

## · 实验研究 ·

## 头孢呋辛静脉注射后在兔眼内组织的分布

宫瑞中<sup>1</sup> 王丽<sup>1</sup> 王琛<sup>1</sup> 周迎霞<sup>1</sup> 李翠红<sup>1</sup> 张琳<sup>1</sup> 刘泽涛<sup>2</sup> 杨丽萍<sup>2</sup><sup>1</sup>山西省眼科医院药剂科,太原 030002;<sup>2</sup>山西省食品药品检验所,太原 030000

通信作者:王丽,Email:wangli201304@126.com

**【摘要】 目的** 研究头孢呋辛静脉注射后在兔眼内各组织的分布及药代动力学参数。**方法** 选取 6 月龄健康家兔 35 只,按照随机数字表法随机分为 7 个组,每组 5 只。空白对照组不做处理,其余实验兔耳缘静脉注射 40.63 mg/kg 头孢呋辛,分别于注射后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 和 3.0 h 空气栓塞法各处死 1 组家兔,剖取各时间点实验兔眼球,分离眼部各组织,利用高效液相色谱法测定药物质量浓度,采用 DAS 软件进行头孢呋辛在眼部的药代动力学模型拟合。**结果** 给药后房水、虹膜睫状体、玻璃体、视网膜脉络膜、角膜、巩膜组织中头孢呋辛的峰质量浓度 ( $C_{max}$ ) 分别为 ( $11.63 \pm 0.20$ )、( $1.59 \pm 0.05$ )、( $1.51 \pm 0.08$ )、( $0.99 \pm 0.07$ )、( $1.55 \pm 0.08$ ) 和 ( $8.57 \pm 0.17$ )  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,达峰时间 ( $T_{max}$ ) 分别为 1.5、1.0、1.0、0.5、1.0 和 0.5 h,药时曲线下面积 ( $AUC_{0-t}$ ) 分别为 ( $26.60 \pm 0.62$ )、( $6.22 \pm 0.84$ )、( $5.86 \pm 0.16$ )、( $3.75 \pm 0.45$ )、( $5.50 \pm 0.15$ ) 和 ( $26.48 \pm 0.73$ ) ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )。给药后不同时间点晶状体中均未测得头孢呋辛。头孢呋辛药物在眼部代谢动力学均符合二室模型。**结论** 家兔静脉注射头孢呋辛后,头孢呋辛在房水、虹膜睫状体、玻璃体、视网膜脉络膜、角膜、巩膜等组织中均有良好的通透性,在晶状体内无头孢呋辛分布。静脉注射后 0.5~1.5 h 头孢呋辛在眼部各组织中能达到有效浓度。

**【关键词】** 头孢呋辛, 药物代谢动力学; 眼内通透性; 高效液相色谱法**基金项目:** 山西省卫生计生委项目 (2014084)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.006

**Distribution of cefuroxime in ocular tissues of rabbit after intravenous administration**Gong Ruizhong<sup>1</sup>, Wang Li<sup>1</sup>, Wang Chen<sup>1</sup>, Zhou Yingxia<sup>1</sup>, Li Cuihong<sup>1</sup>, Zhang Lin<sup>1</sup>, Liu Zetao<sup>2</sup>, Yang Liping<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Pharmacy, Shanxi Eye Hospital, Taiyuan 030002, China; <sup>2</sup>Shanxi Provincial Institute of Food and Drug Control, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Wang Li, Email:wangli201304@126.com

