DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.12.038
第24卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 12
2002年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2002

文章编号:1000-5404(2002)12-1457-03

论著

安奇对儿童常见致病菌体外抗菌活性的研究

刘 岚,刘昌林,朱 军 (重庆医科大学儿童医院检验科,重庆 400014)

提 要:目的 了解安奇(针剂)对临床分离大肠埃希氏菌.肺炎克雷伯氏菌产酶菌与非产酶菌及其它致病菌的耐药性。方法 用琼脂法测定安奇对135株临床分离致病菌的最低抑菌浓度(MIC)、最小杀菌浓度(MBC)和杀菌曲线,并以MIC_{50}、MIC_{90}、MBC_{50}、MBC_{90}进行安奇与西力欣、头孢曲松、益沙林、先锋5的抗菌活性的比较观察。结果 安奇对135株致病菌的MIC和MBC值相差3倍以上、杀菌曲线效果等均优于同类不含β-内酰胺酶抑制剂抗生素,对产超广谱β-内酰胺酶(Extend spectrum β-lactamase ESBLs)细菌抗菌活性有较好的效果,与其它五种抗生素MIC_{50} MIC_{90}分别相差3倍、2倍;MBC_{50} MBC_{90}相差分别2倍、1倍。结论 安奇对大部分临床分离致病菌和产酶菌有良好的抗菌活性,可作为ESBLs和其它常见致病菌感染的选择药物。

关键词:安奇;致病菌;ESBLs;抗菌活性
中图法分类号:R378;R978.1 文献标识码:A

Studies of the anti-bacterial activities of Augmentin on common pathogenic bacteria in children

Liu Lan, Liu Chang-lin, Zhu Jun (Department Clinical Laboratory, Children's Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To understand the drug tolerance of Augmentin for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* spp and other pathogens. Methods The MIC, MBC and bactericidal curves of Augmentin of 135 clinically isolated pathogenic bacteria were assayed. The anti-bacterial activity and clinical effect between Augmentin, Cefurxine, Ceftriaxone, Amoxicillin and Cefazolin were compared by MIC_{50}, MIC_{90}, MBC_{50}, MBC_{90} and modal number MIC, MBC. Results Augmentin was better than the same kind of antibiotic without β-lactamase inhibitor. It had a good effect for anti-bacteria activity of extend spectrum β-lactamase (ESBLs) *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* spp. Conclusion Augmentin can be used for infection of ESBLs and other common pathogenic bacteria, since it has a good anti-bacterial activity for most clinicaly isolated pathogenic bacteria and productive enzyme bacteria.

Key words: Augmentin; pathogenic bacteria; ESBLs; anti-bacteria activity

安奇为阿莫西林钠与克拉维酸的联合制剂,是一种广谱抗菌类药物。对致病菌有较好的敏感性,特别是对ESBLs抗菌活性高于没有加酶抑制剂(克拉维酸)的抗生素。本研究主要对其部分临床分离株最低抑菌浓度(MIC)、最小杀菌浓度(MBC)和杀菌曲线的测定,并进行体外抗菌效果的观察。结果显示,安奇对增加抗感染药物的范围选择,以及对细菌感染性疾病的治疗具有一定的临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 样品来源及含量

安奇(阿莫西林钠+克拉维酸、0.6 g/瓶,批号010803南京东元制药有限公司);西力欣(头孢呋辛钠,0.75 g/瓶,批号0040539葛兰素);头孢曲松(1.0 g/瓶,批号01090184西南合成制药厂);益沙林(阿莫西林钠1.0 g/瓶,批号20010810哈药集团);先锋5(头孢唑林0.5 g/瓶,批号20010102太极西南药业)。

