

国产丁胺卡那霉素对常见致病菌的 体外抗菌作用研究

王其南 蒋玉富 杜继昭 罗明仪 刘约翰 许志美*

(重庆医学院传染病流行病学教研室, 重庆)

提要 本文对480株常见致病菌, 包括金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、痢疾杆菌、绿脓杆菌、克雷白氏杆菌、肠杆菌、变形杆菌等, 作了6种氨基糖甙类抗菌素的体外试管双倍稀释法敏感度试验。该6种抗菌素是国产丁胺卡那霉素、日本产丁胺卡那霉素、卡那霉素、庆大霉素、妥布霉素和链霉素。

结果表明国产丁胺卡那霉素具有广谱抗菌作用, 体外抗菌活性和日本产丁胺卡那霉素一致。丁胺卡那霉素对480株临床分离的致病菌的抗菌活性, 明显优于庆大霉素、妥布霉素、卡那霉素和链霉素。丁胺卡那霉素对耐庆大霉素、妥布霉素或卡那霉素以及呈多耐药性的菌株, 均具有显著的抗菌活力。

关键词 丁胺卡那霉素; 氨基糖甙类抗菌素; 体外敏感度试验

丁胺卡那霉素 (Amikacin) 是一种新的半合成卡那霉素衍生物, 对革兰氏阴性杆菌和葡萄球菌等常见致病菌具有较强的抗菌作用。抗菌活力不易受氨基糖甙钝化酶的影响。因此尤其适用于对庆大霉素、妥布霉素或卡那霉素等耐药菌株所引起的感染, 目前已引起国内外广泛重视。四川省抗菌素工业研究所等已研制成功, 并已进入了临床研究阶段。

本文研究了国产丁胺卡那霉素对480株致病菌的体外抗菌活力, 并和日本产丁胺卡那霉素、庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素、链霉素的抗菌活力作了对比, 以了解各种致病菌对常用氨基糖甙类抗菌素的敏感性, 并提供临床用药的参考, 现将研究结果报道于下:

材 料 和 方 法

(一) 菌株来源

试验菌株均由我院各临床科室病人所分离, 并于试验前全部重新鉴定^(1,2)。致病菌共480株, 其中包括金黄色葡萄球菌96株、大肠杆菌105株、痢疾杆菌108株、绿脓杆菌54株、肺炎克雷白氏杆菌35株、产气肠杆菌15株、阴沟肠杆菌2株、伤寒杆菌20株、其他沙门氏菌9株(鼠伤寒沙门氏菌3株、都柏林沙门氏菌4株、鸭沙门氏菌1株、猪霍乱沙门氏菌1株)、变形杆菌10株(奇异变形杆菌4株、普通变形杆菌2株、雷极氏变形杆菌2株、莫根氏变形杆菌2株)、普罗菲登斯杆菌9株、枸橼酸杆菌9株、哈夫尼亚杆菌4株、沙雷氏杆菌1株、粘球杆菌2株和爱德华氏杆菌1株。

(二) 抗菌药物来源

1. 国产丁胺卡那霉素硫酸盐(国丁胺卡那)为白色粉末, 效价647单位/mg, 由四川省抗菌素工业研究所供给。

本文于1981年4月16日收到。

* 湖北医学院第二附属医院传染科

2. 日本进口丁胺卡那霉素硫酸盐(日丁胺卡那)为白色粉末, 200 mg/瓶, 日本万有制药株式会社生产。

3. 庆大霉素硫酸盐(庆大), 水针剂, 4万单位/支, 西南制药三厂生产。

4. 卡那霉素硫酸盐(卡那), 水针剂, 500 mg/2 ml/支, 重庆制药六厂生产。

5. 妥布霉素硫酸盐(Tobramycin, 妥布), 水针剂, 80 mg/2ml/支, 美国 Eli Lilly 公司生产。

6. 链霉素硫酸盐(链)为白色粉末, 200万单位/瓶, 华北制药厂生产。

(三) 试验方法

培养基 为pH 7.4~7.6牛肉膏汤。

抗菌药物 于试验当日将丁胺卡那、卡那、链稀释成300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的原液, 庆大和妥布稀释成100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的原液。

