

夫西地酸联合抗生素抗菌作用的研究进展

徐丽丽¹, 时圣明², 李伟¹, 唐云¹, 刘桢宇¹, 陈春林^{1*}

1. 宜春学院 化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 夫西地酸是临床上治疗革兰阳性菌感染疾病高效安全的药物, 近年来关于该药与其他抗生素联合应用的作用效果已成为目前抗菌治疗关注的热点。通过查阅夫西地酸联合用药的体外抑菌实验和联合抗菌临床疗效评价的国内外研究, 对该类研究进行综述, 以期临床抗感染治疗提供一定的依据。

关键词: 夫西地酸; 联合用药; 抗菌效果

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)11-1427-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.11.029

Research progress on antibacterial function of fusidic acid combined with other antibiotics

XU Li-li¹, SHI Sheng-ming², LI Wei¹, TANG Yun¹, LIU Zhen-yu¹, CHEN Chun-lin¹

1. School of Chemical and Biomedical Engineering, Yichun University, Yichun 336000, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Fusidic acid is an effective and safety drug used for Gram-positive infective disease in clinic. It is focused on the action effects of fusidic acid combined with other antibiotics recent years. Many researches at home and abroad about antimicrobial tests *in vitro* and evaluation of clinical curative effect of fusidic acid combined with other antibiotics are collected, then the results of those researches are reviewed, in order to provide basis for clinical anti-infection therapy.

Key words: fusidic acid; drug combination; antibacterial effect

1962年, 丹麦利奥制药公司从脂球真菌中首次将夫西地酸提取出来, 随后被包括加拿大在内的23个国家批准应用于临床^[1]。夫西地酸是一个新型的窄谱抑菌剂, 主要用于革兰阳性菌感染, 对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、梭状芽胞杆菌均有较高的抗菌活性, 尤其是葡萄球菌引起的各种感染, 如败血症、肺炎、皮肤及软组织感染^[2]。其作用机制为抑制延长因子G(EF-G)的翻译而阻止核糖体移位, 从而抑制蛋白质合成^[3]。夫西地酸独特的抗菌机制减少了与其他抗生素交叉耐药性的发生。夫西地酸的耐药屏障低, 单药长期应用容易诱导耐药, 体外实验证明其易对金黄色葡萄球菌发生耐药^[4]。针对日趋严重的抗生素耐药问题, 临床上开始尝试

应用联合用药的方式减少细菌耐药性的产生, 提高夫西地酸的抗菌活性。

夫西地酸主要对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌高度敏感, 临床实验研究表明夫西地酸对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌引起的皮肤软组织感染的治愈率分别为91%~99%、75%~85%^[5]。文献报道夫西地酸单药治疗金黄色葡萄球菌引起的慢性骨髓炎的耐药率为15%, 而800多例金黄色葡萄球菌感染的患者应用夫西地酸联合治疗的耐药率仅为0.8%^[6]。目前研究主要围绕夫西地酸联合用药对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的抗菌作用。本文对夫西地酸联合其他抗生素的体外实验和体内临床研究进行综述, 以期临床合理用药提供一定的依据。

收稿日期: 2015-11-04

作者简介: 徐丽丽(1992—), 女, 江西赣州人, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药学。Tel: (0795)3201098 Email: xiaonier1992@163.com

*通信作者 陈春林, 讲师, 博士研究生, 研究方向为临床药学。Tel: (0795)3201098 E-mail: chen Chunlinyexy@163.com

