

## • 药理学 •

# 消可治与阿米卡星, 妥布霉素的体外抗生素后效应研究

尹玉琴<sup>1</sup>, 蒋思强<sup>2</sup>, 田梅兰<sup>1</sup>, 邹静<sup>1</sup>, 徐贵丽<sup>1</sup> (1. 成都军区昆明总医院, 昆明 650032; 2. 贵阳医学院实习生)

**摘要:** 目的: 本实验研究了头孢曲松钠、阿米卡星、妥布霉素单用及联合应用对4种常见致病菌的抗生素后效应(post-antibiotic effect, PAE)。方法: 采用稀释法和菌落计数法进行。结果: 在5MIC下3种药物对4种受试菌均产生不同程度的PAE。结论: 消可治与阿米卡星或妥布霉素联合应用的PAE较单用时明显增加。提示: 在临床设计用药方案时, 可延长该两类药物的给药时间间隔或采用1日1次用药方案。

**关键词:** 抗生素后效应; 消可治; 阿米卡星; 妥布霉素

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2000)06-0370-03

临床上对中、重度感染, 混合感染常采用 $\beta$ -内酰胺类药物与氨基糖甙类药物联合应用的方案进行治疗, 为证实该方案的最佳给药间隔, 减少毒副作用, 我们初步研究了头孢曲松钠, 阿米卡星, 妥布霉素对标准菌株及常见致病菌的体外抗生素后效应, 现报道如下:

## 1 材料和方法

### 1.1 抗菌药物

注射用头孢曲松钠(ceftriaxone sodium for injection, 商品名: 消可治): 昆明积大制药有限公司提供, 批号: 9610021; 硫酸阿米卡星注射液(amikacin sulfate injection), 上海福达制药有限公司提供, 批号: 970901; 硫酸妥布霉素注射液(tobramycin sulfate injection), 湖南制药厂提供, 批号: 970816。

### 1.2 受试菌和培养基

**1.2.1 受试菌** 金黄色葡萄球菌2株: 标准菌1株(CMCC(B)26003), 临床分离菌1株; 伤寒杆菌2株: 标准菌1株(CMCC(B)50094), 临床分离菌1株; 绿脓杆菌2株: 标准菌1株(CMCC(B)10104), 临床分离菌1株; 大肠杆菌2株: 标准菌1株(CMCC(B)44102), 临床分离菌1株。标准菌株均由云南省药品检验所提供。临床分离菌株由成都军区昆明总医院院感实验室提供。

**1.2.2 培养基** Mueller-Hinton (M-H) 肉汤(余姚微生物培养基厂)。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 测定 MIC** 3种药物均采用标准肉汤二倍稀释法(略)

**1.3.2 测定 PAE** 采用稀释法和菌落计数法

抗菌药物溶液制备: 用注射用水将头孢曲松钠, 阿米卡星, 妥布霉素分别配成1mg/ml溶液, 用时再稀释成5MIC的抗生素溶液。

PAE测定步骤: 挑取细菌至盛有2ml肉汤的试管中, 以麦氏比浊管校正其浊度为百万cfu/ml, 等量分配于4支试管中。在实验管(T)中加入5MIC抗菌药液, 对照管1(C1)和对照管2(C2)中不加药物, 对照管3(C3)中同样加入5MIC的抗菌药(作为抗菌药持续作用的对照), 将4支试管置于37℃恒温箱中孵育1.5h后, 用M-H肉汤分别对T, C1, C2管中的培养液进行1000倍稀释, 并在C2管中加入抗菌药物, 其浓度为T管中被稀释后的药物浓度, 作为非残余药物造成后效应的证明对照, 确定此时为抗生素后效应测定的零点, 然后置于35℃恒温箱中继续孵育, 在孵育的0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10h分别吸取各管中培养液5 $\mu$ l在琼脂平板上进行菌落计数。该实验重复3次。

PAE的计算: PAE为与药物作用过的细菌和未与药物作用过细菌增加1个对数单位的时间差, 即以培养液被稀释后T管中细菌增殖1个对数单位所需的时间减去C1管中细菌增殖

1 个对数单位所需的时间(h)。

$$PAE = T - C1$$

## 2 结果

2.1 消可治、阿米卡星、妥布霉素对 4 种受试菌的 MIC, (结果见表 1)。

表 1 头孢曲松钠、阿米卡星、妥布霉素对 4 种细菌的 MIC( $\mu\text{g/ml}$ )

抗菌药物	金葡萄	伤寒杆菌	绿脓杆菌	大肠杆菌
头孢曲松钠	0.20	0.20	0.20	0.20
阿米卡星	0.78	0.78	6.25	3.16
妥布霉素	0.20	6.25	0.78	0.78

2.2 消可治、阿米卡星、妥布霉素对 4 种受试菌的 PAE, 结果见表 2, 表 3。

表 2 头孢曲松钠、阿米卡星、妥布霉素单用时的 PAE 值(h)

