维普资讯 http://www.cqvip.com

联苯苄唑的药效学研究动物模型治疗试验

第一医院皮肤科 罗东辉 袁承晏

提 要 豚鼠表皮癣菌病模型，局部应用1%联苯苄唑霜或乙醇溶液治疗，每天用药一次，每次0.3g或0.3ml，连续治疗2周，获得满意效果，0.5%及0.1%的制剂则无明显疗效。联苯苄唑在皮肤的滞留时间较长，72h内能保护豚鼠免受真菌感染

关键词 联苯苄唑；抗真菌药；药效学
中图分类号 R 978.4

联苯苄唑是一种咪唑类抗真菌新药，1986年由重庆西南制药一厂合成。作者对其药效学进行了研究。联苯苄唑的实验室抗真菌活性已另文报道，本文继续报告动物模型的治疗结果。

材料与方法

1. 材料

（1） 药物 主药联苯苄唑及对照药咪康唑分别配成1%、0.5%、0.1%的霜剂和乙醇溶液，都由西南制药一厂提供。

（2） 菌种 采用新分离出的石膏样毛癣菌，接种在普通沙博氏固体培养基于25℃温箱中孵育四周，用0.9%生理盐水（含0.1%吐温80）冲洗培养基表面以制成菌液，并调节其浓度为2×10^7/ml。

（3） 动物 选成年纯白毛豚鼠32只，体重450～600g，雌雄各半，分笼饲养。

2. 实验方法

（1） 实验性皮肤感染治疗试验

取豚鼠16只，随机分为6组：Ⅰ、Ⅱ两组各4只，其余4组各二只。豚鼠感染方法依照Yamaguchi[1]等并作适当修改。具体步骤是，每只豚鼠背部选4个区。每区约$3\times3cm^2$大小。先拔毛，然后用胶布粘贴3～4次，再用细砂纸轻擦表皮以去掉较厚角质层，最好不使出血。24h后待皮肤刺激反应消退，用配好的菌液0.05ml接种在每一区内引起皮肤真菌感染。感染后第三天开始治疗。Ⅰ组用1%联苯苄唑及咪康唑霜；Ⅱ组用二者的溶液。Ⅲ、Ⅳ组分别用0.5%及0.1%的联苯苄唑和咪康唑霜；Ⅴ、Ⅵ组则分别用Ⅲ、Ⅳ两组相同浓度的溶液。每组每只豚鼠背部四区的用药方式一致。①区用联苯苄唑；②区用咪康唑；③区用基质；④区不用药或基质。每天用药一次，每次每区用0.3g(或ml)，连续14天。治疗效果观察采用Yamaguchi的指标：○表示无皮肤损害；＋为点状红斑；＋＋为全范围红斑；＋＋＋为红肿、鳞屑；＋＋＋＋为超过范围的红斑、结痂。

在我们的预试验中，凡接种区内出现点状红斑或红斑鳞屑等皮损，如取皮屑作镜检及培养均可见真菌菌丝及真菌菌落生长，说明实验性感染是成功的，证明Yamaguchi的观察指标是可靠的。

（2） 疗程与疗效的关系

取8只豚鼠随机分为二组，每组4只。动物准备及感染方法同前。一组用1%联苯苄唑霜；另一组用它的1%乙醇溶液。每只豚鼠用药方式为：①区感染后第3天用药一次；②区感染后第3～5天每天各一次；③区感染后第3～17天每天各一次；④区不治疗作对照。疗效观察指标同前。

（3） 保护试验

取8只豚鼠随机分为四组，每组2只。动物准备同前，但每只豚鼠背部选6个试验区。每组每只豚鼠的用药方式为：①、②区分别用1%联苯苄唑霜或溶液；③、④区分别用1%咪康唑霜或溶液；⑤区用基质；⑥区不用药及基质作空白对照。每区用药0.3g或ml/次。Ⅰ、Ⅱ组用1%联苯苄唑霜及咪康

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 1%联苯苄唑及咪康唑霜（或溶液）的表皮滞留时间

用药后	1%霜剂				1%溶液			
接种时间	联苯苄唑	咪康唑	基质	蛋白对照	联苯苄唑	咪康唑	基质	蛋白对照
12h	−	−	+	+	−	−	+	+
24h	−	−	+	+	−	−	+	+
48h	−	−	+	+	+/−	+/−	+	+
72h	−	−	+	+	+/−	+/−	+	+

※注：“+”指感染阳性，“−”指示感染阴性、+/−指阴性。阳性各占一半动物

唑霜；Ⅲ、Ⅳ组分别用它们的溶液。1、Ⅱ组的每只豚鼠①③⑤⑥区在用药后12h取配好的菌液0.05 ml接种；②④区在用药24h后接种。Ⅲ、Ⅳ组每只豚鼠①③⑤⑥区在用药48h后接种；②④区在用药72h后接种。每只豚鼠于接种后第3天进行观察，连续观察48h。确定感染的标准为，接种区域出现点状红斑或红肿及鳞屑。

