

# 氯霉素在猪体内代谢动力学的研究\*

叶秀珊 卢光志

(牧医系)

## 提 要

对6头猪( $29.92 \pm 4.01$ 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( $C^{\circ}p$ ) $34.75 \pm 15.24$ (微克/毫升);分布半衰期( $t_{1/2}\alpha$ ) $0.07 \pm 0.02$ (小时);消除半衰期( $t_{1/2}\beta$ ) $1.59 \pm 0.70$ (小时);药时曲线下面积( $AUC$ ) $31.23 \pm 5.79$ (微克×小时/毫升);表现分布容积( $V_d$ ) $1.08 \pm 0.33$ (100毫升/公斤);清除率( $Cl_B$ ) $0.50 \pm 0.09$ (小时×100毫升/公斤);有效浓度维持时间( $T_{cp}(\text{ther})$ ) $2.05 \pm 0.27$ (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<sup>[3][4]</sup>,但国内尚未见有关文献登载。为了给家畜临床药理学的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 $29.92 \pm 4.01$ 公斤,体重范围 $23.50 \sim 35.00$ 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<sup>[4]</sup>,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<sup>[1]</sup>,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 $22.16 \pm 8.54$ (微克/毫升),但药物消除比较快,4小时

\* 本研究承蒙冯淇辉教授指导,谨致谢意。

已减少到平均为 $2.02 \pm 0.79$  (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<sup>[1]</sup>。

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

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)， $\alpha$ 和 $\beta$ 分别为分布相和消除相的速率常数(小时<sup>-1</sup>)。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 <sup>-1</sup>	11.5810±3.3156
消除速率常数(β)	小时 <sup>-1</sup>	0.4909±0.1498
中央室分布速率常数(K <sub>12</sub> )	小时 <sup>-1</sup>	5.5495±2.2470
周边室分布速率常数(K <sub>21</sub> )	小时 <sup>-1</sup>	5.4190±2.3443
中央室消除速率常数(Ke)	小时 <sup>-1</sup>	1.1026±0.3358
分布半衰期(t <sub>1/2α</sub> )	小时	0.07±0.02
消除半衰期(t <sub>1/2β</sub> )	小时	1.59±0.70
有效浓度维持时间(T <sub>cp</sub> )	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(Vd)	100毫升/公斤	1.08±0.33
中央室消除半衰期(t <sub>1/2ke</sub> )	小时	0.68±0.19
消除率(Cl <sub>B</sub> )	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 $1.59 \pm 0.70$ (小时)。Davis等曾进行类似的研究，<sup>[2]</sup>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( $T_{cp(ther)}$ )为 $2.05 \pm 0.27$ (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( $\tau$ )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)，以提供兽医参考。

根据文献报道，对猪肌注氯霉素后吸收较差<sup>[2]</sup>，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。

## 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.

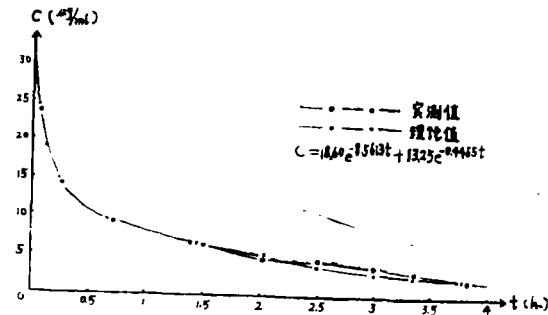


图1 猪静注氯霉素(15毫克/公斤)后的药时曲线

## PHARMACOKINETIC STUDY OF CHLORAMPHENICOL IN SWINE

Ye Xiushan Lu Guangzhi

(Department of Animal Husbandry and Veterinary Medicine)

## ABSTRACT

Chloramphenicol was administered to six pigs ( $29.92 \pm 4.01$  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:  $C^{\circ}p\ 34.75 \pm 15.24$  (mcg./ml.) ;  $t_{1/2}\alpha\ 0.07 \pm 0.02$  (hr.) ;  $t_{1/2}\beta\ 1.59 \pm 0.70$  (hr.) ;  $AUC\ 31.23 \pm 5.79$  (hr. mcg./ml.) ;  $Vd\ 1.08 \pm 0.33$  (100 ml./kg.) ;  $Cl_B\ 0.50 \pm 0.09$  (hr. 100 ml./kg.) ;  $T_{cp(ther)}\ 2.05 \pm 0.27$  (hr.).