**[Abstract] Objective** To study the distribution and pharmacokinetics of cefuroxime in rabbit eyes after intravenous administration. **Methods** Thirty-five rabbits were randomly divided into 7 groups by random number table method, with 5 rabbits in each group. The rabbits in blank control group were feed without any treatment, the rest rabbits were injected with 40.63 mg/kg cefuroxime intravenously. The rabbits were sacrificed at 0.5 hour, 1.0 hour, 1.5, 2.0, 2.5 and 3.0 hours after injection, and the eyeballs were immediately dissected. The concentration of drug in different ocular tissues was detected by high performance liquid chromatography, and the pharmacokinetic parameters in eyes were computed by the DAS software. This study was approved by the Experimental Animal Ethics Committee of Shanxi Provincial Eye Hospital (201802b). **Results** The peak concentrations ( $C_{max}$ ) of cefuroxime were ( $11.63 \pm 0.20$ ), ( $1.59 \pm 0.05$ ), ( $1.51 \pm 0.08$ ), ( $0.99 \pm 0.07$ ), ( $1.55 \pm 0.08$ ) and ( $8.57 \pm 0.17$ )  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in aqueous humor, iris-ciliary body, vitreous body, retinal-choroid, cornea and sclera, respectively. The times to peak ( $T_{max}$ ) were 1.5 hours, 1.0, 1.0, 0.5, 1.0 and 0.5 hour in aqueous humor, iris-ciliary body, vitreous body, retinal-choroid, cornea and sclera, respectively. The areas under drug time curve ( $AUC_{0-t}$ ) were ( $26.60 \pm 0.62$ ), ( $6.22 \pm 0.84$ ), ( $5.86 \pm 0.16$ ), ( $3.75 \pm 0.45$ ), ( $5.50 \pm 0.15$ ) and ( $26.48 \pm 0.73$ ) ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) in aqueous humor, iris-ciliary body, vitreous body, retinal-choroid, cornea and sclera, respectively. Cefuroxime was not detected in the lens at different time points after injection. The parameters of pharmacokinetics were fitted to two compartment model. **Conclusions** Cefuroxime shows good penetration in aqueous humor, iris-ciliary body, vitreous body, retinal-choroid, cornea and sclera when administrated by intravenous injection in rabbits and cefuroxime has no distribution in lens. Cefuroxime can reach an effective concentration in ocular tissues 0.5 to 1.5 hours after intravenous injection.

**[Key words]** Cefuroxime/pharmacokinetics; Intraocular penetration; High performance liquid chromatography**Fund program:** Shanxi Province Health and Family Planning Commission Program (2014084)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.006

作为二代头孢类抗菌药物,头孢呋辛可与细菌细胞膜上的青霉素结合蛋白结合,抑制细菌分裂和生长,最终使细菌溶解和死亡<sup>[1]</sup>。头孢呋辛具有广谱抗菌作用,可用于敏感菌感染的治疗,是眼科常见的围手术期预防用药。《抗菌药物临床应用指导原则》指出,头孢呋辛是手术部位感染预防用药有循证医学证据的二代头孢菌素<sup>[2]</sup>。国外有学者曾对头孢呋辛静脉给药后在人房水中的药物浓度进行测定<sup>[3-5]</sup>,但是该药静脉注射后在眼部各个组织的药代动力学研究至今仍未十分清楚。本研究中采用高效液相色谱法测定头孢呋辛静脉注射后不同时间点家兔眼部各组织中的质量浓度及药代动力学参数以推测该药在眼内的通透性,为眼科手术术前预防给药提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 6 月龄清洁级健康日本大耳白兔(北京市昌扬西山养殖场,动物合格证号:11402300013082)35 只,体质量约(3.0±0.2)kg。动物实验设施和环境条件符合中国《实验动物环境及设施》国家标准(GB 14925-2001)及对普通动物实验设施的有关标准,实验动物的使用和饲养符合国家科学技术委员会颁布的《实验动物管理条例》。本研究步骤通过山西省眼科医院实验动物伦理委员会的批准(批文号:201802B)。

**1.1.2 主要试剂及仪器** 头孢呋辛对照品(批号:130493-201105,中国食品药品检定研究院);乙酸钠(批号:20130927,国药集团化学试剂有限公司);冰醋酸(批号:20120422,北京化工厂);乙腈(批号:L-17369,美国 Fisher Scientific 公司);注射用头孢呋辛(规格 0.75 g)(批号:506515,意大利 EssetiFarmaceutici S. r. l 公司);质量分数 0.9%氯化钠注射液(批号:1603160504,石家庄四药有限公司)。LC-20AD 高效液相色谱仪、SPD-M20A 检测器(日本岛津公司);C18 色谱柱(250 mm×4.6 mm×0.45 μm, Phenomenex756010-1)(广州菲罗门科学仪器有限公司);IKA VORTEX2 涡旋振荡器[艾卡(广州)仪器设备有限公司];HC-3018R 高速冷冻离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);全自动固相萃取仪(FOTECTION-06C,厦门睿科仪器有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验动物分组及处理** 35 只家兔按照随机数字表法随机平均分为 7 个组,每组各 5 只,以笼号区分组别,分组中实验兔采用打耳号法进行标记。普通饲料

