

文章编号: 1001-411X(2000)04-0068-03

猪饥饿和喂饲后内服氟甲砜霉素的药动学比较

蒋红霞, 曾振灵, 陈杖榴, 冯淇辉

(华南农业大学兽医药理研究室, 广东 广州 510642)

摘要: 报道了猪饥饿及喂饲后 5 min 单剂量(20 mg/kg)内服氟甲砜霉素的药动学比较的研究。用高效液相色谱法测定血药浓度。试验所得的血浆浓度-时间数据采用非房室模型统计矩原理分析处理。猪饥饿后内服给药的主要药物动力学参数: $AUC = (91.40 \pm 7.51) \text{ mg} \cdot \text{h/L}$, $MRT = (7.15 \pm 0.58) \text{ h}$, $t_{1/2\beta} = (5.99 \pm 0.26) \text{ h}$ 。猪喂饲后 5 min 内服给药的主要药物动力学参数为: $AUC = (88.47 \pm 2.21) \text{ mg} \cdot \text{h/L}$, $MRT = (10.94 \pm 1.06) \text{ h}$, $t_{1/2\beta} = (6.44 \pm 0.90) \text{ h}$ 。试验结果表明, 猪喂饲后内服氟甲砜霉素的生物利用度与饥饿后的相似, 但峰浓度显著小于饥饿后的峰浓度, 两者的消除半衰期相似。

关键词: 氟甲砜霉素; 猪; 比较药动学; 统计矩原理

中图分类号: S859.796

文献标识码: A

氟甲砜霉素(florfenicol)是由美国先灵-保雅(Schering-Plough)公司研制成功的一种兽医专用的氯霉素类广谱抗菌药, 1990 年首次在日本上市, 1993 年挪威批准该药治疗鲑鱼的疫病, 1995 年法国、英国、奥地利、墨西哥及西班牙批准用于治疗牛呼吸系统细菌性疾病。在日本和墨西哥还批准用作猪的饲料添加剂, 预防和治疗猪的细菌性疾病^[1]。

氟甲砜霉素抗菌谱类似于氯霉素, 但抗菌活性优于氯霉素, 在结构上以 F 原子取代了氯霉素、甲砜霉素结构中丙烷链 3 碳位置上的-OH, 阻止细菌转移酶在此位置上的乙酰化作用, 故不受该酶影响而被灭活。由于细菌乙酰化转移酶与细菌经质粒介导的对氯霉素、甲砜霉素的耐药性有关^[2~4], 氟甲砜霉素结构中以 F 原子取代乙酰化作用部位-OH, 因此对许多氯霉素耐药菌株如克雷伯氏肺炎菌、志贺氏痢疾杆菌、沙门氏伤寒菌及大肠杆菌仍有抗菌活性^[3]。氯霉素由于有严重的致再生障碍性贫血的不良反应^[2], 在美国已被禁止用于食品动物。研究表明, 氯霉素结构中芳香环上对位硝基是引起再生障碍性贫血的主要基团, 氟甲砜霉素在结构上以 CH_3SO_2 取代了 NO_2 , 用药后不产生再生障碍性贫血的不良反应^[2], 因此在动物疾病防治上, 尤其是食品动物, 氟甲砜霉素在兽医临床具有广阔应用前景。

本文研究了喂饲状态对内服氟甲砜霉素的药物动力学的影响, 旨在探讨集约化养猪场以氟甲砜霉素混饲给药预防和治疗猪细菌性疾病的可行性, 为指导临床合理用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 药品和试剂

氟甲砜霉素精制品、 $w = 15\%$ 氟甲砜霉素粉由广州惠华动物保健品有限公司提供。氯霉素对照品由中国兽药监察所提供。乙腈、乙酸乙酯为英国产色谱纯试剂。

1.2 实验动物

6 头健康的杜洛克 $\times$ 长白 $\times$ 约克夏杂交断奶仔猪, 6 周龄左右, $\bar{m}$ 体为 $(15.3 \pm 1.2) \text{ kg}$, 购自华南农业大学动物科学系猪场。按常规饲养, 自由饮水和采食, 饲料为不含抗菌药物的全价日粮。试验前临床观察 2 周。

1.3 药液配制

氟甲砜霉素精制品以色谱纯乙腈溶解制成 1000 mg/L 标准贮备液, 临用前用双蒸水稀释成系列质量浓度标准溶液 ($6.25 \sim 800 \text{ mg/L}$) 制标准曲线。氯霉素对照品以适量乙醇溶解、双蒸水定容制成 500 mg/L 溶液, -20°C 保存。

