文章编号:1000-5404(2011)04-0385-04

论著

给药途径对左氧氟沙星在模型大鼠前列腺组织中药动学的影响

曾 洋[1],肖明朝[1],周远大[2] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:泌尿外科[1],临床药理研究室[2])

【摘要】 **目的** 结合前期口服给药的实验结果,分析在静脉、口服两种不同给药途径中,左氧氟沙星在模型大鼠前列腺组织中药动学的差异。**方法** 将60只细菌性前列腺炎模型大鼠静脉注射左氧氟沙星注射液(44 mg/kg),分别于给药后1、3、7.5、15、30、60、120、240、480、720 min采集动物前列腺标本并制作成组织匀浆。HPLC法测定各组织中左氧氟沙星浓度,3p97软件计算药动学参数。其结果与前期口服给药结果进行对比分析。**结果** 静脉给药的药时曲线符合二室模型,主要动力学参数如下:$t_{1/2\beta}$(2.1±0.7)h、t_{max}(0.6±0.2)h、C_{max}(72.3±23.3)μg/g及AUC_{0-12}(253.7±91.7)μg/(h·g)。与前期口服给药相比,$t_{1/2\beta}$、t_{max}、C_{max}及AUC_{0-12}在两种不同给药途径下有显著性差异($P<0.01$)。**结论** 静脉给药能够明显提高左氧氟沙星在前列腺炎组织中的药物分布浓度,而口服给药能够显著延长其在前列腺炎组织中的半衰期。

【关键词】 左氧氟沙星;细菌性前列腺炎;药代动力学;投药,口服;输注,静脉内;大鼠
【中图法分类号】 R697.3;R969.1;R978.69 【文献标志码】 A

Influence of different administration ways on pharmacokinetics of levofloxacin in prostate of bacterial prostatitis rats

Zeng Yang[1], Xiao Mingchao[1], Zhou Yuanda[2] ([1]Department of Urology, [2]Department of Clinical Pharmacology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【**Abstract**】 **Objective** To explore the pharmacokinetic differences of levofloxacin by intravenous injection and oral administration in the prostate of rat model of prostatitis. **Methods** A total of 60 rats were inflicted with 0.1 ml 1.8×10^7 cfu/ml *E. coli* injection in their prostates to establish prostatitis model. On the basis of previous oral administration experiment, these 60 rats with bacterial prostatitis were injected levofloxacin (44 mg/kg), then the tissue of prostate was collected in 1, 3, 7.5, 15, 30, 60, 120, 240, 480 and 720 min after administration and made into homogenate. The concentration of levofloxacin was detected by HPLC, and pharmacokinetic parameters were calculated with 3p97 software program. The results were compared with data from previous oral administration. **Results** The concentration curves based on drug-time of intravenous injection was presented by two-compartments model. The main pharmacokinetic parameters were: $t_{1/2\beta}$ 2.1±0.7 h, t_{max} 0.6±0.2 h, C_{max} 72.3±23.3 μg/g and AUC_{0-12} 253.7±91.7 μg/(h·g). Compared with data from previous oral administration, $t_{1/2\beta}$, t_{max}, C_{max} and AUC_{0-12} had significant differences among the 2 different ways of administration ($P<0.01$). **Conclusion** Intravenous injection can significantly increase the concentration of levofloxacin in the tissue of prostatitis, while oral administration can significantly prolong its half life in the tissue of prostatitis.

【**Key words**】 levofloxacin; bacterial prostatitis; pharmacokinetics; oral administration; infusion, intravenous; rats

Corresponding author: Xiao Mingchao, E-mail: xmz.2004@163.com

前列腺炎是男性常见疾病,其患病率为2.2%~9.7%[1]。抗菌药物是治疗前列腺炎的主要药物之一,可通过不同的途径给药,其中以静脉、口服为主,但在这两种途径下抗菌药物在患者前列腺组织中的药动学差异尚需进一步探讨。本研究通过构建细菌性前列腺炎大鼠模型,参照文献[2-4]采用HPLC法,探讨静脉给药途径对左氧氟沙星在模型大鼠前列腺组织中药动学的影响,并结合前期口服给药的实验结果[5],

