94,19(3)

维普资讯 http://www.cqvip.com

173~176

TEICOPLANIN 体外抗菌活性研究

第一医院传染科 陈 林 王其南 蒋玉富 郑行萍 刘鸿渝 李崇智

R978.1

提 要 Teicoplamin 为一种新的糖肽类抗生素。本文报道 teicoplanin 对 165 株革兰氏阳性球菌，包括甲氧西林敏感及耐药金黄色葡萄球菌(MSSA、MRSA)、肺炎球菌、[illegible]草绿色链球菌的体外抗菌活性，并与去甲万古霉素等抗菌剂比较。结果显示，teicoplanin 对 MRSA MSSA、肺炎球菌和草绿色链球菌有强的抗菌活性，$MIC_{90} \leq 2mg/L$，抑菌率为 95～100%，对 MRSE 和 MSSE 的抗菌率为 71.4%和 82.6%。但对粪链球菌的 MIC_{90} 为 64mg/L，抑菌率为 58.3%。

关键词 Teicoplanin；体外抗菌活性 抗菌素
中图分类号 R978.1

Teicoplanin (Teichomycin A_2，TP) 为 1978 年发现的一种新的糖肽类抗生素，由放线菌 Actinoplanes teichomyceticus 产生。[1] 其分子结构与万古霉素相似。国外报道 TP 对革兰氏阳性球菌，包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、化脓性链球菌、肺炎球菌、粪链球菌、草绿色链球菌及革兰氏阳性厌氧菌有良好抗菌活性，对革兰氏阴性菌无抗菌作用，为一种窄谱抗生素[2-4]。本文报道 TP 对 165 株革兰氏阳性球菌的体外抗菌活性，并与其他 11 种抗菌剂进行比较。

材料和方法

1. **药物** TP 由法国第六大学医学院微生物教研室提供，效价为 841mg/g。去甲万古霉素为华北制药厂产品，青霉素 G 为成都制药一厂产品，氨苄西林为重庆制药六厂产品，苯唑西林为上海第三制药厂产品，头孢唑啉和利福平为广州白云山制药厂产品，头孢呋肟为英国葛兰素公司产品，头孢唑肟为日本藤沢药品工业株式会社产品，氧氟沙星为日本第一制药株式会社产品，环丙沙星由天津药物研究所提供，阿米卡星为西南制药三厂产品。

TP、去甲万古霉素、氧氟沙星和环丙沙星用蒸馏水配制。利福平先用甲醇溶解，再用生理盐水配制。其他抗生素均用磷酸缓冲液配制，各抗菌剂原液浓度为 1280mg/L，-20℃保存备用。

2. **培养基** 牛肉浸膏汤培养基。

3. **细菌及菌液配制** 165 株革兰氏阳性球菌，包括 MRSA20 株，MSSA87 株，MRSE7 株，MSSE23 株，粪链球菌 12 株，肺炎球菌 5 株和草绿色链球菌 11 株，均从临床标本中所分离。将细菌接种于培养基中，37℃孵育 12 小时比浊，稀释后加入含抗菌剂的培养基中，使其最终菌量为 10^5CFu/ml。

4. **方法** 用试管双倍稀释法测定各抗菌剂对各株细菌的最低抑菌浓度(MIC)。将抗菌剂原液 0.2ml 加入第一管 1.8ml 培养基中，使其浓度为 128mg/L，再倍比稀释至 0.008mg/L，加入菌液，37℃孵育 24 小时，肉眼观察结果，以能抑制细菌生长的最低浓度为 MIC。

维普资讯 http://www.cqvip.com

青霉素G临界浓度为0.125mg/L，利福平、氧氟沙星和沙星临界浓度为2mg/L，头孢唑啉，头孢呋肟，头孢唑肟，去甲万古霉素，氨苄西林和阿米卡星临界浓度为8mg/L，TP临界浓度为4mg/L，以此计算各抗菌剂的抑菌率。苯唑西林对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球的MIC≥4mg/L为MRSA或MRSE[5,6,7]。

结　果

1. TP对葡萄球菌的体外抗菌活性（表1）

TP对MRSA的$MIC_{50/90}$为0.25/2mg/L抑菌率为95%，抗菌活性与其他报道相同[4,8,9]。去甲万古霉素对MRSA的$MIC_{50/90}$为0.5/2mg/L，抑菌率为100%。因此，二者对MRSA的抗菌活性相似。氧氟沙星和环丙沙星对MRSA也有良好抗菌活性，抑菌率均为90%。

