

• 论 著 •

以药代动力学检测指标探讨血必净注射液联合左氧氟沙星治疗急性胰腺炎的增效作用机制^{*}

杨巧虹¹, 姚高琼², 周远大², 贾春燕³, 杨 辉^{2△}1. 重庆医疗器械质量检验中心, 重庆 401147; 2. 重庆医科大学附属第一医院药学部,
重庆 400016; 3. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016

摘要:目的 研究血必净注射液对左氧氟沙星在胰腺组织中分布的影响,以探讨血必净注射液联合左氧氟沙星治疗急性胰腺炎的新机制。方法 将108只小鼠随机分为实验组和对照组,每组54只。实验组和对照组在实验前3 d分别腹腔注射血必净22 mL/kg或等体积0.9%氯化钠注射液,于末次给药1 h后各组动物均静脉注射左氧氟沙星132 mg/kg,分别于给药后3、5、10、30、60、120、240、480、720 min对每组6只小鼠采集血液标本和胰腺组织,制为血浆或胰腺组织匀浆,冷藏待测。采用高效液相色谱(HPLC)法检测标本中左氧氟沙星质量浓度,DAS2.0软件计算药代动力学参数。结果 对照组和实验组小鼠静脉注射左氧氟沙星后血浆和胰腺组织中药物质量浓度-时间曲线(简称为药-时曲线)均符合二室模型。对照组和实验组小鼠血浆中左氧氟沙星0~12 h药-时曲线下面积(AUC_{0-12})分别为(223.57±23.42)和(192.02±20.34)μg·h/mL,两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);表观分布容积(V_d)分别为(0.08±0.01)和(0.07±0.01)L/kg,两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组和实验组小鼠胰腺组织中,左氧氟沙星 AUC_{0-12} 分别为(171.42±30.00)和(223.68±25.96)μg·h/mL($P<0.05$), V_d 分别为(0.08±0.02)和(0.13±0.04)L/kg,两组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 血必净注射液可以明显提高左氧氟沙星在胰腺组织中的药物质量浓度。

关键词:血必净注射液; 左氧氟沙星; 胰腺组织; 高效液相色谱法; 组织分布

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.009 **中图法分类号:**R965

文章编号:1673-4130(2021)17-2084-06

文献标志码:A

Study on the synergistic mechanism of Xuebijing injection combined with

levofloxacin in the treatment of acute pancreatitis from the perspective of pharmacokinetics^{*}

YANG Qiaohong¹, YAO Gaoqiong², ZHOU Yuanda², JIA Chunyan³, Yanghui^{1△}

1. Chongqing Quality Testing & Inspection Centre for Medical Devices, Chongqing 401147, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Objective To study the effect of Xuebijing injection on the distribution of levofloxacin (LVFX) in pancreatic tissue, and to explore the new mechanism of Xuebijing injection combined with LVFX in the treatment of acute pancreatitis. **Methods** A total of 108 mice were randomly divided into the experimental group and the control group, with 54 rats in each group. The experimental group and the control group were intraperitoneally injected with Xuebijing injection 22 mL/kg or equal volume 0.9% sodium chloride injection 3 days before the experiment. One hour after the last dose, all the animals were intravenously injected with 132 mg/kg LVFX, and the blood samples and pancreas tissue were collected for the 6 mice in each group at different time points 3, 5, 10, 30, 60, 120, 240, 480 and 720 min, respectively. The plasma or pancreatic tissue homogenate samples were kept in cold storage. Concentrations of LVFX in the plasma and pancreatic tissues were detected by high performance liquid chromatography (HPLC), and pharmacokinetic parameters were calculated with DAS2.0 software. **Results** After intravenous injection of levofloxacin in the control group and the experimental group, the drug-time curves of the blood and pancreas tissues both fit the two-compartment model.

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM055)。

作者简介:杨巧虹,女,副主任药师、副编审,主要从事医疗器械检验检测实验室质量监督管理及药学类科技论文的设计编撰等方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:yanghui_023@126.com。

本文引用格式:杨巧虹,姚高琼,周远大,等.以药代动力学检测指标探讨血必净注射液联合左氧氟沙星治疗急性胰腺炎的增效作用机制[J].国际检验医学杂志,2021,42(17):2084-2089.

