

甲硝唑—金霉素复合剂体外药效学的研究

汪波 郭建青 陈莉丽¹ 严杰² (浙江省舟山市普陀区人民医院, 普陀 316100)

摘要 甲硝唑—金霉素复合剂体外抗革兰氏阴性需氧菌的作用较林可霉素为弱, 但抑制革兰氏阴性需氧菌的效果却优于林可霉素。该复合剂对革兰氏阳性厌氧菌的抑菌效果明显优于林可霉素和甲硝唑, 表明对此类细菌有协同抗菌作用。甲硝唑—金霉素复合剂抗革兰氏阴性厌氧菌的作用亦较林可霉素为强。1:1、1:3和1:6 (甲硝唑:金霉素, W/W)的复合剂中以1:3的抗菌效果最好。实验结果表明, 甲硝唑—金霉素复合剂(1:3, W/W)可用于制备药膜, 用于治疗口腔溃疡等疾病。

关键词 甲硝唑 金霉素 药效学

材料与方法

1 药物 甲硝唑由武汉制药厂生产, 批号910581, 含量98.5%(W/W)。盐酸金霉素由福州抗生素总厂生产, 批号931001, 金霉素含量93.4%(W/W)。盐酸林可霉素由湖北制药厂生产, 批号9307107, 林可霉素含量88.1%(W/W)。各种药物均用pH7.0, 0.01M的PB稀释至所需浓度, 过滤除菌。

2 菌株 近期从口腔或其它部位感染性病灶中分离获得需氧和厌氧菌各208株(表1)。金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、大肠杆菌 ATCC 25922、脆弱类杆菌 ATCC 25285和产黑素类杆菌 ATCC25845为质控菌株。需氧菌采用MH培养基, 厌氧菌采用牛心脑浸液血琼脂培养基。

3 MIC的测定 采用平皿2倍稀释法。实验分组①甲硝唑, ②金霉素, ③甲硝唑:金霉素(1:1), ④甲硝唑:金霉素(1:3), ⑤甲硝唑:金霉素(1:6), ⑥林可霉素。培养基中各药物终浓度分别为0.03、0.06、0.12、0.25、1、2、4、8、16、32、64、128和256 $\mu\text{g/ml}$ 。所用需氧菌菌液浓度为 $1 \times 10^6/\text{ml}$, 厌氧菌则为 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 。接种后需氧菌37°C培养24小时, 厌氧菌37°C厌氧培养48 h。观察结果并计算MIC₅₀和MIC₉₀。

表1 用于MIC测定的416株细菌的分类

需氧菌菌种	株数	厌氧菌菌种	株数
金黄色葡萄球菌	50	产黑素类杆菌	39
表皮葡萄球菌	10	牙龈卟啉菌	28
乙型溶血性链球菌	20	不解糖类杆菌	18
肺炎克雷伯氏菌	16	脆弱类杆菌	24
大肠埃希氏菌	40	具核梭杆菌	19
铜绿假单胞菌	32	衣氏放线菌	13
普通变形杆菌	14	梅氏放线菌	7
奇异变形杆菌	6	迟级真杆菌	6
伤寒杆菌	10	粘性真杆菌	4
乙副伤寒杆菌	4	厌氧消化链球菌	15
猪霍乱沙门氏菌	6	不解糖消化链球菌	10
		大消化链球菌	6
		小消化链球菌	6
		产生消化链球菌	3
		小韦荣球菌	10

2 结果

2.1 需氧菌的MIC测定结果 见表2。

2.2 厌氧菌的MIC测定结果 见表3。

3 讨论

实验结果表明, 甲硝唑—金霉素复合剂(1:3)对革兰氏阳性和阴性需氧菌或厌氧菌的MIC₉₀分别为8~32、8~64、4~16和4~8 $\mu\text{g/ml}$, 林可

