

13-17

3

第20卷 第4期
1992年11月西北农业大学学报
Acta Univ. Agric. Boreali-occidentalisVol.20 No.4
Nov. 1992

SM₂ 在实验性肾功能减退奶山羊体内的药代动力学

曹光荣 扈文杰[✓] 李绍君 席 鹏 李珠业 强振娟

(西北农业大学兽医系, 陕西杨陵·712100)

摘 要 测定了8只健康奶山羊和其功能性肾组织减少75%时的肾清除率以及快速静注SM₂的药代动力学参数。结果表明, 后者肾功能比正常平均减小约66%; 药-时曲线从 $\hat{C}_{1\beta,0} = 5.5e^{-6.5376t} + 24.29e^{-0.2162t}$ 改变为 $\hat{C}_{1\beta,0}^{\text{肾功能减退}} = 6.78e^{-4.9587t} + 23.02e^{-0.1425t}$, 其他动力学参数与健康时比较 $t_{1/2\beta}$ 延长了75%; AUC增加了49%; $t_{C_{50}}(\text{ther})$ 延长了52%, 但 β 和 Cl_{β} 显著降低($P < 0.01$)。多次静注的药动力学研究表明, 其血药浓度同单剂量推算的结果没有差异。

关键词 磺胺二甲嘧啶, 药代动力学, 肾功能减退, 奶山羊

中图分类号 R912, R978.21, S859.796

近年来, SM₂在某些病理状况下药动学的资料逐渐增多, Cong等^[1]证实贫血绵羊对SM₂胶囊的吸收和消除速率明显下降, 易在组织中残留。Nous等^[2]发现蜱热使SM₂在山羊体内消除半衰期($t_{1/2\beta}$)显著延长, 体消除率(Cl_{β})明显下降。袁宗辉等^[3]报道, 给家兔人工感染多杀性巴氏杆菌, 在复制急性热性传染病模型上, SM₂的药代动力学无明显变化。至于SM₂在奶山羊肾功能低下时的药代动力学的研究目前尚未见报道。由于肾功能一旦减退, 主要经肾排泄的药物, 消除速率下降, 药物在体内易于蓄积。因此, 研究肾功能减退情况下药代动力学特征, 对指导临床合理用药具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 材料

试验动物 由市场购买8只成年健康莎能奶山羊改良羊(母羊, 未泌乳), 体重 29.8 ± 3.71 kg, 近期无用药史, 试验期间代谢笼单独饲养, 试验前进行健康检查。

供试药物 SM₂由广东制药厂生产(批号841028), 依法配制成10% SM₂-Na注射液, 经西安市药检所分析, 含量10.18%, 折合含SM₂9.14%; 所用试剂, 除N-(1-萘基)-乙二胺盐酸盐和对氨基马尿酸分别为瑞士和美国进口外, 其余均为国产分析纯。

器械 721型分光光度计(上海分析仪器厂); 保留型导尿管(西德产); 静脉连续采血导管(15G, 澳大利亚产)。

文稿收到日期: 1991-09-19。

1.2 方法

肾功能试验 选用葡萄糖(IN)、对氨基马尿酸(PAH)和内源性肌酐(CR)清除率三项指标。IN、PAH 和 CR 的定量分别用硫代巴比妥法、 β -M 比色法和碱性苦味酸法^[4,5]。

血药浓度测定 8 只奶山羊自身对照设计, 即健康和肾功减退时, 血药浓度都在同一羊上按下法进行: 100 mg/kg 剂量(SM₂)快速静注 10% SM₂-Na 注射液, 于给药前和给药后 12 h 内不同时间各采血 2 mL, 立即加水处理, 置冰箱(5℃)保存直到分析。血液游离磺胺浓度用改良的 Annino 法^[6]测定, 每个血样 3 个重复, 所有样当日分析完毕。试验前以同样的方法用 62.5 mg/L 和 125 mg/L 两个浓度 18 份样品作回收试验, 测得平均回收率为 95.28 ± 4.89%(变异系数 5.13%), 在该制剂含量允许范围内, 故用此法测得的血药浓度不需校正。

