

## · 药物与临床 ·

**三种头孢菌素在颅脑手术患者脑脊液杀菌效价的比较**

王睿 赵志坚 陈迁 李勇 张远征 谭次城 裴保香 陈孟莉

(解放军总医院临床药理药理学研究室 北京 100853)

**摘要** 本文应用微量稀释法研究了 24 名施硬膜内手术患者应用头孢曲松(CTRX)、头孢噻肟(CTX)和头孢呋肟(CFR)后血清和脑脊液杀菌效价(SBA 与 CBA)。结果表明,其中 CTRX 对肠杆菌科细菌的体内外抗菌活性最强,在脑脊液中的杀菌效价也较高,维持时间长,从而提示一日 2 次,每次 1g 静脉给药,可望有效防治严重的肠杆菌科细菌所致颅脑手术后感染;CTX 对革兰氏阳性球菌及肠杆菌科细菌的杀菌效价均较高,可用于防治颅脑混合细菌感染;CFR 在脑脊液中杀菌作用较弱,但抗菌谱广,价格偏低,可用于预防一般颅脑手术感染。本文发现 CBA 是一项能反映抗菌药物对细菌的作用和对血脑屏障通透性的重要指标,故建议将 CBA 作为选择抗菌药物防治颅脑手术感染的重要参考依据。

**关键词** 头孢曲松;头孢噻肟;头孢呋肟;脑脊液杀菌效价

**Comparison of bactericidal activity in cerebrospinal fluid of three cephalosporins in the patients undergoing surgery of skull and brain**

Wang Rui, Zhao Zhi-jian, Chen Qian, Li Yong,

Zhang Yuan-zheng, Tan Ci-e, Pei Bao-xiang, Chen Meng-li

(Chinese PLA General Hospital Dept. Clinical Pharmacology Beijing 100853)

**ABSTRACT** The bactericidal activity of serum and cerebrospinal fluid (SBA and CBA) of ceftriaxone (CTRX, cefotaxime (CTX)), cefuroxime (CFR) in the patients undergoing surgery of skull and brain were studied by means of microdiluted method.

The results showed antibacterial activity of CTRX against Enterobacteriaceae in vitro or in serum and cerebrospinal fluid(CSF) was the highest, it is suggested that the schedule of 1g of CTRX per 12hr may be used in prevention and treatment of serious infections after surgery of skull and brain. The bactericidal activity of CTX against Gram's positive strains and Enterobacteriaceae in serum and CSF were higher, CTX may be used in infections of nervous system caused by mixed bacteria. The SBA and CBA of CFR were less, but its antibacterial spectrum was wide and the cost was lower, so CFR may be selected in the moderate infections.

The CBA was a synthesized guide reflexing the antibacterial activity and penetration into barrier, so it is recommended reference to selected antibiotic infections after surgery of skull and brain.

**KEY WORDS** ceftriaxone, cefotaxine, cefuroxime, bactericidal activity in cerebrospinal fluid.

颅脑外科手术虽然多为无菌手术,但因操作精细复杂,暴露时间较长,容易合并术后感染,并将导致严重后遗症。适当选用抗菌药物是防治颅脑手术感染的关键。因血脑屏障的存在,许多抗菌药物难以渗透到脑脊液和脑组织中去<sup>[1]</sup>,导致抗菌治疗失败。本文初步探讨了硬膜内手术患者应用三种头孢菌素后的血清和脑脊液杀菌效价(简称SBA和CBA),为合理选择这些抗生素、防治颅内感染提供实验依据。

## 材料和方法

### 1. 病例选择

选择我院神经外科1994年2月28日至5月26日期间入院,施硬膜内手术患者计24例。男性13例、女性11例;年龄为 $39.6 \pm 10.3$ 岁(16~53岁);体重为 $58.4 \pm 13.1$ kg(36~86kg)。登记有关临床资料,包括临床症状、体征、体温、白细胞计数、肝肾功能等。

### 2. 抗菌药物

头孢曲松(Ceftriaxone, CTRX, 法国罗氏药厂,批号:B9873);头孢噻肟(Cefotaxime, CTX, 德国赫期特公司,批号:A551);头孢呋肟(Cefuroxime, CFR, 英国葛兰素公司,批号:B8063LA)。

