

抗菌药物后效应

姚鸿萍¹, 曹永孝² (1.西安交通大学医学院第一附属医院药学部, 西安 710061; 2.西安交通大学医学院, 西安 710061)

摘要: 目的 综述抗菌药物后效应(PAE), 以便为临床设计合理的给药方案提供依据。方法 结合文献, 归纳并综述。结果 应用 PAE 能科学地指导感染性疾病的治疗, 设计临床治疗方案, 合理使用抗菌药物。结论 PAE 对临床合理用药具有指导作用。

关键词: 抗菌药物; 抗菌药物后效应; PAE 临床意义

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)05-0395-06

The Post-Antibiotic Effect of Antibiotics

YAO Hongping¹, CAO Yongxiao² (1.Department of Pharmacy of the First Affiliated Hospital of School of Medicine, Xi'an 710061, China; 2.The School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To design therapeutic schemes scientifically according to post-antibiotic effect (PAE). **METHODS** According the reference and the significance, the PAE were reviewed. **RESULTS** PAE could instruct scientifically the treatment of anti-infectious diseases, designing the therapeutic schemes and applying rationally antibiotics. **CONCLUSION** PAE has instructive significance in clinical anti-infectious treatment.

KEY WORDS: antibiotics; post-antibiotic effect; clinical significance of PAE

抗菌药物后效应(post-antibiotic effect, PAE)是指细菌与抗菌药物短暂接触, 当药物浓度下降, 低于最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)或消除后, 细菌生长仍受到抑制的效应。目前 PAE 已作为评价抗菌药物药效学的重要参数。笔者就 PAE 做以综述, 以便为临床合理应用抗菌药物提供依据。

1 PAE 产生的机制

PAE 产生的机制目前仍在探索之中, 推测其机制可能有: ①抗菌药物与细菌短暂接触, 可引起细菌非致死性损伤, 或抗菌药物与细菌靶位持续结合, 导致细菌恢复再生长时间延长。②抗菌药物后促白细胞效应。细菌与高浓度抗菌药物接触后, 菌体发生变形, 更易被吞噬细胞识别, 产生了抗菌药物与吞噬细胞协同杀菌效应, 使细菌恢复再生长时间延长。③适应性耐药。细菌与抗菌药物接触后, 出现短暂的第二次接触药物杀菌作用减弱的效应。即在药物作用初呈快速杀菌作用, 继之为一段缓慢性适应性耐药过程。当细菌再次与药物接触时, 其杀菌作用减弱甚至消失。当细菌与药物脱离接触后, 其对药物的敏感性又可恢复。④抑制细菌自溶酶致形态学改变, 这种形态学改变造成细菌对宿主免疫机制敏感性的提

高, 从而使其修复、恢复和再生长时间延长, 产生 PAE。⑤抑制细菌 DNA 合成。

2 常用抗菌药物的 PAE

2.1 β -内酰胺类抗菌药物

2.1.1 青霉素类 青霉素类药物对革兰氏阳性球菌的 PAE 较明显, 且呈浓度依赖关系, 即随着药物浓度的增大, PAE 也在延长。而对革兰氏阴性杆菌的 PAE 则不明显, 属部分剂量依赖性, 甚至在低浓度时, PAE 为负值。见表 1。

2.1.2 头孢菌素类 头孢菌素类抗生素的 PAE 与青霉素类相比较, 其 PAE 值较小, 但与青霉素类抗菌药物相似的是它对革兰氏阳性球菌有明显的 PAE, 对革兰氏阴性杆菌 PAE 较小, 或仅在高浓度下才显示 PAE。见表 2。

2.1.3 碳青霉烯类 碳青霉烯类药物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有明显的 PAE, 且随着抗生素浓度的增加, PAE 也显著增加。见表 3。

2.2 大环内酯类药物

红霉素、罗红霉素、阿奇霉素对两种常见菌金黄色葡萄球菌和粪肠球菌有明显的 PAE, 且此 3 种药物对金葡球菌的 PAE 要长于粪肠球菌。并且随着药物浓度的增加, PAE 也在延长, 见表 4。另外, 在大环内酯类药物的 PAE 研究中发现^[9], 多