1 体外研究

1.1 对金黄色葡萄球菌的抗菌作用

金黄色葡萄球菌为临床感染性疾病的常见致病菌,近年来该细菌的耐药率逐年增加,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)尤为严重。夫西地酸对金黄色葡萄球菌抗菌作用较强,但由于夫西地酸耐药屏障低,长期使用可能增加夫西地酸的耐药率。而研究发现夫西地酸联合其他抗生素能够减少其耐药率,因此夫西地酸联合其他抗生素抗菌的作用效果已成为国内外学者关注的热点^[7]。McGhee 等^[8]应用体外抑菌实验研究夫西地酸与阿米卡星、妥布霉素的抑菌效果,该研究从囊胞性纤维症患者中分离 MRSA,结果发现 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 夫西地酸与 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 妥布霉素联合培养 24 h 后对 MRSA 表现为协同作用,继续培养至 48 h,两药联合仍然具有较好的协同作用。另外有研究采用时间杀菌曲线方法验证了夫西地酸与利奈唑胺联合用药的抗菌效果,从时间杀菌曲线可知虽然夫西地酸与利奈唑胺联合应用对甲氧西林敏感葡萄球菌及 MRSA 表现为无关作用,但夫西地酸单用组培养至 24 h,细菌重新生长,即产生了耐药突变体,而夫西地酸与利奈唑胺联合可抑制耐药突变体产生^[9]。Drugeon 等^[10]同样应用时间杀菌曲线的研究方法,结果证明夫西地酸与庆大霉素、利福平、环丙沙星联用对金黄色葡萄球菌具有协同杀菌作用。另外一项研究同样评价了夫西地酸与利福平联合的抗菌效果,该项研究比较了夫西地酸与利福平联合应用对凝固酶阴性和凝固酶阳性金黄色葡萄球菌的不同作用效果,通过时间杀菌曲线证明两药联合应用对金黄色葡萄球菌具有显著的协同作用,且对凝固酶阴性葡萄球菌协同抗菌作用更强^[11]。张雷等^[12]同样也对夫西地酸联合用药对 MRSA 的抗菌效果进行了研究,该研究采用米诺环素与夫西地酸联合药敏实验进行探究,结果显示夫西地酸单用对 MRSA 的 90% 抑菌浓度 (MIC_{90}) 为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$,米诺环素单用的 MIC_{90} 为 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$,两者联合应用后 MIC_{90} 分别降至 0.13、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$,提示两药联用后有较明显的协同作用。上述结果表明夫西地酸与其他抗生素联用能够增强对金黄色葡萄球菌的抗菌作用效果,同时减少细菌耐药率的发生。

金黄色葡萄球菌能够产生细菌生物膜,细菌生物膜是细菌黏附于机体黏膜或生物材料表面的同时分泌多种多糖蛋白复合物如纤维蛋白、多糖基质等,使细菌互相黏连并不断自身繁殖而形成的一种膜类

结构^[13]。研究发现细菌生物膜形成后,抑制细菌生物膜生长的抗菌浓度需要浮游细菌的 100~1 000 倍^[14]。因此细菌生物膜形成导致了多种抗菌药物的耐药性,根据抗生素用药原则,许多研究建议抗生素联合应用减少细菌耐药性的产生。针对细菌生物膜引起的细菌耐药性,国内外专家进行了多方面的联合用药探索。研究发现夫西地酸联合磷霉素对 MRSA 生物膜效应,虽然单药治疗能够减少细菌生物膜的形成,但仍存在未被杀死的细菌,而两药联用后活菌减少数高于单药治疗的 100 倍^[15]。抑制细菌黏附是治疗细菌生物被膜感染的重要突破口,而磷霉素可减少细菌黏附、抑制细菌生物被膜形成,磷霉素破坏生物被膜后,夫西地酸便可发挥其杀菌作用为清楚细菌,这可能是两者联合应用显示协同抗菌作用的机制。因此夫西地酸与磷霉素联合应用是治疗金黄色葡萄球菌感染的有效方案。

1.2 对表皮葡萄球菌的抗菌作用

表皮葡萄球菌为人体皮肤表面的正常菌群,当机体免疫力下降或人体有生物材料植入时,该细菌将可能成为病原菌而引起人体的严重感染^[16]。夫西地酸常用于表皮葡萄球菌引起的骨髓炎、关节炎等深部组织感染。随着夫西地酸的广泛应用,表皮葡萄球菌对其耐药率正在逐渐增加。McLaws 等^[17]研究发现临床分离的 50 株表皮葡萄球菌中有 23 株对夫西地酸耐药,耐药率达 46%。

为了增强夫西地酸的抗菌活性,减少细菌对其耐药率的发生,学者们正在不断探究夫西地酸的联合用药对表皮葡萄球菌的抗菌效果。Saginur 等^[18]通过比较不同抗菌机制的抗生素相互联合对表皮葡萄球菌的抗菌作用,所选的抗菌药物有利福平、万古霉素、庆大霉素、环丙沙星、利奈唑胺、阿奇霉素、头孢唑林、苯唑西林和夫西地酸,结果显示夫西地酸有 3 种组合对表皮葡萄球菌有显著的抗菌作用,即夫西地酸联合利福平、环丙沙星,夫西地酸联合利福平、苯唑西林,夫西地酸联合利福平、万古霉素。黄良库等^[19]应用体外培养生物膜技术测定夫西地酸联合利福平对表皮葡萄球菌的抗菌活性,夫西地酸、利福平单独应用时对表皮葡萄球菌的最低抑菌浓度 (MIC) 分别为 2、64 mg/L ,而棋盘法抑菌实验结果显示两药联用时夫西地酸、利福平的 MIC 分别为 0.5、16 mg/L 。表皮葡萄球菌同样也是能够产生细菌生物膜的一类细菌,该研究发现利福平、夫西地酸单用对生物膜的抑制率分别为 58.2%、

