

四种药物在猪的药动学特征

袁宗辉 缪小群

(兽医系药理研究室)

摘要 为给疾病动物的药动学研究作准备,本文研究磺胺二甲嘧啶(SM_2)、异烟肼(INZ)、磺溴酞(BSP)和酚磺酞(PSP)在猪($n=22, 30\sim39\text{ kg}$)的动态特征。结果表明,在猪体内, SM_2 以中分布、低清除, INZ 以高分布、高清除, BSP 和 PSP 则以低分布、高清除为特征。药物的这些分布和消除特征直接影响药物在血中的浓度和在体内的滞留时间,而这些特征又是由机体的主要消除器官肝脏和肾脏对药物的消除能力以及药物与血浆蛋白的结合程度所决定。

关键词 药动学; 猪; 磺胺二甲嘧啶; 异烟肼; 磺溴酞; 酚磺酞

磺胺二甲嘧啶(SM_2)、异烟肼(INZ)、磺溴酞钠(BSP)和酚磺酞钠(PSP)在医学上常常作为工具药测定肝脏的乙酰化代谢及表型^[9~11,4], 谷胱甘肽结合和有效肝细胞数^[2a,3a]以及肾脏的主动分泌功能^[2b,3b], 以揭示机体的药物消除器官的功能状态。然而在兽医领域,有关这方面的研究尚未见诸文献。本文运用药物动力学方法研究这些药物在猪体内的动态特征,为药物动力学疾病模型的复制以及探讨疾病对药物动力学参数的影响作准备。

1 材料与方法

1.1 药物

磺胺二甲嘧啶,粉末,广东制药厂产品(841017),制成10%注射液供试。异烟肼,粉末,广东利民制药厂提供,制成2%注射液使用。磺溴酞钠,灭菌结晶性粉末,上海新亚制药厂产品(841209-01),用无菌蒸馏水现配现用。酚磺酞钠,0.6%灭菌注射液,上海奉贤制药厂产品(850827)。

1.2 动物

杜洛克×长白猪22头,均去势,广州广三保猪场提供。本研究用3组动物。第1组($n=7$, 体重 $31.3\pm1.8\text{ kg}$)用于 SM_2 、第2组($n=9$, $32.6\pm2.2\text{ kg}$)用于INZ、第3组($n=6$, $36\pm3\text{ kg}$)用于BSP和PSP试验。

1.3 血样处理和血药浓度检测

各药皆从耳静脉行一次快速静注给

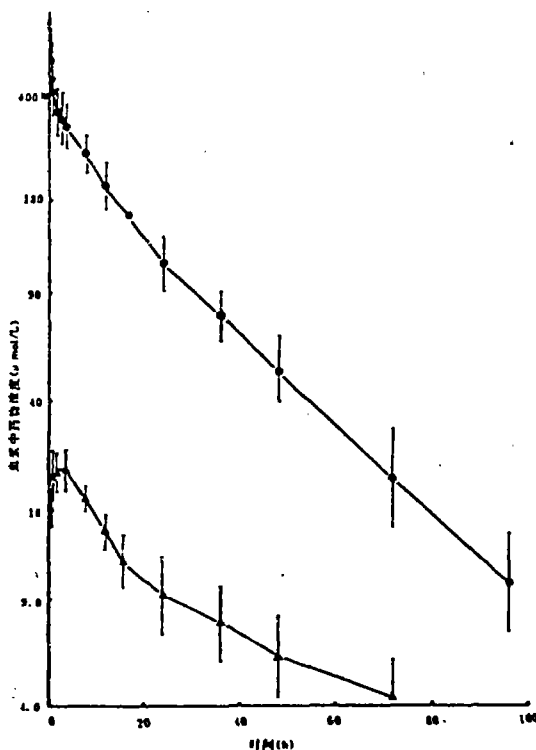


图 静注50mg/kg后, SM_2 原形药物(---○---)和乙酰化物(—▲—)在猪血浆中的浓度—时间半对数图($n=7$)

• 国家自然科学基金资助项目

1991-07-16 收稿

药, 其中 BSP 和 PSP 两药在给药前混合, 同时注入动物体内。剂量 (mg/kg) 分别为 SM₂ 50; INZ 20; BSP 10; PSP 3。给药后按事先规定的时间采集血样。SM₂ 的血样用肝素抗凝, 分离血浆, 再用 0.6 mol/L 高氯酸沉淀血浆蛋白, 按 4 000 r/min 离心 15 min。上清液用 2%NaOH 调节 pH 至 7, 加适量蒸馏水, 用高效液相色谱法测定 SM₂ 及其乙酰化物 (ASM₂) 含量。主要色谱条件: 色谱柱, C₁₈ 键合相柱; 流动相, 甲醇: 0.02 mol/LKH₂PO₄-H₃PO₄ 缓冲液 (pH₃) = 2: 8 (v/v); 流速, 0.8 ml/min; 柱温, 50℃; 检测器, 紫外及可见光分光光度计; 工作波长, 272 nm。

