

土霉素在子宫内膜炎奶牛血浆中的药动学试验

何燕, 刘志昌, 曾东平, 孙永学

(华南农业大学 兽医学院, 广东 广州 510642)

摘要:对8头健康和8头患子宫内膜炎奶牛经子宫内灌注土霉素注射液,研究了土霉素在奶牛血浆中的药动学特征.应用反向高效液相色谱法为检测手段对血浆中土霉素浓度进行测定,采用3p97药动学软件分析药-时数据.结果表明:土霉素在健康奶牛子宫内不易被吸收入血,而在患病奶牛血浆中的最高血药浓度较低.土霉素在患子宫内膜炎奶牛体内的药动学特征符合一级吸收一室开放模型,主要药动学参数:药时曲线下面积(AUC)为 $(18.53 \pm 10.92) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,血药峰浓度($C_{\max}$)为 $(1.66 \pm 0.84) \mu\text{g/mL}$,达峰时间($t_{\max}$)为 $(0.35 \pm 0.06) \text{ h}$,吸收半衰期($t_{1/2\text{ka}}$)为 $(0.05 \pm 0.01) \text{ h}$,清除半衰期($t_{1/2\text{ke}}$)为 $(7.67 \pm 2.44) \text{ h}$.土霉素灌注给药在患子宫内膜炎的奶牛子宫内吸收快但不完全,消除较慢.

关键词:土霉素; 子宫内膜炎; 奶牛; 药动学

中图分类号:S859.7

文献标识码:A

文章编号:1001-411X(2010)01-0119-03

Serum Pharmacokinetics of Oxytetracycline in Cows with Endometritis

HE Yan, LIU Zhi-chang, ZENG Dong-ping, SUN Yong-xue

(College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract: The plasma pharmacokinetics of oxytetracycline (OTC) in 8 healthy and 8 endometritis affected cows was evaluated by using HPLC as a quantitative method. The data for the plasma concentrations of OTC were analysed using 3p97 software package. Results showed that there were no detectable concentrations in healthy cows, while the maximum concentration in cows affected by endometritis was relatively low. A one compartment open model with first order absorption provided the best fit for all the individual data based on the Akaike information criterion. The main pharmacokinetic parameters were as follow: AUC $(18.53 \pm 10.92) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $C_{\max} (1.66 \pm 0.84) \mu\text{g/mL}$, $t_{\max} (0.35 \pm 0.06) \text{ h}$, $t_{1/2\text{ka}} (0.05 \pm 0.01) \text{ h}$ and $t_{1/2\text{ke}} (7.67 \pm 2.44) \text{ h}$, respectively. Results showed that OTC was poorly absorbed with a fast absorption rate, and it was eliminated slowly from plasma after single intrauterine administration.

Key words: oxytetracycline; endometritis; cow; pharmacokinetics

子宫内膜炎是奶牛的常发病之一,在我国其发病率约为20%~50%^[1],给奶牛业带来了巨大的经济损失,严重危害着人类健康及公共卫生安全.土霉素(Oxytetracycline, OTC)属四环素类广谱抗菌药,在兽医临床可用作治疗奶牛乳房炎和子宫内膜炎^[2].国内外对土霉素在动物体内的药动学研究较多^[3-5],但在患子宫内膜炎奶牛应用上及其药动学研究报道

甚少.本文通过对健康和患子宫内膜炎奶牛单次子宫灌注土霉素注射液在血中的药动学特征进行了研究,为其临床合理使用提供依据.

1 材料与方法

1.1 试验药品

10%土霉素注射液,批号071012,100 mL/瓶,由

收稿日期:2009-06-04

作者简介:何燕(1985—),女,硕士研究生;通讯作者:孙永学(1969—),男,副教授,博士,E-mail:sunyx@scau.edu.cn

南海东方澳龙制药有限公司提供. 土霉素对照品, 含量 88.2%, 批号 130487, 购自中国药品生物制品检定所.

1.2 试验动物

选取 8 头健康和 8 头确诊为患有子宫内膜炎的成年黑白花奶牛, 试验前均未给予任何药物, 由广州市郊区某奶牛场提供.

1.3 给药和采样

用灭菌子宫洗涤器在奶牛子宫内灌注 250 mL 生理盐水冲洗子宫 3 次后, 将 10% 土霉素注射液 50 mL (加温至 30 °C) 输至子宫角内. 给药前采集空白血, 给药后 0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0、18.0、24.0、36.0、48.0 和 72.0 h 分别经颈静脉采血 5 mL (肝素抗凝). 分离血浆, -20 °C 保存.