The AUC_{0-12} values of levofloxacin in the blood of mice in the control group and the experimental group were (223.57 ± 23.42) and $(192.02 \pm 20.34) \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$, respectively, and there was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$); the V_d values were (0.08 ± 0.01) and $(0.07 \pm 0.01) \text{ L/kg}$, respectively, and there was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). In the pancreatic tissue of the control group and the experimental group, the AUC_{0-12} values of levofloxacin were (171.42 ± 30.00) and $(223.68 \pm 25.96) \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ($P < 0.05$), and the V_d values were (0.08 ± 0.02) and $(0.13 \pm 0.04) \text{ L/kg}$, respectively, and the differences between the two groups were both statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion Xuebijing injection can significantly increase the concentration of LVFX in pancreatic tissue.

Key words: Xuebijing injection; levofloxacin; pancreatic tissue; high performance liquid chromatography; distribution

急性胰腺炎(AP)是临床常见疾病,重症急性胰腺炎(SAP)往往伴有胰腺的出血坏死,常继发感染、腹膜炎和休克等,病死率为40%~70%。80%的SAP死亡病例的死因与胰腺感染有关^[1-4]。目前临床SAP的治疗措施主要包括应用抗感染药物、纠正水电解质紊乱、支持治疗、抑制胰腺分泌、防止局部及全身并发症等。一些研究表明,中药血必净注射液联合抗菌药物使用可起到良好的协同作用,临床效果明显优于单用抗菌药物^[5-9]。目前的研究认为,其机制是血必净注射液可以起到中和内毒素、快速控制炎症的双重效应,具有明显的抗炎效果^[9]。但迄今为止,笔者未见从药代动力学角度探讨血必净注射液对抗菌药物在胰腺组织中分布影响的相关文献报道。为此,本研究探讨了血必净注射液对抗菌药物在小鼠胰腺组织中分布的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康合格的SPF级KM小鼠108只,体质量(20 ± 2)g,雌雄各半,由重庆医科大学实验动物中心提供。小鼠饲养室温度保持20~25℃,相对湿度50%~65%。在封闭环境中采用光照定时装置,提供适当昼夜光变化周期(光照14 h、黑暗10 h)。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 Shimadzu SPD-20A型高效液相色谱(HPLC)仪(日本岛津公司,含双泵、梯度洗脱、可调波长紫外检测器,自动进样系统和Labsolutions工作站);BP610型电子天平(德国Sartorius公司,最低检出限:0.1 mg);Aliegra64R型冷冻离心机(美国贝克曼库尔特有限公司);MX-S型可调式混匀仪[大龙兴创实验仪器(北京)有限公司];组织匀浆机(江苏其林医用仪器厂)。

1.2.2 试剂 血必净注射液(规格:10毫升/支,天津红日药业股份有限公司);左氧氟沙星(纯度:80.6%,上虞京新药业有限公司),用时配制成质量浓度为13.2 mg/mL的无菌氯化钠溶液;环丙沙星(纯度:84.2%,中国食品药品检定研究院);左氧氟沙星标准对照品(纯度:97.3%,中国药品生物制品检定所);0.9%氯化钠注射液(规格:500毫升/瓶,西南药业有限公司);二氯甲烷(分析纯,每瓶500 mL,重庆川东化工集团有限公司);甲醇[色谱纯,霍尼韦尔贸易(上海)有限公司]。

海)有限公司]。

1.3 方法

1.3.1 HPLC法的色谱条件 色谱柱:InertSustain C₁₈柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);预柱:Agilent C₁₈保护柱(4.0 mm×3.0 mm, 5 μm);流动相:0.02 mol/L甲醇(A)-0.05mol/L磷酸盐缓冲液(B,30:70,V/V,pH=3.15);流速:1 mL/min;检测波长:290 nm;柱温:30℃;进样量:10 μL;内标:环丙沙星(使用前配制成质量浓度33.6 μg/mL)。

1.3.2 动物分组及给药 小鼠适应性饲养1周,实验前禁食不禁水12 h。将108只小鼠按随机数字表法分为两组,每组54只,雌雄各半,对照组给予0.9%氯化钠注射液联合左氧氟沙星,实验组给予血必净注射液联合左氧氟沙星。两组小鼠均连续3 d给药,每天1次,分别腹腔注射血必净注射液22 mL/kg或等体积0.9%氯化钠注射液。末次腹腔注射后1 h,各组小鼠均静脉注射左氧氟沙星132 mg/kg。

