

不同微环境下椎间隙内抗生素浓度检测

王 祥,刘振华,官建中

[摘要] 目的:观察不同微环境下经静脉注入抗生素在椎间隙内的浓度分布,为椎间隙感染的抗生素治疗提供依据。方法:通过椎间隙内注射金黄色葡萄球菌,建立狗椎间隙感染模型,经下腔静脉缓慢推注头孢唑啉液(40 mg/kg),30 min 后,获取少许感染椎间盘,彻底清除病灶。饲养 1 周后,再次下腔静脉推注头孢唑啉液(40 mg/kg),30 min 后,取椎间隙感染病灶清除后的椎间隙内组织及正常椎间盘髓核。高效液相色谱法检测不同微环境下椎间隙内组织药物浓度。结果:正常椎间盘髓核、椎间盘感染、椎间隙感染病灶清除后的椎间隙组织内药物浓度分别为(4.62 ± 1.74) μg/mg、(7.00 ± 2.48) μg/mg 和(14.11 ± 2.10) μg/mg,椎间隙感染病灶清除后的椎间隙组织内药物浓度较正常椎间盘髓核和感染椎间盘内药物浓度有显著升高($P < 0.01$)。结论:椎间隙感染病灶清除后,椎间隙内头孢唑啉浓度有明显提高。

[关键词] 椎间隙感染;头孢唑啉;高效液相色谱;狗

[中国图书资料分类法分类号] R 681.2 **[文献标识码]** A

Detection of antibiotic concentration in disc space under different micro-circumstances

WANG Xiang, LIU Zhen-hua, GUAN Jian-zhong

(Department of Orthopaedics, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the antibiotic concentration in disc space under different micro-circumstances and to provide theoretic basis for clinical antibiotic treatment of pyogenic discitis. **Methods:** The pyogenic discitis model was established by injecting *Staphylococcus aureus* into the intervertebral space of the dog. Cefazolin was injected into the inferior vena cava, and 30 minutes later, the infected disc (B) was obtained and the infected disc debrided. One week later, cefazolin 40 mg/kg was injected and the tissues of infected disc space was harvested after debridement (D) and normal nucleus (E). The cefazolin concentrations of B, D, and E were tested by High-pressure Liquid Chromatography method. **Results:** The cefazolin concentrations of the normal nucleus, infected disc and the tissues of the infected disc space after debridement were (4.62 ± 1.74) μg/mg, (7.00 ± 2.48) μg/mg, and (14.11 ± 2.10) μg/mg, respectively. Significant difference in cefazolin concentration existed between the tissues of infected disc space after debridement and the normal nucleus, as well as between the tissues of infected disc space after debridement and the infected disc ($P < 0.01$). **Conclusions:** The concentration of cefazolin in the tissues of infected disc space rises significantly after debridement.

[Key words] pyogenic discitis; cefazolin; high-pressure liquid chromatography; dog

椎间盘是一个缺乏血液供应、相对密闭的环境,目前对抗生素由静脉滴入人体能否进入椎间隙内存在争议,因此对于椎间隙感染经静脉应用抗生素治疗,能否达到有效浓度尚难定论^[1]。我们采用椎间盘结构和代谢与人体基本相同的健康成年狗制作椎间隙感染模型^[2],经前路取正常椎间盘髓核、感染椎间盘、椎间隙感染病灶清除后椎间隙组织内标本,应用高效液相色谱法检测标本内药物,探讨不同微环境下静脉应用抗生素后对椎间隙内药物浓度的影响,为在椎间隙感染治疗中合理使用抗生素提供依据。现将实验结果作一报道。

1 材料与方 法

1.1 动物模型制备 取健康成年狗(蚌埠医学院动物实验中心提供)5只,体重15~20 kg,雌雄不限,分笼饲养。将 ATCC25923 葡萄球菌标准菌种用生理盐水制备成 0.5 麦氏浊度(10^8 cfu/ml)。3% 硫喷妥钠 1 ml/kg 腹腔内注射麻醉后,无菌条件下,经腹腔入路暴露腰椎间隙(L_{6/7}),将 0.5 麦氏浊度金黄色葡萄球菌液 0.3 ml 注入椎间隙内。2 周后摄腰椎 X 线片及腰椎 MRI 来证实感染模型建立成功。

