

# 兔脑脊液中万古霉素 LC-MS/MS 测定方法的建立及其与冰片合用的药动学研究

李旭梅, 褚正民, 涂厉标(嘉兴市第二医院, 浙江 嘉兴 314000)

**摘要:**目的 建立一种快速灵敏的 LC-MS/MS 用于兔脑脊液中万古霉素的测定, 并进行万古霉素的药动学研究。方法 观察兔分别单独静脉注射万古霉素以及先灌胃给予冰片再静脉注射给予万古霉素后脑脊液中万古霉素的浓度变化。采用内标法进行定量分析, 获得脑脊液中万古霉素的浓度, 并采用 DAS 药动学软件拟合主要动力学参数 AUC、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  等。

**结果** 脑脊液中万古霉素的批间精密密度为 4.7%~6.1%, 批内精密密度为 1.4%~7.1%, 准确度为 93.6%~106.0%。万古霉素的线性范围为 50~5 000 ng·mL<sup>-1</sup>, 标准曲线的相关系数  $r > 0.99$ 。合用冰片组兔脑脊液中万古霉素的 AUC 和  $C_{max}$  值明显高于单用万古霉素组。**结论** 该方法适用于万古霉素在兔脑脊液中的药动学研究。冰片可以提高万古霉素透过血脑屏障的能力。

**关键词:** 万古霉素; 冰片; 血脑屏障; 药动学

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)03-0281-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.03.005

引用本文: 李旭梅, 褚正民, 涂厉标. 兔脑脊液中万古霉素 LC-MS/MS 测定方法的建立及其与冰片合用的药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(3): 281-285.

## Development of LC-MS/MS for the Quantitation of Vancomycin in Rabbit Cerebrospinal Fluid and Its Application in Pharmacokinetic Study of Co-administrated with Borneol

LI Xumei, ZHU Zhengmin, TU Libiao(*The Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To develop a rapid, highly sensitive and selective performance LC-MS/MS for the determination of vancomycin in rabbit cerebrospinal fluid. Explore and complete the pharmacokinetic study of vancomycin in rabbits.

**METHODS** The concentration of vancomycin in the cerebrospinal fluid was observed after intravenous injection of vancomycin in rabbits and intragastric administration of borneol followed by intravenous injection of vancomycin. Internal standard method was used in analysis to quantify the vancomycin cerebrospinal fluid concentration. DAS software was used to obtain kinetic parameters such as AUC,  $C_{max}$ , and  $T_{1/2}$ .

**RESULTS** The inter-day precision of vancomycin in rabbit cerebrospinal fluid was in the range of 4.7%~6.1%, the intra-day precision was in the range of 1.4%~7.1% and the accuracy was in the range of 93.6%~106.0%, respectively. Linear calibration curves for vancomycin was observed at 50~5 000 ng·mL<sup>-1</sup> with correlation coefficient  $r > 0.99$ . The AUC and  $C_{max}$  values of vancomycin in borneol and vancomycin administrated group were both significantly higher than that in vancomycin single administrated group.

**CONCLUSION** This method is successfully applied in the rabbit cerebrospinal fluid concentration determination of vancomycin. Borneol can improve the ability of vancomycin to penetrate the blood brain barrier.

**KEYWORDS:** vancomycin; borneol; blood brain barrier; pharmacokinetics

颅内感染是颅脑手术后常见的严重并发症之一, 感染率为 1.52%~6.6%<sup>[1-2]</sup>, 病死率高达 30%<sup>[3]</sup>。预防性使用抗菌药物, 可使颅脑术后的颅内感染率显著降低<sup>[2]</sup>。金黄色葡萄球菌是导致颅脑手术或创伤后颅内感染的主要致病菌之一<sup>[4]</sup>。由于抗菌药物的滥用, 颅内感染的耐药菌株越来越多, 一些严重的颅内感染头孢类抗菌药物难以奏效。万古霉素是继青霉素、磺胺、头孢类之后能够透过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的抗菌药物, 具有极强的杀菌能力, 在球菌性颅内感染治疗中也

