

· 用药指南 ·

哌拉西林/三唑巴坦对临床常见致病菌的体外抑菌效果

时东彦, 杨敬芳, 王鑫, 李仲兴

(河北医科大学第二医院检验科, 石家庄 050000)

[摘要] **目的** 观察哌拉西林/三唑巴坦对临床常见致病菌的体外抑菌活性, 比较国产与进口哌拉西林/三唑巴坦的体外抑菌效果。**方法** 将336株实验菌株分别制成菌液, 质控菌株为大肠埃希菌25922和铜绿假单胞菌27853。采用琼脂二倍稀释法测定各种药物的体外抑菌效果, 并根据抗生素药物敏感的临界浓度计算细菌对药物的敏感率。**结果** 国产哌拉西林/三唑巴坦对肺炎克雷白菌[超广谱β-内酰胺酶阳性(ESBLs+)]、肺炎克雷白菌(ESBLs-)、大肠埃希菌(ESBLs+)、大肠埃希菌(ESBLs-)有良好的抑菌作用, 对铜绿假单胞菌的抑菌效果亦较好。与头孢哌酮/舒巴坦、头孢噻肟/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸钾和氨苄西林/舒巴坦等药物相比, 哌拉西林/三唑巴坦体外抑菌效果最好。肠杆菌科细菌对国产与进口哌拉西林/三唑巴坦的敏感率几乎无差异, 国产与进口哌拉西林/三唑巴坦对铜绿假单胞菌的抑菌效果相当。**结论** 哌拉西林/三唑巴坦具有较强的抑菌作用, 国产与进口哌拉西林/三唑巴坦的体外抑菌效果相当。

[关键词] 哌拉西林/三唑巴坦; 抑菌作用, 体外; 最小抑菌浓度

[中图分类号] R978.1; R969.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2006)02-0156-03

In Vitro Bacteriostatic Effects of Piperacillin/tazobactam on Pathogenic Bacteria Commonly Encountered in the Clinic

SHI Dong-yan, YANG Jing-fang, WANG Xin, LI Zhong-xing (Department of Laboratory Examinations, Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT Objective To survey and compare the in vitro bacteriostatic effects of domestic and imported piperacillin/tazobactam on Pathogenic bacteria commonly encountered in the clinic. **Methods** Bacterial suspensions were separately prepared for each of the 336 strains of bacteria to be tested. Escherichia coli 25922 and Pseudomonas aeruginosa 27853 served as the quality control bacteria strains. The in vitro bacteriostatic effects of various drugs were assayed with the doubled agar dilution method. Sensitivity of bacteria to drugs was calculated according to the marginal antibiotics' concentration to which the bacteria were sensitive. **Results** Domestic piperacillin/tazobactam was shown to have excellent bacteriostatic effects on Klebsiella pneumoniae I super broad spectrum β-lactamase positive (ESBLs+), K. pneumoniae (ESBLs-), E. coli (ESBLs+), E. coli (ESBLs-) and a fairly good inhibitory effect on P. aeruginosa. Piperacillin/tazobactam was also shown to have the best in vitro bacteriostatic effects as compared with those of cefoperazone/sulbactam (CFP/SUB), cefotaxime/sulbactam (CTX/SUB), amoxicillin/clavulanate potassium (AMO/CLK), and ampicillin/sulbactam (AMP/SUB). Besides, the enterobacteriaceae manifested almost the same sensitivity to domestic and imported piperacillin/tazobactam and the 2 kinds of the drug showed equivalent bacteriostatic effects on P. aeruginosa. **Conclusion** Piperacillin/tazobactam was shown to have excellent in vitro bacteriostatic effects and domestic and imported products of the drug were comparable in this respect.

KEY WORDS Piperacillin/tazobactam; Bacteriostatic effect, in vitro; Minimal inhibitory concentration (MIC)

哌拉西林(piperacillin, PIP)属酰胺基广谱半合成青霉素类抗生素, 对革兰阳性(G⁺)菌和革兰阴性(G⁻)菌具有良好的抗菌活性, 但随着β-内酰胺酶耐药菌株的出现, 特别是超广谱β-内酰胺酶(extended spectrum β-lactase, ESBLs)耐药菌株的出现, 哌拉西林的抗菌作用受到限制。哌拉西林/三唑巴坦(piperacillin/tazobactam, PIP/TAZ)是将哌拉西林与三唑巴坦按8:1的比例(重量比)混合而成的抗生素, 笔者在本实验中对该药与阿莫西林/克拉维酸钾、头孢噻肟/

舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等抗生素进行体外抑菌效果比较, 还对国产与进口 PIP/TAZ 的体外抗菌活性进行比较。

1 材料与方法

1.1 菌株 实验菌株336株, 均为我院2003年从患者血液、尿液、脓汁和痰临床标本中分离得到的菌株。排除来自同一患者的重复菌株, 其中大肠埃希菌ESBLs阳性菌(ESBLs+)28株, 大肠埃希菌ESBLs阴性菌(ESBLs-)56株, 肺炎克雷白菌ESBLs阳性菌(ESBLs+)28株, 肺炎克雷白菌ESBLs阴性菌(ESBLs-)56株, 阴沟肠杆菌56株, 铜绿假单胞菌56株, 鲍曼不动杆菌56株。经API鉴定实验条鉴定后, 将各菌株制成1×10⁹~1×10⁸ cfu·mL⁻¹的菌液备用。质控

[收稿日期] 2005-03-20 **[修回日期]** 2005-04-25

[作者简介] 时东彦(1973-), 女, 河北武强人, 主管检验师, 硕士, 从事临床微生物细菌耐药性研究。电话: 0311-7222710, E-mail: sdylrq@yahoo.com.cn。

菌株为大肠埃希菌 25922,铜绿假单胞菌 27853。

1.2 药物 哌拉西林(齐鲁制药厂生产,批准文号:国药准字 H20001027)、国产哌拉西林/三唑巴坦(珠海联邦制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字 H19990185)、进口哌拉西林/三唑巴坦(美国惠氏公司生产,进口药注册证号:H20030315)、阿莫西林/克拉维酸钾(AMO/CLA,珠海联邦制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字 XF20000292)、氨苄西林/舒巴坦(AMP/SUB,浙江迪耳药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H20010770)、头孢哌酮/舒巴坦(CFP/SUB,辉瑞制药有限公司生产,批准文号:国药准字 H10960113)、头孢噻肟/舒巴坦(CTX/SUB,湘北威尔曼制药有限公司生产,批准文号:国药准字 H43020388)、头孢他啶(CAZ,上海新先锋药业生产,批准文号:国药准字 H20023439)、头孢吡肟(FEP,中美上海施贵宝制药有限公司生产,批准文号:国药准字 H20020404)、头孢曲松(CRO,瑞士罗氏有限公司生产,进口药注册证号:H10983037)、亚胺培南(IMP,美国默沙东公司生产,进口药注册证号:J20030020)。

1.3 仪器 Mueller-Hinton 琼脂(法国 Biomerieux 公司生产 M-H 琼脂),多点接种仪(北京医科大学昆仑药物发展研究所生产)

1.4 药物最低抑菌浓度(MIC)测定 先将各抗生素分别以无菌磷酸盐缓冲液按倍比稀释法稀释成 10 个不同的浓度,将不同浓度的药液各 10 mL 分别加入已融化并冷却至约 50 °C 的 M-H 琼脂 90 mL 中,混匀后立即倾注于平皿,使培养基中抗生素最终浓度依次为 0.5, 1 ~ 256 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。用微量多点接种仪将 1×10^9 ~ 1×10^8 cfu $\cdot \text{mL}^{-1}$ 的菌悬液接种到含不同浓度抗生素的上述琼脂平板表面,置于 35 °C 培养 24 h 观察结果,将抑制细菌生长的最低抗生素浓度定为 MIC。统计 MIC₅₀、MIC₉₀、MIC_{多数},并根据抗生素药物敏感的临床浓度计算细菌对药物的敏感率。ESBLs 的确诊实验根据 NCCLS(2003)推荐的方法及判断标准进行检测。

2 结果

2.1 各种抗生素抑菌效果比较 肠杆菌科细菌对哌

拉西林/三唑巴坦的敏感率都 > 60%,哌拉西林/三唑巴坦对鲍曼不动杆菌的抑菌效果最差,抑制率为 8.93%,对铜绿假单胞菌的抑制率为 71.43%;哌拉西林/三唑巴坦的抑菌作用强于哌拉西林;与第 3 代头孢菌素类抗生素相比,哌拉西林/三唑巴坦的抑菌效果与头孢他啶相当;与第 4 代头孢菌素类药物头孢吡肟相比,哌拉西林/三唑巴坦对肠杆菌的抑菌作用略差,但哌拉西林/三唑巴坦对铜绿假单胞菌的抑菌作用强于头孢吡肟;所检测的药物中,亚胺培南的抑菌活性最强。具体结果见表 1。