抗菌药物	金葡萄	伤寒杆菌	绿脓杆菌	大肠杆菌
头孢曲松钠	2.4	0	0.7	0.1
阿米卡星	0	0.3	0.8	3.5
妥布霉素	0	0	0.8	0

注: 药物浓度为 5MIC

表 3 头孢曲松钠与阿米卡星/妥布霉素联用的 PAE 值(h)

抗菌药物 (2.5MIC+ 2.5MIC)	金葡萄	伤寒杆菌	绿脓杆菌	大肠杆菌
头孢曲松钠+ 阿米卡星	0	4.0	4.3	1.0
头孢曲松钠+ 妥布霉素	0	0.6	2.4	3.0

## 3 讨论

3.1 抗生素后效应系指细菌与抗生素短暂接触, 当药物被清除后, 细菌生长仍受到抑制的现象<sup>[1]</sup>。本实验结果证实: 不同的细菌对抗生素有不同的 PAE。头孢曲松钠, 阿米卡星、妥布霉素单用时长对大肠杆菌 PAE 最长为 3.5h, 对绿脓杆菌: 头孢曲松钠 0.7h, 妥布霉素 0.8h, 阿米卡星 0.8h, 其余均小于 0.5h (无意义)。头孢曲松钠对金葡萄为 2.4h, 与文献报道值相近<sup>[2,3]</sup>。

3.2  $\beta$ - 内酰胺类抗生素头孢曲松钠与氨基糖苷类抗生素阿米卡星联用时长对伤寒杆菌 PAE 为 4.0h, 对绿脓杆菌 4.3h, 对大肠杆菌 1.0h, 消可治与妥布霉素 (氨基糖苷类) 联用时长对绿脓杆菌 PAE 2.4 h, 对大肠杆菌 3.0h。结果显示: 两类药物联用时 PAE 较单用时明显延长, 这可能

与该两类药物作用机理不同有关, 氨基糖苷类抗生素 PAE 存在的机理可能是该类药物与细菌核糖体 30s 亚基产生不可逆的结合, 致使细菌蛋白合成困难而产生较强的 PAE,  $\beta$ - 内酰胺类抗生素则是破坏细菌细胞壁的合成, PAE 则代表了细菌再合成新的 PBPS 所需要的时间, 两类药物合用时易于氨基糖苷类药物通过缺损的细胞壁而渗入菌体内发挥协同作用, 从而延缓了细菌蛋白质的合成恢复所需要的时间, 故产生较长的 PAE。

3.3 一些学者认为: 两药 PAE 值比两药单用 PAE 值之和延长 1h 以上为协同, 相近为相加, 与单用 PAE 较大值相近者为无关, 比单用较大值还小的为拮抗<sup>[4]</sup>。本实验结果表明: 对于伤寒杆菌和绿脓杆菌头孢曲松钠与阿米卡星或妥布霉素的 PAE 多呈相加或协同作用。头孢曲松钠与阿米卡星联用的 PAE (4.0~ 4.3h) 比头孢曲松钠与妥布霉素联用的 PAE (0.6~ 2.4h) 要长。对伤寒杆菌, 头孢曲松钠与阿米卡星的 PAE 呈协同效应 (单用 PAE 之和为 0.3h, 联用为 4.0h), 头孢曲松钠与妥布霉素联用的 PAE 对绿脓杆菌也呈相加效应 (单用 PAE 之和为 1.5h, 联用 PAE 为 2.4h)。氨基糖苷类抗生素与阿米卡星比妥布霉素抗菌活性强, 不良反应发生率低, 故头孢曲松钠与阿米卡星两药联用确为治疗严重感染的优化组合方案。

3.4 基于 PAE 的理论研究, 国外许多学者提出氨基糖苷类抗生素 1 日 1 次剂量给药方案<sup>[5]</sup>。临床上, 阿米卡星 im 或稀释后 iv gtt, 1 日 1~ 2 次, 用量为 0.2~ 0.4g, 而头孢曲松钠适于 im, iv 和 iv gtt, 1 日 1~ 2 次, 用量 1~ 2g, 根据本实验两类药物联用 PAE 为 4.0~ 5.0 结果提示: 当绿脓杆菌或伤寒杆菌感染的患者治疗时, 在以往给药间隔的基础上 PAE 的存在使得 1 次给药后仍有约 4h 的抑菌效应。故两类药物联合在治疗中重度感染疾病时可采用 1 日 1 次的给药方案, 这在降低药物毒副作用, 提高疗效, 减轻病人经济负担方面有实用价值。PAE 在临床治疗中前景可观, 同时也尚需进一步进行探讨和研究。

(下转第 378 页)