发挥了重要作用。临床上常采用万古霉素治疗严重或耐药的颅内化脓性感染, 然而部分患者治疗无效, 即使加大剂量也无济于事, 这与颅内脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中的药物浓度不高有关<sup>[5-7]</sup>。因此, 提高万古霉素在这些患者 CSF 中的浓度是治疗他们颅内感染的关键。

BBB 是一些药物难以进入脑组织的重要原因之一。近年来, 有研究表明冰片可提高 BBB 的通透性, 并显著增加庆大霉素、磺胺嘧啶、利福平等药物在脑组织中的集聚浓度<sup>[8-9]</sup>, 然而, 冰片能

作者简介: 李旭梅, 女, 硕士, 副主任药师

Tel: (0573)88717235

E-mail: lucythey@163.com

中国现代应用药学 2019 年 2 月第 36 卷第 3 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2019 February, Vol.36 No.3

· 281 ·

否促进万古霉素透过 BBB 并不清楚。本研究以大白兔为动物模型, 研究冰片与万古霉素联合用药后, 对万古霉素透过 BBB 的作用。

## 1 材料

### 1.1 试剂

万古霉素(批号: V105495)和冰片(批号: B109561)购于阿拉丁试剂(中国)有限公司。甲醇和乙腈购于上海晶纯生化科技股份有限公司。替诺福韦(内标, 北京中研医药科技有限公司, 批号: 160821001)。

### 1.2 仪器

Ultra Performance LC Acquity 型超高效液相色谱仪串联 TQD 型质谱仪(美国 Waters 公司); AL104 电子分析天平(梅特勒托利多公司); 5424R 离心机、移液器(10, 100, 1 000  $\mu\text{L}$ )均来自德国 Eppendorf 公司; VortexQL-901 多功能涡旋混合器(江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司)。

### 1.3 动物

新西兰大白兔 12 只,  $\text{♀}\text{♂}$ 各半, 6~8 周, 体质量为  $(2.50\pm 0.50)\text{kg}$ , 购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 生产许可证号: SCXK(沪)2013-0016。大白兔饲养于不锈钢铁丝笼中, 饲养室温度保持在  $20\sim 26\text{ }^\circ\text{C}$ , 湿度保持在  $40\%\sim 70\%$ , 每笼 1 只。

## 2 方法

### 2.1 色谱和质谱条件

以 ZORBAX SB-C<sub>18</sub>( $2.1\text{ mm}\times 50\text{ mm}$ ,  $3.5\text{ }\mu\text{m}$ )为分析柱。流动相为  $0.1\%$ 甲酸水(A)和  $0.1\%$ 甲酸-乙腈(B), 梯度洗脱:  $0\sim 0.6\text{ min}$ ,  $90\%\text{ A}$ ;  $0.6\sim 3\text{ min}$ ,  $20\%\text{ A}$ ;  $3.1\sim 3.8\text{ min}$ ,  $90\%\text{ A}$ , 流速  $0.2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。柱温为室温。自动进样器温度设置为  $5\text{ }^\circ\text{C}$ , 进样体积  $7\text{ }\mu\text{L}$ 。

离子源为电喷雾电离源(Turbo Ion Spray), 毛细管电压为  $1.0\text{ kV}$ ; 去溶剂温度为  $350\text{ }^\circ\text{C}$ ; 锥孔气流速:  $50\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ; 碰撞气流速:  $0.15\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 去溶剂气流速:  $500\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ; 碰撞能量:  $20\text{ V}$ ; 采用正离子 MRM 方式检测, 检测离子对万古霉素  $m/z\ 725.6\rightarrow 100.1$ ; 替诺福韦  $m/z\ 288.0\rightarrow 176.2$ 。

### 2.2 标准溶液的配制

精密称取万古霉素标准品和内标替诺福韦, 用  $0.1\%$ 甲酸水溶液配成  $1.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的标准储备液。将万古霉素储备溶液进一步用甲醇稀释以获得浓度分别为  $0.5, 2.5, 3, 5, 10, 25, 30, 90, 100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的系列标准溶液。内标标准溶液的浓