作者简介: 姚鸿萍, 女, 硕士生, 主管药师

Tel: (029)85323510

E-mail: yaohp2005@126.com

表 1 青霉素类药物体外 PAE^[1-5]

Tab 1 PAEs *in vitro* of penicillins^[1-5]

致病菌(株)	药物	培养 1 h 后不同浓度的 PAE				<i>r</i>
		0.5MIC	1MIC	2MIC	4MIC	
金葡菌	阿莫西林	1.27±0.28	1.84±0.29	—	3.40±0.59	0.991 7
	美洛西林	0.58±0.41	1.44±0.44	—	2.33±0.85	0.928 2
	氯唑西林	0.31±0.29	0.71±0.43	—	1.26±0.87	0.951 6
粪肠球菌	阿莫西林	1.15±0.25	1.38±0.36	—	1.66±0.46	0.944 5
	美洛西林	0.44±0.52	0.80±0.81	—	1.61±0.82	0.985 1
	氯唑西林	0.01±0.24	0.22±0.28	—	0.82±0.47	0.993 2
大肠杆菌	阿莫西林	0.09±0.20	0.54±0.40	—	0.99±0.78	0.924 5
	美洛西林	-0.06±0.09	0	—	0	—
铜绿假单胞菌	美洛西林	0.13±0.32	0.40±0.50	—	1.00±0.80	0.984 6
	哌拉西林	0.02±0.09	0.33±0.24	—	—	—

注：“—”表示 PAE 没有资料；*r*：表示药物浓度与 PAE 的相关系数

Note: “—” means no data about PAE; *r* means the correlative coefficient about the concentration of antibiotics and PAE

表 2 头孢菌素类药物体外 PAE^[1-3,6-7]

Tab2 PAEs *in vitro* of cephalosporines^[1-3,6-7]

致病菌(株)	药 物	培养 1 h 后不同浓度的 PAE				<i>r</i>
		0.5MIC	1MIC	2MIC	4MIC	
金葡菌	头孢哌酮	0.05±0.16	0.71±0.25	1.07±0.14	1.31±0.33	0.873 1
	头孢唑啉	0.14±0.01	0.15±0.14	0.29±0.22	0.42±0.33	0.983 5
	头孢呋辛	0.44±0.21	0.82±0.32	0.95±0.17	1.04±0.12	0.879 0
	头孢噻肟	0.31±0.28	0.49±0.31	0.72±0.16	1.04±0.12	0.988 2
	头孢地嗪	0.20±0.30	0.38±0.31	0.43±0.29	0.59±0.37	0.944 0
粪肠球菌	头孢唑啉	0.26±0.19	0.25±0.21	0.27±0.26	0.46±0.21	0.933 7
	头孢呋辛	0.19±0.23	0.23±0.26	0.21±0.21	0.50±0.50	0.924 2
	头孢噻肟	0.14±0.13	0.14±0.13	0.19±0.12	0.40±0.50	0.970 9
	头孢地嗪	0.06±0.14	0.06±0.26	0.08±0.25	0.19±0.16	0.962 3
	头孢他啶	—	—	0	—	—
大肠埃希氏菌	头孢哌酮	0.03±0.09	0.38±0.14	—	1.08±0.57	0.979 9
	头孢地嗪	0.05±0.10	0.04±0.08	—	0.40±0.50	0.987 7
	头孢他啶	—	—	—	—	—
铜绿假单胞菌	头孢哌酮	0.01±0.32	0.20±0.23	0.37±0.21	1.0±0.8	0.994 5
	头孢他啶	—	0	—	—	—

注：“—”表示 PAE 没有资料；*r*：表示药物浓度与 PAE 的相关系数

Note: “—” means no data about PAE; *r* means the correlative coefficient about the concentration of antibiotics and PAE

表 3 碳青霉烯类药物体外 PAE^[3,8]