1.3.3 标本采集 末次腹腔注射后1 h,各组小鼠均静脉注射左氧氟沙星132 mg/kg后,按时间点3、5、10、30、60、120、240、480和720 min,将对照组和实验组小鼠分为9组,每组6只,分别于各时间点对6只小鼠采集血液和胰腺组织。血液经肝素抗凝,离心取血浆;胰腺组织称质量,按10%的质量百分比制为胰腺组织匀浆。均置于-20℃冰箱保存待测。

1.3.4 标本处理 (1)血浆标本:取小鼠血浆100 μL,加入33.6 μg/mL的内标环丙沙星溶液40 μL,再加入800 μL二氯甲烷,涡旋振荡提取10 min,15 000 r/min(半径9.5 cm)离心10 min,静置分层,吸取下层有机相600 μL备用。剩余溶液中再加入800 μL二氯甲烷,涡旋振荡提取10 min,15 000 r/min(半径9.5 cm)离心10 min,吸取下层有机相600 μL。将两次的提取液合并,氮气吹干,200 μL甲醇复溶,15 000 r/min(半径9.5 cm)离心10 min,取上清液10 μL备用。(2)胰腺组织匀浆标本:取小鼠胰腺组织匀浆200 μL,加入33.6 μg/mL的内标环丙沙星40 μL,再加入1.5 mL二氯甲烷,涡旋振荡提取10 min,15 000 r/min(半径9.5 cm)离心10 min,静置分层,吸取下层有机相1 mL备用。剩余溶液中再加入1.5 mL二氯甲烷,涡旋振荡提取10 min,15 000 r/min(半径9.5 cm)离心10 min,静置分层,吸取下层有机相600 μL。将两次的提取液合并,氮气吹干,200 μL甲醇复溶,15 000 r/min(半径9.5 cm)离心10 min,取上清液10 μL备用。

cm)离心10 min,吸取下层有机相1 mL。将两次的提取液合并,氮气吹干,200 μL甲醇复溶,15 000 r/min(半径9.5 cm)离心10 min,取上清液10 μL备用。因为本研究的给药方法为静脉注射给药,静脉给药无吸收过程,给药后初始的几个时间点血药浓度高,但120 min后血药浓度下降很快,故在实际操作中,给药后120 min内的血浆标本和胰腺组织匀浆标本均作了稀释20倍处理。

1.3.5 方法学考察 (1)专属性考察。按1.3.1项下色谱条件和1.3.4项下标本处理方法处理,检测空白血浆、空白血浆+3.0 μg/mL左氧氟沙星对照品+2.0 μg/mL环丙沙星(内标)、给药6 h所取血浆标本,以及空白胰腺组织匀浆、空白胰腺组织匀浆加1.5 μg/mL的左氧氟沙星对照品和1.0 μg/mL的内标环丙沙星、给药6 h所取胰腺组织匀浆标本。(2)标准曲线、线性关系、最低定量质量浓度。在空白血浆和空白胰腺组织匀浆中分别添加左氧氟沙星,使其质量浓度相当于0.05、0.10、0.50、1.00、2.00、4.00、8.00、16.00、20.00 μg/mL(血浆),0.02、0.05、0.10、0.50、1.00、2.00、4.00、8.00、12.00 μg/mL(胰腺组织匀浆),按1.3.4项下方法处理标本并测定。(3)检测限与定量限。在空白血浆和空白胰腺组织匀浆中分别添加左氧氟沙星,使其质量浓度约为0.05 μg/mL和0.02 μg/mL,按1.3.4项下方法处理标本并测定,记录峰面积,以信噪比为3:1和10:1分别计算二者的检测限和定量限。(4)精密度与提取回收率。用空白标本配制成高、中、低3个质量浓度的标本(血浆:1.0、4.0、16.0 μg/mL,胰腺组织匀浆:0.5、4.0、8.0 μg/mL),每个质量浓度下标本各3份,按1.3.4项下方法处理标本并测定日内精密度(每个质量浓度1 d内测3次)和日间精密度(每个质量浓度连续测3 d,每天测1次),按测定量与加入量之比计算提取回收率。(5)稳定性考察。标本溶液浓度与(4)项下相同。冻融稳定性考察:反复冷冻(-20 ℃)、融化(60 ℃内)3次;温度因素考察:标本在4 ℃、室温下保存24 h;时间因素考察:室温放置2、10 h后再按1.3.4项下方法操作。