度为  $5.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。储备液和标准溶液均置  $4\text{ }^\circ\text{C}$  保存备用。

### 2.3 CSF 样品处理

室温条件下解冻 CSF 样品后, 吸取样品  $50\text{ }\mu\text{L}$ , 再加入替诺福韦内标溶液  $5\text{ }\mu\text{L}$ , 涡旋  $1\text{ min}$ , 加入乙腈  $200\text{ }\mu\text{L}$ , 涡旋  $2\text{ min}$ , 以  $13\ 200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  转速离心  $5\text{ min}$ , 取上清液  $100\text{ }\mu\text{L}$ , 加入  $50\%$  甲醇水溶液  $900\text{ }\mu\text{L}$ , 以  $13\ 200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  的转速离心  $5\text{ min}$ , 用  $0.22\text{ }\mu\text{m}$  滤膜过滤, 制备得到待测样品, 经自动进样器以  $7\text{ }\mu\text{L}$  进样, LC-MS/MS 进行分离分析。

### 2.4 方法学验证

**2.4.1 专属性** 取 6 只新西兰大白兔的空白 CSF 置  $1.5\text{ mL}$  离心管中, 按“2.3”项下方法处理, 按“2.1”项条件下进样分析; 将一定浓度的万古霉素标准系列溶液加入空白 CSF 中, 依“2.3”项下方法处理; 取  $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  静脉给药万古霉素后的新西兰大白兔  $10\text{ min}$  CSF 样品, 依“2.3”项下方法处理。

该分析条件下, 万古霉素的出峰时间约为  $1.52\text{ min}$ , 内标的出峰时间约为  $1.96\text{ min}$ 。结果表明, 在本试验条件下, 万古霉素分离良好, CSF 中的内源性物质不干扰测定( $n=6$ )。结果见图 1。

**2.4.2 标准曲线与线性范围** 取新西兰大白兔空白 CSF  $47.5\text{ }\mu\text{L}$ , 加入万古霉素系列浓度标准液和内标溶液, 配制成万古霉素 CSF 浓度为  $50, 250, 500, 1\ 000, 2\ 500$  和  $5\ 000\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的工作曲线。按“2.3”项下方法进行处理, 按“2.1”项下条件进样分析。所得结果以万古霉素 CSF 浓度为横坐标( $x$ ), 以所得万古霉素及内标峰面积比值为纵坐标( $y$ ), 求得方程, 即为标准曲线。标准曲线方程为  $y=0.000\ 646\ 7x+0.002\ 318$ ,  $r^2=0.997\ 8$ 。在  $50\sim 5\ 000\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  内线性关系良好, 定量下限为  $50\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 满足方法学样品测定要求。

**2.4.3 精密度及准确度** 取新西兰大白兔空白 CSF  $47.5\text{ }\mu\text{L}$ , 加入  $1.5\text{ mL}$  离心管中, 每管加入万古霉素系列质控浓度标准液  $2.5\text{ }\mu\text{L}$ ( $1, 3, 30, 90\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )涡旋  $1\text{ min}$ , 配制成万古霉素终浓度分别为  $50, 150, 1\ 500, 4\ 500\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的质量控制样品(QC), 按照“2.3”项进行处理, 定量测定, 每浓度 5 个样品, 测定  $3\text{ d}$ , 考察日内及日间精密度。万古霉素给药后 CSF 日内及日间精密度测定结果见表 1。结果表明, 该方法准确并具有良好的可重复性。