¹ 浙江医科大学附属二院口腔科

² 浙江医科大学微生物学教研室

表 2 208株需氧菌的 MIC 测定结果

菌 种 (株 数)	抗菌药物(比例)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		范 围	50%	90%
葡萄球菌(60)	甲 硝 唑		>256	>256
	金 霉 素	0.25~64	4	16
	甲硝唑:金霉素(1:6)	1~128	4	16
	甲硝唑:金霉素(1:3)	1~128	8	32
	甲硝唑:金霉素(1:1)	2~256	8	32
	林可霉素	0.5~64	4	16
链 球 菌(20)	甲 硝 唑		>256	>256
	金 霉 素	0.25~32	2	8
	甲硝唑:金霉素(1:6)	0.25~32	2	8
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.5~32	2	8
	甲硝唑:金霉素(1:1)	0.5~64	2	16
	林可霉素	0.06~32	1	8
肺炎克雷伯氏菌(16)	甲 硝 唑		>256	>256
	金 霉 素	0.25~64	4	8
	甲硝唑:金霉素(1:6)	0.25~64	4	8
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.25~64	4	16
	甲硝唑:金霉素(1:1)	1~256	8	32
	林可霉素	4~256	32	256
大肠杆菌(40)	甲 硝 唑		>256	>256
	金 霉 素	0.25~64	2	8
	甲硝唑:金霉素(1:6)	0.5~64	4	8
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.5~64	4	8
	甲硝唑:金霉素(1:1)	0.5~64	8	16
	林可霉素	2~128	16	256
变形杆菌(20)	甲 硝 唑		>256	>256
	金 霉 素	0.5~64	4	16
	甲硝唑:金霉素(1:6)	1~128	8	32
	甲硝唑:金霉素(1:3)	2~128	8	32
	甲硝唑:金霉素(1:1)	2~256	16	64
	林可霉素	8~256	64	256
沙 门 氏 菌(20)	甲 硝 唑		>256	>256
	金 霉 素	0.06~16	2	8
	甲硝唑:金霉素(1:6)	0.5~64	4	16
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.5~64	4	16
	甲硝唑:金霉素(1:1)	1~128	8	64
	林可霉素	4~256	16	128
铜绿假单胞菌(32)	甲 硝 唑		>256	>256
	金 霉 素	0.25~128	8	64
	甲硝唑:金霉素(1:6)	2~>256	16	64
	甲硝唑:金霉素(1:3)	2~>256	16	64
	甲硝唑:金霉素(1:1)	4~>256	32	128
	林可霉素	4~>256	64	>256

霉素则分别为8~16、128~>256、8~64和128~>256 $\mu\text{g/ml}$ 。因此,该复合剂除抗革兰氏阳性需

氧菌的作用略逊于林可霉素外,对其余三类细菌均有明显较林可霉素为强的抗菌效果。

表3 208株无芽胞厌氧菌的MIC测定结果

菌种(株数)	抗菌药物(比例)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		范 围	50%	90%
类杆菌(109)	甲硝唑	0.06~16	0.5	8
	金霉素	0.5~256	16	256
	甲硝唑:金霉素(1:6)	0.5~256	8	32
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.12~32	1	8
	甲硝唑:金霉素(1:1)	0.12~32	1	8
	林可霉素	1~>256	32	>256
具核梭杆菌(19)	甲硝唑	0.06~8	0.5	4
	金霉素	0.12~64	4	32
	甲硝唑:金霉素(1:6)	1~64	8	16
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.06~8	0.5	4
	甲硝唑:金霉素(1:1)	0.12~32	0.5	8
	林可霉素	0.5~256	4	32
小韦荣球菌(10)	甲硝唑	0.03~4	0.25	1
	金霉素	0.12~64	2	16
	甲硝唑:金霉素(1:6)	0.12~64	2	16
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.06~16	1	4
	甲硝唑:金霉素(1:1)	0.06~32	1	8
	林可霉素	1~256	8	32
放线菌(23)	甲硝唑	0.12~128	4	16
	金霉素	0.5~128	4	32
	甲硝唑:金霉素(1:6)	0.25~64	2	8
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.06~32	0.5	8
	甲硝唑:金霉素(1:1)	0.06~32	0.5	4
	林可霉素	0.5~64	4	16
真杆菌(19)	甲硝唑	0.03~16	0.5	8
	金霉素	0.06~32	2	8
	甲硝唑:金霉素(1:6)	0.06~16	1	8
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.03~16	0.5	4
	甲硝唑:金霉素(1:1)	0.03~8	0.5	4
	林可霉素	0.06~32	2	8
消化链球菌(40)	甲硝唑	1~128	8	32
	金霉素	0.5~128	8	64
	甲硝唑:金霉素(1:6)	0.25~64	2	16
	甲硝唑:金霉素(1:3)	0.12~32	2	16
	甲硝唑:金霉素(1:1)	0.12~32	2	16
	林可霉素	1~128	8	64

甲硝唑和金霉素抑制革兰氏阳性厌氧菌的效果均较差(MIC_{90} 分别为8~32和8~64 $\mu\text{g/ml}$),但两者1:3的复合剂的 MIC_{90} 却为4~16 $\mu\text{g/ml}$,提示两药合用时可能具有协同抗菌作用。实验中还

发现,甲硝唑无体外抗需氧菌作用,金霉素对厌氧菌抑制效果也较差,但合用后则对各类细菌均有较强的抗菌作用,且以1:3的复合剂效果最好。

收稿日期:1994-12-02