·综述·

β－内酰胺类抗生素后效应的研究进展

崔　旸[1]，蒋金元[2]，孙天宇[2]，郭青龙[1]（1. 中国药科大学，江苏 南京 210009；2. 湘北威尔曼制药股份有限公司，湖南 浏阳 410331）

摘要：综述 β－内酰胺类抗生素后效应的相关概念及各效应的产生机制，并就影响后效应的主要因素做了具体分析。着重讨论了 β－内酰胺类抗生素与 β－内酰胺酶抑制剂复方制剂的后效应及其相应的测定方法。根据 β－内酰胺类抗生素复方的后效应理论，分析了代谢速率不匹配的药物配伍合理性，并结合临床药代动力学与药效学指标阐述了 β－内酰胺类抗生素的给药方案。

关键词：抗生素；β－内酰胺酶；抗生素后效应；耐药
中图分类号：R978.11　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1003-9783(2013)05-0528-05
doi：10.3969/j.issn.1003-9783.2013.05.027

Research Progress of Beta-lactam Post Antibiotic Effect

CUI Yang[1]，JIANG Jinyuan[2]，SUN Tianyu[2]，GUO Qinglong[1]（1. China Pharmaceutical University，Nanjing 210009 Jiangsu，China；2. Xiangbei Welman Pharmaceutical Co.，Ltd，Liuyang 410331 Hunan，China）

Abstract：This paper introduced the concept and mechanism of beta-lactam post antibiotic effect，and analyzed its main affecting factors. The after effects of compound preparations of beta-lactam antibiotics and beta-lactamase inhibitor as well as the determination methods for the after effects were mainly discussed. According to the after effect theory，we discussed the rationality of the compatibility of drugs which have no matching rate of metabolism. At last，we elaborated the regimen of beta-lactam antibiotics based on both clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic indicators.

Keywords：Antibiotics；Beta-lactamase；Post antibiotic effect；Drug resistance

β-内酰胺类抗生素（β-lactam antibiotics）是指药物化学结构中含有 β－内酰胺环的一类抗生素。由于该类抗生素品种多、抗菌谱广、抗菌活性强、安全性好，在临床上广泛的应用。随之而来的是其耐药问题日渐突出，其抑菌效果大不如前。人们在不断的改变结构、寻找新靶点开发新药的同时，也发现了与作用机制相关的药物联用可明显增强药效。为了科学的解释此类药物较长的有效作用时间，以及与代谢过程不匹配的药物联用产生的临床药效现象，研究者对 β－内酰胺类抗生素后效开展了大量的研究，现将其研究成结果一综述。

1 抗生素后效应相关概念

1.1 抗生素后效应（post antibiotic effect，PAE） 指细菌与高浓度抗生素短暂接触，清除药物后细菌生长仍受到持续抑制的效应。PAE=T-C，其中 T 表示接触过抗生素的细菌培养基，在去除抗生素之后菌落数增加一个 log10 单位所需的时间；C 表示没有抗生素的对照组增加一个 log10 单位的时间[1-5]。

1.2 抗生素后白细胞活性增强效应（post antibiotic Leukocyte enhancement，PALE） 由 McDonald 等[6]于 1981 年提出，指在一些抗生素的作用后，白细胞吞噬活性或胞内杀菌作用出现明显增强的现象，可以看做事另一种形式的抗生素后效应，表现为 PAE 延长。

1.3 亚抑菌浓度抗生素后效应（post antibiotic sub-MIC effect，PASME） 指细菌与超抑菌浓度的抗生素接触后，消除抗生素，使细菌再次与亚抑菌浓度药物接触，造成其生长延迟的效应[6]。PASME=TPA-C，

收稿日期：3013-03-22

作者简介：崔旸，男，硕士研究生，研究方向：药理学。Email：cuiyang213@hotmail.com。

TPA 表示接触抗生素后的细菌在亚抑菌浓度下增殖一个对数单位的时间；C 表示未接触抗生素的细菌增殖一个对数单位的时间[1]。

1.4 β–内酰胺酶抑制剂后效应（post β–lactamase inhibitor effect，PLIE） 指细菌与 β– 内酰胺抗生素、β–内酰胺酶抑制剂复方制剂短暂接触一段时间后，去除 β–内酰胺酶抑制剂之后细菌生长受到持续抑制的效应。它代表了细菌被 β– 内酰胺酶抑制剂抑制后，细菌重新产生足够酶以水解 β– 内酰胺抗生素的时间。PLIE 的提出较好地完善了 β– 内酰胺抗生素的药效学评价指标，对临床用药有指导作用。

