

β -内酰胺酶抑制剂的研究进展

胡宗礼 朱铨英

(第二军医大学基础部药理教研室 上海 200433)

当今,在国内外临床细菌的耐药性普遍困扰着医生与患者,对感染性疾病,特别是危重感染构成威胁。 β -内酰胺类(β -LA)抗生素是临床上应用最广泛的一类抗生素,因细菌产生耐药性而往往导致治疗失败。尤其是耐甲氧苯青霉素金葡菌(MRSA),对其它 β -LA(包括第三代头孢菌素)均不敏感必须用万古霉素或去甲万古霉素才有效,产生 β -内酰胺酶(β -LAA)-是细菌对 β -LA产生耐药性的重要机制之一, β -内酰胺酶抑制剂(β -LAAI)与 β -LA联合应用,使耐药菌对 β -LA仍然敏感,协同产生抗菌作用,扩大了 β -LA的应用。

一、 β -内酰胺酶及细菌耐药性

细菌产生的 β -LAA已分离出多种,包括青霉素酶(Pcase) I~VI型,头孢菌素酶,头孢吡辛酶,厌氧菌酶及广谱酶等。 G^+ 菌以金葡菌产生的Pcase最为重要, G^- 菌的产生的 β -LAA有染色体和质粒介导酶两种,近年陆续分离出质粒酶近30余种,其中以TEM-1最常见。Deguchi K等自1992.8-1993.2从门诊病人分离出的细菌显示,金葡菌产生Pcase达96%,其中MRSA占12%,大肠杆菌和奇异变形杆菌都100%产生 β -LAA,流感杆菌12%,淋球菌占16%,耐青霉素类(PCs)及头孢菌素类(CEPs)肺炎双球菌占22%,并有可能逐年增加^[1]。从184例产后子宫内膜炎病人分离出细菌278株,其中 β -LAA菌149株(占54%),包括大肠杆菌22/41(54%),类杆菌66/68(97%),表皮葡萄球菌15/42(36%)^[2]。总之,厌氧菌 β -LAA产生率

最高(94/102,93%),其次是革兰氏阴性菌(34/84,40%),革兰氏阳性菌(21/39,23%)^[3]。

细菌产生 β -LAA,水解 β -LA,使之失去抗菌活性,因而对 β -LA产生耐药性。

二、 β -内酰胺酶抑制剂

自1981年克拉维酸(Clavuanic acid, CLA)开始应用于临床,其它的 β -LAAI也得到发展,扩大了 β -LA的抗菌谱及抗菌作用。目前处于临床或临床前研究阶段的 β -LAAI主要有,克拉维酸、青霉烷砜(sulbactam, SUL)、他唑巴坦(tazobactam, TAZ)、卤化青霉烷酸类溴巴坦(brobactam)和6- β -碘-青霉烷酸、BRL₄₂₇₁₅及最近合成的磺酰胺青霉烷砜类。Nishihata T等报道,高浓度氯林可霉素(50 μ g/ml)可抑制细菌 β -LAA的生物合成,但对细菌的生长影响不明显^[4]。

有研究表明^[6],CLA对35个质粒介导的 β -LAA中的32个酶有抑制作用,比SUL强。对 G^- 菌质粒介导的TEM-1和SHV-1酶的抑制作用,CLA比SUL分别强60倍和580倍。对常规谱酶和广谱酶,CLA比SUL分别强20倍和14倍以上。TAZ对这两组酶也比SUL强,与CLA无明显差异。对三个厌氧菌(多形菌、梭形菌、梭状芽胞杆菌)产生的 β -LAA的抑制作用,TAZ比CLA、SUL强,CLA、SUL降低多形杆菌 β -LAA活性比对梭状芽胞杆菌、梭形菌强。另外,TAZ、CLA、SUL对假单胞菌产生的 β -LAA均有强大抑制作用。与SUL、CLA相比,TAZ对多种 β -LAA亲和力最高。BRL₄₂₇₁₅抗各种 β -LAA

