

的表达及意义 (J) . 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 860-861.

(11) Nickel JC, True LD, Krieger JN, et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation (J) . BJU International, 2001, 87(9): 797-805.

(12) 那彦群, 孙则禹, 叶章群, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 (M) . 北京: 人民卫生出版社, 2013; 436-437.

(13) Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation (J) . Curr Opin Urol, 2013, 23(1): 5-10.

(14) Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostatic hypertrophy: a randomised controlled study (J) . Aging Male, 2011, 14(1): 53-58.

(15) 殷虎明, 李纲, 张学锋, 等. 前列腺组织学炎症程度及血清 hs-CRP 水平与 BPH 患者总前列腺体积、国际前列腺症状评分的关系 (J) . 山东医药, 2016, 56(23): 85-87.

(16) 蒋玉清, 王秀丽, 郭跃先. 促炎性细胞因子在前列腺增生症伴组织学炎症中的表达变化 (J) . 中华实验外科杂志, 2015, 32(10): 2586-2589.

(文章编号) 1007-0893(2022)06-0013-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.06.004

安妥沙星在肺炎大鼠血浆和肺组织中的药动学研究

马椿乔¹ 许惠溢² 刘新云³

(1. 厦门市第五医院, 福建 厦门 361101; 2. 厦门市海沧医院, 福建 厦门 361026; 3. 桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541001)

[摘要] **目的:** 比较安妥沙星灌胃给药在肺炎大鼠和正常大鼠血浆和肺组织中的药动学特征差异。**方法:** 取 20 只斯波累格·多雷 (SD) 雄性大鼠, 随机分为对照组和观察组, 各 10 只。其中, 观察组大鼠建立肺炎链球菌模型, 并采用灌胃给药的方式给予安妥沙星。取两组大鼠肺组织和血液, 通过微透析技术对大鼠血液和肺组织同步取样, 以高效液相色谱法 (HPLC) 测定血液和肺组织中的药物浓度, 计算安妥沙星的平均驻留时间、药物消除半衰期和肺组织穿透率。**结果:** 给药后, 观察组大鼠肺组织药物平均驻留时间、药物消除半衰期与血浆比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但对照组中大鼠肺组织平均驻留时间、药物消除半衰期显著短于血浆, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且观察组大鼠中安妥沙星对肺组织的平均穿透率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 安妥沙星灌胃给药后肺炎大鼠肺组织中的游离药物浓度高于正常大鼠, 且该药物在肺炎大鼠肺组织的穿透力强于正常大鼠, 因此能够达到清除肺炎链球菌的有效药物浓度。

[关键词] 肺炎链球菌; 安妥沙星; 药动学; 大鼠

[中图分类号] R 945 **[文献标识码]** A

Study on the Pharmacokinetics of Antofloxacin in Plasma and Lung Tissue of Pneumonia Rats

MA Chun-qiao¹, XU Hui-yi², LIU Xin-yun³

(1. Xiamen Fifth Hospital, Fujian Xiamen 361101; 2. Xiamen Haicang Hospital, Fujian Xiamen 361026; 3. Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Guilin 541001)

[Abstract] **Objective** To compare the pharmacokinetic characteristics of antofloxacin in plasma and lung tissues of pneumonia rats and normal rats. **Methods** 20 Sprague Dore (SD) male rats were randomly divided into a control group and an observation group, with 10 rats in each group. Among them, the rats in the observation group were established streptococcus pneumoniae models, and were given antofloxacin by gavage. Lung tissue and blood of two groups of rats were sampled simultaneously by

[收稿日期] 2022 - 01 - 03

[作者简介] 马椿乔, 男, 主管药师, 主要从事临床药学工作。

microdialysis technique. Drug concentrations in blood and lung tissues were determined by high performance liquid chromatography (HPLC), and the average residence time, drug elimination half-life and lung tissue penetration rate of antofloxacin were calculated.

