维普资讯 http://www.cqvip.com



文章编号:0253－3626(2003)02－0228－02

# 头孢吡肟对临床常见革兰阴性杆菌的体外抗菌活性研究

夏 云[1],陈 蕾[2]

(1.重庆医科大学临床学院检验科,重庆 400016;2.重庆铜梁县人民医院检验科,重庆 402560)

【摘 要】目的:了解头孢吡肟对革兰阴性杆菌的体外抗菌活性。方法:利用K－B法测定头孢吡肟对临床分离的常见革兰阴性杆菌的耐药率并与头孢他啶、头孢噻肟和氨曲南的体外药敏实验结果相比较。结果:共测定376株细菌对头孢吡肟、氨曲南、头孢他啶、头孢噻肟的耐药率:大肠埃希菌分别为5.8%、10.1%、6.8%、14.1%,铜绿假单胞菌分别为9.7%、10.0%、15.6%、37.8%;阴沟肠杆菌分别为9.0%、47.3%、42.9%、27.2%;鲍曼不动杆菌分别为39.7%、42.6%、44.1%、55.3%;肺炎克雷伯菌分别为7.5%、16.7%、12.8%、16.7%。结论:头孢吡肟对革兰阴性杆菌的抗菌活性高于三代头孢菌素和氨曲南,特别是对产AmpC酶的革兰阴性杆菌如阴沟肠杆菌的稳定性佳,具有良好的临床应用价值。

【关键词】头孢吡肟;体外抗菌活性;AmpC酶

【中国图书分类法分类号】R915 【文献标识码】B 【收稿日期】2002－07－17

# The study of in vitro antibacterial activity of cefepime against clinical isolates of Gram negative bacilli strains

*XIA Yun, et al*

(*Department of Clinical Laboratory, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate in vitro antibacterial activity of cefepime against clinical isolates of Gram negative bacilli strains. *Methods*: The prevalence of cefepime resistance was compared with those of the common third generation cefalosporins such as ceftazidime, cefotaxime and aztreonam. *Results*: Of the total 376 clinical isolate strains, the resistance for cefepime, aztreonam, ceftazidime, cefotaxime were as follows: Escherichia coli were 5.8%, 10.1%, 6.8% and 14.1% respectively; Pseudomonas aeruginosa were 9.7%, 10.0%, 15.6% and 37.8% respectively; Enterobacter cloacae were 9.0%, 47.3%, 42.9% and 27.2% respectively; Acinetobacter baumannii were 39.7%, 42.6%, 44.1% and 55.3% respectively; Klebsiella pneumoniae were 7.5%, 16.7%, 12.8% and 16.7% respectively. *Conclusion*: In vitro antibacterial activity of cefepime against Gram negative bacilli strains was significantly higher than the common third generation of cefalosporins and aztreonam especially for AmpC productive strains such as Enterobacter cloacae, cefepime, has good stability and is suitable for clinical empirical therapy.

【Key words】Cefepime; In virto antibacterial activity; AmpC

近年来随着三代头孢菌素的广泛应用,其诱导作用使得产β－内酰胺酶如ESBL及AmpC酶的革兰阴性杆菌日益增加,细菌的耐药性也相应增加,三代头孢菌素临床治疗效果明显降低。头孢吡肟属第四代头孢菌素,它对革兰阴性菌比大多数第三代头孢菌素具有更广的抗菌谱和更强的抗菌活性。为了了解头孢吡肟对常见革兰阴性杆菌的体外抗菌活性,为临床合理用药提供依据,本文采用K－B法测定头孢吡肟的体外抗菌活性并与常用三代头孢菌素、氨曲南和亚胺培南进行比较。

作者介绍:夏 云(1966－ ),男,副主任技师,硕士,主要研究方向:细菌耐药性检测。

## 1 材料和方法

### 1.1 菌株来源

菌株由本院检验科细菌室2001年7月～2002年5月间临床分离的376株革兰阴性杆菌,其中大肠埃希菌124株,铜绿假单胞菌118株,肺炎克雷伯菌42株,鲍曼不动杆菌70株,阴沟肠肝菌22株。

### 1.2 抗生素纸片和培养基

药敏纸片:头孢吡肟(FEP30μg,上海施贵宝公司),头孢西丁(FOX30μg)和亚氨培南(IMP30μg)(默沙东制药公司提供),头孢他啶(CAZ30μg)、头孢噻肟(FTX30μg)和氨曲南(ATM30μg)(北京天坛生物技术开发公司)。药敏实验所用培养基为M－H琼脂平板(杭州天和微生物试剂有限公司)。