### 3. 受试菌

金黄色葡萄球菌(8株)、表皮葡萄球菌(8株)、变形杆菌属(8株)、大肠埃希氏菌属(8株)、肺炎克雷白氏菌(8株)、阴沟肠杆菌(8株)、绿脓假单胞菌(8株),共计7种56株。全部经常规方法分离,Vitex分析仪鉴定。

### 4. 方法

三种头孢菌素最低抑菌浓度(MIC)的测定:按琼脂平板稀释法<sup>[2]</sup>。

SBA与CBA的测定:将24例患者随机分为3组,每组8例,均于手术后当日开始快速静滴给药(30min滴完)。根据临床常用剂量确定:CTRX为1g/12h;CTX为2g/12h;

CFR为1.5g/12h,分别于第6次用药前(谷时)及用药后15min(峰时)采血、于第6次用药前(谷时)及用药后4h(峰时)采集脑脊液;以微量稀释法<sup>[3]</sup>测定SBA和CBA。

### 5. 数据处理

分别统计MIC范围(MIC<sub>r</sub>)、MIC几何均数(MIC<sub>g</sub>);以《药理学计算与程序》软件<sup>[4]</sup>比较各药的SBA和CBA。

## 结果

1. 3种头孢菌素对常见致病菌的MIC:见表1 体外药敏实验表明,对金黄色葡萄球菌,3种抗生素的抗菌活性均较强;对表皮葡萄球菌,CTRX和CTX的作用比CFR强;对肠杆菌科细菌,CTRX与CTX作用均很强,尤其CTRX对肺炎克雷白氏菌耐药菌株的作用非常显著强于CFR,CFR对变形杆菌属和大肠埃希氏菌作用也较强;绿脓假单胞菌对CTX和CTRX显示了一定的耐药性,CFR对绿脓假单胞菌作用更弱。

2. 3种头孢菌素的SBA:见表2 CTRX对金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌、绿脓假单胞菌的平均峰时SBA均 $\geq 1:8$ ,对肠杆菌科和绿脓假单胞的谷时SBA亦在 $1:2 \sim 1:8$ 之间;CTX对金黄色葡萄球菌、变形杆菌属、大肠埃希氏菌、阴沟肠杆菌的平均峰时SBA $\geq 1:8$ ,谷时SBA在 $1:1$ 以上;CFR对金黄色葡萄球菌变形杆菌属、大肠埃希氏菌的峰时SBA $\geq 1:8$ ,而对其它细菌SBA值较低。

3. 3种头孢菌素的CBA:见表3 CTRX对肠杆菌科细菌的峰时CBA较高,谷时CBA均可达 $1:1$ 以上;对绿脓假单胞菌峰时的CBA较低;CTX对金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌的峰时CBA亦较高,谷时CBA多可达 $1:1$ ;CFX在脑脊液中对金黄色葡萄球菌、变形杆菌属、大肠埃希氏菌显示了一定程度的杀菌活性,对其它受试菌的CBA值不劳动人甚高。

表 1 三种头孢菌素的体外抗菌活性

受试菌	IMC ( $\mu\text{g/ml}$ )	抗菌药物		
		CTRX	CTX	CFR
金黄色葡萄球菌	MICr	1.0-2.0	0.5-2.0	0.5-2.0
	MICg	1.19	1.00	1.19
表皮葡萄球菌	MICr	1.0-16.0	2.0-16.0	0.5-128
	MICg	6.73	5.66	32.00
变形杆菌属	MICr	<0.063-0.5	<0.063	0.5-1.0
	MICg	0.15*	<0.063*	0.71
大肠埃希氏菌	MICr	<0.063-0.5	<0.063	0.5-4.0
	MICg	0.11*	<0.063*	1.41
肺炎克雷白氏菌	MICr	2.0-16.0	4.0-64.0	32->128
	MICg	6.73**	22.63	64.00
绿脓假单胞菌	MICr	2.0-32.0	<0.063-64.0	4.0-64.0
	MICg	9.51**	6.74	22.63
阴沟肠杆菌	MICr	0.25-32.0	0.125-64.0	4.0-128
	MICg	2.0	2.38	19.03