菌液 将细菌接种于肉汤, 37°C 孵育6小时, 取出比浊, 稀释后加入含抗菌药物的培养液中, 培养液最后菌量为 10^5 个/ml。

方法 采用试管双倍稀释法。将抗菌素原液0.2 ml加入第一管, 倍比稀释至第6管, 其中第二管的浓度接近于各抗菌素的常用剂量的血浓度, 即耐药临界浓度。各抗菌素的最后每毫升含量, 丁胺卡那、卡那、链为30 μg 、15 μg 、7.5 μg 、3.75 μg 、1.88 μg 和0.94 μg ; 庆大和妥布为10 μg 、5 μg 、2.5 μg 、1.25 μg 、0.625 μg 和0.3125 μg 。将细菌加入后摇匀, 置37°C 孵育24小时后观察结果, 以最低浓度无细菌生长者为最低抑菌浓度(MIC)。37°C 继续孵育48小时, 无细菌生长的最低浓度为最低杀菌浓度(MBC)。

(四) 判断标准

耐药 第二管开始细菌生长, 即临界浓度时无抑菌作用, 或MIC大于临界浓度。

轻度敏感 第二或第二、三两管细菌生长受抑制, 第四管细菌生长, 即MIC低于 $\frac{1}{2}$ 临界浓度。

高度敏感 第四、五或六管细菌受抑制, 即MIC低于 $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{16}$ 临界浓度。

结 果

(一) 丁胺卡那及其他抗菌素对14种致病菌体外的抗菌作用(图1, 表1、2)

国丁胺卡那和日丁胺卡那对所检测的各种致病菌的抗菌活力均较强, 它们的MIC范围基本相同。金黄色葡萄球菌对国丁胺卡那和日丁胺卡那高度敏感者各为99%和98%。对痢疾杆菌的抑菌率, 国丁胺卡那为94.5%; 日丁胺卡那为95.3%。大肠杆菌分别为93.3%和95.2%。对绿脓杆菌的抑菌率均为87%。对肺炎克雷白氏杆菌则分别为97.1%和94.3%。此外, 国丁胺卡那和日丁胺卡那对产气和阴沟肠杆菌、伤寒杆菌和其他沙门氏菌、哈夫尼亚杆菌、沙雷氏杆菌、粘球杆菌和爱德华氏杆菌的抑菌率亦完全一致, 均为100%。对变形杆菌、枸橼酸杆菌、普罗菲登斯杆菌, 二种抗菌素亦有较高的抑菌率和一致性。

在其他抗菌素方面, 金黄色葡萄球菌对卡那、庆大、妥布及链均较敏感, 其敏感率分别为93.7%、93.7%、93.7%和80.2%。痢疾杆菌对庆大、妥布和卡那的敏感率仍在90%以上, 但对链的敏感率则仅为33.3%。其他各种革兰氏阴性杆菌对链的耐药率亦多数在50%左右。大肠杆菌对庆大、妥布和卡那仍较敏感, 耐药率在15%以下。值得注意的是绿脓杆菌, 该菌对卡那几乎全部耐药; 对庆大和妥布的耐药率亦在50%左右。卡那、庆大和妥布对肺炎克雷白氏杆菌的抑菌率较低(分别为48.6%、45.7%、51.4%), 对产气和阴沟

