌率除苯唑西林外均低于50%。12种抗菌药物对肠球菌的MBC与其MIC相同或略高于其MIC 1～2倍（表1）。

屎肠球菌对12种抗菌药物的耐药性明显高于粪肠球菌，屎肠球菌对青霉素G、哌拉西林、氨苄西林的耐药率显著高于粪肠球菌对三种药物的耐药率（$P<0.01$）。粪肠球菌对苯唑西林、庆大霉素、红霉素、氯霉素、头孢唑林、环丙沙星的耐药率均明显低于屎肠球菌对这些抗菌药物的耐药率（$P<0.01$）。粪肠球菌对万古霉素敏感率为95.74%，明显高于屎肠球菌对万古霉素的敏感率76.24%（$P<0.01$），粪肠球菌和屎肠球菌对替考拉宁的敏感率分别为97.81%和90.65%，两者无差别（$P>0.05$）（表2）。在6株万古霉素耐药粪肠球菌中，1株表现为对万古霉素高度耐药（MIC>128mg/L），同时也对替考拉宁高度耐药（MIC＞128mg/L）。在17株万古霉素耐药屎肠球菌中，8株表现为对万古霉素高度耐药（MIC＞128mg/L），同时也对替考拉宁高度耐药（MIC＞128mg/L）。

7株鸡肠球菌对万古霉素、替考拉宁、青霉素G、哌拉西林及氨苄西林均敏感，对庆大霉素、红霉素、氯霉素、头孢他啶均耐药，仅1株鸡肠球菌对苯唑西林敏感，2株对头孢唑林敏感，2株对环丙沙星耐药。18株鸟肠球菌对万古霉素均无耐药，仅有1株对替考拉宁、氨苄西林、青霉素G耐药，2株对哌拉西林及环丙沙星耐药，3株对庆大霉素、红霉素、氯霉素、苯唑西林敏感，4株对头孢他啶敏感，9株对头孢唑林敏感。

表1 12种抗菌药物对肠球菌的抗菌活性及肠球菌对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	MIC范围	MIC_{50}(mg/L)	MIC_{90}(mg/L)	敏感率(S%)	中介率(I%)	耐药率(R%)	MBC_{50}	MBC_{90}
青霉素G	0.06~>128	2	64	77.20	13.38	9.42	4	64
哌拉西林	0.03~>128	2	64	80.80	5.68	13.52	2	128
氨苄西林	0.03~>128	2	32	78.90	4.55	16.55	2	32
苯唑西林	0.06~>128	4	32	51.21	23.21	25.58	8	>128
庆大霉素	4~>128	16	>128	33.80	12.65	53.55	64	>128
红霉素	0.25~>128	128	>128	24.40	15.82	59.78	>128	>128
氯霉素	0.125~>128	64	128	31.60	23.56	44.84	64	128
头孢唑林	0.125~>128	32	128	37.10	-	62.90	32	128
环丙沙星	0.03~>128	0.5	64	47.30	26.56	26.14	1	64
头孢他啶	0.5~>128	16	>128	35.50	-	64.50	64	>128
万古霉素	0.03~>128	0.5	8	89.60	1.56	8.84	1	8
替考拉宁	0.03~>128	0.25	2	96.73	1.14	2.13	0.25	2

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 12种抗菌药物对粪肠球菌及屎肠球菌的抗菌活性及其对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	粪肠球菌(144株)			屎肠球菌(75株)			粪肠球菌（144株）			屎肠球菌（75株）			P^*
	MIC范围	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC范围	MIC_{50}	MIC_{90}	S%	I%	R%	S%	I%	R%	
青霉素G	0.06~>128	2	32	64~>128	64	>128	85.42	4.31	10.27	30.59	21.27	48.14	<0.01
哌拉西林	0.03~>128	2	16	8~>128	32	>128	86.71	3.97	9.32	31.72	21.68	46.60	<0.01
氨苄西林	0.03~>128	2	16	16~>128	32	>128	83.54	3.29	13.17	35.76	10.95	53.29	<0.01
苯唑西林	0.06~>128	2	32	16~>128	64	>128	66.80	13.44	19.76	27.99	11.67	60.34	<0.01
庆大霉素	4~>128	16	>128	32~>128	64	>128	32.78	11.81	55.41	16.67	19.74	63.59	>0.05
红霉素	0.25~>128	128	>128	16~>128	128	>128	37.57	21.30	41.13	7.31	14.27	78.42	<0.01
氯霉素	0.125~>128	64	128	32~>128	>128	>128	35.89	27.80	36.31	13.74	15.98	70.28	<0.01
头孢唑林	0.25~>128	16	128	0.5~>128	64	128	36.99	31.39	31.62	14.86	21.70	63.44	<0.01
环丙沙星	0.03~>128	0.5	64	2~>128	4	128	51.24	26.96	21.80	16.56	26.32	57.12	<0.01
头孢他啶	0.5~>128	16	>128	4~>128	64	>128	35.60	32.81	31.59	11.89	27.63	60.48	<0.01
万古霉素	0.03~>128	0.5	2	0.06~>128	1	16	95.74	1.97	2.29	76.24	6.52	17.24	<0.01
替考拉宁	0.03~>128	0.25	1	0.03~>128	0.5	8	97.81	1.07	1.12	90.65	2.31	7.04	>0.05

