

严重烧伤患者应用万古霉素后痂下水肿液的药代动力学变化

杨荣华 荣新洲 张涛 华荣



【摘要】 目的 了解严重烧伤患者伤后早期应用万古霉素后痂下水肿液的药代动力学变化。
方法 选择 10 例严重烧伤患者,入院后 1~2 h 开始静脉滴注万古霉素 500 mg,60 min 匀速滴完。于给药后 1、2、4、8、24、48、96、144、192、240 h 各取痂下水肿液 0.5 ml,用荧光偏振免疫法测定万古霉素浓度,采用 3P97 实用药代动力学计算程序处理药物浓度数据,拟合药代动力学模型并计算参数。
结果 患者痂下水肿液万古霉素浓度-时间数据以二房室模型拟合为最佳,主要药代动力学参数:分布相半衰期(3.7±2.6)h、消除相半衰期(92±12)h、表观分布容积(26±6)L、曲线下面积(1279±256) μg·h·ml⁻¹、总体清除率(0.40±0.08)L/h。
结论 严重烧伤患者伤后早期使用万古霉素后,该药能较长时间滞留在第三间隙,其抗菌浓度可维持 24 h 以上,有利于防止创面侵袭性感染。

【关键词】 烧伤; 万古霉素; 药代动力学; 痂下水肿液

Changes in pharmacokinetic parameters of vancomycin in the subeschar tissue fluid in patients with severe burns YANG Rong-hua, RONG Xin-zhou, ZHANG Tao, HUA Rong. Department of Burns, the First Municipal Hospital of Guangzhou, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, P. R. China
 Corresponding author: RONG Xin-zhou, Email: xinzhou@yahoo.com.cn, Tel: 020-81048263

【Abstract】 Objective To investigate the changes in pharmacokinetic parameters of vancomycin in the subeschar tissue fluid (STF) at early post-burn stage in patients with severe burns. **Methods** Ten patients with severe burns were enrolled in the study and received intravenous injection of 500 mg vancomycin at an even rate within 60 mins 1 to 2 hours after admission. A total of 0.5 ml STF was collected each time and the concentration of vancomycin in the STF was determined by fluorescence polarization immunoassay (FPIA) method at 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 144, 192, 240 post-burn hours (PBH). Pharmacokinetic parameters of vancomycin were produced by program 3P97 and statistically analyzed by program package SPSS10.0. **Results** The STF concentration-time curves of vancomycin were best fit in two compartment model. Pharmacokinetic parameters of vancomycin in the STF were: $t_{1/2\alpha} = (3.7 \pm 2.6) h$, $t_{1/2\beta} = (92 \pm 12) h$, $V_c = (26 \pm 6) L$, $AUC = (1279 \pm 256) \mu g \cdot h \cdot ml^{-1}$, $CL_s = (0.40 \pm 0.08) L/h$. **Conclusion** When vancomycin is used early after severe burns, the drug can be retained in the third space, and the concentration of the drug can be maintained for over 24hrs, and it is beneficial to form an antibiotic barrier around the wound to prevent an invasive bacterial infection to the burn wound.

【Key words】 Burns; Vancomycin; Pharmacokinetics; Subeschar tissue fluid

严重烧伤后全身微血管通透性增大,大量体液渗出创面和聚积在第三间隙,其中积累在深筋膜浅层的部分液体即为痂下水肿液。有研究表明,烧伤后早期所使用的抗生素可渗至痂下组织并滞留在此间隙,形成有效的抗生素屏障,防止创面侵袭性感染^[1]。万古霉素属于三环糖肽类抗生素,主要通过破坏细菌细胞壁肽聚糖的合成发挥杀菌效应,对目前医院感染的主要病原菌,如甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌、甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌具有强大的抗菌活性^[2,3]。笔者观察万古霉素在烧伤患

者伤后早期痂下水肿液中的药代动力学变化,旨在了解该药在痂下水肿液中的半衰期和滞留情况。

1 资料与方法

1.1 主要材料

注射用盐酸万古霉素由美国礼来(亚洲)公司提供,商品名稳可信(Vancocin® CP),批号为 6MZ13M。TDx 免疫分析仪、TDx 万古霉素试剂盒、万古霉素校正曲线试剂盒(校正曲线范围 0~100 mg/L、最低检测浓度 1 mg/L)和万古霉素质控试剂盒以及其他相关试剂均为美国 Abbott 公司生产。用万古霉素校正曲线试剂盒绘制校正曲线,对其质控试剂盒作方法精确性和准确性测定,结果合格,日内相对标准 ≤6.86%,日间相对标准 ≤7.10%,方

基金项目:广州市科技计划项目(2003Z3-E0371)
 作者单位:510180 广州医学院附属广州市第一人民医院烧伤科
 通讯作者:荣新洲,Email: xinzhou@yahoo.com.cn, 电话:020-