维普资讯 http://www.cqvip.com



表 1 常见革兰阴性杆菌对头孢吡肟及其他抗生素耐药性的比较

| 抗生素 | 菌株数 | 大肠埃希菌 | | 阴沟肠杆菌 | | 铜绿假单胞菌 | | 肺炎克雷伯菌 | | 鲍曼不动杆菌 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 株数 | R(%) | 株数 | R(%) | 株数 | R(%) | 株数 | R(%) | 株数 | R(%) |
| 头孢吡肟 | 336 | 103 | 6(5.8) | 22 | 2(9.0) | 103 | 10(9.7) | 40 | 3(7.5) | 68 | 27(39.7) |
| 氨曲南 | 288 | 79 | 8(10.1) | 19 | ※9(47.3) | 90 | 9(10.0) | 36 | 6(16.7) | 54 | 23(42.6) |
| 头孢他啶 | 297 | 88 | 5(6.8) | 22 | ※9(42.9) | 90 | 14(15.6) | 39 | 5(12.8) | 59 | 26(44.1) |
| 头孢噻肟 | 249 | 99 | 14(14.1) | 22 | *6(27.2) | 45 | *17(37.8) | 36 | 6(16.7) | 47 | 26(55.3) |
| 亚氨培南 | 239 | 95 | 0 | 21 | 0 | 50 | 5(10.0) | 33 | 0 | 50 | 0 |

*表示头孢吡肟与三代头孢菌素比较有显著性差异($P<0.05$)。

※表示头孢吡肟与三代头孢菌素、氨曲南比较有极显著性差异($P<0.01$)

1.3 药敏试验

药敏实验为纸片扩散法(K-B法),操作和结果判读均参照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)2002 版所制定的标准[1]。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.4 质粒型 AmpC 酶的检测

采用头孢西丁纸片药敏试验,按 NCCLS 标准 2002 版对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌进行 AmpC 酶初筛试验,初筛阳性的菌株用头孢西丁三相试验确证[2]。

1.5 数据处理

使用 WHO 提供的 WHONET4.0 软件,耐药性比较采用两率比较的 $\chi^2$ 检验。

## 2 结 果

2.1 共测定了 376 株革兰阴性杆菌对头孢吡肟、头孢噻肟、氨曲南、头孢他啶和亚胺培南等 5 种抗生素的耐药性,见表 1。从表中可以看出,头孢吡肟对常见革兰阴性杆菌的抗菌活性高于三代头孢,特别是对阴沟肠杆菌的抗菌活性明显高于三代头孢和氨曲南。

2.2 测定头孢西丁三相试验阳性产质粒型 AmpC 酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对头孢吡肟的耐药率,并与氨曲南、头孢噻肟、头孢他啶等 3 种抗生素的耐药率相比较,结果如表 2。从表 2 可以看出头孢吡肟对产质粒介导 AmpC 酶阳性细菌的抗菌活性明显高于三代头孢菌素和氨曲南($P<0.01$)。对头孢吡肟耐药的一株 AmpC 酶阳性大肠埃希菌和一株 AmpC 酶阳性肺炎克雷伯菌经 ESBL 双纸片试验确证为产 ESBL 菌株。

表 2 头孢吡肟及三代头孢菌素、氨曲南对质粒 AmpC 酶阳性菌株的耐药性比较

| 抗生素 | AmpC 酶阳性大肠埃希菌(6 株) | | AmpC 酶阳性肺炎克雷伯菌(4 株) | |
|---|---|---|---|---|
| | 耐药株数 | (%) | 耐药株数 | (%) |
| 头孢吡肟 | 1 | (17) | 1 | (25) |
| 头孢他啶 | 4 | (67) | 3 | (75) |
| 头孢噻肟 | 5 | (83) | 4 | (100) |
| 氨曲南 | 5 | (83) | 4 | (100) |

## 3 讨 论

头孢吡肟在头孢烯的 3 位上有一个季铵化的 N-甲基吡咯啶基,可形成两性离子,容易通过革兰阴性细菌外层膜孔而起抗菌作用。它分子较小能够很快穿过革兰阴性杆菌的细胞膜,在细胞膜和壁之间短时间达到一定浓度发挥药效;它与青霉素结合蛋白的亲和力较高而与 β-内酰胺酶的亲和力降低,特别是对染色体介导的或质粒介导的 Bush-I 型 β-内酰胺酶,即 AmpC 酶具有较高的稳定性[3]。本文结果显示头孢吡肟对革兰阴性细菌的抗菌活性高于三代头孢菌素,特别是对产以染色体介导 AmpC 酶的细菌如阴沟肠杆菌的抗菌活性明显优于氨曲南、头孢噻肟及头孢他啶。

