

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2015.12.002

· 论 著 ·

神经外科术后患者静脉输注替考拉宁脑脊液药物浓度研究

康建磊¹, 武元星², 于书卿², 王 强²

(1 郑州大学附属肿瘤医院, 河南 郑州 450008; 2 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050)

[摘 要] **目的** 了解神经外科术后患者静脉输注替考拉宁时脑脊液药物浓度, 探讨神经外科手术破坏血脑屏障后是否可增加脑脊液药物浓度, 以及药物持续泵入对脑脊液药物浓度的影响。**方法** 选择神经外科术后留置术区/脑室引流管的患者, 分为常规给药组(替考拉宁 400 mg, 30 min 泵入, 1 次/12 h 重复给药)和持续给药组(替考拉宁 400 mg, 30 min 泵入, 再以 200 mg, 1 次/6 h 持续泵入), 于给药后相应时间点采集脑脊液标本检测替考拉宁浓度。**结果** 常规给药组脑脊液替考拉宁浓度泵入后即刻浓度为(0.004 ± 0.0123)mg/L, 泵入后 1 h 达峰值(0.712 ± 1.028)mg/L, 后逐渐下降, 泵入后 12、18、24 h 分别为(0.254 ± 0.222)、(0.173 ± 0.152)、(0.355 ± 0.207)mg/L。持续给药组脑脊液替考拉宁泵入后即刻浓度为(0.017 ± 0.020)mg/L, 4 h 后达峰值(0.587 ± 0.255)mg/L, 泵入后 6、12、18、24 h 分别为(0.429 ± 0.416)、(0.325 ± 0.254)、(0.476 ± 0.686)、(0.318 ± 0.464)mg/L, 6 h 后药物浓度相对稳定, 介于(0.318 ± 0.464)~(0.476 ± 0.686)mg/L。常规给药组、持续给药组的 AUC_{0-24h} 分别为 5.590 mg/L·h、9.082 mg/L·h。两组患者仅峰值附近区域替考拉宁浓度达到凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)MIC₅₀, 但其浓度高于 CNS MIC₅₀ 的时间占整个给药时间的比例远小于 50%; 两组患者脑脊液替考拉宁浓度均未能达到金黄色葡萄球菌 MIC₅₀。**结论** 持续输注替考拉宁后, 患者脑脊液药物浓度较常规给药组有所增加, 但仍未达到所要求的 MIC; 结合血药浓度的实验, 血液浓度增高有利于脑脊液药物浓度增加, 可考虑适当增加剂量以达到临床治疗目的。

[关 键 词] 替考拉宁; 持续输注; 药代动力学; 药效动力学; 脑脊液药物浓度

[中图分类号] R969.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)12-0798-05

Teicoplanin concentration in cerebrospinal fluid during intravenous infusion in patients following neurosurgery operation

KANG Jian-lei¹, WU Yuan-xing², YU Shu-qing², WANG Qiang² (1 The Affiliated Tumor Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; 2 Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective** To understand teicoplanin concentration in cerebrospinal fluid (CSF) during intravenous infusion in patients following neurosurgery operation, and evaluate whether drug concentration can be increased if blood-brain barrier was damaged, and effect of continuous pump of drug on drug concentration in CSF.

Methods The post-neurosurgical surgery patients with surgical site/ventricular drainage were enrolled in the study, patients were divided into routine administration group(a dose of teicoplanin of 400 mg/12 h was administered for 30 min) and continuous administration group (a dose of 400 mg teicoplanin was administered for 30 min followed by a continuous infusion of 200 mg/6 h). CSF specimens were collected at respective time points of administration, teicoplanin concentration in specimens was measured. **Results** For routine administration group, drug concentration in CSF was (0.004 ± 0.0123) mg/L immediately after teicoplanin was bumped, the peak concentration was (0.712 ± 1.028)mg/L after 1-hour bumping, then concentration decreased gradually, which were (0.254 ± 0.222), (0.173 ± 0.152), and (0.355 ± 0.207)mg/L at 12, 18, and 24 hours of bumping respectively. For continuous administration group, drug concentration in CSF was(0.017 ± 0.020)mg/L immediately after teicoplanin was bumped, the peak concentration

