

- 1 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- 2 王小刘, 李安俭, 黄玉同. 脑室置管液化及腰大池引流序贯应用治疗重型脑室出血 [J]. 中原医刊, 2006, 33(1): 47-48.
- 3 陈茂刚, 左其龙, 黄小鹏, 等. 侧脑室穿刺联合腰大池置管脑脊液双向引流术治疗重度蛛网膜下腔出血的临床研究 [J]. 临床神经外科杂志, 2006, 3(1): 14-15.
- 4 孟波, 李自然, 岳炫辉. 腰大池脑脊液持续引流治疗对蛛网膜下腔出血的预后分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(1): 40-42.
- 5 张秀勇, 刘霞, 魏希慧, 等. 腰大池持续外引流治疗蛛网膜下腔出血临床分析 [J]. 现代医药卫生, 2007, 23(7): 1014-1015.
- 6 吕杰民, 蔡新华, 宋红伟, 等. 脑脊液置换并尿激酶鞘内注射治疗蛛网膜下腔出血的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(2): 40-41.
- 7 李岩, 李冬侠, 刘义刚. 双针鞘内脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2004, 4(4): 249-251.
- 8 罗凌芳, 季永侠, 赵志鸿, 等. 脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的临床研究 [J]. 医学临床研究, 2007, 24(1): 116-118.
- 9 Acikbas SC, Akyuz M, Kazan S, et al. Complications of closed continuous lumbar drainage of cerebrospinal fluid [J]. Acta Neurochir, 2002, 144(5): 475-480.
- 10 Samadani U, Huang JH, Baranov D, et al. Intracranial hypotension after intraoperative lumbar cerebrospinal fluid drainage [J]. Neurosurgery, 2003, 52(1): 148-152.
- 11 丁萌, 王红娟. 早期腰大池尿激酶持续灌洗治疗高血压脑室出血 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2005, 10(2): 57-58.
- [收稿日期 2012-07-06] [本文编辑 宋卓孙 蓝斯琪]

课题研究·论著

环丙沙星在止血带下家兔肢体骨与肌肉组织中浓度变化的实验研究

孙可, 叶冬梅, 梁斌, 尹东, 黄孝英, 陈晓宇, 李荣祝, 李宏宇

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号: 桂科青 0542042)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院骨科

作者简介: 孙可(1972-), 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 关节外科疾病的诊治。E-mail: kenny3366@hotmail.com

摘要 目的 探讨环丙沙星在止血带下家兔肢体骨与肌肉组织中的浓度变化, 为围手术期预防性应用抗生素提供参考。方法 经兔耳缘静脉灌注环丙沙星, 于灌注给药后 30、60、90、120 min 以止血带阻断家兔肢体血液循环, 并于阻断血液循环后 30、60、90 min 检测肢体骨与肌肉组织中环丙沙星浓度。结果 家兔肢体骨与肌肉组织中环丙沙星浓度试验组与对照组之间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在试验组内, 相同止血时机、不同止血时间之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 相同止血时间、不同止血时机之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 止血带阻断家兔肢体血液循环对环丙沙星在肢体骨与肌肉组织中分布有显著性影响, 肢体血液循环阻断后对环丙沙星在骨与肌肉组织中分布无显著性影响, 止血时机是影响环丙沙星在骨与肌肉组织中分布的主要因素。

关键词 止血带; 骨; 肌肉; 环丙沙星; 药物浓度; 应用时机

中图分类号 R 969.1 **文献标识码** A **文章编号** 1674-3806(2012)11-1008-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2012.11.04

An experimental study on the changes of ciprofloxacin concentration in bone and muscle tissues of the rabbit after tourniquet inflation SUN Ke, YE Dong-mei, LIANG Bin, et al. Department of Orthopedics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of ciprofloxacin concentration in bone and muscle tissues of the extremity of the rabbit after tourniquet inflation. **Methods** The blood circulation of the extremity of the rabbit was blocked by tourniquet inflation at different times, separately 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes or 120 minutes after administration of ciprofloxacin. Then the ciprofloxacin concentration in bone and muscle tissues was measured separately 30 minutes, 60 minutes, or 90 minutes after tourniquet inflation. **Results** The changes of the concentra-

tion of ciprofloxacin were significantly different between the experimental group and the control group ($P < 0.05$). In the experimental groups, those changes were significantly different when the timing of tourniquet inflation was different ($P < 0.05$). However, the differences were not significant in the situation of the same timing but different duration ($P > 0.05$). **Conclusion** Blocking the blood circulation of the extremity of the rabbit with tourniquet can significantly influence the distribution of ciprofloxacin in bone and muscle tissues. However, the influence is not significant once the blood circulation has been blocked. The timing of blocking the blood circulation is the main factor that influences the distribution of ciprofloxacin in bone and muscle tissues.