很容易侵袭至深层组织导致创面感染,进而发展成全身感染。所以严重烧伤后迫切需要重建皮肤屏障,早期行切削痂植皮术为较理想的手段。但严重烧伤后早期是病理生理变化最急剧、免疫功能紊乱最明显、易感性最高的阶段,在尚未行手术重建皮肤屏障前,建立一道抗生素屏障以预防创面侵袭性感染无疑具有重要意义。

烧伤后机体组织的微血管通透性增加,大量血液流向创周或第三间隙,造成低血容量性休克。为防止体液大量丢失引起并发症,临床上常采用补液复苏治疗,但这会使更多的体液渗入第三间隙,形成暂时性的病理生理性水肿无效腔,以痂下深筋膜浅层之间的聚积最为明显,国外称之为痂下组织液(subeschar tissue fluid),通常能维持 1~2 周^[4]。早期所使用的抗生素可渗至痂下水肿液,抗生素在此间隙中的代谢情况值得探讨。

本研究结果表明,万古霉素在烧伤患者痂下水肿液中的消除相半衰期($t_{1/2\beta}$)为(92 ± 12)h,比文献报道的健康受试者血浆中的半衰期 2.98~4.29 h^[5]明显延长,约为其 18.6~34.9 倍,总体清除率(CLs)较正常值 2.23 L/h 明显减少,曲线下面积远高于正常值 $85 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。导致该结果的原因可能是:万古霉素主要通过肾脏代谢,且不易自然降解,严重烧伤患者早期使用万古霉素后,该药渗入痂下水肿液,所在的第三间隙为一相对密闭的空间,万古霉素在其中无法有效通过肾脏代谢,遂形成滞留,致使 CLs 减少、 $t_{1/2\beta}$ 延长。

严重烧伤后早期所使用的万古霉素在痂下水肿液中可长时间保持较高浓度。据报道,万古霉素对大多数菌株的最低抑菌浓度 $\leq 5 \text{ mg/L}$ ^[6,7]。本组患者在静脉给予万古霉素 500 mg 后 24 h,痂下水肿液的药物浓度为(7.9 ± 0.9)mg/L,仍超过多数烧伤临床分离菌的最低抑菌浓度,其抗菌浓度可维持 24 h 以上。如能根据病情需要,早期、短程、足量应用万古霉素,可在创周形成一道有效的抗生素屏障,有利于防止烧伤创面侵袭性感染。

参考文献

- [1] Rong XZ, Zhang WZ, Ren JL, et al. A clinical observation of early short-term use of potent antibiotics in severely burned patients. *J Med Coll PLA*, 2001, 16(4): 252-254.
- [2] Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 Suppl 1: S51-57.
- [3] 徐盈斌, 利天增, 祁少海, 等. 1993~1999 年烧伤科细菌学调查及耐药性分析. *中华烧伤杂志*, 2002, 18(3): 159-162.
- [4] 荣新洲, 贝春花, 黄晓桦, 等. 严重烧伤后亚胺培南在第三间隙代谢与滞留的临床评估. *中华烧伤杂志*, 2003, 19(2): 75-77.
- [5] Polard E, Le Bouquin V, Le Corre P, et al. Non-steady state and steady state PKs bayesian forecasting and vancomycin pharmacokinetics in ICU adult patients. *Ther Drug Monit*, 1999, 21(4): 395-403.
- [6] American Medical Association. *Durg Evaluation* (临床药物大典). 王贤才, 译. 青岛: 青岛出版社, 1994.
- [7] 徐修礼, 樊新, 孙怡群, 等. 抗菌药物联用对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌体外抗菌活性研究. *中国抗生素杂志*, 2004, 29(11): 660-661.

(收稿日期: 2006-09-11)

(本文编辑: 罗勤)

· 消息 ·

中华医学会杂志社关于论文二次发表的声明

某些由政府机构和专业组织制定的指南以及作者用其他语言发表的科研成果,需要让更多的读者了解。根据国际惯例(参考《向生物医学期刊投稿的统一要求》)和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。作者需向二次发表的期刊提供首次发表该论文期刊的同意书,论文首次发表的时间和论文复印件、单行本或原稿。
2. 尊重首次发表的权益,二次发表至少在首次发表 1 周之后。
3. 二次发表的论文应面向不同的读者,节选或摘要刊登。
4. 二次发表的论文必须完全忠实原文,真实反映原有的资料及观点,作者的顺序不能改动。
5. 论文二次发表的文题中应标出是某篇文章的二次发表(全文、节选、全译或节译)。
6. 二次发表的文题页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》,2006,45(1):21-24”;英文为“This article is based on a study first reported in *Chin J Intern Med*, 2006, 45(1): 21-24”。

7. 美国国立医学图书馆不提倡翻译文章二次发表,如果文章首次发表在 MEDLINE 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。

中华医学会杂志社

2007 年 1 月修订