

猪静脉注射青霉素 G 钾的药物动力学参数

曾振灵 冯淇辉

(兽医药理研究室)

摘要 本文对青霉素 G 钾在猪体内的药物动力学特征进行了分析。6 头猪体重 29.3 ± 1.1 kg (平均值 $\pm$ 标准差), 按每 kg 体重静脉注射单剂量青霉素 G 钾 15 000 IU, 给药后分别在 0, 5, 10, 15, 30, 45 min 及 1, 1.5, 2, 3 h 收集血样, 采用微生物法测定血清青霉素 G 的浓度。以电子计算机程序处理血药浓度—时间数据, 血药浓度随时间变化符合二室开放模型, 所得主要动力学参数为: 分布半衰期 ($t_{1/2\alpha}$) 0.14 ± 0.03 h, 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 0.70 ± 0.21 h, 表观分布容积 (V_d) 0.696 ± 0.144 l/kg, 体清除率 (Cl_b) 11.67 ± 1.02 ml/(kg $\cdot$ min), 药时曲线下面积 (AUC) 21.57 ± 1.93 h $\cdot$ IU/ml。本文还根据单剂量给药参数推算给药方案, 供兽医临床参考。

关键词 青霉素 G 钾; 猪; 药物动力学

青霉素 G (Penicillin G) 是一种窄谱抗生素, 主要对多种革兰氏阳性细菌和少数革兰氏阴性细菌有效。对猪, 它主要用于治疗猪链球菌病、猪丹毒、脓肿、败血症、破伤风等疾病^[1]。虽然青霉素已使用了几十年, 但在我国兽医临床目前仍是应用最广的抗生素之一。青霉素 G 在多种家畜的药物动力学研究国内外已有报道, 但国内有关猪静脉注射青霉素 G 的动力学研究尚未见报道。本研究目的是对静脉注射青霉素 G 钾在猪体内的血药浓度变化进行定量分析, 并通过数学模型进行模拟, 求出有关参数, 为兽医临床合理用药提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 试验动物

选用广州沙河畜牧场临床健康的大花白—长白杂交肥育猪 6 头, 公母各半, 均已阉割, 体重范围 28.0~30.5 kg, 平均值 $\pm$ 标准差为 29.3 ± 1.1 kg。实验期间禁食, 但自由饮水。

1.2 供试药品和试剂

注射用青霉素 G 钾 (批号 A851112), 华北制药厂产品; 标准品 (批号 850322) 由中国兽药监察所提供, 标准效价每 mg 相当于 1 606 IU。下列试剂均为分析纯: 磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、盐酸、氯化钠、氢氧化钠和葡萄糖; 还有牛肉浸膏粉、琼脂, 均为国产。蛋白胨 (批号 A840174) 为日本产品, 胰蛋白胨及酵母浸膏粉为英国产品。

1.3 试验方法

试验当天猪称重后, 按 15 000 IU/kg 体重的剂量在猪耳缘静脉快速推注青霉素 G 钾。给药前采空白血样, 给药后 5, 10, 15, 30, 45 min 及 1, 1.5, 2, 3 h 分别从前腔静脉采血 1 次, 每次 3~8 ml, 离心分离血清, 置冰箱保存, 当天测定。

1990-04-10 收稿

1.4 血清青霉素 G 的浓度测定

用微生物管碟法,参考文献^[5,8]有关测定方法,并作适当修改。

1.4.1 试验菌与培养基 金黄色葡萄球菌(26003)为试验菌,由广东省药检所提供。试验菌液按药典^[1]制备,经试圈,每100 ml菌层培养基需加菌液0.25 ml,滴加1.0 IU/ml青霉素G标准品的小钢管的抑菌圈直径达17~19 mm。以蛋白胨6 g、胰蛋白胨4 g、酵母浸膏粉3 g、牛肉浸膏粉1.5 g、葡萄糖1 g、琼脂16~18 g,蒸馏水加至1 000 ml制成菌层培养基;将上述配方中的胰蛋白胨和葡萄糖减去,即成底层培养基。

1.4.2 标准品原液 用1%磷酸盐缓冲液(pH6.0±0.05)稀释青霉素G标准品,配成1 000 IU/ml的标准品原液,分装成许多小管,在-20℃冰箱保存。

1.4.3 标准曲线的制备 用健康猪无菌血清稀释标准品原液成0.64,0.8,1.0,1.25,1.56 IU/ml系列浓度,制备标准曲线,相关系数(r)为0.998 6。

