

盐酸林可霉素-硫酸大观霉素混悬注射液在猪体内的药动学研究

范惠敏, 王忠, 王立琦, 叶严锋, 黄显会, 曾振灵

(华南农业大学 兽医学院, 广东省兽药研制与安全评价重点实验室, 广东 广州 510642)

摘要: 8头健康猪按体质量单次深部肌内注射盐酸林可霉素-硫酸大观霉素(5 mg·kg⁻¹林可霉素, 10 mg·kg⁻¹大观霉素)混悬注射液后, 用高效液相色谱法分别测定林可霉素和大观霉素的血药浓度, 使用非房室统计矩分析方法处理得到血药浓度-时间数据. 林可霉素主要药动学参数分别为: $k_e = (0.21 \pm 0.01) \text{ h}^{-1}$; $t_{1/2\beta} = (3.38 \pm 0.09) \text{ h}$; $t_{\max} = (0.29 \pm 0.02) \text{ h}$; $C_{\max} = (5.15 \pm 0.18) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-10\text{h}} = (10.27 \pm 0.38) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; $\text{MRT} = (3.52 \pm 0.11) \text{ h}$; $\text{Cl}_B/F = (0.46 \pm 0.01) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; $V_Z/F = (2.26 \pm 0.12) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$. 大观霉素主要药动学参数分别为: $k_e = (0.43 \pm 0.01) \text{ h}^{-1}$; $t_{1/2\beta} = (1.64 \pm 0.06) \text{ h}$; $t_{\max} = (0.44 \pm 0.03) \text{ h}$; $C_{\max} = (20.05 \pm 0.70) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-10\text{h}} = (51.82 \pm 0.98) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; $\text{MRT} = (2.39 \pm 0.04) \text{ h}$; $\text{Cl}_B/F = (0.19 \pm 0.01) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; $V_Z/F = (0.46 \pm 0.02) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$. 结果表明, 肌内注射盐酸林可霉素-硫酸大观霉素混悬注射液后, 两药均迅速吸收并快速消除, 但后者吸收稍慢, 消除较快.

关键词: 盐酸林可霉素-硫酸大观霉素; 混悬注射液; 药动学; 猪

中图分类号: S859.7

文献标识码: A

文章编号: 1001-411X(2012)02-0244-04

Pharmacokinetics of Lincomycin Hydrochloride and Spectinomycin Sulfate Suspension for Injection in Swine

FAN Hui-min, WANG Zhong, WANG Li-qi, YE Yan-feng, HUANG Xian-hui, ZENG Zhen-ling
(Guangdong Provincial Key Laboratory of Veterinary Pharmaceutics Development and Safety Evaluation,
College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract: The lincomycin hydrochloride and spectinomycin sulfate suspension was injected into the neck muscle in 8 healthy pigs (5 mg·kg⁻¹ lincomycin, 10 mg·kg⁻¹ spectinomycin). The concentrations of lincomycin and spectinomycin in plasma were determined by HPLC with UV detection, respectively. The plasma concentration-time data were fit to a non-compartmental analysis based on statistical moment theory. The main pharmacokinetic parameters of lincomycin were as follows: $k_e = (0.21 \pm 0.01) \text{ h}^{-1}$; $t_{1/2\beta} = (3.38 \pm 0.09) \text{ h}$; $t_{\max} = (0.29 \pm 0.02) \text{ h}$; $C_{\max} = (5.15 \pm 0.18) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-10\text{h}} = (10.27 \pm 0.38) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; $\text{MRT} = (3.52 \pm 0.11) \text{ h}$; $\text{Cl}_B/F = (0.46 \pm 0.01) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; $V_Z/F = (2.26 \pm 0.12) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, whereas, those of spectinomycin were: $k_e = (0.43 \pm 0.01) \text{ h}^{-1}$; $t_{1/2\beta} = (1.64 \pm 0.06) \text{ h}$; $t_{\max} = (0.44 \pm 0.03) \text{ h}$; $C_{\max} = (20.05 \pm 0.70) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-10\text{h}} = (51.82 \pm 0.98) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; $\text{MRT} = (2.39 \pm 0.04) \text{ h}$; $\text{Cl}_B/F = (0.19 \pm 0.01) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; $V_Z/F = (0.46 \pm 0.02) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$. It was noted that both lincomycin hydrochloride and spectinomycin sulfate were rapidly absorbed and eliminated, however, the latter was more slowly absorbed but more rapidly eliminated after the intramuscular administration of lincomycin hydrochloride and spectinomycin sulfate suspension in pigs.

