

## · 研究报告 ·

## 大黄及黄柏提取物体外抗沙眼衣原体活性研究

李建红<sup>1</sup>, 黄敏<sup>1</sup>, 薛耀华<sup>2</sup>, 段行武<sup>1</sup>, 郑和平<sup>2</sup>( <sup>1</sup>北京中医药大学东直门医院皮肤科, 北京 100700; <sup>2</sup>广东省皮肤病医院, 广州 510000 )

**摘要:** 目的: 分别检测中药大黄、黄柏提取物即包括大黄酸、盐酸小檗碱等在内的16种中药单体体外抗沙眼衣原体(Ct)活性, 探讨复杂中药构成中起主要作用的成分; 研究具有抗沙眼衣原体活性的各单体间是否存在协同作用。方法: ①应用微量McCoy细胞培养法分别检测大黄酸、盐酸小檗碱等在内的16种中药单体体外抗Ct的MIC值和MBC值; ②运用棋盘格稀释法, 将在初步检测中显示对Ct有抑制和杀灭作用的中药单体间分别进行两两组合, 在96孔板上进行稀释, 应用微量McCoy细胞培养法检测两中药单体联用的部分抑菌浓度(FIC)。结果: ①大黄提取物芦荟大黄素、大黄素、大黄酸具有较强的抗Ct活性, 其MIC与MBC相同, 分别为2.44、4.89、19.54  $\mu$ g/mL; 黄柏提取物盐酸小檗碱具有卓越的抗Ct活性, 其MIC与MBC亦相同, 为1.22  $\mu$ g/mL; ②中药单体大黄酸与芦荟大黄素、大黄酸和大黄素联合使用时有协同抗Ct活性作用, FIC值分别为0.38、0.50; 大黄素与芦荟大黄素、芦荟大黄素与盐酸小檗碱联合使用时既无拮抗, 亦无协同, FIC值分别为0.53、1.03。结论: ①大黄提取物芦荟大黄素、大黄素、大黄酸和黄柏提取物盐酸小檗碱4种中药单体均具有较强的体外的抗Ct活性, 优于原药水提液; ②大黄的3种不同提取物大黄酸与芦荟大黄素、大黄酸与大黄素联合使用时有协同抗Ct作用, 为大黄抗Ct活性提供了药理基础, 为临床使用大黄治疗Ct感染提供了药理依据。

**关键词:** 中药提取物; 沙眼衣原体; 药物敏感性试验; 药物相互作用

**基金资助:** 广东省中医药局基金(No.20132106)

**Research on monomers activities of against chlamydia trachomatis *in vitro* extracted from rhubarb root and rhizome and amur cork-tree**LI Jian-hong<sup>1</sup>, HUANG Min<sup>1</sup>, XUE Yao-hua<sup>2</sup>, DUAN Xing-wu<sup>1</sup>, ZHENG He-ping<sup>2</sup>( <sup>1</sup>Dermatological Department, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;<sup>2</sup>Guangdong Provincial Dermatology Hospital, Guangzhou 510000, China )

**Abstract:** Objective: ①To test the activities of against chlamydia trachomatis (Ct) of 16 extracts in rhubarb root and rhizome and amur cork-tree which with rheum acid and berberine hydrochloride included, and investigate the main active components in complex constituents of traditional Chinese medicine (TCM). ②To research the synergistic action among various monomers with activities of against Ct. Methods: ①The minimal inhibitory concentration (MIC) and minimal bactericidal concentration (MBC) of 16 monomers with activities of against Ct were tested through culturing McCoy cell *in vitro* by using micro-culture technique. ②Combination of two monomers with inhibition and killing effect on Ct were diluted by using checkerboard dilution method in 96-well plates, and the fractional inhibitory concentration (FIC) of the combination of monomers was determined through culturing McCoy cell *in vitro* by using micro-culture technique. Results: ①The activities of against Ct of rheum acid, aloe-emodin and rheum emodin in rhubarb root and rhizome was fairly strong, and its MIC and MBC were both of 1.22  $\mu$ g/mL. ②There were synergistic effects of against Ct when combined use with aloe-emodin and rheum acid, rheum acid and rheum emodin, and the FIC values of the two combinations were 0.38 and 0.50 respectively. There was neither antagonism nor synergy when combined use with rheum emodin and aloe-emodin, aloe-emodin and berberine hydrochloride, and the FIC values of the two combinations were 0.53 and 1.03 respectively. Conclusion: ①The activities of against Ct of rheum acid, aloe-emodin and rheum emodin in rhubarb root and rhizome and berberine hydrochloride in amur cork-tree is fairly strong, which is superior to the water extract of original herbs, and worth to be further studied. ②There are synergistic effects of against Ct when combine use with aloe-emodin and rheum acid, rheum acid and rheum emodin extracted from rhubarb root and rhizome, which lay the pharmacological foundation for researches on against Ct activities of rhubarb root and rhizome and provides pharmacological basis for treating Ct infection with rhubarb root and rhizome in clinical.

