

滴入,1—2次/d,直至症状缓解。

七、治疗肺心病顽固性CHF

据贾有银报告⁽⁸⁾治疗54例,显效31例,有效18例,无效5例,总有效率为90%。疗法:用酚妥拉明20mg加入10%GS 200ml, iv g^{tt}, 15—20滴/min, qd, 7—10d为1疗程。

八、治疗毛细支气管炎合并CHF

据王金芳报告⁽¹⁰⁾治疗1例,用酚妥拉明5mg加10%GS 50ml, iv g^{tt}, 30min后好转, 10h内用2次,患儿病情迅速好转。

九、治疗右CHF

据张永利等报告⁽¹¹⁾治疗40例,结果显效28例(70%),有效10例(25%),无效2例(5%),总有效率95%。疗法:用酚妥拉明20mg溶于5%GS 500ml, iv g^{tt}, qd, 15滴/min。

十、治疗急性肾衰

据熊方武报告⁽¹²⁾用60—80mg/d酚妥拉明配合速尿20mg(每次加入10%GS 40ml)分4—6次, iv g^{tt}。据国内申有仁报道治疗20例,结果显效14例(70%),有效5例(25%),无效1例(5%),总有效率95%。

十一、治疗顽固性充血性CHF

据李书清报告⁽¹³⁾治疗32例,结果显效15例(53%),有效11例(39.3%),无效2例(7.1%),总有效率为92.9%。疗法:用酚妥拉明10—20mg加入5%GS 250—500ml中,以0.08—0.12 mg/min速度静滴,疗程为5—7d。

参考文献

- [1] 陈新谦,新编药理学,11版,人民卫生出版社,392
- [2] 刘瑞杰等.药物新用千题,1版,河南科技出版社,1993.97
- [3] 李典云.临床荟萃(CHF专辑)1993,19:105
- [4] 李典云.成空药学,1992,2:19
- [5] 牟海会.临床荟萃,1992,4:447
- [6] 王金芳.工企医刊,1990,1:24
- [7] 王传博.临床荟萃(CHF专辑),1993,19:23
- [8] 贾佳磊.贵州医药,1993,1:42
- [9] 贾有银.临床荟萃,(CHF专辑),1993,19:31
- [10] 王金芳.工企医刊,1990,1:24
- [11] 张永利等.临床荟萃(CHF专辑),1993,19:36
- [12] 熊方武.现代临床用药必备,1版,中国医药科技出版社,323
- [13] 李书清.临床荟萃(CHF专辑),1993,19:25

哌拉西林在胆道手术患者中的药代动力学研究

解放军总医院 临床药理研究室 (北京 100853) 王睿 孙效东
肝胆外科 段云鹏 包尔宁
天坛医院药剂科 (北京 100050) 陆茵

摘要 本文研究了哌拉西林(piperacillin, PIP)在8例施各类胆道手术附T型管引流患者中的药代动力学,采用AVANTAGE全能自动化微生物分析仪测定了血清及胆汁哌拉西林浓度,结果表明,静滴3g或2g哌拉西林后即刻血药浓度分别可达到 322.7 ± 28.4 和 $204.5 \pm 16.2 \mu\text{g/ml}$, 8h后仍保持 7.4 ± 3.0 和 $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$; T型管胆汁药物峰浓度可达到 207.9 ± 83.6 和 $141.7 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$,达

峰时间约2h左右,该药体内表现分布容积大于血容量,提示体内分布广泛,因静滴哌拉西林后血药及胆药浓度均较高,故适用于防治胆道感染。

关键词 哌拉西林(piperacillin, PIP);药代动力学;胆道感染
哌拉西林(piperacillin,简称PIP)又

叫氧哌嗪青霉素,属于酰胺青霉素类。80年代初该药在国外应用于临床之后,受到高度评价^[1]。目前我国已能生产PIP,并逐步在临床推广。PIP抗菌谱广、抗菌活性强,对胆道系统感染的常见致病菌的敏感性很高,但关于PIP在胆道手术患者的胆汁浓度和药代动力学特点,国内尚未见报道,本文研究了8例胆道手术患者静滴PIP的药代动力学参数,为临床选用PIP,制定合理给药方案,防治胆道系统感染提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 病例 选择本院1991年3—5月间施各类胆道手术并附加胆总管引流的患者8例(男3例,女5例),年龄38~58岁(平均49.1±7.7岁),体重53-65kg(平均56.5±42kg),其中法特氏壶腹周围癌1例、4胆管癌例、胆总管囊肿1例、胆石症合并胆囊炎2例,术前各项检查结果见表1,实验日期选手术后若干日,胆汁清亮无菌,停用其他抗菌药物48h以上。

