

肺、食管手术预防性使用头孢曲松血药浓度的研究

蒋雷¹ 石应康² 高文¹ 童稳圆¹ 陈晓峰¹ 黄英² 梁茂植² 赵雍凡²

(1 上海市肺科医院胸外科, 上海 200433;

2 四川大学华西医院, 成都 610041)

摘要: 通过监测分析肺、食管手术病人手术日头孢曲松血液浓度变化规律, 指导临床制定合理的预防性应用抗生素方案。179 例肺、食管择期手术病人, 麻醉诱导时, 静脉注射头孢曲松 1g。在给药后 8h 和 24h, 采用高效液相色谱法, 测定血浆头孢曲松浓度。分析血药浓度的影响因素, 以及与术后感染的关系。给药后 8h 和 24h 的平均血浆头孢曲松浓度分别是 (24.11 ± 13.17) 和 $(7.25 \pm 4.33) \mu\text{g/ml}$ 。体重、年龄、术中失血量, 分别与血药浓度无显著关系 ($P > 0.05$)。感染组病人 ($n=12$) 的血药浓度与非感染组 ($n=167$) 没有显著性差别 ($P > 0.05$)。因此, 麻醉诱导时静脉注射头孢曲松 1g, 整个肺、食管手术过程可以维持充足的血药浓度 ($\geq \text{MIC}_{90}$), 并且持续到给药后 24h。当达到一定的血浆抗生素浓度后, 增加预防用药剂量, 可能不会使术后感染率更低。

关键词: 头孢曲松; 高效液相色谱法; 肺切除术; 食管切除术

中图分类号: R969 **文献标识码:** A

手术后感染是普胸外科手术常见的并发症。围手术期应用抗生素已被证实能够减少普胸外科手术后感 染。针对普胸外科手术切口感染, 预防性使用抗生素可以使感染发生率降低 1%~5%, 最多降低 18%^[1]。手术本身为内源性、外源性细菌入侵创造了良好的条件, 自然成为抗生素预防术后感染的关键环节。确定合理抗生素方案, 对于保证术中维持有效的抗生素浓度至关重要。本研究通过监测血药浓度的变化, 分析血药浓度的影响因素, 以及与术后感染的联系, 确定合理的用药剂量和间隔时间, 从而为肺、食管手术制定经济有效的预防性抗生素方案提供依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

研究对象 1998 年 10 月~2000 年 9 月, 胸外科 191 例肺脏和食管择期手术病人。纳入标准: 年龄 25~75 岁, 术前未发现感染, 对头孢菌素不过敏; 排除标准: 术中发现化脓病灶, 再次开胸手术, 术后支气管胸膜瘘或食管吻合口瘘。12 例退出。纳入的 179 例肺、食管手术病人, 男性 155 例, 女性 24 例。平均年龄 (56.37 ± 10.65) 岁, 最小 25 岁, 最大 74 岁。平均体重 (56.95 ± 8.45) kg, 最轻 45kg, 最重 00086kg。食管手术病人 114 例: 食管上段癌 10 例, 食管中、下段癌 94 例, 贲门癌 8 例, 食管良性肿瘤 2 例; 肺脏手术病人 65 例: 肺癌

54 例, 肺部良性肿瘤 11 例。手术类型: 经左胸切口食管癌及贲门癌切除术 102 例, 经右胸、腹切口食管癌切除术 4 例, 经颈、胸、腹三切口食管癌切除术 4 例, 食管平滑肌瘤剥除术 2 例, 肺叶切除术 44 例, 袖式肺叶切除术 6 例, 肺叶+肺段切除术 4 例, 肺段切除术 9 例, 剖胸探查术 4 例。平均手术时间是 (202.37 ± 61.92) min, 最短 60min, 最长 370min。平均术中失血量 $D(329.99 \pm 193.00)$ ml, 最多 1200ml, 最少 80ml。

手术日预防性抗生素给药方案 麻醉诱导时, 头孢曲松(商品名: 罗氏芬, 批号 B6015、6005、362、338、134、186、222、244、284、805) 1g iv, 以后 24h 内不使用抗生素。给药后 8h(一个半衰期)^[2] 和 24h, 各采静脉血 2ml 送检。术后感染参照美国疾病控制中心(the Centers for Disease Control, CDC) 医院感染诊断标准。

1.2 血浆头孢曲松浓度测定法—高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC)^[3]

高效液相色谱法评价指标 线性浓度范围 0.2~80 $\mu\text{g/ml}$, 最低检测浓度 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 沉淀蛋白回收率 91.6%~94.4%, 加样回收率 101.5%~103.2%, 日内 RSD 1.09%~2.65%, 日间 RSD 4.42%~5.13%。

