DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.11.030

文章编号: 1000-5404(1999)11-0853-03

5种氟喹诺酮类滴眼液的体外抗菌活性比较

经验交流

Comparison of the antibacterial activity of five kinds of fluoroquinolone ophthalmic solution *in vitro*

罗 东,林 彩 (第三军医大学附属西南医院药剂科,重庆 400038)

【提要】 目的: 测定 5种氟喹诺酮类滴眼液的体外抗菌活性并进行比较。方法: 用微量二倍稀释法测定最小抑菌浓度(MIC),对倍稀释平板活菌计数法测定最低杀菌浓度(MBC)。结果: 5种氟喹诺酮类滴眼液的体外抗菌活性由高到低分别为左氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、洛美沙星及诺氟沙星。结论: 氟喹诺酮类滴眼液具有良好的体外抗菌作用,为眼科感染适宜选用的药物之一。

氟喹诺酮抗菌药是 80年代陆续开发出来的第三代新型抗菌药,它的抗菌谱较广,具有较强的抗菌活性[1];且具有明显的抗生素后效应(PAE);较难形成耐药性[2]。近几年来,氟喹诺酮类抗菌药由一种治疗全身各部位疾病的药物迅速向眼科局部用药发展,用于外眼部细菌性感染,主要以滴眼液供临床使用[3~5]。氟喹诺酮类滴眼液的体外抗菌活性仅有个别研究报道[6,7],本文就市售的氧氟沙星滴眼液、诺氟沙星滴眼液与自配的环丙沙星滴眼液、洛美沙星滴眼液及左氟沙星滴眼液对几种常见眼部感染细菌的体外抗菌活性作一比较,以期能为临床合理应用氟喹诺酮类滴眼液提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药品 氧氟沙星(OFLX)滴眼液(日本参天制药株式会社);诺氟沙星(NFLX)滴眼液(芜湖市第三制药厂,批号960830);环丙沙星(CPLX)(西南合成制药厂,批号 930510,配成 0.3%滴眼液);左氟沙星(LVLX)(日本第一株式会社,配制成 0.3%滴眼液)。

1.1.2 受试细菌 系我院检验科细菌室由临床标本分离并鉴定的 189株菌,其中包括金黄色葡萄球菌 54株,铜绿假单胞菌 27株,大肠杆菌 36株,淋球菌 31株,肺炎克雷伯氏菌 23株,链球菌属 18株。实验中质控菌株为国家标准质控菌株: 金黄色葡萄球菌 ATCC25923,大肠杆菌 ATCC25922。

1.1.3 培养基 MH培养基(中国药品生物制品检定所,批号 951120);MH肉汤(中国药品生物制品检定所,批号 951227);GBECⅢ型桂敏淋球菌培养基(广西桂林皮肤病研究所提供);培养链球菌使用含 5%脱纤维兔血的 MH培养基。

1.2 方法

1.2.1 菌液的配制 将各试验菌接种于 MH琼脂培养基上,经 35℃培养 24 h,取其菌落用 MH肉汤制成约 10^6 cfu/ml 的菌悬液。

1.2.2 最小抑菌浓度(MIC)测定 淋球菌采用平皿二倍稀释法,其它细菌采用微量二倍稀释法测定 MIC。于含有系列浓度抗菌药液 100μl的 96微孔板中,加入菌液 100μl,37℃培养 18 h,未见细菌生长的最低浓度为其最小抑菌浓度。

1.2.3 最低杀菌浓度(MBC)测定 采用肉汤对倍稀释平板活菌计数法,即先测出 MIC,再依次将未见细菌生长的微孔中培养液 10μl接种于不含抗菌药物的 MH琼脂平皿表面,37℃培养 18 h,未见细菌生长的最低药物浓度为最低杀菌浓度。

