

噻孢霉素钠在猪体内的代谢动力学分析

陈杖榴 卢光志 汪志勤 刘建新

(兽医药理研究室)

提 要

本研究对噻孢霉素钠在猪体内的代谢动力学特征进行了分析。7头猪平均体重41.86公斤,按每公斤体重静脉注射噻孢霉素钠15mg。采用HPLC方法测定血药浓度,流动相—甲醇:醋酸:0.005M磷酸氢二钾(25:0.2:74.8),流速5ml/min,紫外检测器波长254nm。用开放二室模型计算动力学参数, $T_{1/2\beta}$ 为10.88分钟;Vd为23.27ml/kg, Cl_B 为1.5289 ml/kg·min。本文还对不同测定方法所得的半衰期有较大差异作了讨论。

噻孢霉素(Cephalothin)是半合成的有广谱抗菌作用并能对抗青霉素酶的抗生素,它对大多数革兰氏阳性球菌和某些阴性细菌有效。兽医临床上噻孢霉素主要用于耐青霉素金葡菌和一些革兰氏阴性杆菌引起的严重感染,如呼吸道、尿路感染和败血症等^[1]。虽然噻孢霉素现已发展到第三代,但在我国目前临床应用的仍多是第一代产品,其中的噻孢霉素在乳牛、羊的药动学研究已有报道^[2],而在猪的代谢动力学研究国内外未见有报道,本研究目的是对噻孢霉素在猪体内的动力学特征进行分析,并为临床合理应用提供理论依据。

材 料 与 方 法

(一) 试验动物、药剂

本地杂种猪7头,其中公猪6头,母猪1头,体重33~51公斤,平均为41.86公斤。

供试药物、试剂:注射用噻孢霉素钠,上海第三制药厂产品(850512-2)。标准品由卫生部药品生物制品检定所提供(880702)。试剂:NaHPO₄、KH₂PO₄、HCl、甲醇、正戊醇和氯仿均为分析纯。

(二) 给药与血样收集

试验当天称重后,按剂量15mg/kg在耳静脉注射给药。药前取空白血样,药后分别在5、15、30、45、60、120、180分钟前腔静脉采血一次,每次10~15ml。待血凝后分离血清,并置于冰箱-20℃中保存,次日进行测定。

本文承冯淇辉教授审阅。本试验的高效液相测定得到第一军医大学翁甲丰、罗奕光同志的大力协助,在此一并致谢。

1986年6月21日收稿

(三) 样本处理

参考Brisson方法^[3]：即1. 取血清1 ml，加入0.4M HCl 0.5 ml，摇匀后加入氯仿—正戊醇7 ml (3 : 1 v/v)。2. 振荡25分钟后，离心 (3000转/分) 10分钟，取抽提液5 ml移入另一离心管中，加入磷酸盐缓冲液375 μl，在旋涡式混合器抽提10分钟。3. 离心 (3000转/分) 10分钟，取上清液200 μl作HPLC测定。

(四) 血清药物浓度测定及计算

在采用Brisson法中，对流动相的组成作了一些改变。HPLC是日本Waters产品，用反相RPS、10 μm、8 mm ID柱。流动相—甲醇：醋酸：0.005M KH₂PO₄缓冲液 (25 : 0.2 : 74.8)；流速：5 ml/分；检测：紫外检测仪254 nm，灵敏度0.05。计算以正常猪血清稀释药物0.625、1.25、2.5、5、10、20、40 μg/ml，制备标准曲线，r = 0.9997。

(五) 参数分析

将不同时间血样所得HPLC峰高以标准曲线回归计算得不同时间的血药浓度数据，用开放二室模型计算动力学参数。

回收率测定 将已知噻孢霉素钠分别溶于双蒸去离子水和血清，以上述同样方法处理后进行HPLC测定，用下式计算其回收率：

$$\frac{\text{血清稀释的样品峰高}}{\text{双蒸去离子水稀释的样品峰高}} \times 100\%$$

结 果

七头猪按每公斤体重静注15 mg噻孢霉素钠所得的血药浓度数据见表1。

表1 猪静注噻孢霉素钠15 mg/kg后的血药浓度 (μg/ml)

采血时间 (分钟)	5	15	30	45	60
实测值	57.57 ± 17.61	13.50 ± 5.67	4.02 ± 2.32	1.62 ± 1.55	0.70 ± 0.69
理论值	57.56 ± 17.61	13.74 ± 5.50	4.53 ± 2.46	1.74 ± 1.32	0.70 ± 0.67

以表1的实测值作药时曲线图 (图1)。可见5分钟到15分钟药物浓度下降迅速，30分钟后下降变慢，从曲线图可见猪静注本药后呈现二室模型的动力学过程。七头猪按二室模型计算的药时曲线参数如表2，由二室模型方程式计算的血药浓度理论值亦见表1。从表1可以看出实测值与理论值非常接近，其拟合曲线 (图1) 也相当吻合。

