DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.03.052
第24卷第3期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 3
2002年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2002

文章编号:1000-5404(2002)03-0349-03

论著

左旋氧氟沙星在胆道手术患者的药代动力学研究

陈勇川[1],刘松青[1],别 平[2],毕 杰[2] (第三军医大学附属西南医院:[1]药剂科;[2]全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院,重庆 400038)

提 要:目的 研究左旋氧氟沙星(Levofloxacin,LVFX)在胆道手术患者的药代动力学。方法 13名施行胆道手术并行T-管引流的患者口服LVFX 200 mg,q8 h,连服5 d,用高效液相色谱法测定LVFX在血浆、胆汁、尿中的药物浓度。结果 胆道手术患者术前单次口服LVFX后,达峰时间为(1.95±1.10)h,峰浓度为(1.58±0.94)mg/L,消除半衰期为(3.91±1.28)h,曲线下面积为(10.76±5.97)h·mg/L,其体内药代动力学行为与健康人相比有明显不同;无论是单次给药还是多次给药,LVFX在胆汁中的浓度均大于血浆浓度,胆汁药物浓度均超过胆道常见病原菌的MIC。结论 外科手术影响LVFX的吸收,降低体内药物浓度;极高的胆汁药物浓度提示该药在治疗和预防胆道感染时具有良好应用前景。

关键词:左旋氧氟沙星;胆道;胆道感染;药代动力学
中图法分类号:R657.4;R969.1;R978 文献标识码:A

Pharmacokinetics of levofloxacin in patients undergoing biliary tract surgery

CHEN Yong-chuan, LIU Song-qing, BIE Ping, BI Jie (Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038)

Abstract: Objective To study the pharmacokinetics of levofloxacin(LVFX) in patients undergoing biliary tract surgery. Methods Thirteen patients undergoing biliary tract operations with T-tube drainage were given LVFX 200 mg every 8 h for 5 d. The concentrations of LVFX in plasma, bile and urine samples were measured through high performance liquid chromatography(HPLC). Results The pharmacokinetic parameters of thirteen patients were obviously different from those in healthy volunteers. T_{max} was (1.95±1.10)h, C_{max} was (1.58±0.94)mg/L, $t_{1/2}(ke)$ was (3.91±1.28) h, AUC was (10.76±5.97)h·mg/L. The biliary LVFX concentrations were almost higher than the plasma LVFX concentrations, and biliary LVFX concentrations exceeded the MICs of most common biliary tract pathogens. Conclusion The surgery influences the pharmacokinetics of LVFX. The broad antibacterial spectrum of LVFX and its high biliary concentration suggest that this drug may be useful in treatment and prophylaxis of biliary tract infection.

Key words: levofloxacin; biliary tract; biliary tract infection; pharmacokinetics

左旋氧氟沙星(Levofloxacin,LVFX)属第三代喹诺酮类抗菌药,是氧氟沙星的光学活性异构体,其抗菌活性是氧氟沙星的2倍。左旋氧氟沙星以其口服吸收完全,血药浓度高,半衰期较长的特点[1],在国外已被广泛应用于临床。本研究对胆道手术患者单次和多次口服左旋氧氟沙星后的药代动力学进行研究,为临床合理使用抗生素(特别是胆道感染)提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要药品和试剂

LVFX标准品:批号LOT NO.LRS-065,含量100.1%,LVFX供试品(临床试验用):100 mg/片,批号S2047-PQT,日本第一制药株式会社提供。洛美沙星(Lomefloxacin)标准品:西南合成制药厂提供。甲醇为色谱纯,磷酸二氢钾、磷酸、四丁基溴化铵均为分析纯。

1.2 主要仪器

Waters 810液相色谱系统(包括510泵,484可变波长紫外检测器,U6K进样阀,Baseline 810计算机控制及处理系统)。

作者简介:陈勇川(1970-),男,四川省成都市人,硕士,主管药师,主要从事抗生素临床药理研究,发表论文15篇。电话:(023)68754438
收稿日期:2001-03-17;修回日期:2001-06-02

1.3 受试者

选择本院施行各类胆道手术并附加胆总管引流的患者13例[男5例、女8例,年龄23~70岁,平均(45±17)岁;体重42~68 kg,平均(53.2±9.1) kg]。其中胆石症合并胆囊炎2例,胆石症合并胆管炎2例,胆石症合并胰管结石1例,胆石症合并胆囊炎、胆管炎、缩窄性乳头炎3例,胆石症合并胆管炎、胆囊炎5例。

