

阿莫西林-双氯西林的体外抗菌作用研究

朱德妹, 张婴元, 周乐, 吴, 叶信予

摘要: 目的 评价阿莫西林-双氯西林对常见感染临床分离菌的体外抗菌作用。方法 收集临床分离菌按 CLSI/NCCLS 推荐的琼脂对倍稀释法测定阿莫西林-双氯西林的最低抑菌浓度 (MIC), 并与相关抗菌药物进行比较。结果 收集临床分离菌共 513 株, 其中需氧革兰阳性菌 248 株, 需氧革兰阴性菌 265 株。阿莫西林-双氯西林对受试的需氧革兰阳性球菌, 包括肺炎链球菌、化脓性链球菌等链球菌属、甲氧西林敏感葡萄球菌、粪肠球菌具有高度抗菌活性, 大多与阿莫西林-克拉维酸相仿, 亦优于其他受试药, 该药对卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌抗菌作用强, 其中对流感嗜血杆菌的产酶株作用略差; 对伤寒沙门菌具有良好抗菌作用, 对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌和志贺菌的抗菌作用较差。结论 阿莫西林-双氯西林对社区获得的上、下呼吸道感染和单纯性皮肤软组织感染的常见病原菌具有良好抗菌作用, 对伤寒沙门菌作用亦强, 提示该药为治疗上述感染的适宜选用药物之一。

关键词: 阿莫西林; 双氯西林; 阿莫西林-双氯西林; 细菌药敏试验; 最低抑菌浓度

中图分类号: R978.11 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708(2005)05-0260-06

In vitro antimicrobial activity of amoxicillin-dicloxacillin against clinical isolates

ZHU De-mei, ZHANG Ying-yuan, ZHOU Le, WU Shi, YE Xin-yu. (Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the *in vitro* antimicrobial activity of amoxicillin-dicloxacillin (AMO-DIC) against clinical strains isolated from common infections. **Methods** Clinical isolates were collected. Antimicrobial susceptibility testing was done by agar dilution method. The results were assessed according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI/NCCLS), and compared with selected antimicrobial agents. **Results** Antimicrobial susceptibility of 513 strains of clinical isolates was determined, including 248 strains of aerobic gram positive cocci and 265 strains of aerobic gram negative bacilli. AMO-DIC had excellent antibacterial activity against the aerobic gram positive cocci tested, including *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, methicillin sensitive *Staphylococci* and *E. faecalis*. AMO-DIC also had good antibacterial activity against *M. catarrhalis* and *H. influenzae*. But it showed slightly poorer activity for β -lactamase-producing *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *Shigella* spp. were not sensitive to AMO-DIC, but most strains of *S. typhi* were sensitive to AMO-DIC. **Conclusions** AMO-DIC exhibits good activity against the common pathogens causing upper respiratory tract infections, lower respiratory tract infections, and uncomplicated skin and soft tissue infections. It is also highly active against *S. typhi*. These results indicate that AMO-DIC is one of the appropriate drugs indicated for the treatment of above-mentioned infections.

Key words: Amoxicillin; Dicloxacillin; Amoxicillin-dicloxacillin; Antimicrobial susceptibility testing; Minimal inhibitory concentration

为研究阿莫西林-双氯西林(2:1)复方制剂对常见呼吸道、尿路感染和皮肤软组织感染等病原菌

的抗菌作用,我们测定了阿莫西林-双氯西林对 513 株临床分离菌的药物敏感性,并与有关抗菌药进行了比较。现将结果报道如下。

作者单位:上海复旦大学附属华山医院抗生素研究所,上海 200010。

作者简介:朱德妹,女,教授,主要从事新抗菌药物药理学、细菌耐药性及临床主要病原菌基因诊断的研究。

通讯作者:朱德妹, E-mail: zhu-dm@fudan.edu.cn。

材料与方法

一、材料

(一)细菌 受试菌为 2003 年 5 月 - 2005 年 5

月上海地区临床分离菌共 513 株。其中包括葡萄球菌属、链球菌属、粪肠球菌等革兰阳性菌 248 株,肠杆菌科、嗜血杆菌属、卡他莫拉菌等革兰阴性菌共 265 株。药敏质控菌包括大肠埃希菌 ATCC25922, ATCC35218,肺炎克雷伯菌 ATCC700603,金葡菌 ATCC29213,肺炎链球菌 ATCC49619,流感嗜血杆菌 ATCC49766、ATCC49247 等。

