

# 甲氧苄氨嘧啶 (TMP) 对金黄色葡萄球菌青霉素酶质体和抗四环素质体的消除作用\*

郭兴华 郭殿瑞

(中国科学院微生物研究所, 北京)

甲氧苄氨嘧啶(TMP)是抗叶酸代谢药物。在细菌的叶酸代谢环中, 磺胺作用于二氢叶酸合成酶, 使对氨基苯甲酸和二氢喋呤不能合成为二氢叶酸。而 TMP 则可与二氢叶酸还原酶牢固结合, 使二氢叶酸不能还原为四氢叶酸。TMP 与磺胺联合作用, 双重阻断细菌的新陈代谢, 使细菌不能合成其生命所必需的核糖核酸 (RNA) 和脱氧核糖核酸 (DNA), 从而达到增强磺胺抗菌作用的效果。在临床上, TMP 已成为一种很好的磺胺增效剂加以使用。

1972 年曾有报道<sup>[1]</sup>认为, TMP 对 *E. coli* (大肠杆菌) 和 *Klebsilla aerogenes* (产气克氏杆菌) 的染色体外 DNA 有消除作用。由于在一些病原细菌中存在着染色体外的某些抗药性因子, 使细菌对这些药物呈现抗药性, 给临床治疗带来困难。我们的实验是观察 TMP 对抗药性金黄色葡萄球菌的抗药因子 (即 R-因子) 有无消除作用。

实验菌株金葡菌 S-5, 带有青霉素酶质体 (抗青霉素因子)<sup>[2]</sup>; S-19, 带有青霉素酶质体和抗四环素质体 (抗四环素因子)<sup>[3]</sup>。先把菌接到 BPY<sup>[4]</sup> 斜面活化培养 18—20 小时, 然后移接至 AAM<sup>[4]</sup> 培养基, 35℃ 振荡培养 3.5 小时或过夜 (菌浓度约为  $10^8$  细胞/毫升), 再将菌液接种到事先加入 TMP 和 Td (胸腺嘧啶核苷) 的液体基本培养基中, 35℃ 振荡培养。当菌量达到约  $10^8$  细胞/毫升时, 用接种环分别涂布在 BPY 平板上。单菌落长出后, 用消毒牙签随机挑出, 同时接到 BPY 平板和含有四环素 (5 微克/毫升) 的 BPY 平板上, 35℃ 培养过夜。用改良的碘-淀粉法<sup>[5]</sup>测青霉素酶 (Penase); 四环素抗性可以从四环素-BPY 平板上直接观察。实验结果见表 1 和表 2。

从表 1、2 结果看出, TMP 对金葡菌 S-5 和 S-19 的青霉素酶质体均有一定的消除作用, 但对两株菌的有效浓度反映在不同水平上。对 S-5, 每

表 1 TMP 对金葡菌 S-5 青霉素酶质体的消除\*

TMP 浓度 (微克/毫升)	12.5	25	50	100	对照
挑单菌总数(个)	554	557	567	570	552
**Penase <sup>-</sup> 菌数 (个)	4	2	2	0	0

\* 各处理所加 Td 的量均为 250 微克/毫升。

单菌落数为 5 次重复的总合。

\*\* Penase<sup>-</sup>代表无青霉素酶质体。

表 2 TMP 对金葡菌 S-19 青霉素酶质体和抗四环素质体的消除\*

TMP 浓度 (微克/毫升)	25	50	100	150	200	250	对照
挑单菌总数(个)	770	1340	1381	1234	879	311	1439
**Penase <sup>-</sup> 菌数 (个)	0	2	1	3	2	3	0
**Tc <sup>-</sup> 菌数(个)	0	0	3	3	2	1	1

\* 各处理所加 Td 均为 200 微克/毫升。

单菌落数为 7 次重复的总数。

\*\* Penase<sup>-</sup>代表无青霉素酶质体;Tc<sup>-</sup>代表四环素抗性消失的菌。

毫升培养基含 12.5、25 和 50 微克的 TMP 是有效的; 对 S-19, TMP 的用量在每毫升培养基 50 微克以上有消除作用。

TMP 对 S-19 的抗四环素质体也有些消除作用。并能看出这种消除效应与实验菌龄有关系。在对 S-19 抗四环素质体消除实验的 7 次重复中, 所得 Tc<sup>-</sup> 的单菌共 9 个, 前 4 次重复接种用菌液的菌龄是 16—18 小时, 结果 Tc<sup>-</sup> 的单菌数只有 2 个 (各重复的每个处理挑单菌均 200 个左右); 后 3 次重复所用菌液菌龄为 3.5 小时 (相当细菌的对数生长期), Tc<sup>-</sup> 的单菌数为 7 个 (各重复的每个处理挑单菌均 200 个左右)。上述情况说明, 在菌

\* 本文于 1975 年 9 月 29 日收到。

的不同生长时期, TMP 对抗药性因子 (R-因子) 的消除效应亦有显著差异。

本项实验结果表明, TMP 对金葡菌某些染色体外抗药性因子有消除作用。在临床治疗上, 对投药时间, 实验结果亦可供参考。作为磺胺增效剂, TMP 是应予重视的药物。

## 参 考 资 料

- [1] Pinney, R. J.: *J. Pharm. and Pharmacol.*, **24**(Suppl.) 126, 1972.
- [2] 范云六, 姜书勤, 郭兴华, 王清海: 微生物学报, **14**: 209, 1974。
- [3] 范云六, 姜书勤, 王清海: 微生物学报 **16**(1): 1975.
- [4] Rudin 等: *J. Bacteriol.*, **118**: 155—164 1974.
- [5] 姜书勤, 范云六: 微生物学报, **14**: 230, 1974。