Tab 3 PAEs *in vitro* of carbapenems^[3,8]

致病菌(株)	药 物	培养 1 h 后不同浓度的 PAE				<i>r</i>
		0.5MIC	1MIC	2MIC	4MIC	
金葡菌	美罗培南	0.35±0.23	0.65±0.39	—	0.97±0.56	0.832 2
	伊米培南/西司他汀	0.15±0.09	0.32±0.17	—	1.42±0.87	0.997 4
粪肠球菌	美罗培南	0.05±0.23	0.13±0.15	—	0.86±0.19	0.999 1
	伊米培南/西司他汀	0.05±0.08	0.11±0.13	0.60±0.49	1.14±0.55	0.990 4
	帕尼培南/西司他汀	0.08±0.17	0.25±0.22	1.28±0.48	1.69±0.23	0.940 9
大肠杆菌	美罗培南	0.98±0.82	1.64±0.81	—	2.33±1.07	0.929 3
	伊米培南/西司他汀	0.19±0.13	0.62±0.36	1.07±0.64	1.72±0.85	0.982 7
	帕尼培南/西司他汀	0.49±0.40	0.99±1.61	1.76±0.61	2.58±0.71	0.980 8
绿脓杆菌	美罗培南	0.60±0.74	1.04±0.84	—	2.50±1.28	0.995 9
	伊米培南/西司他汀	0.85±0.45	1.58±0.77	1.87±0.90	2.09±0.96	0.846 4
	帕尼培南/西司他汀	0.72±0.17	1.65±0.36	2.26±0.48	2.67±0.51	0.895 1

注：“—”表示 PAE 没有资料；*r*：表示药物浓度与 PAE 的相关系数

Note: “—” means no data about PAE; *r* means the correlative coefficient about the concentration of antibiotics and PAE

表 4 大环内酯类药物体外 PAE^[10-11]

Tab 4 PAEs *in vitro* of macrolide antibiotics^[10-11]

细 菌	药物浓度	PAE/h	细 菌	药物浓度	PAE/h
阿奇霉素			红霉素		
肺炎克雷伯杆菌	4MIC	1.7~2.4	变异链球菌 ATCC10449	10MIC	3.7
臭鼻克雷伯杆菌	4MIC	1.8~2.2	化脓链球菌 ATCC10389	10MIC	3.8
化脓链球菌	4MIC	3.2~3.8	唾液链球菌 ATCC7864	10MIC	4.3
肺炎链球菌	4MIC	2.2~4.6	金葡菌	0.5MIC	1.96
流感嗜血杆菌	4MIC	1.0~2.5		1MIC	2.16
	8MIC	2.0~4.5		2MIC	2.83
变异链球菌 ATCC10449	10MIC	2.4		4MIC	2.88
化脓链球菌 ATCC10338	10MIC	3.2	粪肠球菌	0.5MIC	1.47
唾液链球菌 ATCC7864	10MIC	3.1		1MIC	1.92
金葡菌	0.5MIC	1.79		2MIC	2.20
	1MIC	2.03		4MIC	2.56
	2MIC		交沙霉素		
	4MIC	2.68	金葡菌 209Pjc-1	2MIC	2.5
粪肠球菌	0.5MIC	1.18	罗红霉素		
	1MIC	1.66	化脓链球菌	1MIC	5.0
	2MIC	1.83	肺炎链球菌 ATCC6306	1MIC	8.8
	4MIC	2.17	流感嗜血杆菌 7002	1MIC	6.0
克拉霉素			金葡菌	0.5MIC	1.74
鸟结核分支杆菌	1MIC	5.5		1MIC	2.01
	4MIC	9.6		2MIC	2.33
	10MIC	17.9		4MIC	2.79
化脓链球菌 P1800	1MIC	4.8	粪肠球菌	0.5MIC	1.61
肺炎链球菌 ATCC6306	1MIC	2.9		1MIC	1.93
流感嗜血杆菌 7002	1MIC	5.1		2MIC	2.33
金葡菌 209Pjc-1	2MIC	1.9		4MIC	2.32