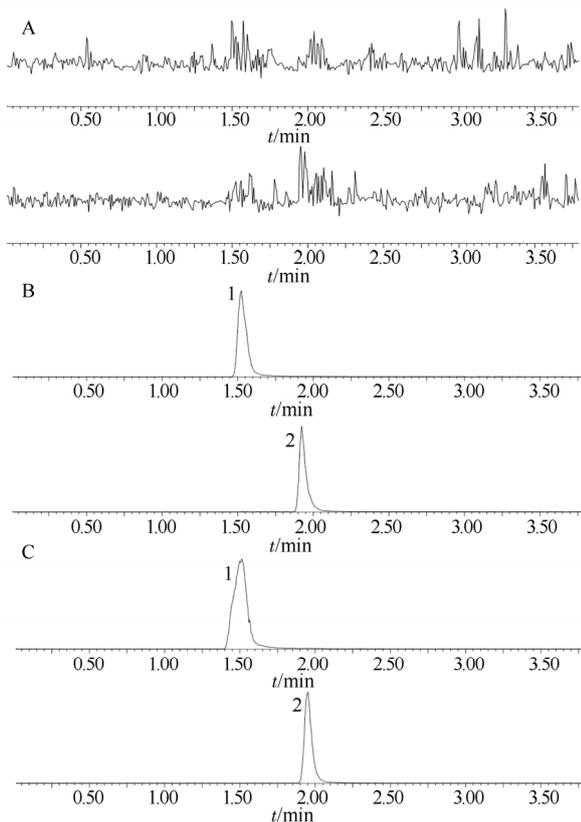


图 1 CSF 中万古霉素和内标的色谱图

A-空白 CSF; B-空白 CSF+万古霉素质控标准液( $2\ 000\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ); C-静脉注射万古霉素  $20\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  10 min 后的 CSF 样品; 1-万古霉素; 2-替诺福韦(内标)。

Fig. 1 Representative chromatograms of vancomycin and internal standard in rabbit cerebrospinal fluid samples

A-blank cerebrospinal fluid; B-QC sample spiked with  $2\ 000\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  of vancomycin; C-rabbit cerebrospinal fluid sample in 10 min after administrated with  $20\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  of vancomycin; 1-vancomycin; 2-tenofovir (IS).

表 1 兔 CSF 中 QC 样品的精密度和准确度( $n=5$ )

Tab. 1 Precision and accuracy for vancomycin in rabbit CSF( $n=5$ )

万古霉素浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	时间/ d	测得值/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$					平均值/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	准确度/%	日内精 密度/%	日间精 密度/%
50	1	50.1	50.0	45.4	48.3	43.8	47.5	95.0	5.3	
	2	49.5	45.6	53.2	48.7	48.2	47.7	95.4	5.3	5.1
	3	46.8	49.0	52.1	48.5	47.2	46.8	93.6	4.3	
150	1	160.2	155.7	159.0	162.0	157.3	158.8	105.9	1.4	
	2	140.1	149.6	147.8	144.9	150.0	146.5	97.7	2.5	5.9
	3	140.1	162.5	170.8	164.6	150.4	157.7	105.1	7.0	
1 500	1	1 668.4	1 637.5	1 528.6	1 582.9	1 531.7	1 589.8	106.0	3.5	
	2	1 445.0	1 450.5	1 501.6	1 362.1	1 403.1	1 432.4	95.5	3.3	6.1
	3	1 411.6	1 449.7	1 437.2	1 555.0	1 403.9	1 451.5	96.8	3.7	
4 500	1	4 683.5	4 799.3	4 761.7	4 818.4	4 403.5	4 693.3	104.3	3.2	
	2	4 618.1	4 316.6	4 528.4	4 308.4	4 416.6	4 437.6	98.6	2.7	4.7
	3	4 243.7	4 414.7	4 271.3	4 359.4	4 203.9	4 298.6	95.5	1.8	