【通信作者】 肖明朝,E-mail:xmz.2004@163.com

分析在静脉、口服两种不同给药途径中，左氧氟沙星在模型大鼠前列腺组织中药动学的差异，以期为临床用药提供实验数据。

1 材料与方法

1.1 动物

清洁级健康SD雄性大鼠62只，体质量180～250 g，由重庆医科大学动物实验中心提供，环境设施合格证和质量合格证号分别为SYXK(渝)2007-0001和SCXK(渝)2007-0001。

1.2 细菌

标准致病大肠杆菌(ATCC25922)，由重庆医科大学微生物教研室(重庆医科大学附属第一医院感染科)提供，并由该单位协助配制为1.8×10^7 cfu/ml。

1.3 药品与试剂

乳酸左氧氟沙星注射液(浙江医药股份有限公司新昌制药厂，批号：081112，规格：300 mg×100 ml)；左氧氟沙星标准品(纯度：97.3%，批号：130455-200604，由中国药品生物制品检定所提供)；诺氟沙星(内标，纯度95.5%，批号：931028，由重庆制药二厂提供)。

1.4 仪器

美国Agilent1100系列高效液相色谱仪，Agilent1100泵系统，Agilent1100可调波长紫外检测器和Agilent1100工作站。GF-1高速分散器(江苏其林医用仪器厂)；TGL-10高速枱式离心机(上海医疗器械六厂)；B160A型医用低速离心机(白洋离心机厂)；SK-1快速混匀器(江苏中大仪器厂)；德国Sartorius电子天平。

1.5 实验方法

1.5.1 模型建立及标本收集　参照文献[6]，选取SD雄性大鼠62只。建模前均禁食12 h，自由饮水。用3%戊巴比妥钠溶液行腹腔麻醉(1.5 ml/kg)，备皮，无菌条件下取下腹正中线切口，直达腹腔，用棉签轻轻挑起膀胱及两侧精囊，暴露膀胱颈外侧的前列腺背叶，将浓度为1.8×10^7 cfu/ml的大肠杆菌菌液注入大鼠前列腺两侧叶，各0.1 ml。0.5%碘伏棉球轻轻按压针眼1 min后，缝合腹壁肌肉皮肤，碘酊消毒伤口后，放回鼠笼，自由饮水和进食。术后5 d病理切片大鼠均已形成细菌性前列腺炎模型，成功率达100%。

参照文献[7]，将60只模型大鼠尾静脉注射左氧氟沙星注射液(44 mg/kg)，分别于给药后1、3、7.5、15、30、60、120、240、480、720 min各时间点断头处死6只动物，采集前列腺标本，滤纸吸干，称取质量后将前列腺组织放入试管中，剪碎，加入2 ml生理盐水，制作成组织匀浆。

1.5.2 标本中药物浓度测定

1.5.2.1 溶液配制　左氧氟沙星标准品溶液：精确称取左氧氟沙星标准品24.4 mg置于容量瓶中用适量甲醇溶解，加入NaOH(0.1 mol/L)至25 ml刻度配制成浓度为976 μg/ml的溶液；诺氟沙星溶液：精确称取诺氟沙星标准品4 mg置于容量瓶中用适量甲醇溶解，加入蒸馏水至25 ml刻度配制成浓度为160 μg/ml的溶液，然后再用蒸馏水将其逐步稀释至浓度为5 μg/ml。

1.5.2.2 色谱条件　Hypersil BDS C_{18}色谱柱(150 mm×4.6 mm，5 μm)，柱温为室温，流动相为甲烷-四丁基溴化铵-磷酸盐缓冲液(25∶4∶75，pH=2.24)，流速为1 ml/min，检测波长290 nm；固定进样环100 μl。

