维普资讯 http://www.cqvip.com

154-156

第24卷 第2期 重庆医科大学学报 Vol.24 No.2
1999 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1999

诺氟沙星静注在家兔体液中的分布

临床学院临床药理研究室 何海霞*
基础医学院生理学教研室 陆 杰
临床学院抗生素研究室 钱元恕 朱治本

R978.19
R969.1

提 要 健康雌性家兔6只，于静注诺氟沙星(25mg/kg)前、后不同时间收集血、胆汁、脑脊液和尿液标本，用HPLC法测定标本中的药物浓度，所得实验数据用3P87药代动力学软件包在微机上进行处理。结果显示，静注给药后，诺氟沙星在体内的药代动力学过程符合二室开放模型；血清、胆汁、尿中的诺氟沙星浓度均大于大多数革兰氏阳性菌和阴性菌的MIC_{90}，脑脊液中的诺氟沙星浓度(峰值)等于或略高于引起脑部感染常见敏感菌的MIC_{90}，表明诺氟沙星静注后，诺氟沙星能较快地分布到上述体液中，并达到有效杀菌浓度。

关键词 诺氟沙星；分布；血清；胆汁；尿；脑脊液；药代动力学
中图分类号 R965

氟喹诺酮类药物是近十几年来开发的一类重要合成抗菌药，而诺氟沙星(Norfloxacin;NFLX)是最早应用于临床的第三代氟喹诺酮类药物。由于其抗菌谱广，副作用小，深受临床医生的重视。但是，近年研究表明，NFLX口服制剂在体内的绝对生物利用度仅8%左右[1]，从而限制了其使用范围，为此国内某些单位将其制成注射剂[2,3]，并在临床应用多年，获得良好效果。本文报道静注NFLX在家兔体液中的分布及药代动力学特征，为临床用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

健康雌性家兔6只(重庆医科大学实验动物中心提供)，体重2.7±0.58kg。NFLX注射液，200mg/2ml(重庆市急救中心提供，批号940502)；NFLX标准品(重庆制药二厂惠赠，批号891004)，精确称定NFLX标准品50mg，用甲醇配成500μg/ml的标准储备液，置冰箱保存备用。其它甲醇、磷酸盐、四丁基溴化胺等试剂均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 给药方式及标本采集 家兔用3%戊巴比妥钠经耳缘静脉注射麻醉(30mg/kg)，气管插管并在颈外静脉插入输液管。在剑突下作旁正中腹壁切口，找出十二指肠球部胆总管入口，将外径1mm的塑料管插入，结扎，固定，缝合腹壁切口。用止血钳控制塑料管外口，在耻骨联合上方切开下腹部，暴露膀胱，结扎尿道，插入膀胱插管，缝合切口，然后将家兔俯卧固定于实验台上，切开枕骨表面皮肤，剥离周围肌肉，暴露小脑延髓池，将外径1mm的塑料管插入池内，由此处用微量注射器抽取脑脊液(CSF)50μl。随即从输液管按25mg/kg剂量注射NFLX，并于注射后0.083～6h不同时间分别采集血、CSF、胆汁 和收集尿液，分离血清，所有标本置低温冰箱保存待测。

1.2.2 样品处理 0.1ml血清和50μlCSF按1:3的比例加入甲醇，充分混匀，超速离心后取上清液进样分析；胆汁及尿液分别用双蒸水1:4和1:100稀释后，各取0.1ml按上述同样方法处理并进样分析。

1.2.3 样品测定及有关方法学参数 采用HPLC法[4]测定各生物样品中的NFLX浓度，血药浓度——峰高回归方程为Y=1721.11X−65.05(r=0.9995，线性范围0.05～5μg/ml)；血清及CSF中的NFLX平均回收率分别为100.48%±5.09%(n=9)和99.74%±15.28%(n=3)；日间RSD<6%；最低检测限50ng/ml。