[收稿日期] 2015-02-28

[作者简介] 康建磊(1988-), 男(汉族), 河南省郑州市人, 住院医师, 主要从事神经外科颅内感染诊治研究。

[通信作者] 王强 E-mail: ttyyqw@163.com

reached (0.587 ± 0.255) mg/L after 4-hour bumping, then concentration were (0.429 ± 0.416) , (0.325 ± 0.254) , (0.476 ± 0.686) , and (0.318 ± 0.464) mg/L at 6, 12, 18, and 24 hours of bumping respectively, teicoplanin concentration was relatively stable 6 hours later, which were (0.318 ± 0.464) mg/L- (0.476 ± 0.686) mg/L. The area under the curve during 24 hours (AUC_{0-24}) in routine administration group and continuous administration group were 5.590 mg/L·h and 9.082 mg/L·h respectively. For two groups of patients, teicoplanin concentration only at the area near peak value achieved 50% minimum inhibitory concentration (MIC_{50}) for coagulase negative staphylococcus (CNS), but the time for achieving concentration higher than CNS MIC_{50} was far less than 50% of total administration time; teicoplanin concentration in CSF of both groups of patients didn't achieve MIC_{50} for *Staphylococcus aureus*. **Conclusion** After continuous infusion of teicoplanin, drug concentration in CSF can be increased compared with routine administration group, but still can't achieve the effective MIC; the increase of blood drug concentration is benefit to drug concentration in CSF, it is necessary to increase the dose appropriately to achieve clinical effectiveness.

[Key words] teicoplanin; continuous infusion; pharmacokinetics; pharmacodynamics; CSF drug concentration

[Chin Infect Control, 2015, 14(12): 798-802]

首都医科大学北京天坛医院感染流行病学调查资料^[1-2]显示,神经外科术后颅内感染革兰阳性细菌主要是凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase negative staphylococcus, CNS)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)。替考拉宁对这两种细菌具有良好的抗菌活性,但是由于替考拉宁血脑屏障的透过率较低^[3-4],虽有个案^[5-6]报道,替考拉宁用于颅内感染的治疗,但其仍不被广泛应用于颅内感染的治疗。考虑到神经外科颅内病变及手术对血脑屏障的破坏^[7],可能会导致替考拉宁在术后患者脑脊液中浓度增加。为验证神经外科手术药物穿透率是否增加,是否能达到有效抗菌浓度,以及延长药物输注时间对药物浓度的影响,开展了本研究。

1 对象与方法

1.1 病例选择 选择年龄为 18~65 岁的开颅手术后保留术区/脑室引流,且医嘱给予替考拉宁预防颅内感染的患者。患者既往无心、肺、肝、肾等功能不全。研究的知情同意书由患者家属签署。

1.2 替考拉宁给药和标本采集方案 替考拉宁(商品名:他格适),法国赛诺菲-安万特公司(Gruppo Lepetit S. p. A.)生产,规格 200 mg/瓶。常规给药组:400 mg, 1 次/12 h,每次使用 50 mL 生理盐水溶解替考拉宁,30 min 精确泵入;持续给药组:50 mL 生理盐水溶解 400 mg, 30 min 精确泵入,再以 200 mg, 1 次/6 h 持续泵入。在泵入后 0、0.5、1、2、3、6、12、18、24 h,抽取患者脑脊液 2~2.5 mL, 4 000 r/min 迅速离心 3~5 min,取上清液置于 -20℃ 冰箱保存,并尽快转运至北京天坛医院药理实验室, -70℃ 冰箱保存;再根据实验设备及标本采

