

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.004

## 大鼠单剂量灌服莫西沙星后泌尿生殖系统的组织分布及其药代动力学研究\*

王柯静,程 渝<sup>△</sup>

(重庆市妇幼保健院药剂科 400013)

**[摘要]** **目的** 探讨单次灌胃给予莫西沙星大鼠的组织分布及药代动力学。**方法** 60 只 SD 大鼠分为 10 组,按莫西沙星 50 mg/kg 灌胃给药,给药前及给药后 0.25、0.50、1.00、2.00、3.00、4.00、6.00、8.00、12.00、24.00 h 分别取肺、子宫、卵巢输卵管、肾脏、输尿管及膀胱组织,高效液相色谱法(HPLC)测定各组织中莫西沙星的药物浓度,3p97 软件拟合药代动力学参数。**结果** 建立 HPLC 测定组织中莫西沙星药物浓度的方法,专属性好,药物浓度在 0.001 6~50.000 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  线性关系良好。给药后肺、子宫、卵巢输卵管、肾脏、输尿管及膀胱组织  $T_{1/2\beta}$  分别为 (13.65±3.56)h、(12.64±2.86)h、(13.27±3.51)h、(13.47±3.29)h、(14.78±2.64)h 及 (11.56±1.58)h,  $C_{\text{max}}$  分别为 (15.61±3.58)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、(12.48±4.57)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、(16.18±4.21)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、(12.65±3.17)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、(26.68±7.42)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  和 (1.13±0.58)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $T_{\text{max}}$  分别为 (3.15±1.24)h、(2.66±1.74)h、(2.97±1.65)h、(2.58±1.36)h、(3.47±1.84)h 和 (2.46±1.87)h,  $\text{AUC}_{0-t}$  分别为 (87.2±5.41)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、(70.89±4.56)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、(92.41±7.65)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、(88.26±6.94)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、(170.59±21.48)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$  和 (14.57±5.47)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。**结论** 大鼠单剂量灌服莫西沙星后输尿管和卵巢输卵管组织有较高的药物浓度,可维持较长时间。

**[关键词]** 大鼠;灌服;组织分布;莫西沙星;药理学;色谱法,高压液相

**[中图分类号]** R962

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)32-4474-04

### Study on tissue distribution and pharmacokinetics of moxifloxacin in the urogenital system by orally administration with single dose in rats\*

Wang Kejing, Cheng Yu<sup>△</sup>

(Department of Pharmacy, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400013, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the pharmacokinetics and tissue distribution in rats with a single dose by orally administration of moxifloxacin. **Methods** Totally 60 rats were equally divided into 10 groups with orally administration moxifloxacin for 50 mg/kg. The lungs, uterus, ovaries (tube), kidney, ureter and bladder tissues were collected at different time points (before give medicine and after 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 24.00 h). The concentrations of moxifloxacin in tissues were determined by the established HPLC method and the pharmacokinetic parameters were calculated by 3p97. **Results** The established HPLC methods had good specificities, and the linear range was between 0.001 6—50.000 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for tissue sample.  $T_{1/2\beta}$  of moxifloxacin were (13.65±3.56), (12.64±2.86), (13.27±3.51), (13.47±3.29), (14.78±2.64), (11.56±1.58)h in lung, uterus, ureterine adnexa, kidney, ureter and bladder;  $C_{\text{max}}$  of moxifloxacin in various tissues were (15.61±3.58), (12.48±4.57), (16.18±4.21), (12.65±3.17), (26.68±7.42), (1.13±0.58)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $T_{\text{max}}$  of moxifloxacin in above tissues were (3.15±1.24), (2.66±1.74), (2.97±1.65), (2.58±1.36), (3.47±1.84), (2.46±1.87)h;  $\text{AUC}_{0-t}$  of moxifloxacin in above tissues were (87.2±5.41), (70.89±4.56), (92.41±7.65), (88.26±6.94), (170.59±21.48), (14.57±5.47)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ . **Conclusion** Moxifloxacin had a higher concentration in ureterine adnexa and ureter by orally administration with single dose, and it can maintain for a long time.

