

先锋霉素 V 在兔腰椎间盘内代谢的实验研究

• 实验研究 •

余文昌, 谢学斌, 杨建勇, 庄文权, 陈伟, 余深平

【摘要】 目的: 研究先锋霉素 V 经皮穿刺注入新西兰白兔椎间盘后, 在髓核内浓度动态变化, 为术后腰椎间盘炎介入治疗中抗生素的运用提供理论基础。方法: 仿 PLD 术, 经皮直接穿刺兔腰椎间盘, 向其髓核内注入先锋 V, 用高效液相法测定给药 24、48 和 72h 后髓核内药物浓度。结果: 给药后 24、48 和 72h 药物浓度分别为: 665、2.20 和 1.48 μ g/g, 均高于椎间盘炎多数致病的最低抑菌浓度。24h 的药物浓度与 48 和 72h 浓度之间差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 而后者浓度之间差异无显著性意义 ($P = 1.0$)。结论: 经皮穿刺椎间盘注射先锋 V, 有效浓度高, 维持时间长, 是治疗椎间盘炎有效的抗生素给药方案。

【关键词】 先锋霉素 V; 药物代谢; 腰椎间盘

【中图分类号】 R815 【文献标识码】 A 【文章编号】 1009-0313(2003)07-0527-02

An experimental study of cephazolin metabolism in the lumbar intervertebral disc of New Zealand rabbits YU Wen-chang, XIE Xue-bin, YANG Jian-yong, et al. Department of Interventional Radiology, The first affiliated hospital of the Zhongshan University, Guangzhou 510080, P. R. China

【Abstract】 **Objective:** To study the change of cephazolin concentration in the lumbar intervertebral disc after the administration via percutaneous puncture. **Methods:** Cephazolin was injected into the nucleus pulposus of the disc in New Zealand rabbits by percutaneous puncture. concentration of the medicine was determined by high performance liquid chromatography method 24, 48, 72 hours after the administration. **Results:** The averages of cephazolin content were respectively 665 μ g/g, 2.2 μ g/g, 1.48 μ g/g, which were higher than minimum inhibitory concentration of the most causative bacteria. There was significant difference of medicine concentration between 24 and 48 hours, and between 24 and 72 hours ($P < 0.05$), but there was no significant difference between 48 and 72 hours ($P = 1.0$). **Conclusion:** An effective and longtime high concentration can be achieved after cephazolin administration via percutaneous puncture in the lumbar disc. It suggested that this dosage is effective for treatment of the postoperative lumbar intervertebral discitis.

【Key words】 Cephazolin; Medicine metabolism; Lumbar intervertebral disc

随着经皮穿刺抽吸切割术 (percutaneous lumbar discectomy, PLD) 治疗腰椎间盘突出症在我国各级医院的普遍开展, 术后并发此病也时有报道^[1]。头孢唑啉钠又名先锋霉素 V, 为第一代头孢类抗生素, 已有文献表明其静脉注射用于治疗椎间盘炎的价值^[2]。本实验利用兔子模型, 仿 PLD 术的操作, 经皮穿刺向腰椎间盘内注射先锋霉素 V, 然后检测髓核内药物浓度的动态变化, 为临床介入治疗术后腰椎间盘炎抗生素的用药提供理论依据。

材料与方法

本实验选用由中山大学医学院动物实验中心提供的新西兰大白兔。头孢唑啉为珠海联邦制药有限公司中山分厂生产, 剂型为每瓶 1.0g。15 只新西兰大白兔随机平均分为 A、B、C 3 组。A 组体重 2.4~3.2kg, 平均 2.92kg; B 组体重 2.7~3.2kg, 平均 2.88kg; C 组体重 2.2~2.9kg, 平均 2.60kg。经检验 3 组动物体重之间差异无显著性意义。用氯丙嗪 10mg/kg 和氯氨酮 8mg/kg 肌注给药麻醉动物后, 仿 PLD 术原理, 透视下根据骨性标志, 确定 L₄₋₅、L₅₋₆ 椎间盘平面, 进针点旁开脊柱中线约

2.0~2.5cm, 进针角度与水平面成约 30°~40° 夹角, 用 7.5G 注射针头向椎间盘内穿刺, 调整针尖方向, 正侧位透视, 证实针尖位置位于椎间盘正中时, 按 0.1g/kg 体重, 将先锋霉素注入椎间盘内。A、B、C 组动物分别于给药后 24、48 和 72h 处死, 剖开腹腔, 完整显露出脊柱的腰、荐骨段。用手术刀尖小心剖开 L₄₋₅、L₅₋₆ 椎间盘纤维环, 露出中央白色胶状髓核组织后, 轻轻挖出, 液氮保存后送检。