(二) 抗菌药物 阿莫西林(批号 B4554240,效价 85.7%)、双氯西林(批号 B4520042,效价 91.4%)均为香港澳美制药公司标准品。阿莫西林-双氯西林(2/1)由上述阿莫西林和双氯西林标准品按 2/1 配置。阿莫西林-克拉维酸(2/1),其中克拉维酸(批号 0429-9902,效价 91.3%)为中国药品生物制品检定所标准品,以阿莫西林与克拉维酸按 2/1 配置。头孢拉定(批号 130427-200306,效价 91.6%)、头孢呋辛(批号 130493-200001,效价 91.6%)、红霉素(批号 130307-200114,效价 923 单位)、罗红霉素(批号 130351-200303,效价 946 单位)、左氧氟沙星(批号 130455-200202,效价 97.2%)均为中国药品生物制品检定所标准品。

(三) 抗菌药物纸片 实验中所用的头孢噻肟、头孢他啶、头孢噻肟-克拉维酸、头孢他啶-克拉维酸、苯唑西林等纸片以及测 内酰胺酶的头孢硝噻酚纸片均为美国 BBL 公司商品。肺炎链球菌青霉素耐药性分型用的青霉素 E 试验试条为瑞典 BIODISK 公司商品。

(四) 药敏培养基 需氧革兰阳性球菌和革兰阴性菌所用的培养基为 Mueller-Hinton Agar (MHA),其中肺炎链球菌和其他链球菌属细菌等用 5%脱纤维羊血的 MHA,嗜血杆菌药敏培养基为 Haemophilus Test Medium Base (HTM) 以及营养添加剂 SR158,上述药敏培养基均为英国 OXOID 公司商品。

二、方法

(一) MIC 测定 按 NCCLS 2005 年版^[1]推荐的琼脂对倍稀释法测定上述 9 种抗菌药的最低抑菌浓度。抗菌药的保存液和工作液配置均按 CLSI/NCCLS 2005 年版的描述进行。药物浓度从 128 ~ 0.06 mg/L 共 12 个对倍稀释度,细菌的接种量为 10^4 CFU/点。使用多点接种器(Denley Multipoint Inoculator A400)接种,35℃培养 16 ~ 18 h;但苛氧菌培养 20 ~ 24 h 后阅读结果。

(二) 内酰胺酶测定 采用产色头孢菌素法测

定所有受试菌的 内酰胺酶。用 CLSI/NCCLS 推荐的 ESBLs 的酶抑制剂增强试验纸片确定法检测大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中非产 ESBLs 株^[1]。用苯唑西林纸片和青霉素 E 试验试条对肺炎链球菌进行青霉素耐药性分型。

(三) 结果阅读和统计分析 按 CLSI/NCCLS 2005 年版的规定阅读和判断结果,采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理和分析。

结 果

临床分离的受试菌 513 株中有 253 株产 内酰胺酶,产酶菌株占有受试菌的 49.3%。其中肺炎链球菌、化脓性链球菌、草绿色链球菌无 1 株产 内酰胺酶;24 株粪肠球菌和 25 株伤寒沙门菌中分别有 1 株产酶;71 株葡萄球菌中 58 株产酶,56 株流感嗜血杆菌和 45 株卡他莫拉菌中分别有 34 株和 36 株产酶;30 株奇异变形杆菌和 25 株志贺菌属细菌中分别有 22 株和 24 株产酶;此外 40 株大肠埃希菌全为产酶株和 40 株肺炎克雷伯菌产 内酰胺酶者 37 株,但均为非产 ESBLs 株。