**[Key words]** rat; orally administration; tissue distribution; moxifloxacin; pharmacokinetics; chromatography, high pressure liquid

莫西沙星为第 4 代新型喹诺酮类药物,既保持了早期喹诺酮类药物对革兰阴性菌、革兰阳性菌的抗菌活性,又增强了对非典型病原体如支原体、衣原体、军团菌属和厌氧菌的抗菌活性。莫西沙星对呼吸道常见病原菌如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌、流感嗜血杆菌等均有强大的抗菌作用,同时组织穿透能力强,在肺部、支气管黏膜和痰液中可达到很高的浓度,在支气管黏膜中浓度比血液中高 2 倍,在肺泡上皮中比血液中高 2~3 倍,在肺泡巨噬细胞中高达 9~15 倍<sup>[1]</sup>,适用于肺部的感染,如急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎等。目前尚无莫西沙星在泌尿生殖系统中的组织分布及药代动力学研究,本研究参

考有关文献<sup>[2]</sup>,建立大鼠泌尿生殖系统组织中莫西沙星高效液相色谱法(HPLC)的测定方法,考察莫西沙星在泌尿生殖系统组织的穿透性,为莫西沙星在泌尿生殖系统感染治疗中的合理应用提供依据。

### 1 材料与方法

**1.1 试药** 盐酸莫西沙星片(拜复乐,规格 400 mg/片,批号 BJ07296),拜耳医药保健股份公司生产,灌胃时用生理盐水配制成 1% 的莫西沙星溶液。莫西沙星标准品由南京沃伦科技有限公司提供,纯度 99.3%,批号 20120417;司帕沙星标准品作为内标,纯度 99.1%,批号 030612,由重庆芸峰药业有限公司提供。乙腈为色谱纯,二氯甲烷、甲醇、三乙胺、磷酸、磷酸二

氢钠均为分析纯。

**1.2 仪器** Agilent 1100 高效液相色谱仪, Agilent 1100 泵系统, Agilent 1100 UV 检测器; 色谱柱为 Sepax Amethyst C<sub>18-H</sub>(100.0 mm×4.6 mm, 5 μm); PHS-3C 酸度计(上海精密科学仪器有限公司); VXH-3 型快速混合器(上海跃进医疗器械厂); B160A 型医用低速离心机(白洋离心机厂); BP61 型电子天平(德国 Sartorius 公司)。

**1.3 动物** 雌性 SD 大鼠 60 只, 体质量(180±30) g, 由重庆医科大学实验动物中心提供。动物生产许可证号: SCXK(渝)2002001。

**1.4 方法**

**1.4.1 给药方法及样品制备** 将 60 只雌性 SD 大鼠分为 10 组, 给药前禁食 12 h, 不禁水。每只大鼠按 50 mg/kg 灌胃给予配制好的浓度为 1% 的莫西沙星溶液。于给药前、给药后 0.25、0.50、1.00、2.00、3.00、4.00、6.00、8.00、12.00、24.00 h 分别处死动物, 取肺、肾脏、输尿管、膀胱、子宫、卵巢输卵管共 6 种组织样品(注: 因卵巢与输卵管分离困难, 计为 1 种组织), 分别制备组织匀浆。取肺、肾脏组织, 滤纸拭干表面血液后, 称取质量, 加入 2 mL 双蒸水, 高速分散器制备匀浆, 5 000 r/min 离心 5 min 后取上层, 置 -20 °C 冰箱待测。制备膀胱、子宫、卵巢、输尿管组织匀浆时加入 1 mL 双蒸水, 其他同“肺、肾脏组织匀浆”操作。参照文献[3], 对组织样品进行预处理, 肺: 1 mL 肺组织匀浆液加入 30 μL 内标(司帕沙星 160 μg/mL)后, 涡旋 10 s, 加入 4 mL 二氯甲烷, 涡旋提取 1 min 后 5 000 r/min 离心, 取下层有机相, 70 °C 氮气吹干, 100 μL 流动相复溶, 60 μL 进样。肾脏: 1 mL 肾脏组织匀浆液加入 50 μL 内标, 其余操作同前。膀胱、子宫、卵巢输卵管、输尿管: 500 μL 膀胱、子宫、卵巢输卵管、输尿管组织匀浆液加入 20 μL 内标, 其余操作同前。

**1.4.2 组织样品检测**

**1.4.2.1 色谱条件** 色谱柱为 Sepax Amethyst C<sub>18-H</sub>(100.0 mm×4.6 mm, 5 μm), 参照文献[4-5]流动相为甲醇(0.008 mol/L), 磷酸盐缓冲液(0.5 mol/L), 四丁基溴化铵按 25:75:4 的体积比。柱温 25 °C, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 296 nm, 固定进样 60 μL。

