

- 1997, 7: 79.
- [3] La Croix AZ, Wienpahl J, White LR, *et al.* Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322: 286.
- [4] Ray WA, Downey W, Griffin MR, Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture[J]. *Lancet*, 1989, 1: 687.
- [5] Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, *et al.* Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: A randomized controlled trial[J]. *Am J Med*, 2000, 362.
- [6] Sakhae K, Nicari MJ, Glass K, *et al.* Reduction in intestinal calcium absorption by hydrochlorothiazide in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59: 1037.
- [7] Lemann J Jr, Pleuss JA, Gray RW, *et al.* Potassium administration reduces and potassium deprivation increases urinary calcium excretion in healthy adults[corrected; published erratum appears in *Kidney Int*, 1991; 40: 388][J]. *Kidney Int*, 1991, 39: 973.
- [8] New SA, Robins SP, Campbell MK, *et al.* Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71.
- [9] Frassetto L, Nash E, Morris RC Jr, Sebastian A. Comparative effects of potassium chloride and bicarbonate on thiazide induced reduction in urinary calcium excretion[J]. *Kidney Int*, 2000, 58: 748.
- [10] Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, *et al.* Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330: 1776.
- [11] Bushinsky DA. Acid-base imbalance and the skeleton. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, editors. *Nutritional Aspects of Osteoporosis*[J]. New York: Springer, 1998, 208.

收稿日期: 2001-07-02

抗生素后效应

赵 军(胜利石油管理局肛肠病防治院, 山东 东营 257077)

摘要 目的: 介绍各种抗生素的抗生素后效应, 为临床给药间隔提供参考数据。方法: 综述各种抗生素的抗生素后效应概况。结果: 提供了各类常用抗生素和联合用药后效应的时间。结论: 抗生素后效应为临床设计合理的给药方案提供科学依据, 指导临床更合理地使用抗生素。

关键词 抗生素后效应; 抗生素

中图分类号: R978.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2003)01-0037-03

抗生素后效应(postantibiotic effects, PAE)系指抗生素与细菌经短暂接触, 在抗生素消除后, 仍然遗留的持续抑制细菌生长的效应, 是抗生素对致病微生物特有的效应。抗生素与细菌短暂接触后, 抗生素与细菌靶位持续性结合, 引起细菌非致死性损伤, 从而使其靶位恢复正常功能及细菌恢复再生长时间延长; 或者, 抗生素与细菌接触后, 菌体变形, 易被吞噬细胞识别和吞噬, 出现抗生素与白细胞协同杀菌效应, 从而使细菌恢复时间延长。目前, PAE 理论在化学合成抗菌药物的临床应用逐渐受到重视, 并作为给药间隔的重要参考数据。

1 各类药物的 PAE

1.1 氟喹诺酮类药物

氟喹诺酮类药物为速效杀菌剂, 随抗菌药物浓度的增大, 对受试菌的后效应显著延长, 呈现明显的浓度依赖性, 多数都有较长的 PAE。格帕沙星和氧氟沙星^[1]对大肠埃希菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌和金葡萄菌均有明显的 PAE, 前者为 1.1~2.2h、0.5

~1.3h、1.2~3.6h 和 1.5~3.1h, 后者为 1.1~3.3h、0.6~1.5h、0.6~3.5h 和 0.6~3.7h, 二者对致病菌的 PAE 基本相似; 而格帕沙星对金黄色葡萄菌的 PAE 在 0.5、1×MIC(最低抑菌浓度)时较氧氟沙星长。司帕沙星和洛美沙星^[2]对 G⁺ 球菌和 G⁻ 杆菌均产生明显的后效应, 司帕沙星对金葡萄菌和大肠杆菌的后效应较洛美沙星长, 前者 PAE 为 0.61~2.83h、1.28~3.90h, 后者为 0.15~2.31h、0.40~1.77h; 对绿脓杆菌的后效应较洛美沙星短, 二者 PAE 分别为 0.18~1.84h、0.52~3.84h; 两药对粪肠球菌的后效应差, 二者 PAE 为 0.59~2.02h、0.70~2.21h。环丙沙星^[3]在 8、16MIC 两个药物浓度下对肺炎克雷白菌的 PAE 为 6.6±1.3h、7.2±1.5h, 绿脓杆菌为 7.8±0.8h、8.5±0.6h。环丙沙星对绿脓杆菌的 PAE 稍长于对肺炎克雷白菌的 PAE, 相同浓度的抗生素对同一菌株的抗生素后亚 MIC 效应长于 PAE。氟罗沙星^[4]对金葡萄、大肠埃希菌、粪肠球菌、绿脓假单胞菌均具很强的体内外抗

