

磺胺邻二甲氧嘧啶(周效磺胺) 在奶山羊体内代谢动力学研究

王建元 扈文杰 刘清玉 李富娥

(西北农学院畜牧兽医系)

摘要

给4只奶山羊静脉推注磺胺邻二甲氧嘧啶(Sulfadoxine)50mg/kg,给药后24小时内不同时间采血用重氮化—偶合比色法测定血药浓度,按直观法选择模型,逐只计算动力学参数,然后用统计学处理。结果表明符合一室模型,算得动力学参数如下:消除速率常数(β) 0.0596 ± 0.012 (h^{-1});生物半衰期($T_{1/2}$) 11.95 ± 2.08 (h);初始浓度(B) 19.35 ± 0.69 mg/100ml;廓清率(Cl_R) 0.1541 ± 0.0306 (100ml/kg·h);维持有效浓度时间(T_{c_p}) 23.46 ± 4.25 (h)。

引言

磺胺邻二甲氧嘧啶(Sulfadoxine,周效磺胺)在人医上是目前应用的磺胺类药物中最长效者,4—7日用药一次^{<1>},英国兽药典(BPV 1977)已收为法定兽药^{<2>}。周效磺胺在家畜体内的代谢动力学研究,曾在马^{<4>}、黄牛^{<5>}^{<10>}、水牛^{<6>}猪^{<3>}^{<9>}、绵羊^{<7>}及山羊^{<8>}上进行过,都不像人医那样长效,且种属差异很大,至于它在奶山羊体内的代谢动力学研究,未见报导。为了给防治奶山羊疾病合理用药提供依据,我们于1981年元月对4只奶山羊进行了周效磺胺的药物代谢动力学研究。

材料与方 法

试验动物:随机选用成年健康改良沙能奶山羊4只(母羊,均未泌乳),平均体重 45.81 ± 3.14 公斤。

供试药品:10%周效磺胺钠注射液,广州白云山制药厂产品,批号为801012,每支5ml,含量按周效磺胺计为标示量的92.9%,另含依地酸钠0.01%和硫代硫酸钠0.1%作为稳定剂,pH10.6—10.7。分析血药浓度所用试剂,除N-萘乙二胺二盐酸盐为瑞士进口Puriss P.a规格外,均为国产分析纯规格。

本试验承蒙华南农学院冯洪辉教授指导,谨致谢意。

本文由扈文杰执笔。

表1 4只奶山羊单剂量(50mg/kg)静注周效磺胺后血药浓度

采血时间 (小时)	1*羊		2*羊		3*羊		4*羊		平均数±标准差	
	实测值	理论值	实测值	理论值	实测值	理论值	实测值	理论值	实测值	理论值
0.083	25.00	20.11	26.5	18.66	23.22	19.52	25.00	24.88	24.93±1.35	20.79±2.79
0.5	19.99	19.69	21.5	18.23	19.60	18.90	19.50	18.55	20.15±0.93	18.84±0.63
1	18.5	19.21	19.17	17.21	18.81	18.21	16.00	17.80	18.12±1.44	18.11±0.84
2	16.33	18.27	15.34	16.80	16.90	16.81	15.0	16.82	15.89±0.88	17.15±0.73
3	15.67	17.99	14.46	15.90	15.82	15.88	14.16	15.89	15.03±0.84	16.42±1.05
4	14.66	16.53	13.29	15.06	14.18	14.42	13.00	15.02	13.78±0.77	15.26±0.89
6	14.16	14.96	11.25	13.5	12.0	12.35	12.08	13.41	12.37±1.25	13.56±1.07
8	13.33	13.53	10.33	12.10	10.09	10.59	11.67	11.97	11.36±1.49	12.05±1.20
10	12.33	12.24	10.0	10.84	9.0	9.07	10.99	10.69	10.58±1.42	10.71±1.3
12	11.33	11.08	9.17	9.72	7.03	7.77	10.33	9.52	9.47±1.85	9.54±1.36
14	/	10.05	/	8.72	6.09	6.66	9.6	8.25	7.85±2.48	8.42±1.39
16	10.06	9.07	8.15	7.81	4.29	5.59	8.5	7.63	7.75±2.45	7.53±1.44
24	8.83	6.07	5.38	5.04	3.36	3.02	4.99	4.87	5.64±2.3	4.75±1.27
28	4.23	4.98	4.56	4.05	2.18	2.26	3.92	3.87	3.64±0.99	3.79±1.13
32	3.33	4.08	3.15	3.25	1.99	1.66	3.09	3.09	2.89±0.61	3.02±1.01

血药浓度测定：一次颈静脉推注周效磺胺钠注射液，剂量按周效磺胺计算 $50\text{mg}/\text{kg}$ 。给药前 5 分钟及给药后 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、14、16、24、28 和 32 小时，从颈静脉采血，一次三份，立即加水处理，按 Annino 法^{〔1〕}用 72 型分光光度计（波长 550nm ）测定血药浓度。