2.2 含 β 内酰胺酶抑制药复方抗生素的抑菌作用 对肺炎克雷白菌抑菌效果最强的是哌拉西林/三唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦,其次为氨苄西林/舒巴坦和阿莫西林/克拉维酸钾,最差为头孢噻肟/舒巴坦;对大肠埃希菌抑菌效果最好的是哌拉西林/三唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦,其次为头孢噻肟/舒巴坦,最差是氨苄西林/舒巴坦和阿莫西林/克拉维酸钾;只有哌拉西林/三唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦对阴沟肠杆菌的抑菌作用(敏感率) > 50%,其他 3 种抗生素抑菌效果均较差;对铜绿假单胞菌抑菌活性最高的是哌拉西林/三唑巴坦,其次为头孢哌酮/舒巴坦,其他抗生素几乎无活性。

2.3 国产与进口哌拉西林/三唑巴坦的抑菌效果比较

国产哌拉西林/三唑巴坦对肠杆菌科细菌的 MIC₅₀ 小于进口哌拉西林/三唑巴坦,但国产哌拉西林/三唑巴坦对肠杆菌科细菌的 MIC₉₀ 大于进口哌拉西林/三唑巴坦,两药对肠杆菌科细菌的抑制率几乎无差异;国产与进口哌拉西林/三唑巴坦对铜绿假单胞菌抑菌效果相当。具体结果见表 2。

3 讨论

哌拉西林对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌有强大的抗菌作用,但对 β -内酰胺酶的稳定性较差。三唑巴坦可与 β -内酰胺酶一起形成牢固的不可逆的失活酶复合体,增强 β -内酰胺类抗生素的抗菌活性,明显降低其 MIC 和 MBC,故被称为自杀性酶抑制药,与克拉维酸和舒巴坦相比,三唑巴坦抑酶谱更广,组织穿透性更强,分布更广,抗菌活性更强大。该药

表 1 各种抗生素抑菌效果(敏感率)检测结果

| 药物 | 肺克 | | 大肠 | | 阴沟肠杆菌 | 鲍曼不动杆菌 | 绿脓假单胞菌 |
|-----------|---------|---------|---------|---------|-------|--------|--------|
| | ESBLs - | ESBLs + | ESBLs - | ESBLs + | | | |
| 哌拉西林 | 26.78 | 7.14 | 28.57 | 10.71 | 21.43 | 1.78 | 51.78 |
| 哌拉西林/三唑巴坦 | 71.43 | 67.86 | 85.71 | 67.86 | 51.78 | 8.93 | 71.43 |
| 头孢他啶 | 69.64 | 53.57 | 85.71 | 67.86 | 48.21 | 12.50 | 64.29 |
| 头孢曲松 | 48.21 | 7.14 | 51.78 | 10.71 | 48.21 | 3.57 | 8.93 |
| 头孢吡肟 | 75.00 | 28.57 | 78.57 | 42.85 | 69.64 | 12.50 | 51.78 |
| 亚胺培南 | 100.00 | 92.85 | 96.43 | 92.86 | 82.14 | 57.14 | 67.85 |

表 2 国产与进口哌拉西林/三唑巴坦对 336 株临床菌株的抗菌活性

 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$

| 菌名 | 株数 | 地产 | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC _{mode} | 敏感率/% |
|-----------------|----|----|-------------------|-------------------|---------------------|-------|
| 肺炎克雷白菌(ESBLs -) | 56 | 进口 | 32 | 64 | 32 | 76.78 |
| | | 国产 | 16 | 128 | 16 | 71.43 |
| 肺炎克雷白菌(ESBLs +) | 28 | 进口 | 16 | 64 | 16 | 57.14 |
| | | 国产 | 4 | 256 | 8 | 67.86 |
| 大肠埃希菌(ESBLs -) | 56 | 进口 | 8 | 32 | 8 | 89.28 |
| | | 国产 | 8 | 32 | 8 | 85.71 |
| 大肠埃希菌(ESBLs +) | 28 | 进口 | 16 | 32 | 8 | 60.70 |
| | | 国产 | 16 | 32 | 16 | 67.86 |
| 阴沟肠杆菌 | 56 | 进口 | 32 | 64 | 16 | 55.35 |
| | | 国产 | 16 | 128 | 16 | 51.78 |
| 铜绿假单胞菌 | 56 | 进口 | 32 | 256 | 64 | 71.43 |
| | | 国产 | 32 | 128 | 64 | 71.43 |
| 鲍曼不动杆菌 | 56 | 进口 | 128 | 256 | 128 | 1.78 |
| | | 国产 | 64 | 128 | 128 | 8.93 |