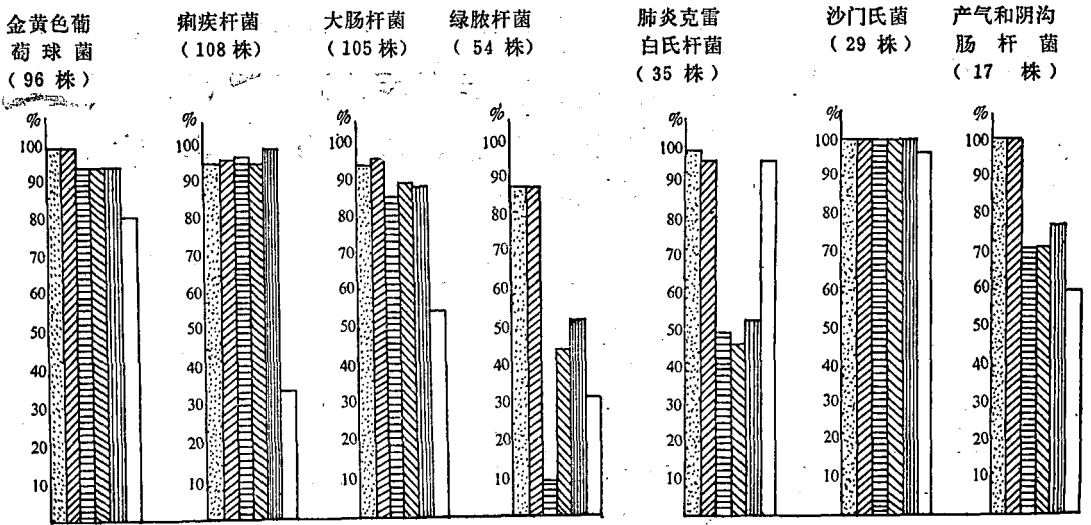


图 1 常见致病菌对氨基糖甙类抗菌素的敏感度(%)

- 国产丁胺卡那霉素
- ▨ 庆大霉素
- ▩ 妥布霉素
- ▧ 日本产丁胺卡那霉素
- ▦ 卡那霉素
- 链霉素

表 1 480 株致病菌对国丁胺卡那、日丁胺卡那、卡那、链的敏感度比较

药 物		不同MIC, MBC (μg/ml) 抑菌、杀菌的累积株(%)					
		0.93	1.87	3.75	7.5	15	≥30
国丁胺卡那	MIC	190(39.5)	269(56.0)	375(78.1)	434(90.4)	454(94.6)	480(100)
	MBC	100(20.8)	188(39.2)	306(63.8)	401(83.5)	437(91.0)	480(100)
日丁胺卡那	MIC	150(31.3)	253(52.7)	359(74.8)	427(89.0)	454(94.6)	480(100)
	MBC	59(12.3)	161(33.5)	283(59.0)	389(81.0)	435(90.6)	480(100)
卡 那	MIC	105(21.9)	171(35.6)	251(52.3)	331(69.0)	368(76.7)	480(100)
	MBC	27 (5.6)	96(20.0)	192(40.0)	288(60.0)	348(72.5)	480(100)
链	MIC	132(27.5)	173(36.0)	204(42.5)	235(49.0)	276(57.5)	480(100)
	MBC	91(19.0)	138(28.8)	175(36.5)	200(41.7)	232(48.3)	480(100)

表 2 480 株致病菌对庆大、妥布的敏感度比较

药 物		不同 MIC, MBC (μg/ml) 抑菌杀菌的累积株(%)					
		0.31	0.62	1.25	2.5	5	≥10
庆 大	MIC	130(27.1)	193(40.2)	293(61.0)	367(76.5)	390(81.3)	480(100)
	MBC	74(15.4)	138(28.8)	236(49.2)	325(67.7)	372(77.5)	480(100)
妥 布	MIC	115(24.0)	188(39.2)	272(56.7)	352(73.3)	399(83.1)	480(100)
	MBC	56(11.7)	133(27.2)	224(46.7)	306(63.8)	374(77.9)	480(100)

肠杆菌分别为 70.5%、70.6% 和 76.5%；对变形杆菌(6/10、8/10、7/10)、枸橼酸杆菌(4/9、5/9、3/9)、普罗菲登斯杆菌(5/9、7/9、7/9) 等的抑菌率亦较低。哈夫尼亚杆菌、粘球杆菌、沙雷氏杆菌、爱德华氏杆菌则对庆大和妥布多数仍较敏感。