标本内先锋霉素 V 的检测方法: 本实验采用高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 测定标本中药物浓度。①仪器: Waters 公司液相色谱仪, 510 型高压泵, 486 紫外检测器, 7725 进样器, 上海色谱工作站。②色谱条件: 色谱柱: Diamonsil C18 不锈钢柱 (5 μ m, 4.6mm $\times$ 25cm), 流动相: 乙腈-0.3mol/l 醋酸铵 = (16:84)。流率: 0.9ml/min。紫外线波长为 254nm, 进样量为 10 μ l。③样品处理: 将组织放入匀浆器中, 加入含 30% 0.5mol/l 高氯酸的甲醇溶液研磨组织, 离心。取上清液, 用 0.45 μ m 的滤过膜过滤后, 进样分析。④标准曲线: 实验所用先锋霉素标准品由广州药品检验所提供。标准曲线的范围: 0.05~200mg/l, 以先锋霉素 V 浓度 X (mg/l) 为横座标, 测得的先锋霉素峰面积 Y 为纵座标, 绘制曲线, 得回归方程 ($n = 9$): $Y = 15188.6X + 488.7$, $r = 0.99986$ 。统计分析: 利用统计分析软件 SPSS10.0, A、B、C 3 组髓核药物浓度之间行单因素方差分析后再行均数 q 检验。

* 珠海市医学科研立项资助 (99203)

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院介入放射科 (余文昌、杨建勇、庄文权、陈伟、余深平); 510080 广州, 中山大学附属第五医院放射科 (谢学斌)

作者简介: 余文昌 (1971~), 男, 湖北潜江人, 博士研究生, 主要从事介入放射治疗与影像诊断工作。

结 果

经 q 检验, A 组与 B、C 组浓度之间差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 而 B、C 两组浓度之间差异无显著性意义 ($P = 1.0$), 详细资料见表 1、2。

表 1 A、B、C 组髓核浓度 (μg/g)					
	1	2	3	4	5
A 组	646.0	1149	164	1180	190
B 组	2.0	2.3	2.2	1.9	2.6
C 组	1.7	1.5	1.8	1.2	1.2

表 2 A、B、C 组相关统计学数据			
	A 组	B 组	C 组
$\bar{x} \pm s$	665 ± 494.1	2.2 ± 0.27	1.48 ± 0.28
95%CI	52.3~1279.3	1.86~2.54	1.13~1.82

* CI 代表可信区间

讨 论

细菌感染为术后椎间盘炎主要发病机制, 是多数学者所认同的观点^[3]。成人椎间盘髓核组织是无血管结构, 经静脉注射的抗生素能否到达椎间盘及其疗效存在争议^[4]。随着介入放射学技术的发展, 经皮穿刺椎间盘病灶清除; 抗生素冲洗、保留已成为术后腰椎间盘炎的微创治疗手段。

先锋霉素 V 用于治疗腰椎间盘炎的适用性: 椎间盘炎的病原菌主要为金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌, 此外, 革兰氏阴性杆菌、丙酸杆菌、溶血性链球菌、肺炎球菌、大肠杆菌等也有报道等^[3]。先锋霉素 V 对这些细菌的最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 分别为金黄色葡萄球菌 0.25μg/ml, 肺炎球菌 0.01~0.02μg/ml, 表皮葡萄球菌 0.25~1.00μg/ml, 溶血性链球菌 0.1~0.2μg/ml, 大肠杆菌 1.56μg/ml, 梭状芽胞杆菌 1.56μg/ml。先锋霉素 V 对金黄色葡萄球菌有较强的抗菌作用, 溶血性链球菌、肺炎球菌、奈瑟菌属对本品高度敏感, 而且其抗菌谱涵盖了可能引起腰椎间盘炎的大部分致病菌, 这是本实验中选用此抗生素的原因。