63.5%，而两药联合后的生物膜抑制率为99.8%，说明两药联合具有显著的协同抑制细菌生物膜形成的作用^[19]。上述研究表明夫西地酸与利福平、喹诺酮等抗生素联用对表皮葡萄球菌具有显著的协同抗菌效果，同时夫西地酸与利福平联合应用对表皮葡萄球菌产生的细菌生物膜有一定的清除作用，为葡萄球菌类临床感染疾病的治疗提供了一定的参考。

2 临床研究

2.1 对金黄色葡萄球菌的抗菌作用

夫西地酸联合其他抗生素对葡萄球菌引起的感染具有较高的治愈率。Hall等^[20]回顾性分析了2007—2012年夫西地酸联合利福平对MRSA感染的囊胞性纤维症患者的治疗效果，研究比较了四环素、利奈唑胺等单药治疗患者与联合用药患者的疗效，结果显示联合用药中夫西地酸与利福平的联用使用率最高，且该组合的治疗效果明显高于其他组合用药及单药治疗的效果，夫西地酸联合利福平的治愈率为82.6%。Vanderhelst等^[21]同样研究了夫西地酸联合利福平的抗菌作用效果，该研究回顾性评价了夫西地酸联合利福平应用于11例MRSA感染的囊胞性纤维症患者，结果表明两药联合的治愈率达91%。Bergdahl等^[22]研究显示，夫西地酸联合氯唑西林治疗金黄色葡萄球菌感染引起的新生儿骨髓炎，经过10~14d的治疗，患儿得到治愈，且未见明显的药物副作用。何文富^[23]回顾性分析夫西地酸联合磷霉素对耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)感染患者的疗效，结果显示夫西地酸联合磷霉素治疗对MRS感染患者的有效率为90.2%，不良反应发生率为7.5%，表明夫西地酸联合磷霉素在抗感染临床治疗中安全有效，研究结果为夫西地酸临床应用提供一定的参考。

2.2 对表皮葡萄球菌的抗菌作用

Hedberg等^[24]研究显示，对表皮葡萄球菌感染引起的脑膜炎患者应用夫西地酸联合利福平治疗，静脉注射夫西地酸，500mg/次，3次/d；静脉注射利福平，900mg/次，1次/d，治疗12d后，患者情况明显好转，脑室引流导管撤除。另外一项肾移植手术后感染嗜肺军团菌肺炎病例结果显示，患者经过多种抗生素治疗病情平稳后口服红霉素1g/次，3次/d，5周后，痰培养仍可见嗜肺军团菌，此时加用夫西地酸治疗，红霉素联合夫西地酸治疗后痰培养未见嗜肺军团菌^[25]。因此国内外研究均证明，夫西地酸联合利福平对表皮葡萄球菌抗菌作用明显。

而夫西地酸单用易产生耐药情况，针对表皮葡萄球菌感染临床可选择夫西地酸联合利福平治疗，不仅能提高患者治愈率，同时防止夫西地酸耐药性的产生。

3 结语

细菌耐药问题已成为临床治疗难以攻克的难点，其中葡萄球菌的耐药性尤为严重，国内外学者正在不断探索新的抗感染治疗方法。研究报道显示抗生素联合应用不仅能减少药物毒性同时还能减少细菌耐药发生率^[26]。夫西地酸是一个高效窄谱对革兰阳性菌高度敏感的抗菌药物，对葡萄球菌最为敏感。夫西地酸单药长期治疗或单药局部应用易导致细菌耐药，而夫西地酸联合用药能够减少其耐药率。体内外研究均显示夫西地酸联合用药疗效较好。体外研究发现夫西地酸联合利福平、磷霉素、氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素类有较好的协同抗菌作用。其中夫西地酸联合利福平、磷霉素的抗菌作用研究较多。体内研究同样显示夫西地酸联合利福平有较好的协同作用，两药联用对MRSA感染的患者治愈率达91%。

夫西地酸作为一个高效抗菌药物，不仅对MRSA等严重感染治疗效果佳，更可喜的是该药不良反应轻，临床大多数患者均能耐受，因此夫西地酸越来越受临床医生尤其是儿科医生的青睐。为了保持夫西地酸的高效抗菌活性，避免耐药性的产生，临床应用遵循合理有效原则的同时要考虑细菌耐药性问题，而夫西地酸联合其他抗生素应用于临床将是解决耐药问题的有效手段。

