

SMM 在试验性肝功能损害家兔体内的 药物代泄动力学研究^{*}

李引乾¹, 刘晓强¹, 蒿彩菊¹, 陶大勇^{1,2},
白东英^{1,3}, 余永新^{1,4}, 权晓龙¹, 代德华¹

(1 西北农林科技大学 动物科技学院, 陕西 杨凌 712100; 2 塔里木大学 动物科技学院, 新疆 阿拉尔 843300;
3 河南科技大学 动物科技学院, 河南 洛阳 471003; 4 西藏农牧科学院 畜牧兽医研究所, 西藏 拉萨 850000)

[摘要] 将12只家兔分为A、B两组, A组为健康对照组, B组注射四氯化碳, 复制肝损伤模型。A、B两组家兔均以140 mg/kg (以磺胺六甲氧嘧啶(SMM)计) 剂量耳静脉注射磺胺六甲氧嘧啶钠(SMM-Na), 分别于给药后0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 h采血0.5 mL, 采用改良Annino法测定血液SMM浓度, 以残数法逐只家兔拟合药-时曲线, 并计算药物代泄动力学参数。结果表明, SMM在肝功能损害家兔体内的动力学变化明显, 其动力学参数与健康时比较, $t_{1/2\beta}$ 延长了5.087倍, AUC延长了3.051倍, t_{cp} 延长了3.753倍。表明家兔肝功能损害后, SMM在其体内消除显著变慢, 提示在肝脏损害时应相应增大SMM给药时间间隔或减小给药剂量。

[关键词] 磺胺六甲氧嘧啶; 家兔; 肝功能损害; 药物代泄动力学

[中图分类号] R912; R978.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2007)01-0041-04

Studies on the pharmacokinetics of Sulfamonomethoxinum in rabbits with experimental reduced hepatic functions

LI Yin-qian¹, LIU Xiao-qiang¹, HAO Cai-ju¹, TAO Da-yong^{1,2},
BAI Dong-ying^{1,3}, SHE Yong-xin^{1,4}, QUAN Xiao-long¹, DAI De-hua¹

(1 College of Animal Science and Technology, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 College of Animal Science and Technology, Tarim University, Alar, Xinjiang 843300, China;

3 College of Animal Science and Technology, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China;

4 Institute of Animal Science and Veterinary Medicine, Tibet Academy of Agricultural and Animal Husbandry Science, Lhasa, Tibet 850000, China)

Abstract: Pharmacokinetic parameters of Sulfamonomethoxinum (SMM) in 6 normal rabbits (control group) and in 6 rabbits with experimental reduced hepatic functions (test group) were calculated. Rabbits in two groups were treated with a single dosage of SMM (140 mg/kg) intravenously and rapidly, while the blood samples were collected from heart within 8 hours after giving drug. The results showed that the two-compartment open model with first-order disabsorption factor adequately described whole blood SMM disposition. Great changes of pharmacokinetic parameters of SMM in reduced hepatic rabbits took place. Compared with normal rabbits (control group), AUC increased 3.051 times, $t_{1/2\beta}$ prolonged 5.087 times, t_{cp} prolonged 3.753 times respectively in rabbits with experimental reduced hepatic functions. It will be seen that dosage of SMM should be decreased or interval time of giving drug should be increased.

Key words: Sulfamonomethoxinum; rabbit; experimental reduced hepatic function; pharmacokinetics

磺胺六甲氧嘧啶 (Sulfamonomethoxinum, SMM) 是一种新型的磺胺药。体外抗菌试验表明, SMM 作用强, 乙酰化物在尿中溶解度大, 毒性反应低, 对畜禽细菌感染所致全身或局部炎症效果良好^[1]。SMM 在山羊、绵羊和牛等动物体内的药物代谢动力学已有研究^[2], 但该药在肝功能损害家兔体内的药物代谢动力学研究尚未见报道。为此, 本研究在试验条件下, 复制出家兔肝功能损害病理模型, 研究了 SMM 在其体内的代谢情况, 以期兽医临床合理用药提供参考资料。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 试验动物 12 只健康成年大耳白兔, 公母各半, 质量 (1.78 ± 0.32) kg, 购于扶风揉谷。试验前 2 周注射兔瘟疫苗, 试验期间公母兔分窝常规饲养。近期无用药史, 试验前进行临床健康检查, 确认临床健康者作为试验兔。

