

喹乙醇在鸡体内的药物动力学 及组织浓度研究*

朱柱振 陈杖榴 冯淇辉
(华南农业大学)

摘 要

本文对24只健康石岐杂中鸡单剂量内服(30mg/kg)和静注(20mg/kg)喹乙醇作了药动学分析,对32只健康石岐杂中鸡单剂量内服喹乙醇(30mg/kg)作了组织浓度测定。用高效液相色谱法测定不同时间血浆和组织的药物浓度。喹乙醇静注给药后的血药浓度—时间数据用房室分析法,内服给药后的血药浓度—时间数据用统计矩理论非房室分析法处理。经计算所得的主要动力学参数如下,内服: $t_{1/2ka}$ $0.64 \pm 0.10h$, $t_{1/2ke}$ $1.25 \pm 0.06h$, AUC_p $68.84 \pm 3.12mg/L \cdot h$; 静注: $t_{1/2\alpha}$ $0.27 \pm 0.02h$, $t_{1/2\beta}$ $1.72 \pm 0.03h$, V_d $0.56 \pm 0.05L/kg$, CL_B $0.23 \pm 0.01L/kg/h$, AUC_{iv} $87.20 \pm 1.58mg/L \cdot h$ 。生物利用度F为 $52.99 \pm 2.32\%$ 。组织浓度测定结果表明,喹乙醇在肌肉、肝、肾、脾、肺的浓度较低,给药后24小时,这五种组织中喹乙醇的残留已低于检测限($0.2\mu g/g$)。喹乙醇在鸡体内的吸收、分布、消除均迅速。

关键词 喹乙醇, 鸡, 药物动力学, 组织浓度, 高效液相色谱法

喹乙醇是喹噁啉类衍生物,国内外广泛用作饲料添加剂,它同时具有广谱抗菌作用,禽巴氏杆菌等革兰氏阴性病原菌对喹乙醇高度敏感^[1,2],而且喹乙醇与四环素、氯霉素、氨基青霉素不产生交叉耐药性^[1]。因此,近年来国内广泛应用喹乙醇作为防治禽巴氏杆菌病的药物,取得了较好的疗效^[3-5]。但在临床应用中还存在一些问题,剂量、疗程很不一致,有的使用剂量过大,常发生中毒^[6-8]。为了较全面地了解喹乙醇在鸡体内的药动学特征,为临床确定合理的给药方案,提高疗效,减少副作用或毒性,以及为食品卫生等方面提供可靠的理论依据,本文对常用防治剂量(30mg/kg)的喹乙醇在鸡体内的药动学及组织浓度进行了研究。

材 料 和 方 法

一、药品和试剂 喹乙醇粉:广东京南兽药厂生产,含量98.47%,批号890603;喹乙醇标准品:中国兽药监察所提供,含量99.7%,批号881;甲醇、乙酸乙酯、磷酸二氢钾、硫酸铵、氢氧化钠均为分析纯,乙腈为化学纯。

二、动物 健康石岐杂中鸡56只,体重 $1.58 \pm 0.24kg$ 。24只用来进行药动学试验,另外32只用来进行内服给药后作组织浓度测定。

* 本文为广东省科委自然科学基金资助项目880199。

** 本文于1991年7月8日收到。

三、方法

(一) 给药: 药动学试验鸡按正交设计进行内服和静注给药, 内服和静注给药的间隔时间为十天。内服剂量是 30mg/kg, 将喹乙醇药粉装入胶囊中, 塞至舌根处, 让其自然咽下。静注给药的喹乙醇以乙醇、吐温-80助溶, 配成20%溶液, 剂量是 20mg/kg, 从采血对侧翅下静脉推注给药。组织浓度测定, 按 30mg/kg 的剂量内服给药。