肾功减退病理模型复制 按 Filippich L J 的方法^[4], 手术结扎奶山羊右肾的全部动脉和左肾部分分支, 保留 25% 肾组织供血正常, 护理一周, 每天进行两次临床检查, 术部恢复正常后, 测定肾功, 进行单剂量药代动力学试验, 并进行两次静注, 给药时间为 12 h, 在 24 h 内不同时间采血 8 次, 测定血药浓度。

药动学参数计算 按文献〔6〕方法进行, 血药浓度时间数据用线性最小二乘方法和残量法逐只羊以方差分析优选模型, 计算动力学参数。

2 结 果

2.1 肾功试验

由表 1 可见, 当肾动脉结扎 75% 时, 奶山羊肾消除率下降极显著($P < 0.01$), 平均肾功能损失约 65.51%。

表 1 正常和肾功减退时肾清除率

mL/min · kg

项 目	正常($\bar{X} \pm SD$)	肾减($\bar{X} \pm SD$)	肾清除率(%)	t 检验
Cl_{IN}	2.69 ± 0.69	1.03 ± 0.40	61.21	$P < 0.01$
Cl_{CR}	4.12 ± 2.02	1.22 ± 0.45	70.73	$P < 0.01$
Cl_{PAH}	20.52 ± 7.07	7.30 ± 4.41	64.42	$P < 0.01$

2.2 单剂量药代动力学

8 只奶山羊健康时和实验性肾功减退时($n=7$, 因一只羊在手术后死亡), 测得的 SM₂ 血药浓度见表 2。药-时曲线经曲线拟合, F 检验, 最适合二室开放模型, 最佳方程为:

$$\begin{aligned}\hat{C}_{正常} &= 5.52e^{-6.5376t} + 23.02e^{-0.2162t} \\ \hat{C}_{肾减} &= 6.78e^{-4.9581t} + 23.02e^{-0.1425t}\end{aligned}$$

按上式估算得血药浓度理论值与实测值接近, 经 t , χ^2 和 r 检验证明差异不显著($P > 0.05$), 表明二者极相符合。此外, 健康与肾功减退时比较, 给药后 4 h 前的各血药浓度差异不显著, 而 6~12 h 差异极显著(表 2)。

表2 单剂量快速静注 SM₂ 血药浓度

采血时间 (h)	健康(n=8)		肾功能减退(n=7)		差异显著性 检验
	实测值	理论值	实测值	理论值	
0.08	275.3±6.8	272.0±8.6	275.8±8.2	266.0±12.8	P>0.05
0.25	242.2±11.2	243.7±11.6	233.5±11.1	236.4±11.9	P>0.05
0.50	223.5±12.3	223.2±12.4	215.2±11.8	217.6±12.5	P>0.05
0.75	202.5±14.9	209.1±12.4	203.0±12.6	207.1±12.3	P>0.05
1.00	190.9±14.4	195.3±9.1	191.1±12.4	196.2±12.4	P>0.05
2.00	156.6±11.0	158.6±13.9	168.6±16.9	169.9±12.7	P>0.05
3.00	134.1±12.3	128.1±15.5	146.0±11.5	147.9±15.7	P>0.05
4.00	107.8±16.1	104.9±17.1	127.1±13.7	126.9±18.6	0.01<P<0.05
6.00	69.1±18.4	68.2±15.2	100.0±17.9	96.6±21.4	P<0.01
8.00	45.0±13.5	44.5±13.4	77.6±22.3	74.0±22.3	P<0.01
10.00	29.4±10.2	30.0±16.3	58.0±24.3	56.5±21.8	P<0.01
12.00	19.4±7.5	19.5±7.5	43.8±18.9	45.1±20.0	P<0.01
		P>0.05			P>0.05

动力学参数(见表3)表明, 肾功能减退时, 表现分布容积(V_d), 有效血药浓度维持时间 [$T_{CP}(\text{ther})$], 消除半衰期($t_{1/2\beta}$)及曲线下面积(AUC)极显著增大($P<0.01$), 而消除速率常数(β)和体消除率(Cl_p)降低极其显著($P<0.01$)。