(除 N 型 Pcase 及克雷伯菌属 K, *Oxytoca* 产生的氧亚胺头孢菌素酶外)的 IC_{50} 小于 CLA。最近合成的磺酰胺青霉素类,去除 C3 酯保护基,可使 TEM β -LAA 迅速失活。

三、 β -LAAI 的作用及应用

β -LAAI 本身抗菌活性很弱,主要与 β -LA 合用,通过抑制 β -LAA 保护 β -LA 不被 β -LAA 水解,加强其抗菌作用。

(一)青霉素(SUL)

SUL 对金葡菌和多数 G⁻杆菌产生的 β -LAA 有很强的不可逆抑制作用,对 Richmond I、II、IV、V 型 β -LAA 抑制作用极强,但对染色体介导的 I 型 β -LAA 无作用。常与氨苄西林、头孢哌酮合用。

1. 氨苄西林/青霉素(ampicillin/sulbactam)

Hardin TC 等报道^[6],在血液透析维持的慢性肾衰病人,氨苄西林/青霉素(A-S)和替卡西林/克拉维酸(T-C)对非产生 β -LAA 金葡菌和大肠杆菌的活性相同,对产生 β -LAA 金葡菌,A-S 比 T-C 强,对产生 β -LAA 大肠杆菌,A-S 和 T-C 均无作用。氨苄西林 8 μ g/ml 时,分离的 2343 株肠杆菌科细菌 49.6% 被抑制,加入 SUL 抑制 69.3%,加入 TAZ 或 CAL 抑制 81%,青霉素可使氨苄西林对这些菌的 MIC 降低 4 倍或更多^[7]。并且青霉素增强氨苄西林抗产 β -LAA (I-VI 型)需氧菌(肠杆菌科细菌,流感杆菌,葡萄球菌)及厌氧菌(脆弱类杆菌)的活性,对产 I 型 β -LAA 绿脓杆菌,肠杆菌科细菌,沙雷菌则无抑制作用。与头孢曲松相比,高剂量 A-S(500-500mg/kg/d)在脑脊液可达到较高浓度,但对产 K-1 酶大肠杆菌仅中等抗菌活性,与低剂量头孢曲松(10mg/kg/d)相似^[5]。分枝杆菌(结核,麻风)对许多药物耐受,特别是伴有 AIDS 时,产生 β -LAA 而对 β -LA 不敏感。离体研究表明,A-S 对分枝杆菌感染相当有效,能抑制分枝杆菌(包括结核杆菌 H37Rv)的生长,比阿莫西林/克拉维酸、哌拉

西林/他唑巴坦活性高^[8]。

对 MRSA, A-S 比氨苄西林强 80 倍 (IC_{50} 分别为 25 和 2017),合用可降低耐 β -LA 金葡菌引起伤口感染的危险性^[9]。A-S 低剂量(200mg/kg/d)治疗产 β -LAA 耐庆大霉素肠球菌感染的心内膜炎 3~7d,与万古霉素(150mg/kg/d)疗效相等,但高剂量(400mg/kg/d)治疗 7d 与万古霉素相比,抑制细菌效价明显增强^[10]。Baddour LN 等报道,195 例淋球菌感染病人,随机接受 A-S 加丙磺舒(98 例)和头孢三嗪(97 例)治疗,分别治愈 93 例(94.9%)和 96 例(99%),其中 21 例产 Pcase 淋球菌(10.8%)感染病人,用 A-S 加丙磺舒(9 例)和头孢三嗪(12 例)均得到根治,认为 A-S 加丙磺舒可作为单剂治疗非复杂性淋病。Nicoletti G 等报道,从 19 例中耳炎和 22 例急、慢性鼻窦炎患者分离出产 β -LAA 菌分别占 50% 和 44%,离体研究显示:多数菌在治疗范围之内,对 A-S 100% 敏感;在体研究显示,中耳炎患者 63% 治愈,26% 改善,5% 无效(1 例未完成治疗),鼻窦炎患者 55% 治愈,45% 改善,认为 A-S 对耳、鼻、喉感染有效^[11]。A-S(16/8 μ g/ml)治疗 2550 例下呼吸道感染病人,90% 的金葡菌,流感杆菌,克雷伯菌,大肠杆菌被抑制;80% 的病人有效,副作用低于 1%。一项多中心研究中,下呼吸道感染(44 例),尿道感染(80 例),下呼吸道感染患者分离菌 36 株,84% 对 A-S 敏感,16% 耐药;尿道感染患者分离菌 64 株,80% 对 A-S 敏感,20% 耐药,在下呼吸道感染,A-S 治愈 32 例(72.72%),改善 8 例(18.18%),总有效率为 90.9%。