[Key words] Tourniquet; Bone; Muscle; Ciprofloxacin; Drug concentration; Timing of application

环丙沙星是一种全合成的第三代氟喹诺酮类抗生素,具有抗菌谱广、内在活性高、穿透力强、与其它抗生素不易产生交叉耐药等特点,广泛应用于各种感染性疾病。骨科四肢手术通常需要使用止血带以阻断肢体的血液循环,这同时也阻断了药物代谢的通道,使抗生素无法通过肝脏而代谢,此时骨与肌肉组织中药物浓度的变化情况如何,目前国内尚无相关报道。本研究通过观察不同灌注给药时间后,以止血带阻断家兔肢体血液循环,于不同时间测定家兔肢体骨与肌肉组织中环丙沙星浓度的变化,为围手术期预防性应用抗生素提供参考,报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 新西兰家兔 36 只(广西医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXKG 桂 2003-0005),体重 3~4 kg。将 36 只实验家兔根据应用止血带前不同灌注给药时间(30、60、90、120 min)及不同止血带使用时间(30、60、90 min)随机分为 12 个小组,每小组 3 只。每只家兔将双上肢及左下肢作为试验组,右下肢为对照组。

1.2 仪器及试剂 Waters600 高效液相色谱仪、XW-80A 旋涡混合器、离心机。环丙沙星对照品(中国药品生物制品检定所产品,含量 84.9%,批号 130451-200302);内标物:洛美沙星(由山西普德药业有限公司提供,批号 20071107);乙腈、甲醇为色谱纯,二氯甲烷、枸橼酸为分析纯。

1.3 实验方法 实验家兔给药前均统一饲养 2 周,按照环丙沙星 20 mg/kg 经兔耳缘静脉灌注,时间均为 1 min。于灌注给药后 30、60、90、120 min,按体重

40~50 mg/kg 配置 3% 的戊巴比妥钠经兔腹腔推注后,分别在双上肢、左下肢近端扎止血带,右下肢不扎止血带,在 30、60、90 min 取肢体骨与肌肉组织作为标本(每侧肢体取骨与肌肉 2 个标本,每小组 9 个实验肢体,3 个对照肢体,共 24 个标本,12 组共 288 个标本),制备生物样本及制备对照品溶液并进行线性试验,根据不同色谱条件用高效液相仪测定样本药物浓度(内标法计算)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用 $2 \times 3 \times 4$ 三因素析因设计的方差分析比较两组不同止血时间、不同部位及不同止血时机环丙沙星浓度。因素 A 为“组别”,共 2 个水平,分别为“试验组”和“对照组”。因素 B 为“止血时间”,共 3 个水平,分别为 30、60 和 90 min。因素 C 为“止血时机”,共 4 个水平,分别为 30、60、90 和 120 min。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

实验结果表明,组别、止血时间和止血时机均影响家兔肢体骨与肌肉组织中环丙沙星浓度。在试验组与对照组之间比较,环丙沙星浓度差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。表明止血带阻断肢体血液循环后对抗生素在骨与肌肉组织中分布有显著性影响。在试验组内,相同止血时机、不同止血时间之间环丙沙星浓度差异无统计学意义($P > 0.05$);相同止血时间、不同止血时机之间环丙沙星浓度差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。表明止血时机是影响抗生素在家兔肢体骨与肌肉组织中分布的主要因素。

表 1 两组不同止血时间、不同止血时机和不同部位环丙沙星浓度比较 [$\bar{x} \pm s$], $\mu\text{g/g}$

组别	止血时间(min)	部位	止血时机(min)			
			30	60	90	120
试验组 ($n=9$)	30	骨	5.26 $\pm$ 0.90	3.45 $\pm$ 0.64	2.21 $\pm$ 0.83	1.72 $\pm$ 0.82
		肌肉	3.14 $\pm$ 0.43	3.64 $\pm$ 0.83	2.69 $\pm$ 0.80	1.67 $\pm$ 0.71
	60	骨	5.32 $\pm$ 0.89	3.43 $\pm$ 0.59	2.2 $\pm$ 0.76	1.72 $\pm$ 0.78
		肌肉	3.26 $\pm$ 0.45	3.61 $\pm$ 0.79	2.69 $\pm$ 0.87	1.62 $\pm$ 0.76
	90	骨	5.26 $\pm$ 0.75	3.46 $\pm$ 0.63	2.21 $\pm$ 0.74	1.71 $\pm$ 0.77
		肌肉	3.06 $\pm$ 0.42	3.60 $\pm$ 0.70	2.73 $\pm$ 0.87	1.61 $\pm$ 0.68