Results After administration, there were no significant differences in the average resident time and elimination half-life between lung tissue and plasma ($P > 0.05$). However, the average resident time and drug elimination half-life in lung tissues of rats in the control group were significantly shorter than those in the plasma, with statistical significance ($P < 0.05$). The average penetration rate of antofloxacin to lung tissue in the observation group was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The concentration of free drug in lung tissue of pneumonia rats was higher than that of normal rats after ingastric administration of antofloxacin, and the penetration of the drug in lung tissue of pneumonia rats was stronger than that of normal rats, so the effective concentration of drug for removing streptococcus pneumoniae was achieved.

〔**Keywords**〕 Streptococcus pneumoniae; Antofloxacin; Pharmacokinetic; Rats

肺炎为临床常见的感染性疾病，而肺炎链球菌为本病最常见的致病菌。根据《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》的内容，莫西沙星、左氧氟沙星、安妥沙星等喹诺酮类抗菌药物可作为本病初始经验性治疗的首选药物^[1]。其中，安妥沙星是我国首个具有自主知识产权的抗菌药物，具有抗菌广谱高效，安全性良好的优点。药理学研究也证实该药对革兰阳性菌、革兰阴性菌均有良好的抗菌活性，抗感染效果优于左氧氟沙星^[2]，但关于安妥沙星用于肺炎治疗的药动学特点报道较为少见。为此，本研究采用高效液相色谱法（high performance liquid chromatography, HPLC）测定肺炎大鼠、正常大鼠血液、肺组织中的安妥沙星的药物浓度，分析肺炎链球菌感染状态下安妥沙星在肺组织中的药动学变化。

1 材料与方法

1.1 一般材料

1.1.1 实验动物 取20只斯泼累格·多雷（Sprague Dawley, SD）雄性大鼠，均为无特定病原体级动物（specific pathogen free animal, SPF）级别健康大鼠（实验动物生产许可证号：SYXK（鄂）2019-0109），饲养环境温度湿度适宜，光照明暗各12 h，自由进食水。采用随机抽签法将上述大鼠随机分为对照组和观察组，各10只，对照组大鼠体质量223~248 g，平均（238.25 ± 7.10）g；观察组大鼠体质量221~245 g，平均（237.96 ± 7.86）g，两组大鼠体质量比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

1.1.2 实验材料 肺炎链球菌标准菌株（上海桑戈国际贸易有限公司，ATCC49619），将其接种到血琼脂平板中，在CO₂培养箱中培养24 h，再用无菌0.9%氯化钠注射液将培养的细菌稀释到浓度为 1.2×10^8 cfu · mL⁻¹混悬液，待用。

1.1.3 仪器和试剂 瑞典MAB 85低温双通道微量收集器；CMA 402双通道微量注射泵；Agilent 1100Series高效液相色谱仪，HPLC色谱条件：选用紫外检测器，设置Agilent SB-C18柱为色谱柱，以0.05 mol · L⁻¹磷酸二

氢钾溶液（pH = 3.0）：乙腈：三乙胺 = 84:16:0.4（v/v/v）为流动相，检测波长297 nm，流速1.5 mL · min⁻¹。安妥沙星标准品（纯度大于99%）；盐酸安妥沙星片（安徽环球药业股份有限公司，国药准字H20090200）；HPLC色谱级甲醇。

1.2 给药方法

1.2.1 构建肺炎大鼠模型 应用气管穿刺法对观察组大鼠建立肺炎模型，即进行腹腔麻醉后，将大鼠的颈部皮肤切开使气管充分暴露，在气管软骨环进行穿刺将0.2 mL肺炎链球菌混悬液注入。让实验大鼠先直立20 s，再右侧卧10 min，以使混悬液充分注入到右肺内。实验后5~7 d进行病理解剖，制作肺组织匀浆培养以验证模型构建成功。

1.2.2 制作安妥沙星标准品溶液 称取10 mg安妥沙星标准品，用甲醇将其稀释到浓度1 mg · mL⁻¹的标准品溶液并进行梯度稀释，制得25 μg · mL⁻¹、10 μg · mL⁻¹、5 μg · mL⁻¹、2.5 μg · mL⁻¹、1 μg · mL⁻¹、0.5 μg · mL⁻¹、0.25 μg · mL⁻¹标准液。