1.2.4 数据处理 采用中国药理学会数学药理学委员会编制的3P87药代动物学计算程序，在486微机上进行房室模型拟合，计算有关药代动力学参数，并根据F值、r^2和AIC值判断房室模型。

2 结果

* 女，1959－10出生，实验师

维普资讯 http://www.cqvip.com

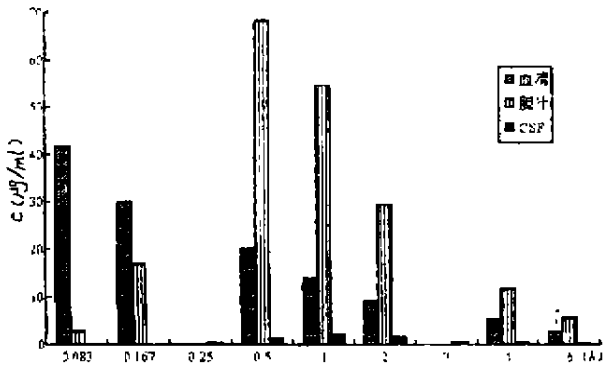


图1 血清、胆汁和CSF中NFLX的浓度

家兔静注NFLX25mg/kg后，药物在各体液中的分布见图1。F值、r_i^2及AIC值等三种指标均显示药时曲线以开放二室模型拟合为佳(见图2)；有关药动学参数见表1。

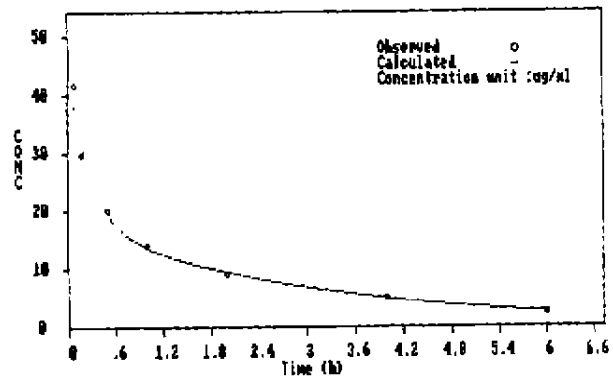


图2 NFLX药时曲线

尿排泄情况见表2。静注NFLX25mg/kg后，尿中药物浓度较高，0～30min平均浓度为217.96μg/ml；4～6h，尿中浓度仍高达104.05μg/ml，6h累积排泄量为42.04%。

3 讨论

3.1 血清中药物浓度 家兔静注NFLX25mg/kg，注毕立即达到血药峰浓度，注毕5min时，血药浓度为41.69μg/ml，这远高于对绝大多数革兰氏阳性菌和阴性菌的MIC_{90}。由此可见，静注给药可大大提高血药浓度，增强药物疗效。NFLX体内药代动力学过程符合二室开放模型。

3.2 胆汁中药物浓度 静注给药后，药物迅速向胆汁中渗透，于0.7h达峰浓度，为81.72μg/ml，给药后6h，胆汁中平均药物浓度仍高达6.05±1.70μg/ml，大于一般常见敏感菌的MIC_{90}(0.25～4μg/ml)[5,6]，为静注本品治疗胆道感染提供了理论依据。临床治疗效果与本实验结果相符[3]。

3.3 CSF中药物浓度 有关NFLX类药物用于颅内细菌感染的治疗尚未见报道。静注NLFX后0.97 h，CSF中药物浓度达峰值，为2.06±0.35μg/ml，等于或略高于引起脑部感染常见敏感菌(大肠杆菌、肺炎杆菌、金葡球菌)的MIC_{90}(0.05～2μg/ml)[7,8]。

本实验资料提示，NFLX静注可能对某些脑内感染有效。

3.4 尿中药物浓度 NFLX静注后，家兔尿中药物浓度较高，给药后4～6h尿药物浓度仍高达104.05μg/ml，远远高于绝大多数革兰氏阳性菌和阴性菌的MIC_{90}。因此可作为泌尿道感染的首选药