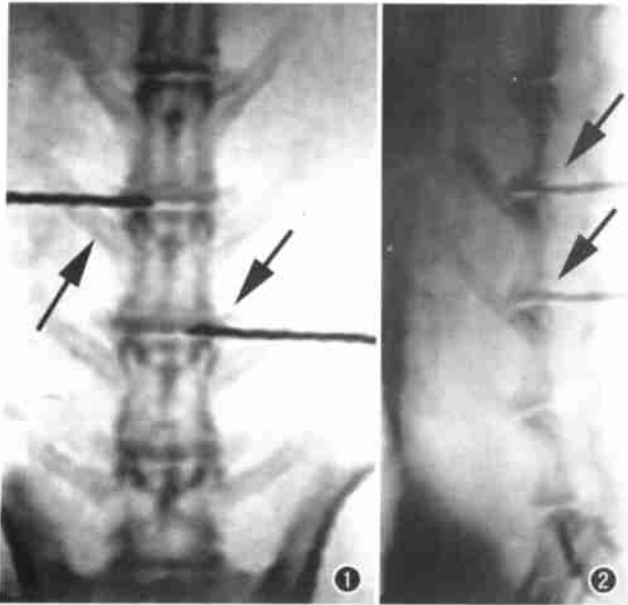


图 1 腰椎正位, 穿刺针已进入 L₅/S₁ 椎间盘(箭)。
图 2 腰椎侧位, 穿刺针尖位置位于 L₅/S₁ 间盘后部(箭)。

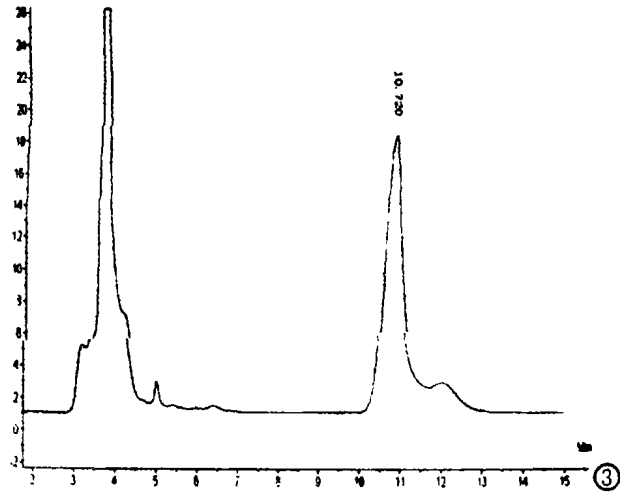


图 3 为高效液相检测, 后边的峰代表髓核内的药物峰。

先锋霉素 V 在髓核内的代谢变化与临床治疗价值: 当椎间盘炎发生后, 局部存在大量细菌, 静脉给予的抗生素已不能阻止椎间盘炎的病理发展进程, 借用 PLD 技术可将含有大量细菌的炎性椎间盘组织排除体外, 之后直接向椎间盘组织内注入高浓度抗生素进行冲洗、保留^[4,5]。本实验中模仿 PLD 术经皮穿刺直接向兔髓核内注入先锋霉素 V 并检测其代谢后浓度 (图 1~3)。结果表明, 给药 24h 后检测髓核药物浓度均值为 665μg/g, 是椎间盘炎致病细菌 MIC 的几百倍, 将产生相当强的抗菌作用; 48h、72h 检测髓核药物浓度虽然明显减低, 其均值分别为 2.2μg/g、1.48μg/g, 仍然高于多数致病菌的 MIC, 表明 24~72h 内髓核内药物维持浓度还可产生有效的抗菌作用。因此, 我们认为, 介入治疗同时直接向椎间盘内注射先锋霉素 V, 再辅以介入治疗前后静脉注射, 对治疗椎间盘炎具有重要的价值。

参考文献:

[1] 贾连顺, 何海龙. 值得重视的腰椎间盘突出手术并发症——椎间盘炎 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2000, 10(6): 325.
[2] Guibous JP, Jeffery B, Samuel DSL, et al. The effect of prophylactic antibiotics on iatrogenic intervertebral disc infections: a rabbit model [J]. Spine, 1995, 20(6): 685-688.
[3] Fouquet, Goupille, Jattiot, et al. Discitis after lumbar disc surgery features “aseptic and septic” forms [J]. Spine, 1992, 17(3): 356-358.
[4] Riley LH, Banovac K, Martinez, et al. Tissue distribution of antibiotics in the intervertebral disc [J]. Spine, 1994, 19(23): 2619-2625.
[5] Felix SC, Mitchell JK. Diagnostic yield of CT-guided percutaneous aspiration procedures in suspected spontaneous infectious diskitis [J]. Radiology, 2001, 218(1): 211-214.
[6] 孙钢, 袁成, 黄德清, 等. 兔椎间盘炎的抗生素预防与介入治疗及影像学表现的实验研究 [J]. 医学影像学杂志, 1999, 9(4): 228-231.
[7] 孙钢, 郭军, 易玉海, 等. 术后椎间盘炎的临床影像学表现及其介入治疗 [J]. 中华放射学杂志, 1998, 32(4): 274-275.

(2002-10-24 收稿 2003-1-16 修回)