Key words: lincomycin hydrochloride and spectinomycin sulfate; suspension for injection; pharmacokinetics; swine

收稿日期: 2011-04-01

作者简介: 范惠敏(1985—), 女, 硕士研究生. 通信作者: 曾振灵(1963—), 男, 教授, E-mail: zlzeng@scau.edu.cn

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划重点项目(2006BAD31B06)

林可霉素和大观霉素按质量比 1:2 组成的复方制剂称林可-大观霉素,或称为利高霉素,两者联合使用具有协同作用,常用于防治猪腹泻、猪的支原体肺炎和败血支原体引起的鸡慢性呼吸道病等^[1]. 盐酸林可霉素-硫酸大观霉素治疗鸡、猪支原体和大肠埃希菌混合感染的疗效试验表明,两者联合用药对支原体有协同效应,同时对大肠埃希菌作用强,在治疗支原体、大肠埃希菌混合感染时,显效较快,能有效降低动物感染后的死亡率且无明显毒副作用^[2-3]. 林可-大观霉素除具有治疗作用外,还能促进猪、鸡生长及显著改善饲料报酬. 分阶段在肉仔鸡饮水中添加不同浓度的利高霉素可溶性粉,可有效降低饲料消耗量,使料质量比降低 5.39%^[4]. 迄今为止,我国农业部已批准生产使用盐酸大观霉素-盐酸林可霉素可溶性粉、盐酸林可霉素-硫酸大观霉素可溶性粉和盐酸林可霉素-硫酸大观霉素预混剂,关于两者临床上的联合应用国内外已有诸多报道. 然而,国内外对林可霉素-大观霉素复方制剂的药物动力学方面的评价却鲜有报道. 本试验通过研究盐酸林可霉素-硫酸大观霉素复方混悬注射液在猪体内的药动学特征,为其临床合理应用提供依据.

1 材料与方法

1.1 受试药物

盐酸林可霉素标准/对照品,纯度 87.9%,批号为 k0100708,中国兽医药品监察所. 大观霉素精制品,纯度 99.0%,批号 0260907,美国 Sigma 公司. 盐酸林可霉素-硫酸大观霉素混悬注射液,广东省兽药研制与安全评价重点实验室自制,每毫升混悬液含 100 mg 大观霉素和 50 mg 林可霉素.

1.2 动物

健康大白×长白二元杂交猪 8 头,体质量(20.5 ± 3.7) kg. 自由饮水和采食,饲喂不含任何抗菌药物的全价日粮,试验前 12 h 禁食.

1.3 给药及采样

每头猪按体质量 5 mg·kg⁻¹ 林可霉素和 10 mg·kg⁻¹ 大观霉素的剂量于颈部深部肌肉注射盐酸林可霉素-硫酸大观霉素混悬注射液,给药前及给药后 0.03、0.17、0.33、0.50、0.75、1、2、3、4、6、8、12、24 h,猪只仰卧保定,从前腔静脉采血,每次 5 mL,置于含肝素钠生理盐水的 7 mL 离心管中,轻轻混匀. 4 000 r/min 离心 10 min,取血浆于 -20 °C 冰箱中保存待测.