表3 健康和肾功能减退时单剂量静注药代动力学参数($\bar{x} \pm SD$)

动力学参数	健康	肾功能减退	P 值	n=8 变化率(%)
$K_{12}(\text{h}^{-1})$	0.8913±0.5652	0.7740±0.3835	>0.05	-13.16
$K_{21}(\text{h}^{-1})$	5.6077±3.1571	4.1569±2.3961	<0.05	-25.87
$K_{10}(\text{h}^{-1})$	0.2549±0.0512	0.1697±0.0430	<0.01	-33.42
K_{12}/K_{21}	0.1714±0.0880	0.1874±0.0760	>0.05	0.933
AUC(mg·h/L)	1169.7±194.8	743.4±512.8	<0.01	+49.05
$V_d(\text{mL/kg})$	335.13±17.69	338.53±33.78	>0.05	+1.01
$V_p(\text{mL/kg})$	57.35±28.51	63.15±27.15	>0.05	+10.11
$V_d(\text{mL/kg})$	407.65±23.53	431.79±21.65	<0.01	+5.92
$t_{1/2\beta}(\text{h})$	3.31±0.57	5.20±1.54	<0.01	+57.09
$t_{1/2\alpha}(\text{h})$	0.14±0.08	0.20±0.15	>0.05	+42.85
$t_{sp}(\text{h})$	7.54±1.75	11.45±3.37	<0.01	+51.86
$Cl_p(\text{mL/kg·h})$	87.82±16.11	61.75±16.19	<0.01	-29.69
$fc(\%)$	85.12±6.19	83.39±5.96	>0.05	-1.33

2.3 多剂量动力学参数

据单剂量参数推算出健康及肾功能减退后多次给药的动力学参数(见表4)表明, 健康与肾功能减退两种状态下 $\bar{C}_\infty$, $(C_\infty)_{\max}$, $(C_\infty)_{\min}$, R , D^* 均显著增大。肾功能减退时

表4 多剂量给药动力学参数

试羊	$t_{1/2\beta}$ (h)	$\bar{C}_\infty$	$(C_\infty)_{\max}$	$(C_\infty)_{\min}$	R	D^*	D^{**}
		(mg/L)				(mg/kg)	
健康	3.31	97.5	318.8	19.7	1.08	100	108.06
肾功能减退	5.20	145.3	348.8	50.8	1.22	100	122.08

重复给药实测的血药浓度与按单剂量参数估算的浓度相符合($P>0.05$, 见表 5), 表明本试验由单剂量参数推得的多剂量参数是正确的。

表 5 肾功减退奶山羊两次给药血药浓度($n=7$)

mg/L

项 目	采血时间(h)			
	3	6	9	12
实测值($\bar{x} \pm SD$)	156.7 $\pm$ 16.4	105.5 $\pm$ 14.9	63.9 $\pm$ 13.0	49.4 $\pm$ 12.1
估计值	177.3	115.6	75.4	49.2
显著性检验	0.05 $>$ $P >$ 0.01	$P >$ 0.05	$P >$ 0.05	$P >$ 0.05

3 讨 论

3.1 奶山羊肾清除率

Cl_{IN} 和 Cl_{CR} 是标志动物和人肾小球滤过率的客观指标。而 Cl_{PAH} 反映肾血流量的情况, 这三项指标可综合地表明肾功情况。据文献记载^[5], 肾清除率种属差异很大, 这是由于动物的生理、解剖和生化特点决定的, 正常奶山羊的肾清除率未见报道。本研究测得 8 只奶山羊的 Cl_{IN} , Cl_{CR} 和 Cl_{PAH} 分别为 2.62 ± 0.69 , 4.12 ± 2.03 和 20.52 ± 7.07 mL/min $\cdot$ kg, 与文献^[5]报道的绵羊肾清除率一致。

3.2 关于肾功减退病理模型的复制

本试验在国内首次成功地复制了奶山羊实验性肾功减退模型。在肾动脉结扎 75% 时, 肾功能损失约 65.5%, 为研究奶山羊肾功减退时 SM_2 动力学提供了充分依据, 也为研究其他药物的排泄提供了方法。