铁离子对药物有明显催化氧化作用, 特别高温灭菌条件下。蒋林波<sup>[9]</sup>报道 0.5% 甲硝唑注射液灭菌放置后出现沉淀现象, 当铁离子浓度达 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$  时, 灭菌后既开始出现类白色浑浊, 浊度随铁离子浓度升高而增加, 严重者放置后转变为棕黄色沉淀, 空白对照含 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$  铁离子无混浊发生, 排除了混浊为铁的水解产物。胡宝顺<sup>[10]</sup>报道加入金属络合剂 0.01% EDTA-2Na 螯合微量铁离子对甲硝唑有稳定作用而不影响含量测定。但 0.2% 甲硝唑葡萄糖注射液在同条件下生产灭菌后未有沉淀生成, 是葡萄糖在热压灭菌中分解出微量的葡萄糖酸, 与微量的铁离子反应生成可溶性的葡萄糖酸铁, 从而消除了铁离子对甲硝唑的催化作用。

#### 2.4 呈色反应

倪仕敏<sup>[11]</sup>等报道, 诺氟沙星葡萄糖注射液颜色不符合部颁标准, 是诺氟沙星与  $\text{Fe}^{3+}$  反应所致, 取样品加微量  $\text{FeCl}_3$  试液, 溶液颜色浅时黄绿色, 深时红棕色, 而  $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Pb}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$  无颜色变化, 反应十分灵敏。谭日健<sup>[12]</sup>按卫生部药品标准 WS-210-(X-168)-92 配制  $\text{pH}=4.5$  乳酸环丙沙星溶液 100ml, 以  $\text{pH}=4.5$  的 0.9% 氯化钠溶液 100ml 作对照, 分别加入 100mg/L、标准铁溶液 0~1ml, 按输液生产步骤操作, 灭菌后测定吸收度  $A_{430\text{nm}}$ ,  $A_{430\text{nm}}$  随铁离子浓度升高而增大, 当乳酸环丙沙星溶液中铁离子浓度达 0.8mg/L 时吸收度不符合规定 ( $A=0.035$ ), 而对照液铁离子浓度为 1mg/L 时吸收度仍符合规定 ( $A=0.017$ ), 说明变黄是由于铁离子与乳酸环丙沙星反应引起。赵玉兰<sup>[13]</sup>等探讨氧氟沙星注射液制备的颜色控制时也得出相似结论。

### 3 减少铁离子对制剂影响的方法

总之, 微量铁离子对制剂的影响是多方面和复杂的, 然而, 我们可以减少这些影响。制剂生产中使用的器具、管道开关、加压泵及焊接处在加热和电解质存在时, 极易溶出微量铁离子, 所以, 我们一方面要加强清洗, 消除锈迹, 保持洁净。一方面改进工艺, 减少液体与容器接触时间, 同时选用优质主药和原辅料。使用合适络合剂如 EDTA-2Na 可有效减少铁离子对制剂的影响。

#### 参考文献:

- [1] 蒋金满. 不锈钢器材锈蚀脱铁对制剂的影响及防止措施[J]. 中国医院药学杂志, 1992, 12(2): 75.
- [2] 南京药学院. 药物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978. 32.
- [3] 杨德壬. 无机化学[M]. 天津: 高等教育出版社, 1989. 64.
- [4] 王小群. 输液灭菌后引起乳光的原因分析[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(11): 697.
- [5] 孙林. 铁离子对输液质量的影响及其防治措施[J]. 华西药学杂志, 1997, 12(4): 27.
- [6] 王元明, 张利国. 大输液中散在性棕红色物质的产生原因[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(7): 447.
- [7] 蒋淑娟. 铁离子对某些大输液质量的影响[A]. 见: 全国医院药学术会会议论文集[C]. 昆明. 1996. 88.
- [8] 林令华. 络合滴定时不显突跃变色的原因[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(9): 425.
- [9] 蒋林波. 甲硝唑注射液灭菌后混浊探讨[J]. 中国医院药学杂志, 1993, 12(7): 314.
- [10] 胡宝顺. 甲硝唑注射液灭菌后沉淀的处理[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(4): 248.
- [11] 倪仕敏, 周玉泉. 诺氟沙星葡萄糖注射液的颜色控制[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(12): 573.
- [12] 谭日健. 铁离子对乳酸环丙沙星注射液颜色的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(3): 175.
- [13] 赵玉兰, 赵银, 徐锦霞. 氧氟沙星注射液制备的颜色控制[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(2): 118.

收稿日期: 2000-01-24

(上接第 371 页)

#### 参考文献:

- [1] 王晓陶, 雷振之. 环丙沙星, 头孢他啶, 头孢米诺, 氨曲南, 亚胺培南/西司他丁和奈替米星的体外抗生素后效应[J]. 中国抗生素杂志, 1996, 21(3): 220.
- [2] 李显志, 王浴生. 抗生素后效应作用的研究[J]. 国外医药抗生素分册, 1990, 11(6): 439.
- [3] 王睿, 刘阪阳. 阿莫西林与庆大霉素或奈替米星联合

应用 PAE 的比较[J]. 药物与临床, 1997, 12(3): 4.

- [4] 王浴生. 抗生素后效应及临床意义[J]. 中国抗生素杂志, 1996, 21(4): 306.
- [5] 仇怡堂. 抗生素一日一次给药方案的药动学与药效学的理论依据. 中国药学杂志, 1995, (30): 424.

收稿日期: 2000-04-03