注:7种受试菌均各取8株;

与 CFR 比较,\* : $P<0.05$  \*\* : $P<0.01$

表 2 三种头孢菌素血清杀菌效价(SBA)

受试菌	采样时间	SBA(中位数)		
		CTRX(n=8)	CTX(n=8)	CFR(n=8)
金黄色葡萄球菌	峰	1:16	1:32	1:16
	谷	1:1	1:1	1:1
表皮葡萄球菌	峰	1:2	1:2	1:1
	谷	1:1	1:1	1:1
变形杆菌属	峰	$\geq 1:64$	$\geq 1:64$	1:16 <sup>^</sup>
	谷	$\geq 1:8$	1:4	1:1 <sup>*</sup>
大肠埃希氏菌	峰	1:32	1:32	1:8
	谷	1:4	1:2	1:1 <sup>*</sup>
肺炎克雷白氏菌	峰	1:8	1:8	1:4
	谷	1:2	1:1	<1:1 <sup>*</sup>
绿脓假单胞菌	峰	1:4	1:4	1:4
	谷	1:2	1:1	<1:1
阴沟肠杆菌	峰	1:8	1:32	1:2
	谷	1:4	1:1	<1:1 <sup>*</sup>

注:7种受试菌均各取8株

\* 与 CTRX 比较, $P<0.05$ ; ^ 与 CTX 比较, $P<0.05$ 。

## 讨论

防治颅脑手术后感染选择抗菌药物,要

依据感染常见致病原的种类及其药敏情况,以及药物对血脑屏障的通透性<sup>[5]</sup>。继发于颅

脑手术后的感染多为细菌引起的化脓性炎症,常见致病菌为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、假单胞菌属、肠杆菌科细菌等,而药物对血脑屏障的通透性与药物的脂溶性、极性、分子大小、蛋白结合率等多种因素有关,也与脑膜的炎症程度有关<sup>[6]</sup>。

本文表明,三种头孢菌素中的 CTRX 对肠杆菌科细菌的体内外杀菌作用最强,在脑脊液中的杀菌效应也较高,维持时间很长;CTX 为三种抗生素中对革兰氏阳性球菌体内外抗菌活性最高的药物,在脑脊液中对肠杆菌科细菌也较高。CFR 抗菌谱较广,但体内外活性比 CTX 与 CTRX 弱,在脑脊液中对部分受试菌也可达到杀菌水平。这一观察结果与这三种药物的药效学及药代动力学方面的有关研究相符<sup>[7]</sup>。据报道,在脑膜无炎症时上述三种头孢菌素对血脑屏障的通透性较

差;而对炎性脑膜的通透性较强。本实验受试者均为硬膜内手术患者脑膜存在一定创伤性炎症反应,血脑屏障通透性增强,故 3 种药物在脑脊液中均达到不同程度的杀菌活性。从而提示,对于高度怀疑合并颅内严重的革兰氏阴性杆菌感染的手术患者可考虑首先选用 CTRX,因其对血脑屏障通透性好,杀菌作用强;同时在血中和脑脊液中因体内消除半衰期长,有效浓度维持时间长<sup>[8]</sup>。对于革兰氏阳性球菌和革兰氏阴性杆菌的混合感染可考虑选用 CTX,因其抗菌谱广,这与其可部分水解为去乙酰头孢噻肟、且二者对革兰氏阳性球菌有协同作用有关<sup>[9]</sup>。CFR 在脑脊液中也达到一定的杀菌水平,但作用稍弱,因其抗菌谱广、价格偏低,对于预防一般颅脑手术后感染亦有一定实用价值。

表 3 三种头孢菌素脑脊液杀菌效价(CBA)