1.2 实验菌株来源

菌株来自近1年临床分离致病菌135株,金黄色葡萄球菌20株,肺炎链球菌10株,伤寒沙门氏菌10株,变形杆菌10株,肠球菌10株,不动杆菌10株,阴沟肠杆菌10株,产ESBLs肺炎克雷伯氏菌12株,不产ESBLs肺炎克雷伯氏菌12株,产ESBLs大肠埃希氏菌24株,不产ESBLs大肠埃希氏菌12株。金黄色葡萄球菌(ATCC 25923)、大肠埃希氏菌(ATCC 25922)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验菌株用全自动细菌鉴定系统Microscan WalkAwag-40鉴定,并进行产酶菌初筛,用双纸片扩散法进行确认[1,2]。所有实验判读标准按NCCLS(美国国家临床实验室标准委员会)推荐标准。

1.3.2 菌液的制备 以接种环在平皿上挑取4~5个具有相同形态的待检菌落以无菌生理盐水调节其浊度,使之相当于0.5号McFarland比浊管。再以MH肉汤1∶200稀释备用。

1.3.3 最低抑菌浓度(MIC) (肉汤试管稀释法)以MH肉汤在试管中分别将待测抗生素倍比稀释成不同浓度,加入等体积的1∶200稀释的菌液,35℃培养16~20 h后读取MIC值[1]。

1.3.4 最小杀菌浓度(MBC) 在读取MIC结果时,自未见生长的各管中分别取出0.1ml培养物置于无菌平皿中倾皿(35℃)18 h左右,以平皿上菌落数小于5的药物浓度为MBC[2]。

1.3.5 杀菌曲线 以MH肉汤将安奇和其它抗生素分别配成一定浓度,选取金黄色葡萄球菌一株,肺炎克雷伯氏菌一株,大肠埃希氏菌一株,以MH肉汤配成2×10^5 FU/ml的菌悬液,等体积加入到上述各管肉汤中,于加药后0、1、2、4、6、8、12、24 h分别取该菌药混合物,1∶100稀释后倾皿培养(每皿加稀释药液0.1 ml),计数各皿活菌数,同时设不含药物的空白对照[2]。

作者简介:刘 岚(1960—),女,副主任技师,主要从事微生物病原菌耐药性的研究,发表论文8篇。电话:(023)63876964

收稿日期:2002-08-10;修回日期:2002-10-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2 实验结果

2.1 体外抗菌效果

135 种常见致病菌(包括产酶菌)的 MIC 和 MBC 值结果分别见表 1、表 2、表 3。五种试验药物的 MIC 结果表明,安奇对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、伤寒沙门氏菌、变形杆菌、肠球菌、不动杆菌、阴沟肠杆菌的 MIC_{90}、MBC_{90} 都低于其它 4 种药 1 倍,而产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯氏菌和大肠埃希氏菌相差 3 倍或者 3 倍以上,且敏感性较好、效果明显。

2.2 杀菌曲线

从大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯氏菌、金黄色葡萄球菌杀菌浓度看,2、4、8 h,药物安奇的细菌生长数最低,见表 4。

表 1 5 种实验药物对常见革兰阳性球菌的 MIC 和 MBC 值

Tab 1 The MIC and MBC of 5 experimental drugs against the common gram-positive cocci

Name of cocci (Number of strain)	Drug	MIC(mg/ml)			MBC(mg/ml)		
		MIC_{50}	MIC_{90}	Range	MBC_{50}	MBC_{90}	Range
Staphylococcus aureus (20)	A	0.5	16	0.25~64	2	64	0.5~128
	B	1	64	0.5~128	4	128	1~256
	C	1	64	0.5~128	2	256	1~256
	D	1	64	0.5~128	2	128	1~256
	E	1	64	0.5~128	2	128	1~256
Streptococcus pneumoniae (10)	A	4	16	1~32	32	128	4~128
	B	32	64	16~64	64	256	32~256
	C	32	64	32~128	64	128	64~256
	D	16	64	16~64	64	128	32~128
	E	16	32	8~64	64	128	32~128
Enterococcus (10)	A	0.25	64	0.25~64	2	128	1~128
	B	32	128	1~128	128	256	4~256
	C	64	128	1~128	128	256	4~256
	D	64	128	0.5~128	128	256	2~256
	E	32	64	0.5~128	128	256	2~256