2 结果

2.1 5氟喹诺酮类滴眼液对上述 6种临床常见致病菌的 MIC,见表 1

从表 1可见: 左氟沙星、环丙沙星滴眼液对铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯氏菌、淋球菌及链球菌的抗菌活性最强,其 MIC_{90}为 <0.5~4μg/ml,其次为氧氟沙星、洛美沙星及诺氟沙星滴眼液,其 MIC_{90}分别为 <0.5~16μg/ml、2~16μg/ml。氧氟沙星滴眼液对金黄色葡萄球菌的抗菌活性最强,MIC_{90}为 4μg/ml,其次为左氟沙星滴眼液和环丙沙星滴眼液,其 MIC_{90}均为 8μg/ml,再次为洛美沙星及诺氟沙星滴眼液,其 MIC_{90}分别为 16μg/ml及 32μg/ml。

2.2 5种氟诺酮类滴眼液对 5种临床常见致病菌的 MBC,见表 2

从表 2中可见,5种氟诺酮类滴眼液对 5种致病菌均有一定的杀菌作用,其作用强弱不一,依次为 LVLX、CPLX、OFLX、LMLX、NFLX。

作者简介: 罗 东,女,36岁,主管药师
收稿日期: 1998-10-05;修回日期: 1999-04-09
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1 5种氟喹诺酮类滴眼液对 6种试验菌的 MIC(μg/ml)

细菌种类	药物	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_{range}
金黄色葡萄球菌 G^+ (54)	NFFLX	<0.5	32	<0.5~64
	CPLX	<0.5	8	<0.5~64
	LMLX	1	16	<0.5~64
	LVLX	<0.5	8	<0.5~32
铜绿假单胞菌 G^- (27)	NFLX	<0.5	2	<0.5~1
	CPLX	<0.5	<0.5	<0.5~64
	LMLX	1	<0.5	<0.5~>128
	OFLX	<0.5	1	<0.5~1
	LVLX	<0.5	<0.5	<0.5~1
淋球菌 G^- (31)	NFLX	1	4	<0.25~32
	CPLX	<0.5	2	<0.125~6
	LMLX	2	8	<0.125~64
	OFLX	<0.25	4	<0.125~16
	LVLX	<0.25	2	<0.125~4
大肠杆菌 G^- (36)	NFLX	8	32	<0.5~128
	CPLX	4	32	<0.5~64
	LMLX	16	64	<0.5~128
	OFLX	8	32	<0.5~64
	LVLX	4	32	<0.5~64
链球菌属 G^+ (18)	NFLX	2	16	<0.5~16
	CPLX	2	4	<0.5~4
	LMLX	1	16	<0.5~32
	OFLX	1	8	1~8
	LVLX	1	2	<0.5~4
肺炎克雷伯氏菌 G^- (23)	NFLX	<0.5	4	<0.5~32
	CPLX	<0.5	1	<0.5~2
	LMLX	<0.5	2	<0.5~4
	OFLX	<0.5	2	<0.5~64
	LVLX	<0.5	<0.5	<0.5~1

表 2 5种氟诺酮类滴眼液的 MBC(μg/ml)

细菌种类	NFLX	CPLX	LMLX	OFLX	LVLX
金黄色葡萄球菌 (20)	128	64	128	16	8
铜绿假单胞菌 (10)	8	4	16	4	4
大肠杆菌 (10)	64	16	32	32	16
链球菌属 (10)	8	8	8	8	4
肺炎克雷伯氏菌 (10)	8	2	4	4	1