1.3 统计学处理

研究资料由 SPSS8.0 统计软件处理。采用 ANOVA 检验和 *t* 检验统计组间血药浓度的差异。数

收稿日期: 2002-11-25

基金项目: 本课题受四川省卫生厅科学研究资金(F981049)资助。

作者简介: 蒋雷, 男, 生于 1973 年, 博士, 主治医师。

据用均数±标准差表示。

2 结果

2.1 血浆头孢曲松浓度

静脉注射头孢曲松 1g 后 8h, 血药浓度为(24.11±13.17)μg/ml, 最大值为 68.52μg/ml, 最小值 4.06μg/ml。给药后 24h 为(7.25±4.33)μg/ml, 最大值 24.89μg/ml, 最小值 0.91μg/ml。

2.2 血浆头孢曲松浓度的影响因素

对影响血药浓度的因素(年龄、体重、术中失血量)分别进行分组比较, 组间血药浓度均无显著性差异($P > 0.05$, 表 1~3)。

2.3 术后感染与血浆头孢曲松浓度的关系

179 例肺、食管手术病人中有 12 例发生术后感染: 肺部感染 8 例, 伤口感染 2 例, 肺部和伤口联合感染 1 例, 肺部、伤口和胸腔联合感染 1 例。给药后 8h, 感染病人的血药浓度为(27.40±11.77)μg/ml, 非感染病人为(23.87±13.27)μg/ml, 两者之间没有显著性差别($P > 0.05$)。给药后 24h, 感染病人和非感染病

人分别为(6.89±2.34)和(7.28±4.44)μg/ml, 也没有显著性差别($P > 0.05$)。

肺部感染病人给药后 8h 和 24h 的血药浓度分别是:(30.58±12.54)和(6.36±2.08)μg/ml, 与非感染病人没有显著性差别($P > 0.05$)。伤口感染病人的血药浓度分别是:(24.26±12.66)和(7.69±4.88)μg/ml, 与非感染病人也没有显著性差别($P > 0.05$)。

3 讨论

抗生素对术后感染的预防价值不容置疑, 手术前预防性使用抗生素可以使清洁切口、可能污染切口、污染切口的感染率, 分别从 5.1%、10.1%、21.9%, 降至 0.8%、1.3%、10.2%。正确地应用预防性抗生素, 不仅可提高疗效, 而且可减少术后感染及病死率, 缩短住院天数, 节约大量医疗费用, 具有极大的临床意义和经济价值。预防性抗生素提倡麻醉诱导时, 静脉注射给药, 保证整个手术过程一直维持有效的组织药物浓度。本研究选择第三代头孢菌素头孢曲松, 作为肺、食管手术的预防性抗生素。头孢曲松的一个特点是半衰期长, 约 8h。我们通过头孢曲松的药物浓度监测和分析, 观察手术日单剂头孢曲松方案预防肺、食管手术后感染的效果, 为肺、食管手术经济有效地使用预防性抗生素提供科学依据。

肺、食管手术病人静脉注射头孢曲松 1g 后 8h, 平均血浆头孢曲松浓度(24.11±13.17)μg/ml, 远高于 4μg/ml (MIC_{90})^[4,5]; 24h 的血药浓度(7.25±4.33)μg/ml, 仍然接近 MIC_{90} 二倍。根据抗菌特点, 头孢曲松抗菌效能表现出时间依赖性^[6]。所以整个手术过程能否一直维持有效的药物浓度($\geq 4\mu\text{g/ml}$, MIC_{90}), 直接影响预防术后感染的效果。研究表明, 术前静脉注射头孢曲松 1g 预防肺、食管手术后感染, 能够保证整个手术过程, 仍至手术日维持足够的血液药物浓度。

预防性抗生素在机体血液组织中的浓度, 受到诸多因素的影响, 涉及药物在机体内转运、分布及代谢变化。就药物的生物转化而言, 参与药物代谢的酶系统的个体差异很大, 除先天遗传性的差异外, 生理因素如年龄、营养状况、激素功能、应激反应及疾病都能影响酶的活性, 所以头孢曲松血液浓度的消长是多因素综合作用的结果。我们分析了体重、年龄、术中失血量和血药浓度的关系。在研究的肺、食管手术病人中, 上述因素对浓度的影响不大。Klekamp^[7]报道, 术中大失血不会导致血浆万古霉素浓度下降, 不需要再次给药。因此, 手术日单剂(1g)头孢曲松可以使大多数肺、食管病人的血药浓度一直维持抑菌浓度, 保证预防的效果。

本研究试图从血药浓度的角度, 探讨肺、食管手术

表 1 血药浓度与年龄的关系

时间(h)	年龄(岁)	例数	血药浓度(μg/ml)	P 值
8	25~39	12	25.84±13.68	>0.05
	40~59	103	22.83±12.30	
	60~75	64	25.84±13.99	
24	25~39	12	5.91±3.11	>0.05
	40~59	103	7.03±4.21	
	60~75	64	7.86±4.87	

