维普资讯 http://www.cqvip.com

177~179, 184

依诺沙星、环丙沙星、氧氟沙星和培氟沙星在健康志愿者体内的药代动力学研究

第一医院传染科 肖永红 王其南 钱元恕 杜继昭
临床药理研究室 何海霞

R978.1

提 要 本文报道依诺沙星、环丙沙星、氧氟沙星及培氟沙星单剂口服400mg后药代动力学研究结果。用HPLC法测定血清药物浓度。口服后4种药物体内过程均符合一室开放模型。各种药物C_{max}(μg/ml)与$T_{1/2}ke$(h)为依诺沙星2.47和2.35，环丙沙星2.1和2.93，氧氟沙星4.41和3.74，培氟沙星6.74和13.35。故口服400mg依诺沙星、环丙沙星及氧氟沙星日2次，培氟沙星日1—2次，可用于治疗各种常见感染。

关键词 依诺沙星；环丙沙星；氧氟沙星；培氟沙星；药代动力学
中图分类号 R912

依诺沙星(enoxacin，ENX)，环丙沙星(ciprofloxacin，CPLX)，氧氟沙星(ofloxacin，OFLX)和培氟沙星(pefloxacin，PFLX)均为新型氟喹诺酮类药物，具有抗菌谱广，抗菌活性强，临床效果好等特点。我们就这四种药物的药代动力学进行了研究，现报告如下。

材料与方法

1. **志愿者** 健康志愿者24名，男女各半，年龄20—30岁(23.75±2.51)，体重43—60kg(52.88±4.63)。按性别随机分为4组，每组6名，参加4种药物的研究。受试者肝肾功能均属正常。

2. **药品** 各药物标准品及口服片剂由下列单位提供。ENX(口服每片100mg)由西南制药一厂提供；CPLX及PFLX(口服均每片200mg)由太原制药厂提供；OFLX(口服每片100mg)由日本第一制药株式会社提供。试验前分别称取各标准品5mg，用少许0.1N NaOH溶解后，加蒸馏水稀释为50μg/ml原液，−40℃贮存备用。

3. **给药及采血方法** 受试者清晨空腹抽血1次后，立即服药400mg，其后15、30、40min、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12h各抽前臂静脉血3ml，OFLX组加抽24h，PFLX加抽24、36、48h各1次，待血液凝固后，离心5,000rpm×10min。分离血清，−40℃保存备检。

4. **药物浓度测定** 以HPLC法测定血清药物浓度，按文献报道方法略有改动进行[1]。

样品处理 受试者血清50μl，加入甲醇150μl，充分混匀，待蛋白完全凝固后，离心10,000rpm×15min，取上清液PFLX及OFLX组10ul，ENX组20ul，CPLX组30ul上柱分析。

标准曲线 取各标准贮存液用正常人血清稀释

维普资讯 http://www.cqvip.com

为 8、4、2、1、0.5、0.25 及 0.125μg/ml 浓度，再经上述方法处理后，取上清液上柱分析。以该外标标准曲线计算被测样品药物浓度。

色谱条件　岛津 LC—6A 高效液相色谱仪，C_{18} 反相柱(250×4mm，10μ 粒度)。流动相组成为甲醇，0.008M 磷酸缓冲液及 0.5M 四丁基溴化铵按 25∶75∶4(V/V)比例混合，测定 CPLX 时加 7 份乙腈。抽滤脱气，流速 0.8ml/min。用荧光检测 CPLX、OFLX 和 PFLX，激发与发射波长分别为 278nm 与 445nm，检测 OFLX 时改为 298 与 501nm。紫外检测 ENX，波长 275nm。以 CR—3A 数据处理仪记录色谱峰面积。

5. **数据处理与房室模型判定**　用 IBM—PC/XT 微机对各药血清浓度时间数据按最小二乘法作曲线拟合。以 r^2、AIC 值确定最适房室模型，建立相应药时曲线方程及计算药动学参数。所用公式为：$C=m(e^{-ket}-e^{-kat})$。

结　果

1. **方法学评介**　本法测定标准品所得色谱峰面积与药物浓度间相关系数 CPLX 为 0.996、ENX 为 0.997、PFLX 与 OFLX 均为 0.999，线性范围都为 0.125—8μg/ml。用 CPLX 所得的回收率为 94.78±3.07%，日内变异系数为 4.18%，最低检测限为 20ng。

2. **血药浓度及药动学参数**　表 1 和图 1 为口服 400mg 各药物后的血药浓度及药时曲线。据 r^2 和 AIC 值判定结果，4 种药物口服后体内过程均为一室开放模型，药动学方程 ENX 为 $C=4.588(e^{-0.29t}-e^{-0.66t})$，CPLX 为 $C=3.38(e^{-0.24t}-e^{-1.85t})$，OFLX 为 $C=5.51(e^{-0.2t}-e^{-1.17t})$，PFLX 为 $C=8.84(e^{-0.05t}-e^{-0.89t})$。$T_{max}$(h)和 C_{max}(μg/ml) ENX 为 2.12 和 2.47，CPLX 为 1.55 和 2.52，OFLX 为 1.29 和 4.41，PFLX 为 3.36 和 6.74。4 种药物的清除半衰期分别为 2.35、2.93、3.74 与 13.35h。其余参数见表