阿莫西林-双氯西林对各类细菌的 MIC 测定结果显示,该复方制剂对受试的需氧革兰阳性菌均显示了高度的抗菌活性,见表 1。对青霉素敏感肺炎链球菌(PSSP)阿莫西林-双氯西林的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均 0.06 mg/L,但对青霉素中介肺炎链球菌(PISP)、青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP)的 MIC 值均较对 PSSP 者为高。对化脓性链球菌的抗菌活性高于草绿色链球菌,前者的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均 0.06 mg/L,后者分别为 0.06 mg/L 和 0.5 mg/L。对受试 MSSA 和甲氧西林敏感的表葡菌(MSSE),该复方制剂的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均 0.25 mg/L;同时对粪肠球菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 0.25 mg/L 和 0.5 mg/L。阿莫西林-双氯西林对需氧革兰阴性菌的抗菌作用见表 2。该复方制剂对卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌的抗菌作用强,但对流感嗜血杆菌产酶株的作用差,如对两者的非产酶株该复方制剂的 MIC₉₀ 均为 0.5 mg/L,对卡他莫拉菌产酶株的 MIC₉₀ 为 2 mg/L,但对流感嗜血杆菌产酶株的 MIC₉₀ 达 16 mg/L。除伤寒沙门菌外该复方制剂对肠杆菌科细菌的作用差,如其对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、志贺菌属和奇异变形杆菌的 MIC₉₀ 128 mg/L,但对伤寒沙门菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值分别为 0.25 mg/L 和 1.0 mg/L,示良好抗菌作用。

表 1 阿莫西林-双氯西林等抗菌药对 248 株革兰阳性菌的药敏结果*

Table 1. Antimicrobial susceptibility of 248 strains of aerobic gram positive cocci to amoxicillin-dicloxacillin and comparators*

Organism (no. of strain)	Drug	Breakpoint	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Inhibition rate(%)
Penicillin-sensitive	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-0.25	0.06	0.06	
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	Amoxicillin	2	0.06-0.25	0.06	0.06	100
(40)	Dicloxacillin		0.06-2	0.25	1	
	Amoxicillin-clavulanic acid	2/1	0.06-0.5	0.06	0.06	100
	Cefradine		0.5-16	1	1	
	Cefuroxime	0.5	0.06-0.5	0.06	0.125	100
	Erythromycin	0.25	0.06- > 128	> 128	> 128	10
	Roxithromycin		0.06- > 128	> 128	> 128	
	Levofloxacin	2	0.125-1	0.5	0.5	100
Penicillin-intermediate	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-1	0.25	1	
<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	Amoxicillin	2	0.06-1	0.5	1	100
(28)	Dicloxacillin		0.5-8	4	8	
	Amoxicillin-clavulanic acid	2/1	0.06-1	0.25	1	100
	Cefradine		0.5-64	16	32	
	Cefuroxime	0.5	0.125-4	1	2	28.6
	Erythromycin	0.25	1- > 128	> 128	> 128	0
	Roxithromycin		2- > 128	> 128	> 128	
	Levofloxacin	2	0.25-16	0.5	0.5	96.4
Penicillin-resistant	Amoxicillin-dicloxacillin		0.25-2	1	2	
<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	Amoxicillin	2	0.5-8	2	4	65
(20)	Dicloxacillin		2-16	4	8	
	Amoxicillin-clavulanic acid	2/1	1-8	2	4	70
	Cefradine		32- > 128	64	128	
	Cefuroxime	0.5	1-16	4	16	0
	Erythromycin	0.25	2- > 128	> 128	> 128	0
	Roxithromycin		4- > 128	> 128	> 128	
	Levofloxacin	2	0.25-1	0.5	0.5	100
<i>S. pyogenes</i> (36)	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-0.125	0.06	0.06	
	Amoxicillin		0.06-0.125	0.06	0.06	
	Dicloxacillin		0.06-0.5	0.06	0.125	
	Amoxicillin-clavulanic acid		0.06	0.06	0.06	
	Cefradine		0.06-8	0.125	1	
	Cefuroxime		0.06-1	0.06	0.06	
	Erythromycin	0.25	0.06- > 128	0.06	8	69.4
	Roxithromycin		0.06- > 128	0.125	32	
	Levofloxacin	2	0.06-0.5	0.25	0.25	100
<i>Streptococcus viridans</i> , alpha-hemolytic (29)	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-2	0.06	0.5	
	Amoxicillin		0.06-2	0.06	1	
	Dicloxacillin		0.06-8	0.125	2	

