

左旋氧氟沙星对大鼠血胰屏障的通透性

马珂 祁金文 俞佳 金戈 赵大建¹ 姜蔚¹ 胡智明¹ (杭州 310014 浙江省立医院药剂科,¹ 普外科)

摘要 目的:研究左旋氧氟沙星对大鼠血胰屏障的通透性。方法:经尾静脉推注左旋氧氟沙星($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重),在规定的时点取样,用高效液相色谱法(HPLC)测定胰腺、肝脏组织和血清中药物的含量。结果:在大鼠血清中的左旋氧氟沙星浓度在5 min时最高,为 $20.247\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,胰腺、肝脏组织都在10 min时最高分别 $21.850\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $30.590\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,然后持续下降;10 min时胰组织的药物浓度开始高于血清,90 min后两者浓度接近。药物对血胰屏障的通透率(PR)在5 min时0.85,然后处于上升趋势,20 min时最高达到3.82,然后下降,90 min后接近1。结论:静脉推注左旋氧氟沙星后,药物对血胰屏障具有良好的通透性,值得向临床推荐预防和治疗胰腺感染。

关键词 左旋氧氟沙星;血胰屏障;通透率;胰腺炎

Penetration of Lovofoxacin in blood-pancreatic barrier in rats

Ma Ke(Ma K), Qi Jinwen(Qi J W), Yu Jia(Yu J), Jin Ge(Jin G), Zhao Dajian(Zhao DJ), Jiang Wei(Jang W), Hu Zhiming(Hu Z M) (*Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the penetration of lovofoxacin in blood-pancreatic barrier in rats. **METHOD:** Venous bolus injection of lovofoxacin ($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ body weight) was performed through caudal vein. At the given time points, the samples were picked up. The concentrations of lovofoxacin in the serum, pancreatic tissue and liver tissue were measured by high performance liquid chromatography. **RESULTS:** Two-compartment model was fitted to the concentration-time profiles of lovofoxacin in rats. The peak concentration in serum is $20.247\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ at 5 min, pancreatic tissue and liver tissue were $21.850\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ and $30.590\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ separately at 10 min. Then the concentrations decreased quickly in all of them. Concentrations in pancreatic tissue was higher than those in serum at 10 min. The penetration ratio (PR) in the blood-pancreatic barrier was 0.85 at 5 min and rised to 3.82 at 20 min, then lowed down to 1 nearly at 90 min. **CONCLUSION:** Due to its antimicrobial spectrum and the good penetration in the blood-pancreatic barrier, Lovofoxacin may be useful in preventing secondary pancreatic infection.

KEY WORDS Lovofoxacin, Blood-Pancreatic barrier, Penetration ratio, Pancreatitis

马珂, 42岁。1982年浙江医科大学药学系毕业, 医学士。现从事医院药学工作, 药剂科主任, 副主任药师。

随着对急性胰腺炎病理生理认识的不断深入,诊断技术和外科监护、治疗水平的进步,急性出血坏死型胰腺炎病人早期死于循环、呼吸衰竭者已大为减少,继发性胰腺感染已成为急性出血坏死型胰腺炎的最主要死亡原因^[1,2]。而由于血胰屏障的存在,使许多抗生素在胰腺分布太少以致不能发挥抗菌作用^[3-6]。国内外对喹诺酮类药物左旋氧氟沙星能否透过血胰屏障的研究尚未见报道,为此,我们通过测定左旋氧氟沙星对血胰屏障的通透率,来探讨其治疗继发性胰腺感染中的作用。我们实验如下:

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SD健康大鼠(浙江医学科学院实验动物供应中心提供)55只,雌雄不拘,体重240~280g,随机分组,每组5只。实验前禁食12h,不禁水。