(二) 采样: 1. 血样采取: 分离翅下静脉, 给药前采一次空白血, 内服给药后分别于 0.08、0.25、0.75、1、2、4、6、8、10、12小时; 静脉给药后分别于 0.08、0.17、0.25、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8、10小时采静脉血约 2ml, 用肝素抗凝, 分离血浆, 保存于 -20℃冰箱中。2. 组织样采取: 32只鸡随机平均分成八组, 每组雌雄各半, 分别于内服给药后 2、6、12、18、24、36、48、72小时剖杀。迅速取出肝、脾、肺、肾, 并剪取两侧胸大肌, 分别装于白色塑料袋中, 保存于 -20℃冰箱中。

(三) 样品中药物的提取: 取血浆 0.5ml (或组织匀浆 0.5g) 于 5ml 带盖试管中, 加入 0.5ml 1M KH_2PO_4 溶液, 混合均匀, (组织匀浆加等量饱和硫酸铵溶液去蛋白) 加入乙腈: 乙酸乙酯 (3:2, V/V) 混合液 3ml, 振荡20分钟后离心, 吸出上层有机相于另一离心管中, 余液按同样操作重复处理一次。合并有机相, 在 80~90℃砂浴上氮气流下吹干, 置 -20℃冰箱中保存待测。

(四) 样品中喹乙醇浓度的测定:

1. 标准曲线的制备及线性范围: 本试验先后建立了三批血浆样品中喹乙醇定量测定的标准曲线和一批组织样品中喹乙醇定量测定的标准曲线。标准曲线测定的结果表明, 喹乙醇的浓度在 0.2~4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}(\text{g})$ 时, 浓度与峰面积之间的相关系数为 0.9969, 因此, 本法的线性检测范围至少为 0.2~4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}(\text{g})$ 。

2. 样品中喹乙醇浓度的测定: 采用 HPLC 法测定喹乙醇的浓度^[1], 所用仪器为 Beckman 344 型 (美国)。HPLC 的条件: 色谱柱: Ultrasphere-ODS, 4.6×150. mm ID。流动相: 甲醇-水, (15:85, V/V)。流速: 1ml/min。紫外检测波长: 260nm。在此条件下, 喹乙醇在血浆和组织中的保留时间分别为 3.8、5.0min。检测限为 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。经 HPLC 分析获得不同时间喹乙醇峰面积, 按回归方程, 计算其浓度。

四、数据处理

采用 MCPKP 药物代谢动力学参数计算程序^[2], 在 IBM 电子计算机上处理静注给药后的血药浓度-时间数据, 算出有关药动学参数。内服给药后的试验数据由于用该程序无法进行良好拟合而用矩分析法进行处理。

经测定, 本方法喹乙醇的回收率为 72.28±1.53%, 批间变异系数为 10.25%, 批内变异系数为 3.77%。

结 果

一、喹乙醇在鸡血液中的药动学特征

24只鸡单剂量内服 30mg/kg 的喹乙醇后, 45分钟达到血药峰浓度。峰浓度均值为 32.09±0.72 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

24只鸡单剂量静注 20mg/kg 的喹乙醇后, 喹乙醇在鸡体内的药动学最佳数学模型为二

室开放模型。血浆药物浓度与时间的关系可用以下数学表达式描述:

$$C = 39.3542e^{-2.5074t} + 28.8083e^{-0.4055t}$$

喹乙醇在鸡体内的主要药动学参数见表 1; 内服和静注给药后药时曲线见图 1。

表 1 喹乙醇在鸡体内的主要药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of olaquinox after intravenous and oral administration in chickens (Mean±SD)

静 注 Intravenous (20mg/kg)			内 服 Oral (30mg/kg)		
名 称 Parameters	单 位 Units	参数值 ($\bar{X} \pm SD$) Values	名 称 Parameters	单 位 Units	参数值 ($\bar{X} \pm SD$) Values
α	h^{-1}	2.51 ± 0.14	MAT	h	0.92 ± 0.15
β	h^{-1}	0.40 ± 0.01	Ka	h^{-1}	1.11 ± 0.28
K_1	h^{-1}	0.83 ± 0.07	$t_{1/2Ka}$	h	0.64 ± 0.10
K_{21}	h^{-1}	1.31 ± 0.12	$t_{1/2Ke}$	h	1.25 ± 0.06
K_e	h^{-1}	0.78 ± 0.03	V _{ss}	L/kg	0.41 ± 0.02
$t_{1/2\alpha}$	h	0.27 ± 0.02	CL _B	L/kg/h	0.23 ± 0.01
$t_{1/2\beta}$	h	1.72 ± 0.03	AUC _{PO}	mg/L·h	68.84 ± 3.12
V _d	L/kg	0.56 ± 0.05	F	%	52.99 ± 2.32
CL _B	L/kg/h	0.23 ± 0.01			
AUC _{iv}	mg/L·h	87.20 ± 1.58			