To be continued :

Organism (no. of strain)	Drug	Breakpoint	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Inhibition rate (%)
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (MSSA) (46)	Amoxicillin-clavulanic acid		0.06-2	0.06	0.5	
	Cefradine		0.06-64	2	16	
	Cefuroxime		0.06-4	0.06	1	
	Erythromycin	0.25	0.06- > 128	0.5	> 128	55.2
	Roxithromycin		0.06- > 128	1	> 128	
	Levofloxacin	2	0.06-16	0.5	4	89.7
	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-0.5	0.25	0.25	
	Amoxicillin		0.125-4	1	2	
	Dicloxacillin		0.06-0.25	0.125	0.25	
	Amoxicillin-clavulanic acid	4/2	0.125-1	0.25	1	100
Methicillin-sensitive <i>S. epidermidis</i> (MSSE) (25)	Cefradine		2-16	2	4	
	Cefuroxime	8	0.25-2	1	1	100
	Erythromycin	0.5	0.125- > 128	128	> 128	39.1
	Roxithromycin		0.25- > 128	> 128	> 128	
	Levofloxacin	1	0.125-8	0.25	0.25	95.7
	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-0.25	0.125	0.25	
	Amoxicillin		0.06-1	0.25	1	
	Dicloxacillin		0.06-0.5	0.125	0.25	
	Amoxicillin-clavulanic acid	4/2	0.06-1	0.125	0.5	100
	Cefradine		0.06-8	2	4	
<i>E. faecalis</i> (24)	Cefuroxime	8	0.06-2	0.25	1	100
	Erythromycin	0.5	0.06- > 128	32	> 128	40
	Roxithromycin		0.125- > 128	64	> 128	
	Levofloxacin	1	0.125-8	0.5	4	68
	Amoxicillin-dicloxacillin		0.125-0.5	0.25	0.5	
	Amoxicillin		0.25-1	0.25	0.5	
	Dicloxacillin		4-32	8	16	
	Amoxicillin-clavulanic acid		0.125-1	0.25	1	
	Cefradine		16-128	32	128	
	Cefuroxime		1- > 128	8	> 128	
Erythromycin	0.5	0.5- > 128	> 128	> 128	8.3	
Roxithromycin		1- > 128	> 128	> 128		
Levofloxacin	2	0.5- > 128	1	32	75	

* The MIC of amoxicillin-dicloxacillin and amoxicillin-clavulanic acid were based on calculated concentrations of amoxicillin; MIC:mg/L.

阿莫西林-双氯西林与其他受试药体外抗菌作用比较显示该复方制剂对肺炎链球菌、化脓性链球菌和草绿色链球菌以及粪肠球菌的抗菌作用大多与阿莫西林-克拉维酸、阿莫西林等相仿, 优于或明显优于双氯西林、头孢拉定、头孢呋辛、红霉素和罗红霉素, 以及左氧氟沙星(粪肠球菌除外)。对葡萄球菌中的 MSSA、MSSE 的抗菌活性大多与双氯西林相仿, 略优于阿莫西林和阿莫西林-克拉维酸, 优于