**1.4.2.2 标准曲线** 精密量取肺、肾脏、输尿管、膀胱、子宫、卵巢输卵管 6 种空白组织匀浆各 7 份, 分别加入莫西沙星标准液适量, 按组织样品的预处理与测定方法进行处理和测定, 以莫西沙星各浓度点的峰面积与内标司帕沙星峰面积的比值对浓度(X)进行线性回归, 血药浓度在 0.001 6~50.000 0 μg/mL 线性关系良好, 最低定量浓度 1.6 ng/mL, 标准曲线方程及线性范围见表 1。

**1.4.2.3 回收率及日内与日间精密密度** 在大鼠肺、肾脏、输尿管、膀胱、子宫、卵巢输卵管 6 种空白组织液中加入莫西沙星标准品溶液适量, 分别配制高、中、低 3 个浓度的含药组织液样品, 每个浓度 5 份。考察日内与日间差异, 日内差异每个浓度 1 d 内每隔 4 h 测定 1 次, 日间误差每个浓度连续测定 5 d, 每天 1 次, 每次测定时间相同, 计算得日内变异率(RSD, %, n=5)和日间变异率(RSD, %, n=5)。同法进行回收率实验, 提取回收率均大于 90%, 见表 2。

**1.5 数据处理** 根据所测莫西沙星浓度-时间数据, 用 3p97 软件计算主要药代动力学参数。

**2 结 果**

**2.1 色谱行为** 分别取空白肾组织液、空白肾组织液+莫西

沙星标准品+司帕沙星及大鼠灌服莫西沙星后 3 h 的肾组织液样品+司帕沙星在上述色谱条件下进样分析。肺、输尿管、膀胱、子宫、卵巢输卵管的色谱图与肾脏组织的类同。在本实验条件下, 莫西沙星和司帕沙星分别与肾组织中杂峰分离良好, 保留时间分别约为 8.5 min 及 5.0 min, 色谱见图 1。

**2.2 莫西沙星在泌尿生殖系统各组织的浓度** 大鼠按 50 mg/kg 灌胃给予莫西沙星后, 测定不同时间点莫西沙星在肺、肾脏、输尿管、膀胱、子宫、卵巢输卵管 6 种组织中的浓度, 结果见图 2。结果显示, 在相应时间点莫西沙星在卵巢输卵管、输尿管的药物浓度高于肺组织的浓度, 莫西沙星在输尿管的药物浓度远高于其他组织的药物浓度。莫西沙星各时间点在膀胱组织的药物浓度低于肺组织, 可能与膀胱组织以平滑肌为主, 且肌层较厚, 药物穿透较困难有关。

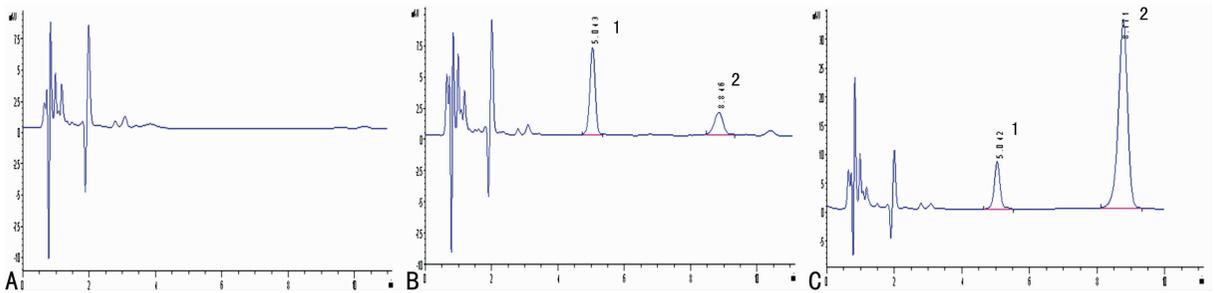
**2.3 莫西沙星在泌尿生殖系统各组织的药代动力学参数** 大鼠单剂量灌服莫西沙星后, 将所测肺、肾脏、输尿管、膀胱、子宫和卵巢输卵管 6 种组织浓度-时间数据经 3p97 药代动力学程序自动拟合, 结果表明药时曲线符合二室模型, 主要药代动力学参数见表 3。

表 1 大鼠各组织样品线性方程、相关系数 (n=7)

