

磺胺-6-甲氧嘧啶(Ds-36)在奶山羊体内代谢动力学研究*

扈文杰 王建元 李富娥 刘清玉 孙丕访**

(西北农学院畜牧兽医系)

摘 要

本文初步分析了 DS-36 在 8 只健康成年奶山羊体内的代谢动力学过程。静脉推注 100 毫克/公斤, 血药浓度一时间曲线符合一室开放模型, 不符合二室开放模型; 按一室模型算出 DS-36 的药代动力学参数如下: 消除速率常数 (β) 0.0089 (分钟⁻¹); 初始浓度 (B) 26.12 (毫克/100毫升); 生物半衰期 ($T_{1/2}$) 1.45 (小时); 表观分布容积 (Vd) 3.91 (100毫升/公斤); 廓清率 (Cl_b) 0.034 (100毫升/公斤·分钟); 维持有效浓度的时间 ($T_{cp} [ther]$) 3.3 (小时), 上述结果表明 DS-36 对奶山羊为短效药物。

磺胺-6-甲氧嘧啶 (Sulfamonomethoxinum, DS-36, SMM) 为一种高效、低毒、应用范围广泛的磺胺类药, 对家畜感染保护效能很强, 对敏感细菌所致的全身和局部感染效果良好, 尤其在治疗球虫病及弓形体病方面较其它磺胺类药物为好^(1,2)。DS-36 在人医上为长效药物, 但对家畜并非长效, 其种属差异很大^(1,5)。DS-36 的药代动力学研究曾在马、牛、猪、绵羊上进行过^(2,4,5,11,15)。但对奶山羊的药代动力学研究, 国内外均未见报导。为了给临床合理用药提供依据, 我们对 8 只奶山羊进行了 DS-36 体内代谢动力学研究。

材 料 与 方 法

随机选用健康成年沙能奶山羊改良羊 8 只 (1 只为公羊, 其余均为母羊), 平均体重为 40.36 ± 7.79 公斤, 体重范围 27.5—46.5 公斤。

供试药物为注射用制菌磺钠 (DS-36), 每支 1 克, 哈尔滨制药厂产品, 批号为 780404, 临用时以灭菌注射用水配成 10% 注射液, 颈静脉推注, 剂量为 100 毫克/公斤, 所用试剂规格, 除 N-二盐酸萘乙二胺为 CP 外, 其余均为 AR。

* 本试验承蒙华南农学院冯洪辉教授指导, 谨致谢意。

** 山东农学院进修教师

给药前、后各5分钟与给药后0.5、1、2、3、6、8和12小时从颈静脉采血，血样每次三份，采后立即加蒸馏水稀释处理，并在6小时内按Bratton-marshall法⁽⁶⁾用72型分光光度计（波长530nm）比色测定血药浓度。

以测得的血药浓度的自然对数为纵座标，以其相应的时间为横座标作 $\text{Ln}C-t$ 曲线草图，按直观法（散点法）判断适合一室模型或二室模型，求出回归方程，估算血药浓度理论值；并将不同时间血药浓度理论值与实测值作 $C-t$ 曲线拟合；利用模型公式逐只计算药代动力学参数^(7,8,9)，并用统计学处理，求出平均值和标准差。

试验结果

1. 用重氮化-偶合比色法制备的标准曲线(回归直线方程)为 $E = 0.062C + 0.068$ ，经统计学检验，差异极显著 ($r = 0.993$, $r_{0.01} = 0.87$, $r > r_{0.01}$)，利用此标准曲线测得的DS-36在8只奶山羊体内的血液浓度见表1。