通讯作者: 郑和平, 广州市越秀区麓景路2号广东省皮肤病医院, 邮编: 510000, 电话: 020-83027506, E-mail: zhpf@hotmail.com

**Key words:** Extracts from traditional Chinese medicine; Chlamydia trachomatis; Drug susceptibility test; Drug interactions

**Funding:** Foundation of Guangdong Province Bureau of Traditional Chinese Medicine (No.20132106)

泌尿生殖道沙眼衣原体(Chlamydia trachomatis, Ct)感染是一种常见的性传播疾病,患者感染后症状隐匿,感染可持续存在,易致男性尿道炎、前列腺炎、女性黏液性宫颈炎,并且感染可逆行引起附睾炎、盆腔炎、异位妊娠、不孕症等严重并发症,长期反复的生殖道沙眼衣原体感染还可增加宫颈鳞状上皮细胞癌和艾滋病发病的危险<sup>[1-2]</sup>。泌尿生殖道沙眼衣原体感染严重危害人类健康,如何控制其传播,已经成为重要的公共卫生问题。

抗生素是目前Ct感染的主要治疗手段,但随着抗生素的滥用,关于Ct临床耐药株的报道日益增多,Ct感染亟需辅以新的治疗手段。Ct感染属于中医学“淋症”和“浊症”范畴,中医治疗以清热利湿为主要治则,常用八正散加减治疗,临床效果颇佳<sup>[3]</sup>。在前期的实验中,本课题组通过微量McCoy细胞培养法,检测了八正散中单味中药及常用的7种清热利湿药体外抗Ct的药物敏感性,发现大黄与黄柏具有理想的体外抗Ct能力,在较低的药物浓度下能抑制Ct的生长。为明确大黄及黄柏抗Ct活性的主要成分,本课题组开展了大黄与黄柏提取物体外抗Ct活性实验研究。

#### 材料

1. 中药单体 大黄提取物:大黄酸、芦荟大黄素、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、白藜芦醇、虎杖苷;黄柏提取物:盐酸小檗碱、黄柏酮、柠檬苦素、药根碱、巴马汀、黄柏碱、木兰花碱、掌叶防己碱、 $\beta$ -谷甾醇,每种单体各10mg,纯度均大于99%,均购于上海永恒科技生物公司。每种中药单体各10mg,分别加入1mL DMSO溶解,使各单体初始浓度均为10mg/mL。加入DMSO后,每种单体均置于振荡器上振荡2min,使其充分溶于DMSO,4℃冰箱冷藏备用。

2. McCoy细胞系(鼠成纤维L细胞起源) 由广东省皮肤病防治中心实验室提供,生长培养基为RPMI-1640补充HEPES、NaHCO<sub>3</sub>、胎牛血清(10%)以及必要的抗生素。取含有 $0.4 \times 10^6$ /mL的McCoy细胞混悬液150  $\mu$ L滴入96孔培养板中,置于35℃含5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养24h,使每孔细胞长成致密单层,用于Ct接种。

3. Ct标准菌株 本实验所用的标准菌株E型由广东省皮肤病防治中心实验室提供。通过McCoy细胞培养法,传代扩增Ct,将扩增5代后的Ct进行纯化,取部分纯化液进行Ct包涵体计数<sup>[4]</sup>,经计数得纯化液包涵体浓度为 $3 \times 10^6$ IFU/mL,将纯化液分装后保存于-70℃冰箱中,用时取出。

#### 方法

1. 中药单体体外细胞毒性实验 将制备好的各中药单体中药原液(10mg/mL)分别用Ct维持培养基对倍稀释为24个稀释度,将每种中药单体各个浓度各取100  $\mu$ L加入96孔板中,