1.1.2 仪器与试剂 惠普1100HPLC仪,GI313A自动进样器, Hypersil ODS C18 色谱柱(4.0 mm×250 mm, 5μm, 德国惠普), DAD 检测器,惠普化学工作站;左旋氧氟沙星(lovofoxacin, LOF, 杭州海尔思生化药品有限公司)、替硝唑(tinidazole, TDZ, 正大青春宝药业有限公司)、乙腈(色谱纯, 天津四友生物医学技术有限公司)、甲醇(色谱纯, 天津四友生物医学技术有限公司)、注射用生理盐水(天津大冢制药有限公司)、二氯甲烷、异丙醇皆为分析纯,重蒸水自制。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 向大鼠尾静脉20s内推注左旋氧氟沙星(20 mg·kg⁻¹体重,左旋氧氟沙星用重蒸水溶解),在规定的各时间点(5、10、20、30、60、90、120、180、360、480 min)摘眼球取血2 mL,静置,凝固后以8500 r·min⁻¹离心10 min取血清密封避光冰冻保存;剖腹,取胰腺、肝脏组织,剔除主胰管、血管,脱脂称重,加生理盐水匀浆密封避光冰冻保存。

1.2.2 标本处理 取0.5 mL血清或组织匀浆液,加50 μL浓度为20 μg·mL⁻¹替硝唑甲醇溶液作内标,混匀,加200 μL pH6.86磷酸盐缓冲液,混匀;再加5 mL二氯甲烷/异丙醇(9:1)混合液,涡旋震荡3 min,以3500 r·min⁻¹离心20 min,取有机层,50℃水浴流动空气挥干,100 μL甲醇溶解,置含100 μL内衬管的2 mL具盖广口瓶中待测。

1.2.3 左旋氧氟沙星的含量测定 采用HPLC法。流动相:乙腈:水(含0.28%三乙胺和0.26%磷酸)=14:86,流速1.4 mL·min⁻¹,进样体积20 μL,检测波长298 nm,温度为室温,惠普化学工作站自动收集数据,替硝唑、左旋氧氟沙星出峰时间分别为5.4 min和10.5 min。

1.2.4 标准曲线的制作 将左旋氧氟沙星加入空白大鼠血清,使浓度分别为0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、10.0 μg·mL⁻¹。分别取0.5 mL,按1.2.2和1.2.3操作,以左旋氧氟沙星与替硝唑峰面积比(A_{LOF}/A_{TDZ})对已知的左旋氧氟沙星浓度作标准曲线。

1.2.5 统计学处理 (1)用3P87程序处理数据,拟合房室模型,求得药动学参数。(2)根据测量值计算左旋氧氟沙星对血胰屏障的通透率^[7](Penetration Ratio, PR_胰) = C_胰/C_血

(C_胰、C_血分别为胰腺组织、血清的药物浓度)。用Microsoft Excel进行数据处理。

2 结果

2.1 用3P87软件进行分析表明:左旋氧氟沙星在大鼠体内的过程符合二室模型 $C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ 。其中 $A = 45.62$, $\alpha = 0.039$, $B = 4.52$, $\beta = 0.00536$, $T_{1/2\alpha} = 17.77 \text{ min}$, $T_{1/2\beta} = 129.29 \text{ min}$ 。

2.2 标准曲线为 $A_{LOF}/A_{TDZ} = 0.1728C - 0.0944$ ($r = 0.9994$)。左旋氧氟沙星在大鼠血清药物浓度在5 min时最高,为20.247 μg·mL⁻¹,胰腺、肝脏组织都在10 min时最高分别21.850 μg·g⁻¹、30.590 μg·g⁻¹,然后持续下降;10 min时胰组织的药物浓度开始高于血清,90 min后两者浓度接近。药物对血胰屏障的通透率(PR)在5 min时0.85,然后处于上升趋势,20 min时最高达到3.82,然后下降,90 min后接近1。尾静脉推注左旋氧氟沙星后各时间点胰腺、肝脏和血清中药物浓度见图1,药物对血胰屏障通透率-时间曲线见图2。

