

文章编号: 1001-8689(2019)01-0124-05

药理与临床

常用第一、二代头孢菌素注射剂体外抗菌活性研究

李耘 刘健 薛峰 杨维维 张佳 吕媛*

(北京大学第一医院临床药理研究所, 北京大学临床药理研究所, 北京 100034)

摘要: **目的** 评价目前临床常用第一、二代头孢菌素对近年临床常见分离菌的体外抗菌活性。**方法** 采用标准琼脂二倍稀释法; 对 760 株细菌进行了最低抑菌浓度 (MIC) 测定。**结果** 菌株主要来自 2015—2016 年间全国 18 个城市收集临床分离株。对于革兰阴性菌, 第二代头孢菌素抗菌作用优于第一代头孢菌素, 但对于革兰阳性需氧或厌氧菌, 则第一代头孢菌素抗菌作用更优。第一代头孢菌素中, 五水头孢唑林和头孢西酮抗菌作用最为全面, 对甲氧西林敏感葡萄球菌、肺炎链球菌、革兰阳性菌具有较好抗菌作用, 其中对甲氧西林敏感葡萄球菌的 MIC₉₀ 值分别为 $\leq 1\text{mg/L}$ 和 $\leq 0.5\text{mg/L}$, 优于头孢拉定。对肠杆菌科细菌中不产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌以及嗜血菌、卡他莫拉菌, 五水头孢唑林和头孢西酮也有很好抗菌活性, MIC₅₀ 值 $\leq 4\text{mg/L}$, MIC₉₀ 值分别为 $\leq 16\text{mg/L}$ 和 $\leq 32\text{mg/L}$, 优于头孢硫脒和头孢拉定。**结论** 第一、二代头孢菌素各具特点, 且同类药物中不同品种抗菌活性也不尽相同。其中五水头孢唑林抗菌作用较为全面, 对革兰阳性、阴性菌均表现出较好抗菌作用, 是第一代头孢菌素中临床应用最广泛的品种之一。

关键词: 第一代头孢菌素; 第二代头孢菌素; 注射剂; 体外; 抗菌活性

中图分类号: R978.1+1 **文献标志码:** A

Study of *in vitro* activity of commonly used first and second generation injection of cephalosporin

Li Yun, Liu Jian, Xue Feng, Yang Wei-wei, Zhang Jia and Lü Yuan

(Institute of Clinical Pharmacology, Peking University First Hospital, Beijing 100034)

Abstract Objective To evaluation *in vitro* activity of commonly used first and second generation cephalosporins against main clinical isolated strains in recent three years. **Methods** Minimum inhibitory concentration (MIC) were tested by the agar dilution method. **Results** All of 760 stains isolated mainly from 18 cities in mainland of China between 2015 and 2016 were tested. For Gram-negative bacilli, the second generation cephalosporins had better bacteria-eliminating effects than the first generation, but the latter was more actively against Gram-positive cocci and anaerobes. Among the first generation cephalosporins, cefazolin pentahydrate and cefazedone showed all-round antibacterial activity against not only Gram-positive cocci, such as MSSA (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus pneumoniae*, *Peptostreptococcus*, but also ESBLs (extended-spectrum beta-lactamases) negative *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus* and *Moraxella*. MIC₉₀ values of cefazolin pentahydrate and cefazedone for methicillin-susceptible *Staphylococcus* were $\leq 1\text{mg/L}$ and $\leq 0.5\text{mg/L}$, respectively, better than cephradine. For Gram-negative above, MIC₅₀ values of cefazolin pentahydrate and cefazedone were $\leq 4\text{mg/L}$, MIC₉₀ values were $\leq 16\text{mg/L}$ and $\leq 32\text{mg/L}$, respectively, better than cefathiamidine and cephradine. **Conclusion** The first and second generation cephalosporins have their own characteristics. Different agents in the same generation

收稿日期: 2018-03-09

作者简介: 李耘, 女, 生于 1970 年, 副研究员, 主要从事抗菌药物临床前药效及细菌耐药研究, E-mail: liyun19702@sina.com

* 通讯作者, E-mail: lyzx5857@163.com

also have different features. Cefazolin pentahydrate showed good and balanced *in vitro* activity against Gram-positive and negative stains. Therefore, it is widely used in the clinical treatment.