1.1.2 供试药品 10% 磺胺六甲氧嘧啶钠注射液, 江都市兽药厂生产, 批号: 20011015; 三氯醋酸, 分析纯, 上海三浦化工有限公司, 批号: 20001022; 亚硝酸钠, 分析纯, 西安化学试剂厂, 批号: 20000115; 四氯化碳, 分析纯, 郑州市化学试剂二厂生产, 批号: 790117; 氨基磺酸铵, 分析纯, 上海恒信化学试剂有限公司, 批号: 20001028; α -萘乙二胺, 瑞士产品。

1.1.3 试验仪器 SPECORD 50 紫外-可见分光光度计, 德国耶拿 (Jena) 分析仪器股份公司生产; HANGP NG JA 1003 电子天平, 上海天平仪器厂。

1.2 试验方法

1.2.1 试验动物分组 12 只家兔随机平均分为 A、B 两组。A 组为正常对照组, B 组用于复制肝功能损害病理模型, 于试验前 24 h, 以 0.4 mL/kg 剂量皮下分点注射四氯化碳, 观察临床症状, 24 h 后心脏采血, 分离血清, 用于肝功能测定。

1.2.2 SMM 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 SMM, 分别于给药前和给药后 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 h 心脏采血 0.5 mL 。血液 SMM 浓度以改良 Anino 法测定^[3], 每个血样 3 个重复, 紫外分光光度计测定其吸光度, 所有样品于当日测完。试验前以添量法用 62.5 和 125 mg/L 两个 SMM 浓度 18 个样品做 SMM 回收

率试验^[4], 测得平均回收率为 $(97.89 \pm 5.18)\%$, 变异系数为 5.09%, 在该制剂允许的含药量范围内^[5], 故用此法测得的血药浓度不需校正。

1.2.3 药物代谢动力学参数计算 以残数法逐只家兔拟合药-时曲线^[6], 对优选模型进行方差分析, 计算药物代谢动力学参数^[7-9]。

1.2.4 肝功能测定 用赖氏法测定血清谷-丙转氨酶 (SGPT)、血清谷-草转氨酶 (SGOT)^[10]。

2 结果与分析

2.1 家兔肝功能损害病理模型的复制

2.1.1 临床症状观察 B 组家兔注射四氯化碳后, 表现极度不安、尖叫, 30 min 后, 出现精神沉郁, 肌肉震颤, 呼吸急促。有的出现跛行, 脉速而弱, 食欲减退, 个别发生死亡。

2.1.2 病理剖检变化 B 组家兔在最后一次采血后将其剖检 (死亡者也进行剖检), 可见肝脏边缘有出血性梗死, 局部脂肪变性, 有的出现水肿, 部分区域呈土黄色, 周边呈暗红色, 切面外翻并有水样物质。肾脏除个别家兔有水肿现象外, 其他脏器未观察到异常变化。

2.1.3 肝功能测定 A、B 两组家兔肝功能测定结果见表 1。

表 1 SMM 对家兔 SGPT 和 SGOT 活性的影响 ($n=6$)

Table 1 Effect of SMT on the activity of SGPT and SGOT ($n=6$)

组别 Groups	血清谷-丙转氨酶 SGPT	血清谷-草转氨酶 SGOT
A	$65.67 \pm 35.05 \text{ A}$	$46.77 \pm 25.03 \text{ A}$
B	$359.69 \pm 93.20 \text{ B}$	$377.81 \pm 70.62 \text{ B}$