适应性喂养 1 周后,进入本次实验。空白对照组实验兔不做处理,其余实验兔均耳缘静脉注射 40.63 mg/kg 头孢呋辛,分别于给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 和 3.0 h 各处死 1 组动物。为避免麻醉剂可能对药物代谢动力学结果造成干扰,本研究中采取静脉空气栓塞法处死实验动物。以眼科弯钳剥离眼睑,沿弯钳切断眼运动肌,夹闭并切断入球血管及视神经,减少或避免出血,迅速摘取眼球,用生理盐水反复冲洗,确认无血液残留。取 1 ml 注射器于角膜最高点垂直穿刺采集房水,在平坦部平行眼轴做 4~5 mm 切口,采集玻璃体,剖开眼球,取出角膜、虹膜睫状体、晶状体、视网膜脉络膜、巩膜,剪碎匀浆后,将所有标本置于冰浴中送检。

### 1.2.2 高效液相色谱仪测量各组织中药物浓度

(1)样本处理 分别取组织匀浆 1 ml,置于试管中,依次加 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液(pH 7.4)、二氯甲烷 4 ml,振荡混合 2 min,使用高速冷冻离心机在 4℃条件下 8 000 r/min,离心半径为 8 cm,离心 10 min。取二氯甲烷层 3 ml,置离心管中,40℃水浴下氮气吹干,用 1 ml 混合流动相(流动相 A 和流动相 B 体积比为 80:20)复溶。(2)色谱条件 流动相 A 为 pH 3.4 的醋酸盐缓冲液,流动相 B 为乙腈。洗针液为体积分数 50%的异丙醇水溶液。配制流动相 A:取醋酸钠 0.68 g,冰醋酸 5.8 g,加水稀释至 1 000 ml,用冰醋酸调节 pH 值至 3.4。进样量进样器温度为 40℃20 μl,柱温 30℃,流速为 1 ml/min,洗脱过程流动相 A 和 B 体积比为 80:20,等度洗脱,总洗脱时间为 20 min。选定检测器检测波长为 273 nm。(3)含量测定 取头孢呋辛对照品,加水溶解并稀释制成 1.0 mg/ml 的头孢呋辛标准溶液,精密量取  $5.0 \times 10^{-3}$ 、 $1.0 \times 10^{-2}$ 、 $2.5 \times 10^{-2}$ 、 $5.0 \times 10^{-2}$ 、 $1.0 \times 10^{-1}$ 、 $5.0 \times 10^{-1}$ 、1.0 和 2.5 ml 分别至 10 ml 容量瓶中,加水至刻度。以色谱峰面积(Y)对药物浓度(X)进行回归,绘制标准曲线,线性回归方程为  $Y = 44\,504X + 388.27$ ,头孢呋辛质量浓度线性范围为 0.05~20 μg/ml,相关系数为  $R^2 = 0.9999$ 。根据头孢呋辛的标准曲线计算眼内各组织中头孢呋辛的药物浓度(μg/ml)。

## 2 结果

### 2.1 兔眼各组织液相色谱分析

通过预实验发现头孢呋辛色谱峰与房水、虹膜睫状体、玻璃体、视网膜脉络膜、角膜、巩膜、晶状体等眼部各组织中的其他物质色谱峰均可完全分开,无干扰峰,无拖尾现象,保留时间约为 5.619 min。图 1 为不同房水标本的高效液相色谱图。