1.3.6 小鼠静脉注射左氧氟沙星后血浆和胰腺组织药物浓度检测 按132 mg/kg静脉注射左氧氟沙星后,取实验组和对照组小鼠血浆及胰腺组织匀浆,按1.3.4项下方法操作并测定、记录峰面积之比。将左氧氟沙星与内标环丙沙星峰面积之比代入标准曲线方程,求得血浆中左氧氟沙星的质量浓度,同时按所称取胰腺的质量换算出胰腺组织中左氧氟沙星的质量浓度,分别绘制左氧氟沙星的药物质量浓度-时间曲线(简称为药-时曲线)。

1.4 统计学处理 采用DAS2.0药代动力学分析软件进行二室模型拟合,得到左氧氟沙星在小鼠体内的主要药代动力学参数,如分布半衰期($t_{1/2a}$),消除半衰

期($t_{1/2\beta}$),药物清除率(CL),表观分布容积(V_d),给药后12 h药-时曲线下面积(AUC_{0-12}),药-时曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)等。运用SPSS 18.0统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 方法学考察

2.1.1 专属性考察 HPLC图见图1。在本研究拟订的色谱条件下,血浆、胰腺组织中左氧氟沙星的保留时间均约为5.5 min,内标环丙沙星的保留时间约为7.5 min,二者峰形良好,不受血浆和胰腺组织中内源性物质以及血必净注射液的各成分干扰,药物及内标达到基线分离,分离度良好($R > 2.7$),表明该方法专属性好。

2.1.2 标准曲线、线性关系、最低定量质量浓度 所得数据经回归分析,得血浆、胰腺组织的标准曲线方程分别为 $Y_1 = 0.0044 + 0.2378 \times X$ ($r = 0.9989$, $n = 9$)和 $Y_2 = 0.0068 + 0.2454X$ ($r = 0.9919$, $n = 9$),其回归方程在所测质量浓度范围内线性关系良好。左氧氟沙星最低定量质量浓度分别为0.050 μg/mL($n = 3$)和0.020 μg/mL($n = 3$),相对标准偏差(RSD)均小于10%,符合生物标本的测定要求。

2.1.3 检测限与定量限 血浆和胰腺组织中左氧氟沙星的检测限分别为0.05 μg/mL和0.02 μg/mL,定量限分别为0.050 μg/mL和0.080 μg/mL。

