

氯霉素在猪体内代谢动力学研究

叶秀珊 卢光志

(牧医系)

提 要

对6头猪(29.92±4.01公斤)单剂量静注15毫克/公斤的氯霉素,药后分别在0.08、0.25、0.5、1、2、3、4小时收集血样,用分光光度计测定血清中氯霉素浓度。血药浓度—时间曲线符合开放二室模型。由模型算出的药物代谢动力学参数如下:瞬时血药浓度(C_p) 34.75±15.24(微克/毫升);分布半衰期($t_{1/2\alpha}$) 0.07±0.02(小时);消除半衰期($t_{1/2\beta}$) 1.59±0.70(小时);药时曲线下面积(AUC) 31.23±5.79(微克×小时/毫升);表现分布容积(Vd) 1.08±0.33(100毫升/公斤);清除率(Cl_B) 0.50±0.09(小时×100毫升/公斤);有效浓度维持时间($T_{cp}(\text{ther})$) 2.05±0.27(小时)。

氯霉素(Chloramphenicol)属广谱抗菌素,在兽医临床使用较广泛,尤其是对呼吸道和胃肠道感染性疾病具有较好疗效。关于氯霉素的代谢动力学研究国外已有报导^{[1]~[4]},但国内尚未见有关文献登载。为了给家畜临床药理学研究和合理用药提供基本数据和资料,我们对6头猪进行了氯霉素在体内代谢动力学的研究。

材 料 和 方 法

供试药物为兽药氯霉素注射液,上海兽药厂产品,批号为821021。临用时以5%葡萄糖生理盐水稀释,耳静脉注射,剂量为15毫克/公斤。

供试动物是健康的长白杂交猪6头,平均体重为29.92±4.01公斤,体重范围23.50~35.00公斤。

试验猪在试验期间按常规饲养,分别于当天上午给药,给药后在前腔静脉采集血样,采血时间分别是5、15、30分钟,1、2、3、4小时。采集的血样均在当天按Pilloud修正的办法处理^[4],用国产72型分光光度计比色测定血清中氯霉素浓度。根据实测血药浓度,选择无吸收因素二室模型描述氯霉素在猪体内的血中浓度变化。由模型公式分别求出每头猪的药物代谢动力学参数^[1],并用统计学处理,求出各参数的平均值和标准差。

试 验 结 果

6头猪静注氯霉素的血药浓度—时间数据见表1。猪静注15毫克/公斤后,血中可达到较高浓度,5分钟时平均为22.16±8.54(微克/毫升),但药物消除比较快,4小时

• 本研究承蒙冯洪辉教授指导,谨致谢意。

已减少到平均为 2.02 ± 0.79 (微克/毫升)。

根据所选择的数学模型, 氯霉素在猪体内血药浓度随时间的变化规律可用以下方程式表示^[1]。

$$C = Ae^{\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

式中C代表血药浓度 (微克/毫升), t为时间 (小时), A和B分别代表分布相和消除相初始血药浓度 (微克/毫升), α 和 β 分别为分布相和消除相的速率常数 (小时⁻¹)。由数学模型所求得的动力学参数见表2。动力学计算结果表明, 由方程式所计算的血药浓度理论值 (表1) 接近实测的血药浓度值, 经二尾t检验二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 血药浓度曲线基本吻合 (图1)。

表1 猪静注氯霉素 (15毫克/公斤) 的血药浓度 (微克/毫升)

采血时间 (小时)	0.08	0.25	0.50	1	2	3	4
平均值± 标准差	22.16±8.54	14.04±3.42	10.92±2.43	8.22±1.06	5.19±1.55	3.79±1.05	2.15±1.12
理论值*	22.16	14.04	10.86	8.49	5.44	3.48	2.23

*按 $C = 18.60e^{-8.5613t} + 13.25e^{-0.4455t}$ 计算

表2 猪静注氯霉素 (15毫克/公斤) 的药代动力学参数

动力学参数	参数单位	平均值±标准差 (n=6)
分布相初始浓度 (A)	微克/毫升	20.93±15.94
消除相初始浓度 (B)	微克/毫升	13.82±3.63
瞬时血药浓度 (C^*p)	微克/毫升	34.75±15.24
分布速率常数 (α)	小时 ⁻¹	11.5810±3.3156
消除速率常数 (β)	小时 ⁻¹	0.4909±0.1498
中央室分布速率常数 (K_{12})	小时 ⁻¹	5.5495±2.2470
周边室分布速率常数 (K_{21})	小时 ⁻¹	5.4190±2.3443
中央室消除速率常数 (K_e)	小时 ⁻¹	1.1026±0.3358
分布半衰期 ($t_{1/2\alpha}$)	小时	0.07±0.02
消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$)	小时	1.59±0.70
有效浓度维持时间 (T_{cp})	小时	2.05±0.27
药时曲线下面积 (AUC)	小时×微克/毫升	31.23±5.79
表观分布容积 (V_d)	100毫升/公斤	1.08±0.33
中央室消除半衰期 ($t_{1/2ke}$)	小时	0.68±0.19
消除率 (Cl_B)	小时×100毫升/公斤	0.50±0.09