与McCoy单层细胞共同培养72h,每24h观察致细胞病变效应(cytopathic effect, CPE),测定中药单体对Ct的最大无毒浓度(transverse direction oriented, TDO)。每种中药单体重复检测2次<sup>[5]</sup>,同时设无药对照。以共同培养72h测得的TDO作为该中药对McCoy细胞的最大无毒浓度,并以此浓度作为起始浓度再次对倍稀释10个浓度。

2. 中药单体对沙眼衣原体最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值测定 用SPG稀释已制备并计数的Ct纯化液( $3 \times 10^6$ IFU/mL),将稀释后的Ct纯化液加入96孔培养板中,每孔100  $\mu$ L,使每孔大致感染1 000个Ct包涵体,感染后将96孔培养板于2 500r/min在30℃离心1h后置于35℃,5%CO<sub>2</sub>的培养箱中1h,吸取上清液,加入按中药单体最大无毒浓度为最大浓度对倍稀释的不同浓度的中药单体溶液,每孔100  $\mu$ L,每个浓度3孔,设阴性对照(无中药、未感染Ct)及阳性对照(感染Ct,未加中药单体),共同培养48h,48h后吸取上清液,加入适量稀释好的Jones碘液,倒置显微镜下观察结果,镜下未见Ct包涵体的最低浓度为该中药对Ct的MIC值。每种中药单体重复检测2次<sup>[5]</sup>。

3. 中药单体对沙眼衣原体最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)值测定 测出中药单体MIC值后,表示该药对Ct有较好的抑制作用,将该药复孔中未见包涵体的细胞取出,-70℃冻存一段时间后,37℃复温,振荡离心,将上清液按不同浓度分别接种到新鲜制备的24孔板单层McCoy细胞上,按前述方法离心换液后,继续在无药维持培养基中培养48h后,碘染色观察Ct在盲传一代后的生长情况,此时仍能抑制Ct生长的最低药物浓度为该中药单体对Ct的MBC。每个实验重复2次<sup>[5]</sup>,同时设阴性对照(未感染Ct,未加入中药单体)及阳性对照(感染Ct,未加入中药单体)。

4. 中药单体联合药敏试验 将在初步检测中显示对Ct有抑制和杀灭作用的中药单体分别进行两两组合,采用棋盘格模型(8×8)稀释所测药物,在96孔培养板上进行两种药物的稀释。分别在横向和纵向上对A药和B药进行倍比稀释,最后获得含有一系列浓度的药物A及B的维持培养基。基本过程同MIC,用稀释板内含有药物A及B的维持培养基在离心后替换接种板各孔内生长培养基。部分抑菌浓度(fractional inhibitory concentration, FIC)定义及解释: FIC指数=FICA+FICB=(A)/(MICA)+(B)/(MICB)。

A为联合时A药的MIC。MICA为单测时A药的MIC, FICA为A药部分抑菌浓度。B、MICB及FICB定义同A。当FIC指数>4时为拮抗作用, FIC指数介于4与0.5之间时为无关作用。当FIC指数≤0.5时为协同作用。FIC指数越高,拮抗作用越强; FIC指数越低,协同作用越强<sup>[6]</sup>。

结果

1. 中药单体对McCoy细胞的TDO 大黄的7种提取物对McCoy细胞的TDO值均较小, 并随培养时间的增加TDO呈下降趋势; 具体各提取物在不同时间对McCoy细胞的TDO详见表1, 黄柏的9种提取物除盐酸小檗碱外对McCoy细胞的TDO值均偏大, 各提取物在不同时间对McCoy细胞的TDO详见表2。16种中药单体中, 对McCoy细胞的TDO有较大差异。

2. 碘染色法检测各中药单体对Ct的MIC、MBC值 大黄的7种提取物中, 大黄酸、大黄素、芦荟大黄素对Ct有较强的抑制作用, 其中Ct对芦荟大黄素最为敏感, MIC及MBC值相同, 为2.44 μg/mL。黄柏的9种提取物中, 只有盐酸小檗碱这一种单体对Ct有抑制作用, 但抑制作用是目前所检测的16种单体中最强的, MIC及MBC值均为1.22 μg/mL。掌叶防己碱虽未测出MIC值, 但镜下可见, 随着浓度的增高, 包涵体体积缩小, 数量减少, 表明该单体对Ct有一定的抑制作用, 其余单体均未检测出MIC及MBC值, 各浓度下镜下均能见到大量包涵体, 与阳性对照差异不大。结果详见表1-表2。