1.4 林可霉素的血药浓度测定方法

1.4.1 血浆样品预处理 准确量取血浆 0.5 mL,加

入 1 mL 乙腈,涡旋混匀 1 min,15 000 r/min 离心 5 min,转移上清液到 15 mL 离心管中,加入 50 μL 0.4 mol/L NaOH 溶液,涡旋混匀后加入 5 mL 乙酸乙酯,涡旋混匀,200 r/min 水平震荡 20 min 后,8 000 r/min 离心 10 min,转移下层至玻璃试管中,60 °C 氮气吹干. 最后用 0.5 mL 流动相定容,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,精密吸取 50 μL 进行 HPLC 分析.

1.4.2 色谱条件 高效液相色谱仪:Ultimate 3000 系列,美国 Dionex 公司. 紫外检测器,检测波长 204 nm. 色谱柱:Hyersil BDS C₁₈ (5 μm, 4.6 mm × 250 mm). 流动相为 V(甲醇):V(乙腈):V(pH 5.5 硼砂缓冲液) = 26:4:70.

1.4.3 标准曲线的制备 取 8 份 450 μL 空白血浆,分别加入不同质量浓度的林可霉素系列工作液各 50 μL,使血浆中林可霉素的质量浓度分别为 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0 μg·mL⁻¹,按照上述样品测定方法操作,以峰面积(S)对血药浓度[C(μg·mL⁻¹)]回归得标准曲线方程和相关系数.

1.4.4 回收率及变异系数的测定 取空白血浆 450 μL 于 15 支离心管中,分别添加 50 μL 不同质量浓度的林可霉素标准液,配制成 0.2、2.0、10.0 μg·mL⁻¹ 3 个质量浓度,每个质量浓度各重复 5 次,共做 3 个批次,按“1.4.1”方法操作. 同时还将 0.2、2.0、10.0 μg·mL⁻¹ 3 个质量浓度林可霉素标准液按“1.4.1”方法处理后,均进行 HPLC 分析. 将样品的药物峰面积与标准液进样的药物峰面积进行比较,计算出林可霉素的绝对回收率,换算出林可霉素批内、批间变异系数.

1.5 大观霉素的血药浓度测定方法

1.5.1 血浆样品预处理 准确量取血浆 0.1 mL,加入 0.4 mL 体积分数为 6% 三氟乙酸乙腈溶液,涡旋混匀,15 000 r/min 离心 5 min,取 0.25 mL 上清液转移至 2 mL 离心管中,加入 0.2 mL 2,4-二硝基苯肼(DNPH,配制成 5 mg/mL 的乙腈溶液),涡旋混匀,70 °C 恒温水浴 1 h,取出后冰浴 2 min,加入 30 μL 丙酮,混匀后 70 °C 水浴 10 min,冷却后 15 000 r/min 离心 5 min,精密吸取 50 μL 上清液进行 HPLC 分析.

1.5.2 色谱条件 高效液相色谱仪:Ultimate 3000 系列,美国 Dionex 公司. 紫外检测器,检测波长 415 nm. 色谱柱:Hyersil BDS C₁₈ (5 μm, 4.6 mm × 250 mm). 流动相为 V(水):V(乙腈):V(四氢呋喃) = 35:35:30.

1.5.3 标准曲线的制备 取 9 份 50 μL 空白血浆,分别加入不同浓度的大观霉素系列工作液各 50 μL,使血浆中大观霉素的质量浓度分别为 0.1、0.5、1.0、

2.0、5.0、10.0、20.0、50.0、100.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 按上述样品测定方法操作, 以峰面积 (S) 对血药浓度 [$C(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$] 回归得标准曲线方程和相关系数。

1.5.4 回收率及变异系数的测定 取空白血浆 50 μL 于 15 支离心管中, 分别添加 50 μL 不同质量浓度的大观霉素标准液, 配制成 0.5、5.0、50.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 3 个质量浓度, 每个质量浓度各重复 5 次, 共做 3 个批次, 按“1.5.1”方法操作。同时还将 0.5、5.0、50.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 3 个质量浓度大观霉素标准液按“1.5.1”方法处理后, 均进行 HPLC 分析。将样品的药物峰面积与标准液进样的药物峰面积进行比较, 计算出大观霉素的绝对回收率, 换算出大观霉素批内、批间变异系数。