PAE、PLIE 及 PASME 作为抗生素后效应的相关概念，已普遍被国内外学者认可，并作为抗生素药物评价的重要指标，改变了以往仅仅依靠抗菌药物的最低抑菌浓度（MIC）或最低杀菌浓度（MBC）作为药效评价指标的传统观念[7]。特别是 PLIE 的研究为 β– 内酰胺抗生素、β– 内酰胺酶抑制剂复方的临床应用、确定给药剂量、给药间隔时间和给药次数等提供了科学的理论依据。

2 β–内酰胺类抗生素后效应产生机制

2.1 PAE 产生机制 通过观察细菌与抗生素接触，当药物消除后，可检测到细菌发生了多种变化：酶与非酶蛋白活性改变、细菌形态学改变、细菌生长代谢抑制、细菌受体改变、吞噬作用敏感性改变、抗生素再接触敏感性改变等[8]。推测其机制可能有[9]：①抗菌药物与细菌短暂接触，引起细菌非致死性损伤，导致细菌恢复再生长时间延长。②PALE：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。③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。此外，有学者发现在 PAE 期间，细菌细胞表面电荷会发生改变，细胞表面的疏水性和对上皮细胞黏着性也会下降。表明了在 PAE 期间不仅单个细菌的生长受到了抑制，细菌间的联系也被极大的干扰，导致细菌群体生长暂时停止[10]，这也可能是 β– 内酰胺类抗生素后效应的产生机制之一。

2.2 PASME 产生机制 PASME 机制认为，当细菌暴露于超抑菌浓度的药物时，药物与细菌的青霉素结合蛋白（pennicillin binding proteins，PBPs）共价结合，在药物消除后，大部分的 PBPs 仍处于钝化状态，此时只需少量药物即可与新合成的 PBPs 结合，使细菌的生长被持续抑制。另外，亚抑菌浓度也足以改变细菌代谢、细菌胞壁结构和细菌的形态，以至影响细菌对上皮细胞的吸附力，从而降低其致病力，使细菌更易于被巨噬细胞吞噬[11]。

2.3 PLIE 产生机制 韦龙静等[7]研究头孢曲松 – 舒巴坦复方制剂对产超广谱 β– 内酰胺酶（ESBLs）大肠埃希菌的作用，认为 PLIE 产生机制为：①壁膜间隙是革兰阴性杆菌产生 β– 内酰胺酶的主要区域，随着药物浓度增加，β– 内酰胺酶抑制剂透过细胞壁进入壁膜间隙的量增加，对酶的抑制程度加强，所以，细菌需花费时间以产生足够量新酶才能恢复生长。②随着药物冲击浓度的增加，细菌作用的单方头孢曲松的浓度也增加，清除药物后细菌需产生更多的 ESBLs 用于降解头孢曲松而导致恢复生长的时间延长。

3 影响 β–内酰胺类抗生素后效应的主要因素

3.1 抗菌药物种类 不同抗菌药物对同一细菌的后效应不同，如金葡菌对青霉素 32 $mg\cdot kg^{-1}$ 的 PAE 为 1.4 h，而对头孢哌酮 100 $mg\cdot kg^{-1}$ 可达 6.8 h[12]。

3.2 抗菌药物浓度 当抗菌药物浓度大于 MIC 时即可测出后效应，绝大多数抗菌药物随浓度增加后效应也延长，呈浓度依赖性。实验结果显示 4，8，16 倍 MIC 头孢曲松对脆弱拟杆菌 H931 的 PAE 分别为 2.5 h，2.8 h 和 5.2 h[4]。