1.2 药品 PIP为山东齐鲁制药厂产品,每次以3g克或2g克溶于100ml生理盐水中,30min内静脉滴完。

1.3 标本收集 静滴PIP完毕后分别于0.1、0.25、0.5、1、2、4、6、8和12h从给药对侧肘静脉取血标本1ml;经T型管收集0.1-0.5、-1、-2、-4、-6、-8和-12h各时间内胆汁5ml排泌量,血、胆汁标本均经3500rpm离心20min后,吸取血清和胆清,置-20℃冰箱待测。

1.4 药物浓度测定 以绿脓杆菌ATCC27853作指示菌,应用ANANTAGE全能自动化微生物分析仪(美国雅培公司),采用微生物比浊法进行药物浓度测定^[2,3],药品标准系列及血、胆清标本均以55%血清或胆汁缓冲液(将无药灭菌血清或胆汁与0.1M磷酸盐缓冲液按v/v1:1配制而成,pH6.0)加以稀释,一式两管进行测定。以吸光度值对标准

血清或胆清药物浓度作回归方程和标准曲线,并以同时制备的标准曲线计算血清或胆清中的PIP浓度。

1.5 测定 血清总胆红素含量测定采用自动化生化分析仪测定

1.6 数据处理 应用张文贵等^[4]药理学计算与程序于IBM计算机上进行数据处理及计算,并统计血清总胆红素含量与胆汁排药率的相关性。

2 结果

2.1 标准曲线及各时血清、胆清PIP浓度 通过以标准血清或胆清吸光度(y)与浓度(x)回归,得回归方程为:

$$\text{标准血清: } y = 0.1785 - 0.00312x, \\ r = -0.9940$$

$$\text{标准胆清: } y = 0.1878 - 0.002776x, \\ r = -0.9975$$

本方法最低检出浓度为0.5μg/ml,光密度值精确到0.0001。受试者各时平均血清胆清中PIP浓度数据见表2、表3。

2.2 胆道手术患者静滴PIP药代动力学参数

5例静滴PIP3g和3例静滴PIP2g的胆道手术患者的药代动力学参数见表4和表5。

2.3 胆道手术患者静滴PIP后T型管胆汁排药速度、总排药量及总排药率见表6。

2.4 胆道手术患者血清总胆红素含量与静滴PIP后胆道总排药率相关性

以胆汁排药率为(y)对总胆红素含量(x)作回归,得方程为:

$$y = 1.3523x - 0.05889, r = -0.7481$$

查双侧检验表, $r = 8 - 2 = 6$ 时, $r_{0.05} = 0.707 < r(0.7481)$, 故 $P < 0.05$, 说明两者有显著的相关性。

3. 讨论

3.1 PIP在胆道手术患者血清和胆汁中均可达较高浓度

本文采取AVANTAGE分析仪自动化

比浊法测定 PIP 浓度,方法比较灵敏准确,分辩率高。

测定结果表明,胆道手术患者于30分钟内快速静滴 PIP 3g 和 2g 后,即刻血药浓度可达 322.7 ± 28.4 和 $204.5 \pm 16.2 \mu\text{g/ml}$, 8h 后仍保持 7.4 ± 3.0 和 $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$; T 型管胆汁药物浓度在 2h 左右可达 207.9 ± 83.6 和 $144.7 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$, 12h 仍为 11.8 ± 5.3 和 $7.0 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ 。