1.2 标本获取 本实验所用的头孢唑啉为上海第四制药厂生产,每瓶 0.5 g。模型建立成功 1 周后,由腹部原切口进入腹腔,暴露感染椎间隙,干纱布保护好感染椎间隙周围以防被渗血污染。经下腔静脉推注头孢唑啉液 40 mg/kg,推注完毕 30 min 后,第 1 次抽狗股静脉血 5 ml (A),同时取出少许感染椎间盘组织 (B),然后再彻底清除椎间隙病灶,并切除感染椎间隙上下软骨终板,依次缝合切口。手术后狗

[收稿日期] 2008-01-11

[基金项目] 安徽省卫生厅自然科学研究资助项目(2002B053)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 骨科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 王 祥(1978-),男,硕士,住院医师。

[通讯作者] 刘振华,研究生导师,副教授,主任医师。

继续饲养,1周后再暴露病灶清除后的感染椎间隙,用干纱布保护好感染椎间隙周围。由下腔静脉推注头孢唑啉液 40 mg/kg。推注完毕 30 min 后,第 2 次抽股静脉血 5 ml (C),同时取少许感染椎间隙病灶清除后的椎间隙内组织 (D) 及 1 枚 L_{5/6} 正常椎间盘髓核 (E)。

1.3 标本处理与保存 上述血液标本 (A、C) 4 ℃、3 000 r/min 离心 15 min,取上清液 (血浆) 2~3 ml 密闭置 -20 ℃ 环境保存。B、D、E 密闭置 -20 ℃ 保存。

1.4 高效液相色谱法检测标本药物浓度

1.4.1 方法质控 该方法的线性范围 0.25~250 mg/L,最低检测浓度 0.1 mg/L,平均回收率 (97.8 ± 1.8)%,日内测定 RSD = 3.7%,日间测定 RSD = 4.9%。峰高: $C = -0.307 + 6.158 \times 10^{-4} \times H (r = 0.9447)$,峰面积: $C = 2.672 + 2.314 \times 10^{-5} \times S (r = 0.9841)$ 。

1.4.2 样品处理方法 使用 Waters 高效液相色谱系统,抗生素的标准对照品 (中国药品生物制品检

定所),实验所用试剂为色谱纯和分析纯。血清:精取血浆 0.1 ml 或 0.2 ml,精取等量蛋白沉淀剂 [(甲醇 - 0.02 mol/L 醋酸铵缓冲液 (8:2))] ,涡旋 2 min,置低温冷冻离心机 0 ℃、5 000 r/min 离心 10 min,取上清液进样。组织:精密称重 0.1 g 或 0.2 g,加生理盐水 0.1 ml 或 0.2 ml 匀浆,后操作同血清,蛋白沉淀剂为乙腈。根据相关系数,选择峰面积计算。
1.5 统计学方法 采用 *t* 检验和方差分析及 *q* 检验。

2 结果

2.1 动物模型的建立 模型建立 2 周后,腰椎 X 线片可见感染椎间隙轻度狭窄及椎体骨质破坏 (见图 1)。腰椎 MRI 表现:冠状位上 T₂ 加权感染椎间隙呈低信号改变,横切面上椎间盘组织表现为髓核形态和信号异常 (见图 2、3),上述改变符合椎间隙感染影像学改变,证实狗椎间隙感染动物模型建立成功