1.4 给药及血样采集

6 头猪按随机交叉设计分为 2 组, 一组在试验前 16 h 及试验期间饥饿, 仅自由饮水, 另一组在试验前 0.5 h 及试验期间饲喂。猪按 20 mg/kg 剂量胃管灌服 ($w = 15\%$) 氟甲砜霉素粉制成的混悬液。同一头猪两种状态下给药的间隔时间为 1 周。给药前采 1 次空白血样, 给药后分别于 5、30、45 min 及 1、1.5、2、3、4、6、9、12、15、24、36、48 h 采血。每次采静脉血约 4

mL, 置于含肝素的离心管中, 混匀, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, -20℃保存, 待测.

1.5 血药浓度的测定

取 1 mL 血浆样品置于棕色螺口试管中, 加入 10 μL 内标(氯霉素), 旋涡混匀, 用乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机相, 60℃下氮气吹干, 流动相溶解. HPLC 仪为美国惠普 1100 型, 配备自动进样装置, 自动取 20 μL 上清液测定. 流动相为乙腈-水(78:22, V/V), 流速 1 mL/min, 紫外检测波长 λ=223 nm.

1.6 数据处理

采用非房室模型的统计矩原理进行处理^[4,5].

2 结果

猪饥饿及喂饲后内服氟甲砜霉素的在不同时间血药浓度平均值见表 1, 统计矩原理处理血药浓度-时间数据所得的平均药物动力学参数见表 2.

表 1 猪饥饿及喂饲后内服氟甲砜霉素的血药质量浓度 (mg/L)¹⁾

Tab 1 The plasma concentrations of florfenicol after oral administration to fasted and fed pigs

t/h	禁食 fast	喂饲 feed
0.083	1.84±0.36	ND
0.5	14.58±0.68	2.12±0.66
0.75	12.53±1.20	2.75±0.64
1	15.10±0.73	3.32±0.79
1.5	11.56±0.93	5.45±0.83
2	12.02±0.76	7.45±1.70
3	10.02±0.65	6.69±0.22
4	7.96±0.22	6.28±0.18
6	6.09±0.56	5.71±0.89
9	3.54±1.12	4.59±0.40
12	1.18±0.21	2.97±0.47
15	0.75±0.18	1.96±0.26
24	0.30±0.04	0.55±0.11
36	0.17±0.03	0.29±0.07

1) n=6

表 2 猪饥饿及喂饲后内服氟甲砜霉素的药动学参数
Tab. 2 The pharmacokinetic parameters of florfenicol after oral administration to fasted and fed pigs

参数 parameters	禁食 fast	喂饲 feed
AUC/(mg·h·L ⁻¹)	91.40±7.51	88.47±2.21
MRT/h	7.15±0.58	10.94±1.06
C _{max} /(mg·L ⁻¹)	15.10±0.73	7.45±1.70
t _{max} /h	1	2
β/h ⁻¹	0.13±0.01	0.12±0.02
t _{1/β} /h	5.99±0.26	6.44±0.90

3 讨论

猪在喂饲后内服 w=15% 的氟甲砜霉素粉剂制

成的混悬液, 5 min 时几乎测不到, 0.5 h 后血药浓度即可达到较高的水平. 喂饲后, 达峰时间和峰浓度分别为 2 h 和 7.45 mg/L, 与饥饿(C_{max}=15.10 mg/L, t_{max}=1 h)相比, 喂饲后达峰时间晚, 峰浓度也明显减小(P<0.01). 喂饲和饥饿状态下的 AUC 很接近, 分别为 85.47 和 91.40 mg·h·L⁻¹, 差异不显著(P>0.05), 说明二者的生物利用度相似. 饲喂状态下平均滞留时间(10.94 h)比饥饿(7.15 h)长(P<0.05), 消除半衰期相似(P>0.05), 分别为 6.44 h(饲喂)和 5.99 h(饥饿). 相同的研究在牛中也有报道, Varma^[2]报道了牛饥饿和喂饲后内服氟甲砜霉素(22 mg/kg)的药动学比较, 结果表明, 牛在喂饲后生物利用度显著降低, 由饥饿的 88% 降到 65%, 这说明喂饲状态对单胃动物的生物利用度影响不大.