1.4 给药方法及标本收集

1.4.1 给药方法 患者于术前1 h左右口服LVFX 200 mg,以后每隔8 h服药1次,每次200 mg,连服5 d。

1.4.2 标本收集 13名受试者于第一次服药后及最后一次服药后0.5、1、2、3、4、6、8 h取上肢静脉血2 ml,肝素抗凝,离心分离血浆,-18 ℃冷冻保存。在术后插入T-管的患者中,于最后一次服药后1、2、3、4、6、8 h取T-管引流胆汁1ml。为避免管内残留胆汁的影响,每次抽取前20 min放开引流管,排除残留胆汁。所有胆汁离心后保留上层清亮胆汁,-18 ℃冷冻保存。受试者于最后一次服药后收集0~24 h尿液,记录体积,留取1 ml,-18 ℃冷冻保存。

1.5 样品测定

血、胆汁和尿样品用高效液相色谱法测定[2]。

1.6 药代动力学数据处理

单剂量血药浓度数据用3P87程序(实用药代动力学计算

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

程序，中国数理药理学会编制），多剂量血药浓度和胆药浓度数据用 SSD 程序（实用药代动力学稳态计算程序，中科院计算中心编制）自动拟合，求出药代动力学参数。

1.7 统计学方法

采用配对 t 检验。

2 结果

将 13 名受试者单次和多次服药后经时血药浓度或胆药浓度数据输入程序，进行自动拟合、权重后证明符合一室模型，以此计算药代动力学参数及绘制药时曲线，见图 1，表 1。

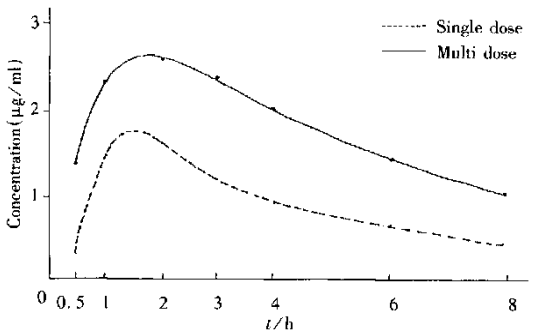


图 1 13 名受试者中服 LVFX 的药时曲线

Fig 1 Plasma concentration-time curve after oral 200 mg LVFX

表 1 13 名胆道手术患者 LVFX 药代动力学参数

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of LVFX in 13 biliary tract surgery patients

	Single-dose	Multi-dose	
	Plasma	Plasma	Bile
Ka(h^{-1})	4.23±4.73		
Ke(h^{-1})	0.20±0.07		
Lag time(h)	0.36±0.14		
$t_{1/2(Ka)}$(h)	0.54±0.48	0.50±0.41	0.93±0.89
$t_{1/2(Ke)}$(h)	3.91±1.28	4.10±0.95	4.16±1.73
T_{max}(h)	1.95±1.10	1.71±0.72	2.53±1.00
C_{max}(mg/L)	1.58±0.94	2.70±0.30	11.76±5.21
AUC(h·mg/L)	10.76±5.97	14.22±1.71	61.04±27.03
CLs/f(L/h)	27.80±20.50	14.27±1.89	
V_d/f(L)	149.47±115.90	83.89±20.78	23.99±14.79
Urinary excretion (0~24h, % of dose)	84.05±7.49		

3 讨论

3.1 单剂量 LVFX 药代动力学

13 名胆道手术患者于术前 1 h 口服 LVFX 200 mg 后的血药浓度数据经拟合后药时曲线符合一室模型。达峰时间为（1.95±1.10）h，峰浓度为（1.58±0.94）mg/L。8 名健康国人单剂量口服 LVFX 200 mg 后其血药浓度达峰时间为（1.18±0.56）h，峰浓度为（2.87±0.32）mg/L[3]。与健康人比较，胆道手术患者的达峰时间延长，峰浓度减小，提示腹部外科手术（包括术前麻醉）对口服药物的吸收过程有影响。健康人口服 LVFX 200 mg 后其体内表观分布容积一般在 75~110 L 范围内[3]，本研究中达（149.47±115.90）L，明显较健康人大，造成这一结果的原因可能为外科手术过程影响患者对 LVFX 的吸收，血药浓度普遍降低，造成药时曲线下面积（AUC）减小；健康人曲线下面积为（19.49±1.96）h·mg/L[3]，而本研究中 13 名受试者的平均曲线下面积只有（10.76±5.97）h·mg/L，仅为健康人的一半；AUC 的减少导致了表观分布容积的增大（因 Vd/f= X0/AUC）。LVFX 在体内几乎不代谢，绝大部分经尿排出体外。13 名胆道手术患者单次口服 LVFX 200 mg 后平均总体清除率（CLs/f）为（27.80±20.50）L/h，平均肾清除率（CLr/f）为（27.48±20.24）L/h；CLr/CLs= 98.85%，表明 LVFX 几乎 100%由肾排出体外；而健康人此比值（CLr/CLs）为 84%[4]，明显低于胆道手术患者。有研究表明[5]，氟喹诺酮类抗菌药能通过肠壁上皮细胞的分泌而进入肠腔，表明胃肠道也是一个重要的消除途径。胆道手术患者胃肠道功能受到抑制而使通过此途径的药物消除受阻，从而使肾消除药物的比例增大，以此解释以上现象是否合理，还有待进一步研究证实。