1.6 药动学的药时数据处理方法

血药浓度-时间数据用 WinNonlin 6.1 药动学程序处理, 用统计矩分析方法计算出药动学参数。

2 结果与分析

2.1 色谱条件适用性

以 3 倍信噪比为检测限 (LOD) 和 10 倍信噪比为定量限 (LOQ), 在检测林可霉素色谱条件下, 血浆中林可霉素 LOD 为 0.05 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, LOQ 为 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 在检测大观霉素色谱条件下, 血浆中大观霉素 LOD 为 0.05 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, LOQ 为 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.2 标准曲线

2.2.1 林可霉素标准曲线与相关系数 以色谱峰面积 (S) 与相应血药浓度 (C) 回归得标准曲线方程为 $C = 2.1922 S + 0.0386$, 相关系数 $r = 0.9998$, 故本法在 0.1 ~ 20.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.2.2 大观霉素标准曲线与相关系数 以色谱峰面积 (S) 与相应血药浓度 (C) 回归得标准曲线方程为

$C = 1.8932 S - 0.0474$, 相关系数 $r = 0.9998$, 故本法在 0.1 ~ 100.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.3 回收率和变异系数

2.3.1 林可霉素的回收率和变异系数 在空白血浆中以 0.2、2.0、10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 添加林可霉素的绝对回收率在 69.1% ~ 94.9%, 批内变异系数在 2.0% ~ 8.6%, 批间变异系数在 0.8% ~ 5.1%。

2.3.2 大观霉素的回收率和变异系数 在空白血浆中以 0.5、5.0、50.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 添加大观霉素的绝对回收率在 84.4% ~ 95.5%, 批内变异系数在 1.5% ~ 6.5%, 批间变异系数在 2.5% ~ 5.7%。

2.4 色谱行为

在上述色谱条件下, 林可霉素的保留时间约为 9.7 min, 大观霉素的保留时间约为 11.4 min, 两者均与杂质分离良好。

2.5 血药浓度测定

8 头健康猪肌肉注射盐酸林可霉素-硫酸大观霉素混悬注射液后林可霉素及大观霉素的血药浓度-时间曲线见图 1, 药动学参数见表 1。

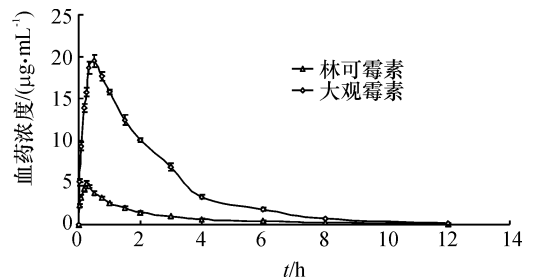


图 1 猪单次肌注盐酸林可霉素 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) - 硫酸大观霉素 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 混悬注射液后的药时曲线 ($n = 8$)

Fig. 1 The mean plasma concentration-time curves after a single injection of lincomycin hydrochloride ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and spectinomycin sulfate ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) compound suspension in swine ($n = 8$)

表 1 猪单次肌注盐酸林可霉素 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) - 硫酸大观霉素 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 混悬注射液的药动学参数 ($n = 8$)

Tab. 1 Pharmacokinetic parameters of lincomycin and spectinomycin after a single injection of lincomycin hydrochloride ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and spectinomycin sulfate ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) compound suspension in swine ($n = 8$)

药物	k_e/h^{-1}	$t_{1/2\beta}/h$	t_{max}/h	$C_{max}/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	$AUC_{0-LOQ}/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot h$)	MRT/h	$(Cl_B/F)/$ ($L \cdot h \cdot \text{kg}^{-1}$)	$(V_Z/F)/$ ($L \cdot \text{kg}^{-1}$)
林可霉素	0.21 ± 0.01	3.38 ± 0.09	0.29 ± 0.02	5.15 ± 0.18	10.27 ± 0.38	3.52 ± 0.11	0.46 ± 0.01	2.26 ± 0.12
大观霉素	0.43 ± 0.01	1.64 ± 0.06	0.44 ± 0.03	20.05 ± 0.70	51.82 ± 0.98	3.11 ± 0.51	0.19 ± 0.01	0.46 ± 0.02