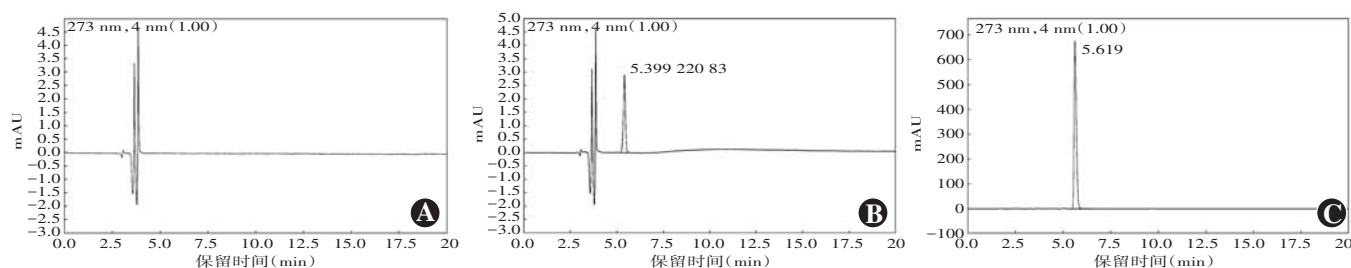


图 1 不同房水标本及头孢呋辛标准品高效液相色谱图 A:空白对照组房水色谱图 B:给药 1 h 组房水色谱图 C:头孢呋辛标准品色谱图

## 2.2 头孢呋辛在眼部各组织中的含量

兔眼各组织不同时间点头孢呋辛质量浓度见表 1。各眼组织以房水和巩膜中药物质量浓度较高,玻璃体、虹膜睫状体、角膜和视网膜脉络膜中药物质量浓度偏低,晶状体中未检测到药物;实验兔巩膜和视网膜脉络膜中的药物质量浓度随着时间的延长逐渐降低,而角膜、虹膜睫状体、玻璃体、房水中的药物质量浓度随着注射后时间的延长先升高后降低。

## 2.3 头孢呋辛在眼部各组织中的药物代谢动力学参数

将所得的药物质量浓度和时间数据经 DAS 2.1 软件自动拟合,结果显示均为二室模型最佳,给药后房水、巩膜、虹膜睫状体、角膜、玻璃体、视网膜脉络膜组织中头孢呋辛的峰质量浓度 ( $C_{max}$ ) 分别为 ( $11.63 \pm 0.20$ )、( $8.57 \pm 0.17$ )、( $1.59 \pm 0.05$ )、( $1.55 \pm 0.08$ )、

表 1 家兔静脉注射头孢呋辛后眼内各组织不同时间点的药物质量浓度 ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

| 眼组织    | 不同时间点头孢呋辛质量浓度   |                 |                  |                  |                 |                 |
|--------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|        | 0.5 h (n=5)     | 1.0 h (n=5)     | 1.5 h (n=5)      | 2.0 h (n=5)      | 2.5 h (n=5)     | 3.0 h (n=5)     |
| 角膜     | $1.12 \pm 0.11$ | $1.55 \pm 0.08$ | $0.64 \pm 0.06$  | $0.39 \pm 0.08$  | $0.23 \pm 0.05$ | $0.15 \pm 0.05$ |
| 房水     | $6.47 \pm 0.07$ | $7.17 \pm 0.24$ | $11.63 \pm 0.20$ | $10.00 \pm 0.13$ | $5.96 \pm 0.37$ | $3.15 \pm 0.37$ |
| 晶状体    | $0.00 \pm 0.00$ | $0.00 \pm 0.00$ | $0.00 \pm 0.00$  | $0.00 \pm 0.00$  | $0.00 \pm 0.00$ | $0.00 \pm 0.00$ |
| 巩膜     | $8.57 \pm 0.17$ | $8.06 \pm 0.16$ | $3.66 \pm 0.24$  | $2.45 \pm 0.24$  | $1.47 \pm 0.19$ | $0.48 \pm 0.14$ |
| 虹膜睫状体  | $1.39 \pm 0.04$ | $1.59 \pm 0.05$ | $0.37 \pm 0.08$  | $0.29 \pm 0.10$  | $0.25 \pm 0.10$ | $0.11 \pm 0.03$ |
| 玻璃体    | $0.67 \pm 0.07$ | $1.51 \pm 0.08$ | $0.76 \pm 0.05$  | $0.35 \pm 0.06$  | $0.05 \pm 0.02$ | $0.01 \pm 0.01$ |
| 视网膜脉络膜 | $0.99 \pm 0.07$ | $0.84 \pm 0.06$ | $0.27 \pm 0.08$  | $0.14 \pm 0.06$  | $0.10 \pm 0.04$ | $0.06 \pm 0.02$ |

