

链霉素在奶山羊体内代谢动力学的研究

王建元 扈文杰 刘清玉 李富娥

顾天骥* 孙丕访**

(西北农学院畜牧兽医系)

奶山羊为我国目前正在大力发展的优良奶畜,在奶山羊疾病防治中经常应用链霉素,但对链霉素在奶山羊体内的代谢动力学,国内外均未进行过详细的研究。为了给奶山羊临床用药提供代谢动力学方面的重要参数,为了给家畜临床药理学研究提供基本数据和资料,我们在奶山羊上进行了链霉素代谢动力学的研究。

一、材料和方法

试验动物:试验动物为六只成年健康的沙能奶山羊改良羊,除一只为公羊外,其余均为不泌乳的母羊,体重范围30—50公斤,平均体重39.5公斤。试验前进行健康检查,健康者随机选用。

试验药品:注射用硫酸链霉素系重庆制药厂出品,批号781007。链霉素标准品是北京生物制品检定所分发的,每毫克含733单位,批号750810。

试验方法:试验菌种为枯草杆菌(63501)。血药浓度的测定及标准曲线的制备用管碟法^(1,2)。试验羊臀部一次肌注硫酸链霉素10毫克/公斤,分别在0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16和24小时由颈静脉采血,分离血清,测定血药浓度,按有吸收因素的二室模型先算出每只羊的药代动力学参数,用统计学方法处理数据,求出平均值和标准差。

二、结果与讨论

测定血药浓度的标准曲线回归直线方程为 $f_k = 9.77 \lg c + 3.12$, 经统计学检验差异显著 ($r = 0.992$, $r_{0.01} = 0.917$, $r > r_{0.01}$), 所测血药浓度和按二室模型估算的血药浓度理论值见表1。

肌注单剂量的硫酸链霉素(10毫克/公斤), 血药浓度实测值与理论值很接近, 经二尾t检验, 二者的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明二者的相符程度极为显著, 血药浓度—时间曲线的拟合接近重合(见图1)。

* 数学教研组教师 ** 山东农学院进修教师

本文承华南农学院冯淇辉教授指导。四川农学院夏珍老师、华南农学院黄应佳老师、任兆钧、卢先志同志, 帮助核算参数。谨致谢意。

表 1 奶山羊肌注单剂量硫酸链霉素（10毫克/公斤）的血药浓度（微克/毫升）

肌注后采 血时间 (小时)	奶 山 羊 号						平均值±标准差	估计值 C
	1	2	3	4	5	6		
0.25	5.95	11.18	11.02	8.00	21.93	15.88	12.33±5.78	15.66
0.50	10.46	21.88	22.14	16.72	28.96	23.65	20.64±6.34	23.43
0.75	13.15	23.32	24.79	19.99	29.31	24.73	22.55±5.47	26.68
1	15.22	23.54	28.42	22.25	26.82	21.73	22.94±4.65	27.39
2	12.58	21.63	26.17	20.05	20.31	16.35	19.53±4.63	21.88
3	8.02	13.95	14.65	9.50	9.66	9.66	10.91±2.71	15.46
4	7.28	17.68	12.19	8.19	7.33	6.84	8.92±2.38	10.93
6	4.13	7.02	7.11	6.32	4.26	3.60	5.41±1.58	6.30
8	2.68	3.74	4.21	4.05	2.13	2.17	3.16±0.95	3.48
10	1.59	2.60	2.45	2.40	1.13	1.17	1.89±0.67	2.25
12	1.01	1.89	1.77	1.86	0.79	0.70	1.34±0.56	1.54
14	0.56	1.19	1.41	1.10	0.61	0.45	0.88±0.39	1.10
16	——	0.86	0.82	——	——	——	0.84±0.03	0.80
24	0.21	0.36	0.33	0.27	0.18	0.20	0.26±0.07	0.24

