维普资讯 http://www.cqvip.com

静脉滴注乳酸环丙沙星的人体药物动力学

256-257

第一医院传染科　向晓琴　王其南　钱元恕　杜继昭
第一医院临床药理研究室　何涛霞　朱治泰

摘　要　6名健康志愿者静脉滴注乳酸环丙沙星 200mg/h，以反相高效液相法测定其血、尿中药物浓度，并据此计算有关药动学参数。静脉滴注结束时即刻血浓度为 3.84 ± 0.35μg/ml，T1/2β 为 3.28h，Vd 为 1.54L/kg，AUC 为 10.12mg·h/L。静滴环丙沙星 200mg 后 24h 内，尿中药物排出量占给药量的 70.94%，说明该药主要由肾脏消除。

关键词　环丙沙星；药物动力学；HPLC　高效液相色谱法
中图分类号　R978.69

环丙沙星（Ciprofloxacin，CPLX）为一新型氟喹诺酮类衍生物，具有抗菌谱广，抗菌活性强，临床疗效好，毒副作用小及可以口服及静脉应用等特点。国内近年由上海第二制药厂合成原料，重庆制药六厂制成静脉滴注用的乳酸环丙沙星。我们用反相高效液相法测定了该药在正常人体内的血和尿的药物浓度，以便研究正常人静滴乳酸环丙沙星后的药物动力学特征，现报道如下。

1 材料与方法

1.1　志愿者　选用健康男性志愿者 6 名，年龄为 22－25 岁（23 ± 1 岁），体重为 52－67kg（60 ± 6kg），各受试者肝肾功能经检查均为正常。

1.2　药品　CPLX 标准品由上海制药二厂提供，批号 910910。静脉制剂由重庆制药六厂提供，批号 920402，规格 100mg/50ml。试验前准确称取标准品 50mg，以流动相溶解并准确稀释到 1mg/ml 作为贮

THE EXPRESSION ON DESMIN, VIMENTIN AND ACTIN IN MYOGENIC TUMORS

Deng Huayu, et al.
Dept. of Pathophysiology

The expression of desmin, vimentin and actin in 35 casses of myogenic tumors of various types was analyzed by immunohistochemical technique. The results show that the expression of desmin in malignant myogenic tumor cells is weakened, and some of them can be negative for desmin but positive for vimentin or coexpress both of desmin and vimentin. It is closely related to poorly－differentiation or undifferentiation of malignant tumor cells. The intermediate filament expression in vascular leiomyomas exhibits three different types. Actin (Alpha－Sr－1) reveals stronger staining for embryonal rhabdomyosarcoma.

KEY WORDS Myogenic tumor; Immunohistochemistry; Desmin; Vimentin; Actin

维普资讯 http://www.cqvip.com

存液置于－40℃冰箱中。

1.3 给药及待测样本采集方法 各受试者恒速滴注 CPLX200mg/h，在滴注开始后 0.33、0.67、1(滴注毕即刻)、1.167、1.33、1.5、1.75、2.3、4、5、7、9、11 及 13h 时各留取静脉血标本。待血凝后，分离血清。同时收集滴注完后 0－2、2－4、4－6、6－8、8－12、及 12－24h 六段尿标本并计尿量。血清和尿标本均于－40℃保存，并于 1 周内检测完毕。

1.4 药物浓度测定 采用 HPLC 测定血、尿药物浓度。

1.4.1 血清样品处理及血清标准曲线制备 取受试者血清 0.2ml，加入甲醇 0.6ml、剧烈振荡 30S 混匀，待蛋白完全凝固后，以 12000 转/分离心 9min 后取上清液 20ML 进柱分析。取 CPLX 贮存液以正常人血清稀释成 4、2、1、0.5、0.25μg/ml 共 5 种浓度，并按照前述方法处理后，分别取上清液 20μl 进柱分析，从此外标标准曲线作为血清标准曲线，并计算被测样品药物浓度。

1.4.2 尿样品处理及尿标准曲线制备 尿样品直接用流动相稀释 200 倍，超速离心后取上清液 20μl 进柱分析。用流动相精确配制浓度为 0.25－40μg/ml 系列浓度的 CPLX 液，超速离心，各取上清液 20μl 分析获尿标准曲线。

1.4.3 仪器及色谱条件 美国 BIO－RAD 高效液相色谱仪，BR1306 可调波长紫外检测器和 HP3392A 积分仪。色谱柱为 ODS－C_{18} 反相柱及 C_{18} 预柱，柱温 25℃。流动相组成为甲醇/0.008M 磷酸缓冲液/四丁基溴化铵，按 25:75:4(Vol/Vol Vol)比例混合，抽滤、脱气，最终 PH 为 2.47，流速为 1.5ml/min。紫外检测波长为 278nm。20μl 固定进样环。保留时间为 7.5min。