3 讨论

氟喹诺酮类为 80年代开发出来的抗菌谱更广、抗菌作用更强的新一代喹诺酮,结构上的特点是于喹啉环或萘啶环的 6位上有氟,并在 7位上都连有哌嗪基或吡咯啉基的衍生物。目前,氟喹诺酮类抗菌药已成为抗感染化疗中重要的抗菌药物之一,其作用机制是抑制细菌 DNA旋转酶[6],从而抑制 DNA双螺旋结构的形成而发挥快速杀菌作用。在临床上可广泛应用于治疗呼吸道、肠道、胆道、泌尿道感染以及口腔科、皮肤科、妇产科、眼科、耳鼻喉科等各种感染性疾病。近几年来,氟喹诺酮类抗菌药特别在眼科局部应用中有新的发展,如国内生产的诺氟沙星滴眼液和眼膏,以及正在研制中的洛美沙星滴眼液,国外生产的氧氟沙星(泰利必妥)滴眼液和眼膏以及环丙沙星滴眼液等,临床上均用于治疗急性、亚急性细菌性结膜炎、细菌性角膜炎及细菌性角膜溃疡,疗效较好。

细菌性结膜炎、角膜炎是临床常见病、多发病,后者又是常见的致盲原因之一。张立贵等[9]对其进行了细菌学分析,指出结膜炎和角膜炎的病原体相似,主要为葡萄球菌、草绿色链球菌、肺炎链球菌等;万修华[10]调查表明,引起角膜溃疡的病原菌有铜绿假单胞菌、金葡菌、表葡菌、链球菌、淋球菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌等;张文华[11]指出,60~70年代肺炎链球菌是细菌性角膜炎的主要致病菌,而近年来感染菌发生了变迁,革兰阴性杆菌明显增多,革兰阳性球菌中以葡萄球菌(金葡菌、表葡菌)为主,在化脓性角膜溃疡的致病菌中以铜绿假单胞菌居首位,其次是葡萄球菌,第三才是肺炎链球菌。我们根据上述情况,选择了金葡菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、淋球菌、链球菌、肺炎克雷伯氏菌 6种菌作为试验菌。实验结果显示:左氟沙星、环丙沙星滴眼液对革兰阳性菌及革兰阴性菌均有较强的抗菌作用,氧氟沙星次之,但氧氟沙星滴眼液对金黄色葡萄球菌的抗菌活性却最强。洛美沙星、诺氟沙星滴眼液的抗菌作用较前三者弱。

关键词 滴眼液;抗菌活性;氟喹诺酮
中图法分类号 R988.1 文献标识码 B

参考文献

[1] Eliopouls G M. *In vitro* activity of Fluoroquinolones against Gram-positive bacteria[J]. Drugs, 1995, 49(Suppl 2): 48-52.
[2] 张志平.喹诺酮类抗菌素研究的新进展[J].中国抗生素杂志, 1995, 20(2): 79-82.
[3] 罗兴中,方玉香,罗能明.氧氟沙星滴眼液治疗急性细菌性结膜炎的观察[J].中国实用眼科杂志, 1995, 13(7): 429-433.
[4] Leibowita H M. Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis[J]. Am J Ophthalmol, 1991, 112(Supp14): 29-41.
[5] Miller J M, Vogel R, Cook T J, *et al*. Topically administered norfloxacin compared with topically adminstered

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

gentamicin for the treatment of external ocular bacterial infections [J]. Am J Ophthalmol, 1992, 113(6): 638-645.
[6] 张秀芝,宗 莉,童明庆,等.盐酸洛美沙星滴眼液的药效学研究 [J].中国药学杂志, 1997, 17(5): 198-200.
[7] 张志萍,王 睿,陈 迁.盐酸环丙沙星滴眼液的制备及药效学研究 [J].中国医院药学杂志, 1995, 15(3): 118-121.
[8] Shen L L. Kohlbrenner W E. Weigl D, *et al*. Mechanism of quinolone inhibition of DNA gyrase [J]. J Biol Chem, 1989, 264(5): 2973-2981.
[9] 张立贵,仇宜解,吕秀文,等.细菌性结膜炎的病原菌 [J].中国实用眼科杂志, 1996, 14(11): 671-674.
[10] 万修华,王栾弟,安玉亮. 103例角膜溃疡的病因和病原及药物敏感试验的统计分析 [J].中国实用眼科杂志, 1997, 15(7): 423-424.
[11] 张文华.感染性角膜疾病 [J].中国眼科杂志, 1995, 31(2): 156-158.