1.2.3 给药干预 模拟成人使用剂量，安妥沙星常用剂量为200 mg · d⁻¹，根据大鼠的体表面积应用超纯水将其配制为0.21 mg · mL⁻¹的药液，每日对两组大鼠灌胃1 mL药液，5 s内药液注入完毕。灌胃后收集大鼠的血浆、肺组织透析样品（每10 min收集1次，1 h后每1 h收集1次，直至药液注入5 h后）进行药物浓度检测。

1.2.4 植入探针 将对照组和观察组大鼠进行麻醉，均予以气管插管，连接小动物呼吸机。在实验大鼠的右胸壁作一斜向切口，将第5肋骨离断以使右肺充分暴露，用镊子将右肺中叶拉出体外，将微透析肺探针经肺门方向植入到肺组织，再将肺叶复位，妥善固定探针，关闭胸腔。与此同时，经左侧股静脉将血探针植入到下腔静脉。

1.2.5 HPLC测定肺组织、血样本 量取100 μL血样品或肺组织透析样品，添加甲醇200 μL，充分混合后进行离心处理，取200 μL上清液进样管，进行HPLC检测。

1.3 观察指标

用 DSA 4.0 软件得出大鼠血液和肺组织中的药物浓度、平均驻留时间、药物消除半衰期以及药物在肺部的穿透率。

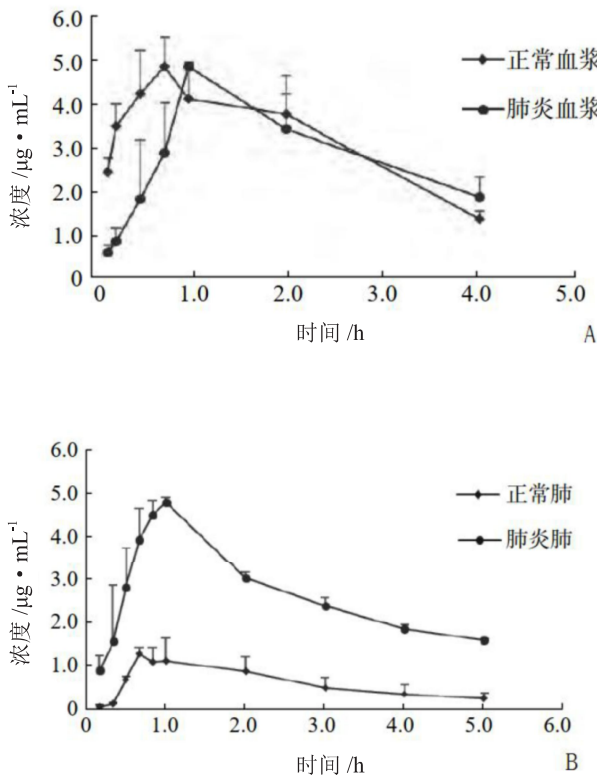
1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠的药-时曲线比较

给药后，两组大鼠血浆药物浓度均升高，且在约 1 h 达峰值，然后逐渐降低，组间血浆药物浓度比较无明显的差异，见图 1A；给药后观察组大鼠肺组织药物浓度明显高于对照组大鼠，见图 1B。



注：A. 两组大鼠血浆药-时曲线图；B. 两组大鼠肺组织药-时曲线图。

图 1 药-时曲线

2.2 两组大鼠相关药动学数据比较

给药后，观察组大鼠肺组织药物平均驻留时间、药物消除半衰期与血浆比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；但对照组中大鼠肺组织平均驻留时间、药物消除半衰期短于血浆，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组大鼠相关药动学数据比较 (*n* = 10, $\bar{x} \pm s$, h)

组别	样本	平均驻留时间	药物消除半衰期
对照组	血浆	6.56 ± 2.57	5.11 ± 2.84
	肺组织	3.24 ± 0.69 ^a	2.06 ± 0.62 ^a
观察组	血浆	4.47 ± 0.35	2.72 ± 0.55
	肺组织	4.80 ± 0.41	3.06 ± 0.41

注：与同组血浆比较，^a*P* < 0.05。

2.3 药物在两组大鼠肺组织中的穿透率比较

给药后，观察组大鼠中安妥沙星对肺组织穿透率为 (1.32 ± 0.30) %，高于对照组的 (0.25 ± 0.04) %，差异具有统计学意义 (*P* < 0.001)，见图 2。