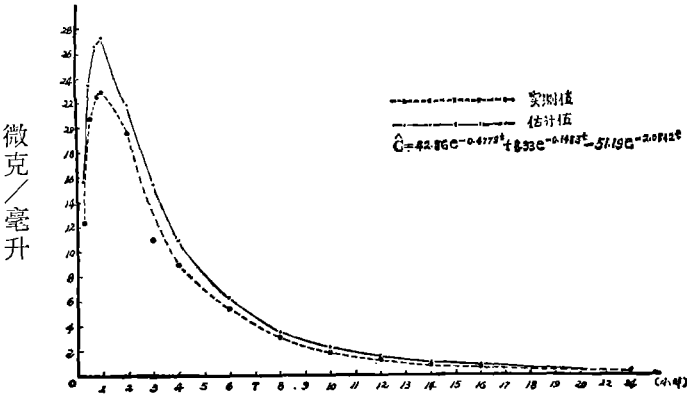


图 1 奶山羊肌注硫酸链霉素血药浓度——时间曲线

试验结果证明，给奶山羊肌注硫酸链霉素，吸收非常迅速，经15分钟，血药浓度均值已达12.33微克/毫升，高出血药有效浓度（5微克/毫升）两倍多，峰值时间(Tmax)为1.11±0.35小时。而水牛、黄牛、猪和马一次肌注硫酸链霉素的峰值时间分别为1.47，0.68，1.99，1.35小时⁽³⁾。说明动物种类不同，峰值时间也有差异^(4, 5, 6)。

给奶山羊肌注硫酸链霉素，峰值浓度(Cmax)为24.74±4.02微克/毫升，而水牛、黄牛、马和猪的峰值浓度分别为30.97、50.23、38.48、61.26微克/毫升。这说明奶山

羊的峰值浓度低于其他家畜。

链霉素在奶山羊的有效血药浓度维持时间 (T_{cp}) 为 6.32 ± 1.03 小时, 而水牛, 黄牛, 马和猪的 T_{cp} 分别为 11.30, 13.00, 12.30, 11.76 小时, 说明链霉素在奶山羊的有效血药浓度维持时间比其它家畜为短。现已肯定, 血药浓度的高低与药物疗效的大小有着极为重要的关系, 因此为了维持链霉素在奶山羊的有效血药浓度, 保证链霉素的疗效, 我们认为链霉素每日给奶山羊的肌注次数, 可由现行的两次, 增加到三次, 每次肌注剂量仍按规定 (10 毫克/公斤) 执行⁽⁷⁾。据有的资料记载⁽⁸⁾, 马肌注硫酸双氢链霉素的间隔时间为 6—12 小时, 每次剂量为 5—7 毫克/公斤或 7.5 毫克/公斤。这说明在其它家畜已有每日肌注三次的先例。

链霉素在奶山羊的分布半衰期 ($T_{\frac{1}{2}\alpha}$) 为 1.45 小时, 而水牛, 黄牛, 马和猪的 $T_{\frac{1}{2}\alpha}$ 分别为 0.74, 0.68, 0.65, 1.05 小时。说明链霉素在奶山羊的分布半衰期比其它家畜稍长。链霉素在奶山羊的消除半衰期 ($T_{\frac{1}{2}\beta}$) 为 4.73 小时, 而水牛, 黄牛, 马和猪的 $T_{\frac{1}{2}\beta}$ 分别为 3.93, 4.07, 3.05, 3.79 小时。这些差异值得重视和探讨。

总之, 奶山羊肌注单剂量的硫酸链霉素, 吸收非常迅速, 但峰值浓度较其它家畜为低, 有效血药浓度维持时间较其它家畜为短。链霉素在奶山羊上的这些特点, 对确定链霉素的给药方案有重要参考价值。

表 2 奶山羊肌注单剂量硫酸链霉素 (10 毫克/公斤) 的药代动力学参数

参 数	单 位	奶 山 羊 号						平均值 $\pm$ 标准差 n = 6
		1	2	3	4	5	6	
分布象初始浓度 (A)	u/ml	29.10	36.09	63.27	57.87	36.65	34.17	42.86 ± 14.08
消除象初始浓度 (B)	u/ml	5.06	9.91	9.86	13.14	7.48	4.52	8.33 ± 3.28
分布速率常数 (α)	h^{-1}	0.4753	0.4648	0.4434	0.5222	0.4882	0.4734	0.4779 ± 0.03
消除速率常数 (β)	h^{-1}	0.1363	0.1422	0.1440	0.1647	0.1647	0.1378	0.1483 ± 0.01
吸收速率常数 (KA)	h^{-1}	1.2225	1.9052	1.1711	1.1833	3.7142	3.3039	2.8042 ± 1.45
分布半衰期 ($T_{\frac{1}{2}\alpha}$)	h	1.46	1.49	1.56	1.33	1.42	1.46	1.45 ± 0.08
消除半衰期 ($T_{\frac{1}{2}\beta}$)	h	5.08	4.87	4.81	4.21	4.21	5.03	4.73 ± 0.40
吸收半衰期 ($T_{\frac{1}{2}KA}$)	h	0.57	0.63	0.59	0.58	0.19	0.21	0.46 ± 0.20
药时曲线下面积 (Auc)	u.h/ml	81.37	123.19	148.72	130.34	116.69	132.36	122.20 ± 22.71

