

磺胺嘧啶在实验性肾功能损害家兔体内的药代动力学研究^{*}

李引乾¹, 赵明英², 段清学³, 弓广智⁴, 蒿彩菊¹,
刘晓强¹, 党文英^{1*}, 刘 斌^{1*}

(1 西北农林科技大学 动物科技学院, 陕西 杨凌 712100; 2 宝鸡市食品公司, 陕西 宝鸡 721000;
3 礼泉县畜牧兽医站, 陕西 礼泉 713200; 4 乾县畜牧兽医中心, 陕西 乾县, 713300)

[摘 要] 单剂量静脉快速注射磺胺嘧啶 140 mg/kg, 8 h 内不同时间心脏采血, 测定了磺胺嘧啶在 6 只健康家兔及 6 只肾损害家兔体内的代谢动力学参数, 结果表明, 磺胺嘧啶在家兔体内的药代动力学配置符合无吸收因素二室开放模型。药-时曲线方程为: $C_{正常} = 134.29 e^{-7.968t} + 329.28 e^{-0.522t}$, $C_{肾损} = 165.59 e^{-3.942t} + 264.33 e^{-0.322t}$ 。肾损害家兔与健康家兔相比, 分布速率常数下降了 50.53%, 消除相速率常数下降了 38.34%, 分布相半衰期延长了 123.46%, 消除半衰期延长了 63.15%, 曲线下面积增加了 34.22%, 体消除率降低了 22.12%。这一结果显示, 家兔肾功能损害后, 其体内的磺胺嘧啶代谢发生了显著变化, 提示在肾脏损害时应相应增大磺胺嘧啶给药间隔时间或减小给药剂量。

[关键词] 磺胺嘧啶; 肾功能损害; 家兔; 药代动力学

[中图分类号] S858.291.45+2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2004)04-0059-04

有关某些病理状态下药代动力学的研究逐渐增多, Long 等^[1]证实贫血绵羊对 SM₂ 胶囊的吸收和消除速率明显下降, 易在组织器官中残留。Nouw s 等^[2]发现蜚热使 SM₂ 在羊体内的消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 显著延长, 体消除率 (CL_B) 明显下降。曹光荣^[3]等报道, 在实验性肾功能减退时, SM₂ 在奶山羊体内的 $t_{1/2\beta}$ 延长了 75%; 曲线下面积 (AUC) 增加了 49%; 有效血药浓度 (t_{cp}) 延长了 52%。有关磺胺嘧啶 (Sulfadiazinum, SD) 在家兔病理状态下的药代动力学研究, 尤其是在肾功能损害情况下的研究目前尚鲜见报道。本研究旨在试验条件下复制出家兔肾功能病理损害模型, 测定血药浓度变化, 测算出 SD 的动力学模型, 拟合出药-时曲线方程, 计算动力学参数, 分析 SD 在肾功能正常与肾功能损害两种情况下的药代动力学特征, 为兽医临床合理用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材 料

1.1.1 试验动物 家兔 12 只购于扶风揉谷, 公母

各半。近期无用药史, 体重为 (2.35 ± 0.51) kg, 试验前 2 周注射兔瘟疫苗, 试验期间常规饲养, 试验前进行临床健康检查, 确认临床健康者即为试验兔。

1.1.2 供试药品 100 g/L 磺胺嘧啶钠注射液, 天津动物药厂生产, 批号 20011009。三氯醋酸, 分析纯, 上海三浦化工有限公司生产, 批号 20001022。亚硝酸钠, 西安化学试剂厂生产, 批号 20000115。高氯化汞, 分析纯, 广州化学试剂厂生产, 批号 821001。氨基磺酸铵, 分析纯, 上海恒信化学试剂有限公司生产, 批号 20001028。 α -萘乙二胺, 瑞士产品。

1.2.3 试验仪器 721 型分光光度计, 上海第三分析仪器厂生产。DHGG78-1 型电热鼓风箱, 湖北省黄石市医疗器械厂生产。HANGP NG JA 1003 电子天平, 上海天平仪器厂生产。