全部 480 株细菌对国丁胺卡那和日丁胺卡那的敏感率为 94.6%；对卡那、庆大、妥布和链的敏感率分别为 76.7%、81.3%、83.1% 和 57.5%。

(二) 国丁胺卡那和日丁胺卡那对绿脓杆菌的抗菌活性

在 54 株绿脓杆菌中，46 株对二种抗菌素均敏感，占 85.2%，MIC 在 $0.93 \mu\text{g/ml}$ ~ $15 \mu\text{g/ml}$ 之间。二种抗菌素对 54 株绿脓杆菌的比值(国/日) 为 1 者 22 株，比值为 1:2 者 11 株，2:1 者 11 株，1:4 者 1 株，4:1 者 4 株，1:8 者 2 株，8:1 者 3 株。可见国丁胺卡那和日丁胺卡那对绿脓杆菌的体外抗菌活力基本一致。

(三) 国丁胺卡那对耐其他氨基糖甙类抗菌素菌株的抗菌活力

1. 对 112 株耐卡那菌株的抗菌活力 耐卡那，即 MIC 在 $30 \mu\text{g/ml}$ 或以上的 112 株细菌，在丁胺卡那的浓度在 $15 \mu\text{g/ml}$ 的临界浓度时，有 84.8% 的细菌被抑制，高度敏感者 ($0.93\sim 3.75 \mu\text{g/ml}$) 占 70.5%。

2. 对 89 株耐庆大菌株的抗菌活力 耐庆大，即 MIC 为 $10 \mu\text{g/ml}$ 或以上的 89 株细菌，在国丁胺卡那浓度为 $15 \mu\text{g/ml}$ 时，85.4% 的细菌被抑制，高度敏感者占 66.3%。

3. 对 74 株同时耐庆大和卡那菌株的抗菌活力 同时耐庆大和卡那的 74 株细菌对国丁胺卡那亦甚敏感，其敏感率为 83.8%，高度敏感者占 68.9%。

4. 对 66 株多耐药性菌株的抗菌活力 对庆大、卡那、妥布和链均耐药的 66 株细菌，对国丁胺卡那的敏感率为 86.2%，高度敏感者占 68.2%。

讨 论

本文研究证实国产丁胺卡那霉素和日本产丁胺卡那霉素在体外抗菌的活性是完全一致的，与国内其他报道相同^(3,4)。

目前临床上引起严重感染的致病菌主要是金黄色葡萄球菌和包括绿脓杆菌在内的革兰氏阴性肠道杆菌。这些细菌对常用抗菌素的耐药性逐年增多，成为治疗上的重要问题^(5,6)。

丁胺卡那霉素对金黄色葡萄球菌有强大的杀菌活力。其他常用氨基糖甙类抗菌素对金黄色葡萄球菌感染亦仍然有效。但由于半合成异恶唑青霉素和头孢菌素类抗菌素对金黄色葡萄球菌有强大的杀菌作用，且毒性较小，而氨基糖甙类抗菌素由于有一定的毒性作用，故并不是治疗金黄色葡萄球菌感染的首选药物。

革兰氏阴性肠道杆菌和绿脓杆菌则不然，半合成青霉素如氨苄或羧苄青霉素以及头孢菌素类抗菌素对之虽有一定抗菌作用，但单独应用时临床疗效并不满意，氨基糖甙类抗菌素常为首选药物。继卡那后，庆大由于其抗绿脓杆菌的作用，成为氨基糖甙类中最有效且常用的治疗革兰氏阴性杆菌严重感染的抗菌素^(7,8)。庆大、卡那的长期应用不可避免地使耐药菌株增多。本文研究表明，绿脓杆菌耐庆大率已达 55.6%，肺炎克雷白氏杆菌、产气和阴沟肠杆菌、枸橼酸杆菌等耐庆大率亦相当高。妥布霉素亦是一种新的氨基糖甙类抗菌素。抗菌谱大致和庆大相同。但妥布和庆大有交叉耐药性，所以对庆大有耐药性的菌株，虽然对妥布未曾有过接触，亦可对后者有耐药性⁽⁹⁾。本研究结果亦证明了这一点，我们虽然在临床上极少应用妥布，但对庆大耐药的 89 株细菌，对妥布有交叉耐药者占 82.1%。由此可见妥布并不能用来治疗对庆大有耐药的革兰氏阴性杆菌感染。