数情况下,只有在药物浓度大于或等于 MIC 时才出现 PAE 效应。在 5~10 MIC 时,PAE 最长,且 PAE 与剂量有明显的依赖性。

2.3 喹诺酮类

本类药物对革兰氏阳性球菌及革兰氏阴性杆菌均有较长的 PAE。各药对大肠杆菌的 PAE 比金葡球菌长,且随着药物浓度的增加 PAE 增大,见表 5。

2.4 氨基糖苷类

氨基糖苷类药物的 PAE 具有浓度依赖性,浓度增大,PAE 增大,见表 6。

2.5 糖肽类

万古霉素与替考拉宁仅对革兰氏阳性菌产生

PAE。替考拉宁比万古霉素产生更长的 PAE。这与前者具有更强的亲脂性而与细菌结合部位具有更强的亲和力有关。

2.6 其他抗菌药物

磷霉素对革兰氏阳性球菌有明显的 PAE。其中对金黄色葡萄球菌的 PAE 较长;对革兰氏阴性球菌仅在高浓度时才有明显的 PAE。见表 7。

PAE 因抗菌药物种类、抗菌药物浓度、细菌种类的不同而不同。此外,还有一些因素也影响 PAE。如细菌接种量、与抗菌药物接触时间以及机体的病理生理状态、药动学变化、机体免疫功能等。

表 5 喹诺酮类抗菌药物的体外 PAE^[12-14]

Tab5 PAEs *in vitro* of fluoroquinolones^[12-14]

致病菌(株)	药 物	培养 1 h 后不同浓度的 PAE				<i>r</i>
		0.5MIC	1MIC	2MIC	4MIC	
金葡菌	环丙沙星	1.10±0.95	2.66±1.25	—	2.98±0.87	0.728 3
	氧氟沙星	1.21±0.77	1.83±0.78	—	3.58±1.65	0.992 5
	氟罗沙星	0.42±0.43	1.01±0.31	—	2.48±0.98	0.988 9
	司帕沙星	0.61±0.32	1.01±0.19	1.80±0.32	2.27±0.27	0.991 4
	洛美沙星	0.15±0.05	0.52±0.19	1.22±0.32	1.88±0.32	0.925 3
	格帕沙星	1.50±0.90	2.30±1.40	2.50±1.40	3.10±1.70	0.920 6
粪肠球菌	环丙沙星	0.50±0.50	0.80±0.60	—	1.70±0.60	0.993 9
	氧氟沙星	0.90±0.50	1.70±0.60	—	2.80±0.40	0.955 3
	氟罗沙星	1.20±0.80	1.90±0.80	—	2.90±0.50	0.958 4
	司帕沙星	0.59±0.17	0.98±0.23	1.35±0.26	1.80±0.33	0.903 6
	洛美沙星	0.70±0.28	1.36±0.48	1.98±0.36	2.18±0.46	0.750 2
	格帕沙星	0.50±0.30	0.80±0.40	1.00±0.40	1.30±0.40	0.959 5
铜绿假单胞菌	环丙沙星	0.48±0.36	0.90±0.50	1.30±0.50	1.90±1.50	0.980 6
	左旋氧氟沙星	1.20±0.50	2.00±0.80	2.80±1.20	3.20±1.50	0.910 5
	氟罗沙星	1.60±1.30	2.20±1.00	—	3.70±0.60	0.989 0
	氧氟沙星	0.60±0.70	1.30±1.00	2.00±1.30	3.50±1.00	0.994 6
	洛美沙星	0.50±0.40	1.10±0.60	1.60±0.70	2.50±0.60	0.986 3
	司帕沙星	0.20±0.20	0.29±0.35	0.58±0.32	1.00±0.50	0.998 3
大肠杆菌	格帕沙星	1.20±0.70	1.90±0.90	2.60±1.10	3.60±1.60	0.493 4
	环丙沙星	2.13±0.62	3.06±1.54	—	2.92±0.89	0.960 0
	氧氟沙星	1.10±0.90	1.90±1.20	2.50±1.50	3.30±1.80	0.989 1
	氟罗沙星	1.04±0.66	2.02±0.86	—	4.48±2.24	0.898 7
	司帕沙星	1.28±0.89	2.18±1.17	2.93±1.34	3.32±1.23	0.881 6
	洛美沙星	0.40±0.50	0.88±0.64	1.43±0.62	1.63±0.77	0.800 8
	格帕沙星	1.10±0.60	1.30±0.70	1.90±1.00	2.20±1.40	0.951 0