2.4.4 提取回收率的测定 按“2.4.3”项下方法, 制备低、中、高 3 个浓度梯度的万古霉素 CSF 样品( $150, 1\ 500, 4\ 500\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 按“2.3”项下方法进行处理, 进样分析获得的峰面积记为  $A$ 。取新西兰大白兔空白 CSF  $50\ \mu\text{L}$  加入  $1.5\ \text{mL}$  离心管中, 每份样本加入纯乙腈溶液  $100\ \mu\text{L}$ , 涡旋振荡  $3\ \text{min}$ , 离心  $12\ \text{min}$ ( $13\ 200\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ )后, 得到空白基质, 取空白基质  $47.5\ \mu\text{L}$  加入  $1.5\ \text{mL}$  离心管中, 每管加入万古霉素系列浓度标准液  $2.5\ \mu\text{L}$ ( $3, 30, 90\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )涡旋  $1\ \text{min}$ , 配制成万古霉素终浓度分别为  $150, 1\ 500, 4\ 500\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的基质样品, 进样分析获得的峰面积记为  $B$ 。将相同浓度样品的峰面积  $A$  除以峰面积  $B$ , 得到该方法下 CSF 提取回收率为  $54.0\%\sim 69.0\%$ 。

2.4.5 稳定性 低、中、高 3 个浓度梯度的万古霉素 CSF 样品( $150, 1\ 500, 4\ 500\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 放置于不同储存条件(室温、冻融、 $-20\ ^\circ\text{C}$  长期储存  $20\ \text{d}$ ), 通过 5 次重复分析暴露于不同条件下的样品, 考察万古霉素的稳定性。短期稳定性通过检测在室温暴露  $6\ \text{h}$  后的已加标准品的血样, 及样品处理后在  $4\ ^\circ\text{C}$  放置  $24\ \text{h}$  后进行测定。置  $-20\ ^\circ\text{C}$  冰箱保存, 考察 CSF 样品 3 次解冻冻融的稳定性。已加标准品的 CSF 样品置  $-20\ ^\circ\text{C}$  冰箱保存  $20\ \text{d}$  后评价长期稳定性。各指标均符合方法学要求, 结果见表 2。

表 2 不同条件下万古霉素 CSF 样品的稳定性结果(n=5)

Tab. 2 Stability results of vancomycin in rabbit CSF in different conditions(n=5)

储存条件	万古霉素浓度/ ng·mL <sup>-1</sup>	测定值/ng·mL <sup>-1</sup>					平均值/ ng·mL <sup>-1</sup>	相对标准偏差/ %
室温放置 6 h	150	150.3	159.7	152.5	153.8	164.0	156.1	3.6
	1 500	1 566.9	1 629.0	1 545.9	1 466.7	1 543.6	1 550.5	3.7
	4 500	4 978.4	4 867.0	4 985.7	4 838.5	4 232.9	4 780.5	6.5
自动进样器放置 24 h	150	139.7	165.0	157.8	149.3	167.3	155.8	7.3
	1 500	1 428.5	1 418.0	1 395.4	1 502.3	1 365.5	1 421.9	3.6
	4 500	4 137.8	4 155.8	4 287.6	4 266.5	4 096.9	4 188.9	2.0
冻融	150	146.3	163.5	145.4	152.4	166.9	154.9	6.4
	1 500	1 636.3	1 704.2	1 602.1	1 674.5	1 651.9	1 653.8	2.3
	4 500	4 820.7	4 992.9	4 864.9	5 075.5	4 965.1	4 943.8	2.1
长期冻存	150	135.5	148.8	140.5	161.4	156.8	148.6	7.3
	1 500	1 570.4	1 690.6	1 664.8	1 584.6	1 606.8	1 623.4	3.2
	4 500	4 797.7	4 877.0	4 637.5	4 387.2	4 126.2	4 565.1	6.8

**2.4.6 基质效应** 取新西兰大白兔空白 CSF 47.5 μL 加入 1.5 mL 离心管中, 每份样本加入纯乙腈溶液 102.5 μL, 涡旋振荡 3 min, 离心 12 min(13 200 r·min<sup>-1</sup>)后, 得到空白基质, 取空白基质 47.5 μL 加入 1.5 mL 离心管中, 每管加入万古霉素系列浓度标准液 2.5 μL(3, 30 和 90 μg·mL<sup>-1</sup>) 涡旋 1 min, 配制成万古霉素终浓度分别为 150, 1 500, 4 500 ng·mL<sup>-1</sup> 的基质样品, 每浓度 5 个样品。用等量流动相代替空白基质, 配制最终浓度为 150, 1 500, 4 500 ng·mL<sup>-1</sup> 的对照样品, 每个浓度平行 5 份。以上每份样本加入纯乙腈溶液 100 μL, 涡旋振荡 2 min, 离心 10 min(13 200 r·min<sup>-1</sup>)后, 取上清液 7 μL 进样。利用基质样品和对照样品的平均峰面积作比, 得到该方法下基质效应。结果显示, 150, 1 500, 4 500 ng·mL<sup>-1</sup> 3 个浓度 QC 样品的基质效应, 分别为 107.0%, 89.7% 和 93.3%。符合生物样品测定的要求。