革兰氏阴性杆菌对氨基糖甙类抗菌素耐药性机制的研究,表明细菌至少可产生 9 种钝化酶,通过乙酰化、磷酸化和腺嘌呤化将氨基糖甙类抗菌素灭活。9 种中有 5 种钝化酶可灭活妥布,6 种钝化酶可灭活卡那和庆大^(10,11)。由于将卡那霉素的结构加以改变,其衍化物丁胺卡那仅有一种钝化酶能将之灭活^(10,11)。故丁胺卡那目前已成为抗革兰氏阴性杆菌最为有效的药物,已广泛应用于临床,有良好疗效^(12,13)。本文对丁胺卡那体外抗菌活力的研究表明,丁胺卡那对绿脓、大肠、痢疾、沙门氏、肺炎克雷白氏、变形、枸橼酸、普罗菲登斯、产气和阴沟肠杆菌等均有强大的杀菌活力,极少有耐药性菌株产生。对庆大、妥布、卡那、链耐药的菌株,绝大多数对丁胺卡那仍然敏感。可以预料,国产丁胺卡那的出现,必将对严重革兰氏阴性杆菌感染,包括其所致的败血症、脑膜炎、腹膜炎等,增添一种非常有效的武器。在我们的初步临床观察中也得到了证实。

参 考 文 献

1. Cowan S T, Gram-negative Facultatively Anaerobic Rods, in Buchanan RE and Gibbons NE (eds) *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 8 th ed, p 290, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1974
2. Fields B N, et al: The so-called "paracolon bacteria", a bacteriologic and clinical reappraisal. *Am J Med* 42:89, 1967
3. 李家泰等: 国产丁胺卡那霉素体外抗菌作用研究. *抗生素* 5:51, 1980
4. 王少文等: 国产丁胺卡那霉素体外抗菌作用研究. *抗生素* 5:41, 1980
5. 屠基陶等: 1972~1973 年重庆地区常见致病菌抗菌素敏感度测定及临床疗效观察 *中华内科杂志* 4:260, 1978
6. 许月如等: 烧伤感染致病菌对各种抗菌素敏感度试验的临床价值. *中华外科杂志* 11:111, 1963
7. Weinstein M J, et al: Microbiologic studies related to bacterial resistance to gentamicin. *J Inf Dis* 124:S11, 1971
8. Holloway W J, et al: Gentamicin and kanamycin in the treatment of Gram-negative sepsis. A comparative study. *Ibid* 124:S 181, 1971
9. Neu H C: Tobramycin: an overview. *Ibid* 134:S 3, 1976
10. Kawaguchi H: Discovery, Chemistry and activity of amikacin. *Ibid* 134:S 249, 1976
11. Price K E, et al: Amikacin, an aminoglycoside with marked activity against Antibiotic-resistant clinical isolates. *Ibid* 134:S249, 1976
12. Daikos G K, et al: Amikacin in treatment of infections caused by Gram-negative bacteria resistant to gentamicin and other aminoglycosides: Clinical and bacteriologic results. *Ibid* 134:S 286, 1976
13. Craig R S, et al: Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *New Eng J Med* 296:349, 1977

STUDIES ON THE IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF HOMEMADE AMIKACIN ON THE COMMON BACTERIAL PATHOGENS

WANG Qi-nan, JIANG Yu-fu, DU Ji-zhao,
LUO Ming-yi, LIU Yue-han and Xu Zhi-mei
(Department of Infectious Disease, Chongqing Medical College)

ABSTRACT

The *in vitro* antibacterial activities of amikacin made in China were tested against 480 strains of commonly encountered bacterial pathogens, including *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, etc, by double dilution method, and were compared with the activities of kanamycin, gentamicin, tobramycin, streptomycin, and Japan made amikacin.

The results indicated that amikacin has a broad spectrum of antibacterial activities against common bacterial pathogens, and agreed fairly well with the activities of Japanese product. Amikacin is apparently much superior in activity when compared with gentamicin, tobramycin, and kanamycin. The real value of this new aminoglycoside antibiotic is that amikacin is usually active against bacteria that is resistant to other aminoglycosid antibiotics.

Key words Amikacin; Aminoglycoside; In vitro antibacterial activity