二、喹乙醇单剂量内服的组织浓度

内服给药后24小时各种组织中喹乙醇浓度已低于检测限 ($0.2\mu\text{g/g}$)。各时间点实测值的平均值见表 2。

讨 论

一、喹乙醇在鸡体内的药理学特征

在本试验条件下, 喹乙醇内服的MAT、 $t_{1/2Ka}$ 、 K_a 分别为 $0.92 \pm 0.15\text{h}$ 、 $0.64 \pm 0.10\text{h}$ 、 $1.11 \pm 0.28\text{h}^{-1}$ 。这表明, 喹乙醇在鸡体内吸收迅速。静脉注射喹乙醇的分布半衰期为 $0.27 \pm 0.02\text{h}$, 可知喹乙醇进入体循环后迅速地分布到全身各组织。喹乙醇在鸡体内的表观分布容积为 0.56 ± 0.05 (L/kg), 表明该药主要分布于细胞外液, 也有部分分布于细胞内液。消除速率常数 (0.78 ± 0.03) 和消除半衰期 (1.72h) 说明喹乙醇在鸡体内消除迅速。内服给药 24 h 后几种主要组织中已不能测到。喹乙醇在鸡体内消除速度与鼠相似, 比猪快^[12], 比兔慢^[10]。本试验的生物利用度为 52.99 ± 2.32 (%) , 比大

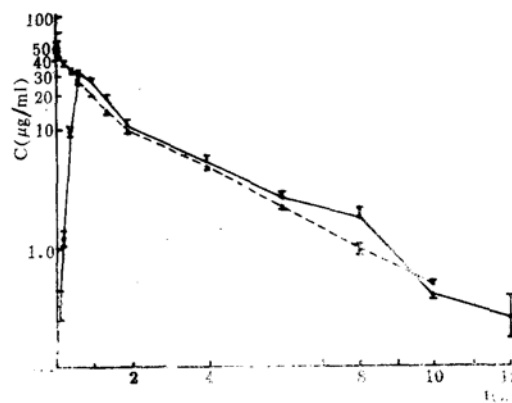


图 1 喹乙醇在鸡血中的药-时曲线。实线示内服给药, 虚线示静注给药

Fig.1 Semilogarithmic plot of mean plasma concentration of olaquinox vs time after intravenous and oral administration in chickens.

表2 鸡内服 30mg/kg 喹乙醇后组织药物浓度 ($\mu\text{g/g}$) ($n=4$)
 Table 2 Tissue concentrations ($\mu\text{g/g}$) of olaquinox after oral administration (30mg/kg) in chickens. ($n=4$)

时间 Tissues	肌肉 Muscle	肝脏 Liver	肾 Kidney	脾 Spleen	肺 Lung
2	0.74±0.08	0.92±0.07	0.92±0.10	0.48±0.04	0.81±0.08
6	2.61±0.17	1.24±0.14	1.52±0.13	0.69±0.07	1.06±0.11
12	0.69±0.10	0.76±0.09	0.53±0.08	0.46±0.07	ND
18	0.35±0.06	0.42±0.04	0.39±0.04	0.33±0.04	ND
24	ND	ND	ND	ND	ND

ND = No Detectable

表3 喹乙醇在几种动物体内的动力学参数比较
 Table 3 Comparison of pharmacokinetic parameters of olaquinox in various animals.