1.4.4 测定方法 将高压融化后的底层培养基20 ml均匀铺于培养皿内作为底层。凝固后,再将融化的菌层培养基在48~50℃之间加入适量试验菌液混匀,吸取5 ml均匀摊布于底层之上作为菌层,然后放上6个小钢管。待测血清样品先用无菌猪空白血清稀释成适宜浓度,然后将3个小钢管滴加待测样品和3个小钢管滴加青霉素G标准品血清稀释液(1.0 IU/ml)的培养皿37℃恒温培养16~18 h,最后测量抑菌圈直径。根据标准曲线及稀释倍数计算不同采血时间血清青霉素G的浓度。

1.5 数据分析

数据处理用苹果—I电子计算机。将实测血药浓度—时间数据,按已编制的非线性最小二乘法计算药物动力学参数的BASIC语言程序,输入到计算机中。数据处理自动进行,计算机根据算出的残差平方和、相关系数以及计算浓度、实测浓度的差值分布作为判别与选择动力学模型的统计指标,以相关系数最接近1者和残差平方和最小者作为选择模型的参考,再根据F检验法^[6]确定最合适模型。本文计算以残数法(Residue Method)即以最优残数组的计算结果作为迭代初值,进行非线性最小二乘法计算。分别算出每头猪的动力学参数,进一步计算平均值和标准差。

2 试验结果

6头猪静脉注射青霉素G钾后不同时间的血清药物浓度见表1,药时曲线见图1。计算机程序分析药时数据表明,青霉素G钾在猪体内的动力学最佳数学模型为二室开放模型,即血药浓度与时间的关系可用下列方程表达:

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

式中 C 代表血清药物浓度(IU/ml), t 为时间(h), A 、 B 分别代表分布相和消除相的初始血药浓度(IU/ml), α 、 β 分别是分布速率常数及消除速率常数(h^{-1})。对6头猪的药时数据分别计算动力学参数,其平均值±标准差见表2。由每头猪的模型方程分别计算血药浓度理论值,平均值±标准差见表1。再将实测血药浓度平均值数据经过计算机程序处理,算得的估测值(理论平均值)见表1,动力学参数见表2。结果表明,理论值、实测值及估测值相当接近,

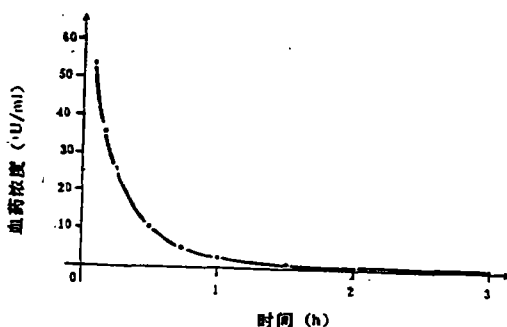


图1 6头猪静注青霉素G钾(15 000 IU/kg)后的药时曲线(平均实测值)

拟合曲线相当吻合。

表1 6头猪静注青霉素 G 钾 (15 000 IU/kg) 的血药浓度 (IU/ml)

采血时间 (h)	实 测 值	理 论 值	估 测 值
0.08	53.67±3.45*	53.43±2.95	53.38
0.17	35.83±4.32	36.12±3.64	36.44
0.25	26.39±3.70	26.05±3.73	26.33
0.5	10.84±2.04	10.81±2.01	10.68
0.75	5.32±0.42	5.53±0.71	5.35
1	3.28±0.36	3.35±0.32	3.24
1.5	1.42±0.33	1.63±0.22	1.62
2	0.76±0.15	0.92±0.14	0.92
3	0.36±0.09	0.33±0.11	0.31

*以平均值±标准差表示

表2 6头猪静注青霉素 G 钾(15 000 IU/kg)的药物动力学参数

动 力 学 参 数	单 位	平均值±标准差	估测值*
分布相初始浓度 (A)	IU/ml	69.13±5.77	67.86
消除相初始浓度 (B)	IU/ml	8.08±3.64	7.95
瞬时血药浓度 (C _p)	IU/ml	77.22±6.39	75.81
分布速率常数 (α)	h ⁻¹	5.110 3±1.260 2	4.835 5
消除速率常数 (β)	h ⁻¹	1.049 0±0.260 1	1.078 7
中央室至周边室转运速率常数 (K ₁₂)	h ⁻¹	1.048 6±0.526 0	0.899 6
中央室消除速率常数 (K ₁₀)	h ⁻¹	3.611 2±0.517 9	3.542 0
周边室至中央室转运速率常数 (K ₂₁)	h ⁻¹	1.499 6±0.516 2	1.472 6
分布半衰期 (t _{1/2α})	h	0.14±0.03	0.14
消除半衰期 (t _{1/2β})	h	0.70±0.21	0.64
药时曲线下面积 (AUC)	h·IU/ml	21.57±1.93	21.40
表观分布容积 (vd)	l/kg	0.696±0.144	0.650
体清除率 (Cl _s)	ml/ (kg·min)	11.67±1.02	11.68