组织	线性方程	相关系数
肺	Y = -0.089 98X + 0.032 52	r = 0.993 8
肾	Y = -0.003 68X + 0.020 4	r = 0.999 9
输尿管	Y = 0.056 57X + 0.033 43	r = 0.999 4
膀胱	Y = 0.029 15X - 0.013 39	r = 0.999 4
卵巢输卵管	Y = 0.045 08X + 0.018 59	r = 0.998 3
子宫	Y = 0.111 2X + 0.025 59	r = 0.999 6

表 2 大鼠各组织样品日内、日间精密度和提取回收率 (n=5)

组织	日内 RSD(%)	日间 RSD(%)	回收率(±s, %)
肺	11.22	11.11	109.45±14.19
	3.66	4.79	92.02±3.24
	6.00	8.75	91.97±5.58
肾	13.33	13.33	97.21±7.42
	6.57	8.89	92.85±5.76
	4.75	8.00	91.00±7.47
输尿管	6.78	5.43	104.61±6.86
	3.38	3.43	103.05±2.77
	2.75	4.50	93.89±2.02
膀胱	8.16	12.24	97.98±1.84
	6.54	8.41	100.79±11.12
	5.14	5.19	101.71±7.47
卵巢输卵管	8.25	9.57	105.49±8.24
	3.91	4.42	96.70±3.86
	5.73	6.00	94.16±6.08
子宫	9.09	9.52	99.42±9.06
	4.90	7.55	96.75±4.13
	4.71	4.71	95.46±1.79



A. 空白肾组织液; B. 空白肾组织液+莫西沙星标准品+司帕沙星; C. 给药后组织液样品+司帕沙星; 1. 司帕沙星; 2. 莫西沙星。

图 1 HPLC 法检测图

表 3 大鼠单剂量灌服莫西沙星后各组织药代动力学参数( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

药代动力学参数	肺	子宫	卵巢输卵管	肾脏	输尿管	膀胱
$T_{1/2\alpha}$ (h)	1.47±0.12	2.46±0.54	1.66±0.45	1.93±0.37	1.87±0.78	2.57±0.97
$T_{1/2\beta}$ (h)	13.65±3.56	12.64±2.86	13.27±3.51	13.47±3.29	14.78±2.64	11.56±1.58
$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	87.20±5.41	70.89±4.56	92.41±7.65	88.26±6.94	170.59±21.48	14.57±5.47
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	90.85±7.88	78.42±7.26	100.38±9.37	95.59±6.98	194.35±18.46	15.44±2.56
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	15.61±3.58	12.48±4.57	16.18±4.21	12.65±3.17	26.68±7.42	1.13±0.58
$T_{\text{max}}$ (h)	3.15±1.24	2.66±1.74	2.97±1.65	2.58±1.36	3.47±1.84	2.46±1.87

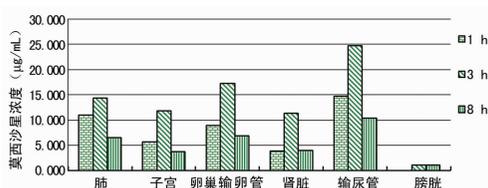


图 2 大鼠莫西沙星灌胃后不同时间点泌尿生殖系统的平均药物浓度

### 3 讨论

泌尿生殖感染是女性最常见的感染性疾病之一,在急性期若未能得到及时、合理的治疗,易反复发作,迁延不愈,导致不孕、异位妊娠等严重并发症,严重影响妇女的身心健康。由于病原体选择性突变及抗菌药物的不合理应用等因素,目前传统用于治疗女性泌尿生殖道感染的β-内酰胺类及大环内酯类普遍耐药,大肠埃希菌对传统喹诺酮类药物的耐药率<sup>[6]</sup>也逐年上升。

莫西沙星是第4代喹诺酮类药物,它是一种新型的8-甲氧基氟喹诺酮类药物,在第8位碳上引入甲氧基,扩大了抗菌谱,显著增强其抗菌活性,第1位氮上的环丙酮基及第6位上的氟也使其抗菌活性增强<sup>[7]</sup>,它既保留了前3代喹诺酮类药物抗革兰阴性菌的特点,又显著增强了抗革兰阳性菌和非典型细胞内病原体的作用,对近年来常检出的军团菌、衣原体、支原体等均敏感,对厌氧菌也显示出较强的抗菌活性,对结核杆菌也有一定效果<sup>[8]</sup>,临床用于治疗盆腔炎、宫颈炎取得了较好的疗效<sup>[9]</sup>。