A: Augmentin; B: Amoxicillin; C: Cefazolin; D: Cefurxine; E: Ceftriaxone

表 2 5 种实验药物对常见革兰阴性杆菌的 MIC 和 MBC 值

Tab 2 The MIC and MBC of 5 experimental drugs against the common gram~negative bacilli

Name of cocci (Number of strain)	Drug	MIC(mg/ml)			MBC(mg/ml)		
		MIC_{50}	MIC_{90}	Range	MBC_{50}	MBC_{90}	Range
Salmonella typhi (10)	A	1	2	0.5~2	4	8	2~8
	B	4	8	2~8	16	32	8~32
	C	4	8	2~8	8	32	8~32
	D	2	4	2~4	8	16	4~16
	E	2	4	2~4	4	16	4~16
Bacillus proteus (10)	A	4	16	1~32	16	64	8~128
	B	32	64	16~128	64	128	32~256
	C	64	128	32~128	128	256	64~256
	D	32	64	8~64	64	128	32~128
	E	32	64	8~64	64	128	32~128
Acinetobacter (10)	A	4	64	0.5~128	16	128	1~256
	B	32	128	2~128	14	256	4~256
	C	16	64	1~128	32	128	2~256
	D	16	64	1~128	32	128	2~256
	E	16	64	1~128	32	128	2~256
Enterobacter cloacae (10)	A	16	128	8~256	32	256	16~>256
	B	64	256	32~>256	128	>256	128~>256
	C	64	256	64~>256	256	>256	128~>256
	D	64	256	32~>256	128	>256	128~>256
	E	64	128	32~>256	128	>256	128~>256

A: Augmentin; B: Amoxicillin; C: Cefazolin; D: Cefurxine; E: Ceftriaxone

表 3 5 种实验药物对同种常见产酶菌与其不产酶菌的 MIC 和 MBC 值比较

Tab 3 The MIC and MBC of 5 experimental drugs against the bacteria with or without ESBLs

Name of cocci (Number of strain)	Drug	MIC(mg/ml)			MBC(mg/ml)		
		MIC_{50}	MIC_{90}	Range	MBC_{50}	MBC_{90}	Range
Klebsiella pneumoniæ with ESBLs (12)	A	16	32	16~64	64	128	32~128
	B	128	256	64~>256	>256	>256	128~>256
	C	128	256	128~>256	>256	>256	256~>256
	D	128	256	64~256	>256	>256	256~>256
	E	128	256	64~256	>256	>256	128~>256
Klebsiella pneumoniæ without ESBLs (12)	A	2	4	1~4	4	8	2~16
	B	2	4	2~8	4	8	4~16
	C	2	4	1~4	4	8	2~16
	D	2	4	1~4	4	8	2~8
	E	2	4	1~4	4	8	2~16
Escherichia coli with ESBLs (24)	A	16	32	8~64	64	128	16~128
	B	256	>256	128~>256	>256	>256	256~>256
	C	>256	>256	256~>256	>256	>256	256~>256
	D	256	>256	256~>256	>256	>256	256~>256
	E	256	>256	128~>256	>256	>256	256~>256
Escherichia coli without ESBLs (12)	A	2	4	1~4	16	32	8~32
	B	4	8	4~8	16	32	16~32
	C	4	8	2~8	16	32	16~32
	D	2	4	2~4	16	32	16~32
	E	2	4	2~4	16	32	16~32

A: Augmentin; B: Amoxicillin; C: Cefazolin; D: Cefurxine; E: Ceftriaxone

表 4 对 3 种常见致病菌的杀菌曲线

Tab 4 Bactericidal curve of 5 experimental drugs agains common pathogenic bacteria