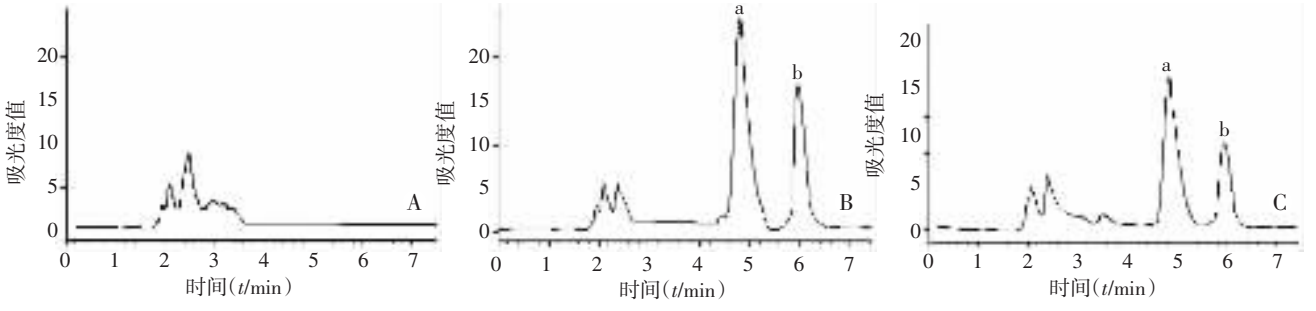
1.5.2.3 前列腺组织处理　室温条件下将组织匀浆超声波振荡60 s，然后5 000 r/min离心6 min取上清液0.2 ml，依次加入诺氟沙星(5 μg/ml)0.2 ml、NaOH(0.1 mol/l)0.1 ml、二氯甲烷4 ml后，漩涡1 min，4 000 r/min离心1 min后取有机层，50 ℃水浴氮气吹干，0.1 ml流动相复溶，40 μl进样。

1.5.3 方法学研究

1.5.3.1 色谱行为　在本实验所采用的色谱条件下，标本中左氧氟沙星的t_R为5 min左右(图1)，左氧氟沙星峰形良好。

1.5.3.2 标准曲线、线性关系与最低定量浓度　在空白前列腺组织匀浆中分别添加左氧氟沙星使其浓度相当于12.2、6.1、3.05、1.525、0.762 5、0.381 2、0.190 6 μg/ml，按样品处理项下操作测定，所得数据经回归分析，得左氧氟沙星在前列腺组织中的标准曲线方程。左氧氟沙星峰面积与诺氟沙星峰面积之比A和左氧氟沙星浓度C的关系为：$A=0.525\,1C-0.027\,09$，$r_2=0.999\,6$($n=5$)。最低定量浓度为0.190 6 μg/ml。

1.5.3.3 日内和日间精密度　在空白前列腺组织匀浆中分别添加左氧氟沙星标准品溶液使其浓度相当于12.2、3.05、0.762 5 μg/ml，每个浓度5份。按照样品处理项下方法，考察日内与日间差异。日内差异(每个浓度1 d内每隔4 h测定1次)，日间误差(每个浓度连续测定5 d，每天1次，每次测定时间相同)，结果见表1。



A：前列腺空白匀浆；B：前列腺空白匀浆+左氧氟沙星+诺氟沙星；C：给药后样本　a：左氧氟沙星峰　b：诺氟沙星峰

图1　左氧氟沙星在前列腺组织中的色谱图

表1 不同浓度左氧氟沙星加入前列腺标本日内与日间精密度比较（$n=5, \bar{x} \pm s$）

浓度（μg/ml）	日内差异		日间差异	
	实测浓度（μg/ml）	RSD（%）	实测浓度（μg/ml）	RSD（%）
12.2	12.3 ±0.8	6.5	12.4 ±0.1	8.1
3.05	3.06 ±0.2	6.5	3.06 ±0.3	9.8
0.762 5	0.762 8 ±0.045 6	6.1	0.762 9 ±0.047 8	6.3

1.5.3.4 回收率 在空白前列腺组织匀浆中分别添加左氧氟沙星标准品溶液使其浓度相当于12.2、3.05、0.762 5 μg/ml，每个浓度5份。按照样品处理项下方法，评价本法的回收率。结果见表2。