S%、I%、R%分别为敏感率、中介率、耐药率；*为粪肠球菌与屎肠球菌对抗菌药物的耐药率比较的P值

12种抗菌药物对屎肠球菌MBC_{50}均明显高于其对粪肠球菌MBC_{50}，万古霉素、替考拉宁对粪肠球菌的MBC_{90}均低于其对屎肠球菌的MBC_{90}（表3）。

表3 12种抗菌药物对粪肠球菌和屎肠球菌的MBC(mg/L)

抗菌药物	粪肠球菌(144株)		屎肠球菌(75株)	
	MBC_{50}	MBC_{90}	MBC_{50}	MBC_{90}
青霉素G	4	32	64	>128
哌拉西林	2	32	32	>128
氨苄西林	2	16	32	>128
苯唑西林	8	32	64	>128
庆大霉素	16	>128	64	>128
红霉素	128	>128	128	>128
氯霉素	64	>128	>128	>128
头孢唑林	16	128	64	128
环丙沙星	0.5	64	8	128
头孢他啶	16	>128	64	>128
万古霉素	1	4	2	16
替考拉宁	0.5	2	1	8

3 讨 论

肠球菌感染是目前临床常见问题，尤其是万古霉素耐药肠球菌（vancomycin-resistant enterococcus, VRE）的院内感染对治疗造成极大困难。本研究发现肠球菌对氯霉素、庆大霉素、环丙沙星、头孢唑林、头孢他啶的敏感率均低于50%，肠球菌对红霉素的敏感率最低，为24.4%；青霉素G、哌拉西林、氨苄西林对肠球菌仍有较好的抗菌活性。肠球菌对万古霉素的耐药率为8.84%，与1992年我国上海地区10所医院临床分离肠球菌对万古霉素的耐药率相近[3]，说明我国大医院内肠球菌对万古霉素耐药已很严重，值得关注。1988年英国首次报道对万古霉素耐药的肠球菌，随后在法国、西班牙、德国和美国也有类似报道[4]。美国CDC全国院内感染调查表明，从1989～1993年，VRE导致的院内感染增加了20倍[5]。肠球菌对万古霉素耐药是由于VRE的细胞壁肽糖前体末端由D-丙氨酰-D-丙氨酸（D-Ala-D-Ala）改变为D-丙氨酰-D-乳酸（D-Ala-D-lac），万古霉素不能与之相结合，因此不能抑制VRE的细胞壁合成。肠球菌对万古霉素获得性耐药可分为三种表现型：VanA、VanB、VanD。本研究中，VanA表型的肠球菌有9株，其中粪肠球菌1株，屎肠球菌8株。VanB表型的肠球菌有14株，其中粪肠球菌5株，屎肠球菌9株。本研究结果表明：青霉素G、哌拉西林、氨苄西林对肠球菌的敏感率仅次于万古霉素及替考拉宁。因此对肠球菌感染可选用青霉素G、哌拉西林、氨苄西林、万古霉素及替考拉宁。

值得注意的是粪肠球菌和屎肠球菌对抗菌药物的敏感性显著不同。屎肠球菌对青霉素G、哌拉西

（下转第341页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

致病菌20株，细菌阳性率为55.6%，细菌包括肺炎链球菌9株，肺炎克雷伯菌6株，绿脓假单胞菌2株，化脓性链球菌、腐生葡萄球菌及大肠杆菌各1株。力百汀组、西力欣组及希刻劳组的细菌清除率分别为100%、90%、71.4%。三者比较，无统计学差异（$P>0.05$）。见表3。