*由6头猪血药浓度的平均值算得

3 讨论

猪静脉注射15 000 IU/kg 青霉素 G 钾后,可获得较高的血药浓度,瞬时血药浓度为77.22±6.39 IU/ml,分布半衰期0.14±0.03 h,说明静注青霉素 G 钾能很快在猪体内达到分布平衡,迅速分布于全身各组织,有利于治疗敏感菌引起的急性疾病,快速产生药理效

应。

表3 青霉素 G 在多种动物的消除半衰期

动 物	给药途径	剂 量	消除半衰期	资料来源
猪	静 注	15 000 IU/kg	0.70 ± 0.11 h	本试验
猪	静 注	11 000 IU/kg	19.45 ± 1.69 min	[17]
马	静 注	35 000 或 60 500 IU/kg	53.3 ± 4.5 min	[12]
马	静 注	20 000 IU/kg	3.717 ± 0.601 h	[13]
马	肌 注	10 000 IU/kg	2.55 ± 0.77 h	[3]
奶牛	静 注	$9\,852 \pm 1\,527$ IU/kg	72 ± 18 min	[15]
泌乳奶牛	静 注	10 mg/kg	0.7 ± 0.1 h	[20]
水牛	肌 注	5 000 IU/kg	1.02 h	[4]
单峰骆驼	静 注	10 000 IU/kg	48.53 ± 6.92 min	[18]
0.5~1 d 龄犊牛	静 注	4 545 IU/kg	29.7 ± 7.8 min	[19]
5 d 龄犊牛	静 注	4 545 IU/kg	25.7 ± 4.1 min	[19]
1周龄犊牛	静 注	13.2 mg/kg	0.980 ± 0.083 h	[14]
10 d 龄犊牛	静 注	4 545 IU/kg	27.6 ± 7.3 min	[19]
15 d 龄犊牛	静 注	4 545 IU/kg	23.5 ± 4.5 min	[19]
6~9月龄犊牛	静 注	6.3 mg/kg	1.63 ± 0.27 h	[10]
绵羊	静 注	$12\,437.2 \pm 670.0$ IU/kg	42.2 ± 12.52 min	[18]
泌乳羊	静 注	10 mg/kg	0.7 ± 0.1 h	[20]
狗	静 注	10 mg/kg	30 min	[9]
火鸡	静 注	50 mg/kg	0.5 h	[16]
人	肌 注	600 mg	$0.5 \sim 0.6$ h	[7]

本试验得青霉素 G 钾在猪体内的消除半衰期 0.70 ± 0.21 h、表观分布容积 0.696 ± 0.144 l/kg 及体清除率 11.67 ± 1.02 ml/(kg·min)。据 Mercer 等 (1978) 报道青年杂种猪按 11 000 IU/kg 的剂量静脉注射, 其消除半衰期是 19.45 ± 1.69 min、表观分布容积是 0.53 ± 0.12 l/kg 及体清除率是 19.06 ± 5.06 ml/(kg·min)^[17]。与本试验比较, 两者结果有较大的差异, 究其原因, 可能与猪的品种、剂量等不同有关。

青霉素 G 主要通过肾脏排出, 注射水溶液后一般在尿中可回收剂量的60%~100%, 在尿中约20%的青霉素由肾小球过滤, 80%左右通过肾小管分泌^[11]。青霉素 G 在多种动物体内消除半衰期的报道见表3。从表3可见, 青霉素 G 的消除半衰期较短, 种属间的差异较小, 这与一般认为主要通过肾脏消除的药物, 其消除半衰期的种属差异小^[9]是一致的。

本研究所得的药物动力学参数可为兽医临床合理用药提供理论依据。由于青霉素 G 的最小抑菌浓度(MIC)范围较广, 由0.01~1IU/ml(对高度敏感菌的MIC0.01~0.06IU/ml; 中度敏感菌的MIC0.06~1IU/ml)^[2]。基于动力学参数算得猪静脉注射青霉素 G

(15 000 IU/kg)的血药有效浓度维持时间为1.99~6.38 h。因此,对于高度敏感菌感染(例如猪链球菌病),可考虑按15 000 IU/kg 剂量每隔6 h 静注1次。而对中度敏感菌(例如猪丹毒),按计算每天用药6次以上,这在临床实践中有很多困难,故可用增加给药剂量来减少用药次数。