注: 同列数据后标不同大写字母表示差异极显著。

Note: Different capital letter in the same column means extremely significant difference

由表 1 可知, SGPT, SGOT 在 A、B 两组间存在极显著差异 ($P < 0.01$), 表明 B 组肝功能损害模型复制成功。

2.2 SMM 在家兔体内的药物代谢动力学

2.2.1 血液 SMM 浓度的测定 由表 2 可知, 家兔肝功能损害后药物的消除显著变慢, 同一时刻试验组血药浓度高于对照组。

表 2 家兔单剂量快速静注 SMM (140 mg/kg) 后不同时间血药浓度的实测值及理论值

Table 2 Concentration of whole blood SMM in rabbits administered intravenously and rapidly with a single dosage of SMM (140 mg/kg)

		mg/dL							
给药后时间/h Hours post dosing	组别 Group	1 号兔 No. 1 rabbit		2 号兔 No. 2 rabbit		3 号兔 No. 3 rabbit		4 号兔 No. 4 rabbit	
		实测值 Detem ined value	理论值 Calculated value	实测值 Detem ined value	理论值 Calculated value	实测值 Detem ined value	理论值 Calculated value	实测值 Detem ined value	理论值 Calculated value
0 08	A	38 654	37 790	39 946	38 942	37 692	37 698	39 534	40 212
	B	35 321	33 381	35 338	32 947	35 240	34 955	34 499	34 486
0 25	A	27 543	27 860	28 774	29 036	28 846	27 538	27 515	28 113
	B	22 148	26 895	24 038	25 482	26 874	27 426	27 338	27 350
0 50	A	20 351	20 886	21 859	21 848	20 132	19 588	19 942	19 881
	B	20 680	22 102	20 871	20 654	21 160	22 461	21 847	21 872
1 00	A	11 121	11 797	11 500	13 244	9 827	10 402	10 942	11 306
	B	18 653	18 711	17 541	17 639	19 114	18 941	19 476	18 986
2 00	A	4 615	4 075	5 577	4 909	3 077	3 287	3 461	3 875
	B	14 875	15 568	14 392	14 489	15 421	15 487	15 620	15 658
3 00	A	1 308	1 408	2 154	1 820	1 346	1 057	1 827	1 322
	B	12 341	13 302	12 085	12 144	12 630	12 781	12 354	13 052
4 00	A	0 490	0 486	0 578	0 675	0 296	0 340	0 385	0 458
	B	10 603	11 028	9 967	10 178	10 387	10 549	10 799	10 881
6 00	A	0 052	0 058	0 083	0 093	0 028	0 035	0 051	0 054
	B	7 546	7 811	7 322	7 149	7 201	7 185	7 804	7 561

给药后时间/h Hours post dosing	组别 Group	5 号兔 No. 5 rabbit		6 号兔 No. 6 rabbit		平均值 Means ($\bar{X} \pm SD$)	
		实测值 Detem ined value	理论值 Calculated value	实测值 Detem ined value	理论值 Calculated value	实测值 Detem ined value	理论值 Calculated value
0 08	A	38 094	37 122	38 654	36 561	38 762 ± 0 850	38 063 ± 1 315
	B	34 560	30 418	34 647	39 494	34 938 ± 0 401	34 197 ± 0 701
0 25	A	26 084	26 540	25 096	26 019	27 310 ± 1 484	27 518 ± 1 094
	B	22 630	24 323	26 850	26 965	24 980 ± 2 327	26 407 ± 1 239
0 50	A	18 073	18 533	18 038	17 940	19 733 ± 1 465	19 679 ± 1 376
	B	20 960	20 696	22 138	22 124	21 521 ± 0 591	21 471 ± 0 639
1 00	A	9 527	10 477	10 711	9 894	10 605 ± 0 769	11 187 ± 1 217
	B	18 880	18 084	19 584	18 948	18 869 ± 0 735	18 552 ± 0 561
2 00	A	4 011	3 554	3 077	3 210	3 970 ± 0 985	3 818 ± 0 629
	B	17 456	15 135	15 381	15 990	15 074 ± 0 473	15 388 ± 0 520
3 00	A	1 254	1 208	0 889	1 045	1 463 ± 0 452	1 312 ± 0 288
	B	12 632	12 667	13 726	13 613	12 628 ± 0 576	12 893 ± 0 492
4 00	A	0 385	0 411	0 384	0 340	0 420 ± 0 099	0 452 ± 0 125
	B	10 392	10 602	11 369	11 588	10 586 ± 0 473	10 804 ± 0 483
6 00	A	0 038	0 047	0 027	0 036	0 047 ± 0 0004	0 054 ± 0 0004
	B	7 205	7 426	8 346	8 398	7 574 ± 0 451	7 589 ± 0 466