### 3 冰片对万古霉素在兔 CSF 动力学行为的影响

#### 3.1 分组

清洁级新西兰大白兔 12 只随机分为 2 组, 每组 6 只, 进行以下处理。

单用万古霉素组: 以 20% 水合氯醛 3.5~4.0 mL·kg<sup>-1</sup> 腹腔注射麻醉, 以 75% 乙醇灌胃, 1 h 后耳缘静脉注射万古霉素(20 mg·kg<sup>-1</sup>), 将静脉留置针分别放置于小脑延髓池(寰枕池)以抽取 CSF。

冰片万古霉素合用组: 以 20% 水合氯醛 3.5~4.0 mL·kg<sup>-1</sup> 腹腔注射麻醉, 给予冰片 0.7 g·kg<sup>-1</sup>(75% 乙醇溶解)灌胃; 1 h 后耳缘静脉注射万古霉素(20 mg·kg<sup>-1</sup>), 将静脉留置针分别放置于小脑延髓池以抽取 CSF。

#### 3.2 样品采集

CSF 采集时间分别为给药前和给药后 5, 10, 20, 40 min, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h。CSF 样品采集量 > 50 μL, 于 -20 °C 冰箱中保存待测。

#### 3.3 数据分析

采用 DAS 药动学软件, 以统计距为模型拟合获得药动学参数, 结果发现, 冰片万古霉素合用组兔 CSF 中万古霉素的 AUC 和 C<sub>max</sub> 值明显高于单用万古霉素组(P < 0.05), 该结果提示冰片可以提高万古霉素透过 BBB 的能力。但是, 半衰期(t<sub>1/2</sub>)、表观分布容积(Vd)和清除率(CL)没有显著性差异。结果见表 3、图 2。

表 3 不同给药组 CSF 中万古霉素主要动力学参数( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

Tab. 3 The pharmacokinetic parameters of vancomycin in CSF( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

参数	单用万古霉素组	冰片万古霉素合用组	t-test/P 值
AUC <sub>(0-4)</sub> /μg·L <sup>-1</sup> ·h	585.4±70.7	749.7±56.1	0.046
AUC <sub>(0-24)</sub> /μg·L <sup>-1</sup> ·h	660.4±84.2	846.7±88.5	0.043
t <sub>1/2</sub> /h	6.66±1.0	6.8±1.3	0.660
CL/L·h <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	3.2±0.7	3.0±0.7	0.780
Vd/L·kg <sup>-1</sup>	42.2±11.4	36.6±9.7	0.390
C <sub>max</sub> /μg·L <sup>-1</sup>	260.8±33.4	336.7±18.6	0.038