2.1.4 精密度与提取回收率 结果见表1。

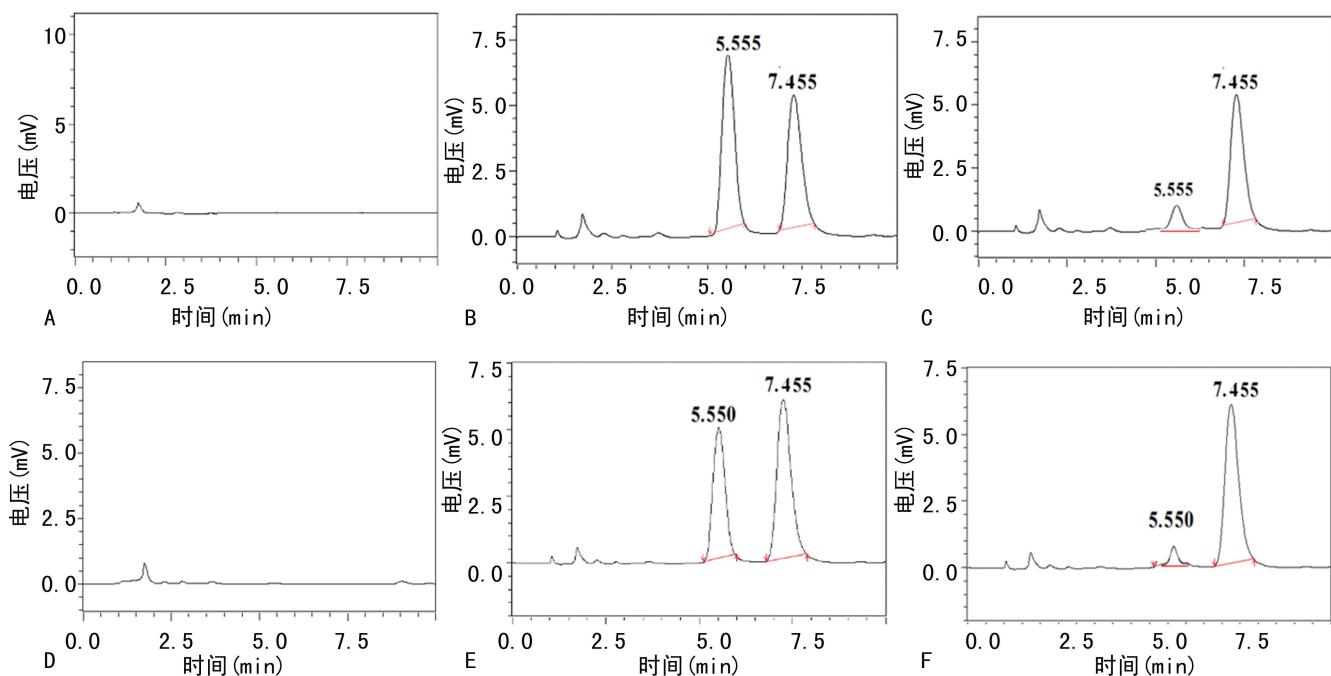
2.1.5 稳定性考察 结果见表2。

表1 血浆、胰腺组织匀浆标本检测的日内、日间精密度和提取回收率(%, $n=5$)

标本类型	加入质量浓度 (μg/mL)	精密度的RSD		提取回收率
		日内	日间	
血浆	16.0	4.11	7.23	89.01
	4.0	5.09	6.82	92.35
	1.0	2.78	5.79	82.25
胰腺组织匀浆	8.0	3.50	6.19	91.54
	4.0	4.79	7.37	94.11
	0.5	2.83	6.38	98.62

表2 血浆、胰腺组织匀浆的稳定性考察结果($n=5$)

标本类型	加入质量浓度 (μg/mL)	稳定性考察结果的RSD(%)		
		冻融	温度	时间
血浆	16.0	1.22	0.41	2.48
	4.0	5.12	1.76	1.58
	1.0	7.85	2.9	0.32
胰腺组织匀浆	8.0	6.93	1.41	0.06
	4.0	4.51	1.57	2.79
	0.5	3.90	6.72	1.53



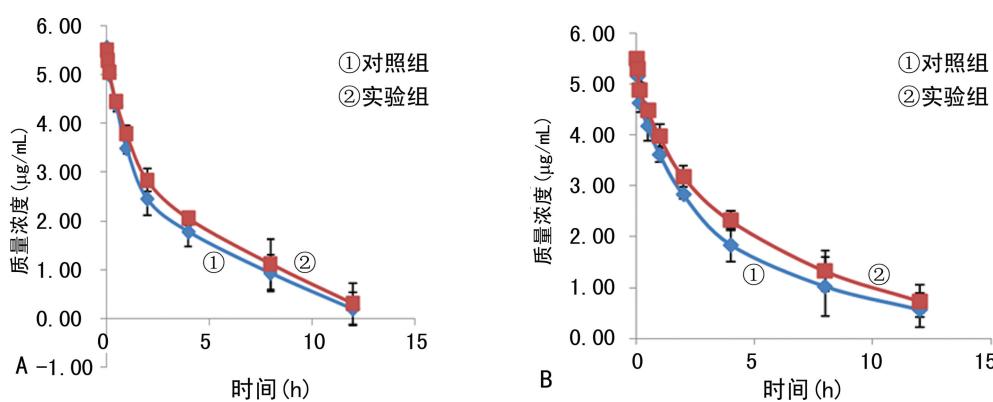
注:A为空白血浆;B为空白血浆+左氧氟沙星对照品+内标;C为给药6 h所取血浆标本;D为空白胰腺组织匀浆;E为空白胰腺组织匀浆+左氧氟沙星对照品+内标;F为给药6 h所取胰腺组织匀浆标本。

图1 小鼠血浆、胰腺组织匀浆标本的HPLC检测图

2.2 小鼠静脉注射左氧氟沙星后血浆和胰腺组织药物浓度 结果见表3、图2。实验组与对照组小鼠血浆中左氧氟沙星的药-时曲线相似,实验组血液中左氧氟沙星质量浓度有升高趋势,但给药后4 h内(不含4 h)两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组与对照组小鼠胰腺组织中左氧氟沙星的质量浓度变化与血浆同步,在给药后4 h内各点,胰腺组织中左氧氟沙星质量浓度明显高于对照组,差异有统计学意义