表 1　口服各药物 400mg 后血药浓度　(μg/ml)

药物		时间(h)																	
		0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48
ENX	$\bar{x}$	0.18	0.86	1.11	1.33	1.43	1.82	2.33	1.81	1.54	1.05	0.96	0.59	0.23	0.17			
	SD	0.18	0.50	0.86	0.70	0.77	0.81	0.62	0.26	0.25	0.25	0.22	0.27	0.10	0.15			
CPLX	$\bar{x}$	0.86	1.38	1.90	2.27	2.46	2.52	2.49	1.94	1.46	1.14	0.79	0.60	0.38	0.27			
	SD	0.43	0.84	0.77	0.58	0.71	0.82	1.09	0.59	0.47	0.34	0.23	0.17	0.11	0.12			
OFLX	$\bar{x}$	0.93	2.05	3.08	3.90	4.22	3.85	3.49	3.02	2.38	2.14	1.85	1.37	0.90	0.53	0.14		
	SD	0.10	1.61	1.39	0.73	0.84	0.65	0.60	0.43	0.21	0.50	0.53	0.39	0.30	0.24	0.14		
PFLX	$\bar{x}$	0.77	1.89	3.11	5.12	6.38	7.43	7.52	7.86	8.20	7.54	6.32	5.73	4.31	3.91	2.83	1.55	0.72
	BD	0.77	1.35	0.65	3.48	2.97	2.83	2.49	2.30	2.84	3.43	2.29	2.52	1.78	1.45	1.31	0.68	0.41

表 2　各药物药代动力学参数

药　物		ka (h^{-1})	$TY_{2}ka$ (h)	ke (h^{-1})	$TY_{2}ke$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/ml)	Vd (L/kg)	Cl (ml/min/kg)	AUC (μg·h/ml)
ENX	$\bar{x}$	0.66	1.22	0.29	2.35	2.12	2.47	3.07	14.33	11.58
	SD	0.25	0.56	0.09	0.57	0.70	0.57	0.78	7.37	2.70
CPLX	$\bar{x}$	1.85	0.56	0.24	2.93	1.55	2.52	2.47	9.71	14.10
	SD	1.08	0.42	0.03	0.34	0.73	0.36	0.37	1.94	3.11
OFLX	$\bar{x}$	1.17	0.83	0.20	3.74	1.29	4.41	1.97	6.0	26.96
	SD	0.69	0.54	0.05	1.03	0.46	0.80	0.59	1.67	5.64
PFLX	$\bar{x}$	0.89	0.93	0.05	13.35	3.76	6.74	2.60	2.28	163.08
	SD	0.43	0.40	0.007	1.59	1.16	2.49	1.54	1.43	63.36

维普资讯 http://www.cqvip.com

2。

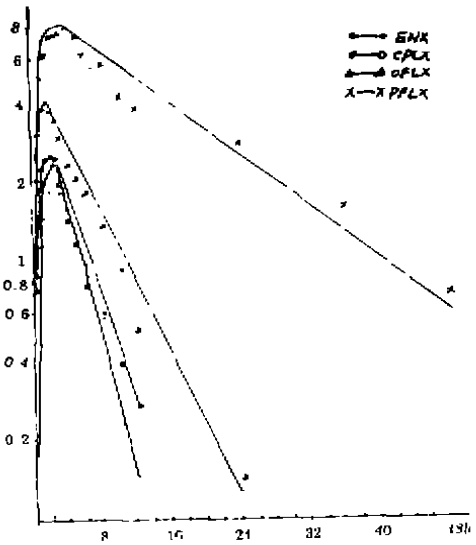


图 1　各药物药时曲线

讨　论

氟喹诺酮类药物为全合成抗菌药物，由萘啶酸衍生而来。该类药物因母核周围取代基不同，表现出不同抗菌谱，抗菌活性及药动学参数[2]。用于检测该类药物浓度的方法以微生物法及 HPLC 法为主，本文所用的 HPLC 法具准确、灵敏、快速、简便的特征，能适于实验室研究及临床应用[1]。

本研究表明，CPLX、OFLX 及 ENX 三种药物吸收均较迅速，在口服后 1.5—2.2h 内达血峰浓度。PFLX 的 T_{max} 虽约 4h，但可于给药后 1h 内达有效治疗浓度。各药体内过程均属一室开放模型，药动学参数却各具特征。口服 400mg 后，PFLX C_{max} 为 6.74μg/ml，AUC 为 163.08μg · h/ml；OFLX 与 CPLX 的 C_{max} 分别为 4.41 与 2.52μg/ml，AUC 分别为 26.96 与 14.10 · h/ml，ENX 浓度较低 C_{max} 为 2.47μg/ml。各药物的 $T_{1/2ke}$ 也有较大差异，PFLX 长达 13.53h，ENX 仅为 2.35h，CPLX 与 OFLX 则介于其间，为 2.93 与 3.74h。与文献报道比较[1]，各药物基本特征相似。本文 ENX、CPLX、OFLX 的 $T_{1/2ke}$ 偏短，而 PFLX 较长，可能与志愿者来源不同有关。