(1)Unasyn(优立新)

是氨苄西林与青霉素组成的联合制剂。36 例泌尿科炎症患者,用 Unasyn 6-9g/d 治疗 7-10d,22 例急性肾盂肾炎有效率达 95%,6 例急性附睾炎疗效显著,急性前列腺炎和慢性肾感染病人有改善。Sechser T 等用 Unasyn 治疗 16 例中度或严重手术和泌尿生

殖道感染患者,治愈率达 69%,改善 19%,12%无效,总之,Unasyn 是一个用于治疗感染的合成药,对 G⁺菌和 G⁻菌是一个高效联合制剂,对医院内感染安全、有效,特别是对产 β-LAA 耐氨苄西林菌的感染,并且也是一个手术前或内窥镜检查预防用药,是青霉素族中一个抑制 β-LAA 的广谱抗生素,保护氨苄西林对抗耐药菌^[12]。

(2)舒他西林(Sultamicillin, SBPTC)

为氨苄西林与青霉素双酯的甲苯磺盐的联合制剂,SBPTC 对多数产 β-LAA 菌(金葡菌、化脓葡萄球菌、肺炎双球菌、大肠杆菌、奇异变形杆菌、流感杆菌、淋球菌)有强大抗菌作用,144 例急性中耳炎患者,随机接受 SBPTC(96 例)和阿莫西林/克拉维酸(48)例,治疗 10d 和 30d,两组疗效无明显差异,且 SBPTC 安全。Chan KH 等认为,对持续、反复的慢性中耳炎急性发作可选用 SBPTC,并且在 90 年代,SBPTC 是治疗一般感染(呼吸道、耳、尿道、皮肤、软组织、妇产科感染)有效的抗菌素^[1]。

2. 头孢哌酮/青霉素(又名舒哌酮, sulperazone)

有研究表明,产生 β-LAA 的固有菌(流感杆菌、肺炎链球菌)是群体获得性呼吸道感染(LRTI)直接致病因素之一,与其它抗生素相比,舒哌酮在痰液中稳定^[13]。MRSA 在离体使头孢哌酮失活,在体兔主动脉心内膜炎模型,对产生 β-LAA 金葡菌(对甲氧苄西林敏感),青霉素增加头孢哌酮的抗菌活性^[14]。110 株分离菌,β-LAA 阳性率为 40.9%,舒哌酮比头孢哌酮抗菌活性强,特别是对产生 β-LAA 菌^[15]。青霉素 8μg/ml 时,头孢哌酮对耐 β-LA 大肠杆菌、绿脓杆菌的 MIC 至少减小 4 倍^[4]。在离体,耐头孢哌酮的 G⁻菌(包括绿脓杆菌)对舒哌酮敏感,且敏感菌对舒哌酮的敏感性增加,认为舒哌酮可作为治疗医院内 G⁻需氧菌感染的备选药物。在环磷酰胺诱导的粒细胞减少小鼠感