集情况,送往中国医学科学院北京协和医院医药生物技术研究所分析测试中心,最终同期检测,标本最长保存时间 8 个月。

1.3 替考拉宁浓度测定 采用液相色谱质谱仪(LC-MS/MS)测定脑脊液标本中替考拉宁浓度。

1.3.1 仪器设备 采用 Thermo U-3000 双三元液相色谱仪(双三元低压梯度泵、自动在线脱气机、自动进样器、柱温箱、二极管阵列检测器),变色龙 7.1 工作站, Thermo LTQ XL 质谱仪, OHAUS CP214 电子天平, Mettler Toledo Seven Easy pH 计, KH-500 超声清洗器(昆山禾创超声仪器公司)。

1.3.2 标准曲线的绘制 精密称取 Toronto Research Chemicals Inc 提供的替考拉宁对照品 10.02 mg(纯度:90%),置 10 mL 容量瓶中,加水溶解并定容至刻度、摇匀,即得对照储备液(1 002 mg/L)。分别取替考拉宁对照储备液适量,用水稀释至浓度分别为 0.025、0.05、0.1、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0 mg/L 的对照品溶液。分别精密量取上述对照品溶液 100 μ L,置于 1.5 mL 离心管中,加入空白血浆 300 μ L,漩涡混匀,配成标准含药脑脊液,加入内标氢溴酸东莨菪碱溶液(500 mg/L) 20 μ L,加入 600 μ L 乙腈/三氯甲烷(2:1)漩涡振荡 5 min,于 4℃ 静置 10 min 后,16 000 g 离心 10 min,取上清液用 0.22 μ m 滤膜过滤,进行 LC-MS/MS 分析。计算替考拉宁峰面积 AS 和内标峰面积 Ai 的比值(Y)与脑脊液替考拉宁浓度(X)进行加权($1/x^2$)回归计算,得目标物的工作标准曲线。

1.3.3 样品处理和测定 样本解冻后,放置室温,涡旋混合,按“标准曲线”项下操作,取上清液进行 LC-MS/MS 分析,记录峰面积。将样品溶液主成分峰面积代入工作标准曲线,结合替考拉宁标准品纯

度值(90%),计算各样品中替考拉宁的实际含量。

1.4 统计学分析 应用 EXCEL 2009 计算各时间点脑脊液替考拉宁浓度的均值,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,绘制药物浓度—时间曲线,比较各时间点脑脊液中替考拉宁的浓度与相应细菌最低抑菌浓度(MIC)的关系(替考拉宁对 CNS 的 MIC₅₀ 为 0.5 mg/L, MIC₉₀ 为 1 mg/L^[8-9];对金黄色葡萄球菌的 MIC₅₀ 为 1 mg/L, MIC₉₀ 为 2mg/L^[10]);通过累加曲线下梯形面积的方法计算脑脊液浓度曲线下面积。

2 结果

2.1 患者基本情况 2012 年 2—6 月,常规给药组共收集患者 15 例,其中男性 9 例、女性 6 例,年龄 30~65 岁,平均年龄(49 ± 11)岁,体重 53~95 kg,平均体重(71.3 ± 13.6)kg;其中胶质瘤 7 例,脑膜瘤 4 例,中枢神经细胞瘤、鞍区血管外皮细胞瘤、血肿清除术和垂体瘤术后血肿清除术各 1 例。2012 年 7—9 月,持续给药组共收集患者 11 例,其中男性 5 例、女性 6 例,年龄 18~65 岁,平均年龄(51

± 15)岁,体重 49~73 kg,平均体重(63.2 ± 7.2)kg;其中胶质瘤 5 例,脑膜瘤 2 例,动静脉畸形、桥小脑角区(CPA)神经鞘瘤、颈静脉孔神经鞘瘤和 CPA 表皮样囊肿各 1 例。所有患者均于术后 12 h 内开始用药。患者基本情况见表 1。