( $1.51 \pm 0.08$ ) 和 ( $0.99 \pm 0.07$ )  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 达峰时间 ( $T_{max}$ ) 分别为 1.5、0.5、1.0、1.0、1.0 和 0.5 h, 药时曲线下面积 ( $AUC_{0-1}$ ) 分别为 ( $26.60 \pm 0.62$ )、( $26.48 \pm 0.73$ )、( $6.22 \pm 0.84$ )、( $5.50 \pm 0.15$ )、( $5.86 \pm 0.16$ ) 和 ( $3.75 \pm 0.45$ ) ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )。计算得到的药物代谢动力学参数见表 2。

表 2 家兔静脉注射头孢呋辛后眼部各组织的药物代谢动力学参数比较

| 眼组织    | $\alpha$<br>( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,<br>1/h) | $\beta$<br>( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,<br>1/h) | $t_{1/2\alpha}$<br>( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,<br>h) | $t_{1/2\beta}$<br>( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,<br>h) | 清除率<br>( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,<br>L/h/kg) | $T_{max}$<br>(h) | $C_{max}$<br>( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,<br>$\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | $AUC_{0-1}$<br>( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,<br>$\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) | $K_{12}$<br>( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,<br>1/h) | $K_{21}$<br>( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,<br>1/h) |
|--------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 角膜     | $6.83 \pm 3.20$                                     | $0.93 \pm 0.08$                                    | $0.12 \pm 0.04$                                          | $0.75 \pm 0.07$                                         | $4.38 \pm 0.19$                                   | 1.0              | $1.55 \pm 0.08$                                                           | $5.50 \pm 0.15$                                                                            | $0.08 \pm 0.09$                                     | $1.01 \pm 0.16$                                     |
| 房水     | $0.29 \pm 0.02$                                     | $0.29 \pm 0.02$                                    | $2.39 \pm 0.15$                                          | $2.39 \pm 0.15$                                         | $0.53 \pm 0.02$                                   | 1.5              | $11.63 \pm 0.20$                                                          | $26.60 \pm 0.62$                                                                           | $0.07 \pm 0.12$                                     | $0.29 \pm 0.02$                                     |
| 巩膜     | $11.84 \pm 0.63$                                    | $1.03 \pm 0.07$                                    | $0.06 \pm 0.00$                                          | $0.68 \pm 0.04$                                         | $0.93 \pm 0.03$                                   | 0.5              | $8.57 \pm 0.17$                                                           | $26.48 \pm 0.73$                                                                           | $0.06 \pm 0.12$                                     | $1.03 \pm 0.07$                                     |
| 虹膜睫状体  | $10.02 \pm 1.25$                                    | $0.63 \pm 0.10$                                    | $0.07 \pm 0.01$                                          | $1.12 \pm 0.18$                                         | $3.70 \pm 0.47$                                   | 1.0              | $1.59 \pm 0.05$                                                           | $6.22 \pm 0.84$                                                                            | $0.05 \pm 0.01$                                     | $0.63 \pm 0.10$                                     |
| 玻璃体    | $10.10 \pm 7.41$                                    | $1.56 \pm 0.04$                                    | $0.18 \pm 0.22$                                          | $0.45 \pm 0.01$                                         | $4.07 \pm 0.17$                                   | 1.0              | $1.51 \pm 0.08$                                                           | $5.86 \pm 0.16$                                                                            | $9.61 \pm 8.43$                                     | $10.09 \pm 0.74$                                    |
| 视网膜脉络膜 | $4.20 \pm 0.48$                                     | $0.66 \pm 0.25$                                    | $0.17 \pm 0.02$                                          | $1.20 \pm 0.57$                                         | $6.19 \pm 0.95$                                   | 0.5              | $0.99 \pm 0.07$                                                           | $3.75 \pm 0.45$                                                                            | $0.24 \pm 0.41$                                     | $0.72 \pm 0.29$                                     |