表2 前列腺标本中不同加入浓度左氧氟沙星的回收率比较（$n=5, \bar{x} \pm s$）

加入浓度（μg/mL）	实测浓度（μg/mL）	回收率（%）
12.2	11.1 ±0.09	90.65 ±0.71
3.05	2.93 ±0.02	96.09 ±0.80
0.762 5	0.812 1 ±0.083 9	106.50 ±11.00

1.5.3.5 冷冻稳定性考察 将标本前列腺组织匀浆反复冷冻（-20 ℃）、融化，按样品处理后测定，5 d内测定3次，结果表明前列腺组织匀浆5 d内反复冻融测定左氧氟沙星稳定性良好，浓度为（12.78 ±0.8）μg/ml，RSD=6.3%。

1.6 数据处理及统计学分析

采用中国药理数理学会编制的3p97计算软件计算药动学参数，采用SPSS 16.0统计学软件进行分析，不同给药途径药物浓度比较采用两样本独立 t 检验，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 药物浓度

静脉注射后1、3、7.5、15、30、60、120、240、480、720 min各时间点左氧氟沙星在前列腺组织中的药物浓度分别是（6.3 ±0.7）、（20.8 ±3.1）、（48.6 ±13.9）、（97.1 ±27.4）、（68.1 ±21.6）、（58.2 ±1.0）、（37.9 ±15.1）、（27.2 ±10.3）、（4.7 ±1.7）、（1.4 ±0.4）μg/g。而在前期实验结果[5]中，口服给药后7.5、15、30、60、120、240、480、720 min各时间点左氧氟沙星在前列腺组织中的药物浓度分别是（1.2 ±0.4）、（3.9 ±1.2）、（4.3 ±1.6）、（3.6 ±1.2）、（2.4 ±0.9）、（1.7 ±0.7）、（1.3 ±0.4）、（0.5 ±0.1）μg/g。

与口服给药相比，静脉给药直接迅速入血，药物达峰时间提前，故静脉给药增加1、3 min 2个给药时间点。由以上可知，静脉给药与口服给药后7.5、15、30、60、120、240、480、720 min各时间点左氧氟沙星浓度差异有显著性（$P<0.01$）。

2.2 药动学参数

将静脉给药后的药物浓度-时间数据采用3p97软件自动拟合，结果表明药时曲线符合二室模型，主要动力学参数如下：$t_{1/2\beta}$（2.1 ±0.7）h、t_{max}（0.6 ±0.2）h、C_{max}（72.3 ±23.3）μg/g及AUC_{0-12}（253.7 ±91.7）μg/（h·g）。而在前期实验结果[5]中，口服给药后的药时曲线也符合二室模型，主要动力学参数为：$t_{1/2\beta}$（4.9 ±1.4）h、t_{max}（1.4 ±0.3）h、C_{max}（4.2 ±1.1）μg/g及AUC_{0-12}（20 ±7）μg/（h·g）。对比分析可知，在静脉、口服两种不同给药途径下，$t_{1/2\beta}$、t_{max}、C_{max}及AUC_{0-12}各参数经 t 检验有显著性差异（$P<0.01$）。

3 讨论

前列腺炎是男性常见疾病，按照1995年美国国立卫生研究院分类方法，可分为急性细菌性前列腺炎、慢性细菌性前列腺炎、慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征和无症状性前列腺炎4种类型。在这几种类型中，急性细菌性前列腺炎多见于尿路上行感染，致病菌大多是革兰阴性杆菌，其中以大肠杆菌为代表，主要的治疗方法是抗感染治疗。