续表 1

组 别	止血时间(min)	部位	止血时机(min)			
			30	60	90	120
对照组 (<i>n</i> = 3)	30	骨	3.23 ± 0.54	2.19 ± 0.72	1.68 ± 0.81	1.37 ± 0.71
		肌肉	3.35 ± 1.44	2.65 ± 0.84	1.65 ± 0.82	1.27 ± 0.68
	60	骨	2.15 ± 0.74	1.61 ± 0.81	1.33 ± 0.66	1.03 ± 0.57
		肌肉	2.54 ± 0.64	1.64 ± 0.73	1.42 ± 0.63	0.81 ± 0.46
	90	骨	1.32 ± 0.39	1.28 ± 0.57	0.98 ± 0.49	0.72 ± 0.39
		肌肉	1.63 ± 0.58	1.24 ± 0.58	0.88 ± 0.52	0.59 ± 0.34

注: $2 \times 3 \times 4$ 析因分析结果(1) 骨 $F_A = 160.589, P_A = 0.000; F_B = 5.366, P_B = 0.006; F_C = 69.754, P_C = 0.000; F_{AB} = 6.008, P_{AB} = 0.003; F_{AC} = 18.835, P_{AC} = 0.000; F_{BC} = 0.389, P_{BC} = 0.885; F_{ABC} = 0.541, P_{ABC} = 0.776$ 。(2) 肌肉 $F_A = 80.632, P_A = 0.000; F_B = 8.906, P_B = 0.000; F_C = 35.766, P_C = 0.000; F_{AB} = 8.073, P_{AB} = 0.001; F_{AC} = 6.196, P_{AC} = 0.001; F_{BC} = 0.668, P_{BC} = 0.676; F_{ABC} = 0.526, P_{ABC} = 0.788$

表 2 试验组相同止血时间不同止血时机、相同止血时机不同止血时间和不同部位环丙沙星浓度值差异性比较

观察项目	时间 (min)	骨		肌肉	
		<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
止血时间	30	46.834	0.000 [#]	15.641	0.000 [#]
	60	53.053	0.000 [#]	15.731	0.000 [#]
	90	60.622	0.000 [#]	16.661	0.000 [#]
止血时机	30	0.023	0.978 [*]	0.136	0.173 [*]
	60	0.055	0.947 [*]	0.007	0.993 [*]
	90	0.138	0.871 [*]	0.009	0.991 [*]
	120	0.003	0.997 [*]	0.008	0.992 [*]

注: [#] $P < 0.05$, 相同止血时间、不同止血时机环丙沙星浓度差异有统计学意义; ^{*} 相同止血时机、不同止血时间环丙沙星浓度差异无统计学意义

3 讨论

3.1 围手术期预防性使用的抗生素必须能覆盖手术部位最常见的病原菌,尽可能用杀菌剂而不是抑菌剂,且不良反应少,剂量要足够,宜静脉给药^[1]。既往研究表明,手术部位感染最常见的致病菌是葡萄球菌(金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌),其次是肠道杆菌科细菌(大肠杆菌、肠杆菌属、克雷伯菌属等)。张瑞琴等^[2]报道该院3年病原菌培养结果表明,金黄色葡萄球菌和条件致病菌的凝固酶阴性葡萄球菌为医院感染的重要病原菌。环丙沙星作为广谱抗生素,是对G⁻杆菌的体外抗菌活性最高的喹诺酮类药物,其作用机制是抑制细菌的DNA螺旋酶使菌体复制DNA受阻,破坏细菌的细胞膜使细胞内容物流失,不论细菌处于活跃增殖期还是静止期,都能迅速杀菌;同时可以刺激宿主防御反应机制,增加细胞吞噬作用和多形核白细胞杀灭病原菌

的作用,对革兰氏阳性和阴性细菌均有较高的敏感性^[3]。环丙沙星在结构上第一位的环丙基增加了它在各种组织中的穿透性和生物利用度,表现出优异的药代动力学性能,口服或静脉给药后吸收良好,体内的分布极其广泛,在各种组织中均有相当浓度,且都不同程度地超过最小抑菌浓度(MIC),静脉滴注后达峰时间为0.5~1 h,半衰期为0.25~4.2 h。由于环丙沙星用于动物实验可引起不可逆的关节软骨受损和受力关节病变,不宜用于儿童及发育期的青少年。