2.2 标准曲线 脑脊液替考拉宁浓度工作标准曲线: $Y = -9.75776e^{-0.005} + 0.00761238X$, 相关系数 $R = 0.9990$ 。依据标准曲线计算患者各时间点脑脊液中替考拉宁浓度,结果见表 2。常规给药组脑脊液替考拉宁浓度泵入后即刻浓度为(0.004 ± 0.0123)mg/L,泵入后 1 h 达峰值(0.712 ± 1.028)mg/L,后逐渐下降,泵入后 12、18、24 h 分别为(0.254 ± 0.222)、(0.173 ± 0.152)、(0.355 ± 0.207)mg/L。持续给药组脑脊液替考拉宁泵入后即刻浓度为(0.017 ± 0.020)mg/L,4 h 后达峰值(0.587 ± 0.255)mg/L,泵入后 6、12、18、24 h 分别为(0.429 ± 0.416)、(0.325 ± 0.254)、(0.476 ± 0.686)、(0.318 ± 0.464)mg/L,6 h 后药物浓度相对稳定,介于(0.318 ± 0.464)~(0.476 ± 0.686)mg/L。

表 1 两组患者基本情况

Table 1 Characteristics of two groups of patients

组别	病例编号	性别	年龄(岁)	体重(kg)	诊断	引流管位置
常规给药组	1	男	30	71	双侧脑室中枢神经细胞瘤	脑室
	2	女	30	55	鞍区血管外皮细胞瘤	术区
	3	女	33	88	左三角区脑膜瘤	脑室
	4	男	54	95	左额胶质瘤	术区
	5	女	54	75	脑内血肿	脑室
	6	男	51	70	左颞胶质瘤	术区
	7	男	65	88	右颞极、蝶骨平台脑膜瘤	术区
	8	男	42	73	右颞顶枕复发星形细胞瘤	脑室
	9	女	45	75	额底胶质瘤	术区
	10	男	57	57	左颞星形细胞瘤	术区
	11	男	55	60	垂体瘤术后脑内血肿	术区
	12	男	55	85	左顶、三角区、额脑膜瘤	脑室
	13	男	52	70	左额颞胶质瘤	术区
	14	女	60	53	鞍结节脑膜瘤	术区
	15	女	56	54	左脑室胶质瘤	脑室
持续给药组	1	女	43	67	右 CPA 表皮样囊肿	术区
	2	男	65	63	颈静脉孔神经鞘瘤	术区
	3	女	65	65	双额脑膜瘤	术区
	4	女	54	49	岩斜脑膜瘤	术区
	5	女	61	54	左岛叶胶质瘤	脑室
	6	女	59	73	左额镰旁胶质瘤	术区
	7	女	50	65	脑干胶质瘤	术区
	8	男	65	70	左额胶质瘤	术区
	9	男	50	57	左额动静脉畸形	术区
	10	男	18	69	右额胶质瘤	术区
	11	男	30	64	左 CPA 神经鞘瘤	术区

2.3 患者脑脊液替考拉宁浓度-时间曲线 常规给药组、持续给药组的 AUC_{0-24h} 分别为 5.590、9.082 mg/L·h。两组患者仅峰值附近区域替考拉宁浓度达到 CNS MIC_{50} ，但其浓度高于 CNS MIC_{50}

的时间占整个给药时间的比例远小于 50%。见图 1。两组患者脑脊液替考拉宁浓度均未能达到金黄色葡萄球菌 MIC_{50} 。

表 2 两组患者各时间点脑脊液替考拉宁浓度(mg/L)

Table 2 Teicoplanin concentrations in CSF of two groups of patients at different time points(mg/L)