Name of cocci	Drug	Concentration of bacteria at different time point after giving drug(×10^3CFU/ml)						
		0	1	2	4	8	12	24
Escherichia coli	A	238	150	16	0	0	0	0
	B	238	185	65	5	0	0	0
	C	238	230	115	20	0	0	0
	D	238	205	95	15	0	0	0
	E	238	180	55	8	0	0	0
Klebsiella pneumoniæ	A	235	175	15	0	0	0	0
	B	235	190	70	10	0	0	0
	C	235	207	125	35	0	0	0
	D	235	195	85	15	0	0	0
	E	235	180	50	3	0	0	0
Staphylococcus aureus	A	230	182	25	0	0	0	0
	B	230	210	130	55	0	0	0
	C	230	215	115	50	0	0	0
	D	230	195	80	20	0	0	0
	E	230	190	50	5	0	0	0
Blank		230	2460	5 400	48 600	1 440 000	2 980 000	1 9100 000

A: Augmentin; B: Amoxicillin; C: Cefazolin; D: Cefurxine; E: Ceftriaxone

3 讨论

β-内酰胺类抗生素其抗菌谱广、作用强、能杀灭需氧和厌氧菌,在临床曾得到广泛应用。但随着产酶耐药菌的增多,β-内酰胺酶抑制剂可逆性的结合和抑制

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

细菌β-内酰胺酶的作用, 使抗生素在产生β-内酰胺酶的情况下仍能充分发挥杀菌作用[3]。本研究显示安奇对 135 株致病菌的 MIC 和 MBC 值相差 3 倍以上、杀菌曲线效果等均优于同类不含β-内酰胺酶抑制剂抗生素, 对产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)细菌抗菌活性有较好的效果, 与其它五种抗生素 MIC_{50} MIC_{90} 分别相差 3 倍、2 倍; MBC_{50} MBC_{90} 相差分别 2 倍、1 倍。因此, 安奇体外对所检实验菌的 MIC 和 MBC 值及杀菌曲线结果都低于益萨林、先锋、西力欣、头孢曲松的 MIC 和 MBC 值, 有较好的药物敏感性, 对不产 ESBLs 肺炎克雷伯氏菌与其它 4 种抗生素基本等同, 但对产 ESBLs 肺炎克雷伯氏菌和大肠埃希氏菌的抗菌作用优于同类不含β-内酰胺酶抑制剂抗生素, 效果更为明显。

近年来由于临床治疗学快速发展而带来的负面效应, 是医院感染率上升和耐药株增加的主要原因。特别是三代头孢菌素的广泛使用, 使革兰阴性菌中 ESBLs 成为医院感染的致病菌之一。由于传播途径广, 常常是新生儿病房、ICU 等各科病房暴发流行的主要菌株。经我院 3 年的连续监测, 大肠埃希氏、肺炎克雷伯氏菌产生 ESBLs 菌发生率达 56%。据 NCCLS 药敏指南文件指出, 在确定 ESBLs 菌以后, 应报告耐三代头孢类药, 尽早使用对产酶菌有效的药物。在患者常规用药中, 由于价格原因受到一定的限制, 因此安奇是一种新研制的抗生素类药, 由于加入了克拉维酸酶抑制剂, 对 ESBLs 菌有较好的疗效, 可增加常见致病菌及一些耐药菌新的治疗途径, 对医院感染的控制有积极的意义。

参考文献:

[1] 蔡文城. 临床微生物诊断学[M]. 南京: 东南大学出版社, 1998. 11－20.

[2] 美国临床实验室标准委员会. 抗微生物药敏感试验纸片法的执行标准[J]. NCCLS, 1997, 17(1): 15－21.

[3] 徐端正. 药物经济学及其分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(2): 139－142.