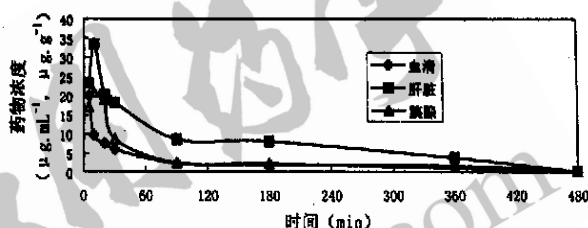


图1 大鼠药物浓度-时间曲线

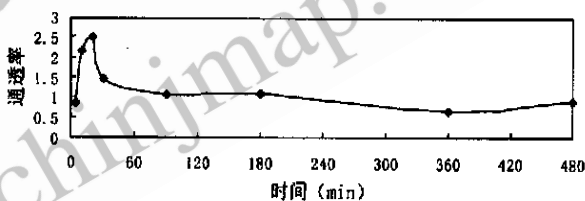


图2 大鼠血胰屏障通透率-时间曲线

3 讨论

3.1 本实验所得的大鼠左旋氧氟沙星房室模型与人的一致,半衰期 $T_{1/2\alpha}$ 、 $T_{1/2\beta}$ 明显比人的短^[8],这符合体表面积比值(即体表面积/体重的比值)大的动物对药物的代谢率要高于比值低的一般药物代谢规律。喹诺酮类药物在血液中的蛋白结合率低,在肝脏、肾脏组织内广泛分布,肝脏组织浓度通常高于血药浓度。本实验中左旋氧氟沙星的肝组织浓度一直高于血清浓度,这与人基本一致。

3.2 引起继发性胰腺感染的常见病原菌是以肠道菌群为主的革兰氏阴性细菌^[9,10]。预防和治疗胰腺感染应选用对这些病原菌敏感,并能透过血胰屏障,在胰腺组织中的浓度达到治疗水平的抗生素^[10]。在本实验选择的左旋氧氟沙星的抗菌谱几乎包含了绝大多数可引起急性胰腺炎继发感染的病原微生物^[11];本实验发现左旋氧氟沙星在胰腺组织的浓度很高,对血胰屏障具有良好的通透性,在胰腺组织中能长时间维持有效杀菌浓度。左旋氧氟沙星对胃肠道感染也有显著的疗效^[7],这样可防止胰腺炎中肠道细菌逆向引起的继发感染。另外,左旋氧氟沙星还具有显著的后效应^[12,13]。

从药代动力学和药物抗菌作用的角度来看,左旋氧氟沙星用于治疗 and 预防胰腺继发感染应该有较理想的疗效。

3.3 本实验结果在临床也得到了验证:在 2 例急性坏死型胰腺炎引流术前静脉滴注 0.2g 左旋氧氟沙星注射液(商品名:来立信,浙江医药股份有限公司),在清除的组织和引流的胰液中均可检测到左旋氧氟沙星,防止了胰腺继发感染的发生。进一步的临床考察将会进行。

总之,静脉推注左旋氧氟沙星后,药物对血胰屏障具有良好的通透性,在胰腺组织中具有很好的分布,加上它的广泛的抗菌谱,值得向临床推广用于预防和治疗急性胰腺炎和胰腺肿瘤的继发感染。

参考文献

1. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1993, 80:148.
2. Foxx-Orenstein A, Orenstein R. Antibiotics and pancreatitis. *Gastroenterologist*, 1997, 5(2):157.
3. Burns GP, Stein TA, Kabnick LS. Blood-pancreatic juice barrier to antibiotic excretion. *Am J Surg*, 1986, 151(2):205.
4. Spicak J, Martinek J, Zavada F, et al. Penetration of antibiotics into the pancreas in rats: an effect of acute necrotizing pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1999, 34(1):92.

5. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1993, 80(3):148.
6. Lee YG. The distribution of aminoglycoside antibiotics into the lymph and pancreatic fluid in dogs. *Jpn J Antibiot*, 1980, 33(5):558.
7. Drewelow B, Koch K, Hehl EM, et al. Penetration of antibiotics into pancreatic juice and tissue. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1992, 30(11):494.
8. Iakovlev VP. Comparative pharmacokinetics of levofloxacin and other fluoroquinolones. *Antibiot Khimioter*, 1998, 43(10):46.
9. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, et al. Bacterial translocation: A potential source for infection in acute pancreatitis. *Pancreas*, 1993, 8(5):551.
10. Foxx-Orenstein A, Orenstein R. Antibiotics and pancreatitis. *Gastroenterologist*, 1997, 5(2):157.
11. 赵敏,姜素椿,王睿.氟罗沙星洛美沙星抗菌活性的研究. *中国新药杂志*, 1999, 8(1):24.
12. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial agents. Bactericidal and postantibiotic effects. *Infect Dis Clin North Am*, 1995, 9(3):483.
13. 方翼,王睿,裴斐,等.司帕沙星与洛美沙星的抗生素后效应. *中国新药杂志*, 1999, 8(9):608.