对染色体和质粒介导的多种超广谱酶、青霉素酶有抑制功效,而且三唑巴坦对细菌耐药的诱导能力极低,诱导产生 β -内酰胺酶变异菌株的频率亦低^[1,2]。在哌拉西林中加入三唑巴坦(按 8 : 1 的比例),对于 G 菌产生的 β -内酰胺酶,平均酶相对水解率已由 100% 降到 43.42%,较哌拉西林显著降低^[3]。另有文献报道,当三唑巴坦与哌拉西林合用时,所发挥的协同作用是单用哌拉西林的 4 ~ 8 倍^[4]。哌拉西林/三唑巴坦除具有良好的体外抗菌作用外,还具有高度的体内抗菌活性,可治疗由肠杆菌科细菌、假单胞菌属以及不动杆菌属、对甲氧西林敏感的葡萄球菌属等需氧菌、脆弱拟杆菌等厌氧菌所致的感染,尤其适用于耐哌拉西林但对哌拉西林/三唑巴坦敏感的菌株所致的中重度感染,包括下呼吸道感染、腹腔和盆腔感染、尿路感染、重症皮肤和软组织感染、败血症等。

哌拉西林/三唑巴坦对肺炎克雷白菌和大肠埃希菌,无论 ESBLs + 还是 ESBLs - 菌的抑菌效果都很好,敏感率均 > 70%;对阴沟肠杆菌的抑制率为 51.78%;对鲍曼不动杆菌的抑菌效果最差,敏感率仅为 8.93%,但对铜绿假单胞菌的抑菌活性却很好,敏感率达到 71.43%。哌拉西林/三唑巴坦对肺炎克雷白菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌的抑菌作用都强于单独应用哌拉西林。与第 3 代头孢菌素相比,头孢他啶除对铜绿假单胞菌的抑菌作用强于哌拉西林/三唑巴坦外,对肺炎克雷白菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌的抑菌效果与哌拉西林/三唑巴坦相当;头孢曲松无论对肺炎克雷白菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌,还是铜绿假单胞菌的抑菌作用都远差于哌拉西林/三唑巴坦。与第 4 代头孢菌素头孢吡肟相比,哌拉西林/三唑巴坦对肺炎克雷白菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌的抑菌作用略差,但哌拉西

林/三唑巴坦对铜绿假单胞菌的抑菌作用强于头孢吡肟。与其他酶抑制药相比,哌拉西林/三唑巴坦的抑菌效果最好,头孢哌酮/舒巴坦对肺炎克雷白菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌与哌拉西林/三唑巴坦的效果相当,对铜绿假单胞菌抑菌作用差于哌拉西林/三唑巴坦;其次为头孢噻肟/舒巴坦;最差为阿莫西林/克拉维酸钾和氨苄西林/舒巴坦,这与文献[5]的报道相似。从本实验结果可知,国产与进口哌拉西林/三唑巴坦对肺炎克雷白菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和铜绿假单胞菌,无论是 MIC₅₀ 还是 MIC₉₀ 都非常相近,因此,国产与进口哌拉西林/三唑巴坦相比,抑菌效果几乎无差异。这与游雪甫等^[6]的报道一致,因此国产哌拉西林/三唑巴坦是目前临床治疗中重度感染较为经济、有效的药物。

[参考文献]

- [1] 朱为民,钱元恕. β -内酰胺酶抑制药抑酶效应的研究[J]. 中国药理学通报,2001,7(5):599-601.
- [2] 黄海辉,张婴元. 哌拉西林/三唑巴坦合剂[J]. 中国临床药理学杂志,2000,9(1):55-57.
- [3] 赵彩云,李耘,李家泰. 哌拉西林及三唑巴坦对 β -内酰胺酶稳定性研究[J]. 中国抗生素杂志,2000,25(2):28-32.
- [4] Pfaller M A, Jones R N, Doern G V, et al. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for six broad-spectrum betalactams in Veneauela using the E test method[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*,1998,30:45-46.
- [5] 朱映,黄闻军,黄梁泮. 肠杆菌科 136 株细菌对 4 种 β -内酰胺酶抑制药复方制剂的敏感性[J]. 中国抗感染化疗杂志,2002,2(2):105-107.
- [6] 游雪甫,娄人慧,张伟新. 三唑巴坦/哌拉西林的体内外抗菌活性研究[J]. 中国新药杂志,2003,12(9):711-715.