参考文献

- [1] Collignon P, Turnidge J. Fusidic acid *in vitro* activity [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 1999, 12(Suppl 2): S45-S58.
- [2] Kraus C N, Burnstead B W. The safety record of fusidic acid in non-US markets: a focus on skin infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(Suppl 7): S527-S537.
- [3] Kinoshita T, Kawano G, Tanaka N. Association of fusidic acid sensitivity with G factor in a proteinsynthesizing system [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1968, 33(5): 769-773.
- [4] Maviglia R, Nestorini R, Pennisi M. Role of old antibiotics in multidrug resistant bacterial infections [J]. *Curr Drug Targets*, 2009, 10(9): 895-905.
- [5] Spelman D. Fusidic acid in skin and soft tissue infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 1999, 12(2): 59-66.
- [6] 赵旭, 汪复. 抗葡萄球菌抗生素—夫西地酸的使

- 用不当导致金葡萄菌耐药 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(5): 345.
- [7] Koning S, van Suijlekom-Smit L W, Nouwen J L, *et al.* Fusidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice: double blind randomised placebo controlled trial [J]. *BMJ*, 2002, 324(7331): 203-206.
- [8] McGhee P, Clark C, Credito K, *et al.* *In vitro* activity of fusidic acid (CEM-102, sodium fusidate) against *Staphylococcus aureus* isolates from cystic fibrosis patients and its effect on the activities of tobramycin and amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(5): 2417-2419.
- [9] Grohs P, Kitzis M D, Gutmann L. *In vitro* bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(1): 418-420.
- [10] Drugeon H B, Caillon J, Juvin M E. *In-vitro* antibacterial activity of fusidic acid alone and in combination with other antibiotics against methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1994, 34(6): 899-907.
- [11] Farber B F, Yee Y C, Karchmer A W. Interaction between rifampin and fusidic acid against methicillin-resistant coagulase-positive and -negative staphylococci [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1986, 30(1): 174-175.
- [12] 张雷, 蔡芸, 王睿. 米诺环素与夫西地酸对 98 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的联合药敏研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(8): 587-589.
- [13] Donlan R M. Biofilms: microbial life on surfaces [J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(9): 881-889.
- [14] Donlan R M. Role of biofilms in antimicrobial resistance [J]. *Asaio J*, 2000, 46(6): S47-S52.
- [15] 于旭红. 夫西地酸与磷霉素对 MRSA 生物被膜感染联合效应研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2011.
- [16] Worthington T, Lambert P A, Elliott T S J. Is hospital-acquired intravascular catheter-related sepsis associated with outbreak strains of coagulase-negative staphylococci? [J]. *J Hosp Infect*, 2000, 46(2):130-134.
- [17] McLaws F, Chopra I, O'Neill A J. High prevalence of resistance to fusidic acid in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(5):1040-1043.
- [18] Saginur R, Stdenis M Ferris W, *et al.* Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(1): 55-61.
- [19] 黄良库, 徐涛, 唐进, 等. 夫西地酸钠联合利福平对表皮葡萄球菌体外培养生物膜的作用 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(21): 3891-3894.
- [20] Hall H, Gadhok R, Alshafi K, *et al.* Eradication of respiratory tract MRSA at a large adult cystic fibrosis centre [J]. *Respir Med*, 2015, 109(3): 357-363.
- [21] Vanderhelst E, De Wachter E, Willekens J, *et al.* Eradication of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis patients. An observational prospective cohort study of 11 patients [J]. *J Cyst Fibros*, 2013, 12(6): 662-666.
- [22] Bergdahl S, Elinder G, Eriksson M. Treatment of neonatal osteomyelitis with cloxacillin in combination with fusidic acid [J]. *Scand J Infect Dis*, 1981, 13(4): 281-282.
- [23] 何文富. 夫西地酸钠联合磷霉素治疗 MRS 感染的临床疗效观察 [J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(8): 636-639.
- [24] Hedberg A, Hårdemark H G, Olsson-Liljequist B, *et al.* Penetration of fusidic acid and rifampicin into cerebrospinal fluid in low-grade inflammatory meningitis caused by *Staphylococcus epidermidis* [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10(8):765-768.
- [25] Friis-Moller A, Rechnitzer C, Nielsen L, *et al.* Treatment of *Legionella lung abscess* in a renal transplant recipient with erythromycin and fusidic acid [J]. *Eur J Clin Microbiol*, 1985, 4(5): 513-515.
- [26] 郑宝英, 张杰. 抗生素的联合用药 [J]. 中国抗生素杂志, 2007, 32(6): 324-328.