(编辑 刘 鹏)

文章编号: 1000-5404(1999)11-0855-02

氟康唑治疗多器官功能衰竭患者深部真菌感染的临床观察

Clinical observation on the treatment of patients with deep mycotic infection secondary to multiple organ failure with fluconazole

尹昌林,刘明华,文 亮,向 强 (第三军医大学附属西南医院急救部 ICU,重庆 400038)

【提要】 目的: 观察氟康唑静滴治疗多器官功能衰竭(Multiple organ failure, MOF)患者继发深部真菌感染的疗效及副作用。方法: 以氟康唑静滴治疗临床确诊的 MOF患者继发深部真菌感染 20例(均为二重感染),通过观察治疗前后患者一般状况、肝肾功能及真菌清除情况,参照有关标准,评定氟康唑的疗效及副作用。结果: 痊愈 15例,显效 2例,好转 1例,无效(死亡)2例,痊愈率 75%(15/20),有效率 85%(17/20),真菌清除率 75%(15/20)。治疗过程中有 2例出现恶心,1例出现一过性转氨酶升高,均自行好转,未停药。结论: 氟康唑静滴治疗 MOF患者继发深部真菌感染效果好,不良反应少,值得临床上推广使用。

氟康唑是一种新型的三唑类抗真菌药,其特点是抗菌谱广,组织器官内药物浓度较高,特点是抗菌谱广,组织器官内药物浓度较高,与血浆蛋白结合率低,毒副反应小,临床效果好[1]。1997年 1至 12月,我科用氟康唑静注液(广东太阳神集团公司荔城制药厂生产)治疗 MOF患者继发深部真菌感染 20例,结果如下。

1 临床资料及方法

1.1 一般资料

本组 20例患者中,男性 15例,女性 5例;年龄 18~74岁,平均 53.60±16.83岁,均根据 Dobb's标准[2]诊断为 MOF患者。所有患者均较长期带气管插管或导管行呼吸机辅助呼吸并留置尿管(均>7 d),因细菌感染均用过 5 d以上广谱抗生素,部分患者用过肾上腺皮质激素。患者其它情况及疗效见表 1。感染部位包括尿路 8例,肠道 3例,8例合并尿路和肠道感染,1例同时合并肺部、尿路和肠道感染。病原菌种类、株数及清除情况见表 2。

1.2 治疗方法及观察内容

第 1日静滴给药 400 mg,以后每日 200 mg,疗程 7~23 d,平均 16.25±6.43 d;所有患者一律改用窄谱抗生素;加强支持、对症治疗。治疗期间详细观察症状、体征及化验检查变化并做记录,治疗前后行血、尿、大便常规及肝、肾功和胸部 X线片检查;每日行痰、尿、大便真菌涂片检查,必要时做真菌培养;每 3 d行细菌复查一次。

1.3 疗效评定

根据卫生部 1988年颁发的抗菌药物临床研究指导原则,以痊愈、显效、好转、无效 4项标准判断疗效。痊愈加显效合计为有效,并据此计算有效率。

2 结果

接受治疗的 20例病人中,痊愈 15例,显效 2例,好转 1例,无效(死亡)2例,痊愈率达 75%(15/20),有效率为 85%(17/20),见表 1。死亡的 2例病人中,1例合并尿路、肠道真菌感染(原发基础疾病为重症胰腺炎),1例同时有肺部、尿路及肠道真菌感染(原发基础疾病为恶性组织细胞病)。共获取真菌 20株,清除 15株,未消 5株,真菌清除率为 75%(15/20),见表 2。出现恶心 2例,血转氨酶一过性升高 1例,均自行好转,未停药。

作者简介: 尹昌林,男,29岁,住院医师,硕士
收稿日期: 1999-03-28;修回日期: 1999-07-15

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