3.3 细菌与抗菌药物接触时间 抗菌药物与细菌体内有效位点的结合存在平衡过程，接触时间越长，越接近于平衡，即后效应越长。亚胺培南 – 西司他丁钠复方对常见致病菌能产生 0.6~3.2 h 的 PAE，随接触时间延长 PAE 延长，但有极限值，10~20 倍 MIC 接触 2 h 达最大值[6]。

3.4 MIC 值 Harada 等[1]研究表明，MIC 值的大小也会影响细菌的 PAE 与 PASME 值，MIC 值越大，菌株的 PAE 和 PASME 越短。一般来说，由于 PASME 和 PALE 的影响，同一种抗生素体内实验的后效应比体外实验更长。

3.5 抗菌药物的联合用药 一般来说，两类药物联用时 PAE 较单用时明显延长[12]。除了抗生素间的联用能延长 PAE，抗生素与其他物质联用也能提高 PAE。妥布霉素和茶树油联用对大肠杆菌和金葡菌的 PAE 有不同程度的延长。林鸣等[13]将尿路感染患者分为头孢曲松 – 舒巴坦对照组（40 例）、在对照组基础上联合中药八正散的治疗组（42 例），1 个疗程后治疗组总有效率 95.24 %；对照组总有效率 80.00 %，差异有统计学意义（χ^2=3.89，$P < 0.05$）。

3.6 细菌外排泵的作用 外排机制与外膜屏障是细菌阻止药物蓄积的机制。外排泵机制成熟的细菌的耐药

程度高，抗生素的后效应较弱[14-17]。

4 β-内酰胺类抗生素复方制剂后效应

为解决细菌对 β-内酰胺类药物的水解问题，头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松以及氨曲南成功问世。但仅仅两年以后，就分离出了首个 ESBLs[18]。产 ESBLs 菌引起的感染具有明显耐药性，ESBLs 基因可以在同种或异种菌间进行传递，易引起医院感染的暴发流行[19]。以往被认为具有 β-内酰胺酶稳定性的第三代头孢菌素也难以幸免[20-22]。

鉴于 β-内酰胺酶抑制剂能很好的抑制 ESBLs 的活性，目前主要采用酶抑制剂同 β-内酰胺酶类抗菌药物联用的方法治疗产 ESBLs 细菌感染。通过酶抑制剂灭活 β-内酰胺酶，使抗生素发挥原有的抗菌作用，以克服目前临床肠杆菌科细菌耐药的问题[21,23]。舒巴坦作为不可逆的“自杀性抑制剂”，能形成永久灭活的酶-抑制剂复合物，主要作为 A 类 β-内酰胺酶的抑制剂[24-25]。Shahid 等[26]研究证实头孢曲松、舒巴坦复方对 54 种不同的产酶大肠杆菌菌株都有体外活性。

Lavigne 等[27]研究发现，对产 ESBLs 革兰氏阴性菌，其 PAE 与 PLIE 值与细菌种类相关。头孢他啶、舒巴坦复方制剂在 2 倍 MIC 浓度下的 PLIE 值，对于产相同 ESBLs 的菌株结果相近。对于 MIC 值高的菌株，其 PLIE 值相对短，且更依赖于 β-内酰胺抗生素和 β-内酰胺酶抑制剂两者的浓度，而不是仅仅与 β-内酰胺酶抑制剂的浓度相关。Thorburn 等[28]研究发现，金黄色葡萄球菌单独与克拉维酸共培养的实验组，其 β-内酰胺酶活性比无药对照组弱，但是比预先和阿莫西林、克拉维酸共培养的实验组强。Murbach 等[29]研究也证实了这一观点，先单独与 2 mg·L^{-1} 克拉维酸接触后再加入阿莫西林的菌株，没有观察到明显的 PLIE。与阿莫西林(8 或 16 mg·L^{-1}) 和克拉维酸（2 mg·L^{-1}）同时接触后去除克拉维酸的菌株，出现 0.5~4.5 h 的 PLIE，且与 β-内酰胺酶抑制剂浓度成正比。说明在药物作用的初期，β-内酰胺酶受到复方制剂中 β-内酰胺酶抑制剂的抑制之后，尽管抑制剂浓度很快下降甚至消除，但是细菌仍需要一段“潜伏期”去合成足够的 β-内酰胺酶。在这段时间之内，β-内酰胺类抗生素还是能够发挥作用，直到 β-内酰胺酶浓度再一次恢复到足以水解 β-内酰胺抗生素维持细菌再生长的水平。