接上表

峰值时间 ($T_{\max}$)	h	1.37	1.07	1.43	1.38	0.66	0.72	1.11 ± 0.35
峰值浓度 ($C_{\max}$)	u/ml	17.84	24.47	27.88	24.17	29.52	24.74	24.74 ± 4.02
有效浓度维持 时间(T_{cp})	h	5.39	7.37	6.56	7.63	5.88	3.14	6.32 ± 1.03
中央室分布速 率常数(K_{12})	h^{-1}	0.0884	0.0878	0.0669	0.0953	0.0689	0.0833	0.0819 ± 0.0112
周边室分布速 率常数(K_{21})	h^{-1}	0.2012	0.2234	0.1980	0.2571	0.2240	0.1811	0.2149 ± 0.0266
中央室消除速 率常数(K_e)	h^{-1}	0.3220	0.2958	0.3225	0.3345	0.3589	0.3468	0.3301 ± 0.0220
中央室消除半 衰期($T_{\frac{1}{2}kel}$)	h	2.34	2.3428	2.1488	2.0717	1.9309	1.9983	2.14 ± 0.17

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国药典 1977, 二部, 附录80—84。
- [2] Kirshbaum, A. et al.: Outline of details for assaying the Commonly used antibiotics. Antibiotics and Chemotherapy 1959 Vol. IX. No. 10 613—617.
- [3] 华南农学院、四川农学院、东北农学院、华中农学院, 硫酸链霉素在水牛、黄牛、猪、马体内代谢动力学研究(未发表资料)。
- [4] L. Meyer Jones et al.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics Fourth Edition 1977 942
- [5] Kettman, J. et al.: Penetration of Cerebrospinal streptomycin into the aqueous humour and Cerebrospinal fluid in the horse after intramuscular administration The Vet. Bull. 1970 Vol. 40 No. 10 5011
- [6] Mercer, H. D. et al.: Serum Concentrations of Penicillin and dihydrostreptomycin after their Parenteral administration in Swine. the Vet Bull. 1977 Vol. 41 No. 12 6560
- [7] 兽药规范, 1978年, 一部, 253。 农业出版社。
- [8] Vaughn L. Larson. Antibacterial therapy for Pulmonary infections. JAVMA. 1980 Vol. 176 No. 10 1091—1094

Studies on Pharmacokinetics of Streptomycin in Milk Goats

Wang Jian-yuan Hu Wen-jie Lie Qing-yu

Li Fu-e Gu Tian-ji Sun Pen-fang

(Northwestern College of Agriculture)

Abstract

Serum levels of streptomycin were assayed in the six milk goats. A single dose (10 mg/kg) of streptomycin was injected intramuscularly. The serum concentrations of streptomycin were determined by the microbiological assays. The parameters of pharmacokinetics of streptomycin were calculated with two compartment open models. The results obtained are as follows:

A 42.86 ± 14.08 (u/ml); β 8.33 ± 3.28 (/ml)

α 0.4779 ± 0.03 (h^{-1}); β 0.1483 ± 0.01 (h^{-1})

K_A 2.8042 ± 1.45 (h^{-1}); $T_{\frac{1}{2}\alpha}$ 1.45 ± 0.08 (h)

$T_{\frac{1}{2}\beta}$ 4.73 ± 0.04 (h); $T_{\frac{1}{2}} K_A$ 0.46 ± 0.20 (h)

C_{max} 24.74 ± 4.02 (u/ml); T_{cp} 6.32 ± 1.03 (h)

K_{12} 0.0819 ± 0.0112 (h^{-1}); K_{21} 0.2149 ± 0.0266 (h^{-1})

KE 0.3301 ± 0.0220 (h^{-1}); $T_{\frac{1}{2}} Kel$ 2.14 ± 0.17 (h)

We have also suggested that streptomycin be injected intramuscularly with 10mg/kg three times a day in the goats.