Key words First generation cephalosporin; Second generation cephalosporin; Injection; *In vitro*; Activity

头孢菌素属头孢烯类(cephems)抗生素,自1964年半合成第一个产品头孢噻吩以来,已先后研制出一、二、三、四代头孢菌素等许多品种,是临床抗感染治疗中应用最广泛的一类安全有效的抗菌药物^[1]。目前临床常用的第一、二代头孢菌素品种较多且均已开发使用多年,对近年临床分离致病菌的抗菌作用如何?不同品种间抗菌活性有何差异?为此,本研究选取8种临床常用第一、二代头孢菌素注射剂,比较其对2015—2016中国细菌耐药监测项目收集菌株及部分研究所保留厌氧菌的体外抗菌活性。

1 材料

1.1 试验药品

注射用五水头孢唑林钠(新泰林®):批号:1702271,规格:1g/瓶,深圳华润九新药业有限公司;注射用头孢硫脒(仙力素®):批号:3172004,规格:0.5g/瓶,广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂;头孢拉定:批号:130427-200306,效价:91.8%,中国药品生物制品检定所;注射用头孢西酮钠(卡仑西®):批号:316101068,山东罗欣药业集团股份有限公司;头孢噻吩:批号:130407-200707,效价:96.1%,中国食品药品检定研究院;头孢呋辛:批号:130493-201105,效价:92.1%,中国食品药品检定研究院;注射用头孢孟多酯钠(孟得新®):批号:IC150570,规格:0.5g/瓶,生达化学制药股份有限公司;头孢替安:批号:130565-200902,效价:80.7%,中国药品生物制品检定所。

1.2 试验菌株

MIC标准质控菌株5株:大肠埃希菌 ATCC25922,流感嗜血菌 ATCC49247,金黄色葡萄球菌 ATCC29213,粪肠球菌 ATCC29212,肺炎链球菌 ATCC49619。临床分离菌株共760株,包括:革兰阴性菌446株,革兰阳性菌293株,厌氧菌:消化链球菌属:21株。每株细菌在试验前都经过平板转活分纯,以新鲜菌体用于试验。每次试验均用标准菌株作为敏感试验质控菌;用不含抗菌药物的平皿做为试验菌株生长对照,特殊溶解的药物需加溶剂对照。

2 方法

2.1 培养基与孵育条件

肺炎链球菌在血培养基(MH培养基中加入5%

脱纤维羊血制成)上,35℃ 5% CO₂环境(CO₂培养箱)中孵育20~24h;卡他莫拉菌在血培养基上,35℃孵育20~24h;嗜血菌在HTM培养基,35℃ 5% CO₂环境(CO₂培养箱)中孵育20~24h;厌氧菌在厌氧培养基,厌氧环境(厌氧罐)37℃孵育24~48h;其他菌株在MH培养基,35℃孵育16~20h。

2.2 最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)测定

采用标准琼脂二倍稀释法。抗菌药物测定浓度范围256~0.016mg/L(根据不同药物及菌种,最低可测到0.002mg/L)。被试菌悬液用多点接种仪接种,每点接种量为10⁴CFU。测定各抗菌药物对各种致病菌的最低抑菌浓度。