TP对MSSA MIC_{90}为1mg/L，仅为去甲万古霉素的1/2，抑菌率为95.4%，与头孢唑啉，头孢呋肟、氧氟沙星、环丙沙星、利福平和阿米卡星相似。

TP对MRSE和MSSE的MIC_{90}分别为4mg/L和16mg/L抑菌率为71.4%和82.6%，略低于其他报道[2,8,9]。对MRSE的抗菌活性与去甲万古霉素、氧氟沙星和环丙沙星相似，但高于青霉素G，氨苄西林、3种头孢菌素、利福平和阿米卡星。对MSSE的抗菌活性高于青霉素G，但低于其他抗菌剂。

2. TP为链球菌的体外抗菌活性（表2）

TP对粪链球菌$MIC_{50/90}$为0.5/64mg/L抑菌率为58.3%低于其他报道[8,9]。其抑菌率与头孢呋肟、氧氟沙星、环丙沙星，去甲万古霉素和阿米卡星相似，但低于氨苄西林和利福平，高于青霉素G和头孢唑啉。

TP对肺炎球菌有很好的抗菌活性，抑菌率100%，与国外报道一致[8,9]。

草绿色链球菌对TP对很敏感，MIC_{90}为0.008mg/L，抑菌率为100%，比去甲万古霉素抗菌活性强，与其他报道相似[8,9]。氨苄西林，3种头孢菌素，氧氟沙星、环丙沙星和利福平也有良好的抗菌活性。

表1　Teicoplanin等抗菌剂面葡萄球菌的敏感度（MIC，mg/L）

		Teicoplanin	去甲万古霉素	青霉素G	氨苄西林	苯唑西林	头孢唑啉	头孢呋肟	头孢唑肟	氧氟沙星	环丙沙星	利福平	阿米卡星
MRSA（20株）	MIC_{50}	0.25	0.5	64	8	32	16	16	16	1	0.25	0.125	1
	MIC_{90}	2	2	>128	64	>128	>128	>128	>128	2	2	64	128
	抑菌率（%）	95.0	100.0	0	50.0	0	50.0	45.0	45.0	90.0	90.0	55.0	80.0
MSSA（87株）	MIC_{50}	0.25	1	2	1	0.125	0.5	1	2	0.125	0.06	<0.008	0.25
	MIC_{90}	1	2	128	16	0.5	1	2	8	0.5	0.25	0.015	1
	抑菌率（%）	95.4	100.0	26.4	79.3	100.0	100.0	97.7	87.4	97.7	98.9	100.0	94.8
MRSE（7株）	MIC_{50}	0.5	0.5	128	8	128	16	16	64	1	0.5	16	0.5
	MIC_{90}	4	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	32	64	>128	64
	抑菌率（%）	71.4	85.7	0	57.1	0	57.1	28.6	28.6	71.4	71.4	42.9	57.1
MSSE（23株）	MIC_{50}	1	1	0.25	0.06	0.125	0.25	0.5	1	0.125	0.06	<0.008	0.03
	MIC_{90}	16	2	64	0.5	1	2	2	8	0.5	0.25	<0.008	0.5
	抑菌率（%）	82.6	100.0	43.5	95.6	100.0	100.0	100.0	95.6	100.0	100.0	100.0	100.0

和阿米卡星相似。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2　Teicoplanin 等抗菌剂对链球菌的敏感度(MIC，mg/L)

		Teicoplanin	去甲万古霉素	青霉素G	氨苄西林	苯唑西林	头孢唑啉	头孢肟肟	头孢唑肟	氧氟沙星	环丙沙星	利福平	阿米卡星
粪链球菌(12株)	MIC_{50}	0.25	2	4	0.5	>128	16	8	8	1	0.25	1	16
	MIC_{90}	64	64	32	16	>128	>128	>128	>128	8	32	4	128
	抑菌率(%)	58.3	66.7	25.0	83.3	0	33.3	50.0	58.3	58.3	66.7	75.0	41.7
肺炎球菌(5株)	MIC_{50}	<0.008	0.06	0.125	0.03	0.25	0.03	0.125	0.125	1	0.5	<0.008	2
	MIC_{90}	0.06	16	1	0.25	2	1	1	1	2	2	0.06	2
	抑菌率(%)	100.0	80.0	60.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
草绿色链球菌(11株)	MIC_{50}	<0.008	0.25	0.125	0.06	64	0.25	0.25	0.5	1	0.5	0.015	8
	MIC_{90}	0.008	0.5	4	0.25	64	4	1	1	2	2	0.125	32
	抑菌率(%)	100.0	100.0	54.5	100.0	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	90.9	63.6