1.4 血药浓度测定

1.4.1 血浆样品前处理 样品解冻, 摇匀. 准确吸取 0.5 mL 血浆, 加入 0.5 mL 血浆蛋白沉淀剂 [V (EDTA-McIlvaine 缓冲液): V (φ = 20% 高氯酸) = 4:1], 漩涡 4 min 混匀. 以 12 000 r/min 离心 10 min, 吸上清液过 0.22 μ m 滤膜, 上样作 HPLC 分析.

1.4.2 色谱条件 Agilent1100 型高效液相色谱仪 (紫外检测器), 检测波长 355 nm; 色谱柱为 Hypersil BDS C₁₈ 柱 (5 μ m, 4.6 mm $\times$ 250 mm), 接 SECURITY-GUARD™ 通用型保护柱; 流动相为 V (0.01 mol/L 草酸溶液): V (乙腈): V (甲醇) = 50:30:20; 进样量 50 μ L; 流速 1.0 mL/min.

上述色谱条件能将血浆中土霉素与其他组分分开, 保留时间约为 4.95 min. 本方法检测限 0.02 μ g/mL, 定量限 0.05 μ g/mL, 血浆中土霉素回收率在 78.9% ~ 87.0% 间, 标准曲线在 0.05 ~ 5.00 μ g/mL 线性范围内回归曲线为 $C = 0.0275S + 0.0268$, $R = 0.9998$. 本方法批内变异系数 < 1.2%, 批间变异系数 < 6.4%.

1.5 数据处理

采用 3p97 药动学计算机程序处理药-时数据, 计算出每头奶牛的药动学参数.

2 结果与分析

土霉素注射液按 50 mL/头单剂量子宫灌注后, 在健康奶牛中基本不被吸收入血, 在给药后的各时间点均未在血浆中检测到药物, 而在患子宫内膜炎奶牛体内均可检测到药物, 经药动学分析结果表明, 其药动学特征符合一级吸收一室开放模型. 主要药动学参数如下: 吸收半衰期 ($t_{1/2ka}$) 为 (0.05 $\pm$ 0.01)

h, 消除半衰期 ($t_{1/2ke}$) 为 (7.67 $\pm$ 2.44) h, 药时曲线下面积 (AUC) 为 (18.53 $\pm$ 10.92) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 血药峰浓度 ($C_{\max}$) 为 (1.66 $\pm$ 0.84) $\mu\text{g/mL}$, 达峰时间 ($t_{\max}$) 为 (0.35 $\pm$ 0.06) h. 各采血时间点的药物质量浓度-时间曲线见图 1.