讨 论

猪静注氯霉素后可迅速从血液扩散到组织, 15分钟已达到分布平衡。但药物的消除亦快, 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 仅为 1.59 ± 0.70 (小时)。Davis等曾进行类似的研究,^[2]消除半衰期为1.30 (小时) 可见本试验结果与Davis等基本一致。药物消除的快与慢, 决定了药物在体内有效浓度维持的时间。根据本试验所得结果, 按最小有效浓度5 微克/毫升计算, 则有效浓度维持时间 ($T_{cp}(\text{ther})$) 为 2.05 ± 0.27 (小时) 由于有效浓度维持时间短, 所以在兽医临床必需多次给药 (4 ~ 5 次/天) 才能维持血中的有效治疗浓度。多次给药能使体内血药浓度产生波动变化, 为使兽医在临床对多次给药有较好的了解, 我们根据单剂量给药求得的参数, 以最小有效浓度5 微克/毫升为基础, 求出多次给药的参数, 即: 给药间隔时间 (τ) 2.85 (小时); 稳态最小血药浓度 ($(C_{ss})_{\min}$) 5.04 (微克/毫升); 稳态最大血药浓度 ($(C_{ss})_{\max}$) 39.78 (微克/毫升); 稳态平均血药浓度 (\bar{C}) 11.16 (微克/毫升); 首次给药负荷剂量 (D_0^*) 20.82 (毫克/公斤); 维持剂量15 (毫克/公斤), 以供兽医参考。

根据文献报道, 对猪肌注氯霉素后吸收较差^[2], 以50毫克/公斤肌注后其平均最大血药浓度为1 微克/毫升。但腹腔给药则吸收较好, 剂量50毫克/公斤注射1 小时可达到10微克/毫升, 并能维持有效治疗浓度(5 微克/毫升) 4 ~ 6 小时。为此我们可以考虑, 临床使用氯霉素可先静注 (15毫克/公斤) 给药, 然后再剂量50毫克/公斤腹腔给药, 目的是使收到较好治疗效果及方便用药和减少给药的次数。

本研究是在健康猪进行, 对于发病猪的药物代谢情况是否一样, 值得进一步研究。

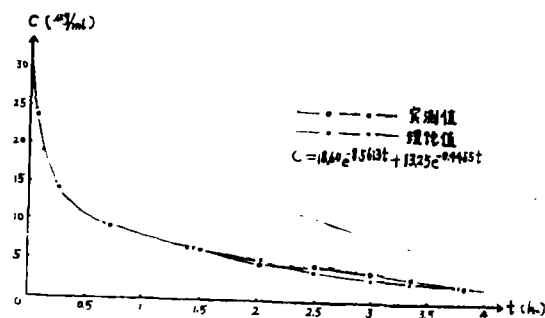


图1 猪静注氯霉素 (15毫克/公斤) 后的药时曲线

参 考 文 献

- [1] M. 吉伯尔迪D. 佩里尔:《药物动力学》, (朱家壁译) 85—261, 科学出版社, 1981年。
- [2] Clark, C. H, 1978, Chloramphenicol dosage, *Morde. Vet. Pract.* 59 (10) 749—754.
- [3] Davis, L. E. et al., 1972, Pharmacokinetics of chloramphenicol in domesticated animals, *Am. J. Vet. Res.*, 33: 2259—2266.
- [4] Pilloud, M., 1973, Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of chloramphenicol in cattle and horses, *Res. Vet. Sci.* 15, 231—238.

PHARMACOKINETIC STUDY OF CHLORAMPHENICOL IN SWINE

Ye Xiushan Lu Guangzhi

(Department of Animal Husbandry and Veterinary Medicine)

ABSTRACT

Chloramphenicol was administered to six pigs (29.92 ± 4.01 kg) by single intravenous injection at dosage of 15 mg./kg. body weight. Samples of blood were collected at 5, 15 and 30 minutes and 1, 2, 3, and 4 hours after the drug was injected. Serum levels of chloramphenicol were determined by spectrophotometer. The concentration-time curve of drug was fitted for a two-compartment open model. Pharmacokinetic parameters of chloramphenicol were as follows: C_p 34.75 ± 15.24 (mcg./ml.); $t_{1/2\alpha}$ 0.07 ± 0.02 (hr.); $t_{1/2\beta}$ 1.59 ± 0.70 (hr.); AUC 31.23 ± 5.79 (hr. mcg./ml.); V_d 1.08 ± 0.33 (100 ml./kg.); Cl_B 1.50 ± 0.09 (hr. 100 ml./kg.); $T_{cp(ther)}$ 2.05 ± 0.27 (hr.).