2.2.2 药物代谢动力学方程 根据表 2 的数据用残数法拟合药-时曲线。F 检验结果表明,符合二室模型,其最佳方程为:

$$C_{\text{正常}} = 13.910e^{-6.830t} + 32.569e^{-1.076t},$$
$$C_{\text{肝损}} = 17.633e^{-4.744t} + 21.924e^{-0.177t}.$$

式中: C 为给药浓度(mg/kg); t 为给药后时间(h)。据此方程计算的血液 SMM 浓度值与实测值相

近(表 2),经 χ^2 检验,二者无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2.3 药物代谢动力学参数 正常家兔 SMM 的药物代谢动力学参数与肝损害后兔 SMM 药物代谢动力学参数平均值见表 3。由表 3 可知,家兔肝功能损害后,药物代谢动力学参数发生了显著变化, $t_{1/2\beta}$, AUC 和 t_{cp} 分别较对照增加了 5.087 倍, 3.051 倍

和 3 753 倍。

表 3 SMM 在健康和肝功能损害家兔体内的药代动力学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of SMM in experimental reduced hepatic functions and control rabbits

动力学参数 Parameters	分组 Group		t 检验 t test
	B	A	
分布相初浓度/(mg · dL ⁻¹) A	17.633 ± 1.664	13.910 ± 1.217	P < 0.01
消除相初浓度/(mg · dL ⁻¹) B	21.924 ± 0.753	32.569 ± 2.078	P < 0.01
分布速率常数/h ⁻¹ α	4.744 ± 0.382	6.830 ± 1.964	0.01 < P < 0.05
消除速率常数/h ⁻¹ β	0.177 ± 0.010	1.076 ± 0.051	P < 0.01
血药初始浓度/(mg · dL ⁻¹) CP ⁰	39.557 ± 1.898	46.479 ± 1.793	0.01 < P < 0.05
分布相半衰期/h t _{1/2α}	0.147 ± 0.011	0.109 ± 0.034	P < 0.01
消除相半衰期/h t _{1/2β}	3.926 ± 0.231	0.645 ± 0.031	P < 0.01
周边室→中央室转运速率常数/h ⁻¹ K ₂₁	2.717 ± 0.318	5.120 ± 1.452	P < 0.01
消除速率常数/h ⁻¹ Kel	0.310 ± 0.019	1.433 ± 0.078	P < 0.01
中央室→周边室转运速率常数/h ⁻¹ K ₁₂	1.894 ± 0.118	1.354 ± 0.525	0.01 < P < 0.05
药-时曲线下面积/(mg · h · dL ⁻¹) AUC	127.908 ± 7.503	31.556 ± 2.397	P < 0.01
表观分布容积/(dL · kg ⁻¹) Vd	6.204 ± 0.222	4.149 ± 0.375	P < 0.01
体清除率/(dL · kg ⁻¹ · h ⁻¹) CLB	1.098 ± 0.062	4.457 ± 0.326	P < 0.01
有效血药浓度维持时间/h t _{cp}	8.298 ± 0.528	1.745 ± 0.139	P < 0.01