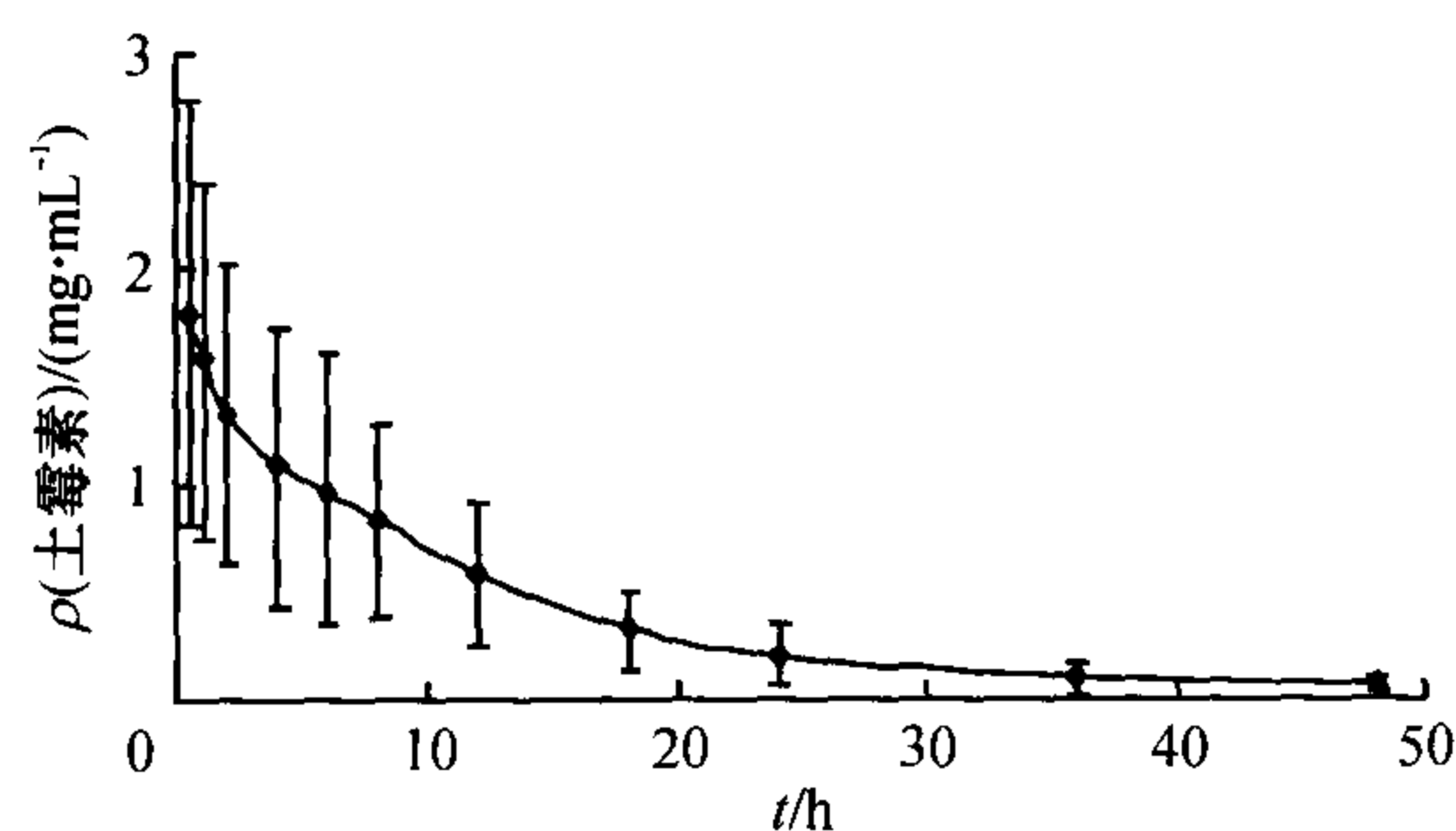


图1 土霉素在患子宫内膜炎奶牛血浆中的药时曲线图

Fig. 1 OTC plasma concentration-time curve in cows with endometritis

3 讨论

本次试验结果表明, 患子宫内膜炎奶牛子宫内灌注土霉素注射液后, 药物可从给药部位 (子宫) 被迅速吸收进入血液循环. 给药后 0.5 h 的血药浓度即可达到峰浓度, 其达峰时间与 Girardi 等^[6] 报道的 8 h 和 Roncada 等^[7] 报道的 12 h 相比具有明显差异, 这种差异性可能与试验的注射剂型^[6-8] 和动物的病理损伤状态有关. 本试验中土霉素注射液经子宫灌注在健康奶牛的血液中未能检测到药物, 亦表明疾病状态下子宫的损伤状态即子宫粘膜受损可能引起药物从子宫的粘膜血管被迅速吸收进入全身循环中.

土霉素给药后在患病奶牛血中的消除半衰期较长, $t_{1/2ke}$ 达到 7.67 h, $C_{\max}$ 为 1.66 $\mu\text{g/mL}$, AUC 为 18.53 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 可看出土霉素在奶牛体内的消除速率慢, 半衰期长, 但通过子宫灌注给药时药物吸收较少, 表现在血药浓度均较低. 这与 Girardi 等^[6] 的报道一致, 相似的结论在健康的产后奶牛也有报道^[7].

土霉素相对于同类的多西环素和米诺霉素, 属于极性较大的药物, 血管外给药的生物利用度相对较低^[3,5], 这也是土霉素通过子宫灌注吸收到达全身循环较少的原因之一. Fumuso 等^[9] 的研究表明, 通过马子宫内灌注 2.5 mg/kg 恩诺沙星后, 血浆 AUC 仅为子宫组织 AUC 的 0.63%, 子宫组织中药物浓度显著高于血浆中的浓度. Dalhoff 等^[10] 研究也表明了环丙沙星通过对人体子宫给药后, 药物在阴道组织的浓度要比血浆中的高 2 ~ 5 倍. 因此, 尽管土霉素

在血中浓度不高,但子宫组织中的药物浓度仍可能处于较高的可达到治疗效果水平.