PIP 对胆道感染常见致病菌的抗菌活性很强,对革兰氏阳性球菌的 MIC 为 0.25-2.64 $\mu\text{g/ml}$; 对绿脓杆菌的 MIC 为 4 $\mu\text{g/ml}$ 左右,对其他肠杆菌科细菌 MIC 为 0.09-1.19 $\mu\text{g/ml}$ ^[2]。本文结果表明 PIP 在血清及胆汁中浓度均超过其对大多数常见致病菌的抑菌浓度,而且有效浓度维持时间较长。

3.2 PIP 用于防治胆道感染的具体给药方案设计

防治胆道系统感染的抗菌药物选择^[5],应依据感染常见致病菌及其药物敏感性;抗菌药物在胆汁中的浓度与活性;抗菌药物对肝功能和肠道菌群的影响等而定。又因肝胆系统解剖学特点,使感染易扩散,故应用药物治疗时,不仅需要较高的胆药浓度,亦需要较高的血药浓度^[6]。因 PIP 具上述特点,故可作为防治胆道感染安全有效的药物。

给药方案设计由胆道手术后感染发生的可能性或胆道感染的严重程度等因素决定。根据 PIP 药代动力学的研究结果,静滴 PIP 3g 和 2g 后血清和胆汁峰浓度较高,在 8h 时仍可维持有效浓度;血清消除半衰期分别为 $1.9 \pm 0.17 \text{ h}$ 和 $1.54 \pm 0.25 \text{ h}$,胆汁消除半衰

期为 2.420 和 2.047 h,提示 PIP 在血清和胆汁中消除比正常人要慢(正常人血清半衰期为 1.0-1.3h^[1]),维持有效浓度时间延长;其表观分布容积分别为 5.63 和 6.26 L,大于血容量,提示体内分布较广。对于严重合并全身症状的胆道感染,PIP 可充分发挥其抗菌作用。根据 PIP 在胆道感染患者中的药代动力学研究,对于严重胆道感染患者建议采用 PIP 每 8 h 1 次,每次 3g 快速静滴的方案;对于预防术后感染,推荐每 12 h 1 次,每次 2g 快速静滴的方案。

3.3 胆道手术患者药代动力学参数影响因素

本文结果表明胆道手术患者 PIP 的消除半衰期比正常人有不同程度延长,可能因患者多伴有肝功能损害,影响 PIP 的代谢和排泄^[7]。本文发现血清总胆红素值与 T 型管胆汁 12h 总排药率呈显著密切负相关性,提示胆道梗阻程度愈高,PIP 在胆汁排泄量愈低,与文献相符^[8]。此外,本文观察施胆道空肠吻合术的患者,由于缺乏法特氏壶腹括约肌的调节作用,使肠液逆流入胆道,可致胆汁药物浓度偏低。故在设计给药方案时,还应综合考虑上述影响因素。

总之,胆道手术患者快速静滴 PIP 后,血清和胆汁药物峰浓度较高,有效浓度维持时间较长,故适用于防治胆道感染。对于严重胆道感染患者推荐每 8h 1 次,每次 3g PIP 快速静滴方案;对于预防术后感染可采取每 12h 1 次,每次 2g PIP 快速静滴的方案。同时要综合考虑患者肝功能、胆道梗阻状况、手术类型等因素的影响。

表1

8例受试胆道手术患者临床资料

患者编号	性别	年龄	手术方式	术后诊断	GPT (u)	总胆红素 (mg%)	BUN (mg%)	Cr (mg%)	术后实验日期(天)
1	M	58	胰十二指肠根治术	法特氏壶腹周围癌	71	4.0	14		23
2	F	56	胆管口切除, 高位胆管空肠吻合术	胆总管腺癌	2361	4.7	15	0.2	46
3	F	53	胆囊切除术 胆总管探查切开取石	慢性胆囊炎, 胆结石 胆总管结石	—	0.6			3
4	F	47	胆囊切除, T型管引流术	胆总管腺癌	89	1.1	18	0.7	60
5	M	58	胆囊切除, 胆总管切除 左右胆管空肠吻合术	胆管癌 右肝癌	—	11.6	7	0.9	20
6	F	38	胆总管囊肿切除 胆肠吻合术	胆总管囊肿	—	1.1	9		3
7	F	44	肝及腹膜后结节活检术 左肝管重置引流术	高位胆管癌 梗阻性黄疸	43	7.6	22	0.9	3
8	M	39	胆囊切除术, T型管引流术	急性胆囊炎, 胆总管结石, 梗阻性黄疸	238	8.0	19	1	8