3 讨论

3.1 林可霉素生物基质中的检测方法

目前林可霉素的检测主要有 LC-ESI/MS/MS^[5-6]、HPLC-APCI/MS/MS^[7]、HPLC-DAD^[8]、HPLC-

UV^[9]、HPLC-ECD^[10]、HPLC-ESI/MS/MS^[11] 及 ELISA^[12] 等方法。本试验采用 HPLC-UV 法检测, 血浆样品先用乙腈沉淀蛋白, 再用乙酸乙酯萃取杂质, 使大量干扰杂质被萃取到乙酸乙酯层。与上述方法相比, 本法操作简便, 线性关系良好, 回收率较高且

节约成本。

3.2 大观霉素生物基质中的检测方法

大观霉素检测主要有 HPLC 柱前或柱后衍生法、HPLC-ELSD 法、HPLC-ECD 法、GC 法、ELISA 检测法^[13],亦有报道用 LC-MS/MS 法^[14]。本试验参考 Basha 等^[15]报道的大观霉素在火鸡体内的药动学中的血浆前处理方法,采用 HPLC-UV 衍生化法检测,用体积分数为 6% 三氟乙酸乙腈溶液沉淀蛋白,取上清液加入 DNPH 水浴衍生,使 DNPH 与大观霉素生成苯腙化合物,在 415 nm 波长下进行检测。本法的定量限达 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,基本满足实际检测。

3.3 药动学特征

3.3.1 林可霉素在猪体内的药动学特征 猪肌注盐酸林可霉素-硫酸大观霉素混悬注射液 12 h 后,血药浓度接近检测限。药动学行为显示盐酸林可霉素的吸收迅速,达峰快,0.29 h 达峰浓度,比 EL-Sooud 等^[16]报道的按体质量 $20 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌肉注射盐酸林可霉素后山羊的达峰时间 0.53 h 快。消除半衰期为 3.38 h,比山羊(1.44 h)、牛(2~2.5 h)的长,比人(4.5 h)的短,与猪的(2.8 h)较接近^[17]。平均滞留时间 3.52 h,比山羊(1.19 h)长^[16]。由上述数据可知,肌注盐酸林可霉素-硫酸大观霉素混悬注射液后林可霉素在猪体内的消除相对缓慢,其原因可能为①动物种属间及个体差异的存在;②血药浓度的检测方法不同,本试验使用 HPLC 检测,山羊使用微生物法检测;③混悬制剂中的辅料有助于药物在体内进行缓慢释放,从而使两种药物起到一定程度的长效作用。

3.3.2 大观霉素在猪体内的药动学特征 猪肌注盐酸林可霉素-硫酸大观霉素混悬注射液后,达峰时间比林可霉素稍慢(0.44 h),比 Basha 等^[15]报道的按体质量 $50 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给火鸡肌注盐酸大观霉素后的达峰时间(0.25 h)长。消除半衰期为 1.64 h,与火鸡(1.65 h)、奶牛(1.52 h)、羊(1.62 h)接近^[15],按体质量 $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给猪肌注盐酸大观霉素后的消除半衰期约为 1 h^[18]。平均滞留时间 2.39 h 与火鸡(2.42 h)无明显差异^[15]。 Cl_B/F 为 $0.19 \text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,与鸡($0.22 \text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)接近^[19]。

3.3.3 林可霉素与大观霉素的药动学特征的比较

猪肌注盐酸林可霉素-硫酸大观霉素混悬注射液后,林可霉素在猪体内的消除半衰期与平均滞留时间均比大观霉素要长,这可能与林可霉素的血浆蛋白结合率高有关,羊为 43.7%~55.6%,人为 72%^[16],而大观霉素与血浆蛋白结合率低。