时间(h)	常规给药组			持续给药组		
	例数	$\bar{x} \pm s$	Range	例数	$\bar{x} \pm s$	Range
0	9	0.004 ± 0.013	0.000~0.004	4	0.017 ± 0.020	0.000~0.037
0.5	4	0.070 ± 0.036	0.031~0.113	5	0.065 ± 0.049	0.024~0.141
1	6	0.712 ± 1.028	0.034~3.080	3	0.060 ± 0.063	0.021~0.133
2	10	0.341 ± 0.447	0.028~1.511	7	0.230 ± 0.183	0.040~0.512
4	9	0.330 ± 0.365	0.038~3.091	5	0.587 ± 0.255	0.276~0.850
6	7	0.182 ± 0.130	0.040~0.397	3	0.429 ± 0.416	0.025~0.856
12	11	0.254 ± 0.222	0.037~0.745	6	0.325 ± 0.254	0.097~0.761
18	3	0.173 ± 0.152	0.051~0.343	3	0.476 ± 0.686	0.057~1.268
24	6	0.355 ± 0.207	0.134~0.665	3	0.318 ± 0.464	0.046~0.853

Range: 表示最小至最大的测量值

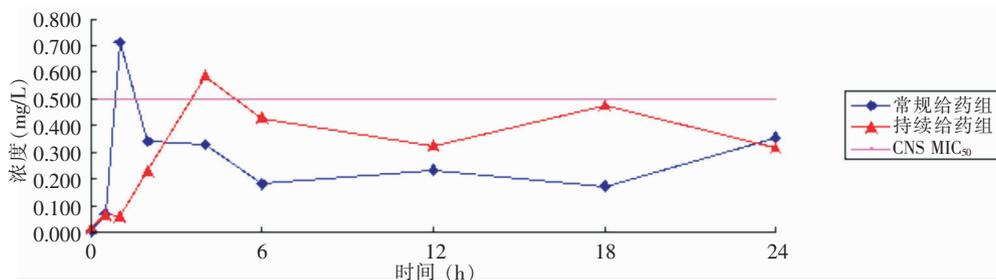


图 1 脑脊液中替考拉宁浓度-时间曲线

Figure 1 Concentration-time curve of teicoplanin concentration in CSF

3 讨论

由于脑脊液标本储存时间不能过长,且较难收集,检测标本例数较少。因此未能发现药物浓度数值波动与患者年龄、体重、病灶和手术特点、脑脊液引流方式、入组开始用药时间等因素的明确关系。同时,由于治疗需要,给药后引流管并未关闭,入组患者的引流量各不相同,影响脑脊液中的药物浓度。加上标本采集时间误差,标本储存时间不同等,导致本组数据标准差较大。参考既往研究数据^[11],显示此类研究数据标准差均较大。由于影响因素众多,加上脑脊液内药物浓度受血-脑屏障的破坏程度不同,数据变异大是普遍现象。

检测结果显示,神经外科术后患者脑脊液中的替考拉宁浓度符合文献报道的 $< 1 \text{ mg/L}$ ^[12-14],未能提示颅内病变及神经外科手术术后,患者脑脊液替

考拉宁浓度升高;个别患者脑脊液替考拉宁浓度较高(常规组 5 号最高浓度达 3.080 mg/L),个别患者未检出,考虑与个体差异、肿瘤的大小、位置、脑脊液引流量等有关,也可能与术后激素、甘露醇等的使用有关,上述差异也可能真实地反映了脑脊液中替考拉宁浓度,所以研究结果中未剔除变异较大的极值。

对比两组患者脑脊液药物浓度,发现 24 h 内持续给药组患者药物浓度基本高于常规给药组,同时计算两组 AUC_{0-24h} 发现,持续给药组 AUC_{0-24h} 为 9.082 mg/L·h,高于常规给药组(5.590 mg/L·h)近 1 倍,提示持续给药会增加脑脊液药物浓度。结合既往实验^[11]结果,考虑浓度的升高与血药浓度的升高有关。目前,替考拉宁透过血脑屏障的机制还不清楚,可以推测脑内外药物浓度差的提高,有利于脑内药物浓度的增加。为达到有效的脑脊液药物浓度,可考虑增加替考拉宁的给药剂量。文献^[15-16]报道,日剂量可用至 1 200 mg,未见明显不良反应,其