目前, 大型集约化养猪场多以螺旋霉素和林肯霉素混于饲料中防治猪的呼吸系统和消化道疾病. Nielsen 等^[7]报道了饥饿和喂饲后内服螺旋霉素和林肯霉素的生物利用度的比较, 结果表明饥饿和喂饲后的生物利用度有很大的差异, 螺旋霉素饥饿和喂饲后的生物利用度分别为 60%、24%, 林肯霉素的分别为 73%、41%, 说明螺旋霉素和林肯霉素在喂饲后的生物利用度较差, 而且血药浓度也大大降低, 以至对多种病原体不能达到有效治疗浓度. 而氟甲砜霉素内服给药后吸收完全, 即使在喂饲状态下其生物利用度也较好, 且血中浓度高, 对胸膜肺炎放线杆菌(MIC=0.25 mg/L)和链球菌(MIC=0.5 mg/L)(Barigazzi, Candotti, Fono et al. In vitro susceptibility of 108 isolated Actinobacillus Pleuropneumoniae strains to 17 antimicrobial agents from pigs lungs in Italy in 1994~1995. Susceptibility of isolated 42 Streptococcus suis type 2 strains to 18 antibacterial agents from pigs in Italy. Proceedings of 14th IPVS Congress, 1996), 给药 0.5 h 后即可达 4 倍 MIC 以上, 可维持有效血药浓度超过 24 h, 因此, 氟甲砜霉素可替代林肯霉素和螺旋霉素, 用于集约化养猪场混饲预防和治疗细菌性疾病有重要的临床意义.

参考文献:

[1] 邱银生, 吴佳. 兽用广谱抗菌药物氟甲砜霉素[J]. 中国兽药杂志, 1996, 30(2): 47-48.
[2] VARMA K J, ADAMS P E, POWERS T E, et al. Pharmacokinetics of florfenicol in veal calves[J]. J Vet Pharmacol Therap, 1986, 9(6): 412-425.
[3] LOBELL R D, VARMA K J, JOHNSON J C, et al. Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular

dose to cattle[J]. J Vet Pharmacol Therap, 1994, 17(4): 253—258.

[4] SOBACK S, PAAPE M J, FILEP R. Florfenicol Pharmacokinetics in Lactating cows after intravenous intramuscular and intramammary administration [J] . J Vet Pharmacol therap, 1995, 18(6): 413—417.

[5] 宋振玉. 药物代谢研究——意义、方法、应用[M] . 北京: 人民卫生出版社, 1990. 134—146.

[6] NIELSEN P, GYND—HAISEN N. Bioavailability of spiramycin and lincomycin after oral administration to fed and fasted pigs [J] . J Vet Pharmacol Therap, 1998, 21(4): 251—256.

The Comparative Pharmacokinetics of Florfenicol After Oral Administration to Fasted and Fed Pigs

JIANG Hong-xia, ZENG Zhen-ling, CHEN Zhang-liu, Feng Qi-hui (FUNG Ki-fai)
(Laboratory of Veterinary Pharmacology, South China Agric. Univ., Guangzhou 510642, China)

Abstract: The comparative pharmacokinetics of florfenicol was investigated after oral administration to fed and fasted pigs at a dosage of 20 mg/kg. The plasma concentrations of florfenicol were determined by HPLC with UV detection at 223 nm. Plasma concentration-time data derived from the experiment were analyzed by non-compartmental methods based on statistical moment theory. The pharmacokinetic parameters of florfenicol following oral administration after a 16-h fast were as follows: $AUC=(91.40\pm7.51)$ mg $\cdot$ h/L, $MRT=(7.15\pm0.58)$ h, $\beta=(0.13\pm0.01)$ h $^{-1}$, $t_{1/2\beta}=(5.99\pm0.26)$ h. The main pharmacokinetic parameters following administration of florfenicol orally 5 min post-feeding were as follows: $AUC=(88.47\pm2.21)$ mg $\cdot$ h/L, $MRT=(10.94\pm1.06)$ h, $\beta=(0.12\pm0.02)$ h $^{-1}$, $t_{1/2\beta}=(6.44\pm0.90)$ h. The result show that bioavailabilities after oral administration were similar in both fasted and fed pigs. However, the peak concentration was significantly less in fed pigs than that in fasted pigs. The half-life of the elimination was similar in fasted and fed pigs.

Key words: florfenicol; pig; fasted and fed; comparative pharmacokinetics; statistical moment theory

【责任编辑 柴 焰】