值得注意的是，β-内酰胺类抗生素复方制剂在临床使用的过程中发现，β-内酰胺酶抑制剂尤其是克拉维酸能诱导革兰氏阴性菌产生 β-内酰胺酶，造成对应的 β-内酰胺酶激动效应，但舒巴坦则没有发现上述诱导情况[30]。

5 β-内酰胺类抗生素后效应的测定方法

5.1 PAE 的测定　取 10^6 CFU·mL^{-1} 左右的待测菌液与 1~10 倍 MIC 浓度的药物(根据不同药物具体情况决定，防止药物浓度过高造成活菌过度抑制，导致菌落数低于定量限）混合培养 1 h，离心并用生理盐水洗涤 2~3 次除去药物，再以无药的培养基重悬。重悬后每间隔 1 h 取样铺平板，培养 24 h 后测定细菌的菌落数。PAE 的值为抗生素混合培养的细菌菌落数增加一个 log10 单位的时间与不加药物的空白对照相应时间的差值[4,20,31-32]。

5.2 PASME 的测定　具体方法与 PAE 的测定相同，只是将混合培养的药物浓度改为 0.1，0.2，0.3 倍 MIC 的亚抑菌浓度。PASME 值同样是与药物混合培养的细菌增长一个 log10 单位所需的时间与无药对照所需时间的差值[1]。

5.3 PLIE 值的测定　PLIE 的研究仍处于探索阶段，国内外文献中针对 PLIE 值测定尚未形成统一的标准，大体上有 4 种不同的计算方法，见公式 1~4。以头孢曲松、舒巴坦钠为例作一概述。

$$PLIE=T2-C3 \quad [11] \qquad (1)$$

$$PLIE=T2-C1 \quad [7] \qquad (2)$$

PLIE=T3-C2（舒巴坦钠的 PLIE）；PLIE=T2-(C2+PAE)=T2-[C2+(T1-C1)]（头孢曲松舒巴坦钠的 PLIE）[29]　(3)

$$PLIE=T2-C2 \quad [27,28] \qquad (4)$$

具体的实验步骤和条件与 PAE 值的测定类似。以上公式中的 C 与 T 值都以时间为单位，先将药物与细菌混合培养 2 h 后除去相关药物，再以对应的药物或者空白培养液重悬。T 是细菌在稀释离心除去药物后增长 1 个 log10 单位所需的时间，C 是对照菌液稀释离心后增长 1 个 log10 单位所需的时间。其中 C1 表示不加药的空白对照；C2 表示先无药培养后再加入头孢曲松培养的对照组；C3 表示先加头孢曲松培养，离心除去药物后再加头孢曲松培养的对照组。T1 表示先加头孢曲松与舒巴坦培养，离心除去药物后不加药物培养的实验组；T2 表示先加头孢曲松与舒巴坦培养，离心后加入等量头孢曲松培养的实验组；T3 表示先加舒巴坦培养，离心除去舒巴坦后加入头孢曲松培养的实验组。

首次提出 PLIE 概念的 Thorburn 实验中采用的计算方法是公式 4；公式 3 是国外学者较新研究中采用的方法；公式 1 和公式 2 都是国内学者实验中采用的

方法。综合考虑 4 种计算方法，从 β- 内酰胺酶抑制剂的作用机制来看，公式 3 与理论实际最为契合。但是以上 4 种方法从不同的角度都能进行合理的解释。建议进行相关实验研究时可以将以上全部数据进行测定，后期根据实验研究的目的，研究对象的特征以及数据的具体值选择合理的计算方法。