2. DS-36在奶山羊体内血液浓度曲线为单指曲线(见图1)，符合一室开放模型，不符合二室开放模型，其中有两只虽勉强也能用二室模型计算，但不及按一室计算为好。

3. 8只奶山羊按无吸收因素一室开放模型计算出药代动力学参数见表2。由动力学参数求出DS-36在奶山羊体内血药浓度随时间变化的回归方程为： $\hat{C} = 26.12e^{-0.0089t}$ 。按此方程估算的血药浓度理论值与实测值接近，经二尾 t 检验二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，血药浓度曲线拟合大部吻合(见表1、图1)。

按医学和兽医学公认的磺胺类药物血药有效浓度5毫克/100毫升为标准，算得DS-36在奶山羊体内维持有效浓度的时间仅为3.3小时，并非长效，这点由血液浓度半衰期1.45小时也可得到证明。

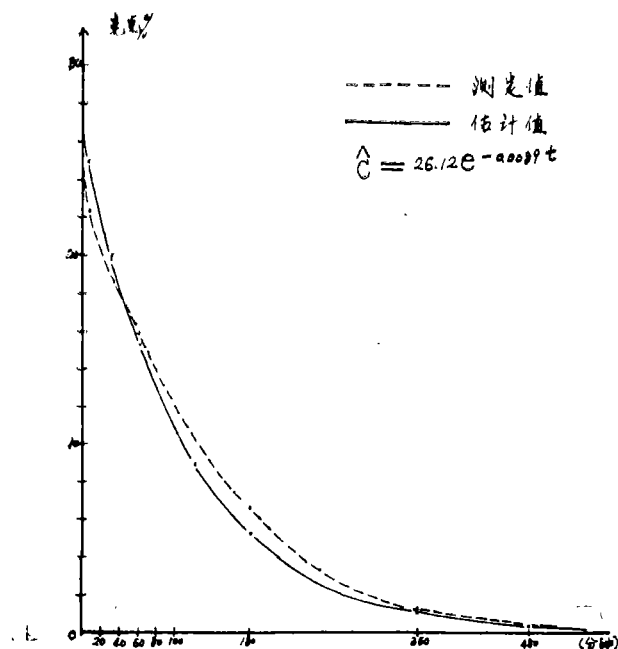


图1 DS-36不同时间血液浓度(平均值)曲线

表 1 8 只奶山羊一次静脉注射DS-36后血药浓度（测定值与估计值）

采血 时间 (分钟)	1#羊		1#羊		3#羊		4#羊		5#羊		6#羊		7#羊		8#羊		平均值±标准差	
	测定值	估计值	测定值	估计值	测定值	估计值	测定值	估计值	测定值	估计值	测定值	估计值	测定值	估计值	测定值	估计值	测定值	估计值*
5	22.5	22.85	22.1	23.95	22	25.51	22.5	24.44	23.4	27.57	21.8	27.16	21.8	20.5	22.5	27.84	22.33±0.53	24.98
30	16.5	17.31	18.5	19.86	19.1	20.78	20.4	17.74	21.8	22.41	18.8	20.63	20.2	18.45	20.2	22.85	19.44±1.59	19.99
60	10.9	12.4	14.9	15.85	17.5	16.25	14.5	12.09	19	17.47	15.5	14.83	16.5	16.27	18.0	18.03	15.85±2.54	15.31
120	7	6.38	10.5	10.11	12.9	9.94	5.3	5.61	15	10.62	8.5	7.67	11.4	12.64	12.1	11.22	10.34±2.22	8.98
180	4.3	3.28	8.8	6.45	6.8	6.08	1.9	2.6	7.2	6.45	5.0	3.96	9.6	9.83	9.5	6.99	6.44±2.74	5.26
360	0.4	0.44	0.19	1.67	1.15	1.39	0.3	0.26	1	1.45	0.8	0.55	4.9	4.61	2.1	1.69	1.36±1.56	1.06
480	0	0.12	0	0.68	0	0.52	0	0.06	0.4	0.53	0.1	0.14	2.8	2.79	0.5	0.65	0.48±0.96	0.36
720	0	0.01	0	0.11	0	0.07	0	0.003	0.1	0.07	0	0.01	0	1.02	0	0.1	0.013±0.035	0.04