3.2 多剂量 LVFX 药代动力学

13 名受试者连续 5 d 口服 LVFX 后，血药浓度达峰时间为（1.71±0.72）h，比单次给药略短，但配对 t 检验并无显著性差异（$P>0.05$）。但峰浓度达（2.70±0.30）mg/L，明显高于单次给药，差异显著（$P<0.05$）。13 名患者多次给药后的药时曲线下面积（AUC）、表观分布容积（Vd/f）较单次给药均有一定的差异，但配对 t 检验并无显著性意义（$P>0.05$）；总体清除率减小，与单次给药有显著差异（$P<0.05$）。最后一次给药后 0~24 h 内尿药排泄率（%）为（84.05±7.49），与文献[3]报道的健康人多次给药后 0~24 h 内尿药排泄率（81.57%±3.34%）极为相似。13 名受试者连续 5 d 给药后 T-管引流胆汁中药物浓度达峰时间为（2.53±1.00）h，比血药浓度达峰时间延长（$P<0.05$）；胆汁中药物峰浓度达（11.76±5.21）mg/L，显著高于血药峰浓度（$P<0.05$），LVFX 在胆汁中的浓度平均比血中高 5 倍左右，个别患者可达 7~8 倍。

3.3 LVFX 用于治疗和预防胆道感染的给药方案

胆道系统感染（BTI）抗菌药物的选择，应根据抗菌素对胆道感染中常见病原菌的抗菌活性、抗菌素在胆道的浓度等因素合理选择；又因胆道系统解剖学的特点使感染易扩散，故应用抗菌素时，不仅需要有较高的胆药浓度，也需要有较高的血药浓度以达到较高的治疗指数[6]。LVFX 对胆道常见病原菌的抗菌活性很强，对金葡菌（包括产酶株）、表葡菌的 MIC_{90} 低于 0.5 mg/L；对粪肠球菌和链球菌属的 MIC_{90} 约为 1~2 mg/L；对大肠杆菌、肺炎克雷伯菌的 MIC_{90} 小于 0.2 mg/L；对绿脓杆菌抗菌活性稍差，MIC_{90} 约为 4 mg/L[1]。根据本项研究结果，胆道手术患者连续 5 d 给予 LVFX 后其胆汁中药物浓度明显高于血药浓度，在最低点（8 h）浓度也不低于 5 mg/L，远大于多数病原菌的 MIC_{90}；血中药物浓度虽低于胆汁，但最低点（8 h）浓度也在 1.0 mg/L 左

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

右。因此，治疗胆道感染采用口服 LVFX 200 mg q8h 基本能满足治疗需要，但若有绿脓杆菌感染则建议加大剂量或选用其它抗菌素。13 名受试者术前单次给予 LVFX 200 mg 后无论是血药浓度还是胆药浓度都明显较多次给药低，其血药浓度在最低点(8 h)仅为 0.5 mg/L，因此，通过术前单次给药以预防感染的发生在这种情况下建议加大剂量。

遗憾的是，胆道感染中有 40% 是由厌氧菌或厌氧菌与需氧菌混合感染所致，而 LVFX 对厌氧菌的活性很弱，其 MIC_{90}值大多在 4 mg/L 以上。因此，对于此类感染应与有效抗厌氧菌药物合用。从抗生素的杀菌活性及持续效应的角度来看，喹诺酮类抗菌药同氨基糖甙类一样具有以下药效动力学特点，即在大的浓度范围内呈现浓度依赖性杀菌和延长的持续效应，所用药物的浓度越高，杀菌率和杀菌范围也相应增加[7]。因此，本类药物的用药方案目标是把药物浓度提高到最大限度，与 MIC 有关的峰浓度和曲线下面积(AUC)是抗菌效能的重要决定因素，24 h AUC 与 MIC 之比是决定喹诺酮类效能的重要药效动力学参数。研究表明[8]，当 AUC/MIC 大于 12 时，临床细菌转阴率将超过 80%。从本研究所得的数据来看，除绿脓杆菌外，LVFX 对其它胆道感染常见病原菌的 AUC/MIC 均大于 12，显示出 LVFX 在胆道感染治疗中的潜在优势。