1.2 方 法

1.2.1 动物分组 12 只家兔随机分为 A、B 两组。A 组为正常对照组, B 组用于复制肾功能损害病理模型。

1.2.2 肾功能损害病理模型复制 B 组于试验前 24 h, 以 1.5 mL/kg 剂量皮下分点注射 10 g/L 高氯

* [收稿日期] 2003-04-07

[作者简介] 李引乾(1962-), 男, 陕西岐山人, 副教授, 博士, 主要从事兽医药理学与毒理学研究。

* 西北农林科技大学 2002 届动物医学专业本科毕业生。

化汞,观察临床症状。24 h 后心脏采血,分离血清,用于血清尿素氮测定。B 组家兔于试验结束时全部剖检,观察病理学变化。

1.2.3 血药浓度测定 A,B 两组家兔均以 140 mg/kg 剂量耳缘静脉注射 SD-Na。给药前心脏采血 0.5 mL 作为空白对照。分别于给药后 0.08,0.25,0.5,1,2,3,4,6,8 h 各采血 0.5 mL。不同时间采得的新鲜血样立即用定量蒸馏水处理,置 4℃冰箱保存至分析,依次在不同的时间间隔加入所需试剂,血液 SD 浓度以改良的 Annino 法测定^[4],每个血样 3 个重复,用 721 型分光光度计测定各次光密度,所有样品于当日及时测完。

1.2.4 回收率测定 按添量法进行^[5]。

1.2.5 药代动力学参数计算 用残数法逐只家兔拟合药-时曲线^[6],计算动力学参数,*F* 检验优选模型^[7]。

1.2.6 肾功能测定 按文献[8]的方法进行。

2 结果与分析

2.1 肾功能损害病理模型复制

2.1.1 临床症状与病理学剖检变化 B 组家兔注

射高氯化汞后,主要表现为精神沉郁,反应迟钝,食欲减退。最后一次采血后剖检,可见肾脏表面颜色变淡,呈土黄色,水肿,切面外翻,肾皮质有严重出血,肾脏脂肪囊水肿。膀胱内膜靠近膀胱颈部位有散在出血点。肝脏稍肿大,局部表面颜色淡黄,边缘变钝,切面外翻,液体较多,其他脏器未见异常变化。

2.1.2 血清尿素氮测定 A,B 两组家兔肾功能的测定结果表明,血清尿素氮(BUN)的测定值分别为 $(282.7 \pm 84.8) \text{ mg/L}$ 和 $(1714.6 \pm 265.1) \text{ mg/L}$ ($n=6$)。经 *t* 检验,BUN 在 A,B 间存在极显著差异 ($P<0.01$)。

2.2 回收率试验

分别以 62.5 和 125 mg/L 两个质量浓度各 18 个样品,于试验前以添量法作回收率试验,测得平均回收率为 $(96.89 \pm 5.28) \%$,变异系数为 5.29%。

2.3 SD 在家兔体内的药代动力学

2.3.1 血液 SD 浓度测定 在给药后不同时间采血,测定肾功能正常与肾功能损害家兔血液的 SD 质量浓度,结果见表 1 和表 2。

表 1 6 只肾功能正常家兔单剂量快速静注 SD 后的血药质量浓度

Table 1 Concentration of whole blood SD in rabbits administered intravenously and rapidly with a single dosage of SD

采血时间/h Postdosing time	平均值 Means($\bar{X} \pm \text{SD}$)		采血时间/h Postdosing time	平均值 Means($\bar{X} \pm \text{SD}$)	
	实测值	理论值		实测值	理论值
	Determined volume	Calculated volume		Determined volume	Calculated volume
0.08	386.48±6.21	387.17±8.48	3.00	69.17±6.15	68.78±4.04
0.25	307.57±13.11	320.31±21.97	4.00	39.38±4.96	40.83±2.75
0.50	257.53±12.63	259.56±14.16	6.00	15.42±1.85	14.34±1.22
1.00	198.52±7.26	195.30±8.48	8.00	5.55±1.25	5.07±0.53
2.00	114.55±4.16	115.58±5.88			

表 2 6 只肾功能损害家兔单剂量快速静注 SD 后的血药质量浓度

Table 2 Concentration of whole blood SD in reduced renal function rabbits administered intravenously and rapidly with a single dosage of SD

采血时间/h Postdosing time	平均值 Means($\bar{X} \pm \text{SD}$)		采血时间/h Postdosing time	平均值 Means($\bar{X} \pm \text{SD}$)	
	实测值	理论值		实测值	理论值
	Determined volume	Calculated volume		Determined volume	Calculated volume
0.08	382.69±15.20	375.56±12.11	3.00	96.63±10.47	101.45±12.49
0.25	301.91±9.77	308.48±9.41	4.00	75.10±11.72	74.03±11.78
0.50	249.88±13.50	253.05±7.33	6.00	38.84±6.93	39.26±7.99
1.00	197.44±15.31	195.16±19.26	8.00	21.38±5.54	20.95±5.23
2.00	139.66±14.05	139.55±13.08			