*按C=26.12e^{-0.0083t}估算。

表2 8只奶山羊一次静脉注射DS-36后药代动力学参数表(给药剂量100mg/kg)

动力学参数	供试羊编号及体重								均值±标准差
	1# 27.55kg	2# 31kg	3# 35kg	4# 44kg	5# 47.5kg	6# 45.5kg	7# 66.5kg	8# 40kg	
消除速率常数 (β)	0.0111	0.0075	0.0082	0.0128	0.0083	0.011	0.0042	0.0079	0.0089±0.0027
初始浓度 (B)	21.15	24.87	26.58	26.05	28.74	28.7	20.93	28.96	26.12±2.78
生物半衰期 ($T_{1/2}$)	62.5	92	84.51	54.14	89	63	165	87.72	87.24±34.59
维持有效浓度 时间(T_{cp})	139.6	213	129	129	211	176.4	341	222	195.13±70.46
药一时曲线下 面积(Auc)	2175.68	3316	3241.46	2035.16	3462.65	2609.09	4983.33	3665.82	3186.15±943.78
表观分布容积 (V_d)	4.14	4.31	3.76	3.84	3.48	3.48	4.78	3.45	3.91±0.47
廓清率 (Cl_R)	0.046	0.03	0.031	0.049	0.029	0.038	0.020	0.027	0.034±0.0099

讨 论

DS-36 对人是长效药物，口服半衰期为 36—48 小时⁽¹⁰⁾，但对家畜并非长效，且种属差异很大。磺胺类药物的消除速度与其血浆蛋白结合率及肾小管重吸收有关，这两者都与药物的 P^K 及油水分配系数等理化常数有关，油水分配系数增大，蛋白结合率升高，半衰期延长⁽¹³⁾。根据文献记载，DS-36 给马、猪和牛肌肉注射时，其蛋白结合率分别为 10%、45% 和 50%，而生物半衰期分别为 5.7、5.1 和 3.1 小时⁽⁵⁾。冯淇辉等给猪、马、黄牛和水牛静脉推注 DS-36（100 毫克/公斤）后，生物半衰期分别为 8.9、4.4、1.5 和 1.4 小时^{(4) (11)}。本试验测得 DS-36 给奶山羊静脉推注生物半衰期为 1.45 小时，这些均表明 DS-36 对多数家畜为短效药物，反刍兽尤短，仅 1.4—1.5 小时。兽药规范（1978）法定，DS-36 对各种家畜的静脉注射剂量为 70 毫克/公斤，24 小时给药一次⁽¹⁴⁾，看来在此给药间隔内难以维持有效浓度，根据本试验结果奶山羊给药间隔 3—5 小时一次为宜，其它家畜给药间隔也值得进一步探讨。

V_d 为药物总表观分布容积，其本质为给药剂量或体内药量与血药浓度的比例系数，它标志着药物向血流以外分布能力的大小。其值与血浆蛋白结合率有关，和药物的油水分布系数有关。对血浆和组织蛋白有很高结合力的亲脂性药物其数值大，一般为 2—3 升/公斤，甚至可达 23 升/公斤⁽⁹⁾。反之，水溶性的或极性大的化合物，如青霉素、磺胺类药物等因其水溶性较大或与血浆蛋白结合率高，不易进入细胞内或脂肪组织中，其 V_d 值小，一般为 150—130 毫升/公斤⁽⁹⁾。本试验测得 DS-36 的 V_d 值为 391 毫升/公斤，与此理论一致。

文献中磺胺类药物代谢动力学研究中多为一室开放模型，有人认为 SD 对牛和猪适用二室开放模型，而绵羊只适用一室开放模型⁽¹⁵⁾。本试验中 DS-36 对奶山羊适合一室模型，不适合二室模型，其中两只羊虽也勉强可用二室模型，但不及一室为好，这说明动力学模型对动物有种属差异和个体差异。