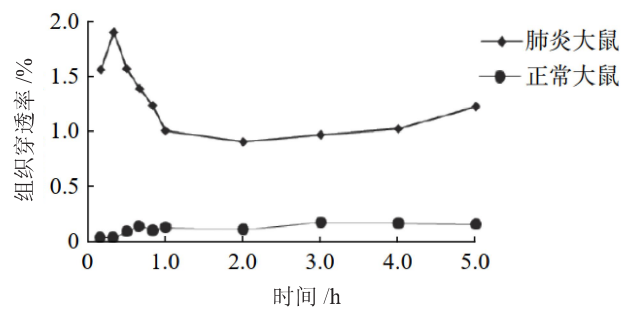


图 2 药物在肺组织中的穿透率

3 讨论

肺炎为最常见的肺部感染性疾病，其中社区获得性肺炎在普通人群的患病率约为 2 % ~ 12 %，而且部分发展为重症肺炎患者的病死率超过 50 %，是当前全球范围内引起人类死亡的十大病因之一^[3]。即使随着高效、广谱的抗菌药物开发与应用，近年肺炎的病死率仍没有显著降低。有研究指出^[4]，肺炎病情控制不理想可能与肺组织中感染部位抗菌药物浓度不足、致病菌耐药性升高有关。

肺炎链球菌是诱发肺炎最常见的致病菌，也是导致肺炎患者死亡的主要菌株。但是由于肺炎链球菌对青霉素类、大环内酯类抗菌药物的耐药性日益突出，尤其是青霉素不敏感型肺炎链球菌逐年增多，导致肺炎治疗难度增加，病死率显著升高。有研究报道^[5]，肺炎链球菌对克林霉素、红霉素的耐药率可高达 90 % 以上，而其对氟喹诺酮类抗菌药物（如左氧氟沙星、安妥沙星等）的耐药性只有 1 %。

氟喹诺酮类抗菌药物具有抗菌活性强、不易耐药、副作用少、口服方便且吸收好等特点。安妥沙星为临床较常见的氟喹诺酮类药物，其是以左氧氟沙星作为母核，故其抗菌机制与左氧氟沙星相似，通过抑制拓扑异构酶的活性，使致病菌脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 结构受到破坏，DNA 复制转录受阻^[6]。安妥沙星

有较长的抗菌药物后效应, 其抗菌活性与抗菌药物后效应呈有一定的浓度依赖性, 在血药峰浓度最大时的抗菌活性最强, 抗菌药物后效应时间最长^[7]。相关研究报道^[8], 妥沙星对肺炎链球菌的敏感性可高达 99%。该药的说明书也指出, 妥沙星在支气管组织、肺泡液等肺部组织中的游离药物浓度较血药浓度要高, 但此结论是从正常人群试验中得出的^[9]。然而, 细菌感染者体内的药时曲线下面积 (area under curve, AUC) 与健康人群是不同的, 而且大部分感染菌发生于机体组织细胞外液, 故感染部位细胞间隙中的药物游离浓度可直接影响药物抗菌效果。因此, 了解肺炎链球菌感染者中肺组织与血浆药物浓度差异是学者关注的重点。

微透析法是目前临床中用于评价肺组织中抗菌药物药理学特点有效、安全的主要方法, 其主要是在不破坏体内环境的前提下, 对生物体细胞间液的外源性、内源性物质进行连续取样、分析, 因该技术能够在多个靶组织内同时应用, 测出组织中游离状态的药物浓度, 故应用较为广泛^[10]。此外陈晓梅^[11]的实验研究表明, 应用 HPLC 测定大鼠血浆中妥沙星药物浓度及药理学参数方面具有良好的分离度、精密度以及较高的灵敏性, 不易受体内代谢物干扰。为此, 本研究采用微透析法, 用探针直接采用肺组织和血样, 并应用 HPLC 测定肺炎大鼠和正常大鼠血浆、肺组织中妥沙星的药理学参数, 结果发现, 观察组大鼠肺组织中药物浓度均高于对照组大鼠, 而与血浆中药物浓度比较无明显差异, 且观察组中妥沙星对肺组织穿透率高于对照组, 提示在肺部感染的病理状态下, 妥沙星有较好的肺组织穿透性, 这可能是肺炎链球菌感染可促使妥沙星在实验大鼠肺组织的吸收分布显著提高, 感染引起机体炎症反应过度活跃, 致使血浆中的蛋白 (如白蛋白) 显著降低, 进而造成非结合的药物浓度升高的原因, 故该药在肺炎大鼠肺组织中穿透性强^[12-13]。