参数 Parameters	单位 Units	鸡* Chicken*	兔 ^[10] Rabbit	猪 Swine	鼠 Rat
Ka	h^{-1}	1.11±0.28	1.52±0.52	—	—
$t_{1/2Ka}$	h	0.64±0.10	0.50±0.15	—	—
β	h^{-1}	0.40±0.01	1.08±0.20	—	0.38—0.6 ^[12]
$t_{1/2\beta}$	h	1.72±0.03	0.66±0.13	3—4 ^[12]	1.2—1.8 ^[12]
T_{max}	h	0.75	1.24±0.21	3 ^[12]	0.50 ^[12]
F	%	52.99±2.32	—	约 100 ^[1]	>90 ^[1]

* 本试验结果 * Present test data 约 = Approximately

鼠、狗、猪低,其原因有待进一步研究。本试验结果表明,在常用防治剂量(30mg/kg)下,喹乙醇在鸡体内是以吸收、分布、消除均迅速为其药动学特征。

二、喹乙醇在鸡体内的组织浓度

在所采集样品的时间点时,喹乙醇在鸡肌肉,肝、肾、脾、肺中浓度较低,且低于最小抑菌浓度(3.8 $\mu\text{g/ml}$)。内服给药后24小时,组织中喹乙醇浓度已低于检测限(0.2 $\mu\text{g/g}$)。但这并不意味着喹乙醇浓度一直低于2.61 $\mu\text{g/g}$,有可能在某一段时间内浓度较高。根据喹乙醇在鸡体内的分布半衰期、消除半衰期以及组织浓度测定结果可以推测,这一过程可能发生在给药后2~6小时之间。

三、给药方案问题

喹乙醇具有广谱抗菌作用,特别是对革兰氏阴性菌有良好的杀菌力。许多临床治疗试验报道,喹乙醇以30mg/kg剂量一次内服即能有效治愈禽巴氏杆菌病。据夏式阶的报道,喹乙醇对禽巴氏杆菌的最小杀菌浓度为7.8 $\mu\text{g/ml}$,最小抑菌浓度为3.8 $\mu\text{g/ml}$ ^[2]。本试验喹乙醇在血中维持最小杀菌浓度时间仅为3.2小时,最小抑菌浓度时间为5小时。据钟毓珍等

的报道, 在用禽源多杀性巴氏杆菌攻毒前6小时或攻毒同时, 经口投服 30mg/kg 的喹乙醇可获得100%保护, 攻毒前12小时投服 30mg/kg 的喹乙醇则无保护作用^[4]。这与本试验基本一致。从本试验结果并结合钟毓珍等的报道, 可以推断, 以 30mg/kg 喹乙醇内服可作为禽巴氏杆菌病紧急预防和治疗的剂量。根据其半衰期短的特点和运用抗菌药物的一般原则, 治疗巴氏杆菌病以每天给药二次, 疗程两天为宜。最佳用药方案尚待进一步进行治疗试验确定。

参 考 文 献

- [1] 德国拜耳勒佛库森, 兽药部. 倍育诺技术简报. 1978.
- [2] 夏式阶等. 19种病原菌对喹乙醇的敏感性试验. 畜牧与兽医, 1985, 17(4):151~153.
- [3] 中国兽药监察所化药室. 喹乙醇对禽霍乱的疗效. 畜牧与兽医, 1984, 16(1):1~3.
- [4] 钟毓珍等. 应用喹乙醇治疗禽霍乱的试验报告. 中国畜禽传染病, 1987, 5:45~46.
- [5] 宋润民. 喹乙醇防治禽霍乱效果观察. 畜牧兽医杂志, 1987, 4:41~43.
- [6] 林宝智. 雏鸡喹乙醇中毒报告. 吉林畜牧兽医, 1987, 1:26.
- [7] 董漓波. 鸡群发生喹乙醇中毒的调查. 动物毒物学, 1988, 3(1):6~7.
- [8] 王淑姿. 一起肉鸡喹乙醇中毒事故. 畜牧与兽医, 1989, 21(2):91.
- [9] 夏文江等. MCPKP—药物动力学室分析的一种微机程序. 中国药理学报, 1988, 9(2):188~192.
- [10] 蒋永培等. 新饲料添加剂“喹乙醇”在兔体内代谢动力学研究. 畜牧兽医杂志, 1987, 3:8~9.
- [11] Tomoko Nagata, et al. Determination of olaquinox residues in swine tissues by liquid chromatography. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 1987, (4):706~707.
- [12] Kaemmer, K. et al. Studies with olaquinox. 3rd communication; blood level patterns in rats and pigs after oral ingestion, Vet. Med. Rev. 1982, (1):40~58.

