

表 2 VitE 微囊及纯 VitE 油在家兔体内的药动学参数($\bar{x} \pm s$)

参数	VitE 微囊
$T_{lag}(h)$	2.067 ± 0.6664
$C_{max}(mg/L)$	8.625 ± 2.404
$T_{max}(h)$	12.10 ± 3.807
$t_{1/2Ka}(h)$	3.246 ± 1.667
$t_{1/2\alpha}(h)$	7.150 ± 1.899
$t_{1/2\beta}(h)$	38.305 ± 13.34
Vc/F	9.4033 ± 2.034
$AUC_{0-\infty}(h \cdot mg/L)$	298.36 ± 80.20

三、讨论

由图 1 可以看出, VitE 微囊具有较为平缓的峰值, 且达到较高血浓度的时间长, 从服药后 6 ~ 15h 血药浓度持续在 7mg/L 以上。T_{1/2α} 达 7.15h, 说明维生素 E 微囊在提高维生素 E 的稳定性的同时, 还具有缓释作用。

参考文献

[1] 冯琳, 张红梅, 王景祥. VitE 微囊的制备及其稳定性研究. 中国医院药学杂志, 1997; 17(1): 3

超最小抑菌浓度抗菌药物作用后的多重效应

张铭穷 黄 纯 郭文勇

(解放军第 175 医院 漳州 363000)

摘要 本文综述超 MIC 抗菌药物作用后在体内产生多重效应以及其影响因素。根据近年来的国内外文献报道, 超 MIC 抗菌药物作用后, 细菌的形态结构、表面抗原性等超微结构发生变化, 并且其对上皮细胞的吸附力和毒力下降, 而在细菌由非致死性损伤恢复至正常机能状态的过程中, 亚最小抑菌浓度的抗菌药物虽然不升高杀菌率, 但显著延长细菌的生长抑制时间。细菌形态学的变化不仅减少其对机体的损害, 而且增强了机体免疫系统抗感染的能力; 亚最小抑菌浓度效应符合机体对药物消除的特点, 在治疗学中具有重要意义。但体内抗菌药物作用后多重效应受到机体对药物的处置和病灶的病理生理环境等因素的影响, 此项研究已成为临床药学重要内容之一。

关键词 抗微生物药; 抗菌药物后效应

早在 20 世纪 40 年代, 人们就发现细菌暴露于抗菌药物后出现一定时间的生长抑制。随着认识的加深, 70 年代 McDonald 指出抗菌药物后效应 (post-antibiotic effect, PAE) 为细菌由非致死性损伤恢复至正常机能产生的持续抑制^[1] 以来已引起高度重视, 现成为重要的药效学参数。PAE 可能是由抗菌药物引起对敏感微生物非致死性损伤或药物持续残留靶位产生的。尽管 PAE 的真实机理尚不明确, 无论体内还是体外; 无论对细菌还是对真菌均存在 PAE^[2,3]。PAE 期常伴多重效应, 尤其在体内。

一、微生物的变化

(一) 形态学及超微结构的改变

细菌暴露抗菌药物 (即使低于 MIC 的亚最小抑菌浓度 Subminimal Inhibitory Concentration, Sub-MIC) 时, 其形态学方面受到不同程度影响, 诸如形态结构、抗原性和对上皮细胞吸附作用等改变^[4]。daptomycin 在 1/2-1MIC 时可致尿肠球菌变成杆状, 蜡状芽胞杆菌拉长呈长杆形^[5]; 金葡菌接触利福平后胞壁增厚, 接触大环酯类后出现波浪型外壁及隔膜增厚、体积肿大为正常的 1.5 ~ 2 倍^[6]。电子显微镜下可见金葡菌在双氯西林 PAE 期横壁增多, 铜绿假单胞菌接触亚胺培南后胞内有稠密的电子聚合物。细菌形态学变化反映药物对细菌酶功能的失活状态, 亚胺培南与细菌外层的青霉素结合蛋白 PBP-

1 及 PBP-2 有极强的亲和力, PBP-2 为转肽酶, 参与细胞壁的合成, 因此大肠杆菌与亚胺培南接触 2h 变为肿大的卵圆形细胞, 在 cAMP 参与下迅速溶解。大肠杆菌遇氨苄西林或环丙沙星迅速变为丝状, 可能是药物与 PBP-3 的亲和力较高。阿齐霉素在 $\geq 1/256$ MIC 时就明显抑制粘液型铜绿假单胞菌藻酸的产生, $\geq 1/16$ MIC 则抑制非粘液型铜绿假单胞菌表面粘多糖的产生^[7]。