此外, 在药理学方面, 观察组大鼠肺组织药物平均驻留时间、药物消除半衰期略高于血浆, 但其差异无统计学意义, 而对照组中大鼠肺组织上述 2 项数据显著低于血浆, 提示妥沙星在肺炎大鼠的肺组织、血浆浓度较高, 均可达到杀灭细菌的要求^[14], 由于其在肺组织中分布浓度相对较高, 可作为肺部感染的优选用药^[15]。

综上所述, 妥沙星灌胃给药后在肺炎大鼠肺组织

中的游离药物浓度显著提高, 且对肺组织的穿透力强于正常大鼠, 能够达到清除肺炎链球菌的有效药物浓度。

〔参考文献〕

- (1) 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版) (J). 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- (2) 林五连, 何小建, 李海涛, 等. 妥沙星铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌疗效分析 (J). 胃肠病学, 2021, 26(2): 71-75.
- (3) 郑旭婷, 陈佰义. 社区获得性肺炎经验性抗感染治疗的临床微生物思维 (J). 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(6): 588-591.
- (4) 赵微, 卞雯, 胡怡倩, 等. 急诊细菌感染患者病原学及抗菌药物应用特点 (J). 中华医院感染学杂志, 2021, 31(10): 1507-1511.
- (5) 姜照, 郭培军, 牟晓东, 等. 烟台市 272 例老年社区获得性肺炎住院患者的病原学特点分析 (J). 现代预防医学, 2020, 47(5): 852-855.
- (6) 李汇涓, 孙鲁宁, 张宏文, 等. LC-MS/MS 法测定人血浆中妥沙星的浓度及盐酸妥沙星片在健康人体的药理学研究 (J). 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 866-869.
- (7) 李霞, 张晨曦, 贡联兵. 盐酸妥沙星片临床应用评价 (J). 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(10): 1274-1276, 1280.
- (8) 黄亮, 潘华, 朱齐燕. 某院 2017 年-2019 年间儿童各标本中肺炎链球菌感染的病原菌分布特点及其耐药性分析 (J). 抗感染药学, 2020, 17(4): 539-541.
- (9) 赵彩芸, 马雁, 魏敏吉, 等. 盐酸妥沙星片在健康受试者多剂给药的药理学 (J). 中国临床药理学杂志, 2017, 33(13): 1216-1220.
- (10) 吴银爱, 余健焯, 王利胜, 等. 微透析联合高效液相色谱法研究延胡索乙素在清醒大鼠脑局部的药理学 (J). 中国医院药理学杂志, 2017, 37(16): 1554-1556, 1562.
- (11) 陈晓梅. 盐酸妥沙星胶囊中妥沙星的含量测定 (J). 抗感染药学, 2014, 11(5): 421-423.
- (12) 王秀, 王冬云, 张文静, 等. 高效液相色谱法测定家兔血浆中妥沙星浓度及药理学参数 (J). 蚌埠医学院学报, 2015, 40(11): 1545-1547, 1566.
- (13) 魏敏吉, 吕媛, 赵彩芸, 等. 高效液相色谱法测定人血浆中游离妥沙星浓度研究 (J). 中国临床药理学杂志, 2016, 32(1): 65-67.
- (14) 肖永红, 李耘, 刘健, 等. 妥沙星琼脂稀释法体外抗菌活性测定临界浓度初步研究 (J). 中国抗生素杂志, 2010, 35(6): 462-468.
- (15) 陈希, 鄢雷娜, 刘绪平, 等. 手性流动相添加剂法拆分妥沙星对映体 (J). 分析实验室, 2021, 40(8): 918-921.