STUDIES ON PHARMACOKINETICS AND TISSUE CONCENTRATION OF OLAQUINOX IN CHICKENS

Zhu Zhuzhen, Chen Zhangliu, Fung Qihui
(South China Agricultural University)

Abstract

Twenty four healthy adult chickens were used to study the pharmacokinetics of olaquinox by oral (30mg/kg) and intravenous (20mg/kg) administration. The tissue concentrations in muscle, liver, kidney, spleen and lung were studied after oral administration (30mg/kg) in 32 healthy adult chickens. The levels of olaquinox in plasma and tissues were determined by HPLC. The drug concentration-time data in plasma following single intravenous injection were analysed with MCPKP program and the blood drug concentration-time data after oral administration were analysed by noncompartment analysis based on statistic moment theory. Pharmacokinetic characteristics following single intravenous injection were described by a two-compartment open model. The

pharmacokinetic parameters of olaquinox in chickens are as follows: oral- $t_{1/2k}$ 0.64 ± 0.10 h, $t_{1/2\alpha}$ 1.25 ± 0.06 h, AUC_{po} 68.84 ± 3.12 mg/L·h; intravenous- $t_{1/2\alpha}$ 0.27 ± 0.02 h, $t_{1/2\beta}$ 1.72 ± 0.03 h, Vd 0.56 ± 0.05 L/kg, CL_B 0.23 ± 0.01 L/kg·h⁻¹, AUC_{iv} 87.20 ± 1.58 mg/L·h. F $52.99 \pm 2.32\%$. The concentrations of olaquinox in the five tissues were rather low and they were not detectable after 24 hours of administration, i. e., lower than the limit of detection. Among the five tissues, the concentration in muscle was the highest (2.61μg/g tissue). The absorption, distribution and elimination of plaquinox in chickens were very rapid at the dose used.

Key words Olaquinox, Chicken, Pharmacokinetics, Tissue concentration, HPLC

中国畜牧兽医学会禽病学分会 第六次学术研讨会召开

中国畜牧兽医学会禽病学分会第六次学术讨论会于1992年11月30日到12月4日在广州召开,出席大会的正式代表共528人、英国剑桥大学教授朱晓屏博士也应邀参加了这次会议。副理事长兼秘书长甘孟侯教授主持了开幕式。理事长郭玉璞教授致开幕词、名誉理事长胡璧研究员致词。

会议共征集了580多篇论文或摘要,是历次禽病学术讨论会论文数量最多的一次,充分反映了我国广大禽病工作者两年来为养禽业的顺利发展与禽病斗争的经验总结和丰硕成果。征集的论文中有关传染病的论文达461篇,约占80%,寄生虫病方面的29篇,营养代谢病、中毒病方面的39篇,其它52篇。病毒性传染病的研究仍为禽病研究中最活跃的领域,在这次提交大会的论文中,属于病毒性传染病的共332篇,其中鸡传染性法氏囊病的论文108篇,约占论文总数的近五分之一。其次是鸡新城疫、产蛋减少综合症、马立克氏病和传染性支气管炎等。细菌性传染病中大肠杆菌病的论文显著增多。寄生虫病以隐孢子虫病和球虫病为主。

会议期间从提交大会的论文中评选出优秀论文40篇。为论文作者颁发了荣誉证书。并从优秀论文中选出3篇推荐给世界禽病学会。

会议期间经理事会通过增补了五位理事,还举办了新产品信息发布会和产品展览会。

(本刊编辑部摘)