3 讨 论

3.1 家兔肝功能损害病理模型的复制

本研究结果表明,给家兔以 0.4 mg/kg 剂量皮下注射四氯化碳 24 h 后,可成功地复制出肝功能损害家兔的病理模型,这为进行家兔肝功能损害情况下的药代动力学研究提供了前提和保证。

3.2 家兔肝功能损害对 SMM 药物代泄动力学参数的影响

本研究结果表明,肝功能损害对药物的体内代谢过程影响很大,有关药物代泄动力学的主要参数 β 由正常的 (1.076 ± 0.0505) h⁻¹ 降低到 (0.177 ± 0.0103) h⁻¹, t_{1/2β} 由正常的 (0.645 ± 0.0311) h 延长到 (3.926 ± 0.231) h, t_{cp} 由 (1.745 ± 0.139) h 延长到 (8.298 ± 0.528) h, AUC 由 (31.556 ± 2.397) (h · mg)/dL 增加到 (127.908 ± 7.503) (h · mg)/dL。这些变化均是由于肝功能损害引起的,表明 SMM 主要在肝脏中代谢(乙酰化)^[11-12]。在乙酰化过程中,需要乙酰辅酶 A 提供乙酰基,乙酰基生物合成和 SMM 的乙酰化中,又有许多酶的参与,当肝功能受损时这些酶的合成受阻,必然会引起 SMM 的代谢过程变慢,导致半衰期等相关参数发生变化。

3.3 给药方案的调整

按兽药典推算,家兔的应用剂量应为 140 mg/kg,给药间隔 12 h^[5]。本试验结果显示,对照组 t_{1/2β} 为 (0.645 ± 0.0311) h,肝损伤试验组为 (3.926 ± 0.231) h,试验组是对照组的 6.087 倍。表明如果正常家兔 12 h 给一次药,则肝功损害家兔应延长至 60 h 给一次药,提示动物在有肝脏疾患时,应适当延长给药时间间隔或降低剂量。

4 结 论

皮下注射 0.4 mg/kg 四氯化碳可复制出家兔肝功能损害的病理模型,肝脏发生严重的病理学变化,SGPT,SGOT 活性显著升高。SMM 在家兔体内的药物代泄动力学特征为二室开放模型。肝功能损害主要影响与药物消除关系密切的药物代泄动力学参数(如 t_{1/2β}, β 等), t_{1/2β} 增加了 3.281 h, AUC 增加了 96.352 (mg · h)/dL, t_{cp} 增加了 6.553 h。提示动物在有肝脏疾患时,应当适当延长给药时间间隔或降低剂量。

【参考文献】

- [1] 冯淇辉,戎耀方,朱模忠,等. 兽医临床药理学[M]. 北京: 科学出版社, 1983.
- [2] Andrein I G C. Pharmacokinetics of Sulfanomethoxinum in cattle and swine prelm inary note[J]. Vet Bull, 1976, 46: 970.
- [3] Annino J S. Sulfam amides in standard methods of chemistry[M]. New York: Academic Press, 1961, Inc, 3: 2000-2005.
- [4] 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.
- [5] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典 2005 年版[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [6] M · 吉伯尔迪, D · 佩里尔. 药物动力学[M]. 朱家壁,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]. 药理学, 1980, 15(9): 574.
- [8] 冯淇辉. 兽医药物代谢动力学[M]. 北京: 科学出版社, 1987.
- [9] 操继跃,卢笑丛. 兽医药物动力学[M]. 北京: 中国农业出版社, 2005.
- [10] 时玉声,崔中林. 兽医临床检验手册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1989.
- [11] 华南农学院. 兽医药理学[M]. 北京: 中国农业出版社, 1980.
- [12] 陈杖榴. 兽医药理学[M]. 2 版. 北京: 中国农业出版社, 2002.