表1 大黄提取物对McCoy细胞的TDO值及对Ct MIC、MBC值 (μg/mL)

中药单体	TDO			MIC值	MBC值
	24h	48h	72h		
大黄酸	156.25	156.25	78.13	19.54	19.54
芦荟大黄素	156.25	78.13	39.07	2.44	2.44
大黄素	39.07	19.54	4.89	4.89	4.89
大黄酚	39.07	39.07	39.07	-	-
大黄素甲醚	156.25	156.25	39.07	-	-
白藜芦醇	19.54	19.54	9.78	-	-
虎杖苷	312.5	156.25	78.13	-	-

表2 黄柏提取物对McCoy细胞的TDO值及对Ct的MIC、MBC值 (μg/mL)

中药单体	TDO			MIC值	MBC值
	24h	48h	72h		
盐酸小檗碱	156.25	78.13	39.07	1.22	1.22
黄柏酮	312.50	156.25	156.25	-	-
柠檬苦素	156.25	78.13	78.13	-	-
药根碱	78.13	78.13	39.07	-	-
巴马汀	156.25	156.25	78.13	-	-
黄柏碱	625.00	312.50	312.50	-	-
木兰花碱	312.50	156.25	156.25	-	-
掌叶防己碱	625.00	312.50	312.50	-	-
β-谷甾醇	156.25	78.13	78.13	-	-

3. 中药单体联合药敏实验 见表3。将检测出的具有体外抗Ct活性的中药单体大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、盐酸小檗碱4种单体按前述方法进行联合药敏实验, 结果显示, 大黄酸与

芦荟大黄素、大黄酸与大黄素联合使用时有协同抗菌作用, 大黄素与芦荟大黄素、芦荟大黄素与盐酸小檗碱联合使用时既无拮抗, 亦无协同。

表3 各中药单体间的体外相互作用

单体间联合	协同作用 FIC≤0.5	无关作用 0.5<FIC≤4	拮抗作用 FIC>4
大黄酸-大黄素	0.50	-	-
大黄酸-芦荟大黄素	0.38	-	-
大黄素-芦荟大黄素	-	0.53	-
芦荟大黄素-盐酸小檗碱	-	1.03	-

讨论

在非淋菌性尿道炎、宫颈炎中, 40%-60%是由Ct感染造成的。Ct寄生在上皮细胞内, 能逃避宿主的免疫防御功能。长期以来, 四环素类、大环内酯类和喹诺酮类抗生素一直是治疗泌尿生殖系统Ct感染常用的药物<sup>[7]</sup>, 然而, 由于广谱抗生素的滥用、重复交叉感染的增多, Ct菌株的变异及Ct耐药情况越来越严重, 出现了一些难治的Ct所致的尿道炎、前列腺炎、宫颈炎。

中医药对于性传播疾病, 特别是一些久治不愈、病程长的病症, 如持续性复发性非淋菌性尿道炎、复发性生殖器疱疹、复发性尖锐湿疣等, 有着广阔的治疗空间。国内有学者通过体外试验发现, 穿心莲、车前子、栀子、地肤子、牡丹皮、瞿麦、茯苓皮、猪苓、茵陈、金银花、秦皮、紫花地丁等中药具有体外抗沙眼衣原体作用<sup>[8-10]</sup>。在前期实验中, 通过微量McCoy细胞培养法, 检测了中药大黄与黄柏水煎剂具有理想的体外抗Ct能力, 在较低的药物浓度下能抑制Ct的生长。大黄为蓼科草本植物, 主要成分有大黄素、大黄酸、芦荟大黄素等, 具有广谱抗菌、抗衰老、抗肿瘤、抗炎、调节免疫等药理作用<sup>[11]</sup>。黄柏为芸香科植物黄檗、黄皮树的干燥树皮, 主要成分有盐酸小檗碱、黄柏酮、柠檬苦素、药根碱等, 具有抗真菌、抗细菌、降压、免疫抑制等药理作用<sup>[12]</sup>。为明确大黄及黄柏抗Ct活性的主要成分, 本课题组分别检测了多种大黄及黄柏的主要成分体外抗Ct活性, 系国内外首次检测中药单体对Ct的药理作用研究。