(编辑　冷怀明)

(上接 1456 页)

(58%), NREMⅠ、Ⅱ期及 REM 11 例(22%), REM 7 例(13%), NREMⅠ－Ⅳ及 REM 16 例(29%)。出现于 NREMⅠ、Ⅱ期最常见 59 例(89%)。

3　讨论

3.1　AEEG 监测中痫样放电出现的时间分析

66 例痫样放电者中, 55 例(83%)于睡眠中出现癫痫样放电, 以 NREMⅠ－Ⅱ期最多。造成 NREMⅠ－Ⅱ期痫样放电检出率高的原因可能由于睡眠时脑干网状结构上行激活系统机能低下, 大脑皮质和边缘系的神经元异常兴奋增高, 大脑皮层对皮层下结构的抑制作用降低, 造成痫样放电增多[3]。AEEG 24h 监测痫样放电时间分析结果表明: 由于 AEEG 能全面地反映各种生理状态和各种刺激下的脑电活动, 故容易捕捉到癫痫这种发作性疾病的一过性脑功能障碍。其次, AEEG 监测时, 具有自然睡眠诱发的特点, 这在常规 EEG 检测中, 由于场地、条件限制, 根本无法做到。

3.2　AEEG 对癫痫的诊断价值

癫痫是大脑神经细胞发作性突然过度放电 EEG 上出现相应的爆发性痫样放电, 临床上以反复发作为特征的慢性脑病。迄今, 判定癫痫部位的方法仍依靠常规 EEG 记录, EEG 已成为癫痫诊断中不可缺少的手段。但是由于 EEG 描记时间受到限制, 一般每次 10 min 左右, 而癫痫的脑电波异常放电多数呈特异性, 以短暂爆发形式出现, 所以 EEG 常常不能观察到所有患者的痫样放电活动, 这是造成常规 EEG 痫样放电检出率低的主要原因, 对某些睡眠中发作的患者, 其痫样放电检出率尤低。AEEG 由于监测时间延长至 24 h, 病人可以从事日常活动, 以及休息、睡眠等各个状态下的描记脑电活动, 所记录的信息较客观全面, 大大提高了痫样放电的阳性检出率。本组 84 例病人中总异常电活动检出率, 在 EEG 组为 17 例(20%), AEEG 组为 66 例(79%)后者明显高于前者($P<0.05$)。

在临床上, 癫痫发作易与其它一些非癫痫性发作性疾病相混淆, 尤其对临床上不典型的的癫痫发作及各种不常见类型癫痫发作, 临床发作时 AEEG 的痫样放电的重要性更加突出, 甚至起着决定性的作用[4]。

3.3　AEEG 的临床应用价值

AEEG 的临床应用价值已起来越受到重视, 在 AEEG 记录中病员仍能自由活动, 因此得到的脑电记录是自然的, 其有利于研究和发现癫痫发作的生理机制和诱因。AEEG 作用包括用于癫痫的诊断、临床分型、指导和调整癫痫的临床用药, 与非癫痫性发作疾病的鉴别诊断。对于药物治疗无效的难治性癫痫患者考虑手术切除癫痫性病灶时进行术前评价及为确定手术范围提供可靠信息。总之, AEEG 对于癫痫的诊断及治疗是一种十分有价值的辅助工具。

关键词: 癫痫; 动态脑电图

中图法分类号: R741.044　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 郑纪银, 吴　逊, 喻红军. 240 例儿童发作性疾病的 24 小时脑电图监测[J]. 临床脑电学杂志, 1995, 3(1): 131－133.

[2] 黄远桂, 吴声伶. 临床脑电图学[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1984. 141－152.

[3] 孔　峰. 动态脑电图在癫痫发作时的临床诊断意义[J]. 临床神经电生理学杂志, 2001, 10(4): 245－246.

[4] 宋永建. 24 小时动态脑电图对癫痫的诊断意义[J]. 临床脑电学杂志, 1998, 7(2): 80－81.

(编辑　张大春)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net