2.3.2 抗菌活性评价 纸片敏试结果显示，两株铜绿假单胞菌对阿莫西林/克拉维酸、头孢呋辛、头孢克洛均耐药，1株肺炎克雷伯菌仅对阿莫西林/克拉维酸纸片敏感，对头孢呋辛、头孢克洛耐药。其余细菌对以上三种药物敏感率均为100%。

2.3.3 安全性评价 力百汀组1例患者服药后第3天始出现恶心、嗜睡、未予处理，停药后自行缓解，该组不良反应发生率为8.3%（1/12），西力欣组及希刻劳组均未出现不良反应。

3 讨 论

力百汀是阿莫西林与β-内酰胺酶抑制剂克拉维酸的复合制剂。临床上广泛应用于产β-内酰胺酶的革兰阴性杆菌感染的治疗。目前国内采用力百汀剂型为375/125mg配比，通过每日3次口服给药。本研究以力百汀新剂型500/125mg，采用每日两次给药方式，治疗成人慢性支气管炎患者急性发作（AECB）患者，以头孢呋辛及头孢克洛作平行对照，通过随机、单盲、对照试验，观察新剂型的临床疗产和安全性。

据国外文献报道，力百汀500/125mg治疗慢性支气管炎急性发作的临床有效率在92%～95%范围内，细菌清除率在84%～100%之间，不良反应发生率在1.3%～8%之间。本研究结果表明，力百汀临床有效率达91.7%，与国外报道结果相似[1,2]。与平行对照组（西力欣和希刻劳）相比，临床有效率也无显著性差异（$P>0.05$）。

细菌学疗效表明，力百汀组、西力欣组及希刻劳组细菌清除率分别为100%、90%、71.4%，三者相比，无显著性差异。纸片敏试结果表明：除两株铜绿假单胞菌对阿莫西林/克拉维酸、头孢呋辛及头孢克洛均耐药，1株肺炎克雷伯菌对阿莫西林/克拉维酸敏感，对头孢呋辛、头孢克洛耐药，其余细菌对以上药物均敏感。安全性评价显示，仅力百汀组1例患者出现胃肠道症状及嗜睡，不良反应发生率为8.3%，与国外报道相似[1]。力百汀新剂型通过每日2次给药，治疗慢性支气管炎急性发作患者，具有良好疗效及安全性。

参 考 文 献

[1] Behler PG, Boge K, Bohning W, et al. Amoxicillin/clavulanic acid vs cefetamet pivoxil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) in adults [J]. J Chemother, 1995;1(s):16-20.

[2] Aubier MA.Comparison of ceftibuten versus am oxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis [J]. Chemotherapy, 1997;34(4):297-302.

(上接第336页)

林、氨苄西林的为粪肠球菌耐药率的3～5倍，屎肠球菌对红霉素、氯霉素、庆大霉素、苯唑西林、环丙沙星、头孢唑林及头孢他啶的耐药率达60%以上，对万古霉素的耐药率为17.24%，对替考拉宁的耐药率为7.04%。粪肠球菌对抗菌药物的耐药率较屎肠球菌明显降低。由此可见，对粪肠球菌感染可选用青霉素G、氨苄西林、哌拉西林。对屎肠球菌感染应选择万古霉素及替考拉宁。对VRE感染治疗原则是根据药敏试验选择适宜抗菌药物。

由上可见，青霉素G、氨苄西林、哌拉西林对肠球菌仍具有较稳定的抗菌活性，万古霉素及替考拉宁对肠球菌的抗菌活性最高，屎肠球菌对抗菌药物的耐药性较粪肠球菌的耐药性更高。临床上已出现了对糖肽类抗生素万古霉素及替考拉宁耐药的肠球菌，值得临床医生重视。

参 考 文 献

[1] Sader HS, PeallerMA, Tenover FC, et al. Evaluation and characterization of multiresistant Enterococcus faecium from 12 U.S.medical centers[J]. J Clin Microbiol, 1994;32:2840-2842.

[2] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests M2-A5[s], 5th ed,1993;National Committrr for Laboratory Standards, Villanova, Pa.

[3] 朱德妹，王宇清，汪 复. 上海地区10所医院临床分离菌的耐药性监测 [J]. 中华医学杂志，1992;72:596-599.

[4] Husni R, Raad L. Treatment and prevention of vancomycin-resistant enterococcus[J]. Current Opintion in Infections Diseases, 1997;10:431-434.

[5] GinAS, Zhanel GG. Vancomycin-resistant enterococci[J]. Ann Pharmacother, 1999;30:615-624.