一: 正常

表2

胆道手术患者静滴哌拉西林后血清浓度(ug/ml)

剂量 (mg)	患者数目	停药后不同时间(h)								
		0	0.25	0.5	1	2	4	6	8	12
3000	5	322.7	218.1	150.0	85.3	54.4	29.4	14.6	7.4	1.5
		±28.4	±18.9	±12.3	±10.1	±8.8	±5.6	±3.2	±3.0	±0.7
2000	3	204.5	158.7	101.6	61.8	34.0	17.6	7.0	1.8	
		±16.2	±16.5	±16.5	±6.7	±4.9	±4.2	±1.2	±0.7	

表3

胆道手术患者静滴哌拉西林后T型管胆汁药物浓度(ug/ml)

剂量 (mg)	患者数目	停药后不同时间(h)						
		-0.5	-1	-2	-4	-6	-8	-12
3000	5	52.9	131.0	207.0	105.2	52.0	23.3	11.8
		±7.8	±50.8	±83.6	±62.1	±26.1	±17.2	±5.3
2000	3	35.8	71.0	144.7	73.9	41.1	19.7	7.0
		±4.7	±5.1	±6.6	±4.4	±1.3	±1.5	±0.9

表4 胆道手术患者静滴哌拉西林的药代动力学参数

患者 编号	剂量 (mg)	A1 (ug/ml)	A2 (ug/ml)	B1 (h ⁻¹)	B2 (h ⁻¹)	V1 (L)	AUC (ug.h/ml)	K21 (h ⁻¹)	K12 (h ⁻¹)	K10 (h ⁻¹)	T1/2(1) (h)	T1/2(2) (h)
1	3000	197.63	108.33	2.41	0.40	0.53	443.18	0.92	0.85	1.04	0.29	1.76
2	3000	278.33	93.99	2.98	0.36	4.70	465.58	0.78	1.19	1.37	0.23	1.93
3	3000	224.63	137.17	3.15	0.37	5.03	547.29	1.07	1.36	1.09	0.22	1.87
4	3000	206.98	119.53	4.17	0.32	4.82	528.12	1.12	2.19	1.18	0.17	2.20
5	3000	171.55	117.20	2.15	0.40	7.33	451.70	0.95	0.69	0.91	0.32	1.72
X	3000	215.82	115.24	2.97	0.37	5.68	487.17	0.97	1.26	1.12	0.25	1.90
±SD		35.65	14.16	0.70	0.03	1.06	43.31	0.12	0.52	0.16	0.05	0.17
6	2000	101.13	92.93	3.69	0.52	6.11	232.96	1.54	1.42	1.24	0.19	1.33
7	2000	139.91	91.02	1.90	0.50	6.23	321.12	0.95	0.45	0.99	0.37	1.40
8	2000	139.67	69.92	2.32	0.37	6.40	309.75	0.85	0.83	1.01	0.30	1.88
X	2000	126.90	84.62	2.64	0.46	6.26	297.94	1.11	0.90	1.08	0.29	1.54
±SD		18.22	10.43	0.76	0.07	0.12	25.17	0.31	0.40	0.11	0.07	0.25

表5 胆道手术患者哌拉西林在胆汁中药代动力学参数

剂量 (mg)	患者 数	A1 (ug/ml)	A2 (ug/ml)	B1 (h ⁻¹)	B2 (h ⁻¹)	Vd (L)	AUC (ug.h/ml)	Tmax (h)	Cmax (ug/ml)	T1/2a (h)	T1/2b (h)
3000	5	513.58	317.51	1.671	0.286	12.60	801.11	1.621	165.344	0.415	2.420
2000	3	430.90	335.37	1.025	0.339	10.08	570.07	1.978	114.944	0.676	2.047