参 考 文 献

- 〈1〉 冯淇辉等编《兽医临床药理学》（初稿）第四章 31 页（科学出版社即将出版）。
- 〈2〉 Andreinl, G. C. et al, (1976); Pharmacokinetics of Sulfamonomethoxine in Cattle and swine Preliminary note. 《Vet Bull》, Vol 46, 970.
- 〈3〉 Manuel, M. F, et al; Evaluation of the therapeutic value of some Water-soluble Coccidiostats. 《Veterinary Bulletin》, 1975, Vol. 45, No. 11, 821 (Ab6269)
- 〈4〉 冯淇辉等，磺胺-6-甲氧嘧啶（SMM）在水牛、黄牛、猪体内代谢动力

学研究(待发表资料, 1980)。

- 〈5〉 Rauws, A. G. et al: Plasma concentrations, Plasma protein binding and residues of Sulfamonomethoxine in Pigs Horses and Cattle. 《Vet. Bull.》, Vol Vol. 46, 971.
- 〈6〉 Bratton, A. C, and Mshall, E. K.: A new cougling reagent for sulfanilamide determination, 《J. Biol. Chem.》 128, 537—550, (1939).
- 〈7〉 Sanuders, L.: The absorption and distrbution of drug, 1974, Bailliere Tindall. London.
- 〈8〉 L. Meyer Jones, et al, Veterinary Pharmacology and Therapeutics 4th Edition, Iowa State University press 1977, P.54—58.
- 〈9〉 密穗卿等译, 药物代谢动力学基本概念, 《国外医学》(药学分册) 1979 No. 5, P.307—308, No. 4, 237—238.
- 〈10〉 上海第一医学院主编, 药理学下册(供药学、中药专业用), P.345, 人民卫生出版社(1980)。
- 〈11〉 解启英、李涛等, 磺胺-6-甲氧嘧啶(DS-36)在马体内代谢动力学的研究(未发表资料)。
- 〈12〉 村田敏郎等译编(朱家壁等译), 生物药剂学, P.273—274, 人民卫生出版社(1979)。
- 〈13〉 刘昌孝, 药物代谢动力学P.162, 湖南科学出版社(1980)。
- 〈14〉 中华人民共和国农林部, 兽药规范(一部) 1978, P.355—356, 农业出版社(1978)。
- 〈15〉 Luther, H. G. JR, The Pharmacokinetics of Sulfadazine in Cattle Sheep and Swine. 《Vet. Bull.》, 1980, 50, (2), 131, (Ab. 926)。

Pharmacokinetic Study of Sulfamonomethoxine (DS-36) in Milk Goats

Hu Wen-Jie Wang Jian-Yuan Li Fu-e Liu Qing-yu Sun Pei-fang*
(Northwestern College of Agriculture)

Abstract

pharmacokinetic process of DS-36 was studied in the 6 adult normal milk goats. Ds-36 was administrated intravenously at a dose of 100 mg/kg of body weight (single dose). Blood samples were collected within the 12-hour period after the drug was given. The blood concentration-time curves of the drug were fitted for a single-compartment pharmacokinetic model. The pharmacokinetic values of the milk goats are described as follows: β $0.0089 \pm 0.0027 \text{ min}^{-1}$; B $26.12 \pm 2.78 (\text{mg}/100\text{ml})$; $T_{1/2}$ 1.45h, V_d $3.91 \pm 0.47 (100\text{ml}/\text{kg})$; AUC $3186.15 \pm 943.78 \text{ mg} \cdot \text{min}/100\text{ml}$; cl $0.034 \pm 0.0009 (100\text{ml}/\text{kg} \cdot \text{min})$ $T_{cp} (\text{ther.})$ 3.3h. The results obtained showed that DS-36 is a short action drug of sulfonamides for the milk goats.

*Shandong Agricultural College