3.4 合理的用药方案

研究表明,盐酸林可霉素对金黄色葡萄球菌、链

球菌、沙门菌、大肠埃希菌均有显著的抑制作用,金黄色葡萄球菌、链球菌高度敏感,适宜治疗由两者引起的呼吸道疾病^[20]。大观霉素能有效治疗和预防由链球菌、丹毒丝状菌、金黄色葡萄球菌、巴氏杆菌、大肠埃希菌、沙门菌及支原体引起的畜禽疾病,尤其对支原体和大肠埃希菌混合感染效果显著^[21]。据报道,林可霉素单药对革兰阳性菌(产气荚膜梭菌、猪链球菌等)高度敏感,对革兰阴性菌(猪大肠埃希菌、猪沙门菌、绿脓杆菌)呈中度敏感,而大观霉素对革兰阴性菌的抑菌效果比林可霉素强^[22]。林可霉素和大观霉素两者联用对支原体的抑菌效果强于两单药。盐酸林可霉素和硫酸大观霉素复方对猪链球菌、猪丹毒丝状菌、猪金黄色葡萄球菌、无乳链球菌的 MIC 值在 $0.13/0.26 \sim 0.50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间,对猪巴氏杆菌、猪放线杆菌、猪胃肠炎沙门菌的 MIC 值为 $16/32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,对猪大肠埃希菌、猪沙门菌、绿脓杆菌 MIC 值为 $32/64 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[22]。针对本实验室研制的复方制剂的药动学特征及其对常见敏感病原菌的 MIC 数据,建议猪按体质量 $0.1 \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 深部肌肉注射本品,1 次/d,连用 3~5 d。

参考文献:

- [1] 章寿民,肖达,李龙瑞. 林可-壮观霉素合剂在兽医临床上的应用[J]. 中国兽医科技,1997,27(11): 37-38.
- [2] 罗永江,胡振英,郑继方,等. 盐酸林可霉素-硫酸大观霉素预混剂治疗鸡霉形体和大肠杆菌混合感染的疗效试验[J]. 甘肃畜牧兽医,2004,34(5): 8-9.
- [3] 罗超应,胡振英,张新国,等. 盐酸林可霉素-硫酸大观霉素预混剂治疗猪霉形体和猪大肠杆菌混合感染的临床试验[J]. 黑龙江畜牧兽医,2005(1): 45.
- [4] 丁爱萍,祖福武,丛树发,等. 利高霉素对肉仔鸡生产性能的影响研究[J]. 浙江畜牧兽医,1999,24(1): 6-8.
- [5] BOGIALLI S, DI CORCIA A, LAGANÀ A, et al. A simple and rapid confirmatory assay for analyzing antibiotic residues of the macrolide class and lincomycin in bovine milk and yoghurt: hot water extraction followed by liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2007, 21(2): 237-246.
- [6] SIN D W M, WONG Y C, IPB A C. Quantitative analysis of lincomycin in animal tissues and bovine milk by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2004,34(3): 651-659.
- [7] 潘爱华,姚骏骅,陈缦光,等. 液相色谱/质谱法检测血液中林可霉素[J]. 中山大学学报:自然科学版,2005,44(5): 46-48.

在肝微粒体中发现 25 种代谢产物,但是没有 Q31. 本试验条件下,仅在肾脏中发现很低浓度的 Q31,这与刘兆颖^[6]所说的代谢物 Q31 可能不在肝微粒体中产生相吻合. 据估计,产生 Q31 的代谢酶可能在肾脏中,也可能是肝脏、肾脏等几种组织几种酶共同作用的结果,这个问题还有待进一步的研究.