中 Cruciani 等^[16]报道了 1 例分流术后感染患者,采用替考拉宁治疗 1 200 mg/d,测得脑脊液替考拉宁浓度达 1.5~2 mg/L,故可尝试进一步加大药物剂量,以增加脑脊液中药物浓度。增大剂量可能导致患者不良反应增加,以及经济负担加重,可考虑通过特殊给药途径,如脑室给药、鞘内注射等提高脑脊液内药物浓度,改善疗效^[16-17],但其利弊有待进一步研究证实。

本组研究结果提示,持续输注替考拉宁后,患者脑脊液药物浓度较常规给药组有所增加,但仍未能达所要求的 MIC,结合既往文献^[16]结果,提高替考拉宁使用剂量有利于脑内药物浓度的增加,因而可考虑适当增加剂量或者直接采用局部给药的方式,以达到临床治疗目的。

[参 考 文 献]

- [1] 荆楠,唐明忠,刘志忠,等. 神经外科术后颅内感染脑脊液病原菌分布和耐药性分析[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(7): 1272-1274.
- [2] 徐明,石广志,唐明忠,等. 1997~2010 年某院神经外科患者脑脊液分离菌及其耐药性研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2012, 6(3): 202-208.
- [3] Kim KS, Hang JH, Bayer AS. Efficacy of teicoplanin in experimental group B streptococcal bacteremia and meningitis [J]. Chemotherapy, 1987, 33(3): 177-182.
- [4] Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin[J]. Clin Pharmacokinet, 1990, 18(3): 184-209.
- [5] Kreméry V Jr. Teicoplanin plus ceftazidime in the treatment of bacterial meningitis—a case report[J]. Infection, 1991, 19(4): 255.
- [6] Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, et al. Meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): review of 10 cases[J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 25(5): 414-418.
- [7] Wang JF, Wang Q, Zhao LH, et al. Blood-brain barrier penetration of cefepime after neurosurgery[J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(13): 1176-1178.
- [8] Sharma V, Jindal N. In vitro activity of vancomycin and teicoplanin against coagulase negative staphylococci[J]. Oman Med J, 2011, 26(3): 186-188.
- [9] Caiaffa Filho HH, Lima Mde P, Sinto SI, et al. Teicoplanin and vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci[J]. Rev Assoc Med Bras, 1994, 40(2): 77-80.
- [10] Tascini C, Flammini S, Leonildi A, et al. Comparison of teicoplanin and vancomycin in vitro activity on clinical isolates of *Staphylococcus aureus*[J]. J Chemother, 2012, 24(4): 187-190.
- [11] 武元星,陈光强,王强,等. 神经外科术后静脉输注万古霉素时血清和脑脊液药物浓度变化[J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27(1): 73-76.
- [12] Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin[J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 39(3): 167-183.
- [13] Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin[J]. Clin Pharmacokinet, 1990, 18(3): 184-209.
- [14] Stahl JP, Croize J, Wolff M, et al. Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis[J]. J Antimicrob Chemother, 1987, 20(1): 141-142.
- [15] Seki M, Yabuno K, Miyawaki K, et al. Loading regimen required to rapidly achieve therapeutic trough plasma concentration of teicoplanin and evaluation of clinical features[J]. Clin Pharmacol, 2012, 4: 71-75.
- [16] Cruciani M, Navarra A, Di Perri G, et al. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infection[J]. Clin Infect Dis, 1992, 15(2): 285-289.
- [17] 胡述平,薛南平,晏怡. 鞘内注射替考拉宁治疗革兰阳性球菌颅内感染[J]. 重庆医学, 2009, 38(19): 2486-2487.

(本文编辑:左双燕)