6 基于 β-内酰胺类抗生素后效应机理的给药方案

β- 内酰胺类抗生素为繁殖期快速杀菌剂，其消除速度快，半衰期短，以往多采用持续静脉滴注给药方案，后发现它只在细胞分裂期细胞壁形成的短时间内有效，杀菌疗效取决于血药浓度的高低，所以在短时间内血药浓度较高对治疗有利，主张采用快速滴注给药方案。也有学者设计先给一个超剂量，再用一个亚最低抑菌浓度剂量，以产生较长的 PAE 时间，避免了每天 1 次静脉滴注血药浓度低于 MIC 的时间过长及每天 2 次静脉滴注给药不便的缺点[33]。以头孢曲松与舒巴坦为例，沈浓儿等[34]考察头孢曲松与舒巴坦钠配伍后，在 35 ℃、6 h 内外观颜色与 pH 值基本稳定，含量均在 96 %以上，色谱图峰形无明显变化。陈红等[35]研究发现头孢曲松与舒巴坦复方制剂在体内的处置符合二室模型，两者在体内分布容积、清除率和消除半衰期、药时曲线下面积差异无显著性意义，说明两组分无药动学相互作用，可以配伍使用。由于 β- 内酰胺类抗生素属于浓度依赖性，所以推荐加大首次给药剂量达致病菌 10 倍 MIC 以上，可使药物发挥强大杀菌效果并在较长时间内抑制细菌生长。对头孢曲松和舒巴坦钠(2∶1)的研究[36-37]显示，舒巴坦钠的 β- 内酰胺酶抑制剂后效应(PLIE)大于 6.5 h，即复方中舒巴坦的药效发挥时间约 7 h。能够满足头孢曲松和舒巴坦药效同步的要求。从成本利益角度考虑，头孢曲松和舒巴坦钠(2∶1)的最佳给药方案是 1.3 g，Bid。

不过，由于头孢曲松的半衰期为(8.61 ± 0.96) h，舒巴坦钠的半衰期为 (1.31 ± 0.16) h，朱燕等[38]曾认为头孢曲松与舒巴坦体内消除速率存在较大差异，两者不宜作为复方制剂开发。

综合韦龙静等[39]多数学者的研究结果，头孢曲松单方无法抑制产超广谱 β-内酰胺酶的大肠埃希菌生长；头孢曲松和舒巴坦复方能很快抑制细菌生长。同时，通过比较头孢曲松、舒巴坦药物浓度模拟体内药代动力学变化的舒巴坦快速代谢组与头孢曲松和舒巴坦浓度以 2∶1 恒定比值代谢组发现，两组杀菌效果相似，都很好。说明由于 β- 内酰胺酶抑制剂的作用，药物对一些产酶菌株有了较长的 PLIE 和 PASME，使得 β- 内酰胺抗生素和 β-内酰胺酶抑制剂在整个用药期间，包括酶抑制剂的血清浓度很快降至抗菌活性浓度以下时，仍能保持有效。因此，不能单纯以头孢曲松与舒巴坦消除速率的差异否定药物复方的合理性。

7 总结

过去，仅依靠血药浓度、消除速率、半衰期及组织分布等药动学参数确定抗生素类药物的给药剂量和给药间隔，忽略了药物对细菌繁殖规律的影响及人体免疫机制在杀灭细菌过程中所起的重要作用。对于临床常见的 β- 内酰胺类抗生素复方制剂而言，后效应的研究提供了机体、药物及细菌三者之间相互作用关系的信息。根据药物浓度超过最低抑菌浓度(MIC)或最低杀菌浓度(MBC)的时间，PAE 与 PLIE 的持续时间，确定抗生素的给药间隔，可延长给药间隔，减少药物剂量，获得更佳疗效，并减少药物不良反应，提高患者依从性，降低治疗成本，提高抗生素治疗水平。

后效应的研究不仅可以作为临床给药方案的依据，也能对 β- 内酰胺类抗生素与 β- 内酰胺酶抑制剂复方新药的开发提供思路。由于各类后效应的作用，以往认为在体内代谢动力学特征不匹配的药物配伍也能够产生良好的药效。与依赖血药浓度确定给药方案的经典理论相比，后效应理论更加科学合理，贴近实际。对抗生素耐药性的控制，新药开发成本的节约有着很高的价值。

此外，双黄连、板蓝根与头孢曲松、环丙沙星、庆大霉素 3 种抗菌药物合用，能减少诱导细菌产生内毒素[40]；加味当归芍药散联合头孢曲松治疗细菌性腹膜炎疗效高于单用头孢曲松[41]；鱼腥草注射液与头孢曲松联用较单用的效果好[42]。这提示 β- 内酰胺类抗生素与中药联用，也可能存在抗生素的后效应，值得进一步探讨。

参考文献：

[1] Harada K, Shimizu T, Kataoka Y, et al. Post-antibiotic effect of orbifloxacin against Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa isolates from dogs[J]. Acta Vet Scand, 2012, 54: 16.