注:  $\alpha$ : 分布速度常数;  $\beta$ : 消除速度常数;  $t_{1/2\alpha}$ : 分布相的生物半衰期;  $t_{1/2\beta}$ : 消除相的生物半衰期;  $T_{max}$ : 达峰时间;  $C_{max}$ : 峰浓度;  $AUC_{0-1}$ : 药时曲线下面积;  $K_{12}$ : 药物从中央室向周边室转运的一级速度常数;  $K_{21}$ : 药物从周边室向中央室转运的一级速度常数

## 3 讨论

静脉注射头孢呋辛后, 巩膜和视网膜脉络膜的  $T_{max}$  均为 0.5 h, 且巩膜和房水中药物质量浓度均在给药后 2.0 h 内远大于角膜、虹膜睫状体、玻璃体和视网膜。视网膜脉络膜中药物质量浓度在给药后 2.0 h

下降为 ( $0.14 \pm 0.06$ )  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 低于大多数眼部常见致病菌的最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC)<sup>[1,6]</sup>, 因此推测玻璃体手术术前预防用药最好控制在 2.0 h 以内。

静脉注射后, 头孢呋辛在眼内的通透性主要取决于血清蛋白结合率和血-眼屏障。头孢呋辛经静脉注

射与血清白蛋白相结合,形成药物-蛋白复合物。头孢呋辛与血清白蛋白的结合率很低,仅为 25%~33%<sup>[1]</sup>,因此大部分游离状态的药物能很快从血液中扩散到人体组织中,发挥抗菌作用。头孢呋辛有较高的脂溶性,静脉注射后,进入血液循环的头孢呋辛较容易通过血-眼屏障进入眼内<sup>[7]</sup>。血-视网膜屏障的完整性是维持视网膜微循环的关键,具有选择通透性,使神经视网膜与血液、视网膜组织液与脉络膜组织液相分离。眼外伤、内眼手术、前房穿刺等情况可导致血-眼屏障破坏,明显增加头孢呋辛的眼内通透性。糖尿病患者属于术中感染的高危人群,病程长的 2 型糖尿病患者或 1 型糖尿病患者大多合并微循环障碍,如糖尿病视网膜病变。对于该类患者,术前给予预防用药,尤其是对于糖尿病视网膜病变进入增生期的患者,血-视网膜屏障的选择通透性会发生改变,影响血-视网膜屏障的完整性,可能会增加视网膜中药物的质量浓度。

因视网膜和脉络膜均有血液供应,静脉注射后头孢呋辛通过血液循环进入视网膜和脉络膜。虹膜和睫状体均为富含毛细血管的组织,可促进药物进入房水。玻璃体、晶状体和角膜是无血管分布的眼内组织,头孢呋辛只能借助房水中药物的扩散作用才能有效进入这些组织。由于晶状体囊膜的屏障作用,使得药物难以进入晶状体,且本实验所取晶状体标本不含囊膜,故本研究未在晶状体中检测到头孢呋辛。角膜由于能借助角巩膜缘毛细血管扩散作用吸收药物,故角膜组织中药物 C<sub>max</sub> 高于晶状体和玻璃体。虹膜睫状体、角膜和视网膜色素上皮细胞的代谢酶种类较为丰富,活性也较强,结合药时曲线推测头孢呋辛在上述 3 种眼部组织中半衰期较短。

研究发现,静脉注射头孢呋辛后药物在眼部各个组织(除晶状体外)中的质量浓度均远大于体外实验大多数微生物对头孢呋辛的 MIC<sup>[1,6]</sup>。例如金黄色葡萄球菌是眼部常见致病菌,其 MIC<sub>50</sub> 是 0.25 μg/ml。本研究中结果显示,在给药后 3 h 内房水和巩膜内头孢呋辛质量浓度均大于该 MIC<sub>50</sub>,故推测对于角膜、虹膜睫状体、玻璃体、视网膜脉络膜等眼部组织,术前 0.5~1.5 h 给药能有效预防感染。