抗感染治疗时，由于前列腺腺上皮的类脂质膜是多种抗菌药物进入腺泡的屏障，因此除依据细菌培养结果选取敏感抗菌药物外，还应考虑易进入前列腺组织和前列腺液的抗菌药物。左氧氟沙星是氧氟沙星的左旋体，对G^+、G^-及厌氧菌等具有广谱抗菌作用，抗菌作用强，其抗菌活性约为氧氟沙星的2倍。治疗时，左氧氟沙星对前列腺有很好的穿透能力，能够在前列腺组织和前列腺液中达到较高的药物浓度，明显改善患者的临床症状，使前列腺液细菌培养转阴，已经作为治疗细菌性前列腺炎的一线药物[8-10]。静脉给药避开了吸收屏障而直接入血，发挥作用快，故临床上治疗急性细菌性前列腺炎先静脉给药，待临床症状明显改善，体温、血象正常后，可将同一抗菌药物改为口服治疗，即同一抗菌药物的序贯疗法。该疗法对抗菌药物提出一些药动学的要求，包括口服吸收良好、有足够高的生物利用度、体内代谢少、有比较长的半衰期，从而达到有效的治疗。乳酸左氧氟沙星片口服后吸收完全，相对生物利用度接近100%，主要以原形自肾脏排泄，在体内代谢极少，半衰期约6 h，满足以上要求。为了更好的指导临床用药，需要了解在静脉、口服两种不同给药途径中，左氧氟沙星在前列腺炎组织中药动学的差异。

由本研究结果可知，静脉给药的药物浓度显著高于口服给药，可达数10倍以上，但却随着时间的延长而逐渐减小，这可能是由于静脉给药直接入血，能够迅速在前列腺组织达到较高药物浓度，同时消除也快，而口服相对吸收、消除较慢的缘故；同时在静脉、口服两种不同给药途径下，左氧氟沙星在前列腺炎组织中的药动学各参数$t_{1/2\beta}$、t_{max}、C_{max}及AUC_{0-12}有显著性差异（$P<0.01$）。该研究结果表明在两种不同给药途径中，静脉给药能够明显缩短左氧氟沙星在前列腺炎组织中的达峰时间，同时显著提高其药物分布浓度，而口服给药能够明显延长左氧氟沙星在前列腺炎组织中的半衰期。由本研究可知，口服给药后要维持左氧氟沙星在急性细菌性前列腺炎组织中的分布浓度，就需要适当增加每日的给药量；同时口服给药能够延长左氧

氟沙星在模型大鼠前列腺组织中的半衰期约2倍,因此与静脉给药相比,每日给药次数可降低一半,为临床用药提供了一定的理论依据,有指导意义。

以上研究探索的仅是急性细菌性前列腺炎,是否对其他类型的前列腺炎也会产生类似的结果,值得继续研究并且通过临床试验来进一步证实。

参考文献:

[1] Krieger J N, Lee S W, Jeon J, *et al*. Epidemiology of prostatitis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(Suppl 1):S85-S90.

[2] De-Smet J, Boussery K, Colpaert K, *et al*. Pharmacokinetics of fluoroquinolones in critical care patients:a bio-analytical HPLC method for the simultaneous quantification of ofloxacin, ciprofloxacin and moxifloxacin in human plasma[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2009, 877(10):961-967.

[3] Li Y L, Hao X L, Ji B Q, *et al*. Rapid determination of 19 quinolone residues in spiked fish and pig muscle by high-performance liquid chromatography (HPLC) tandem mass spectrometry [J]. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2009, 26(3):306-313.

[4] Srinivas N, Narasu L, Shankar B P, *et al*. Development and validation of a HPLC method for simultaneous quantitation of gatifloxacin, sparfloxacin and moxifloxacin using levofloxacin as internal standard in human plasma:application to a clinical pharmacokinetic study [J]. Biomed Chromatogr, 2008, 22(11):1288-1295.

[5] 赵军,肖明朝,周远大,等. 特拉唑嗪对左氧氟沙星在大鼠细菌性前列腺炎组织中分布的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2010,29(3):199-202.

[6] Elkahwaji J E, Ott C J, Janda L M, *et al*. Mouse model for acute bacterial prostatitis in genetically distinct inbred strains [J]. Urology, 2005, 66(4):883-887.

[7] 徐叔云,卞如濂,陈修,等. 药理实验方法学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2002:202-204.

[8] Naber K G. Management of bacterial prostatitis:what's new? [J]. BJU Int, 2008, 101(Suppl 3):7-10.

[9] Mirone V. From cystitis to bacterial prostatitis[J]. Infez Med, 2009, 17(Suppl 5):29-35.