受试菌	采样时间	CBA(中位数)		
		CTRX(n=8)	CTX(n=8)	CFR(n=8)
金黄色葡萄球菌	峰	<1:1	1:2*	1:2*
	谷	<1:1	1:1	<1:1
表皮葡萄球菌	峰	<1:1	1:1	<1:1
	谷	<1:1	<1:1	<1:1
变形杆菌属	峰	1:16	≥1:32	1:1 <sup>^</sup>
	谷	1:8	1:8	1:1 <sup>^</sup>
大肠埃希氏菌	峰	1:4	1:4	1:1 <sup>^</sup>
	谷	1:2	1:2	<1:1 <sup>^</sup>
肺炎克雷白氏菌	峰	1:2	1:2	<1:1 <sup>^</sup>
	谷	1:1	1:1	<1:1
绿脓假单胞菌	峰	1:1	1:2	<1:1
	谷	<1:1	1:1	<1:1
阴沟肠杆菌	峰	1:4	1:2	<1:1
	谷	1:4	<1:1	<1:1

注:7种受试菌均各取8株

\* 与 CTRX 比较,  $P < 0.05$ ; <sup>^</sup> 与 CTX 比较,  $P < 0.05$

本文首先建立 CBA 这一指标来观察三种头孢菌素对血脑屏障的通透性,是具有重要参考价值的。因为 CBA 与脑脊液的药物浓度呈正比,与最低杀菌浓度成反比,是一项能

综合反映药代动力学和药效学特点的监测指标<sup>[10]</sup>。本文结果提示 CBA 与 SBA 结果有一定的相关性。CBA 的测定可为防治颅脑手术感染、选择有效的抗菌药物提供重要的参考

依据。

### 参考文献

- [1] Lambert Hp. Infections of central nervous system. BC Decker, Toronto; 1991; 1-9
- [2] 戴自英, 刘裕昆, 汪复主编. 实用抗菌药理学. 第一版, 上海: 上海科学技术出版社, 1992; 7-11
- [3] Wolfson JS, Swartz MN. Serum bactericidal activity as a monitor of antibiotic therapy. *New Engl J Med*, 1985; 312(15): 968-75
- [4] 张文贵, 林福生, 李北波. 药理学计算与程序. 第一版, 北京: 北京人民卫生出版社, 1988; 17-69
- [5] 王睿, 吴树荣主编. 临床抗菌治疗手册. 第一版, 北京: 人民军医出版社, 1994; 314-23
- [6] Risturcia AM, Le Frock JL. Cerebrospinal fluid penetration of antimicrobiols in Schonfeld H, Helwig H (eds); *Bacterial Meningitis. Antibiot Chemother. Basel, Karger, 1992; 45; 118-52*
- [7] Cherubin CE, Emg RHK, Norrby R, Modzi J, Humbert G and Overturf G. Penetration of newer cephalosporins into cerebrospinal fluid. *Rev infect Dis*, 1989; 11(4): 526-48
- [8] Steele R W, steele A J, Gelzine A L. Ceftriaxone and bacterial meningitis. A ten Year follow-up. In Schonfeld H, Helwig H(eds). *Bacterial meningitis. Antibiot Chemother. Basel, Karger, 1992; 45; 161-69.*
- [9] Nau R, Prange HW, Muth P, Mahr G, Menck S, et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone onto cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents and Chemother*, 1993; 37(7): 1518-24
- [10] Zinner S I I, Blaser J, Gaya I I. Laboratory support for choosing and monitoring antimicrobial therapy in severely ill patients. *Am J Med*, 1985; 80(suppl 5c): 59-63

## 抗肿瘤新药紫杉醇

朱全刚 魏水易\*

(长海医院药剂科 上海 200433)

**摘要** 介绍了紫杉醇的临床药理、临床应用、不良反应和使用注意事项。

**关键词** 紫杉醇; 临床药理; 临床疗效; 乳腺癌; 卵巢癌; 抗微管药物

### A new antineoplastic drug——Paclitaxel

Zhu Quan-gang, Wei Shui-yi

(Department of Pharmacy Chang Hai Hospital Shanghai 200433)

**ABSTRACT** The Clinical Pharmacology, adverse reactions, Clinical uses, and precautions of Paclitaxel were reviewed.

**KEY WORDS** paclitaxel, clinical pharmacology, clinical effect, antimicrotubule drug, ovarian cancer, breast cancer

紫杉醇(Paclitaxel)是近年来抗癌药研

究的热点,美国 FDA 已正式批准其应用于晚期乳腺癌和卵巢癌病人,对其他恶性肿瘤的临床研究仍在进行中。Bristo-Myers

\* 第二军医大学药学院