结果与讨论

（1） 实验性皮肤感染治疗试验

豚鼠接种3～5天后，在空白对照区均出现轻微皮损（+），极少数皮损程度为++，以后逐渐加重，12天以后达到高峰(+++～++++)，并持续数日。使用1%联苯苄唑及咪康唑霜（或溶液）的区域，上述皮损的高峰不会出现。使用二者1%溶液的区域，最初2～3天皮损红斑似有突然加重的趋势，用药7天左右皮损减弱。这可能是溶媒本身的轻微刺激所致，因为同样的反应在只用基质的区域也可见到。使用1%霜剂的区域，最初一周皮损未见明显消退，且略有加重，这可能是使用霜剂的豚鼠常舔食用药区，致药量不足之故。治疗约10天后皮损明显开始减轻，并有部分新毛长出，经过治疗14天后，皮损基本消退，有较多新毛长出。其皮损变化趋势见图1。

使用0.5%联苯苄唑及咪康唑霜（或溶液）的豚鼠疗效较差，皮损程度较对照区稍轻，但不能阻止皮损的进一步发展。用0.1%联苯苄唑及咪康唑霜(或溶液)的豚鼠几乎没有疗效，皮损发展情况与对照区大体相近。

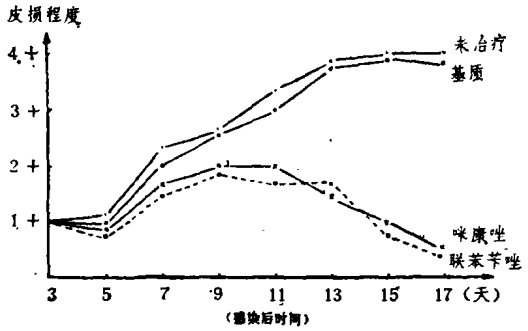


图1 1%联苯苄唑及咪康唑霜治疗效果比较

联苯苄唑与咪康唑的治疗效果无明显差异。霜剂与乙醇溶液间的疗效也相近。

（2） 疗程与疗效的关系

对于实验豚鼠的表皮癣菌病，只用1次及3次1%联苯苄唑霜或溶液治疗，没有明显效果。持续治疗14次则皮损及炎症反应完全消退，有较多新毛长出。由此看来，疗程不能太短，否则疗效不明显。

（3） 保护试验

联苯苄唑在豚鼠局部外用后，会在表皮保留一段时间，此间药物浓度能有效地抑制真菌生长。一定时间后，因药物代谢及丢失，药物浓度下降到MIC以下时，则不能有效地抑制真菌生长。从开始用药到保持有效抑菌浓度的时间称为该药的滞留时间。在这段时间内，能保护豚鼠免受真菌感染。

从表1可知，1%联苯苄唑及咪康唑霜在豚鼠皮肤用药一次后72h内能有效抑制石膏

维普资讯 http://www.cqvip.com

样毛癣菌的生长，即两种药物的滞留时间均不少于72h。用1%联苯苄唑及咪康唑溶液一次后，半数豚鼠的滞留时间不少于72h，另一半的滞留时间为24～48h。联苯苄唑与咪康唑的滞留时间无明显差异。

参考文献

[1] Yamaguchi H, et al. Arzeim-Forsch. /Drug Res. 1983; 33(4):546

(收稿日期:990-03-03)

RESEARCH INTO PHARMACODYNAMICS OF BIFONAZOLE

Luo Donghui, et al

(Department of Dermatology, First Hospital)

In this experiment, topical application of 1% Bifonazole cream or ethanol solution on guinea-pig trichophytosis model, 0.3g or 0.3ml once a day for two weeks, showed the satisfying effoet. But topical application of 0.5%, 0.1% Bifonazole cream or ethanol solution was less effective.

The remaining time of Bifonazole on the skin was about 72 hours. During interval, it would protect the guinea-pigs from mycotic infection

KEY WORDS Bifonazole; Antimycotic; Pharmacodynamics

(上接第33页)

THE VALUE OF MONITORING PFN, CRP AND AT-III IN THE BLOOD BEFORE AND AFTER ABDOMINAL OPERATION FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF INFECTION

Duan Lin et al

(Sichuan provincial people's Hospital)

Gao Genwu

(The Second Hospital)

We have conducted surveillance on 61 cases for the changes of PFN, CRP and AT-III in the blood before and after abdominal operations. we found that infection and operation can cause obvious drop in PFN, AT-III and AT-III:C and obvious increase in CRP. If there is no post-operative infection after operation or the preoperative infection is well-controlled by operation, PFN, AT-III:Ag and AT-III:C rise rapidly and CRP drops readily 3 days after operation, and they return to normal by 8 to 11 days. If postoperative infection or the preoperative infection is not controlled by operation, PFN, AT-III rise slowly, and CRP drops slowly or fluctuates. In those patients who finally died of MOF caused by severe infection, PFN and AT-III continue to be very low levels. This study shows that PFN, CRP and AT-III monitoring before and after operation may help to early diagnose infection and predict therapeutic effectiveness and prognosis

KEY WORDS Abdominal operation; Infection; Early diagnosis; Fibronectin; C-reaction protein; Antithrombin-III