参考文献:

[1] 杨大伟,孙永学,严楚,等. 土霉素在患子宫内膜炎奶牛乳中的药动力学试验[J]. 中国兽医杂志,2008,44(10): 90-91.

[2] 陈杖榴. 兽医药理学[M]. 2版. 北京:中国农业出版社, 2002:214-216.

[3] NIELSEN P, GYRD-HANSEN N. Bioavailability of oxytetracycline, tetracycline and chlortetracycline after oral administration to fed and fasted pigs[J]. J Vet Pharmacol Ther, 1996, 19(4): 305-311.

[4] NOUWS J F, VREE T B. Effect of injection site on the bioavailability of an oxytetracycline formulation in ruminant calves[J]. The Veterinary Quarterly, 1983, 5(4): 165-170.

[5] RIGOS G, TYRPENOU, NENGAS I, et al. Poor bioavailability of oxytetracycline in sharpsnout sea bream *diplodus puntazzo*[J]. Aquaculture, 2004, 235(1-4): 489-497.

[6] GIRARDI C, RE G, FARCA A M, et al. Blood kinetics of sulfamonomethoxine and oxytetracycline following intrauterine spay injection in dairy cows[J]. Pharmacological Research, 1990, 22(2): 79-86.

[7] RONCADA P, ERMINI L, SCHLEUNING A, et al. Pharmacokinetics and residual behaviour in milk of oxytetracycline in cows following administration of uterine pessaries[J]. Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 2000, 23(5): 281-285.

[8] AL-GUEDAWY S A. Effect of vehicle on intrauterine absorption of gentamycin in cattle[J]. Theriogenology, 1983, 19: 771-778.

[9] FUMUSO E, CHECURA C, LOSINNO L, et al. Endometrial tissue concentrations of enrofloxacin after intrauterine administration to mares[J]. Veterinary Research Communication, 2002, 26: 371-380.

[10] DALHOFF A, WEUTA H. Penetration of ciprofloxacin into gynecologic tissues[J]. American Journal of Medicine, 1987, 82: 133-138.

【责任编辑 柴 焰】

(上接第118页)

参考文献:

[1] 谢华,沈荣开,徐成剑,等. 水、氮效应与叶绿素关系试验研究[J]. 中国农村水利水电, 2003, 8: 40-43.

[2] STEELE M R, GITELSON A A, RUNDQUIST D C. A comparison of two techniques for nondestructive measurement of chlorophyll content in grapevine leaves[J]. Agronomy Journal, 2008, 100: 779-782.

[3] VIDAL I, LONGGERI L. Nitrogen uptake and chlorophyll meter measurements in spring wheat[J]. Nutrient Cycling in Agroecosystems, 1999, 55: 1-6.

[4] ZOTARELLI L, CARDOSO E, PICCININ J, et al. Calibration of a Minolta SPAD-502 chlorophyll meter for evaluation of the nitrogen nutrition of maize[J]. Pesquisa Agropecuária Brasileira, 2003, 38: 1117-1122.

[5] TURNER F, JUND M. Chlorophyll meter to predict nitrogen topdress requirement for semidwarf rice[J]. Agronomy Journal, 1991, 83: 926-928.

[6] REEVES D, MASK P, WOOD C, et al. Determination of

wheat nitrogen status with hand held chlorophyll meter; Influence of management practices[J]. Journal of Plant Nutrition, 1993, 16: 781-796.

[7] HUANG Jian-liang, HE Fan, BURESH R J, et al. Determination of optimal nitrogen rate for rice varieties using a chlorophyll meter[J]. Field Crops Research, 2008, 105: 70-80.

[8] 李得孝,郭月霞,员海燕,等. 玉米叶绿素含量测定方法研究[J]. 中国农学通报, 2005, 21(6): 153-155.

[9] 潘玲玲,徐晓洁,谭晶晶,等. 分光光度法快速测定玉米叶片中的叶绿素[J]. 分析化学研究简报, 2007, 35(3): 413-415.

[10] 李志宏,刘宏斌,张云贵. 叶绿素仪在氮肥推荐中的应用研究进展[J]. 植物营养与肥料学报, 2006, 12(1): 125-132.

[11] 艾天成,李方敏,周治安,等. 作物叶片叶绿素含量与SPAD值相关性研究[J]. 湖北农学院学报, 2000, 20(1): 6-8.

【责任编辑 柴 焰】