3 结果

3.1 革兰阴性菌 MIC 结果

抗菌药物对革兰阴性菌MIC结果见表1。所测第一代头孢菌素中,五水头孢唑林和头孢西酮表现出较全面与良好的体外抗菌活性,MIC₅₀值基本在0.5~4mg/L,MIC₅₀、MIC₉₀值明显低于头孢硫脒和头孢拉定,略低于头孢噻吩。其中五水头孢唑林对ESBLs阴性大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的MIC₅₀值≤2mg/L,MIC₉₀值分别为16和2mg/L。按照美国临床实验室标准研究协会(CLSI)中头孢唑林对非复杂尿路感染大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形菌的判定标准(≤16mg/L为敏感)^[2],所测菌株中92%的大肠埃希菌,96%的肺炎克雷伯菌和72%的奇异变形菌对五水头孢唑林敏感(图1~2)。对于其他感染,头孢唑林的敏感标准为≤2mg/L^[2],57%的大肠埃希菌和92%的肺炎克雷伯菌仍对五水头孢唑林敏感。第二代头孢菌素中,头孢替安对肠杆菌科细菌和卡他莫拉菌表现出较好抗菌作用。五水头孢唑林对ESBLs阴性大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌抗菌作用与头孢呋辛、头孢孟多相似,对嗜血菌抗菌作用与所测3个第二代头孢菌素均相仿。

3.2 革兰阳性菌 MIC 结果

革兰阳性菌结果见表2。对于葡萄球菌,所测第一、二代头孢菌素中,除头孢拉定MIC₅₀、MIC₉₀值较高外,其他药物的累积抑菌百分比均相似。对于肠球菌,除头孢硫脒对粪肠球菌表现出一定抗菌作用,MIC₅₀、MIC₉₀值分别为1和2mg/L外,其他测

表 1 常用头孢菌素注射剂对临床分离革兰阴性菌 MIC 结果

Tab. 1 MIC of commonly used cephalosporin against Gram-negative bacilli					
菌种 (菌株数量)	抗菌药物	MIC/(mg/L)			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 众数	MIC 范围
ESBLs 阴性 大肠埃希菌 (103)	五水头孢唑林	2	16	2	0.5~>256
	头孢硫脒	256	>256	>256	8~>256
	头孢拉定	16	32	8	8~>256
	头孢西酮	4	32	4	1~>256
	头孢噻吩	16	64	8	2~>256
	头孢呋辛	4	8	4	1~>256
	头孢孟多	2	16	4	0.25~>256
	头孢替安	0.125	1	0.125	0.031~256
	五水头孢唑林	1	2	1	0.5~256
	头孢硫脒	32	64	32	8~>256
肺炎克雷伯菌 (101)	头孢拉定	8	16	8	2~>256
	头孢西酮	1	4	1	0.5~>256
	头孢噻吩	4	8	4	0.5~>256
	头孢呋辛	2	4	2	0.25~>256
	头孢孟多	1	2	1	0.062~256
	头孢替安	0.25	0.25	0.125	0.031~16
	五水头孢唑林	4	32	4	1~256
	头孢硫脒	64	256	32, 256	16~>256
	头孢拉定	8	16	8	4~>256
	头孢西酮	8	32	2	1~>256
ESBLs 阴性 其他克雷伯菌 (51)	头孢噻吩	4	128	4	1~>256
	头孢呋辛	2	8	2	0.5~>256
	头孢孟多	1	16	1	0.25~>256
	头孢替安	0.25	2	0.25	0.062~>256
	五水头孢唑林	4	>256	4	4~>256
	头孢硫脒	32	>256	32	16~>256
	头孢拉定	32	>256	16	2~>256
	头孢西酮	8	256	4, 8	4~>256
	头孢噻吩	4	>256	4	4~>256
	头孢呋辛	1	>256	1	0.5~>256
奇异变形菌 (50)	头孢孟多	1	256	0.5	0.5~>256
	头孢替安	0.25	256	0.25	0.125~>256
	五水头孢唑林	2	16	1	0.016~128
	头孢硫脒	4	64	1	0.016~256
	头孢拉定	32	>256	>256	1~>256
	头孢西酮	1	16	1	0.031~64
	头孢噻吩	2	64	1	0.031~256
	头孢呋辛	1	32	1	0.016~128
	头孢孟多	1	32	1	0.031~128
	头孢替安	4	64	4	0.031~256
流感嗜血菌 (81)	五水头孢唑林	0.5	1	0.5	0.125~4
	头孢硫脒	2	16	0.5	0.5~64
	头孢拉定	16	32	16	8~256
副流感嗜血菌 (31)	五水头孢唑林	0.5	1	0.5	0.125~4
	头孢硫脒	2	16	0.5	0.5~64
	头孢拉定	16	32	16	8~256