讨　论

随着葡萄球菌，尤其是 MRSA 所致院内感染的增多，糖肽类抗生素的使用变得更为广泛。自发现 TP 以来，国外学者对其进行了广泛的基础和临床研究。本品由 5 种结构类似的成份(A2－1～A2－5)组成。其消除半衰期在单剂静脉或肌肉注射时为 44－47 小时，多剂静脉注射则长达 102 小时。远比万古霉素的消除半衰期为长，故每日只需用药 1 次。本品的血浓度及生物利用度高，主要从尿中以原形排出。耳肾毒性小，无万古霉素所致的"红人"和"红颈"综合征。肾功能受损时，肾外排泄途径不受影响，故其药代动力学参数仅有轻度变化[2,10,11]。文献报道该抗生素对 MRSA 抗菌活性强，MIC_{90}为 1.6－3.2mg/L，与万古霉素相似或为其抗菌活性的 2 倍。对化脓性链球菌、草绿色链球菌、粪链球菌和肺炎球菌 MIC_{90}分别为 0.1，0.015～0.03、0.2～0.8 和 0.1～0.2mg/L，抗菌活性亦良好。对表皮葡萄球菌 MIC_{90}为 1.6～12.5mg/L[8,9]。Lewis 等用本品治疗由以上细菌所致的皮肤和软组织感染、骨关节感染、败血症、肺部感染、尿路感染、心内膜炎、胃肠道感染和脑膜炎等，有效率为 83%－95%。对 MSSA 和 MRSA 的清除率为 86%和 84%[12]。目前，国外已较常用治疗革兰氏阳性球菌，尤其是金黄色葡萄球菌的感染。

本研究显示，TP 对 MRSA、MSSA、肺炎球菌和草绿色链球菌有强的抗菌活性，抑菌率为 95－100%，比去甲万古霉素、3 种头孢菌素、氧氟沙星和环丙沙星稍强或相似。对 MRSE 和 MSSE 也有较好的抗菌活性。但对粪链球菌的 MIC_{90}为 64mg/L，明显高于其他报道。

TP 与其他糖肽类抗生素的抗菌机制一样，抑制细菌胞壁的合成，为一种杀菌剂。本研究中的 20 株 MRSA 中仅 1 株对 TP 耐药，耐药机理尚不清楚，可能是因细菌染色体变异，使 TP 对细菌胞壁生物合成的抑制作用减弱。粪链球菌对 TP 耐药，则是因细菌质粒介导一种能改变多肽类抗生素作用位点的酶，该质粒可经接合传到粪链球菌、屎链球菌、化脓性链球菌、乳酸球菌和李斯忒氏菌内[2]。

本研究未作 TP 对其他抗菌剂的联合敏感试验。据报道，TP 分别与氨基甙类抗生素、利福平，亚胺硫霉素和磷霉素联合对 MRSA 等革兰氏阳性菌有协同或相加作用[8,13－16]。

综上所述，TP 对 MRSA、MSSA、MRSE、MSSE 肺炎球菌和草绿色链球菌活

维普资讯 http://www.cqvip.com

性良好，可用于治疗这些细菌所致的感染。

参 考 文 献

1 Parenti F，et al. J Antibiot 1978；31：276
2 Gampoli-Richards DM et al Druga 1990；40：449
3 刘延友，等. 中华传染病杂志 1991；9：142
4 朱蕾妹，等. 中华传染病杂志 1988；6：2
5 Issace RD，et al. Lancet 1988；2：843
6 Mike LM，et al. Lancet 1988；2：843
7 Peterson LR，et al. Arch Intern Med 1990；150；2151
8 Varaldo PE，et al. Antimicrob Agents Chemother 1983；23：402
9 Eainstein C，et al. Ibid 1983；23：497
10 Falcoz C，et al. Antimicrob Agents Chemother 1987；31：1255
11 Domary Y，et al. Ibid 1987；31：1600
12 Lewis P，et al. J Antimicrob Chemother 1988；21 (suppl A)61
13 Neu HC，et al. Antimicrob Agents Chemother 1983；24：425
14 Simon VC，et al. Scand J Infect Dis 1990；(supp172)，14
15 Tuazon CU，et al. Antimicrob Agents Chemother 1984；25：411
16 Debbia E，et al. J Hosp Infect 1986；76；(suppl A)73

（收稿日期 1993－09－22）

IN－VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF TEICOPLANIN

Chen Lin, et al
Dept. of Infectious Diseases，The First Hospital

The in-vitro activity of teicoplanin was evaluated against 165 strains of Gram-positive cocci isolated clinically，and was compared with 11 other antibacterial agents. The results showed that teicoplanin had excellent antibacterial activities against methicillin-sensitive or resistant Staphylococcus aureus，Streptococcus pneumoniae and Streptococcus viridans. MIC90s were≤2mg/L，and inhibition rates were 95% to 100%. Teicoplanin also had good activity against methicillion-sensitive or resistant Staphylococcus epidermidis. But MIC90 was 64mg/L for Strepptococcus fecalis and inhibition rate was 58.3%. MIV90s of norvancomycin against MRSA．MRSE，Streptococcus fecalis were 2，1，and 64mg/L. Inhibition rates were 100%，85.7% and 66.7% respectively

KEY WORDS Teicoplanin；In-vitro antibacterial activity