注：“—”表示 PAE 没有资料；*r*：表示药物浓度与 PAE 的相关系数

Note：“—” means no data about PAE; *r* means the correlative coefficient about the concentration of antibiotics and PAE

表 6 氨基糖苷类抗菌药物的体外 PAE^[15-16]

Tab 6 PAEs *in vitro* of aminoglycosides^[15-16]

致病菌(株)	药物	培养 1 h 后不同浓度的 PAE			<i>r</i>
		0.5MIC	1MIC	4MIC	
金葡菌	庆大霉素	1.08±0.88	1.63±1.06	2.60±0.7	0.973 0
	奈替米星	1.51±0.28	2.52±0.69	3.13±1.23	0.861 4
	阿米卡星	0.41±0.28	1.42±0.66	2.53±1.15	0.934 5
粪肠球菌	庆大霉素	0.62±0.55	1.58±1.02	3.22±0.99	0.971 0
	奈替米星	0.83±1.01	1.72±1.37	3.21±1.27	0.969 7
	阿米卡星	0.47±0.29	1.20±0.56	2.72±0.40	0.981 8
大肠杆菌	庆大霉素	0.19±0.35	0.57±0.37	2.06±0.78	0.998 1
	奈替米星	0.06±0.14	0.50±0.13	2.45±0.36	0.999 1
	阿米卡星	0.03±0.21	0.41±0.57	1.62±0.81	0.995 1
绿脓杆菌	奈替米星	0.17±0.50	0.26±0.48	0.68±1.49	0.999 4
	阿米卡星	0.20±0.38	0.57±0.60	1.55±1.36	0.990 8
	庆大霉素	0.10±0.10	0.60±0.50	1.20±0.80	0.943 2
克雷氏菌	庆大霉素	—	1.01±0.86	2.11±0.87	—
	妥布霉素	—	0.21±0.18	1.19±0.91	—
大肠埃希氏菌	庆大霉素	0.20±0.30	0.60±0.60	1.40±0.90	0.979 9
	妥布霉素	—	0.48±0.33	1.27±0.53	—
	奈替米星	0.18±0.37	0.68±0.77	2.12±1.24	0.993 0

注：“—”表示 PAE 没有资料；*r*：表示药物浓度与 PAE 的相关系数

Note：“—” means no data about PAE; *r* means the correlative coefficient about the concentration of antibiotics and PAE

表 7 磷霉素体外 PAE^[1,3]

Tab7 PAEs *in vitro* of sodium fosfomycin^[1,3]

致病菌(株)	培养 1 h 后不同浓度的 PAE				<i>r</i>
	0.5MIC	1MIC	2MIC	4MIC	
铜绿假单胞菌	0.19±0.13	0.22±0.24	—	0.40±0.26	1.000 0
金葡菌	1.10±0.73	1.69±0.58	—	2.65±0.43	0.967 9
大肠杆菌	—	0.10±0.10	0.4±0.20	0.90±0.30	0.998 9

注：“—”表示 PAE 没有资料；*r*：表示药物浓度与 PAE 的相关系数

Note: “—” means no data about PAE; *r* means the correlative coefficient about the concentration of antibiotics and PAE

3 PAE 的临床意义^[17]

随着 PAE 研究的不断深入,人们逐渐认识到,许多抗菌药物的抗菌活性与药物的峰浓度密切相关,即呈明显的剂量依赖性,其体内浓度不必始终维持在有效血药浓度之上。当血药浓度低于 MIC 和最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)时,由于高浓度产生的 PAE 使细菌的生长仍受到持续抑制。故我们可充分利用 PAE 的特点来指导更合理地使用抗菌药物。