2.3.2 代谢动力学方程 根据表 1 及表 2 的 SD 浓度-时间数据,用残数法拟合药-时曲线,*F* 检验表明其符合二室模型,其最佳方程为:

$C_{\text{正常}} = 134.29 e^{-7.968t} + 329.28 e^{-0.522t}$

$C_{\text{肾损}} = 165.59 e^{-3.942t} + 264.33 e^{-0.322t}$

据此方程估算的血液 SD 浓度理论值与实测值相近(表 1,2),经 χ^2 检验,二者无统计学差异 ($P>0.05$)。

2 3 3 动力学参数 SD 在正常家兔体内的代谢动力学参数与肾功能损害后的代谢动力学参数平均值 对照结果见表 3。

表 3 SD 在健康和肾功能损害家兔体内的药代动力学参数

Table 3 Phamcokinetic parameters of SD in experimental reduced renal functions and control rabbits

动力学参数 Parameters	单位 Unit	肾功能 损害家兔 Treated rabbits	健康 对照家兔 Control rabbits
分布相初浓度(A) Blood concentration at 0 of alfa phase	mg/L	165 59±12 98	134 29±20 73
消除相初浓度(B) Blood concentration at 0 of beta phase	mg/L	264 33±11. 95	239. 02±12 27
分布速率常数(α) Rate of alfa phase	h ⁻¹	39 42±7. 03	79. 68±2 53
消除相速率常数(β) Rate of beta phase	h ⁻¹	3 22±0 80	5 22±0 10
血药初始浓度(CP ⁰) Blood concentration at 0	mg/L	479 92±14 91	463 31±15 83
分布相半衰期(t _{1/2α}) Half-time of alfa phase	h	1 81±0 32	0 81±0 03
消除相半衰期(t _{1/2β}) Half-time of beta phase	h	21 78±2 19	13 35±0 18
周边室→中央室转运速率常数(K ₂₁) T ransport rate from outside to cen- tral compartment	h ⁻¹	25 11±4 52	58 12±2 68
消除速率常数(K _{el}) Elimination rate from central compartment	h ⁻¹	4 89±0 65	7 17±0 48
中央室→周边室转运速率常数(K ₁₂) T ransport rate from central to out- sidecompartment	h ⁻¹	11 51±1 82	19 60±2 65
药-时曲线下面积(AUC) A rea under curve	mg · h/L	868 99±111. 84	647. 43±29 83
表观分布容积(V _d) Apparent volume of distribution	L · kg	0 503 2±0 304	0 414 9±0 141
体清除率(CL _B) Body clearance	L/(kg · h)	0 168 6±0 028 0	0 216 5±0 010 1
有效血药浓度维持时间(tcp) Duration of therapeutic blood concentra- tion	h	5 234±0 574	3 579±0 147

注: t 检验 P < 0 01。

Note: t test P < 0 01.

3 讨 论

3 1 肾功能损害病理模型的复制

家兔皮下注射 10 g/L 高氯化汞 1. 5 mL/kg 24 h 后, 根据临床症状、病理学解剖变化及血清尿素氮的测定结果, 本试验成功地复制出了家兔肾功能损害病理模型。为研究家兔肾损害时的 SD 药代动力学提供了充分保证, 也为研究其他药物肾功能损害的代谢动力学提供了借鉴。

3 2 回收率试验

本试验测得 SD 的回收率为(96 89±5 28)%, 变异系数 5 29%, 在该制剂含量的允许范围内^[9], 故用此法测得的血药质量浓度不必校正, 可直接应用。

3 3 肾功能损害对 SD 药代动力学的影响

比较 SD 在健康家兔和肾功能损害家兔体内的药代动力学参数, 可以看出, α 由正常时的 7 968 h⁻¹降为肾功能损害时 3 942 h⁻¹, 下降了 50 5%; β 由 0 522 h⁻¹降为 0 322 h⁻¹, 下降了 38 4%; t_{1/2α} 由 0 081 h 上升为 0 181 h, 增加了 122 9%; t_{1/2β} 由 1 335 h 上升为 2 178 h, 增加了 63 1%; AUC 由 467. 43 mg · h/L 上升为 868 99 mg · h/L, 增加了

34 2%; CL_B 由正常的 0 216 5 L/(kg · h) 降为 0 168 6 L/(kg · h), 下降了 22 1%。这些参数的变化是由于肾功能损害引起的, 因为肾脏是药物排泄的最重要器官, 当肾功能受损时, 肾脏的有效血流量减少和肾小球滤过率降低, 导致肾脏对药物的排泄减慢。