1.4.4 数据处理及房室模型判定 用 IBM－PC/XT 微机对血药浓度时间数据按最小二乘法作非线性曲线拟合，权重系数为 1。以线性二室开放模型计算药物动力学参数。然后据 F 值、r^2 值和 AIC 值确定最适房室模型，建立相应的药时方程。所用计算公式为：滴注中公式：$C = C_{ss} \times [1 - (K_{10} - \beta)/(\alpha - \beta) \times e^{-\alpha t} - (\alpha - k_{10})/(\alpha - \beta) \times e^{-\beta t}]$；滴注停止后公式：$C = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$。

2 结果

HPLC 法测定 CPLX 血清标准品所得色谱峰高与药物浓度间相关系数 r 为 0.9991。静滴 CPLX200mg 后的血药浓度－时间曲线见图 1。静脉滴注开始后 0.33 h 血药浓度为 2.28±0.39μg/ml，滴注完毕时血药浓度达峰值为 3.84±0.35μg/ml，滴毕 20min 后约下降 50%，滴毕后 12h 为 0.13±0.07μg/ml。

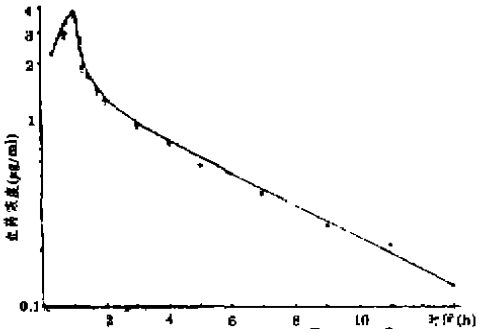


图 1 静滴乳酸环内沙星 200mg

按 r^2 越接近 1 且 AIC 越小拟合越佳的原则分别用一室和二室开放模型进行拟合，所得结果显示静滴 CPLX 后的血药浓度－时间曲线符合二室模型。将按一室和二室算得的残差平方和作 F 检验，同样支持此判断。静滴 CPLX200mg 后的药动学方程为：$C = 2.35 \times e^{-5.20t} + 1.52 \times e^{-0.23t}$。所得 AUC 为 10.12±1.09mg.h/L，CL 为 19.99±2.17L/h，$T1/2\beta$ 为 3.28±0.95 h。药动学参数详见表 1。

尿药排泄见表 2。静滴 CPLX200mg 后尿中药物浓度较高，0－2 h 平均浓度为 338.67μg/ml，12－24 h 尿中浓度仍达 58.00μg/ml。24 h 尿中排泄率为 78.94%，与报道[1]相符。

3 讨论

CPLX 为一新型氟喹诺酮类药物，对大多数革兰氏阴性菌包括绿脓杆菌及耐药金黄色葡萄球菌有很强的抗菌活性，MIC_{90} 为 0.007－0.5μg/ml[2,3]高于头孢噻肟、氧氟沙星及丁胺卡那霉素等。静滴 CPLX200mg/h，其血峰浓度在滴毕时达到，为 3.84μg/ml，远远高于大多数革兰氏阴性菌及阳性菌的 MIC_{90}，

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 静滴乳酸环丙沙星 200mg 后的药物动力学参数

志愿者	A	B	α h^{-1}	β h^{-1}	$T_{1/2\alpha}$ h	$T_{1/2\beta}$ h	K_{10} h^{-1}	K_{12} h^{-1}	K_{21} h^{-1}	Cl L/h	V_d L/kg	AUC mg.h/L
1	1.82	1.65	3.62	0.21	0.19	3.27	0.82	2.07	0.94	19.04	1.51	10.49
2	2.42	1.59	3.05	0.28	0.23	2.46	1.06	1.46	0.81	22.22	1.52	9.01
3	1.94	1.46	9.14	0.22	0.08	3.19	2.05	6.33	0.97	21.27	1.51	9.42
4	1.98	2.03	11.83	0.25	0.06	2.81	2.28	8.51	1.28	17.70	1.36	11.30
5	2.89	1.35	3.63	0.26	0.19	2.65	1.39	1.82	0.68	22.63	1.38	8.85
6	3.04	1.04	2.92	0.13	0.24	5.32	0.90	1.73	0.42	17.09	1.97	11.63
$\bar{x}$	2.35	1.52	5.70	0.23	0.17	3.28	1.42	3.65	0.85	19.99	1.54	10.12
s	0.48	0.30	3.48	0.05	0.07	0.95	0.56	2.74	0.27	2.17	0.19	1.09

表 2 静滴乳酸环丙沙星 200mg 后的尿药浓度($\bar{x} \pm s$)