头孢吡肟对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌的耐药率低于三代头孢菌素,但无显著性差异。头孢吡肟对铜绿假单胞菌的抗菌活性明显优于头孢噻肟,而与氨曲南和头孢他啶的抗菌活性相似,这与国内外报道相似[4,5]。有人观察到对产 ESBL 的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌而言,由于可能存在接种量效应(inoculum effect),即在 ESBLs 产量较高时,头孢吡肟的 MIC 值明显增高,抗菌活性明显下降[6];目前认为这种现象可能是高产 ESBLs 菌株或产生新的 ESBLs,不但能灭活三代头孢菌素,对四代头孢菌素也有灭活作用,故头孢吡肟对于高产 ESBLs 菌株并非安全有效。本文结果亦显示对产 ESBLs 为代表的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等革兰阴性杆菌而言,头孢吡肟的耐药率明显高于对 ESBLs 稳定的亚氨培南($P<0.01$),故对于已明确由产 ESBLs 菌引起的严重感染仍应首选亚氨培南。但由于细菌耐药性的产生与抗生素的使用密切相关,随着三代头孢菌素的广泛使用以及三代头孢菌素对革兰阴性杆菌产 AmpC 酶及 ESBLs 具有强烈的诱导和筛选作用,使其治疗效果明显降低。从本文结果可知,头孢吡肟对革兰阴性杆菌的抗菌活性高于三代头孢菌素,特别是对产 AmpC 酶的细菌,在排除 ESBLs 菌严重感染的情况下对临床治疗和控制医院感染方面具有良好的效果。目前用四代头孢菌素策略性地替换三代头孢菌素,减少细菌的抗生素压力,以恢复三代头孢菌素和氨曲南的敏感性,不失为一个有效的治疗手段。(下转第 232 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com



孢菌素母环 3 位"C"上引入乙烯基,增加了口服吸收率,在 7 位"C"原子侧链处引入羟氨基和 2—氨基噻唑基,增加了对革兰阳性菌、尤其是葡萄球菌的抗菌活性,并增加对 β 内酰胺酶的稳定性。国外研究表明该药口服吸收良好,广泛分布于各类组织、器官,适于治疗敏感菌引起的各系统感染[1,2]。

据国外文献报道,头孢地尼 100～200mg 治疗轻、中度皮肤、软组织感染临床有效率在 91%～97%之间,细菌清除率在 87%～100%之间。本研究结果表明,头孢地尼的临床有效率为 94.4%,与国外文献报道相似[1,2]。与对照组(头孢特仑酯)相比,临床有效率也无显著性差异($P>0.05$)。

细菌学疗效表明,头孢地尼组与头孢特仑酯组细菌清除率分别为 93.3% 和 87.5%,两组相比,无显著性差异($P>0.05$),纸片药敏试验表明:头孢地尼抗菌活性与头孢特仑酯、头孢克洛相似($P>0.05$),而优于头孢克肟、阿莫西林和环丙沙星($P<0.05$)。不良反应发生率分别为 0.0% 和 6.25%。两组差异没有显著性($P>0.05$)。所得结果与国外文献报道相一致[3]。综上所述,头孢地尼为一高效、安全、患者耐受性好和服用方便的新型抗感染药物,可用于治疗各种敏感菌所致轻、中度感染。

## 参 考 文 献

[1] Goto S, Ogawa M, Kaneko Y, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of cefdinir, a new oral cephalosporin[J]. Chemotherapy, 1989; 37(S-2): 30-35.

[2] Yourassousky E, Van der linden M, Crokaet F. Comparative kill and growth rates determined with cefdinir and cefaclor and with Streptococcus pneumoniae and β-lactamase producing Haemophilus influenzae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1992; 36: 46-51.

[3] Margaret D, Patrick B, Constance H. Comparison of cefdinir and cefaclor in the treatment of community-acquired pneumoniae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997; 41: 1579-1583.

(上接第 229 页)

## 参 考 文 献

[1] Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. NCCLS, 2002; 22(1): 43, 49.

[2] Philip E. Coudron, E. S. Moand, K. S Thomson. Occurrence and deteciton of AmpC beta-lactamases among Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Proteus mirabilis isolates at a veteran's medical center[J]. J Clin Microbiol, 2000; 38(5): 1791-1793.

[3] 朗 奕,张惠君. 四代头孢菌素—头孢吡肟[J]. 天津药学, 1999; 11(2): 6-7.

[4] 熊 薇,张文池,陈 如,等. 头孢类抗生素对临床常见革兰阴性杆菌体外抗菌活性的比较研究[J]. 中华医院感染杂志, 2001; 11(4): 251-253.

[5] Schrank JH, Kelly JW, McAllister, et al. Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of hospitalized patients with Gram-negative bacteremia[J]. Clin Infect Dis, 1995; 20(1): 56-58.

[6] Thomson KS, Moland, ES. Cefepime, piperacillin, tazobactam, and the inoculum effect in test with extend-spectrum β-lactamase producing Enterobacteiaceae[J]. Antimicrob Agents Chemotherapy, 2001; 45(12): 3497-3499.