[10] Popov S V, Mazo E B. Etiotropic therapy of chronic bacterial prostatitis[J]. Urologiia, 2008, (3):36, 38-41.

(收稿 2010-10-10 修回 2010-12-10)

(编辑 邓强庭)

(上接384页)

2.2.3 严格记录24 h出入量及电解质变化 及时将数据变化汇报给医生,对其补液量、晶体、胶体比例进行调整,纠正休克及维持水、电解质平衡。

2.2.4 对症护理 发热采用物理降温,在行CBP时,用CBP机调节体温,效果不佳时在CBP机体外循环管路上缠以冰袋。意识障碍患者采用镇静、制动,保护脑细胞是抢救成功的关键。患者常存在严重的组织水肿,尤其是地震伤患者,因全身长期挤压,严重的肺间质水肿,会进一步加重组织的缺血缺氧,高流量吸氧6~8 L/min可防止持续低氧进而造成MODS。

2.2.5 观察出血等并发症 由于治疗时间长,肝素等抗凝剂应用总量较大,故容易出血,因此应观察患者口鼻腔、消化道及创口或截肢断端等有无出血倾向。有1例地震伤患者截肢端出现创口小动脉断端破裂出血,及时发现给予了清创缝合。

2.3 创口及伤肢护理

进行CBP治疗的CS患者,多存在较大创口和伤残肢体。尤其是地震伤患者,部分病人已截肢。注意观察肢端血液循环、肤温、肤色、感觉及指(趾)活动情况,密切观察引流物或创口渗出液的颜色、气味等,夹板或石膏固定的骨突部位,防止压伤及褥疮的形成。

2.4 心理护理

心理护理贯穿在整个治疗过程的始终[5]。行CBP前做好解释工作,详细讲解CBP的必要性和安全性。大部分患者存在肌痛、肿胀、酱油色尿,患者会感到极度的恐惧感,向患者解释产生这些临床症状的原因。尤其是地震伤患者,地震导致的精神紧张恐惧尤为明显,对突然的重创或亲人的离去不能接受,具有抑郁,甚至轻生的念头,要及时进行心理疏导。本组34例患者均存在惧怕心理,向患者及家属讲解了疾病的原因、诱因及预后,紧张焦虑抑郁心理不同程度消除。

3 讨论

护理在CS患者进行CBP治疗中具有非常重要的意义。首先是在CBP过程中的临床护理。保证通畅的血管通路,获得理想的血流量是进行CBP的关键。这要求CBP护士在整个血液净化过程中做好合理的抗凝处理及严密监测仪器参数及指标的变化,及时处理各项报警。其次是针对CS患者的重症监护。严密动态观察生命体征的变化,为临床医生提供及时可靠的数据,及时调整补液量,积极纠正休克;对发热意识障碍的患者,保护脑功能,防止脑死亡的发生。积极纠正缺氧,防止MODS的发生。同时,由于大量抗凝剂的使用,更应注意CBP过程中各腔道及创口的出血情况。第三,对于进行CBP的CS患者一个特殊的护理要求是创口和伤肢的观察和护理。最后强调的是这类患者的心理护理问题[5]。不管是创伤导致的心理压力,还是对血液净化操作所带来的恐惧,都应进行及时的心理疏导和指导,使患者有一个良好健康的心态也是促进CS患者及早康复的重要因素。

参考文献:

[1] Sever M S, Vanholder R, Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10):1052-1063.

[2] Kantarci G, Vanholder R, Tuglular S, *et al*. Acute renal failure due to crush syndrome during Marmara earthquake[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40(4):682-689.

[3] 靳风烁,梁培禾. 挤压伤和挤压综合征的发病及救治[J]. 创伤外科杂志,2010,12(2):191-193.

[4] 徐红,李学旺. 重症监护中的连续性肾脏替代治疗[J]. 中国血液净化,2006,5(9):652-655.

[5] 郭立,陆翠玲,裘晓霞,等. 地震伤挤压综合征患者行连续性肾脏替代治疗的护理体会[J]. 解放军护理杂志,2008,25(24):68,77.

(收稿 2010-09-16 修回 2010-10-09)

(编辑 汪勤俭)