动力学参数计算：将测得每只羊不同时间的血药浓度取其自然对数为纵座标，以相应时间（算术数）为横座标作 $\text{Inc}-t$ 曲线草图，用散点法（直观法）选用动力学模型，求出回归方程，估算血药浓度理论值，并将不同时间实测值与理论值进行曲线拟合，利用模型公式逐只计算药物代谢动力学参数^{〔1〕〔2〕〔3〕〔4〕}，并用统计学方法处理求出均值与标准差。

结 果

用重氮化—偶合比色法测得 4 只奶山羊静脉推注周效磺胺 $50\text{mg}/\text{kg}$ 后不同时间的血药浓度见表 1，制得周效磺胺血液浓度—时间曲线为单指曲线，适合一室开放模型，不适合二室开放模型，其回归方程为 $\hat{C} = 19.35e^{-0.0596t}$ 。按此方程计算的血药浓度理论值与实测值接近（见表 1），经二尾七检验两者差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），理论值药—时曲线与实测值药—时曲线见图 1，由图 1 可看出两曲线拟合接近重合。

按无吸收因素一室开放模型算得的周效磺胺在奶山羊体内的代谢动力学参数见表 2，其中生物学半衰期为 11.95 小时，按 $5\text{mg}/100\text{ml}$ 的血药浓度为有效抑菌浓度计算，维持有效血药浓度的时间为 23.46 小时。

表 2 4 只奶山羊单剂量（ $50\text{mg}/\text{kg}$ ）静脉推注周效磺胺后药代动力学参数

参数名称	参数单位	供试羊编号及体重（kg）				均值 ± 标准差 $47.07 \pm 3.43\text{kg}$
		1*	2*	3*	4*	
		49.51	44.5	43.75	50.5	
消除速率常数（ β ）	h^{-1}	0.05	0.0547	0.0773	0.0565	0.0596 ± 0.0121
初始浓度（B）	$\text{mg}/100\text{ml}$	20.19	18.74	19.64	18.83	19.35 ± 0.69
生物半衰期 $T_{1/2}$	h	13.86	12.69	8.97	12.27	11.95 ± 2.08
维持有效浓度时间 T_{cp} （ther）	h	27.92	24.52	17.71	23.69	23.46 ± 4.25
药—时曲线下面积（AUC）	$\text{mg} \cdot \text{h}/100\text{ml}$	403.80	342.6	254.21	333.27	333.47 ± 61.41
表观分布容积（ V_d ）	$100\text{ml}/\text{kg}$	2.48	2.67	2.54	2.66	2.59 ± 0.093
廓清率（ Cl_b ）	$100\text{ml}/\text{kg} \cdot \text{h}$	0.1238	0.1459	0.1967	0.150	0.1541 ± 0.0306