(二) 细菌的毒力

很多抗菌药物在 Sub-MIC 就可以抑制细菌的酶和外毒素的合成和表达, 使细菌的致病率和动力下降。溶血素是一种能使红细胞从红细胞中释出的酶, 细菌在 PAE 及其后产生和释放溶血素明显降低。罗红霉素能抑制化脓性链球菌产生溶血素^[6], 而大肠杆菌接触喹诺酮类药物后, 无论胞内胞外的溶血素活性均明显降低。

二、抗菌药物后 Sub-MIC 效应

PAE 期, Sub-MIC 的药物亦可延缓细菌的生长速率 (Post-antibiotic Sub-MIC Enhancement, PASE). Tuomanen 等^[8] 在 80 年代发现暴露超 MIC 药物后的细菌移入含相同剂量药物的培养基, 杀菌率并不显著升高, 但移入含 Sub-MIC 药物的培养基, 可见较移入不含 Sub-MIC 药物的培养基有更长的生长抑制时间。PASE 并不普遍存在, 苄青霉素在浓度为 $1/16 \sim 1/2$ MIC 时对血链球菌 TW-70 无 PASE, 而对卵圆链球菌 TW-186 可产生 PASE^[9]。在治疗卵圆链球菌 TW-186 所致的心内膜炎时, 即使赘生物内药物浓度低于 MIC 时仍能清除此菌。PASE 产生的机制不明, β -内酰胺类药物产生 PASE 可能为其与 PBPs 共价结合, 高浓度药物清除后, 大部分 PBPs 仍处于钝化状态, 而新生的 PBPs 优先与低浓度药物结合。PASE 的存在可提高药物的抗菌活性, 产生 PASE 的药物在临床上不仅具有较高的疗效, 而且可以延长给药间隔。

三、抗菌药物后白细胞增效作用

体内抗感染是药物的抗菌作用和机体的免疫功能的协同作用, 尽管药物不能直接增强免疫能力, 但其致细菌形态学的改变和毒力的减弱, 易化了免疫识别, 促进细菌被免疫系统的清除。有文献指出, 体内药物对细菌的影响在很大程度上促进其被机体免疫系统清除^[2]。1981 年 McDonald 提出并体外证实^[10] 处于 PAE 的细菌易被白细胞吞噬 (Post-antibiotic Leucocyte Enhancement, PALE)。处于氨苄青霉素和红霉素 PAE 的葡萄球菌和肺炎球菌较未用药的细菌更快被杀灭。另有资料显示, 金葡菌与亚胺培南接触 1h 后与巨噬细胞孵育, 在超 MIC 下 6h 后吞噬率由 4.4 上升至 12.8, 而在 Sub-MIC 仅 1h 吞噬率由 29.1 上升至 78.2, 这说明 Sub-MIC 环境中, 吞噬细胞的吞噬能力更强^[11]。PALE 的存在既取决于菌株, 也取决于药物, 并且 PAE 越长, PALE 越强。

四、体内 PAE 的影响因素

现已证实 PAE 的存在既取决于药物, 也取决于细菌的种属, PAE 的长短与暴露的药物浓度和暴露时间都相关。除此之外, 病灶的病理生理条件和药物动力学特性也是重要的影响因素。

1. 病灶的病理生理环境主要包括组织部位、pH、氧分压等, 通过改变药物抗菌活性和影响细菌生长速率来影响 PAE。Chin^[12] 研究了环丙沙星对大肠杆菌、肺炎克雷白杆菌、绿脓杆菌、金葡菌等在尿液 (pH5.5) 和 50% 人血清 MH 肉汤培养基 (pH7.4) 中的 MBC 分别为 2.0、4.0、32.0、4.0 和 ≤ 0.015 、0.06、0.5、1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的环丙沙星对上述菌株在尿液中的 PAE 为 3.2、0.3、6.0h 或未测得, 而 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的药物在 MH 肉汤培养基中的 PAE 为 4.1、3.2、4.0、1.9h。组织内高浓度的氧可增加 PAE。

2. 药物与血清蛋白结合降低了活性成分的浓度, 也影响 PAE。2MIC 利福平和

8MIC 四环素在 MH 肉汤培养基中对大肠杆菌 ATCC25922 的 PAE 分别为 1.2 和 3.7h; 利福平的血清蛋白结合率高达 84~91%, 四环素为 65%, 加入 90% 人灭活血清时, 两者的 PAE 缩短 54%^[13]。