3.3 肾功减退对 SM_2 药代动力学的影响

对奶山羊在健康和肾功减退两种状况下, SM_2 的药代动力学方程进行比较可以看出, 肾功减退对消除相影响很大, 对分布相影响不大, 因而与消除相有关的参数受肾功减退影响明显: β 相由原来的 0.216 2 降到 0.142 5 (下降了 31.14%); 半衰期由 3.31 延长到 5.20 h (增加了 57.1%); 有效血药浓度维持时间由 7.54 延长为 11.45 h (增加了 51.86%); AUC 由 1 169.7 增加到 1 743.4 mg/h $\cdot$ L (增加了 49.07%)。这些变化是由于肾功减退, 肾脏的有效血流量减少和肾小球滤率降低, 导致肾脏排泄减慢所致。

3.4 给药方案调整

按兽药规范剂量 100 mg/kg, 给药间隔 12 h, 在肾功减退约 66% 的情况下, 如剂量 (100 mg) 不变, 则给药间隔应增大为 12 h 或给药间隔 (12 h) 不变, 剂量应降低 65.88 mg/kg。

4 结 论

奶山羊肾动脉结扎 75% 可复制肾功减退模型, 其肾清除率约为原来的 34.5%; SM_2 在此模型上药代动力学特征为二式开放模型。肾功减退主要影响与消除相关关系密切的动力学参数, 体清除率下降 29.69%。

参 考 文 献

- 1 Long P E, Okitt B, Selwyn M. Comparative: plasma kinetics of Sulfamethazine administered orally to normal and anemic sheep. *J Ani Sci*, 1979; 49(supply): 386
- 2 Nouws J F M, Anika S M. Effect of tickborne fever on the disposition of Sulfadimidine and its metabolites in plasma of goats. *Res Vet Sci*, 1986, 40: 377~381
- 3 袁宗晖, 冯琪峰. 磺胺二甲嘧啶在健康和多杀性巴氏杆菌病兔的药动学研究. 中国药理通讯, 1988; 5(1): 51
- 4 Filippich L J. An evaluation of renal function test in normal sheep and sheep with reduction in functional renal mass. *Thesis University of Queensland*, 1982: 1~35
- 5 上海市医学化验所. 临床生化检验(上册). 上海: 科技出版社, 1979: 74~92
- 6 Annino J S. Sulfamamides in standard method of Clinical chemistry. New York: Academic prees Inc. 1961: 202~205
- 7 胡汉铭 卢光志. 张绍芹. 磺胺嘧啶在鸭体内代谢动力学研究, 佛山兽医专科学校学报, 1985(1): 28~32

Pharmacokinetics of Sulfadimidum (SM₂) in Milk Goats with Experimental Reduced Renal Functions

Cao Guangrong Hu Wenjie Li Shaojun Xi Peng Li Zhuye Qiang Zhenjuan

(Veterinary Science Department, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi, 712100)

Abstract The renal clearance and the parameters of pharmacokinetics of Sulfadimidine were determined in 8 milk goats with their renals in normal functions, and then 75% of reduction in renal functions were determined by giving fast intravenous injections of SM₂. The results indicated that the mean reduction in renal functions of the latter was approximately 66% lower than that in normal ones. The blood concentration time equations of the drug varied from $\hat{C}_{normal} = 5.5e^{-6.5376t} + 24.29e^{-0.2162t}$ to $\hat{C}_{reduced} = 6.78e^{-4.958t} + 23.02e^{-0.1425t}$. In comparison of other parameters of pharmacokinetics in milk goats with reduced renal functions with those in health milk goats, $t_{1/2\beta}$ prolonged 75%; AUC increased by 49%; t_{cp} (ther) prolonged 52%; but β and Cl_{β} decreased significantly ($P < 0.01$). Also, the studies of multiple intravenous injections of pharmacokinetics of SM₂ indicated that there was no difference between the blood concentration of SM₂ and the deduced results with single dosage.

Key words Sulfadimidum, pharmacokinetics, reduced renal function, milk goat