侯世科等<sup>[8]</sup>研究头孢曲松静脉注射后在人眼房水中通透性,结果表明头孢曲松在房水中的 T<sub>max</sub> 为 4 h,房水中药物浓度在给药 1 h 后即高于大部分常见致病菌的 MIC<sub>50</sub>,因此头孢曲松可用于由敏感菌引起的眼内炎的治疗,也可根据病情作为内眼手术前的预防用药。因本实验中使用家兔作为实验动物,兔眼和人眼结构存在差异,例如前房深度、角膜大小、晶状体

形状、虹膜色泽等均有所不同,因此头孢呋辛在兔眼的药代动力学研究并不能完全反映其在人眼中的通透性。付竞等<sup>[9]</sup>通过用高效液相色谱法研究家兔静脉注射头孢哌酮钠/舒巴坦钠后房水和玻璃体中的药物浓度,结果表明血-眼屏障功能正常时,头孢哌酮/舒巴坦钠透过性较差,如果眼内组织发生炎症或内眼手术后,血-眼屏障功能受到破坏,药物的通透性会增强。本实验中的头孢呋辛在血-眼屏障功能正常时,给药后短时间内玻璃体、虹膜睫状体、角膜、房水和巩膜等组织均能达到峰浓度,且药物浓度均大于常见致病菌的 MIC<sub>50</sub>,推测在静脉给予头孢呋辛可有效预防和治疗眼部感染,但仍需进一步研究证实。

综上所述,头孢呋辛在房水、虹膜睫状体、玻璃体、视网膜脉络膜、角膜和巩膜等组织均有良好的通透性,均符合二室模型。家兔静脉注射头孢呋辛能确保药物在注射后 0.5~1.5 h 眼部各组织的有效浓度,可为眼科患者围手术期术前预防用药时间提供参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Thønnings S, Jansäker F, Gradel KO, et al. Cefuroxime compared to piperacillin/tazobactam as empirical treatment of Escherichia coli bacteremia in a low Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) prevalence cohort [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1257-1264. DOI: 10.2147/IDR.S197735.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会, 国家中医药管理局, 解放军总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 版)[S]. 北京, 2015.
- [3] Guerra R, Casu L, Giola L, et al. Penetration of parenteral cefuroxime into the human aqueous humor [J]. Arzneimittelforschung, 1981, 31(5): 861-863.
- [4] Ghia M, Lotti R, Traverso C, et al. Penetration of oral cefuroxime axetil into the human aqueous humor [J]. Ophthalmologica, 1997, 211(4): 229-231. DOI: 10.1159/000310796.
- [5] Jenkins CD, Tuft SJ, Sheridah G, et al. Comparative intraocular penetration of topical and injected cefuroxime [J]. Br J Ophthalmol, 1996, 80(8): 685-688. DOI: 10.1136/bjo.80.8.685.
- [6] 王健, 于沛涛, 党维华, 等. 眼科手术后感染的病原学分布及其药物敏感性分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(5): 421-423. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05.002.  
Wang J, Yu PT, Dang WH, et al. Etiological analysis of infection after eye surgery and the investigation of drug sensitivity [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(5): 421-423. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05.002.
- [7] 陈祖基. 眼科临床药理学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2011: 10-25.
- [8] 侯世科, 余伟群, 吴海洋, 等. 头孢曲松在人眼中通透性的研究 [J]. 人民军医, 2004, 47(4): 195-198. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9736.2004.04.006.
- [9] 付竞, 陈雪艺, 赵菊芳. 家兔静脉注射头孢哌酮钠/舒巴坦钠后房水玻璃体药浓度检测 [J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(6): 1075-1076. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2009.06.019.  
Fu J, Chen XY, Zhao JF. Detection of cefoperazone/sulbactam in rabbit aqueous vitreous after intraocular injection [J]. Int Eye J, 2009, 9(6): 1075-1076. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2009.06.019.

(收稿日期: 2019-04-22 修回日期: 2019-10-28)

(本文编辑: 张宇)