血清中 INZ 按比色法^[1]测定。同时还另取一份样品加适量盐酸, 置沸水浴 1 h, 再用同法测药物的总浓度, 以计算 INZ 乙酰化物 (ATNZ) 的含量。BSP 和 PSP 的血药浓度用分光光度法^[3]同时测定。

血药浓度-时间曲线和药动力学参数用微机拟合、计算。各药的结果用均值±标准差 (X±SD) 表示。

2 结果

SM₂ 和 INZ 的血药浓度-时间曲线 (图 1, 图 2) 均用无吸收二室模型拟合, 它们的乙酰化物 (ASM₂ 和 AINZ) 的曲线则分别用有吸收二室和有吸收一室模型拟合。BSP 和 PSP 的药时曲线 (图 3) 皆用无吸收一室模型拟合。四药的主要动力学参数列于表 1, ASM₂ 和 AINZ 的表观动力学参数见表 2。

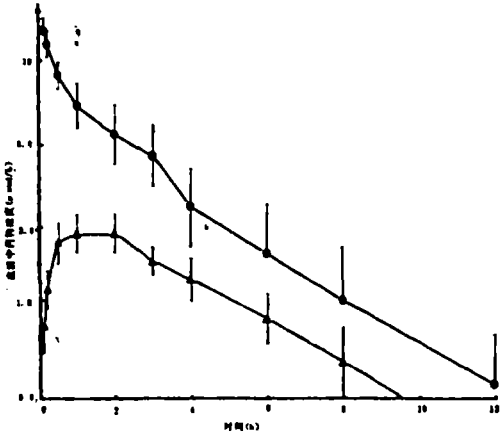


图 2 静注 20 mg/kg 后, INZ 原形药物 (—●—) 和乙酰化物 (—▲—) 在猪血清中的浓度-时间半对数图 (n=9)

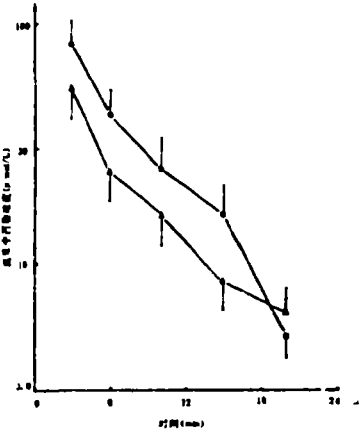


图 3 BSP (10 mg/kg) 和 PSP (3 mg/kg) 给猪静注后的血浆浓度-时间半对数图 (n=6)

表 1 四种药物给猪静注后的药动力学参数 (X±SD)

	Co	t _{1/2α}	t _{1/2β}	V ₁	V _{ss}	Cl ₀	AUC
	μmol/L	(h)	(h)	(L/kg)	(L/kg)	(L/kg·h)	(μmol/L·h)
SM ₂	620±90	0.4±0.3	15±3	0.29±0.04	0.05±0.07	0.023±0.003	8 000±900
INZ	31±3	0.16±0.08	2.5±0.8	4.3±1.5	8.3±2.0	2.9±1.0	61±27
BSP	130±60		0.009±0.010		0.11±0.05	1.2±0.8	12±6
PSP	60±20		0.14±0.04		0.14±0.05	3.72±0.24	12±5

表2 SM₂和AINZ的表现动力学参数($\bar{x} \pm SD$)

	$t_{1/2t}$	$t^{p}_{1/2a}$	$t^{p}_{1/2b}$	t_p	C_p	AUC	f_e
	(h)	(h)	(h)	(h)	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L} \cdot \text{h}$)	(%)
ASM ₂	0.40±0.21	5±5	70±60	1.9±0.8	24±4	1200±400	13±5
AINZ	0.24±0.14		3.8±1.4	1.0±0.4	3.6±0.4	25±4	29±5

从表1可见,在四药中,SM₂的分布缓慢(即 $t_{1/2\alpha}$ 长),分布容积(V_{ss})较小,体清除率(Cl_b)低,在体内停留较长时间($t_{1/2\beta}$ 之值较大)。然而,INZ却在猪体内迅速、广泛地分布,机体对它的清除能力也很强,它的初始浓度(C_0)和药时曲线下面积(AUC)用剂量校正后所得的相对值都比SM₂的小,在体内停留的时间比较短暂。BSP和PSP的稳态表观分布容积相近,但前者的体清除率高,半衰期短,相对初始浓度和药时曲线下面积较小。后者则相反:体清除率较小,半衰期较长,相对初始浓度和药时曲线下面积较大。

SM₂和INZ在猪体内都能代谢生成乙酰化物,但INZ生成乙酰化物的速度($t_{1/2\alpha}$)和程度(用乙酰化率 f_e 表示)、以及乙酰化物消除速度($t_{1/2\beta}$)都比SM₂要大。因此,AINZ的达峰时间(t_p)较短,峰浓度(C_p)较低。ASM₂的这些参数则正相反(表2)。