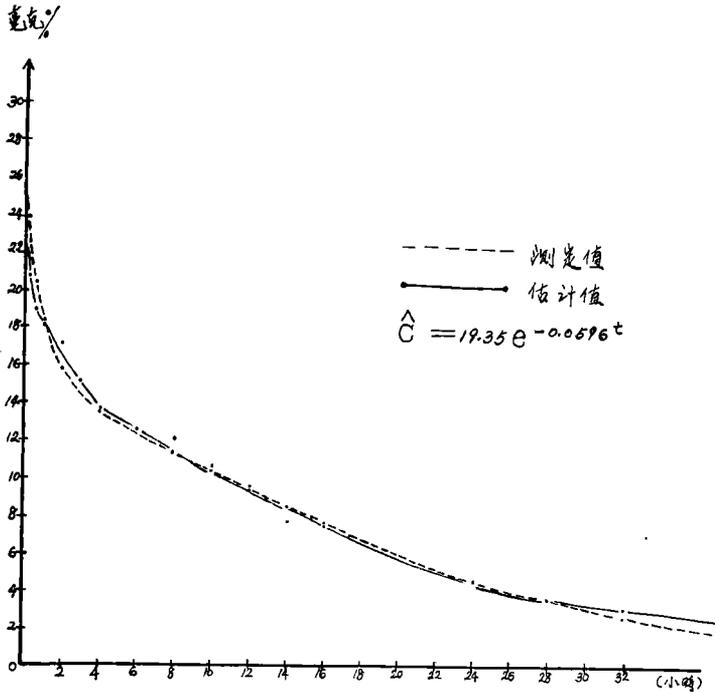


图 1 周效磺胺不同时间血浆浓度（平均值）曲线

讨 论

磺胺邻二甲氧嘧啶对人为典型长效药物，口服半衰期为 203 小时，4—7 天 给 药 一 次^{〔1〕}〔1〕，因具周效之特点，故有周效磺胺之别名。但对家畜并非如此。据文献记载，周效磺胺半衰期种属差异很大，猪静脉推注 50mg/kg 时， $T_{1/2\beta}$ 为 19.04 小时^{〔3〕}，而水牛静脉推注 70mg/kg 时，仅为 4.39 小时^{〔6〕}，水牛剂量比猪高出 40%，但其半衰期却仅为猪半衰期的 23.66%；奶牛静注时半衰期为 11 小时^{〔10〕}，马静脉推注 50mg/kg 时， $T_{1/2\beta}$ 为 10.5 小时^{〔4〕}，而黄牛静注 70mg/kg 时， $T_{1/2\beta}$ 仅为 5.65 小时^{〔6〕}；成年山羊静注 140mg/kg 时， $T_{1/2\beta}$ 为 12 小时，在小山羊比这还要长些^{〔8〕}，绵羊静注周效磺胺和甲氧苄氨嘧啶，其周效磺胺半衰期为 11.16 小时^{〔7〕}，本试验测得奶山羊静脉推注 50mg/kg 半衰期为 11.95 小时，有效血药浓度维持 23.46 小时，这与上述文献中绵羊、山羊半衰期近似，虽然比水牛、黄牛、马都长，但仍达不到周效水平，仅为日效特点。据此建议临床应用本药时，奶山羊静脉注射的时间间隔以 24 小时一次为宜。

周效磺胺之别名是中国药典（1977）所法定^{〔1〕}，反映了该药在人体内代谢特点，看来兽医引用欠妥，容易引起错觉，甚至造成混乱。当前国内出版的兽药书籍，多以周效磺胺作为该药的正名收载，今天看来就更欠妥当，建议今后应以中华人民共和国药典法定之正名磺胺邻二甲氧嘧啶为正名收载，不再引用周效磺胺之别名。

本试验提供的药代动力学参数可供临床用药参考和进一步深入研究该药的临床药理时参考。

参 考 文 献

- 〈1〉 中华人民共和国药典 1977年版二部, 739—740 页, 人民卫生出版社, 1979。
- 〈2〉 British pharmacopoeia (Veterinary) 1977, 76—77,
- 〈3〉 冯淇辉等, 周效磺胺 (SDM') 在猪体内代谢动力学研究 (未发表资料)。
- 〈4〉 李涛、解启英等, 4-磺胺-5, 6-二甲氧嘧啶一周效磺胺在马体内的代谢动力学的研究 (未发表资料)。
- 〈5〉 张祖荫、谢慧心等, 抗菌药物代谢动力学的研究 (第二报) (内部资料)。
- 〈6〉 张福华、夏珍等, 磺胺5、6, 一二甲氧嘧啶在水牛体内代谢动力学研究 (未发表资料)。
- 〈7〉 Atef. M. et al; Half—life and Volume of distribution of trimethoprim and Sulphadoxine in sheep and its relation to age and weight, 《Vet Bull》, 1979, Vol. 49, 716。
- 〈8〉 Nielsen, P. et al; Influence of age on Half—life of trimethoprim and Sulphadoxine in goats, 《Vet Bull》, 1976, Vol. 146, No. 9, 703。
- 〈9〉 Nielsen, P, et al; Trimethoprim and Sulfadoxine in Swine, 《Vet Bull》, 1976, Vol. 46, No. 5, 380
- 〈10〉 Davitayananda, D. , et al; Half—lives of Sulphadoxine and trimethoprim after a Single intravenous infusion in Cows, 《Vet Bull》, 1975, No, 5, 380, (Abs-2799)。
- 〈11〉 Annino, J. S. , Sulfonamides, in standard methods of chemistry, Vol, 3, New york, Academic press, 1961, P. 200—205,
- 〈12〉 L. Meyer Jones et al. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4th Edition, Iowa state University press, 1977, 54—58。
- 〈13〉 夏珍, 有关药代动力学的几个常见模型, 药代动力学参考资料, 15—30, (四川农学院药理组, 数学组编, 未发表资料)
- 〈14〉 叶雨文等, 《基础药理学》浙江科学技术出版社, 1979, 249—250。

Pharmacokinetic Study of Sulfadoxine (SDM') in Milk Goats

Wang Jianyuan Hu Wenjie, Llu Qingyu, Li Fue

Abstract

Pharmacokinetics of SDM' was studied in four healthy adult milk goats. SDM' was administrated intraveously at a dose of 50mg/kg of boby weight (Single dose). The blood samples were collected within 32-hour period after the drug was given. The plasma Concentration—time Curves of the drug were fitted a Single-compartment open model. The pharmacokinetic values calculated according to Single-compartment open model for the milk goats are described as follows: β $0.0596 \pm 0.012h^{-1}$; B $19.35 \pm 0.069(mg/100ml)$; Vd $2.59 \pm 0.093(100 ml/kg)$; $T_{1/2}$ $11.95 \pm 2.08(h)$; Cl_b $0.1541 \pm 0.036(100ml/kg \cdot h)$; AUC $333.47 \pm 61.47(mg \cdot h/100ml)$; T_{cl} $23.45 \pm 4.25h$.