表 2 血药浓度与体重的关系

时间(h)	体重(kg)	例数	血药浓度(μg/ml)	P 值
8	45~49	52	24.82±13.52	>0.05
	50~69	115	24.10±13.01	
	70~90	12	20.48±11.66	
24	45~49	52	7.21±4.90	>0.05
	50~69	115	7.15±4.20	
	70~90	12	8.39±5.32	

表 3 血药浓度与术中失血量的关系

时间(h)	术中失血量(ml)	例数	血药浓度(μg/ml)	P 值
8	80~299	121	24.50±13.56	>0.05
	300~599	45	22.58±11.36	
	600~1200	13	25.77±14.34	
24	80~299	121	7.72±4.69	>0.05
	300~599	45	6.53±3.66	
	600~1200	13	5.36±3.55	

感染的相关因素,指导临床充分利用抗生素之盾,来保护病人免遭术后感染的困扰。比较给药后 8h 和 24h 两个时点,感染病人与非感染病人的血药浓度都没有显著性差别($P>0.05$),说明这些术后感染的原因并不是抗生素浓度过低所致,加大预防性抗生素剂量,可能无助于进一步降低肺、食管手术后感染。因为以预防为目的的抗生素与以治疗为目的的抗生素在使用上是有区别。感染时抗生素的作用是协助机体杀灭并清除体内不断增殖的细菌,加大用药剂量,可以提高抗感染的效果。在不伴有感染的手术病人,抗生素只用来抵御由于创口暴露于空气中以及空腔脏器的污染中或气管插管、导尿管等器械可能带人体内的少量细菌。这些细菌尚未在机体内定植,易于被机体清除,维持 $>MIC_{90}$ 的抑菌浓度,就能起到预防作用。所以预防用抗生素的剂量应有别于抗感染时的剂量。本着预防感染的关键在于整个手术过程处于超过最低抑菌浓度抗生素的保护的用药原则,合理制定抗生素方案,既能减少药物的不良反应,又能降低药品费用,节省宝贵的医药资源。

参 考 文 献

- [1] 赵凤瑞主译. 普通胸部外科学[M]. 沈阳:辽宁教育出版社,1999:66
- [2] Martin C, Ragni J, Lokiec F, *et al.* Pharmacokinetics and tissue penetration of a single dose of ceftriaxone (1,000 milligrams intravenously) for antibiotic prophylaxis in thoracic surgery [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,1992, 36:2804
- [3] Huang Y, Liang M Z, Yu Q, *et al.* Determination of ceftriaxone concentration in plasma by HPLC and application to thoracic surgical patients [J]. *Chin J Antibiot*,2000, 25:109
- [4] Martin C, Viviani X, Alaya M, *et al.* Penetration of ceftriaxone (1 or 2 grams intravenously) into mediastinal and cardiac tissue in humans [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,1996,40:812
- [5] Zhang H L, Lu Y, Qiu Y Q, *et al.* Clinical study of domestic ceftriaxone [J]. *Chin J Antibiot*,1991,16:121
- [6] Lutsar I, Ahmed A, Friedland I R, *et al.* Pharmacodynamics and bactericidal activity of ceftriaxone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,1997,41:2414
- [7] Klekamp J W, Dipersio D, Haas D W. No influence of large volume blood loss on serum vancomycin concentrations during orthopedic procedures [J]. *Acta Orthop Scand*,1999,70:47

Studies of prophylactic ceftriaxone plasma concentrations in pulmonary and esophageal surgery

Jiang Lei¹, Shi Ying-kang², Gao Wen¹, Tong Wen-pu¹, Chen Xiao-feng¹,
Huang Ying², Liang Mao-zhi² and Zhao Yong-fan²

(1 Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433;
2 Huaxi Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041)

ABSTRACT To study prophylactic ceftriaxone concentrations in plasma on the operating day, and determine the appropriate regimen of prophylactic antibiotics in pulmonary and esophageal surgery. 179 patients were given 1g of ceftriaxone intravenously at induction of anesthesia. Blood samples were collected 8 and 24 hours after injection. Ceftriaxone concentrations in plasma were assayed by high-performance liquid chromatography (HPLC). Factors related to concentrations and the relationship between concentrations and postoperative infections were analysed. Ceftriaxone levels in plasma 8 and 24 hours after administration were (24.11 ± 13.17) and $(7.25 \pm 4.33) \mu\text{g/ml}$, respectively. Weights, ages of patients and volumes of intraoperative blood loss had no effects on concentrations, respectively ($P>0.05$). No significant differences in ceftriaxone concentrations were observed between patients with and without postoperative infections ($P>0.05$). Single-dose ceftriaxone (1g) was administered intravenously at induction of anesthesia, the antibiotic could maintain adequate concentrations ($\geq MIC_{90}$) during operations and for as long as 24 hours after administration. Once the antibiotic concentrations were adequate, there were no relationship between postoperative infections and antibiotic concentrations.

KEY WORDS Ceftriaxone; HPLC; Pneumonectomy; Esophagectomy