[2] 杨继章，杨树民. 抗生素后效应与临床用药决策[J]. 上海医药，2005，26(1)：18-20.

[3] 吴巧稚，王霆. β 内酰胺类及其复合制剂抗生素后效应研究进展[J]. 药物流行病学杂志，2010，19(3)：160-163.

[4] Aldridge KE. Comparison of the post-antibiotic effect(PAE) induced by ceftizoxime, ceftriaxone, cefoxitin, ampicillin-sulbactam, and ticarcillin-clavulanate against selected isolates of Bacteroides fragilis and B. thetaiotaomicron[J]. Anaerobe, 2002, 8(6): 295-299.

[5] Dubois J，St-Pierre C. 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(3)：187-193.

[6] 张守钗，刘小康. β 内酰胺类抗生素后效应的研究进展[J]. 四川生理科学杂志，2008，30(1)：17-20.

[7] 韦龙静，童明庆，李庆平，等. 头孢曲松 - 舒巴坦复方制剂对产 ESBLs 大肠埃希菌持续效应的研究[J]. 中国感染与化疗杂志，2008，8(6)：433-436.

[8] 王士玲. 抗生素后效应[J]. 淮海医药，2012，30(3)：261-262.

[9] 姚鸿萍，曹永孝. 抗菌药物后效应[J]. 中国现代应用药学，2010，27(5)：395-400.

[10] 顾觉奋，江金鹏. 抗生素后效应产生机制与临床合理用药的研究近况[J]. 抗感染药学，2010，7(4)：223-227.

[11] 张守钗，张玲玲，陈苏婉，等. 头孢曲松 / 他唑巴坦对产 β 内酰胺酶大肠埃希菌后效应的研究[J]. 四川大学学报（医学版），2009，40 (6)：1071-1074.

[12] 刘记. 抗生素后效应与合理用药[J]. 中国临床新医学，2009，2(5)：543-544.

[13] 林鸣，胡国华，郑海文. 头孢曲松钠 / 舒巴坦钠联合八正散治疗小儿尿路感染 42 例[J]. 医药导报，2011，30(6)：765-766.

[14] Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria[J]. Clin Microbiol Infect，2004，10：12-26.

[15] Nikaido H. The role of outer membrane and efflux pumps in the resistance of gram-negative bacteria. Can we improve drug access?[J]. Drug Resist Updat，1998，1：93-98.

[16] 孙渊，查伟斌，周芳，等. 细菌外排泵与抗生素耐药的相关性[J]. 中国临床药理学与治疗学，2012，17(5)：593-600.

[17] 蒋燕群，李俐，钱燕斐. 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌外排泵转录水平与耐药的关系[J]. 检验医学，2011，26(1)：51-55.

[18] Giamarellou H. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs)[J]. Clin Microbiol Infect，2005，11(Suppl 4)：1-16.

[19] Del Carmen Rodriguez M，Vera DE，Ramirez-Ronda CH，et al. Phenotypic confirmation of extended-spectrum B-lactamases (ESBL) in clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae at the San Juan Veterans Affairs Medical Center[J]. P R Health Sci J，2004，23(3)：207-215.

[20] Li RC，Tang MC. Post-antibiotic effect induced by an antibiotic combination：influence of altered susceptibility to individual components[J]. J Antimicrob Chemother，2005，55(4)：583-586.

[21] Manncke K，Springsklee M，Heizmann WR，et al. Sulbactam in combination with mezlocillin，piperacillin or cefotaxime：clinical and bacteriological findings in the treatment of serious bacterial infections[J]. Int J Antimicrob Agents，1996，6(Suppl)：S47-54.

[22] Lin RD，Chin YP，Lee MH. Antimicrobial activity of antibiotics in combination with natural flavonoids against clinical extended-spectrum β-lactamase(ESBL)-producingKlebsiella pneumoniae[J]. Phytotherapy Research，2005，19(7)：612-617.