3 讨论

本研究表明,SM₂在猪体内的动力学是以低清除率和中等分布程度为特征,其中低清除率是决定因素。SM₂体清除率小的原因有二:一是它在猪体内的代谢程度低。Nouws等^[4]证明,SM₂在猪的主要代谢方式是N₄-乙酰化,但乙酰化率仅10.4 $\pm$ 0.6%(与本研究的13 $\pm$ 5%接近)。二是SM₂在肾小管有较大程度重吸收,肾清除低^[7]。这是SM₂原药解离度低而脂溶性较高所致。由于SM₂在猪的体清除率低,所以它在猪的血药浓度较高,消除半衰期效长。

与SM₂相反,INZ在猪体内的药动学是以高清除率、高分布速度和高分布程度为特征。一般而言,在体内高度分布的药物具有较长的消除半衰期。但在本研究中,INZ的稳态表观分布容积比SM₂大16.5倍,而它的消除半衰期却比SM₂短6倍。产生这种不平常现象的原因,就在于INZ的清除率比SM₂高100多倍。因此,高清除率是INZ在猪体内的主要特征。

虽然SM₂和INZ都能在肝内进行乙酰化代谢,但INZ代谢的速度和程度比SM₂高得多。表明两药的代谢反应不是由同一类型的酶所催化,或者INZ是肝乙酰化酶的更为合适的底物。两药的体清率差别如此之大,还表明INZ在肾小管重吸收的程度远不及SM₂,其肾清除率高。由于猪的肝、肾都对INZ有较高的消除能力,因此,该药在体内的时程自然要比SM₂短得多。

BSP是一种灵敏的肝功能测试药,通常用滞留率反映肝细胞对它的摄取、结合和排泄能力。PSP则是肾小管主动分泌功能测试药,也用滞留率表示。本研究证明,这两种药在猪体内具有相似的药动学特征,即低分布容积,高清除率。低分布容积表明药物局限于血液循环,是药物与血浆蛋白高度结合^[2]所致。药物局限于血流,有助于肝、肾发挥消除作用。这就是两种药物在猪体内的消除非常迅速、滞留时间非常短暂的原因。

参 考 文 献

- 1 上海市医学化验所. 临床生化检验 (上册). 上海: 上海科学技术出版社, 1979, 401~403
- 2 上海市医学化验所. 临床生化检验 (下册). 上海: 上海科学技术出版社, 1982, a 36~38, b 78~80
- 3 向埏. 家畜生理生化学 (下册). 南昌: 江西科学技术出版社, 1989, a160~161, b280~281
- 4 戴德银. 我国 10 个民族 967 例异烟肼乙酰化代谢型的比色测定. 药学通报, 1987, 22 (5), 295~297
- 5 Boldrini E, Tirone P. Simultaneous assay of bromosulphophthalein and phenolsulfonphthalein in the blood as a test of hepatic and renal functional capacity. J Pharmacol Methods, 1980, 4, 221~226
- 6 Nouws JFM, Vree TB, et al. Pharmacokinetics, renal clearance, tissue distribution, and residue aspects of sulphadimidine and its N₂-acetyl metabolite in pigs. Vet Quarterly, 1986, 8 (2), 123~135
- 7 Nouws JFM, Vree TB, et al. pharmacokinetics and residues of sulfadimidine, its N₂-acetyl and hydroxy metabolites in food producing animals. Archiv Für Lebensmittel, 1986, 37 (3), 69~74
- 8 Du Souich P, McLean AJ, et al. Screening methods using sulfamethazine for determining acetylase phenotype. Clin pharmacol Therap, 1979, 26 (6), 757~765
- 9 Vree TB, O'Reilly WJ, et al. Determination of the acetylase phenotype and pharmacokinetics of some sulphonamides in man. Clin pharmacok, 1980, 5, 274~294
- 10 Vree TB, Hekster YA, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and renal excretion of sulfadimidine and its N₂-acetyl and hydroxy metabolites in humans. Therap Drug Monitor, 1986, 8, 432~439

PHARMACOKINETICS OF FOUR DRUGS IN SWINE

Yuan Zonghui Miao Xiaoqun

(Laboratory of Veterinary Pharmacology)

Abstract The disposition kinetics of sulfadimidine (SM₂), isoniazid (INZ), bromsulphalein (BSP) and phenol-sulfonphthalein (PSP) in normal Swine (n=22, 30~39 kg b. w.) were investigated, which was designed to compare with the pharmacokinetics of those drugs in infected Swine. The studies showed that the disposition of SM₂ in Swine was characterized with medium distribution volume and low clearance, INZ with high distribution volume and high clearance, and both BSP and PSP with low distribution volume and high clearance. Such distribution and elimination properties of the drugs determined their concentrations in plasma and half-lives in the body, and depended on the elimination capacity of the liver and kidney and the protein-binding of the drugs in the plasma.

Key words pharmacokinetics, Swine, Sulfadimidine, Isoniazid, Bromsulphalein, Phenolsulfonphthalein