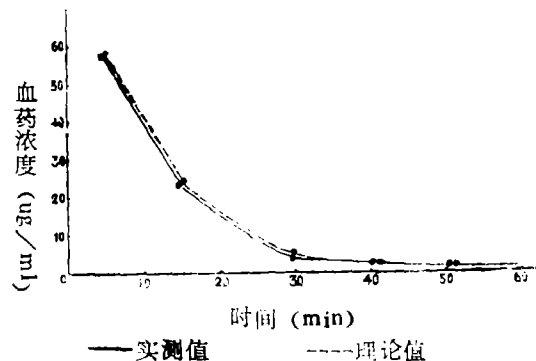


图1 噻孢霉素钠在猪静注15 mg/kg后的药时曲线

用血清和双蒸去离子水制备样品的回收率测定结果如(表3), 噻孢霉素在血清中的回收率平均为 $94.48 \pm 8.26\%$ 。

讨 论

噻孢霉素在家畜体内的代谢动力学研究, 国内外报道甚少。国外近年来已逐渐地把第三代产品用于兽医临床, 故第三代的Cefataxine、Cefaronide、Cefatriaxone、Cefazolin等动力学研究已陆续见诸杂志, 这几种药物在马、绵羊的半衰期是0.7~1.7小时之间。兽医大学曾对噻孢霉素在马体内的药代动力学进行研究, 半衰期为1.73小时。Mitchell Bush等研究噻孢霉素在小家禽的动力学, 半衰期为16~40分钟^[4], Powers等报道噻孢霉素在狗为42.3分钟, 在兔为15.0分钟, 在人为33.6分钟^[5]。本研究所得猪静注的半衰期为10.88分钟, 都比以上报道为短。究其原因, 可能与测定方法有关。本室曾用微生物方法进行测定(一头猪), 其半衰期为41.8分钟, 为HPLC法测定的4倍。李涛等用HPLC法测定噻孢霉素在马的半衰期为0.5小时, 而吴弋熙等用微生物法测定为1.73小时, 约3.5倍, 与本研究结果基本接近。因为噻孢霉素静注后能迅速地转化为脱乙酰噻孢霉素, 此代谢物仍有杀菌作用^{[2][4]}, 故微生物法测定时所得的半衰期实际是原形药物和代谢产物的半衰期, 并不是单纯原形药的半衰期。但以参数来推算多剂量给药方案, 在临床上却是合理的。因为不管是原形药物或代谢产物, 它们均可起到抗菌作用。

表2 猪静注噻孢霉素钠(15mg/kg)的药代动力学参数

动力学参数	参数单位	平均值±标准差 (n=7)
分布相初始浓度 (A)	μg/ml	202.52±119.46
消除相初始浓度 (B)	μg/ml	31.73±13.12
峰时血药浓度 (C _p)	μg/ml	234.24±117.00
分布速率常数 (α)	min ⁻¹	0.3328±0.1021
消除速率常数 (β)	min ⁻¹	0.0668±0.0157
中央室分布速率常数 (K ₁₂)	min ⁻¹	0.0789±0.0428
周边室分布速率常数 (K ₂₁)	min ⁻¹	0.1039±0.0339
分布半衰期 (T _{1/2α})	min	2.3539±1.0744
消除半衰期 (T _{1/2β})	min	10.8794±2.5699
药时曲线下面积 (AUC)	μg/ml·min	1060.86±366.66
表观分布容积 (V _d)	ml/kg	23.2704±5.9828
清除率 (Cl _B)	ml/kg·min	1.5289±0.4003

表3 回收率测定结果

药物浓度 (μg/ml)	40	20	10	5	2.5	1.25	0.625
血清稀释峰高 (mm)	315.00	157.50	82.50	41.50	18.00	9.00	4.80
去离子水稀释峰高 (mm)	320.00	153.75	82.50	42.00	21.50	11.00	5.00
回收率 (%)	98.44	102.60	100	98.81	83.72	81.82	96.00

本研究还做了回收率测定,回收率达94.48%,可以说本研究所用HPLC方法是可靠的。但也存在一个问题,由于试验前未估计此药半衰期这样短,故分布相采血样过少(二点),对数据的精确度会有影响。

本研究所得药代动力学参数可为临床合理用药提供依据。由于噻孢霉素类的抗菌浓度范围很广,由0.004~16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[4],所以本文没有推算多剂量给药方案,应用时可根据实际情况计算。有的推荐每天用药1~2次^[1],根据其半衰期,我们认为至少每天应二次以上。

参 考 文 献

- [1] 冯淇辉等编:《兽医临床药理学》,59,科学出版社,1983年。
- [2] Baggot, J. D., Distribution of Antimicrobial Agents in Normal and Diseased Animals, J. Am. Vet. Med. Assoc., 176 (10) 1980: 1985-1990.
- [3] Brisson, A. M. et al., Determination of Cephalosporins in Biological Material by Reversed-phase Liquid Column Chromatography, J. Chromatog., 223, 1981, 393-399.
- [4] Mitchell, Bush, et al., Pharmacokinetics of Cephalothin and Cephalexin in Selected Avian Species, Am. J. Vet. Res., 42 (6) 1981, 1014-1017.
- [5] Powers, T. R., et al., Pharmacotherapeutics of Newer Penicillins and Cephalosporins, J. Am. Vet. Med. Assoc., 176 (10) 1980, 1054-1060.
- [6] Ziv, G. et al., Pharmacokinetic Evaluation of Penicillin and Cephalosporins Derivatives in Serum and Milk of Lactating Cows and Ewes, 34 (12) 1973, 1561-1565.

PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF CEPHALOTHIN IN PIGS

Chen Zhangliu Lu Guangzhi Wang Zhioin Liu Jianxin

(Laborafory of Veterinary Pharmacology)

ABSTRACT

Pharmacokinetic characteristics of cephalothin sodium were analysed in 7 pigs with a single dose of 15mg/kg after administration intravenously. The blood samples before and after administration at various time interval were collected and the serum concentrations of drug were determined by high pressure liquid chromatography, in which the conditions were as follows: mobile phase-methanol: acetic acid: 0.005M KH_2PO_4 (25:0.2:74.8); flow rate-5ml/min; UV detector 254 nm. A two compartment model was used to describe the time course of drug concentration. The main parameters, $T_{1/2\beta}$, v_d and CL_β , were 10.88 min, 23.27ml/kg and 1.5289ml/kg. min, respectively. The recovery of cephalothin in the determination was $94.48 \pm 8.26\%$.