李剑勇等^[9]曾在喹烯酮残留消除研究中以肝组织为靶组织,喹烯酮原形药为残留标示物,认为喹烯酮在猪使用上无需休药期. 本研究中猪只按体质量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 多剂量给药后, Q4 的含量相对较高,给药后 6 h,在肝脏中达到最大浓度. 肌肉中 QCT 药时曲线下面积也相对较大,不同组织中其浓度也略高于 Q2. 比较 QCT 及其代谢物在几种组织中的消除半衰期可以发现肌肉组织中的半衰期相对较长,因 Q4 相关的理化性质、毒理学特征等目前尚不完全清楚,是以喹烯酮或是 Q2 或二者总量为残留标示物估算 QCT 的休药期,还需要进一步的研究. 从本研究结果看,在猪 QCT 残留靶组织选择应重点关注肝脏和肌肉组织.

参考文献:

- [1] 张书松,王春秀,高春生. 喹烯酮对早期断奶仔猪生长性能和腹泻的影响[J]. 河南农业科学,2007(9):112-113.
- [2] 王玉春,严相林,赵荣材,等. 新型添加剂喹烯酮的一般毒性研究:IV:亚急性毒性试验[J]. 中兽医医药杂志,1994(5):10-11.
- [3] 王玉春,赵荣材,严相林,等. 喹烯酮对小白鼠的致癌试验[J]. 中国兽医科技,1995,25(3):24-25.
- [4] 严相林,李金善,王玉春,等. 喹烯酮的 Ames 试验[J]. 中兽医医药杂志,1998(5):11-12.
- [5] 张伟,彭大鹏,黄玲利,等. 喹烯酮遗传毒性的研究[J]. 毒理学杂志,2007,21(4):335.
- [6] 刘兆颖. 喹恶咪类在大鼠、猪和鸡的比较代谢研究[D]. 武汉:华中农业大学,2009.
- [7] SHEN Jian-zhong, YANG Chun-yan, WU Cong-ming, et al. Identification of the major metabolites of quinocetone in swine urine using ultra-performance liquid chromatography/electrospray ionization quadruple time-of-flight tandem mass spectrometry[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2010,24:375-383.
- [8] 胡桂敏. 喹烯酮在鲤体内的药代动力学及残留研究[D]. 武汉:华中农业大学,2008.
- [9] 李剑勇,李金善,徐忠赞,等. 喹烯酮在猪组织中的残留研究[J]. 动物医学进展,2004,25(4):117-120.
- [10] 李剑勇,李金善,徐忠赞,等. 喹烯酮在猪、鸡体内的药代动力学研究[J]. 畜牧兽医学报,2002,34(1):94-97.
- [11] 李剑勇,周绪正,张继瑜,等. 喹烯酮在猪体内的代谢物研究[J]. 动物医学进展,2005,26(9):77-79.
- [12] 李剑勇,李金善,徐忠赞,等. 高效液相色谱仪检测猪组织器官喹烯酮残留方法的建立[J]. 动物医学进展,2004,33(8):48-50.
- [13] 张书松,王春秀,高春生. 喹烯酮对早期断奶仔猪生长性能和腹泻的影响[J]. 河南农业科学,2007(9):112-113.
- [14] 王玉春,严相林,赵荣材,等. 新型添加剂喹烯酮的一般毒性研究:IV:亚急性毒性试验[J]. 中兽医医药杂志,1994(5):10-11.
- [15] 王玉春,赵荣材,严相林,等. 喹烯酮对小白鼠的致癌试验[J]. 中国兽医科技,1995,25(3):24-25.
- [16] 严相林,李金善,王玉春,等. 喹烯酮的 Ames 试验[J]. 中兽医医药杂志,1998(5):11-12.
- [17] 张伟,彭大鹏,黄玲利,等. 喹烯酮遗传毒性的研究[J]. 毒理学杂志,2007,21(4):335.
- [18] 刘兆颖. 喹恶咪类在大鼠、猪和鸡的比较代谢研究[D]. 武汉:华中农业大学,2009.
- [19] SHEN Jian-zhong, YANG Chun-yan, WU Cong-ming, et al. Identification of the major metabolites of quinocetone in swine urine using ultra-performance liquid chromatography/electrospray ionization quadruple time-of-flight tandem mass spectrometry[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2010,24:375-383.
- [20] 胡桂敏. 喹烯酮在鲤体内的药代动力学及残留研究[D]. 武汉:华中农业大学,2008.
- [21] 李剑勇,李金善,徐忠赞,等. 喹烯酮在猪组织中的残留研究[J]. 动物医学进展,2004,25(4):117-120.
- [22] 李剑勇,李金善,徐忠赞,等. 喹烯酮在猪、鸡体内的药代动力学研究[J]. 畜牧兽医学报,2002,34(1):94-97.
- [23] 李剑勇,周绪正,张继瑜,等. 喹烯酮在猪体内的代谢物研究[J]. 动物医学进展,2005,26(9):77-79.
- [24] 李剑勇,李金善,徐忠赞,等. 高效液相色谱仪检测猪组织器官喹烯酮残留方法的建立[J]. 动物医学进展,2004,33(8):48-50.