头孢呋辛、头孢拉定, 明显优于红霉素和罗红霉素, 见表 2。对流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌的非产酶株阿莫西林-双氯西林的抗菌作用与阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸、头孢呋辛和左氧氟沙星等相仿, 而对产内酰胺酶菌株本品不及阿莫西林-克拉维酸、头孢呋辛和左氧氟沙星。对肠杆菌科细菌, 阿莫西林-双氯西林对除伤寒沙门菌外的受试菌抗菌活性较阿莫西林-克拉维酸、头孢呋辛和左氧氟沙星为差。

表 2 阿莫西林-双氯西林等抗菌药对 265 株革兰阴性菌的药敏结果^{*}
Table 2. Antimicrobial susceptibility of 265 strains of gram negative bacilli to amoxicillin-dicloxacillin and comparators^{*}

Organism (no. of strain)	Drug	Breakpoint	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Inhibition rate(%)
<i>H. influenzae</i> , non β -lactamase- producing strains (26)	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-0.5	0.25	0.5	
	Amoxicillin		0.06-1	0.5	0.5	
	Dicloxacillin		0.06- > 128	8	32	
	Amoxicillin-clavulanic acid	4/2	0.06-0.5	0.25	0.5	100
	Cefradine		0.06-32	16	32	
	Cefuroxime	4	0.06-1	0.5	1	100
	Erythromycin		0.06-4	0.25	4	
	Roxithromycin		0.06-16	2	16	
<i>H. influenzae</i> , β -lactamase-producing strains (34)	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-32	8	16	
	Amoxicillin		0.06-32	8	16	
	Dicloxacillin		0.06- > 128	16	64	
	Amoxicillin-clavulanic acid	4/2	0.06-2	0.5	1	100
	Cefradine		0.06-64	16	32	
	Cefuroxime	4	0.06-2	0.5	1	100
	Erythromycin		0.06-8	2	4	
	Roxithromycin		0.06-16	2	8	
<i>M. catarrhalis</i> , non β -lactamase- producing strains (9)	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-0.5	0.06	0.06	
	Amoxicillin		0.06-0.5	0.06	0.5	
	Dicloxacillin		0.06-8	0.06	8	
	Amoxicillin-clavulanic acid		0.06-0.5	0.06	0.5	
	Cefradine		0.06-8	0.06	8	
	Cefuroxime		0.06-2	0.06	2	
	Erythromycin		0.06-1	0.125	1	
	Roxithromycin		0.06-4	0.25	4	
<i>M. catarrhalis</i> , β -lactamase-producing strains (36)	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-4	1	2	
	Amoxicillin		0.06-4	1	2	
	Dicloxacillin		0.06-64	16	64	
	Amoxicillin-clavulanic acid		0.06-0.5	0.125	0.5	
	Cefradine		0.125-8	2	4	
	Cefuroxime		0.125-4	1	2	
	Erythromycin		0.06-0.5	0.06	0.25	
	Roxithromycin		0.06-1	0.06	0.25	
<i>E. coli</i> (40)	Amoxicillin-dicloxacillin		1- > 128	> 128	> 128	
	Amoxicillin		1- > 128	> 128	> 128	
	Dicloxacillin		> 128	> 128	> 128	
	Amoxicillin-clavulanic acid	8/4	1-16	8	8	97.5
	Cefradine		8-32	8	16	
	Cefuroxime	8	2-16	4	8	97.5
	Erythromycin		16- > 128	64	> 128	
	Roxithromycin		32- > 128	128	> 128	
<i>K. pneumoniae</i> (40)	Amoxicillin-dicloxacillin		0.06-32	0.5	16	67.5
	Amoxicillin		8- > 128	64	128	
	Dicloxacillin		16- > 128	64	128	
	Dicloxacillin		> 128	> 128	> 128	
	Amoxicillin-clavulanic acid	8/4	0.5-16	1	8	97.5
	Cefradine		4-16	8	8	
	Cefuroxime	8	0.5-4	2	4	95
Erythromycin		32- > 128	64	128		

To be continued :