在本研究中, 共检测了16种中药单体的体外抗Ct活性, 其中7种为大黄提取物, 分别为大黄酸、芦荟大黄素、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、白藜芦醇、虎杖苷; 另9种为黄柏提取物, 分别为巴马汀、黄柏碱、木兰花碱、掌叶防己碱、β-谷甾醇、盐酸小檗碱、黄柏酮、柠檬苦素、药根碱。实验结果显示, 在大黄的7种提取物中, 发挥抗Ct活性的成分主要为大黄酸、大黄素与芦荟大黄素, 其中以芦荟大黄素效果最好; 在黄柏的9种提取物中, 发挥抗Ct活性的成分主要为盐酸小檗碱, 对Ct有较强的抑制作用。

上述4种对Ct有抑制作用的单体均具有广泛的药理活性。大黄酸属单蒽醌类1,8-二羟基蒽醌衍生物, 大黄、何首乌、虎杖等中药均能分离提取<sup>[13]</sup>, 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、调节肝肾功能等<sup>[14-15]</sup>, 大黄素为蒽醌类衍生物, 具有抑菌、抗炎、保护肝肾、抑制血小板聚集、改单微循环、抗癌等作用<sup>[16]</sup>; 芦荟大黄



素是一种蒽醌类化合物,具有抗菌、抗炎、杀虫、抗癌、抗衰老等功效<sup>[17]</sup>;盐酸小檗碱属于季胺型异喹琳类生物碱,又名黄连素,临床使用较多,可从中药黄柏、黄连中提取,具有较好的抗肠道杆菌及皮肤癣菌作用<sup>[18]</sup>。

在以往的实验研究中,证明大黄酸等4种中药单体具有较好的抗细菌、病毒、真菌作用,但其是否具有抗Ct活性尚无相关研究。本次研究结果表明大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、盐酸小檗碱4种中药单体有较好的体外抗Ct活性,尤其是盐酸小檗碱与芦荟大黄素,此实验结果为今后临床治疗Ct感染用药提供了新的方法思路。但是,4种单体对Ct抑制作用的机制尚待进一步研究阐明。此外,大黄的3种对Ct敏感的提取物均为蒽醌类物质,且不同提取物大黄酸与芦荟大黄素、大黄酸与芦荟大黄素联合使用时有协同抗衣原体作用,这为大黄抗沙眼衣原体活性提供了药理基础,为临床使用大黄治疗沙眼衣原体感染提供了药理依据。

在进行药物体外抗沙眼衣原体活性实验中,McCoy细胞的生长情况及Ct的接种量对试验结果有不同程度的影响:首先,McCoy细胞生长状态是否良好,单层McCoy细胞的制备是否合格,直接决定了Ct的感染率,进而影响试验结果。因此,在试验中,需要按照严格的无菌操作传代细胞,细胞培养过程中按规范操作,并每日观察细胞的生长情况,待细胞生长为单层时接种Ct,能保证感染率。其次,Ct的接种量,亦是影响试验结果的因素之一,本次试验预实验中发现接种量过高过低均可能影响试验结果。在国内外众多的Ct药物敏感性试验中所采用的接种量均不相同。国内的部分研究者采用能使96孔培养板每孔90%以上McCoy细胞感染Ct为接种量<sup>[10,19]</sup>;或采用使96孔培养板每孔产生约250~300个<sup>[20~21]</sup>或1 000~5 000个Ct包涵体为接种量<sup>[9,22~23]</sup>同样,国外文献报道也不尽相同。采用96孔培养板每孔感染500~1 000个Ct包涵体<sup>[24~25]</sup>或 $10^3$ ~ $10^5$ 个Ct包涵体均有报道<sup>[26]</sup>。由此可见,国际上针对Ct药敏实验中Ct接种量无统一标准。在所能查阅到的文献中,96孔培养板中感染产生1 000个Ct包涵体的接种量被运用频率较高,故本次实验接种量按此浓度确定。

本研究对具有抗Ct活性的药物及中药单体进行了初步筛查,探讨了复杂中药成分中在抗Ct活性方面起主要作用的成分,并研究了有效中药的提取物之间的相互作用,为临床中医治疗Ct感染提供了药理学依据,同时也为治疗Ct感染的新药开发提供了新的选择。