【责任编辑 柴 焰】

(上接第 247 页)

- [8] 陈明,耿志明. 高效液相色谱法测定牛奶中林可霉素的残留量[J]. 食品科学,2008,28(12):572-574.
- [9] 赵明,曾明华,余林生,等. 高效液相色谱法检测蜂蜜中林可霉素残留的方法研究[J]. 蜜蜂杂志,2008,28(5):5-7.
- [10] CHIU M H, YANG H H, LIU C B, et al. Determination of lincomycin in urine and some foodstuffs by flow injection analysis coupled with liquid chromatography and electrochemical detection with a preanodized screen-printed carbon electrode[J]. Journal of Chromatography: B, 2009, 877(10):991-994.
- [11] 阮祥春,曾明华,赵明. HPLC-ESI-MS/MS 检测蜂蜜中林可霉素残留[J]. 安徽农业科学,2009,37(5):1889-1891.
- [12] 何方洋,万宇平,何丽霞,等. 酶联免疫吸附法检测鸡肉中林可霉素[J]. 湖北畜牧兽医,2010(3):7-9.
- [13] 黄海婵,裘娟萍. 大观霉素分析方法的研究进展[J]. 中国兽药杂志,2006,40(11):16-19.
- [14] 刘晓霞,丁利,张莹,等. 高效液相色谱-串联质谱法测定乳及乳制品中大观霉素药物残留[J]. 分析实验室,2010,29(8):48-51.
- [15] ABU-BASHA E A A, GEHRING R, ALBW'NEH S J. Pharmacokinetics and bioavailability of spectinomycin after i. v., i. m., s. c. and oral administration in broiler chickens[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2007, 30(2):139-144.
- [16] EL-SOOU K A, GOUDAH A, EL-ATY A M A. Lack of pharmacokinetic interaction between lincomycin and aspirin in healthy goats[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2004, 27(5):389-392.
- [17] NIELSEN P, GYRD-HANSEN N. Bioavailability of spiramycin and lincomycin after oral administration to fed and fasted pigs[J]. J Vet Pharmacol Ther, 1998,4(21):251-256.
- [18] RIVIERE J E, PAPICH M G. Veterinary Pharmacology and Therapeutics [M]. 9th eds. Birmingham: Blackwell Pub, 2009:963-975.
- [19] EL-SAYED M G, EL-AZIZ I, EL-KOMY A A, et al. Serum concentrations and tissue residues of spectinomycin in chickens [J]. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, 1995, 102:446-450.
- [20] 孙志良,黄兴国,毛学富,等. 盐酸林可霉素的体外抑菌及临床疗效研究[J]. 畜牧兽医杂志,2002,21(2):11-12.
- [21] 吴根福,吴雪昌,余斌,等. 大观霉素的研究进展及其在畜牧业中的应用[J]. 中国兽药杂志,2005,39(9):29-32.
- [22] 尚若锋,胡振英,罗永江,等. 盐酸林可霉素和硫酸大观霉素及其复方的体外抗菌试验[J]. 动物医学进展,2004,25(1):72-73.

【责任编辑 柴 焰】