表1 家兔静注NELX后的药动学参数

No	$T_{1/2}\alpha$ h	$T_{1/2}\beta$ h	V(c) $L \cdot kg^{-1}$	AUC $\mu g \cdot h \cdot ml^{-1}$	CL(s) $L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$
1	0.05	1.62	0.17	41.70	0.54
2	0.46	5.50	0 67	38.01	0.52
3	0.08	1.64	0.41	74.68	0.32
4	0.54	5.24	0.65	68.46	0.24
5	0.07	2.35	0.27	51.20	0.45
6	0.18	2.23	0.53	71.04	0.32
X	0.23	3.10	0.45	57.51	0.40
S	0.22	1.78	0.20	15.92	0 12

表2 静注NFLX后的尿排泄数据

Time(h)	C(μg/ml)	Output(mg)	Cumulative excretory rate(%)
0～0.5	217.96±103.24	0.75±0.52	3.01±2.09
0.5～1	107.19±49.34	2.28±0.92	12.15±4.18
1～2	132.96±96.56	2.38±1.49	21.67±8.64
2～3	127.55±80.87	1.50±1.41	27.68±13.44
3～4	105.53±81.26	1.16±0.58	32.31±12.24
4～6	104.05±50.44	2.43±1.14	42.04±7.72

维普资讯 http://www.cqvip.com

物之一。本品6h尿中药物累积排泄量为42.06%。

综上所述，NFLX静注后能较快地分布到各体液中，并达到有效杀菌浓度，这给临床上将该药应于治疗泌尿道、胆道等感染提供了理论依据。并提示静注NFLX对颅内感染可能也有一定疗效。

参 考 文 献

1.朱治本，等.中国抗生素杂志 1992;17:233
2.邓思清，等.中国医院药学杂志 1992;12:188
3.刘先觉，等.中国药房 1993;4:29
4.许丹科，等.药物分析杂志 1990;10:25
5.Barry AL, et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1984;25(5):633
6.杨 健，等.中国抗生素杂志 1995;20:19
7.蒋玉富，等.中国抗生素杂志 1993;18:460
8.Harold C. NEU, et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1982;22(1):23

(收稿日期 1998－03－03)

Distribution of norfloxacin in body fluids of rabbits after iv administration

He Haixia, et al
Department of clinical pharmacology, college of clinical medicine

Serum, bile, CSF and urine samples of six female rabbits were obtained at different times before and following administration of an iv dose of 25mg/kg. The concentration of norfloxacin in samples were determined by HPLC. The drug－time data were analyzed with 3p87 program. The results showed that the concentration of norfloxacin in serum, bile and urine were much higher than MIC_{90} for most pathogenic bacteria. The concentration of norfloxacin in CFS(peak level) was equal to or higher than MIC_{90} for common pathogenic bacteria. Experimental conalusion is that norfloxacin could distribute quickly to tissues fluids and reach the effective level of killing bacteria

KEY WORDS Norfloxacin; Distribution; Serum; Bile; Urine; CSF; Pharmacokinetic

156-159

创愈酊体内抗菌活性研究

(14)

临床学院临床药理研究室 周远大* 何海霞 雷自强
临床学院科研处 杨 苏
重庆渝江实业总公司医药研究所 程革利

R644.05
R982

提 要 为观察创愈酊体内抗菌活性，将240只小鼠尾部经70℃水浴烫13秒，致成Ⅱ°烫伤，创面涂绿脓杆菌或金葡菌1×10^8CFU/ml。实验动物分为6组，治疗组创面分别涂200%、100%或50%创愈酊；对照组创面分别涂碱形剂、生理盐水或磺胺嘧啶银溶液，观察一周后各组动物的存活率和愈合率。结果治疗组存活率和愈合率均高于对照组。研究表明创愈酊抗菌作用强，是一种较好的外用抗菌药物。

关键词 创愈酊；体内抗菌活性；烫伤
中图分类号 R965

烧伤

* 男，1945－09出生，教授