染(β-LAA 耐头孢哌酮绿脓杆菌和大肠杆菌介导)模型,青霉素明显增强头孢哌酮的疗效。认为舒哌酮治疗耐头孢哌酮的 G⁻菌(包括绿脓杆菌)感染是有希望的^[16]。另外,舒哌酮对抗葡萄球菌、绿脓杆菌、肠杆菌科细菌、肠球菌、肺炎球菌的活性增加。增加头孢哌酮浓度,并加入青霉素,对产 β-LAA 葡萄球菌,肠杆菌科细菌作用也增强。

3. 其它

在青霉素存在时,甲氧苄西林和羟氨苄西林对抗金葡菌的 MICs 明显降低^[17]。10mg/L 青霉素使头孢匹罗对抗 MRSA 的 IC₅₀降低 4 倍之多。头孢噻吩、头孢唑啉、头孢尼西、头孢孟多与青霉素合用抗菌活性增强,而头孢西丁、cefmetazol 与青霉素合用对产 β-LAA 菌没有明显增强,对非产 β-LAA 菌仅轻度增加。

(二)克拉维酸(CLA)

CLA 对金葡菌及广泛存在于肠杆菌科细菌、流感杆菌质粒介导的 β-LAA 有强大的抑制作用,对肺炎杆菌、奇异变形杆菌、普通变形及脆弱类杆菌等染色体介导的 β-LAA 有快速抑制作用,对沙雷菌、肠杆菌属、绿脓杆菌等染色体介导的 β-LAA 抑制活性差。常与阿莫西林、替卡西林合用。

1. 阿莫西林/克拉维酸(又名奥格门丁, augmentin)

奥格门丁对离体大肠杆菌质粒介导的 β-LAA 无活性,但对奇异变形杆菌的 TEM-2 敏感。对耐阿莫西林、氨苄西林、替卡西林的 *Campylobacter. coli* 菌,克拉维酸(0.25μg/ml)降低阿莫西林的 MIC^[18]。此联合剂主要用于产酶金葡菌、表葡菌及肠球菌感染,对肠杆菌科细菌、流感杆菌、脆弱类杆菌也有较强的活性,但不适用于 MRSA、肠杆菌属、假单胞菌属所致的感染,对敏感菌所致的尿路感染,呼吸道感染,皮肤/软组织感染,妇产科,眼科,耳鼻喉科,口腔科感染及淋球菌尿道感染疗效显著。

2. 替卡西林/克拉维酸(又名泰门丁, ticlofenin)

克拉维酸可加强替卡西林对产 β -LAA 需氧菌(包括肠杆菌科细菌, 流感杆菌, 葡萄球菌)及厌氧菌(脆弱类杆菌)的抗菌作用, 对产 I 型 β -LAA 的绿脓杆菌、肠杆菌科细菌、沙雷菌则无抑制作用。对医院内感染有效, 且费用低。对产 β -LAA 金葡菌的作用不如 A-S, 对产 β -LAA 大肠杆菌无作用^[6]。适应症与奥格门丁相似, 但不适用于耐替卡西林的假单胞菌属和肠杆菌属的感染。

(三)他巴唑坦(TAZ)

可加强酶不稳定 β -LA 对抗产 β -LAA 金葡菌、流感杆菌等活性, 降低许多肠杆菌科细菌和类杆菌属的 MICs, 对大肠杆菌 IRT-3 抑制作用比对 TEM-1 的抑制作用弱^[3], 对绿脓杆菌抗菌活性加强甚少。常与哌拉西林合用。