3.1 重新设计给药方案

3.1.1 β-内酰胺类药物^[18-19] β-内酰胺类抗菌药物 PAE 属典型的时间依赖型(第 4 代头孢菌素类和碳青霉烯类药物除外),其作用的发挥要求血液和组织中药物浓度超过 MIC 的时间每日应大于 14 h。而此类药物大多数半衰期短,PAE 也短,如青霉素 G 半衰期为 30~40 min,PAE 为 1~2 h。为达到理想的治疗效果,青霉素 G 应用于一般感染的治疗时,先以 640 万 IU 于 1 h 内静脉滴注,8~12 h 后再肌肉注射 40 万 IU,便可达到较好的效果。

3.1.2 氨基糖苷类 氨基糖苷类药物为静止期杀菌剂,以往多采用每日 2 次或每日 3 次给药方案,但易产生耳、肾毒性。近年来研究表明氨基糖苷类对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都具有 PAE,且氨基糖苷类的杀菌作用及对致病菌的 PAE 都有浓度依赖性。这就为每日 1 次大剂量给药方案提供了理论依据。

3.1.3 大环内酯类 大环内酯类抗生素属生长期抑菌剂,其最佳治疗方案应在组织中维持药物浓度高于 MIC 或 MBC,在确定给药间隔时,可根据血药浓度超过 MIC 或 MBC 的时间加上 PAE 的持续时间来确定。

3.1.4 喹诺酮类 该类药物和氨基糖苷类一样,其抗菌效果和对致病菌的 PAE 依赖于给药剂量,而不是频繁给药。因此类药有较长的半衰期和 PAE,且无明显毒性,可采用 1 次·d⁻¹ 或 2 次·d⁻¹

的给药方案,仍能维持疗效,减轻不良反应的发生和耐药性的增加,保持致病菌的敏感性。例如该类药物在尿中杀菌浓度大多维持在 48 h 以上,故临床对单纯膀胱炎患者可采用 1 次·d⁻¹ 给药,续用 3~5 d^[20-21]。

3.1.5 其他抗菌药物 因磷霉素对革兰氏阳性球菌比革兰氏阴性杆菌的 PAE 明显,且呈现一定的浓度依赖性和明显的时间依赖性,提示在临床设计磷霉素给药方案时,应考虑 PAE 因素,可适当增加各药剂量,延长给药时间间隔,而不影响其疗效,同时也给医护人员和患者带来方便。

3.2 联合用药评价

对严重的难治感染,病因未明的严重感染、混合感染及防止细菌性耐药等,临床常采用联合给药方案,以达到扩大抗菌谱,取得协同抗菌作用的目的。以往仅采用体外药敏实验来评价其合理性。目前 PAE 和体外药敏实验一起作为联合用药合理性的指标。判定标准为:两药联合的 PAE 值比单用的 PAE 之和延长大于 1 h 为协同作用;大致相等为相加;与单用 PAE 较大值相近为无关;比单用较小值还小为拮抗。

总之,PAE 在临床治疗学中既是评价抗菌药物药效学的参数之一,也是制订临床合理使用抗菌药方案的重要理论基础。PAE 研究的不断深入及其机制的进一步阐明,将对指导抗菌药物的合理应用,提高抗菌药物治疗水平有深远意义。

REFERENCES

- [1] ZHANG Z P, WANG R. The post-antibiotic effects of *Ps.aeruginosa* [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1999, 19(11): 656-659.
- [2] WANG R, FANG Y, ZHANG Z P, et al. The post-antibiotic effects of *E.faecalis* [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1999, 19(8): 453-456.
- [3] WANG R, FANG Y, QIN Y B, et al. Study on the postantibiotic effects of twenty antimicrobial agents against *S.aureus* [J]. *Chin J Antibiot* (中国抗生素杂志), 1999, 24(2): 109-112.
- [4] JACQUE O, CLAUDE S P. *In vitro* study of the post-

