

·研究快报·

静脉注射后环丙沙星在人眼房水内的药物水平

周 蓓¹, 林晓峰², 吴 伟², 叶茂果¹, 李 青², 孙庆玲¹

(1.广州市天河区中心医院眼科, 广东 广州 510655; 2.中山大学中山眼科中心, 广东 广州 510060)

摘 要:【目的】研究人类血-眼屏障正常情况下环丙沙星在眼房水内的药物水平。【方法】2006年8月至2007年2月在我院住院手术的老年性白内障病人45例(45眼),按2:1随机分为实验组及对照组,实验组术前1h静脉注射环丙沙星(200mg),两组术中取房水,用双缩脲法测定房水蛋白含量,反向高效液相色谱法测定房水环丙沙星浓度。【结果】白内障病人房水蛋白含量是 (0.067 ± 0.037) g/L,环丙沙星浓度是 (0.172 ± 0.060) μg/mL。【结论】老年性白内障病人血-房水屏障基本正常;血-眼屏障正常情况下,静脉注射环丙沙星房水中药物浓度不能达到大部分眼内致病菌90%菌株最小抑菌浓度,提示静脉注射环丙沙星不能单独作为白内障病人手术前预防性用药。

关键词: 环丙沙星; 血-眼屏障; 眼内渗透性; 房水药物浓度

中图分类号: R77 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-3554(2008)03-0351-02

Intraocular Ciprofloxacin Levels after Infusion Administration in Human Eyes // ZHOU Bei¹, LIN Xiao-feng², WU Wei², YE Mao-Guo¹, LI Qing² (1.Department of Ophthalmology, Tianhe Central Hospital, Guangzhou 510655, China; 2.Zhongshan Ophthalmic Center, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract:【Objective】To evaluate intraocular penetration of intravenously administered ciprofloxacin in the human eyes when blood-aqueous barriers are normal.【Methods】Thirty patients undergoing cataract surgery were perfused with ciprofloxacin (200 mg) prior to ocular surgery and another 15 patients as a control. Aqueous humor was collected at surgery in all eyes, and the protein concentration of aqueous humor was measured by biuret colorimetric method. Ciprofloxacin concentration of aqueous humor were assayed by high-performance liquid chromatograph (RP-HPCL) simultaneously.【Result】The protein concentration of aqueous humor in the patients with cataract was (0.067 ± 0.037) g/L, and the ciprofloxacin of aqueous humor in experimental group was (0.172 ± 0.060) μg/mL.【Conclusion】The blood-aqueous barriers of the patients with cataract are basically normal. Ciprofloxacin level of aqueous humor after intravenous injection was below the minimum inhibitory concentration (MIC₉₀) for most of the common microorganisms causing endophthalmitis in basically normal blood-aqueous barriers, so intravenously administered ciprofloxacin alone may not be adequate for perioperative prophylaxis.

Key words: ciprofloxacin; blood-ocular barrier; ocular penetrate; aqueous drug concentration

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2008, 29(3): 351-352, 355]

临床上有少数需行白内障等各种内眼手术病人因各种原因常须术前预防性应用抗生素以预防眼内感染,但由于血-眼屏障的存在,全身用抗菌药预防和治疗细菌性眼内炎一直是困扰眼科临床难题。近年来,有人认为环丙沙星是为数很少通过口服用药能进入人眼内并达到眼内炎致病菌90%菌株最低抑菌浓度(MIC₉₀)的广谱抗菌药^[1],被推荐为预防和治疗细菌性眼内炎用药^[2]。那么,在人血-眼屏障相对完整情况下,静脉注射环丙沙星眼房水内药物渗透性如何?目前极少见这方面报道。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收稿日期:2007-12-04

基金项目:广东省中医药管理局科研项目(1050065)

作者简介:周 蓓(1960-),女,广东湛江人,硕士,副主任医生,E-mail:zhoubei999@yahoo.com.cn;林晓峰,通讯作者,E-mail:dragonye2002@yahoo.com.cn

2006年8月至2007年2月在我院住院手术的老年性白内障病人45例(45眼),其中男21例(21眼),女24例(24眼),年龄52~85岁,平均72岁。按2:1随机数字表随机分为实验组(30眼)及对照组(15眼)。入选标准:连续住院手术老年性白内障患者。排除标准:患有糖尿病、眼底病、眼外伤及眼部炎症等影响血-眼屏障的疾病史。

1.2 研究方法

1.2.1 取 材 病人行白内障超声乳化术前静脉滴注环丙沙星注射液100mL(含200mg药物,四川科伦药业股份有限公司生产,病人知情同意),30min注射完毕后送手术室行白内障超声乳化手术,术时取房水0.1~0.2mL(控制在给药后50~60min内取标本),即置-20℃待检,一周内检测。