#### 参 考 文 献

- [1] Dayan L. Chlamydia detection and management. Australian Family Physician, 2000, 29: 522-526
- [2] Wallin K L, Iklund F, Luos tarinen T, et al. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. Int J Cancer, 2002, 101: 371-374
- [3] 王之侠, 王万卷. 加味八正散治疗非淋菌性尿道炎68例. 中国皮肤性病学杂志, 1998, 12(3): 191
- [4] Shank D, Jensen N, Wolfe D. A method to enumerate chlamydia trachomatis by counting DFA stained elementary bodies on a printed microscopeslide. As presented at the 99th General Meeting of the American Society for Microbiology, 1999
- [5] 王千秋, 张怀亮, 赖伟红, 等. 中药对沙眼衣原体和单纯疱疹病毒作用的筛选. 中国艾滋病性病, 2004, 10(4): 278-280
- [6] 尚淑贤, 夏隆庆, 邵长庚, 等. 不同抗菌药物体外对沙眼衣原体的单独和联合抗菌作用观察. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(5): 282-284
- [7] 顾恒, 尤立平, 刘永生, 等. 我国10城市学龄前儿童特应性皮炎现况调查. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1): 29-31
- [8] 侯庆昌, 张繁, 董兆文. 5种抗菌中药体外抗衣原体活性研究. 中国计划生育学杂志, 1998, 6(5): 200-201
- [9] 谭德友, 佟菊贞, 涂裕英, 等. 沙眼衣原体中药体外敏感性试验. 中华皮肤科杂志, 1999, 32(1): 52-53
- [10] 李建军, 涂裕英, 佟菊贞, 等. 瞿麦等12味利水中药体外抗泌尿生殖道沙眼衣原体活性检测. 中国中药杂志, 2000, 25(10): 628
- [11] 傅兴圣, 陈菲. 大黄化学成分与药理学作用研究新进展. 中国新药杂志, 2011, 20(16): 1536-1538
- [12] 胡俊青, 胡晓. 黄柏化学成分和药理作用的现代研究. 当代医学, 2009, 15(7): 139-140
- [13] 冯素香, 谢新年, 李建生, 等. 固相萃取-高效液相色谱法测定大黄酸血药浓度及在大鼠体内的药动学规律. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 141-143
- [14] 郭姜姿, 徐海荣, 李孝生. 大黄酸药理作用研究进展. 国外医学中医中药分册, 2002, 24(3): 139
- [15] 郭姜姿, 徐海荣, 李孝生. 大黄酸对小鼠急性肝损伤的影响. 中医药研究, 2002, 18(1): 37
- [16] 张喜平. 大黄的药理作用研究概况. 中国药理学通报, 2003, 19(8): 851-854
- [17] Reynolds T, Dweck A C. Aloe vera leaf gel: a review update. J Ethnopharmacol, 1999, 68: 33-37
- [18] 佟盼琢, 杨晓亮, 冯琴, 等. 盐酸小檗碱联合抗真菌药物对犬小孢子菌体外抗菌活性研究. 临床皮肤科杂志, 2011, 40(7): 391-393
- [19] 邵丽丽, 刘原君, 江勇. 沙眼衣原体临床分离株药物敏感型测定及耐药基因检测. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(5): 404-407
- [20] 张小青, 陆原, 陈达灿, 等. 中药尿路清合剂体外抗沙眼衣原体活性研究. 中华男科学杂志, 2005, 11(11): 870-872
- [21] 江光明, 许晓晴, 何萍, 等. 中药复方对体外沙眼衣原体活性的影响. 中医学刊, 2006, 24(10): 1870-1871
- [22] 尚淑贤, 钟铭英, 张津萍, 等. 沙眼衣原体临床株体外敏感性检测. 中华皮肤科杂志, 2007, 40(12): 759-760
- [23] 尚淑贤, 钟铭英, 张津萍, 等. 沙眼衣原体药物敏感性试验方法比较. 中华皮肤性病学杂志, 2007, 21(11): 704-加页2
- [24] John S, Kayhi S. In Vitro Activity of Dirithromycin against Chlamydia trachomatis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1994, 38(9): 2213-2214
- [25] H Maeda, A Fujii, K Nakata, et al. In Vitro Activities of T-3262, NY-198, Fleroxacin (AM-833; RO 23-6240), and Other New Quinolone Agents against Clinically Isolated Chlamydia trachomatis Strains. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1988, 32(7): 1080-1081
- [26] Scieux C, Bianchi A, Chappey B, et al. In-vitro activity of azithromycin against Chlamydia trachomatis. J Antimicrob Chemother, 1990, 25(A): 7-10

(收稿日期: 2014年4月24日)