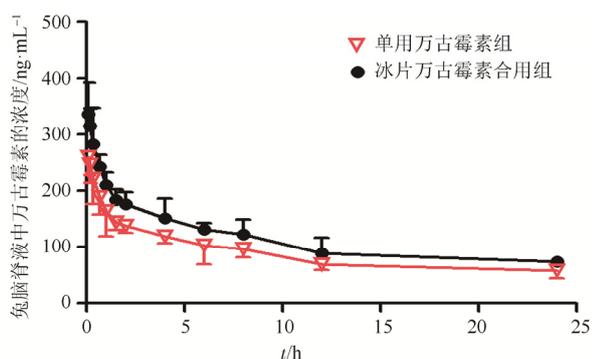


图2 兔CSF中万古霉素的浓度-时间曲线

Fig. 2 Concentration-time curve of vancomycin in CSF of rabbits

#### 4 讨论

近年来, 尽管新型抗菌药物在临床广泛应用, 但发生多重耐药菌株的情况却越来越严峻。发生中枢神经系统感染时, 抗菌药物在CSF中快速达到杀菌浓度是临床和微生物学治疗能否成功的关键<sup>[10]</sup>。当多重耐药革兰氏阳性菌株感染时, 万古霉素常常作为一线选择药物。国内多采用HPLC和微生物方法测定万古霉素血药浓度, 鲜见CSF动物模型中万古霉素的测定。本实验利用LC-MS/MS测定兔CSF中万古霉素的浓度, 提高了实验方法灵敏度。采用乙腈沉降-高速离心法预处理样品, 通过保护柱直接进样, 大大地简化了样品预处理操作, 提高了样品绝对回收率。在实验条件下, 万古霉素与CSF内源性杂质之间具有良好的分离度。该方法适用于万古霉素在兔CSF中的药动学研究。

万古霉素进入CSF的渗透性依靠BBB的完整性和脑膜炎炎症的状态, 神经外科手术和BBB破坏的患者, 万古霉素在CSF中的浓度可能达到治疗水平<sup>[11]</sup>。在儿科患者单次静脉给药后(15~20 mg·kg<sup>-1</sup>), 超过40%的CSF样品未检测到万古霉素药物浓度。Jorgenson等<sup>[12]</sup>等评估了儿科复杂感染, 包括脑膜炎、肺炎、骨髓炎、脓毒症、心内膜炎患者中万古霉素的剂量, 要保证给予足量的剂量以便更多的药物进入CSF。本研究结果

表明, 冰片可以提高万古霉素透过BBB的能力。

这对临床治疗颅内感染提供了一个新思路, 但尚需扩大样本进一步研究。

#### REFERENCES

- [1] KORINEK A M, BAUGNON T, GOLMARD J L, et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(1): 126-133.
- [2] KORINEK A M, GOLMARD J L, ELCHEICK A, et al. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4, 578 patients [J]. *Br J Neurosurg*, 2005, 19(2): 155-162.
- [3] REICHERT M C, MEDEIROS E A, FERRAZ F A. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors [J]. *Am J Infect Control*, 2002, 30(3): 158-164.
- [4] VON E C, PROCTOR R A, PETERS G. Coagulase-negative staphylococci: pathogens have major role in nosocomial infections [J]. *Postgrad Med*, 2001, 110(4): 63-76.
- [5] TACCONELLIA E, CATALDOA M A, ALHANESE A, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cerebrospinal shunt placement in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Hosp Infect*, 2008, 69(4): 337-344.
- [6] 卢军, 吴春明, 张健, 等. 顽固性颅内感染的治疗[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2008, 7(3): 272-273.
- [7] 董古荣, 蔡学见, 王玉海, 等. 泰能联合万古霉素鞘内给药治疗严重颅内感染[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2009, 14(3): 183-184.
- [8] 张星虎, 艾青. 冰片对脑膜炎患者血-脑脊液屏障影响的初步临床观察[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2006, 13(1): 37.
- [9] GAO C, GAO M, SHI W Z, et al. Experimental study on the effect of borneol for methotrexate penetrating across blood brain barrier [J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2009, 25(2): 134-137.
- [10] WANG F Q, YANG F. Research progress of vancomycin and linezolid on the treatment of central nervous system infections in children [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2017, 34(2): 301-304.
- [11] DURHAM S H, SIMMONS M L, MULHERIN D W, et al. An evaluation of vancomycin dosing for complicated infections in pediatric patients [J]. *Hosp Pediatr*, 2015, 5(5): 276-281.
- [12] JORGENSON L, REITER P D, FREEMAN J E, et al. Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2007, 43(6): 449-455.

收稿日期: 2018-03-20

(本文责编: 李艳芳)