3 3 给药方案调整

根据兽药典推算, 家兔的剂量应是 140 mg/kg, 给药时间间隔为 12 h^[9]。在肾功能损伤时, 有效血药浓度维持时间达 5 234 h, 比健康家兔的有效血药浓度维持时间 3 579 h 延长了 46 3%。故在动物肾功能损伤时, 应相应增大给药间隔时间或减小给药剂量。

4 结 论

1) SD 在家兔体内单剂量快速静注的动力学配置符合无吸收因素二室开放模型, 且为快速消除^[10]。

2) 肾功能损害主要影响与消除相关系密切的动力学参数, t_{1/2β} 由 1 335 上升为 2 178 h, tcp 由 3 579 延长到 5 234 h, CL_B 由 0 216 5 降到 0 168 6 L/(kg · h), 药物消除变慢。

[参考文献]

- [1] Long P E, Okltt B, Selwyn M. Comparative, *Plasma kinetics* of Sulfamerthazine administered orally to normal and anemic sheep [J]. *J Anisci*, 1979, 49(Supply): 386
- [2] Nouw s J F M, Anira SM. Effect of tickborne fever on the disposition of Sulfadimidine and its metabolites in *Plasma* of goats[J]. *Res Vet Sci*, 1986, 40: 377- 381.
- [3] 曹光荣, 扈文杰, 李绍君, 等. SM₂ 在实验性肾功能减退奶山羊体内的药代动力学[J]. *西北农业大学学报*, 1992, 20(4): 13- 17.
- [4] Annino J S. *Fulforamides in standard methods of chemistry*[M]. New York: Academic Press Inc, 1961.
- [5] 张彦明, 贾靖国, 刘安典. *动物性食品卫生检验技术*[M]. 西安: 西北大学出版社, 1994.
- [6] [美]吉伯尔迪 M, 佩里尔 D. *药物动力学*[M]. 朱家璧译. 北京: 科学出版社, 1981.
- [7] 曾衍霖. 药物动力学中的第二个计算问题——原始数据的权重与线数字模型房室的确定[J]. *药学报*, 1980, 15(15): 574- 578.
- [8] 张元沛. *药理学实验*[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [9] 中国兽药典委员会. *中华人民共和国兽药典*[M]. 2000 年版. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [10] 陈杖榴. *兽医药理学*[M]. 第 2 版. 北京: 中国农业出版社, 2002.

Studies on the pharmacokinetics of sulfadiazinum in rabbits with experimental reduced renal functions

L I Y in-qian¹, ZHAO M ing-ying², DUAN Qing-xue³, GONG Guang-zhi⁴,
HAO Cai-ju¹, L IU Xiao-qiang¹, DANG Wen-yang¹, L IU Bin¹

(1 College of Animal Science and Technology, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 The Food Company of Baoji City, Baoji, Shaanxi 721000, China;

3 Centre of Animal Science and Veterinary Medicine of Lique County, Lique, Shaanxi 713200, China;

4 Centre of Animal Science and Veterinary Medicine of Qianxian County, Qianxian, Shaanxi 713300, China)

Abstract: Pharmacokinetic parameters of Sulfadiazinum (SD) in 6 normal rabbits (control group) and in 6 rabbits with experimental reduced renal functions (treated group) were calculated. Rabbits in two groups were treated with a single dosage of SD (140 mg/kg) intravenously and rapidly, while the blood samples were collected from heart within 8 hour after giving drug. The results showed that the two-compartment open model with first-order disabsorption factor adequately describes whole blood SD disposition and the best SD concentration-time equations are respectively: $C(\text{normal}) = 134.29e^{-7.968t} + 329.28e^{-0.522t}$, $C(\text{reduced}) = 165.59e^{-3.942t} + 264.33e^{-0.322t}$. Compared with normal rabbits (control group), α decreased by 50.53%, β decreased by 38.34%, $t_{1/2\alpha}$ prolonged 123.46%, $t_{1/2\beta}$ prolonged 63.15%, AUC increased by 34.22%, CL_B decreased by 22.12% respectively in rabbits with experimental reduced renal functions. It will be seen that pharmacokinetic parameters of SD in normal rabbits have taken place great change and dosage of SD should be decreased or interval time of given drug should be prolonged.

Key words: sulfadiazinum (SD); experimental reduced renal functions; rabbits; pharmacokinetics