3.2 近年来由于抗生素的广泛使用以及使用中存在的诸多不合理现象,使主要致病菌的种类发生了明显变化,同时也导致细菌耐药性的产生。王化芬等^[4]对708例骨科感染性疾病的细菌培养结果发现,虽然金黄色葡萄球菌以33%占主导地位,但是G⁻细菌感染率达52%,而G⁺细菌的感染率为47.9%。崔霞等^[5]调查244例骨科围手术期患者全部使用抗菌药物,其中合理用药188例,占77%,不合理用药56例,占22.9%。不合理用药主要在适应证选择不当、使用药物不当、用药时间过长及联合用药无指征等方面。根据中华医学会2006年发布的《围手术期预防应用抗菌药物指南》^[6](以下简称《指南》)要求,严格控制I类切口手术抗菌药物使用,骨科四肢I类切口手术建议使用革兰氏阳性菌敏感的第一、第二代头孢菌素,喹诺酮类药物一般不宜用作预防用药,主要是由于喹诺酮类药物在国内滥用导致革兰阴性杆菌耐药率高。既往报道指出,细菌对抗生素的耐药性在不同地区、不同医院有较大差异,围手术期预防性使用抗生素的目的就是防止发生院内感染。所以在选择抗生素时应主要参考本地区、本医院的监测结果,对于喹诺酮类药物是否

能在围手术期预防性使用值得商榷。

3.3 大量研究及临床实践证实,骨科围手术期预防性应用抗生素对防止手术后感染是肯定有效的^[8],而正确掌握抗生素应用时机是预防性应用抗生素的关键^[9]。国内外大量研究在分析预防性应用抗生素的时机与外科伤口感染的关系方面,显示术前 2 h 以内应用抗生素预防外科手术感染效果最佳;术后 3 h 内使用抗生素预防术后感染的作用甚弱;手术 3 h 后使用几乎没有预防感染的效果^[8]。《指南》指出,骨科围手术期预防应用抗菌药物应在切开皮肤前 30 min(麻醉诱导时)开始静脉给药且必须在 30 min 内滴完,以保证在发生细菌污染之前血清及组织中的药物已达到有效浓度($> MIC_{90}$),血清和组织内抗生素有效浓度必须能够覆盖手术全过程,如手术延长到 3 h 以上或失血量超过 1 500 ml 者,应补充一个剂量,必要时还可用第三次。《指南》中提出的抗生素应用时机对于骨科四肢需要止血的手术无特殊规定。本实验研究发现,环丙沙星在灌注给药后 30 ~ 120 min 使用止血带阻断家兔肢体血液循环后,测定肢体骨与肌肉组织浓度均无显著性变化,表明止血带同时也阻断了药物代谢的通道,使环丙沙星无法通过肝脏代谢,从而能够在肢体组织内保持稳定。环丙沙星在不同止血时机、不同止血时间试验组骨与肌肉组织中浓度超过致病菌的 MIC_{90} ,在灌注给药 30 min 后止血骨组织中浓度最高,灌注给药 60 min 后止血在肌肉组织中浓度最高,提示手术需要在止血带前 60 ~ 90 min 给药完毕,止血手术过程可以维持高效抑菌浓度范围。对于超过一个止血周期再次止血后肢体抗生素浓度变化,本实验未

进行进一步研究。

3.4 本研究初步证实,止血带在阻断家兔肢体血液循环的同时也阻断了药物代谢的通道,使环丙沙星在肢体组织内保持高浓度;环丙沙星在不同止血时机在家兔肢体骨与肌肉组织浓度分布也不同。由于抗生素在动物及人体内的药代动力学不同,本研究结果仅为骨科围手术期预防性使用抗生素的时机提供参考。

参考文献

- 1 黎沾良. 合理使用抗生素预防手术部位感染 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2003, 10(1): 14-15.
- 2 张瑞琴, 张谨宇, 张润梅, 等. 2004-2006 年医院感染菌群及耐药性变化趋势分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(10): 1437-1439.
- 3 王化芬, 王晓军, 于茜, 等. 骨科感染病原菌谱与抗菌谱 3 年报告 [J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(4): 313-315.
- 4 崔霞, 张建勇. 骨科围手术期抗菌药物使用评价与分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16(22): 1758-1759.
- 5 中华医学会外科学分会, 中华外科杂志编辑委员会. 围手术期预防应用抗菌药物指南 [J]. 中华外科杂志, 2006, 44(23): 1594-1596.
- 6 黎沾良. 围手术期抗菌药物的预防性应用 [J]. 医学研究杂志, 2007, 36(4): 7-8.
- 7 van Kasteren ME, Manniën J, Ott A, et al. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: time-ly administration is the most important factor [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(7): 921-927.
- 8 Dellinger EP. Prophylactic antibiotics: administration and timing before operation are more important than administration after operation [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(7): 928-930.

[收稿日期 2012-04-10] [本文编辑 杨光和 韦所苏]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件, 务请补全以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目, 作者(汉拼), 英文单位名称, 英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年月、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 须寄(送) A4 纸打印稿一份, 并发电子邮件到本编辑部。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

• 本刊编辑部 •