菌活性, 具较长的 PAE, 分别为 0.42~2.48h、1.04~4.48h、1.23~2.99h 和 1.56~3.70h。综上所述, 应用氟喹诺酮类药物时, 应结合其 PAE, 优化给药方案。

1.2 大环内酯类药物^[5]

红霉素、罗红霉素、阿齐霉素对两种常见致病菌金葡菌和粪肠球菌具有明显的 PAE, 分别为 1.96~2.88h、1.74~2.79h、1.79~2.68h、和 1.47~2.56、1.61~2.32h、1.18~2.17h, 3 种药物对金葡菌的 PAE 要长于粪肠球菌。并且随着药物浓度的增加, 各组 PAE 明显延长, 尤其是罗红霉素、阿齐霉素对金葡菌, 红霉素、阿齐霉素对粪肠球菌, 其 PAE 与药物浓度呈显著相关性(相关系数均大于 0.92)。在亚 MIC 时, 3 种药物也都产生较长的 PAE。大环内酯类药物在体内代谢过程中, 从峰浓度到低于 MIC 产生叠加的 PAE, 对细菌连续起抗菌作用, 因而在感染组织中将会产生较长的体内 PAE。

1.3 氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类抗生素每日 1 次给药已逐步取代了传统的每日多次给药方案, 其主要理论依据为抗生素后效应。奈替米星^[6]对耐药菌如: 高度耐药菌粪肠球菌、中度耐药菌大肠杆菌 PAE 很短, 体内 12h 累加 PAE 5.47h、-0.07h; 而对标准菌及临床分离敏感菌产生较长的 PAE, 体内 12h 累加 PAE 最大值达 36.86h。因而, 奈替米星对敏感菌可产生明显的体内 PAE。由于机体免疫系统与抗生素对细菌共同作用以及药物在体内长时间持续作用, 其体内 PAE 长于体外 PAE。当给予患者阿米卡星^[7] 400mg, 30min 后, 血药浓度为 $(38.45 \pm 6.89) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 大约为受试菌 MIC 的 20~60 倍, 故其 PAE 较长(8~11h), 12h 体内 PAE 累加为 23.3~32.4h 左右, 因而一日一次静脉注射阿米卡星 400mg 后, 可保持药物对常见致病菌的体内持续抗菌作用, 在临床获得更好的疗效, 并可降低不良反应发生率。

1.4 碳青霉烯类药物^[8]

碳青霉烯类药物可迅速渗入细菌的细胞壁, 与其作用靶位青霉素结合蛋白(PBPs)结合, 因其对 PBPs 的亲合力较强, 故结合时间较长, 解离较慢; 又因其与 PBPs 共价结合后, 可抑制参与细菌壁粘肽合成的内肽酶和糖苷酶, 破坏细菌细胞壁的合成, 导致细菌形成无壁球状体, 这些均可造成再合成 PBPs 及细胞壁恢复完整性的时间延长, 从而使碳青霉烯类药物 PAE 相对较长。此类药物对 G^+ 菌和 G^- 菌均有明显的 PAE, 且随着抗生素浓度的增加, PAE

亦显著增长。碳青霉烯类药物对金葡菌、粪肠球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌体外 PAE 分别为: 伊米培南 0.32~1.8h、0.11h、0.62h、1.0~1.8h, 美罗培南 0.7~1.7h、未检出、0.8~2.3h、0.8~2.0h, 帕尼培南 1.3h、0.25h、0.99h、1.65h。