续表 1

菌种 (菌株数量)	抗菌药物	MIC (mg/L)			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 众数	MIC 范围
副流感嗜血菌 (31)	头孢西酮	1	2	1	0.25~16
	头孢噻吩	0.5	2	0.5	0.25~64
	头孢呋辛	0.25	4	0.25	0.125~16
	头孢孟多	1	2	2	0.125~8
	头孢替安	1	4	1	0.25~32
卡他莫拉菌 (29)	五水头孢唑林	4	4	4	0.125~4
	头孢硫脒	2	2	2	0.25~32
	头孢拉定	2	64	2	1~128
	头孢西酮	4	8	4	0.016~8
	头孢噻吩	4	8	4	1~16
	头孢呋辛	1	4	1	0.25~16
	头孢孟多	2	8	2	0.5~8
	头孢替安	0.5	1	0.5	0.5~1

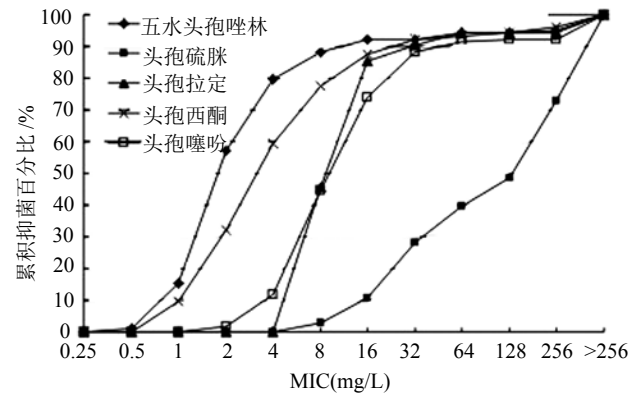


图 1 五水头孢唑林及其他第一代头孢菌素对 103 株 ESBLs 阴性大肠埃希菌的累积抑菌百分比

Fig. 1 Cumulative percentage of cefazolin pentahydrate and others first generation cephalosporin against 103 ESBLs-negative *Escherichia coli*

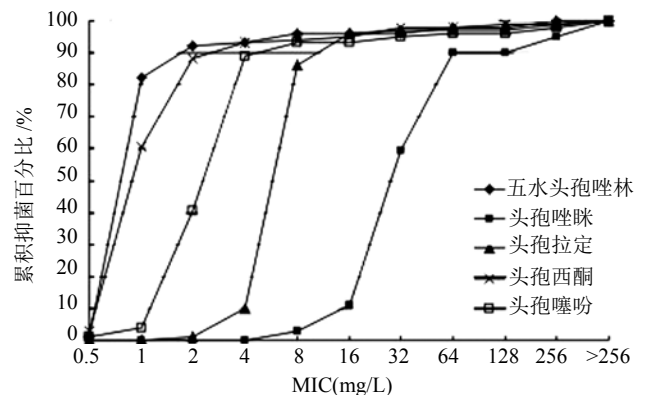


图 2 五水头孢唑林及其他第一代头孢菌素对 101 株 ESBLs 阴性肺炎克雷伯菌的累积抑菌百分比

Fig. 2 Cumulative percentage of cefazolin pentahydrate and others first generation cephalosporin against 101 ESBLs-negative *Klebsiella pneumoniae*