($P<0.05$)。

2.3 药代动力学参数 实验组小鼠血浆药代动力学参数 V_d 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明实验组左氧氟沙星广泛分布于组织中,血浆浓度较低。实验组 AUC_{0-12} 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明血必净注射液可显著提高胰腺组织中左氧氟沙星质量浓度。见表4。



注:A为血浆标本的检测;B为胰腺组织匀浆标本的检测。

图2 小鼠静脉注射左氧氟沙星后血浆及胰腺组织的平均药-时曲线

表3 小鼠静脉注射左氧氟沙星后的血浆和胰腺组织中药物浓度($n=6, \bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{mL}$)

给药后时间	血浆		胰腺组织	
	对照组	实验组	对照组	实验组
3 min	255.39±2.64	245.02±8.44	221.20±15.12	245.69±17.16*
5 min	215.10±16.99	197.35±11.81	172.12±13.82	200.44±19.12*
10 min	162.51±7.96	154.51±14.13	103.89±18.57	132.59±19.12*
30 min	79.58±10.01	84.81±8.26	67.48±18.52	89.53±10.05*

续表3 小鼠静脉注射左氧氟沙星后的血浆和胰腺组织中药物浓度($n=6, \bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)

给药后时间	血浆		胰腺组织	
	对照组	实验组	对照组	实验组
60 min	44.80±5.39	44.70±7.68	37.78±6.01	54.40±11.12*
120 min	12.28±4.02	14.30±3.05	16.89±1.46	22.36±4.98*
240 min	6.90±2.13	10.59±1.44*	6.58±1.92	10.32±2.04*
480 min	3.04±1.26	3.55±2.18	3.21±1.54	4.12±1.99
720 min	1.39±0.48	1.48±0.64	1.84±0.55	2.19±0.61

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表4 小鼠静脉注射左氧氟沙星后的药代动力学参数($n=6, \bar{x} \pm s$)

药代动力学参数	血浆		胰腺组织	
	对照组	实验组	对照组	实验组
$t_{1/2\alpha}(\text{h})$	0.31±0.07	0.30±0.02	0.45±0.22	0.43±0.10
$t_{1/2\beta}(\text{h})$	3.79±0.67	3.08±0.58	5.05±1.62	4.21±1.61
$V_d(\text{L/kg})$	0.08±0.01	0.07±0.01*	0.08±0.02	0.13±0.04*
$\text{CL}(\text{L} \cdot \text{kg}/\text{h})$	0.08±0.00	0.08±0.00	0.11±0.02	0.08±0.01
$AUC_{0-12}(\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL})$	223.57±23.42	192.02±20.34*	171.42±30.00	223.68±25.96*
$AUC_{0-\infty}(\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL})$	243.96±22.12	211.14±22.60*	193.52±34.93	245.40±24.57*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

检测左氧氟沙星在血浆和组织中的药物质量浓度可采用HPLC-荧光法、HPLC-紫外线(UV)法或液相色谱质谱联用(LC-MS)法^[10-13]。本研究中参照孔令希等^[14]采用的HPLC-UV法检测左氧氟沙星,该方法为本课题组多年测定血浆和组织中左氧氟沙星质量浓度所用。本研究中运用高效液相色谱仪,以环丙沙星作内标,将色谱图于8 min内展现出来,检测结果稳定可靠,相同波长下各种物质的出峰互不干扰,分析时间短,分离度好,可节省人力、物力,有利于研究机构高效地检测送检标本。

根据对细菌的杀菌活性,抗菌药物可分为两类,即时间依赖性抗菌药物和浓度依赖性抗菌药物。抗菌药物作用的时间依赖性是指抗菌药物的杀菌活性与其跟细菌接触的持续时间呈正比,即药物的抗菌疗效取决于药物在组织中浓度维持在最小抑菌浓度(MIC)以上的持续时间,而药物浓度超过细菌MIC4~5倍以上时杀菌活力不再增加。时间依赖性抗菌药物有 β -内酰胺类、部分大环内酯类、酰胺醇类等,其评价指标为药物浓度高于MIC的时间($T>\text{MIC}$)和 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 。抗菌药物作用的浓度依赖性或称剂量依赖性是指抗菌药物的杀菌活性与其药物浓度(或给药剂量)呈正比,即药物的抗菌疗效取决于其在组织中分布的浓度。浓度依赖性抗菌药物有氨基糖苷类、氟喹诺酮类及硝基咪唑类等,其评价指标为药-时曲线下面积与最小抑菌浓度之比(AUIC)和血药峰浓度与最小抑菌浓度之比(C_{\max}/MIC)。