对产 TEM-1 β -LAA 大肠杆菌, 与氨苄西林/青霉素、阿莫西林/克拉维酸相比, 哌拉西林/他巴唑坦是最强的, 但对产 OXA-1 酶菌作用较低。哌拉西林和哌拉西林/他巴唑坦对所有染色体介导 β -LAA 的细菌有抑制作用。在厌氧菌, 多种 β -LA 与 TAZ 联合, 哌拉西林/他巴唑坦或哌拉西林/青霉素对所有脆弱类杆菌有抑制作用, TAZ、SUL(浓度为 2.4mg/L 时)活性相似, 浓度为 8mg/L 时, 哌拉西林/他巴唑坦比哌拉西林/青霉素更强。当 TAZ 与哌拉西林或替卡西林合用, 显示强大的抗 G^+ 或 G^- 厌氧菌作用, 且哌拉西林/他巴唑坦是最强的联合^[19]。哌拉西林/他巴唑坦对抗产 Pcase 金葡菌, 产 TEM-1 和 TEM-2 大肠杆菌和产 I 型 β -LAA 大肠杆菌、沙雷菌的活性增加。对产 β -LAA 的克雷伯菌属(*K. oxytoca*)无明显协同作用。

(四)溴巴坦和 6- β -碘青霉素

属卤化青霉素类, 为 TEM 酶的强抑制剂, 对 SHV 酶和 K1 酶有中等活性, 对

OXA 或 P99 则无作用。溴巴坦抑制染色体介导的头孢菌酶的作用较差, 但仍比 CLA 强 8-50 倍。有资料表明, 卤化青霉素/氨苄西林(1:1)可使氨苄西林对 TEM 阳性大肠杆菌、流感杆菌的 MIC 降低 16—128 倍, 对脆弱类杆菌的 MIC 降低更多。对 β -LAA 阳性金葡菌、淋球菌、多数克雷伯菌属等产生协同抗菌作用, 对绿脓杆菌则无此现象。

(五)BRL₄₂₇₁₅

对 G^- 菌产生的 β -LAA 有强抑制作用, 13 个 β -LA(6 个 CEPs, 6 个 PCs, 1 个单酰胺类)与 BRL₄₂₇₁₅ 合用比 CLA, SUL, TAZ 强, 并增加 β -LA 对抗产 Richmond & Sykes I 型 β -LAA 菌的作用^[20]。在所检测的抑制剂(CLA、SUL、TAZ、BRL₄₂₇₁₅)之间, BRL₄₂₇₁₅ 与氨苄西林、哌拉西林、头孢哌酮、头孢噻吩合用, 对各种产 I、II、III、V 型 Pcase 菌及产头孢菌素酶、氧亚胺头孢菌素酶的克雷伯菌属(除 *K. oxytoca* 外)协同作用最佳。而 CLA 与上述药物合用则对产 IV 型 Pcase 菌及产氧亚胺头孢菌素酶的 *K. oxytoca* 协同作用最佳。对 6 种耐哌拉西林菌, 哌拉西林/BRL₄₂₇₁₅ 的抗菌活性高于哌拉西林/克拉维酸。

参考文献

- [1] Deguchi K, Yokota N, Koguchi M, et al. Antimicrobial activities of sultamicillin against clinical isolates obtained from out patients, *Jap J Antibio*. 1993, 46: 781~33
- [2] Martens MG, Faro S, Maccato M, Hammill HA, Riddle G. Prevalence of beta-lactamase enzyme production in bacteria isolated from women with postpartum endometritis. *J Reprod Med*. 1993, 38: 795~8
- [3] Blazquez J, Baquero MR, Ganton R, Alos I, Baquero F. Characterization of a new TEM-type beta-lactamase resistant to clavulanate, sulbactam, and tazobactam in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993, 37: 2059~63
- [4] Nishihata T, KUNIEDA s, Nakahama C, Soejima R. Inhibitory effect of clindamycin on production of beta-lactamase in beta-lactam resistant bacteria. *Biol Pharm Bull*. 1994, 17: 715~20
- [5] Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ, Knowles DJ.

- Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994, 38: 767~72
- [6] Haedin TC, Butler SC, Ross S, Wakeford JH, Jorgensen JH. Comparison of ampicillin-sulbactam and ticarcillin-clavulanic acid in patients with chronic renal failure; effects of differential pharmacokinetics on serum bactericidal activity. *Pharmacotherapy.* 1994, 14: 147~52
- [7] Pfaller M, Barry A, Fuchs P, Gerlach E, Hardy D, McLaughlin J. Relative efficacy of tazobactam sulbactam, and clavulanic acid in enhancing the potency of ampicillin against clinical isolate of *Enterobacteriaceae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993 12: 200~5
- [8] Prabhakaran K, Harris Eb, Randhawa B, Adams LB, Williams DL, Hastings RC. Use of beta-lactam/beta-lactamase-inhibitor combinations as antimycobacterial agents. *Microbios.* 1993, 76: 251~61
- [9] Kernodle DS, Kaiser AB. Efficacy of prophylaxis with beta-lactams and beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations against wound infection by methicillin-resistant and borderline-susceptible *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993, 37: 702~7
- [10] Lavoie SR, Wong ES, Coudron PE, Williams DS, Markowitz SM. Comparison of ampicillin-sulbactam with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to a beta-lactamase-producing, highly gentamicin-resistant isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993, 37: 1447~51
- [11] Nicoletti G, Speciale A, Caccamo F, Raso F. Sulbactam /ampicillin in the treatment of otitis and sinusitis. *J Int Med Res.* 1991, 19 Suppl : 29A~35A
- [12] Claussen DW. Unasyn (ampicillin sodium/sulbactam sodium). *Gastroenterol Nurs.* 1993, 16(1): 36~8
- [13] Deguchi K, Yokota N, Koguchi M, et al. Beta-lactamase activity in sputum of patients with community-acquired lower respiratory tract infections. *Jap J Antibiot.* 1994, 47: 161~9
- [14] Chambers HF, Fournier MA. Efficacy of cefoperazone in combination with sulbactam in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis in rabbits. *J Antimicrob Chemother.* 1993, 32: 453~8
- [15] Aksoy AM, Ozsan M, Ural O, Ekmen H. In vitro susceptibility to cefoperazone and sulbactam /cefoperazone combination of bacterial strains isolated from various patient materials. *Mikrobiyol Bul.* 1993, 27: 216~20
- [16] Chandrasekar PH, Sluchak JA. Therapy with cefoperazone plus sulbactam against disseminated infection due to cefoperazone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* in granulocytopenic mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993, 37: 1927~30
- [17] Valardo PE, Moutanari MP, Biavaso E, Ripa S, Santacroce F. Survey of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* for borderline susceptibility to antistaphylococcal penicillins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993, 12: 677; 82
- [18] Lachance N, Gaudreau C, Lamothe F, Turgeon F. Susceptibilities of beta-lactamase-positive and-negative strains of *Campylobacter coli* to beta-lactam agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993, 37: 1174~6
- [19] Dubreuil L, Sedallian A. Strict anaerobic bacteria: comparative study of various beta-lactam antibiotics in combination with tazobactam or sulbactam. *Pathol Biol Paris.* 1991, 39: 379~83
- [20] Piddock LJ, Jin YF, Yurner HL. Activity of 13 beta-lactam agents combined with BRL42175 against beta-lactamase producing gram-negative bacteria compared to combinations with clavulanic acid, tazobactam and sulbactam. *J Antimicrob Chemother.* 1993, 31(1): 89~103

《国外医学》药学分册 1996 年征订启事

《国外医学》药学分册为药学综合性信息刊物。主要报道国外在天然药、合成药等的药理学、药理学、药物分析、临床药理学和毒理学等方面的新进展、新技术和新成果。读者对象主要是从事药学的科技人员、临床医师和药师、制药工程技术人员、医药院校师生等。本刊通过邮局公开发行, 双月刊, 64 页, 每期订价 3.50 元。邮发代号 82-135, 欢迎广大读者到当地邮局订阅。