表 2 常用头孢菌素注射剂对临床分离革兰阳性菌 MIC 结果

Tab. 2 MIC of commonly used cephalosporin against Gram-positive cocci					
菌种 (菌株数量)	抗菌药物	MIC/(mg/L)			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC _{众数}	MIC _{范围}
MSSA (100)	五水头孢唑林	0.5	1	0.5	0.25~1
	头孢硫脒	0.5	1	0.5	0.125~1
	头孢拉定	4	8	1	0.125~2
	头孢西酮	0.25	0.5	0.25	0.125~1
	头孢噻吩	0.25	0.5	0.25	0.125~0.5
	头孢呋辛	1	1	1	0.25~2
	头孢孟多	1	1	1	0.125~2
	头孢替安	0.5	1	1	0.25~1
	五水头孢唑林	0.25	0.5	0.25	0.25~0.5
	头孢硫脒	0.125	0.125	0.125	0.062~0.125
MSSE (29)	头孢拉定	2	2	2	0.5~4
	头孢西酮	0.125	0.25	0.125	0.062~0.25
	头孢噻吩	0.125	0.25	0.125	0.125~1
	头孢呋辛	0.25	0.5	0.25	0.125~1
	头孢孟多	0.25	0.25	0.25	0.125~0.5
	头孢替安	0.25	0.5	0.25	0.25~0.5
	五水头孢唑林	0.25	0.5	0.25	0.062~0.5
	头孢硫脒	0.125	0.25	0.125	0.031~0.25
	头孢拉定	1	2	1	0.031~2
	头孢西酮	0.125	0.25	0.25	0.031~0.5
MSCNS (29)	头孢噻吩	0.125	0.25	0.125	0.031~1
	头孢呋辛	0.5	1	0.25	0.062~4
	头孢孟多	0.25	0.25	0.25	0.031~0.5
	头孢替安	0.25	0.5	0.5	0.062~1
	五水头孢唑林	16	64	16	8~128
	头孢硫脒	1	2	1	1~16
	头孢拉定	32	64	32	32~256
	头孢西酮	16	32	16	4~128
	头孢噻吩	32	64	32	16~128
	头孢呋辛	256	>256	>256	4~>256
粪肠球菌 (20)	头孢孟多	32	64	32	32~128
	头孢替安	128	128	128	64~>256
	五水头孢唑林	>256	>256	>256	>256
	头孢硫脒	>256	>256	>256	>256
	头孢拉定	>256	>256	>256	>256
	头孢西酮	>256	>256	>256	>256
	头孢噻吩	>256	>256	>256	>256
	头孢呋辛	>256	>256	>256	>256
	头孢孟多	>256	>256	>256	>256
	头孢替安	>256	>256	>256	>256
屎肠球菌 (10)	五水头孢唑林	1	4	2	0.016~4
	头孢硫脒	0.5	1	0.5	0.016~2
	头孢拉定	64	256	256	0.062~>256
	五水头孢唑林	1	4	2	0.016~4
	头孢硫脒	0.5	1	0.5	0.016~2
	头孢拉定	64	256	256	0.062~>256
	五水头孢唑林	1	4	2	0.016~4
	头孢硫脒	0.5	1	0.5	0.016~2
	头孢拉定	64	256	256	0.062~>256
	五水头孢唑林	1	4	2	0.016~4

续表 2

菌种 (菌株数量)	抗菌药物	MIC/(mg/L)			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC _{众数}	MIC _{范围}
肺炎链球菌 (105)	头孢西酮	0.5	1	0.5	0.016~2
	头孢噻吩	2	8	4	0.016~16
	头孢呋辛	4	16	4	0.008~16
	头孢孟多	2	8	8	0.016~16
	头孢替安	2	4	4	0.016~8

试药物均无抗菌活性。对于肺炎链球菌,整体来看,抗菌活性为第一代头孢菌素>第二代头孢菌素,但第一代头孢菌素中头孢拉定作用较差。所测药物中,五水头孢唑林、头孢硫脒、头孢西酮和头孢替安对肺炎链球菌抗菌作用较好。

3.3 厌氧菌 MIC 结果

消化链球菌属革兰阳性菌,其 MIC 结果见表 3。第一代头孢菌素抗菌作用优于第二代头孢菌素。但第一代头孢菌素中的头孢拉定和第二代中的头孢替安作用较弱。五水头孢唑林、头孢硫脒、头孢西酮、头孢噻吩和头孢孟多均对消化链球菌具有较好抗菌活性, MIC₉₀ 值≤ 2mg/L。