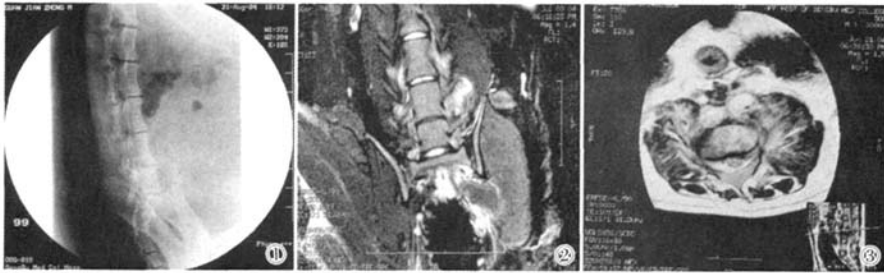


图1 模型建立2周后侧位X线片见椎体破坏 图2、3 模型建立2周MRI冠状面T₂加权见感染椎间
呈低信号,横切面椎间盘破坏,信号呈高低不均

2.2 高效液相色谱检测结果 经下腔静脉推注头孢唑啉液 40 mg/kg 30 min 后,第 1 次抽狗股静脉血的头孢唑啉浓度 (A) 和第 2 次抽狗股静脉血的头孢唑啉浓度 (C) 分别为 (64.95 ± 17.10) μg/ml 和 (65.17 ± 18.99) μg/ml, $\bar{d} \pm s_d$ 为 (1.58 ± 3.58) μg/ml, 2 次下腔静脉推注头孢唑啉液 40 mg/kg 30 min 后股静脉血中头孢唑啉浓度无统计学意义 ($t = 0.99, P > 0.05$)。B、D、E 内测得的头孢唑啉浓度分别为 (7.00 ± 2.48) μg/g、(14.11 ± 2.10) μg/ml、(4.62 ± 1.74) μg/g,感染椎间隙病灶清除后的椎间隙内组织头孢唑啉浓度较感染椎间盘和正常椎间盘髓核内头孢唑啉浓度有显著提高 ($F = 26.91, P < 0.01, MS_{\text{组内}} = 4.529$)。

3 讨论

由于椎间盘血液供应差^[3],因此,一旦将金黄色葡萄球菌注入椎间隙,将引起椎间盘纤维环和髓核变性坏死,这些变性坏死物及椎间隙相对封闭内

环境不利于机体免疫功能发挥^[4],使得感染难以控制而发生椎间隙感染。通过椎间隙内注射金黄色葡萄球菌建立椎间隙感染模型,与临床常见的医源性椎间隙感染的病因和发生机制相似^[5]。模型建立 2 周后的腰椎 X 线片及 MRI 表现符合临床椎间隙感染影像学改变。用此方法制备狗椎间隙感染模型是可行的。

近年来随着脊柱有创检查和手术的广泛开展,椎间隙感染的发病率有逐渐上升的趋势^[6,7]。对于椎间隙感染治疗,目前有学者认为,单纯保守静脉应用抗生素,治疗周期长且效果不佳,感染往往迁延不愈^[8,9]。本研究显示,正常椎间盘髓核和感染椎间盘内头孢唑啉浓度较低,其原因是椎间盘组织是一种无血供或血供差组织,其营养和代谢产物排出通过终板扩散完成^[10,11]。因此抗生素难以随血液循环到达椎间盘组织,有文献报道 50% 的患者椎间盘内达不到有效药物浓度^[12]。这可能是单纯抗生素治疗椎间隙感染的周期长、效果不佳的重要原因之一。

囊性肾细胞癌的 CT 诊断(附 11 例报道)

许新堂, 颜广林, 曹刚, 周胜利, 张永刚, 周新萍

[摘要]目的:探讨囊性肾癌的 CT 影像学表现及鉴别诊断,旨在提高术前诊断率。方法:回顾性分析 11 例囊性肾癌的 CT 影像学表现。结果:7 例表现为多房样改变,囊内壁不光整,分隔厚薄不一,增强后呈中重度强化;4 例表现为单房样改变,囊内见不均匀絮状影,增强后囊壁呈结节样异常强化,絮状物强化不明显。结论:囊性肾癌的 CT 影像学表现有一定的特征性,了解其特点有助于给临床术前提供一些重要信息。

[关键词] 肾肿瘤;体层摄影术,X 线计算机;癌,肾细胞

[中国图书资料分类法分类号] R 737. 11;R 814. 42 **[文献标识码]** A

CT diagnosis of cystic renal cell carcinoma: Report of 11 cases

XU Xin-tang, YAN Guang-lin, CAO Gang, ZHOU Sheng-li, ZHANG Yong-gang, ZHOU Xin-ping