致谢 承蒙华南农业大学基础部李宝钺副教授提供药物动力学参数计算机程序,谨致谢意。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国药典委员会编. 中华人民共和国药典二部. 北京: 化学工业出版社、人民卫生出版社, 1985. 附录95~97
- 2 冯洪辉等主编. 兽医临床药理学. 北京: 科学出版社, 1983. 47~58
- 3 沈春岚等. 药物代谢动力学研究(第二报): 青霉素 G 钾、普鲁卡因青霉素、苄星青霉素、复方苄星青霉素在马体内代谢动力学的比较研究. 兽医大学学报, 1983, 3 (3): 240~245
- 4 张福华等. 氨基甙类及青霉素类抗生素在水牛体内代谢动力学的研究. 四川农学院学报, 1985, 3 (1): 1~7
- 5 徐叔云等主编. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1982. 1074~1082
- 6 曾衍霖. 药物代谢动力学中的二个计算问题——原始数据的权重与线性数学模型中房室数的确定. 药理学学报, 1980, 15 (9): 572~576
- 7 戴自英主编. 临床抗菌药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1985. 6~48
- 8 Arret B, et al. Outline of details for microbiological assays of antibiotics; second revision. J Pharmaceu Sci, 1971, 60 (11): 1689~1694
- 9 Baggot J D. Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals. J Am Vet Med Assoc, 1980, 176 (10): 1085~1090
- 10 Bengtsson B, et al. Concentrations of sulphadimidine, oxytetracycline and penicillin G in serum, synovial fluid and tissue cage fluid after parenteral administration to calves. J Vet Pharmacol Therap, 1989, 12(1): 37~45
- 11 Booth N H, et al. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. Ames Iowa, The Iowa State University Press, 1982: 727~739
- 12 Dürr A. Comparison of the pharmacokinetics of penicillin G and ampicillin in the horse. Res Vet Sci, 1976, 20 (1): 24~29
- 13 Firth E C, et al. The effect of phenylbutazone on the plasma disposition of penicillin G in the horse. J Vet Pharmacol Therap, 1990, 13 (2): 179~185
- 14 Guard C L, et al. Effect of experimental synovitis on disposition of penicillin and oxytetracycline in neonatal calves. Corn Vet, 1989, 79 (2): 161~171
- 15 Hekman P, et al. Effect of Tomanol[®] on the pharmacokinetics and tissue distribution of penicillin G in dairy cows. Vet Quart, 1982, 4 (1): 12~18
- 16 Hirsh D C, et al. Pharmacokinetics of penicillin G in the turkey. Am J Vet Res, 1978, 39 (7): 1219~1221
- 17 Mercer H D, et al. Drug residues in food animals. II. Plasma and tissue kinetics of potassium penicillin G in young crossbred swine. J Vet Pharmacol Therap, 1978, 1(3): 253~266
- 18 Oukessou M, et al. Comparative benzylpenicillin pharmacokinetics in the dromedary *Camelus dromedarius* and in sheep. J Vet Pharmacol Therap, 1990, 13 (3): 298~303

- 19 Short C R, et al. Clearance of penicillin G in the newborn calf. *J Vet Pharmacol Therap*, 1984, 7(1): 45~48
- 20 Ziv G, et al. Pharmacokinetic evaluation of penicillin and cephalosporin derivatives in serum and milk of lactating cows and ewes. *Am J Vet Res*, 1973, 34 (12): 1561~1565

SOME PHARMACOKINETIC DATA OF POTASSIUM PENICILLIN G AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN SWINE

Zeng Zhenling Fung Kifai
(Department Of Veterinary Medicine)

Abstract Pharmacokinetic characteristics of potassium penicillin G were analysed in six pigs (mean $\pm$ SD body weight 29.3 $\pm$ 1.1 kg) with a single dose of 15 000 IU/kg body weight after intravenous administration. Blood samples were collected at 0, 5, 10, 15, 30, 45 minutes and 1, 1.5, 2, 3 hours after the drug was given. Serum concentrations of penicillin G were determined by microbiological method. A computer program was used to determine the pharmacokinetic parameters for the blood concentration-time data by compartmental analysis. The kinetic characteristics of penicillin G in swine were found to fit a two-compartment model. The elimination half-life ($t_{1/2\beta}$), apparent volume of distribution (V_d) and clearance (Cl_r) of penicillin G were 0.70 $\pm$ 0.21 h, 0.696 $\pm$ 0.144 l/kg and 11.67 $\pm$ 1.02 ml/(kg $\cdot$ min) (mean $\pm$ SD), respectively. According to the pharmacokinetic parameters of the single dose administrated intravenously, dosage regimens for clinical use of penicillin G in pigs were recommended.

Key words Potassium penicillin G; Pigs; Pharmacokinetics