参考文献：

[1] 祝承霞. 新喹诺酮 Levofloxacin 的药理和临床评价[J]. 国外医药：抗生素分册，1993，14(4)：294－299.
[2] 陈勇川，董　慧，代　青，等. 反相高效液相色谱法测定生物样品中左旋氧氟沙星的含量[J]. 中国抗生素杂志，1998，23(5)：342－344.
[3] 李可欣，孙春华，曹国颖 等. 健康志愿者口服左氟沙星的体内药物动力学研究[J]. 中国抗生素杂志，1996，21(4)：277.
[4] Okazaki O, Kojima C, Hakusui H *et al*. Enantioselective disposition of ofloxacin in humans[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(10): 2 106－2 109.
[5] Rohwedder R, Bergan T, Thorsteinsson S B, *et al*. Transintestinal elimination of ciprofloxacin[J]. Chemotherapy, 1990, 36(2): 77－84.
[6] Westphal J F, Blickle J F, Brogard J M. Management of biliary tract infections: potential role of the quinolones[J], J Antimicrob Chemother, 1991, 28(4): 486－490.
[7] Odenhold-Tornqvist I, Holm S E, Cars O. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations[J]. Scand J Infect Dis, 1991, 74(3): 94－97.
[8] Forrest A, Nix D E, Ballow C H, *et al*. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(5): 1 073－1 081.

(编辑　薛国文)

文章编号：1000-5404(2002)03-0351-01

个案与短篇

医院门诊病人就诊时间分布分析

Time distribution in outpatients' hospitalization

雷玉洁，樊爱军　　(第三军医大学数学教研室，重庆 400038)

门诊是医院向社会提供医疗服务的第一线，是直接接受求医者进行诊断、治疗和开展预防保健的场所，也是医院科学管理水平和医疗技术水平的集中反映。因此，合理地组织与科学地管理好门诊各项工作至关重要。本研究应用统计分析方法[1,2]对西南医院门诊病人就诊时间的分布资料进行分析，为医院合理安排医护人员，科学地管理门诊工作，提高医疗质量服务提供可靠的依据。

1　资料来源

资料来源于西南医院 2000 年 1～12 月(按月分布)的门诊病人统计报表。每月就诊人数分布情况，见表 1。一周就诊时间分布情况(1 月、10 月、6 月)，见表 2。

表 1　2000 年月、季门诊人次数(共 511 898 人次)

月	人次	构成(%)	月	人次	构成(%)	月	人次	构成(%)	月	人次	构成(%)
1	31 023	6.06	4	40 104	7.84	7	47 759	9.33	10	49 090	9.59
2	33 087	6.46	5	46 241	9.03	8	46 862	9.16	11	44 933	8.76
3	41 061	8.02	6	40 997	8.01	9	44 782	8.75	12	45 959	8.99
季合计	10 5171	20.54		127 342	24.88		139 403	27.24		139 982	27.34

表 2　一周内每日就诊人次数及列联表分析结果

	星期一	星期二	星期三	星期四	星期五	星期六	星期日
1 月	1 617(3.34)	1 275(1.07)	1 184(2.04)	1 210(2.18)	1 079(4/92)	637(－6.01)	349(－11.52)
6 月	1 908(0.96)	1 546(0.18)	1 372(－0.93)	1 467(1.49)	1 017(－6.41)	1 054(4.17)	729(0.82)
10 月	2 067(－3.96)	1 767(－1.15)	1 607(－0.96)	1 566(－3.43)	1 432(1.72)	1 152(1.44)	1 042(9.7)

2　统计学方法

2.1　门诊资料(按月)统计方法

2.1.1　将月份换算成角度　将 12 个月变换成 360°，以每月月中作为组中值，并换算成角度 α；接着根据下列公式计算出平均角 $\bar{\alpha}$、平均角标准差 s 和集中的测度值 r；再将角度转化为月、日，即可得到对应的高峰时间。公式如下：

$$X=\frac{\sum f\cos\alpha}{n},\ Y=\frac{\sum f\sin\alpha}{n},\ r=\sqrt{X^2+Y^2},\ \alpha=180^\circ+arctg(Y/X),\ s=180^\circ\sqrt{2(1-r)}/\pi,\ n=511898$$

2.1.2　假设检验　查圆形分布 r 的界值表[1]，对 r 进行假设检验，以确定一年的就诊人数(按月)是否存在高峰时期。

(下转 353 页)

作者简介：雷玉洁(1970－)，女，重庆市人，硕士，讲师，主要从事医用数理统计方面的研究，发表论文 7 篇。电话：(023)68752211

收稿日期：2001-04-02；修回日期：2001-06-27

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net