左氧氟沙星治疗严重感染时的疗效与AUIC有密切关系,每日给药次数不宜过多。本研究结果显示,胰腺组织中左氧氟沙星 AUC_{0-12} 实验组为

(223.68±25.96) $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$,而对照组为(171.42±30.00) $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),表明血必净注射液显著提高了胰腺组织中左氧氟沙星的质量浓度,对左氧氟沙星发挥抗菌作用可产生很大的增强效果。此外,血浆中左氧氟沙星 V_d :实验组为(0.07±0.01)L/kg,对照组为(0.08±0.01)L/kg,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);胰腺组织中左氧氟沙星 V_d :实验组为(0.13±0.04)L/kg,而对照组为(0.08±0.02)L/kg,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。这说明实验组的左氧氟沙星广泛分布于组织中可能导致血浆质量浓度较低,而对照组的左氧氟沙星在组织中质量浓度低于实验组、血浆质量浓度高于实验组,表明血必净注射液还可能通过改变左氧氟沙星的组织分布来提高抗菌效果。以上药代动力学参数计算结果表明,血必净注射液同左氧氟沙星联合使用可产生明显的协同效应,与其改变药物的分布应该有一定关系。

李青等^[15]报道,在68例SAP患者中,大肠埃希菌是SAP患者腹腔中最主要的致病菌。分离菌株前3位分别为大肠埃希菌(30.77%)、铜绿假单胞菌(14.53%)、肺炎克雷伯杆菌(12.82%)。蒋玉富等^[16]报道,临床分离的大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌对左氧氟沙星的 MIC_{50} 分别为0.03、1.00、0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC_{90} 分别为16、16、16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。本研究显示,胰腺组织中左氧氟沙星质量浓度,对照组在给药后3 min为(221.20±15.12) $\mu\text{g}/\text{mL}$,120 min为(16.89±1.46) $\mu\text{g}/\text{mL}$;实验组在给药后3 min为(245.69±17.16) $\mu\text{g}/\text{mL}$,120 min为(22.36±4.98) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。可见,给药后120 min实验组胰腺组织中左氧氟沙星平均质量浓度较菌株体外给药的 MIC_{50} 和

MIC₉₀ 高出 1.40~745.33 倍,且实验组胰腺组织平均药物质量浓度为对照组的 1.32 倍。

本研究显示,血必净注射液可以明显提高左氧氟沙星在胰腺组织中的药物质量浓度。其原因可能与血必净注射液组分红花、丹参、赤芍、川芎、当归等均具有活血化瘀、扶正祛邪、通经活络、行气活血有关。现代药理研究表明,红花可扩张血管,改善微循环,可能是直接或部分通过阻断 α -受体而促进血流加快、毛细血管网开放数量增加、血细胞聚集减轻,从而防止血栓形成和发展,以及抗组织缺氧所致损伤;丹参中丹参酮 II_A 磺酸钠可扩张侧支血管,改善微循环,促使毛细血管网开放数量增加;赤芍可抗血栓形成,抑制血小板聚集,可降低血液黏度,改善血液流变学参数,同时可缓解血管平滑肌痉挛而促进血液流动;川芎中川芎嗪可通过兴奋 β -受体而扩张血管,兴奋心脏而增加血流量,对抗去甲肾上腺素所致血管紧张,降低血管阻力,降低全血黏度,稳定红细胞的变形能力,抑制血栓形成;当归可延长小鼠血浆凝血酶时间和凝血活酶时间,改变血液流变学和降低血液黏度,抗血小板聚集,且对外周血管有明显扩张作用而使外周血流量增加,还可拮抗去甲肾上腺素所致的血管痉挛和血流量减少^[17-18]。

综上所述,血必净注射液同左氧氟沙星联合使用,前者可通过使炎症组织血管扩张、微循环改善、血流动力学改变而让后者易于进入胰腺组织中,使脂溶性较高的左氧氟沙星更易同胰腺组织的细胞脂质结合,从而提高组织中药物浓度,增强抗菌作用,使二者产生协同作用。