Organism (no. of strain)	Drug	Breakpoint	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Inhibition rate(%)
<i>P. mirabilis</i> (30)	Roxithromycin		128- > 128	> 128	> 128	
	Levofloxacin	2	0.06-2	0.06	0.5	100
	Amoxicillin-dicloxacillin		0.5- > 128	> 128	> 128	
	Amoxicillin		0.5- > 128	> 128	> 128	
	Dicloxacillin		> 128	> 128	> 128	
	Amoxicillin-clavulanic acid	8/4	1-64	4	8	93.3
	Cefradine		16- > 128	32	> 128	
	Cefuroxime	8	1- > 128	128	> 128	43.3
	Erythromycin		128- > 128	> 128	> 128	
	Roxithromycin		> 128	> 128	> 128	
<i>S. typhi</i> (25)	Levofloxacin	2	0.06- > 128	2	128	50
	Amoxicillin-dicloxacillin		0.25- > 128	0.25	1	
	Amoxicillin		0.25- > 128	0.5	1	
	Dicloxacillin		> 128	> 128	> 128	
	Amoxicillin-clavulanic acid	8/4	0.5-16	0.5	2	96
	Cefradine		2-16	4	8	
	Cefuroxime	8	1-16	2	8	96
	Erythromycin		8-128	64	128	
	Roxithromycin		32- > 128	128	> 128	
	Levofloxacin	2	0.06-0.5	0.125	0.125	100
Shigella spp. (25)	Amoxicillin-dicloxacillin		2- > 128	128	> 128	
	Amoxicillin		2- > 128	128	> 128	
	Dicloxacillin		> 128	> 128	> 128	
	Amoxicillin-clavulanic acid	8/4	8-16	8	8	96
	Cefradine		8-64	8	8	
	Cefuroxime	8	1- > 128	2	4	92
	Erythromycin		8- > 128	16	64	
	Roxithromycin		32- > 128	32	> 128	
	Levofloxacin	2	0.125-2	0.5	2	100

* The MIC of amoxicillin-dicloxacillin and amoxicillin-clavulanic acid were based on calculated concentrations of amoxicillin ;MIC:mg/L.

讨 论

阿莫西林-双氯西林(2:1)复方制剂中阿莫西林属氨基青霉素,对需氧革兰阳性菌及部分革兰阴性菌具抗菌活性^[2];双氯西林为异噁唑类青霉素,具耐酸、耐酶等特点,对葡萄球菌等革兰阳性菌具抗菌活性^[2]。上述复方制剂的主要作用机制是双氯西林在发挥其抗菌作用的同时兼有抑制内酰胺酶的作用,两药的合剂扩大了抗菌谱,对部分产内酰胺酶菌株的抗菌作用增强^[3]。但本组资料中,该合剂与阿莫西林相比,对产酶株,如流感嗜血杆菌产酶株,其抗菌作用未见明显增强。

本研究结果显示阿莫西林-双氯西林对以下常见感染的病原菌具良好抗菌作用,包括急性细菌性咽炎、扁桃体炎的病原菌化脓性链球菌;社区获得性下呼吸道感染主要病原菌如肺炎链球菌、流感嗜血

杆菌(非产酶株)、卡他莫拉菌等;单纯性皮肤软组织感染主要病原菌如金葡菌、化脓性链球菌等。此外阿莫西林-双氯西林对伤寒沙门菌具有良好抗菌作用。此提示阿莫西林-双氯西林可作为社区获得的上、下呼吸道感染、单纯性皮肤软组织感染和伤寒等经验治疗的选用药物之一。也可根据细菌药敏,选用于对该药呈现敏感的细菌所致的尿路感染等的治疗,但该药系口服制剂,宜用于轻中度感染患者。

参考文献:

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/ NCCLS), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement [S]. 2005, M100-s15.
 [2] 汪复,张婴元,主编.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004.
 [3] 蒋学华,陈得光,韦晓晖.阿莫西林胶囊相对生物利用度研究[J].中国临床药理学杂志,2000,16:198-201.

收稿日期:2005-07-28