抗感染治疗时,除了抗菌药物的抗菌活性外,抗菌药物的浓度与其抗菌疗效密切相关<sup>[10]</sup>。相较于血药浓度,抗菌药物在感染部位的局部浓度与临床疗效的关系更为密切。目前对莫西沙星在肺组织的药物浓度已作较多研究,王小均等<sup>[11]</sup>报道在支气管黏膜中药物浓度比血液中高2倍,钱娉蓉等<sup>[12]</sup>研究显示在肺泡上皮中浓度是血药浓度的数十倍,在肺泡巨噬细

胞中浓度可高达血药浓度的数百倍,结果均证实莫西沙星在肺组织可达到很高的浓度,抗菌药物在肺部的渗透强,临床治疗效果良好。本研究采用HPLC分别检测肺、肾脏、输尿管、膀胱、子宫和卵巢输卵管中莫西沙星的浓度,比较莫西沙星在泌尿生殖系统与肺组织的药物浓度和药代动力学特点,为临床用药提供依据。

研究表明在相应时间点莫西沙星在输尿管的药物浓度高于其他组织的药物浓度。其中输尿管组织中莫西沙星峰浓度为 $(26.68 \pm 7.42) \mu\text{g}/\text{mL}$ ,药时曲线下面积为 $(170.59 \pm 21.48) \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,与肺组织中莫西沙星峰浓度 $(15.61 \pm 3.58) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和药时曲线下面积 $(87.2 \pm 5.41) \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$ 相比,输尿管中莫西沙星的峰浓度和药时曲线下面积显著升高 $(P < 0.05)$ 。莫西沙星在输尿管3.47 h达到峰浓度,3.15 h在肺组织达到峰浓度,可见输尿管组织与肺组织的达峰时间相近。在24.00 h内药物浓度随时间延长而逐渐下降,但在输尿管组织中维持较高的药物浓度,在第1.00、3.00、8.00小时其平均药物浓度分别是肺组织的1.34、1.72及1.6倍,莫西沙星各时间点在输尿管中的平均药物浓度明显高于肺组织的平均药物浓度,可能是其对泌尿系统感染具有良好治疗效果的基础。

卵巢输卵管组织莫西沙星峰浓度和药时曲线下面积分别为 $(16.18 \pm 4.21) \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $(92.41 \pm 7.65) \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,与肺组织中莫西沙星峰浓度和药时曲线下面积相当,卵巢输卵管组织在第1.00、3.00、8.00小时其平均药物浓度分别是肺组织的0.82、1.50及1.06倍,本研究的结果可以看出,莫西沙星口服吸收好,能够快速、有效的渗透至卵巢输卵管组织。输卵管炎、输卵管卵巢脓肿均归属为盆腔炎性疾病,根据中华医学会《盆腔炎症性疾病诊治规范(修订版)》的推荐,静脉给药者应在临床症状改善后继续静脉治疗24.00 h,然后转为口服药物治疗,疗程共14 d。这种采用同一抗菌药物的口服制剂替代注射剂继续进行治疗的给药方法即为抗菌药物的序贯疗法,使

用序贯疗法可缩短住院时间,降低治疗费用,减少静脉注射所致的疼痛及其他危险,增加患者的依从性。莫西沙星注射液说明书推荐对复杂盆腔感染患者(如伴有输卵管-卵巢或盆腔脓肿)治疗时,需经静脉给药,因此作者认为在初始治疗时宜选用莫西沙星注射液,在患者的症状体征缓解后应及时转为莫西沙星片口服给药方案,且根据莫西沙星注射液说明书,莫西沙星用于治疗社区获性肺炎和复杂腹腔感染均推荐序贯治疗。采用序贯治疗对选用的抗菌药物有较高的药代动力学要求,包括口服吸收良好、体内代谢少、半衰期长且生物利用度接近注射剂等,本研究表明莫西沙星口服吸收良好,在盆腔组织的药物浓度高,半衰期长,生物利用度高,能够满足序贯疗法对所选的抗菌药物的药代动力学要求,是序贯疗法治疗泌尿道感染、盆腔炎的合理选择。

#### 参考文献

[1] 孟静娟. 新抗生素莫西沙星国内外研究应用最新进展[J]. 微生物学杂志, 2007, 27(5): 98-101.

[2] 张亚坤, 张志清, 杨涛, 等. 盐酸莫西沙星氯化钠注射液在 Beagle 犬体内的药物动力学[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(4): 273-275.