1.5 植物药制剂双黄连^[9]

双黄连粉针剂是由连翘提取物、黄芩苷和绿原酸组成的无菌粉末, 对金葡萄、粪肠球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌均存在较长的 PAE, 分别为 1.14~2.61h、0.73~1.79h、0.78~2.25h 和 0.83~2.22h。亚 MIC 时 PAE 在 0.8h 左右, 特别对于金葡菌 PAE 可达 1h 左右。三种受试菌株金葡菌、大肠杆菌、绿脓杆菌在 4MIC 时 PAE 达 2h 以上, 均出现显著的浓度依赖性; 但对粪肠球菌 PAE 相对较短, 可能与粪肠球菌对双黄连相对耐药有关。

2 联合用药的 PAE

抗生素联用后对 PAE 有一定的影响。在 5MIC 浓度, 头孢曲松钠、阿米卡星、妥布霉素^[10] 单用时对大肠杆菌的 PAE 最长为 3.5h, 对绿脓杆菌为 0.7h、0.8h、0.8h, 头孢曲松钠对金葡菌为 2.4h。当头孢曲松钠与阿米卡星联用对伤寒杆菌的 PAE 为 4.0h, 绿脓杆菌 4.3h, 大肠杆菌 1.0h; 头孢曲松钠与妥布霉素联用时对绿脓杆菌的 PAE 为 2.4h, 大肠杆菌 3.0h。两种药物联用时 PAE 较单用时明显延长。因而, 在临床设计用药方案时, 可延长该两类药物的给药时间间隔或采用 1 日 1 次用药方案。磷霉素^[11]对金葡菌有明显的 PAE, 浓度在 4MIC 时为 2.8h, 与环丙沙星合用, PAE 为 4.2h; 对大肠埃希菌呈浓度依赖性, 与环丙沙星合用, PAE 浓度在 4MIC 时为 2.8h。二者联合应用呈现明显的相加作用, 抗菌作用增强。

PAE 近年来的新理论, 已越来越受到重视。由于 PAE 反映了抗生素在消除后仍可使细菌受到一定时间的抑制, 因而可根据 PAE 时间的长短结合药动学参数来确定给药剂量、间隔时间和给药次数, 使抗生素的应用更加合理, 可减少给药次数、提高疗效、降低不良反应、减少细菌耐药性的泛滥、减轻患者的经济负担。因此, PAE 可为临床设计合理的给药方案提供科学依据, 指导临床更合理地使用抗生素。

参考文献:

- [1] 薛俊峰, 王忠效, 王睿, 等. 格帕沙星和氧氟沙星的体外抗生素后效应[J]. 中华医院感染学杂志, 2001, 11(1): 58.
- [2] 方翼, 王睿, 裴斐, 等. 司帕沙星与洛美沙星的抗生素

- 后效应[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(9): 608.
- [3] 李淑芳, 金虹, 张相林, 等. 环丙沙星的抗生素后效应和抗生素后亚 MIC 效应[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(4): 148.
- [4] 王睿, 方向群, 刘皈阳, 等. 氟罗沙星体内外抗菌活性及抗生素后效应研究[J]. 中国药学杂志, 1998, 33(10): 619.
- [5] 刘庆锋, 王睿, 方翼, 等. 三种大环内酯类药物对金黄色葡萄球菌和粪肠球菌的抗生素后效应[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(9): 544.
- [6] 王岳松, 王睿, 纪树国, 等. 奈替米星的体内抗生素后效应[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(12): 716.
- [7] 王睿, 方翼, 裴斐, 等. 阿米卡星在人体内累加抗生素后效探讨[J]. 解放军药学报, 2000, 16(3): 128.
- [8] 梅开城, 王睿. 碳青霉烯类药物抗生素后效应研究概况[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(11): 727.
- [9] 赵继红, 方翼, 王睿. 双黄连粉针剂 PAE 的研究[J]. 中国药业, 2000, 9(1): 24.
- [10] 尹玉琴, 蒋思强, 田梅兰, 等. 消可治与阿米卡星, 妥布霉素的体外抗生素后效应研究[J]. 药学实践杂志, 2000, 18(6): 370.
- [11] 周旭美, 黎俊华, 陈萍. 磷霉素与环丙沙星联用的体外抗生素后效应研究[J]. 中国药业, 1999, 8(8): 11.