药物消除速度降低, 不仅提高峰浓度和延长超 MIC 的维持时间, 而且维持更长的 Sub-MIC 状态, 产生 PAE。在股部肌肉感染的中性粒细胞缺乏小鼠模型中, 阿米卡星因肾功能损害而延长半衰期, 同时体内的 PAE 为正常者数倍。另一份资料显示, 具有较长半衰期的药物体内 Sub-MIC 产生的 PAE 对 PAE 贡献较大, 在股部肌肉金葡菌感染的中性粒细胞缺乏小鼠模型中, Sub-MIC 阿扑西林产生的 PAE 使 PAE 由 2.7h 增至 5.2h^[11]。

综上所述, 体内超 MIC 抗菌药物作用后可能存在一种或多重效应, 它们相互依存, 没有明显的界限, 不能准确测得各自的效应, 可归纳为 PAE。体内 PAE 与体外研究基本一致, 一般较体外长。不同剂量的氨苄西林抗肺炎球菌在体外 PAE 为 1~4.3h, 在兔肺炎球菌性脑膜炎模型中长达 2.5~18h^[14]。作用于蛋白质或核酸合成的氨基糖甙类、大环内酯类、利福平等抗革兰阴性菌的 PAE 更长。

PAE 的重要临床意义是优化给药方案。沿用至今的超 MIC 不仅不利于机体机能的充分发挥, 而且易致药害事件。MIC 或 MBC 只说明药物宏观作用结果, Gerber^[15] 发现大剂量氨基糖甙类药物可在体外迅速而完全地杀灭细菌, 在体内则较缓慢。PAE 的重视将人们的视线转移至药物抗感染的微观过程, 无论在超 MIC 还是 PAE 期间, 细菌的生长都被有效地抑制, 以此为理论基础的冲击疗法允许较长间隔 Sub-MIC 的存在, 在临床上的疗效是肯定的。事实上, 感染病灶具有较高的药物浓度和产生较长的 PAE 是取得良好疗效的关键^[16]。

参考文献

- [1] McDonald PJ, Craig WA, Kunin CM. Persistent effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time. *J Infect Dis*, 1977; 135(2):217
- [2] Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J, et al. In vivo postantibiotic effect in neutropenic mice. *J Infect Dis*, 1988; 157(2):287
- [3] 虞瑞尧. 伊曲康唑和特比萘芬治疗甲癣的优劣. *中国新药杂志*, 1995; 4(3):5
- [4] 李良宏. Sub-MIC 抗菌素对细菌的作用. *国外医药抗生素分册*, 1986; 7(2):125
- [5] 岑山, 张月琴. 脂肽类抗生素 Daptomycin. *国外医药抗生素分册*, 1996; 17(3):208
- [6] 刘庆峰. 大环内酯类药物的抗生素后效应. *国外医药抗生素分册*, 1997; 18(3):229
- [7] 赵钦祥. 阿齐霉素体外对铜绿假单胞菌生物膜形成的影响. *国外医药抗生素分册*, 1997; 18(3):235
- [8] Tuomanen E. Newly made enzymes determine ongoing cell wall synthesis and the antibacterial effects of cell wall synthesis inhibitors. *J Bacteriol*, 1986; 167(1):535
- [9] 朱汝锦. 苄青霉素对分离自心内膜炎病人绿色链球菌类的抗生素后效应和抗生素后亚抑菌浓度效应. *国外医药抗生素分册*, 1996; 17(3):196
- [10] McDonald PJ, Wetherall BL, Pruell H. Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes. *Rev Infect Dis*, 1981; 3(1):38.
- [11] 王翔. 细菌抗生素后效应期的研究进展. *国外医药抗生素分册*, 1996; 17(4):273
- [12] Chin NX, Neu HC. Post-antibiotic suppressive effect of ciprofloxacin against gram-positive and gram-negative bacteria. *Am J Med*, 1987; 82(Suppl 4A):58
- [13] Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, et al. Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis*, 1981; 3(1):28
- [14] Tauber MG, Zak O, Scheld WM, et al. The Postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. *J Infect Dis*, 1984; 149(4):575
- [15] Gerber AU, Vastola AP, Brandel J, et al. Selection of aminoglycoside-resistant variants of *Pseudomonas aeruginosa* in an in vivo model. *J Infect Dis*, 1982; 146(5):691
- [16] 段传可, 吴文蓉, 雷军, 等. 环丙沙星和氟沙星对大肠杆菌和金葡球菌的体外抗菌后效应. *中国抗生素杂志*, 1995; 20(5):376