该类药物在体内分布广泛，本试验得各药物的 Vd 为 1.97—3.07L/kg，表明药物在血管外组织中浓度较高。文献报道其在肺、骨、前列腺、肌肉、痰、胸腹水等组织或体液中浓度与同期血浓度相当或更高[3,4]。由此保证该药物在临床中能得以广泛应用。

作者对该类药物体外抗菌活性测定（待发表）表明，它们对多数肠杆菌科细菌有较强抗菌活性，且 CPLX，OFLX 对葡萄球菌、链球菌、绿脓杆菌及淋菌也具明显杀菌作用。对常见致病菌的 $M1C_{50}$（μg/ml）CPLX 为＜0.03—1，OFLX 为 0.06—2，PFLX 为 0.25—2，ENX 为 0.125—2，均低于本试验所得 C_{max}。口服 400mg 后 8hENX 血浓度仍有 0.59、CPLX 仍有 0.60μg/ml，10h 后 OFLX 仍有 0.90μg/ml，24h 后 PFLX 仍达 2.83μg/ml，均远高于大部分细菌之 M1C。由此可见，口服 400mgCPLX、OFLX 及 ENX 日 2 次，PFLX 日 1—2 次，可治疗各种常见感染性疾病。

参 考 文 献

1. Lode H. et al. J Antimicrob Chemother 1990；26 (suppl B)：41
2. Wolfson JS. et al. Antimicrob Agent Chemother 1985；28：581
3. Gonzalez JP. et al. Drugs 1989；37：628
4. Bergan T. et al. Infection 1988；16(suppl 1)：3

（收稿日期　1993—12—13）

（下转 184 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

其不能被宿主体内的免疫防御系统所识别。此外，实验证明唾液酸可以削弱转移性肿瘤细胞与纤维连接蛋白及IV型胶原纤维的粘附[9]，因而有利于肿瘤细胞的扩散、游走和浸润。

参 考 文 献

1 Boland CR, et al. Pro. Natl. Acad. Sci. USA 1982,79(6):2051

2 全国大肠癌病理协作组，中华肿瘤杂志 1986,8(2):156

3 Caldero J, et al. Vir Arch. A 1989,45:347

4 Leathem A. et al. J. Pathol. 1985,145:73A

5 Leathem A. et al. J. Pathol. 1984,142:32A

6 Raz A. et al. Cancer Res. 1981,41:32A

7 Meromsky L, et al. Cancer Res. 1986,46:5270

8 Schauer R. 国外医学《分子生物学分册》1986,8(4):185

9 Dennis J, et al. Nature (London) 1982,300:274

(收稿日期 1993—11—02)

A STUDY ON THE RELATION BETWEEN SOYBEAN AGGLUTININ (SBA) EXPREESSION IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA AND CANCER CELL INVASION

Wang Shunhe, et al.

Dept. of Pathology

Sixty six surgical specimens of colorectal adenocarcinoma were divided into two groups: (1) Mucinous adenocarcinoma 38 cases; (2) Tubular adenocarcinoma 28 cases. 10 normal specimens from the resected margins of colorectal tracts were used as control gronp . They were studied by Avidin—Biotin peroxidase immunohistochemical techniques.

The results showed that the positive rate of SBA in mucinous adenocarcinoma is much higher than that in tubular adenocarcinoma. After neuraminidase digestion, all groups showed more intensive staining than those of the non—neuraminidase digestion except tor control group.

The present study indicates that there are more N—acetygalactosamine and sialic acid in the glycoprotein compartments of mucinous adenocarcinomas than those in the tubular adenocarinomas. And the expression of the two glycosamines shows a close association with tumor invasion of mucinous adenocarcinoma.

KEY WORDS Colorectal carcinomas; Receptor for lectin; Tumor invasion

---

上接 179 页

PHARMACOKINETICS OF ENOXACIN, CIPROFLOXACIN, OFLOXACIN AND PEFLOXACIN

Xiao Yonghong, et al

Dept. of Infectious Diseases, The First Hospital

The pharmacokinetics of enoxacin, ciprfloxacin, ofloxacin and pefloxacin, after administration of a single oral dose of 400mg , were stndied and reported in this paper. 6 volunteers participated in each drug group. Serum drug concentrations were determined by HPLC. The concentration and time profiles of 4 drugs all conformed to one—compartment open model. The Tmax (h) and Cmax (μg/ml) were 2.12 and 2.47 for enoxcin, 1.55 and 2.55 for ciprofloxacin, 1.29 and 4.41 for ofloxacin, 3.76 and 6.74 for pefolxacin. The Vd of each drug was 3.07, 2.47, 1.97, 2.60L/kg respectively. The elemination half—lives were 2.35, 2.93, 3.74, 13.35h respectively. Thus, the Cmax and T1/2ke were the highest and longest for pefloxacin, intermediate in value for ofloxacin and ciprofloxacin, and lowest for enoxacin.

KEY WORDS Enoxacin; ciprofloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Pharmacokinetics