收稿日期: 2002-09-02

左氧氟沙星注射液与 9 种抗菌药物配伍的稳定性

尹玉琴¹, 杨新仲², 方丽沙¹, 何云霞¹, 张云玲¹ (1. 成都军区昆明总医院, 云南 昆明 650032; 2. 大理医学院实习生)

摘要 目的: 考察室温下 8h 内, 盐酸左氧氟沙星注射液与头孢曲松钠等 9 种抗菌药物配伍的稳定性。方法: 采用紫外分光光度法测定配伍液中左氧氟沙星 8h 内的含量变化, 同时观察配伍液的外观、pH 值及左氧氟沙星紫外光谱的变化。结果: 室温下 8h 内左氧氟沙星与 9 种抗菌药物配伍的含量、外观、pH 值及紫外吸收图谱均无显著变化。结论: 盐酸左氧氟沙星注射液与 9 种抗菌药物配伍后 8h 内稳定。

关键词 左氧氟沙星; 配伍; 稳定性

中图分类号: R942

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2003)01-0039-02

左氧氟沙星是新一代喹诺酮类抗菌药, 具有抗菌谱广, 抗菌作用强的特点。对多数肠杆菌有较强的抗菌活性, 对部分葡萄球菌, 衣原体等也具有良好的抗菌活性。常用于呼吸系统, 泌尿生殖系, 皮肤软组织感染, 败血症及其它感染等。临床应用常与其他液体交替输入体内, 有短时间的混合是否有药物配伍问题, 为此, 我们对左氧氟沙星与头孢曲松钠等 9 种抗菌药的配伍稳定性进行了考察。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

UV-2201 型紫外分光光度计(日本岛津); PHS-3C 型精密酸度计(上海雷磁仪器厂)。

1.2 试剂

盐酸左氧氟沙星注射液(重庆莱美兴药业有限公司, 批号 011131), 注射用头孢哌酮钠/注射用舒巴坦钠(苏州东瑞制药有限公司, 批号 0108021), 注射用头孢曲松钠(开封像港制药有限公司, 批号 20020101), 注射用头孢噻肟钠(海南省海灵制药厂, 批号 010905-2), 注射用氯唑西林钠(山西博康药业有限公司, 批号 011206), 注射用硫酸阿米卡星(上海四药有限公司, 批号 010155-6), 替硝唑注射

液(江苏海慈药业有限责任公司, 批号 020204), 甲硝唑注射液(昆明大观制药厂, 批号 020110-2), 乳酸环丙沙星注射液(昆明大观制药厂, 批号 010902), 诺氟沙星注射液(天津红日药业股份有限公司), 0.9% 氯化钠注射液(昆明大观制药厂批号 010823-3)。

2 方法与结果

2.1 测定波长的选择

盐酸左氧氟沙星注射液用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸液配置成 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 以 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液为空白, 在 200~400nm 波长范围内扫描, 结果在 293.5nm 波长处有最大吸收度, 故选择 293.5nm 为测定波长。

2.2 标准曲线的绘制

精取盐酸左氧氟沙星注射液适量, 用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸液稀释成 4, 8, 12, 16, $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度的溶液, 在 293.5nm 处测定吸收度。回归方程:

$$A = 0.08857C + 0.0036 \quad r = 0.9999$$

2.3 回收率试验

按标准曲线的制备方法, 精密配制含左氧氟沙星为 6.0, 10, $14 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液各 5 份, 在 293.5nm