表6 胆道手术患者静滴哌拉西林T型管胆汁排药速度、总排药量及总排药率

患者 编号	剂量 (mg)	停药后不同时间胆汁排药速度(mg/h)						总排药量(12h) (mg)	总排药率(%) 总排药量 投药量	
		-0.5	-1	-2	-4	-6	-8			
1	3000	5.76	8.60	13.58	1.86	0.76	0.67	0.34	28.73	0.96
2	3000	2.66	8.47	5.93	1.51	1.32	0.86	0.12	19.35	0.64
3	3000	5.38	14.38	23.99	5.15	3.61	2.51	0.35	57.80	1.93
4	3000	2.10	10.76	15.39	2.00	2.09	0.82	0.22	32.50	1.08
5	3000	1.95	10.41	6.23	2.17	0.68	0.35	0.14	19.37	0.65
X	3000	3.57	10.53	13.03	2.36	1.69	1.04	0.23	31.55	1.05
±SD		±1.65	±2.14	±6.67	±1.32	±1.08	±0.75	±0.10	±14.11	±0.47
6	2000	1.33	4.70	10.26	2.51	0.90	0.34	0.16	21.39	1.07
7	2000	1.52	4.77	6.28	1.13	1.07	0.48	0.12	15.24	0.76
8	2000	1.42	4.41	7.73	1.61	0.73	0.67	0.14	17.22	0.86
X	2000	1.42	4.63	8.09	1.75	0.89	0.50	0.14	17.95	0.90
±SD		±0.075	±0.15	±1.65	±0.57	±0.14	±0.14	±0.017	±2.56	±0.13

参 考 文 献

- [1] Mandell GL. *Clin Ther.* 1985;7(Suppl A): 37-44
- [2] 王睿,孙效东,谭桂英,等,中国医院药学杂志,1991; 11(8):341
- [3]. 王睿,孙效东, 1991; 11(5):282
- [4] 张文贵,林福生和李北波编著,药理学计算与程序, 第1版,北京:人民卫生出版社,1988:514.
- [5] 王睿,段云鹏,人民军医,1992;4:66
- [6] Maluenda F,Csendes A,Burdiles P, et al. *Hepato gastroenterology*,1989;36(3):132
- [7] Nagar H. *Surg Gynecol Obstet.* 1984; 158: 601
- [8] Muller EL,Pitt HA,Thompson JE, et al. *Surg Gynecol obstet.* 1957;165(4):285

国外微生物抗药性文献统计分析

中国医科大学第二临床学院医学情报中心 (北京 110003) 杨华 姚颖 徐积芬
中国医科大学第二临床学院药剂科 (北京 110003) 霍保方

摘要 本文应用文献计量学方法,统计分析 了1989~1993年MEDLINECD-ROM收录的1440 篇有关微生物耐药研究的文献,文献相对集中刊载 在22种期刊中,是本研究领域核心期刊。文献主 要以细菌为研究对象,探讨其耐药机理,主要以遗传 学为主。

关键词 文献计量学 微生物 药物耐 受性

自从弗莱明发现青霉素以来,各种微生物 的感染便有了克星,抗生素广泛用于治疗 各种各样的感染性疾病,保证了人类的健康 和生命。科学技术发展至今,人们不得不正 视另外一个事实:由于抗生素的长期应用和 滥用,许多致病微生物已产生了耐药性,使各 种感染性疾病的治疗更加困难,临床用药的 选择也越来越小,各类交叉感染或医院内感 染的现象不断发生。研究微生物的耐药机理 和抗生素的作用机制已成为热门科研课题。

受到广大临床医生和制药专业人员的高度重 视。为了比较系统地介绍国外有关此方面的 文献状况,本文采取文献计量学方法,对近年 来发表的有关微生物抗药性的文献进行统计 分析,让专业技术人员从侧面了解该领域的 研究,提高他们的情报意识,有助于进一步开 展工作。

方 法

本文选用美国 CD-PLOS 公司出版的光 盘医学数据库 MEDLINE CD-ROM 做文 献来源的依据,该数据库收录世界上优秀医 学期刊 3700 种以上,比较全面地介绍了当今 生物医学领域的文献现状。作为文献来源具 有一定的可靠性,检索年限为 1939~1993 年,因近年文献对科研工作有指导意义。检 索策略为 exp×Drug Resistance, Microbial/,即本文分析的全部文献均以探讨微生物 的抗药性为主要研究内容。