[3] 钟明康. 感染模型家庭兔体内莫西沙星的药理学[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(1): 15-18.

[4] Fernández-Varón E, Bovaira MJ, Espuny A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of moxifloxacin in rabbits after intravenous, intramuscular and oral administration[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2005, 28(4): 343-348.

[5] Gardner SY, Davis JL, Jones SL, et al. Moxifloxacin pharmacokinetics in horses and disposition into phagocytes after oral dosing[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2004, 27(1): 57-60.

[6] 陈锦虹. 莫西沙星治疗急性盆腔炎的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(7): 9-10.

[7] MacGowan AP. Moxifloxacin (Bay 12-8039): a new methoxy quinolone antibacterial[J]. Expert Opin Investig Drugs, 1999, 8(2): 181-199.

[8] 陈俊林, 施军卫, 顾德林, 等. 莫西沙星及利福布丁方案对初次复治涂阳肺结核超短程治疗价值[J]. 重庆医学, 2012, 41(28): 2966-2968.

[9] 周春丽, 周村建, 邓军, 等. 莫西沙星治疗非淋菌性尿道炎(宫颈炎) 86 例疗效分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(4): 431-433.

[10] Müller M, Dela Pea A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents; distribution in tissue[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(5): 1441-1453.

[11] 王小均, 刘春涛, 余勤, 等. 盐酸莫西沙星的全身和肺部药代动力学比较研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2008, 7(2): 88-92.

[12] 钱嫣蓉, 万欢英, 项轶, 等. 莫西沙星在人体肺内的分布特征[J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 1(1): 11-14.

(收稿日期: 2015-07-08 修回日期: 2015-08-16)

(上接第 4473 页)

[2] Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Metabolic complications of urinary intestinal diversion[J]. Indian J Urol, 2013, 29(4): 310-315.

[3] Ji H, Pan J, Shen W, et al. Identification and management of emptying failure in male patients with orthotopic neobladders after radical cystectomy for bladder cancer[J]. Urology, 2010, 76(3): 644-648.

[4] Tiu A, Soloway MS. Giant neobladder stone[J]. ANZ J Surg, 2014, 84(5): 390-391.

[5] Hadzi-Djoki J, Pejci T, Andrejevi V, et al. Transitional cell carcinoma in orthotopic ileal neobladder 12 years after radical cystectomy[J]. Vojnosanit Pregl, 2013, 70(11): 1062-1064.

[6] 高金龙, 王晓雄, 洪宝发, 等. 无水乙醇肠粘膜处理的实验研究[J]. 军医进修学院学报, 2006, 27(4): 292-294.

[7] Turner A, Subramanian R, David FM, Thomas, et al. Transplantation of Autologous Differentiated Urothelium in an Experimental Model of Composite Cystoplasty[J]. Eur Urol, 2011, 59(3): 447-454.

[8] Ait Sakel A, Asseban M, Kallat A, et al. Vaginoplasty from peritoneal tube of Douglas' pouch for androgen insensitivity syndrome (two case reports)[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2014, 43(6): 470-473.

[9] 陈树波, 董丽霞. 改良会阴 H 形切口在腹腔镜下腹膜阴

道成形术中的应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(1): 69-71.

[10] Zhang J, Gu GL, Liu GH, et al. Ureteral reconstruction using autologous tubular grafts for the management of ureteral strictures and defects; an experimental study[J]. Urol Int, 2012, 88(1): 60-65.

[11] 荆翌峰, 夏术阶, 孙宏斌, 等. 游离腹膜管重建黏膜剥脱输尿管的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27(3): 174-176.

[12] 荆翌峰, 夏术阶, 李杜渐, 等. 利用游离腹膜重建犬黏膜剥脱输尿管的远期疗效观察[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(6): 412-414.

[13] Nannil L, Vallasciani S, Fadda G, et al. Free peritoneal grafts for patch rethoplasty in male rabbits[J]. J Urol, 2001, 16(5): 578-580.

[14] Subramanian R, Turner AM, Abbas SK, et al. Seromuscular grafts for bladder reconstruction; extra-luminal demucosalisation of the bowl[J]. Urology, 2012, 80(5): 1147-1150.

[15] 邹建华, 南勋义, 党建功, 等. 膀胱粘膜点状移植于浆肌层肠段重建膀胱的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 1996, 17(6): 364-367.

(收稿日期: 2015-06-10 修回日期: 2015-09-16)