4 讨论

虽然头孢菌素类抗菌药物发展至今,已扩展到第五代,但由于其每一代药物独具特色,早期的第一、二代头孢菌素并未淘汰,目前仍是临床控制多数常见感染的有效药。本研究也表明,大多数第一代头孢菌素较第二代头孢菌素对革兰阳性菌具有更好抗菌活性。而第二代头孢菌素由于对革兰阴性菌所产 β-内酰胺酶比第一代更稳定,因此对单纯产广谱酶、头孢菌素酶的细菌更敏感。即便同类药物,不同品种也可表现出较大差异,有些针对革兰阳性或阴性菌表现较强抗菌活性,但反之则弱,如:头孢硫脒等;有些对

表 3 常用头孢菌素注射剂对临床分离厌氧革兰阳性菌 MIC 结果

Tab. 3 MIC of commonly used cephalosporin against anaerobes

菌种 (菌株数量)	抗菌药物	MIC/(mg/L)			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC _{众数}	MIC _{范围}

革兰阳性或阴性菌表现出均衡的抗菌作用, 如: 五水头孢唑林、头孢西酮等。前者适合病原菌明确时的治疗, 而后者更适合经验用药。

五水头孢唑林是 1 个钠离子、2 个头孢唑林分子、4 个水分子螯合形成的隧道式空腔结构^[3]。其优点为将活泼的硫原子包裹在空腔中, 克服了头孢唑林化学性质不够稳定的问题, 更好地控制药品质量, 保障用药安全。已有文献报道其稳定性优于头孢唑林^[3-4]。五水头孢唑林水解后, 发挥抗菌作用的即头孢唑林, 因而其体外研究可以参考头孢唑林标准。

我所于 2009 年也曾开展过五水头孢唑林的体外抗菌活性监测, 时隔 8 年后再次进行监测^[5], 对比两次结果: 五水头孢唑林仍保持着第一代头孢菌素对革兰阳性菌抗菌作用强的特点, 同时对革兰阴性菌也有很好抗菌作用, 可作为呼吸、泌尿、皮肤软组织等多种系统感染的治疗及外科围手术期预防用药。

国外近期的体外活性研究显示^[6], 头孢唑林对 MSSA 的 MIC₅₀、MIC₉₀ 值均为 0.5mg/L, MIC 范围 0.25~0.5mg/L, 与本研究结果基本一致。此外, 有关头孢唑林的较新报道还涉及与达托霉素联合对抗达托霉素不敏感金黄色葡萄球菌^[7], 以及一些临床回顾性研究证实对于 MSSA 所致感染, 其临床疗效与耐酶青霉素类相同^[8-9]。

参考文献

- [1] 李家泰主编. 临床药理学[M]. 第3版. 北京: 人民出版社, 2007: 932-966.
- [2] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[M]. 27th edition. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
- [3] 陈宁, 申劲锋, 刘光荣. 一种新型螯合结构五水头孢唑林钠的长期稳定性考察[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(1): 45-47.
- [4] 姜衍, 初阳, 罗铁凡, 等. 五水头孢唑林钠稳定性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(10): 939-942.
- [5] 李耘, 吕媛, 刘健, 等. 五水头孢唑林体外抗菌作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(4): 316-321.
- [6] Sweeney D, Shinabarger D L, Arhin F F, *et al.* Comparative *in vitro* activity of oritavancin and other agents against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 87(2): 121-128.
- [7] Smith J R, Arya A, Yim J, *et al.* Datomycin in combination with ceftolozane-tazobactam or cefazolin against datomycin-susceptible and nonsusceptible *Staphylococcus aureus* in an *in vitro*, hollow-fiber model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(7): 3970-3975.
- [8] Monogue M L, Ortwine J K, Wei W, *et al.* Nafcillin versus cefazolin for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia[J/OL]. *J Infect Public Health*, 2018, 8(5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29526442>.
- [9] Davis J S, Turnidge J, and Tong S Y C. A large retrospective cohort study of cefazolin compared with flucloxacillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia [J/OL]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 27(2). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857918300517?via%3Dihvb>.