[23] 陈昭丽，张兴艳，李荭青，等. 肠杆菌科细菌对头孢曲松耐药趋势的国内文献分析[J]. 中华医院感染学杂志，2011，21(9)：1873-1876.

[24] Drawz SM，Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors[J]. Clin Microbiol Rev，2010，23(1)：160-201.

[25] Page MG. b-Lactamase inhibitors[J]. Drug Resist Updat，2000，3(2)：109-125.

[26] Shahid M，Singhai M，Malik A，et al. In vitro efficacy of ceftriaxone/sulbactam against Escherichia coli isolates producing CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase[J]. J Antimicrob Chemother，2007，60(1)：187-188.

[27] Lavigne JP，Bonnet R，Michaux-Charachon S，et al. Post-antibiotic and post-beta-lactamase inhibitor effects of ceftazidime plus sulbactam on extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria[J]. J Antimicrob Chemother，2004，53(4)：616-619.

[28] Thorburn CE，Molesworth SJ，Sutherland R，et al. Postantibiotic and post-beta-lactamase inhibitor effects of amoxicillin plus clavulanate[J]. Antimicrob Agents Chemother，1996，40(12)：2796-2801.

[29] Murbach V，Dhoyen N，Linger L，et al. Evidence for a true post-beta-lactamase-inhibitor effect of clavulanic acid against Klebsiella pneumoniae and Haemophilus influenzae[J]. Clin Microbiol Infect，2001，7(12)：661-665.

[30] Akova M. Sulbactam-containing b-lactamase inhibitor combinations[J]. Clin Microbiol Infect，2008，14(Suppl. 1)：185-188.

[31] Vithya A. Determination of the post-antibiotic effect (PAE) of combinations of extracts from galls of Quercus infectoria with vancomycin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA)[J]. African Journal of Biotechnology，2011，10(79)：18274-18278.

[32] Korakianitis I，Mirtsou V，Gougoudi E，et al. Post-antibiotic effect (PAE) of moxifloxacin in multidrug-resistant Stenotrophomonas maltophilia[J]. Int J Antimicrob Agents，2010，36(4)：387-389.

[33] 李向平，李电明，郭庭江. 抗生素后效应与合理用药[J]. 中国新药杂志，2005，14(3)：369-371.

[34] 沈浓儿，王燕. 头孢曲松与舒巴坦钠在输液中的配伍稳定性[J]. 西北药学杂志，2005，20(2)：70-71.

[35] 陈红，张丹，钟杰. 注射用头孢曲松钠 - 舒巴坦钠在犬体内的药动学研究[J]. 中国医院药学杂志，2008，28(10)：793-795.

[36] 李荭青，陈昭丽，王广基，等. 基于 PK-PD 研究确定头孢曲松舒巴坦Ⅱ期临床给药方案[J]. 现代医药卫生，2011，27 (2)：188-190.

[37] Chaudhary M. Compositions for combating beta-lactamase-medicated antibiotic resistance using beta-lactamase inhibitors useful for injection：US，8273732[P]. 2006-06-08.

[38] 朱燕，肖永红，郝凤兰，等. 头孢曲松 / 舒巴坦复方体外药代动力学 / 药效学研究[C]// 第八届全国抗菌药物临床药理学术会议. 北京，2010：237-244.

[39] 韦龙静，刘根焰，李庆平，等. 头孢曲松 / 舒巴坦复方制剂对产超广谱 β 内酰胺酶的大肠埃希菌体外杀菌活性[J]. 中国临床药理学杂志，2009，25(5)：426-429.

[40] 赖伟华，罗宇芬，万波. 清热解毒中药联用抗菌药物释放内毒素的影响[J]. 中国医院药学杂志，2008，33(22)：1948-1950.

[41] 李培红. 鱼腥草注射液与注射用头孢曲松钠联用抗菌作用的时量效关系[D]. 北京：北京中医药大学，2006.

[42] 李伟林，王才党，洪小兵，等. 加味当归芍药散治疗自发性细菌性腹膜炎疗效观察[J]. 中国中医急症，2012，21(7)：1155-1156.

（编辑：梁进权）