时间(h)	浓度(μg/ml)	排泻量(mg)	排泻率(%)
0 – 2	338.67 ± 94.34	69.56 ± 27.60	34.78
2 – 4	128.00 ± 31.54	21.43 ± 8.13	10.72
4 – 6	139.67 ± 99.61	18.69 ± 4.86	9.35
6 – 8	113.33 ± 53.59	9.22 ± 1.06	4.61
8 – 12	113.33 ± 39.96	13.38 ± 5.46	6.69
12 – 24	58.00 ± 17.28	25.58 ± 7.66	12.79
0 – 24		157.86	78.94

12h 血药浓度还可检测到 0.13μg/ml，足以拟制多数常见致病菌。CPLX 400mg 口服，血峰浓度于 1h 到达，仅为 1.759 ~ 1.995μg/ ml[4]且口服吸收慢，故对重症感染宜选用静脉制剂。

本品体内过程属线性二室开放模型。T1/2α 和 T1/2β 分别为 0.17 和 3.28 h，与黄民等报道[5]的 0.15 及 3.35h 基本相同，提示 CPLX 在体内以中等速度消除。黄民用的是微生物法测定血药浓度，提示二种方法（HPLC、微生物法）都可有效测定环丙沙星血药浓度，但 HPLC 更快速、简便，宜推广运用。该药的 Vd 为 1.54L/ kg，AUC 为 10.12mg.h/ L，说明 CPLX 在体内分布广泛，主要存在于细胞外液中，是一个符合一级动力学，按一级过程消除的药物。本研究的主要药动学参数与国内外产品相比较无明显差别[5,6]。

CPLX 静滴 200mg 后，尿中药物浓度较高，给药后 12 – 24h 尿药浓度仍有 58.00μg/ml，仍远远高于大多数革兰氏阴性菌及阳性菌的 MIC_{90}，因此可作为泌尿道感染的首选药物之一，尤其对于耐药菌株及严重感染更为适应。本品 24h 尿中药物排出量为给药量的 78.94%，说明 CPLX 主要由肾清除。但肾功能不良时，其排泄明显减慢，当肌酐清除率 <50ml/ min，其 T1/ 2β 延长 1 倍至 6.3h[7]，因此，临床应用时应适当减少剂量或延长给药时间。

参 考 文 献

1 Deppermann KM, et al. Am J Med 1989; 87 (5A): 46

2 Sanders CC, et al. Am J Med 1987; 82(4A): 2

3 向晓琴，等．中国抗生素杂志 1993; 18(6): 353

维普资讯 http://www.cqvip.com

HESW 对体外人体胃腺癌细胞生物学效应的实验研究

第一医院泌尿外科 王 明 何梓铭

提 要 本组用国产碎石机引发的高能冲击波(HESW)处理人体胃腺癌细胞株(SGC-7901)细胞悬液后，发现其细胞活性、细胞生长速度和集落形成力均有所下降，且与 HESW 的次数和电压的高低有明显的相关性，表明 HESW 对人体胃腺癌有即刻的毒性作用，还能抑制该肿瘤细胞的生长，电压越高，冲击次数越多，对肿瘤细胞生长的抑制作用越显著。

关键词 碎石术；胃腺癌；细胞培养
中图分类号 R73-3

体外冲击波碎石技术运用于尿石症的治疗已十余年，不失为一种有效的治疗方法之一。为了拓宽这一新技术的应用范围，国内外许多作者开展了高能冲击波（HESW）治疗恶性肿瘤的实验研究。为揭示国产 JT-Ⅱ碎石机对人体肿瘤细胞抑制作用的特点，本组以人体胃腺癌细胞株（SGC-7901）为研究对象，观察了 HESW 对 SGC-7901 细胞活性及生长特性的影响。

1. 材料和方法

1.1 细胞悬液的制备

4 徐晓军，等．中国抗生素杂志 1993;18(5):349
5 黄 民，等．中国抗生素杂志 1993;18(1):59
6 Naber KG, et al. Am J Med 1989;87(5A):57
7 Gasser TC, et al. Am J Med 1987;82(4A):139

(收稿日期 1995-04-12)

PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF CIPROFLOXACIN LACTATE

Xiang Xiaoqing, et al.
Dept. of Infectious Diseases, the First Hospital

In this study, the reverse-phase HPLC was used to determine the serum and urine concentration of ciprofloxacin in 6 healthy volunteers during and after a 60-minute intravenous infusion of 200mg of its lactate. The compartment model was determined by F value, r^2_1 and AIC. The serum drug concentration-time profile conformed to the two-compartment open model. After intravenous infusion, the peak level was 3.84±0.35ug/ml. The elimination half-life, the apparent volume of distribution and the area under the serum concentration curve were 3.28h, 1.54L/kg and 10.12mg.h/L, respectively.

After a 60-minute intravenous infusion of 200mg ciprofloxacin lactate, the urinary recovery rate winthin 24h was 78.94% of administered dose and this indicates that this drug is eliminated mainly from the kidney.

KEY WORDS Ciprofloxacin; Pharmacokinetics; HPLC