1.2.2 房水蛋白含量检测 使用德国 BayerADVI A1200 全自动生化仪,运用双缩脲法测定房水总蛋白含量。检测时,采用双盲法。

1.2.3 房水环丙沙星浓度测定 环丙沙星标准品由中国药品生物制品鉴定所提供(200 mg/支)。采用美国安捷伦(Agilent)高效液项液相色谱仪。检测时采用双盲法。用反向高效液相法(按中华人民共和国药典 2005 年第二部方法)测定房水中环丙沙星浓度。①色谱柱: Hypersil ODS 反相柱(40 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 以 0.05 mol/L 枸橼酸溶液-乙腈(82:18)用三乙胺调节 pH 至 3.5; 流速: 1 mL/min; 检测波长: 紫外检测波长 277 nm; 柱温: 30 ℃; 进样量: 10 μL; 纸速 0.1 cm/min。②标准品溶液的配制: 精确取环丙沙星标准品 11.6 mg 置 10 mL 量瓶中, 用 7%磷酸溶液 0.2 mL 溶解后, 加流动相稀释至刻度、摇匀, 再取 0.5 mL 于 25 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度、摇匀, 即得对照品溶液。③标准曲线制备: 取 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7 mL 分别置 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 10 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 以环丙沙星质量浓度 ρ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 对环丙沙星的峰面积 A 进行回归, 得回归方程为: $\rho = 0.013853A + 0.062682$, $r = 0.999883$, 结果表明: 环丙沙星在 0.039 39 ~ 2.363 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内线性关系良好。④样品处理: 取房水 100 μL 加 6%高氯酸甲醇溶液 100 μL 混匀, 离心 20 min(11 000 r/min, $r = 9$ cm), 取上清液 10 μL 置高效液相色谱仪测定, 得样本环丙沙星的峰面积, 与环丙沙星标准曲线对比换算, 计算房水中药物浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 12.0 for Windows 统计软件进行数据的录入和分析。主要的统计分析方法为计量资料的描述性分析。用 Wilcoxon 秩和检验进行两组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 环丙沙星的色谱行为

在上述色谱条件下柱效以环丙沙星对照品计, 理论塔板数 $n = 3781.4$, 环丙沙星保留时间为 5.557 min, 无其他峰干扰。对照品、房水色谱图见图 1。

2.2 白内障病人房水总蛋白含量

实验组白内障病人 30 只眼房水总蛋白含量是 0.01 ~ 0.15 (0.067 ± 0.037) g/L, 对照组白内障病人 15 只眼房水总蛋白含量是 0.01 ~ 0.21 (0.074 ± 0.049) g/L, 两组比较无显著性差异 ($Z = 0.242$, $P > 0.05$), 均在正常值范围内。

2.3 房水中环丙沙星浓度

实验组 30 例白内障病人静脉注射环丙沙星, 1 h 后房水中环丙沙星浓度是 (0.17 ± 0.06) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对照组未检出环丙沙星 ($P < 0.001$)。

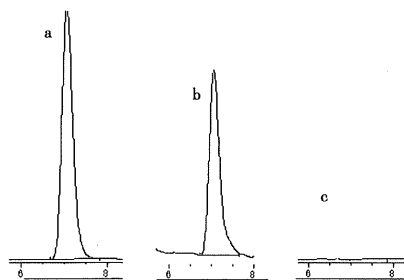


图 1 环丙沙星色谱图

Fig.1 Ciprofloxacin chromatograms

a: Ciprofloxacin standard; b: Experimental aqueous humor; c: Control aqueous humor

3 讨论

3.1 白内障病人血-房水屏障

眼的血-房水屏障由睫状体上皮细胞之间的紧密连接及基底膜和虹膜血管的内皮细胞及其连接构成, 正常情况下睫状体血管内的大分子物质如蛋白质等不易渗透于房水中, 正常人眼房水蛋白含量仅为 0.05 ~ 0.2 g/L, 为血浆蛋白的 1/300 ~ 1/400, 因此, 房水蛋白含量是评价血-房水屏障功能的一项重要指标^[3]。本组白内障病人房水总蛋白含量是 (0.067 ± 0.037) g/L, 在正常范围, 表明白内障病人血-房水屏障基本接近正常。

3.2 静脉注射环丙沙星房水中浓度

玻璃体切割及或玻璃体内注射抗生素预防及治疗细菌性眼内炎疗效肯定, 但方法复杂而对眼球创伤大, 寻找一种静脉用药能较好渗透到眼内并达到有效抗菌浓度的广谱抗菌药来预防和治疗细菌性眼内炎十分重要^[4]。环丙沙星为第三代喹诺酮类药物, 口服生物利用度较低 (30% ~ 60%), 静脉滴注可弥补此缺点, 其在血浆中半衰期 3.3 ~ 5.8 h, 在房水中更稳定, 静脉注射后 0.5 h 后达高峰, 3 h 内房水中的药物浓度保持较稳定水平, 半衰期为 3.5 h^[5], 其对革兰氏阳、阴性球菌、杆菌均有强大作用, 是细菌性眼内炎致病菌最敏感的抗菌药之一^[6], 许多学者试图将其作为细菌性眼内炎预防及治疗用药。Celebi^[1]给白内障病人术前口服两次(间隔 12 h)环丙沙星, 房水中环丙沙星水平达 0.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 能达到大部分眼内致病菌 90% 菌株最小抑菌浓度 (MIC₉₀), 认为可作为预防及治疗细菌性眼内炎用药。而 Morlet^[5]同样给白内障或青光眼病人术前口服两次环丙沙星, 部分病人房水中环丙沙星水平达 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 仍有 20% 病人房水中环丙沙星水平在 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下。尽管这组病人在裂隙灯下未发现前房闪辉现象而认为无血-眼屏障障碍, 但许多资料表明, 青光眼病人血-房水屏障存在明显障碍^[7], 在血-房水屏障障碍情况下, 环丙沙星在房水中渗透性是明显增加的^[8]。我们给一组白内障病人术前 1 h 恒速滴注环丙沙星静脉, 在药物平稳达稳态时, 房水中环丙

(下转第 355 页 to page 355)