参考文献

- [1] 丁楠,文丽梅,朱青梅,等.重症急性胰腺炎继发胰腺感染危险因素的 Meta 分析[J].中国基层医药,2021,28(1):2-8.
- [2] 段玉灵,冯赞杰,范国鑫,等.基于升阶梯治疗原则分析重症急性胰腺炎患者行开腹坏死物清除术的危险因素[J].临床肝胆病杂志,2021,37(4):893-897.
- [3] 黄勋,吕新生.重症急性胰腺炎的抗菌药物应用[J].中国普通外科杂志,2007,16(5):488-490.
- [4] UHL W,WARSHAW A,IMRIE C,et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis [J]. Pancreatology,2002,2(6):565-573.
- [5] 陈彩霞,谢萍.血必净注射液联合西医常规疗法治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J].国际中医中药杂志,2015,37(5):405-408.
- [6] 陈彩霞,谢萍.血必净注射液联合西医常规疗法治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J].国际中医中药杂志,2015,37(5):405-408.
- [7] 王玲.血必净注射液辅助治疗重症肺炎临床疗效分析[J].临床肺科杂志,2018,23(6):1101-1104.
- [8] 邵建伟,周伟君,盛慧球,等.血必净注射液对重症急性胰腺炎治疗中炎症因子的影响[J].中国新药与临床杂志,2013,32(5):379-382.
- [9] 黄鹏,黄寨,秦文波,等.血必净注射液辅助治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J].中国药房,2016,27(32):4580-4581.
- [10] 孔令希,李秀英,杨辉,等.氨溴索对左氧氟沙星在大鼠血浆、肺组织和支气管液中分布的影响[J].中国新药与临床杂志,2013,32(10):789-793.
- [11] 秦国东,肖明朝,周远大,等.坦索罗辛对大鼠细菌性前列腺炎组织中左氧氟沙星药动学的影响[J].中国抗生素杂志,2013,38(1):78-80.
- [12] 张敏,刘晓君,罗成,等.痰热清注射液对左氧氟沙星在小鼠肺组织分布的影响[J].重庆医学,2015,44(15):2028-2030.
- [13] 罗成,孔令希,何海霞,等.痰热清注射液对左氧氟沙星在大鼠血液和肺组织中分布的影响[J].中国抗生素杂志,2014,39(4):323-328.
- [14] 孔令希,黄艳,邱峰,等.红花注射液对盆腔炎模型大鼠子宫组织中左氧氟沙星分布的影响[J].第三军医大学学报,2017,39(4):361-366.
- [15] 李青,胡瑞锐.免疫营养对重症急性胰腺炎细菌感染的菌谱及耐药性的影响[J].江西医药,2015,50(8):731-733.
- [16] 蒋玉富,邹启园,胡鹏,等.乳酸左氧氟沙星体外抗菌作用研究[J].中国抗生素杂志,2000,25(1):47-50.
- [17] WANG L,LIU Z,DONG Z,et al. Effects of Xuebijing injection on microcirculation in septic shock [J]. J Surg Res,2016,202(1):147-154.
- [18] BIN C,DINGSHENG L,LEYI C,et al. Beneficial effects of Xuebijing injection on random skin flap survival in rats [J]. J Surg Res,2015,196(2):421-426.

(收稿日期:2020-12-21 修回日期:2021-05-08)

(上接第 2083 页)

- [13] CHAE M S,PARK H,CHOI H J,et al. Role of serum levels of intraoperative brain natriuretic peptide for predicting acute kidney injury in living donor liver transplantation[J]. PLoS One,2018,13(12):e0209164.
- [14] 杨小英.冠脉介入治疗对冠心病急性心肌梗死患者心室重塑及血浆 BNP 水平的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,11(4):53-56.
- [15] YAMADA H,DOI K,TSUKAMOTO T,et al. Low-dose atrial natriuretic peptide for prevention or treatment of a-

cute kidney injury:a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care,2019,23(1):41-43.

- [16] 杨晓红,郑晓晖,郝增光,等.袢利尿剂对慢性心力衰竭患者肾功能的影响[J].中国综合临床,2011,27(11):1154-1156.
- [17] SUN Y B,LIU B C,ZOU Y,et al. Risk factors of acute kidney injury after acute myocardial infarction [J]. Ren Fail,2016,38(9):1353-1358.

(收稿日期:2020-11-20 修回日期:2021-05-18)