(Department of Image, Lianyungang First People's Hospital, Lianyungang Jiangsu 222002, China)

[Abstract] Objective: To study the CT features of cystic renal cell carcinoma in order to improve accuracy of the preoperative diagnosis. Methods: The CT imaging data of 11 cases of cystic renal cell carcinoma confirmed by pathology were retrospectively analyzed. Results: Seven cases demonstrated multilocular cystic mass with irregular inner wall and septas, and the inner wall and septa were obviously enhanced. Four cases revealed unilocular cystic renal cell carcinoma with enhanced mural nodules and non-enhanced muddy cystic content. Conclusions: The cystic renal cell carcinoma has certain CT characteristics, which is of value for surgical operation.

[Key words] kidney neoplasms; tomography, X-ray computed; carcinoma, renal cell

肾癌是临床常见的一种肾脏占位性疾病,而囊性肾癌是一类较为少见的肾细胞癌,临床表现不明

显,生物学行为较好,且与肾良性囊性病影像学表现颇为相似,而常常误诊。2000 年 1 月~2007 年 4 月,我们收集经手术病理证实的囊性肾癌 11 例,本文回顾性分析其 CT 影像学特点,旨在提高对其认识,减少误诊率。

[收稿日期] 2007-06-05

[作者单位] 江苏省连云港市第一人民医院 影像科,222000

[作者简介] 许新堂(1969-),男,主治医师。

本实验结果显示,病灶清除后的椎间隙内组织头孢唑啉浓度有显著提高,其原因可能是椎间隙感染病灶清除时,切除了感染形成的坏死、脓液等无血供组织和有屏障作用的软骨终板,改善了椎间隙内血液供应差的微环境,有利于药物进入椎间隙内。因此,本研究结果提示对于椎间隙感染患者在保守治疗效果不佳时应尽早手术干预,手术病灶清除改变局部血液供应的微环境,提高抗生素在椎间隙内的药物浓度,有利于杀灭残存的致病菌。同时高浓度的抗生素也能为成功进行椎间隙感染病灶清除植骨内固定提供有效的帮助。

[参 考 文 献]

- [1] Riley LH 3rd, Banovac K, Martinez OV, et al. Tissue distribution of antibiotics in the intervertebral disc[J]. *Spine*, 1994, 19(23): 2 619-2 625.
- [2] 陈斌,靳安民. 椎间隙感染的组织学观察[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2000, 18(4): 363-365.
- [3] 徐恩多主编. *局部解剖学*[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 174.
- [4] 李晶,吕国华,康意军,等. 术后重症腰椎间盘炎治疗方法的比较[J]. *中华骨科杂志*, 2002, 22(2): 69-71.

- [5] 孙钢,袁成,黄德清,等. 兔椎间盘炎的抗生素预防与介入治疗的影像学表现[J]. *中华放射学杂志*, 1999, 33(11): 780-783.
- [6] Przybylski GJ, Sharan AD. Single-stage autogenous bone grafting and internal fixation in the surgical management of pyogenic discitis and vertebral osteomyelitis[J]. *J Neurosurg*, 2001, 94(1 Suppl): 1-7.
- [7] Hsieh PC, Wienecke RJ, O' Shaughnessy BA, et al. Surgical strategies for vertebral osteomyelitis and epidural abscess[J]. *Neurosurg Focus*, 2004, 17(6): E4.
- [8] 胡钟旭,张璇. 腰椎间盘炎的治疗方法探讨[J]. *医学文选*, 2004, 23(5): 592-593.
- [9] Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, et al. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management[J]. *Spine*, 2000, 25(13): 1 668-1 679.
- [10] Guiot BH, Fessler RG. Molecular biology of degenerative disc disease[J]. *Neurosurgery*, 2000, 47(5): 1 034-1 040.
- [11] Diwan AD, Parvataneni HK, Khan SN, et al. Current concepts in intervertebral disc restoration[J]. *Orthop Clin North Am*, 2000, 31(3): 453-464.
- [12] Walters R, Moore R, Fraser R. Penetration of cephalosporin in human lumbar intervertebral disc[J]. *Spine*, 2006, 31(5): 567-570.