- antibiotic effect and the bactericidal activity of Cefditoren and ten other oral antimicrobial agents against upper and lower respiratory tract pathogens [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2000, 37(10): 187-199.
- [5] KENNETH E, ALDRIDGE. Comparison of the post-antibiotic effect (PAE) induced by ceftizoxime, ceftriaxone, ceftiofur, ampicillin-sulbactam, and ticarcillin-clavulanate against selected isolates of *Bacterioides fragilis* and β [J]. *Anaerobe*, 2002, 8(7): 295-303.
 - [6] XIE Y H, WAN T. Research of post-antibiotic effect about staphylococcus aureus, Escherichia coli, aeruginosus [J]. *Jiangxi J Med Lab Sci (江西医学检验)*, 2001, 19(6): 364-365.
 - [7] LI J, LIU Z Z, SUN S J, et al. Post-antibiotic effect and clinical significance of beta-Lactam antibiotic [J]. *Shandong Pharm Ind (山东医药工业)*, 2000, 19(1): 27-28.
 - [8] MEI K C, LIU Y N. Antibacterial activity and post-antibiotic effects of domestic meropenem [J]. *Pharm J Chin PLA (解放军药学报)*, 1999, 15(5): 13-16.
 - [9] CUI L X. Post-antibiotic effect and clinical significance [J]. *Acad J Guangdong Coll Pharm (广东药学院学报)*, 2001, 17(3): 209-210.
 - [10] BRAGA P C, CULICI M, SASSO D. The post-antibiotic effects of rokitamycin (a 16-membered ring macrolide) on susceptible and erythromycin-resistant strains of streptococcus pyogenes. *International [J]. J Anti Agents*, 2004, 24(1): 56-66.
 - [11] LIU Q F. Post-antibiotic effects of macrolides [J]. *World Notes Antibiot (国外医药 抗生素分册)*, 1997, 18(3): 229-232.
 - [12] WANG J G, WANG X B. New research of post-antibiotic effect and analysis of clinical medication about Fluoroquinolone [J]. *J Pharm Practice (药学实践杂志)*, 2002, 20(3): 147-150.
 - [13] XUE J F, WANG Z X. Post-antibiotic effect *in vitro* of grepafloxacin and ofloxacin [J]. *Chin J Nosocomiol (中华医院感染学杂志)*, 2001, 11(1): 58-59.
 - [14] GOMEZ-LAS R, ADRIAN F, DEL CAMPO R, et al. Comparative *in vitro* bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of legionella spp [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 18(2): 49-57.
 - [15] ZHAO J. Post-antibiotic effect [J]. *Chin Pharm Aff (中国药事)*, 2003, 17(8): 515-517.
 - [16] CUI J, LI Z G. Post-antibiotic effect of trimethoprim in combination with three aminoglycosides [J]. *J China Pharm (中国药房)*, 2000, 11(1): 14-15.
 - [17] GUO H X, WU Z J. The clinical instructive significance of post-antibiotic effect in anti-infectious treatment [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学)*, 2003, 20(1): 75-76.
 - [18] QIAN Y, LI B, LUO P, et al. Post-antibiotic effect of beta-Lactam antibiotic [J]. *China Pharm (中国药业)*, 2006, 15(8): 3-5.
 - [19] LIU J. Post-antibiotic effect and reasonable use of medicine [J]. *Chin J New Clin Med (中国临床新医学)*, 2009, 2(5): 543-544.
 - [20] WANG H S, SUN D Q. The selection of optimal dosage regimen about Fluoroquinolone [J]. *Chin J Hosp Pharm (中国医院药理学杂志)*, 2004, 24(21): 95-96.
 - [21] ZHANG S T, SONG G Q, LI R. Post-antibiotic effect and rational administration [J]. *J Pharm Practice (药学实践杂志)*, 2008, 26(6): 453-454.

收稿日期: 2009-06-15